

· 论著 ·

表浅食管鳞癌黏膜下深部浸润发生淋巴结转移的危险因素分析及风险分层

张松^{1,2} 孙琦³ 倪牧含^{1,2} 王春艳^{1,2} 蔡瑞^{1,2} 张晓琦^{1,2} 张以洋^{1,2} 吕瑛^{1,2}
王雷^{1,2} 邹晓平^{1,2} 凌亭生^{1,2}

¹南京中医药大学中西医结合鼓楼临床医学院消化内科 210008; ²南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科 210008; ³南京大学医学院附属鼓楼医院病理科 210008

通信作者:凌亭生, Email: chinalts@126.com

【摘要】 目的 探索表浅食管鳞癌黏膜下深部浸润淋巴结转移的危险因素,在此基础上构建预测淋巴结转移风险的评分系统,并初步评价评分系统的临床应用价值。**方法** 2005—2017 年南京大学附属鼓楼医院 267 例外科术后病理证实为黏膜下深部浸润(距黏膜肌层 $\geq 200\ \mu\text{m}$)的表浅食管鳞癌病例纳入回顾性分析,采用多元 Logistic 回归分析探索淋巴结转移的独立危险因素,选取 $P < 0.1$ 的自变量建立危险因素评分系统并对自变量赋分,根据受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析的临界值对 267 例病例进行风险分组,淋巴结转移率行多组间对比分析。**结果** 267 例表浅食管鳞癌黏膜下深部浸润者中,71 例(26.59%)术后病理证实存在淋巴结转移。多元 Logistic 回归分析显示:分化程度为中度或低度($P = 0.015$, $OR = 2.802$, 95% $CI: 1.225 \sim 6.409$)、血管侵犯($P = 0.043$, $OR = 3.450$, 95% $CI: 1.040 \sim 11.445$)、淋巴管侵犯($P < 0.001$, $OR = 36.985$, 95% $CI: 13.699 \sim 99.856$)为淋巴结转移的独立危险因素,黏膜肌层增生异常不是淋巴结转移的独立危险因素($P = 0.081$, $OR = 2.005$, 95% $CI: 0.918 \sim 4.380$),但 $P < 0.1$ 。根据上述 4 个因素建立评分系统,黏膜肌层增生异常赋 1 分、分化程度为中度或低度赋 1 分、血管侵犯赋 2 分、淋巴管侵犯赋 5 分,ROC 曲线分析显示淋巴结转移的最佳诊断界点为评分 >2 分,将 267 例病例分为低危组(评分 0~1 分, $n = 143$)、中危组(评分 2~5 分, $n = 79$)和高危组(评分 6~9 分, $n = 45$),3 组间淋巴结转移率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 119.712$, $P < 0.001$),且趋势卡方检验结果显示 3 组淋巴结转移率具有线性上升趋势($\chi^2 = 109.298$, $P < 0.001$)。**结论** 中度和低度分化、血管侵犯、淋巴管侵犯为表浅食管鳞癌黏膜下深部浸润发生淋巴结转移的独立危险因素,上述 3 个因素结合黏膜肌层增生异常构建的淋巴结转移风险评估系统具有较好的临床应用价值,有助于个体化指导临床决策,对术后管理具有重要意义。

【关键词】 淋巴转移; 风险评估; 表浅食管癌; 黏膜下深部浸润

基金项目:江苏省六大人才高峰项目(WSW-134)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200627-00518

Risk factors and risk stratification of lymph node metastasis in submucosal deep infiltration of superficial esophageal squamous cell carcinoma

Zhang Song^{1,2}, Sun Qi³, Ni Muhan^{1,2}, Wang Chunyan^{1,2}, Cai Rui^{1,2}, Zhang Xiaoqi^{1,2}, Zhang Yiyang^{1,2},
Lyu Ying^{1,2}, Wang Lei^{1,2}, Zou Xiaoping^{1,2}, Ling Tingsheng^{1,2}

