

中国食管鳞癌癌前状态及癌前病变诊治策略专家共识

国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海) 中华医学会消化内镜学分会 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会

通信作者:李兆申,海军军医大学第一附属医院消化内科,上海 200433,Email: zhsl@vip.163.com; 令狐恩强,解放军总医院第一医学中心消化内科,北京 100853,Email: linghuenqiang@vip.sina.com; 王贵齐,中国医学科学院肿瘤医院内镜科,北京 100021,Email: wangguiq@126.com; 王洛伟,海军军医大学第一附属医院消化内科,上海 200433,Email: wangluoweimd@126.com

【摘要】 我国是食管鳞癌发病率和死亡率相当高的国家之一,食管鳞癌疾病负担沉重、防控态势严峻。食管鳞状上皮在癌变前存在癌前状态和癌前病变阶段,早期诊断并合理干预癌前状态和癌前病变有助于提高食管癌早诊率、降低发病率,是食管癌防控工作的重要抓手。国家消化病临床医学研究中心(上海)牵头,组织消化病、消化内镜、病理学等领域专家讨论,充分参考国内外研究和专家共识,提出并规范了我国食管鳞癌癌前状态和病变的定义、诊治和随访策略,以期对该类疾病的防控发挥指导作用,进而实现对食管癌的早期阻断和干预。

【关键词】 食管鳞状细胞癌; 癌前状态; 癌前病变; 诊断; 治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200928-00807

食管癌是起源于食管黏膜上皮的恶性肿瘤,病理类型包括鳞状细胞癌(鳞癌)和腺癌等。2018 年全球食管癌发病率居所有恶性肿瘤第 7 位,死亡率居第 6 位。我国是食管癌发病率、死亡率相当高的国家之一,2018 年我国食管癌发病率和死亡率在恶性肿瘤中分别居第 5 位和第 4 位,我国新发病例和死亡病例分别占全球总数的 53.7% 和 55.7%^[1]。食管癌的发病模式在不同国家、地区之间差异显著:东亚高发地区病理类型以鳞癌为主,我国约 90% 的食管癌病理类型为鳞癌;而欧美等相对低发区病理类型则以腺癌为主^[2]。

食管癌的预后很大程度上取决于确诊时的临床分期,早期食管癌经微创治疗五年生存率可达 90% 以上,而中晚期食管癌经手术、放疗和化疗后五年生存率仍不足 30%^[3-4]。食管癌存在长达 5~10 年的癌前状态、癌前病变及早期癌阶段,这为筛查和防治工作提供了重要窗口期。美国胃肠病学会^[5]、英国胃肠病协会^[6]、我国国家消化系统疾病临床医学研究中心均已就食管腺癌癌前病变、癌前状态(巴雷特食管)的诊治和监视制定了指南和共

识意见^[7]。但对于我国高发的食管鳞癌,其癌前状态及癌前病变的定义、诊断、随访和治疗等关键问题尚未达成共识。

2020 年,国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海)牵头组织消化病、消化内镜、病理学等领域专家讨论,充分参考国内外研究和专家共识^[8-9],提出和规范了我国食管癌前状态和病变的诊治和随访策略,以期对该类疾病的防控发挥指导作用,进而实现对食管癌的早期阻断和干预。本共识采用国际通行的 Delphi 方法达成相关推荐陈述,临床证据质量的评估采用 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 系统^[10],分为高、中、低和很低 4 个等级,推荐等级分为强和弱。共识意见投票由参与讨论的多学科专家完成,表决意见按照对共识意见的同意程度分成 5 级:①完全同意;②部分同意;③视情况而定;④部分反对;⑤完全反对。表决意见①+②占比>80% 的陈述条目属于达成共识,共识水平即①+②占比。本共识内容分为食管癌前状态和癌前病变的定义、诊断、随访和治疗 3 个部分,共 21 条陈述建议(表 1)。

表 1 中国食管鳞癌癌前病变及癌前状态处理策略专家共识陈述汇总

推荐陈述
一、定义
1. 贲门失弛缓症、食管腐蚀性损伤、食管白斑、食管乳头状瘤、食管憩室和弥漫性掌跖角皮症是食管鳞癌的癌前状态,我国大部分食管鳞癌并非在目前已知的癌前状态基础上发生。
2. 食管鳞状上皮内瘤变是食管鳞癌的癌前病变。
二、诊断
3. 单独使用白光内镜诊断早期食管鳞癌及癌前病变灵敏度不高,易造成漏诊。
4. 内镜下卢戈染色联合异常区域靶向活检是目前诊断早期食管鳞癌及癌前病变的标准方法。
5. 组织病理学是诊断食管上皮内瘤变的金标准。
6. 推荐采用巴黎分型描述早期食管鳞癌及癌前病变内镜下形态。
7. 卢戈染色分级、“粉色征”和“银色征”有助于区分食管鳞状上皮病变性质和级别。
8. 电子染色内镜联合异常区域靶向活检可有效诊断食管鳞状上皮 HGIN 及癌变,但诊断 LGIN 灵敏度不及卢戈染色。
9. 电子染色联合放大内镜观察 IPCL 形态可用于评估鳞状上皮癌前病变的级别及癌的浸润深度,推荐采用日本食道协会分型或井上分型。
三、随访和治疗
10. 食管鳞癌癌前状态及癌前病变的内镜随访应使用卢戈染色或电子染色。
11. 贲门失弛缓症、食管腐蚀性损伤者发病 10 年后,食管白斑、食管憩室检出后,弥漫性掌跖角皮症患者 30 岁后均应考虑每 1~3 年进行 1 次上消化道内镜检查。
12. 食管乳头状瘤、长期存在或形态有变化的食管白斑应行内镜下切除治疗。
13. 病灶活检病理学显示鳞状上皮 LGIN,但内镜下有高级别病变表现,或合并病理学升级危险因素者可行内镜下整块切除,未行切除者应 3~6 个月内复查内镜并重新活检。
14. 病灶靶向活检病理学显示鳞状上皮 LGIN,不存在高级别病变表现或病理学升级危险因素者,推荐每 1~2 年 1 次上消化道内镜检查并进行靶向活检。
15. 病灶活检病理学显示鳞状上皮 HGIN,且 EUS/CT 评估无黏膜下浸润和淋巴结转移内镜/影像表现者,推荐内镜下整块切除。
16. 食管黏膜内鳞癌及癌前病变内镜下切除应首选 ESD,病灶直径<15 mm 评估可一次整块切除者也可采用 EMR。
17. 内镜下分片黏膜切除术和多环套扎黏膜切除术可作为不能开展 ESD 的机构切除食管大直径(>20 mm)癌前病变的备选方法。
18. 超过食管周径 3/4 的病灶行内镜切除术后应积极预防食管狭窄,推荐预防性球囊扩张、内镜下局部注射糖皮质激素或口服糖皮质激素。
19. 内镜下射频消融术可有效治疗平坦型食管上皮内瘤变和部分局限于黏膜固有层以内的鳞癌,因病灶过长、近环周等原因难以整块切除或患者不耐受内镜切除术时可考虑应用。
20. 因无法获得术后样本对病灶进行确切病理学分期诊断,应用内镜下非切除技术治疗早期食管鳞癌及癌前病变应更加谨慎。
21. 早期食管鳞癌及癌前病变内镜治疗后第 1 年每 3~6 个月应复查上消化道内镜,若无明显异常,第 2 年开始可每年进行 1 次内镜随访。随访时应注意避免漏诊咽部病变。

注: HGIN, 高级别上皮内瘤变; LGIN, 低级别上皮内瘤变; IPCL, 上皮乳头内毛细血管袢; EUS, 内镜超声检查术; ESD, 内镜黏膜下剥离术; EMR, 内镜黏膜切除术

一、定义

癌前状态属临床概念,是指本身不是肿瘤性病变、但会使恶性肿瘤患病风险增加的疾病或临床状态。癌前病变属组织病理学概念,是指相应的病理变化比正常组织或其他病理改变更易发生癌变。上皮内瘤变是各种上皮来源肿瘤的癌前病变,与异型增生(dysplasia)是同义词,是指基底膜以上上皮的一种非浸润性肿瘤性改变,其在细胞形态学和细胞排列方式上较正常组织有明显的异型性,在遗传学上也存在基因克隆性改变,在生物学行为上具有潜在的侵袭性^[11]。世界卫生组织(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,拟代替异型增生等名词。低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial

neoplasia, LGIN)相当于轻度和中度异型增生,高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)则相当于重度异型增生和原位癌^[12]。本共识的推荐陈述中统一采用 WHO 推荐的 LGIN 和 HGIN,但所列证据中相关术语以原文为准。

[陈述 1] 贲门失弛缓症、食管腐蚀性损伤、食管白斑、食管乳头状瘤、食管憩室和弥漫性掌跖角皮症是食管鳞癌的癌前状态,我国大部分食管鳞癌并非在目前已知的癌前状态基础上发生。(中等质量,强推荐,共识水平:92.2%)

