

中华医学会系列杂志

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

中华消化内镜杂志®

ZHONGHUA XIAOHUA NEIJING ZAZHI

2023年8月 第40卷 第8期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 40 Number 8
August 2023



中华医学会

CHINESE
MEDICAL
ASSOCIATION

ISSN 1007-5232



· 菁英论坛 ·

T1 期食管癌内镜治疗现状及展望

陈良亮 周江晖 束余声

扬州大学附属苏北人民医院心胸外科, 扬州 225001

通信作者: 束余声, Email: shuyusheng65@163.com

【摘要】 随着内镜技术的不断发展,越来越多的学者认为内镜治疗 T1 期食管癌将会是一个可行的选择。然而考虑到 T1 期食管癌患者的淋巴转移风险,内镜治疗是否能完全取代外科手术切除治疗显然是一个具有巨大争议的话题。为此,本文围绕内镜与手术治疗 T1 期食管癌的短期和长期疗效比较进行了阐述,并对内镜治疗的未来进行了展望。

【关键词】 食管肿瘤; T1 期食管癌; 内镜治疗; 外科手术治疗

Current situation and prospect of endoscopic therapy for T1 esophageal carcinoma

Chen Liangliang, Zhou Jianghui, Shu Yusheng

Department of Thoracic Surgery, Northern Jiangsu People's Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Shu Yusheng, Email: shuyusheng65@163.com

食管癌是极具侵袭性的胃肠道恶性肿瘤之一,也是癌症相关性死亡的第六大主要原因^[1]。据国家癌症数据中心所统计,在 2015 年我国有 24.6 万例确诊为新增食管癌病例,其中有 18.8 万例死于食管癌^[2]。目前对于食管癌的分类可有多种方案,根据第八版食管癌分期,按照距门齿的距离可以分为颈、胸和腹段,其中以胸段最为常见,且又可以进一步分为上段(20~25 cm)、中段(25~30 cm)和下段(30~40 cm);按肿瘤侵袭程度又可分为表浅和进展期食管癌。表浅食管癌即肿瘤黏膜的浸润,典型表现则为肿瘤侵犯黏膜下层,有或无淋巴结或远处器官转移,也称为 T1 期^[3]。根据浸润深度的不同,表浅癌可分为原位癌(EP)、固有层癌(LPM)、侵袭黏膜肌层(MM)、侵袭黏膜下层上 1/3(SM1)、侵袭黏膜下层上 2/3(SM2)以及侵袭黏膜下层全层(SM3),其中 SM3 患者是内镜治疗的相对适应证^[4]。然而,食管癌的初始症状不明显,主要表现为吞咽坚硬食物时有不同程度的不适。而大多数食管癌患者都是出现晚期症状,即出现进行性吞咽困难后才被诊断,这对患者的预后极为不利。因此,食管癌的早期诊断和及时有效的治疗至关重要。

近年来随着肿瘤诊断技术的不断进步,食管癌的诊断率呈上升趋势。食管癌的治疗取决于疾病的分期,尽管最近微创手术技术取得了进展,但是随着科技技术的进步与

疾病知识的普及,一种新颖且应用日益广泛的内镜技术实现了早期癌症切除且保留食管完整性的可能^[5]。然而对于 T1 期食管癌患者来说,内镜技术是否能完全取代外科手术切除治疗,仍具有巨大争议。在日本大多数机构中,食管癌治疗的临床实践是以日本食管癌协会出版的《食管癌诊疗指南》为基础的,该指南认为内镜治疗的绝对适应证为 EP 和 LPM,相对适应证为无淋巴结转移的 MM 和 SM1 病灶^[6]。但是,根据一项前瞻性研究(JCOG 0502)结果,临床上淋巴结阴性的 T1 患者中可能有 20% 的患者存在病理阳性淋巴结的风险^[7]。Sgourakis 等^[8]也观察到,SM1、SM2 和 SM3 病灶的淋巴转移风险分别为 27%、36% 和 55%。因此,考虑到淋巴转移的高风险,即使是临床淋巴结转移阴性的患者也应谨慎选取治疗方案,正确治疗方案的选择对于患者的预后改善至关重要^[9]。

