·指南与共识·

中国食管癌筛查与早诊早治指南（2022，北京）

赫捷[1] 陈万青[1] 李兆申[2] 李霓[1] 任建松[1] 田金徽[3] 田文静[4] 胡付兰[5] 彭绩[6]
中国食管癌筛查与早诊早治指南制定专家组 中国食管癌筛查与早诊早治指南制定工作组
[1]国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院，北京 100021；[2]上海长海医院，上海 200433；[3]兰州大学循证医学中心，兰州 730000；[4]哈尔滨医科大学公共卫生学院，哈尔滨 150081；[5]深圳大学医学部公共卫生学院，深圳 518037；[6]深圳市慢性病防治中心，深圳 518020
赫捷和陈万青对本文有同等贡献
通信作者：赫捷，Email：hejie@cicams.ac.cn

【摘要】 食管癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一，严重威胁我国居民生命健康。食管癌高风险人群接受筛查和早诊早治能够有效降低食管癌的发病率和死亡率。制定符合中国国情的食管癌筛查与早诊早治指南，将促进中国食管癌筛查的同质性和规范性，提高食管癌筛查的效果。中国食管癌筛查与早诊早治指南受国家卫生健康委员会疾病预防控制局的委托与指导，由国家癌症中心发起，联合多学科专家，整合食管癌筛查与早诊早治领域的国内外研究进展，同时考虑中国国情和食管癌筛查的实际经验，根据世界卫生组织推荐的指南制定原则和方法，针对食管癌筛查过程中的筛查人群、技术、流程等给出了基于证据的推荐，旨在保证食管癌筛查与早诊早治效果，为中国的食管癌防控提供科学依据。

【关键词】 食管肿瘤； 筛查； 早诊早治； 指南； 中国
DOI：10.3760/cma.j.cn112152-20220517-00348

China guideline for the screening, early detection and early treatment of esophageal cancer (2022, Beijing)

He Jie[1], Chen Wanqing[1], Li Zhaoshen[2], Li Ni[1], Ren Jiansong[1], Tian Jinhui[3], Tian Wenjing[4], Hu Fulan[5], Peng Ji[6]
Expert Group of China Guideline for the Screening, Early Detection and Early Treatment of Esophageal Cancer; Work Group of China Guideline for the Screening, Early Detection and Early Treatment of Esophageal Cancer
[1]National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; [2]Changhai Hospital, Shanghai 200433, China; [3]Evidence-Based Medicine Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; [4]Public Health College of Harbin Medical University, Harbin 150081, China; [5]School of Public Health, Shenzhen University Health Science Center, Shenzhen 518037, China; [6]Shenzhen Centre for Chronic Disease Control, Shenzhen 518020, China
He Jie and Chen Wanqing contributed equally to this article
Corresponding author: He Jie, Email: hejie@cicams.ac.cn

【Abstract】 Esophageal cancer (EC) is a major digestive tract malignancy in China, which seriously threatens the health of Chinese population. A large number of researches have demonstrated that screening and early detection are effective in reducing the incidence and mortality of EC. The development of the guideline for EC screening and early detection in line with epidemic characteristics of EC in China will greatly promote the homogeneity and standardization, and improve the effect of EC screening. This guideline was commissioned by the Bureau of Disease Control and Prevention of the National Health Commission. The National Cancer Center of China initiated and convened a working group comprising multidisciplinary experts. Following the World Health Organization Handbook for Guideline Development, this guideline combined the

most up-to-date evidence of EC screening, China's national conditions, and practical experience in cancer screening. This guideline provided evidence-based recommendations with respect to the screening population, technology and procedure management, aiming to improve the effect of EC screening and provide scientific evidence for the EC prevention and control in China.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Screening; Early diagnosis and early treatment; Guideline; China

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220517-00348

一、引言

食管癌是威胁我国居民生命健康的主要恶性肿瘤之一。世界卫生组织数据显示,2020 年我国食管癌新发病例为 32.4 万例,死亡病例为 30.1 万例,分别占全球食管癌发病与死亡的 53.70%和 55.35%[1]。食管癌严重威胁我国居民生命健康,如何有效降低食管癌疾病负担也是我国重大公共卫生问题之一。

按照组织类型分类,食管癌主要分为食管鳞状细胞癌和食管腺癌,在我国以食管鳞状细胞癌为主[2]。食管癌早期患者缺乏典型的临床症状和体征,大多数患者就诊时已达肿瘤中晚期,导致我国食管癌患者的总体预后较差。2003—2015 年间,尽管我国食管癌年龄标化 5 年生存率从 20.9%上升到 30.3%,但总体 5 年生存率仍偏低[3]。食管癌患者的生存时间与其临床分期密切相关,早期食管癌患者在接受治疗后 5 年生存率可达 95%[4]。目前已有多项研究表明,针对食管癌高风险人群开展筛查能够有效降低食管癌的发病率和死亡率[5-6]。我国的食管癌筛查始于 20 世纪 70 年代,并于 21 世纪迅速发展。目前,我国已开展包括食管癌筛查在内的多个重大公共卫生项目,均取得了较好的社会效益。

随着针对人群的食管癌筛查项目广泛开展,规范食管癌筛查、早诊早治技术和实施方案对于保证筛查效果至关重要。已有多个学术团体发布了一系列专家共识意见[7-10],但目前我国仍缺乏基于循证医学证据的食管癌筛查和早诊早治指南。因此,国家癌症中心成立中国食管癌筛查与早诊早治指南制定专家组,联合肿瘤学、消化内科学、内镜学、外科学、病理学、临床检验学、流行病学、循证医学、卫生经济学和卫生管理学等多学科专家,基于世界卫生组织推荐的指南制定原则和方法,制定了中国食管癌筛查与早诊早治指南,以期为我国食管癌筛查与早诊早治的规范开展提供参考。

二、指南形成方法

1. 指南发起机构与专家组成员:本指南受国家卫生健康委员会疾病预防控制局的委托与指导,由国家癌症中心发起,联合多学科专家共同制定。指南制定启动时间为 2021 年 8 月 16 日,定稿时间为 2022 年 5 月 15 日。

2. 指南工作组:本指南成立了多学科工作组,主要涵盖了肿瘤学、消化内科学、内镜学、外科学、病理学、临床检验学、流行病学、循证医学、卫生经济学和卫生管理学等学科专家。证据检索与评价由国家癌症中心、兰州大学、哈尔滨医科大学和深圳大学共同完成。所有工作组成员均填写了利益声明表,不存在与本指南直接的利益冲突。

3. 指南使用者与应用的目标人群:本指南适用于各级医疗机构开展食管癌筛查。指南的使用者为各级医疗机构的医务工作者,包括肿瘤科、胸外科、病理科和消化内科等筛查相关学科医师及工作人员。指南推荐意见的应用目标人群为有意向或适宜接受食管癌筛查的受检者。

4. 临床问题的遴选和确定:通过系统检索国内外食管癌筛查领域已发表的指南和系统评价,以及对食管癌筛查领域部分专家的访谈,工作组初步拟定了 8 大类关键问题框架,涵盖 25 个临床问题,以在线问卷的形式对临床问题的重要性进行调研和评分。收集汇总 2 轮共 72 人次(第 1 轮 25 人次、第 2 轮 47 人次)的专家函评反馈,最终遴选出本指南拟解决的 20 个临床问题。

5. 证据的检索:指南制定工作组成立了证据检索与评价小组,针对最终纳入的关键问题,按照人群、干预、对照和结局原则进行检索,具体检索数据库包括 PubMed、Embase.com、Clinicaltrial.gov、Cochrane Library、Web of science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普资讯网和中国生物医学文献数据库。此外,也对食管癌筛查相关综述、系统评价或 Meta 分析和指南的参考文献进行滚雪球检索。证据检索截止日期为 2021 年 11 月 5 日。

6. 证据的评价与分级:证据检索与评价小组对纳入的随机对照试验采用 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.1 标准进行评价[11],对纳入的队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表进行评价[12],对于诊断准确性研究采用 QUADAS-2 进行评价[13],对于病例系列研究采用英国国立临床优化研究所制定的评价工具进行评价[14],对指南等使用开发指南研究和

评估工具Ⅱ进行评价[15]。评价过程由 2 个人独立完成,若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。使用推荐意见分级的评估、制定及评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法对证据质量和推荐意见进行分级[16],见表 1。

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级

项目	内容
证据质量分级	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有较大差别
极低(D)	对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

7. 推荐意见的形成:指南工作组基于证据评价小组提供的国内外证据,同时考虑我国筛查目标人群的偏好和价值观、干预措施的成本和利弊后,初步拟定了食管癌筛查临床问题推荐意见。指南工作组先后 2 次以德尔菲法通过邮件形式发送至相关专家进行意见征询,在对推荐意见进行了进一步修改后,于 2022 年 3 月进行面对面评议,并形成共识。

8. 指南文稿的形成与外审:指南工作组参考国际实践指南报告规范草拟指南文稿[17],内部审议后形成征求意见稿。通过国家癌症中心组织的会议等方式公开征求意见,根据反馈结果完善形成最终稿。

9. 指南的传播、实施与更新:指南发布后,指南工作组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广:(1)在相关学术会议中对指南进行解读;(2)有计划地在中国部分省份组织指南推广专场会议,确保基层的恶性肿瘤筛查工作人员充分了解并正确应用本指南;(3)在学术期刊和书籍出版社公开发表本指南;(4)通过媒体等进行推广。指南工作组将综合临床实践的需求与证据产生的进展,对本指南进行更新。计划在 3 年内对本指南的推荐意见进行更新。

三、关键问题及推荐意见

(一)流行病学问题

临床问题 1:我国食管癌发病率和死亡率

(A)我国食管癌负担严重,是恶性肿瘤死亡的主要原因之一

(B)我国食管癌发病率呈现出性别、年龄和地区差异

(C)我国食管癌死亡率呈现出性别、年龄和地区差异

2020 年我国食管癌新发病例数为 32.4 万例,占全球的 53.70%[1]。国家癌症中心数据显示,2016 年中国食管癌新发病例数为 25.25 万例,占全部恶性肿瘤的 6.21%,其中男性 18.45 万例,女性 6.80 万例。全国食管癌发病率(粗率)为 18.26/10 万,其中男性和女性分别为 26.05/10 万和 10.07/10 万,男性高于女性[18]。食管癌发病率在 40 岁之前处于较低水平,自 40 岁之后快速上升,男女发病率均于 80~84 岁达到高峰[19]。食管癌发病率存在地域差异,2016 年,农村地区食管癌年龄标化发病率(15.0/10 万)高于城市地区(8.2/10 万)[18]。从东、中、西三大经济区域来看,食管癌的发病率也存在着较大差异,2015 年中国东部地区新发食管癌 8.9 万例,发病率为 17.2/10 万;中部地区新发食管癌 9.0 万例,发病率为 19.6/10 万;西部地区新发食管癌 6.7 万例,发病率 16.8/10 万[20]。从 2000 年开始,城市地区和女性人群的粗发病率均呈下降趋势;人群年龄结构标准化后,城市、农村、男性、女性均呈下降趋势[21]。

2020 年我国食管癌死亡病例数为 30.1 万例,占全球的 55.35%[1]。国家癌症中心数据显示,2016 年中国食管癌死亡病例数为 19.39 万例,占全部恶性肿瘤的 8.03%,其中男性 14.23 万例,女性 5.16 万例;全国食管癌死亡率(粗率)为 14.02/10 万,其中男性和女性分别为 20.10/10 万和 7.64/10 万,男性高于女性[18]。食管癌死亡率在 40 岁之前处于较低水平,自 40 岁之后快速上升,男性死亡率在 80~84 岁达到高峰,女性死亡率在 85 岁之后达到高峰[19]。食管癌死亡率存在地域差异,2016 年,农村地区食管癌年龄标化死亡率(11.0/10 万)高于城市地区(6.2/10 万)[18]。从东、中、西三大经济区域来看,食管癌的死亡率也存在着较大差异,2015 年中国东部地区食管癌死亡病例数为 6.9 万例,死亡率为 13.4/10 万;中部地区死亡病例数为 6.8 万例,死亡率为 14.7/10 万;西部地区死亡病例数为 5.1 万例,死亡率为 12.9/10 万[20]。我国食管癌死亡率呈下降趋势[19]。

临床问题 2:我国食管癌患者的生存率

(A) 我国食管癌 5 年相对生存率近年来有所提高

(B) 我国食管癌 5 年相对生存率呈现出地区和性别差异

食管癌预后较差,基于全球 60 个国家或地区的数据显示,食管癌年龄标化的5年生存率仅为10.0%~30.0%[22]。我国基于 17 个肿瘤登记地区的数据显示,2003—2015 年食管癌 5 年合计相对生存率从 20.9%(95% *CI*:20.1%~21.6%)增长至 30.3%(95% *CI*:29.6%~31.0%);2012—2015 年,男性食管癌 5 年生存率(27.7%)低于女性(36.7%);城市地区食管癌 5 年生存率(18.1%)低于农村地区(33.2%)[3],可能与食管癌筛查项目主要在农村地区开展有关(尤其是 2012 年以前)。虽然食管癌预后较差,但食管癌早期患者在接受治疗后 5 年生存率可达 95%,因此,探索高效的筛查与早诊早治策略对于提高食管癌的生存率至关重要[4,23]。

临床问题 3:食管癌发病相关危险因素和保护因素

危险因素

(A) 特定的饮食因素是食管癌的危险因素

(B) 遗传因素是食管癌的危险因素

(C) 饮酒是食管癌的危险因素

(D) 吸烟是食管癌的危险因素

保护因素

某些饮食因素是食管癌的保护因素

1. 目前研究已经明确的主要危险因素

(1) 特定的饮食因素:冉进军等[24]对 2004—2013 年发表的中国人群中饮食因素与食管癌关系的 23 项研究进行 Meta 分析,结果显示,热烫饮食(*OR*=1.93,95% *CI*:1.65~2.22)、腌制饮食(*OR*=1.46,95% *CI*:1.21~1.72)、辛辣饮食(*OR*=1.52,95% *CI*:1.15~1.90)、油炸饮食(*OR*=1.57,95% *CI*:1.23~1.92)、高盐饮食(*OR*=1.55,95% *CI*:1.31~1.79)、霉变饮食(*OR*=1.56,95% *CI*:1.35~1.78)、硬质饮食(*OR*=2.11,95% *CI*:1.17~3.04)、快速进食(*OR*=1.92,95% *CI*:1.62~2.21)和不规律饮食(*OR*=1.78,95% *CI*:1.30~2.26)均会增加食管癌发病风险。汪求真等[25]对 2000—2005 年发表的 21 项中国人群食管癌饮食因素的病例对照研究进行 Meta 分析(累计病例数为 5 759 例,对照病例数为 8 795 例),结果显示,腌制食品、饮食不规律、霉变食品、喜烫食、高盐饮食、进餐速度快和酸菜均会增加食管癌的发病风险,合并 *OR* 分别为 2.79(95% *CI*:1.85~4.20)、2.76(95% *CI*:2.42~3.14)、2.53(95% *CI*:2.16~2.95)、2.51(95% *CI*:1.75~3.60)、2.27(95% *CI*:1.35~3.82)、2.17(95% *CI*:1.61~2.92)和 1.71(95% *CI*:1.16~2.54)。

(2) 遗传因素:食管癌有家族聚集性,一项基于人群的大型病例对照研究显示,食管癌家族史与食管鳞癌发病风险之间存在密切关联,食管鳞癌的发病风险随着受影响的一级亲属数量的增加而增加($P<0.001$),另外,父母双方均患食管癌的个体食管鳞癌发病风险大幅度增加(*OR*=7.96,95% *CI*:1.74~36.32)[26]。目前,全基因组关联研究已经确定了几十个食管癌的遗传易感位点。Song 等[27]对 158 例食管鳞癌患者进行综合基因组分析,最终确定了 8 个突变位点,其中 6 个是已知的肿瘤相关基因,包括 TP53、RB1、CDKN2A、PIK3CA、NOTCH1 和 NFE2L2,另外 2 个是新发现的食管鳞癌相关基因 ADAM29 和 FAM135B。

(3) 饮酒:饮酒人群食管癌的发病风险增高。世界癌症研究基金会和美国癌症研究所发布的《2018 癌症预防和生存报告》共纳入 6 项研究进行 Meta 分析,结果显示,酒精每日摄入量每增加 10 g,食管鳞癌风险增加 25%(*OR*=1.25,95% *CI*:1.12~1.41)[28]。Prabhu 等[29]纳入 18 篇探索食管鳞癌和饮酒关系的研究进行 Meta 分析,其中 8 项研究来源于亚洲人群,8 项研究来源于欧洲人群,结果显示,每周酒精摄入量>200 g 者的食管癌发病风险是不饮酒者的 4.65 倍(*OR*=4.65,95% *CI*:3.61~5.99);在亚洲人群中,每周酒精摄入量>200 g 者的食管癌发病风险是不饮酒者的 5.80 倍(*OR*=5.80,95% *CI*:3.64~9.24);在欧洲人群中,每周酒精摄入量>200 g 者的食管癌发病风险是不饮酒者的 3.87 倍(*OR*=3.87,95% *CI*:2.57~5.82)。

(4) 吸烟:吸烟人群食管癌的发病风险增高。2014 年关于烟草问题的《美国卫生总监报告》对 1964 年以来吸烟与食管癌的研究进行了汇总分析,得出结论:有充分证据证明吸烟与食管癌之间存在因果关系[30]。Wang 等[31]对 1987—2015 年发表的 52 项研究进行 Meta 分析,研究人群来源于北美、欧洲、大洋洲、亚洲及南美洲地区,结果显示,吸烟者和曾经吸烟者食管鳞癌的发病风险分别是不吸烟者的 4.18 倍(*RR*=4.18,95% *CI*:3.42~5.12)和 2.05 倍(*RR*=2.05,95% *CI*:1.71~2.45)。在中国人群中开展的相关研究也支持吸烟是食管癌的危险因素。Chen 等[32]基于 CKB 队列的研究显示,在男性中,吸烟者食管癌的发病风险是不吸烟者的 1.47 倍(*RR*=1.47,95% *CI*:1.24~1.73),但在女性中,吸烟者与不

吸烟者食管癌的发病风险差异无统计学意义（*RR*=1.24，95% *CI*：0.71～2.17）。廖震华等[33]对 1993—2008 年发表的 25 项研究进行 Meta 分析，结果显示，每日吸烟量 1～9 支、10～19 支和≥20 支者食管癌发病风险分别是不吸烟者的 1.36 倍（*OR*=1.36，95% *CI*：1.10～1.68）、1.38 倍（*OR*=1.38，95% *CI*：1.08～1.77）和 3.53 倍（*OR*=3.53，95% *CI*：1.56～7.98）；吸烟年限 20～29 年、30～39 年和≥40 年者食管癌发病风险分别是不吸烟者的 1.78 倍（*OR*=1.78，95% *CI*：1.34～2.37）、1.89 倍（*OR*=1.89，95% *CI*：1.44～2.48）和 2.15 倍（*OR*=2.15，95% *CI*：1.56～2.94）。

2. 目前研究已经明确的保护因素

Sun 等[34]对 15 项研究进行 Meta 分析，研究人群来源于北美、欧洲、亚洲及南美洲地区，结果显示，与最低膳食纤维摄入人群比较，最高膳食纤维摄入人群食管癌的发病风险降低 48%（*OR*=0.52，95% *CI*：0.43～0.64）；每日膳食纤维摄入量每增加 10 g，Barrett 食管和食管癌的风险降低 31%（*OR*=0.69，95% *CI*：0.61～0.79）。一项包含北美、欧洲和亚洲研究人群的 Meta 分析结果显示，与膳食钙摄入最低者比较，膳食钙摄入最高者食管癌的发病风险降低 20%（*OR*=0.80，95% *CI*：0.71～0.91）[35]。Li 等[36]对纳入的 12 项研究进行 Meta 分析，其中 8 项研究来自欧洲人群，3 项研究来自美国人群，1 项研究来自澳大利亚人群，结果显示，食用蔬菜和水果分别可使食管腺癌的发病风险降低 24%（*OR*=0.76，95% *CI*：0.59～0.96）和 27%（*OR*=0.73，95% *CI*：0.55～0.98）。Liu 等[37]对 1988—2012 年发表的 32 项研究进行 Meta 分析，研究人群来源于北美、欧洲、亚洲及南美洲地区，结果显示，相比于蔬菜和水果摄入最低者，蔬菜和水果摄入最高者分别可使食管鳞癌发病风险降低 44%（*OR*=0.56，95% *CI*：0.45～0.69）和 47%（*OR*=0.53，95% *CI*：0.44～0.64）。

（二）筛查和早诊早治结局

临床问题 4：筛查相关食管肿瘤病变病理分型和病理分期

（A）食管癌组织学分型包括鳞状细胞癌（非特殊型）、腺癌（非特殊型）、腺鳞癌、小细胞癌等

（B）根据美国癌症联合会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）TNM 分期系统（第 8 版），食管癌病理分期分为 0 期、Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期和Ⅳ期

