

大范围食管早期癌及癌前病变内镜黏膜下剥离术后发生顽固性狭窄的危险因素分析

史磊 刘勇 贺舜 张月明 窦利州 柯岩 刘旭东 王贵齐

国家癌症中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内镜科 100021

通信作者:王贵齐,Email:wangguiq@126.com

【摘要】 目的 探讨大范围早期食管癌及其癌前病变内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后发生食管顽固性狭窄的危险因素。方法 2013年7月—2017年12月,在中国医学科学院肿瘤医院内镜科行内镜黏膜下剥离术治疗,病变范围 $\geq 3/4$ 食管环周的186例患者(共212处食管早期癌或癌前病变)纳入回顾性分析,根据术后内镜下食管球囊扩张次数分为顽固性狭窄组(69例,扩张 ≥ 6 次)和非顽固性狭窄组(117例,扩张0~5次)。单因素分析使用 t 检验或Mann-Whitney U 检验, χ^2 检验或Fisher精确概率法,多因素分析使用Logistic回归。结果 与非顽固性狭窄组比较,顽固性狭窄组在病变纵径、人工溃疡(ESD术后创面)纵径以及病变位置、病变环周范围和固有肌层损伤构成方面差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。剔除人工溃疡纵径这一因素后(因人工溃疡纵径与病变纵径在临床上存在明显相关性),多因素Logistic回归分析结果显示,病变纵径 > 5 cm ($P=0.003$, $OR=3.531$, $95\% CI: 1.547 \sim 8.060$)、病变位于胸上段(与胸下段比较; $P=0.001$, $OR=36.720$, $95\% CI: 4.233 \sim 318.551$)、颈段(与胸下段比较; $P=0.003$, $OR=24.959$, $95\% CI: 2.927 \sim 212.795$)、全周病变($P<0.001$, $OR=10.082$, $95\% CI: 4.196 \sim 24.226$)和存在术中固有肌层损伤($P<0.001$, $OR=7.128$, $95\% CI: 2.748 \sim 18.486$)的早期食管癌及其癌前病变行ESD术后易发生食管顽固性狭窄。结论 对于大范围(病变范围 $\geq 3/4$ 食管环周)早期食管癌及其癌前病变,病变纵径 > 5 cm,病变位于胸上段、颈段,全周病变,以及存在术中固有肌层损伤均是ESD术后发生食管顽固性狭窄的独立危险因素。

【关键词】 食管肿瘤; 内镜黏膜下剥离术; 顽固性食管狭窄; 内镜下球囊扩张术

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1302800, 2018YFC1313103);深圳市“医疗卫生三名工程”(SZSM201911008);协和创新工程项目(2016-12M-001, 2017-12M-1-001, 2019-12M-2-004);协和青年基金(2017320012)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200819-00103

Risk factors for esophageal refractory stenosis after large-scale endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal neoplasms

Shi Lei, Liu Yong, He Shun, Zhang Yueming, Dou Lizhou, Ke Yan, Liu Xudong, Wang Guiqi

National Cancer Center; Department of Endoscopy, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Wang Guiqi, Email: wangguiq@126.com

【Abstract】 Objective To determine risk factors for postoperative esophageal refractory stenosis after endoscopic submucosal dissection (ESD) of large-scale early esophageal carcinomas and precancerous lesions. **Methods** Two hundred and twelve early esophageal carcinomas or precancerous lesions in 186 patients who underwent ESD larger than $3/4$ the total esophageal circumference in Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, between July 2013 and December 2017 were divided into two groups according to session number of endoscopic balloon dilatation (EBD), the refractory stenosis group ($n=69$, ≥ 6 EBD sessions) and non-refractory stenosis group ($n=117$, ≤ 5 EBD sessions). Student's t -test or Mann-Whitney U test was used for univariate analysis and χ^2 test and Fisher

