

内镜黏膜下剥离术：食管早癌主要的内镜下治疗方式之一

袁 兰, 卢雪峰*

山东大学齐鲁医院消化内科, 山东 济南

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月18日

摘 要

大量研究证明, 内镜黏膜下剥离术(Endoscopic submucosal dissection, ESD)已经取代手术成为食管早癌的一线治疗方法。甚至相比于与其他的内镜下治疗方式, ESD具有更明显的优势, 因为它能够对食管病变部位进行整体切除和精确的组织病理学评估。对符合ESD治疗适应症的食管早癌, 术前需要准确评估食道病变部位的浸润深度, 是否存在远处淋巴转移。白光内镜、色素放大内镜、EUS作为可选择的检测手段, 为临床医师制定下一步诊疗计划提供可靠依据。同时ESD手术相关不良事件不可忽略, 如术中出血、术中穿孔及持续性食管狭窄, ESD技术的持续改进和创新将克服目前ESD的一些局限性, 使食管早癌的根治性切除成为积极手术的替代方案。

关键词

食管早癌, 内镜黏膜下剥离术, 外科手术, 内镜下黏膜切除术, 手术相关不良事件

Endoscopic Submucosal Dissection: One of the Main Endoscopic Treatments for Early Esophageal Cancer

Lan Yuan, Xuefeng Lu*

Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 13th, 2023; published: Jul. 18th, 2023

Abstract

A large number of studies have demonstrated that Endoscopic submucosal dissection (ESD) has

*通讯作者。

replaced surgery as the first-line treatment for esophageal early cancer. Even compared to other endoscopic treatments, ESD has a distinct advantage because it enables total resection of the esophageal lesion and accurate histopathological evaluation. Preoperative assessment of the depth of infiltration and the presence of distant lymphatic metastasis of esophagus lesions is required for early esophageal cancer that meets ESD treatment indications. White light endoscopy, pigment amplification endoscopy and EUS as alternative detection means provide a reliable basis for clinicians to make the next diagnosis and treatment plan. At the same time, the adverse events related to ESD surgery cannot be ignored, such as intraoperative bleeding, intraoperative perforation and persistent esophageal stenosis. Continuous improvement and innovation of ESD technology will overcome some limitations of ESD at present, and make radical resection of esophageal early cancer become an alternative to active surgery.

Keywords

Esophageal Early Cancer, Endoscopic Submucosal Dissection, Surgery, Endoscopic Mucosal Resection, Surgery-Related Adverse Events

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

食管癌是一种在亚洲常见的胃肠道恶性肿瘤, 是全世界第八大最常见的癌症和第六大最常见的癌症相关死亡原因[1] [2]。食管癌的主要组织病理学类型包括食管鳞状细胞癌(Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(Esophageal adenocarcinoma, EAC)两类, ESCC 是最普遍的组织学类型。其地理分布差异较大, 主要分布在亚洲和非洲, 尤其是在中国, 食管鳞状细胞癌发病率居高不下, 尽管 AC 仅占全球所有食管癌的 14%, 但它是 4 个大多数高度发达国家的主要亚型, 包括澳大利亚, 加拿大, 北欧和西欧的几个国家以及美国[1]。其发病率在性别上也不同, 在中国, 男性发病率高于女性发病率[3]。食管癌病死率高, 据统计进展期食管癌的 5 年生存率只有 6%~15%。发现 ESCC 可以显著降低食管癌的死亡率及复发率, 及时治疗是提高患者生存愈后的关键之一。直接蔓延扩散和淋巴道转移是食管癌主要的转移方式, 而血行转移较少见。通常食管癌的浸润程度根据诊断结果分为不同阶段, 因此对治疗提供了不同的选择。食管早癌可以选择传统的外科手术治疗或者内镜切除治疗, 而晚期食管癌根据实际情况选择手术、放疗、化疗或者化疗辅助手术。外科手术治疗包括开放性食管切除术及微创性食管切除术, TIME [4]和 MIRO [5]的结果表明, 微创食管切除术和开放性食管切除术治疗的患者在 R0 切除率、淋巴结切除次数和 3~5 年生存率方面无统计学意义差异($P > 0.05$)。结果表明, 微创食管切除术和开放性食管切除术对肿瘤根治程度的影响相同。

目前, 早期食管癌常用的内镜切除技术主要包括内镜下黏膜切除术 (Endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(Endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜射频消融术(Radiofrequency ablation, RFA)等。EMR 指内镜下将黏膜病变部位整块切除或者分块切除, 用于消化道表浅肿瘤诊断和治疗的手段, ESD 是指在内镜下首先进行黏膜下注射后, 再使用电刀分离黏膜层与固有肌层之间的组织, 最后将病变黏膜及黏膜下层完整剥离的过程。对早期癌症, 如果没有淋巴结受累的证据, 应考虑对所有患者进行 EMR 或 ESD 等内镜治疗[6]。EMR 适用于小病变, ESD 适用于广泛的病变。在治疗选择上, ESD

拥有更广泛的适用范围。

2. 早期食管癌分型及 ESD 适应证

内镜下黏膜剥离术(Endoscopic submucosal dissection, ESD)于 1988 年首次由日本内镜医师用于治疗早期浅表胃癌的方法[7]。在随后几十年, 先进的器械被研发出来, ESD 逐渐发展为先进的内镜治疗手段, 迅速在亚洲及西方国家得到了广泛的普及。ESD 随后应用于结直肠病变, 也被发现是早期浅表性食管癌的安全有效的治疗方法[8]。

早期食管鳞状细胞癌被定义为局限于食管黏膜层的鳞状细胞癌, 无论是否出现淋巴结转移的情况。然而后来的研究提出, 当肿瘤局限于黏膜层时, 淋巴结转移的发生率几乎为零, 而当肿瘤侵入黏膜下浅层时, 淋巴结转移的发生率为 21%~29%, 侵入黏膜下深层时为 50%~76% [9] [10]。为此, 目前将局限在黏膜层的食管鳞状细胞癌为早期食管鳞状细胞癌, 而侵入黏膜下层的鳞状细胞癌属于浅表食管癌[11] [12]。

