

ESMTD 对早期食管癌患者并发症及复发的影响

李云¹, 刘超¹, 刘琳², 夏秀丽¹, 徐超¹, 闫玲新¹

1. 邯郸市中心医院消化内科一病区, 河北 邯郸 056001;

2. 邯郸市中心医院消化内科二病区, 河北 邯郸 056001

【摘要】 目的 探讨内镜下多隧道粘膜剥离术(endoscopic multi-tunnel mucosal dissection, ESMTD)对早期食管癌患者并发症及复发的影响。**方法** 选取2016年1月至2018年1月本院早期食管癌患者100例,依据随机数字表分为ESMTD组和内镜下黏膜剥离术(endoscopic mucosal dissection, ESD)组,每组50例,ESMTD组给予ESMTD治疗,ESD组给予ESD治疗,比较两组肿瘤标志物[鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCAG)、转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)]及手术、并发症、复发情况。**结果** ESMTD组和ESD组术后SCCAG、TGF- α 明显低于术前,ESMTD组术后SCCAG、TGF- α 明显低于ESD组,差异有统计学意义($P < 0.05$);ESMTD组切除标本面积、切除速度、整块切除率、根治性切除率明显高于ESD组,ESMTD组术中出血量、手术时间、住院时间、并发症率明显低于ESD组,差异有统计学意义($P < 0.05$),ESMTD组复发率低于ESD组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** ESMTD可有效降低早期食管癌患者手术创伤及SCCAG、TGF- α 水平,有利于减少并发症及促进康复,且复发少,值得临床推广。

【关键词】 内镜下多隧道粘膜剥离术; 内镜下黏膜剥离术; 早期食管癌; 并发症; 复发

Effect of ESMTD on complications and recurrence of early esophageal cancer

LI Yun¹, LIU Chao¹, LIU Lin², XIA Xiu-li¹, XU Chao¹, YAN Lin-Xin¹

1. First Ward of Gastroenterology Department, Handan Central Hospital, Handan 056001, China

2. Second Ward of Gastroenterology Department, Handan Central Hospital, Handan 056001, China

【Abstract】 Objective To discuss the effect of endoscopic multi-tunnel mucosal dissection (ESMTD) on complications and recurrence of early esophageal cancer. **Methods** 100 patients with early esophageal cancer in our hospital from January 2016 to January 2018 were selected, they were divided into ESMTD group and endoscopic mucosal dissection (ESD) group according to the random number table, 50 cases in each group. The ESMTD group was treated with ESMTD, the ESD group was treated with ESD, the tumor markers [squamous cell carcinoma antigen (SCCAG), transforming growth factor- α (TGF- α)], operation, complications and recurrence were compared between the two groups. **Results** The SCCAG, TGF- α in ESMTD group and ESD group after operation were significantly lower than those in before operation, the SCCAG, TGF- α in ESMTD group after operation were significantly lower than those in ESD group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The area of excised specimens, the speed of excision, the rate of total excision and the rate of radical excision in ESMTD group were significantly higher than those in ESD group, and the intraoperative bleeding volume, operation time, hospitalization time and complication rate in ESMTD group were significantly lower than those in ESD group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the recurrence rate in ESMTD group was lower than that in ESD group, but there was no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusions** ESMTD can effectively reduce the surgical trauma and the SCCAG, TGF- α , TSGF levels in patients with early esophageal cancer, which is conducive to reducing complications and promoting rehabilitation, with less recurrence., it's worth for further clinical promotion.

【Key words】 Endoscopic multi-tunnel mucosal dissection; Endoscopic mucosal dissection; Early esophageal cancer; Complications; Recurrence