exact test were used for comparison of categorical variables. Logistic regression was used for multivariate analysis. **Results** Compared with the non-refractory stenosis group, the refractory stenosis group had statistically significant differences in the longitudinal diameter of lesions, the longitudinal diameter of artificial ulcer, lesion location, the circumferential range of lesions and the composition of the muscular layer injury (all $P < 0.05$). After eliminating the factor of the vertical diameter of artificial ulcer (because there was significant correlation between the vertical diameter of artificial ulcer and the longitudinal diameter of lesion in clinical practice), multivariate logistic regression analysis showed that the longitudinal diameter of lesion > 5 cm (VS ≤ 5 cm; $P = 0.003$, $OR = 3.531$, 95% CI : 1.547-8.060), the location of lesion in the upper thoracic segment (VS lower thoracic segment; $P = 0.001$, $OR = 36.720$, 95% CI : 4.233-318.551), in the cervical segment (VS lower thoracic segment; $P = 0.003$, $OR = 24.959$, 95% CI : 2.927-212.795), the whole circumferential lesion (VS $\geq 3/4$ but not the whole circumference; $P < 0.001$, $OR = 10.082$, 95% CI : 4.196-24.226) and the presence of muscular layer injury ($P < 0.001$, $OR = 7.128$, 95% CI : 2.748-18.486) were more likely to lead to esophageal refractory stenosis after ESD. **Conclusion** The longitudinal lesion diameter of more than 5 cm, the circumferential extent of esophageal ESD, cervical or upper-thoracic esophageal lesions, and muscular layer damage are independent risk factors for postoperative esophageal refractory stenosis after ESD for large-scale esophageal cancer and precancerous lesions.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Endoscopic submucosal dissection; Refractory esophageal stenosis; Endoscopic balloon dilatation

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1302800, 2018YFC1313103); Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM201911008); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2016-12M-001, 2017-12M-1-001, 2019-12M-2-004); PUMC Youth Fund and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (2017320012)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200819-00103

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)能有效切除局限于黏膜层及黏膜下浅层的早期食管癌及其癌前病变,且创伤小、患者恢复快、术后生活质量较高,已逐渐成为治疗早期食管癌及其癌前病变的标准治疗方法。相比内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR), ESD在处理直径 > 2 cm的病变时可获得更高的整块切除率。

然而,早期食管癌及其癌前病变 ESD 术后食管狭窄问题亦需引起重视。当病变累及食管周径 $3/4$ 周以上时,ESD 术后发生食管狭窄的风险可达 90%以上^[1]。当病变范围累及食管全周时,ESD 术后食管狭窄的发生率可接近 100%^[2],且食管全周 ESD 术后常发生顽固性狭窄,需多次球囊扩张(扩张次数 ≥ 6 次)以改善吞咽困难症状,这必然导致患者生活质量的下降^[3]。因此,有必要针对 ESD 术后食管顽固性狭窄的危险因素进行探究,并针对性地采取预防措施降低术后狭窄的发生率。本研究拟通过回顾性分析我院行 ESD 治疗的早期食管癌及其癌前病变患者的病例资料,探究 ESD 术后食管顽固性狭窄的危险因素。

对象与方法

一、研究对象

2013 年 7 月—2017 年 12 月间在我院内镜科行 ESD 治疗的早期食管癌及其癌前病变病例共 319 例,其中符合病变累及食管周径 $\geq 3/4$ 周的病例共 214 例,剔除其中 13 例 ESD 术后追加手术、放化疗等后续治疗病例和 15 例失访病例后,最终有 186 例病变累及食管周径 $\geq 3/4$ 周的病例(共 212 处病变)纳入数据分析,按 ESD 术后是否发生食管顽固性狭窄分成顽固性狭窄组(69 例,80 处病变)和非顽固性狭窄组(117 例,包括 39 例术后狭窄但扩张 ≤ 5 次和 78 例未狭窄,共 132 处病变),对 2 组的病例资料进行回顾性总结和分析。

二、内镜治疗

1. 早期食管癌及其癌前病变的 ESD 治疗:术前禁食水 8 h。患者取左侧卧位,使用日本 Olympus GIF-Q260J 电子胃镜,整个 ESD 治疗过程在全麻气管插管下进行,其中食管全周病变采用“隧道法”进行黏膜下剥离,具体步骤如下。(1)内镜下标记:食管病变经 1.25% 卢戈液染色后,使用 Dual 刀(KD-

650Q, 日本 Olympus) 于病变外侧 5 mm 进行标记; (2) 建立隧道: 于病变口侧 12 点钟及 6 点钟位置建立隧道入口, 用注射针 (NM-200L-0523, 日本 Olympus) 进行黏膜下注射, 并于病变口侧标记点外侧进行预切开; (3) 环周切开病变肛侧黏膜以备会师; (4) 自病变口侧沿隧道两侧逐步行黏膜下剥离, 直至与肛侧会师, 仅保留隧道入口处黏膜; (5) 剥离隧道入口处黏膜, 取出标本; (6) 使用电凝止血, 创面固有肌层缺损明显处予钛夹夹闭以防穿孔。术后予禁食水、抑酸、护胃、肠外营养 3 d, 留置胃管 3 d 行胃肠减压。随后流食 3 d, 并逐渐过渡至正常饮食。