2002 年消化道肿瘤巴黎分型, 食管鳞状上皮细胞癌的分类更为准确[13]。M 期(T1a 期)被定义为肿瘤局限于黏膜层, SM 期(T1b 期)被定义为浸润至黏膜下层而未达固有肌层; 对 M 期和 SM 期食管癌又进行细分: 病变局限于黏膜上皮层(Epithelium, EP)为 M1 期, 浸润至黏膜固有层(Lamina propria mucosa, LPM)为 M2 期, 浸润至黏膜肌层但未突破黏膜肌层为 M3 期, 浸润至黏膜下层的上、中、下 1/3 分别为 SM1 期、SM2 期及 SM3 期。

当使用放大内镜时, 根据日本食管学会(Japan Esophageal Society, JES)分类诊断浸润深度[14]。B1 型血管是指上皮内乳头状毛细血管袢扩张的弯曲血管, 口径和形状不均匀, 是食管浅表鳞状细胞癌的特征, 特别是当它们局限于 EP 或侵犯 LPM 时。整个病变由 B1 型血管或无血管区(AVA)-小, 诊断为 EP/LPM; 观察到 B2 型血管或 AVA-中, 诊断为 MM/SM1; 观察到 B3 型血管或 AVA-large, 诊断为 SM2。相比之下, 如果是 A 型血管, 即血管形态正常或轻度改变, 通常表明存在非癌性病变, 如食管炎或上皮内瘤变。诊断为 EP/LPM 和 MM/SM1 的癌症通常通过内镜切除(ER)治疗, 而诊断为 SM2 或更深层次的癌症通常通过手术切除或放化疗治疗[15] [16]。因此, 区分 SM1 和浅层癌, SM2 和深层癌以确保适当的治疗选择。

早期食管鳞状细胞癌及癌前病变的内镜分期是基于采用巴黎分型(见图 1), 即 0-I 型(隆起型)、0-II 型(平坦型)、0-III 型(凹陷型)。0-I 型又分为有蒂型(0-Ip)和无蒂型(0-Is)。0-II 型又可分为 0-IIa 型(浅表隆起型)、0-IIb 型(完全平坦型)和 0-IIc 型(浅表凹陷型)。0-I 型与 0-IIa 型病变的界限为隆起高度达到 1.0 mm (与 1.2 mm 厚的个体活检切片相比), 0-III 型与 0-IIc 型界限为凹陷深度达 0.5 mm。(与 0.6 mm 厚的个体活检切片相比)。既有轻微隆起又有轻微凹陷的病灶根据隆起/凹陷比例分为 0-IIc + IIa 和 0-IIa+IIc 型; 而合并凹陷和轻微凹陷的病灶则按照凹陷/轻微凹陷比例分为 0-III + IIc 和 0-IIc + III 型。巴黎分型病变 0-I 和 0-III 通常累及黏膜下, 因此是内镜治疗的最佳适应者。另外, 0-IIa、0-IIb 和 0-IIc 是典型的黏膜内细胞。因此, 日本食管学会指南确定巴黎分型 0-II 病变与侵犯 M1-M2, 累及食管 <2/3 环向范围作为内镜切除的绝对适应证。这一建议的基本原理是基于 M1 和 M2 疾病的淋巴结转移风险可以忽略不计, 以及食管切除术的发病率和死亡率[17]。另外, 如果病变侵入黏膜肌层(M3), 其发生淋巴结转移的风险也会增加到 8%~18% [18] [19]。因此, ESD 的相对适应证 M3-SM1 入侵定义为 T1a 病变浸润到黏膜肌层或 T1b 病变包含在上三分之一的黏膜下层 200 μ m, 除了病变的内镜切除将导致黏膜缺损 >3/4 食管环周[20]。

近年来, 许多研究证明, 与传统手术切除治疗相比, 内镜下治疗具有长时间生存率的优势, 内镜治疗早期浅表食管癌的安全性及可行性已经被证实[21]。已发表的文献数据表明, ESD 是早期浅表食管鳞状细胞癌的首选治疗方法, 完全切除率为 78%~100%, 复发率为 0%~2.6%。食管鳞状细胞癌整体切除可治疗 M1 (上皮内)或 M2 (固有层侵犯)肿瘤, 且不侵犯淋巴血管。

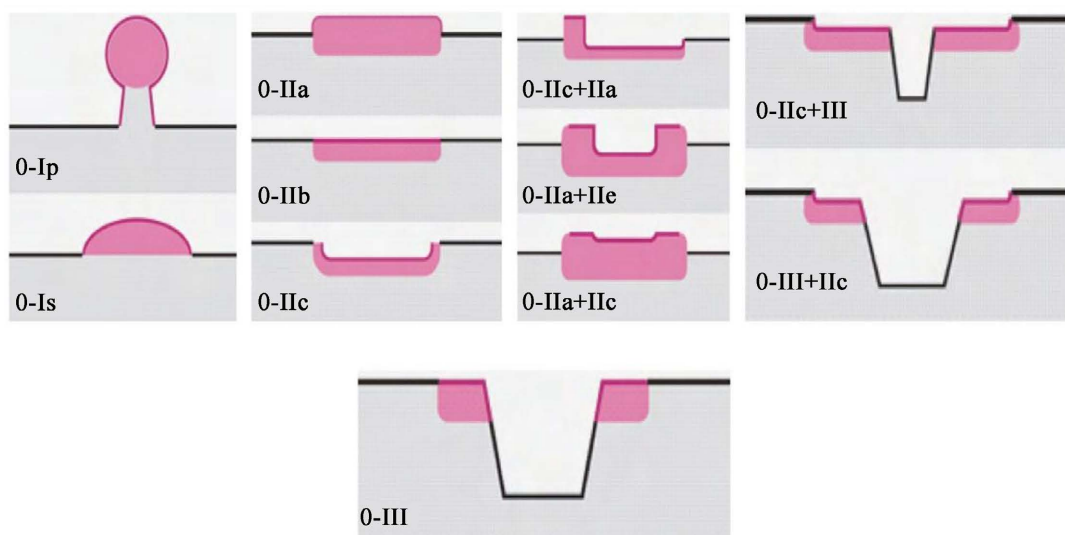


Figure 1. Endoscopic classification of early esophageal cancer (Paris Classification, 2005)