食管癌的组织学分型推荐参考《WHO 消化系统肿瘤分类（2019 年版）》[38]，主要包括鳞状细胞癌（非特殊型）、腺癌（非特殊型）、小细胞癌等。

食管癌病理分期系统推荐应用 AJCC 癌症分期手册（第 8 版）[39]。细化定义如下。

1. 原发肿瘤（T）：Tx：原发肿瘤不能评价；T0：没有原发肿瘤的证据；Tis：高级别上皮内瘤变或异型增生；T1a：肿瘤侵及黏膜固有层和黏膜肌层；T1b：肿瘤侵及黏膜下层；T2：肿瘤侵及固有肌层；T3：肿瘤侵及食管纤维膜；T4a：肿瘤侵及胸膜、心包、奇静脉、膈肌或腹膜；T4b：肿瘤侵及其他邻近结构，如主动脉、椎体或气道。

2. 区域淋巴结（N）：Nx：区域淋巴结无法评价；N0：无区域淋巴结转移；N1：1～2 枚区域淋巴结转移；N2：3～6 枚区域淋巴结转移；N3：≥ 7 枚淋巴结转移。

3. 远处转移（M）：M0：无远处转移；M1：有远处转移。

具体 AJCC TNM 分期（第 8 版）定义规则见表 2。

表 2 食管癌 AJCC TNM 分期对应表（第 8 版）

TNM 分期	T 分期	N 分期	M 分期
0	Tis	N0	M0
Ⅰ	T1a～b	N0	M0
ⅡA	T2	N0	M0
ⅡB	T1	N0	M0
	T3	N0	M0
ⅢA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
ⅢB	T2	N2	M0
	T3	N1～2	M0
	T4a	N0～1	M0
ⅣA	T4a	N2	M0
	T4b	任何 N	M0
	任何 T	N3	M0
ⅣB	任何 T	任何 N	M1

注：AJCC：美国癌症联合会

临床问题 5：食管早期癌和癌前病变定义

（A）食管早期癌指病灶局限于黏膜层的食管浸润性癌，无论有无区域淋巴结转移

（B）食管癌前病变包括食管鳞状上皮细胞异型增生和 Barrett 食管异型增生

食管早期癌和癌前病变定义主要参考来源包括《WHO 消化系统肿瘤分类（2019 年版）》、《食管癌诊疗规范（2018 年版）》、《食管癌诊疗指南（2020 年版）》等多部国内外指南及专家共识[38,40-41]。

临床问题 6：食管癌筛查不良结局事件指标

（A）食管癌筛查的危害是指与未筛查比较，个

人或群体在参与筛查过程中产生的任何负面效应

(B)过度诊断是指个体通过参与筛查被诊断为恶性肿瘤,但如果个体未进行筛查,则恶性肿瘤终生不会被发现的情况

(C)间期癌是指在常规筛查间隔之间被诊断出的恶性肿瘤

食管癌筛查不良结局事件主要参考美国国家癌症研究所的医师数据咨询信息库(physician data query, PDQ)中的 PDQ 癌症信息摘要[42-43]。

1. 筛查的危害:筛查的危害是指与未筛查比较,个体或群体在参与筛查过程中产生的任何负面效应。对筛查危害的评估不仅要量化危害的发生频率,还要量化其严重程度。筛查的危害在随机对照试验和筛查项目中可能存在差异。筛查的危害可根据筛查的类型(如生理影响、心理影响、经济压力以及时间或机会成本)和危害产生的环节(如筛查过程、筛查技术本身、监测以及阳性筛查结果的管理)进行分类。筛查过程的危害包括因被邀请参加筛查或等待筛查结果而产生的焦虑以及对自身不良生活方式或寻求健康行为的焦虑。筛查技术本身的危害包括从阴性筛查结果得到的保证可能会导致患者忽视自身出现的症状,从而延迟就医,导致间期癌的延迟诊断和可能的死亡;内镜检查相关的并发症和感染。

2. 过度诊断:过度诊断是指个体通过参加筛查被诊断为恶性肿瘤,但如果个体未进行筛查,则终生不会发现这些恶性肿瘤。部分经过筛查发现的肿瘤并不会继续生长和转移,然而这些肿瘤一经发现,医师就会给予治疗,目前没有明确的证据表明在这种情况下给予治疗会延长患者的生命,并且过度治疗会对患者造成心理上的焦虑和经济上的负担。一项多中心国际研究的结果显示,Barrett 食管重度异型增生的过度诊断率可达 40%[44]。过度诊断会对患者造成较大的心理压力,导致患者高估自己患癌的风险。美国的一项问卷调查表明,筛查发现的 Barrett 食管患者中,约 63%的患者一年内患恶性肿瘤的风险被高估,约 38%的患者一生中患恶性肿瘤的风险被高估[45]。

3. 假阳性:正常个体可能在筛查试验中获得异常结果。假阳性检测结果可能会引起焦虑和后续频繁的检查。

4. 假阴性:由于筛查的手段对于食管癌的检出概率并不能达到 100%,食管癌患者可能在筛查中获得正常结果[46]。这种假阴性结果(错误显示恶性肿瘤患者未患恶性肿瘤)可能导致患者在出现症状的情况下依然推迟治疗。

5. 内镜检查相关的并发症和感染:筛查可能会导致内镜检查相关的罕见但较为严重的并发症,包括穿孔、心肺事件、误吸(食物、水、胃酸或呕吐物进入呼吸道)以及需要住院治疗的严重出血[47-48]。这些筛查相关的并发症发生率估计为 0/10 000~13/10 000次,相关死亡率为 0/10 000~0.8/10 000 次。此外,内镜检查还可能导致感染,相关研究报道有乙肝病毒和幽门螺杆菌感染[49-51],为了减少类似情况的发生,我国已制定了《软式内镜清洗消毒技术规范 WS 507-2016》[52]。

(三)人群风险分类

临床问题 7:食管癌高发区定义

(A)建议以县级行政区为单位界定食管癌高发地区(强推荐,证据分级:中)

(B)食管癌年龄标化发病率>15/10 万的地区为食管癌高发地区,年龄标化发病率>50/10 万的地区为食管癌极高发地区(强推荐,证据分级:中)

本指南对食管癌高发地区的定义主要参考《中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019 年,新乡)》[8]。

国内大部分食管癌筛查专家共识都将食管癌高发地区人群列为筛查对象之一,然而很少对高发地区这一概念进行明确的定义。目前仅有《中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019 年,新乡)》对食管癌高发地区的概念进行了专门的定义,即以县级行政区为单位界定食管癌高发地区,以 2000 年第五次全国人口普查数据各年龄段人口数为标准,年龄标化发病率>15/10 万为高发地区,年龄标化发病率>50/10 万为极高发地区[8]。

临床问题 8:食管癌高风险人群定义

年龄≥45 岁,且符合以下任意一项:

(A)长期居住于食管癌高发地区(强推荐,证据分级:中)

(B)一级亲属中有食管癌疾病史(强推荐,证据分级:中)

(C)患有食管癌前疾病或癌前病变(强推荐,证据分级:中)

(D)有吸烟、饮酒、热烫饮食等生活和饮食习惯(强推荐,证据分级:中)

目前,全球各国发表的食管癌筛查指南或专家共识均建议在高风险人群中进行食管癌筛查,但是各个指南对食管癌高风险人群的判定标准有一定的

差异。目前,国内与国外常用的食管癌筛查指南和专家共识对于高风险人群的定义见表 3 和表 4。除了年龄外,国内外大部分指南和专家共识在定义食管癌高风险人群时均考虑了食管癌家族史。例如中国临床肿瘤学会发布的《食管癌诊疗指南》将符合下列任何一项者定义为食管癌高风险人群:年龄≥40 岁且来自食管肿瘤高发地区;有食管肿瘤家族史;具有食管癌高危因素(吸烟、重度饮酒、头颈部或呼吸道鳞癌、喜食高温及腌制食物、口腔卫生状况不良等)[41]。美国胃肠内镜学会(American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)将满足下列条件的人群定义为食管癌高风险人群:白人男性;年龄>50 岁;患有胃食管反流病 5 年以上;有 Barrett 食管或食管腺癌家族史[53]。

国内外常用的食管癌筛查指南和专家共识在定义高风险人群时,除了年龄和食管癌家族史这 2 个因素外,其他方面有很大的差异。一些国外组织机构,如 ASGE[53]、美国胃肠病协会(American Gastroenterological Association, AGA)[54]、英国胃肠病协会[55]、美国胃肠病学会(American College of Gastroenterology, ACG)[56] 和欧洲胃肠内镜协会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)[57]制定的食管癌筛查指南在定义高风险人群时通常考虑Barrett食管、胃食管反流病、肥胖等

表 3 中国指南和专家共识对食管癌高风险人群定义汇总

制定单位	发表时间(年)	适用人群	高风险人群定义
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[9]	2015	中国人群	年龄在 40 岁以上且符合下列任何一项为食管癌高风险人群:(1)来自食管癌高发区;(2)有上消化道症状;(3)有食管癌家族史;(4)患有食管癌前疾病或癌前病变;(4)有其他食管癌高风险因素(吸烟、重度饮酒、头颈部或呼吸道鳞癌等)
中华医学会消化内镜学分会消化系统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[58]	2016	中国人群	符合下列任何一项为食管癌高风险人群:(1)长期居住于食管癌高发区;(2)一级亲属有食管鳞癌病史;(3)既往有食管病变史(食管上皮内瘤变);(4)本人有恶性肿瘤史;(5)长期吸烟史;(6)长期饮酒史;(7)有不良饮食习惯如进食过快、热烫饮食、高盐饮食、进食腌菜
国家卫生健康委员会[40]	2019	中国人群	(1)年龄在 40 岁及以上;(2)生活在食管癌高发区;(3)直系亲属有食管癌或恶性肿瘤病史;(4)有食管癌前疾病或癌前病变;(5)长期吸烟、饮酒
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,中国医师协会内镜医师分会,中华医学会消化内镜学分会,中华医学会健康管理学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会[8]	2019	中国人群	年龄在 40 岁及以上且符合下列任何一项为食管癌高风险人群:(1)出生或长期居住于食管癌高发地区;(2)一级亲属有食管癌病史;(3)有食管癌前病变或癌前疾病;(4)本人有头颈癌病史;(5)暴露于食管癌危险因素(热烫饮食、饮酒、吸烟、进食过快、室内空气污染或牙齿缺失)
中国临床肿瘤学会指南工作委员会[41]	2020	中国人群	符合下列任何一项为食管癌高风险人群:(1)年龄≥40 岁来自食管肿瘤高发地区;(2)有食管肿瘤家族史;(3)有食管癌高危因素(吸烟、重度饮酒、头颈部或呼吸道鳞癌、喜食高温及腌制食物、口腔卫生状况不良等)

表 4 国外指南和专家共识对食管癌高风险人群定义汇总

制定单位	发表时间(年)	适用人群	高风险人群定义
美国胃肠病协会[54]	2011	美国人群	(1)白人男性;(2)年龄>50 岁;(3)患有胃食管反流病;(4)患有食管裂孔疝;(5)肥胖
美国胃肠内镜学会[67]	2012	美国人群	(1)白人男性;(2)年龄>50 岁;(3)患有胃食管反流病 5 年以上;(4)有 Barrett 食管或食管腺癌家族史
英国胃肠病协会[55]	2014	英国人群	(1)白人男性;(2)年龄>50 岁;(3)肥胖;(4)有慢性胃食管反流病症状 3 年以上;(5)一级亲属有 Barrett 食管或食管腺癌疾病史
美国胃肠病学会[56]	2016	美国人群	(1)男性;(2)有 5 年以上或频繁出现(每周至少 1 次)胃食管反流病的症状;(3)有≥2 个的 Barrett 食管或食管腺癌的危险因素,危险因素包括年龄>50 岁、高加索种族、向心性肥胖(腰围>102 cm 或腰臀比>0.9)、有吸烟史、一级亲属有 Barrett 食管或食管腺癌疾病史
欧洲胃肠内镜学会[57]	2017	欧洲人群	(1)患有胃食管反流病 5 年以上;(2)有多个危险因素(男性、白人种族、年龄>50 岁、一级亲属有 Barrett 食管或食管腺癌疾病史)
美国胃肠内镜学会[53]	2019	美国人群	(1)有 Barrett 食管或食管腺癌家族史;(2)有胃食管反流病且有至少 1 个其他危险因素(年龄>50 岁、男性、白种人群、吸烟、肥胖)

因素。然而国内的专家共识在定义食管癌高风险人群时,通常考虑食管癌前病变、是否来自食管癌高发地区、是否暴露于吸烟、饮酒等食管癌的危险因素[8-9,40,58]。国内外对高风险人群的定义存在分歧的主要原因是,一方面国外食管癌的组织学分型以腺癌为主,而国内食管癌以鳞状细胞癌为主;另一方面,国内与国外食管癌发病的危险因素也不同[59]。考虑到本指南应用于中国人群,因此在制定食管癌高风险人群定义时,主要参考国内指南和专家共识以及食管鳞癌发生相关的研究证据。

本指南在制定食管癌高风险人群推荐意见时,也考虑了国内食管癌发病常见的危险因素。食管癌家族史是食管癌发病较为重要的一个危险因素,我国食管癌发病存在明显的家族聚集现象,这可能与同一家族的患者具有相同的遗传背景有关,有研究者发现多个与食管鳞癌发生有关的易感基因位点,这些位点与环境因素产生交互作用,影响食管鳞癌的发生[60]。食管癌发病存在家族聚集现象的另一个原因,可能是由于同一家族的患者共同暴露于特定的环境因素[61]。癌前病变也是影响食管癌发生的另一个危险因素。食管癌的癌前病变包括食管鳞状上皮异型增生和 Barrett 食管相关异型增生,这两种癌前病变均与食管癌的发生密切相关[38]。一项在河南省林州市进行的队列研究结果显示,在 13.5 年的随访过程中,正常食管鳞状上皮、鳞状上皮轻、中、重度异型增生癌变率分别为 8%、24%、50% 和 74%;与病理诊断正常的个体比较,筛查病理确诊为食管鳞状上皮轻度异型增生(RR = 2.9, 95% CI: 1.6~5.2)、中度异型增生(RR = 9.8, 95% CI: 5.3~18.3)、重度异型增生(RR = 28.3, 95% CI: 15.3~52.3)患者食管癌的发病风险依次升高[62]。另一项在我国林州市、磁县、肥城食管癌高发地区开展的前瞻性队列研究结果显示,在约 8.5 年的随访时间内,正常食管鳞状上皮、食管鳞状上皮轻、中、重度异型增生人群癌变的累积发生率分别为 0.26%、1.4%、4.5% 和 15.46%,并且与正常食管鳞状上皮的个体比较,患有食管鳞状上皮轻度异型增生(HR = 4.55, 95% CI: 2.82~7.34)、中度异型增生(HR = 15.18, 95% CI: 8.98~25.66)、重度异型增生(HR = 55.78, 95% CI: 29.78~104.49)的个体具有更高的食管癌发病风险[63]。这两项研究都在中国食管癌高发地区开展,研究人群为长期居住于食管癌高发区的人群,因此在这两项研究中,当地一般人群的食管癌发病率也高于全国平均发病水平(19.28/10 万)[64]。一些生活习惯和饮食习惯同样能增加食管癌发病风险。一项基于中国人群的前瞻性队列研究显示,饮用热茶是食管癌发病的危险因素,并与吸烟和饮酒存在协同作用[65]。一项在伊朗食管癌高发地区开展的研究显示,吸烟、饮用热茶、摄入水果蔬菜过少和室内空气污染均为食管鳞癌发病的危险因素[66]。

综上所述,本指南在制定食管癌高风险人群推荐意见时考虑了年龄、是否来自食管癌高发区、食管癌家族史、食管癌前病变以及是否存在吸烟、饮酒、热烫饮食等食管癌危险因素。

(四)筛查起止年龄

临床问题 9:食管癌高风险人群筛查的推荐起止年龄

推荐高风险人群食管癌筛查起始年龄为 45 岁,至 75 岁或预期寿命<5 年时终止筛查(强推荐,证据分级:中)

我国食管癌年龄别发病率和死亡率在 45 岁之前处于较低水平,自 45 岁之后迅速上升,发病率于 80~84 岁达到高峰[64]。基于我国 145 个肿瘤登记处的食管癌统计数据显示,45~49 岁、50~54 岁、55~59 岁、60~64 岁、65~69 岁、70~74 岁年龄组的食管癌发病率分别为 12.34/10 万、28.30/10 万、53.96/10 万、88.86/10 万、109.88/10 万和 130.10/10 万,而 35~39 岁和 40~44 岁年龄组的食管癌发病率则分别为 1.41/10 万和 5.01/10 万[68]。因此,本指南建议将 45 岁作为食管癌筛查的起始年龄。

对于食管癌筛查的终止年龄,国内有专家共识建议到 74 岁终止筛查[8-9,58]。虽然我国老年人食管癌发病率仍然较高,75~79 岁、80~84 岁和 85 岁及以上年龄组食管癌发病率分别为 142.29/10 万、143.65/10 万和 125.21/10 万[68],但是目前食管癌筛查手段以内镜为主,这种筛查方式本身有可能会对患者造成创伤,且恶性肿瘤的治疗本身也存在一定不良反应。考虑到老年人的身体状况和预期寿命,75 岁及以上老年人参加食管癌筛查的获益和危害难以权衡,且将食管癌筛查终止年龄延后可能导致更高的成本。因此,本指南推荐 75 岁或预期寿命<5 年者终止筛查。

(五)筛查和早期诊断方法

临床问题 10:食管新型细胞收集器筛查食管癌的有效性

(A)不推荐使用传统球囊拉网细胞学检查进行食管癌早期筛查(弱推荐,证据分级:中)

(B)推荐使用食管新型细胞收集器进行

Barrett 食管筛查(弱推荐,证据分级:中)

(C)推荐使用食管新型细胞收集器进行内镜前食管癌初筛(强推荐,证据分级:中)

2008 年,一项对无症状人群($n=740$)开展筛查的前瞻性评估结果显示,传统机械球囊细胞学检查诊断食管鳞状细胞异形增生或肿瘤的灵敏度为 39%,特异度为 85%;充气球囊拉网细胞学检查诊断食管鳞状细胞异形增生或肿瘤的灵敏度为 46%,特异度为 84%[69]。可见,传统拉网细胞学检查的灵敏度偏低,且缺乏高级别证据的支持。目前,国内多个专家共识均已不推荐将传统机械球囊和充气球囊拉网细胞学作为早期食管癌筛查的手段,具体描述见表 5[8-9,58]。

食管新型细胞收集器是一种新型食管细胞学采样装置,相比传统拉网细胞学采样具有更高的成功率[8]。2018 年发表的系统评价结果显示,新型细胞收集器在 Barrett 食管筛查与检测、食管鳞状上皮异型增生检测、嗜酸性食管炎的检测及食管良性疾病的评估方面都有显著的效果,且患者的接受度普遍较高[70]。2013 年的一项建模分析显示,与不筛查比较,在胃食管反流人群中采用新型细胞收集器筛查可有效降低食管腺癌死亡率[71]。2017 年发表的一项横断面研究显示,新型细胞收集器在食管异常筛查中的准确性高达 94.7%[72]。2019 年,一项系统评价显示,在使用新型细胞收集器过程中,不良事件发生率极低(<1/2 000),与未镇静处理的内镜检查比较,新型细胞收集器接受度更高(中位数为 6.0,四分位间距为 5.0~8.0)且绝大部分患者(90.1%)无吞咽困难[73]。2020 年发表的一项在新西兰开展的调查性研究显示,受访者更愿意选择无创筛查方式,但无创筛查方式的灵敏度和特异度低于传统胃镜筛查[74]。食管新型细胞收集器筛查食管鳞癌及癌前病变的研究起步较晚,但进展迅速。伊朗学者开展的一项研究显示,新型细胞收集器结合 p53 免疫组化诊断食管鳞状上皮异型增生的灵敏度和特异度分别为 100% 和 97%[75]。2021 发表的一项在坦桑尼亚开展的研究显示,细胞海绵取样具有安全性、可接受性和可行性的特点,为创新的病因学和早期检测研究铺平了道路[76]。近期,中国团队改良了食管细胞收集器形状,实现单次平均细胞采集数量超过 600 万个,安全性和患者耐受性良好,并研发了人工智能辅助细胞诊断系统,在社区筛查人群中的灵敏度达 90%,特异度达 93.7%,充分显示了其在我国高发地区人群筛查中的应用前景[77]。2019 年国内专家共识推荐食管新型细胞收集器联合生物标志物检测对 Barrett 食管相关异型增生及早期食管腺癌进行初筛,同时联合生物标志物检测在食管鳞状上皮异型增生及早期鳞癌筛查中开展更多应用[8]。此外,2013 年和 2017 年发表的两项研究均显示,新型食管细胞筛查相较于传统的内镜筛查成本更低,更容易被患者接受[71,78]。

