

· 共识意见 ·

中国早期食管癌筛查及内镜诊治
专家共识意见(2014 年,北京)

中华医学会消化内镜学分会 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会

一、引言

食管癌(esophageal cancer, EC)是起源于食管黏膜上皮的恶性肿瘤,是临床常见的恶性肿瘤之一,在全球范围内食管癌的发病率在恶性肿瘤中居第 8 位,死亡率为第 6 位^[1]。我国是食管癌最高发的国家之一^[2],每年食管癌新发病例超过 22 万例,死亡约 20 万例,提高我国食管癌诊疗水平是艰巨而紧迫的医学研究难题。

目前,超过 90% 的食管癌患者确诊时已进展至中晚期,生活质量低,总体 5 年生存率不足 20%。而仅累及黏膜层和黏膜下浅层的早期食管癌通常经内镜下微创治疗即可根治,取得与外科手术相当的疗效^[3],且具有创伤小、痛苦少、恢复快的优势,患者 5 年生存率可超过 95%^[4]。《中国癌症预防与控制规划纲要(2004-2010)》明确指出,癌症的早期发现、早期诊断和早期治疗是降低死亡率并提高生存率的主要策略^[5]。在提高早期病变检出率和诊断率的基础上进行内镜下早期治疗,是改善食管癌患者预后、节约国家医疗资源、减轻家庭和社会负担的有效途径。

近年来,国际上关于食管癌的共识意见主要包括美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[6]、欧洲肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)临床诊治随访指南^[7]和日本食道学会(Japan Esophageal Society, JES)指南^[8]。为指导我国食管癌高发区筛查工作和规范食管癌的临床诊疗方案,国家卫生部先后颁布了《上消化道癌筛查及早诊早治技术方案》^[9]和《食管癌规范化诊治指南(试行)》,中国抗癌协会食管癌治疗专业委员会制定了《食管癌规范

化诊治指南》^[10]。但目前我国尚缺乏针对早期食管癌筛查和内镜诊治等内容的共识意见,因此由中华医学会消化内镜学分会联合中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会,组织我国消化、内镜、外科、肿瘤、病理等多学科专家共同制定本共识意见。

二、定义和术语

1. 食管癌前疾病和癌前病变:食管癌前疾病(precancerous diseases)指与食管癌相关并有一定癌变率的良性疾病,包括慢性食管炎、Barrett 食管、食管白斑症、食管憩室、贲门失弛缓症、反流性食管炎、各种原因导致的食管良性狭窄等。癌前病变(precancerous lesions)指已证实与食管癌发生密切相关的病理变化,食管鳞状上皮异型增生与鳞癌发生密切相关属癌前病变^[11],Barrett 食管相关异型增生则是腺癌的癌前病变^[12-13]。

2. 上皮内瘤变和异型增生:WHO 肿瘤组织学分类(2000 年第 3 版)将上皮内瘤变的概念引入胃肠道癌前病变和早期癌的诊断,拟代替异型增生(dysplasia)等名称^[14]。低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)相当于轻、中度异型增生,高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)则相当于重度异型增生及原位癌。一项随访 13.5 年的队列研究提示食管鳞状上皮轻、中度异型增生癌变率分别为 25% 和 50% 左右,重度异型增生癌变率约为 75%^[11],所以部分中国病理学家仍主张使用三级分类方法,将食管鳞癌的癌前病变分为轻、中、重度异型增生,建议病理报告中同时列出两种分级标准的诊断结论。异型增生与既往使用的术语不典型增生为同义词,处理原则相同。

3. Barrett 食管:指食管下段的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象,可伴有肠上皮化生^[15]。

4. 表浅型食管癌(superficial esophageal cancer):指局限于黏膜层和黏膜下层,有或无淋巴结转

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.04.001

通信作者:李兆申,上海长海医院消化科,Email:zhshli@81890.net;王贵齐,中国医学科学院肿瘤医院内镜科,Email:wangguiqi@126.com

移的食管癌(T1a 和 T1b 期食管癌)^[16]。

5. 早期食管癌(early esophageal cancer): 目前国内较为公认的定义指病灶局限于黏膜层和黏膜下层, 不伴有淋巴结转移的食管癌。

6. 食管癌病理组织学分型: 食管癌常见病理组织学类型为鳞状细胞癌和腺癌, 鳞状细胞癌亚型包括基底细胞样鳞癌、疣状癌、梭形细胞鳞癌(肉瘤样癌)等; 其他少见类型包括神经内分泌癌(小细胞癌、大细胞癌)、腺鳞癌、涎腺型癌(腺样囊性癌、黏液表皮样癌等来源于食管腺体)。鳞癌和腺癌根据其分化程度分为高分化、中分化和低分化^[17]。

7. 整块切除(en bloc resection): 病灶在内镜下被整块切除并获得单块标本。

8. 水平/垂直切缘阳性: 内镜下切除的标本固定后每隔 2~3 mm 垂直切片, 若标本侧切缘有肿瘤细胞浸润为水平切缘阳性, 基底切缘见肿瘤细胞浸润则称为垂直切缘阳性。

9. 完全切除(complete resection/R0 resection): 切除标本的水平和垂直切缘均为阴性称为完全切除。

10. 治愈性切除(curative resection): 切除标本的水平和垂直切缘均为阴性且无淋巴结转移风险。

11. 残留(residual): 指术后 6 个月以内原切除部位以及周围 1 cm 内发现肿瘤病灶^[18]。

12. 局部复发(local recurrence): 指术后 6 个月以上原切除部位以及周围 1 cm 内发现肿瘤病灶^[18]。

13. 同时性多原发食管癌(synchronous multiple esophageal cancers): 定义为内镜治疗后 12 个月以内在原切除部位 1 cm 以外发现的新食管癌病灶, 可能源自治疗时遗漏的微小癌灶^[19]。

14. 异时性多原发食管癌(metachronous multiple esophageal cancers): 指内镜治疗后超过 12 个月在原切除部位 1 cm 以外发现的新食管癌病灶^[19]。

三、流行病学

据 2014 年世界癌症报告统计, 食管癌发病率居恶性肿瘤第 8 位, 在 2012 年约有 45.6 万新发病例, 占全球新发恶性肿瘤病例的 3%; 食管癌居世界癌症死因第 6 位, 2012 年死亡病例约 40 万, 占全球癌症死亡人数的 5%^[1]。按伤残调整寿命年估计, 世界食管癌负担占有恶性肿瘤负担的 5%, 居恶性肿瘤负担第 8 位^[20]。非洲东部和南部以及东亚地

区发病率最高, 而非洲中、西部及中美洲则为低发地区^[2]。世界范围内食管癌主要的病理类型为鳞状细胞癌和腺癌, 鳞癌多位于食管中、上段, 腺癌则多位于食管下段。食管癌高发区多属欠发达地区, 鳞癌占 90% 以上; 而在北美和西欧等发达国家, 腺癌比例则超过半数, 且呈持续上升趋势^[1]。

据《中国肿瘤登记年报》2009 年数据显示, 在我国肿瘤登记地区食管癌是继胃癌、结直肠癌和肝癌之后最常见的消化道肿瘤, 发病率为 22.14/10 万, 同期死亡率为 16.77/10 万, 居恶性肿瘤死亡率的第 4 位^[21]。我国食管癌病理类型以鳞癌为主, 比例超过 90%。据 GLOBOCAN2012 最新数据显示, 我国食管鳞癌新发病例数约占世界新发鳞癌总数的 53%, 腺癌则占世界的 18%^[22]。我国食管癌发病的地区差异明显, 高发区与周边的相对低发区形成鲜明对比, 构成我国食管癌最典型的流行病学特征。高发省份为河北、河南、山西、福建, 其次为新疆、江苏、甘肃和安徽等^[23]。食管癌最密集区域位于河北、河南、山西三省交界的太行山南侧, 尤以磁县最高, 在秦岭、大别山、川北、闽粤、苏北、新疆等地也有相对集中的高发区(图 1~4)。男性食管癌发病率与死亡率均高于女性, 男女比例接近 2:1^[24], 农村发病率与死亡率比城市高约 1.7 倍, 年龄标化后二者差距超过 2 倍^[21]。在食管癌高发区, 患者发病和死亡年龄可比非高发区提前 10 年左右。我国食管癌登记资料和三次全国死因调查数据显示, 近年来食管癌发病率和死亡率总体有下降趋势^[25-26], 与国家在食管癌高发区持续推行人群筛查和针对特定危险因素进行干预有关。然而, 某些地区食管癌筛查和早诊早治项目的推广力度还有待加强, 同时诸如吸烟、饮酒、环境污染等新的危险因素影响日趋增长, 食管癌的发病率下降非常缓慢, 防控形式依然严峻。目前, 我国食管癌发病数和死亡数均占世界同期的约 49%^[2]。近期, 我国发布了目前国内最大规模的肿瘤 5 年生存随访数据, 17 个肿瘤登记地区超过 1.6 万例食管癌患者的年龄标化 5 年相对生存率仅为 20.9%, 男性为 19.9%, 女性为 23.6%, 早期食管癌所占比例低是患者预后不良的重要原因^[27]。按伤残调整寿命年计算, 我国食管癌负担沉重, 约为世界平均水平的 2 倍^[20]。

鉴于我国食管癌多为鳞状细胞癌, 在共识正文第四至九部分中如未特殊说明, 食管癌均指食管鳞癌, 只在第十部分对食管腺癌进行简要介绍。

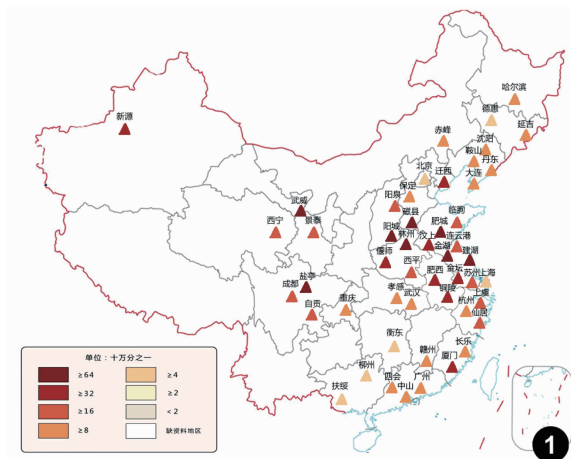


图1 中国部分省市及地区男性食管癌发病率分布图(2009 年)

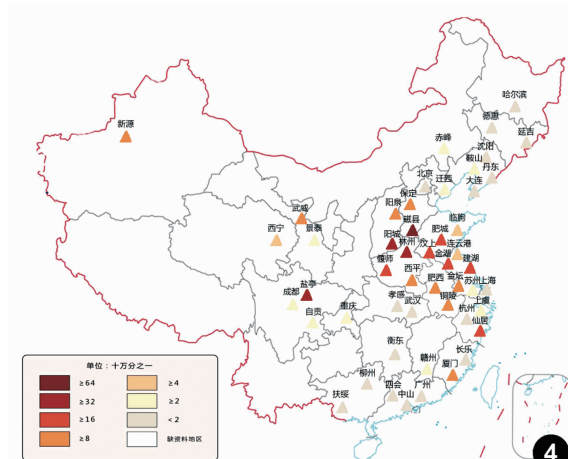


图4 中国部分省市及地区女性食管癌死亡率分布图(2009 年)

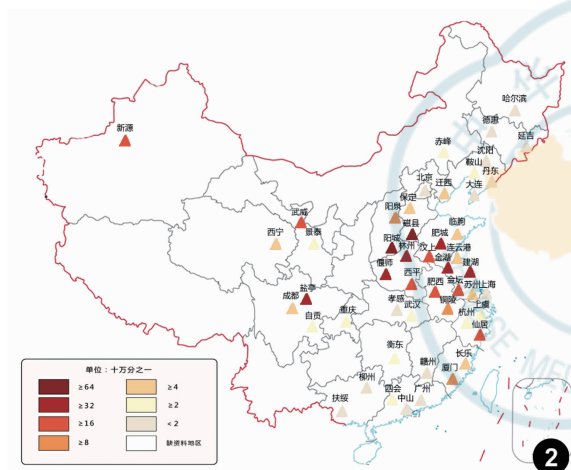


图2 中国部分省市及地区女性食管癌发病率分布图(2009 年)