图 1. 早期食管癌内镜下分型(巴黎分型, 2005 年)

在一项对 2418 例早期鳞状细胞食管癌患者的研究中, M1 (局限于上皮细胞的疾病)和 M2 (局限于固有层的疾病)的淋巴结转移率分别为 0%和 3.3% [22]。M3 (累及粘膜肌层的肿瘤)和 SM1 (粘膜下层浅表三分之一)的淋巴结转移风险分别显著增加, 分别为 10.2%和 26.5%。欧洲胃肠内窥镜学会(ESGE)建议内镜下黏膜剥离术作为食管鳞状细胞癌的首选的治疗方式[23]。

Cao 等人发表的一项比较 ESD 和 EMR 治疗胃肠道癌前病变的荟萃分析发现, 使用 ESD 治疗的食管病变的整体切除率更高, 复发率更低[24]。由于鳞状细胞癌的淋巴结转移率相对较高, 为了确保准确的组织病理学分析, 必须进行整体切除, 因此 ESD 是首选的切除方法。

Isomoto 等人报道了采用 ESD 手段治疗食管鳞状细胞癌的整体切除率为 90%~100%, 食管腺癌的整体切除率为 97%~100%。鳞状细胞癌的治愈性切除率为 88%~99.1%, 而食管腺癌患者的治愈性切除率为 79%~97% [25]。Probst 等人研究了 24 例食管鳞状细胞癌患者和 87 例食管腺癌患者的预后。鳞状细胞癌的整体切除率为 100%, 而食管腺癌为 95.4%。鳞状细胞癌的 R0 切除率为 91.7%, 而食管腺癌的切除为 83.9%。Barrett 患者的 \leq M3 病变(90%)的 R0 切除率高于 M3 患者的病变(70.4%)。鳞状细胞癌的根治性切除率为 45.8%, 而食管腺癌组为 72.4%。食管腺癌的局部复发率为 2.4% [26]。此外, 即使局部病变的内镜切除成功, 当在内镜切除标本中检测到与淋巴结癌症复发相关的组织病理学危险因素时, 仍必须考虑手术切除, 以尽量减少癌症复发和转移的可能性。

3. 食管 ESD 治疗前的内镜检查

在选择内镜治疗食管早癌时应该严格控制适应证以及禁忌证[27]。食管癌的精确定分期是判断内镜治疗适应征的关键。在确定内镜治疗的可行性和选择时, 评估肿瘤浸润的深度、肿瘤边缘和淋巴结受累的程度至关重要。

鉴于内镜下治疗仅处理局部发生的病变, 存在远处淋巴转移以及血行转移的病变无法进行有效的治疗。内镜检查是早期诊断食道癌和癌前病变的有效手段之一, 有助于食道癌的早期发现和治疗。然而, 内镜检查发现的病变的检出率受患者的配合度、内镜医生的技术和识别病变的能力以及检查时机的影响。因此, 内镜下治疗的术前筛查是必不可少的环节[28] [29]。

内镜技术包括白光内镜、色素内镜、窄带成像放大内镜(NBI-ME)、超声内镜(Endoscopic ultrasono-

graphy, EUS)等评估早期食管病变的大小边缘和浸润深度,以划定切除边界并预测淋巴结转移的可能性,是确定肿瘤浸润深度的主要手段[30]。

白光内镜是最早应用于食管鳞状细胞癌的检测手段之一,食管癌和癌前病变的早期内镜检查在白光下显示红色或白色,略微凸起或凹陷,很少完全平坦,表面有斑点的结痂粘膜,可能伴有侵蚀性或结节性改变,黏膜下血管出现弥漫或消失[31]。大多数早期的食管癌黏膜改变不典型,白光内镜对识别癌性病变与非癌性病变的能力较弱,不易分辨,影响检出率。并且,对于食管病变部位的大小及边界经行准确测量存在技术上的难度。有研究表明,色素内镜对食管病变识别的敏感性要强于白光内镜[32]。

色素内镜使用的药物包括卢戈碘、亚甲蓝、甲苯胺蓝和龙胆紫,其中,卢戈碘(Lugol)是识别食管早期病变最有效的色素内镜药物[33]。在人体中未发生病变的食管鳞状上皮细胞内蕴含大量的糖原,当食管出现病变时,比如食管早癌以及癌前病变,会因为黏膜受破坏从而导致糖原的丢失或者肿瘤组织迅速增生使糖原含量减少,行色素内镜检查时,喷洒 Lugol 溶液后,正常的食管黏膜呈现深棕色,而结构发生改变的位置等待 2~3 分钟后则表现出截然不同的粉红色[34]。调整为 NBI 模式后这些“粉色征”强化后显示为亮银色,称为“银色征”[27]。这些特征性的改变有益于识别病变位置并且判断活检部位。Lugol 碘被证明对检测食管鳞状细胞癌的敏感性为 91%~100%,特异性为 40%~95% [35]。一项有效性的研究表明,Lugol 色素内镜检查在区分高级别腺瘤和 SESCC 与低级别腺瘤和非癌性病变方面的准确率为 73.8%~93.4% [36]。因此,Lugol 色素内镜检查可在内镜切除前有效评估 SESCC 的水平边界。需要注意的是,使用高浓度的碘溶液有时可能导致食管浅表上皮剥落,使后续诊断变得困难。因此,建议以 $\leq 1\%$ 的低浓度使用碘溶液。

