

- chromoendoscopy (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74 (6): 1259-1267. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.005.
- [36] Nagahama T, Yao K, Uedo N, et al. Delineation of the extent of early gastric cancer by magnifying narrow-band imaging and chromoendoscopy: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Endoscopy*, 2018, 50(6): 566-576. DOI: 10.1055/s-0044-100790.
- [37] 高木国夫, 大橋一郎, 太田博俊. 胃癌の時代的変貌[J]. *胃と腸*, 1980, 15(1): 11-18. DOI: 10.11477/mf.1403106656.
- [38] 草野央, 下田忠和, 谷口浩和, 他. 早期胃癌の時代的変遷 [J]. *胃と腸*, 2009, 44(4): 465-471. DOI: 10.11477/mf.1403101619.
- [39] 森山智彦, 秋吉大輔, 鳥巢剛弘, 他. 内視鏡画像からみた早期胃癌の昔と今[J]. *胃と腸*, 2018, 53(5): 534-544. DOI: 10.11477/mf.1403201349.
- [40] Kobayashi M, Hashimoto S, Nishikura K, et al. Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(12): 1332-1342. DOI: 10.1007/s00535-013-0764-7.
- [41] Fujisaki J, Horiuchi Y, Hirasawa T, et al. Endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori*-uninfected undifferentiated-type early gastric cancer [J]. *Gastroenterol Endosc*, 2016, 58(4): 1001-1009. DOI: 10.11280/gee.58.1001.
- (收稿日期: 2020-08-25)  
(本文编辑: 朱悦)

## 2020 年日本食管癌内镜黏膜下剥离术和内镜黏膜切除术指南的解读: 食管鳞癌部分

王丹 李福冬 张帆 朱鹤 詹婧 徐红

吉林大学第一医院胃肠内科, 长春 130021

通信作者: 徐红, Email: x\_hong@jlu.edu.cn



徐红, 吉林大学第一医院胃肠内科暨内镜中心主任, 教授, 主任医师, 博士生导师。担任中华医学会消化内镜学分会常委、中国医师协会内镜医师分会常委、国家卫健委消化内镜质控专家组专家、吉林省消化内镜学会主任委员、吉林省消化内镜质控中心主任等。长期从事消化病及消化内镜的临床与基础研究, 对消化道肿瘤的内镜微创治疗有较高的造诣。获得美国国家卫生研究院, 国家 863、国家自然科学基金等 50 余项基金资助, 并获得吉林省科技进步一等奖等。

**【提要】** 2020 年日本胃肠内镜学会制定并发布了食管癌内镜黏膜下剥离术/内镜黏膜切除术指南。该指南基于已发表的大量临床研究证据, 针对 18 个临床问题提出建议, 问题涉及食管癌的术前诊断、内镜切除适应证、内镜切除方案、可治愈性评估以及术后监测 5 个方面, 旨在解决实际工作中的问题并提高临床实践质量, 主要内容包括食管鳞癌和食管腺癌 2 个部分, 本文主要就食管鳞癌部分的指南内容进行解读。

**【关键词】** 食管鳞状细胞癌; 内镜黏膜下剥离术; 内镜黏膜切除术; 指南解读

**基金项目:** 吉林省卫生服务能力提升项目(2017F005)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200511-00411

### Interpretation of 2020 endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer in Japan: part of esophageal squamous cell carcinoma

Wang Dan, Li Fudong, Zhang Fan, Zhu He, Zhan Jing, Xu Hong

Department of Gastroenterology, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: Xu Hong, Email: x\_hong@jlu.edu.cn

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)和内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)

是在日本发展起来的治疗食管癌的内镜切除(endoscopic resection, ER)方法。由于其独特优势, 在我国也得到了广泛

的推广应用。但是对于 ER 适应证的选择、治愈性的正确判断、术后监测和其他治疗干预的问题目前还有争议,特别是对于早期食管癌(肿瘤局限于黏膜层,无论有无淋巴结或远处器官转移)或浅表食管鳞癌(肿瘤浸润不超过黏膜下层,无论有无淋巴结或远处器官转移)的全程管理,在我国仍迫切需要更加规范化的指导。日本胃肠内镜学会根据不断更新的 ER 科学研究证据,于 2020 年制定了食管癌 ESD/EMR 指南<sup>[1]</sup>(以下简称“ER 指南”)。该临床实践指南着重于食管癌患者 ER 治疗的术前诊断、适应证、ER 方法、可治愈性评估以及术后监测 5 个方面,以提出临床问题(clinical questions, CQs)的形式给予解释和推荐意见,共陈述了 18 个问题,主要包括食管鳞癌和食管腺癌 2 个部分。鳞状细胞癌是食管癌的主要组织学类型,本文主要就指南中食管鳞癌部分的 11 个 CQs,进行解读。