¹Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China; ²Department of Gastroenterology, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; ³Department of Pathology, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Ling Tingsheng, Email: chinalts@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of lymph node metastasis in patients with

submucosal deep infiltration of superficial esophageal squamous cell carcinoma, and to build a scoring system to predict the risks for lymph node metastasis and evaluate its clinical application value. **Methods** Data of 267 patients with submucosal deep infiltration ($SM \geq 200 \mu m$) of superficial esophageal squamous cell carcinoma confirmed by pathology after surgery in the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University between 2005 and 2017 were analyzed retrospectively. Multivariate Logistic regression analysis was conducted to explore the independent risk factors of lymph node metastasis. Independent variables with $P < 0.1$ were selected to establish a risk factor scoring system and the independent variables were scored. According to the cut-off point of receiver operating characteristic (ROC) curve, 267 cases were divided into different risk groups. The rate of lymph node metastasis was compared among different groups. **Results** Of the 267 cases, 71 (26.59%) had been pathologically confirmed lymph node metastasis after surgery. Multivariate Logistic regression analysis showed that moderate or low degree of differentiation ($P = 0.015$, $OR = 2.802$, 95% CI : 1.225-6.409), vascular invasion ($P = 0.043$, $OR = 3.450$, 95% CI : 1.040-11.445) and lymphatic invasion ($P < 0.001$, $OR = 36.985$, 95% CI : 13.699-99.856) were independent risk factors for lymph node metastasis. Abnormal mucosa muscular layer hyperplasia was not an independent risk factor for lymph node metastasis ($P = 0.081$, $OR = 2.005$, 95% CI : 0.918-4.380), but its $P < 0.1$. According to the above four factors, the scoring system was established, and the factors of moderate or low degree of differentiation, abnormal mucosal muscle layer hyperplasia, vascular invasion and lymphatic invasion were assigned 1 point, 1 point, 2 points and 5 points respectively. ROC curve analysis showed that the best diagnostic cut-off point of lymph node metastasis was score > 2 , and 267 cases were divided into low-risk group (score 0-1, $n = 143$), moderate-risk group (score 2-5, $n = 79$) and high-risk group (score 6-9, $n = 45$). There was significant difference in lymph node metastasis rate among the three groups ($\chi^2 = 119.712$, $P < 0.001$), and trend Chi-Squared test showed that the lymph node metastasis rate of the three groups had a linear upward trend ($\chi^2 = 109.298$, $P < 0.001$). **Conclusion** Moderate and low-grade differentiation, vascular invasion, and lymphatic invasion are independent risk factors for lymph node metastasis in submucosal deep infiltration of superficial esophageal squamous cell carcinoma. Furthermore, the risk assessment system of lymph node metastasis based on the above three factors combined with abnormal mucosa muscular layer hyperplasia has good clinical application value, which can guide individualized decision and has important significance for postoperative management.

【Key words】 Lymphatic metastasis; Risk assessment; Superficial esophageal cancer; Submucosal deep infiltration

Fund program: Six Talent Peaks Project in Jiangsu Province (WSW-134)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200627-00518

食管癌是世界范围内常见的消化系统肿瘤之一,发病率居恶性肿瘤第 8 位,占肿瘤致死原因的第 6 位。食管癌在国内更为高发,位于恶性肿瘤发病率的第 5 位和肿瘤死亡原因的第 4 位^[1]。虽然在北美和欧洲食管腺癌已经成为食管癌的主要病理类型,但在国内 90% 以上食管癌的病理类型仍为鳞状细胞癌^[2]。食管癌的预后与分期密切相关,T1a 期和 T1b 期分别拥有 88%~90% 和 47%~62% 的五年生存率^[3],局限在上皮或黏膜固有层的病变五年生存率甚至达到 100%^[4]。因此,早期诊断和治疗毋庸置疑成为提高食管癌患者生存率的关键举措。随着胃镜检查的广泛开展和化学染色、电子染色技术的应用,食管病变的内镜诊

断水平得到显著提高,早期食管癌的检出率逐年递增^[2]。外科食管切除被认为是食管癌的标准治疗方式,然而,并发症发生率和死亡率高仍是外科手术无法避免的问题,尤其对于外科手术高风险患者^[5]。近期发表的一项研究采用倾向评分匹配,将无黏膜下浸润内镜征象的 120 对表浅食管鳞癌分为 ESD 组和外科手术组,结果显示 ESD 组和外科手术组的五年总体生存率分别为 93.9% 和 91.2%,疾病相关生存率分别为 100% 和 97.4%,无复发生存率分别为 92.8% 和 95.3%,ESD 组与外科手术组相比,长期疗效相当且并发症发生率低(18.5% 比 55.5%)^[6]。目前,ESD 凭借创伤小、并发症少、疗效可靠等优势,日益成为治疗无淋巴

