

· 共识意见 ·

中国巴雷特食管及其早期腺癌筛查与诊治共识(2017年,万宁)

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

食管癌发病率在我国大陆已居各类肿瘤第 3 位,死亡率居第 4 位^[1],越来越受到人们重视。食管癌在组织类型上分为食管鳞状细胞癌(简称食管鳞癌)和食管腺癌。虽然我国食管癌的组织类型以食管鳞癌为主,但是随着世界范围胃食管反流病的增加^[2],我国巴雷特食管(Barrett's esophagus)/食管下段柱状上皮化和食管腺癌的发病率也在增加,同样威胁着人们的生命。并且有报道显示,在食管腺癌中有 80%与巴雷特食管密切相关^[3],而我国巴雷特食管的癌变率和西方国家相近,为 0.61%左右^[4]。食管癌患者的预后与诊断时的肿瘤分期密切相关,所以对于早期食管腺癌的筛查是治愈食管腺癌和提高其生存率的关键所在,而对巴雷特食管的筛查、诊治是预防食管腺癌的关键所在。因此,制定我国的巴雷特食管、早期食管腺癌的筛查与诊治共识亦尤为重要。然而巴雷特食管的诊断标准各国尚不统一,为避免采用不同诊断标准引起的争论,同时体现内涵及符合中国语言习惯,本共识采用“巴雷特食管”这一称谓,并由国内 31 位消化病学、消化内镜学以及消化病理学专家在查阅了中国知网(CNKI)、万方数据、PubMed 等国内、国外数据库的相关文献基础上,结合国内巴雷特食管及食管腺癌筛查与诊治情况,共同制订了本共识意见,旨在规范国内对巴雷特食管及早期食管腺癌的筛查、诊断和治疗,提高国人的健康水平。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.09.001

基金项目: 国家科技部科技支撑计划(2015BAI13B09);北京市科委科技北京百名领军人才培养工程(Z15110000315018);北京市卫生局(首发)重点攻关计划(首发 2014-1-2021);北京市科委健康培育项目(Z151100003915097)

通信作者:张谢田,Email:zhangst@ccmu.edu.cn

巴雷特食管及其早期腺癌和癌前病变的定义

一、巴雷特食管及其腺癌癌前病变

巴雷特食管是胃食管反流病的并发症,内镜下可见食管鳞状上皮与胃柱状上皮的交界线[齿状线,又称 Z 线、SCJ(squamous-columnar junction)]相对于胃食管结合部上移 ≥ 1 cm,病理证实食管下段的正常复层鳞状上皮被化生的柱状上皮所取代,其化生可为胃底上皮样化生、贲门上皮样化生以及特殊肠型化生(specific intestinal metaplasia, SIM),其中伴有肠上皮化生的巴雷特食管发生癌变的风险更大^[5-9]。

巴雷特食管腺癌的癌前病变是指可以发展为癌的一种病理变化,主要指巴雷特食管黏膜从无异型增生(现 WHO 称为上皮内瘤变)到低级别异型增生(低级别上皮内瘤变),到高级别异型增生(高级别上皮内瘤变),最后到食管腺癌^[10-12]。

根据被覆黏膜不同巴雷特食管有 3 种组织学类型:(1)食管下段胃底腺黏膜化生:与胃底腺黏膜上皮相似,可见主细胞和壁细胞;(2)食管下段贲门腺黏膜化生:与贲门腺黏膜上皮相似,有胃小凹和黏液腺,无主细胞和壁细胞;(3)食管下段肠黏膜上皮化生:与肠型黏膜上皮相似,表面有微绒毛和隐窝,杯状细胞是特征性细胞。

不同国家和地区对所谓巴雷特食管的病理学诊断标准不一样,2013 年英国胃肠病学会(British Society of Gastroenterology, BSG)巴雷特食管指南及 2016 年美国胃肠病学院(American College of Gastroenterology, ACG)巴雷特食管指南对巴雷特食管的定义均要求食管下段橘红色黏膜上缘距离胃食管结合部 ≥ 1 cm,即内镜下可见食管鳞状上皮与胃柱状上皮交界线上移超过胃食管结合部 ≥ 1 cm,并被组织病理学证实有柱状上皮化生。因为大样本观

察研究提示对于该交界线上移<1 cm 者,发生异型增生(上皮内瘤变)或食管腺癌的几率极低^[13-15],所以本共识将内镜下可见食管鳞状上皮与胃柱状上皮的交界线(齿状线、Z 线、SCJ)相对于胃食管结合部上移≥1 cm 作为巴雷特食管的诊断标准之一。

在美国和德国,食管下段有肠上皮化生才能诊断巴雷特食管,而在英国和日本,不论是何种类型的食管下段柱状上皮化生均可诊断巴雷特食管。本共识认为巴雷特食管是慢性反流性食管炎的并发症,是指食管下段的复层鳞状上皮被化生的柱状上皮替代的一种病理现象,可伴或不伴有肠化生,其中伴有肠化生者属于食管腺癌的癌前病变,至于不伴有肠化生者是否属于癌前病变目前仍有争议。首先,Liu 等^[16]指出伴有或不伴有肠化生的巴雷特食管在分子生物学特征上并无明显差异。Takubo 等^[17]的研究结果不支持食管腺癌发生在肠化生黏膜的基础上,并且研究显示单纯柱状上皮化生经过 5 年随访后有 54.8% 患者经内镜证实出现肠上皮化生,经 10 年随访后则有 90.8% 患者出现肠上皮化生;其次,黏膜活检标本的取材误差会影响肠上皮化生的检出率,一项研究显示对于未诊断巴雷特食管的患者,诊出肠上皮化生的最佳黏膜活检数为 8 块,其诊出率为 67.9%,若仅活检 4 块,则肠上皮化生的诊出率为 34.7%,活检 8 块以上时诊出率无明显提高,除非活检 16 块以上时其诊出率达 100%。

二、早期巴雷特食管腺癌的定义

早期巴雷特食管腺癌是指来源于巴雷特食管黏膜并局限于食管黏膜层的腺癌,不论有无淋巴结转移。

肿瘤侵及黏膜下层时发生转移的几率明显提高,在食管腺癌为 5%~56%^[18-19],故仅局限于黏膜层的巴雷特食管腺癌属于早期食管腺癌范畴^[20-22]。

因为早期巴雷特食管腺癌仅局限于黏膜层,故又称 M 期癌,根据其浸润深度的不同可分为几种亚型(图 1):肿瘤侵及食管黏膜上皮层者为 M1 期癌;侵及新生黏膜肌层者为 M2 期癌;侵及原有黏膜固有层者为 M3 期癌;侵及原有黏膜肌层者为 M4 期癌;侵及黏膜下层者为 SM 期癌,与 M 期癌同属于浅表食管癌范畴,根据肿瘤浸润深度将浸润至黏膜下层的上、中、下 1/3 者分别称为 SM1 期癌、SM2 期癌以及 SM3 期癌,其中 SM1 期癌为肿瘤浸润黏膜下层的深度<500 μm(图 2)。