一、内镜治疗的发展是必然的

在过去的几十年里,微创手术的出现对传统开放手术有了新的挑战和改变。微创手术可以通过减少切口、减少对组织和组织的损伤,从而加快病情的恢复,对患者有更大的选择价值^[10]。但是无论是腔镜还是开放手术,都是食管的全切除手术,严重影响了癌症患者术后的短期和长期生活质量。因此,内镜技术的发展是必然的^[11]。内镜治疗的一个主要优点是其是保留食管的微创手术。食管癌的内

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210424-00271

收稿日期 2021-04-24 本文编辑 顾文景

引用本文: 陈良亮, 周江晖, 束余声. T1 期食管癌内镜治疗现状及展望[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(8): 595-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210424-00271.



镜治疗主要可分为内镜黏膜切除术(EMR)和内镜黏膜下剥离术(ESD)。EMR是在切除病灶前使用钝性剥离的方式,在黏膜下层和固有肌层之间建立一个较深的通道,从而拉出病变组织,并将其完全切除;而ESD通常通过注射液体将食管浅层抬高至目标区域以下,以负压吸引产生假息肉,再通过电烧灼术将假性息肉及其周围的下缘切除。因此,ESD具有较低的局部复发率,能取得较好的局部肿瘤控制率^[12]。然而,内镜治疗也并非适用于所有T1期食管癌患者。有证据表明,肿瘤局限于黏膜层的食管癌患者发生淋巴结转移的风险相对较低,但是一旦进入黏膜下层,其转移的概率就很高。基于这一发现,人们普遍认为内镜治疗对T1a期患者具有潜在的疗效,但对于T1b期患者,如果他们良好的手术候选者,则不推荐将内镜治疗作为一线治疗^[13]。在临床实践中,当肿瘤侵及黏膜肌层或黏膜下层时,综合考虑其短期疗效以及远期生存率,是否考虑单纯的内镜治疗具有较大的争议。在这种情况下,会建议对同一病灶再次进行手术切除。因此,鉴于现今社会严峻的医患关系,在开始内镜检查之前,患者是必须被告知这种可能性的。此外,对于主治医师而言,早期食管癌的治疗方案都应由病理学家、外科医师和内镜医师进行跨学科讨论来决定如何执行(重复内镜治疗或手术或保守治疗)^[14]。

二、内镜治疗与手术切除治疗的疗效对比

对于T1期食管癌患者来说,浸润深度的治疗方案选取,其矛盾主要集中于肿瘤的淋巴结转移风险。谨慎选取治疗方案对于患者的预后改善至关重要。为此,近年来许多研究比较了内镜和手术治疗T1期食管癌的短期和远期疗效,应用大量的样本数据来进一步演算T1期食管癌患者最佳的治疗方案。

从短期疗效方面来看,研究的主要统计学数据多为术后并发症发生率以及患者的住院时长。Li等^[15]研究了26例连续病例,其中选择手术切除方案的12例,选择内镜治疗的11例,结果表明接受手术切除的患者比接受内镜治疗的患者有更高的并发症发生风险,大多数手术切除的患者术后会出现并发症(75%),其中2例(17%)患者需要再次干预或接受重症监护治疗,选择手术切除方案的患者平均住院时间为15d,而内镜治疗的患者未出现与手术相关的并发症。Jin等^[16]通过对99例患者(内镜治疗患者59例,选择手术切除方案的患者40例)对比分析发现,2组的整体并发症发生率分别为22%(13/59)和40%(16/40),组间差异无统计学意义,但是其中轻微并发症(如吻合口渗漏、声带瘫痪、心房纤颤、伤口感染、狭窄、肺炎等)在手术切除组中更常见(11.8%比32.5%, $P=0.037$)。Gong等^[17]共纳入206例患者,其中78例接受内镜治疗,128例接受微创手术治疗,术后总并发症发生率内镜治疗组为23.08%,微创手术组为24.22%,2组间差异无统计学意义,其中术后肺炎发生率内镜治疗组为2.56%、微创手术组为5.47%,食管穿孔率内镜治疗组为5.13%,而选择手术切除患者的食管吻合口漏发生率为3.91%,内镜治疗组有3例狭窄,选择手术切除方案