近年来,随着内镜诊断技术的不断进步,食管癌的早期筛查检出率显著提高,患者及早治疗的疗效好、预后佳,因此如何有效治疗早期食管癌是人们关注的热点^[1]。而外科手术是食管癌主要的治疗方法,其中内镜下黏膜剥离术(endoscopic mucosal dissection, ESD)是临床上常用的微创术式,具有操作简单、创伤小、并发症少等特点,但其对癌灶根治性切除及复发预防的疗效尚存在争议^[2]。而内镜下多隧道黏膜剥离术(endoscopic multi-tunnel mucosal dissection, ESMTD)是一种新型的微创内镜手术,通过建立多隧道可有效地切除病灶组织,但其临床应用报道较少,其疗效及安全性尚未明确^[3]。此外,鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCAG)、转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)是临床常见的肿瘤标志物,在食管癌发生发展中具有重要的作用,可反映食管癌细胞增殖及侵袭情况^[4-5]。对此,本研究通过给予早期食管癌患者ESMTD治疗,探讨其对患者并发症及复发的影响,为临床更好地治疗该病提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2018年1月本院早期食管癌患者100例,依据随机数字表分为ESMTD组和ESD组,每组50例。纳入标准:①病理学检查为食管癌;②年龄>18岁、无精神病史;③非危重病患者Karnofsky(KPS)评分>60分,预计生存期>6个月,经超声内镜,胸部上腹部增

强CT证实,TNM分期为早期食管癌,未见淋巴结转移,病理证实为鳞癌^[6];④签署知情同意书;排除标准:①术前3个月有抗感染、免疫、抗炎、放疗等治疗史;②有ESMTD或ESD禁忌证;③有心、肝、肾等严重性疾病;④妊娠期、哺乳期女性。本研究经伦理委员会审批通过,ESMTD组和ESD组性别、TNM分期、食管段、年龄、体质量指数、癌灶直径比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 方法 ESMTD组和ESD组均由一名固定的资深内镜专家完成,①术前准备,两组给予常规检查(普通胃镜、病理活检、卢戈液染色等)明确病情(位置、大小、形态、浸润深度等)、取仰卧位、消毒铺巾、开放静脉、监测生命体征、全麻、气管插管等准备。②手术操作,ESMTD组给予ESMTD治疗,即Olympus GIF-XQ260J内镜、UM-3R超声探头(频率20MHz)辅助下标记肛侧和口侧(见图1A),以NM-200L-0421注射针行肛侧黏膜下注射1:100 000肾上腺素玻璃酸钠美兰生理盐水溶液并自黏膜至黏膜下行环周切开,再行口侧黏膜下注射并自黏膜至黏膜下间断切开以形成隧道开口(见图1B),根据病变宽度行肛侧黏膜下环周切开并以此作为隧道终点,以Kd-620LR型Hook刀、Kd-611L型IT刀建立2-3个宽度约1.5-2.0 cm的隧道至肛侧环周切口,透明帽辅助下切开隧道间隔、移除口侧隧道间相连的黏膜、从隧道内部由口侧向肛侧交替同步切开(见图1C)后,以ERBE-200高频电切装置依据食管癌灶位置、大小、形态、浸润深度等尽可能地完整切除癌灶并取出(见图1D),

表1 两组一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	TNM分期(I/IIa)	食管段(上/中下)	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	癌灶直径(cm)
ESD组	50	28/22	26/24	6/28/16	53.71±6.58	23.62±2.78	1.67±0.61
ESMTD组	50	32/18	24/26	8/24/18	54.19±6.61	23.31±2.74	1.79±0.63
χ^2/t		0.667	0.160	0.832	0.364	0.562	0.962
P		0.414	0.689	0.324	0.717	0.575	0.331



图1 ESMTD操作 A.内镜下予标记刀沿病变周围5mm外侧缘定位;B.黏膜下注射肾上腺素及靛胭脂混合液后在标记点外切开黏膜开窗建立隧道;C.病灶完全切除后的创面;D.切除的标本

Hx-610·135止血夹、FD·IU-1热活检钳、APC 300氩离子凝固器等止血创面并清扫残留的黏膜下组织;ESD组给予ESD治疗,即在内镜、超声探头下食管癌灶边界0.5 cm处做标记、沿标记行黏膜下注射1:100 000肾上腺素玻璃酸钠美兰生理盐水溶液,根据食管癌灶位置、大小、形态、浸润深度等尽可能地完整切除癌灶,后续操作均同ESMTD组