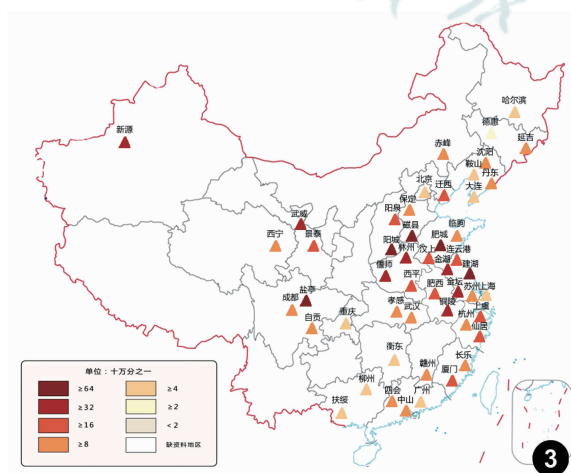


图3 中国部分省市及地区男性食管癌死亡率分布图(2009 年)

四、危险因素

食管癌的具体病因尚不明确,但有关其发病危

险因素的研究已取得一定进展。目前认为食管癌的发生发展是饮食与生活方式、人口学因素、环境与遗传因素、感染因素等若干因素协同作用的结果。

(一)食管癌的危险因素

1. 饮食和生活方式:食管癌的发病与饮食因素密切相关。吸烟、饮酒、口腔卫生条件差等不良生活方式也被认为与食管癌发病潜在相关。

(1)饮食因素:食物生产、加工和储存过程中都有可能受到真菌污染。研究报道,在我国食管癌高发区食物中存在严重的真菌污染,而且多为不同菌株的混合污染^[28]。其作用机制包括产生促癌毒素^[29-30]或促进食物中亚硝酸胺的合成并与其协同致癌。腌制食品及红肉类也与食管鳞癌的发病风险升高相关^[31-32]。高温食物、辛辣和油炸食品亦可增加食管癌发生风险^[31,33]。

(2)吸烟和饮酒因素:吸烟、饮酒是食管鳞癌明确的危险因素。吸烟导致食管癌的可能机制包括对食管细胞的基因毒性作用及长期吸烟所致的亚硝酸胺累积效应。戒烟可显著降低食管鳞癌的发病率^[34]。重度饮酒者发生食管鳞癌的风险明显升高^[35]。Meta 分析结果提示,吸烟与饮酒可协同作用,进一步提高食管鳞癌发生率^[36]。

(3)口腔卫生因素:对我国食管癌高发区人群进行调查发现:多数居民口腔卫生条件差,易发生龋齿或缺齿,口腔内细菌滋生,亚硝酸胺类物质含量增加,增加罹患食管鳞癌的风险^[37]。此外,不良口腔卫生可与萎缩性胃炎协同增加食管鳞癌发病风险^[38]。

2. 人口学因素:我国食管癌的发病率随年龄增

长而逐渐增加^[39]。男性患者食管癌的诊断年龄早于女性患者^[40]。2014 年世界癌症报告数据提示男性食管癌发病率及死亡率约为女性的 2~4 倍^[1]。我国男性食管癌发病率和死亡率也高于女性^[41],男女比例接近 2:1^[24]。

3. 家族史和遗传易感性:我国食管癌高发地区存在明显的家族聚集现象,可能与患者具有共同的遗传背景有关,也可能因患者及家属共同暴露于特定的环境因素所致^[42]。国外研究尚未发现食管癌尤其是食管鳞癌有明显的家族聚集倾向^[43]。食管鳞癌发生发展的确切机制尚未阐明,可能与食管鳞癌患者部分染色体、基因异常有关。最新研究发现了多个食管鳞癌易感位点,这些位点的多态性与饮酒协同作用,直接影响食管鳞癌的发生^[44]。

4. 感染因素:人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是一些食管癌高发区的重要致病因素,尤其是 HPV-16 与食管鳞癌发生呈正相关^[45],HPV 感染者罹患食管鳞癌的风险比常人升高近 3 倍^[46]。

5. 其他因素:胃黏膜萎缩患者罹患食管鳞癌的风险比常人高出 2 倍^[47]。头颈部及上呼吸道鳞癌与食管鳞癌同时或异时发生的概率分别为 14%、3%^[48],对头颈部癌患者常规内镜筛查可提高食管癌的早期诊断率^[49]。贲门失弛缓症患者进展为食管鳞癌的风险是常人的 16~33 倍^[50]。胗胝症患者食管鳞癌风险显著升高^[51]。另外,1%~4%的食管癌患者有吞服酸、碱等导致的食管腐蚀性损伤病史^[52]。

(二)食管癌的报警症状

食管癌可能的报警症状包括:胸骨后疼痛不适、进食通过缓慢并有滞留感或哽噎感、进行性吞咽困难、上腹部隐痛不适、消瘦、消化道出血(呕血、黑便等)等。我国台湾一项研究发现体重减轻、消化道出血、吞咽困难和年龄>45 岁与消化不良人群上消化道癌的发生密切相关^[53]。国内有学者对超过 10 万例的上消化道内镜数据进行分析,结果显示报警症状对该人群上消化道肿瘤的预测价值有限,仅吞咽困难症状有重要的提示作用^[54]。但出现吞咽困难症状时绝大多数肿瘤已进展至中晚期,因此在我国,报警症状并不能作为上消化道内镜检查必要性的决定因素。考虑我国内镜检查费用较为低廉、普及率较高的国情,对上有消化道症状的患者建议及时行内镜检查以降低肿瘤漏诊率。

五、筛查

我国食管癌发病和死亡人数均居世界首位,20 世纪 50 年代以来,食管癌筛查和早诊早治一直受到国家卫生部门的重视。在食管癌高发区,食管癌筛查和早诊早治工作已初见成效。在非高发区,开展大规模人群普查并不符合我国国情,提高各级医疗机构肿瘤机会性筛查的检出率是现阶段较为可行的策略。

(一)筛查对象

根据我国国情、食管癌危险因素及流行病学特征,符合下列第(1)条和(2)~(6)条中任一条者应列为食管癌高危人群,建议作为筛查对象:(1)年龄超过 40 岁;(2)来自食管癌高发区;(3)有上消化道症状;(4)有食管癌家族史;(5)患有食管癌前疾病或癌前病变者;(6)具有食管癌的其他高危因素(吸烟、重度饮酒、头颈部或呼吸道鳞癌等)。

(二)筛查方法

内镜及病理活检是目前诊断早期食管癌的金标准。内镜下可直观地观察食管黏膜改变,评估癌肿状态,拍摄或录制病变影像资料,并可通过染色、放大等方法评估病灶性质、部位、边界和范围,一步到位地完成筛查和早期诊断。内镜下食管黏膜碘染色加指示性活检的组合操作技术已成为我国现阶段最实用有效的筛查方法^[55]。电子染色内镜等内镜新技术在早期食管癌筛查中的应用价值尚处评估阶段,既往使用的食管拉网细胞学检查^[56]和上消化道钡餐等筛查方法因诊断效能及接受度等问题,已基本被淘汰,不做推荐。早期食管癌内镜筛查流程见图 5。

六、内镜精查

(一)检查前准备

1. 检查前患者应禁食≥6 h,禁水>2 h,有梗阻或者不全梗阻症状的患者应延长禁食、禁水时间。

2. 检查前应取得知情同意,并向患者做好解释工作,消除患者的恐惧感,嘱其平静呼吸、不要吞咽唾液,避免不必要的恶心反应。

3. 检查前 10~20 min 可给予患者黏液祛除剂(如链酶蛋白酶)及祛泡剂(如西甲硅油)口服,以清除上消化道内黏液与气泡,改善视野,提高微小病变的检出率。

4. 检查前 5 min 给予 1% 盐酸达克罗宁胶浆或 1% 利多卡因胶浆 5~10 ml 含服,或咽部喷雾麻醉。有条件的单位可在麻醉师配合下使用静脉镇静或

麻醉,可提高受检者内镜检查的接受度。

(二) 内镜检查过程

1. 患者取左侧卧位,头部略向前倾,双腿屈曲。医生应注意安抚和鼓励受检者,以期配合检查。经口插镜后,内镜直视下从距门齿 16 cm 开始缓慢循腔进镜,仔细观察每 1 cm 的食管黏膜状态,注意黏膜色泽、光滑度、蠕动及内腔的形状等,并完成后续对胃及十二指肠的检查。尽量在进镜时观察未被内镜摩擦的正常黏膜和黏膜病灶的原始状态。**检查过程中,如腔内附有黏液、唾液或气泡,应用清水或祛泡剂和黏液祛除剂及时冲洗吸引后再继续观察。**如发现病变则需确定病变的具体部位、范围及形态,并详细描述,同时拍照记录。

2. 如进镜时受检者咽反射强烈,观察颈段食管内腔较为困难,在退镜至此处时,嘱受检者屏气数秒,可使颈段食管良好扩张,便于观察。进入距门齿约 40 cm 胃食管交界区时可嘱受检者深吸后屏气数秒,胃食管交界区向食管侧移动,较易观察并可在直视下摄片。

3. 保证内镜图片数量和质量:为保证完全观察整个上消化道,国内学者较为推荐的摄影法认为应留图 40 张^[57]。观察食管时每隔 5 cm 至少拍摄 1 幅图片。如发现病灶,另需额外留图。同时,需保证每张图片的清晰度。

(三) 内镜检查技术

1. 普通白光内镜:食管黏膜病灶有以下几种状态:(1)红区,即边界清楚的红色灶区,底部平坦;(2)糜烂灶,多为边界清楚、稍凹陷的红色糜烂状病灶;(3)斑块,多为类白色、边界清楚、稍隆起的斑块状病灶;(4)结节,直径在 1 cm 以内,隆起的表面黏膜粗糙或糜烂状的结节病灶;(5)黏膜粗糙,指局部黏膜粗糙不规则、无明确边界的状态;(6)局部黏膜上皮增厚的病灶,常常遮盖其下的血管纹理,显示黏膜血管网紊乱、缺失或截断等特点。内镜医生应提高对上述特征的认识,在检查时注意观察黏膜的细微变化,锁定可疑区域是开展后续精查的基础。

2. 色素内镜:将各种染料散布或喷洒在食管黏膜表面后,使病灶与正常黏膜在颜色上形成鲜明对比,更清晰地显示病灶范围,并指导指示性活检。色素内镜常用染料有碘液、甲苯胺蓝等,可单一染色,也可联合使用。

(1) 碘染色:正常鳞状上皮细胞内富含糖原,遇碘可变成深棕色,而早期食管癌及异型增生组织内

糖原含量减少甚至消失,呈现不同程度的淡染或不染区^[58]。根据病变着色深浅、范围及边缘形态,进行指示性活检,可提高高危人群早期鳞癌及异型增生的检出率^[59-60]。该法不适用于碘过敏、甲亢患者。

(2) 甲苯胺蓝染色:因肿瘤细胞增殖活跃,富含核酸类物质,易被碱性染料甲苯胺蓝染色,而正常细胞核内遗传物质相对较少,遇甲苯胺蓝着色不明显。与碘染色相比,甲苯胺蓝染色对操作技术要求更高,耗时长,假阳性率较高,在国内并不常用。

(3) 联合染色:单一染色对早期食管癌及癌前病变的检出效率受到染色原理、染色剂浓度等因素影响,而联合染色法可使各染色方法之间取长补短,如碘液-甲苯胺蓝染色法和碘液-亚甲蓝染色法对早期食管鳞癌及癌前病变检出的准确率高于单一碘染色,且对病变浸润程度评估也有一定价值^[61]。

3. 电子染色内镜:通过特殊的光学处理实现对食管黏膜的电子染色,比白光内镜更能清楚显示黏膜表面结构、微血管的形态及病变范围,又可弥补色素内镜的染色剂不良反应及染色耗时长等不足。电子染色内镜和普通白光内镜之间可实现反复切换对比观察,操作更为简便。

窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)已广泛应用于临床,其对早期食管癌的诊断价值已得到公认^[62]。NBI 在食管鳞癌筛查方面较普通白光内镜有明显优势^[63],另有报道其对食管鳞癌诊断的准确率和特异度优于碘染色^[64],尚需更多研究进一步证实。利用 NBI 结合放大内镜观察食管上皮乳头内毛细血管袢(intrapapillary capillary loops, IPCL)和黏膜微细结构有助于更好地区分病变与正常黏膜及评估病变浸润深度,已成为早期食管癌内镜精查的重要手段。