结转风险早期食管癌的优选方案^[7-8]。

日本食道学会(JES)2012年颁布的食管癌诊治指南界定了早期食管癌治愈性内镜切除的扩大适应证:整片切除,水平切缘及垂直切缘阴性,无淋巴血管侵犯,且病变浸润黏膜肌层(M3)或黏膜下浅层(T1b-SM1,黏膜下浸润深度 $<200\ \mu\text{m}$)^[9]。凡是超出扩大适应证的内镜切除均属于非治愈性切除(noncurative resection)。对于ESD非治愈性切除病例,由于存在淋巴结转移风险,指南推荐追加外科手术或放化疗。文献报道及我中心数据显示在非治愈性切除并追加外科手术的表浅食管癌中仅有少数证实有淋巴结转移^[8,10],日本长期随访数据同样显示在非治愈性切除且未追加外科手术的表浅食管癌患者中仅有7.5%发生转移^[11],况且,62.5%的非治愈性切除患者由于多种原因未再追加外科手术。目前临床对于黏膜下深部浸润的表浅食管癌缺乏分层评估,“一刀切”的管理策略显然不符合精准医学的发展趋势。本研究旨在对黏膜下深部浸润的表浅食管癌患者的淋巴结转移危险因素进行分析,并在此基础上构建预测淋巴结转移风险的积分系统,填补国内外该领域的空白,为这部分患者提供合适的风险评估。

资料与方法

一、病例资料

本研究获得南京大学附属鼓楼医院机构审查委员会批准,收集2005年—2017年于我院诊断为表浅食管鳞癌并接受外科手术的病例资料,其中术后病理证实为黏膜下深部浸润的267例纳入本研究。外科切除标本均由指定病理医师按日本食管癌分类进行组织病理学评估,本研究中我们将黏膜下深部浸润表浅食管癌定义肿瘤位于T1b且满足浸润深度 $\geq 200\ \mu\text{m}$ ^[9]。

二、临床数据分析

分析的临床数据包括:病变最长径、肉眼分型、有无合并溃疡、分化程度、浸润方式、浸润深度、黏膜肌层增生类型、有无血管侵犯、有无淋巴管侵犯、有无神经侵犯、有无淋巴结转移。肿瘤黏膜下浸润深度分为SM2(距黏膜肌层 $\geq 200\ \mu\text{m}$,且 $<400\ \mu\text{m}$)和SM3(距黏膜肌层 $\geq 400\ \mu\text{m}$)。

三、统计学分析

所有统计分析在SPSS 25.0和MedCalc 13.0完

成, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对定量资料进行正态性检验,服从正态分布时采用 $\text{Mean}\pm\text{SD}$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验。定性资料组间比较行 χ^2 检验。采用多元Logistic回归分析探索淋巴结转移的独立危险因素,选取其中 $P<0.1$ 的自变量建立危险因素评分系统,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析评估其准确性;进一步对 $P<0.1$ 的自变量赋分,根据ROC曲线分析所得淋巴结转移最佳诊断界点,将所有病例进行风险分组,分组后淋巴结转移率比较行 χ^2 检验,淋巴结转移率趋势行趋势卡方检验。

结 果

一、临床病理特征分析结果

267例表浅食管鳞癌患者中,71例(26.59%)术后病理证实存在淋巴结转移(淋巴结转移组),其余196例无淋巴结转移(淋巴结无转移组),单因素分析显示病变最长径 $\geq 2.5\ \text{cm}$ 、分化程度为中度或低度、血管侵犯、淋巴管侵犯、神经侵犯和黏膜肌层增生异常的构成比在2组间差异均具有统计学意义(表1)。

二、淋巴结转移危险分层系统

多元Logistic回归分析显示,分化程度为中度或低度、血管侵犯、淋巴管侵犯是表浅食管鳞癌黏膜下深部浸润者淋巴结转移的独立危险因素(表2)。根据多元Logistic回归分析结果,选取 $P<0.1$ 的自变量(分化程度为中度或低度、血管侵犯、淋巴管侵犯、黏膜肌层增生异常)建立危险因素评分系统:淋巴结转移的概率 $=1/\{1+\exp[-(-3.258+1.030\times\text{分化程度为中度或低度}+1.238\times\text{血管侵犯}+3.611\times\text{淋巴管侵犯}+0.696\times\text{黏膜肌层增生异常})]\}$ 。对评分系统进行ROC曲线分析(图1),曲线下面积(AUC)=0.871(95%CI:0.825~0.909)。