2. 术后食管狭窄的内镜处理: 全部患者于 ESD 术后 4 周复查胃镜, 直径 9.8 mm 内镜 (GIF H260, 日本 Olympus) 无法通过食管狭窄部定义为食管狭窄。术后狭窄患者定期行内镜下食管球囊扩张, 直至复查时直径 9.8 mm 内镜可通过食管狭窄部。球囊扩张次数 ≥ 6 次定义为术后食管顽固性狭窄, 同时记录患者术后激素使用情况。

三、统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料用 $Mean \pm SD$ 描述, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 不满足正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述, 2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用频数和百分比描述, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。是否发生顽固性狭窄的多因素分析采用 Logistic 回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、顽固性狭窄组与非顽固性狭窄组的对比分析结果

顽固性狭窄组的病变纵径和人工溃疡 (ESD 术后创面) 纵径均明显长于非顽固性狭窄组 ($P < 0.05$), 病变位置、病变环周范围和固有肌层损伤构成在 2 组间差异也均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

二、多因素 Logistic 回归分析结果

因人工溃疡纵径与病变纵径在临床上存在明显相关性, 即人工溃疡纵径取决于病变纵径, 故将人工溃疡纵径这一因素排除, 仅将病变纵径、病变位置、病变环周范围、固有肌层损伤这 4 个因素纳入

表 1 内镜黏膜下剥离术后食管顽固性狭窄组与非顽固性狭窄组的临床数据对比结果

项目	顽固性狭窄组	非顽固性狭窄组	χ^2/t 值	P 值
例数 (例)	69	117		
病变数 (处)	80	132		
性别 [例 (%)]			2.363	0.141
男	50 (72.5)	96 (82.1)		
女	19 (27.5)	21 (17.9)		
年龄 (岁, $Mean \pm SD$)	61.79 ± 8.04	62.18 ± 8.33	-0.306	0.760
病变数量 [例 (%)]				0.209
单发	59 (85.5)	108 (92.3)		
多发	10 (14.5)	9 (7.7)		
病变纵径 (cm, $Mean \pm SD$) ^a	6.34 ± 2.54	4.39 ± 1.76	5.651	<0.001
人工溃疡纵径 (cm, $Mean \pm SD$) ^a	9.46 ± 2.44	7.76 ± 1.86	5.005	<0.001
病变位置 [例 (%)] ^b				0.005
颈段	8 (11.6)	2 (1.7)		
胸上段	14 (20.3)	12 (10.3)		
胸中段	24 (34.8)	53 (45.3)		
胸下段	23 (33.3)	50 (42.7)		
病变环周范围 [例 (%)] ^b			47.418	<0.001
≥ 3/4 周但未达全周	26 (37.7)	101 (86.3)		
全周	43 (62.3)	16 (13.7)		
固有肌层损伤 [例 (%)]			26.030	<0.001
有	58 (84.1)	54 (46.2)		
无	11 (15.9)	63 (53.8)		
病变浸润深度 [例 (%)] ^b			0.357	0.646
EP-LPM	32 (46.4)	49 (41.9)		
MM-SM	37 (53.6)	68 (58.1)		

注: 内镜下球囊扩张次数 ≥ 6 次定义为食管顽固性狭窄; ^a 为病变纵径和人工溃疡纵径的统计中, 多发病变取平均值纳入统计; ^b 为病变位置、病变环周范围和病变浸润深度统计中, 仅将纵径最长、范围最大、浸润深度最深的病变纳入统计; EP 指黏膜基底层; LPM 指黏膜固有层; MM 指黏膜肌层; SM 指黏膜下层

多因素 Logistic 回归方程, 结果显示, 病变纵径 > 5 cm、病变位于颈段及胸上段、病变累及全周及术中发生固有肌层损伤是大范围早期食管癌及其癌前病变 ESD 术后发生食管顽固性狭窄的独立危险因素, 见表 2。

