

• 临床研究 •

非治愈性ESD治疗对追加食管癌根治术后并发症的影响

卢荣鑫, 刘锦源, 薛磊, 范骏, 骆金华*

南京医科大学第一附属医院胸外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 探讨内镜下黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)对追加胸腹腔镜联合食管癌根治术后并发症的影响, 并进一步研究二次手术合适的间隔时间。方法: 收集2019年10月—2022年10月在南京医科大学第一附属医院行胸腹腔镜联合食管癌根治手术患者831例, 其中52例在食管癌根治术前行ESD手术, 其余779例未接受ESD手术, 以倾向性评分进行1:3匹配, 将全部患者分为ESD+OP组(52例)和Non-ESD+OP组(149例), 对比两组患者术后并发症发病率, 研究ESD术后不同时间点行食管癌根治术的优劣。结果: ESD+OP组患者食管癌根治术后的并发症发生率高于Non-ESD+OP组(59.6% vs. 33.6%, $P=0.001$), 其中肺部感染(26.9% vs. 10.7%, $P=0.001$)、吻合口瘘(13.5% vs. 4.7%, $P=0.033$)发生率明显增加。与其余时间段相比, ESD术后2~4周追加食管癌根治术并发症发生率较低(38.1% vs. 75.0%, $P=0.033$), 手术较为安全。结论: 非治愈性ESD治疗会增加食管癌根治术后并发症及手术风险; ESD术后2~4周追加食管癌根治术较为安全, 可有效降低手术风险。

[关键词] 食管癌根治术; 非治愈性ESD; 术后并发症; 时间间隔

[中图分类号] R735.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2024)11-1586-05

doi: 10.7655/NYDXBNSN240663

Effect of non-curative ESD on postoperative complications after additional esophagectomy

LU Rongxin, LIU Jinyuan, XUE Lei, FAN Jun, LUO Jinhua*

Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of non-curative endoscopic submucosal dissection (ESD) on postoperative complications after additional thoraco-laparoscopic esophagectomy and to investigate the optimal interval between non-curative ESD and additional esophagectomy. **Methods:** A total of 831 patients with esophageal cancer who underwent thoraco-laparoscopic esophagectomy in our hospital between October 2019 and October 2022 were collected. Among them, 52 patients underwent ESD prior to esophagectomy, while 779 patients did not. Propensity score matching (PSM) was performed at a 1:3 ratio, dividing the patients into an ESD+OP group (52 cases) and a Non-ESD+OP group (149 cases). The incidence of postoperative complications was compared between the two groups, and the outcomes of esophagectomy performed at different time points after ESD were evaluated. **Results:** The incidence of postoperative complications was higher in the ESD+OP group than the Non-ESD+OP group (59.6% vs. 33.6%, $P=0.001$), with significantly increased rates of pulmonary infection (26.9% vs. 10.7%, $P=0.001$) and anastomotic leakage (13.5% vs. 4.7%, $P=0.033$). The lowest complication rate (38.1% vs. 75.0%, $P=0.033$) and the safest outcomes were observed when esophagectomy was performed 2 to 4 weeks after ESD. **Conclusion:** The non-curative ESD may increase the postoperative complications and the risk of esophagectomy. Performing esophagectomy 2 to 4 weeks after ESD is relatively safer and can effectively reduce surgical risk.

[Key words] esophageal cancer; non-curative ESD; postoperative complications; time interval

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(11): 1586-1589, 1598]

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤之一, 其发病率位居我国恶性肿瘤的第5位, 死亡率位居第4位^[1-2]。

[基金项目] 吴阶平医学基金课题(320.6750.19008)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: ljhua@126.com

随着食管癌早期诊断率的不断提高, 内镜下黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已经成为早期食管癌治疗的重要手段。ESD具有创伤小、住院时间短、经济负担轻等诸多优点。研究表明, T1a-M1、M2分期食管鳞癌淋巴结转移风险较

