

# 食管胃同时性双原发早期癌或癌前病变 内镜黏膜下剥离术疗效分析

时强 周平红 钟芸诗 徐美东 齐志鹏 李冰 蔡世伦 陈涛 孙迪 姚礼庆

**【摘要】** 目的 探讨内镜黏膜下剥离术(ESD)在治疗食管胃同时性双原发早期癌或癌前病变中的可行性、安全性、有效性。方法 回顾性分析中山医院内镜中心 2008 年 1 月至 2013 年 12 月行 ESD 治疗的 5 例食管胃同时性双原发早期癌或癌前病变患者资料。分析患者病变特征,治疗及随访情况。**结果** 5 例患者均为男性,平均年龄(67.8±13.1)岁。食管病变平均大小(2.1±0.9)cm,位于食管上段 1 例,中段 4 例;胃病平均大小(2.5±1.5)cm,位于胃窦 2 例,胃角 2 例,贲门 1 例。ESD 同期切除 4 例,分次切除 1 例,均达到完整切除。术后病理提示,食管癌前病变伴胃癌前病变 2 例,食管癌前病变伴胃早癌 2 例,食管早癌伴胃早癌 1 例。5 例患者 10 处病变均实现治愈性切除。术后 1 例出现食管狭窄,扩张治疗后好转。中位随访时间 72 个月,存活 3 例,死亡 2 例,死因与疾病内镜诊治无关。**结论** ESD 可以作为治疗食管胃同时性双原发早癌或癌前病变的方法。

**【关键词】** 肿瘤,多原发性; 早期胃癌; 早期食管癌; 内镜黏膜下剥离术

**基金项目:**国家自然科学基金青年基金(81502000);国家卫生与计划生育委员会卫生科技发展研究中心课题(W2015JZC12);上海市科委课题基金(15ZR1406800, 15DZ1940202, 16DZ2280900);上海市消化内镜诊疗工程技术研究中心支持项目(16DZ2280900)

**Curative effect analysis of endoscopic submucosal dissection on the synchronous multiple primary early cancers in esophagus and stomach** Shi Qiang, Zhou Pinghong, Zhong Yunshi, Xu Meidong, Qi Zhipeng, Li Bing, Cai Shilun, Chen Tao, Sun Di, Yao Liqing. Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University; Shanghai Research Center of Endoscopic Diagnosis and Treatment Engineering Technology, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Zhong Yunshi, Email: zhongyunshifd@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the feasibility, safety and effectiveness of endoscopic submucosal dissection (ESD) in the treatment of the synchronous multiple early cancer or precancerous lesions in esophageal and stomach. **Methods** A retrospective study was conducted on the data of 5 patients with synchronous multiple early cancer or precancerous lesions in esophageal and stomach who were treated by ESD in Endoscopy Center of Zhongshan Hospital from January 2008 to December 2013. The characteristics of lesions, and results of therapy and follow-up were analyzed. **Results** All 5 patients were male with mean age of 67.8±13.1 years. The mean size of esophageal lesions was 2.1±0.9 cm with 1 lesion located in the upper esophagus and 4 in the middle. The mean size of gastric lesions was 2.5±1.5 cm with 2 lesions in the antrum, 2 in the gastric angle and 1 in cardia. Lesions in 4 cases were removed at the same time and 1 at different times. All lesions achieved complete resection. Postoperative pathological results showed that there were 2 cases of esophageal precancerous lesions with gastric precancerous lesions, 2 cases of esophageal precancerous lesions with early gastric cancer, and 1 case of early esophageal cancer with early gastric cancer. The 5 patients with 10 lesions all achieved curative resection. Postoperative esophageal stricture occurred in 1 case, which was improved after dilation. Median follow-up time was 72 months, when 3 patients survived and 2 patients died. However, the cause of death was not associated with the treatment.

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.06.007

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院内镜中心 上海消化内镜诊疗工程技术研究中心

通信作者:钟芸诗,Email:zhongyunshifd@126.com

**Conclusion** ESD is a minimally invasive endoscopic method for treating synchronous multiple primary early cancers in esophagus and stomach.