### 一、“ER 指南”的特点

1. 指南的更新:2017 年日本食管学会发布了《2017 年食管癌实践指南》(以下简称“2017 指南”)<sup>[2]</sup>,“ER 指南”未对“2017 指南”中已有的项目进行重新分析,仅对其中一部分 CQs 提出了建议。此外,“ER 指南”中诊断被划分为两个方面,即以治疗前影像学检查为基础的“临床诊断”和以治疗后标本病理检查为基础的“病理诊断”。在以前的指南中,ER 治疗过程未明确区分临床诊断和病理诊断,然而,这两种诊断通常是不同的,应该区别对待。因此“ER 指南”做了明确区分,并提出了基于临床诊断的适应证和基于病理诊断的可治愈性评估建议。

2. 适用对象:“ER 指南”主要适用于消化病及消化内镜卫生专业人员,研究对象为成年食管癌患者。该指南是日本医疗保险制度范围内的标准治疗指南,并不是为了强制医师进行某些医疗程序。在日常的临床实践中,医师应根据患者和医疗机构的情况做出临床决策。

### 3. 临床实践指南制定方法

(1) CQs: CQs 的提出是由委员会成员决定的,主要针对与接受干预的患者预后密切相关的重要问题。指南制定委员会成员选择了与食管癌 ESD/EMR 相关的有助于提高临床实践质量的问题,以提出 CQs 的方式给出推荐意见从而指导临床实践活动。CQs 在患者(patients)、干预措施(interventions)、比较(comparisons)和预后(outcomes),即 PICO 中进行论证。

(2) 推荐的确定及其证据强度:证据质量的评估采用 GRADE(grading of recommendations assessment, development and evaluation)系统;共识达成采用改良的 Delphi 方法。形成的推荐级别如下:“施行干预”强烈推荐,“施行干预”弱推荐;“不施行干预”强烈推荐,“不施行干预”弱推荐。相应证据的强度分为 4 个等级:A(强),该疗效评估结果的可信度强烈支持给出的建议;B(中),该疗效评估结果的可信度足以支持给出的建议;C(弱),该疗效评估结果的可信度弱,且该评估结果很可能改变;D(非常弱),该疗效评估结果的可

信度非常弱,任何疗效评估结果都很不确定。

## 二、“ER 指南”解读

### (一) 食管鳞癌的术前诊断及 ER 的适应证

浅表食管鳞癌的治疗策略是根据术前诊断的肿瘤浸润深度、病变范围和转移情况来确定的。“2017 指南”<sup>[2]</sup>提出对食管癌浸润深度的诊断,超声内镜和放大内镜比非放大内镜具有更高的准确性,所以推荐超声内镜或放大内镜诊断肿瘤的浸润深度;同时还推荐 ER 用于临床诊断 T1a-上皮(epithelium, EP)/固有层黏膜(lamina propria mucosa, LPM)(EP/LPM)癌。此外,“2017 指南”中提出 ER 的范围与狭窄的风险密切相关,因此强烈推荐术前评估病变范围,建议使用图像增强放大内镜或碘染色来判断病变范围,这样可以清楚地勾画出病变边界。然而,使用高浓度的碘溶液可能会导致表层上皮脱落,造成随后的诊治困难;因此,建议使用低浓度的碘溶液( $\leq 1\%$ )。

“2017 指南”认为 ER 是 T1a-黏膜肌层(muscularis mucosa, MM)/T1b-黏膜下层浅层 1/3(submucosa 1, SM1)(MM/SM1)癌的相对适应证。然而,上述指南中 MM/SM1 的诊断是基于临床诊断还是病理诊断尚未明确。因为临床诊断和病理诊断之间可能存在相当大的差异,所以应区别对待。“ER 指南”强调基于临床诊断和基于病理可治愈性评估的 ER 适应证。对 ER 在临床 MM/SM1(cMM/SM1)癌患者中的有效性及其对环周型食管癌伴高狭窄风险的有效性进行了系统性评价,提出了 CQ1 和 CQ2。

**CQ1: 对于术前诊断为 cT1a-MM/T1b-SM1(NOMO)的非环周食管鳞癌,是否推荐 ER 作为一线治疗?**

**推荐陈述: 对于术前诊断为 cT1a-MM/T1b-SM1 的非环周食管鳞癌,ER 可以作为一线治疗。(推荐级别弱。改良 Delphi 评分: 中=9, 低=8, 高=9; 证据强度: C)**

ER 适应证是根据术前肿瘤浸润深度的判断或评估确定的。在以往的指南中, cMM 癌被认为是 ER 的相对适应证,若切除后病理结果为 pEP/LPM,且无血管侵犯,则认为是治愈性切除。根据“2017 指南”, cT1b 癌推荐手术切除或进行放化疗;然而,部分 cSM1 癌在手术切除后病理为 pT1a-黏膜层(mucosa, M)(pM)癌,此类病变通过 ER 即可获得治疗。因此,阐明对 cMM 和 cSM1 癌实施 ER 的有效性将有助于制定治疗策略。另外,在术前内镜诊断中很难区分 cMM 和 cSM1 癌,因此这两类病变被视为同一类别,即 cMM/SM1 癌。