科学家们利用消化道黏膜对光的吸收与反射研发出窄带成像技术,结合放大内镜,利用镜头变焦的原理能清晰地显现消化道黏膜的超微结构,进一步评估食管上皮乳头内血管环(Intra-epithelial papillary loops, IPCL)的走行及形态[37]。近几年,窄带成像放大内镜(NBI-ME)检查是研究最广泛的图像增强内镜技术[38]。2018 年 Gai W 发表的一项有关研究,其中纳入了 90 例高级别腺瘤合并 SESCC 患者,发现 NBI 图像增强内镜检查的准确率显著高于白光内镜检查(92% vs 67.8%),与 Lugol 色素内镜检查的准确率(92% vs 93.4%)相似[39]。

EUS 能直观显示食管早癌及癌前病变的异常的回声,能观察病变位置食管壁的结构并判断病变浸润的深度、及其周围有无肿大的淋巴结以及有无周围器官侵犯[40]。病变浸润深度可影响食管早癌的复发率,术前超声内镜检查是必要的。建议在治疗食管早癌前通过 EUS 对其进行临床分期以制定合适的治疗计划。自 20 世纪 80 年代初首次引入超声内镜以来,它已发展成为一种有价值的诊断和治疗工具。一篇 Meta 分析纳入了 19 项研究,报道超声内镜是鉴别浅表食管鳞状细胞癌 SESCC 黏膜浸润与黏膜下浸润的极好技术(ROC 曲线总下面积 = 0.93) [41]。此外,另一项 Meta 分析调查了超声内镜是否能区分固有层、黏膜肌层和黏膜下层的食管癌侵袭,发现内镜超声显示出优异的诊断性能(总 ROC 曲线下面积 = 0.98) [42]。然而,最近的一项研究报告称,在常规白光内窥镜和放大内窥镜后进行额外的 EUS 后,诊断准确性没有显著提高,而过度诊断表明比实际癌症深度更深[43]。过度诊断可能导致更有侵入性的治疗,如食管切除术和放疗,而这些癌症原本可以通过内镜下切除治愈。EUS 的主要局限性在于它依赖于操作员,并且需要一定的专业知识和培训才能达到准确的分期技能。此外,EUS 在诊断食管胃交界区肿瘤(GEJ)方面不太敏感[44]。2022 年更新的欧洲胃肠道内窥镜学会的指南中提出关于浅表胃肠道病变的内镜黏膜下夹层,ESGE 不建议在内镜切除术前进行常规内镜超声检查,提倡由经验丰富的内镜医生使用高清白光和色素内镜检查(虚拟或基于染料)对消化道病变进行评估。同时,建议在根治性 ESD 后,使用高清白光和色素内镜检查(虚拟或基于染料)进行定期内镜监测,仅对可疑区域进行活检[45]。考虑到 EUS 增加了过度诊断的发生率,因此最好采用常规的白光内镜和放大内镜来诊断浅表性食管癌的深度。

早期食管肿瘤的诊疗手段很多, 近年来, 出现新型的内镜检查技术, 比如共聚焦激光显微内窥镜、光学相干断层扫描等, 各有所长。但是单一的检查方法对病变的检出缺乏灵敏度和特异度, 因此, 对早期食管癌往往需采用联合诊断的方法, 提高诊断的准确性。避免误诊、漏诊。

4. ESD 与外科手术

已发表的文献数据表明, ESD 是早期浅表食管鳞状细胞癌的首选治疗方法, 完全切除率为 78%~100%, 复发率为 0~2.6%。食管鳞状细胞癌整体切除可治疗 M1 (上皮内) 或 M2 (固有层侵犯) 肿瘤, 且不侵犯淋巴血管。体积大于 200 μm 且有淋巴血管侵犯或粘膜下侵犯的肿瘤, 淋巴结转移风险增加, 应作为晚期癌治疗。与经典的外科手术相比, ESD 操作具有相对简单、创伤小、操作时间短、不改变正常的消化道结构、并发症少、患者耐受性好、住院时间短等优点, 并且治疗效果与外科手术相近[46]。

目前有两篇单中心回顾性研究比较了 ESD 和食管切除术治疗 pT1 食管鳞状细胞癌的结果。中国上海的一篇文章报道, 即使调整了相关因素, 两组之间在死亡率、食管鳞状细胞癌死亡率或转移比例方面也没有显著差异[47]。然而, 与食管切除术组相比, ESD 组的治疗相关死亡率数量较低, 无统计学意义(0.3% vs. 1.5%; $P < 0.186$)。此外, ESD 组不良事件发生率显著低于食管切除术组(15.2% vs. 27.7%; $P < 0.001$)。在韩国出具的一份报告中[48], ESD 组和食管切除术组之间的死亡率、食管鳞状细胞癌死亡率或无复发的生存率无显著差异。然而, 食管切除术组的总体不良事件发生率高于 ESD 组(55.5% vs 18.5%, $P < 0.0001$)。此外, 食管 ESD 组比食管切除术组发生的早期不良事件多(48.2% vs 8.9%, $P < 0.0001$)。因此, ESD 对于 pT1a 食管鳞状细胞癌是一种安全、侵袭性较小的治疗方法, 患者可能更倾向于内镜下切除而不是手术切除, 因此这种选择与患者的意愿相吻合。食管切除术容易伴有各种并发症, 包括功能性胃排空障碍[49]、严重腹泻和反流性食管炎[50]、肺部感染[51]、乳糜胸和吻合口瘘以及其他并发症[52], 并发症的出现意味着再次手术、住院时间延长、高死亡率的可能。但是行 ESD 术后不排除在必要时进行后续手术的可能性, ESD 与外科手术可以互为补充。