**【Key words】** Neoplasms, multiple primary; Early gastric cancer; Early esophageal cancer; Endoscopic submucosal dissection

**Fund program:** National Natural Science Foundation for Young Scholar (81502000); Project of National Health and Family Planning Commission Research Center for Health Technology Development (W2015JZC12); Shanghai Committee of Science and Technology Foundation (15ZR1406800, 15DZ1940202, 16DZ2280900); Project of Shanghai Research Center of Endoscopic Diagnosis and Treatment Engineering Technology (16DZ2280900)

食管鳞癌伴发其他器官部位的多原发癌是一种常见的临床现象,文献报道发生率在 9.5%~21.9%<sup>[1-2]</sup>,胃是常见的多原发肿瘤发生部位之一<sup>[2-4]</sup>。近几年,胃食管多源发肿瘤的发现率逐渐增高,单纯外科手术治疗手术操作复杂,清扫范围广,患者创伤大,恢复期较长,术后并发症发生率和病死率均较高<sup>[5]</sup>。随着内镜治疗技术的开展与普及,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosa dissection, ESD)已成为部分消化道早期癌及癌前病变的首选治疗方法<sup>[6-9]</sup>,既可达到与外科手术相同的治疗效果,又能减少手术带来的创伤。但 ESD 治疗食管胃同时性双原发早期癌或癌前病变是否同样安全、有效,目前国内外相关报道极少。故我们回顾性分析了复旦大学附属中山医院内镜中心的患者资料,总结我中心在食管胃同时性双原发早期癌或癌前病变内镜治疗方面的经验,以供参考。

## 资料与方法

### 一、临床资料

回顾性分析 2008 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日在复旦大学附属中山医院内镜中心行 ESD 治疗的早期食管癌患者资料,从中筛选出 5 例因早期胃癌同时行胃 ESD 的患者。该 5 例患者符合 Warren 等<sup>[10]</sup>提出的消化道多原发癌的诊断标准:(1)病理或手术证实每处肿瘤均为恶性;(2)同时性发生的肿瘤,组织学部位各不相同;(3)发生在相同部位者必须经病理证实每处肿瘤的病理学类型不同;(4)每处肿瘤必须排除转移性或复发性病变。不同肿瘤诊断时间在 6 个月以内者称为同时性多原发癌。5 例患者术前行内镜检查均提示黏膜病变,内镜病理提示消化道早期癌或癌前病变;胸部、腹部和盆腔 CT 提示未见淋巴结肿大或远处转移;食管和胃部病变均符合内镜治疗指征<sup>[11]</sup>。本研究不包括单纯食管多原发癌或胃多原发癌患者。所有

患者术前告知可能获得的益处和风险,签署知情同意书。

### 二、手术器械

Olympus GIF-Q260J、上海澳华 VME-98S、Fuji EG-580RD 单腔电子胃镜, Olympus KD-620LR HOOK 刀、KD-610L IT(IT1)刀、KD-611L IT(IT2)刀, ERBE I 型海博刀, ERBE ICC-200 高频电切装置,南京微创和谐夹,杭州安杰思全能夹,注射针,热活检钳,CO<sub>2</sub>气泵等。内镜治疗过程中内镜头端附加透明帽。

### 三、治疗方法

5 例患者共 10 处上消化道黏膜病变均采用 ESD 治疗,方法如下:(1)标记,食管病变采用碘染色或 NBI 染色,胃部病变采用靛胭脂染色或 NBI 染色,显示病变边缘清晰后,应用氩气刀或内镜电刀头端于隆起病灶边缘进行电凝标记。(2)注射,于标记点外侧黏膜下多点注射生理盐水(含靛胭脂和肾上腺素)。(3)边缘切开,用内镜电刀沿标记点外侧切开黏膜。(4)病变剥离,应用电刀在病灶下方对黏膜下层进行剥离;剥离中反复黏膜下注射,始终保持剥离层次在黏膜下层;大块、完整的切除病灶。(5)创面处理,对于创面可见的小血管,应用 APC 凝固或热活检钳处理,必要时应用金属夹闭合部分创面。(6)标本处理,将切下的病变用大头针固定于平板上,中性甲醛液固定送病理检查,观察病灶边缘和基底有无病变累及<sup>[9,11]</sup>。

### 四、术后处理及随访

ESD 术后第 1 天禁食,补液,并常规使用质子泵抑制剂<sup>[9]</sup>、抗生素等。胃肠减压,注意引流量和引流液颜色,注意有无胸痛、腹痛及腹部体征变化。术后第 3 天如无出血和气肿,拔除胃管,进流质饮食。若有呕血、黑便等迟发性出血症状,及时再次内镜检查。建议患者术后 1、3、6、12 个月各复查一次内镜,以后每年复查一次内镜<sup>[11]</sup>,对于未按时随

访或未到我院随访的患者,每年电话随访 1 次。本组病例的末次随访时间 2017 年 6 月 30 日,了解患者是否生存或疾病是否复发。如果出现食管狭窄,可以在内镜下扩张治疗。如果出现局部复发或再发病变,及时内镜治疗或外科手术治疗。