贲门失弛缓症是以食管正常蠕动波消失、下段括约肌舒张障碍和食物滞留为特征的少见食管动力性疾病^[13]。因长期食物滞留、细菌过度生长和亚

硝酸生成增加等因素,文献报道贲门失弛缓症患者食管癌(特别是食管鳞癌)的发病率显著增加^[14]。一项荟萃分析纳入 40 项研究、11 978 例贲门失弛缓症患者,结果显示食管鳞癌发病率为 2.6%,发病风险是全球平均风险人群的 10~50 倍,诊断食管鳞癌的平均时间为吞咽困难症状出现后 22.2 年或治疗后(括约肌切开术或球囊扩张术)11.5 年,癌变部位集中在食管中段(40%)和下段(42%)^[15]。

腐蚀性食管损伤多始于儿童时期误服强酸、强碱等腐蚀性液体,因腐蚀性液体直接损伤、瘢痕形成、食物残留等因素作用,食管鳞癌发病风险是平均风险人群的 1 000~3 000 倍^[16-17]。一项文献分析纳入 118 例腐蚀性食管损伤基础上发生的食管癌,发现其中 115 例有强碱摄入史,仅 3 例有强酸摄入史,因此强碱可能比其他腐蚀性液体更易导致食管鳞状上皮癌变^[18]。腐蚀性食管炎癌变时间一般在摄入腐蚀性液体后 10~40 年,最常见的部位是中段食管瘢痕形成处^[19]。有研究报道腐蚀性食管损伤基础上发生的食管癌预后较一般食管鳞癌好,中晚期癌经外科手术切除或姑息治疗后五年生存率可达 52%,推测原因可能与瘤周纤维组织在一定程度上限制肿瘤浸润及转移有关^[20]。

食管白斑是存在于食管黏膜的白色斑块状改变,其病理学本质为食管复层鳞状上皮表皮化生和过度角化^[21]。国内外文献报道的食管白斑内镜检出率差异较大,较低的 < 1%^[21-23],最高的达 14.8%^[24]。目前对食管白斑自然病程及临床转归的研究仍不充分,国内外学者对是否将其纳入癌前状态范畴仍存在争议。陈梁萍等^[24]报道的 213 例食管白斑活检病理结果显示 3 例(1.4%)存在鳞状上皮内瘤变。Singhi 等^[25]报道 18 例食管白斑中 3 例(16.7%)存在相邻区域的鳞状上皮 HGIN 或癌变。Taggart 等^[26]研究显示,37 例病理结果显示的食管鳞状上皮过度角化中,7 例(19%)合并异型增生,17 例(47%)与既往或现存食管鳞癌相关。基于上述证据,本共识将食管白斑归入食管鳞癌癌前状态。

食管乳头状瘤(esophageal papilloma, EP)是发生于食管黏膜鳞状上皮的良性肿瘤^[27],其上消化道内镜检出率 0.01%~0.45%^[28-30],病因可能与人乳头状瘤病毒感染相关。EP 是否为食管癌前病变存在争议,基于国外近年研究数据,本共识将其归入癌前状态,但其癌变率不高。d' Huart 等^[30]报道了

78 例 EP,其中 2 例存在 LGIN,1 例进展为食管鳞癌(癌变率 1.3%)。Cho 等^[31]报道了 1 例 EP 进展为原位鳞癌,并在内镜下成功根治性切除。何明等^[32]报道了 1 例 EP 癌变,行外科手术切除。

食管憩室是指食管壁的一层或全层局限性膨出,形成与食管腔相通的囊袋,根据发生的部位可分为:咽食管憩室、食管中段憩室和膈上憩室^[33]。由于食物残留、物理刺激和慢性憩室炎等因素,食管憩室有一定癌变率。根据国内外文献报道,咽食管憩室癌变率为 0.3%~7%,食管中段憩室癌变率 1.8%,膈上憩室癌变率 0.6%^[34]。

弥漫性掌跖角皮症又称胼胝症(tylosis),是一种以掌跖皮肤过度角化为特征的少见常染色体显性遗传病,其致病位点位于 17q25,患者生命周期中患食管鳞癌的比例可达 40%~95%^[16-17]。

虽然贲门失弛缓症、食管腐蚀性损伤、食管白斑、乳头状瘤、憩室和弥漫性掌跖角皮症均可视作食管鳞癌癌前状态,但上述疾病均属少见病或罕见病,即使在我国食管鳞癌高发地区检出率也并无明显增高,对人群预防、筛查工作意义有限^[35]。

[陈述 2]食管鳞状上皮内瘤变是食管鳞癌的癌前病变。(高质量,强推荐,共识水平:96.1%)

食管鳞癌由鳞状上皮内瘤变进展而来,组织病理学证实的鳞状上皮内瘤变无论何种程度,患食管鳞癌风险均显著增加。我国学者等对河南省林州地区 682 例受试者的队列研究结果显示,在 13.5 年的随访中,正常食管鳞状上皮以及鳞状上皮轻、中、重度异型增生癌变率分别为 8%、24%、50%和 74%,与正常鳞状上皮相比,轻度($RR=2.9$;95% $CI:1.6\sim 5.2$)、中度($RR=9.8$;95% $CI:5.3\sim 18.3$)、重度($RR=28.3$;95% $CI:15.3\sim 52.3$)异型增生者食管鳞癌发病风险均显著增加,重度异型增生(HGIN)者癌变风险显著高于轻、中度异型增生(LGIN)者^[36-37]。我国食管鳞癌高发区河南林州、河北磁县和山东肥城 21 111 名居民 8.5 年的随访数据结果显示,重度异型增生/原位癌、中度异型增生和轻度异型增生者食管鳞癌累积发病率分别为 15.5%、4.5%和 1.4%,与病理活检正常者相比 HR 值分别为 55.78(95% $CI:29.78\sim 104.49$)、15.18(95% $CI:8.98\sim 25.66$)和 4.55(95% $CI:2.82\sim 7.34$)^[38]。经大规模人群研究证实,筛查发现并处理食管癌癌前病变可降低食管癌的人群发病率^[39]。

二、诊断

[陈述 3] 单独使用白光内镜诊断早期食管鳞癌及癌前病变灵敏度不高, 易造成漏诊。 (中等质量, 强推荐, 共识水平: 92.2%)

常规白光内镜检查是诊断食管黏膜疾病的基础。早期食管鳞癌及癌前病变(食管鳞状上皮内瘤变)在白光内镜下可有如下表现: (1) 黏膜颜色改变: 可为斑片状黏膜发红或发白, 边界欠清晰; (2) 黏膜形态改变: 呈微隆起或凹陷, 部分完全平坦, 黏膜表面粗糙, 可伴有糜烂或结节样改变; (3) 血管纹理改变: 黏膜下血管模糊或消失^[8-9]。相比于进展期病变, 鳞状上皮内瘤变及早期食管癌在白光内镜下改变常不明显, 甚至难以发现, 因此易造成漏诊。据研究报告, 在食管鳞癌高危人群筛查中常规白光内镜对早期食管鳞癌及癌前病变诊断灵敏度为 55.2%~66.7%^[40-46], 即约 40% 的早期病变可能在白光内镜下漏诊。

[陈述 4] 内镜下卢戈染色联合异常区域靶向活检是目前诊断早期食管鳞癌及癌前病变的标准方法。 (高质量, 强推荐, 共识水平: 96.1%)

[陈述 5] 组织病理学是诊断食管上皮内瘤变的金标准。 (中等质量, 强推荐, 共识水平: 94.1%)

食管鳞状上皮细胞内含有大量糖原, 遇碘后呈现棕褐色。内镜下卢戈染色(Lugol chromoendoscopy, LCE)即通过内镜活检孔道或喷洒管以 1.2%~2.5% 的卢戈染液对食管黏膜进行均匀喷洒^[9,47], 异型增生或癌变的鳞状上皮由于细胞内糖原含量减少或消失, 呈现出淡染或不染色区, 与正常染色黏膜形成鲜明对比, 进而可对不染或淡染区进行靶向活检^[48]。研究显示, LCE 诊断浅表食管鳞癌及癌前病变的灵敏度可达 92%~100%, 但由于炎性病变也能表现为淡染区, 因此特异度有所降低, 为 37%~82%^[40-42, 45, 48-50]。LCE 操作简便, 花费低廉, 染色后可疑区域显示直观, 适用于食管鳞癌高发地区、高危人群的内镜筛查, 辅助白光或光学染色内镜下可疑区域的诊断及内镜下切除术边界定位。但 LCE 可能引起受检者胸骨后烧灼感及食管痉挛, 且不适用于碘过敏及甲亢患者。据研究报告, 采用 2.5% 硫代硫酸钠溶液或 2% 维生素 C 溶液内镜下喷洒可有效中和碘单质, 减少卢戈染液的刺激症状。

组织病理学是诊断食管上皮内瘤变的金标准,

瘤变的细胞形态、大小、结构和细胞核等出现异型性, 异型细胞局限在上皮层 1/2 以内的为 LGIN, 范围超过上皮层 1/2 但未突破基底膜的为 HGIN^[8]。LGIN 及 HGIN 的判定带有一定主观性, 存在观察者内和观察者间差异, 巴雷特食管相关病理学研究报告, 2 位病理医师阅片能增加 LGIN 和 HGIN 诊断的可靠性^[6,51]。活检较深或块数较多可能会导致病灶纤维化或边界不清, 影响后续的内镜下治疗, 但对食管鳞癌目前尚无明确的研究结果。