对 $P<0.1$ 的自变量(分化程度为中度或低度、血管侵犯、淋巴管侵犯、黏膜肌层增生异常)赋分,先计算回归系数/0.696(0.696为上述4个变量中最小的回归系数,即“黏膜肌层增生异常”的回归系数),然后通过四舍五入法得到评分,最终我们将“黏膜肌层增生异常”赋1分,“分化程度为中度或低度”赋1分,“血管侵犯”赋2分,“淋巴管侵犯”赋5分。随着分值的提高,表浅食管鳞癌黏膜下深部浸润者的淋巴结转移率大致呈现上升趋势(表3)。

表 1 表浅食管鳞癌黏膜下深部浸润手术病理淋巴结转移组与淋巴结无转移组的临床病理资料比较

项目	淋巴结转移组 (n=71)	淋巴结无转移组 (n=196)	χ^2 值	P 值
年龄(岁, Mean±SD)	61.68±8.25	62.52±7.04	0.821	0.412
性别(例)			2.176	0.140
男	27	56		
女	44	140		
病变最长径≥2.5 cm(例)			8.702	0.003
是	34	56		
否	37	140		
肉眼分型(例)			6.902	0.141
I 型	20	35		
II a 型	16	47		
II b 型	11	57		
II c 型	17	40		
III 型	7	17		
分化程度为中或低度(例)			14.432	<0.001
是	55	101		
否	16	95		
血管侵犯(例)			24.228	<0.001
有	17	8		
无	54	188		
淋巴管侵犯(例)			111.216	<0.001
有	42	6		
无	29	190		
神经侵犯(例)			15.496	<0.001
有	11	5		
无	60	191		
浸润方式为混合(例)			3.247	0.072
是	40	86		
否	31	110		
浸润深度为 SM3(例)			2.648	0.104
是	65	164		
否	6	32		
黏膜肌层增生异常(例)			7.673	0.006
是	48	95		
否	23	101		
溃疡(例)			0.087	0.768
有	4	13		
无	67	183		

注:SM3 指肿瘤黏膜下浸润的深度距黏膜肌层≥400 μm

三、危险分层系统的最佳临界值

根据 ROC 曲线分析,淋巴结转移的最佳诊断界点为评分>2 分,对应的灵敏度为 67.6% (95%CI: 55.5%~78.2%), 特异度为 94.4% (95%CI: 90.2%~

97.2%), 阳性预测值为 81.4% (95%CI: 69.1%~90.3%), 阴性预测值为 88.9% (95%CI: 83.9%~92.9%)。本研究将患者分为低危组(评分 0~1 分)、中危组(评分 2~5 分)和高危组(评分 6~9 分),3 组淋巴结转移情况见表 4,3 组间比较,淋巴结转移率差异有统计学意义($\chi^2 = 119.712$, $P < 0.001$),且趋势卡方检验结果显示 3 组淋巴结转移率具有线性上升趋势($\chi^2 = 109.298$, $P < 0.001$)。

讨 论

ESD 目前已在临床广泛用于早期食管癌的治疗并且取得了确切的疗效。Nagami 等^[12]对接受 ESD 治疗的 94 例表浅食管鳞癌患者进行了至少 5 年的随访,结果显示五年总体生存率为 99.0%,符合 ESD 绝对适应证(病灶局限于上皮层/黏膜固有层)和扩大适应证(病灶累及黏膜肌层/黏膜下浅层)患者的五年生存率分别为 100%和 89.0%。随着 ESD 技术的广泛开展,非治愈性切除的病例越来越多,这部分患者的管理已然成为 ESD 术后管理的重要组成部分。Tsujii 等^[11]对接受 ESD 的 312 例表浅食管癌连续病例进行了多中心随访研究,结果显示治愈性切除患者的三年和五年生存率分别为 91.5%和 84.8%,而非治愈性切除患者的三年和五年生存率分别为 76.1%和 72.7%,两者在总体生存期和无复发生存率方面差异均有统计学意义。对于 ESD 术后病理证实为非治愈性切除的病例,除侧切缘阳性以外,指南建议追加外科手术。然而,国内外的回顾性研究均显示仍有很多非治愈性切除患者并没有追加外科手术,原因包括患者拒绝、严重的合并症以及外科手术禁忌等。对于这部分患者该如何管理,不论是淋巴结转移风险的评估,还是后续治疗方案的选择,都是值得思考的问题。