对肿瘤浸润深度判断准确性的研究发现,放大内镜和超声内镜在术前诊断 cMM/SM1 癌的准确性欠佳。即使治疗前临床诊断为 cMM/SM1 癌,仍有 27.4%~55.2%的病例术后病理诊断 pEP/LPM 癌,可以安全地进行 ER 并获得治愈;而 15.5%~27.9%术后病理为浸及至黏膜下层 2/3(submucosa 2, SM2)(pSM2)的癌,即使 ER 术后病理结果提示未获得治愈,追加治疗后仍可期待良好的预后<sup>[3-8]</sup>。所以

应选择侵入性最小的治疗方案(通常为 ER)作为一线治疗。而在 ER 与手术切除的比较研究中发现,有两项单中心回顾性研究比较了 ESD 和手术切除 pT1 食管鳞癌的疗效,ESD 组的严重并发症明显少于手术切除组,ESD 组和手术切除组在总体生存率、肿瘤特异性生存率和无复发生存率方面无统计学差异<sup>[9-10]</sup>。因此,对于 pT1 肿瘤患者,ER 被认为是比手术切除更安全、侵袭性更小,并且在医疗费用方面更优越的治疗方法。此外,与手术切除相比,患者也更倾向选择 ER,这也符合患者的意愿。最终“ER 指南”提出对于术前临床诊断为 cMM/SM1 的非环周食管鳞癌,弱推荐 ER 治疗。但是,只有在向患者充分解释 ER 治疗可能需要补充其他治疗后,才能实施。

**CQ2:是否推荐对环周浅表食管鳞癌进行 ER 治疗?**

**推荐陈述:**对于累及食管环周的 cT1a-EP/LPM 浅表食管鳞癌,长度 $\leq 50$  mm,在有条件采取预防狭窄措施时,推荐行 ER 治疗。(推荐级别弱。改良 Delphi 评分:中=7,低=3,高=9;证据强度:C)

ER 治疗食管癌是一种非常有潜力的微创治疗方法。然而,环周病变的治疗可能导致难治性狭窄,很大程度上降低了患者的生活质量。“ER 指南”提出在采取有效的预防狭窄措施条件下,选择长度 $\leq 50$  mm 的病变进行 ER 治疗,即使发生狭窄,大多数情况可以通过 5 次或更少次数的扩张术解决,而且最近也有了关于预防狭窄有效措施的报道。因此,在无预防狭窄措施的情况下,不推荐 ER 治疗环周病变。同时,在 ESD 和激素治疗相关不良事件的研究中,考虑到潜在的并发症发生率较高,ESD 最好由内镜专家来完成。

ESD 和放化疗都能保留器官和不改变消化道结构,与手术切除相比,它们都是损害相对较小的侵入性治疗。大部分食管癌患者采用 ESD 可以完整切除病变,根据术前诊断,对于长度 $\leq 50$  mm 的 cEP/LPM 肿瘤,ESD 可治愈约 70% 的患者<sup>[11]</sup>。相反,放化疗可以在 90% 的患者中达到完全应答,但它局部复发的风险相对较高<sup>[12]</sup>。因此,“ER 指南”推荐将 ESD 作为一线治疗,并将放化疗作为术后追加治疗的选择。

综合考虑 ESD 和手术切除的整体利弊,在治愈率方面手术切除更具优势。然而,大约 19% 的患者会发生相对严重的手术不良事件,如吻合口漏及生活质量下降,这都是手术后令人担忧的问题。相反,根据术前诊断,大约 70% 的 cEP/LPM 肿瘤(长度 $\leq 50$  mm)可以得到预期的根治性切除<sup>[11]</sup>,即使未达到根治性切除,如果进行适当的追加治疗,也可以获得良好的预后。因此,权衡保留器官的好处和术后并发症的危害,“ER 指南”推荐采用 ESD 治疗。

然而,ESD 对于环周食管癌的疗效,还需要多中心前瞻性研究来证实,包括对术后诊断、生活质量和狭窄发生率的分析。基于目前研究,由于支持证据不足,ESD 被弱推荐;但是,对于长度 $\leq 50$  mm 的 cEP/LPM 环周食管癌还是推荐 ESD 治疗。

**(二)食管鳞癌的内镜切除方案**

ER 治疗浅表食管鳞癌已经在亚洲及西方国家得到了广泛应用。EMR 可以对病变进行分片切除,但是分片切除会增加局部复发的风险,而 ESD 可以整块切除病变并获得完整的病理标本进行组织学诊断。新的 ESD 辅助技术,例如牵引装置已经被广泛应用在 ESD 中。因此,本部分在 CQ3 中讨论了关于牵引装置使用的相关推荐。