智能电子分光技术(flexible spectral imaging color enhancement, FICE)将白光分解成不同波段,可进行多达 50 种光谱组合,从而获得不同黏膜病变的最佳图像,能较清晰显示 IPCL,可作为碘染色的重要补充^[65]。智能电子染色内镜技术(I-Scan)增强了不同性质黏膜间颜色的对比,在表面增强、对比度、色调处理方面有了很大提升^[66]。蓝激光成像技术(blue laser imaging, BLI)联合使用 410 nm、450 nm 两种波长激光可获得黏膜表浅和深部血管及黏膜结构的高清图像,得到更大的景深并保证明

亮度,改善早期食管鳞癌与周围正常黏膜的对比度,并可结合放大技术精细观察^[67]。上述技术在食管癌筛查和精查中的应用有待深入研究。

4. 放大内镜(magnifying endoscopy):放大内镜是在普通内镜的前端配置了1个可调焦距的放大系统,可将食管黏膜放大几十甚至上百倍,有利于观察组织表面显微结构和黏膜微血管网形态特征的细微变化,尤其在与电子染色内镜相结合时,其对黏膜特征显示更为清楚,可提高早期食管癌诊断的准确性,指导治疗方式的选择^[62]。

5. 共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE):CLE 可将组织放大至1 000倍,从微观角度显示细胞及亚细胞结构,在无需活检的情况下即可从组织学层面区分病变与非病变区域,实现“光学活检”的效果。CLE 可实时提供早期食管癌的组织学成像且精确度较高,省去了病理活检步骤,大大缩短诊断时间^[68]。利用 CLE 三维重建技术对食管鳞状上皮表面成熟度进行评分,可有效区分鳞状上皮内瘤变和非肿瘤上皮^[69]。

6. 自发荧光内镜(autofluorescence imaging, AFI):AFI 可将正常组织与病变组织自发荧光光谱的不同转换为成像颜色的差异,从而加以区分^[70]。但其对设备要求较高,检出食管鳞状上皮异型增生的敏感度和阳性预测值较低,目前临床应用较少^[71]。

早期食管癌的内镜精查应以普通白光内镜检查为基础,全面细致地观察食管的各个部分,根据各医院的设备状况和内镜医生经验,综合使用染色内镜、放大内镜、共聚焦显微内镜等特殊技术可进一步突显早期食管癌的内镜下表现,并有助于了解病变范围、浸润深度及病理类型,指导治疗方案的选择。早期食管癌内镜精查流程详见图5。

(四)早期食管癌及癌前病变的内镜下分型及病变层次

1. 早期食管癌及癌前病变的内镜下分型:依照2002年巴黎分型标准和2005年巴黎分型标准更新版^[72-73],表浅型食管癌及癌前病变(Type 0)分为隆起型病变(0-I)、平坦型病变(0-II)和凹陷型病变(0-III)。0-I型又分为有蒂型(0-Ip)和无蒂型(0-Is)。0-II型根据病灶轻微隆起、平坦、轻微凹陷分为0-IIa、0-IIb和0-IIc三个亚型。0-I型与0-IIa型病变的界限为隆起高度达到1.0 mm(与张开活检钳单个钳片的厚度1.2 mm比较),0-III型与

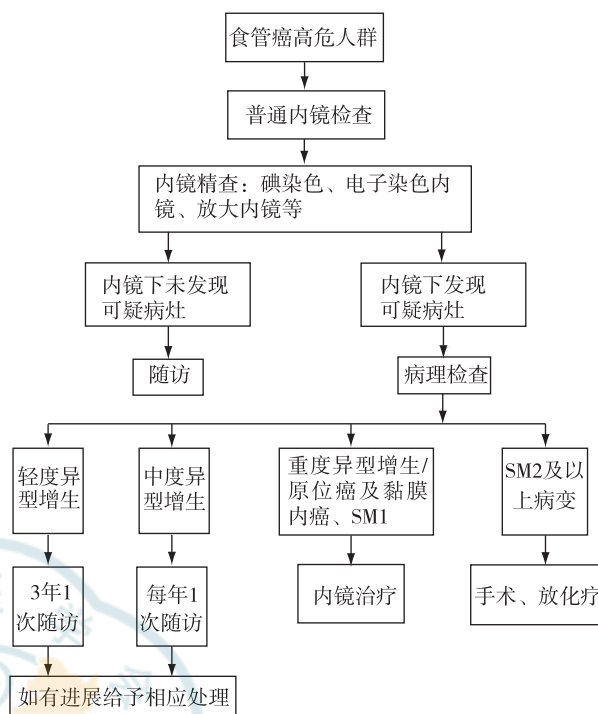


图5 早期食管癌筛查及内镜精查流程图

0-IIc型界限为凹陷深度达0.5 mm(与活检钳单个钳厚度的一半0.6 mm比较)。同时具有轻微隆起和轻微凹陷的病灶根据隆起/凹陷比例分为0-IIc+IIa和0-IIa+IIc型;凹陷和轻微凹陷结合的病灶则根据凹陷/轻微凹陷比例分为0-III+IIc和0-IIc+III型。具体可参考图6。

2. 病变层次分类:病变仅局限于上皮内(epithelium, EP),未突破基底膜者,为M1(原位癌/重度异型增生;Tis)。早期食管癌分为黏膜内癌和黏膜下癌:黏膜内癌分为M2和M3,M2指病变突破基底膜,浸润黏膜固有层(lamina propria mucosa, LPM),M3指病变浸润黏膜肌层(muscularis mucosa, MM);黏膜下癌根据其浸润深度可分为SM1、SM2、SM3,SM1指病变浸润黏膜下层上1/3,SM2指病变浸润黏膜下层中1/3,SM3指病变浸润黏膜下层下1/3^[11]。对于内镜下切除的食管鳞癌标本,以200 μm作为区分黏膜下浅层和深层浸润的临界值^[72]。

3. 病变内镜下形态与病变层次的关系:黏膜内癌通常表现为0-IIb型、0-IIa型及0-IIc型,病灶表面光滑或呈规则的小颗粒状;而黏膜下癌通常为0-I型及0-III型,病灶表面呈不规则粗颗粒状或凹凸不平小结节状^[73]。应用上述标准,可初步预测病

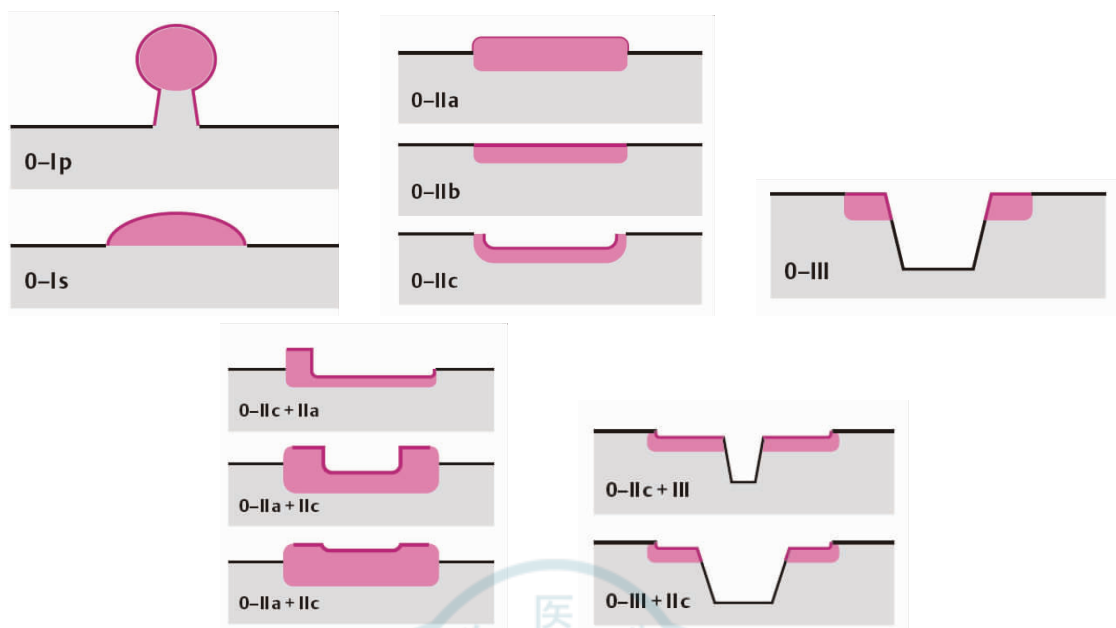


图6 早期食管癌内镜下分型(巴黎分型,2005年)

变所达层次。我国学者将早期食管癌病理形态分为隐伏型(充血型)、糜烂型、斑块型和乳头型:隐伏型多为原位癌;糜烂型大部分为原位癌,部分为早期浸润癌,癌细胞分化较差;斑块型最多见,大部分为早期浸润癌,癌细胞分化较好;乳头型主要为早期浸润癌,癌细胞分化一般较好。

(五)活组织病理检查

内镜下发现可疑病变应行活检,活检的块数根据病变的范围和大小确定。提倡应用色素内镜、新型内镜技术进行指示性活检。黏膜活检取材要求标本应足够大,深度尽可能达到黏膜肌层。与术后病理诊断相比较,活检病理诊断存在一定比例的诊断误差(绝大部分为诊断不足),经仔细评估必要时可进行内镜下诊断性切除。详情请参见《中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案)》^[74]。

七、术前评估

(一)病灶范围、病变层次及淋巴结转移评估

术前准确判断肿瘤浸润深度、范围及有无淋巴结转移是选择合理的治疗方式和评估预后的先决条件。目前,判断肿瘤范围主要借助色素内镜和电子染色内镜,对病变层次的评估则主要依靠超声内镜、IPCL分型、病变内镜下形态等信息^[75],但目前缺乏统一的标准,操作者经验水平易对诊断结果产生影响,准确的评估仍依靠切除标本的病理诊断。

1. 超声内镜:超声内镜下早期食管癌的典型表现为局限于黏膜层且不超过黏膜下层的低回声病灶。超声内镜可清楚显示食管壁层次结构的改变、食管癌的浸润深度及病变与邻近脏器的关系,T分期的准确率可达74%~86%^[76-78],但对病变浸润深度诊断的准确性易受病变大小及部位的影响^[77-78]。超声内镜诊断局部淋巴结转移的敏感度为80%,明显高于CT(50%)及PET(57%),但特异性(70%)略低于后二者(依次为83%和85%)^[79];对食管癌腹腔淋巴结转移的诊断敏感度和特异性均高于CT^[79]。内镜超声引导下细针抽吸术(endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)可进一步提高对可疑淋巴结转移的诊断效能。由于超声波穿透力有限,超声内镜难以用于远处转移的评估,应结合CT、MRI或PET-CT等影像学检查。

2. 电子染色内镜联合放大内镜观察食管病变微血管等结构:NBI联合放大内镜可清楚显示食管上皮IPCL的形态变化^[80-81]。最常用的IPCL分型为井上晴洋分型^[82]:IPCL I型:形态规则,代表正常鳞状上皮黏膜;IPCL II型:出现扩张和/或延长表现,多为炎症性改变和非肿瘤组织;IPCL III型:血管形态有轻微改变;IPCL IV型:出现扩张、迂曲、管径粗细不均或形态不规则改变中的2种或3种改变;IPCL V₁型:同时出现扩张、迂曲、管径粗细不均和形态不规则4种改变;IPCL V₂型:在V₁型病变的

基础上出现血管的延长,原血管袢结构尚完整;IPCL V₃型:IPCL 不规则并伴有血管袢结构的部分破坏;IPCL V_N型:出现增粗明显的新生肿瘤血管,原血管袢结构完全破坏。中度、重度异型增生多表现为 IPCL III 型、IV 型,IPCL V 型则提示癌变,V₁、V₂型病变一般未浸润黏膜肌层,是内镜下切除的良好适应证;V₃型多浸润至 M3 和 SM1,是内镜下切除的相对适应证;而 V_N型病变不适合内镜下切除,推荐行外科手术治疗。其他分型如表浅型食管病变微细血管分型(microvascular patterns, MVP),除观察微血管形态还考虑了乏血管区域(avasascular area, AVA)的范围^[83]。日本食道学会(JES)结合上述两种分型的优点提出了更为简洁的新分型,初步验证发现其评估表浅食管鳞癌浸润深度的平均准确率可达 90%^[84]。

