

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.014

## 两种方法治疗食管上皮内瘤变的临床研究

单宝珍,徐柳,李胜保,郜元军,王强<sup>△</sup>

(湖北医药学院附属太和医院消化内科,湖北十堰 442000)

**摘要:**目的 比较内镜下多环黏膜切除术(EMBM)和内镜下黏膜剥离术(ESD)治疗食管上皮内瘤变的有效性及安全性。方法 85例食管上皮内瘤变患者,其中45例经EMBM治疗(EMBM治疗组),40例经ESD治疗(ESD治疗组)。分析相关临床资料,比较两种治疗方法的疗效、并发症、手术时间及医疗费用情况。结果 EMBM治疗组1次切除率为97.8%(44/45),ESD治疗组1次切除率为95.0%(38/40),两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗患者于术后第1、3、6、12个月复查胃镜,均未见复发;EMBM治疗组(8.89%,0)出血及穿孔并发症发生率明显低于ESD治疗组(35.00%,15.00%), $P<0.05$ ;EMBM治疗组[(26.5±14.2)min]手术平均耗时明显低于ESD治疗组[(65.2±26.1)min], $P<0.05$ ;ESD治疗组(18000元)住院总费用明显高于EMBM治疗组(8500元), $P<0.05$ 。结论 EMBM较ESD操作更简便,并发症少,适宜在基层医院推广应用。

**关键词:**食管肿瘤;上皮内瘤变;内镜下多环黏膜切除术;内镜黏膜下剥离术

中图分类号:R735.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)28-3739-02

## Application of two methods in the treatment of esophageal Intraepithelial neoplasia

Shan Baozhen, Xu Liu, Li Shenbao, Gao Yuanjun, Wang Qiang<sup>△</sup>

(Department of Digestion, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

**Abstract:** Objective To compare the effectiveness and safety of endoscopic polycyclic mucosal resection(EMBM) and endoscopic submucosal dissection(ESD) in the treatment of esophageal intraepithelial neoplasia. Methods 85 cases of esophageal intraepithelial neoplasia patients, including 45 cases treated by EMBM and 40 cases treated by ESD. To compare the efficacy, complications, operation time, and medical fees of the two treatment methods by analysis of relevant clinical data. Results Once resection rate of the EMBM treatment group was 97.8%(44/45), and 95.0%(38/40) for the ESD treatment group, there is no significant difference between the two groups( $P>0.05$ ); Endoscopy of both treated patients in the postoperative 1, 3, 6, and 12 months showed no recurrence; The complications incidence of bleeding and perforation of the EMBM treated group(8.89%, 0) was significantly lower than that of the ESD treated group(35.00%, 15.00%),  $P<0.05$ ; The average operation time of the EMBM treated group [(26.5±14.2)min] was significantly lower than that of the ESD treated group [(65.2±26.1)min],  $P<0.05$ ; The total cost of hospitalization of the ESD treated group(18000 yuan) was significantly higher than the EMBM treated group(8500 yuan),  $P<0.05$ . Conclusion Compared with ESD, EMBM has an easier operation, less complications and patient consuming, and it is suitable for application in primary hospitals.

**Key words:** esophageal neoplasms; intraepithelial neoplasia; endoscopic mucosal resection with ligation device; endoscopic submucosal dissection

近年来,内镜下微创治疗消化道早期癌及癌前病变已成为国内外消化内镜医师研究的热点问题<sup>[1-3]</sup>,现在的主要治疗方式有氩离子凝固术、内镜下多环黏膜切除术(endoscopic mucosal resection with ligation device, EMBM)、内镜黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)等,患者可避免外科根治性手术所造成的创伤,获得了较高的生活质量<sup>[4]</sup>。目前国内外文献多见为单一方法应用于治疗消化道早期癌及癌前病变的报道,而将两种方法进行比较的报道相对较少,本文拟对本院开展的EMBM及ESD两种方法治疗食管癌前病变进行初步对比研究,旨在探讨EMBM能否作为更简便、有效的治疗食管癌前病变的方法在基层医院推广应用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2009年9月至2013年3月期间本院行普通电子胃镜、内镜下碘染色及活检病理检查证实为食管癌前病变的患者85例,所有患者并经超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)检查确认浸润深度及经CT检查排除腔外浸润及淋巴结转移。其中男48例,女37例,年龄42~78岁,平均

