

食管早期肿瘤内镜黏膜下剥离术研究进展

Research Progress in Endoscopic Submucosal Dissection for Early Esophageal Malignancies

WANG Shi, ZHU Shu-wen

王 实, 朱舒文

(浙江省肿瘤医院, 浙江省胸部肿瘤诊治技术重点实验室, 浙江 杭州 310022)

摘 要:食管癌的早期诊治影响患者的临床疗效和预后及生活质量。内镜黏膜下剥离术(ESD)对于早期食管肿瘤是一个经济有效且微创的治疗方法。全文收集国内外近年来有关文献,并就食管早期肿瘤 ESD 治疗的适应证、禁忌证、所用器械、治疗经过及注意事项、术后处理、并发症及病灶复发等作一综述。

主题词:食管肿瘤;内镜黏膜下剥离术;适应证;并发症

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2012)09-0704-04

随着消化道内镜检查的广泛开展和相应技术的发展,内镜诊治水平有了显著的提高,越来越多的消化道早期肿瘤被发现。食管早期肿瘤的诊断及早期干预治疗成为临床医生和患者共同追求的目标。而内镜下治疗食管早期平坦型病变,满足了患者及其家属对于生活质量的要求,逐步取代了传统的经胸食管切除术^[1]。从 20 世纪 80 年代起出现内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)切除小片早期食管黏膜内鳞状细胞癌(SCC),由于它相比于传统食管切除术具有更高的安全性及相似成功率而被广泛使用^[2]。然而,EMR 的发展因技术局限而受阻。据报道,EMR 只适用于直径小于 20mm 的病灶整块切除,所以大约有一半以上的患者不适合 EMR 治疗^[3]。有学者对于 EMR 术后进行随访发现,大约 26% 病例 EMR 术后可能出现局部病灶复发^[4-12]。1996 年日本首次提出内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)。ESD 相较于 EMR 可以达到病灶的整块切除而不受限于病灶的大小^[13]。ESD 带给我们一个有效和安全的方法来治疗食管鳞状细胞肿瘤^[8,14]。

1 食管 ESD 适应证

由于与 EMR 相比,ESD 可以实现较大病变的

通讯作者:朱舒文,住院医师,学士;浙江省肿瘤医院内镜中心,浙江省杭州市半山桥广济路 38 号(310022);E-mail:su-sanzhu0307@163.com。

收稿日期:2012-05-14; **修回日期:**2012-07-09

一次性大块剥离,所以在理论上对于没有淋巴结转移的浅表消化道病变都可以进行 ESD 治疗。食管 ESD 的治疗现今主要适用于以下病变治疗:①早期食管癌:日本学者研究认为,食管上皮内癌和侵入到黏膜固有层的肿瘤几乎没有淋巴结转移的风险。在侵入至黏膜肌层的肿瘤中,这种淋巴结转移的风险会在 0~10% 范围内。当肿瘤细胞侵入至黏膜下层时,这种转移的风险会增至 50%~55%。但十分有趣的是在肿瘤侵入至黏膜肌层/黏膜下层 1 的病灶中,如果该切除的病灶中没有找到微淋巴管及脉管浸润,那么就不会发生淋巴结转移^[15-17]。所以日本人相信,内镜治疗对于低淋巴转移风险的食管黏膜鳞状细胞癌是安全 and 有效的^[18,19]。Satoshi 等^[2]通过大量外科切除术所取得的组织学病理进行研究表明:高级别上皮内瘤变(HGINs)、没有侵袭性的原位癌(SCCs)和限于黏膜固有层的 SCCs 并且没有脉管浸润和淋巴结或远处转移者,在具有可操作性的前提下,患者使用 ESD 治疗是安全可靠的。对于黏膜肌层或黏膜下层 1 病变表面直径不超过 2.5cm 者,没有脉管浸润,没有淋巴结侵犯或远处转移者,在与患者进行充分沟通后可考虑内镜下切除治疗,根据术后病理类型或在病灶中发现微淋巴和脉管浸润,必要时可追加外科食管切除手术+淋巴结清扫或食管放疗。②食管癌前病变:如食管糜烂,<2cm 者采用 EMR 切除,>2cm 者推荐 ESD 治疗,一次完整切除病变。其中对于 Barrett 食管:伴有不典型增生和癌前病变的 Barrett 食管,ESD 可完成大块切除病灶。