ESD 非治愈性切除的表浅食管癌患者淋巴结转移风险该如何评估?一方面,这部分患者的淋巴结转移风险会显著升高。欧洲一项纳入 7 645 例黏膜下层(T1b-SM)食管癌的回顾性研究显示, T1b-SM 食管癌总体的淋巴结转移率为 37%, SM1、SM2 和 SM3 食管癌的淋巴结转移率分别为 27%、38%和 54%^[13]。日本的研究数据同样提示 T1b-SM 表浅食管癌具有较高的淋巴结转移风险, SM1、SM2 和 SM3 食管癌的淋巴结转移率分别为 10%~25%、25%~40%和 60%^[9]。上述研究显示,随着黏膜下层浸润深度的增加,表浅食管癌的淋巴结转移风险

表 2 表浅食管鳞癌黏膜下深部浸润淋巴结转移影响因素的多元 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	P 值	OR 值 (95%CI)
病变最长径 ≥ 2.5 cm	0.420	0.394	1.135	0.287	1.522 (0.703~3.297)
分化程度为中度或低度	1.030	0.422	5.962	0.015	2.802 (1.225~6.409)
血管侵犯	1.238	0.612	4.096	0.043	3.450 (1.040~11.445)
淋巴管侵犯	3.611	0.507	50.764	<0.001	36.985 (13.699~99.856)
神经侵犯	0.899	0.760	1.399	0.237	2.457 (0.554~10.902)
黏膜肌层增生异常	0.696	0.399	3.046	0.081	2.005 (0.918~4.380)
常量	-3.258	0.480	46.116		

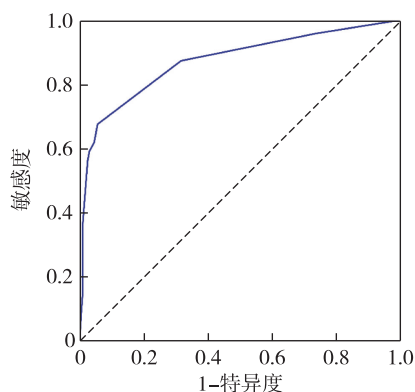


图 1 评分系统的受试者工作特征曲线分析

表 3 各评分下的淋巴结转移率

评分	例数	淋巴结转移[例(%)]
0分	55	3(5.5)
1分	88	6(6.8)
2分	65	14(21.5)
3分	6	4(66.7)
4分	5	2(40.0)
5分	3	2(66.7)
6分	17	14(82.4)
7分	15	15(100.0)
8分	6	5(83.3)
9分	7	6(85.7)

表 4 评分分组后各组的淋巴结转移率

组别	例数	淋巴结转移[例(%)]
低危组(评分 0~1 分)	143	9(6.3)
中危组(评分 2~5 分)	79	22(27.8)
高危组(评分 6~9 分)	45	40(88.9)

不断升高。另一方面,上海中山医院对 368 例接受 ESD 治疗的食管早期鳞癌和癌前病变患者进行了回顾分析,结果显示 SM1 和 SM2 食管鳞癌的淋巴结或远处转移率仅为 0 和 6.25%,研究者认为对于经

过筛选的 SM2 食管鳞癌患者,ESD 仍是合适的治疗方案,但需要密切随访^[10]。同时,Tsujii 等^[11]进行的多中心随访研究显示,ESD 非治愈性切除且追加外科手术的表浅食管癌患者的淋巴结转移率为 0,ESD 非治愈性切除且未追加外科手术的淋巴结或远处转移率为 7.5%。上述研究显示,在超 ESD 适应证的表浅食管癌患者中,仅有少数存在淋巴转移。目前尚无研究探讨表浅食管癌黏膜下深部浸润者发生淋巴结转移的危险因素,更无法对这部分人群的淋巴结转移风险进行危险分层。

本研究共纳入 267 例符合条件的表浅食管鳞癌患者,其中 71 例术后病理证实存在淋巴结转移,总体淋巴结转移率为 26.59%。多元 Logistic 回归分析显示:分化程度为中度或低度、血管侵犯、淋巴管侵犯为淋巴结转移的独立危险因素。本研究所建立的淋巴结转移风险分层系统具有较高的准确率,随着评分的增加,表浅食管癌患者的淋巴结转移率呈明显上升趋势。低危组、中危组和高危组的淋巴结转移率呈显著的线性上升趋势。通过该评分系统可以推断,当 ESD 术后病理证实为黏膜下深部浸润且为低危组(评分 0~1 分)时,患者发生淋巴结转移的概率为 6.3%,与 ESD 扩大适应证表浅食管癌的淋巴结转移率相近^[9]。如果患者拒绝外科手术或存在较高的外科手术风险,密切随访是值得考虑的后续方案。若患者 ESD 术后符合黏膜下深部浸润且属于高危组(评分 6~9 分),意味着有 88.9% 的概率存在淋巴结转移,属于淋巴结转移的高危人群。只要患者没有外科手术禁忌,食管局部切除+淋巴结清扫是值得强烈推荐方案。若患者存在严重的合并症或外科手术禁忌,ESD 术后联合放化疗目前逐渐成为有效的替代方案。近期发表的研究对非治愈性 ESD 的食管鳞癌患者进行了回顾分析,59 例患者中 28 例追加了外科手术,31 例接受了

