

食管黏膜下肿物的诊疗现状

赵振刚(综述), 李岩, 崔浩(审校)

(天津市第三中心医院消化肝病科, 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津市人工细胞工程技术研究中心, 天津市肝胆疾病研究所, 天津 300170)

[摘要] 食管黏膜下肿物(submucosal tumors, SMT)是一组发生在食管部位、覆盖正常黏膜的食管腔内的隆起型病变,可发生于黏膜上皮以下的食管壁的任何层次,其发病例数占上消化道所有 SMT 的 30%,超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)以往一般用于评估和诊断。尽管手术干预曾经是唯一的积极干预方式,但越来越多的内窥镜治疗方法提供了新的治疗思路 and 选择。此外在新辅助治疗和黏膜下肿块病变的恶性潜能的区分方面有一些进展。本文总结了国内外报道的食管 SMT 的相关诊断治疗方法及诊疗现状。

[关键词] 食管黏膜下肿物;超声内镜;食管平滑肌瘤;食管间质瘤 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.12.017

[中图分类号] R735.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)12-1459-06

食管黏膜下肿物(submucosal tumors, SMT)经常在内镜检查或胸部 X 线片、CT 等检查中偶然发现。大多数情况下,其表现为光滑的突起团块,表面被正常完整的食管表皮黏膜所覆盖。与食管上皮癌不同,食管 SMT 通常更具有惰性。大部分可能没有症状表现,而可能出现的症状是位于咽部、胸骨后、上腹部的哽咽感、不适感或消化道出血。广义上的食管 SMT 的疾病谱涉及间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)、平滑肌瘤、脂肪瘤、颗粒细胞肿瘤、血管瘤、淋巴管瘤、炎性纤维瘤、淋巴瘤、转移癌、异位胰腺、异位肝脏、囊肿、重复畸形等。随着内窥镜以及超声内镜广泛的应用,越来越多的食管 SMT 被临床所发现并诊断,除了传统临床观察和手术切除的方法外,许多新兴的依托内窥镜开展的治疗方法越来越多地应用于这些食管肿物的切除。

1 食管 SMT 的病因和诊断

1.1 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)在诊断中的作用

如前所述,大多数食管 SMT 无症状,多在内镜检查中偶然发现。其恶性的行为以及转移的风险已经在几个分类系统中得到了阐

述^[1]。值得注意的是, EUS 可以准确描述食管隆起来自于食管外压或是食管壁内,还可以识别食管壁各个层次,并确定病灶具体到哪一层次出现病变(见表 1)。病灶起源层的区分有助于确定病灶的诊断,例如脂肪瘤、平滑肌、间质瘤、神经鞘瘤、囊肿、血管等。较常见的间叶源性肿物,如 GIST 和平滑肌瘤通常发生在第四层的固有肌层。EUS 诊断脂肪瘤有独特的优势,脂肪瘤通常是柔软、平滑、均匀和高回声的病变,且产生于黏膜下层,以上特征往往通过 EUS 可确立诊断。既往报道 EUS 对病理诊断或原发层次的准确率分别可达 82.6% 和 74.6%^[2]。EUS 可以进一步揭示所检查病灶的其他特征,比如浸润程度、周围淋巴的浸润、或是否转移到其他器官。此外, EUS 引导下的细针抽吸活检可以确定食管黏膜下病灶的组织学诊断^[3]。

国外指南提出:对于消化道 ≤ 2 cm 且没有明确诊断的患者,建议使用 EUS 细针抽吸活检。如果没有高危特征,可以考虑进行临床监测^[1]。我国专家意见有所不同:鉴于 EUS 细针抽吸活检其侵入性的特点,术前活检不一定是必要的^[4],而且即便是具有潜在恶性的病变,经过术前评估,在保证肿瘤可完整切除的前提下,可考虑直接内镜下切除,术前可不做病理学诊断^[5]。也有报道提示即使是小的黏膜下肿块病变也可以发生快速进展,建议在初次检测后注意进行监测^[6]。如果 EUS 上存在高风险特征,则推荐切除的处理方式。

[收稿日期] 2023-11-08

[基金项目] 天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(TJYXZDXK-034A);天津市卫生健康科技项目重点学科专项资助(TJWJ2022XK029)