三、术后食管狭窄的治疗结果

本组 186 例病变累及食管周径 ≥ 3/4 周的病例中, 108 例 ESD 术后发生食管狭窄, 包括顽固性狭窄 69 例和狭窄但非顽固性 (术后扩张 1~5 次) 39 例。这 108 例术后食管狭窄病例经内镜下球囊扩张治疗后, 87 例 (80.6%) 于术后 1 年内获得缓解, 100 例 (92.6%) 于术后 2 年内获得缓解。

表 2 内镜黏膜下剥离术后食管顽固性狭窄的多因素 Logistic 分析结果

危险因素	参数估计	P 值	OR 值	OR 值的 95% CI	
				下限	上限
病变纵径					
≤5 cm			参照		
>5 cm	1.262	0.003	3.531	1.547	8.060
病变位置					
胸下段			参照		
胸中段	1.613	0.152	5.017	0.552	45.575
胸上段	3.603	0.001	36.720	4.233	318.551
颈段	3.217	0.003	24.959	2.927	212.795
病变范围					
≥3/4 周但未达全周			参照		
全周	2.311	<0.001	10.082	4.196	24.226
固有肌层损伤					
无			参照		
有	1.964	<0.001	7.128	2.748	18.486

讨 论

随着 ESD 技术的不断发展和完善,病变大小已不再成为早期食管癌及其癌前病变行内镜下治疗的限制性因素,范围较大的早期食管癌病灶也可以通过 ESD 获得整块切除。但大范围早期食管癌病灶行 ESD 治疗后,食管狭窄发生率较高。食管狭窄会引起吞咽困难,继而导致营养不良、吸入性肺炎等并发症,严重影响患者术后生活质量^[4],其中部分为顽固性狭窄,需多次行食管扩张(≥6 次),无疑加重了患者经济和心理负担。因此,有必要对大范围早期食管癌及其癌前病变 ESD 术后发生食管顽固性狭窄的危险因素进行探究,并针对性地采取预防措施以预防术后顽固性狭窄的发生。

ESD 术后食管狭窄与病变范围及病变纵径长度密切相关,治疗范围越大、病变纵径越长,术后食管狭窄风险就越高^[1]。目前普遍认为,病变范围>3/4 食管周径、病变纵径>5 cm 的早期食管癌患者 ESD 术后出现食管狭窄风险较高^[2]。本研究结果显示,顽固性狭窄组的病变纵径和 ESD 术后人工溃疡纵径均明显长于非顽固性狭窄组,且顽固性狭窄组中以全周病变为主(62.3%)。因此,对于食管近全周的病变应尽量避免直接行全周剥

离,而应在保证侧切缘阴性的前提下,保留尽可能多的正常食管黏膜组织,以在确保完整切除的同时降低发生术后食管顽固性狭窄风险。国外研究亦证实,对于非全周的食管病变,术中尽可能保留正常黏膜可有效减轻术后食管狭窄程度^[5]。因此,对于食管全周病变,应在术前充分交代食管狭窄风险,术后积极采取措施减轻食管狭窄程度、提高患者生活质量。

国内唐健等^[6]对大范围早期食管癌 ESD 术后难治性狭窄的危险因素进行了回顾性分析,结果显示肿瘤浸润深度超过黏膜固有层是发生术后食管顽固性狭窄的独立危险因素。国外学者 Ono 等^[1]及国内学者鞠辉等^[7]的研究结果均显示,术后狭窄与病变浸润深度有关,但临界值并不一致。本研究结果显示病变浸润深度与 ESD 术后顽固性狭窄无明显相关性。因此,以上结论仍有待大样本研究进一步证实。

有研究指出,黏膜下层纤维化及固有肌层萎缩是引起食管狭窄的主要原因^[8],而术中固有肌层损伤会在创面愈合过程中加剧固有肌层萎缩,继而引起食管狭窄风险增高^[9]。本研究结果显示术中固有肌层损伤是发生术后食管顽固性狭窄的独立危险因素,与国内外相关研究结果相似。由此我们认为,在食管 ESD 术中注意保护固有肌层不受损伤能有效降低术后发生食管顽固性狭窄的风险。

食管病变位置对于 ESD 术后食管狭窄的影响目前国内外研究较少。Mizuta 等^[10]的回顾性研究结果显示,上段食管 ESD 术后食管狭窄发生率为 50%(3/6),而病变位于食管下段时术后食管狭窄发生率仅为 11%(4/36),他们认为与食管上段管腔较窄、ESD 过程中易损伤固有肌层有关。本研究中,颈段、胸上段食管病变均是 ESD 术后发生食管顽固性狭窄的独立危险因素。颈段及胸上段食管 ESD 术后一旦发生狭窄则多为顽固性狭窄,术后需多次食管球囊扩张才能获得缓解。因此,对于颈段及胸上段较大范围的食管病变患者,术后应及时给予预防措施以减轻食管狭窄程度。