3. CT:CT 是目前国内在进行食管癌临床分期时应用最为普遍的影像学手段。CT 扫描对食管癌术前 T 分期和 N 分期诊断的准确率超过 70%^[85],对局部淋巴结及腹腔淋巴结转移诊断的敏感度均不如超声内镜,CT 诊断远处转移的敏感度和特异度分别为 52% 和 91%^[79],因此,临床上常用于明确有无远处转移及转移部位,也可辅助超声内镜评估淋巴结转移状态。

4. MRI: MRI 对食管癌 T 分期和 N 分期的诊断效能与 CT 相当^[86],但扫描时间长,易受心脏、大血管搏动及呼吸运动影响产生伪影,可能影响肿瘤的 T 分期,而且价格较 CT 昂贵,故一般不作为首选检查。

5. PET-CT: PET-CT 是 PET 和 CT 的同机融合,可同时评价病变的解剖结构异常和代谢功能异常。其在检测食管癌远处转移方面具有明显优势^[79,87],但对早期食管癌的诊断价值有限^[87],且检查费用高,国内不将其作为术前评估的常规手段。

考虑到成本效益,本共识推荐应用超声内镜等内镜技术联合增强 CT 获得病变层次、淋巴结转移及远处转移的信息,完善食管癌的术前分期。电子染色内镜联合放大内镜的精细观察是较有前景的术前评估方式,建议有条件的医疗单位开展进一步研究。

(二)病理分型标准及临床处理原则

参照 1998 年维也纳消化道上皮肿瘤病理分型标准及其修订案(2002 年),根据内镜和病理诊断,选择不同的临床处理方式^[88-89],见表 1。

表 1 消化道上皮肿瘤维也纳分型(修订版)

分类	诊断	临床处理
1	无肿瘤/异型增生	随访
2	不确定有无肿瘤/异型增生	随访
3	低级别上皮内瘤变 低级别腺瘤 低级别异型增生	随访或内镜下切除 ^a
4	高级别上皮内瘤变 4.1 高级别腺瘤/异型增生 4.2 非浸润癌(原位癌) 4.3 可疑浸润癌 4.4 黏膜内癌	内镜下切除或 外科手术局部切除 ^a
5	黏膜下浸润癌	手术切除 ^a

注:^a 处理方式的选择应综合考虑病变大小、浸润深度(通过内镜、放射影像或超声内镜等评估)以及患者年龄、伴随疾病等因素

八、内镜下切除治疗

(一)治疗原则

与传统外科手术相比,早期食管癌及癌前病变的内镜下切除具有创伤小、并发症少、恢复快、费用低等优点,且二者疗效相当,5 年生存率可达 95% 以上^[4]。原则上,无淋巴结转移或淋巴结转移风险极低、残留和复发风险低的病变均适合进行内镜下切除。

(二)内镜下切除术

早期食管癌常用的内镜切除技术主要包括内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)等。EMR 技术从 1989 年开始在日本应用于早期食管癌的治疗^[90-91],Oyama 等^[92]从 2000 年开始将 ESD 引入早期食管癌的治疗。经过多年的发展,早期食管癌的内镜下切除治疗已日趋成熟。

1. EMR

(1)定义:EMR 指内镜下将黏膜病灶整块或分块切除,用于胃肠道表浅肿瘤诊断和治疗的方法。

(2)方法:常用的食管 EMR 技术包括传统的黏膜下注射-抬举-切除法及其基础上演变而来的透明帽法(EMR with transparent cap, EMRC)、套扎法(EMR with ligation, EMRL)、分片黏膜切除术(endoscopy piecemeal mucosal resection, EPMR)等。各种 EMR 技术的基本原理相同,多是先通过黏膜下注

射将黏膜下层与固有肌层分离,然后利用不同的方法切除局部隆起的黏膜病灶。

EMRC 是利用内镜前端安置的透明帽对病变进行吸引,再行圈套切除,对操作技术要求不高,并发症少,目前较为常用,但可切除的病变大小受透明帽的限制,具体操作步骤见图 7。EMRL 是先对病变进行套扎以阻断血流并形成亚蒂,再行切除,视野清晰。EPMR 用于传统 EMR 不能一次完整切除的较大病灶,将病灶分块切除,适用于 >2 cm 的巨大平坦病变,但标本体外拼接困难,难以评估根治效果,且易导致病变局部残留或复发^[93]。

(3) 疗效:国外文献报道,EMR 可根除 57.9% ~ 78.3% 的 T1a 期食管癌和癌前病变^[94-96],整块切除率

可达 46.0% ~ 78.6%^[94-97]。国内报道,EMR 治疗早期食管癌及癌前病变,整块切除率为 44.1% ~ 84.5%^[98-99],完全切除率为 44.8% ~ 100.0%^[93,98-106]。综合疗效报道见表 2。

2. 多环套扎黏膜切除术 (multi-band mucosectomy, MBM)

MBM 是使用改良食管静脉曲张套扎器进行多块黏膜切除的新技术,主要包括标记、套扎、圈套切除、处理创面等步骤。具体操作见图 8。

MBM 无需行黏膜下注射,可显著缩短操作时间。与 EMR 相比,MBM 具有操作简单、成本低、治疗时间短、安全高效的优点,便于在基层推广^[107],但应注意规范化操作,避免病变残留。

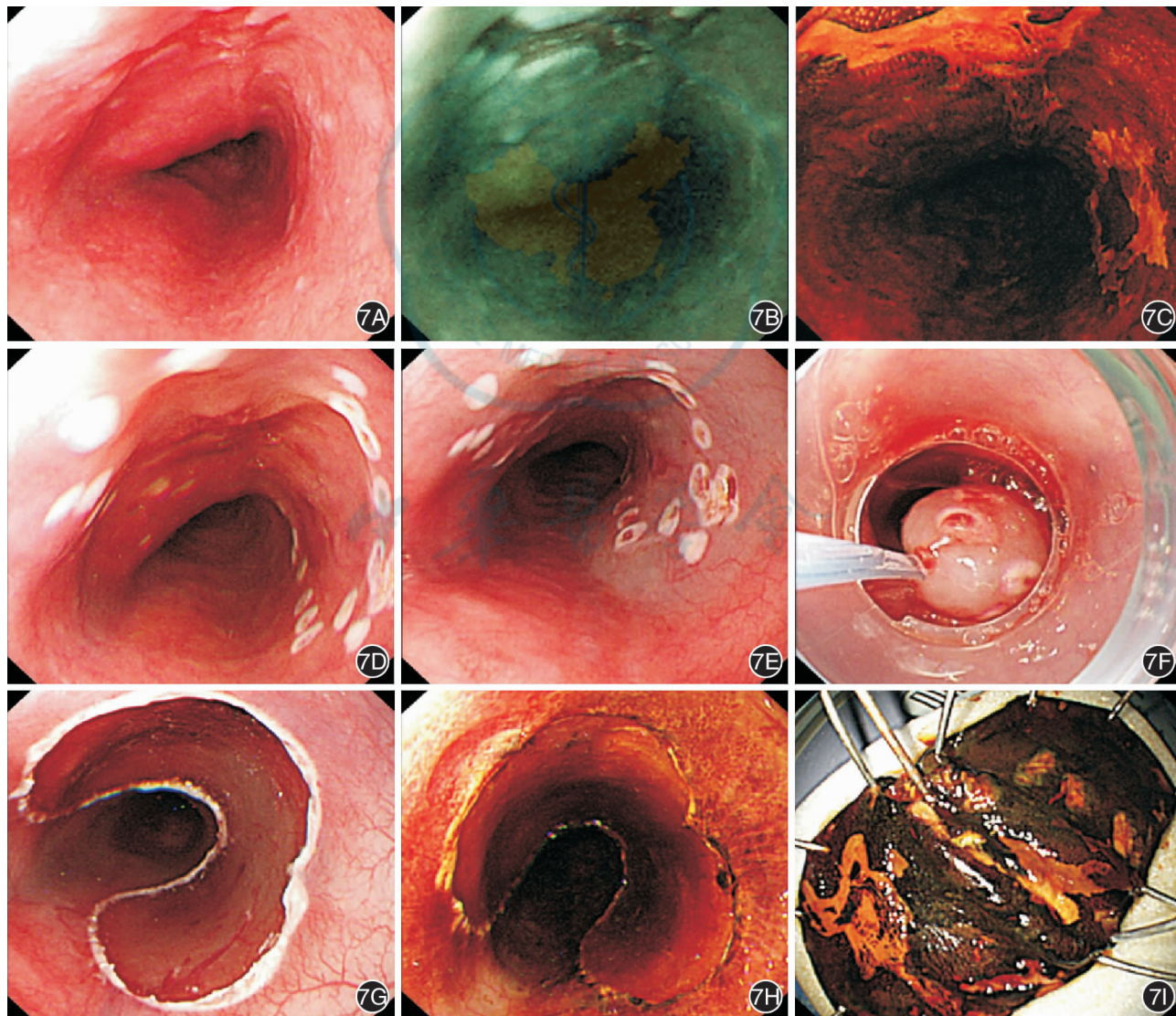


图 7 透明帽法内镜下黏膜切除术操作步骤 7A:内镜下显示食管黏膜粗糙、糜烂,活检病理为重度异型增生;7B:窄带成像模式下病变呈深棕色;7C:碘染色阳性;7D:标记后;7E:黏膜下注射后;7F:透明帽法行内镜下黏膜切除;7G:切除后创面;7H:切除后重新碘染色,人工溃疡周围未见阳性病灶;7I:切除的标本

3. ESD

(1) 定义: ESD 是在进行黏膜下注射后使用特殊电刀逐渐分离黏膜层与固有肌层之间的组织, 将病变黏膜及黏膜下层完整剥离的方法。

(2) 操作步骤: ① 病灶周围标记; ② 黏膜下注射, 使病灶充分抬举; ③ 环周切开黏膜; ④ 黏膜下

剥离, 使黏膜与固有肌层完全分离开, 一次性完整切除病灶; ⑤ 创面处理: 包括创面血管处理与病灶边缘检查。具体操作见图 9。国内学者对经典 ESD 技术进行改进, 发明了隧道式黏膜剥离技术 (标记-注射-远端开口-近端切开-建立隧道-两边切开), 是治疗大面积食管病变的理想方法, 有效简化了操作

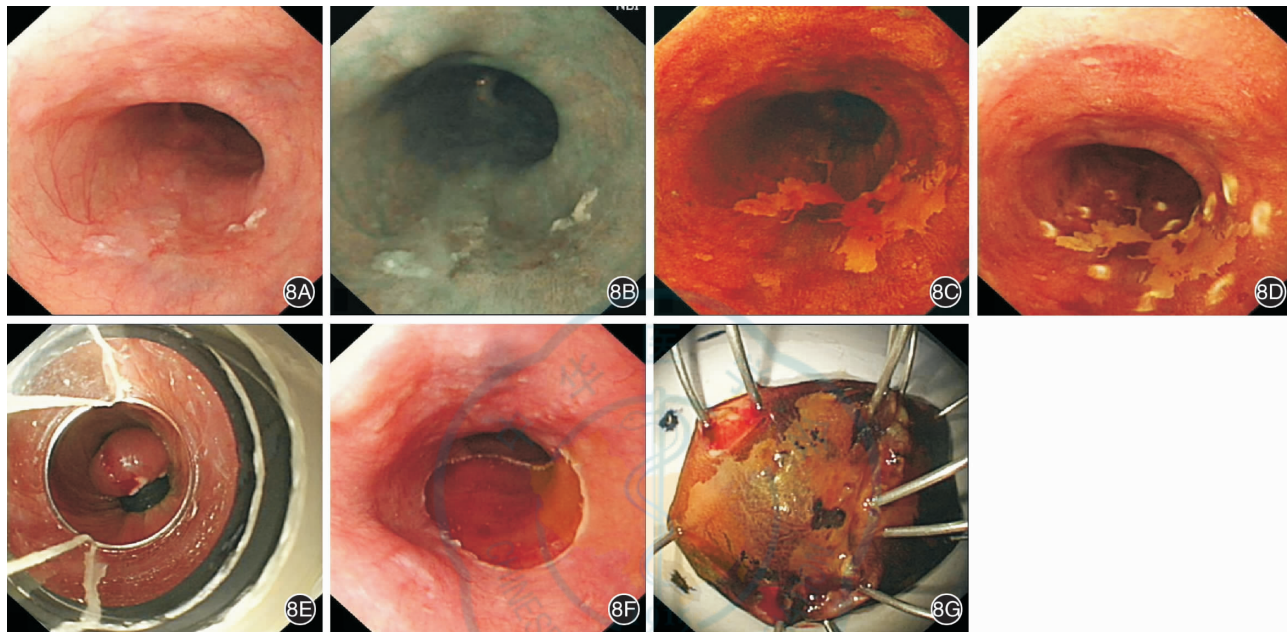


图 8 多环套扎黏膜切除术操作步骤 8A: 白光内镜示食管黏膜糜烂; 8B: 病变的窄带成像内镜图像; 8C: 病变碘染色阳性; 8D: 病变周边标记后; 8E: 套扎切除; 8F: 切除后创面; 8G: 切除标本重建