5. ESD 与 EMR

ESD 与 EMR 二者均为内镜下治疗消化道病变的一线微创技术, ESD 相对 EMR 适应症更广泛, 禁忌症更少。ESD 可以提供大的胃肠道黏膜和粘膜下病变的整体切除。而 EMR 在肿瘤大小方面受到较多的限制。一项关于胃食管交界处病变中 ESD 的系统回顾和荟萃分析中, 分别有 98.6% 和 87.0% 的病变实现了整体切除和完全切除。实现治愈性切除时, 没有发生局部复发和远处转移[53]。ESD 解决了内镜下黏膜切除术(EMR)的主要局限性, 并通过精确的组织病理学评估实现整体切除的效果[54]。除此之外, 在最近一项来自亚洲人群的比较 ESD 和 EMR 的荟萃分析中, ESD 的治愈性切除率明显高于局部复发率, 且高于 EMR, 特别是在小于 2 cm 的病变中。然而, ESD 组的手术时间和穿孔率明显高于 EMR 组。两组患者发生出血或狭窄的风险相等[55]。目前的指南没有根据肿瘤长度对 ESD 设置任何限制[56], 这一建议是基于 T1a 期 EAC 的淋巴转移发生率为 0~2.6% [57]。相比之下, T1b SM1 肿瘤的淋巴结转移发生率为 0-33%, 而 T1b SM2-3 肿瘤的淋巴结转移发生率高达 60% [58]考虑到 T1b SM2-3 肿瘤中淋巴结转移的风险较高, 建议行手术切除治疗, 对于大于 15 mm 的病变、提升力差的病变, ESD 优于 EMR, 并且可以更好地评估浸润深度[23]。然而, 2018 年 Berger A [59]开展的一项多中心回顾性研究, 该研究对 148 例患者的 80 个肿瘤(68 个 EMR, 132 个 ESD)进行了切除。EMR 组的治愈性切除率为 21.3%, ESD 组为 73.5% ($P < 0.001$)。EMR 组的复发率为 23.7%, ESD 组的复发率为 2.9% ($P = 0.002$)。EMR 组的 5 年无复发生存率为 73.4%, ESD 组为 95.2% ($P = 0.002$)。癌症复发的独立因素是 EMR 切除(风险比为 16.89, $P = 0.01$), 肿瘤浸润深度 $\geq \text{m}3$ (HR 3.28, $P = 0.02$), 无放、化疗补充治疗(HR 7.04, $P = 0.04$)和无根治性切除(HR 11.75

$P = 0.01$)。肿瘤浸润深度 $\geq m3$ 且未进行补充放化疗的患者转移风险显著增加($P = 0.02$)。结论是即使内镜下切除食管浅表鳞状细胞癌安全高效。但是由于ESD与无复发生存率增加有关,因此应优先于EMR。对于浸润深度 $\geq m3$ 的肿瘤,放化疗降低了淋巴结或远端转移的风险。打破ESD作为诊断及治疗食管早期鳞状细胞癌及癌前病变的主要方法主要治疗方案的认知[60] [61]。ESD对于食管病变的大小并无严格的限制,但是存在更高的穿孔风险,需要较长的手术时间。相比之下,EMR它创伤小,操作简单,并发症少,但是治愈性切除率不及ESD,并且拥有更高的复发率。在治疗选择上,应根据实际情况进行判断,对于大的病变,建议选择ESD,这需要患者冒着更大的风险而取得良好的治疗效果。

6. ESD 相关不良事件及随访

内镜下治疗易出现多种不良事件包括穿孔、出血和狭窄形成。由于ESD的性质、陡峭的学习曲线和较长的手术时间,它比简单的EMR具有更高的风险和更多的并发症[62],ESD最常见的并发症是术内出血。最近的一项综述表明,食管癌术后的并发症发生率约为2.6%~10%,出血率为0.7%~5.2% [25] [63]。大多数穿孔是在手术过程中被识别出来,并通过钛夹夹闭进行处理,无须进行手术治疗。肿瘤的大小(大于2 cm)和较长的手术时间(超过2 h)被认为是穿孔的危险因素[64] [65]。食管后人工溃疡引起的延迟穿孔是罕见的,但可能导致严重甚至危及生命的疾病,如纵隔肺气肿或纵隔炎[66]。对于ESD不良事件的发生,2017年Iwashita C发表的文章证明,用于浅表食管鳞状细胞肿瘤(ESCN)ESD的透明质酸钠可实现高R0切除率和低不良事件发生率[67]。

ESD是一种具有高疗效潜力的微创治疗,狭窄是ESD后另一个经常被提到的并发症。由于管状结构,食管与胃肠道其他区域相比,狭窄并发症的发生率最高。ESD后食管狭窄的定义是由于食管ESD手术导致的狭窄,标准的内窥镜不能通过。切周面积和切除面积长度是主要的危险因素。食管狭窄发生率在接受超过75%食管环周管径切除的患者大大增加[68]。一旦出现食管狭窄,影响患者的日常生活,严重的可发生吸入性肺炎。旨在预防和治疗食管狭窄的多种治疗方法,如类固醇激素、内镜球囊扩张、食管支架置入等治疗。目前,一些新的方法正在进行研究,再生医学即利用人体自然物质,如基因、蛋白质、细胞或生物材料重建病损的人体组织,使之恢复原有的功能[69]。正处于动物实验阶段,仅有个案报道对食管黏膜缺损位置进行胃黏膜移植术能有效地预防食管狭窄的发生[70]。

ESD的治疗目标是尚未发生淋巴结远处转移的消化道肿瘤进行完整性切除从而达到治愈性治疗。多项长期随访的研究表明,ESD仍是作为食管早癌的一线治疗方式,可实现治愈性切除。在一项对94例食管鳞状上皮细胞癌的患者进行的长期随访中,5年相对总生存率为99%,原因特异性生存率为100%。亚组分析是显著的M1或M2患者5年生存率100%,相比之下89% M3或SM1疾病 $< 200 \mu m$ [71]。

总之,内镜切除对于食管早癌是一个可行的、有效的、安全的治疗。ESD是食管鳞状细胞癌的首选治疗方法,ESD在西方国家正越来越多地被采用。对于食管鳞状细胞癌,如深部黏膜下浸润和淋巴管受累等转移危险因素,必须谨慎,因为远处复发并不罕见。一项研究提示,有食管癌病史的患者行ESD术后5年仍存在远处复发的风险,因此长期随访是必要的[72]。基于这些报道,对于没有这些高危因素的患者,内镜下切除后放化疗可能是一种有效的替代治疗方法。这种治疗对转移高危因素患者的疗效有待进一步研究。

参考文献

- [1] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., et al. (2019) Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *International Journal of Cancer*, **144**, 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- [2] Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., et al. (2011) Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 69-90.