### 五、评价指标及统计学描述

分析患者病史,病变大小,病理结果,是否完整切除,是否治愈性切除,内镜治疗术中和术后并发症及围手术期处理,是否附加外科手术、放疗、化疗等。肿瘤大小以病理科提供的肿瘤最长径为依据。完整切除是指整块切除病变,且切除病变标本的周缘和基底部均未受累,如果边缘被烧灼,则认为是<sup>[6,12]</sup>不完整切除。治愈性切除指完整切除后的标本,经病理诊断符合 ESD 治疗的手术指征、无淋巴结转移风险<sup>[6,9-10]</sup>,不需要附加传统手术治疗的切除。术中出血定义为术中发生的需要暂停手术、更换热活检钳等器械,处理时间较长且相对困难的较大出血,不包括简单电凝可以处理的小出血或渗血。狭窄指患者进食困难,胃镜检查提示胃镜不能通过,需要扩张治疗。采用 SPSS 16.0 软件进行数据统计,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 结 果

1. 病变部位和大小:5 例患者均为男性,平均年龄(67.8 ± 13.1)岁。食管病变平均大小(2.1 ± 0.89)cm,按距离门齿 23 cm 和 32 cm 两个点作为标志,将食管分为上、中、下三段,病变位于食管上段 1 例,食管中段 4 例;胃病变平均大小(2.5 ± 1.5)cm,位于胃窦 2 例,胃角 2 例,贲门 1 例,即食管上段病变并发胃窦病变 1 例,食管中段病变并发胃窦病变 1 例,食管中段病变并发胃角病变 2 例,食管中段病变并发贲门病变 1 例。5 例患者均为术前一次胃镜检查中同时发现 2 处病变,术前内镜活检病理提示消化道早癌或癌前病变。

2. 治疗情况和病理结果:ESD 同期切除食管病变和胃部病变 4 例,分次切除 1 例,平均手术时间(90 ± 15)min。5 例患者均完整切除 2 处病变,均达到完整切除;术中无穿孔,未发生不可控性出血,无中转手术病例。术后食管病变病理提示,轻度异性增生 1 例,中度异性增生 3 例,重度异性增生伴灶性区癌变 1 例;胃部病变病理提示,低级别上皮内瘤变 2 例,高级别上皮内瘤变 2 例,高级别上皮内瘤变、局灶区癌变 1 例;同时考虑食管和胃 2 处病变的病

理,食管癌前病变伴胃癌前病变 2 例,食管癌前病变伴胃早期癌 2 例,食管早期癌伴胃早期癌 1 例。5 例患者 10 处病变均符合内镜治疗适应证,均符合治愈性切除。患者术后均未附加传统外科手术及化疗、放疗。1 例分次 ESD 者,在食管病变切除术后 1 个月出现食管狭窄,扩张 1 次后好转。

3. 随访结果:术后随访,无失访病例,末次电话随访时间是 2017 年 6 月 30 日,中位随访时间 72 个月。存活 3 例,死亡 2 例,死亡时间分别为术后 15 个月和 27 个月,死亡患者均高龄,死因与本次疾病诊治无关;其余 3 例患者自诉无显现不适,病变无复发。详见表 1。

## 讨 论

多原发恶性肿瘤(multiple primary malignant neoplasm, MPMN)甚为少见,随着医学诊疗水平的日益进步,特别是消化内镜的广泛使用,MPMN 报道逐渐增多。对于胃与食管 MPMN 的诊断,主要依靠上消化道内镜检查,食管癌合并胃癌的患者占胃镜受检人数的 0.08%<sup>[13]</sup>,提示本病为少见病。本病男性检出率远高于女性;因胃良性病变而行胃大部切除患者,食管与胃 MPMN 检出率显著高于非残胃受检者;我国胃癌发病以贲门癌高发为主要特征,故食管与贲门 MPMN 检出率相对较高<sup>[2,13]</sup>。本组病例数少,5 例均为男性患者,1 例为食管癌合并贲门癌,没有残胃病例。

目前关于胃食管同时性多原发癌的报道中所涉及的病例,至少有一处病灶已经发展到进展期或晚期,通常选择外科手术治疗。姚斌等<sup>[14]</sup>报道过第二军医大学长征医院收治的 15 例胃食管同时性双原发癌患者的临床资料,患者均行同期食管次全切除并全胃切除、结肠代食管并空肠“P”袢代胃重建消化道,无围手术期死亡,术后 2 例出现颈部吻合口瘘,1 例出现不全性肠梗阻,均保守治愈;1 例出现腹部切口感染裂开,经换药后二期缝合治愈。李梦姣等<sup>[15]</sup>报道了 2 例胃食管同时性多原发癌患者,其中 1 例为早期食管癌合并进展期胃癌,另 1 例为早期胃癌合并进展期食管癌,选择了内镜切除联合外科手术,即 ESD 治疗早期癌,外科手术治疗进展期癌,精简了手术过程、降低了手术难度,减少了手术创伤等,效果满意。