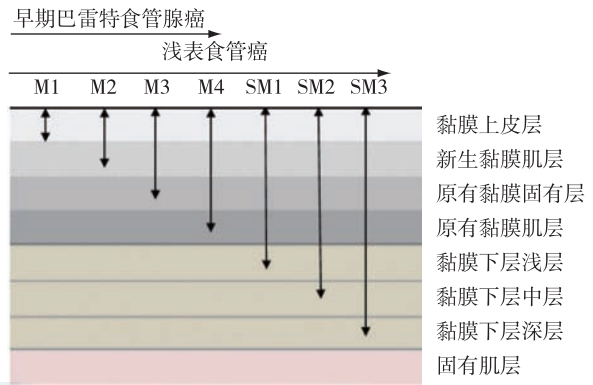
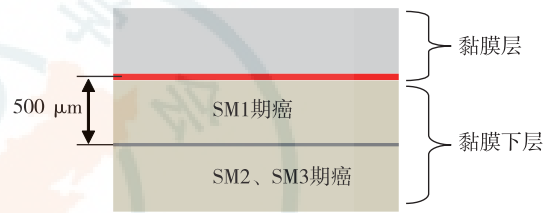


图 1 浅表食管癌及早期巴雷特食管腺癌分期模式图



注:图中红色部分为黏膜肌层

图 2 巴雷特食管腺癌黏膜下层浸润分期中 SM1 期癌浸润深度(<500 μm)模式图

巴雷特食管及其早期腺癌的筛查

发现早期患者是降低食管癌死亡率的关键之一^[23]。筛查有助于食管癌的预防、早发现、早诊断和早治疗,是降低食管癌发病率和累积死亡率的重中之重。

对于食管腺癌及癌前病变的筛查人群,目前国内指南均未提及。在我国,食管癌以鳞癌为主,腺癌占 5%左右,故针对所有人群进行食管腺癌及癌前病变的筛查效价比不高;并且诸多食管腺癌高发国家的研究亦显示对巴雷特食管的内镜筛查效价比不高,但由于缺少随机对照研究,结果尚存在争议^[24-26]。结合我国为食管鳞癌大国的国情,建议在筛查食管鳞癌时不应忽视巴雷特食管及其腺癌。国内外食管腺癌相关危险因素及流行病学调查研究显示,巴雷特食管的危险因素包括:(1)年龄>50 岁;(2)男性;(3)有巴雷特食管家族史;(4)长期胃食管反流症状(>5 年);(5)重度吸烟史;(6)肥胖(BMI>25 kg/m² 或腹型肥胖)^[27-33]。而巴雷特食管腺癌的危险因素包括:(1)年龄>50 岁;(2)巴雷特食管的长度进行性增加;(3)向心性肥胖;(4)重度

吸烟史;(5)未使用质子泵抑制剂;(6)未使用非甾体消炎药以及他汀类药物^[34-38]。故推荐在食管鳞癌调查问卷的基础上:(1)对需要进行食管鳞癌胃镜筛查的患者,应注意有无巴雷特食管以及可疑食管腺癌的病变;(2)对于不在鳞癌筛查范围内但具有3条及以上巴雷特食管或食管腺癌危险因素者,应进行胃镜筛查。

巴雷特食管及其早期腺癌的诊断

上消化道内镜检查结合组织病理学是上消化道肿瘤诊断的金标准。对于难以发现的病变则要依靠色素内镜及电子染色内镜发现并靶向活检,通过组织病理学予以诊断,另外还应对恶性程度、浸润深度及有无淋巴结转移做出诊断。

一、巴雷特食管的诊断

巴雷特食管的诊断标准如下:内镜下可见食管鳞状上皮与胃柱状上皮的交界线(齿状线、Z线、SCJ)相对于胃食管结合部上移 ≥ 1 cm(图3A),病理证实食管下段正常的复层鳞状上皮被化生的柱状上皮替代,可伴有或不伴有肠上皮化生;内镜医师在诊断巴雷特食管时要应用Prague CM分型描述化生改变的范围,包括圆周范围及最大长度;为明确有无肠化及异型增生(上皮内瘤变),对全周型病变建议纵向每间隔2 cm的四壁分别活检1块,舌型病变每2 cm最少活检1块;对巴雷特食管但缺少肠上皮化生者,3~5年内应再次予以内镜检查并活检。

由于巴雷特食管是食管腺癌唯一被公认的癌前病变,所以巴雷特食管的诊断很重要。对于巴雷特食管的诊断既要包括内镜下诊断也要包括病理诊断。诊断巴雷特食管首先要确定胃食管结合部,日本内镜专家认为胃食管结合部是食管纵行的栅栏样血管的末端^[39],而美国胃肠病协会(American

Gastroenterological Association, AGA)工作组专家推荐胃食管结合部为近端胃襞起始部^[40],对于此概念尚缺乏数据支持,从理论上讲以栅状血管确定胃食管结合部更为准确。然而,食管炎、充气程度、呼吸、蠕动都会影响二者的一致性,因此很多国际指南都采用近端胃黏膜皱襞起始部作为胃食管结合部^[41],本共识亦采用近端胃皱襞起始部来定义胃食管结合部。其次,诊断巴雷特食管还需要判断鳞-柱上皮交界,即食管下端鳞状上皮与胃柱状上皮交界构成的齿状线结构,亦称为Z线,当发生巴雷特食管时,齿状线上移,即发生了胃食管结合部与鳞-柱上皮交界的分离。

巴雷特食管内镜下分型如下^[11,42]:(1)按化生的柱状上皮长度分型:①长段巴雷特食管:化生的柱状上皮累及食管全周且长度 ≥ 3 cm;②短段巴雷特食管:化生的柱状上皮未累及食管全周或虽累及全周但长度为 $1 \sim < 3$ cm。(2)按内镜下形态分型:全周型、舌型及岛型(图3B~3D)。(3)Prague CM分型:“C”代表全周型化生黏膜的长度,“M”代表非全周的化生黏膜的最大长度。如C2-M4表示食管全周柱状上皮长度为2 cm,非全周的柱状上皮最大长度为4 cm;C0-M4则表示无全周型柱状上皮化生,化生柱状上皮黏膜呈舌状伸展,长度为4 cm。

对巴雷特食管内镜下描述的标准化是临床研究和医师之间交流的需要,在描述标准化的基础上才能够更好地研究巴雷特食管,如自然进程、癌变风险以及预防。Prague CM系统即是一个标准化的描述系统,在世界各地被广泛应用。

本共识将巴雷特食管根据其病变长度分为短段和长段巴雷特食管,而不包括超短段巴雷特食管。Watarai等^[43]报道,去除超短段巴雷特食管后,巴雷特食管的患病率约为5.6%(短段巴雷特食管为5.4%,长段巴雷特食管为0.2%)。