低,可行内镜下切除,术后病理实现R0切除;分期为T1a-M1至T1b-SM1的食管鳞癌,无脉管浸润,组织学为高、中分化癌,即可达到根治效果^[3-5]。不满足治愈性切除即为非治愈性切除,存在淋巴结转移及复发风险。对于ESD非治愈性切除术后进一步的治疗方法尚存在争议。胸腹腔镜联合食管癌根治术在食管癌治疗中的有效性和安全性已经得到广泛证实,但ESD术后追加食管癌根治术的安全性鲜有报道,同时由于ESD术后食管炎症、水肿和粘连的存在,手术时机的选择对提高手术安全性具有重要意义。本研究回顾性分析了ESD术后追加胸腹腔镜联合食管癌根治术的安全性以及二次手术的最佳间隔时间。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2019年10月—2022年10月在南京医科大学第一附属医院行胸腹腔镜联合食管癌根治手术的患者831例,其中52例在食管癌根治术前行ESD手术,为ESD+OP组,其余779例未接受ESD手术。为了减少选择偏倚的影响,基于患者性别、年龄、肿瘤分期,以1:3的比例和0.1的卡尺距离进行倾向得分匹配(propensity score matching, PSM),最终成功匹配149例仅接受食管癌根治术病例,为Non-ESD+OP组。依据二次手术时间间隔,将ESD+OP组分为<2周组、2~4周组、4~6周组、>6周组。

所有患者术前常规行胸部加上腹部增强CT、肺功能及颈部超声(淋巴结转移)等检查。纳入标准:经胃镜病理确诊食管鳞癌;胸部加上腹部增强CT确认肿瘤可切除;无远处转移;食管癌cTMN分期为T1N0M0期。排除标准:既往胸部、腹部手术病史;合并肝肾功能不全;凝血功能异常;存在明显解剖异常。术前完成详细病史采集及相关检查,排除手术禁忌证。本研究经伦理委员会审核批准(批准号:2023-SR-408);患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 ESD治愈率评价

根据胃镜及手术报告确定肿瘤部位,ESD手术完成后,由副高以上职称的病理医师根据日本食管癌病理标准评价组织类型、分化程度、浸润深度、垂直切缘、侧切缘及有无淋巴、脉管及神经侵犯。参照2017版TNM分期标准进行分期。存在切缘阳性、脉管淋巴浸润或病变深度M3及SM期患者定义为非治愈性ESD切除,与患者沟通建议进一步行食管癌根治术。

1.2.2 ESD术后追加食管癌根治术

所有患者行全胸腹腔镜联合食管癌根治+淋巴结清扫术(Mckeown术式),行颈部吻合。手术和麻醉由同一治疗组医生完成。术后禁食禁水1周,后行上消化道造影检查以排除吻合口瘘及了解胃排空情况,明确无吻合口瘘及排空障碍后逐步开放饮食。出院后1周拔除纵隔引流管并复查胸片、血常规。依据食管癌规范化治疗指南并结合术后病理及术中肿瘤情况告知患者是否进一步行术后放疗或化疗。

1.2.3 术后并发症的确诊及评估标准参考

所有患者术后转入胸外监护病房,心电监护监测有无心律失常,24 h后根据恢复情况决定是否转出。术后常规禁食1周,营养支持治疗采取肠内、肠外混合模式。术后第1、2、5天常规检查胸部正位片、生化、血常规及C反应蛋白、降钙素原等,每日2次监测患者生命体征。监测术后并发症主要包括:肺部感染、吻合口瘘、乳糜胸、非计划再次手术、胸腔积液、心律失常、脑血管意外、切口感染等。根据Clavien-Dindo分级方法对术后并发症进行分级,记录Ⅱ级以上并发症^[6]。

1.2.4 随访

术后第1年每3个月复查1次,复查项目包括常规体格检查、胸部及上腹部增强CT、颈部超声、生化和肿瘤标志物等。1年后每半年复查1次,复查项目相同。术后随访采取门诊及电话随访相结合的方式,同时指导患者家庭营养。

1.3 统计学方法

数据用SPSS 22.0软件进行统计分析。连续性变量采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。Levene's检验进行方差齐性检验,两组连续性变量间的比较采用独立样本 t 检验(符合正态分布)或者Mann-Whitney U 检验(不符合正态分布)。分类变量用百分率(%)表示,无序分类变量间的比较采用卡方检验(χ^2),等级变量间的比较采用Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究纳入831例患者,其中ESD+OP组52例,Non-ESD+OP组779例。PSM法匹配后ESD+OP组和Non-ESD+OP组分别纳入52、149例患者,匹配后两组数据平衡性明显改善(表1)。匹配后两组患者