的患者中仅有1例狭窄,内镜治疗组有9例(8.97%)出现气胸,选择手术切除方案的患者中7.03%的患者出现喉返神经损伤。Le Page等^[18]纳入了83例T1期食管腺癌患者,其中选择手术切除方案的38例,内镜治疗的45例,研究结果显示总体并发症发生率在手术切除组中更高,且手术切除组的平均住院时间更长。

至于远期疗效方面,主要观察术后肿瘤复发情况以及患者生存指标。Zhang等^[19]随访了596例经过手术切除或者内镜治疗的T1期食管癌患者,在随访21个月,结果发现2种治疗方式在患者死亡率上差异无统计学意义(内镜治疗组为7.4%,手术切除组为10.9%),在肿瘤复发或转移率上差异也无统计学意义(内镜治疗组为9.1%,手术切除组为8.9%),而且内镜治疗患者的疾病特异性死亡率低于接受手术切除的患者(3.4%比7.4%)。Yuan等^[20]纳入116例患者,其中69例接受内镜治疗,47例接受手术切除治疗,内镜治疗组随访中局部复发6例(8.7%)、残余1例(1.4%)、同时多复发2例(2.9%),以上9例患者均接受了第二次内镜切除,选择手术切除的患者和内镜治疗的患者总生存率相似,内镜组和手术组的一年、三年、五年生存率分别为100%和95.7%、98.6%和93.6%、97.1%和91.5%。Pech等^[21]通过生存分析研究发现,选择手术切除的患者和内镜治疗的患者之间远期疗效方面差异并无统计学意义,内镜治疗组和手术切除组的一年、三年、五年生存率分别为99%和97%、96%和93%、89%和93%。Zehetner等^[22]对比了40例内镜治疗的食管癌患者和61例手术切除术的患者,结果发现,与手术切除组相比,内镜治疗组有明显较低的发病率(39%比0%),但存活率组间差异无统计学意义,且2组的三年生存率均为94%。Min等^[23]通过统计选择手术切除的患者和选择内镜治疗患者的五年死亡率、无病生存率来估计生存函数,结果发现,2组的生存曲线相似,2组间无病生存曲线也是平行的。除此之外,Nelson等^[24]进一步研究了术后复发的情况,确定了42例接受手术切除术的患者和23例接受内镜治疗并选择保留食管的患者,他们认为与手术切除术相比,保留食管的内镜治疗与局部复发风险增加有关,但其远端复发率组间差异无统计学意义,而且他们还认为对于淋巴结转移的低风险患者,任何一种切除方法都能很好地控制癌症,然而,对于淋巴结转移风险较高的患者,食管保存后远端复发风险增加的趋势组间差异有统计学意义。因此,总的来说,从术后生存质量方面来看,T1期食管癌患者选择内镜治疗是具有可行性的,但是这种方案是否具有广泛的实践性仍需大量研究来证实。

三、T1期食管癌治疗的展望

近十年来,无论是开放还是腔镜下食管癌切除手术治疗的选择频率呈下降趋势。研究表明,由于手术并发症发生率高(如吻合口瘘、感染、肺炎或狭窄)、术后生活质量较差以及老年患者耐受性差,手术切除方案的选择将继续呈下降趋势^[25]。在许多情况下,虽然内镜治疗早期食管癌与手术切除治疗在肿瘤复发率和远期生存率上差异无统计学