临床问题 11:食管癌的生物标志物筛查

不推荐生物标志物检测用于食管癌筛查(强推荐,证据分级:极低)

已有多种生物标志物被提出可用于辅助诊断食管癌,但它们并不能确认食管癌前病变的诊断或者

表 5 食管癌指南和专家共识关于细胞学检查的推荐意见

国家	发表时间(年)	题目	制定单位	推荐意见
中国	2019	中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019 年,新乡)[8]	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,中国医师协会内镜医师分会,中华医学会消化内镜学分会,中华医学会健康管理学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会	(1)不推荐传统食管拉网细胞学和上消化道钡餐造影用于食管癌筛查(强推荐,证据分级:中);(2)食管新型细胞收集器(Cytosponge)进行细胞学检查联合生物标志物检测可对 Barrett 食管相关异型增生及早期食管腺癌进行有效初筛(弱推荐,证据分级:中);(3)食管新型细胞收集器(Cytosponge)进行细胞学检查联合生物标志物检测在食管鳞状上皮异型增生及早期鳞癌的初筛中具有一定应用前景,但仍缺乏用于我国人群筛查的充分证据(弱推荐,证据分级:低)
中国	2015	中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014 年,北京)[9]	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	不推荐食管拉网细胞学检查及上消化道钡餐造影用于早期食管癌筛查
中国	2016	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)[58]	中华医学会消化内镜学分会消化系统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	不推荐使用上消化道钡餐检查、拉网细胞学检查进行早期食管鳞癌及癌前病变的筛查

预测高危人群食管癌的进展风险[79-81]。现阶段不推荐单个生物标志物或一组生物标志物组合用于食管癌的筛查或诊断,食管癌指南和专家共识关于标志物筛查的推荐意见表 6。

食管鳞状细胞癌患者循环失调的 microRNAs 被认为在食管癌的诊断和预后方面具有较好潜力。一项纳入 35 项研究的 Meta 分析评估了血浆或血清 microRNAs 诊断食管鳞状细胞癌的效能,结果显示,循环 microRNAs 用于诊断食管鳞癌的灵敏度为 0.80(95% *CI*:0.77~0.82),特异度为 0.78(95% *CI*:0.75~0.81),受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积为 0.86(95% *CI*:0.82~0.88)[82]。在食管癌患者血清中发现的与肿瘤相关抗原相关的自身抗体也被提出作为食管癌早期诊断的生物标志物。最常用的抗体检测方法是酶联免疫吸附试验,最常用来评估的自身抗体包括 p53、NY-ESO-1、HSP70、c-Myc、MMP-7 等[83-85]。大多数原始研究仅评估了单一抗体诊断价值,仅有少数研究评估了多种自身抗体组合的诊断价值。对于单一自身抗体,特异度通常非常高(中位特异度为 98.3%),但灵敏度大多相当低(中位灵敏度为 26.7%)。对于某些自身抗体组合,可以在相当高的特异度水平下获得更高的灵敏度,但仍然达不到可以用来筛查的标准。开发扩展和优化的自身抗体标志物组合,在食管癌早期筛查诊断中具有良好前景,但现阶段仍不推荐任何肿瘤相关抗原的自身抗体用于食管癌筛查。其他有报告用于食管癌筛查以及鉴别诊断的生物标志物包括血清蛋白和组织蛋白等[86-89]。然而这些研究提供的证据不充分,无法推荐任何生物标志物来补充或替代内镜检查和组织病理学检查的标准常规做法。

临床问题 12:食管癌筛查人群与筛查间隔

(A)推荐我国食管癌高风险人群每 5 年进行 1 次内镜检查(强推荐,证据分级:中)

(B)推荐低级别上皮内瘤变者每 1~3 年进行 1 次内镜检查(强推荐,证据分级:中)

(C)推荐低级别上皮内瘤变合并内镜下高危因素或病变长径>1 cm 者每年接受 1 次内镜检查,持续 5 年(强推荐,证据分级:中)

(D)推荐无异型增生的 Barrett 食管患者每隔 3~5 年进行 1 次内镜检查(弱推荐,证据分级:低)

(E)推荐低级别上皮内瘤变的 Barrett 食管患者每隔 1~3 年进行 1 次内镜检查(弱推荐,证据分级:低)

2006—2012 年,江苏省扬中市农村一项针对 40~69 岁人群的上消化道内镜筛查队列研究显示,筛查组食管癌病例数为 97 例(n=12 768),发病粗率为 127.52/10 万(95% *CI*:104.51/10 万~155.60/10 万);未筛查组食管癌病例数为 473 例(n=33 257),发病粗率为 209.41/10 万(95% *CI*:191.36/10 万~229.16/10 万);筛查组因食管癌死亡 24 例,死亡粗率为 44.92/10 万(95% *CI*:32.09/10 万~62.86/10 万);未筛查组因食管癌死亡 218 例,死亡粗率为 98.36/10 万(95% *CI*:86.13/10 万~112.32/10 万)[91]。另外,研究显示,与未筛查组比较,筛查组食管癌发生的 *RR* 值为 0.70(95% *CI*:0.56~0.86),筛查组因食管癌死亡的 *RR* 值为 0.47(95% *CI*:0.33~0.67),且差异均有统计学意义(P<0.001)[91]。2006—2015 年,四川省盐亭县以乡镇 66 202 名 40~69 岁人群为筛查对象的上消化道内镜筛查队列研究显示,筛查组(n=22 702)食管癌的发病风险低于对照组(n=33 325;*RR*=0.59,95% *CI*:0.49~0.72),差异有统计学意义(P<0.001)[92]。另外,筛查组因食管癌死亡 50 例,对照组因食管癌死亡 393 例,筛查组食管癌的死亡风险低于对照组(*RR*=0.32,95% *CI*:0.23~0.43),差异有统计学意义(P<0.05)[92]。2006—

表 6　食管癌指南和专家共识关于标志物筛查的推荐意见

国家	发表时间(年)	题目	制定单位	推荐意见
美国	2016	ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus[56]	美国胃肠病学会	目前不建议使用额外的生物标志物对 Barrett 食管患者进行风险分层(强推荐,证据分级:低)
澳大利亚	2015	Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma[90]	澳大利亚癌症委员会	无足够证据表明细胞角蛋白、MUC、G17 和 AG2 用于 Barrett 食管的诊断(证据分级:极低)
美国	2011	American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus[54]	美国胃肠病学协会	反对使用分子生物标志物来确认组织学不典型增生的诊断,或者将其作为 Barrett 食管患者风险分层的方法(推弱强度,证据分级:低)

2012 年,以山西省阳城县 53 541 名农村人群为研究对象的上消化道内镜筛查研究显示,筛查组食管癌病例数为 116 例(n=12 460),发病粗率为 148.93/10 万(95% CI:124.15/10 万~178.65/10 万);未筛查组食管癌病例数为 427 例(n=41 081),发病粗率为 190.32/10 万(95% CI:173.10/10 万~209.25/10 万);筛查组因食管癌死亡 41 例,死亡粗率为 53.10/10 万(95% CI:39.10/10 万~72.12/10 万);未筛查组因食管癌死亡 169 例,死亡粗率为 77.03/10 万(95% CI:66.25/10 万~89.56/10 万)[93]。另外,相较于对照组(66 525 人),筛查组(1 579 人)食管癌发生的 RR 值为 0.61(95% CI:0.50~0.74),食管癌死亡的 RR 值为 0.51(95% CI:0.36~0.69)[93]。2006—2015 年,以山东省肥城县 40~69 岁人群为筛查对象的上消化道内镜筛查队列研究显示,受邀筛查组累计因食管癌死亡 60 例(n=23 470),受邀但未参与筛查组累计因食管癌死亡 157 例(n=33 257),未受邀且未筛查组累计因食管癌死亡 734 例(n=58 106);受邀筛查组与未受邀且未筛查组比较,因食管癌死亡的 RR 值为 0.35(95% CI:0.26~0.45),差异有统计学意义(P<0.001);受邀组(无论是否筛查)与未受邀组比较,因食管癌死亡的 RR 值为 0.70(95% CI:0.60~0.81),差异有统计学意义(P<0.001)[94]。2009—2011 年对河南省 11 035 人进行食管内镜筛查,其中 7 038 人(63.75%)食管无异常,3 775 人(34.21%)确诊为癌前病变,222 人(2.01%)确诊为食管癌;在食管癌确诊患者中,40~44 岁、45~49 岁、50~54 岁、55~59 岁、60~64 岁和 65~69 岁的患者占比分别为 1.4%、6.29%、16.78%、20.98%、27.97% 和 26.57%[95]。另一项在我国河北省磁县农村地区进行的病例对照研究显示,筛查组食管鳞状细胞癌的累积发病率和累积死亡率分别为 1.68%(363/21 653)和 1.44%(312/21 653),对照组食管鳞状细胞癌的累积发病率和累积死亡率分别为 1.94%(460/23 733)和1.74%(412/23 733)[6]。2007—2013 年以河南省安阳市多个村庄 608 402 人为研究对象的食管癌内镜筛查研究也显示,在筛查队列中确诊了 23 例上消化道肿瘤,其中 16 例为食管癌,死亡的 10 例消化道肿瘤中有 5 例为食管癌;与对照组比较,筛查组的标准化发病率和死亡率分别为 0.57(95% CI:0.38~0.86)和 0.47(95% CI:0.25~0.88)[96]。2021 年发表的一项多中心研究显示,在接受筛查的 113 340 人中发现 1 127 例食管癌患者和 372 例因食管癌死亡患者,未接受筛查的 224 677 人中发现 2 896 例食管癌患者和 1485 例因食管癌死亡患者,对照组 299 483 人中发现 6 305 例食管癌患者和 3 317 例因食管癌死亡患者;与对照组比较,筛查组发生食管癌的风险为 0.74(95% CI:0.69~0.79),差异有统计学意义(P<0.001);筛查组因食管癌死亡的风险为 0.40(95% CI:0.36~0.45),差异有统计学意义(P<0.001)[5]。

2012 年发表的一项评估我国高风险地区食管癌内镜筛查策略成本-效益的研究显示,50 岁时进行 1 次内镜筛查的净现值(5 500 万美元)和收益成本比(2.52)最低,我国高风险地区的食管癌筛查具有一定的成本-效益[97]。2018 年一项针对山东省上消化道癌内镜筛查的直接医疗成本分析显示,上消化道癌筛查的直接医疗成本最高为 1 763.20 元/例,最低为 200.53 元/例[98]。一项关于我国高风险地区食管癌内镜筛查的成本估算研究显示,每个食管癌色素内镜筛查的成本为 196 美元,占该县人均生产总值的 3.82%[99]。一项评估风险分层内镜筛查成本效益的研究显示,与未筛查比较,随着食管癌评分阈值的降低,额外获得的质量调整生命年增加;40 岁时接受内镜筛查每 10 万人可额外获得 49~172 个质量调整生命年,65 岁时接受筛查每 10 万人可额外获得 329~1 147 个质量调整生命年;在人均 GDP 支付意愿阈值之下(10 276 美元/质量调整生命年),评分阈值为 8 或 9 的风险分层内镜筛查在 55 岁以下人群中最具成本效益,而常规内镜筛查在 55 岁以上人群中最具成本效益[100]。可见,在我国的食管癌高风险地区进行食管癌内镜筛查具有成本效益,但目前仍缺少基于中国人群的大样本多中心筛查间隔研究。根据现有证据,推荐我国食管癌高发地区人群和高风险人群每 5 年进行 1 次内镜检查。

自 2005 年起,对河南省林州市 76 例鳞状上皮低级别上皮内瘤变患者随访 13.5 年,结果显示,18 例进展为食管癌,占总数的 23.7%[62]。2009 年报告的一项研究对中国歙县 425 人进行持续食管内镜监测,结果显示,首次内镜检查正常的 308 人在 2 年后有 32 例(7.5%)发生了病变;117 例首次内镜检查有病变的患者中,25 例在 1 年半内(5.9%)病情发生了进展,15 例(3.5%)在 1 年内无任何变化,36 例(8.5%)在近 2 年的时间发生了好转[101]。2018 年发表的一项四川大学华西医院的调查研究显示,食管黏膜低级别上皮内瘤变多见于老年人,男女比约为 2.5∶1;对 201 处食管黏膜低级别上皮内瘤变的随访发现,58.2% 的病变能达到病理逆转,28.9% 无

变化,12.9%进展为高级别上皮内瘤变或癌(原病变长径>1 cm 者占 73.1%)[102]。2015 年美国 Barrett 食管诊疗临床指南中表明,非典型增生的 Barrett 食管在接受药物治疗后的 3~6 个月内应接受内镜复查,而无不典型增生的 Barrett 食管应 3~5 年接受 1 次内镜检查[56]。2019 年美国内镜协会制定的 Barrett 食管筛查与监测指南推荐要对不典型增生的 Barrett 食管进行内镜监测[53]。2019 年我国发布的《上消化道癌人群筛查及早诊早治技术方案》中推荐有低级别上皮内瘤变的患者应每 3~5 年进行 1 次内镜随访;2020 年我国发布的《下咽与食管多原发癌筛查诊治中国专家共识》指出,下咽癌治疗人群为食管癌高风险人群,推荐在治疗后第 3、6 个月及此后每 6 个月进行 1 次食管内镜检查,并至少坚持 5 年[10]。

2015 年 AGA 研讨会的国际共识建议,如果对已知患有 Barrett 食管的患者进行系统性监测活检,但未显示异型增生的证据,应建议在 3~5 年内进行随访监测内镜检查[103]。2006 年 ASGE 指南推荐,对于已确定的任意长度且无异型增生的 Barrett 食管确诊患者,在 1 年内连续检查 2 次后,可接受的间隔为每 3 年进行 1 次额外的检查[104]。2016 年 ACG 对 Barrett 食管的诊断和管理的临床指南也推荐,对于无异型增生的 Barrett 食管患者,应每隔 3~5 年进行 1 次内镜检查[56]。2021 年的一项成本-效益分析显示,非成形性 Barrett 食管的最佳内镜监测间隔在男性中可能为 3 年,在女性中为 5 年[105]。

《中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014 年,北京)》推荐,轻度异型增生者每 3 年 1 次内镜随访,中度异型增生者每 1 年 1 次内镜随访[9]。《中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019 年,新乡)》推荐,对筛查发现的低级别上皮内瘤变(轻、中度异型增生),病变长径>1 cm 或合并多重食管癌危险因素者建议每 1 年进行 1 次内镜随访,其余患者可每 2~3 年进行 1 次内镜随访[8]。国内外食管癌指南和专家共识关于随访的推荐意见具体见表 7。

综上,本指南推荐食管癌高风险人群每 5 年进行 1 次内镜检查,低级别上皮内瘤变者每 1~3 年进行 1 次内镜检查;低级别上皮内瘤变合并内镜下高危因素或病变长径>1 cm 者每年接受 1 次内镜检查并持续 5 年;无异型增生的 Barrett 食管患者,每隔 3~5年进行 1 次内镜检查;低级别上皮内瘤变的 Barrett 食管患者,每隔 1~3 年进行 1 次内镜检查。

临床问题 13:食管内镜种类的选择

(A)推荐 Lugol 氏液染色内镜或窄带成像(narrow band imaging, NBI)内镜作为食管癌筛查的首选,条件不足者可选择普通白光内镜,有条件者可联合使用放大内镜(强推荐,证据分级:中)

(B)推荐有条件的医院尝试使用人工智能显微内镜(弱推荐,证据分级:低)

(C)推荐不能耐受常规通道内镜者尝试经鼻内镜(弱推荐,证据分级:低)

近年来,科技不断进步,又出现了多种内镜检查方式,可根据实际情况进行选择,表 8 详细描述了国内外食管癌指南和专家共识有关食管内镜选择的推荐意见。

2011—2014 年,有学者在山东聊城地区基于 6 000人的一项食管癌筛查对比研究显示,在白光内镜组(n=3 000)检出 32 例上消化道癌,在 i-scan 内镜组(n=3 000)检出 51 例上消化道癌,检出率差异有统计学意义(P<0.05);白光内镜组的早诊率(6.67%)与 i-scan 内镜组(12.00%)比较,差异有统计学意义(P<0.05);白光内镜组和 i-scan 内镜组的检出灵敏度分别为 78.13%和 82.35%,检出特异度分别为 98.03%和 98.52%,差异无统计学意义[107]。另有学者在 2012—2015 年进行的一项比较白光内镜和 NBI 放大内镜在 Barrett 食管随访监测中应用价值的研究显示,白光内镜组平均每例患者取活检数量(5.3 块)明显多于 NBI 放大内镜组(3.1 块),差异有统计学意义(P<0.05);普通内镜的上皮内瘤变检出率(21.6%)低于 NBI 放大内镜组(31.8%),差异有统计学意义(P<0.05);普通内镜的上皮内瘤变诊断准确率(58.6%)低于 NBI 放大内镜组(93.1%),差异有统计学意义(P<0.05)[108]。研究人员对 203 例食管癌高风险个体进行碘染色内镜检查发现 25 例食管病变(食管炎 19 例,低级别上皮内瘤变 2 例,高级别上皮内瘤变 4 例),染色前表现为黏膜发红与粗糙者(n=4)碘染色后有 1 例能正常染色,1 例淡染,2 例表现为不染色;染色前 2 例表现为黏膜发红与凹陷不规则者均表现为碘不染色;黏膜发红与粗糙的 3 例患者中有 1 例病理诊断为低级别上皮内瘤变,2 例诊断为高级别上皮内瘤变;黏膜发红与凹陷不规则的 2 例患者均病理诊断为高级别上皮内瘤变[109]。120 例普通白光内镜检查后疑似食管病变患者进一步行 NBI 放大内镜检查显示,术后病理诊断为低级别上皮内瘤变的患者(n=16) NBI 放大内镜的诊断符合率为62.50%,术后病理诊断为高级别

表 7 食管癌南和专家共识关于随访的推荐意见

国家	发表时间(年)	题目	制定单位	推荐意见
中国	2020	下咽与食管多原发癌筛查诊治中国专家共识[10]	中国抗癌协会食管癌专业委员会,中国下咽与食管癌协同诊疗工作组	(1)下咽癌治疗后的患者,视为食管癌高风险人群,推荐于治疗后第 3 和 6 个月及此后每 6 个月接受上消化道内镜检查,至少 5 年(ⅡB 类推荐);(2)下咽癌或食管癌患者,如筛查发现低级别上皮内瘤变(轻、中度异型增生),建议每 6 个月通过内镜随访是否发生多原发食管癌或下咽癌(ⅡB 类推荐),如筛查发现高级别上皮内瘤变(重度异型增生)、早期癌和进展癌,应根据相应指南进行标准治疗
中国	2020	2020 年中国胃食管反流病专家共识[106]	中华医学会消化病学分会	建议具有反流症状的初诊患者进行内镜检查(强推荐,证据分级:高)
中国	2019	中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019 年,新乡)[8]	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,中国医师协会内镜医师分会,中华医学会消化内镜学分会,中华医学会健康管理学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会	(1)对于食管癌极高发地区,对于筛查目标人群推荐每 5 年 1 次内镜普查;对于其他地区,推荐对目标人群进行食管癌风险分层初筛,对高风险个体每 5 年进行 1 次内镜筛查(推荐强度:强,证据质量:中等);(2)对筛查发现的低级别上皮内瘤变(轻、中度异型增生),病变长径>1 cm 或合并多重食管癌危险因素者建议每 1 年进行 1 次内镜随访,其余患者可 2~3 年进行 1 次内镜随访(强推荐,证据分级:低)
美国	2019	ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus[53]	美国胃肠内镜学会	推荐对不典型增生的 Barrett 食管进行内镜监测(有条件推荐,证据分级:低)
美国	2016	ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus[56]	美国胃肠病学会	对于无发育不良的 Barrett 食管,内镜检查应 3~5 年进行 1 次(强推荐,证据分级:中)
美国	2015	Quality Indicators for the Management of Barrett's Esophagus, Dysplasia, and Esophageal Adenocarcinoma: International Consensus Recommendations from the American Gastroenterological Association Symposium[103]	美国胃肠病协会	如果对已知患有 Barrett 食管的患者进行系统监测活检,未显示异型增生的证据,应建议不早于 3~5 年进行随访监测内镜检查(弱推荐,证据分级:低)
中国	2015	中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014 年,北京)[9]	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	轻度异型增生者每 3 年 1 次内镜随访,中度异型增生者每年 1 次内镜随访
美国	2006	ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract[104]	美国胃肠内镜学会	对无异常增生患者进行监测的成本效益存在争议。如果患者已通过内镜或组织学金标准完成疾病诊断,则可通过监测内镜检查用于对接受治疗患者的后续随访;对于确诊为任何长度的 Barrett 食管且无异型增生的患者,在 1 年内连续 2 次检查后,可接受的额外监测间隔为每 3 年 1 次