病史、基础疾病及肿瘤分期等差异无统计学意义。

2.2 并发症

全部食管癌患者接受全胸腔腹腔镜联合食管癌手术(Mckeown 术式),无中转开胸,围手术期无死亡病例。表2示两组术后并发症发生率差异具有统计学意义(59.6% vs. 33.6%, $P=0.001$),ESD+OP组肺部感染(26.9% vs. 10.7%, $P=0.001$)、吻合口瘘(13.5% vs. 4.7%, $P=0.033$)等并发症较 Non-ESD+OP 组明显增加,其余并发症两组间差异无统计学意义。

2.3 ESD 与食管癌根治术间隔时间对术后并发症的影响

依据 ESD 与食管癌根治术时间间隔对 ESD+OP 组患者进行亚组分析。其中<2 周组 4 例,并发症 3 例,发生率 75.0%;2~4 周组 21 例,并发症 8 例,发生率 38.1%;4~6 周组 19 例,并发症 14 例,发生率 73.7%;>6 周组 8 例,并发症 7 例,发生率 87.5%。比较当前周与其余周并发症累计发生率,ESD 术后 2~4 周组并发症发生率较其余周并发症累计发生率明显减少(38.1% vs. 75.0%, $P=0.033$),其余时间段并

发症发生率差异无统计学意义。ESD 术后 2~4 周追加食管癌根治术较为安全。

3 讨论

食管癌是最常见的消化道肿瘤之一,鳞癌是我国食管癌最常见的病理类型,其预后较差。由于体检胃镜的普及,早期食管癌诊断率越来越高。ESD 可整体切除病变黏膜并进行精确的组织学分析,可保留器官并提高生存质量,在早期食管癌的治疗中已取得了显著的效果,可明显延长患者生存期,是浅表型食管癌治疗的重要手段。超声胃镜是 ESD 术前评估 T 分期最重要的手段,但存在一定的局限性,同时 M1-SM1 期食管癌出现淋巴转移概率为 0~18.2%,所以 ESD 手术存在一定的局限性和非治愈性切除比例。ESD 术后进一步追加治疗对预防肿瘤复发转移具有重要意义,追加治疗的手段主要包括放化疗和手术治疗^[7]。

食管癌根治术可以完整切除肿瘤和淋巴结,是食管癌治疗的主要方式之一,也是非治愈性 ESD 术

表1 匹配前后患者基线资料对比
Table 1 Clinical features of enrolled patients before and after PSM

Clinical features	Before PSM			After PSM		
	ESD+OP group (n=52)	Non-ESD+OP group (n=779)	P	ESD+OP group (n=52)	Non-ESD+OP group (n=149)	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	66.4 \pm 4.1	64.2 \pm 5.2	0.019	65.6 \pm 4.7	65.2 \pm 4.9	0.834
Male[n(%)]	31(59.6)	537(68.9)	0.163	31(59.6)	95(63.8)	0.595
TMN staging[n(%)]			<0.001			0.218
I	45(86.5)	326(41.8)		45(86.5)	117(78.5)	
II	5(9.6)	375(48.1)		5(9.6)	24(16.1)	
III	2(3.8)	78(10.0)		2(3.8)	8(5.4)	

表2 两组间手术并发症比较
Table 2 Comparison of postoperative complications between the two groups [n(%)]

Postoperative complications	ESD+OP group(n=52)	Non-ESD+OP group(n=149)	P
Pulmonary infection	14(26.9)	16(10.7)	0.001
Unplanned reoperation	0(0)	3(2.0)	0.570
The injury of RLN	2(3.8)	7(4.7)	0.807
Pleural effusion	4(7.7)	7(4.7)	0.643
Pulmonary embolism	2(3.8)	2(1.3)	0.592
Myocardial infarct	0(0)	1(0.7)	1.000
Cerebrovascular accident	1(1.9)	0(0)	0.259
Anastomotic fistula	7(13.5)	7(4.7)	0.033
Thoracic fistula	0(0)	1(0.7)	1.000
Intraoperative bleeding	1(1.9)	6(4.0)	0.785
Total	31(59.6)	50(33.6)	0.001

RLN: recurrent laryngeal nerve.