现阶段,内镜下扩张仍然是治疗食管狭窄最常用的方法^[11]。本研究中 108 例患者术后出现食管狭窄,均定期接受食管球囊扩张,1 年内食管狭窄缓

解率为 80.6%, 2 年食管狭窄缓解率为 92.6%, 提示绝大部分 ESD 术后食管狭窄仍可通过食管球囊扩张获得较好疗效。除内镜下扩张外, 支架置入^[12]、聚乙醇酸膜^[13]、食管黏膜移植^[14]、组织工程学技术^[15]等均可用于预防 ESD 术后食管狭窄, 但疗效尚需大样本前瞻性研究验证。

总之, 本研究结果证实, 对于大范围(病变范围 $\geq 3/4$ 食管环周)早期食管癌及其癌前病变, 病变纵径 > 5 cm、病变位于胸上段或颈段、病变累及全周、术中存在固有肌层损伤均是 ESD 术后发生食管顽固性狭窄的独立危险因素。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ono S, Fujishiro M, Niimi K, et al. Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms [J]. *Endoscopy*, 2009, 41 (8): 661-665. DOI: 10.1055/s-0029-1214867.
- [2] Miwata T, Oka S, Tanaka S, et al. Risk factors for esophageal stenosis after entire circumferential endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30 (9): 4049-4056. DOI: 10.1007/s00464-015-4719-3.
- [3] Broor SL, Raju GS, Bose PP, et al. Long term results of endoscopic dilatation for corrosive oesophageal strictures [J]. *Gut*, 1993, 34 (11): 1498-1501. DOI: 10.1136/gut.34.11.1498.
- [4] Fujishiro M. Perspective on the practical indications of endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal neoplasms [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (27): 4289-4295. DOI: 10.3748/wjg.14.4289.
- [5] Uesato M, Murakami K, Nabeya Y, et al. Preserving the mucosa to the maximum possible extent for endoscopic submucosal dissection of subcircumferential superficial esophageal carcinoma [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 3540204. DOI: 10.1155/2018/3540204.
- [6] 唐健, 刘枫, 陈洁, 等. 大范围早期食管癌内镜黏膜下剥离术后发生难治性狭窄的危险因素分析 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34 (6): 385-388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.06.002.
- [7] 鞠辉, 钟芸诗, 姚礼庆, 等. 早期食管癌内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的危险因素分析 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2013, 30 (6): 310-314. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.06.004.
- [8] 王华, 刘枫, 李兆申. 食管内镜黏膜下剥离术后狭窄的发生机制和预防 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32 (4): 266-269. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.04.016.
- [9] Huh CW, Lee HH, Kim BW, et al. Predictive factors of submucosal fibrosis before endoscopic submucosal dissection for superficial squamous esophageal neoplasia [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9 (6): 159. DOI: 10.1038/s41424-018-0024-5.
- [10] 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. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2009.00954.x.
- [11] Yoda Y, Yano T, Kaneko K, et al. Endoscopic balloon dilatation for benign fibrotic strictures after curative nonsurgical treatment for esophageal cancer [J]. *Surg Endosc*, 2012, 26 (10): 2877-2883. DOI: 10.1007/s00464-012-2273-9.
- [12] Shi KD, Ji F. Prophylactic stenting for esophageal stricture prevention after endoscopic submucosal dissection [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (6): 931-934. DOI: 10.3748/wjg.v23.i6.931.
- [13] Kim YJ, Park JC, Chung H, et al. Polyglycolic acid sheet application to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for recurrent esophageal cancer [J]. *Endoscopy*, 2016, 48 (Suppl 1): E319-320. DOI: 10.1055/s-0042-117224.
- [14] 张金顺, 叶丽萍, 毛鑫礼, 等. 自体食管黏膜移植预防早期食管癌黏膜剥离术后狭窄(含视频) [J]. *中华消化内镜杂志*, 2018, 35 (6): 441-442. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.06.018.
- [15] Ohki T, Yamato M, Ota M, et al. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (3): 582-588. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.050.

(收稿日期:2020-08-19)

(本文编辑:顾文景)