③术后处理,两组术毕确认无活动性出血后冲洗、止血、缝合、头高脚低位、禁食24-48 h、抑酸、止血、抗感染、补液等治疗,术后24-48 h逐步进冷流质、半流质、软食并鼓励早期咳嗽排痰等处理。
1.3 指标观察 比较两组肿瘤标志物及手术、并发症、复发情况。①肿瘤标志物检测,于术前术后抽取外周静脉血3 ml分离血清(3000 r/min、10 min)后,采用酶联免疫吸附法检测SCCAG、TGF- α 水平,试剂盒均购自中国上海酶联生物有限公司;②手术情况,记录切除标本面积、切除速度、整块切除率、根治性切除率、手术时间、住院时间等^[4-5];③并发症情况,记录切口感染、出血、穿孔、食道狭窄等;④复发情况,术后将病灶送病理科检测,以电话、复诊等(前半年,每3个月复诊一次,此后每6个月复诊一次)方式随访1年记录复发率情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件,计数资

料以(%)表示采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示采用 t 检验, $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组SCCAG、TGF- α 比较 ESMTD组和ESD组术前SCCAG、TGF- α 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),ESMTD组和ESD组术后SCCAG、TGF- α 明显低于术前,ESMTD组术后SCCAG、TGF- α 明显低于ESD组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 两组手术情况比较 ESMTD组切除标本面积、切除速度、整块切除率、根治性切除率明显高于ESD组,ESMTD组术中出血量、手术时间、住院时间明显低于ESD组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 两组并发症比较 ESMTD组并发症率明显低于ESD组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 两组复发比较 随访1年后,ESMTD组复发率为2.00%(1/50),低于ESD组的8.00%(4/50),但差异无统计学意义($\chi^2=1.895, P=0.169$)。

3 讨论

食管癌是临床上常见的消化道癌症之一,好

表2 两组SCCAG、TGF- α 比较(ng/ml)

组别	n	SCCAG				TGF- α			
		术前	术后	t	P	术前	术后	t	P
ESD组	50	3.48 \pm 0.62	1.82 \pm 0.46	15.204	<0.001	136.72 \pm 15.79	75.92 \pm 8.54	23.949	<0.001
ESMTD组	50	3.54 \pm 0.66	1.02 \pm 0.41	22.934	<0.001	137.66 \pm 15.87	56.37 \pm 6.39	33.598	<0.001
t		0.469	9.180			0.296	12.951		
P		0.640	<0.001			0.768	<0.001		

表3 两组手术情况比较

组别	n	整块切除率 (n/%)	根治性切除率 (n/%)	切除标本面积 (cm ²)	切除速度 (mm ² /min)	术中出血量 (ml)	手术时间 (min)	住院时间 (d)
ESD组	50	44(88.00)	40(80.00)	7.89 \pm 1.11	12.68 \pm 1.67	98.61 \pm 10.49	77.08 \pm 8.92	11.37 \pm 1.38
ESMTD组	50	50(100.00)	48(96.00)	9.98 \pm 1.57	18.93 \pm 2.41	81.36 \pm 8.61	57.14 \pm 6.68	8.62 \pm 1.17
χ^2/t		6.383	6.061	7.686	15.073	8.988	12.652	10.748
P		0.012	0.014	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 两组并发症比较(n/%)

组别	n	切口感染	出血	穿孔	食道狭窄	发生率
ESD组	50	3(6.00)	4(8.00)	1(2.00)	2(4.00)	10(20.00)
ESMTD组	50	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.00)
χ^2						6.061
P						0.014

发于中老年人群,主要与环境、生活饮食、遗传等有关,但随着环境恶化、社会老龄化、人们生活饮食改变等,其发病逐年增加^[6-7]。而食管癌的治疗关键在于及早发现、及早行有效治疗,其首选的治疗方法为外科手术,通过切除癌灶可有效控制患者的病情,尤其是早期食管癌的生存预后佳^[8-9]。