本组 5 例患者均为食管胃同时性双原发早期癌或癌前病变,根据 ESD 术后病理,食管癌前病变伴

表 1 食管胃同时性双原发早癌或癌前病变内镜黏膜下剥离术治疗患者的临床资料

编号	性别	年龄 (岁)	食管病变				胃部病变				追加 手术、 化疗 或放 疗	并 发 症	随 访 时 间 (月)	复 发	死 亡			
			位置	大小 (cm)	病理诊断	基 底 及 水 平 切 缘	治 愈 性 切 除	位置	大小 (cm)	病理诊断						基 底 及 水 平 切 缘	治 愈 性 切 除	同 期 切 除
1	男	65	上段	0.8	鳞状上皮轻度增生	阴性	是	胃窦	3.0	高级别上皮内瘤变	阴性	是	是	否	无	72	否	否
2	男	52	中段	2.0	鳞状上皮轻到 中度异型增生	阴性	是	胃角	1.5	低级别上皮内瘤变	阴性	是	是	否	无	103	否	否
3	男	60	中段	1.5	鳞状上皮 中度异型增生	阴性	是	胃角	5.0	高级别上皮内瘤变	阴性	是	否	否	食管 狭窄	83	否	否
4	男	84	中段	3.0	鳞状上皮重度异型 增生,灶性区癌变 (鳞状细胞癌, II 级)	阴性	是	贲门	1.5	上皮重度异型增生, 局灶区癌变(腺癌, I~II 级,位于固有膜内)	阴性	是	是	否	无	27	否	是
5	男	78	中段	3.0	鳞状上皮中 度异型增生	阴性	是	胃窦	1.5	低级别上皮内瘤变	阴性	是	是	否	无	15	否	是

胃癌前病变 2 例,食管癌前病变伴胃早期癌 2 例,食管早期癌伴胃早期癌 1 例。如果本组患者采用全胃、食管部分切除加结肠代胃代食管术,手术创伤大,并发症发生率高。故我们均采用 ESD 治疗 2 处病灶。其中 4 例患者选择同期切除,1 例患者选择分次切除。对食管胃同时性双原发早期癌或癌前病变同期切除 2 个病变,可以在一次插管麻醉的情况下,一次性解决问题,但手术时间相对较长。另外,胃部 ESD 常见的严重并发症是术中出血和迟发性出血,而食管 ESD 常见的严重并发症是穿孔和术后狭窄,如果同期行 2 个病变的切除,有可能增加并发症发生率,且一旦出现并发症,处理起来相对比较棘手。分次 ESD 治疗 2 个病灶,增加了手术次数,但减少了每次手术的时间,最主要的是可以使并发症的处理相对简单。对于早期消化道癌或癌前病变,间隔 1 个月时间分次切除,一般不会影响后切除病灶的分期和患者预后。医师应该根据自己的内镜诊疗经验,结合患者的病变大小、位置和浸润深度等来选择同期切除或分次切除。本组中有 1 例患者行 ESD 分次切除,该患者胃部病变大小 5 cm,且位于胃角,预计切除时间较长,创面大,迟发性出血的可能性大,故先行胃病变 ESD,间隔 1 个月后再行食管病变 ESD,食管 ESD 术后 1 个月出现食管狭窄,给予扩张后好转,末次随访时患者自述生活质量好,无明显不适。

食管胃同时性双原发早期癌或癌前病变的 ESD 治疗由于报道极少,目前仍有许多问题需要讨论,包括同期切除还是分次切除,同期切除或分期切除时先切除哪个病灶,分次切除时两次手术的间隔时