③食管良性肿瘤:包括食管息肉、食管平滑肌瘤、食管乳头状瘤、食管囊肿、增生明显的食管白斑等。来源于黏膜肌层的肿瘤可用ESD完整切除。对于治疗来源于固有肌层的肿瘤,Shi等^[20]认为肿块直径应<3.0cm,因为由于食管管腔操作空间的限制,当直径过大时,随之发生的穿孔率将大大增加。具体操作先用ESD方法切除病灶的黏膜层和黏膜下层,再完整剥离固有肌层的肿块,这样可以避免直接ESD治疗中造成的穿孔,这种新技术称为内镜黏膜下挖掘术(endoscopic submucosal excavation,ESE)。

2 食管ESD禁忌证

由于ESD手术时间长,清醒状态下患者难以耐受,一般在气管插管和静脉麻醉下进行,心肺功能不能耐受麻醉者不能进行ESD手术。心脏、大血管手术后服用抗凝剂、血液病、凝血功能障碍者,在凝血功能未得到纠正前严禁ESD治疗。此外,病变基底部(黏膜下层)注射盐水后局部无明显隆起,提示病变基底部的黏膜下层与肌层之间有粘连,肿瘤可能浸润到肌层,为ESD禁忌^[21]。

3 操作工具器械

采用Olympus GIF-Q260电子胃镜,NM_4L-1注射针,FD-1U-1热活检钳,KD-10Q-1针形切开刀、KD-610L IT刀、KD-620LR Hook刀,HX-610.90和HX-600-135金属止血夹,ER BEICC-200高频电切装置和APC300氩离子凝固器。ESD治疗过程中胃镜头端附加透明帽。目前常用的IT刀:1994年Takekoshi^[22]发明顶端带有陶瓷绝缘头的新型电刀(IT刀),使得黏膜切开更安全,从而使得胃肠道黏膜能够一次性完整切除,开始了ESD时代。IT刀头的陶瓷起绝缘作用,极大地减少了电刀在操作过程中发生的穿孔风险。HOOK刀的钥匙型末端用于切开纤维化明显的病变,HOOK刀和Flex刀常用于黏膜下层和肌层的分离及病灶范围的标记。透明帽常起到保护镜头,推开已剥的病灶,更加充分暴露黏膜下层的作用。医师可以根据自己的喜好选择不同的刀进行切开和剥离,使得手术过程更加顺利、安全^[23]。此外,一种新型的器械GSF(grasping-type scissor for-

ceps),也可用于食管ESD治疗,它主要可以抓起靶组织,并且进行高频电切割^[24]。

4 ESD治疗经过及注意事项

对于内镜发现的食管表浅平坦病变分别进行卢戈液染色和EUS检查,确定病变范围和深度,对病变黏膜下注射后抬举良好、深度未超越黏膜下层者进行治疗:①标记:染色确定病变范围或用NBI观察下明确病变范围后于病灶边缘3~5mm进行电凝标记。②黏膜下注射:于病灶边缘标记点外侧进行多点黏膜下注射,直至病灶明显抬起。需注意的是,注射针头不宜过长,以免注射液体至腔外,造成纵隔炎症。黏膜下注射液对于ESD顺利操作十分重要,以下将几种注射液进行介绍:(1)传统注射液为生理盐水加入肾上腺素和靛胭脂的混和液,0.0005%肾上腺素能使局部血管收缩以减少出血,靛胭脂可使术者更容易分辨剥离范围,减少穿孔可能,但是生理盐水为等渗溶液,维持抬举时间比较短,需多次注射。(2)高渗盐水或高渗葡萄糖,高渗溶液黏膜下注射维持时间较理想,但可能会对黏膜及组织造成损伤,其安全性犹未可知。(3)透明质酸钠,日本已经使用广泛,是一种高分子黏性物质,在黏膜下保留时间较长,保证黏膜层持续抬高^[21,25]。又由于是等渗溶液,对组织无损伤,临床上使用无抗原性、无毒,与肾上腺素合用,既可维持局部抬举时间,又可有效控制出血。(4)甘油果糖,是一种高渗溶液,可维持理想的高度和抬举时间,但其高渗性是否会损伤组织还无相关报道。(5)纤维蛋白原,其特点是黏性高,维持时间长并且由于本身就是一种凝血因子,对于微小血管有止血作用,能维持视野清晰,保证ESD顺利完成^[21]。③切开病变外侧缘黏膜:应用针形切开刀、HOOK刀或IT刀沿病灶边缘标记点外缘切开病变周围正常黏膜。黏膜预切开时要深至黏膜下层,否则操作过程中较易造成出血。④剥离病变:ESD最重要的操作过程是剥离,应用IT刀、HOOK刀及Flex刀于病灶下方对黏膜下层进行剥离。剥离过程中多次黏膜下注射,保持病变与肌层分离。边剥离边止血在食管内显得十分重要,在剥离过程中,保持创面视野清晰,及时止血,在电凝止血时要警惕电灼穿孔。⑤创面处理:切除病灶后对于创面可见的小血管,应用