上皮内瘤变的患者($n=27$)NBI 放大内镜的诊断符合率为 81.48%,术后病理诊断为早期食管癌的患者($n=77$)NBI 放大内镜的诊断符合率为 100.00%,且对 3 种不同类型病变的诊断符合率差异有统计学意义[110]。研究者在 2016—2018 年间对宿迁市 500 例患者的内镜检查研究发现,普通白光内镜诊断早期食管癌的灵敏度、特异度和准确度分别为49.32%、97.42%和 90.40%,NBI 放大内镜诊断早期食管癌的灵敏度、特异度和准确度分别为 79.45%、97.89%和 95.20%,NBI 放大内镜联合 Lugol 氏液染色诊断早期食管癌的灵敏度、特异度和准确度分别为 95.89%、99.30%和 98.80%,两两比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)[111]。43 例早期食管癌的碘染色与 NBI 筛查结果显示,碘染粉色征诊断早期食管癌的诊断准确率、灵敏度和特异度分别为 87.23%、91.67%和 82.61%,NBI 背景着色征诊断早期食管癌的诊断准确率、灵敏度和特异度分别为 89.36%、87.50%和 91.30%,二者诊断准确度的差异无统计学意义($P>0.05$)[112]。广东省阳江市人群的一项比较研究(NBI内镜和普通内镜组)显示,NBI内镜的消化道

表 8　食管癌指南和专家共识有关食管癌筛查内镜选择的推荐意见

国家	发表时间(年)	题目	制定单位	推荐意见
中国	2019	中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019年,新乡)[8]	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,中国医师协会内镜医师分会,中华医学会消化内镜学分会,中华医学会健康管理学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会	(1)推荐上消化道白光内镜检查联合 1.2%~1.5% Lugol 氏液染色内镜(Lugol chromoendoscopy, LCE)或 NBI 为食管癌内镜筛查首选方法,有条件者可联合使用放大内镜。LCE 检查完成后喷洒 3.2%~3.8% 硫代硫酸钠溶液对 Lugol 氏液进行中和、清洗可降低碘液引起的刺激症状,亦推荐应用食管黏膜染色组合套装(强推荐,证据分级:高);(2)对于不能耐受普通上消化道内镜检查者,超细经鼻内镜联合 LCE 或 NBI 可作为筛查备选方案(弱推荐,证据分级:低)
中国	2017	中国巴雷特食管及其早期腺癌筛查与诊治共识(2017年,万宁)[126]	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	(1)推荐对于可疑 Barrett 食管和食管腺癌宜采用靛胭脂或冰醋酸(浓度 1.5%~2.0%)喷洒染色,使病变暴露,从而进行靶向活检,提高诊断率;(2)NBI、智能电子分光技术、i-scan 等电子染色内镜技术可以清楚地区别鳞状上皮、贲门处柱状上皮结构以及小肠型化生上皮的绒毛结构,故可以行靶向活检以提高 Barrett 食管及高级别异型增生(高级别上皮内瘤变)和早期癌变的检出率
中国	2016	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)[58]	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	(1)推荐对于可疑的早期食管鳞癌及癌前病变采用碘染色借助"粉色征或银色征"行进一步诊断和靶向活检;(2)推荐对于早期食管鳞癌及癌前病变的电子染色内镜及放大内镜下观察采用早期食管鳞癌放大内镜日本食管学会分型,结合病变区域背景着色情况进行病变的诊断,并以此初步判定病变的范围及浸润深度
中国	2015	中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年,北京)[9]	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	内镜技术:普通白光内镜、色素内镜(碘染色、甲苯胺蓝染色和联合染色)、电子染色内镜(NBI 技术、智能电子分光技术)、放大内镜、共聚焦显微镜内镜和自发荧光内镜
美国	2019	ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus[53]	美国胃肠内镜学会	(1)正接受监测的 Barrett 食管,建议使用普通白光内镜与活检,而无需常规使用共聚焦激光内镜(有条件推荐,证据分级:低);(2)伴有不典型增生或早期食管癌的 Barrett 食管,不推荐常规使用超声内镜来区分黏膜和黏膜下病变(强推荐,证据分级:中);(3)无足够证据来推荐或反对常规使用体积激光纤维内镜来监测 Barrett 食管
美国	2016	ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus[56]	美国胃肠病学会	(1)非镇静经鼻内镜可作为常规内镜筛查 Barrett 食管的一种替代方法(强推荐,证据分级:低);(2)推荐采用高清/高分辨率白光内镜检查进行监测(强烈推荐,证据水平低);(3)不建议常规使用除电子色素内镜外的先进成像技术进行内镜监测(有条件推荐,证据分级:低)
澳大利亚	2015	Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma[90]	澳大利亚癌症委员会	无足够证据推荐 TFF3 非内镜胶囊海绵装置用于 Barrett 食管的筛查(证据分级:低)

注:LCE:Lugol 氏液染色内镜;NBI:窄带成像

早癌及癌前病变检出率为 98.0%,高于普通内镜组(78.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)[113]。有学者在 2018 年通过病理活检验证发现,Lugol 氏液染色内镜检测轻度、中度、重度食管异型增生及食管癌的灵敏度分别为 45.9%、55.3%、87.0% 和 97.7%[114]。法国学者比较 NBI 和 Lugol 氏液染色内镜,以 334 例食管鳞癌患者为研究对象,发现 Lugol 氏液染色内镜的灵敏度、特异度、阳性似然比和阴性似然比分别为 100.0%、66.0%、21.2% 和 100.0%;NBI 内镜的灵敏度和特异度分别为 100% 和 79.9%,NBI 内镜的特异度高于 Lugol 氏液染色内镜,差异有统计学意义($P=0.002$)[115]。可见,Lugol 氏液染色内镜和 NBI 内镜是食管癌筛查的首选,条件受限者可以选择普通内镜或碘染色,条件允许者可以选择 NBI 放大内镜。因此,本指南推荐 Lugol 氏液染色内镜或 NBI 内镜作为食管癌筛查的首选,条件不足者可选择普通白光内镜联合碘染色,有条件者可联合放大内镜。

2015 年研究者开发出一种高分辨显微内镜通过定量图像分析提高内镜下食管鳞癌筛查的准确性,通过对中美 3 家医院 177 例 375 处经标准内镜确诊的食管鳞状上皮内瘤变的图像分析,结果显示,训练集的灵敏度和特异度分别为 93%和 92%,测试集的灵敏度和特异度分别为 87%和 97%,独立验证集的灵敏度和特异度分别为 84%和 95%[116]。一种新型、低成本、高分辨率显微内镜作为 Lugol 氏液染色内镜辅助设备的诊断准确性研究显示,单独 Lugol 氏液染色内镜与高分辨率显微内镜作联合 Lugol 氏液染色内镜的灵敏度分别为 91%和 96%(P=0.083 2),特异度分别为 48%和 88%(P<0.001),整体精确度分别为 57%和 90%,差异有统计学意义[117]。有学者对一种新的完全自动化、实时图像分析和平板界面的高分辨显微内镜通过测试发现,该分析系统的灵敏度和特异度分别为 95%和 91%,而第一代高分辨显微内镜的灵敏度和特异度分别为 84%和 95%[118]。2018 年,有学者开发出一种计算机辅助的容积激光内镜,通过测试发现借助于临床模型的开发该检测方法可以提高早期食管癌的分类精确度,且有望超过人类专家[119]。有研究者在 2018 年报告了一种新型多光谱散射内镜,该系统可以通过分析从上皮细胞散射的光来检测和识别不可见的异常发育情况,且通过光纤探头可以快速扫描整个食管内膜;测试显示其对食管疾病诊断的准确度达 96.49%(55/57),活检验证显示其对单个部位的诊断准确度也达 90%以上[120]。有研究显示,计算机辅助-NBI 内镜用于食管鳞癌筛查的灵敏度、特异度和准确性分别为 91.0%、96.7%和 94.3%,计算机辅助-白光内镜用于食管鳞癌筛查的灵敏度、特异度、准确性分别为 98.5%、83.1%和 89.5%;计算机辅助-NBI 内镜用于食管鳞癌筛查的准确度和特异度高于计算机辅助-白光内镜,差异有统计学意义(P<0.01)[121]。可见,计算机辅助系统高分辨显微内镜、多光谱散射内镜和新型激光内镜等可能具有更高的诊断准确性和特异度,但需要更多的证据支持,且需要有条件的医院才能开展。因此,本指南推荐有条件的医院可以尝试使用人工智能显微内镜。

有研究显示,在食管癌筛查中更多的患者愿意选择经鼻内镜而非传统内镜,其理由为经鼻内镜更为舒适[122]。在美国和英国进行的一项多中心前瞻性队列研究显示,在 200 例食管疾病患者中,54.2%的患者更愿接受经鼻内镜,高于常规内镜的 16.7%,差异有统计学意义(P<0.001);经鼻内镜患者与常规内镜患者的疼痛视觉模拟评分分别为 7.2 和 6.4 分,差异有统计学意义(P=0.000 4)[123]。2016 年发表的 ACG Barrett 食管诊疗指南中提出,经鼻内镜可作为常规内镜筛查 Barrett 食管的一种替代方法[56],但证据级别较低。可见,经鼻内镜有望替代常规内镜成为一种主流选择,但需要更多的证据支持。因此,本指南推荐不能耐受常规通道内镜者可尝试经鼻内镜。

一项纳入 9 项研究、覆盖 626 名无症状人群的 Meta 分析显示,磁控胶囊内镜灵敏度为 0.94(95% CI:0.90~0.97),特异度为 0.73(95% CI:0.51~0.89),阳性似然比为 3.1(95% CI:1.65~5.38),阴性似然比为 0.09(95% CI:0.04~0.21),与传统胃镜比较,差异无统计学意义[124]。一项纳入 7 项研究涉及 916 例患者和 745 处胃部病变的 Meta 分析显示,胶囊内镜平均检查时间为(21.92±8.87)min,磁控胶囊内镜检查的灵敏度为 87%(95% CI:84.0~89.0),识别胃溃疡的灵敏度为 82%(95% CI:71.0~89.0),识别胃息肉的灵敏度为 82%(95% CI:76.0~87.0),识别胃糜烂的灵敏度为 95%(95% CI:86.0~98.0)[125]。但目前国内人群磁控内镜的可接受度及经济成本仍缺乏高级别的证据,因此本指南暂不推荐选择磁控内镜进行食管癌筛查。

临床问题 14:食管内镜检查操作过程

(A)建议食管内镜下对全部食管黏膜进行系统的观察,并需要有充分与合理的检查时间(强推荐,证据分级:低)

(B)内镜检查时间至少持续 7 min,观察食管时间不少于 3 min(弱推荐,证据分级:中)

(C)推荐使用黏液祛除剂和祛泡剂来提高食管内镜下黏膜的可见度,并要求患者内镜筛查前应禁食 6 h 以上、禁水 2 h 以上(强推荐,证据分级:极低)

一般认为内镜检查时间越长则病变的检出率越高,但延长内镜检查时长对镇静要求更高且严重降低患者的耐受性[127-128]。一项基于日本人群探索内镜筛查时间的研究显示,平均内镜检查时间为 4.4 min 组、6.1 min 组和 7.8 min 组内镜医师检出肿瘤病灶的概率分别为 0.57%、0.97%和 0.94%;与检查时长<5 min 组比较,5~7 min 组和>7 min 组肿瘤病灶检出率比值比(OR)分别为 1.90(95% CI:1.06~3.40)和 1.89(95% CI:0.98~3.64)[129]。2017 年基于韩国人群的一项回顾性研究得出同样的结论,8 名医师的平均检查时长为 2.38 min、6 名医师的平均检查时长为 3.25 min,与内镜检查短时间组比较,

长时间组的内镜医师更有可能检查出上消化道癌（OR=1.52，95% CI：1.17～1.97）[130]。可见，系统的检查并保证足够的时长对食管癌内镜筛查非常重要。因此，本指南建议食管内镜对全部食管黏膜进行系统的观察，并需要有充分与合理的检查时间。

检查时间是诊断性内镜检查中最主观的操作员因素之一。理想情况下，内镜检查时间越长，内镜检查期间高危病变的检出率越高。然而，在临床实践中，时间有限且延长内镜检查过程会降低患者的耐受性，并将对内镜检查中心产生重大的资源影响。一项回顾性队列研究结果表明，平均内镜检查时间超过 7 min 的内镜医师发现高危病变和肿瘤性病变的可能性是进行较短检查时间的内镜医生的 2.50 倍（OR=2.50，95% CI：1.52～4.12）和3.42倍（OR=3.42，95% CI：1.25～10.38）[131]。日本的一项回顾性队列研究表明，中速（5～7 min）和慢速（>7 min）的食管胃十二指肠内镜医师发现肿瘤性病变是快速（<5 min）内镜医师的 2 倍左右（OR 值分别为 1.90（95% CI：1.06～3.40）和 1.89 倍（95% CI：0.98～3.64）[129]。一项多中心前瞻性队列研究显示，随着检查时间的增加，内镜下发现可疑病变的比例增加（≤2 min，30%；3～4 min，35.5%；5～6 min，82.1%；≥7 min，84.6%；P<0.001）；黏膜高级别异型增生（high-grade dysplasia，HGD）或早期腺癌的比例也增加（≤2 min，15%；3～4 min，32.3%；5～6 min，46.4%；≥7 min，69.2%；P=0.001），延长内镜检查时间可提高 HGD 和腺癌的检出率[127]。因此，参考欧洲胃肠内镜检查指南[132]和亚洲对上消化道肿瘤诊断标准的共识[133]，本指南推荐内镜检查时间至少为 7 min。

一项纳入 10 项原始研究（n=1 541）的 Meta 分析结果显示，与未使用二甲基硅油比较，使用二甲基硅油可改善内镜下的可见度（加权均数差为-4.3，95% CI：-4.94～-3.67）[134]。《中国早期早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见》指出，接受食管筛查者应禁食 6 h 以上、禁水 2 h 以上，且认为在检查前 10～20 min 给予黏液祛除剂及祛泡剂口服可有利于改善视野，检查前 5 min 在麻醉医师的配合下给予镇静或麻醉可提高内镜的接受度[9]。一项研究评估了上消化道内镜筛查预用药能否提高早期癌和癌前病变的检出率和黏膜可见度，结果显示，预用药虽不能提高病变检出率，但可显著提高消化道的黏膜可见性[135]。《中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见（2019 年，新乡）》推荐，内镜筛查前应完善检查前准备，禁食>6 h，禁水>2 h，可应用黏液祛除剂和祛泡剂口服改善内镜观察视野[8]。食管癌指南和专家共识关于筛查前准备的推荐意见详见表 9。因此，本指南推荐使用黏液祛除剂和祛泡剂来提高食管内镜下黏膜的可见度，并要求患者内镜筛查前应禁食 6 h 以上、禁水 2 h 以上。

临床问题 15：正电子发射计算机断层扫描（positron emission tomography/computed tomography，PET-CT）筛查食管癌的有效性

（A）不推荐使用^{18}氟-2-脱氧葡萄糖（^{18}F-fluorodeoxy glucose，^{18}F-FDG）PET-CT 检查进行食管癌早期筛查（弱推荐，证据分级：中）

（B）不推荐使用 PET-CT 检查进行食管癌早期筛查（弱推荐，证据分级：低）

一项 2017 年的回顾性研究对 8 468 名研究对象进行^{18}F-FDG PET，结果显示，^{18}F-FDG PET 筛查食管癌的灵敏度为 3.6%（95% CI：0.1%～18.3%），特异度为 99.7%（95% CI：99.6%～99.7%），阳性预测值为2.0%（95% CI：0.0%～10.4%），阴性预测值为 99.8%（95% CI：99.7%～99.9%），筛选灵敏度较低[136]。

目前，尚无指南或专家共识推荐使用 PET-CT 进行食管癌筛查。《中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见（2014 年，北京）》指出，PET-CT 在检测食管癌远处转移方面具有明显优势，但对早期食管癌的诊断价值有限[9]。2017 年相关专家共识提出 PET-CT 可用来判断食管癌 N 分期，但其灵敏度和特异度较低[126]。食管癌指南和专家共识关于食管癌筛查中 PET-CT 选择的推荐意见详见表 10。

综上，目前使用 PET-CT 筛查食管癌证据单一且缺乏高级别的证据，另尚无经济成本评估的研究发表。结合国内实际情况，本指南不推荐 PET-CT 用于食管癌筛查。

（六）针对不同筛查结果的治疗与管理

临床问题 16：食管癌早期治疗方法

（A）推荐早期食管癌内镜治疗前通过内镜检查评估病变范围、分期以及浸润深度（强推荐，证据分级：中）

（B）对于符合内镜下切除的绝对和相对适应证的早期食管癌患者，推荐进行内镜下切除，首选内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection，ESD）；病变长径≤10 mm 时，如果能保证整块切除，也可以考虑内镜下黏膜切除术（endoscopic mucosal resection，EMR）治疗（强推荐，证据分级：高）

表 9 食管癌筛查专家共识关于食管癌筛查前准备的推荐意见

国家	发表时间(年)	题目	制定单位	推荐意见
中国	2019	中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019 年,新乡)[8]	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,中国医师协会内镜医师分会,中华医学会消化内镜学分会,中华医学会健康管理学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会	内镜筛查前应完善检查前准备:禁食>6 h,禁水>2 h,可应用黏液祛除剂(如链酶蛋白酶)和祛泡剂(如西甲硅油)口服改善内镜观察视野(强推荐,证据分级:低)
中国	2015	中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014 年,北京)[9]	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	(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 min 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

表 10 食管癌指南和专家共识关于食管癌筛查中 PET-CT 选择的推荐意见

国家	发表时间(年)	题目	制定单位	推荐意见
中国	2017	中国巴雷特食管及其早期腺癌筛查与诊治共识(2017 年,万宁)[126]	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	CT、PET-CT 可用来判断食管癌 N 分期,但其灵敏度及特异度较低
中国	2016	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)[58]	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	建议在内镜超声检查前予以 CT 或 PET-CT 检查,评估是否需要行内镜超声引导下细针穿刺吸取活检术来判断淋巴结转移情况

注:PET-CT:正电子发射计算机断层扫描

(C)对采用 EMR 切除后的早期食管腺癌患者,推荐在 EMR 切除后进行消融治疗,提高治愈率、降低食管狭窄与穿孔的发生率(弱推荐,证据分级:高)

(D)内镜下射频消融术(radio frequency ablation, RFA)可用于治疗局限于黏膜固有层以内的食管鳞癌。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内镜下 RFA(弱推荐,证据分级:中)

(E)对于病变浸润深度达到黏膜下层(>200 μm)的 T1b 期食管癌患者,有淋巴结或血管侵犯,肿瘤低分化(≥G3),应行食管切除术,拒绝手术或手术不耐受者可行同步放化疗(强推荐,证据分级:中)

食管腺癌和鳞癌均可行内镜下切除。在进行内镜治疗前,对食管癌患者进行广泛而准确的分期诊断是至关重要的。肿瘤浸润深度、肿瘤边缘的识别和淋巴结转移的评估是决定内镜治疗的可行性和选择治疗方式的关键。多种内镜检查技术如染色内镜、NBI、共聚焦内镜、光谱学、放大内镜、超声内镜和其他先进的内镜成像技术可以检测食管癌的范围和深度。

Lugol 氏液染色内镜是识别早期食管癌病变的最有效的染色内镜,Lugol 氏液染色内镜在区分高级别上皮内瘤变和早期食管鳞癌与低级别上皮内瘤变和非癌性病变方面的准确率为 73.8%~93.4%[137-138]。因此,推荐采用 Lugol 氏液染色内镜在内镜切除前评估早期食管癌的边界。图像增强内镜检查是一个快速的过程,与 Lugol 氏液染色内镜检查不同,它不会引起食管癌病变周围的炎症[139]。在一项包含 90 例高级别上皮内瘤变和早期食管癌患者的研究中,NBI 图像增强内镜的准确率(92%)明显高于白光内镜(67.8%,$P<0.05$),与 Lugol 氏液染色内镜(93.4%,$P>0.05$)相似[140]。因此,推荐采用 Lugol 氏液染色内镜或图像增强内镜在内镜切除前确定早期食管癌的边界。对于早期食管癌,超声内镜可以准确判断原