60.5岁。病变部位:食管上段(距门齿15~23cm)4例,食管中段(距门齿23~32cm)56例,食管下段(距门齿32~40cm)25例。病变范围(经内镜下碘染):1.5cm×2.2cm至3.0cm×5.0cm,其中呈多灶改变者6例。术前病理:低级别上皮内瘤变65例;高级别上皮内瘤变20例。分组:45例患者行EMBM(EMBM治疗组,含多灶者4例),另40例行ESD(ESD治疗组,含多灶者2例),两组患者性别、年龄等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 器械** Olympus GIF-Q260-J胃镜、Olympus GF-UM2000超声内镜、内镜注射针、进口圈套器、食管静脉套扎器、ERBE高频电刀(ICC-200S)、Olympus D-201-11804透明帽、热活检钳、ERBE APC 300亚离子凝固器、Flex刀、IT刀、进口圈套器、钛夹。

**1.3 方法** 术前均充分告知患者所患疾病,可选择的治疗方法,包括内镜下治疗或外科手术,以及各自的优缺点及可能出现的风险,以及术后需定期复查等注意事项,签署知情同意书。操作在气管插管、全麻下进行。EMBM治疗组:首先在胃镜下

找到病灶所在部位,然后用 2% 的复方碘溶液喷洒染色,确定病灶(不染区或淡染区)的确切范围,多病灶者若两处病灶间隔不超过 1 cm,视为同一病灶进行标记并联合切除,病灶间隔超过 1 cm 者可分别标记。于胃镜头端安装好多环黏膜套切器,沿所标记病灶切缘自上往下依次用圈套器套扎病变黏膜并以高频混合电流切除病灶,后以透明帽吸引取出所切病灶。完全切除病灶后仔细检查创面,以热活检钳及氩离子凝固术处理小出血灶及裸露血管,必要时钛夹止血,观察 5 min 创面无出血后退镜,术后严密观察。ESD 治疗组:内镜下找到病变,对边界不清晰的病变给予黏膜表面染色,明确其与正常黏膜的交界,便于进行下一步操作。用针刀或氩气刀在距离病变边缘 0.3~0.5 cm 处点状环绕热凝固标记,沿标记点给予足够黏膜下注射,使黏膜充分隆起,在标记点外约 0.5 cm 处用针刀及 IT 刀环形切开黏膜至黏膜下层,继续黏膜下注射使病变黏膜充分隆起,用 IT 刀逐渐剥离至病变黏膜完全脱落,或在病变黏膜回缩至一定程度时用圈套器将病变黏膜完整圈套电凝切除。手术过程中对所见血管及出血行及时凝固。对部分操作困难的病变,为避免出现严重并发症,采取分块剥离切除的方法切除病变黏膜。切除标本及时展开,测量大小,甲醛溶液浸泡固定后送病理检查。

**1.4 术后随访** 所有病例均设计内镜随访计划,分别于术后 1、3、6 个月进行内镜检查随访,此后建议每 6 个月内镜检查 1 次。记录病变有无残留及复发等。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 完整切除情况** EMBM 治疗组,有 44 例病变完整切除,一次切除率 97.8% (44/45),1 例残留切除患者术后病理证实为黏膜下癌;ESD 治疗组,有 38 例病变完整切除,一次切除率 95.0% (38/40),2 例残留切除者 1 例为院外多次取检术中粘连明显,无法完整剥离病灶,1 例术后病理为黏膜下癌。两组未能完整切除患者均追加外科手术。两者完整切除率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。EMBM 治疗组及 ESD 治疗组完全切除病灶者术后第 1、3、6、12 个月复查胃镜,均未见复发。

**2.2 并发症** 出血率:EMBM 治疗组出血率 8.89% (4/45),ESD 治疗组出血率 35.00% (14/40),两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),两组术中均电凝止血成功。穿孔率:EMBM 治疗组无穿孔发生,ESD 治疗组穿孔率 15.00% (6/40),两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。ESD 治疗组穿孔患者经内镜下钛夹封闭,术后禁食水、胃肠减压、抗菌药物等保守治疗成功。食管狭窄:EMBM 治疗组及 ESD 治疗组术后随访分别发现内镜下食管轻度狭窄者为 3 例、2 例,两组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**2.3 手术时间及住院费用** EMBM 治疗组手术时间 15~60 min,平均 (26.5 ± 14.2) min;ESD 治疗组手术时间 35~160 min,平均 (65.2 ± 26.1) min,ESD 治疗组手术时间明显长于 EMBM 治疗组 ( $P < 0.05$ )。EMBM 治疗组住院费用平均 8 500 元 (7 500~10 000 元),ESD 治疗组平均 18 000 元 (15 000~20 000 元),EMBM 组住院费用明显少于 ESD 治疗组 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,严重危及了人类的健康。临床上大多数患者发现时已为晚期,错过了最佳治疗时