意义,但是鉴于黏膜下癌患者存在淋巴结转移的巨大风险,对于T1b期肿瘤患者仍然还是建议行手术切除治疗。此外,在不可操作性的一些情况下,比如患者体质较弱和罹患多病时,内镜治疗也是可以被认为是一种适当的治疗,此时即使接受内镜治疗的患者有增加癌症复发的机会,但大多数患者可以再次接受内镜治疗从而不影响其总体生存率。因此,必须对早期食管癌经内镜治疗后的偶发或复发灶进行密切的随访和监测。对于内镜切除后的高危病变,可给予辅助性治疗(化疗或放疗)^[26],见图1。然而,在美国和部分欧洲国家,M3期患者治疗方案的选择,除了需要考虑淋巴结转移风险之外,还应该考虑其病理分型^[27],见图2。因此,对于未来的监测,我们将逐渐从影像技术转向基于危险因素和病理侵犯程度的监测,从而对癌症进展的高风险人群进行风险程度的分级,以便优先筛选出那些接受内镜治疗后的复发风险最高的患者,从而提高患者生存率^[28]。

四、总结

食管癌作为目前研究热点的恶性肿瘤,人们对其早期治疗方案的选择却仍不明确。随着科学技术和医疗水平的发展,人们致力于开发侵袭性更小的内镜治疗方法,旨在破坏或移除食管癌灶,同时保留健康的组织器官,因此增加了内镜治疗的应用。即使上诉各项研究表明,对于T1期的患者选择内镜治疗是更有优势的,但是从伦理角度出发,T1a期食管癌患者(譬如M3及SM1期的患者),由于淋巴结转移风险较高,单纯的内镜切除病灶对他们来说似乎很不科学。

此外,对于有较高转移风险的T1期食管癌患者来说,究竟是否可以单纯地通过内镜切除,亦或是可以通过反复内镜切除,还是可以通过内镜治疗后再次手术切除来达到完整切除的标准却终无定论,这值得我们进一步去研究和讨论。因此,我们还需要大量的样本去进行反复推敲验证和对比,来探究内镜切除早期食管癌病灶到底是否是安全,是否可以广泛推行。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Watanabe M, Suehara N, Koga K, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection and esophagectomy for early and superficial carcinoma of the esophagus[J]. Esophagus, 2010, 7(4): 215-217.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
- [3] 袁勇, 陈龙奇. AJCC第八版食管癌分期系统更新解读[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(2): 109-113. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.02.007.
- [4] Pauthner M, Haist T, Mann M, et al. Surgical therapy of early carcinoma of the esophagus[J]. Viszeralmedizin, 2015, 31(5): 326-330. DOI: 10.1159/000441049.
- [5] Sanghi V, Amin H, Sanaka MR, et al. Resection of early esophageal neoplasms: the pendulum swings from surgical to endoscopic management[J]. World J Gastrointest Endosc, 2015, 7(12): 1155-1161.