放化疗,结果显示 2 组患者的总体生存期差异无统计学意义,但对于复发的高风险患者(浸润深度 $\geq$ SM2 合并脉管侵犯),外科手术可以获得更好的疾病控制^[14]。

本研究的设计为单中心、回顾性,今后需要进行多中心、前瞻性的研究来进一步检验和优化本研究建立的评分模型。而且,外科手术标本的取材和处理无法按照目前 ESD 标本的处理规约进行,精准程度仍有提升空间。但是,本研究首次提出了表浅食管癌 ESD 术后的淋巴结转移风险分层理念,并初步建立了黏膜下深部浸润表浅食管癌患者的风险评估模型。

总之,对于 ESD 术后病理证实为黏膜下深部浸润的表浅食管癌患者,追加外科手术仍是目前指南推荐的治疗方案。但是,对于低危组的表浅食管癌患者,如果存在严重合并症、手术禁忌或较高的外科手术风险,严密随访仍是可以考虑的后续方案。中危组或高危组的患者应首选追加外科手术,如若不然,放化疗仍是颇具前景的替代治疗方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lin Y, Totsuka Y, Shan B, et al. Esophageal cancer in high-risk areas of China: research progress and challenges [J]. *Ann Epidemiol*, 2017, 27 (3): 215-221. DOI: 10.1016/j.annepidem.2016.11.004.
- [2] Zhao J, He YT, Zheng RS, et al. Analysis of esophageal cancer time trends in China, 1989- 2008 [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13 (9): 4613-4617. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.9.4613.
- [3] Glasgow RE, Ilson DH, Hayman JA, et al. Modern approaches to localized cancer of the esophagus [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9 (8): 902-911. DOI: 10.6004/jncn.2011.0074.
- [4] 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. DOI: 10.1016/j.gie.2009.04.044.
- [5] Mortensen MB. Avoiding complications in esophageal cancer surgery [J]. *Minerva Chir*, 2013, 68 (4): 341-352.
- [6] 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.
- [7] Matsui N, Akahoshi K, Nakamura K, et al. Endoscopic submucosal dissection for removal of superficial gastrointestinal neoplasms: a technical review [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4 (4): 123-136. DOI: 10.4253/wjge.v4.i4.123.
- [8] Chen Y, Zhao Y, Zhao X, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early esophageal squamous cell neoplasms: a retrospective single-center study in China [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 3741456. DOI: 10.1155/2016/3741456.
- [9] 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. DOI: 10.1007/s10388-014-0465-1.
- [10] Jiang D, Li X, Wang H, et al. A retrospective study of endoscopic resection for 368 patients with early esophageal squamous cell carcinoma or precancerous lesions [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31 (5): 2122-2130. DOI: 10.1007/s00464-016-5208-z.
- [11] Tsujii Y, Nishida T, Nishiyama O, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms: a multicenter retrospective cohort study [J]. *Endoscopy*, 2015, 47 (9): 775-783. DOI: 10.1055/s-0034-1391844.
- [12] Nagami Y, Ominami M, Shiba M, et al. The five-year survival rate after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasia [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49 (4): 427-433. DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.009.
- [13] Gockel I, Sgourakis G, Lyros O, et al. Risk of lymph node metastasis in submucosal esophageal cancer: a review of surgically resected patients [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 5 (3): 371-384. DOI: 10.1586/egh.11.33.
- [14] Koterazawa Y, Nakamura T, Oshikiri T, et al. A comparison of the clinical outcomes of esophagectomy and chemoradiotherapy after noncurative endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Surg Today*, 2018, 48 (8): 783-789. DOI: 10.1007/s00595-018-1650-y.

(收稿日期:2020-06-27)

(本文编辑:顾文景)