ER 食管黏膜缺损范围 $>3/4$  周时,会造成 $\geq 60\%$  的食管狭窄,从而严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。“2017 指南”指出,为了防止狭窄的发生,强烈推荐预防性球囊扩张、激素注射治疗或口服激素治疗。为了获得更加具体的预防建议,“ER 指南”提出了 CQ4 关于激素注射治疗的应用和建议。此外,在 CQ5 讨论了患者 ER 术后质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)应用的管理建议。

**CQ3:ESD 治疗浅表食管鳞癌时,是否推荐使用有牵引作用的装置?**

**推荐陈述:**对于浅表食管鳞癌进行 ESD 时,可以应用夹子和线作为牵引装置。(推荐级别弱。改良 Delphi 评分:中=8.5,低=7,高=9;证据强度:B)

对于浅表食管鳞癌,在狭小的食管腔内安全的实施 ESD 是很困难的,可能出现穿孔等严重并发症,而具有牵引作用的装置有望提高手术安全性。一项随机对照研究和两项病例对照研究从缩短手术时间和减少并发症的方面,对食管癌 ESD 术中夹线牵引装置的有效性进行了系统评价,证实牵引装置的使用可以在不增加风险的前提下缩短 ESD 操作时间,而且使用牵引装置(如夹线技术辅助)不会产生额外的成本,也不会增加术中的副损伤<sup>[13-15]</sup>。因此,推荐 ESD 操作中可以使用牵引装置。

**CQ4:对于浅表食管鳞癌 ER 术后造成食管黏膜缺损 $\geq 3/4$  周时,是否推荐局部注射曲安奈德预防狭窄?**

**推荐陈述:**对于浅表食管鳞癌 ER 术后发生食管黏膜缺损 $\geq 3/4$  周时,局部注射曲安奈德是推荐使用的。(推荐级别弱。改良 Delphi 评分:中=9,低=5,高=9;证据强度:B)

激素局部注射后狭窄的严重程度取决于 ER 的范围是环周还是非环周,二者应该分开考虑。对于非环周病变,ER 术后局部注射曲安奈德可使狭窄率明显减低,同时使用球囊扩张的平均次数也明显降低。而对于环周病变的切除,局部注射曲安奈德虽然不能预防狭窄,但是术后狭窄所需的球囊扩张次数却显著减少。因此推荐使用局部注射曲安奈德预防狭窄。关于安全性,临床研究中未明确是否有任何不良事件与局部注射直接相关。但是为了避免穿孔的发生,在局部注射曲安奈德时不要穿刺过深至肌层,而球囊扩张时可以选择直径更小的球囊完成。曲安奈德的推荐剂量仍有争议,但是在目前研究中有效剂量均高于包装上标注的剂量。



**CQ5: 浅表食管鳞癌 ER 术后是否推荐 PPI 治疗?**

**推荐陈述:** PPI 不应作为浅表食管鳞癌 ER 术后预防出血和促进溃疡愈合的措施, 除非患者有胃食管反流病症状或 ER 检查时证实为洛杉矶分级 (LA) A 级或以上级别食管炎时方可应用。(推荐级别弱。改良 Delphi 评分: 中=9, 低=7, 高=9; 证据强度: C)

浅表食管鳞癌 ER 术后的处理通常是依据早期胃癌 ER 的管理流程。然而, 与胃相比, 食管接触胃酸机会较少, 因此使用 PPI 治疗需要从患者获益和成本效益比考虑。

一项随机对照研究证实 PPI 治疗对术后溃疡愈合率无明显影响 (无 PPI 者 84%, 服用 PPI 者 85%), 两组不良事件, 包括治疗相关的出血、疼痛、穿孔和狭窄, 也无明显差异; 但 ESD 术后立即给予 PPI 治疗 5 周, 与没有 PPI 治疗组相比却增加了患者的经济负担, 经济成本大于临床获益; 然而, 在 ER 术后出现胃食管反流病症状时给予 PPI 治疗, 90% 的患者症状得到了改善<sup>[16]</sup>。

因此, 不推荐常规使用 PPI, 除非患者有胃食管反流病症状或存在 LA-A 级或更高级别的反流性食管炎。

(三) 浅表食管鳞癌 ER 后治愈性评估及其他治疗的建议

ER 术后治愈性评估取决于切除标本的病理诊断。有些食管鳞癌患者有发生淋巴结转移的风险, 包括 pT1a 期的患者。但 pEP/LPM 早期食管癌无脉管转移且切缘阴性的患者发生淋巴结转移的概率极低, 因此治愈性切除的患者无须再追加其他治疗。相反, pMM 癌患者的转移风险则会增加, 因为淋巴结转移与是否有脉管转移密切相关。“2017 指南”指出对于 pMM 癌合并脉管转移的情况, 强烈推荐追加后续治疗。“ER 指南”对 pMM 癌且脉管转移阴性以及 pSM 癌患者提出了 CQ6 和 CQ7。