[作者简介] 赵振刚(1978-),男,河北保定人,天津市第三中心医院副主任医师,医学硕士,从事消化疾病诊治研究。

表1 食管 SMT 的特点

食管 SMT	肿物类型	层次	超声内镜表现
间叶源性肿瘤	平滑肌瘤	固有肌层	低回声;第四层,很少第二层
	间质瘤	固有肌层	低回声;多位于第四层;很少位于第二层
	颗粒细胞瘤	黏膜肌层和固有肌层	稍高回声;第二层、第四层
	脂肪瘤	黏膜下层	均匀高回声;椭圆形;第三层
	血管瘤	黏膜下层	从高到低不同回声模式;第三层到第四层
	淋巴管瘤	黏膜下层	多发性无回声病灶;第三层
	炎性纤维瘤	黏膜层和黏膜下层	不均匀回声;第二层
淋巴瘤	MALT 淋巴瘤	黏膜层和黏膜下层	低回声;第二层和第三层
	恶性淋巴瘤	黏膜层和黏膜下层	低回声;第二层和第三层
上皮性肿瘤	神经内分泌肿瘤	黏膜层和黏膜下层	低回声;第二层和第三层
	转移癌	黏膜层至黏膜下层	低回声;第一层到第三层
先天性	异位胰腺	黏膜肌层至固有肌层	低回声或混杂回声;第二层到第四层
	异位肝脏	黏膜下层	低回声;第三层
	囊肿	黏膜下层	无回声;第三层
	重复畸形	固有肌层	低回声;第四层

1.2 食管 SMT 的病理诊断 食管 SMT 的一些临床病理特征与其发生恶变的风险是相关的。具体的内窥镜检查结果包括病灶的位置、大小、边缘的不规则和溃疡。在具有恶性潜能的病变中,EUS 发现恶性风险增加包括大小(>3 cm)、边缘不规则、区域淋巴结受累和肿瘤破裂^[7-8]。病理学方面诸如有丝分裂指数、编码受体酪氨酸激酶(coding receptor tyrosine kinase,c-kit)或血小板源性生长因子受体α(platelet derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)的基因突变可能提示提高了病灶发生侵袭性生物学行为概率提高^[9],其他一些特征,如形状、囊性病变、回声灶或异质性与风险的相关性则不那么明确。如果切除的风险太高,或者担心转移,可以考虑新辅助药物治疗(化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗^[10-11])。化疗需要对肿瘤进行基因分型,我国专家共识推荐对所有完整切除的 GIST 标本常规进行基因检测,对拟行术前治疗、晚期及继发耐药 GIST 患者建议行基因检测,基因检测位点至少应包括 c-kit 基因以及 PDGFRA 基因的多个位点^[12]。笔者从美国国家癌症数据库汇总了美国的最新数据:4 个主要风险因素与转移风险增加有关:淋巴管侵袭、高级别组织学、T1b 期和较大肿瘤体积(>3 cm)。若患者需要进行新辅助治疗,随访影像学检查可以评估治疗后反应,而且可以评价手术治疗效果。此外,初次手术切除后,应用辅助药物治疗也可以降低复发风险;新辅助化疗和放疗是一种受欢迎的方法,有证据表明,与单独手术相比,病理方面完全应答率提高,且生存率提高^[13]。

1.3 对比增强谐波内窥镜超声(contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography,CH-EUS) CH-EUS 相对标准 EUS 常规模式是一种新的补

充,它利用血管内造影微泡的二次谐波信号提高病灶微循环的检测能力。许多研究已经使用 CH-EUS 对 SMT 的恶性风险进行分层,区分 GIST 和良性 SMT,并根据血管的规则性或增强模式预测 GIST 的恶性。CH-EUS 是提高传统 EUS 鉴别 SMT 诊断准确性的有效工具,优于其他成像技术^[14]。当病变考虑高级别 GIST 时,通过 CH-EUS 可以评估黏膜下肿块病变的微血管系统和实质增强,通过增强模式,以便识别平滑肌瘤和 GIST。与标准模式相比,CH-EUS 被发现可以对 GIST 鉴别诊断与标准模式相比具有更高的敏感度(95.0%和 85.0%)和准确度(85.2%和 77.8%)^[15]。但是低级别 GIST 和平滑肌瘤之间存在误诊率。总体来说,CH-EUS 是一种安全、无创的方法,可以区分 GIST 和上皮下良性病变,并在一定程度上预测其恶性潜能。未来需要进行大规模、多中心的前瞻性研究,以明确其地位^[16]。

1.4 人工智能的发展 使用人工智能系统识别病变并预测恶性潜能,成为内窥镜检查 and SMT 诊断中快速增长的一个领域。多项大规模进行的东方的研究已经揭示了人工智能系统在胃的病灶分类鉴别中的作用。人工智能使用类似于人脑的人工神经网络,具有自主学习和决策的能力,可以通过从提供的数据集中获得的经验“学习”和改进,将这些信息应用于未来的类似场景^[17]。尽管人工智能可能在胃肠道肿瘤和结肠息肉中发挥作用,但在诊断食管 SMT 方面的实用性方面尚不成熟。目前人工智能系统的诊断多侧重于研究巴雷特食管病变的侵袭性与协助早癌的诊断^[18]。国外研究提示:对于区分 GIST 和平滑肌瘤的诊断来说,人工智能评估的 CH-EUS 结果与内镜专家的盲读结果是相当的^[19]。