氩离子血浆凝固术(APC)凝固治疗,完成剥离后常规应用金属止血夹缝合大部分创面,可大大缩短住院时间,减少术后出血发生^[26]。由于食管食管壁的固有肌层外没有浆膜层,比胃壁薄;脊椎、气管及主动脉的外压性生理改变;心脏的跳动及呼吸运动^[21];再加上食管管腔狭小的空间,都增加了腔内的操作难度。

5 ESD 治疗后处理

食管 ESD 术后第 1~2d 禁食,常规予补液、抑酸、止血等对症支持治疗,观察有无头颈部位皮下气肿。必要时胸部 X 线检查了解有无纵隔气肿和气胸;胃肠减压观察有无创面出血。此后可从进食流质开始可逐步恢复饮食。术后 1、2、6、12 个月复查胃镜,观察创面愈合情况,病变有无残留和复发。

6 关于 ESD 并发症和病灶复发

①出血:在 ESD 术中出血很普遍,一般可经电凝或 APC 止血;而 ESD 术后出血发生在 12~24h 之内,大部分可通过内镜下止血但不排除外科手术止血。一项日本进行的随机研究发现,对于剥离后可能发生的出血并发症,最重要因素是在术中发生出血情况^[27,28],所以术中及时止血与术后仔细处理暴露血管及最后钛夹封闭创面十分必要。②穿孔:由于食管壁非常薄,相比于消化道其他位置,食管 ESD 治疗更容易出现穿孔^[20]。对于术中出现的穿孔,必须立即吸净胃腔和食管腔内气体和液体,在监控皮下气肿和氧饱和度的情况下尽可能在短时间内切除并回收病变,当穿孔较大时不建议使用金属夹封闭穿孔,因为这样反而会增加纵隔气肿的恶性程度。此外,由于 ESD 操作时间较长,消化道内积聚大量气体,气压较高,有时较小的肌层裂伤也会造成穿孔。因此 ESD 过程中必须时刻注意抽吸消化道腔内气体,随时观察颈部有无气肿和捻发感。术后应与胸外科医师密切合作,予以禁食、胃肠减压,静脉使用抗生素预防纵隔和胸腔感染。X 线检查了解纵隔气肿和胸腔积气积液情况,必要时于第 4、5 肋间腋中线置管(颈静脉穿刺管)引流气体和液体。保守治疗一般均能成功,气肿一般 2~3d 后很快减退^[21]。③食管狭

窄:Mizuta 等^[29]认为在较大周径剥除黏膜后,最常出现的并发症就是食管狭窄。病灶的大小周径、位置和侵犯黏膜层的深度成为其发生的主要因素。尽管 ESD 可以完整地剥离食管整块病灶,但是当剥离的病灶大于食管 1/2 周径时,随之带来的是 ESD 术后食管狭窄的高风险。④病灶复发:在一项 ESD 和 EMR 的大型回顾性对比研究中发现,如将大片黏膜连肿瘤成功切除,ESD 术后肿瘤局部复发率较低。如在切除后的标本中发现肿瘤侵入切除的边缘,可再用 ESD 方法尝试切除,Oka^[30]及 Yokoi 等^[31]亦在报告中显示“ESD 也能有效地治疗 EMR 后的局部复发。但如在 ESD 后发现癌症已侵入黏膜下层,即应用根治手术来清除残余局部癌组织和淋巴结”。关于 ESD 后是否要追加放疗的问题,理论上癌细胞侵犯黏膜下层就有潜在转移可能,可追加放疗。

7 总结与展望

长期以来,食管癌的治疗主要依赖于外科切除及放疗,由于其具有较高的并发症及死亡率,或者是不乐观的术后生活质量,使得医患双方对于食管癌的治疗都并不十分满意。随着内镜检查的普及和内镜设备的更新,使得食管癌能够更多地被早发现与早治疗。作为治疗食管早期癌和癌前病变的标准治疗之一^[32],ESD 不仅能完整切除较大的病灶,还能避免传统的经胸食管癌切除术所带来的风险和并发症。相信随着内镜相应的治疗器械及操作技术的发展和提高,定能满足人们对日益提高的生活质量的要求。ESD 相较与 EMR,两者均可作为切除食管早期肿瘤的微创治疗手段,但是 ESD 具有完整切除病变,不残留病灶和病理可评估性高等优点。今后,ESD 在食管早期肿瘤治疗方面能为患者带来更大的益处。