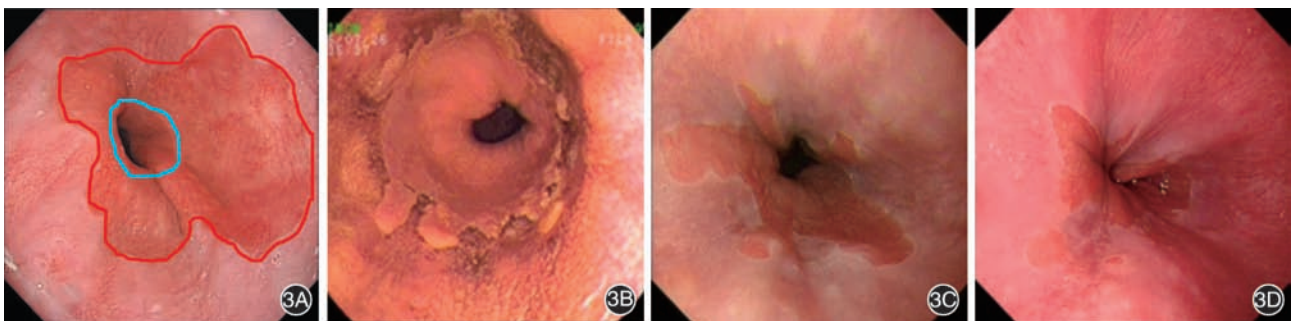


图3 巴雷特食管模式图及内镜下形态分型图 3A:模式图,红线表示食管鳞-柱交界(SGJ),蓝线表示胃食管结合部(GEJ),红、蓝线之间的区域为化生的柱状上皮,红线以外为鳞状上皮;3B:全周型巴雷特食管;3C:舌型巴雷特食管;3D:岛型巴雷特食管

由于 80% 食管腺癌发生在巴雷特食管基础上, 而巴雷特食管黏膜瘤变的过程被认为是一个逐步发展的过程, 从无异型增生(上皮内瘤变)到低级别异型增生(低级别上皮内瘤变), 到高级别异型增生(高级别上皮内瘤变), 最后发展为食管腺癌。因此, 巴雷特食管在组织病理学上可分为无异型增生(上皮内瘤变)巴雷特食管(nondysplastic Barrett's esophagus, NDBE)、不确定异型增生(不确定上皮内瘤变)巴雷特食管(Barrett's esophagus with indeterminate-grade dysplasia, IGD)、低级别异型增生(低级别上皮内瘤变)巴雷特食管(Barrett's esophagus with low-grade dysplasia, LGD)、高级别异型增生(高级别上皮内瘤变)巴雷特食管(Barrett's esophagus with high-grade dysplasia, HGD)、黏膜内癌(intramucosal carcinoma, IMC)。有研究显示, 伴肠上皮化生的巴雷特食管癌变风险比无肠上皮化生者高 3 倍以上^[44]; 内镜诊断长度 ≥ 1 cm 巴雷特食管的可靠系数为 0.72, 而诊断长度 < 1 cm 者的可靠系数为 0.22^[45]。此外, 研究显示无异型增生(上皮内瘤变)的巴雷特食管发展为食管腺癌的几率明显低于有异型增生(上皮内瘤变)者, 且伴低级别异型增生(低级别上皮内瘤变)巴雷特食管发展成食管腺癌的几率(0.5%, 95% CI: 0.3%~0.8%)明显低于伴高级别异型增生(高级别上皮内瘤变)的巴雷特食管(1.7%, 95% CI: 1.0%~2.5%)^[46-47], 甚至有报道伴有高级别异型增生(高级别上皮内瘤变)的巴雷特食管发展成食管腺癌的几率达 7% (95% CI: 5%~8%)^[48]。因此, 在诊断巴雷特食管时一定要标注病变长度, 以及是否有肠上皮化生和异型增生(上皮内瘤变)。

二、早期巴雷特食管腺癌的诊断

早期食管癌患者临床上多无任何症状及体征, 发生于巴雷特食管者可有长期胃食管反流症状, 诊断依赖于有资质医师的规范化胃镜检查, 可疑病变的活检组织病理学为诊断的依据; 推荐早期食管腺癌及癌前病变的内镜下分型采用巴黎分型, 主要分为隆起型、平坦型和凹陷型。

食管腺癌(包括巴雷特食管腺癌)表面黏膜在颜色、结构以及分布等方面会发生很大改变, 以食管黏膜出现红色小结节或形态不规则为典型表现, 如发现黏膜形态破坏或糜烂病灶则提示可疑肿瘤浸润。

早期食管腺癌内镜下主要分为以下几种类型

(图 4): (1) 0-I 型(隆起型): 0-I p 型, 带蒂息肉型; 0-I s 型, 无蒂息肉型。(2) 0-II 型(平坦型): 0-II a 型, 平坦隆起型; 0-II b 型, 完全平坦型; 0-II c 型, 平坦凹陷型。(3) 0-III 型(凹陷型): III 型病变凹陷较深, 病变覆盖整个凹陷面。

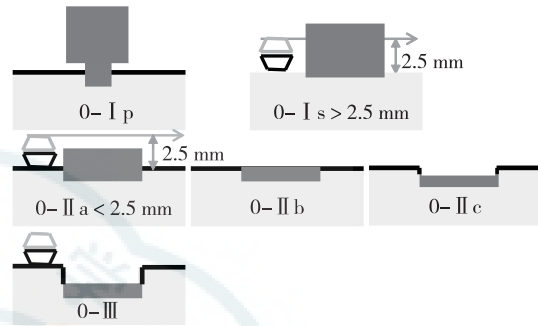


图 4 早期巴雷特食管腺癌内镜下巴黎分型模式图

三、巴雷特食管及其早期腺癌的诊断技术

(一) 色素内镜(chromoendoscopy)、电子染色内镜(electron staining endoscopy)及放大内镜(magnifying endoscopy)

推荐对于可疑巴雷特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, 使病变显露, 从而进行靶向活检, 提高诊断率。

亚甲蓝能将小肠型化生的上皮染色, 使其更容易发现, 结合靶向活检可明显提高巴雷特食管的诊断率^[49-50], 但有报道显示亚甲蓝可损伤 DNA, 故目前不推荐使用^[51]。靛胭脂是对比染色剂, 喷洒后可使黏膜表面结构更加清晰, 靶向活检可增加巴雷特食管高级别异型增生(高级别上皮内瘤变)以及早期癌的检出率^[52]。根据染色后的不同形态表现, 可将黏膜表面形态分为脊状/绒毛型、环型、不规则型/扭曲型。一项前瞻性多中心研究显示, 规则脊状的黏膜诊断肠化生的敏感度约为 71%, 而不规则的黏膜表面形态诊断高级别异型增生(高级别上皮内瘤变)和早期腺癌敏感度和特异度分别为 83% 和 88%^[53]。稀醋酸可诱导细胞内蛋白质变性, 与柱状上皮反应呈红色, 与鳞状上皮反应呈白色, 结合靶向活检亦可提高食管远端岛状柱状上皮的检出率。冰醋酸喷洒可使肠化上皮明显凸起, 结合放大内镜观察可见小肠化的上皮绒毛结构, 结合靶向活检行病理学检查予以诊断^[54]。一项大型单中心前瞻性研究显示, 冰醋酸联合放大内镜检查诊断高级别异型增生(高级别上皮内瘤变)和早期腺癌的敏

敏感度达 96.7%, 特异度为 66.5%^[55]。另有研究显示, 醋酸喷洒染色+靶向活检比对高危人群随机活检更具有经济效益^[56]。

窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)、内镜智能分光比色技术(flexile spectral imaging color enhancement, FICE)、高清智能电子染色内镜(i-scan)等电子染色内镜可以清晰显示贲门柱状上皮结构以及小肠型化生上皮的绒毛结构, 推荐有条件者用电子染色内镜结合靶向活检诊断巴雷特食管; 通过电子染色内镜下巴雷特食管黏膜形态和血管形态可初步判定巴雷特食管是否伴有异型增生(上皮内瘤变)及早期癌变, 结合靶向活检病理学检查予以明确诊断。NBI、FICE、i-scan 等电子染色内镜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巴雷特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^[57-58]。