[陈述 6] 推荐采用巴黎分型描述早期食管鳞癌及癌前病变内镜下形态。 (中等质量, 强推荐, 共识水平: 100.0%)

根据早期食管鳞癌巴黎分型, 隆起超过 1.2 mm (活检钳单个钳片厚度) 的病灶归为 0-I 型(隆起型), 凹陷超过 0.5 mm 的病灶归为 0-III 型(凹陷型), 介于 0-I 型与 0-III 型之间的病灶为 0-II 型(平坦型)。0-II 型又可进一步划分为 0-II a (浅表隆起)、0-II b (完全平坦) 和 0-II c (浅表凹陷) 3 型^[52]。根据日本多中心研究报告, 食管鳞状上皮 0-I 型、0-II a 型、0-II b 型、0-II c 型和 0-III 型病变存在黏膜下侵犯的比例分别为 79%、48%、15%、27% 和 84%^[53]。因此巴黎分型可用于初步评估病变浸润深度及内镜下可切除性, 0-II b 型病变内镜下根治性切除可能性最高; 0-I 和 0-III 型病灶大多数存在黏膜下侵犯而不适宜内镜下切除; 0-II a 和 0-II c 型病灶合并黏膜下侵犯比例并不低, 需结合微血管形态、超声内镜、增强 CT 等检查结果综合评估。

[陈述 7] 卢戈染色分级、“粉色征”和“银色征”有助于区分食管鳞状上皮病变性质和级别。 (中等质量, 强推荐, 共识水平: 100.0%)

王贵齐等^[54]将卢戈染色内镜下食管黏膜染色情况分为 4 组: (1) 阴性, 正常染为棕色; (2) III 级, 不着色区颜色较淡且边界不清; (3) II 级, 不着色区颜色淡, 但不着色区边界清楚; (4) I 级, 不着色区明显且边界清楚, 病变有隆起或凹陷感。在河北磁县和河南林州 3 164 例高危人群的内镜普查中, 100% 食管鳞癌碘染色为 I 或 II 级, 91.3% HGIN 染色为 I 或 II 级, 而 LGIN 中 73.3% 染色为 II 级或 III 级。上述分级对于 HGIN 与 LGIN 的区分效果已得到多个国内研究证实, 报道显示 83.0%~88.9% 的

HGIN 碘染色分级 I 级, 66.0%-87.2% 的 LGIN 分级为 II 或 III 级^[54-57]。但上述黏膜染色分级方法存在一定主观性, 目前尚无研究评价其观察者间差异。

食管早期鳞癌及上皮内瘤变在 LCE 下均可表现为浅染或不染区, 但卢戈染液喷洒 1~3 min 后, HGIN 和癌变部位原有不染区可转为粉红色, 称为“粉色征”。“粉色征”在窄带光成像(narrow band imaging, NBI)模式下观察可被强化, 呈闪亮的银色, 称为“银色征”或“亮银征”^[9]。利用粉色征或银色征来判断鳞状上皮 HGIN 和癌变的敏感度和特异度分别可达 80.5%~91.9% 和 94.0%~95%^[41, 58]。Zheng 等^[59]探讨了碘染后观察粉色征的时机, 结果显示“1 min 内出现粉色征”诊断 HGIN 及癌变的灵敏度和特异度分别为 90.2% 和 82.3%, 诊断效能优于以 2 min 作为时间节点。

LCE 下黏膜染色分级、“粉色征”和“银色征”均有助于区分食管鳞状上皮病变性质和级别, 对靶向活检具有指导意义, 即不染区明显且边界清楚, 病变有隆起或凹陷感, “粉色征”和“银色征”阳性的区域提示病变级别较高, 应予优先、精准靶向活检。LCE 内镜报告中除描述不染/淡染区数目、位置、大小等内容外, 应对黏膜染色分级情况、有无“粉色征”和“银色征”等加以报告。

[陈述 8] 电子染色内镜联合异常区域靶向活检可有效诊断食管鳞状上皮 HGIN 及癌变, 但诊断 LGIN 灵敏度不及卢戈染色。(中等质量, 强推荐, 共识水平: 94.1%)

NBI、蓝光成像(blue laser imaging, BLI)、光学增强(optical enhancement, OE)、聚谱成像(Spectral Focused Imaging, SFI)和光电复合染色成像技术(Versatile Intelligent Staining Technology, VIST)等均为内镜光学染色技术, 利用与血红蛋白吸收峰值波段相近的窄带光增强浅表血管和黏膜的对比度, 使部分白光内镜下难以发现的病灶在电子染色模式下得以清晰显示^[60]。早期食管癌及癌前病变在 NBI 和 BLI 模式下可表现为褐色区域, 与正常区域形成鲜明对比。多项研究已证实, 在高危人群筛查中 NBI 诊断食管早期鳞癌及癌前病变灵敏度显著高于白光内镜。一项基于 12 项研究的荟萃分析结果显示, 与目前的标准方法(LCE)相比, NBI 诊断食管鳞状上皮 HGIN 及癌变的灵敏度相近(88%比 92%, $P > 0.05$), 特异度更高(88%比 82%, $P < 0.05$)^[61]。但

对于诊断 LGIN 而言, NBI 灵敏度不及 LCE, 即部分在 LCE 下呈淡染/不染的 LGIN 病灶在 NBI 下无明显“褐色区域”, 在 NBI 联合放大内镜下也无明显背景着色(background coloration, BC)和上皮乳头内毛细血管袢(intra-epithelial papillary capillary loop, IPCL)形态异常。据国内研究报道, 21.3%~42.6% LGIN 病灶在非放大 NBI 下不呈现“褐色区域”改变, 6.4%~23.4% LGIN 病灶在 NBI 放大内镜下呈现正常 IPCL 形态(井上分型 I 型), 而少有病灶在 LCE 下呈正常着色^[55-57]。BLI 采用白光联合窄带激光, 因此亮度更佳, 可在远景下对病灶黏膜和血管形态实现清晰观察。经初步临床验证, BLI 诊断 HGIN/早期食管鳞癌的灵敏度与 LCE 和 NBI 相近, 特异度与 NBI 相近, 但诊断 LGIN 灵敏度不及 LCE^[62]。

[陈述 9] 电子染色联合放大内镜观察 IPCL 形态可用于评估鳞状上皮癌前病变的级别及癌的浸润深度, 推荐采用日本食道协会分型或井上分型。(中等质量, 强推荐, 共识水平: 98.0%)

IPCL 形态变化与食管炎症、上皮内瘤变或癌变相关, 电子染色联合放大内镜可清晰显示 IPCL 的细微改变。井上晴洋对 IPCL 形态分型如下: I 型, 形态规则, 代表正常鳞状上皮黏膜; II 型, 出现扩张和(或)延长表现, 多为炎症性改变, 也可见于 LGIN; III 型, 血管形态有轻微改变, 常见于 LGIN 或慢性炎症; 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, 常见于 HGIN; 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, 提示食管癌局限于 M1 层(上皮层); V2 型, 在 V1 型病变的基础上出现血管延长, 原血管袢结构尚完整, 提示 M2 层癌(固有层); V3 型, IPCL 不规则并伴有血管袢结构的部分破坏, 见于 M3 层(黏膜肌层)或 SM1 层(未超过 M3 层 200 μm 的黏膜下层)癌; Vn 型, 出现增粗明显的新生肿瘤血管, 原血管袢结构完全破坏, 见于 SM2 层或更深层的食管鳞癌^[63]。

井上 IPCL 分型及后来提出的“有马分型”均较为复杂^[64], 为便于临床应用, 日本食道协会(Japanese esophageal society, JES)将两种分型结合起来, 制定了简单易行的新分型——JES 分型^[65]。该分型将 IPCL 分为 A 型和 B 型, A 型为正常形态的或出现 ≤ 3 种异常形态改变的 IPCL, 提示正常

上皮、炎症或上皮内瘤变,相当于井上分型 I ~ IV 型。B 型 IPCL 则出现 4 种异常改变,提示癌变,相当于井上分型的 V 型。B 型 IPCL 又可进一步分成 B1、B2 和 B3 型,B1 型为扩张、迂曲、粗细不均、形态不一的袢状血管,提示 M1 或 M2 层癌;B2 型为不成袢的异常血管,提示 M3 或 SM1 层癌;B3 型为高度扩张,粗大、不规则的血管(直径为 B2 血管的 3 倍),提示 SM2 或更深层癌。JES 分型还借鉴了有马分型中的无血管区(avascular area, AVA)概念,根据 AVA 的大小,可将其分为小 AVA(直径 \leq 0.5 mm),提示浸润至 M1~M2 层;中 AVA(直径 $>$ 0.5~3 mm),提示浸润至 M3~SM1 层;大 AVA(直径 $>$ 3 mm),提示浸润至 SM2 层或更深^[66]。此外,仅由 B1 型血管构成的 AVA,无论大小,均提示浸润至 M1~M2 层。见表 2。