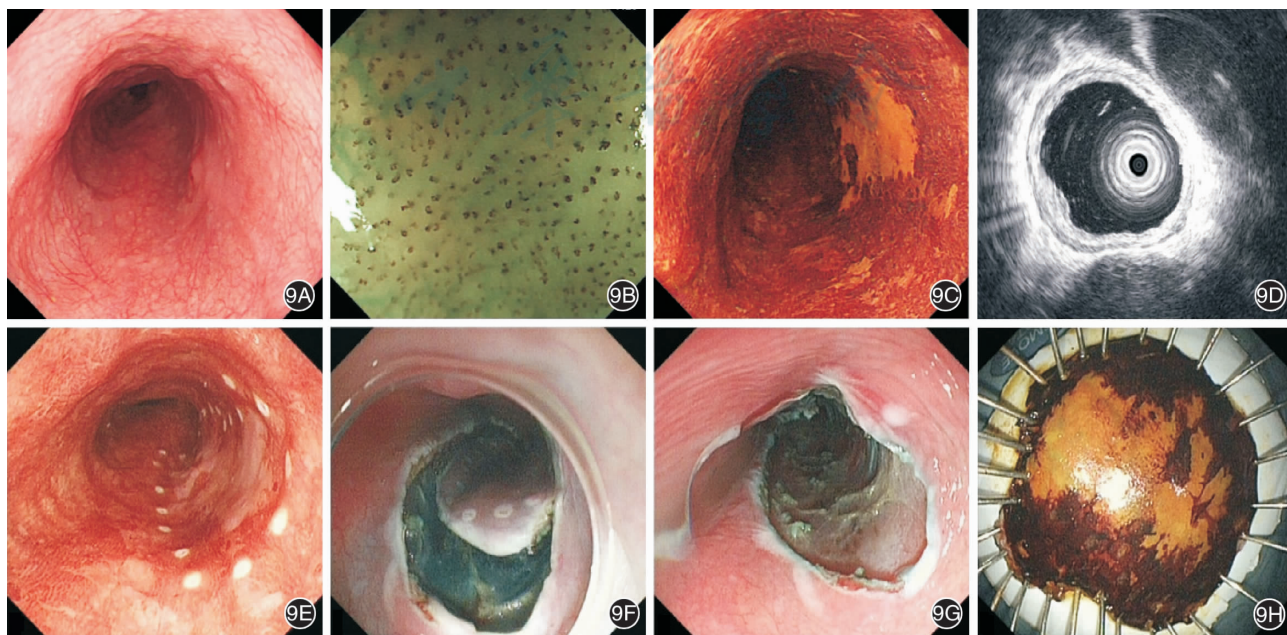


图 9 内镜黏膜下剥离术操作步骤 9A: 白光内镜示病变处食管黏膜粗糙, 血管网消失; 9B: 窄带成像放大观察病变处乳头内毛细血管祥分型为 IV 型 (井上晴洋分型); 9C: 碘染色阳性; 9D: 超声内镜显示病变位于黏膜层; 9E: 标记后; 9F: 黏膜下注射后切开黏膜; 9G: 完整剥离病变并仔细检查创面; 9H: 切除后标本

步骤,使内镜手术更加安全快捷^[108]。

(3)疗效:早期食管癌 ESD 治疗在美国应用较少,欧洲近几年逐步开始使用。日本开展较多,ESD 治疗食管鳞癌的整块切除率可达 93% ~ 100%,完全切除率达 88% 以上^[92,96,109]。国内 ESD 整块切除率为 80% ~ 100%,完全切除率为 74% ~ 100%,平均操作时间为 40 ~ 95 min^[99,110-115]。综合疗效报道见表 2。

(三)适应证和禁忌证

内镜下切除治疗主要用于淋巴结转移风险低且可能完整切除的食管癌病变。目前国内尚无统一规范的内镜下切除适应证,由于欧美食管癌发病率及鳞癌比例较低,加之内镜下切除技术的应用现状与我国差别较大,国内早期食管癌内镜下切除治疗多以参考日本指南为主。日本食道学会(JES)2012 年颁布的食管癌诊治指南^[8]推荐早期食管癌内镜下切除的绝对适应证:病变局限在上皮层或黏膜固有层的 T1a 期食管癌,淋巴结转移风险极低,内镜下切除可获得根治。内镜下切除的相对适应证:病变浸润黏膜肌层(M3)或黏膜下浅层(T1bSM1,黏膜下浸润深度 < 200 μm)。黏膜下浸润深度超过 200 μm 的病变发生淋巴结转移的风险高,建议采取与进展期肿瘤相同的处理方式^[118]。

目前,国内较为公认的早期食管癌和癌前病变内镜下切除的绝对适应证:病变局限在上皮层或黏膜固有层(M1、M2);食管黏膜重度异型增生。内镜下切除的相对适应证:病变浸润黏膜肌层或黏膜下浅层(M3、SM1),未发现淋巴结转移的临床证据;范

围大于 3/4 环周、切除后狭窄风险大的病变可视为内镜下切除的相对适应证,但应向患者充分告知术后狭窄等风险。内镜下切除的禁忌证:明确发生淋巴结转移的病变;若术前判断病变浸润至黏膜下深层,有相当比例患者内镜下切除无法根治,原则上应行外科手术治疗;一般情况差、无法耐受内镜手术者。内镜下切除的相对禁忌证:非抬举征阳性;伴发凝血功能障碍及服用抗凝剂的患者,在凝血功能纠正前不宜手术;术前判断病变浸润至黏膜下深层,患者拒绝或不适合外科手术者。

(四)围手术期处理

1. 术前准备:评估患者全身状况,排除麻醉及内镜下治疗禁忌证。术前必须行凝血功能检查,如有异常,应予以纠正后再行治疗。对服用抗凝药患者,需根据患者原发病情况,酌情停药 5 ~ 7 d,必要时请相关学科协助处理^[119]。向患者及家属详细讲述内镜下切除治疗的操作过程、预期结果、并发症、可能存在复发或转移的风险及需追加外科手术或其他治疗的指征等,签署知情同意书。所有患者行心电监护,术前 15 min 给予肌注地西洋和解痉药。如需要可应用静脉镇静或麻醉。

2. 术后处理:术后第 1 天禁食;监测血压、脉搏、呼吸等生命体征,观察头颈胸部有无皮下气肿,进行必要的实验室和影像学检查,如临床表现及相关检查无异常,术后第 2 天可进全流食,然后连续 3 d 进软食,再逐渐恢复正常饮食。

(1)术后用药

抗生素使用:对于术前评估切除范围大、操作

表 2 各国早期食管鳞癌及癌前病变内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术疗效及并发症情况

第一作者	国家	年份	病变数	术式	整块切除率	完全切除率	穿孔率	出血率	狭窄率	复发率
Ishihara ^[94]	日本	2008 年	140 处	EMR	78.6%	57.9%	0	0.70%	2.1%	1.4% ^a
Takahashi ^[96]	日本	2010 年	184 处	EMR	53.3%	78.3%	1.6%	—	9.2%	9.8%
Urahe ^[95]	日本	2011 年	83 处	EMR	68.7%	68.7%	2.0%	2.00%	9.6%	9.1%
张蕾 ^[102]	中国	2007 年	150 处	EMR	—	75.6%	0	3.94%	3.2%	3.9%
夏芸 ^[93]	中国	2012 年	111 处	EPMR	—	86.5%	6.3%	5.40%	7.2%	15.3%
Ono ^[109]	日本	2009 年	107 处	ESD	100.0%	88.0%	4.0%	0	18.0%	0.9%
Oyama ^[92]	日本	2005 年	102 处	ESD	95.0%	—	6.0%	—	6.8%	0
廖嘉忠 ^[113]	中国	2012 年	68 处	ESD	—	100.0%	0	0	7.0%	0
陈子洋 ^[99]	中国	2013 年	41 处	ESD	90.2%	78.0%	2.4%	4.90%	0	2.4%
徐芳媛 ^[115]	中国	2013 年	176 处	ESD	—	94.9%	2.8%	1.14%	8.5%	1.8%
Repici ^[116]	意大利	2010 年	20 处	ESD	90.0%	—	10.0%	0	5.0%	0
Joo ^[117]	韩国	2014 年	28 处	ESD	93.0%	83.0%	7.0%	0	7.0%	7.0%

注:MR:内镜下黏膜切除术;EPMR:内镜下分片黏膜切除术;ESD:内镜黏膜下剥离术;—:未统计;^a:含 1 例食管腺癌

时间长、反复黏膜下注射、穿孔风险高者,可以考虑预防性使用抗生素。药物的选择参考卫生部抗菌素使用原则,早期食管癌内镜下切除术后可选用第一代或二代头孢菌素,可加用硝基咪唑类药物。术后用药总时间一般不超过 72 h,但可酌情延长。

创面保护及止血:食管内镜下切除术后溃疡通常在 4 周左右愈合^[120],可予质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)或 H₂ 受体拮抗剂(histamine-2 receptor antagonists, H₂RA)4~6 周抑酸治疗,有反酸病史或有胃食管反流病样症状的患者需足量、持续 PPI 治疗^[121]。如有必要,可加用黏膜保护剂。评估认为出血风险较大者,可酌情使用止血药物。

(2) 术后标本处理

术后将整块切除的标本展平,黏膜面朝上用不锈钢细针固定于平板上,区分远端和近端,观察、测量并记录新鲜标本的大小、形状、黏膜病变的肉眼所见(大小、形状、颜色、硬度等),拍照后将标本浸没于 4% 中性甲醛溶液中固定并送检。分切标本前推荐进行碘染色以明确碘不染区,一般以垂直于病变长轴方向分切,若留取的水平切缘不足,应先确定距碘不染区最近的切缘,以此处切缘的切线为基准垂直分切^[8]。分切标本应尽量按病灶原貌拼接。病理学取材、制片染色及规范化的病理学报告参见《中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案)》^[74]。

(3) 术后追加治疗(外科手术/放疗/化疗)的指征

黏膜下浸润深度 $\geq 200\ \mu\text{m}$;淋巴管血管浸润阳性;低分化或未分化癌;垂直切缘阳性。医生应结合患者一般情况和意愿综合考虑。

(五) 操作相关并发症及处理

内镜下切除虽属微创治疗,但受设备器械、内镜技术方法、操作者经验、患者及病变情况等因素的影响,仍存在一定的并发症发生率,主要包括出血、穿孔、术后食管狭窄、感染等,具体情况见表 2。

1. 出血:术中出血指术中需要止血治疗的局部创面出血;术后迟发性出血指术后 30 d 内出现呕血、黑便等征象,血红蛋白下降 20 g/L 以上^[122]。

出血发生率及危险因素:国外文献报道,食管 EMR 相关出血率可达 2%^[94-95,123],ESD 术中出血常见,术后迟发性出血率不足 1%^[109,124]。国内文献报道,EMR 术中出血发生率为 1.52%~11.7%^[98,100,103,125],迟发性出血率为 0~7.04%^[98,101,103];ESD 术中出血率为

22.9%~59.6%^[111,113],迟发性出血率为 0~4.88%^[99,111,113]。EMR 出血与切除病变的大小有一定的关系,病灶 $>2.0\ \text{cm}$ 者出血概率增加,混合电流切除者易发生术中出血,凝固电流切除者易发生延迟性出血^[126]。食管 ESD 出血可能与病变部位、大小及类型、剥离层次、病变的黏连程度、血管分布、操作者的熟练程度等相关^[18,115]。