期,而食管黏膜上皮内瘤变者发生癌变概率明显高于正常人,高级别上皮内瘤变可等同于食管鳞状细胞癌作为终点事件<sup>[5]</sup>,因此食管癌的早期诊断对预后非常关键<sup>[6]</sup>。随着人们健康意识的增强及内镜下诊疗技术的不断完善,食管癌的早期检出率逐日增加<sup>[7]</sup>。研究表明,早期食管癌治疗术后 5 年生存率高达 90% 以上,为此,积极治疗食管癌,对降低食管癌发病率和病死率有重要意义<sup>[8]</sup>。临床上对于食管黏膜上皮内瘤变病灶较小者常采用内镜下黏膜切除术 (EMR) 以及透明帽 (EMRC) 法和套扎器 (EMRL) 法,EMR 相对简单实用,已被广泛使用,疗效同外科手术相当<sup>[9]</sup>,而对于病灶面积较大者 EMR 术不易完全切除病灶,常采用 ESD 或 EMBM。

本研究中使用的 EMBM 运用了经改装的曲张静脉套扎器,在其顶端有个橡皮套,这种多环套扎黏膜切除手柄加宽,通过旋转手柄,可以使橡皮圈释放,从而对病变逐一套扎并分块切除,操作相对简便快捷。

比较 EMBM 与 ESD 效果发现,两种治疗病灶完全切除率相似,EMBM 治疗组 1 例未能完全切除术中发现部分病灶无法顺利吸引进入透明帽,术后病理证实为黏膜下癌,考虑可能因深层浸润而未能完全切除病灶。ESD 治疗组有 2 例残留切除者,其中 1 例为院外多次取检导致术中粘连明显,无法完整剥离病灶,1 例术后病理为黏膜下癌。两组未能完整切除患者均追加外科手术。分析对于术前高级别上皮内瘤变患者,可能存在更高的切除不完整风险,故术前需严密行内镜检查评判筛查病例,另对怀疑早癌的患者,反复取活检可能对病变粘连造成一定的影响。

比较两组并发症发现,EMBM 治疗组与 ESD 治疗组出血率分别为 8.89% (4/45)、35% (14/40),差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),分析认为 EMBM 可能对食管深层组织的损伤更小,从而降低出血并发症,切除后创面愈合率提高。研究中 EMBM 治疗组与 ESD 治疗组穿孔率比较差异也有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。穿孔为 ESD 另一主要并发症,文献报道食管 ESD 合并穿孔可高达 3.9%<sup>[10]</sup>。EMBM 不需要黏膜下注射,因为食管肌层被橡皮圈套住时会很快回缩,避免了被吸入到透明帽内,减少了手术穿孔的风险,并使操作步骤更为简单。EMBM 在进行多块切除时,应用同一组套扎圈即可,这样也减少了手术的时间和住院总费用,同时减轻了患者的痛苦和累积风险。而 ESD 操作过程较为复杂,对操作者技术要求较高。相比 ESD 而言,EMBM 缺点为难以得到整块标本,病理结果相对不完全,对于切缘及浸润深度的判断结果不够准确,为避免切除不完全,可适当扩大切除范围。有研究表明,ESD 术远期复发率较 EMBM 术低<sup>[11]</sup>,而本研究发现两组复发率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),可能与样本量较少及随访时间相对较短有关。因此其长期疗效有待扩大样本继续随访研究。

综上所述,EMBM 技术虽有一定的缺陷,但相对于 ESD 来讲,有操作简便易行、操作风险低、治疗时间短、创伤小、治疗费用低、患者恢复快等优势,现已成为 1 项内镜下切除早期食管癌及癌前病变的微创治疗新方法<sup>[12-14]</sup>。因其所需技术操作相对简单,便于推广应用,有着良好的社会效益及经济效应,特别适宜在食管癌高发区的基层医院推广,有利于提高早期食管癌的治疗水平。

## 参考文献:

- [1] Kauer WK, Siewert JR. Endoscopic mucosal resection[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 9(1): 1-2. (下转第 3743 页)

客观的参考依据。另外, SLeX 与复发的密切关系对于指导治疗也有一定的意义。目前, 已经有研究利用抗-SLeX 的抗体来抑制 SLeX-阳性细胞和血管内皮之间的结合<sup>[11]</sup>。针对 SLeX 抗原靶向治疗的疗效还需要前瞻性的临床试验进一步证实。