**CQ6: ER 术后标本病理诊断为 pT1a-MM 食管鳞癌且无脉管侵犯的患者是否需要补充外科手术或放化疗?**

**推荐陈述:** ER 术后标本病理诊断为 pT1a-MM 食管鳞癌且无脉管侵犯的患者, 无法明确做出推荐是否需要补充其他治疗。(证据强度: D)

指南针对 ER 术后病理为 pMM 食管鳞癌同时脉管阴性的患者是否需要补充外科治疗或放化疗进行了文献检索。淋巴结转移率包括手术标本诊断发现的和 ER 术后补充外科治疗发现的两类。生存率的改善是通过评估治疗后死亡率得出的, 但很多死亡病因与食管癌无关, 因此指南并未在此 CQ 中进行治疗后生存分析。因为大部分研究都是回顾性的, 并未提供高级别的证据, 因此证据强度为 D。

pMM 癌而无脉管转移且垂直切缘阴性 (pVM0) 的食管鳞癌 ER 后随访的淋巴结转移率为 5.6%<sup>[17-22]</sup>。但是考虑到降低的生活质量, 可能的后续外科治疗相关死亡率以及补充放化疗引起的迟发不良事件和相关死亡, “ER 指南”委员会

推荐陈述如下: pMM 癌而无脉管转移的 ER 术后患者无法明确建议是否需要补充外科手术或放化疗。尽管进行了深入讨论, 指南制定专家委员会仍无法达成共识, 所以给出了上述结论。

日常临床工作中, 面对未知的淋巴结转移情况以及是否需要补充外科手术或放化疗时, 要根据患者的一般状态、年龄、主要脏器功能、合并基础疾病的情况, 以及患者及家属的意愿做出抉择。对于未进行补充治疗的患者随访中, 要告知其发生淋巴结转移的概率, 切实做好随访工作。

未来要开展肿瘤患者淋巴结转移的研究, 无论是否接受后续治疗, 都要基于详细的组织病理诊断, 包括免疫组化, 而且需要足够长的随访时间。另外, 通过开展随机对照研究来明确 pMM 癌无脉管转移患者接受后续治疗是否能够阻止淋巴结转移。

**CQ7: 基于 ER 术后病理诊断的 pT1b-SM 食管鳞癌患者, 是否需要补充外科手术或放化疗?**

**推荐陈述:** 强烈推荐 pT1b-SM 食管鳞癌在 ER 术后补充外科手术或放化疗。(推荐级别强。改良 Delphi 评分: 中=9, 低=7, 高=9; 证据强度: D)

因为大部分研究都是回顾性的, 并未提供高级别的证据, 所以证据强度为 D。pSM 癌而无脉管转移且 pVM0 食管鳞癌 ER 术后随访的淋巴结转移率为 13.2%~18.8%, 补充外科组为 5.9%, 补充放化疗组为 7.4%<sup>[1]</sup>。尽管考虑到生活质量的降低和可能的后续外科治疗或放化疗引起的不良事件和相关死亡, “ER 指南”委员会仍推荐陈述如下: pSM 癌而无脉管转移的 ER 术后患者强烈建议补充外科手术或放化疗。补充外科手术和放化疗的转移和复发概率各不相同, 但大部分研究都是小规模非随机的, 证据强度受各研究背景因素的影响。另外, 放疗数据并未区分放疗区域和剂量。因此, 选择哪种方法作为补充治疗, 根据目前的资料并不能给出推荐, 未来还需要更多的研究来明确。

**(四) 食管鳞癌 ER 术后的监测**

食管鳞癌在 ER 术后可能进展为局部复发、淋巴结转移、远处转移、异时性食管癌或其他器官异时性癌。为了改善预后, 戒酒、戒烟、接受正确合理的监测是非常重要的。在本部分中, “ER 指南”提出了与复发监测相关的 CQ8~CQ11, 包括异时性食管癌, 以及其他器官的异时性癌的监测, 并由此给出相应的推荐意见。

**CQ8: 浅表食管鳞癌患者 ER 术后是否建议戒烟戒酒?**

**推荐陈述:** 强烈推荐浅表食管鳞癌患者 ER 术后戒烟和戒酒。(推荐级别强。改良 Delphi 评分: 中=9, 低=7, 高=9; 证据强度: B)

异时性食管癌和其他器官异时性癌的发生对于浅表食管鳞癌 ER 治疗的预后具有显著影响。而食管鳞癌的危险因素包括吸烟和饮酒。多项前瞻性队列研究证实戒烟显著降低了异时性食管癌的发病率, 通过对伴多发病变不染区病变患

者的戒酒管理,进一步降低了发病风险<sup>[23-24]</sup>。而戒烟也显著降低了所有继发性癌和异时性食管癌的发生风险<sup>[25]</sup>。因此,指南强烈推荐戒烟、戒酒,因为它能降低浅表食管鳞癌 ER 术后发生异时性食管癌的风险。