后追加治疗的重要手段。非治愈性ESD术后追加放化疗还是手术治疗仍具有较大争议^[8-9]。非治愈性ESD手术、ESD术后肿瘤复发、术后严重并发症(食管破裂、顽固性食管狭窄)均是ESD术后追加食管癌根治术的手术指征。食管癌根治术加淋巴结清扫的安全性和有效性在既往研究中被广泛证实,但由于手术涉及的区域较多,流程相对复杂,食管癌手术后并发症发生率较高,主要包括吻合口瘘、肺部感染、胸腔积液等^[10-11]。既往有研究表明,食管癌根治术前ESD治疗并未增加手术难度和手术后并发症,且对远期生存无明显影响,非治愈性ESD术后追加食管癌根治术是减少肿瘤复发有效且安全的方式^[12]。在一项日本学者的研究中,9例患者在ESD后追加食管癌根治术,其中5例患者出现包括吻合口瘘、肺部感染、喉返神经损伤等并发症,但无死亡及复发病例^[13]。既往研究表明,ESD术后追加食管癌根治术,术后严重并发症的发生率为20%~35%,而病死率为0~14%。本研究表明非治愈性ESD切除术后追加食管癌根治术会增加术后肺部感染的发生率,可能与ESD操作过程的电凝灼烧诱发胸腔炎症反应有关。虽然食管癌根治术前血常规等指标正常,但局部炎症反应并未完全消退,同时手术会加剧炎症反应。由于ESD术后组织渗出及粘连,一定程度上会增加手术难度,延长胸部操作时间,手术创伤及创面渗出均会增加,并增加肺部感染概率。虽然ESD会增加食管癌根治手术难度,但ESD+OP组并未出现严重的术中意外或术后邻近器官损伤的表现,无死亡病例发生。术后肺部感染概率增加,但只有1例需要气管插管,其余患者通过抗感染及高流量吸氧治疗,感染均得到有效控制。

目前尚无研究表明非治愈性ESD术后追加食管癌根治术的合理间隔时间。有研究表明,ESD术后追加食管癌根治术安全有效,研究者发现由于ESD术后组织水肿,会明显增加手术难度和术中出血量,所以建议ESD术后30 d再行食管癌根治手术。但是术后ESD并没有增加手术时间、术后并发症和住院时间。研究者建议行颈部吻合,由于吻合口位置远离ESD操作区域,这样可以保证吻合口黏膜的质量并提高吻合的可靠性^[14-15]。本研究所有患者均行颈部吻合,ESD+OP组吻合口瘘的发生率较Non-ESD+OP组高,这与既往研究不同,可能与老年患者较多,且肺部感染比例较高,术后加强咳嗽排痰对吻合口冲击较大有关。进一步研究表明ESD

术后2~4周行食管癌根治术较其余时间段并发症明显减少,术中发现ESD不会明显增加胸腔广泛粘连,ESD术后2周内主要表现为食管床水肿渗出,组织脆性增加,而颈部吻合可避开ESD操作区域,提高吻合的安全性。4周后组织出现粘连及纤维化,尤其6周后组织纤维化程度明显加重。ESD术后患者行食管癌根治术一方面要求术者精细操作,避免副损伤,另一方面针对不同时间间隔的患者应采取相应的措施,减少手术并发症,提高手术安全性。

综上所述,ESD会增加食管癌根治术后并发症,但无严重术中意外及围手术期死亡病例。ESD术后2~4周为追加食管癌根治术的最佳时期,手术的安全性相对较高,可能与食管床组织水肿及纤维化程度较轻有关。但由于本研究的样本量较低,有待大样本的研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] SIRIEIX P L, FITZGERALD R C. Screening for oesophageal cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(5): 278-287
- [2] LIANG H, FAN J, QIAO Y, et al. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in China[J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14(1): 33-41
- [3] KITAGAWA Y, UNO T, OYAMA T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2[J]. *Esophagus*, 2019, 16(1): 25-43
- [4] NORIO F. Surgery versus endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for large polyps: making sense of when to use which approach[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2019, 29(4): 675-685
- [5] 梁荣, 赵保玉, 侯波等. 食管胃结合部早期癌内镜黏膜下剥离术与外科手术的长期随访结果比较[J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37(2): 94-99
- [6] KATAYAMA H, KUROKAWA Y, NAKAMURA K, et al. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria[J]. *Surg Today*, 2016, 46(6): 668-685
- [7] ZHOU Y, DU J, LI H, et al. Clinicopathologic analysis of lymph node status in superficial esophageal squamous carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 259
- [8] TANAKA T, UENO M, IIZUKA T, et al. Comparison of long-term outcomes between esophagectomy and chemoradiotherapy after endoscopic resection of submucosal esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Dis Esophagus*, 2019, 32(12): doz023
- [9] 魏舒纯, 刘怡茜, 党旖旎, 等. 内镜黏膜下剥离术与外科手术表浅食管癌的对比研究[J]. *南京医科大学学*