(二) 内镜超声检查(EUS)

推荐对可疑早期食管癌予以 EUS, 评估肿瘤浸润的深度及周围淋巴结转移的情况, 以此来指导临床治疗方案的选择。

尽管一直以来 EUS 对食管癌分期较为准确, 但对于通过 EUS 来判定食管癌 T 分期以及 N 分期曾一度受到怀疑^[59-62], 认为 EUS 对于早期食管癌的分期诊断并没有临床意义。但有报道显示, 高频探头对于区分浸润至黏膜层或黏膜下层的准确率可达 75%~95%^[63-69]。EUS 对于食管癌淋巴结分期的诊断准确率为 68%~86%, 对于可疑淋巴结的 EUS 引导下细针穿刺活检术(EUS-FNA)可以明显提高判断食管癌淋巴结转移情况的准确率, 可达 90%以上^[70]。与 CT、PET-CT 相比, EUS 是进行食管癌 N 分期准确率最高的方法^[71]。并且最近的文献显示通过 EUS 进行的 N 分期可以用来评估食管癌患者的预后^[72], 该研究对 PET-CT 显示的无淋巴结转移的患者进行 EUS, 发现 33.3% 患者实际上有淋巴结转移, 并且通过随访发现 EUS 发现的淋巴结转移与患者的预后显著相关。因此, 通过 EUS 进行的食管癌 N 分期可以用来指导临床治疗方案的选择以及判断预后, 这也进一步证明了通过 EUS 进行食管癌 N 分期的临床意义^[73-74]。

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2016 版食管癌指南以及美国消化内镜学会(American Society for Gastrointestinal

Endoscopy, ASGE)2013 版内镜评估和治疗食管癌指南^[75]中指出, 对食管癌患者在治疗前通过 EUS 进行临床分期很重要, 可以评估肿瘤浸润深度、周围异常增大的淋巴结以及肿瘤有无周围脏器浸润。行 EUS 时病变部位的食管壁呈低回声区, 正常的食管壁结构消失, 从而可判断病变浸润食管壁的深度。对于纵隔和胃周的淋巴结, EUS 容易观察到, 病变区域内增大、低回声、均质的淋巴结可能为转移或炎性肿大, 对于这类淋巴结的诊断要综合考虑, 有条件者可行 EUS-FNA 细胞学检查来明确诊断, 因其关系到临床治疗方案的选择。

(三) CT、PET-CT 等影像学检查

CT、PET-CT 可用来判断食管癌 N 分期, 但其敏感度及特异度较低, 分别为 57% 和 85%^[71], 因此 CT、PET-CT 在诊断有无淋巴结转移方面是不可靠的。NCCN 食管癌指南建议, 在诊断食管癌过程中做 EUS 前宜行 CT 和/或 PET-CT, 以此来判定对肿大的淋巴结是否需要行 EUS-FNA。

巴雷特食管及其早期腺癌的治疗

治疗和随访观察的原则是控制胃食管反流、消除症状, 以及预防或治愈高级别异型增生(高级别上皮内瘤变)、早期食管腺癌。主要方法有生活方式干预、药物治疗和内镜下治疗。

一、生活方式干预和药物治疗

咖啡、浓茶等可使食管下括约肌松弛, 增加患者的反流症状, 所以生活中应尽量避免此类饮食。

抑酸剂是治疗反流症状的主要药物, 但目前尚无证据显示哪一类药物可以使化生的柱状上皮逆转或者有确切的证据证明可以预防其癌变, 因此不推荐预防性使用质子泵抑制剂来预防食管异型增生(上皮内瘤变)和食管腺癌, 只限于通过抑酸治疗改善患者胃食管反流的症状。巴雷特食管伴有糜烂性食管炎以及反流症状者建议应用大剂量抑酸剂治疗, 另外, 巴雷特食管的治疗可以辅以黏膜保护剂、促动力药等。

二、内镜下治疗

1. 内镜下治疗适应证: 有异型增生(上皮内瘤变)的巴雷特食管及早期巴雷特食管腺癌。

对于早期巴雷特食管腺癌、高级别异型增生(高级别上皮内瘤变), 建议行 EUS 评估病变浸润深度及淋巴结转移情况, 并予以内镜下根治切除治疗; 对于伴有低级别异型增生(低级别上皮内瘤变)

的巴雷特食管患者,建议行内镜下切除或消融治疗;不行治疗的伴有低级别异型增生(低级别上皮内瘤变)的巴雷特食管患者,予以密切监测随访,每6~12个月随访1次^[27]。

2. 内镜治疗的方法

(1) 内镜下根治切除治疗

内镜下根治切除治疗包括内镜下高频电圈套器切除术、内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)。

推荐对胃食管结合部的0-Ip型腺瘤性病变和息肉等应用高频电圈套器切除术。

EMR对治疗伴有异型增生(上皮内瘤变)的巴雷特食管及其早期腺癌是安全有效的,应作为临床一线治疗的方法^[76]。目前采用的EMR技术已日趋多样化,如:标准EMR(黏膜下注射法黏膜切除术)、透明帽辅助法黏膜切除术(EMR with a cap, EMRC)、结扎式EMR(EMR with ligation, EMR-L)、分块黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)等。各种EMR操作步骤虽略有不同,但基本原则与操作技巧基本一致。具体EMR术式的选择根据病灶具体情况而定,以获得最佳疗效。有些直径略大的病变也可以通过EPMR治疗,特别指出的是EPMR由于分片切除病灶,切下的小片组织由于受电凝等作用后常影响进一步的病理评估,故病灶大于2cm时不推荐行EMR治疗。如果术后残留部分较大时应再次EMR追加切除,对于小的残余用热活检钳或氩离子束凝固术烧灼处理。切除的标本要回收,进行病理组织学检查。

对于直径≥2cm的病灶采用ESD治疗可获得完整切除,有利于术后的病理评估,更好地确定治疗疗效以及是否需要进一步治疗。但由于食管黏膜层较薄,黏膜下层血管丰富,无浆膜层,且操作空间较小,因此食管ESD治疗难度较高。食管ESD基本流程包括:标记→黏膜下注射→黏膜预切开→黏膜下剥离→创面处理。提醒术者操作时需考虑到食管管壁结构的特殊性,调整诸如黏膜下注射的深度、标记时电凝的功率等技术参数,以减少出血、穿孔等并发症的发生。

隧道式黏膜剥离术是在经典ESD基础上的改进,其提出主要是针对长度在4cm以上的环周型病变。在环形切开上下缘后,从上线向下进行隧道式剥离,即先从黏膜下剥离使内镜直接从远端环切口

穿出,再沿隧道两侧剥离黏膜,直至完全剥离病变。该方法克服了食管环周病变经典ESD切除后无法对切缘进行精确评估的缺点,但术后容易出现食管狭窄,术前应与患者和(或)家属说明此情况。

(2) 内镜下毁损治疗

消融技术主要包括射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)、冰冻疗法(cryotherapy)、氩离子束凝固术(argon plasma coagulation, APC)。