间等,都有待大样本、多中心的资料进行研究和验证。我们的经验是:(1)如果 2 个病灶都较小,预计 ESD 治疗时间不超过 2 h,可以考虑同期切除 2 个病灶。一般先切除胃部病灶,再切除食管病灶,避免内镜对创面的摩擦。但如果在切除胃部病变时,食管病灶因为内镜摩擦而边界不清、渗血等造成切除困难增加,建议改行分次切除。同样,如果在切除胃部病变时,出现没有预计到的困难,造成切除时间较长时,也建议改行分次切除。(2)同期切除预计手术时间超过 2 h,建议分次手术。如果内镜和术前病理分析,一处病灶较重,一处较轻,先切除较重的病变;如果两处病变程度相似,建议先切除胃部病变。(3)分期手术的间隔时间建议 4 周左右,因为此时第一次手术的创面基本愈合,不影响手术操作和术后用药(例如口服激素预防食管狭窄),且基本不影响预后。(4)对于切除后不符合内镜治疗适应证的患者,应该根据患者的具体情况,追加外科手术、化疗、放疗等。最后,我们强调的是同时性双原发早期胃癌和早期食管癌能否行 ESD 的关键在于多原发病灶的早期发现。目前发现消化道早期癌有许多手段,可以依赖白光内镜、色素内镜、窄带成像、放大内镜或内镜超声检查等<sup>[16]</sup>,但是我们还要有发现早期癌的意识和对多原发早期癌的认识,不能满足于发现一个病变,而漏诊其他病灶。

#### 参 考 文 献

- [1] Lee GD, Kim YH, Kim JB, et al. Esophageal cancer associated with multiple primary cancers: surgical approaches and long-term survival[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(13):4260-4266. DOI: 10.1245/s10434-013-3183-3.

- [ 2 ] 贺舜, 刘勇, 刘晓, 等. 食管鳞癌相关多原发癌的临床特点分析 [ J ]. 中华医学杂志, 2015, 95 ( 35 ): 2868-2870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491. 2015. 35. 013.
- [ 3 ] Wang R, Wang MJ, Yang JL, et al. Upper gastrointestinal endoscopy detection of synchronous multiple primary cancers in esophagus and stomach: single center experience from china [ J ]. Gastroenterol Res Pract, 2012, 2012: 432367. DOI: 10.1155/2012/432367.
- [ 4 ] Bai Y, Zou DW, Li ZS. Clinical presentation, endoscopic features, treatment and prognosis of synchronous upper gastrointestinal malignancies [ J ]. J Dig Dis, 2012, 13 ( 1 ): 19-23. DOI: 10.1111/j.1751-2980. 2011. 00548.x.
- [ 5 ] 赵亮, 张百华, 薛奇, 等. 同期食管与食管胃交界双原发癌外科诊治分析 [ J ]. 中华医学杂志, 2011, 91 ( 39 ): 2761-2764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491. 2011. 39. 008.
- [ 6 ] Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer [ J ]. J Gastroenterol, 2006, 41 ( 10 ): 929-942. DOI: 10.1007/s00535-006-1954-3.
- [ 7 ] Zhou PH, Shi Q, Zhong YS, et al. New progress in endoscopic treatment of esophageal diseases [ J ]. World J Gastroenterol, 2013, 19 ( 41 ): 6962-6968. DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.6962.
- [ 8 ] 姚礼庆, 钟芸诗, 时强. 早期胃癌行内镜黏膜下剥离术指征及评价 [ J ]. 中国实用外科杂志, 2011, 31 ( 8 ): 656-659.
- [ 9 ] 时强, 朱俊宇, 戴春红, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗残胃早期癌或癌前病变的疗效分析 [ J ]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18 ( 2 ): 155-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274. 2015. 02. 014.
- [ 10 ] Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and statistical study [ J ]. Am J Cancer, 1932, 16: 1358-1414
- [ 11 ] 内镜黏膜下剥离术专家协作组. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术治疗专家共识 [ J ]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15 ( 10 ): 1083-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274. 2012. 10. 028.
- [ 12 ] 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. DOI: 10.1016/j.gie.2011. 07. 039.
- [ 13 ] 苏若瑟, 王其山. 食管与胃相对同时性双原发癌 32 例临床分析 [ J ]. 中国内镜杂志, 2004, 10 ( 3 ): 67-68. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989. 2004. 03. 025.
- [ 14 ] 姚斌, 张忠志, 钟镭. 同时性食管胃重复癌的诊断及治疗 ( 附 15 例报告 ) [ J ]. 四川医学, 2009, 30 ( 11 ): 1732-1733. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0501. 2009. 11. 024.
- [ 15 ] 李梦姣, 林洁, 毛建山, 等. 内镜切除与外科手术联合治疗胃-食管同时性多原发癌 [ J ]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18 ( 2 ): 182-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274. 2015. 02. 020.
- [ 16 ] 孙善明, 田强, 尉欣, 等. 窄带成像放大胃镜联合靛胭脂染色在早期胃癌及癌前病变诊断中的应用 [ J ]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34 ( 2 ): 134-136. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232. 2017. 02. 014.

(收稿日期:2017-09-25)

(本文编辑:朱悦)