放大内镜下 IPCL 分型也是判断浅表食管鳞癌浸润深度的重要标志,JES 分型的优势在于方便临床应用,B1、B2 和 B3 型血管分别直接对应内镜切除的绝对适应证、相对适应证和禁忌证。内镜-病理对照研究显示,B1(或 V1、V2)型血管诊断 M1~M2 层病变灵敏度达 71.4%~97.5%、特异度达 72.9%~100%、阳性预测值达 85.7%~100%;不同研究报告 B2(或 V3)型血管对 M3~SM1 层病变的诊断准确性差异较大,灵敏度为 58.7%~94.4%、特异度为 73.1%~96.2%,但阳性预测值普遍偏低,为 42.3%~75.0%;B3(或 Vn)型血管诊断深于 SM2 病变灵敏度较低(36.4%~75.0%),但特异度、阳性预测值均较高,分别为 97.3%~100%、74%~100%^[66-71]。

鳞状上皮 LGIN 的处理以随访为主,HGIN 则建议内镜下切除,因此除判断癌变区域的浸润深度外,评估癌前病变的级别也是内镜检查的重要任务。JES 分型中的 A 型血管包含正常鳞状上皮、炎症、LGIN 和部分 HGIN,未从 IPCL 分型上作明显区分,而井上分型可部分弥补上述局限性^[63]。Kaga 等^[72]报道,10 例 IPCL III 型病灶中 8 例未见癌前病变,2 例为 LGIN;10 例 IPCL IV 型病灶中 1 例未见癌前病变,4 例为 LGIN,5 例为 HGIN。王焯等^[56]报道,89.4%(42/47)的鳞状上皮 LGIN 为 IPCL II 或 III 型,92.9%(52/56)的 HGIN 为 IPCL IV 或 V 型。张月明等^[55]报道,59.6%(28/47)的鳞状上皮 LGIN 为 II 或 III 型 IPCL,23.4%(11/47)为 I 型 IPCL,而 83.0%(39/47)的 HGIN 为 IPCL IV 或 V 型。

三、随访和治疗

[陈述 10]食管鳞癌癌前状态及癌前病变的内镜随访应使用卢戈或电子染色内镜。(低质量,强烈推荐,共识水平:98.0%)

[陈述 11]贲门失弛缓症、食管腐蚀性损伤者发病 10 年后,食管白斑、食管憩室检出后,弥漫性掌跖角皮症患者 30 岁后均应考虑每 1~3 年进行 1 次上消化道内镜检查。(低质量,弱推荐,共识水平:92.2%)

根据国外研究报道,贲门失弛缓症患者食管癌大部分发生在疾病确诊 10~15 年后或症状出现 20~25 年后^[16]。虽然贲门失弛缓症患者食管鳞癌发病风险较一般人群高出数十倍,但总体发病率仍然不高,目前尚无充分证据显示食管癌筛查能为贲门失弛缓症患者带来生存获益^[73]。Leeuwenburgh 等^[74]对荷兰 448 例贲门失弛缓症患者进行了平均 9.6 年的随访,期间共诊断食管癌 15 例(3.3%),诊断平均时间为贲门失弛缓确诊后 11 年或症状出现后 24 年。虽然患者均每 3 年接受 1 次内镜检查,但诊断的 15 例食管癌中仅 5 例有机会接受手术,2 例术后实现长期生存。美国消化内镜学会(American Society of Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)上消化道癌前状态监视指南指出,对于贲门失弛缓症患者,可考虑症状出现 15 年后开始内镜监视^[17]。目前我国尚无研究报道贲门失弛缓症患者食管癌的发病规律,考虑我国食管鳞癌发病率远高于欧美国家,本共识建议贲门失弛缓症症状出现 10 年后可考虑每 1~3 年 1 次高质量上消化道内镜随访。

腐蚀性食管损伤(尤其是碱化学烧伤)患者食管鳞癌发病风险高出一般人群 1 000~3 000 倍,食管癌大部分发生在食管损伤后 10~40 年,且预后好于一般食管鳞癌^[16]。ASGE 指南建议在食管损伤后 15~20 年开始内镜监视,频率不超过 1~3 年 1 次。考虑我国食管鳞癌发病率远高于欧美国家^[17],本共识建议腐蚀性食管损伤发生 10 年后可考虑每 1~3 年 1 次高质量上消化道内镜随访。

食管白斑、食管憩室发病率均有癌变潜能,本共识建议检出后每 1~3 年进行 1 次内镜随访。弥漫性掌跖角皮症患者生命周期中患食管鳞癌可能性达 40%~95%,平均发病年龄 45 岁,部分患者 30 余岁即死于食管鳞癌^[16],因此 ASGE 指南和本共识

表 2 早期食管鳞癌及癌前病变染色及放大内镜下表现及临床意义

井上分型	JES 分型	IPCL 形态	LCE	非放大 NBI	病理	处理
I	A		着色	-	正常上皮	-
II	A		III 级	-	炎症, 少数 LGIN	-
III	A		II-III 级	褐色区	LGIN	随访为主
IV	A		I-II 级	褐色区	HGIN	ESD 或整块 EMR
V1	B1		I 级	褐色区	M1 癌(原位癌)	ESD 或整块 EMR
V2	B1		I 级	褐色区	M2 癌	ESD 或整块 EMR
V3	B2		I 级	褐色区	M3~SM1 癌	多学科评估, ESD/EMR 相对适应证
Vn	B3		I 级	褐色区	深于 SM2 癌	手术、放化疗为主的综合治疗

注: JES, 日本食道协会; IPCL, 上皮乳头内毛细血管袢; LCE, 内镜下卢戈染色; NBI, 窄带光成像; LGIN, 低级别上皮内瘤变; HGIN, 高级别上皮内瘤变; ESD, 内镜黏膜下剥离术; EMR, 内镜黏膜切除术

均推荐该病患者 30 岁后应开始每 3 年 1 次的上消化道内镜随访^[17], 本共识建议该病患者 30 岁后每 1~3 年进行 1 次内镜随访。

[陈述 12] 食管乳头状瘤、长期存在或形态有变化的食管白斑应行内镜下切除治疗。(很低质量, 弱推荐, 共识水平: 84.3%)

EP 虽然癌变率较低, 但内镜下摘除/切除不仅能防止恶变, 也能在一定程度上起到消除胸骨后不适症状、明确病变性质的作用^[27], 因此推荐对 EP 进行内镜下摘除/切除。对于瘤体直径 < 5 mm 的 EP, 可采用活检钳一次性摘除; 若直径 > 5 mm, 则可采用内镜下黏膜切除术、热凝固术等^[27-28]。食管白斑若持续存在或形态有变化, 可考虑行内镜黏膜切除术或内镜黏膜下剥离术^[24, 75-78]。

[陈述 13] 病灶活检病理学显示鳞状上皮 LGIN, 但内镜下有高级别病变表现, 或合并病理学升级危险因素者可行内镜下整块切除, 未行切除者应 3~6 个月内复查内镜并重新活检。(低质量, 强推荐, 共识水平: 100.0%)

[陈述 14] 病灶靶向活检病理学显示鳞状上皮 LGIN, 不存在高级别病变表现或病理学升级危险因素者, 推荐每 1~2 年 1 次上消化道内镜检查并进行靶向活检。(低质量, 强推荐, 共识水平: 94.1%)

内镜下黏膜活检术只能钳取少量组织进行病理学诊断, 病灶其他部位可能存在更高级别病变, 因此存在取样误差和低估病理学诊断的风险。Pimentel-Nunes 等^[79] 对 195 例胃部病灶内镜切除术前活检与

术后病理进行了对照,结果显示有 33% 的病例术后病理等级提高。韩国的一项研究纳入了 1 850 例胃部内镜切除标本,术后标本与活检结果的不一致率达到 32%^[80]。一项荟萃分析显示胃部内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)术后有 25% 的 LGIN 升级为 HGIN,甚至有 7% 升级为早癌^[81]。因此,如果病灶在内镜下表现为碘染色 I 级、粉色征或银色征阳性,放大内镜下显示 B 型 IPCL、存在明显背景着色或 AVA 等高级别病变表现,即使活检病理学显示 LGIN 仍应考虑内镜下诊断和治疗性切除。

张松等^[82]回顾性分析了 85 例 ESD 术前活检诊断为食管 LGIN 的患者,术后病理学显示:45 例(52.9%)发生病理学升级,其中升级至 HGIN 有 38 例、早癌有 7 例。多因素分析显示,黏膜表面发红及结节样改变是术后病理学升级的独立危险因素。朱肖男等^[83]纳入了 148 例 ESD 术前活检诊断为食管 LGIN 的患者,77 例(52.03%)发生病理学升级,病变黏膜发红及病变纵径 ≥ 3 cm 是病理学升级的独立危险因素。因接近 1/2 的食管鳞状上皮 LGIN 术后发生病理学升级,病灶黏膜表面发红、结节样改变和纵径 ≥ 3 cm 者也可考虑内镜下诊断及治疗性切除。存在前述内镜下高级别病变表现及病理学升级危险因素的病灶如不行内镜下切除,应在 3~6 个月内复查内镜并重新活检。