(下转第1598页)

- 196–212
- [66] ZHANG Y T, XIE Y, HAO Z C, et al. Umbilical mesenchymal stem cell-derived exosome-encapsulated hydrogels accelerate bone repair by enhancing angiogenesis[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(16): 18472–18487
- [67] YU M Y, LIU W, LI J X, et al. Exosomes derived from atorvastatin-pretreated MSC accelerate diabetic wound repair by enhancing angiogenesis *via* AKT/eNOS pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 350
- [68] NOROUZI-BAROUGH L, SHIRIAN S, GORJI A, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes as a cell-free therapy approach for the treatment of skin, bone, and cartilage defects [J]. Connect Tissue Res, 2022, 63(2): 83–96
- [69] ZHANG X, YOU J M, DONG X J, et al. Administration of mircoRNA-135b-reinforced exosomes derived from MSCs ameliorates glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head (ONFH) in rats [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(23): 13973–13983
- [70] HUANG Y, XU Y Q, FENG S Y, et al. MiR-19b enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and promotes fracture healing through the WWP1/Smurf2-mediated KLF5/ β -catenin signaling pathway [J]. Exp Mol Med, 2021, 53(5): 973–985
- [71] MAN K, BARROSO I A, BRUNET M Y, et al. Controlled release of epigenetically-enhanced extracellular vesicles from a GelMA/nanoclay composite hydrogel to promote bone repair[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 832
- [72] RAGHAV P K, MANN Z, AHLAWAT S, et al. Mesenchymal stem cell-based nanoparticles and scaffolds in regenerative medicine[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 918: 174657
- [73] TAGHIYAR L, JAHANGIR S, KHOZAEI R M, et al. Cartilage repair by mesenchymal stem cell-derived exosomes: preclinical and clinical trial update and perspectives [J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1326: 73–93
- [74] MATHEW S A, NAIK C, CAHILL P A, et al. Placental mesenchymal stromal cells as an alternative tool for therapeutic angiogenesis[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(2): 253–265
- [75] KUSHIOKA J, CHOW S K, TOYA M, et al. Bone regeneration in inflammation with aging and cell-based immunomodulatory therapy[J]. Inflamm Regen, 2023, 43(1): 29
- [76] ZHANG L, OUYANG P R, HE G L, et al. Exosomes from microRNA - 126 overexpressing mesenchymal stem cells promote angiogenesis by targeting the PIK3R2-mediated PI3K/Akt signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(4): 2148–2162
- [77] WU J Y, KUANG L, CHEN C, et al. MiR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities *via* inhibition of mTOR in osteoarthritis[J]. Biomaterials, 2019, 206: 87–100
- [收稿日期] 2024-06-03
(本文编辑: 陈汐敏)

(上接第1589页)

- 报(自然科学版), 2020, 40(9): 1313–1318
- [10] 周 瑾, 马红霞. 食管癌术后颈部吻合口瘘危险因素分析及预测模型的建立[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(2): 268–296
- [11] TAKEUCHI H, MIYATA H, GOTOH M, et al. A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database [J]. Ann Surg, 2014, 260: 259–266
- [12] WANG S F, HUANG Y L, XIE J T, et al. Does delayed esophagectomy after endoscopic resection affect outcomes in patients with stage T1 esophageal cancer? A propensity score-based analysis [J]. Surg Endosc, 2018, 32(3): 1441–1448
- [13] NAKO Y, SHIOZAKI A, FUJIWARA H, et al. Esophagectomy after endoscopic submucosal dissection(ESD)[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2014, 41(12): 1997–1999
- [14] WANG W P, GAO Q, WANG K N, et al. A prospective randomized controlled trial of semi-mechanical versus handsewn or circular stapled esophagogastrostomy for prevention of anastomotic stricture[J]. World J Surg, 2013, 37(5): 1043–1050
- [15] HIRASAWA K, KOKAWA A, OKA H, et al. Superficial adenocarcinoma of the esophagogastric junction: longterm results of endoscopic submucosal dissection[J]. Gastrointest Endosc, 2010, 72(5): 960–966
- [收稿日期] 2024-06-27
(本文编辑: 唐 震)