- <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- [3] Thrift, A.P. and Whitman, D.C. (2012) The Incidence of Esophageal Adenocarcinoma Continues to Rise: Analysis of Period and Birth Cohort Effects on Recent Trends. *Annals of Oncology*, **23**, 3155-3162. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds181>
- [4] Athanasiou, A., Spartalis, M. and Spartalis, E. (2019) Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **380**, e28-e28. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1901650>
- [5] Straatman, J., Van Der Wielen, N., Cuesta, M.A., *et al.* (2017) Minimally Invasive versus Open Esophageal Resection Three-Year Follow-Up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: The TIME Trial. *Annals of Surgery*, **266**, 232-236. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002171>
- [6] Noordzij, I.C., Curvers, W.L. and Schoon, E.J. (2019) Endoscopic Resection for Early Esophageal Carcinoma. *Journal of Thoracic Disease*, **11**, S713-S722. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.03.19>
- [7] Ono, H., Kondo, H., Gotoda, T., *et al.* (2001) Endoscopic Mucosal Resection for Treatment of Early Gastric Cancer. *Gut*, **48**, 225-229. <https://doi.org/10.1136/gut.48.2.225>
- [8] Saito, Y., Uraoka, T., Yamaguchi, Y., *et al.* (2010) A Prospective, Multicenter Study of 1111 Colorectal Endoscopic Submucosal Dissections. *Gastrointestinal Endoscopy*, **72**, 1217-1225. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.08.004>
- [9] Sepesi, B., Watson, T.J., Zhou, D., *et al.* (2010) Are Endoscopic Therapies Appropriate for Superficial Submucosal Esophageal Adenocarcinoma? An Analysis of Esophagectomy Specimens. *Journal of the American College of Surgeons*, **210**, 418-427. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.003>
- [10] Hölscher, A.H., Bollschweiler, E., Schröder, W., *et al.* (2011) Prognostic Impact of Upper, Middle, and Lower Third Mucosal or Submucosal Infiltration in Early Esophageal Cancer. *Annals of Surgery*, **254**, 802-807. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182369128>
- [11] Shimizu, M., Zaninotto, G., Nagata, K., *et al.* (2013) Esophageal Squamous Cell Carcinoma with Special Reference to Its Early Stage. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **27**, 171-186. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.010>
- [12] Schlemper, R.J., Riddell, R.H., Kato, Y., *et al.* (2000) The Vienna Classification of Gastrointestinal Epithelial Neoplasia. *Gut*, **47**, 251-255. <https://doi.org/10.1136/gut.47.2.251>
- [13] Participants in the Paris Workshop (2003) The Paris Endoscopic Classification of Superficial Neoplastic Lesions: Esophagus, Stomach, and Colon November 30 to December 1, 2002. *Gastrointestinal Endoscopy*, **58**, S3-S43. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(03\)02159-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(03)02159-X)
- [14] Oyama, T., Inoue, H., Arima, M., *et al.* (2017) Prediction of the Invasion Depth of Superficial Squamous Cell Carcinoma Based on Microvessel Morphology: Magnifying Endoscopic Classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus*, **14**, 105-112. <https://doi.org/10.1007/s10388-016-0527-7>
- [15] Kitagawa, Y., Uno, T., Oyama, T., *et al.* (2019) Esophageal Cancer Practice Guidelines 2017 Edited by the Japan Esophageal Society: Part I. *Esophagus*, **16**, 1-24. <https://doi.org/10.1007/s10388-018-0641-9>
- [16] Ishihara, R., Arima, M., Iizuka, T., *et al.* (2020) Endoscopic Submucosal Dissection/Endoscopic Mucosal Resection Guidelines for Esophageal Cancer. *Digestive Endoscopy*, **32**, 452-493. <https://doi.org/10.1111/den.13654>
- [17] Gockel, I., Exner, C. and Junginger, T. (2005) Morbidity and Mortality after Esophagectomy for Esophageal Carcinoma: A Risk Analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, **3**, 37-37. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-3-37>
- [18] Bollschweiler, E., Baidus, S.E., Schroder, W., *et al.* (2006) High Rate of Lymph-Node Metastasis in Submucosal Esophageal Squamous-Cell Carcinomas and Adenocarcinomas. *Endoscopy*, **38**, 149-156. <https://doi.org/10.1055/s-2006-924993>
- [19] Eguchi, T., Nakanishi, Y., Shimoda, T., *et al.* (2006) Histopathological Criteria for Additional Treatment after Endoscopic Mucosal Resection for Esophageal Cancer: Analysis of 464 Surgically Resected Cases. *Modern Pathology*, **19**, 475-480. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800557>
- [20] Japan Esophageal Society (2017) Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: Part I. *Esophagus*, **14**, 1-36. <https://doi.org/10.1007/s10388-016-0551-7>
- [21] Das, A., Singh, V., Fleischer, D.E., *et al.* (2008) A Comparison of Endoscopic Treatment and Surgery in Early Esophageal Cancer: An Analysis of Surveillance Epidemiology and End Results Data. *American Journal of Gastroenterology*, **103**, 1340-1345. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01889.x>
- [22] Kodama, M. and Kakegawa, T. (1998) Treatment of Superficial Cancer of the Esophagus: A Summary of Responses to a Questionnaire on Superficial Cancer of the Esophagus in Japan. *Surgery*, **123**, 432-439. [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(98\)70165-5](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(98)70165-5)
- [23] Pimentel-Nunes, P., Dinis-Ribeiro, M., Ponchon, T., *et al.* (2015) Endoscopic Submucosal Dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, **47**, 829-854.