发灶的浸润程度(T 期)和有无淋巴结转移(N 期)。多项系统评价和 Meta 分析结果表明,超声内镜鉴别早期食管癌黏膜浸润和黏膜下浸润的 ROC 曲线下面积为 0.93~0.98[141-142]。因此,推荐采用超声内镜在内镜治疗前评估早期食管癌的分期。尽管有研究显示,NBI 放大内镜对于食管癌浸润程度的判断(65.3%)并不优于传统内镜(71.4%,P=0.375)[143]。然而,一项大规模回顾性研究显示,NBI 放大内镜对早期食管癌上皮/固有层浸润的阳性预测值为 93%,对黏膜下肌层/浅层浸润的阳性预测值为 65%,对黏膜下深层浸润的阳性预测值为 77%,表明 NBI 放大内镜在内镜治疗前确定早期食管癌的浸润深度是有效的[144]。因此,推荐采用 NBI 放大内镜在内镜治疗前评估早期食管癌的浸润深度。综上所述,并根据韩国早期胃肠道癌内镜切除术临床实践指南[145],推荐早期食管癌内镜治疗前通过内镜检查评估病变范围、分期以及浸润深度。

根据《中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014 年,北京)》和《日本食管癌实践指南(2017 版)》,食管癌内镜下切除的绝对适应证为病变局限于上皮层和黏膜固有层的 T1a 期食管癌,淋巴结转移风险低;内镜下切除的相对适应证为病变延伸至黏膜肌层或轻微浸润黏膜下层(黏膜下浸润深度<200 μm),范围>3/4 环周、切除后狭窄风险大的病变,但应向患者充分告知术后狭窄等风险;浸润深度(>200 μm)达到黏膜下层(T1b)的病变与转移有关,在这种情况下,即使它们被归类为浅表性癌,也应该以与晚期癌相同的方式进行治疗[9,146-147]。

早期食管癌的内镜切除技术主要包括 EMR、ESD 等,EMR 是指内镜下将黏膜病灶整块或分块切除,用于胃肠道表浅性癌诊断和治疗的方法。EMR 操作简便,创伤小。回顾性队列研究表明,EMR 是一种安全有效治疗早期食管癌的方法(完全缓解率 91%~98.8%)[148-151]。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,将病变黏膜和黏膜下层完整剥离的方法。回顾性队列研究显示,ESD 治疗早期食管鳞癌的整体切除率为 98%[152]~100%[153],根治切除率为 71%[152],复发率为 2.9%[153];ESD 治疗食管腺癌的整体切除率为 97%,根治切除率为 78%[154]。病变大小是选择 ESD 或 EMR 的主要标准。对于可以整块切除的长径<2 cm 的病变,EMR 可以安全切除,并允许对浸润深度和分化程度进行充分的组织学检查;对长径>2 cm 的病变,EMR 无法获得整块病变组织,就可能导致术后病理的评估有偏差,从而使食管癌复发率升高[155]。相比之下,ESD 拥有较高的整块切除率和完全切除率。一项纳入 22 篇队列研究共 2 752 例患者的系统评价和 Meta 分析显示,与 EMR 比较,ESD 的整体切除率(OR = 36.32, 95% CI: 20.64~63.91; P<0.000 1)和根治切除率(OR = 9.74, 95% CI: 4.83~19.62; P<0.000 1)更高,复发率更低(OR = 0.10, 95% CI: 0.06~0.15; P<0.000 1),然而分层分析结果显示,只有当病灶长径>20 mm 时,ESD 才在整块切除、根治性切除和局部复发率方面表现出更好的效果[156]。多项系统评价与 Meta 分析和回顾性队列研究均得出 ESD 优于 EMR 的结果[157-160]。根据 ESGE[161]和韩国早期胃肠道癌内镜切除术临床实践指南[145],对于早期食管癌,ESD 是首选治疗方式;当病灶长径≤10 mm 时,如果能整块切除,也可以考虑 EMR。

内镜下非切除治疗包括 RFA、氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)、光动力治疗(photo dynamic therapy, PDT)、冷冻治疗等。RFA 在多发、病变较长或累及食管全周的早期食管癌及其癌前病变的治疗中具有明显优势。回顾性队列研究显示,EMR 联合 RFA 在根除早期食管腺癌内镜切除术后残留病变具有良好的疗效[162-166]。一项纳入 1 384 例患者的回顾性队列研究显示,EMR 后 RFA 治疗 Barrett 食管的完全根除率为 94%,仅有 3%出现复发[162]。一项纳入 6 篇前瞻性和 14 篇回顾性队列研究的系统评价和 Meta 分析显示,接受 EMR 联合 RFA 的患者有较高的 Barrett 食管根除率(93.4%),而狭窄发生率为 10.2%,出血发生率为 1.1%,穿孔发生率为 0.2%;接受 EMR 的患者也表现出较高的 Barrett 食管根除率(94.9%),但不良事件发生率较高(狭窄发生率为 33.5%,出血发生率为 7.5%,穿孔发生率为 1.3%,P<0.01)[167]。此外,多种消融方法对早期食管腺癌具有较好的根除残留病变效果。一项回顾性分析结果显示,冷冻治疗对早期食管癌的完全缓解率为 66.2%[168]。一项随机对照试验结果显示,APC 具有和 RFA 相似的疗效和安全性(OR = 0.7, 95% CI: 0.2~2.6),且成本更低[169]。根据 ESGE 指南,在内镜下切除含有任何程度的异型增生或肿瘤的可见异常后,最好使用 RFA 争取完全根除所有残留的病变[57]。

内镜下 RFA 可用于治疗局限于黏膜固有层以内的鳞癌,目前有研究报道了 RFA 在早期食管鳞癌中的治疗效果,特别是在病灶过长、近环周的早期食

管鳞癌。一项前瞻性病例系列报道显示,在对 7 例超长病变(Lugol 氏液染色内镜显示未染色区病变占食管周长的 50%以上,平均长度>10 cm)的早期扁平型食管鳞癌进行 RFA 治疗中,有 6 例在 6 个月后完全缓解,1 例因反复静脉曲张出血和随访期间效果不佳而不适合再次消融,无患者表现出肿瘤进展;随访 7~24 个月,平均随访时间为 10.5 个月,无局部复发[170]。一项回顾性研究结果显示,对 33 例病变累及食管周径 ≥3/4 周的早期食管鳞癌和癌前病变的患者进行 RFA 治疗,首次治疗缓解率为 69.37%(23/33),随访 12 个月后,缓解率为 93.9%(31/33),所有患者均无出血、穿孔,6 例术后出现狭窄[171]。此外,也有多项研究报道了可以保守使用 RFA 治疗早期食管鳞癌[172-175]。尽管如此,RFA 治疗早期食管鳞癌也存在一些不良后果,有研究报道 RFA 治疗后食管狭窄的风险较大(21%)[173]。在一项英国多中心队列研究中,联合 RFA 和 EMR 或 ESD 治疗早期食管鳞癌的完全缓解率为 50%,然而有 30%的患者在 1 年内进展为浸润性癌[176]。准确的疾病分期对于 RFA 治疗的成功至关重要,然而,即使再仔细的内镜检查,也可能遗漏有深层组织侵犯的病变,因此,进行 RFA 治疗时应保守考虑[177]。综上,内镜下 RFA 可用于治疗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。

与原位癌(Tis)和黏膜内癌(T1a)病变比较,所有浸润到黏膜下层的 T1b 肿瘤都有很高的淋巴结受累率。一项对 7 645 例食管癌患者的系统回顾研究显示,T1a 病变的淋巴结阳性率仅为 0~8%,而黏膜下癌(T1b)病变的淋巴结阳性率为 27%~54%[178]。侵犯黏膜下层的肿瘤发生淋巴结转移的可能性显著增加,因此应该行食管切除术。多项研究结果显示,食管切除术与内镜下切除治疗早期食管癌的总生存期和预后无明显差别[179-184]。此外,一项纳入 7 篇队列研究共 870 例患者的系统评价和 Meta 分析结果显示,内镜治疗和手术治疗术后患者 1、3、5 年生存率、肿瘤缓解率、肿瘤相关或手术相关死亡率差异无统计学意义,随访期间内两组患者的累积死亡率分别为 11.4%和 8.7%;但与手术治疗组比较,内镜治疗组复发率更高(RR = 9.85,95% CI: 2.78~34.81)[185]。因此,对黏膜下浸润的 T1b 期食管癌患者,食管切除手术的预后更好。一项系统评价显示,食管癌淋巴结转移的预测因子依次为肿瘤 3 级分化、黏膜下层深层(>200 μm)浸润、淋巴血管和微血管浸润[186],如果出现这些特征中的任何一种,应该考虑进行食管切除术,而不是内镜切除治疗。

对于不能或不愿意接受手术的食管癌患者,放化疗联合效果优于单纯放疗。一项回顾性研究结果显示,接受放化疗治疗食管癌患者的存活率明显优于单独放疗的患者(HR = 1.699, 95% CI: 1.466~1.968, P=0.000)[187]。此外,日本的一项前瞻性Ⅱ期临床研究(JCOG9708)结果显示,在临床分期Ⅰ期的患者中,放化疗(60 Gy,分 30 次完成,顺铂+氟尿嘧啶)具有良好的疗效,完全缓解率为 87.5%,4 年生存率为 80.5%,4 年无复发生存率为 68.1%,无严重不良反应事件[188]。以上研究表明,接受放化疗的食管癌患者生存时间明显长于单独接受放疗的患者,且放化疗组的有效率较高。根据 2017 版日本食管癌实践指南,推荐对不适合手术的患者采用放化疗,而非单纯放疗[147]。

临床问题 17:食管癌前病变早期治疗方法

(A)病理学显示食管鳞状上皮低级别上皮内瘤变,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切除,未行切除者应 3~6 个月内复查内镜并重新活检;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 RFA(强推荐,证据分级:中)

(B)病理学显示鳞状上皮高级别上皮内瘤变且经内镜或影像学评估无黏膜下浸润和淋巴结转移者,推荐内镜下整块切除;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 RFA(弱推荐,证据分级:中)

(C)Barrett 食管伴黏膜低级别异型增生(low-grade dysplasia, LGD)的患者推荐内镜下射频消融治疗,未行治疗者每 6~12 个月随访 1 次;Barrett 食管伴 HGD,首选内镜下切除后行 RFA(强推荐,证据分级:高)

食管鳞状上皮低级别上皮内瘤变[102]绝大部分(70%~90%)会出现病理逆转(即转变为炎症、鳞状上皮增生或胃黏膜异位或病变完全消失)或病理等级不变;存在炎症背景的低级别上皮内瘤变患者可因黏膜溃疡、炎性损伤后反应性修复增生在短期内显示病理异常结果,但此类病变经药物治疗后复查多数可复原。对 201 处低级别上皮内瘤变的随访研究结果显示,58.2%的研究对象(其中原病变长径≤1 cm 者占 60.7%)病变发生病理逆转(包括 24.9%的病变完全消失);28.9%的研究对象病变病理结局

无变化,仍为低级别上皮内瘤变;12.9%(其中病变长径>1 cm 者占 73.1%)进展为高级别上皮内瘤变或浸润性癌[102]。此外,流行病学研究显示,食管鳞状上皮低级别上皮内瘤变患者癌变风险较一般人群显著增高。来自河南省林州市的 76 例鳞状上皮低级别上皮内瘤变患者在 13.5 年的随访中有 18 例患者进展为食管癌(23.7%),是该地区一般人群风险的 2.9 倍[189]。因此,根据问题 12 所述,建议对食管鳞状上皮低级别上皮内瘤变病变长径>1 cm 或合并多重食管癌危险因素者进行监测随访。

食管鳞状上皮低级别上皮内瘤变患者在 ESD 术后可发生病理学升级[190-191],有研究显示,25%~44.7%的食管鳞状上皮低级别上皮内瘤变升级为鳞状上皮高级别上皮内瘤变,甚至有 7.0%~8.2%升级为早期食管鳞癌[190,192]。黏膜表面发红、结节样改变及病变纵径≥3 cm 是术后病理学升级的危险因素[190]。因此,活检诊断为食管鳞状上皮低级别上皮内瘤变的食管病灶,若伴随病灶黏膜表面发红、结节样改变或纵径≥3 cm 也可考虑内镜下诊断及根治性切除。根据我国食管鳞癌诊治专家共识,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,或放大内镜下显示 B 型皮乳头内毛细血管袢、存在明显背景着色或无血管区等高级别病变表现或存在病理学升级危险因素,即使活检病理学显示低级别上皮内瘤变仍应考虑内镜下诊断和根治性切除;如不行内镜下切除,应在 3~6 个月内复查内镜并重新活检[7]。

RFA 可用于食管低级别上皮内瘤变的治疗,主要用于治疗常规 ESD 及 EMR 难以切除的平坦型过长、近环周病变,消除内镜切除术后残余病灶或内镜切除高风险病灶(如合并食管静脉曲张等)[193]。一项回顾性研究显示,RFA 治疗 16 例食管低级别上皮内瘤变的患者的病灶消除率达 91.30%,患者术后均未出现出血、穿孔等并发症,且全部患者射频治疗处黏膜均愈合,其中 37.50%(6/16)的患者内镜下可见红色瘢痕样形成[194]。此外,有研究显示也可应用 APC 治疗食管低级别上皮内瘤变,一项前瞻性研究采用 APC 治疗 5 例食管低级别上皮内瘤变患者,5 例患者均达到完全缓解,经 12 个月随访,无一例出现局部复发、吞咽困难或食管狭窄[195]。一项随机对照试验研究结果显示,APC 治疗组患者痊愈,随访 6 周~3 年,无一例出现复发,且患者均未出现发热、穿孔及狭窄等并发症[196]。此外,也有研究报道冷冻疗法可用于治疗食管低级别上皮内瘤变[197]。但这些内镜下非切除治疗的治疗效果仍需要进一步的研究。因此,建议可以考虑使用 RFA、APC 等方法治疗因病灶过长、近环周等原因难以整块切除或不耐受内镜切除术的食管鳞状上皮低级别上皮内瘤变患者。

与食管鳞状上皮低级别上皮内瘤变不同,高级别上皮内瘤变逆转或消退的可能性很小,是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之一[9]。因此,高级别上皮内瘤变的处理方式与早期食管鳞癌类似,在内镜检查评估病变范围、分期、浸润深度后,行内镜下整块切除,首选 ESD。

一项纳入 96 例患者(中度异型增生 45 例,重度异型增生 42 例,食管鳞癌 9 例)的队列研究显示,接受 1 次或多次 RFA 治疗后患者 1 年完全缓解率为 84%,其中中度、重度异型增生和早期食管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为 21%[173]。台湾的一项队列研究显示,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 RFA 治疗后 85.7%的患者可达完全缓解,随访 10 个月内局部复发率为 0,且大部分患者(71.4%)未发生食管狭窄[170]。与内镜下切除比较,RFA 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。对于病灶过长、近环周以及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 RFA。已有初步研究报道其他内镜非切除治疗技术包括 PDT 和 APC 治疗等可用于食管浅表鳞癌及癌前病变的治疗,但应用不及 RFA 成熟,仍有待进一步研究提供更多证据支持。综上所述,并根据我国食管鳞癌诊治专家共识[7],推荐鳞状上皮高级别上皮内瘤变患者行内镜下切除,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 RFA。

Barrett 食管伴 LGD 和 HGD 是食管腺癌的癌前病变。我国食管癌的病理类型主要是以鳞癌为主,但是随着胃食管反流病的增加,我国 Barrett 食管和食管腺癌的发病率也在增加[198]。LGD 一直被认为是一种低风险病变,其进展机会很低。一项纳入 24 篇队列研究的系统评价和 Meta 分析结果显示,Barrett 食管伴 LGD 患者仅有 0.54%进展到食管腺癌[199]。RFA 是治疗 Barrett 食管伴 LGD 的首选治疗方式。一项纳入 4 项研究共 543 例 Barrett 食管伴 LGD 患者的系统评价和 Meta 分析显示,与内镜监测

比较,接受 RFA 治疗的 Barrett 食管伴 LGD 患者进展为 HGD 或食管腺癌的概率显著降低($OR=0.17$, 95% CI:0.04~0.65)[200]。此外,一项随机对照试验显示,Barrett 食管伴 LGD 患者的 RFA 治疗组与内镜监测组的肠化生完全根除率分别为 35%和 0($P<0.001$),3 年后,RFA 治疗组持续性 LGD 患病率为 34.3%(95% CI:18.6~50.0),而监测组持续性 LGD 患病率为 58.1%(95% CI:40.7~75.4),OR 值为0.38(95% CI:0.14~1.02,$P=0.05$),发现肿瘤进展的比例分别为 12.5% 和 26.2%($P=0.15$)[201]。有多项研究显示,RFA 治疗 Barrett 食管伴 LGD 可降低进展为腺癌的风险(1.5%~8.9%的风险进展为腺癌)[202-205]。综上所述,并根据 ESGE 指南和 AGA 指南,对于 Barrett 食管伴 LGD 患者,推荐内镜下射频消融治疗,不行治疗者每 6~12 个月随访 1 次[57,206]。

从扁平型 HGD 到食管腺癌的进展率为每年 5%~8%,真正的扁平型 HGD 并不常见,大多数 HGD 患者内镜检查可见病变[207]。多项回顾性研究显示,EMR 联合 RFA 治疗 Barrett 食管伴 HGD 安全有效[208-212]。一项纳入 7 篇队列研究共 1 950 例患者的系统评价和 Meta 分析显示,使用 EMR 联合 RFA 治疗 HGD 的效果明显优于单独使用 RFA 的效果[*risk difference*(RD)=0.35,95% CI:0.15~0.56][213]。此外,冷冻治疗也可用来治疗 Barrett 食管伴 HGD,已有许多研究结果证实其有效性[214-218],可酌情考虑采用冷冻治疗,但仍有待进一步研究提供更多证据支持。综上所述,并根据 ESGE 指南和 AGA 指南,Barrett 食管伴 HGD 患者,首选内镜下切除后射频消融治疗[57,206]。

临床问题 18:食管癌和癌前病变患者的治疗后管理

(A)病灶超过食管周径 3/4 的食管癌和癌前病变行内镜切除术后应积极预防食管狭窄,推荐局部注射类固醇、口服类固醇和球囊扩张(强推荐,证据分级:高)

(B)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,包括上消化道内镜及其他相应检查,若无明显异常,第 2 年开始可每年进行 1 次复查(弱推荐,证据分级:低)

(C)建议在内镜切除或消融治疗 Barrett 食管相关 LGD、HGD 或早期腺癌后定期进行内镜随访(强推荐,证据分级:高)

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。ESD 可导致手术部位周围形成疤痕,继而导致食管狭窄。一项纳入 13 篇回顾性研究和 2 篇前瞻性队列研究的系统评价与 Meta 分析结果显示,食管鳞癌 ESD 术后狭窄总体发生率为 11.6%[219]。一项回顾性研究显示,周径大($OR=1.58$,$P<0.001$)和手术时间长($OR=1.02$,$P=0.007$)是 ESD 术后狭窄的危险因素[220]。内镜治疗食管癌时,病变周长超过食管周长 3/4 的患者术后狭窄的发生率较高(70.1%~100%)[220-222]。内镜下局部注射类固醇及口服类固醇、内镜下球囊扩张术是目前报道较多的食管狭窄预防措施[223-227]。在一项随机对照试验中,口服类固醇可显著降低食管狭窄发生率(服用类固醇的患者为 17.6%,未服用类固醇的患者为 68.7%),术后需要球囊扩张的频率也显著降低[中位数分别为 4.6(2~10)和 8.1(1~18);$P<0.01$][228]。一项回顾性队列研究结果显示,与未注射类固醇组比较,34 例 ESD 术后接受黏膜下曲安奈德注射的患者食管狭窄发生率显著降低(分别为 14.7% 和 51.5%,$P<0.01$),术后需要球囊扩张的频率也显著降低(平均数分别为 0.2 和 3.3,$P<0.01$)[229]。一项回顾性研究显示,内镜球囊治疗食管狭窄有效率为 92.9%[230]。另一项回顾性研究显示,与未接受预防性球囊扩张组比较,29 例接受预防性球囊扩张的食管癌患者食管狭窄发生率显著降低(分别为 59%和 92%,$P=0.04$),这些患者接受了内镜病变切除,涉及食管周长>3/4,并在术后 1 周内开始接受预防性球囊扩张[231]。综上,并根据 2017 年日本食管癌实践指南和韩国早期胃肠道癌内镜切除术临床实践指南,病灶超过食管周径 3/4 的食管癌和癌前病变行内镜切除术后应积极预防食管狭窄,推荐局部注射类固醇、口服类固醇和球囊扩张[145,147]。

早期食管鳞癌及癌前病变内镜治疗后需警惕局部复发、异时性食管鳞癌或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。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或癌前病变发生率可达 10%~15%,可发病于任何时间,并且,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[232]。一项回顾性队列研究显示,早期食管鳞癌食管切除术后第二原发肿瘤的发病率为 3.84%(95% CI:2.98%~4.95%),常见的第二原发肿瘤是头颈癌、肺癌和胃癌[233]。一项纳入 13 篇回顾性和 2 篇前瞻性队列研究的系统评价和 Meta 分析显示,早期食管鳞癌 ESD 术后局部复发率为 11.6%,大部分复发均在术后 1 年以内,需要长期随