**CQ9:是否推荐浅表食管鳞癌患者 ER 术后每年至少进行 1 次内镜检查,以监测异时性食管癌的发生?**

**推荐陈述:**强烈推荐浅表食管鳞癌患者 ER 术后每年至少进行 1 次内镜检查作为监测。(推荐级别强。改良 Delphi 评分:中=8,低=7,高=9;证据强度:C)

对于 ER 术后的异时性食管癌应如何进行监测,目前尚无共识。数据库检索中没有文献报道不同监测方法在监测间隔时间方面对异时性食管癌患者的早期检出率和死亡率的影响。而且,很难调查不同的监测方法对患者产生的费用,以及患者受到的压力和不良事件的影响。研究异时性食管癌的调查中发现每年癌症发病率极高,而且食管多发碘不染区病变与异时性食管癌的发病率增高有关。

大多数文献表明,每 6~12 个月进行 1 次内镜检查可以监测浅表食管鳞癌 ER 后的异时性食管癌<sup>[20,26-27]</sup>。在这些研究中,虽然对异时性食管癌的分期无明确说明,但大多数病例都可以通过内镜微创治疗得到处理。因此,强烈推荐每年至少进行 1 次内镜检查作为监测措施,特别是对于食管多发碘不染区病变的患者,尤其需要密切的内镜随访。

**CQ10:是否推荐浅表食管鳞癌患者 ER 术后使用影像学检查来监测其他器官发生异时性癌的可能?**

**推荐说明:**强烈推荐浅表食管鳞癌患者 ER 术后使用上消化道内镜监测其他器官异时性癌的发生。(推荐级别强。改良 Delphi 评分:中=9,低=7,高=9;证据强度:C)

浅表食管鳞癌 ER 术后其他器官异时性癌的发生仍然值得关注。回顾性研究表明食管鳞癌患者存在其他器官发生异时性癌症的风险。头颈癌和肺癌的发生风险肯定增加,而患胃癌和肾癌的风险可能增加<sup>[28]</sup>。所以推荐定期进行上消化道内镜检查以期改善患者预后,并为异时性头颈部癌保留器官的 ER 治疗提供了可能。同时,定期上消化道内镜检查也有助于发现异时性食管癌。在监测方法方面,许多研究证实窄带光成像联合白光成像的监测方法比单独白光成像更能提高头颈部癌的检出率<sup>[29]</sup>。除了头颈部癌外,还需要对肺癌进行长期监测。然而,因为已经采取了公共措施来降低肺癌死亡率,包括高危人群筛查,所以指南中未特别建议。因为未能评估监测的缺点,如患者承受的压力、经济的成本和不良事件的发生等,所以在选择监测方法时应考虑患者的背景因素,如年龄、有无并发症以及经济状况等。因此,指南强烈推荐使用上消化道内镜作为随访措施来监测其他器官的异时性癌。

**CQ11:对于病理诊断为 pMM 或更深部浸润的浅表食管鳞癌患者,ER 术后是否推荐每年至少进行 1 次 CT 检查以监测转移情况?**

**推荐说明:**对于病理诊断为 pMM 或更深部浸润的浅表食管鳞癌患者,ER 术后推荐每年至少进行 1 次 CT 检查以监测转移情况。(推荐级别弱。改良 Delphi 评分:中=9,低=7,高=9;证据强度:C)

浅表食管鳞癌 ER 的患者中,pMM 或浸润更深的患者转移风险高于 pEP 或 pLPM 患者。此外,有些患者在接受放化疗后仍会出现转移性复发。虽然没有研究显示早期发现转移可以提高患者的生存期,但一些回顾性研究发现,补救性放化疗和淋巴结清扫可以提高食管癌切除术后局部复发患者的生存期<sup>[30-37]</sup>,提示早期发现转移性复发并早期干预可以改善预后。

许多研究中,每年至少进行 1 次 CT 监测,而且在多数情况下,患者也希望选择接受监测。除了 CT 外,超声内镜或 PET 也被用来监测转移情况。一项荟萃分析比较了超声内镜、CT 和 PET 对食管癌患者区域淋巴结的诊断性能,结果显示敏感度分别为 80%、50% 和 57%,特异度分别为 70%、83% 和 85%<sup>[38]</sup>。因此,有可能通过使用超声内镜或 PET 而不是 CT 来提高监测的有效性。未来还需要进一步研究来比较不同监测方式的有效性。总之,对于伴有 pMM 或更深部浸润的浅表食管鳞癌,推荐每年至少进行 1 次 CT 检查以监测转移情况。

总之,“ER 指南”借鉴了近些年的最新研究证据和该领域的专家经验,着重解决临床实际问题,并明确了手术适应证的选择、补充治疗的干预以及强调了合理的监测方式等。“ER 指南”的发布推进了内镜切除治疗食管癌微创技术的规范化和合理化,并为实现肿瘤个体化诊疗奠定了基础。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Ishihara R, Arima M, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer[J]. Dig Endosc, 2020, 32(4): 452-493. DOI: 10.1111/den.13654.
- [2] Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society; part 1[J]. Esophagus, 2019, 16(1): 1-24. DOI: 10.1007/s10388-018-0641-9.
- [3] Mizumoto T, Hiyama T, Oka S, et al. Erratum: diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma invasion depth before endoscopic submucosal dissection[J]. Dis Esophagus, 2018, 31(4) DOI: 10.1093/dote/doy036.
- [4] Oyama T, Inoue H, Arima M, et al. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: magnifying endoscopic classification of