- <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392882>
- [24] Cao, Y., Liao, C., Tan, A., *et al.* (2009) Meta-Analysis of Endoscopic Submucosal Dissection versus Endoscopic Mucosal Resection for Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Endoscopy*, **41**, 751-757. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215053>
- [25] Isomoto, H., Yamaguchi, N., Minami, H., *et al.* (2013) Management of Complications Associated with Endoscopic Submucosal Dissection/Endoscopic Mucosal Resection for Esophageal Cancer. *Digestive Endoscopy*, **25**, 29-38. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2012.01388.x>
- [26] Probst, A., Aust, D., Maerkl, B., *et al.* (2015) Early Esophageal Cancer in Europe: Endoscopic Treatment by Endoscopic Submucosal Dissection. *Endoscopy*, **47**, 113-121. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391086>
- [27] 李鹏, 王拥军, 陈光勇, 等. 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]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(1): 20-33.
- [28] Suo, J. and Li, W. (2018) Interpretation of Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) Gastric Cancer Treatment Guidelines 2018—The 5th Edition. *Chinese Journal of Practical Surgery*, **38**, 407-413.
- [29] Bosch, S.L., Teerenstra, S., De Wilt, J.H.W., *et al.* (2013) Predicting Lymph Node Metastasis in pT1 Colorectal Cancer: A Systematic Review of Risk Factors Providing Rationale for Therapy Decisions. *Endoscopy*, **45**, 827-834. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1344238>
- [30] Lee, M.W., Kim, G.H., Hoseok, I., *et al.* (2014) Predicting the Invasion Depth of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Comparison of Endoscopic Ultrasonography and Magnifying Endoscopy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **49**, 853-861. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.915052>
- [31] 马丹, 杨帆, 廖专. 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]. 胃肠病学, 2015, 20(4): 220-240.
- [32] Muto, M., Minashi, K., Yano, T., *et al.* (2010) Early Detection of Superficial Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck Region and Esophagus by Narrow Band Imaging: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 1566-1572. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.4680>
- [33] Ragnath, K., Krasner, N., Raman, V.S., *et al.* (2003) A Randomized, Prospective Cross-Over Trial Comparing Methylene Blue-Directed Biopsy and Conventional Random Biopsy for Detecting Intestinal Metaplasia and Dysplasia in Barrett's Esophagus. *Endoscopy*, **35**, 998-1003. <https://doi.org/10.1055/s-2003-44599>
- [34] Shimizu, Y., Omori, T., Yokoyama, A., *et al.* (2008) Endoscopic Diagnosis of Early Squamous Neoplasia of the Esophagus with Iodine Staining: High-Grade Intra-Epithelial Neoplasia Turns Pink within a Few Minutes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **23**, 546-550. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04990.x>
- [35] Dawsey, S.M., Fleischer, D.E., Wang, G.Q., *et al.* (1998) Mucosal Iodine Staining Improves Endoscopic Visualization of Squamous Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus in Linxian, China. *Cancer*, **83**, 220-231. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980715\)83:2<220::AID-CNCR4>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980715)83:2<220::AID-CNCR4>3.0.CO;2-U)
- [36] Ishihara, R., Kanzaki, H., Iishi, H., *et al.* (2013) Pink-Color Sign in Esophageal Squamous Neoplasia, and Speculation Regarding the Underlying Mechanism. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 4300-4308. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i27.4300>
- [37] Mizumoto, T., Hiyama, T., Quach, D.T., *et al.* (2018) Magnifying Endoscopy with Narrow Band Imaging in Estimating the Invasion Depth of Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinomas. *Digestion*, **98**, 249-256. <https://doi.org/10.1159/000489490>
- [38] Uedo, N., Fujishiro, M., Goda, K., *et al.* (2011) Role of Narrow Band Imaging for Diagnosis of Early-Stage Esophago-gastric Cancer: Current Consensus of Experienced Endoscopists in Asia-Pacific Region. *Digestive Endoscopy*, **23**, 58-71. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2011.01119.x>
- [39] Gai, W., Jin, X.F., Du, R., *et al.* (2018) Efficacy of Narrow-Band Imaging in Detecting Early Esophageal Cancer and Risk Factors for Its Occurrence. *Indian Journal of Gastroenterology*, **37**, 79-85. <https://doi.org/10.1007/s12664-017-0813-x>
- [40] Luu, C., Amaral, M., Klapman, J., *et al.* (2017) Endoscopic Ultrasound Staging for Early Esophageal Cancer: Are We Denying Patients Neoadjuvant Chemo-Radiation? *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 8193-8199. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i46.8193>
- [41] Thosani, N., Singh, H., Kapadia, A., *et al.* (2012) Diagnostic Accuracy of EUS in Differentiating Mucosal versus Submucosal Invasion of Superficial Esophageal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, **75**, 242-253. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.09.016>
- [42] Ishihara, R., Matsuura, N., Hanaoka, N., *et al.* (2017) Endoscopic Imaging Modalities for Diagnosing Invasion Depth of Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Gastroenterology*, **17**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0574-0>