有研究显示,ESD是早期食管癌常用的术式,其通过内镜下切除病灶,可有效避免开放手术大范围切开食管组织的创伤,且借助内镜也可清晰准确地观察和切除癌灶组织,其具有低创、并发症少、康复快、疗效好等优势,已逐渐成为临床上优选的术式^[10-11]。但近年来,荆晓娟、Kim JA等^[12-13]研究报道,在ESD治疗早期食管癌中也存在一定的局限性,其癌灶剥离难度大,加之食管自身狭窄、空间小而增加操作难度,常难以有效剥离环周生长、面积大、轴向较长的癌变组织,易导致癌组织切除不彻底而增加患者术后复发的风险,且在剥离至中央时易使已剥离癌灶簇拥在管腔内,不仅影响术野,还易损伤周围组织而导致术后创伤性并发症的发生。而杨文娟、Takahashi K等^[14-15]研究表明,ESMTD是在ESD基础上发展的新型内镜技术,过内镜建立2-3条粘膜下隧道,不仅可扩大术野、手术操作空间,还易于顺着黏膜下层及固有肌层间隙进行剥离,有助于降低癌灶剥离难度,且具有良好的治疗疗效。此外,SCCAG为鳞状细胞特异性抗原,TGF- α 是促血管新生因子,二者可反映食管癌细胞增殖及侵袭情况^[4-5]。

本研究结果显示,ESMTD组切除标本面积、切除速度、整块切除率、根治性切除率明显高于ESD组,ESMTD组术中出血量、手术时间、住院时间、并发症率明显低于ESD组,表明ESMTD能够有效降低早期食管癌患者手术创伤,有利于更彻底地切除癌灶,并能够减少术后并发症,促进了患者身体康复。这可能是由于在ESD中,虽能借助内镜切除病灶,但可能由于部分患者癌灶面积较大或呈环周、长轴向生长,受食管狭窄、空间小等影响,导致内镜下可操作空间不足以顺利有效地剥离癌灶,且食管黏膜组织脆弱,使在剥离过程中易损伤周围血管、神经、淋巴等组织,对患者造成了较为严重的损伤,增加了切口感染、出血、穿孔、食道狭窄等创伤性并发症的发生,影响了患者的术后康复。而本研究ESMTD中,可能由于通过依据食管癌灶位置、大小、形态、浸润深度等建立多

个粘膜下隧道,尤其是能够随着剥离的距离或大小而延伸,为癌灶剥离提供了充足的可操作空间、扩大了术野;因此,术者能够借助内镜更有效、更准确地对癌灶进行剥离,尤其是能够更完整彻底地剥离面积较大或呈环周、长轴向生长的癌灶,避免了堆积现象发生,及能够更有效地减少对癌灶周围血管、神经、淋巴等组织的损伤,降低了患者的手术创伤,有助于减少切口感染、出血、穿孔、食道狭窄等发生,为患者术后康复提供了更良好的条件。

此外,本研究中,ESMTD组和ESD组术后SCCAG、TGF- α 明显低于术前,ESMTD组明显低于ESD组,且ESMTD组复发率为2.00%,低于ESD组的8.00%,表明ESMTD能够有效降低早期食管癌患者SCCAG、TGF- α 等肿瘤标志物水平,在一定程度上减少了复发的发生,此结论与既往研究^[14-15]相似。这可能是由于与ESD比较,ESMTD能够更完整彻底地剥离早期食管癌患者的癌灶组织,减少了术中癌灶组织残留,有助于减少食管癌细胞刺激产生SCCAG、TGF- α 等肿瘤标志物,降低了因癌灶切除不彻底或残留所致复发的发生。但本研究中,ESMTD组和ESD组复发率比较无统计学差异,此与既往Rodríguez-de-Santiago E、常建等研究^[2-3]相似;这可能是由于本研究纳入的对象均为早期食管癌,其及时治疗后的预后往往较好,也可能与本研究随访时间短、病例数少等有关,提示还需作更深入、更大样本的研究。