已有文献报道射频消融对于伴有或不伴有高级别异型增生(高级别上皮内瘤变)的巴雷特食管有较好疗效^[77]。

光动力疗法一度被报道对于伴有或不伴有高级别异型增生(高级别上皮内瘤变)的巴雷特食管有非常好的疗效^[78],但近来的研究却提示其对食管癌的长期疗效并没有预料中的效果,有研究提示该方法治疗伴有异型增生(上皮内瘤变)的巴雷特食管后有大约1/3患者会发生食管狭窄^[78]。

冰冻疗法对于伴有或不伴有高级别异型增生(高级别上皮内瘤变)的巴雷特食管、早期巴雷特食管腺癌患者是一种安全而又易于耐受的治疗方法^[79]。

3. 巴雷特食管及其早期腺癌、癌前病变行内镜检查及治疗的术前准备

(1) 知情同意:将内镜检查和(或)治疗的必要性以及可能出现的不良事件(诸如:麻醉意外、黏膜损伤或感染、出血、穿孔、病灶切除不完全或基底部有恶变需进一步行根治性手术、术后狭窄,以及术中的心、肺、脑血管意外等)告知患者并签订术前知情同意书。

(2) 完善术前各项相关检查,如心电图、凝血功能等,稳定高龄患者以及合并其他内科疾病患者的病情。

(3) 做好上消化道准备,如检查前/术前禁食8h,术前5min口服祛泡剂、去黏液剂及局部表面麻醉润滑剂。

(4) 准备手术需要的各种器械以及药物,特别注意抢救设备及药品的准备。

(5) 充分评估病情,选择最适治疗方案。

(6) 有条件者可选择无痛内镜检查积极治疗。

4. 内镜下治疗的常见并发症及处理方法

早期食管癌及癌前病变内镜下治疗的并发症主要包括出血、穿孔以及食管狭窄。**对早期食管癌及癌**

前病变内镜下治疗并发症处理的原则为首选内镜下处理,内镜下难以解决者选择外科手术治疗和(或)放射介入治疗。常用的技术包括内镜下电凝止血、钛夹止血、钛夹封闭穿孔、内镜下病变再次切除、内镜下食管狭窄扩张治疗以及糖皮质激素治疗等。

出血是早期消化道癌及癌前病变内镜下治疗最常见的并发症,包括术中出血以及术后出血。有报道显示,早期食管癌内镜下切除术中的出血量比较小,多在内镜操作过程中采用 ESD 治疗的剥离刀或止血钳就能得到很好的止血效果^[80-82]。术中及时止血及术后仔细处理暴露血管是预防出血的关键。早期食管癌内镜下切除治疗过程中出现穿孔的风险要高于胃部病变,有报道显示食管 ESD 的穿孔率为 0~6%。预防穿孔的关键是内镜医师的丰富经验及仔细操作,如在术中及时发现穿孔可用钛夹予以夹闭。食管狭窄主要发生于病变环周比例较大者,报道显示病变超过 1/2 食管周径者术后食管狭窄发生率为 6.9%~18%^[83]。另有研究显示,病变黏膜环周的比例和病变深度可作为术后食管狭窄的预测因子^[84],切除病变黏膜超过 1/2 环周时,27.6% 患者出现术后食管狭窄;超过 3/4 环周时,94.1% 患者出现术后食管狭窄;病变深度超过 M2 期显著增加术后食管狭窄的发生率。对于术后食管狭窄,多数予内镜下气囊扩张治疗后可缓解,但亦有较顽固者,需反复内镜下扩张治疗或扩张后短期内放置可取出的全覆膜自膨式食管金属支架。另外,糖皮质激素可以抑制炎症反应,防止胶原蛋白交联,故可用于食管狭窄的预防和治疗,主要用法有口服和局部应用^[84]。Mori 等^[85]报道了将含糖皮质激素类药物的凝胶在内镜下喷洒于食管 ESD 术后的创面,并应用球囊局部压迫使凝胶渗入创面,该方法可以预防食管 ESD 术后食管狭窄的形成,并且避免了口服导致的全身性不良反应以及局部注射导致的穿孔、出血风险。

5. 内镜治疗术后患者的处置

(1) 当日禁食,可饮水,次日可进流食,逐渐增加饭量。

(2) 给予黏膜保护剂,予以质子泵抑制剂抑酸治疗。

(3) 一般不用抗菌药物,当切除面积较大时可应用抗菌药物。

6. 出现以下情况建议追加内镜或外科手术

(1) 切除标本的侧切缘阳性者建议再次行内镜

下治疗或外科手术治疗。

(2) 有以下任意 1 条者均建议追加外科食管癌根治手术:① 切除标本基底切缘阳性;② 浸润至黏膜下层 500 μm 以上 (SM2 期及更深);③ 脉管侵袭阳性;④ 低分化及未分化癌。

7. 早期巴雷特食管腺癌及癌前病变内镜治疗疗效评价

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

(2) 完全切除/R0 切除 (complete resection/R0 resection): 内镜下切除标本的侧切缘和基底切缘无肿瘤残留。

(3) 不完全切除/R1 切除 (incomplete resection/R1 resection): 内镜下切除标本的侧切缘和(或)基底切缘无肉眼可见肿瘤残留,但显微镜下可见肿瘤残留。

(4) 残留切除/R2 切除 (residual resection/R2 resection): 内镜下切除标本的侧切缘和(或)基底切缘有肉眼可见的肿瘤残留。

(5) Rx 切除 (Rx resection): 由于血凝块或分块切除的影响,无法进行标本切缘评估时称为 Rx 切除。

(6) 内镜下完全治愈:① 属于 R0 切除;② 黏膜内癌或黏膜下层浸润深度不超过 500 μm (SM1 期) 的黏膜下癌;③ 无脉管浸润;④ 组织学类型为高、中分化。

(7) 残留 (residual): 术后 6 个月以内在原切除部位及周围 1 cm 内黏膜发现肿瘤病灶。

(8) 局部复发 (local recurrence): 手术 6 个月以后在原切除部位及周围 1 cm 内黏膜发现肿瘤病灶。

巴雷特食管及其早期腺癌活检、切除标本的处理

一、活检取材原则

见“巴雷特食管的诊断”部分。

二、标本处理

(一) 病理检查申请单和送检标本的接收

临床医师认真逐项填写申请单内的有关项目,特别是简要病史、内镜下病变形态及初步诊断,签名后随同标本送往病理科。病理科在接收申请单和送检标本时,应对两者进行认真核对。