流行病学研究显示,食管鳞状上皮 LGIN 患者癌变风险较一般人群显著增高。来自河南林州 76 例鳞状上皮 LGIN 的患者在 13.5 年的随访中有 18 人进展为食管癌(23.7%),是该地区正常人群风险的 2.9 倍^[36]。磁县随访数据显示,LGIN 人群癌变率为 251.71 人/(10 万人·年),是正常人群 3.69 倍,中位癌变时间 38 个月^[84]。因此,对 LGIN 的内镜随访是必要的,本共识推荐每 1~2 年 1 次。LGIN 具有进展-消退双向发展倾向,目前对其病理学转归、随访频率和风险分层的研究仍不充分。朱林林等^[85]对 201 处 LGIN 的随访研究结果显示,随访中 58.2% 的病变达到病理逆转(包括 24.9% 的病变完全消失),其中原病变最大径 ≤ 1 cm 者占 60.7%;28.9% 病变病理结局无变化,仍为 LGIN;12.9% (26 例)进展为高级别上皮内瘤变或浸润性癌,其中最大径 > 1 cm 者占 73.1%。基于有限证据及既往专家共识,本共识建议 LGIN 病变直径 > 1 cm 或合并食管鳞癌危险因素(高发地区居住、高龄、热烫饮食、吸

烟、饮酒、腌制食品摄入多等)者 1 年进行 1 次内镜随访,其余患者可 2 年进行 1 次内镜随访。

[陈述 15]病灶活检病理学显示鳞状上皮 HGIN,且 EUS/CT 评估无黏膜下浸润和淋巴结转移内镜/影像表现者,推荐内镜下整块切除。(高质量,强推荐,共识水平:100.0%)

[陈述 16]食管黏膜内鳞癌及癌前病变内镜下切除应首选 ESD,病灶直径 < 15 mm 评估可一次整块切除者也可采用 EMR。(高质量,强推荐,共识水平:96.1%)

[陈述 17]内镜下分片黏膜切除术和多环套扎黏膜切除术可作为不能开展 ESD 的机构切除食管大直径(> 20 mm)癌前病变的备选方法。(中等质量,弱推荐,共识水平:88.2%)

[陈述 18]超过食管周径 3/4 的病灶行内镜切除术后应积极预防食管狭窄,推荐预防性球囊扩张、内镜下局部注射糖皮质激素或口服糖皮质激素。(高质量,强推荐,共识水平:100.0%)

与 LGIN 不同,HGIN 生物学行为与早期癌类似,逆转或消退的可能性很小。1987 年林州内镜普查病理学诊断的 23 例重度异形增生 3.5 年随访癌变率 65%,13.5 年随访癌变率 75%,癌变风险是当地正常人群的 28.3 倍^[35-36]。因此 HGIN 处理方式与早癌类似,应在行胸部增强 CT 或超声内镜检查排除深部浸润或淋巴结转移后行内镜下整块切除。

食管早期癌及癌前病变内镜下切除技术包括 ESD、内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和多环套扎黏膜切除术(multiband mucosectomy, MBM)等^[8-9]。ESD 的最大优势在于,能对病灶(尤其是 > 20 mm)病灶实现整块切除,从而最大限度减少病灶残余,提高术后病理学分期诊断的准确性^[86]。一项荟萃分析显示,食管鳞癌 ESD 整块切除率为 95.1%,根治性切除率 89.4%,出血、穿孔和狭窄发生率分别为 2.1%、5.0% 和 11.6%^[87]。另一项荟萃分析对 ESD 和 EMR 进行了比较,得出 ESD 对浅表性食管癌病灶的整块切除率、根治性切除率显著高于 EMR,术后局部复发率显著低于 EMR,手术操作时间显著长于 EMR,而两种方法并发症发生率相似^[88]。Ishihara 等^[89]报道,对于 < 15 mm 食管浅表病灶,使用透明帽辅助 EMR 均可实现整块切除。

因此小病灶评估可一次整块切除者也可选择 EMR。

ESD 为切除食管浅表病灶首选技术,但其操作难度较高、学习周期长,在我国部分食管癌高发地区仍未开展或普及。据文献报道,内镜下分片黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)和 MBM 也可实现对食管浅表病灶的分片式完全切除^[90-91],且手术时间短、技术难度低,短期随访未见局部复发,因此可作为不能开展 ESD 的机构切除食管大病灶(直径>20 mm)的备选方法。

狭窄是食管早期癌及癌前病变内镜切除术后最常见的不良事件。一项纳入 15 个研究的荟萃分析结果显示,食管鳞癌 ESD 术后狭窄总体发生率约为 11.6%^[87];而病灶大于 3/4 食管周径者不采取预防措施狭窄发生率可达 83.3%^[92]。内镜下球囊扩张术、内镜下局部注射长效糖皮质激素及口服糖皮质激素是目前报道较多的食管狭窄预防措施。一项荟萃分析纳入 7 个研究,结果显示球囊扩张、局部或全身应用糖皮质激素等措施可降低食管 ESD 术后狭窄发生率[风险差值:-0.36(95% CI:-0.55~-0.18)],并减少所需内镜球囊扩张治疗的次数[均数差值:-8.57(95% CI:-13.88~-3.25)]^[93]。食管早期癌及癌前病变内镜切除术后狭窄预防措施的具体陈述可参见《中国内镜黏膜下剥离术相关不良事件防治专家共识意见(2020 年,无锡)》^[94]。

[陈述 19]内镜下射频消融术可有效治疗平坦型食管上皮内瘤变和部分局限于黏膜固有层以内的鳞癌,因病灶过长、近环周等原因难以整块切除或患者不耐受内镜切除术时可考虑应用。(中等质量,弱推荐,共识水平:90.2%)

[陈述 20]因无法获得术后样本对病灶进行确切病理学分期诊断,应用内镜下非切除技术治疗早期食管鳞癌及癌前病变应更加谨慎。(低质量,强推荐,共识水平:100.0%)

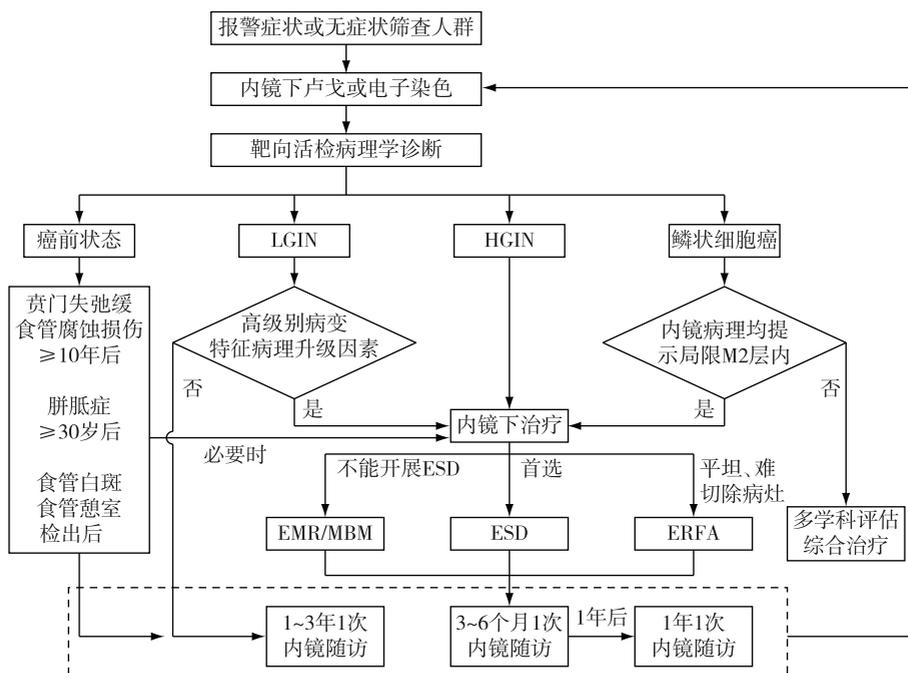
内镜下射频消融术(endoscopic radiofrequency ablation, ERFA)是指在消化内镜直视下将不同类型射频消融电极贴敷于消化道平坦黏膜病变处,通过射频电流产生凝固坏死而消除病变的一种内镜微创治疗技术^[95]。目前发现样本量最大的 ERFA 治疗浅表食管鳞癌报道纳入 96 例受试者(45 例中度异型增生、42 例重度异型增生、9 例鳞癌),接受 1 次或多次 ERFA 治疗后 1 年完全缓解率为 84%,其