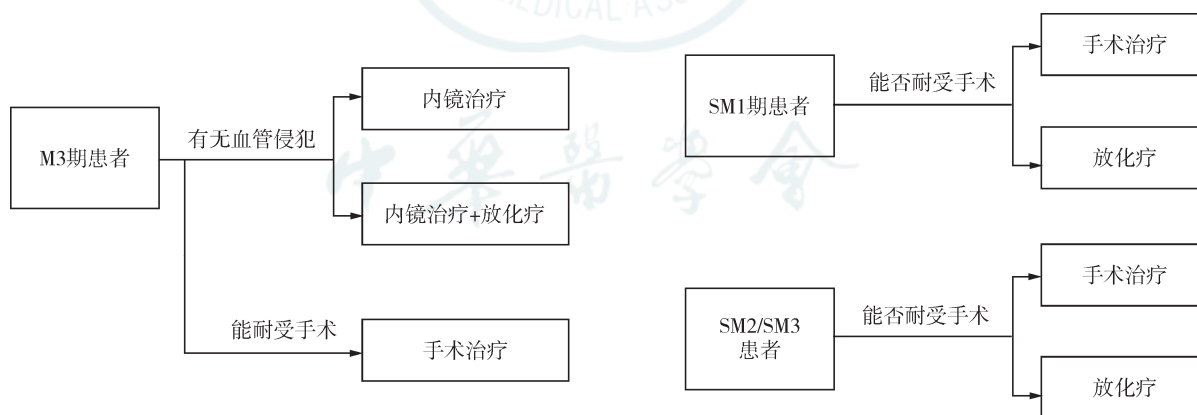


图1 日本T1b期食管癌患者内镜治疗原则

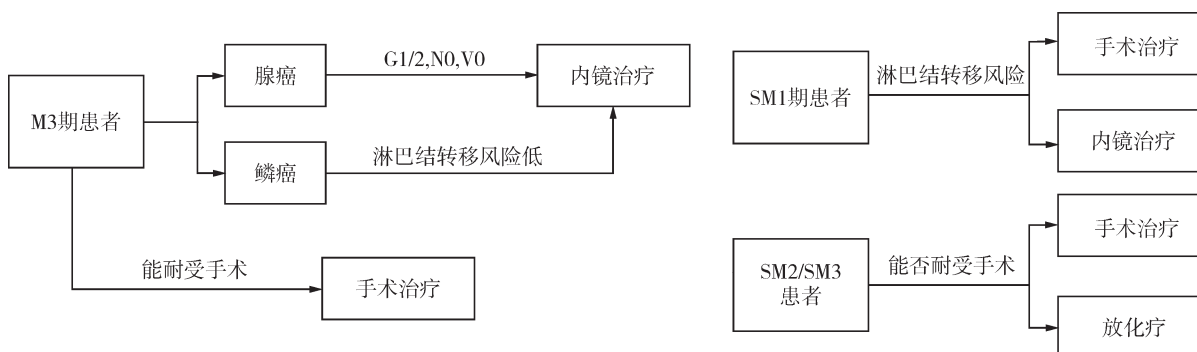


图2 美国T1b期食管癌患者内镜治疗原则

- 2019,11(10):491-503. DOI: 10.4253/wjge.v11.i10.491.
- [6] Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society[J]. Esophagus, 2015,12(1):1-30. DOI: 10.1007/s10388-014-0465-1.
 - [7] Akutsu Y, Kato K, Igaki H, et al. The prevalence of overall and initial lymph node metastases in clinical T1N0 thoracic esophageal cancer: from the results of JCOG0502, a prospective multicenter study[J]. Ann Surg, 2016, 264(6): 1009-1015. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001557.
 - [8] Sgourakis G, Gockel I, Lang H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review[J]. World J Gastroenterol, 2013,19(9):1424-1437. DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1424.
 - [9] Kam TY, Kountouri M, Roth A, et al. Endoscopic resection with adjuvant chemo-radiotherapy for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a critical review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 124: 61-65. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.011.
 - [10] Raja S, Bribresco AC, Sanaka MR. Is less really more? Endoscopic mucosal resection versus esophagectomy for submucosal esophageal adenocarcinoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 156(1): 414-415. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.03.030.
 - [11] Bouchard P, Molina JC, Cools-Lartigue J, et al. Endoscopic submucosal dissection for esophageal adenocarcinoma: a North American perspective[J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23(6):1087-1094. DOI: 10.1007/s11605-018-04093-w.
 - [12] McLaren PJ, Dolan JP. Surgical treatment of high-grade dysplasia and early esophageal cancer[J]. World J Surg, 2017, 41(7):1712-1718. DOI: 10.1007/s00268-017-3958-y.
 - [13] Mejia Perez LK, Jawaid S, Alaber O, et al. Endoscopic submucosal dissection for resection of T1bN0 esophageal cancer: retrospective multicenter study[J]. Gastrointest Endosc, 2019,89(6):AB453-454.
 - [14] Gockel I, Hoffmeister A. Endoscopic or surgical resection for gastro-esophageal cancer[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(31-32):513-519. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0513.
 - [15] Li C, Yamashita DT, Hawel JD, et al. Endoscopic mucosal resection versus esophagectomy for intramucosal adenocarcinoma in the setting of barrett's esophagus[J]. Surg Endosc, 2017,31(10):4211-4216. DOI: 10.1007/s00464-017-5479-z.
 - [16] Jin XF, Gai W, Chai TH, et al. Comparison of endoscopic resection and minimally invasive esophagectomy in patients with early esophageal cancer[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(3):223-227. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000560.
 - [17] Gong L, Yue J, Duan X, et al. Comparison of the therapeutic effects of endoscopic submucosal dissection and minimally invasive esophagectomy for T1 stage esophageal carcinoma[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(11): 2161-2167. DOI: 10.1111/1759-7714.13203.