出血治疗原则及处理方法:术中少量渗血,内镜喷洒肾上腺素生理盐水即可有效,而大量渗血则可酌情选用黏膜下注射肾上腺素生理盐水、热活检钳钳夹止血、氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)止血或止血夹夹闭止血。术中出血多因操作中损伤黏膜下血管所致,因此,操作中可采取必要的预防措施,包括黏膜下注射液中加入肾上腺素生理盐水以收缩血管,术中应用热活检钳对可疑血管进行钳夹电凝处理等。病变切除后仔细处理创面,对可见血管进行预凝,有助于预防术后出血。术后出血相对少见,若患者血流动力学稳定,经保守治疗一般可恢复;而支持治疗后仍存在血流动力学不稳定,则需急诊内镜下确切止血,极少需要外科手术。术后酌情应用止血药和抗酸剂也可达到预防出血的效果。

2. 穿孔:术中穿孔可及时发现。术后患者出现前胸和颈部皮下气肿,胸部平片或 CT 发现纵隔气体或查体见穿孔征象等,应考虑术后穿孔。

穿孔发生率及危险因素:国外文献报道,EMR 穿孔率不超过 2%^[4,94-96],ESD 穿孔率 2%~10%^[96,109,116]。国内文献报道,EMR 穿孔率小于 6.3%^[93,102],ESD 穿孔率 0~11.5%^[99,111,113]。ESD 穿孔与操作者经验、病变部位及大小、病变处有无溃疡形成等相关^[127-128]。创面处肌层暴露也是穿孔的危险因素,操作过程中使用 CO₂ 气体及预防性夹闭肌层破损处有助于预防穿孔^[121,129-130]。消化道内积聚大量气体,容易使小的肌层裂伤形成穿孔,因此,操作过程中应及时抽吸消化道内的气体。严格掌握内镜切除适应证、充分的黏膜下注射及选用合适的器械也有利于预防穿孔发生。

穿孔治疗原则及处理方法:术中发现穿孔,后续操作应减少注气注水,切除结束后行内镜下夹闭,术后予禁食、胃肠减压、静脉使用广谱抗生素及支持治疗等保守治疗多可恢复。内镜下夹闭失败或穿孔较大内镜无法夹闭时,可能需要外科手术,以防病情进展^[131]。穿孔并发气胸时,应及时进行

负压引流。隐性穿孔保守治疗多可痊愈。

3. 食管狭窄:指内镜切除术后需要内镜下治疗的食管管腔狭窄,常伴有不同程度的吞咽困难,多在术后 1 个月出现。

狭窄发生率及危险因素:病变大小、浸润深度及创面的环周比例和纵向长度对食管内镜切除术后狭窄率影响较大^[132-133],其中,切除范围大于 3/4 环周及浸润深度超过 M2 是发生术后狭窄的独立危险因素^[134]。大于 3/4 环周的病变内镜切除术后狭窄发生率可达 88% ~ 100%^[134-136]。

狭窄治疗原则及处理方法:内镜下食管扩张术是最常规的治疗方法,多数狭窄经数次内镜下扩张可缓解,存在高危因素的病例术后行预防性食管扩张可降低狭窄发生率^[137]。支架置入可作为难治性病例的选择,但存在疼痛、肉芽组织长入支架、食管溃疡形成及部分支架不能取出等问题^[138],近来研究报道预防性覆膜支架置入可安全有效降低近环周食管 ESD 术后狭窄发生率^[139]。生物可降解支架因降解所致支架支撑力下降及移位等问题导致长期疗效不理想^[140]。口服及局部注射糖皮质激素可有效预防术后狭窄发生,降低扩张需求,但最佳方案尚未达成共识^[135,141-143]。细胞补片等再生医学技术尚处研究阶段^[144]。

(六) 内镜切除术后随访

1. 术后残留与复发:研究报告表浅型食管鳞癌 ESD 术后切缘阳性率为 11.4%,肿瘤越大、浸润越深,切缘阳性风险越大,术前精细评估病灶大小和预测浸润深度对预防术后残留非常重要^[145]。Meta 分析发现,ESD 术后(随访时间超过 1 年)局部复发率(0.55%, 2/366)明显低于 EMR 组(13.76%, 83/603)^[146]。国内文献报道,EMR 术后局部复发率为 0 ~ 15.3%^[93,98,103],ESD 术后局部复发率为 0 ~ 9.4%^[99,111,114]。肿瘤局部复发可能与 EMR 方式、EPMR 分片块数、肿瘤浸润深度、操作是否规范、病变位于食管上段及食管癌家族史有关^[96,147]。

2. 残留与复发的预防和处理:病变切除后应仔细检查创面,必要时使用染色或电子染色内镜进行观察,发现病变残留时应及时行再次处理,有利于降低复发率。局部残留和复发的病变多可通过内镜下治疗清除,内镜下治疗失败者可追加手术或放化疗。

3. 随访:内镜切除后 3 个月、6 个月和 12 个月各复查 1 次内镜,若无残留复发,此后每年复查 1 次

内镜。随访时应结合染色和/或放大内镜检查,发现阳性或可疑病灶行指示性活检及病理诊断。另外,肿瘤标志物和相关影像学检查亦不可忽视。同时应警惕异时多原发食管鳞癌和第二原发癌(如头颈部鳞癌、胃癌等)^[148]。

九、内镜下非切除治疗

射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)利用电磁波的热效应发挥治疗作用,使组织脱水、干燥和凝固坏死从而达到治疗目的,在多发、病变较长或累及食管全周的早期食管癌及癌前病变的治疗中具有明显优势,作用均匀且其治疗的深度控制在 1000 μm 左右,降低了穿孔和术后狭窄的发生率。初步研究结果显示,RFA 可用于 IIb 型病变,及治疗前活检证实为食管鳞状上皮细胞中度异型增生和/或重度异型增生及局限于 M2 层的中-高分化鳞癌^[149]。符合条件的早期食管鳞癌及癌前病变 RFA 术后 12 个月完全缓解率可达 97%^[150-151]。但 RFA 对早期平坦食管鳞癌疗效的大样本量研究尚缺乏,长期疗效需进一步验证。环周型消融系统多应用于多发、延伸较长或环周病变的治疗,治疗过程包括记录消融位置、测量食管内径、置入消融导管进行消融等步骤,依据病变及第一次消融情况,可在清除已消融病变黏膜后行第二次消融(具体步骤见图 10),局灶型消融系统则多应用于局灶性病变及术后残余灶的处理,无需经过测量步骤。

内镜下非切除治疗方法还包括光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)、氩离子凝固术、激光疗法、热探头治疗和冷冻疗法等。这些技术既可单独使用,也可与内镜切除术联合应用。PDT 是利用特定激光激发选择性聚集于肿瘤组织的光敏剂产生单态氧,通过物理、化学和免疫等复杂机制导致肿瘤坏死的疗法,可用于处理大面积早期多灶病变^[152],应注意光敏反应、术后穿孔狭窄等不良事件。氩离子凝固术是一种非接触性热凝固方法,可有效处理食管癌前病变,但应用于早期食管癌则需严格掌握适应证^[153]。非切除治疗方法致肿瘤毁损,不能获得组织标本进行精确的病理学评估,无法明确肿瘤是否完整切除,更无法判定肿瘤的转移风险,因此治疗后需密切随访,长期疗效还有待进一步研究证实。

早期食管癌内镜治疗流程详见图 11。

十、早期食管腺癌

食管腺癌在我国食管癌中所占比例小,约占



图 10 射频消融术操作步骤 10A:食管鳞状上皮重度异型增生,长约 4 cm、近乎全周;10B:窄带成像内镜图像;10C:碘染色阳性;10D:标记治疗范围远端和近端;10E:射频消融球囊置于近端标记处(6 点位);10F:第一次消融后的黏膜外观;10G:清除已消融的病变黏膜后的外观;10H:第二次消融后近端的黏膜外观;10I:第二次消融后远端的黏膜外观

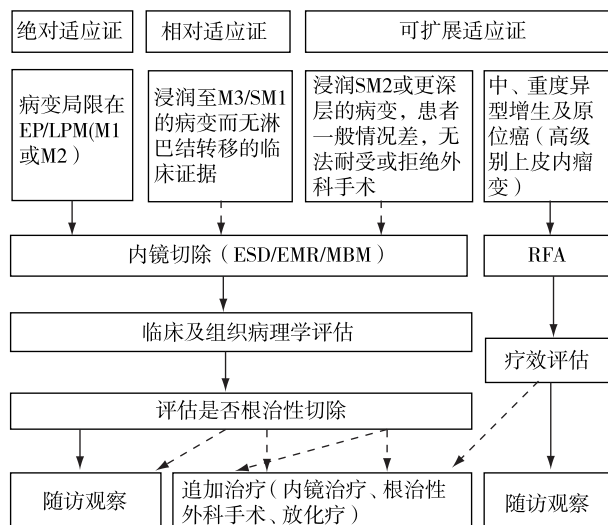
1.2% ~ 6.5%^[154-155]。吸烟是食管腺癌的重要危险因素,但重度饮酒并非食管腺癌的危险因素。另外,有症状的胃食管反流病^[156-157]、Barrett 食管^[158]、肥胖^[159]等也与食管腺癌的发生密切相关。而口服抗氧化剂、食用新鲜水果蔬菜可能降低 Barrett 食管发病率进而减少食管腺癌发生风险^[160]。幽门螺杆菌感染与食管腺癌发生呈负相关^[161]。

内镜检查联合病理活检是早期食管腺癌的重要诊断方法。色素内镜、电子染色内镜、共聚焦内镜及 AFI 等在提高 Barrett 食管和早期食管腺癌的检出率方面亦各有优势^[162-166]。

早期食管腺癌内镜下分型同鳞癌,但其 0-I 型

与 0-II a 型病变的界限为隆起高度达 2.5 mm(闭合活检钳厚度),0-III 型与 0-II c 型病变的界限为凹陷深度达 1.2 mm(张开活检钳单个钳片的厚度)^[72-73]。

早期食管腺癌的治疗可参考鳞癌,表浅型食管腺癌内镜切除可获良好预后^[167]。与鳞癌相比,RFA 技术在早期食管腺癌及 Barrett 食管伴异型增生的治疗中应用更为成熟,效果更加确切^[168-169]。在伴有异型增生的 Barrett 食管治疗中,RFA 疗效与 EMR 相当,且具有更低的术后狭窄率^[169]。另外,EMR 术后辅助 RFA 治疗可以在切除 Barrett 病灶后对周围可疑区域进行预防性处理,从而显著降低复发率和癌变率,长期完全缓解率可达 95%^[170]。



注:EP/LPM:上皮内/黏膜固有层;ESD:内镜黏膜下剥离术;EMR:内镜下黏膜切除术;MBM:多环套扎黏膜切除术;RFA:射频消融术;虚线箭头代表应权衡风险酌情选择

图 11 早期食管癌内镜治疗流程

参与制定本共识意见的专家(按姓氏拼音排序):包郁(四川省肿瘤医院内镜科)、蔡全才(上海长海医院消化内科)、陈星(山西省人民医院消化科)、杜奕奇(上海长海医院消化内科)、高树庚(中国医学科学院肿瘤医院胸外科)、郭强(云南省第一人民医院消化内科)、郝建宇(首都医科大学附属北京朝阳医院消化科)、冀明(首都医科大学附属北京友谊医院消化科)、姜慧卿(河北医科大学第二医院消化内科)、金珠(北京大学第三医院消化科病理室)、李建生(郑州大学第一附属医院消化内科)、李延青(山东大学齐鲁医院消化科)、李兆申(上海长海医院消化内科)、廖专(上海长海医院消化内科)、令狐恩强(解放军总医院消化内科)、刘吉勇(山东省立医院消化科)、吕宁(中国医学科学院肿瘤医院病理科)、任旭(黑龙江省医院消化内科)、盛剑秋(北京军区总医院胃肠内科)、施宏(福建省肿瘤医院内镜科)、施瑞华(江苏省人民医院消化科)、唐涌进(《中华消化内镜杂志》编辑部)、王贵齐(中国医学科学院肿瘤医院内镜科)、王立东(郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室)、王洛伟(上海长海医院消化内科)、王实(浙江省肿瘤医院内镜中心)、吴齐(北京大学肿瘤医院内镜中心)、徐国良(中山大学附属肿瘤医院内镜科)、徐红(吉林大学第一医院胃肠内科)、杨爱明(北京协和医院消化内科)、游伟程(北京大学肿瘤医院)、袁媛(中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所)、张立玮(河北医科大学第四医院内镜科)

执笔者:马丹(上海长海医院消化内科)、杨帆(上海长海医院消化内科)、廖专(上海长海医院消化内科)、王洛伟(上海长海医院消化内科)

参考文献

[1] Montgomery EA. Oesophageal cancer [M]//Stewart BW, Wild

CP. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014:374-382.

- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [3] Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, et al. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(7):dju133.
- [4] Ciocirlan M, Lapalus MG, Hervieu V, et al. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus[J]. Endoscopy, 2007, 39(1):24-29.
- [5] 中国癌症预防与控制规划纲要(2004-2010)[J]. 中国肿瘤, 2004, 13(2):65-68.
- [6] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(2):194-227.
- [7] Stahl M, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2013, 24(Suppl 6):vi51-56.
- [8] 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, 12:1-30.
- [9] 卫生部疾病预防控制局, 癌症早诊早治项目专家委员会. 癌症早诊早治项目技术方案(2011年版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:1-39, 74-76.
- [10] 赫捷, 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊治指南(第2版)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2013:1-171.
- [11] Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, et al. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population [J]. Gut, 2005, 54(2):187-192.
- [12] Miros M, Kerlin P, Walker N. Only patients with dysplasia progress to adenocarcinoma in Barrett's oesophagus[J]. Gut, 1991, 32(12):1441-1446.
- [13] Odze RD, Riddell RH, Bosman FT, et al. Premalignant lesions of the digestive system [M]//Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon:IARC Press, 2010:10-12.
- [14] Diagnostic terms and definitions [M]//Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon:IARC Press, 2000:1.
- [15] 中华医学会消化病学分会. Barrett 食管诊治共识(2011 修订版, 重庆)[J]. 中华消化内镜杂志, 2011, 28(8):421-422.
- [16] Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, tenth edition: part I [J]. Esophagus, 2009, 6(1):1-25.
- [17] Tumours of the oesophagus [M]//Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon:IARC Press, 2010:15-37.
- [18] 侯晓佳, 李兆申, 施新岗, 等. 内镜黏膜下剥离术的疗效及出血危险因素分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2012, 29(10):549-553.

- [19] Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, et al. Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions after endoscopic mucosal resection[J]. *Endoscopy*, 2009, 41(4): 304-309.
- [20] Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, et al. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions[J]. *Lancet*, 2012, 380(9856): 1840-1850.
- [21] 赫捷, 赵平, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 第 1 版. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 48-51.
- [22] Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012[J]. *Gut*, 2015, 64(3): 381-387.
- [23] 周脉耕, 王晓风, 胡建平, 等. 2004-2005 年中国主要恶性肿瘤死亡的地理分布特点[J]. *中华预防医学杂志*, 2010, 44(4): 303-308.
- [24] Lin Y, Totsuka Y, He Y, et al. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China[J]. *J Epidemiol*, 2013, 23(4): 233-242.
- [25] 曾红梅, 郑荣寿, 张思维, 等. 中国食管癌发病趋势分析和预测[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(7): 593-597.
- [26] 全国肿瘤防治研究办公室, 全国肿瘤登记中心, 卫生部疾病预防控制中心. 中国肿瘤死亡报告: 全国第三次死因回顾抽样调查[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 63-76.
- [27] Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: A population-based study[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8): 1921-1930.
- [28] 王颖, 朱彤霞. 食管癌高发区林县井头村玉米样品的真菌区系分析[J]. *中国农业大学学报*, 2002, 7(1): 5-8.
- [29] 王君, 刘秀梅. 食品中真菌毒素危险性分析的方法及现状[J]. *中华预防医学杂志*, 2005, 39(6): 430-433.
- [30] 张帆, 吴志远, 吴健丽, 等. 食管癌高发区粮食中镰刀菌毒素的含量及其致突变作用[J]. *中华预防医学杂志*, 2000, 34(1): 53-53.
- [31] Islami F, Ren JS, Taylor PR, et al. Pickled vegetables and the risk of oesophageal cancer: a meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(9): 1641-1647.
- [32] Cross AJ, Freedman ND, Ren J, et al. Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(3): 432-442.
- [33] Wu M, Liu AM, Kampman E, et al. Green tea drinking, high tea temperature and esophageal cancer in high-and low-risk areas of Jiangsu Province, China: a population-based case-control study[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(8): 1907-1913.
- [34] Akhtar S, Sheikh AA, Qureshi HU. Chewing areca nut, betel quid, oral snuff, cigarette smoking and the risk of oesophageal squamous-cell carcinoma in South Asians: a multicentre case-control study[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(5): 655-661.
- [35] Pandeya N, Williams G, Green AC, et al. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(4): 1215-1224, e1-2.
- [36] Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(6): 822-827.
- [37] Guha N, Boffetta P, Wünsch Filho V, et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies[J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 166(10): 1159-1173.
- [38] Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R, Aghcheli K, et al. Gastric atrophy and oesophageal squamous cell carcinoma: possible interaction with dental health and oral hygiene habit[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(5): 888-894.
- [39] 刘曙正, 戴涤新, 连士勇, 等. 林州市 1983~2002 年食管癌发病率分析[J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(4): 278-280.
- [40] 李秀敏, 赵志敏, 常廷民, 等. 食管癌高发区 1259 例食管癌患者临床病理与遗传易感性[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(23): 2367-2373.
- [41] 曾红梅, 郑荣寿, 张思维, 等. 1989-2008 年中国恶性肿瘤死亡趋势分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(7): 525-531.
- [42] Jia N, Wen X, Zhang N, et al. Younger age of onset and multiple primary lesions associated with esophageal squamous cell carcinoma cases with a positive family history of the cancer suggests genetic predisposition[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(15): 2779-2783.
- [43] Dhillon PK, Farrow DC, Vaughan TL, et al. Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States[J]. *Int J Cancer*, 2001, 93(1): 148-152.
- [44] Wu C, Kraft P, Zhai K, et al. Genome-wide association analyses of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese identify multiple susceptibility loci and gene-environment interactions[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(10): 1090-1097.
- [45] Li X, Gao C, Yang Y, et al. Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(3): 270-281.
- [46] Hardefeldt HA, Cox MR, Eslick GD. Association between human papillomavirus (HPV) and oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis[J]. *Epidemiol Infect*, 2014, 142(6): 1119-1137.
- [47] Islami F, Sheikhattari P, Ren JS, et al. Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma—a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(4): 754-760.
- [48] Muto M, Hironaka S, Nakane M, et al. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(4): 517-521.
- [49] Su YY, Chen WC, Chuang HC, et al. Effect of routine esophageal screening in patients with head and neck cancer[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 139(4): 350-354.
- [50] Evans JA, Early DS, Fukami N, et al. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and

- other premalignant conditions of the esophagus[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(6):1087-94.
- [51] Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63(4):570-80.
- [52] Kochhar R, Sethy PK, Kochhar S, et al. Corrosive induced carcinoma of esophagus: report of three patients and review of literature[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(4):777-780.
- [53] Hsu YC, Yang TH, Liou JM, et al. Can clinical features stratify use of endoscopy for dyspeptic patients with high background prevalence of upper gastrointestinal cancer? [J]. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(3):218-223.
- [54] Bai Y, Li ZS, Zou DW, et al. Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of *Helicobacter pylori* infection and upper gastrointestinal malignancy: an endoscopic database review of 102,665 patients from 1996 to 2006[J]. *Gut*, 2010, 59(6):722-728.
- [55] 王国清, 魏文强, 乔友林. 食管癌筛查和早诊早治的实践与经验[J]. *中国肿瘤*, 2010, 19(1):4-8.
- [56] Roth MJ, Liu SF, Dawsey SM, et al. Cytologic detection of esophageal squamous cell carcinoma and precursor lesions using balloon and sponge samplers in asymptomatic adults in Linxian, China[J]. *Cancer*, 1997, 80(11):2047-2059.
- [57] Hosokawa O, Tsuda S, Kidani E, et al. Diagnosis of gastric cancer up to three years after negative upper gastrointestinal endoscopy[J]. *Endoscopy*, 1998, 30(8):669-674.
- [58] 王国清, 刘韵源, 郝长青, 等. 食管黏膜碘染色图像和浅表食管癌及癌前病变组织学的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(6):342-344.
- [59] Carvalho R, Areia M, Brito D, et al. Diagnostic accuracy of lugol chromoendoscopy in the oesophagus in patients with head and neck cancer[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2013, 105(2):79-83.
- [60] Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ, et al. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China[J]. *Cancer*, 1998, 83(2):220-231.
- [61] Peng G, Long Q, Wu Y, et al. Evaluation of double vital staining with lugol's iodine and methylene blue in diagnosing superficial esophageal lesions [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(4):406-413.
- [62] Uedo N, Fujishiro M, Goda K, et al. Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region[J]. *Dig Endosc*, 2011, 23(Suppl 1):58-71.
- [63] Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9):1566-1572.
- [64] Nagami Y, Tominaga K, Machida H, et al. Usefulness of non-magnifying narrow-band imaging in screening of early esophageal squamous cell carcinoma: a prospective comparative study using propensity score matching [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(6):845-854.
- [65] 李艳霞, 余世界, 沈磊, 等. 内镜智能分光比色技术对早期食管癌及癌前病变的诊断价值[J]. *中华消化内镜杂志*, 2012, 29(12):689-692.
- [66] Kodashima S, Fujishiro M. Novel image-enhanced endoscopy with i-scan technology [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(9):1043-1049.
- [67] Osawa H, Yamamoto H, Miura Y, et al. Blue Laser Imaging Provides Excellent Endoscopic Images of Upper Gastrointestinal Lesions[J]. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*, 2014, 1(3-4):607-610.
- [68] Liu H, Li YQ, Yu T, et al. Confocal laser endomicroscopy for superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Endoscopy*, 2009, 41(2):99-106.
- [69] Li M, Zuo XL, Yu T, et al. Surface maturation scoring for oesophageal squamous intraepithelial neoplasia: a novel diagnostic approach inspired by first endomicroscopic 3-dimensional reconstruction[J]. *Gut*, 2013, 62(11):1547-1555.
- [70] 李淑德, 许国铭, 李兆申. 荧光内镜在上消化道疾病诊断中的应用[J]. *国外医学:消化系疾病分册*, 2003, 23(5):282-284.
- [71] Ishihara R, Inoue T, Hanaoka N, et al. Autofluorescence imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia: a phase II study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(1):86-90.
- [72] The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002 [J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58(6 Suppl):S3-43.
- [73] Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract [J]. *Endoscopy*, 2005, 37(6):570-578.
- [74] 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组. 中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(9):481-485.
- [75] Yoshida T, Inoue H, Usui S, et al. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions[J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59(2):288-295.
- [76] 钟丽, 廖家智, 王颖, 等. 内镜超声在食管癌术前 TN 分期中的诊断价值[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(21):2258-2261.
- [77] Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(2):242-253.
- [78] 尔丽绵, 张立玮, 徐志彬, 等. 超声小探头对高发区早期食管癌及癌前病变术前治疗的评估及其影响因素[J]. *中国内镜杂志*, 2013, 19(3):239-242.
- [79] van Vliet EP, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis[J]. *Br J*