(二) 标本的病理学处理

1. 活检标本的病理学处理

(1) 内镜医师及时将活检标本放入 10% 中性福

尔马林溶液中固定,固定时间为 6~48 h。

(2) 病理科仔细核对临床送检标本数量,送检的活检标本必须全部取材。

(3) 每个蜡块内包括不超过 2 粒活检标本。

(4) 将标本包于纱布或柔软的透水纸中以免丢失。

(5) 建议在组织包埋过程中使用放大镜或立体显微镜观察活检标本,仔细辨认黏膜面,确保在蜡块中包埋方向正确。片状食管活检组织标本竖立包埋。

(6) 每个蜡块应切取 6~8 个切片,置于载玻片上,行常规 HE 染色。

2. 黏膜切除(EMR 或 ESD)标本的病理学处理

(1) 充分伸展黏膜标本,保持病变原形,为了充分显示病变、避免黏膜肌层回缩,内镜医师或护士需要使用针径较小的不锈钢细针将 EMR 或 ESD 标本整块固定于泡沫塑料或橡胶板上(图 5)。在固定黏膜标本时应该保持整个黏膜标本的平展,在标本边缘用钢针将整个黏膜层(特别是黏膜肌层)均匀用力向外牵拉,使黏膜伸展固定于泡沫板上,充分暴露黏膜面的病变。黏膜伸展的程度应该和黏膜本身在相应脏器的生理状态相当,也不要过分牵拉以免破坏标本的完整性而影响后续对病变的病理组织学观察。尽可能在充分固定好的标本周围标记标本在体内的相对位置,比如口侧、肛侧、前壁、后壁等。

(2) 及时固定标本,避免过度干燥,对标本处理时间的规定关系到抗原修复,影响免疫组化及分子生物学检查结果,一般来说组织标本固定时间不应该超过 72 h。固定液:使用 10% 中性福尔马林固定

液。固定液量:大于所固定标本体积的 10 倍。固定温度:正常室温。固定时间:12~48 h。

(3) 黏膜切除(EMR 或 ESD)标本的病理取材和照相。① 根据内镜医师送检标本标记的方位(如口侧、肛侧、前壁、后壁等)将黏膜平展开,记录标本及肿瘤的大小、各方位距切缘的距离,并照相存档。② 测量病变大小,辨认距离肿瘤最近的黏膜切缘,照相存档,以此切缘的切线为基准,垂直于此切线每间隔 0.3 cm 平行切开标本并照相存档,分成适宜大小的组织块,用墨汁标记切缘,记录组织块对应的方位(图 6)。

(4) 黏膜切除(EMR 或 ESD)标本的病理包埋、制片。组织包埋时,应将黏膜标本按照同一空间顺序竖立包埋,确保对各方位黏膜组织全层结构的观察,如肉眼判断有困难,可借助放大镜或立体显微镜辨别黏膜方向帮助包埋。将包埋好的组织蜡块在组织切片机上切片,切片厚度为 4~5 μm。HE 染色后在显微镜下观察(图 7)。

(三) 黏膜切除(EMR 或 ESD)标本的病理诊断及规范化病理学报告

巴雷特食管的确诊需要内镜检查结合病理学诊断。参照日本食管癌分类,活检组织被覆的柱状上皮见食管腺体或腺管、被覆的柱状上皮间见鳞状上皮岛、被覆的柱状上皮见双黏膜肌层等有助于巴雷特食管的病理学诊断。根据被覆黏膜不同,巴雷特食管分为 3 种组织学类型:胃底腺型、贲门腺型及肠黏膜上皮化生型。根据黏膜结构和细胞的异型性,巴雷特食管腺癌的癌前病变分为低级别和高级别异型增生(高级别上皮内瘤变);巴雷特食管相关异型增生(上皮内瘤变)的病理诊断根据腺体

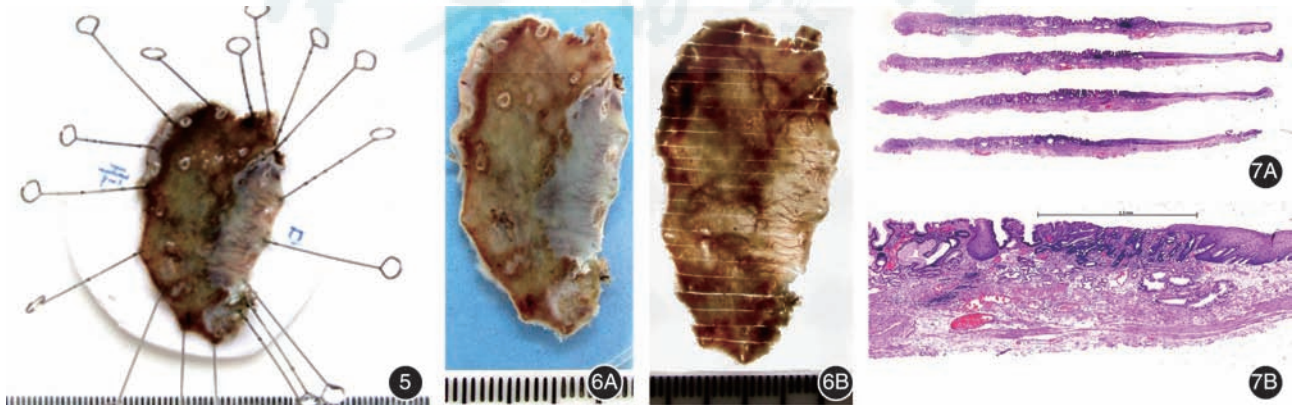


图 5 将内镜下切除的黏膜展平、固定在泡沫板上 图 6 福尔马林固定后组织标本的病理取材 6A: 福尔马林固定后的组织标本;6B: 辨认距离肿瘤最近的黏膜切缘,以此切缘的切线为基准,垂直于此切线每间隔 0.3 cm 平行切开标本 图 7 组织切片的显微镜下观察 7A: HE ×10;7B: HE ×100

结构和细胞学的异型性综合判断。腺体结构异型性指的是腺体拥挤、排列复杂,包括腺体出芽、分枝、形状不规则、腔内乳头状突起。细胞学异型性指的是核/质比增加,染色质增粗,核仁明显,细胞核排列复层化,黏液缺乏。根据腺体结构和细胞学的异型性将巴雷特食管相关异型增生(上皮内瘤变)进行分类,见表 1。

表 1 巴雷特食管相关异型增生(上皮内瘤变)的分类

分类	腺体结构 异型性	细胞学 异型性	黏膜表 面成熟	炎症
反应性增生	无	无	有	程度不等
不确定异型增生 (不确定上皮内瘤变)	轻微	轻度	有	常见
低级别异型增生 (低级别上皮内瘤变)	轻度	中度	无	轻微
高级别异型增生 (高级别上皮内瘤变)	明显	重度(核 极向消失)	无	轻微

来源于巴雷特食管黏膜的癌称为巴雷特食管腺癌。当腺癌组织完全被巴雷特食管黏膜或鳞状上皮包围时诊断为巴雷特食管腺癌,反之诊断不成立。

规范化的病理报告应该包括以下几点(范例见图 8):(1)标本类型、病变肉眼形态及大小;(2)组织学分型[① 癌前病变:低级别异型增生(低级别上皮内瘤变)、高级别异型增生(高级别上皮内瘤变);② 高、中、低分化腺癌];(3)肿瘤侵犯的深度:巴雷特食管腺癌中肿瘤侵犯食管黏膜上皮层者为 M1 期癌,侵犯新生黏膜肌层者为 M2 期癌,侵犯原有黏膜固有层者为 M3 期癌,侵犯原有黏膜肌层者为 M4 期癌,侵至黏膜下层不超过 500 μm 者为 SM1 期癌;(4)脉管有无侵犯;(5)黏膜标本的切缘状态;(6)

ESD 切除黏膜组织一块(大小 4.5 cm×2.5 cm),表面见一浅表凹陷(Type 0-II c,大小 1.5 cm×1.2 cm)。

镜检:

- (贲门)巴雷特食管黏膜高分化腺癌。
- 癌瘤限于黏膜固有层。
- 未见明确脉管侵犯。
- 周围食管黏膜呈巴雷特食管黏膜改变,部分巴雷特食管黏膜上皮呈高级别异型增生(高级别上皮内瘤变);胃黏膜组织呈慢性炎。
- 黏膜组织内未见溃疡及瘢痕性病变。
- 侧切缘及基底切缘未见癌。

注:ESD 为内镜黏膜下剥离术

图 8 规范化的病理报告

周围黏膜其他病变;(7)绘制黏膜病变谱系图。

随访^[13]

建议用高分辨率内镜监测;对于巴雷特食管<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;巴雷特食管<3 cm 伴有肠上皮化生者,建议每 3~5 年行 1 次内镜检查;对于巴雷特食管≥3 cm 者,建议每 2~3 年行 1 次内镜检查。

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):柴宁莉(解放军总医院消化内科);陈光勇(首都医科大学附属北京友谊医院病理科);陈晓宇(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科);党彤(内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院消化内科);邓磊(重庆医科大学附属第二医院消化内科);丁士刚(北京大学第三医院消化内科);樊祥山(南京大学医学院附属鼓楼医院病理科);郭建强(山东大学第二医院消化内科);郭学刚(第四军医大学附属西京医院消化内科);胡兵(四川大学华西医院消化内科);冀明(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科);姜慧卿(河北医科大学第二医院消化内科);金鹏(陆军总医院消化内科);金震东(上海长海医院消化内科);李鹏(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科);李锐(苏州大学附属第一医院平江区消化内科);李延青(山东大学齐鲁医院消化内科);李增山(第四军医大学附属西京医院病理科);李兆申(上海长海医院消化内科);令狐恩强(解放军总医院消化内科);刘俊(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科);梅浙川(重庆医科大学附属第二医院消化内科);彭贵勇(第三军医大学第一附属医院消化内科);盛剑秋(陆军总医院消化内科);王雷(南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科);王拥军(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科);徐红(吉林大学白求恩第一医院消化内科);杨爱明(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科);于中麟(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科);张澍田(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科);邹晓平(南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科)

执笔:李鹏;王拥军;陈光勇;许昌芹(山东大学附属省立医院消化内科)

参考文献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] 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.

- [3] Wilson KT, Fu S, Ramanujam KS, et al. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(14): 2929-2934.
- [4] 陈霞, 朱良如, 侯晓华. 中国人 Barrett 食管临床特点分析 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2008, 17(2): 102-105. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2008.02.005.
- [5] Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium [J]. *Surgery*, 1957, 41(6): 881-894.
- [6] Mabrut JY, Baulieux J, Adham M, et al. Impact of antireflux operation on columnar-lined esophagus [J]. *J Am Coll Surg*, 2003, 196(1): 60-67.
- [7] Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis [J]. *Gut*, 2012, 61(7): 970-976. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300730.
- [8] Falk GW. Barrett's esophagus [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(6): 1569-1591.
- [9] Sampliner RE, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(8): 1888-1895. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05910.x.
- [10] Hornick JL, Odze RD. Neoplastic precursor lesions in Barrett's esophagus [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007, 36(4): 775-796. DOI: 10.1016/j.gtc.2007.08.004.
- [11] Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, et al. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(11): 2673-2680. DOI: 10.1038/ajg.2009.437.
- [12] Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7): 1231-1238. DOI: 10.1038/ajg.2011.153.
- [13] Fitzgerald RC, di PM, 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.
- [14] 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.
- [15] Jung KW, Talley NJ, Romero Y, et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(8): 1447-1455; quiz 1456. DOI: 10.1038/ajg.2011.130.
- [16] Liu W, Hahn H, Odze RD, et al. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(4): 816-824. DOI: 10.1038/ajg.2009.85.
- [17] Takubo K, Aida J, Naomoto Y, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(1): 65-74. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.008.
- [18] Dar MS, Goldblum JR, Rice TW, et al. Can extent of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus predict the presence of adenocarcinoma at oesophagectomy? [J]. *Gut*, 2003, 52(4): 486-489.
- [19] Westertep M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction [J]. *Virch Arch*, 2005, 446(5): 497-504. DOI: 10.1007/s00428-005-1243-1.
- [20] Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, tenth edition: part II and III [J]. *Esophagus*, 2009, 6(2): 71-94. DOI: 10.1007/s10388-009-0193-0.
- [21] Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia [J]. *Gut*, 2000, 47(2): 251-255.
- [22] Willis J, Riddell RH. Biology versus terminology: East meets West in surgical pathology [J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(3): 369-376. DOI: 10.1067/mge.2003.106.
- [23] Fan YJ, Song X, Li JL, et al. Esophageal and gastric cardia cancers on 4238 Chinese patients residing in municipal and rural regions: a histopathological comparison during 24-year period [J]. *World J Surg*, 2008, 32(9): 1980-1988. DOI: 10.1007/s00268-008-9674-x.
- [24] Corley DA, Levin TR, Habel LA, et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(3): 633-640.
- [25] Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(1): 86-91. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.00776.x.
- [26] Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(10): 1222-1227. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04471.x.
- [27] Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(9): 836-845. DOI: 10.1056/NEJMra1314704.
- [28] Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(8): 1729, 1730-1737; quiz 1738. DOI: 10.1038/ajg.2010.194.
- [29] Thrift AP, Kramer JR, Qureshi Z, et al. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(6): 915-922. DOI: 10.1038/ajg.2013.72.
- [30] Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(8): 1258-1273. DOI: 10.1111/jgh.12230.
- [31] Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143(3): 199-211.
- [32] Kubo A, Cook MB, Shaheen NJ, et al. Sex-specific associations between body mass index, waist circumference and the risk of