- [43] Ishihara, R., Mizusawa, J., Kushima, R., *et al.* (2021) Assessment of the Diagnostic Performance of Endoscopic Ultrasonography after Conventional Endoscopy for the Evaluation of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Invasion Depth. *JAMA Network Open*, **4**, e2125317. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.25317>
- [44] Bergeron, E.J., Lin, J., Chang, A.C., *et al.* (2014) Endoscopic Ultrasound Is Inadequate to Determine Which T1/T2 Esophageal Tumors Are Candidates for Endoluminal Therapies. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **147**, 765-771. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.003>
- [45] Pimentel-Nunes, P., Libânio, D., Bastiaansen, B., *et al.* (2022) Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Gastrointestinal Lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Update 2022. *Endoscopy*, **54**, 591-622. <https://doi.org/10.1055/a-1811-7025>
- [46] 朱道龙, 刘锦源, 周悦, 等. T1 期食管癌内镜下黏膜剥离术治疗与外科手术治疗效果比较[J]. 中国临床研究, 2017, 30(6): 801-803.
- [47] Zhang, Y., Ding, H., Chen, T., *et al.* (2019) Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection vs Esophagectomy for T1 Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Real-World Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 73-81.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.038>
- [48] Min, Y.W., Lee, H., Song, B.G., *et al.* (2018) Comparison of Endoscopic Submucosal Dissection and Surgery for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, **88**, 624-633. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.2360>
- [49] Poghosyan, T., Gaujoux, S., Chirica, M., *et al.* (2011) Functional Disorders and Quality of Life after Esophagectomy and Gastric Tube Reconstruction for Cancer. *Journal of Visceral Surgery*, **148**, e327-e335. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2011.09.001>
- [50] Sakai, M., Sohma, M., Miyazaki, T., *et al.* (2017) Impact of the Level of Anastomosis on Reflux Esophagitis Following Esophagectomy with Gastric Tube Reconstruction. *World Journal of Surgery*, **41**, 804-809. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3786-5>
- [51] Grotenhuis, B.A., Wijnhoven, B.P., Grüne, F., *et al.* (2010) Preoperative Risk Assessment and Prevention of Complications in Patients with Esophageal Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **101**, 270-278. <https://doi.org/10.1002/jso.21471>
- [52] Zhou, C., Zhang, L., Wang, H., *et al.* (2015) Superiority of Minimally Invasive Oesophagectomy in Reducing In-Hospital Mortality of Patients with Resectable Oesophageal Cancer: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **10**, e0132889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132889>
- [53] Park, C.H., Kim, E.H., Kim, H.Y., *et al.* (2015) Clinical Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Early Stage Esophagogastric Junction Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive and Liver Disease*, **47**, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.10.011>
- [54] Oda, I., Saito, D., Tada, M., *et al.* (2006) A Multicenter Retrospective Study of Endoscopic Resection for Early Gastric Cancer. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, **9**, 262-270. <https://doi.org/10.1007/s10120-006-0389-0>
- [55] Guo, H.-M., Zhang, X.-Q., Chen, M., *et al.* (2014) Endoscopic Submucosal Dissection vs Endoscopic Mucosal Resection for Superficial Esophageal Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 5540-5547. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5540>
- [56] Ono, S., Fujishiro, M. and Koike, K. (2012) Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Neoplasms. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **4**, 162-166. <https://doi.org/10.4253/wjge.v4.i5.162>
- [57] Bhatt, A., Abe, S., Kumaravel, A., *et al.* (2015) Indications and Techniques for Endoscopic Submucosal Dissection. *American Journal of Gastroenterology*, **110**, 784-791. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.425>
- [58] Ancona, E., Rampado, S., Cassaro, M., *et al.* (2008) Prediction of Lymph Node Status in Superficial Esophageal Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **15**, 3278-3288. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0065-1>
- [59] Berger, A., Rahmi, G., Perrod, G., *et al.* (2019) Long-Term Follow-Up after Endoscopic Resection for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Multicenter Western Study. *Endoscopy*, **51**, 298-306. <https://doi.org/10.1055/a-0732-5317>
- [60] Kuwano, H., Nishimura, Y., Oyama, T., *et al.* (2015) Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 Edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus*, **12**, 1-30. <https://doi.org/10.1007/s10388-014-0465-1>
- [61] Repici, A., Hassan, C., Carlino, A., *et al.* (2010) Endoscopic Submucosal Dissection in Patients with Early Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Results from a Prospective Western Series. *Gastrointestinal Endoscopy*, **71**, 715-721. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.11.020>
- [62] Yang, D., Othman, M. and Draganov, P.V. (2019) Endoscopic Mucosal Resection vs Endoscopic Submucosal Dissection for Barrett's Esophagus and Colorectal Neoplasia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 1019-1028.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.030>
- [63] Momma, K. and Yoshida, M. (2003) Endoscopic Mucosal Resection for Esophageal Cancer. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, **30**, 914-919.
- [64] Watari, J., Tomita, T., Toyoshima, F., *et al.* (2013) Clinical Outcomes and Risk Factors for Perforation in Gastric Endoscopic Submucosal Dissection: A Prospective Pilot Study. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **5**, 281-287. <https://doi.org/10.4253/wjge.v5.i6.281>
- [65] Nonaka, S., Oda, I., Makazu, M., *et al.* (2013) Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer in the Remnant Stomach after Gastrectomy. *Gastrointestinal Endoscopy*, **78**, 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.02.006>
- [66] Hanaoka, N., Uedo, N., Ishihara, R., *et al.* (2010) Clinical Features and Outcomes of Delayed Perforation after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer. *Endoscopy*, **42**, 1112-1115. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255932>
- [67] Iwashita, C., Sakamoto, H., Miura, Y., *et al.* (2018) Esophageal Endoscopic Submucosal Dissection Using Sodium Hyaluronate Is Safe and Effective. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, **27**, 171-176. <https://doi.org/10.1080/13645706.2017.1356735>
- [68] Shi, Q., Ju, H., Yao, L.Q., *et al.* (2014) Risk Factors for Postoperative Stricture after Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Carcinoma. *Endoscopy*, **46**, 640-644. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365648>
- [69] Totonelli, G., Maghsoudlou, P., Fishman, J.M., *et al.* (2012) Esophageal Tissue Engineering: A New Approach for Esophageal Replacement. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 6900-6907. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i47.6900>
- [70] Hochberger, J., Koehler, P., Wedi, E., *et al.* (2014) Transplantation of Mucosa from Stomach to Esophagus to Prevent Stricture after Circumferential Endoscopic Submucosal Dissection of Early Squamous Cell. *Gastroenterology*, **146**, 906-909. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.063>
- [71] Nagami, Y., Ominami, M., Shiba, M., *et al.* (2017) The Five-Year Survival Rate after Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Squamous Cell Neoplasia. *Digestive and Liver Disease*, **49**, 427-433. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.12.009>
- [72] Ogasawara, N., Kikuchi, D., Inoshita, N., *et al.* (2021) Metachronous Carcinogenesis of Superficial Esophagus Squamous Cell Carcinoma after Endoscopic Submucosal Dissection: Incidence and Risk Stratification during Long-Term Observation. *Esophagus*, **18**, 806-816. <https://doi.org/10.1007/s10388-021-00848-8>