- Cancer, 2008, 98(3):547-557.
- [80] 张月明, 贺舜, 郝长青, 等. 窄带成像技术诊断早期食管癌及其癌前病变的临床应用价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2007, 24(6):410-414.
- [81] 余强, 井上晴洋, 工藤进英. 上皮乳头内毛细血管袢形态在食管表浅型病变诊治中的应用[J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(3):145-149.
- [82] Inoue H. Magnification endoscopy in the esophagus and stomach [J]. Digestive Endoscopy, 2001, 13(Suppl 1):S40-41.
- [83] Arima M, Tada M, Arima H. Evaluation of microvascular patterns of superficial esophageal cancers by magnifying endoscopy [J]. Esophagus, 2005, 2(4):191-197.
- [84] Oyama T, Ishihara R, Takeuchi M, et al. Tu1588 Usefulness of Japan Esophageal Society Classification of Magnified Endoscopy for the Diagnosis of Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(4):AB456.
- [85] 李娟, 祝淑叔, 刘志坤, 等. 18F-FDG PET 和 CT 对食管癌临床分期的价值[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(23):1449-1452.
- [86] 王旭广, 陈哲. CT 和 MRI 检查对食管癌术前 TN 分期的价值[J]. 肿瘤, 2005, 25(3):281-283.
- [87] Gillies RS, Middleton MR, Maynard ND, et al. Additional benefit of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose integrated positron emission tomography/computed tomography in the staging of oesophageal cancer [J]. Eur Radiol, 2011, 21(2):274-280.
- [88] Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia [J]. Gut, 2000, 47(2):251-255.
- [89] Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited [J]. Gut, 2002, 51(1):130-131.
- [90] Inoue H, Endo M. Endoscopic esophageal mucosal resection using a transparent tube [J]. Surg Endosc, 1990, 4(4):198-201.
- [91] Inoue H, Endo M, Takeshita K, et al. A new simplified technique of endoscopic esophageal mucosal resection using a cap-fitted panendoscope (EMRC) [J]. Surg Endosc, 1992, 6(5):264-265.
- [92] Oyama T, Tomori A, Hotta K, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3(7 Suppl 1):S67-70.
- [93] 夏芸, 邹晓平, 吕瑛, 等. 内镜下分片黏膜切除术治疗早期食管癌及癌前病变[J]. 中国微创外科杂志, 2012, 12(3):197-201.
- [94] Ishihara R, Iishi H, Uedo N, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan [J]. Gastrointest Endosc, 2008, 68(6):1066-1072.
- [95] Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, et al. Advantages of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic oblique aspiration mucosectomy for superficial esophageal tumors [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(2):275-280.
- [96] Takahashi H, Arimura Y, Masao H, et al. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video) [J]. Gastrointest Endosc, 2010, 72(2):255-264, 264.
- [97] Heresbach D, Kornhauser R, Seyrig JA, et al. A national survey of endoscopic mucosal resection for superficial gastrointestinal neoplasia [J]. Endoscopy, 2010, 42(10):806-813.
- [98] 周瑞雪, 李素华, 唐平, 等. 内镜下黏膜切除术联合氩离子血浆凝固术治疗早期食管癌及其癌前病变[J]. 中国肿瘤, 2009, 18(9):752-755.
- [99] 陈子洋, 刘晓岗, 李易, 等. 内镜黏膜剥离术治疗早期食管癌的临床研究[J]. 华西医学, 2013, 28(2):184-186.
- [100] 王国清, 郝长青, 王贵齐, 等. 内镜黏膜切除治疗癌前病变和早期食管癌[J]. 中华消化内镜杂志, 2002, 19(4):218-220.
- [101] 王贵齐, 魏文强, 郝长青, 等. 早期食管癌及其癌前病变内窥镜透明帽法食管黏膜切除术[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(4):306-308.
- [102] 张蕾, 郝长清, 赵德利, 等. 早期食管癌及其癌前病变食管黏膜切除术[J]. 中国消化内镜, 2007, 1(1):4-6.
- [103] 彭贵勇, 陈磊, 龙庆林, 等. 内镜皮圈套扎法黏膜切除术治疗早期食管癌的临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(19):2009-2011.
- [104] 徐子迅. 内镜黏膜切除术治疗早期食管癌和癌前病变的价值[J]. 中国实用医药, 2012, 7(25):12-13.
- [105] 郑晓玲, 何利平, 梁玮, 等. 内镜下黏膜剥切术联合氩离子血浆凝固术治疗食管早期癌及癌前病变的价值[J]. 中国医学创新, 2012, 9(12):23-25.
- [106] 洪卫康. 内镜下黏膜分片切除术治疗 56 例早期食管癌及癌前病变疗效观察[J]. 现代仪器与医疗, 2013, 19(3):77-79.
- [107] Zhang YM, Boerwinkel DF, He S, et al. Prospective feasibility study on the use of multiband mucosectomy for endoscopic resection of early squamous neoplasia in the esophagus [J]. Endoscopy, 2013, 45(3):167-173.
- [108] Linghu E, Feng X, Wang X, et al. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large esophageal neoplastic lesions [J]. Endoscopy, 2013, 45(1):60-62.
- [109] 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, 70(5):860-866.
- [110] 周平红, 姚礼庆, 马丽黎, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗食管早期癌及癌前病变[J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25(11):570-573.
- [111] 杜萍, 丁黎霞, 马丽黎, 等. 应用内镜黏膜下剥离术处理食管黏膜病变疗效评价[J]. 生物医学工程与临床, 2012, 16(1):29-32.
- [112] 李岩, 徐宏伟, 陆喜荣, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期食管癌及癌前病变[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(11):1051-1053.
- [113] 廖嘉忠, 邓有辉, 黄培宁, 等. 内镜下黏膜剥离术治疗早期食管癌及癌前病变的临床应用[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(5):451-453.
- [114] 李红平, 唐波, 樊超强, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗近环周早

- 期食管癌及癌前病变的价值[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(3):278-282.
- [115] 徐芳媛,尹成龙,袁志萍,等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期食管癌及癌前病变的临床评价[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2013, 3(5):9-14.
- [116] Repici A, Hassan C, Carlino A, et al. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(4):715-721.
- [117] Joo DC, Kim GH, Park do Y, et al. Long-term outcome after endoscopic submucosal dissection in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma: a single-center study[J]. *Gut Liver*, 2014, 8(6):612-618.
- [118] Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(3):475-480.
- [119] Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M, et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment[J]. *Dig Endosc*, 2014, 26(1):1-14.
- [120] Ota M, Ohki T, Nakamura T, et al. Investigation of ulcer healing after esophageal EMR/ESD [J]. *Esophagus*, 2010, 7(2):101-104.
- [121] Hammad H, Kaltenbach T, Soetikno R. Endoscopic submucosal dissection for malignant esophageal lesions [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2014, 16(5):386.
- [122] Qumsey B, Wolsen C, Wang Y, et al. Factors associated with increased bleeding post-endoscopic mucosal resection[J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(3):140-146.
- [123] Esaki M, Matsumoto T, Hirakawa K, et al. Risk factors for local recurrence of superficial esophageal cancer after treatment by endoscopic mucosal resection[J]. *Endoscopy*, 2007, 39(1):41-45.
- [124] Isomoto H, Yamaguchi N, Minami H, et al. Management of complications associated with endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection for esophageal cancer [J]. *Dig Endosc*, 2013, 25(Suppl 1):29-38.
- [125] 周瑞雪,李素华,唐平,等. 内镜下黏膜切除术治疗食管早期癌及癌前病变[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(17):2557-2559.
- [126] 张小茜,朱莹. 早期食管癌癌前病变的 EMR 治疗研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(12):1130-1132.
- [127] 刘鹏军,张中平,周平红. 食管早期癌内镜黏膜下剥离术 56 例临床分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2012, 29(12):699-701.
- [128] 王实,刘永军,吴伟,等. 内镜下黏膜剥离术治疗早期食管癌及癌前病变[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2012, 28(9):549-550, 560.
- [129] Tamiya Y, Nakahara K, Kominato K, et al. Pneumomediastinum is a frequent but minor complication during esophageal endoscopic submucosal dissection [J]. *Endoscopy*, 2010, 42(1):8-14.
- [130] Maeda Y, Hirasawa D, Fujita N, et al. A pilot study to assess mediastinal emphysema after esophageal endoscopic submucosal dissection with carbon dioxide insufflations [J]. *Endoscopy*, 2012, 44(6):565-571.
- [131] Larghi A, Waxman I. State of the art on endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2007, 17(3):441-469.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] Shi Q, Ju H, Yao LQ, et al. Risk factors for postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma [J]. *Endoscopy*, 2014, 46(8):640-644.
- [135] Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, et al. Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(6):1115-1121.
- [136] Katada C, Muto M, Manabe T, et al. Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions [J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(2):165-169.
- [137] Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, et al. Efficacy of preventive endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(3):222-227.
- [138] 马丹,杨帆,李兆申. 食管内镜黏膜下剥离术后狭窄的发生机制及临床防治的研究进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2014, 31(10):606-609.
- [139] Wen J, Lu Z, Yang Y, et al. Preventing stricture formation by covered esophageal stent placement after endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(3):658-663.
- [140] Hirdes MM, Siersema PD, van Boeckel PG, et al. Single and sequential biodegradable stent placement for refractory benign esophageal strictures: a prospective follow-up study [J]. *Endoscopy*, 2012, 44(7):649-654.
- [141] Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, et al. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(6):1389-1393.
- [142] Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, et al. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study [J]. *Endoscopy*, 2012, 44(11):1007-1011.
- [143] Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, et al. Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone [J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 78(2):

- 250-257.
- [144] 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.
- [145] Wen J, Linghu E, Yang Y, et al. Relevant risk factors and prognostic impact of positive resection margins after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal squamous cell neoplasia [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(5): 1653-1659.
- [146] 郭大昕, 杨建民, 徐启顺, 等. 内镜黏膜下剥离术和内镜下黏膜切除术治疗早期食管癌安全有效性的 Meta 分析 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2013, 30(12): 685-689.
- [147] Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y, et al. Local recurrence of large squamous-cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(6): 799-804.
- [148] Katada C, Muto M, Tanabe S, et al. Surveillance after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Dig Endosc*, 2013, 25(Suppl 1): 39-43.
- [149] Zhang YM, Bergman JJ, Weusten B, et al. Radiofrequency ablation for early esophageal squamous cell neoplasia [J]. *Endoscopy*, 2010, 42(4): 327-333.
- [150] Bergman JJ, Zhang YM, He S, et al. Outcomes from a prospective trial of endoscopic radiofrequency ablation of early squamous cell neoplasia of the esophagus [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(6): 1181-1190.
- [151] van Vilsteren FG, Alvarez Herrero L, Pouw RE, et al. Radiofrequency ablation for the endoscopic eradication of esophageal squamous high grade intraepithelial neoplasia and mucosal squamous cell carcinoma [J]. *Endoscopy*, 2011, 43(4): 282-290.
- [152] Tanaka T, Matono S, Nagano T, et al. Photodynamic therapy for large superficial squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(1): 1-6.
- [153] 王国清, 郝长青, 魏文强, 等. 氩离子热凝固术治疗癌前病变和早期食管癌的远期效果 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(6): 456-458.
- [154] 朱文亮, 赵学科, 韩晶晶, 等. 食管癌高/低发区 1981 ~ 2010 年 882 例原发性食管腺癌临床病理特征和家族史变化初步分析 [J]. *河南大学学报 (医学版)*, 2012, 31(3): 213-218.
- [155] 郝晓雯, 黄晓俊. 甘肃省近 30 年间食管癌流行病学分析 [J]. *现代预防医学*, 2009, 36(2): 215-216, 219.
- [156] Zhai R, Chen F, Liu G, et al. Interactions among genetic variants in apoptosis pathway genes, reflux symptoms, body mass index, and smoking indicate two distinct etiologic patterns of esophageal adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14): 2445-2451.
- [157] Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of esophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(10): 1222-1227.
- [158] Pennathur A, Landreneau RJ, Luketich JD. Surgical aspects of the patient with high-grade dysplasia [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 17(4): 326-332.
- [159] Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma [J]. *Lancet*, 2013, 381(9864): 400-12.
- [160] Kubo A, Levin TR, Block G, et al. Dietary antioxidants, fruits, and vegetables and the risk of Barrett's esophagus [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(7): 1614-1623, quiz 1624.
- [161] Whiteman DC, Parmar P, Fahey P, et al. Association of Helicobacter pylori infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(1): 73-83, quiz e11-12.
- [162] Kara MA, Peters FP, Fockens P, et al. Endoscopic video-augmented fluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 64(2): 176-185.
- [163] Song J, Zhang J, Wang J, et al. Meta-analysis of the effects of endoscopy with narrow band imaging in detecting dysplasia in Barrett's esophagus [J]. *Dis Esophagus*, 2014. [Epub ahead of print].
- [164] Qumseya BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(12): 1562-1570, e1-2.
- [165] Hoffman A, Korczynski O, Tresch A, et al. Acetic acid compared with i-scan imaging for detecting Barrett's esophagus: a randomized, comparative trial [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(1): 46-54.
- [166] Sharma P, Meining AR, Coron E, et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(3): 465-472.
- [167] Nakagawa K, Koike T, Iijima K, et al. Comparison of the long-term outcomes of endoscopic resection for superficial squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in Japan [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(3): 348-356.
- [168] Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's Esophagus: systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(10): 1245-1255.
- [169] Chadwick G, Groene O, Markar SR, et al. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(5): 718-731, e3.
- [170] Pech O. Nonneoplastic and neoplastic Barrett's esophagus: the European perspective [J]. *Dig Dis*, 2013, 31(1): 17-20.

(收稿日期: 2015-01-20)

(本文编辑: 顾文景 唐涌进)