- the Japan Esophageal Society[J]. *Esophagus*, 2017, 14(2): 105-112. DOI: 10.1007/s10388-016-0527-7.
- [ 5 ] Kim SJ, Kim GH, Lee MW, et al. New magnifying endoscopic classification for superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(24): 4416-4421. DOI: 10.3748/wjg.v23.i24.4416.
  - [ 6 ] Fujiwara J, Momma K, Tateishi Y, et al. Endoscopic and pathological studies on type B2 blood vessels in estimation of invasion depth of superficial esophageal cancer [J]. *Stomach Intest*, 2014, 49: 174-185. In Japanese.
  - [ 7 ] Dobashi A, Goda K, Kobayashi H, et al. Clinical significance of type B1 vessels in the Japan Esophageal Society classification [J]. *Stomach Intest*, 2014, 49: 153-163. In Japanese.
  - [ 8 ] Takeuchi M, Hashimoto S, Kobayashi M, et al. Prospective study of the usefulness of type B2 vessel determined by the Japan Esophageal Society classification of magnified endoscopy for the diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Stomach Intest*, 2014, 49: 164-172. In Japanese.
  - [ 9 ] 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.
  - [ 10 ] 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.
  - [ 11 ] Yamashina T, Ishihara R, Uedo N, et al. Safety and curative ability of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancers at least 50 mm in diameter [J]. *Dig Endosc*, 2012, 24(4): 220-225. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01215.x.
  - [ 12 ] Kato H, Sato A, Fukuda H, et al. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(10): 638-643. DOI: 10.1093/jjco/hyp069.
  - [ 13 ] Koike Y, Hirasawa D, Fujita N, et al. Usefulness of the thread-traction method in esophageal endoscopic submucosal dissection: randomized controlled trial [J]. *Dig Endosc*, 2015, 27(3): 303-309. DOI: 10.1111/den.12396.
  - [ 14 ] Ota M, Nakamura T, Hayashi K, et al. Usefulness of clip traction in the early phase of esophageal endoscopic submucosal dissection [J]. *Dig Endosc*, 2012, 24(5): 315-318. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01286.x.
  - [ 15 ] Xie X, Bai JY, Fan CQ, et al. Application of clip traction in endoscopic submucosal dissection to the treatment of early esophageal carcinoma and precancerous lesions [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(1): 462-468. DOI: 10.1007/s00464-016-4939-1.
  - [ 16 ] Kakushima N, Hori K, Ono H, et al. Proton pump inhibitor after endoscopic resection for esophageal squamous cell cancer: multicenter prospective randomized controlled trial [J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(2): 104-111. DOI: 10.1007/s00535-015-1085-9.
  - [ 17 ] Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, et al. The overall prevalence of metastasis in T1 esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 295 patients [J]. *Ann Surg*, 2013, 257(6): 1032-1038. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827017fc.
  - [ 18 ] Hisano O, Nonoshita T, Hirata H, et al. Additional radiotherapy following endoscopic submucosal dissection for T1a-MM/T1b-SM esophageal squamous cell carcinoma improves locoregional control [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 14. DOI: 10.1186/s13014-018-0960-y.
  - [ 19 ] Yoshii T, Ohkawa S, Tamai S, et al. Clinical outcome of endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell cancer invading muscularis mucosa and submucosal layer [J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26(5): 496-502. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01370.x.
  - [ 20 ] Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 544-551. DOI: 10.1038/ajg.2013.8.
  - [ 21 ] Oyama T, Takahashi A, Takeuchi M, et al. Long-term prognosis of superficial esophageal cancers of at least 50 mm in diameter treated by endoscopic submucosal dissection [J]. *Stomach Intest*, 2014, 49: 1182-1189. In Japanese.
  - [ 22 ] Takahashi K, Hashimoto S, Mizuno KI, et al. Management decision based on lymphovascular involvement leads to favorable outcomes after endoscopic treatment of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Endoscopy*, 2018, 50(7): 662-670. DOI: 10.1055/s-0043-124433.
  - [ 23 ] Katada C, Yokoyama T, Yano T, et al. Alcohol consumption and multiple dysplastic lesions increase risk of squamous cell carcinoma in the esophagus, head, and neck [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5): 860-869. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.040.
  - [ 24 ] Yokoyama A, Katada C, Yokoyama T, et al. Alcohol abstinence and risk assessment for second esophageal cancer in Japanese men after mucosectomy for early esophageal cancer [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175182. DOI: 10.1371/journal.pone.0175182.
  - [ 25 ] Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, et al. Tobacco smoking and the risk of subsequent primary cancer among cancer survivors: a retrospective cohort study [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(10): 2699-2704. DOI: 10.1093/annonc/mdt279.
  - [ 26 ] Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T, et al. Risk of metachronous squamous cell carcinoma in the upper aerodigestive tract of Japanese alcoholic men with esophageal squamous cell carcinoma: a long-term endoscopic follow-up study [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(6): 1164-1171. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00807.x.
  - [ 27 ] Kagemoto K, Urabe Y, Miwata T, et al. ADH1B and ALDH2 are associated with metachronous SCC after endoscopic submucosal