中中度、重度异型增生和早癌患者的完全缓解率分别为 98%、81% 和 67%,术后食管狭窄发生率 21%^[96]。Wang 等^[97]报道,对于常规 ESD 及 EMR 难以切除的鳞状上皮超长(>10 cm)或环周(>50% 食管周径)病变,1 次或多次 ERFA 治疗后 85.7% 的患者可达完全缓解,随访 10 个月内局部复发率 0,且大部分患者(71.4%)未发生食管狭窄。张月明等^[98]报道了 33 例 ERFA 治疗范围广泛(食管周径≥3/4 周且长度>3 cm)的 0-II b 型早期食管鳞癌及癌前病变,平均 3.7 次治疗后完全缓解率 93.9%,术后狭窄发生率仅 18.2%。对于早期食管鳞癌合并肝硬化食管静脉曲张者,ESD 具有极大的出血风险,而 ERFA 具有可接受的疗效和安全性^[99]。

相比于内镜下切除,ERFA 操作难度低、治疗深度确定、术后狭窄发生率低,但其主要局限性在于治疗深度限于黏膜层,且不能获得整块病灶样本进行准确的病理学分期^[100]。因活检采样的局限性,部分活检病理显示符合 ERFA 指征的病变可能存在更深部浸润。Jansen 等^[101]对 17 例内镜判断符合 ERFA 标准的食管平坦型病变行 ESD 术,术后病理显示 6 例(35%)存在深部浸润或淋巴管侵犯,实际上不适宜 ERFA 治疗。Wang 等^[102]分析了 6 例食管早癌完全消融术后局部复发病例,复发病灶内镜切除病理学显示肿瘤病灶均存在黏膜下腺体累及。因此目前对于早期食管鳞癌及癌前病变,推荐在 EUS、胸部增强 CT 检查排除进展期表现后首选 ESD 或 EMR 尝试将病灶整块切除,获得准确病理学分期并指导进一步治疗和随访。ERFA 可尝试用于治疗内镜难以整块切除的平坦型长病变、环周病变,消除内镜切除后部分残余病灶,或并存食管静脉曲张的内镜切除高风险病灶。对于不能耐受内镜下切除或者其他原因放弃手术的患者,在充分沟通情况下可考虑 ERFA^[95]。

其他内镜非切除治疗技术包括光动力治疗和氩离子热凝固术治疗等,已有初步研究报道用于食管浅表鳞癌及癌前病变的治疗,但应用不及 ERFA 成熟,仍有待进一步研究提供更多证据支持。

[陈述 21]早期食管鳞癌及癌前病变内镜治疗后第 1 年每 3~6 个月应复查上消化道内镜,若无明显异常,第 2 年开始可每年进行 1 次内镜随访。随访时应注意避免漏诊咽部病变。(低质量,强推荐,共识水平:100.0%)



注:LGIN,低级别上皮内瘤变;HGIN,高级别上皮内瘤变;M2层,黏膜固有层;EMR,内镜黏膜切除术;MBM,多环套扎黏膜切除术;ESD,内镜黏膜下剥离术;ERFA,内镜下射频消融术

图1 食管鳞癌癌前病变及状态诊治策略流程图

早期食管鳞癌及癌前病变内镜治疗后需警惕局部复发、异时性食管鳞癌/上皮内瘤变和第二原发肿瘤等,因此内镜复查随访至关重要^[103]。荟萃分析结果显示,早期食管鳞癌ESD术后局部复发率0.3%,EMR术后局部复发率11.5%,大部分复发均在术后1年以内^[87]。临床研究证实,病灶直径大(≥30 mm)、内镜下分片切除、多个卢戈液不染区为食管鳞癌内镜切除术后局部复发危险因素^[104-107]。异时性食管癌指内镜治疗后远离原病灶瘢痕部位新检出的食管癌,食管鳞癌患者异时性食管鳞癌/癌前病变发生率可达10%~15%,并且可发病于任何时间^[103]。异时性食管鳞癌/癌前病变的危险因素包括多个卢戈液不染区^[108-110]、男性、吸烟、饮酒和红细胞体积增大(>106 fl)^[111-112]。食管鳞癌患者第二原发肿瘤(胃癌、头颈部鳞癌和肺癌)发病风险增加^[103],有研究报道,第二原发肿瘤是无淋巴结转移食管癌患者根治性手术后的首位死因^[113]。随访研究显示,食管鳞癌患者头颈部鳞癌患病率可达10%左右,其中咽癌最常见^[114-115],因此上消化道内镜检查时需特别注意咽喉部,避免漏诊第二原发肿瘤,必要时应建议耳鼻喉科随诊。研究显示,食管多个卢戈液不染区是并发头颈部第二原发肿瘤的危险因素^[116-117]。

本共识推荐,早期食管鳞癌及癌前病变内镜治疗后第1年每3~6个月应复查上消化道内镜,若无明显异常,第2年开始可每年进行1次内镜随访。合并前述危险因素者应适当缩短随访问期。食管多个卢戈液不染区是局部复发、异时性食管鳞癌/癌前病变和头颈部第二原发肿瘤的共同危险因素,应密切随访并仔细观察,避免漏诊相应病变。

主要执笔者:高野、王洛伟、辛磊(海军军医大学第一附属医院消化内科)

参与制定共识专家(按姓氏拼音排序):包郁(四川省肿瘤医院)、柴宁莉(解放军总医院第一医学中心)、陈颖(海军军医大学第一附属医院)、党彤(包头医学院第二附属医院)、冯缨(《中华消化杂志》编辑部)、冯志杰(河北医科大学第二医院)、高峰(新疆维吾尔自治区人民医院)、戈之铮(上海仁济医院)、郭强(云南省第一人民医院)、韩树堂(江苏省中医院)、胡兵(四川大学华西医院)、李锐(苏州大学附属第一医院)、李修岭(河南省人民医院)、李汛(兰州大学第一医院)、李延青(山东大学齐鲁医院)、李增军(山东省肿瘤医院)、李兆申(海军军医大学第一附属医院)、林军(武汉大学中南医院)、令狐恩强(解放军总医院第一医学中心)、刘德良(中南大学湘雅二医院)、刘改芳(河北省人民医院)、刘梅(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、吕宾(浙江中医药大学附属第一医院)、吕农华(南昌大学第一附属医院)、马颖才(青海省人民医院)、梅浙川(重庆医科大学附属第二医院)、苗龙(兰州大学第一医院)、缪应雷(昆明医科大学第一附属

医院)、彭贵勇(陆军军医大学西南医院)、任建林(厦门大学附属中山医院)、施宏(福建省肿瘤医院)、施瑞华(东南大学附属中大医院)、宋健(海南省肿瘤医院)、孙思予(中国医科大学附属盛京医院)、唐秀芬(哈尔滨工业大学附属黑龙江省医院)、唐涌进(《中华消化内镜杂志》编辑部)、王邦茂(天津医科大学总医院)、王贵齐(中国医学科学院肿瘤医院)、王雯(解放军联勤保障部队第九〇〇医院)、王晓艳(中南大学湘雅三医院)、吴齐(北京大学肿瘤医院)、徐红(吉林大学第一医院)、许洪伟(山东省立医院)、许建明(安徽医科大学第一附属医院)、许树长(上海市同济医院/同济大学附属同济医院)、杨少奇(宁夏医科大学总医院)、游苏宁(中华医学会)、赵志峰(中国医科大学附属第四医院)、钟良(复旦大学附属华山医院)、周平红(复旦大学附属中山医院)、祝荫(南昌大学第一附属医院)、邹晓平(南京大学医学院附属鼓楼医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308124.
- [3] 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.
- [4] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5):e555-555e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [5] Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Corrigendum: ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(7):1077. DOI: 10.1038/ajg.2016.186.
- [6] Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus [J]. Gut, 2014, 63(1):7-42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372.
- [7] 国家消化系统疾病临床医学研究中心,中华医学会消化内镜学分会,中国医师协会消化医师分会.中国巴雷特食管及其早期腺癌筛查与诊治共识(2017年,万宁)[J].中华消化内镜杂志,2017,34(9):609-620. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.09.001.
- [8] 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.中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年,北京)[J].中华消化内镜杂志,2015,32(4):205-224. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.04.001.
- [9] 中华医学会消化内镜学分会消化系早癌内镜诊断与治疗协作组,中华医学会消化病学分会消化道肿瘤协作组,中华医学会消化病学分会消化病理学组.中国早期食管鳞状细胞癌及癌前病变筛查与诊治共识(2015年,北京)[J].中华消化内镜杂志,2016,33(1):3-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.01.002.
- [10] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2008, 336(7650):924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [11] Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, et al. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach [J]. J Clin Pathol, 1980, 33(8):711-721. DOI: 10.1136/jcp.33.8.711.
- [12] Shimizu M, Nagata K, Yamaguchi H, et al. Squamous intraepithelial neoplasia of the esophagus: past, present, and future [J]. J Gastroenterol, 2009, 44(2):103-112. DOI: 10.1007/s00535-008-2298-y.
- [13] Boeckstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia [J]. Lancet, 2014, 383(9911):83-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60651-0.
- [14] Sandler RS, Nyrén O, Ekblom A, et al. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study [J]. JAMA, 1995, 274(17):1359-1362.
- [15] Tustumi F, Bernardo WM, da Rocha J, et al. Esophageal achalasia: a risk factor for carcinoma. A systematic review and meta-analysis [J]. Dis Esophagus, 2017, 30(10):1-8. DOI: 10.1093/dote/dox072.
- [16] Chaber-Ciopinska A, Kiprian D, Kawecki A, et al. Surveillance of patients at high-risk of squamous cell esophageal cancer [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2016, 30(6):893-900. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.10.003.
- [17] 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):570-580. DOI: 10.1016/j.gie.2006.02.004.
- [18] 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. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.03211.x.
- [19] Appelqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases [J]. Cancer, 1980, 45(10):2655-2658. DOI: 10.1002/1097-0142(19800515)45:10<2655::aid-cncr2820451028>3.0.co;2-p.
- [20] Ruol A, Rampado S, Parenti A, et al. Caustic ingestion and oesophageal cancer: intra- and peri-tumoral fibrosis is associated with a better prognosis [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2010, 38(6):659-664. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.03.057.
- [21] Ma C, Limketkai BN, Montgomery EA. Recently highlighted non-neoplastic pathologic entities of the upper GI tract and their clinical significance [J]. Gastrointest Endosc, 2014, 80(6):960-969. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.009.