访[219]。因此,根据我国早期食管癌筛查专家共识[9],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次复查,同时应警惕异时性多原发食管鳞癌和第二原发癌(如头颈部鳞癌、胃癌等)。

Barrett 食管在消融和切除治疗后可能会复发。一项回顾性队列研究显示,内镜下治疗 Barrett 食管伴 HGD 的复发率为 8%,早期腺癌检出率为 9.5%[234]。多项回顾性队列研究结果表明,RFA 治疗后 Barrett 食管复发风险为 11%~24%[235-236]。任何 Barrett 食管在 2 年内的累积复发风险为 19%,在接下来 8.6 年内的复发风险为 49%[237]。严格的内镜监测被认为是必要的。一项纳入 2 项病例对照研究和 6 项队列研究的 Meta 分析显示,与未监测的食管癌患者相比,内镜下监测的食管癌患者死亡率显著降低 29%(HR=0.71, 95% CI:0.66~0.77)[238]。一项纳入 12 篇回顾性队列研究、7 篇前瞻性研究以及 2 篇随机对照试验的系统评价和 Meta 分析结果显示,食管肠上皮化生第 1 年的检出率明显高于之后几年(RR=1.80,95% CI:1.29~2.49),异型增生第 1 年检出率显著高于后几年(RR=1.92,95% CI:1.32~2.80),HGD 或早期食管腺癌第 1 年检出率最高(RR=1.58,95% CI:0.94~2.65)[239]。美国一项队列研究结果显示,LGD 患者年复发率为 1.98%(95% CI:1.34%~2.93%),HGD 患者年复发率为 5.93% (95% CI:4.77%~7.36%),建议 LDG 患者在食管肠上皮化生完全根除后 1 年和 3 年进行内镜检查;HGD 或早期腺癌的患者在食管肠上皮化生根除后 0.25 年、0.5 年和 1 年进行内镜检查,然后每年进行 1 次内镜检查[240]。目前,英国胃肠病协会指南和中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014 年,北京)均建议用高分辨率内镜监测;对于 Barrett 食管<3 cm 且不伴有肠上皮化生或异型增生(上皮内瘤变)者,经重复 4 个象限内镜下黏膜活检证实无肠上皮化生,建议退出监测;Barrett 食管<3 cm 伴有肠上皮化生者,建议每 3~5 年行 1 次内镜检查;对于 Barrett 食管≥3 cm 者,建议每2~3年行 1 次内镜检查[9,55]。

(七)实施相关情况

临床问题 19:开展食管癌筛查医师应具备的能力

食管癌筛查内镜医师应清楚了解食管的解剖学特征,具备一般内镜检查能力,开展内镜诊疗工作不少于 5 年,取得主治医师及以上专业技术职务任职资格;每位内镜医师至少有 300 例食管内镜诊疗操作的个人经验;内镜医师满足培训标准,可以进行食管癌内镜筛查(强推荐,证据分级:低)

对于内镜下病变的评估,内镜检查医师需要掌握食管的解剖学特征和基本的内镜技术,才能对黏膜和病变进行准确的观察和判断。因此,在进行内镜诊断培训之前,内镜医师必须熟练掌握标准内镜检查技术。一项研究表明,超过 90%接受培训的人员在执行了 200 次上消化道内镜检查后能够达到 95%的完成率(即在没有物理帮助的情况下将内镜通过到十二指肠)[241]。国家卫生健康委员会 2019 年《消化内镜诊疗技术临床应用管理规范》建议,开展内镜诊疗技术的医师需满足:(1)执业范围为与开展消化内镜诊疗工作相适应的临床专业;(2)有5 年以上临床工作经验,目前从事消化系统疾病诊疗工作,累计参与完成消化内镜诊疗病例不少于 200 例;(3)经过消化内镜诊疗技术相关系统培训并考核合格,具有开展消化内镜诊疗技术的能力[242]。此外,欧洲内镜学会[243]建议,在开始上消化道光学诊断之前,每位内镜医师至少有 300 例上消化道内镜的个人经验,并满足上消化道内镜的欧洲内镜学会质量标准。因此根据国家卫生健康委员会[242]和欧洲内镜学会[243]建议,食管筛查内镜医师应开展内镜诊疗工作不少于 5 年,取得主治医师及以上专业技术职务任职资格,每位内镜医师应至少有 300 例食管内镜诊疗操作的个人经验。

经验丰富的医师更能准确地对食管癌病变进行诊断和评估,其诊断具有较高的灵敏度。一项研究显示,在对食管癌病变的评估和诊断中,经验丰富的内镜医师组的灵敏度(100%,25/25)显著高于经验较少的内镜医师组(53%,9/17;P<0.001);经验丰富的内镜医师组 NBI 阳性预测值((45%,25/55)高于经验不足的内镜医师组(35%,9/26),但差异无统计学意义(P=0.50);在经验较少的内镜医师组中,前半部分患者 NBI 的灵敏度为 43%,后半部分患者 NBI 的灵敏度增加到 60%[244]。内镜筛查早期 Barrett 食管相关肿瘤是一项挑战,研究者开发了一个基于网络的 Barrett 食管相关肿瘤教学培训工具,该教学培训工具制作了 Barrett 食管相关肿瘤及 Barrett 食管的内镜检查过程中的高清数字视频,供内镜医师培训学习,该研究显示,培训学习后 Barrett 食管相关肿瘤的中位检出率增加了 30%(P<0.001)[245]。因此,丰富的经验是诊断灵敏度提高的重要原因,医师在进行较多检查后能显著提高诊断的灵敏度。内

镜医师在进行食管癌内镜下光学诊断前,应通过现场培训课程、自我学习等方式进行内镜诊断培训。目前尚缺乏相关研究确定熟练掌握诊断能力所需的内镜下光学诊断评估例数。根据国家卫生健康委员会建议[242],医师应当接受至少 6 个月的系统培训并考核合格,在指导医师指导下,参与完成培训基地按照四级手术管理的消化内镜诊疗操作不少于 50 例,满足培训标准,方可进行食管癌内镜诊断。

临床问题 20:食管癌筛查质量控制

推荐将食管癌早期诊断率、染色内镜使用率作为食管癌筛查质量控制指标(强推荐,证据分级:低)

食管癌诊断时的临床分期是食管癌预后的最主要决定因素,增加早期食管癌比例是食管癌筛查的直接目标。早期食管癌内镜下改变不明显,其诊断需要内镜医师仔细观察。因此,推荐将食管癌早期诊断率(单位时间内上消化道内镜检查发现早期食管癌患者数占同期上消化道内镜检查发现食管癌患者总数的比例)作为食管癌筛查质量控制指标之一。如问题 13 所述,早期食管癌及癌前病变在白光内镜下具有一定漏诊率,首选 Lugol 氏液染色内镜或 NBI 内镜。因此,推荐将染色内镜使用率(单位时间内,食管癌筛查上消化道内镜中使用 Lugol 氏液染色或光学染色内镜的例数占同期食管癌筛查上消化道内镜总例数的比例)作为食管癌筛查质量控制指标之一。

指南制定专家组(按姓氏汉语拼音字母排序) 陈万青(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、崔巍(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、郜恒骏(生物芯片上海国家工程研究中心)、赫捷(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、季加孚(北京大学肿瘤医院)、姜晶(吉林大学第一医院)、靳光付(南京医科大学)、李霓(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、李文庆(北京大学肿瘤医院)、李修岭(河南省人民医院)、李汛(兰州大学第一医院)、李兆申(上海长海医院)、令狐恩强(解放军总医院)、刘国祥(哈尔滨医科大学)、刘吉勇(山东省立医院)、卢瑗瑗(空军军医大学西京消化病医院)、潘凯枫(北京大学肿瘤医院)、彭绩(深圳市慢性病防治中心)、施宏(福建省肿瘤医院)、孙喜斌(河南省肿瘤医院)、田艳涛(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、王家林(山东第一医科大学附属肿瘤医院 山东省肿瘤医院)、王立东(郑州大学)、吴明利(河北医科大学第四医院)、吴齐(北京大学肿瘤医院)、薛丽燕(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、应建明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、袁媛(中国医科大学)、赵琨(国家卫生健康委卫生发展研究中心)、钟芸诗(复旦大学附属中山医院)、庄贵华(西安交通大学)

指南制定专家组组长 陈万青(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)

指南制定专家组副组长 李霓(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)

指南制定工作组(按姓氏汉语拼音字母排序) 曹素梅(中山大学肿瘤防治中心)、曹巍(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、董栋(徐州市肿瘤医院)、杜灵彬(浙江省肿瘤医院 浙江省癌症中心)、龚继勇(山东第一医科大学附属肿瘤医院 山东省肿瘤医院)、贺宇彤(河北医科大学第四医院)、雷林(深圳市慢性病防治中心)、李贺(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、李江(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、任建松(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、宋本华(陕西省肿瘤医院)、宋冰冰(哈尔滨医科大学肿瘤防治研究所)、宋颂(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、孙殿钦(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、王飞(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、王宁(北京大学肿瘤医院)、席云峰(内蒙古自治区综合疾病预防控制中心)、许永杰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、颜仕鹏(湖南省肿瘤医院 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院)、余一雯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、张敏(湖北省肿瘤医院)、张瑞(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、张韶凯(郑州大学附属肿瘤医院)、张永贞(山西省肿瘤医院)

执笔人 陈万青(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、李霓(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、任建松(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、田金徽(兰州大学循证医学中心)、田文静(哈尔滨医科大学公共卫生学院)、胡付兰(深圳大学医学部公共卫生学院)、曹巍(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、李江(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、宋颂(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、张瑞(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、李贺(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、刘涵(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)

本指南制定受国家卫生健康委员会疾病预防控制局委托与指导

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 感谢以下专家在本指南制定过程中提出的宝贵建议(以姓氏汉语拼音排序)安俊平(徐州市肿瘤医院)、郭嫦媛(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、刘亚洲(徐州市肿瘤医院)、王洛伟(上海长海医院)、王憋杰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、薛学敏(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)

参 考 文 献

[1] Ferlay J, Lam F, Colombet M, et al. Global cancer observatory: cancer today[EB/OL]. [2022-05-10]. https://gco.iarc.fr/today.

[2] Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, et al. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018[J]. Gut, 2020, 69(9): 1564-1571. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321600.

[3] Zeng HM, Chen WQ, Zheng RS, 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-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.

[4] Duggan MA, Anderson WF, Altekruse S, et al. The surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program and pathology: toward strengthening the critical relationship[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(12): e94-e102. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000749.

[5] Chen R, Liu Y, Song GH, 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, 2021, 70(2): 251-260. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320200.

[6] Wei WQ, Chen ZF, He YT, et al. Long-term follow-up of a community assignment, one-time endoscopic screening study of esophageal cancer in China[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17): 1951-1957. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.0423.

[7] 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, 等. 中国食管鳞癌癌前状态及癌前病变诊治策略专家共识[J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(12): 853-867. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200928-00807.
National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai), Digestive Endoscopy Branch of Chinese Medical Association, Digestive Endoscopy Professional Committee of Endoscopy Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of precancerous conditions and lesions of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chin J Dig Endosc, 2020, 37(12): 853-867. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200928-00807.

[8] 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.
National Quality Control Center of Digestive Endoscopy, National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai), National Early Gastrointestinal-Cancer Prevention and Treatment Center Alliance (GECA), et al. China experts consensus on the protocol of early esophageal cancer and pre-cancerous lesion screening (2019, Xinxiang)[J]. Chin J Dig Endosc, 2019, 36(11): 793-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.11.001.

[9] 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]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(4): 320-337. DOI: 10.7504/nk2015030402.
Digestive Endoscopy Society of Chinese Medical Association, Cancer Endoscopy Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Society. Chinese expert consensus on screening and endoscopic management of early esophageal cancer (2014, Beijing)[J]. Chin J Pract Intern Med, 2015, 35(4): 320-337. DOI: 10.7504/nk2015030402.

[10] 中国抗癌协会食管癌专业委员会, 中国下咽与食管癌协同诊疗工作组. 下咽与食管多原发癌筛查诊治中国专家共识[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 589-595. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200311-00210.
Esophageal professional committee of China anti-cancer association, Swallow with esophageal cancer diagnosis and treatment group in China. Chinese expert consensus on multiple primary cancers of hypopharynx and esophagus[J]. Chin J Surg, 2020, 58(8): 589-595. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200311-00210.

[11] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.

[12] Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses[EB/OL]. (2020-12-24) [2022-05-10]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

[13] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.

[14] NICE. Appendix 4 Quality of case series form 2015[EB/OL]. (2020-12-24) [2022-05-10]. https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2.

[15] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. CMAJ, 2010, 182(18): E839-E842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.

[16] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.

[17] Chen YL, Yang KH, Marušic A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.

[18] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9. https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002.

[19] 陈茹, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国食管癌发病和死亡情况分析[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(11): 1094-1097. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.11.004.
Chen R, Zheng RS, Zhang SW, et al. Analysis of incidence and mortality of esophageal cancer in China, 2015[J]. Chin J Prev Med, 2019, 53(11): 1094-1097. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.11.004.

[20] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
Sun KX, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015[J]. China Cancer, 2019, 28(1): 1-11. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.

[21] 周家琛, 郑荣寿, 张思维, 等. 2000—2015 年中国肿瘤登记地区食管癌发病及年龄变化趋势[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(18): 1437-1442. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2020.18.01.
Zhou JC, Zheng RS, Zhang SW, et al. Analysis on the trend of esophageal cancer incidence and age change in cancer registration areas of China, 2000 to 2015[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2020, 27(18): 1437-1442. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2020.18.01.

[22] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.

[23] Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(7): 1721-1724. DOI: 10.1245/s10434-010-1024-1.

[24] 冉进军, 韩乐飞, 杨晓妍, 等. 食管癌危险饮食因素的 Meta 分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(6): 644-647. DOI: 10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2014.06.041.

Ran JJ, Han LF, Yang XY, et al. The risk dietary factors of esophageal carcinoma: a meta-analysis[J]. Chin J Prev Contr Chron Dis, 2014, 22(6):644-647. DOI:10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2014.06.041.

[25] 汪求真, 周晓彬, 滕洪松. 中国人群饮食因素与食管癌 Meta 分析[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(1):3-7. DOI:10.3969/j.issn.1004-0242.2007.01.002.
Wang QZ, Zhou XB, Teng HS. Meta-Analysis on the relationship between dietary factors and esophageal neoplasm in China[J]. China Cancer, 2007, 16(1):3-7. DOI:10.3969/j.issn.1004-0242.2007.01.002.

[26] Chen TT, Cheng HW, Chen XD, et al. Family history of esophageal cancer increases the risk of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Sci Rep, 2015, 5: 16038. DOI: 10.1038/srep16038.

[27] Song YM, Li L, Ou YW, et al. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer[J]. Nature, 2014, 509(7498):91-95. DOI:10.1038/nature13176.

[28] World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous update project expert report 2018[M]. Washington DC: AICR, 2018.

[29] Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. Systematic review with meta-analysis: race-specific effects of alcohol and tobacco on the risk of oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(10):1145-1155. DOI:10.1111/apt.12514.

[30] National Center for Chronic Disease P, Health Promotion Office on S, Health. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General[M]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014.

[31] Wang QL, Xie SH, Li WT, et al. Smoking cessation and risk of esophageal cancer by histological type: systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(12). DOI:10.1093/jnci/djx115.

[32] Chen ZM, Peto R, Iona A, et al. Emerging tobacco-related cancer risks in China: a nationwide, prospective study of 0.5 million adults[J]. Cancer, 2015, 121(Suppl 17):3097-3106. DOI:10,1002/cncr.29560.

[33] 廖震华, 田俊. 吸烟与食管癌发病关系的 Meta 分析[J]. 数理医药学杂志, 2009, 22(6):675-679. DOI:10.3969/j.issn.1004-4337.2009.06.020.
Liao ZH, Tian J. Meta-analysis on the relationship between cigarette smoking and esophageal cancer risk[J]. J Mathematical Med, 2009, 22(6):675-679. DOI:10,3969/j.issn.1004-4337.2009.06.020.

[34] Sun LL, Zhang ZZ, Xu J, et al. Dietary fiber intake reduces risk for Barrett's esophagus and esophageal cancer[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(13):2749-2757. DOI:10.1080/10408398.2015.1067596.

[35] Li QW, Cui LL, Tian YL, et al. Protective effect of dietary calcium intake on esophageal cancer risk: a meta-analysis of observational studies[J]. Nutrients, 2017, 9(5):510. DOI:10.3390/nu9050510.

[36] Li BL, Jiang GX, Zhang GX, et al. Intake of vegetables and fruit and risk of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of observational studies[J]. Eur J Nutr, 2014, 53(7):1511-1521. DOI:10.1007/s00394-014-0656-5.

[37] Liu J, Wang J, Leng Y, et al. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies[J]. Int J Cancer, 2013, 133(2):473-485. DOI:10.1002/ijc.28024.

[38] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. Histopathology, 2020, 76(2):182-188. DOI:10.1111/his.13975.

[39] Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC cancer staging manual eighth edition[M]. New York: Springer, 2017.

[40] 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华消化病与影像杂志:电子版, 2019, 9(4):158-192. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.04.005.
National Health Commission of the People's Republic of China. Esophageal cancer diagnosis and treatment norms (2018 edition)[J]. Chin J Digest Med Imageol: Electronic Edition, 2019, 9(4):158-192. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.04.005.

[41] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 食管癌诊疗指南(2020 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
Guideline Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Esophageal Cancer (2020 Edition)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.

[42] Screening PDQ, Prevention Editorial Board. Esophageal Cancer Screening (PDQ®): Patient Version[M]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002.

[43] Screening PDQ, Prevention Editorial Board. Esophageal Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version[M]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002.

[44] Sangle NA, Taylor SL, Emond MJ, et al. Overdiagnosis of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a multicenter, international study[J]. Mod Pathol, 2015, 28(6): 758-765. DOI: 10.1038/modpathol.2015.2.

[45] Shaheen NJ, Green B, Medapalli RK, et al. The perception of cancer risk in patients with prevalent Barrett's esophagus enrolled in an endoscopic surveillance program[J]. Gastroenterology, 2005, 129(2):429-436. DOI:10.1016/j.gastro.2005.05.055.

[46] Lao-Sirieix P, Fitzgerald RC. Screening for oesophageal cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(5):278-287. DOI:10.1038/nrclinonc.2012.35.

[47] Clarke GA, Jacobson BC, Hammett RJ, et al. The indications, utilization and safety of gastrointestinal endoscopy in an extremely elderly patient cohort[J]. Endoscopy, 2001, 33(7):580-584. DOI:10.1055/s-2001-15313.

[48] Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists[J]. Gastrointest Endosc, 2001, 53(6):620-627. DOI:10.1067/mge.2001.114422.

[49] Kasuga T, Yoshii Y, Shikata J, et al. Digestive endoscopy and HBV infection (The 1st report)[J]. Gastroenterological Endoscopy, 1985, 27(12):2727-2733.

[50] Kasugai T, Yoshii Y, Nishioka K, et al. Digestive endoscopy and HBV infection (The 2nd report)[J]. Gastroenterological Endoscopy, 1985, 27(12):2734-2738.

[51] Sugiyama T. Is helicobacter pylori infection responsible for postendoscopic acute gastric mucosal lesions?[J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 1992, 4(1):S93-S96.

[52] 刘运喜, 邢玉斌, 巩玉秀, 等. 软式内镜清洗消毒技术规范 WS 507-2016[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(6):587-592. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.06.024.
Liu YX, Xing YB, Gong YX, et al. Cleaning and disinfection technique of flexible endoscope WS 507-2016[J]. Chin J Infect Control Vol, 2017, 16(6):587-592. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.06.024.

[53] Qumseya B, Sultan S, Bain P, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 90(3):335-359.e2. DOI:10.1016/j.gie.2019.05.012.

[54] Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American gastroenterological association medical position statement on the management of Barrett's esophagus[J]. Gastroenterology, 2011, 140(3):1084-1091. DOI:10.1053/j.gastro.2011.01.030.

[55] Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath 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.

[56] Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(1):30-50; quiz 51. DOI:10.1038/ajg.2015.322.

[57] Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management

of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement[J]. Endoscopy, 2017, 49(2):191-198. DOI:10.1055/s-0042-122140.

[58] 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, (1):3-18. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.01.002.
Chinese medical association digestive endoscopy, digestive endoscopic diagnosis and treatment of early cancer group; The Chinese medical association digestion of neurology, digestive tract tumor group; The Chinese medical association digestion of neurology, digestive pathology group. Consensus on screening, diagnosis and treatment of early esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions in China (2015, Beijing)[J]. Chin J Dig Endosc, 2016, (1):3-18. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.01.002.