- dissection of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Med, 2016, 5(7): 1397-1404. DOI: 10.1002/cam4.705.
- [28] Onochi K, Shiga H, Takahashi S, et al. Risk factors linking esophageal squamous cell carcinoma with head and neck cancer or gastric cancer [J]. J Clin Gastroenterol, 2019, 53(4): e164-170. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001019.
- [29] Morimoto H, Yano T, Yoda Y, et al. Clinical impact of surveillance for head and neck cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(6): 1051-1058. DOI: 10.3748/wjg.v23.i6.1051.
- [30] Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, et al. Salvage radiotherapy for postoperative loco-regional recurrence of esophageal cancer [J]. Dis Esophagus, 2005, 18(4): 215-220. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2005.00502.x.
- [31] Jingu K, Nemoto K, Matsushita H, et al. Results of radiation therapy combined with nedaplatin (cis-diammine-glycopolatinum) and 5-fluorouracil for postoperative locoregional recurrent esophageal cancer [J]. BMC Cancer, 2006, 6: 50. DOI: 10.1186/1471-2407-6-50.
- [32] Shioyama Y, Nakamura K, Ohga S, et al. Radiation therapy for recurrent esophageal cancer after surgery: clinical results and prognostic factors [J]. Jpn J Clin Oncol, 2007, 37(12): 918-923. DOI: 10.1093/jjco/hym138.
- [33] Baxi SH, Burmeister B, Harvey JA, et al. Salvage definitive chemo-radiotherapy for locally recurrent oesophageal carcinoma after primary surgery: retrospective review [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2008, 52(6): 583-587. DOI: 10.1111/j.1440-1673.2008.02023.x.
- [34] Nakamura T, Ota M, Narumiya K, et al. Multimodal treatment for lymph node recurrence of esophageal carcinoma after curative resection [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(9): 2451-2457. DOI: 10.1245/s10434-008-0016-x.
- [35] Watanabe M, Mine S, Yamada K, et al. Outcomes of lymphadenectomy for lymph node recurrence after esophagectomy or definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 62(11): 685-692. DOI: 10.1007/s11748-014-0444-4.
- [36] Ma X, Zhao K, Guo W, et al. Salvage lymphadenectomy versus salvage radiotherapy/chemoradiotherapy for recurrence in cervical lymph node after curative resection of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(2): 624-629. DOI: 10.1245/s10434-014-4008-8.
- [37] Zhu YL, Li Q, Gao JM, et al. A retrospective evaluation of radiotherapy for the treatment of local esophageal squamous cell carcinoma recurrence after initial complete surgical resection [J]. J Investig Med, 2013, 61(1): 34-39. DOI: 10.2310/JIM.0b013e318276de92.
- [38] 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. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604200.

(收稿日期: 2020-05-11)

(本文编辑: 朱悦)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中华消化内镜杂志》2021 年可直接使用英文缩写的常用词汇

ERCP(经内镜逆行胰胆管造影术)	MRCP(磁共振胰胆管成像术)	PaO <sub>2</sub> (动脉血氧分压)
EST(经内镜乳头括约肌切开术)	GERD(胃食管反流病)	PaCO <sub>2</sub> (动脉血二氧化碳分压)
EUS(内镜超声检查术)	RE(反流性食管炎)	ALT(丙氨酸转氨酶)
EUS-FNA(内镜超声引导下细针抽吸术)	IBD(炎症性肠病)	AST(天冬氨酸转氨酶)
EMR(内镜黏膜切除术)	UC(溃疡性结肠炎)	AKP(碱性磷酸酶)
ESD(内镜黏膜下剥离术)	NSAIDs(非甾体抗炎药)	IL(白细胞介素)
ENBD(经内镜鼻胆管引流术)	PPI(质子泵抑制剂)	TNF(肿瘤坏死因子)
ERBD(经内镜胆道内支架放置术)	HBV(乙型肝炎病毒)	VEGF(血管内皮生长因子)
APC(氩离子凝固术)	HBsAg(乙型肝炎病毒表面抗原)	ELISA(酶联免疫吸附测定)
EVL(内镜下静脉曲张套扎术)	Hb(血红蛋白)	RT-PCR(逆转录-聚合酶链反应)
EIS(内镜下硬化剂注射术)	NO(一氧化氮)	