- [22] 郭先科, 武育卫, 李蕾, 等. 食管黏膜白斑 131 例临床及病理分析[J]. 人民军医, 2005, 48(5): 286. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9736.2005.05.028.
- [23] 陆相凝, 黄明. 食管粘膜白斑 42 例临床分析[J]. 江苏医药, 1999, 25(8): 602. DOI: 10.3969/j.issn.0253-3685.1999.08.024.
- [24] 陈梁萍, 雷婕. 食管白斑 213 例内镜、病理分析及病因初探[J]. 临床消化病杂志, 2007, 19(6): 372-374. DOI: 10.3870/j.issn.1005-541X.2007.06.015.
- [25] Singhi AD, Arnold CA, Crowder CD, et al. Esophageal leukoplakia or epidermoid metaplasia: a clinicopathological study of 18 patients[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(1): 38-43. DOI: 10.1038/modpathol.2013.100.
- [26] Taggart MW, Rashid A, Ross WA, et al. Oesophageal hyperkeratosis: clinicopathological associations [J]. *Histopathology*, 2013, 63(4): 463-473. DOI: 10.1111/his.12195.
- [27] 宗晔, 于中麟, 吴咏冬, 等. 食管乳头状瘤的内镜表现及临床分析[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(9): 761-762. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.09.018.
- [28] 金铁臣, 蒋群宁, 姚雪珍. 内镜诊治食管乳头状瘤 120 例分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2009, 26(7): 371-372. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2009.07.013.
- [29] Mavilia MG, Wu GY. Esophageal squamous papilloma: a case series and literature review[J]. *J Dig Dis*, 2018, 19(4): 254-256. DOI: 10.1111/1751-2980.12535.
- [30] d'Huart MC, Chevaux JB, Bressenot AM, et al. Prevalence of esophageal squamous papilloma (ESP) and associated cancer in northeastern France[J]. *Endosc Int Open*, 2015, 3(2): E101-106. DOI: 10.1055/s-0034-1390976.
- [31] Cho JY, Cheung DY, Kim TJ, et al. A case of esophageal squamous cell carcinoma in situ arising from esophageal squamous papilloma[J]. *Clin Endosc*, 2019, 52(1): 72-75. DOI: 10.5946/ce.2018.058.
- [32] 何明, 白世祥, 张明道, 等. 食管乳头状瘤癌变 1 例[J]. 中华胸心血管外科杂志, 1999, 15(5): 302. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.1999.05.041.
- [33] Smith CD. Esophageal strictures and diverticula[J]. *Surg Clin North Am*, 2015, 95(3): 669-681. DOI: 10.1016/j.suc.2015.02.017.
- [34] Herbella FA, Dubecz A, Patti MG. Esophageal diverticula and cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2012, 25(2): 153-158. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01226.x.
- [35] 王国清. 食管癌癌前病变的发展趋势及对策[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(2): 206-207. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2002.02.038.
- [36] Dawsey SM, Lewin KJ, Wang GQ, et al. Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. A prospective follow-up study from Linxian, China [J]. *Cancer*, 1994, 74(6): 1686-1692. DOI: 10.1002/1097-0142(19940915)74:6<1686::aid-enr2820740608>3.0.co;2-v.
- [37] 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. DOI: 10.1136/gut.2004.046631.
- [38] Wei WQ, Hao CQ, Guan CT, et al. Esophageal histological precursor lesions and subsequent 8.5-year cancer risk in a population-based prospective study in China [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(7): 1036-1044. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000640.
- [39] Chen R, Liu Y, Song G, et al. Effectiveness of one-time endoscopic screening programme in prevention of upper gastrointestinal cancer in China: a multicentre population-based cohort study [J]. *Gut*, 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320200.
- [40] Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(2): 275-282. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.30189.x.
- [41] Goda K, Dobashi A, Yoshimura N, et al. Narrow-band imaging magnifying endoscopy versus Lugol chromoendoscopy with pink-color sign assessment in the diagnosis of superficial esophageal squamous neoplasms: a randomised noninferiority trial [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015: 639462. DOI: 10.1155/2015/639462.
- [42] Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, et al. Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(12): 2942-2948. DOI: 10.1038/ajg.2009.426.
- [43] Lee CT, Chang CY, Lee YC, et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers [J]. *Endoscopy*, 2010, 42(8): 613-619. DOI: 10.1055/s-0030-1255514.
- [44] Ide E, Maluf-Filho F, Chaves DM, et al. Narrow-band imaging without magnification for detecting early esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(39): 4408-4413. DOI: 10.3748/wjg.v17.i39.4408.
- [45] 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. DOI: 10.1038/ajg.2014.94.
- [46] 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. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4680.
- [47] 国家消化内镜专业质控中心, 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 等. 中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019年, 新乡) [J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(11): 793-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.11.001.
- [48] Sugimachi K, Kitamura K, Baba K, et al. Endoscopic diagnosis of early carcinoma of the esophagus using Lugol's solution [J].

- Gastrointest Endosc, 1992, 38 (6): 657-661. DOI: 10.1016/s0016-5107(92)70560-4.
- [49] 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.
- [50] Dubuc J, Legoux J-, Winnock M, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers [J]. Endoscopy, 2006, 38 (7): 690-695. DOI: 10.1055/s-2006-925255.
- [51] Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus; overdiagnosed and underestimated[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105 (7): 1523-1530. DOI: 10.1038/ajg.2010.171.
- [52] Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract [J]. Endoscopy, 2005, 37 (6): 570-578. DOI: 10.1055/s-2005-861352.
- [53] Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial cancer of the esophagus; a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan[J]. Surgery, 1998, 123(4) :432-439.
- [54] 王贵齐, 魏文强, 吕宁, 等. 应用内镜下碘染色在食管癌高发区进行普查的意义[J]. 癌症, 2003, 22(2) :175-177. DOI: 10.3321/j.issn:1000-467X.2003.02.015.
- [55] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2007.06.003.
- [56] 王烜, 张澍田. 窄带成像技术与碘染色诊断早期食管癌及癌前病变的对比研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29 (8): 723-725.
- [57] 张惠晶, 周环, 矫太伟, 等. 窄带成像技术与碘染色诊断早期食管癌及其癌前病变的对比研究 [J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(1) :33-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.01.006.
- [58] Shimizu Y, Omori T, Yokoyama A, et al. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: high-grade intra-epithelial neoplasia turns pink within a few minutes [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(4) :546-550. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04990.x.
- [59] Zheng JY, Chen YH, Chen YY, et al. Presence of pink-color sign within 1 min after iodine staining has high diagnostic accordance rate for esophageal high-grade intraepithelial neoplasia/invasive cancer [J]. Saudi J Gastroenterol, 2019, 25 (2): 113-118. DOI: 10.4103/sjg.SJG_274_18.
- [60] Osawa H, Yamamoto H. Present and future status of flexible spectral imaging color enhancement and blue laser imaging technology [J]. Dig Endosc, 2014, 26 Suppl 1:105-115. DOI: 10.1111/den.12205.
- [61] Morita FH, Bernardo WM, Ide E, et al. Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2017, 17 (1): 54. DOI: 10.1186/s12885-016-3011-9.
- [62] 刁文秀, 沈磊. 蓝激光成像结合放大内镜对早期食管癌的诊断价值 [J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35 (4): 253-256. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.04.006.
- [63] Inoue H, Kaga M, Ikeda H, et al. Magnification endoscopy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of the intrapapillary capillary loop classification [J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28 (1): 41-48.
- [64] Fujiyoshi T, Tajika M, Tanaka T, et al. Comparative evaluation of new and conventional classifications of magnifying endoscopy with narrow band imaging for invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. Dis Esophagus, 2017, 30 (11): 1-8. DOI: 10.1093/dote/dox037.
- [65] Anonymous. Summaries from the 65th annual meeting of the japan esophageal society on september 26, 2011, sendai [J]. Esophagus, 2011, 8(4) :247-251.
- [66] 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.
- [67] Toriyama K, Tajika M, Tanaka T, et al. Clinical relevance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnifying endoscopy with narrow band imaging in decision-making regarding the treatment strategy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25 (46): 6767-6780. DOI: 10.3748/wjg.v25.i46.6767.
- [68] 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.
- [69] Sato H, Inoue H, Ikeda H, et al. Utility of intrapapillary capillary loops seen on magnifying narrow-band imaging in estimating invasive depth of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Endoscopy, 2015, 47 (2): 122-128. DOI: 10.1055/s-0034-1390858.
- [70] Katada C, Tanabe S, Wada T, et al. Retrospective assessment of the diagnostic accuracy of the depth of invasion by narrow band imaging magnifying endoscopy in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Gastrointest Cancer, 2019, 50(2) :292-297. DOI: 10.1007/s12029-018-0075-6.
- [71] Mizumoto T, Hiyama T, Quach DT, et al. Magnifying endoscopy with narrow band imaging in estimating the invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinomas [J]. Digestion, 2018, 98(4) :249-256. DOI: 10.1159/000489490.
- [72] Kaga M, Inoue H, Kudo SE, et al. Microvascular architecture of early esophageal neoplasia [J]. Oncol Rep, 2011, 26(5) :1063-1067. DOI: 10.3892/or.2011.1398.
- [73] Ravi K, Geno DM, Katzka DA. Esophageal cancer screening in