- Barrett's oesophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium[J]. *Gut*, 2013, 62(12):1684-1691. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303753.
- [33] Rubenstein JH, Morgenstern H, Appelman H, et al. Prediction of Barrett's esophagus among men [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(3):353-362. DOI: 10.1038/ajg.2012.446.
- [34] Singh S, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(11):1399-1412. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.009.
- [35] Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium[J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(8):1537-1541.
- [36] Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gut*, 2014, 63(8):1229-1237. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305997.
- [37] Zhang S, Zhang XQ, Ding XW, et al. Cyclooxygenase inhibitors use is associated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(9):2378-2388. DOI: 10.1038/bjc.2014.127.
- [38] Singh S, Singh AG, Singh PP, et al. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(6):620-629. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.036.
- [39] Kusano C, Kaltenbach T, Shimazu T, et al. Can Western endoscopists identify the end of the lower esophageal palisade vessels as a landmark of esophagogastric junction? [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(8):842-846. DOI: 10.1007/s00535-009-0083-1.
- [40] Wallner B, Sylvan A, Stenling R, et al. The esophageal Z-line appearance correlates to the prevalence of intestinal metaplasia [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2000, 35(1):17-22.
- [41] Naini BV, Chak A, Ali MA, et al. Barrett's oesophagus diagnostic criteria: endoscopy and histology [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29(1):77-96. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.11.004.
- [42] 中华医学会消化病学分会. Barrett 食管诊治共识(2011 修订版, 重庆) [J]. *中华消化内镜杂志*, 2011, 28(8):421-422. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.08.001.
- [43] Watari J, Hori K, Toyoshima F, et al. Association between obesity and Barrett's esophagus in a Japanese population: a hospital-based, cross-sectional study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13(1):143-143. DOI: 10.1186/1471-230X-13-143.
- [44] Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(13):1049-1057. DOI: 10.1093/jnci/djr203.
- [45] Lee YC, Cook MB, Bhatia S, et al. Interobserver reliability in the endoscopic diagnosis and grading of Barrett's esophagus: an Asian multinational study [J]. *Endoscopy*, 2010, 42(9):699-704. DOI: 10.1055/s-0030-1255629.
- [46] Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of esophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis [J]. *Gut*, 2012, 61(7):970-976. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300730.
- [47] 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. DOI: 10.1016/j.gie.2014.01.009.
- [48] Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(3):394-398. DOI: 10.1016/j.gie.2007.07.019.
- [49] Canto MI, Setrakian S, Petras RE, et al. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus [J]. *Gastrointest Endosc*, 1996, 44(1):1-7.
- [50] Breyer HP, Silva De Barros SG, Maguilnik I, et al. Does methylene blue detect intestinal metaplasia in Barrett's esophagus? [J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(4):505-509. DOI: 10.1067/mge.2003.137.
- [51] Davies J, Burke D, Olliver JR, et al. Methylene blue but not indigo carmine causes DNA damage to colonocytes in vitro and in vivo at concentrations used in clinical chromoendoscopy [J]. *Gut*, 2007, 56(1):155-156. DOI: 10.1136/gut.2006.107300.
- [52] Sharma P, Weston AP, Topalovski M, et al. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus [J]. *Gut*, 2003, 52(1):24-27.
- [53] Sharma P, Marcon N, Wani S, et al. Non-biopsy detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective multicenter study [J]. *Endoscopy*, 2006, 38(12):1206-1212. DOI: 10.1055/s-2006-944974.
- [54] Guelrud M, Herrera I, Essenfeld H, et al. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus [J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 53(6):559-565.
- [55] Pohl J, Pech O, May A, et al. Incidence of macroscopically occult neoplasias in Barrett's esophagus: are random biopsies dispensable in the era of advanced endoscopic imaging? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(11):2350-2356. DOI: 10.1038/ajg.2010.280.
- [56] Bhandari P, Kandaswamy P, Cowlshaw D, et al. Acetic acid-enhanced chromoendoscopy is more cost-effective than protocol-guided biopsies in a high-risk Barrett's population [J]. *Dis Esophagus*, 2012, 25(5):386-392. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01267.x.
- [57] Sharma P, Bansal A, Mathur S, et al. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 64(2):167-175. DOI: 10.1016/j.gie.2005.10.044.
- [58] Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, et al. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 64(2):155-166. DOI: 10.1016/j.gie.2005.11.049.
- [59] Pech O, May A, Günter E, et al. The impact of endoscopic ul-

- trasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(10):2223-2229. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00718.x.
- [60] Pech O, Günter E, Dusemund F, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer[J]. *Endoscopy*, 2010, 42(6):456-461. DOI: 10.1055/s-0029-1244022.
- [61] Pouw RE, Helderdoorn N, Alvarez HL, et al. Do we still need EUS in the workup of patients with early esophageal neoplasia? A retrospective analysis of 131 cases[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(4):662-668. DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.046.
- [62] Chemaly M, Scalone O, Durivage G, et al. Miniprobe EUS in the pretherapeutic assessment of early esophageal neoplasia [J]. *Endoscopy*, 2008, 40(1):2-6. DOI: 10.1055/s-2007-966958.
- [63] Buskens CJ, Westerterp M, Lagarde SM, et al. Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features[J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 60(5):703-710.
- [64] Pech O, Guenter E, Dusemund F, et al. Value of high-frequency miniprobes and conventional radial endoscopic ultrasound in the staging of early Barrett's carcinoma: a prospective randomized trial with a cross-over design[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(5):AB198-199.
- [65] Scotinotius IA, Kochman ML, Lewis JD, et al. Accuracy of EUS in the evaluation of Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54(6):689-696.
- [66] May A, Günter E, Roth F, et al. Accuracy of staging in oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial [J]. *Gut*, 2004, 53(5):634-640.
- [67] Larghi A, Lightdale CJ, Memeo L, et al. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus[J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62(1):16-23.
- [68] Esaki M, Matsumoto T, Moriyama T, et al. Probe EUS for the diagnosis of invasion depth in superficial esophageal cancer: a comparison between a jelly-filled method and a water-filled balloon method[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63(3):389-395. DOI: 10.1016/j.gie.2005.10.027.
- [69] Rampado S, Bocus P, Battaglia G, et al. Endoscopic ultrasound: accuracy in staging superficial carcinomas of the esophagus [J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(1):251-256. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2007.08.021.
- [70] Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma [J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 53(7):751-757. DOI: 10.1067/mge.2001.112741.
- [71] van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(3):547-557. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604200.
- [72] Foley KG, Lewis WG, Fielding P, et al. N-staging of oesophageal and junctional carcinoma: is there still a role for EUS in patients staged N0 at PET/CT? [J]. *Clin Radiol*, 2014, 69(9):959-964. DOI: 10.1016/j.crad.2014.04.023.
- [73] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. UICC TNM classification of malignant tumours [M]. 7th ed. New York: Wiley, 2009.
- [74] Twine CP, Roberts SA, Lewis WG, et al. Prognostic significance of endoluminal ultrasound-defined disease length and tumor volume (EDTV) for patients with the diagnosis of esophageal cancer [J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(4):870-878. DOI: 10.1007/s00464-009-0681-2.
- [75] Evans JA, Early DS, Chandraskhara V, et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 77(3):328-334. DOI: 10.1016/j.gie.2012.10.001.
- [76] Othman MO, Wallace MB. Endoscopic mucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD) in 2011, a Western perspective [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(4):288-294. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.02.006.
- [77] 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.
- [78] Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia [J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66(3):460-468. DOI: 10.1016/j.gie.2006.12.037.
- [79] Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(4):680-685. DOI: 10.1016/j.gie.2010.01.018.
- [80] Katada C, Muto M, Momma K, et al. Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae—a multicenter retrospective cohort study [J]. *Endoscopy*, 2007, 39(9):779-783. DOI: 10.1055/s-2007-966761.
- [81] 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.
- [82] Pech O, May A, Gossner L, et al. Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia [J]. *Endoscopy*, 2007, 39(1):30-35. DOI: 10.1055/s-2006-945040.
- [83] Ono S, Fujishiro M, Niimi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(5):860-866. DOI: 10.1016/j.gie.2009.04.044.
- [84] Shi Q, Ju H, Yao LQ, et al. Risk factors for postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma [J]. *Endoscopy*, 2014, 46(8):640-644. DOI: 10.1055/s-0034-1365648.
- [85] Mori H, Rafiq K, Kobara H, et al. Steroid permeation into the artificial ulcer by combined steroid gel application and balloon dilatation: prevention of esophageal stricture [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(6):999-1003. DOI: 10.1111/jgh.12154.

(收稿日期:2017-07-05)

(本文编辑:唐涌进)