[59] Zakko L, Lutzke L, Wang KK. Screening and preventive strategies in esophagogastric cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2017, 26(2):163-178. DOI:10.1016/j.soc.2016.10.004.

[60] 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. DOI:10.1038/ng.2411.

[61] Jia N, Wen XD, 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20140119.

[62] 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.

[63] 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.

[64] 国家癌症中心. 2019 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
National Cancer Center. 2019 China Cancer Registry Annual Report[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.

[65] Yu C, Tang H, Guo Y, et al. Hot tea consumption and its interactions with alcohol and tobacco use on the risk for esophageal cancer: a population-based cohort study[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(7):489-497. DOI:10.7326/M17-2000.

[66] Sheikh M, Poustchi H, Pourshams A, et al. Individual and combined effects of environmental risk factors for esophageal cancer based on results from the golestan cohort study[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5):1416-1427. DOI:10.1053/j.gastro.2018.12.024.

[67] Evans JA, Early DS, Fukami N, et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(6):1087-1094. DOI:10.1016/j.gie.2012.08.004.

[68] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. Thorac Cancer, 2014, 5(4):343-348. DOI:10.1111/1759-7714.12100.

[69] Pan QJ, Roth MJ, Guo HQ, et al. Cytologic detection of esophageal squamous cell carcinoma and its precursor lesions using balloon samplers and liquid-based cytology in asymptomatic adults in Linxian, China[J]. Acta Cytol, 2008, 52(1):14-23. DOI:10.1159/000325430.

[70] Iqbal U, Siddique O, Ovalle A, et al. Safety and efficacy of a minimally invasive cell sampling device ('Cytosponge') in the diagnosis of esophageal pathology: a systematic review[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(11): 1261-1269. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001210.

[71] Benaglia T, Sharples LD, Fitzgerald RC, et al. Health benefits and cost effectiveness of endoscopic and nonendoscopic cytosponge screening for Barrett's esophagus[J]. Gastroenterology, 2013, 144(1):62-73.e6. DOI:10.1053/j.gastro.2012.09.060.

[72] Haisley KR, Dolan JP, Olson SB, et al. Sponge sampling with fluorescent in situ hybridization as a screening tool for the early detection of esophageal cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2017, 21(2):215-221. DOI:10.1007/s11605-016-3239-3.

[73] Januszewicz W, Tan WK, Lehovsky K, et al. Safety and acceptability of esophageal cytosponge cell collection device in a pooled analysis of data from individual patients[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(4):647-656.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2018.07.043.

[74] Peters Y, Siersema PD. Public preferences and predicted uptake for esophageal cancer screening strategies: a labeled discrete choice experiment[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2020, 11(11):e00260. DOI:10.14309/ctg.0000000000000260.

[75] Roshandel G, Merat S, Sotoudeh M, et al. Pilot study of cytological testing for oesophageal squamous cell dysplasia in a high-risk area in Northern Iran[J]. Br J Cancer, 2014, 111(12):2235-2241. DOI:10.1038/bjc.2014.506.

[76] Middleton DRS, Mmbaga BT, O'Donovan M, et al. Minimally invasive esophageal sponge cytology sampling is feasible in a Tanzanian community setting[J]. Int J Cancer, 2021, 148(5):1208-1218. DOI:10.1002/ijc.33366.

[77] Gao Y, Xin L, Feng YD, et al. Feasibility and accuracy of artificial intelligence-assisted sponge cytology for community-based esophageal squamous cell carcinoma screening in China[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(11):2207-2215. DOI:10.14309/ajg.0000000000001499.

[78] Heberle CR, Omidvari AH, Ali A, et al. Cost effectiveness of screening patients with gastroesophageal reflux disease for Barrett's esophagus with a minimally invasive cell sampling device[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(9):1397-1404.e7. DOI:10.1016/j.cgh.2017.02.017.

[79] Merlo LM, Shah NA, Li X, et al. A comprehensive survey of clonal diversity measures in Barrett's esophagus as biomarkers of progression to esophageal adenocarcinoma[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2010, 3(11):1388-1397. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0108.

[80] Fels Elliott DR, Fitzgerald RC. Molecular markers for Barrett's esophagus and its progression to cancer[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2013, 29(4):437-445. DOI:10.1097/MOG.0b013e328362282f.

[81] Mallick R, Patnaik SK, Wani S, et al. A systematic review of esophageal microRNA markers for diagnosis and monitoring of Barrett's esophagus[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(4):1039-1050. DOI:10.1007/s10620-015-3959-3.

[82] Yao C, Liu HN, Wu H, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating micrornas for esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cancer, 2018, 9(16):2876-2884. DOI:10.7150/jca.25351.

[83] Looi K, Megliorino R, Shi FD, et al. Humoral immune response to p16, a cyclin-dependent kinase inhibitor in human malignancies[J]. Oncol Rep, 2006, 16(5):1105-1110. DOI:10.3892/or.16.5.1105.

[84] Xu YW, Peng YH, Chen B, et al. Autoantibodies as potential biomarkers for the early detection of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(1):36-45. DOI:10.1038/ajg.2013.384.

[85] Zhou SL, Yue WB, Fan ZM, et al. Autoantibody detection to tumor-associated antigens of P53, IMP1, P16, cyclin B1, P62, C-myc, Survivn, and Koc for the screening of high-risk subjects and early detection of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Dis Esophagus, 2014, 27(8):790-797. DOI:10.1111/dote.12145.

[86] Kurtkaya-Yapicier O, Gencosmanoglu R, Avsar E, et al. The utility of cytokeratins 7 and 20 (CK7/20) immunohistochemistry in the distinction of short-segment Barrett esophagus from gastric

intestinal metaplasia: Is it reliable?[J]. BMC Clin Pathol, 2003, 3(1):5. DOI:10.1186/1472-6890-3-5.

[87] Sipponen P, Vauhkonen M, Helske T, et al. Low circulating levels of gastrin-17 in patients with Barrett's esophagus[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(38):5988-5992. DOI:10.3748/wjg.v11.i38.5988.

[88] Groome M, Lindsay J, Ross PE, et al. Use of oesophageal stress response proteins as potential biomarkers in the screening for Barrett's oesophagus[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008, 20(10):961-965. DOI:10.1097/MEG.0b013e3282ffd9bd.

[89] McIntire MG, Soucy G, Vaughan TL, et al. MUC2 is a highly specific marker of goblet cell metaplasia in the distal esophagus and gastroesophageal junction[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(7):1007-1013. DOI:10.1097/PAS.0b013e318218940d.

[90] Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(5):804-820. DOI:10.1111/jgh.12913.

[91] 冯祥, 华召来, 钱东福, 等. 扬中市上消化道癌高危人群内镜筛查效果分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(18):1476-1482. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2020.18.07.
Feng X, Hua ZL, Qian DF, et al. Analysis on the effectiveness of endoscopic screening in high risk population of upper gastrointestinal cancer in Yangzhong City[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2020, 27(18):1476-1482. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2020.18.07.

[92] 李军, 陈茹, 魏文强, 等. 盐亭县内镜筛查对上消化道癌死亡影响的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(18):1492-1497,1507. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2020.18.09.
Li J, Chen R, Wei WQ, et al. Influence of endoscopic screening on upper gastrointestinal cancer mortality in Yanting County[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2020, 27(18):1492-1497,1507. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2020.18.09.

[93] 王新正, 崔王飞, 陈茹, 等. 阳城县上消化道癌内镜筛查前瞻性队列效果分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(18):1483-1491. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2020.18.08.
Wang XZ, Cui WF, Chen R, et al. Prospective cohort analysis of endoscopic screening for upper gastrointestinal cancer in Yangcheng County[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2020, 27(18):1483-1491. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2020.18.08.

[94] 赵腾, 李琰琰, 陈茹, 等. 肥城市上消化道癌内镜筛查的长期效果分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(18):1470-1475. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2020.18.06.
Zhao T, Li YY, Chen R, et al. Long-term effects of endoscopic screening for upper gastrointestinal cancer in Feicheng[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2020, 27(18):1470-1475. DOI:10.16073/j.cnki.cjcpt.2020.18.06.

[95] Lu YF, Liu ZC, Li ZH, et al. Esophageal/gastric cancer screening in high-risk populations in Henan Province, China[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(3):1419-1422. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.3.1419.

[96] Liu MF, He ZH, Guo CH, et al. Effectiveness of intensive endoscopic screening for esophageal cancer in China: a community-based study[J]. Am J Epidemiol, 2019, 188(4):776-784. DOI:10.1093/aje/kwy291.

[97] Yang J, Wei WQ, Niu J, et al. Cost-benefit analysis of esophageal cancer endoscopic screening in high-risk areas of China[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(20):2493-2501. DOI:10.3748/wjg.v18.i20.2493.

[98] 刘静敏, 王丹丹, 卢培培, 等. 2018 年山东省上消化道癌内镜筛查的直接医疗成本分析[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(10):763-767. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.10.A008.
Liu JM, Wang DD, Lu PP, et al. Direct medical costs of upper gastrointestinal cancer endoscopic screening in Shandong Province in 2018[J]. China Cancer, 2020, 29(10):763-767. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.10.A008.

[99] Li FX, Li X, Guo CH, et al. Estimation of cost for endoscopic screening for esophageal cancer in a high-risk population in rural China: results from a population-level randomized controlled trial[J]. Pharmacoeconomics, 2019, 37(6):819-827. DOI:10.1007/s40273-019-00766-9.

[100] Xia RY, Li H, Shi JF, et al. Cost-effectiveness of risk-stratified endoscopic screening for esophageal cancer in high-risk areas of China: a modeling study[J]. Gastrointest Endosc, 2022, 95(2):225-235.e20. DOI:10.1016/j.gie.2021.08.008.

[101] Wen DG, Wang SJ, Zhang LW, et al. Natural history of esophageal and gastric cardia precursor by repetitive endoscope screening with 425 adults in a high-risk area in China[J]. Cancer Epidemiol, 2009, 33(2):108-112. DOI:10.1016/j.canep.2009.06.002.

[102] 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. DOI:10.13464/j.scuxbyxb.2018.06.004.
Zhu LL, Dong PW, Su X, et al. Endoscopic characteristics and pathological analysis of esophageal low-grade intraepithelial neoplasm[J]. J Sichuan Univ: Med Sci Edi, 2018, 49(6):849-853. DOI:10.13464/j.scuxbyxb.2018.06.004.

[103] Sharma P, Katzka DA, Gupta N, et al. Quality indicators for the management of Barrett's esophagus, dysplasia, and esophageal adenocarcinoma: international consensus recommendations from the American Gastroenterological Association Symposium[J]. Gastroenterology, 2015, 149(6):1599-1606. DOI:10.1053/j.gastro.2015.08.007.

[104] 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.

[105] Rubenstein JH, Inadomi JM. Cost-effectiveness of screening, surveillance, and endoscopic eradication therapies for managing the burden of esophageal adenocarcinoma[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2021, 31(1):77-90. DOI:10.1016/j.giec.2020.08.005.

[106] 中华医学会消化病学分会. 2020 年中国胃食管反流病专家共识[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(10):649-663. DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20200918-00558.
Chinese Society of Gastroenterology. Chinese expert consensus of gastroesophageal reflux disease in 2020[J]. Chin J Dig, 2020, 40(10):649-663. DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20200918-00558.

[107] 侯传强, 刘英果, 刘运龙, 等. i-scan 内镜在上消化道癌筛查中的应用[J]. 山东大学学报: 医学版, 2016, (1):42-44,66. DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2015.522.
Hou CQ, Liu YG, Liu YL, et al. Endoscopy with i-scan for upper gastrointestinal cancer screening[J]. J Shandong University: Health Sciences, 2016, (1):42-44,66. DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2015.522.

[108] 王芳军, 高昳, 赵可, 等. 窄带成像放大内镜在 Barrett 食管随访监测中的应用价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(11):764-768. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.11.009.
Wang FJ, Gao Y, Zhao K, et al. The value of NBI-ME for targeting biopsy in the follow-up of Barrett esophagus[J]. Chin J Dig Endosc, 2016, 33(11):764-768. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.11.009.

[109] 夏佳薇, 周智航, 何松. 碘染色用于早期食管癌及癌前病变高危人群筛查的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(14):2019-2022. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.14.019.
Xia JW, Zhou ZH, He S. Clinical study of endoscopic screening by iodine staining for high risk populations of early esophageal cancer and precancerous lesions[J]. Lab Med Clin, 2019, 16(14):2019-2022. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.14.019.

[110] 魏晓华, 郭俊霞. 不同内镜技术在食管癌及癌前病变筛查中的应用价值研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(5):591-594. DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2019.05.014.
Wei XH, Guo JX. Application value of different endoscopy techniques in the screening of esophageal cancer and precancerous lesions[J]. J Shanxi Medical, 2019, 48(5):591-

594. DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2019.05.014.

[111] 刘云云，王玉欣，朱季军，等. ME-NBI 联合卢戈氏液染色在食管癌高危人群筛查中的诊断价值[J]. 西部医学，2020，32(7):1007-1011. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2020.07.015.
Liu YY, Wang YX, Zhu JJ, et al. Diagnostic value of ME-NBI combined with Lugol's solution staining in screening high-risk population of esophageal cancer[J]. Med J West China, 2020, 32(7): 1007-1011. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2020.07.015.

[112] 叶盛林，朱曙光，黄利娟，等. 碘染色与窄带成像在早期食管癌筛查中的诊断价值[J]. 安徽医学，2020，41(11):1302-1305. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2020.11.014.
Ye SL, Zhu SG, Huang LJ, et al. The diagnostic value of iodine staining and narrow-band imaging in early esophageal cancer screening[J]. Anhui Medical Journal, 2020, 41(11): 1302-1305. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2020.11.014.

[113] 林振威，陈冬云，杜荣国，等. 窄带成像内镜在消化道早癌及癌前病变筛查中的诊断价值[J]. 中国当代医药，2021，28(15):120-122,129. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2021.15.033.
Lin ZW, Chen DY, Du RG, et al. Diagnostic value of narrow-band imaging endoscopy in screening early gastrointestinal cancer and precancerous lesions of digestive tract[J]. China Modern Medicine, 2021, 28(15): 120-122, 129. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.15.033.

[114] Li J, Xu R, Liu M, et al. Lugol chromoendoscopy detects esophageal dysplasia with low levels of sensitivity in a high-risk region of China[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(10): 1585-1592. DOI:10.1016/j.cgh.2017.11.031.

[115] Gruner M, Denis A, Masliah C, et al. Narrow-band imaging versus Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer screening in normal endoscopic practice: randomized controlled trial[J]. Endoscopy, 2021, 53(7):674-682. DOI: 10.1055/a-1224-6822.

[116] Shin D, Protano MA, Polydorides AD, et al. Quantitative analysis of high-resolution microendoscopic images for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(2):272-279.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2014.07.030.

[117] Protano MA, Xu H, Wang G, et al. Low-cost high-resolution microendoscopy for the detection of esophageal squamous cell neoplasia: an international trial[J]. Gastroenterology, 2015, 149(2):321-329. DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.055.

[118] Quang T, Schwarz RA, Dawsey SM, et al. A tablet-interfaced high-resolution microendoscope with automated image interpretation for real-time evaluation of esophageal squamous cell neoplasia[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(5): 834-841. DOI:10.1016/j.gie.2016.03.1472.

[119] van der Sommen F, Klomp SR, Swager AF, et al. Predictive features for early cancer detection in Barrett's esophagus using Volumetric Laser Endomicroscopy[J]. Comput Med Imaging Graph, 2018, 67:9-20. DOI:10.1016/j.compmedimag.2018.02.007.

[120] Qiu L, Chuttani R, Pleskow DK, et al. Multispectral light scattering endoscopic imaging of esophageal precancer[J]. Light Sci Appl, 2018, 7:17174. DOI:10.1038/lsa.2017.174.

[121] Li B, Cai SL, Tan WM, et al. Comparative study on artificial intelligence systems for detecting early esophageal squamous cell carcinoma between narrow-band and white-light imaging[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(3):281-293. DOI: 10.3748/wjg.v27.i3.281.

[122] McGoran J, Bennett A, Cooper J, et al. Acceptability to patients of screening disposable transnasal endoscopy: qualitative interview analysis[J]. BMJ Open, 2019, 9(12):e030467. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030467.

[123] Sami SS, Iyer PG, Pophali P, et al. Acceptability, accuracy, and safety of disposable transnasal capsule endoscopy for Barrett's esophagus screening[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(4):638-646.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2018.07.019.

[124] 朱佳慧，陈文晓，茹楠，等. 磁控胶囊胃镜和传统胃镜诊断效能的 Meta 分析和系统回顾[J]. 中国实用内科杂志，2018，38(4):358-363. DOI:10.19538/j.nk2018040113.
Zhu JH, Chen WX, Ru N, et al. Comparison of diagnostic accuracy between magnetically controlled capsule gastroscopy and conventional gastroscopy: a meta analysis and system review[J]. Chin J Pract Intern Med, 2018, 38(4): 358-363. DOI: 10.19538/j.nk2018040113.

[125] Geropoulos G, Aquilina J, Kakos C, et al. Magnetically controlled capsule endoscopy versus vonventional gastroscopy: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2021, 55(7):577-585. DOI:10.1097/MCG.0000000000001540.

[126] 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.
National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Chinese Digestive Endoscopy Society, Chinese Digestive Doctor Association. The Chinese consensus for screening, disgnosis and management of Barrett's esophagus and early adenocarcinoma (2017, Wanning)[J]. Chin J Dig Endosc, 2017, 34(9):609-620. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.09.001.

[127] Gupta N, Gaddam S, Wani SB, et al. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(3):531-538. DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.470.

[128] Uedo N, Gotoda T, Yoshinaga S, et al. Differences in routine esophagogastroduodenoscopy between Japanese and international facilities: a questionnaire survey[J]. Dig Endosc, 2016, 28(Suppl 1):16-24. DOI:10.1111/den.12629.

[129] Kawamura T, Wada H, Sakiyama N, et al. Examination time as a quality indicator of screening upper gastrointestinal endoscopy for asymptomatic examinees[J]. Dig Endosc, 2017, 29(5):569-575. DOI:10.1111/den.12804.

[130] Park JM, Huo SM, Lee HH, et al. Longer observation time increases proportion of neoplasms detected by esophagog astroduodenoscopy[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 460-469.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2017.05.009.

[131] Teh JL, Tan JR, Lau LJ, et al. Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(3):480-487.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2014.07.059.

[132] Bisschops R, Areia M, Coron E, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative[J]. Endoscopy, 2016, 48(9): 843-864. DOI: 10.1055/s-0042-113128.

[133] Chiu PWY, Uedo N, Singh R, et al. An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia[J]. Gut, 2019, 68(2):186-197. DOI:10.1136/gutjnl-2018-317111.

[134] Chen HW, Hsu HC, Hsieh TY, et al. Pre-medication to improve esophagogastroduodenoscopic visibility: a meta-analysis and systemic review[J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61(134): 1642-1648.

[135] Liu X, Guan CT, Xue LY, et al. Effect of premedication on lesion detection rate and visualization of the mucosa during upper gastrointestinal endoscopy: a multicenter large sample randomized controlled double-blind study[J]. Surg Endosc, 2018, 32(8): 3548-3556. DOI:10.1007/s00464-018-6077-4.

[136] Sekiguchi M, Terauchi T, Kakugawa Y, et al. Performance of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for esophageal cancer screening[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(15):2743-2749. DOI:10.3748/wjg.v23.i15.2743.