综上所述,ESMTD可有效降低早期食管癌患者手术创伤及SCCAG、TGF- α 等肿瘤标志物水平,有利于减少并发症及促进康复,且复发少,值得临床推广。

参考文献

- [1] 陈泓磊,刘亚男,伍秋宁,等.自膨式覆膜支架在食管恶性狭窄及食管气管瘘中的应用[J].消化肿瘤杂志(电子版),2017,9(4):248-251.
- [2] Rodríguez-de-Santiago E, Hernanz N, Marcos-Prieto HM, et al. Rate of missed oesophageal cancer at routine endoscopy and survival outcomes: A multicentric cohort study [J]. United European Gastroenterol J, 2019,7(2):189-198.
- [3] 常建,刘清娥,郭淑芳,等.内镜多隧道黏膜下剥离术对管早期癌及癌前病变的诊治效果观察[J].中国医疗设备,2017,32(S01):242-242.
- [4] 杜欢欢,杨莉,李延.超声内镜辅助内镜黏膜下切除术对食管癌前病变患者术后应激反应及血清鳞状上皮细胞癌抗原

- 水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2018,17(13):1406-1409.
- [5] Turato C, Scarpa M, Kotsafti A, et al.Squamous cell carcinoma antigen 1 is associated to poor prognosis in esophageal cancer through immune surveillance impairment and reduced chemosensitivity[J].Cancer Sci,2019,110(5):1552-1563.
- [6] 苏法, 杨莉芳.NBI放大内镜联合超声内镜在早期食管癌及癌前病变中的诊断价值[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(1):91-93.
- [7] Noordzij IC, Curvers WL, Schoon EJ.Endoscopic resection for early esophageal carcinoma [J].J Thorac Dis, 2019,11(Suppl 5):S713-S722.
- [8] 李春霞,杨莹莹,沈小春,等.81例早期食管癌内镜及临床特征分析[J].胃肠病学和肝病杂志,2018,27(7):743-747.
- [9] Endo H, Koike T, Hatta W, et al.Endoscopic findings of esophageal adenocarcinoma diagnosed by endoscopic mucosal resection[J].Case Rep Gastroenterol,2019,13(1):144-152.
- [10] 范红海. 常规内镜黏膜下剥离术与经内镜黏膜下隧道剥离术治疗食管大面积黏膜病变的疗效及安全性 [J]. 蛇志, 2018,30(3):460-462.
- [11] Abe M, Iwamuro M, Kawahara Y, et al.Clinicopathological features and outcomes of endoscopic submucosal Dissection for superficial cancer of the pharynx. [J].Acta Med Okayama, 2019,73(2):109-115.
- [12] 荆晓娟,龙晓奇.内镜下黏膜剥离术与隧道法内镜黏膜下剥离术治疗早期食管癌及癌前病变效果对比研究[J].解放军医药杂志,2018,30(4):16-19.
- [13] Kim JA, Shah PM.Screening and prevention strategies and endoscopic management of early esophageal cancer [J].Chin Clin Oncol, 2017,6(5):50.
- [14] 杨文娟,岳辉,何锋坚,等.内镜多隧道黏膜下剥离术治疗大面积早期食管癌的临床研究(含视频)[J].中华消化内镜杂志,2016,33(5):304-307.
- [15] Takahashi K, Sato Y, Takeuchi M, et al.Changes in esophageal motility after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer: a high-resolution manometry study [J].Dis Esophagus, 2017,30(11):1-8.

·读者·作者·编者·

本刊对视频投稿的要求

为了促进同行之间进行技术交流,以及强化继续教育,本刊特开辟的视频之窗栏目,为此提供一个极佳的交流平台。本刊视频发表要求如下:可采用 AVI、MPEG 和 RAM 等常用格式。视频文件的压缩格式需计算机常用操作系统支持。视频文件的音频和视频图像要同步。窗口尺寸要能够清晰显示图像细节,不低于 352×288 像素。字幕工整、清晰、易于辨认。字幕出现时间应与配音或者内容相协调一致。视频时长 20 分钟左右为宜。需要有对该手术进行文字说明和简要的步骤说明,此外需附上个人照片和简介,包括目前任职情况、主攻方向、已经发表的文章情况,以及主持的科研项目等。来稿请发送至本刊编辑部邮箱:digestiveoncology@163.com 或通过我刊网上投稿系统投稿。此栏目不收取任何费用,欢迎各位作者踊跃投稿。