本研究存在数个缺陷。首先, 此项研究为回顾性的随访研究, 某些潜在的可能影响复发的因素难以完全控制; 其次, 本研究去除了部分无法联系的患者, 因此可能存在选择偏倚影响结果的准确性; 第三, 本研究的样本量较小, 尤其是 SLeX 阳性的患者, 而且随访时间也相对较短。

总之, 本研究结果表明, SLeX 是影响 TNBC 患者复发的独立危险因素, 这对于患者进一步的危险分层和靶向治疗均具有一定的指导意义。

#### 参考文献:

- [1] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(20):1938-1948.
- [2] Stockmans G, Deraedt K, Wildiers H, et al. Triple-negative breast cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(6):614-620.
- [3] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer*, 2007, 109(1):25-32.
- [4] Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer; therapeutic options[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(3):235-244.
- [5] Boyle P. Triple-negative breast cancer; epidemiological considerations and recommendations[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 6):vi7-12.

- [6] St Hill CA. Interactions between endothelial selectins and Cancer cells regulate metastasis[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16(16):3233-3251.
- [7] Read TA, Fogarty MP, Markant SL, et al. Identification of CD15 as a marker for tumor-propagating cells in a mouse model of medulloblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(2):135-147.
- [8] 尚培中, 张金江, 贾国洪, 等. 基质金属蛋白酶-2 和唾液酸化 Lewis-X 在乳腺癌中的表达及其意义[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2(2):28-31.
- [9] Koh YW, Lee HJ, Ahn JH, et al. Expression of lewis X is associated with poor prognosis in triple-negative breast cancer[J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(6):746-753.
- [10] Schultz MJ, Swindall AF, Bellis SL. Regulation of the metastatic cell phenotype by sialylated glycans[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31(3/4):501-518.
- [11] Elola MT, Capurro MI, Barrio MM, et al. Lewis x antigen mediates adhesion of human breast carcinoma cells to activated endothelium. Possible involvement of the endothelial scavenger receptor C-type lectin [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 101(2):161-174.
- [12] 耿文文, 张斌, 梁新瑞, 等. 年龄对保乳术后局部复发风险的影响[J]. *肿瘤*, 2012, 32(12):1009-1014.
- [13] 王立泽, 欧阳涛, 王天峰, 等. 乳腺癌保乳治疗后局部复发的临床研究[J]. *中华外科杂志*, 2010, 48(24):1851-1854.
- [14] 崔树德. 乳腺癌保守手术治疗后同侧局部复发危险因素的探讨[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2003, 10(5):421-423.

(收稿日期:2014-05-10 修回日期:2014-07-19)

(上接第 3740 页)

- [2] Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer [J]. *Gut*, 2001, 48(2):225-229.
- [3] Yamamoto H, Yube T, Isoda N, et al. A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate [J]. *Gastrointest Endosc*, 1999, 50(2):251-256.
- [4] Ohkura Y, Iizuka T, Kikuchi D, et al. Endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer associated with achalasia[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2013;24(2):161-166.
- [5] 靳玉兰, 张伟, 刘伯齐, 等. 食管原位癌及癌前病变组织中 Ki67、p53 蛋白异常表达的研究[J]. *中华病理学杂志*, 2000, 29(3):61-62.
- [6] 朱良松, 单红, 王美玲, 等. 内镜黏膜切除术治疗早期食管癌及癌前病变[J]. *中华消化内镜杂志*, 2008, 25(6):328-330.
- [7] 张惠晶, 罗纪, 王轶淳, 等. 碘染色在早期食管癌及癌前病变诊治中的价值[J]. *中国内镜杂志*, 2010, 16(5):459-461.
- [8] Ono S, Fujishiro M, Niimi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(5):AB123.

- [9] Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujits M, et al. Long-term outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper [J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(3):387-390.
- [10] Fujishiro M, Kodashima S, Goto O, et al. Endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell neoplasms [J]. *Dig Endosc*, 2009, 21(2):109-115.
- [11] 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.
- [12] Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, et al. Safety and efficacy of multiband mucodectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus [J]. *Endoscopy*, 43(3):177-183.
- [13] Pierce MC, Vila PM, Polydorides AD, et al. Low-cost endomicroscopy in the esophagus and colon [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(9):1722-1724.
- [14] Enestvedt BK, Ginsberg GG. Advances in endoluminal therapy for esophageal cancer [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2013, 23(1):17-39.

(收稿日期:2014-05-26 修回日期:2014-07-10)