[137] 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.
[138] Ishihara R, Kanzaki H, Iishi H, et al. Pink-color sign in esophageal squamous neoplasia, and speculation regarding the underlying mechanism[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(27):4300-4308. DOI:10.3748/wjg.v19.i27.4300.
[139] 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. DOI:10.1111/j.1443-1661.2011.01119.x.
[140] Gai W, Jin XF, Du R, et al. Efficacy of narrow-band imaging in detecting early esophageal cancer and risk factors for its occurrence[J]. Indian J Gastroenterol, 2018, 37(2):79-85. DOI:10.1007/s12664-017-0813-x.
[141] 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. DOI:10.1016/j.gie.2011.09.016.
[142] Ishihara R, Matsuura N, Hanaoka N, et al. Endoscopic imaging modalities for diagnosing invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1):24. DOI:10.1186/s12876-017-0574-0.
[143] Ebi M, Shimura T, Yamada T, et al. Multicenter, prospective trial of white-light imaging alone versus white-light imaging followed by magnifying endoscopy with narrow-band imaging for the real-time imaging and diagnosis of invasion depth in superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(6):1355-1361.e2. DOI:10.1016/j.gie.2014.11.015.
[144] 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.
[145] Park CH, Yang DH, Kim JW, et al. Clinical practice guideline for endoscopic resection of early gastrointestinal cancer[J]. Intest Res, 2021, 19(2):127-157. DOI:10.5217/ir.2020.00020.
[146] Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2[J]. Esophagus, 2019, 16(1):25-43. DOI:10.1007/s10388-018-0642-8.
[147] 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.
[148] Hasan Y, Murali AR, Gerke H. Endoscopic mucosal resection for early esophageal carcinoma is effective and safe but necessitates continued surveillance[J]. Indian J Gastroenterol, 2020, 39(5):487-494. DOI:10.1007/s12664-020-01084-1.
[149] Huntington JT, Walker JP, Meara MP, et al. Endoscopic mucosal resection for staging and treatment of early esophageal carcinoma: a single institution experience[J]. Surg Endosc, 2015, 29(8):2121-2125. DOI:10.1007/s00464-014-3962-3.
[150] Konda VJ, Gonzalez Haba Ruiz M, Koons A, et al. Complete endoscopic mucosal resection is effective and durable treatment for Barrett's-associated neoplasia[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(12):2002-2010.e1-2. DOI:10.1016/j.cgh.2014.04.010.
[151] 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. DOI:10.1055/s-2006-945182.
[152] Lorenzo D, Barret M, Leblanc S, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early oesophageal squamous cell neoplasia at a Western centre[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(8):1084-1092. DOI:10.1177/2050640619852260.
[153] Zhang YQ, Chen T, Zhang C, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial proximal esophageal neoplasia is highly successful[J]. Ann Surg, 2017, 266(6):995-999. DOI:10.1097/SLA.0000000000002012.
[154] Tomizawa Y, Friedland S, Hwang JH. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for Barrett's esophagus (BE)-related early neoplasia after standard endoscopic management is feasible and safe[J]. Endosc Int Open, 2020, 8(4):E498-E505. DOI:10.1055/a-0905-2465.
[155] Ahmed O, Ajani JA, Lee JH. Endoscopic management of esophageal cancer[J]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 11(10):830-841. DOI:10.4251/wjgo.v11.i10.830.
[156] Han C, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Dis Esophagus, 2021, 34(4):doaa081. DOI:10.1093/dote/doaa081.
[157] Wang HY, Zeng X, Bai SY, et al. The safety and efficacy of endoscopic submucosal dissection for treating early oesophageal carcinoma: a meta-analysis[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2020, 102(9):702-711. DOI:10.1308/rcsann.2020.0177.
[158] Holmes I, Hing T, Friedland S. Combining endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection to treat neoplasia in Barrett's esophagus[J]. Surg Endosc, 2016, 30(12):5330-5337. DOI:10.1007/s00464-016-4885-y.
[159] Wang J, Ge J, Zhang XH, et al. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for the treatment of early esophageal carcinoma: a meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(4):1803-1806. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.4.1803.
[160] 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.
[161] 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.
[162] van Munster S, Nieuwenhuis E, Weusten BLAM, et al. Long-term outcomes after endoscopic treatment for Barrett's neoplasia with radiofrequency ablation ± endoscopic resection: results from the national Dutch database in a 10-year period[J]. Gut, 2022, 71(2):265-276. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322615.
[163] Strauss AC, Agoston AT, Dulai PS, et al. Radiofrequency ablation for Barrett's-associated intramucosal carcinoma: a multi-center follow-up study[J]. Surg Endosc, 2014, 28(12):3366-3372. DOI:10.1007/s00464-014-3629-0.
[164] Oliphant Z, Snow A, Knight H, et al. Endoscopic resection with or without mucosal ablation of high grade dysplasia and early oesophageal adenocarcinoma: long term follow up from a regional UK centre[J]. Int J Surg, 2014, 12(11):1148-1150. DOI:10.1016/j.ijsu.2014.09.002.
[165] Lada MJ, Watson TJ, Shakoor A, et al. Eliminating a need for esophagectomy: endoscopic treatment of Barrett esophagus with early esophageal neoplasia[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 26(4):274-284. DOI:10.1053/j.semtcvs.2014.12.004.
[166] Saligram S, Chennat J, Hu H, et al. Endotherapy for superficial adenocarcinoma of the esophagus: an American experience[J]. Gastrointest Endosc, 2013, 77(6):872-876. DOI:10.1016/j.gie.2013.01.014.
[167] Desai M, Saligram S, Gupta N, et al. Efficacy and safety outcomes of multimodal endoscopic eradication therapy in Barrett's esophagus-related neoplasia: a systematic review and pooled analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85(3):482-495.e4. DOI:10.1016/j.gie.2016.09.022.
[168] Tsai FC, Ghorbani S, Greenwald BD, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2017, 30(11):1-7. DOI:10.1093/dote/dox087.

[169] Peerally MF, Bhandari P, Ragunath K, et al. Radiofrequency ablation compared with argon plasma coagulation after endoscopic resection of high-grade dysplasia or stage T1 adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a randomized pilot study (BRIDE)[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 89(4):680-689. DOI:10.1016/j.gie.2018.07.031.

[170] 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.

[171] 张月明, 贺舜, 吕宁, 等. 内镜下射频消融术治疗范围广泛的 0-Ⅱb 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, 2015(9):586-590. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.09.002.
Zhang YM, He S, Lyu N, et al. The effectiveness of radiofrequency ablation on eradicating widespread early 0-Ⅱb esophageal squa-mous cell carcinoma and precancerous lesions [J]. Chin J Dig Endosc, 2015(9):586-590. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.09.002.

[172] 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.

[173] 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.

[174] Jansen M, Schölvinck 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.

[175] 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. DOI:10.1016/j.gie.2011.05.024.

[176] Haidry RJ, Butt MA, Dunn J, et al. Radiofrequency ablation for early oesophageal squamous neoplasia: outcomes form United Kingdom registry[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(36): 6011-6019. DOI:10.3748/wjg.v19.i36.6011.

[177] 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.

[178] 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.

[179] Wang W, Chen D, Sang Y, et al. Endoscopic resection versus esophagectomy for patients with small-sized T1N0 esophageal cancer: a propensity-matched study[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(3):101543. DOI:10.1016/j.clinre.2020.09.004.

[180] An W, Liu MY, Zhang J, et al. Endoscopic submucosal dissection versus esophagectomy for early esophageal squamous cell carcinoma with tumor invasion to different depths[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(9):2977-2992.

[181] 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.

[182] Zeng Y, Liang WH, Liu J, et al. Endoscopic treatment versus esophagectomy for early-stage esophageal cancer: a population-based study using propensity score matching[J]. J Gastrointest Surg, 2017, 21(12): 1977-1983. DOI: 10.1007/s11605-017-3563-2.

[183] Jin XF, Gai W, Chai TH, et al. Comparison of endoscopic resection and minimally invasive esophagectomy in patients with early esophageal cancer[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(3): 223-227. DOI:10.1097/MCG.0000000000000560.

[184] Wani S, Drahos J, Cook MB, et al. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 79(2):224-232.e1. DOI:10.1016/j.gie.2013.08.002.

[185] Wu J, Pan YM, Wang TT, et al. Endotherapy versus surgery for early neoplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 79(2):233-241.e2. DOI:10.1016/j.gie.2013.08.005.

[186] Sgourakis G, Gockel I, Lang H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(9):1424-1437. DOI:10.3748/wjg.v19.i9.1424.

[187] Li JX, Jia YB, Cheng YF, et al. Chemoradiotherapy vs radiotherapy for nonoperative early stage esophageal cancer: a seer data analysis[J]. Cancer Med, 2020, 9(14):5025-5034. DOI:10.1002/cam4.3132.

[188] 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.

[189] 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-cncr2820740608>3.0.co;2-v.

[190] 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.
Zhang S, He QB, Peng CY, et al. Risk factors for under-diagnosis of esophageal intra-epithelial neoplasia with endoscopic forceps biopsy in comparison with endoscopic submucosal dissection[J]. Chin J Dig Endosc, 2016, 33(6): 357-361. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.06.003.

[191] 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. DOI:10.13464/j.scuxbyxb.2018.06.005.
Zhu XN, Dong PW, Xiang LY, et al. Risk factors for missed diagnosis of esophageal low-grade intraepithelial neoplasia in endoscopic forceps biopsy compared with endoscopic submucosal dissection[J]. J Sichuan Univ: Med Sci Edi, 2018, 49(6): 854-858. DOI:10.13464/j.scuxbyxb.2018.06.005.

[192] Zhao GF, Xue M, Hu YY, 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.

[193] 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.

[194] 令狐恩强, 冯佳, 马晓冰, 等. 内镜下射频消融术治疗食管和胃低级别上皮内瘤变的临床研究[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2015, 2(1):14-17. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2015.01.004.
Linghu EQ, Feng J, Ma XB, et al. Clinical study of endoscopic radiofrequency ablation for treatment of low-grade g astroesophageal intraepithelial neoplasia[J]. Chin J Gastrointestinal Endoscopy: Electronic Edition, 2015, 2(1):14-17. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2015.01.004.

[195] Min BH, Kim ER, Lee JH, et al. Feasibility and efficacy of argon plasma coagulation for early esophageal squamous cell neoplasia[J]. Endoscopy, 2013, 45(7): 575-578. DOI: 10.1055/s-0033-1344025.

[196] 陈思杰, 邹清云, 黄中华, 等. 内镜下氩离子凝固术治疗食管低级别上皮内瘤变的临床研究[J]. 中国消化内镜, 2009, 3(4):1-4. DOI:CNKI:SUN:XHNJ.0.2009-04-003.
Chen SJ, Zou QY, Huang ZH, et al. Clinial study of endoscopic argon plasma coagulation for treatment of esophageal low grade intraepithelial neoplasia[J]. Digestive Disease and Endoscopy, 2009, 3(4):1-4. DOI:CNKI:SUN:XHNJ.0.2009-04-003.

[197] Canto MI, Abrams JA, Künzli HT, et al. Nitrous oxide cryotherapy for treatment of esophageal squamous cell neoplasia: initial multicenter international experience with a novel portable cryoballoon ablation system (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 87(2):574-581. DOI:10.1016/j.gie.2017.07.013.

[198] El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review[J]. Gut, 2014, 63(6):871-880. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304269.

[199] Singh S, Manickam P, Amin AV, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 79(6):897-909.e4; quiz 983.e1, 983.e3. DOI:10.1016/j.gie.2014.01.009.

[200] Klair JS, Zafar Y, Nagra N, et al. Outcomes of radiofrequency ablation versus endoscopic surveillance for Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. Dig Dis. 2021, 39(6):561-568. DOI: 10.1159/000514786.

[201] Barret M, Pioche M, Terris B, et al. Endoscopic radiofrequency ablation or surveillance in patients with Barrett's oesophagus with confirmed low-grade dysplasia: a multicentre randomised trial [J]. Gut, 2021, 70(6):1014-1022. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322082.

[202] Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, et al. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial[J]. Gastrointest Endosc, 2020, 92(3):569-574. DOI:10.1016/j.gie.2020.03.3756.

[203] Kahn A, Al-Qaisi M, Kommineni VT, et al. Longitudinal outcomes of radiofrequency ablation versus surveillance endoscopy for Barrett's esophagus with low-grade dysplasia[J]. Dis Esophagus, 2018, 31(4):1-8. DOI:10.1093/dote/dox120.

[204] Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2014, 311(12):1209-1217. DOI:10.1001/jama.2014.2511.

[205] Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia[J]. N Engl J Med, 2009, 360(22):2277-2288. DOI:10.1056/NEJMoa0808145.

[206] Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, et al. AGA clinical practice update on endoscopic treatment of Barrett's esophagus with dysplasia and/or early cancer: expert review[J]. Gastroenterology, 2020, 158(3):760-769. DOI:10.1053/j.gastro.2019.09.051.

[207] Cameron GR, Jayasekera CS, Williams R, et al. Detection and staging of esophageal cancers within Barrett's esophagus is improved by assessment in specialized Barrett's units[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 80(6):971-983.e1. DOI:10.1016/j.gie.2014.03.051.

[208] van Munster SN, Nieuwenhuis EA, Weusten BLAM, et al. Endoscopic resection without subsequent ablation therapy for early Barrett's neoplasia: endoscopic findings and long-term mortality [J]. J Gastrointest Surg, 2021, 25(1):67-76. DOI:10.1007/s11605-020-04836-8.

[209] Codipilly DC, Dhaliwal L, Oberoi M, et al. Comparative outcomes of cap assisted endoscopic resection and endoscopic submucosal dissection in dysplastic Barrett's esophagus[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 20(1):65-73.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2020.11.017.

[210] Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II)[J]. Gut, 2016, 65(4):555-562. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309298.

[211] Haidry RJ, Lipman G, Banks MR, et al. Comparing outcome of radiofrequency ablation in Barrett's with high grade dysplasia and intramucosal carcinoma: a prospective multicenter UK registry [J]. Endoscopy, 2015, 47(11):980-987. DOI: 10.1055/s-0034-1392414.

[212] Kim HP, Bulsiewicz WJ, Cotton CC, et al. Focal endoscopic mucosal resection before radiofrequency ablation is equally effective and safe compared with radiofrequency ablation alone for the eradication of Barrett's esophagus with advanced neoplasia [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(4):733-739. DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.459.

[213] de Matos MV, da Ponte-Neto AM, de Moura DTH, et al. Treatment of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma using radiofrequency ablation or endoscopic mucosal resection + radiofrequency ablation: meta-analysis and systematic review[J]. World J Gastrointest Endosc, 2019, 11(3):239-248. DOI: 10.4253/wjge.v11.i3.239.

[214] van Munster SN, Overwater A, Raicu MGM, et al. A novel cryoballoon ablation system for eradication of dysplastic Barrett's esophagus: a first-in-human feasibility study[J]. Endoscopy, 2020, 52(3):193-201. DOI:10.1055/a-1024-3967.

[215] Tariq R, Enslin S, Hayat M, et al. Efficacy of cryotherapy as a primary endoscopic ablation modality for dysplastic Barrett's esophagus and early esophageal neoplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Control, 2020, 27(1):1073274820976668. DOI:10.1177/1073274820976668.

[216] van Munster SN, Overwater A, Haidry R, et al. Focal cryoballoon versus radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus: impact on treatment response and postprocedural pain [J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88(5):795-803.e2. DOI:10.1016/j.gie.2018.06.015.

[217] Ramay FH, Cui Q, Greenwald BD. Outcomes after liquid nitrogen spray cryotherapy in Barrett's esophagus-associated high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma: 5-year follow-up[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 86(4):626-632. DOI:10.1016/j.gie.2017.02.006.

[218] Ghorbani S, Tsai FC, Greenwald BD, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's dysplasia: results of the National Cryospray Registry[J]. Dis Esophagus, 2016, 29(3):241-247. DOI:10.1111/dote.12330.

[219] 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.

[220] Yu XY, Liu Y, Xue LY, et al. Risk factors for complications after endoscopic treatment in Chinese patients with early esophageal cancer and precancerous lesions[J]. Surg Endosc, 2021, 35(5):2144-2153. DOI:10.1007/s00464-020-07619-z.

[221] Chen MH, Dang YN, Ding C, et al. Lesion size and circumferential range identified as independent risk factors for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. Surg Endosc, 2020, 34(9):4065-4071. DOI:10.1007/s00464-020-07368-z.

[222] 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. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01388.x.

[223] Zhang YY, Yan X, Huang YH, et al. Efficacy of oral steroid gel in preventing esophageal stricture after extensive endoscopic submucosal dissection: a randomized controlled trial[J]. Surg Endosc, 2022, 36(1):402-412. DOI: 10.1007/s00464-021-08296-2.

[224] van de Ven SEM, Snijders MJBL, Bruno MJ, et al. Effectiveness of topical budesonide in preventing esophageal strictures after endoscopic resection of esophageal cancer[J]. Endosc Int Open, 2020, 8(12):E1795-E1803. DOI:10.1055/a-1266-3423.

[225] Nie D, Yan X, Huang Y. Efficacy of hydrocortisone sodium succinate and aluminum phosphate gel for stricture prevention

after ≥3/4 circumferential endoscopic submucosal dissection[J]. J Int Med Res, 2020, 48(4): 300060519894122. DOI: 10.1177/0300060519894122.

[226] Qiu Y, Shi RH. Roles of steroids in preventing esophageal stricture after endoscopic resection[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2019, 2019:5380815. DOI:10.1155/2019/5380815.

[227] Ratone JP, Bories E, Caillol F, et al. Oral steroid prophylaxis is effective in preventing esophageal strictures after large endoscopic resection[J]. Ann Gastroenterol, 2017, 30(1):62-66. DOI:10.20524/aog.2016.0085.

[228] Kataoka M, Anzai S, Shirasaki T, et al. Efficacy of short period, low dose oral prednisolone for the prevention of stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection (ESD) for esophageal cancer[J]. Endosc Int Open, 2015, 3(2):E113-117. DOI:10.1055/s-0034-1390797.

[229] Chu Y, Chen T, Li HQ, et al. Long-term efficacy and safety of intralesional steroid injection plus oral steroid administration in preventing stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal epithelial neoplasms[J]. Surg Endosc, 2019, 33(4):1244-1251. DOI:10.1007/s00464-018-6404-9.

[230] Lian JJ, Ma LL, Hu JW, et al. Endoscopic balloon dilatation for benign esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for early esophageal neoplasms[J]. J Dig Dis, 2014, 15(5):224-229. DOI:10.1111/1751-2980.12136.

[231] 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. DOI:10.1097/MCG.0b013e3181f39f4e.

[232] 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.

[233] Hu WS, Liu ZJ, Zhang JB, et al. Risk patterns of subsequent primary cancers following esophagectomy in early-stage thoracic esophageal squamous cell cancer patients[J]. Tumori, 2015, 101(3):328-333. DOI:10.5301/tj.5000285.

[234] Small AJ, Sutherland SE, Hightower JS, et al. Comparative risk of recurrence of dysplasia and carcinoma after endoluminal eradication therapy of high-grade dysplasia versus intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(5):1158-1166.e1-4. DOI:10.1016/j.gie.2014.10.029.

[235] Guthikonda A, Cotton CC, Madanick RD, et al. Clinical outcomes following recurrence of intestinal metaplasia after successful treatment of Barrett's esophagus with radiofrequency ablation[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(1):87-94. DOI: 10.1038/ajg.2016.451.

[236] Yasuda K, Choi SE, Nishioka NS, et al. Incidence and predictors of adenocarcinoma following endoscopic ablation of Barrett's esophagus[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(7):1560-1566. DOI:10.1007/s10620-013-3002-5.

[237] Sami SS, Ravindran A, Kahn A, et al. Timeline and location of recurrence following successful ablation in Barrett's oesophagus: an international multicentre study[J]. Gut, 2019, 68(8):1379-1385. DOI:10.1136/gutjnl-2018-317513.

[238] Ding YE, Li Y, He XK, et al. Impact of Barrett's esophagus surveillance on the prognosis of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis[J]. J Dig Dis, 2018, 19(12):737-744. DOI:10.1111/1751-2980.12682.

[239] Sawas T, Iyer PG, Alsawas M, et al. Higher rate of Barrett's detection in the first Year after successful endoscopic therapy: meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(7):959-971. DOI:10.1038/s41395-018-0090-z.

[240] Cotton CC, Haidry R, Thrift AP, et al. Development of Evidence-based surveillance intervals after radiofrequency ablation of Barrett's Esophagus[J]. Gastroenterology, 2018, 155(2):316-326.e6. DOI:10.1053/j.gastro.2018.04.011.

[241] Ward ST, Hancox A, Mohammed MA, et al. The learning curve to achieve satisfactory completion rates in upper GI endoscopy: an analysis of a national training database[J]. Gut, 2017, 66(6): 1022-1033. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310443.

[242] 国家卫生健康委员会. 消化内镜诊疗技术临床应用管理规范(2019 年版)[EB/OL]. (2019-12-12) [2022-05-10]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3585/201912/994f74193202417e957adbc1fc601fb5/files/35f8fe1a2abb4372935cf80a2d9fe167.pdf.
National Health and Wellness Commission. Management specification for the clinical application of gastrointestinal endoscopy treatment technology (2019) [EB/OL]. (2019-12-12) [2022-05-10]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3585/201912/994f74193202417e957adbc1fc601fb5/files/35f8fe1a2abb4372935cf80a2d9fe167.pdf.

[243] Dekker E, Houwen BBSL, Puig I, et al. Curriculum for optical diagnosis training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement[J]. Endoscopy, 2020, 52(10):899-923. DOI:10.1055/a-1231-5123.

[244] Ishihara R, Takeuchi Y, Chatani R, et al. Prospective evaluation of narrow-band imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia in experienced and less experienced endoscopists[J]. Dis Esophagus, 2010, 23(6): 480-486. DOI:10.1111/j.1442-2050.2009.01039.x.

[245] Bergman JJGHM, de Groof AJ, Pech O, et al. An interactive Web-based educational tool improves detection and delineation of Barrett's esophagus-related neoplasia[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5):1299-1308.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2018.12.021.

(收稿日期:2022-05-17)