- achalasia: is there a consensus? [J]. *Dis Esophagus*, 2015, 28 (3):299-304. DOI: 10.1111/dote.12196.
- [74] Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105 (10):2144-2149. DOI: 10.1038/ajg.2010.263.
- [75] George N, Raghavapuram S, Tharian B. Widefield endoscopic mucosal resection for treatment of proximal esophageal Leukoplakia[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(4):e45. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.003.
- [76] Hernandez PV, Snyder D, Kahn A, et al. Esophageal Leukoplakia[J]. *ACG Case Rep J*, 2019, 6 (9): e00213. DOI: 10.14309/crj.0000000000000213.
- [77] Kaye MD. Esophageal leukoplakia [J]. *Gastrointest Endosc*, 1987, 33 (3): 254-259. DOI: 10.1016/s0016-5107 (87) 71576-4.
- [78] Ratuapli SK, Thind K, Fleischer DE, et al. E esophagus with malignant potential[J]. *Dis Esophagus*, 2016, 29(7):885. DOI: 10.1111/dote.12275.
- [79] Pimentel-Nunes P, Mourão F, Veloso N, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(11):933-940. DOI: 10.1055/s-0034-1377348.
- [80] Lim H, Jung HY, Park YS, et al. Discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic resection in gastric epithelial neoplasia[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(4):1256-1262. DOI: 10.1007/s00464-013-3316-6.
- [81] Zhao G, Xue M, Hu Y, et al. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132699. DOI: 10.1371/journal.pone.0132699.
- [82] 张松, 贺奇彬, 彭春艳, 等. 活检病理提示食管低级别上皮内瘤变发生内镜黏膜下剥离术后病理升级的危险因素分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33 (6): 357-361. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.06.003.
- [83] 朱肖男, 董培雯, 向玲亚, 等. 食管低级别上皮内瘤变的内镜切除组织病理升级的危险因素分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(6):854-858.
- [84] 陈志峰, 宋国慧, 侯浚, 等. 北方食管癌高发区食管和食管-胃交界部低级别内瘤变队列随访[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36 (23):1321-1324. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2009.23.001.
- [85] 朱林林, 董培雯, 粟兴, 等. 食管黏膜低级别上皮内瘤变内镜特点及病理转归分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(6):849-853.
- [86] Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline[J]. *Endoscopy*, 2015, 47 (9):829-854. DOI: 10.1055/s-0034-1392882.
- [87] Kim JS, Kim BW, Shin IS. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial squamous esophageal neoplasia: a meta-analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59 (8): 1862-1869. DOI: 10.1007/s10620-014-3098-2.
- [88] Guo HM, Zhang XQ, Chen M, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (18): 5540-5547. DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5540.
- [89] 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. DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1114.
- [90] 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. DOI: 10.1055/s-0032-1326011.
- [91] Zhang YM, Boerwinkel DF, Qin X, et al. A randomized trial comparing multiband mucosectomy and cap-assisted endoscopic resection for endoscopic piecemeal resection of early squamous neoplasia of the esophagus[J]. *Endoscopy*, 2016, 48(4):330-338. DOI: 10.1055/s-0034-1393358.
- [92] Ono S, Fujishiro M, Niimi K, et al. Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms [J]. *Endoscopy*, 2009, 41 (8):661-665. DOI: 10.1055/s-0029-1214867.
- [93] Oliveira JF, Moura EG, Bernardo WM, et al. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30 (7):2779-2791. DOI: 10.1007/s00464-015-4551-9.
- [94] 国家消化内镜专业质控中心, 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 等. 中国内镜黏膜下剥离术相关不良事件防治专家共识意见(2020, 无锡)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37 (6): 390-403. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200429-00372.
- [95] 中国消化道疾病内镜下射频消融术临床应用专家共识(2020, 上海)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37 (2): 77-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2020.02.001.
- [96] He S, Bergman J, Zhang Y, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for early esophageal squamous cell neoplasia: report of safety and effectiveness from a large prospective trial[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(5):398-408. DOI: 10.1055/s-0034-1391285.
- [97] Wang WL, Chang IW, Chang CY, et al. Circumferential balloon-based radiofrequency ablation for ultralong and extensive flat esophageal squamous neoplasia[J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80 (6):1185-1189. DOI: 10.1016/j.gie.2014.07.025.
- [98] 张月明, 贺舜, 吕宁, 等. 内镜下射频消融术治疗范围广泛的 0-II b 型早期食管鳞状细胞癌及癌前病变的临床效果[J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32 (9): 586-590. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.09.002.
- [99] Wang WL, Chang IW, Chen CC, et al. A case series on the use of circumferential radiofrequency ablation for early esophageal squamous neoplasias in patients with esophageal varices [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85 (2): 322-329. DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.045.

- [100] Chen WC, Wolfsen H. Role of radiofrequency ablation in esophageal squamous dysplasia and early neoplasia [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(2):330-331. DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.045.
- [101] Jansen M, Schölvinc DW, Kushima R, et al. Is it justified to ablate flat-type esophageal squamous cancer? An analysis of endoscopic submucosal dissection specimens of lesions meeting the selection criteria of radiofrequency studies [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80(6):995-1002. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.004.
- [102] Wang WL, Chang IW, Chen CC, et al. Lessons from pathological analysis of recurrent early esophageal squamous cell neoplasia after complete endoscopic radiofrequency ablation[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(8):743-750. DOI: 10.1055/s-0044-101352.
- [103] 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. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01407.x.
- [104] 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. DOI: 10.1055/s-2006-945143.
- [105] 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. DOI: 10.1016/j.gie.2007.08.018.
- [106] Katada C, Muto M, Manabe T, et al. Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR [J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 61(2):219-225. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)02756-7.
- [107] 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.e1-2. DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.040.
- [108] 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. DOI: 10.1067/mge.2002.128104.
- [109] Shimizu Y, Tukagoshi H, Fujita M, et al. Metachronous squamous cell carcinoma of the esophagus arising after endoscopic mucosal resection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54(2):190-194. DOI: 10.1067/mge.2001.116877.
- [110] 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. DOI: 10.1055/s-0029-1214477.
- [111] Urabe Y, Kagemoto K, Nakamura K, et al. Construction of a risk model for the development of metachronous squamous cell carcinoma after endoscopic resection of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Esophagus*, 2019, 16(2):141-146. DOI: 10.1007/s10388-018-0643-7.
- [112] Katada C, Yokoyama T, Yano T, et al. Association between macrocytosis and metachronous squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection in men with early esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Esophagus*, 2020, 17(2):149-158. DOI: 10.1007/s10388-019-00685-w.
- [113] Sato Y, Motoyama S, Maruyama K, et al. A second malignancy is the major cause of death among thoracic squamous cell esophageal cancer patients negative for lymph node involvement[J]. *J Am Coll Surg*, 2005, 201(2):188-193. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.013.
- [114] Watanabe A, Hosokawa M, Taniguchi M, et al. Head and neck cancer associated with esophageal cancer [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2007, 34(2):207-211. DOI: 10.1016/j.anl.2006.07.012.
- [115] Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujita M, et al. Head and neck cancer arising after endoscopic mucosal resection for squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. *Endoscopy*, 2003, 35(4):322-326. DOI: 10.1055/s-2003-38151.
- [116] Hori K, Okada H, Kawahara Y, et al. Lugol-voiding lesions are an important risk factor for a second primary squamous cell carcinoma in patients with esophageal cancer or head and neck cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(5):858-866. DOI: 10.1038/ajg.2010.489.
- [117] Katada C, Muto M, Nakayama M, et al. Risk of superficial squamous cell carcinoma developing in the head and neck region in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(6):1291-1296. DOI: 10.1002/lary.23249.

(收稿日期:2020-09-28)

(本文编辑:唐涌进 周昊)