参考文献:

- [1] Marc G, Lopes CV. Endoscopic resection of superficial gastrointestinal tumors[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(29): 4600-4606.
- [2] Ono S, Fujishiro M, Nimi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 70(5): 860-866.
- [3] Pech O, May A, Gossner L, et al. Curative endoscopic

- therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia [J]. *Endoscopy*, 2007, 39(1):30-35.
- [4] Ciocirlan M, Lapalus MG, Hervieu V, et al. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus[J]. *Endoscopy*, 2007, 39(1):24-29.
 - [5] Pech O, Gossner L, May A, et al. Endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinomas: western experience[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(7):1226-1232.
 - [6] Higuchi K, Tanabe S, Koizumi W, et al. Expansion of the indications for endoscopic mucosal resection in patients with superficial esophageal carcinoma[J]. *Endoscopy*, 2007, 39(1):36-40.
 - [7] Tajima Y, Nakanishi Y, Ochiai A, et al. Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 240 surgically resected tumors [J]. *Cancer*, 2000, 88(6):1285-1293.
 - [8] Ishihara R, Iishi H, Uedo N, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68(6):1066-1072.
 - [9] Pech O, May A, Gossner L, et al. Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia [J]. *Endoscopy*, 2007, 39(1):30-35.
 - [10] Katada C, Muto M, Manabe T, et al. Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR[J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 61(2):219-225.
 - [11] Esaki M, Matsumoto T, Hirakawa K, et al. Risk factors for local recurrence of superficial esophageal cancer after treatment by endoscopic mucosal resection[J]. *Endoscopy*, 2007, 39(1):41-45.
 - [12] Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y, et al. Local recurrence of large squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(6):799-804.
 - [13] Repici A, Hassan C, Carlino A, et al. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective western series[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(4):715-721.
 - [14] Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima S, et al. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms[J]. *Dig Endosc*, 2009, 21(2):109-115.
 - [15] Tajima Y, Nakanishi Y, Ochiai A, et al. Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 240 surgically resected tumors[J]. *Cancer*, 2000, 88(6):1285-1293.
 - [16] Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(3):475-480.
 - [17] Araki K, Ohno S, Egashira A, et al. Pathological features of superficial esophageal squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis[J]. *Cancer*, 2002, 94(2):570-575.
 - [18] Satoh T, Sakata Y. On the path to standardizing esophageal cancer treatment in Japan [J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2009, 3(2):77-79.
 - [19] Ono S, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4(5):162-166.
 - [20] Shi Q, Zhong YS, Yao LQ, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(6):1194-1200.
 - [21] 姚礼庆, 周平红. 内镜黏膜下剥离术[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2009. 122-123.
 - [22] Takekoshi T, Baba Y, Ota H, et al. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of analysis of 308 cases[J]. *Endoscopy*, 1994, 26(4):352-358.
 - [23] 令狐恩强, 秦治初. 内镜下黏膜切除及黏膜剥离术的治疗进展[J]. *临床内科杂志*, 2010, 27(2):77-79.
 - [24] Honda K, Akiho H. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2012, 3(2):44-50.
 - [25] Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, et al. Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high molecular weight hyaluronic acid, glycerin and sugar [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63(2):243-249.
 - [26] Ishii N, Horiki N, Itoh T, et al. Endoscopic submucosal dissection with a combination of small-caliber-tip transparent hood and flex knife is a safe and effective treatment for superficial esophageal neoplasias [J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(2):335-342.
 - [27] Yamaguchi Y, Katsumi N, Tauchi M, et al. A prospective randomized trial of either famotidine or omeprazole for the prevention of bleeding after endoscopic mucosal resection and the healing of endoscopic mucosal resection-induced ulceration[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(Suppl 2):111-115.
 - [28] Okano A, Hajiro K, Takakuwa H, et al. Predictors of bleeding after endoscopic mucosal resection of gastric tumors [J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(6):687-690.
 - [29] Mizuta H, Nishimori I, Kuratani Y, et al. Predictive factors for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2009, 22(7):626-631.
 - [30] Oka S, Tanaka S, Kaneko I, et al. Advantage of endoscopic submucosal dissection in comparison to endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 64(6):877-883.
 - [31] Yokoi C, Gotoda T, Hamanaka H, et al. Endoscopic submucosal dissection allows curative resection of locally recurrent early gastric cancer after prior endoscopic mucosal resection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 64(2):212-218.
 - [32] 毛伟敏, 刘冠. 食管癌治疗的热点[J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(1):1-5.