 - [18] Le Page PA, Velu PP, Penman ID, et al. Surgical and endoscopic management of high grade dysplasia and early oesophageal adenocarcinoma[J]. Surgeon, 2016, 14(6): 315-321. DOI: 10.1016/j.surge.2015.01.001.
 - [19] Zhang Y, Ding H, Chen T, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection vs esophagectomy for T1 esophageal squamous cell carcinoma in a real-world cohort[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019,17(1):73-81.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.038.
 - [20] Yuan B, Liu L, Huang H, et al. Comparison of the short-term and long-term outcomes of surgical treatment versus endoscopic treatment for early esophageal squamous cell neoplasia larger than 2 cm: a retrospective study[J]. Surg Endosc, 2019, 33(7): 2304-2312. DOI: 10.1007/s00464-018-6524-2.
 - [21] Pech O, Bollschweiler E, Manner H, et al. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers[J]. Ann Surg, 2011, 254(1): 67-72. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6.
 - [22] Zehetner J, DeMeester SR, Hagen JA, et al. Endoscopic resection and ablation versus esophagectomy for high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 141(1): 39-47. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.058.
 - [23] Min YW, Lee H, Song BG, et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection and surgery for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis [J]. Gastrointest Endosc, 2018,88(4):624-633. DOI: 10.1016/j.gie.2018.04.2360.
 - [24] Nelson DB, Dhupar R, Katkhuda R, et al. Outcomes after endoscopic mucosal resection or esophagectomy for submucosal esophageal adenocarcinoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 156(1): 406-413. e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.02.093.
 - [25] Qin J, Peng Y, Chen W, et al. Comparative study of esophagectomy, endoscopic therapy, and radiotherapy for cT1N0M0 esophageal cancer in elderly patients: a SEER database analysis[J]. Thorac Cancer, 2019,10(7): 1511-1520. DOI: 10.1111/1759-7714.13080.
 - [26] Ramay FH, Vareedayah AA, Visrodia K, et al. What constitutes optimal management of T1N0 esophageal adenocarcinoma? [J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(3): 714-731. DOI: 10.1245/s10434-018-07118-5.
 - [27] Triantafyllou T, Wijnhoven B. Current status of esophageal cancer treatment[J]. Chin J Cancer Res, 2020,32(3): 271-286. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.03.01.
 - [28] Tan WK, di Pietro M, Fitzgerald RC. Past, present and future of Barrett's oesophagus[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(7): 1148-1160. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.02.004.

PENTAX
MEDICAL



阔“视”界 大有可为

ERSU10

超声电子上消化道内窥镜：国械注进 20213060225
超声电子上消化道内窥镜：国械注进 20213060226
超声电子上消化道内窥镜：国械注进 20213060227
沪械广审（文）第 260623-25522 号
生产商：豪雅株式会社
生产商地址：东京都新宿区西新宿六丁目 10 番 1 号
禁忌内容或注意事项详见说明书

广告

OLYMPUS



细径化、易操作、光学放大

电子上消化道内窥镜
GIF-H290Z

EVIS LUCERA™
ELITE

奥林巴斯(北京)销售服务有限公司

北京总部：北京市朝阳区新源南路1-3号平安国际金融中心A座8层 代表电话:010-58199000

电子上消化道内窥镜 国械注进20163063085
禁忌内容或注意事项详见说明书
沪械广审(文)第250920-20928号
AD0045SV V04-2110