人工智能的另一个新用途涉及通过磁控内镜(magnetic controlled endoscope, MCE)检查协助诊断,目前研究多集中于检测胃黏膜下肿块病变。MCE已成为一种相对较新的胃疾病非侵入性诊断模式,结合人工智能系统可以提高诊断黏膜下肿块的敏感度和效率^[20]。人工智能的支持者发现这些早期研究结果是令人鼓舞的,但在食管SMT的诊断方面缺乏研究,需要临床专家在临床工作中积累经验。总之,大多数人工智能研究目前仍处于临床前阶段,需要进行多样本的前瞻性研究来推进这一领域。相信在不久的将来,人工智能将继续发展并广泛应用于日常临床实践。

1.5 CT和MRI影像技术 CT和MRI在食管黏膜下病变的诊断存在局限性,对于较小病灶,CT和MRI诊断敏感度低,目前应用CT和MRI主要对肿瘤进行分级、治疗和预后评估,对怀疑具有潜在恶性或瘤体较大(直径 >2 cm)的食管SMT,建议通过CT和MRI评估病灶与毗邻脏器关系及淋巴结转移情况,协助制定个体化的治疗方案。我国的一项研究提示:对于 >2 cm的食管SMT来说,CT和EUS诊断结果与病理结果具有较高的一致性^[21]。

2 治疗

2.1 标准内镜治疗方式 根据食管黏膜下病灶相关特征,一些病变可能风险较低,建议进行观察。对于风险较高且位于特殊位置的病变,切除可能是普遍推荐的治疗方法。对于肿物的切除现在有诸多方法。一旦发现并诊断明确病变,多种因素决定了治疗方案的选择。患者的年龄、合并症和偏好在很大程度上影响了最后的治疗决策。若建议切除,病变的位置对于选择正确的治疗方案起着重要的作用。例如,一个2 cm位于食管下段或胃食管交界处的SMT相对于食管上段和位于食管第二狭窄处的SMT更容易手术切除。在过去的十年里,内镜治疗方案越来越被患者及临床专家所接受。内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)和内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)在内镜治疗领域中发挥着重要作用。EMR with a ligation device(EMR-L)是一种简单快捷的方法,其是将病变抽吸到帽中,在病变基底周围放置一条橡胶圈,形成假蒂,并予以圈套切除病灶,可能对更多的浅表病变有效,对发生在固有肌层的病变,特别是较大的病变,可能不容易被吸引形成假蒂,而且有可能将病变残留导致病理切缘阳性。研究^[22]显示,常规EMR是与不完全切除相关的唯一相关

因素,EMR-L是治疗食管小SMT的有效且安全的方法。ESD通常涉及食管的黏膜下间隙,在食管壁的各个层次之间进行手术操作。其典型术式并不适用于来自更深的固有肌层的病灶,对标准ESD技术的改良手术更适合切除深层固有肌病灶。其整块切除可进行完整的组织学评估,并可达到完整的治愈性切除水平^[23]。西方越来越多地研究了这种技术的适应性,并取得了有希望的结果。而SMT复发时,一般源于不完全切除,欧洲胃肠内窥镜学会建议,在内镜下切除后,如果有一个阳性的水平边缘,或者切除是零碎的,但没有黏膜下层浸润,也没有达到其他高风险标准,则应将其视为局部风险切除,建议进行内镜监测或再治疗,而不是手术或其他额外治疗。当诊断为淋巴血管浸润,或比黏膜下层上1/3更深的浸润,或垂直切缘阳性,或未分化肿瘤,则将其视为高风险切除,应考虑相应的追加手术^[24]。

尽管这些技术在西方实践中越来越被接受,但它们还没有被纳入美国的管理指南。日本胃癌高发,日本消化道内窥镜学会和癌症协会发布了基于组织病理学类型、大小、浸润深度、溃疡和淋巴结受累等特征的ESD/EMR术的绝对和相对适应证的指南。我国近期于2020年、2023年发布了两版关于胃肠瘤和SMT诊疗的专家共识意见^[5,12]。

2.2 新兴内镜治疗方式 还有其他更为先进的内镜下食管SMT的处理方法,包括经黏膜下隧道内镜肿物切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)、内镜下黏膜下病灶挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)以及内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)。由于在病变受累深度位于固有肌层的SMT行ESD术穿孔的风险导致其治疗方面的局限性。STER和ESE均具有较小损伤的微创治疗方法,多数报道可以达到较高的完整切除率^[25]。STER技术是通过在病变附近5 cm处黏膜切口并建立黏膜下隧道,然后通过隧道切除并取出黏膜下病变,最后通过内窥镜夹子或缝线闭合隧道。ESE技术是在黏膜下病变上方的黏膜上切开,然后分离层次直至暴露黏膜下层病变最终予以切除,之后进行内窥镜夹子闭合切口^[26]。有不断增多的文献评估这两种技术,它们在完全切除率、复发风险、穿孔风险、不良事件数量、出血风险和住院时间等方面是类似的。而ESE被发现具有更短的操作时间和更长的切口缝合时间^[27],在 <1.5 cm的病灶STER手术时间更长,然而 >1.5 cm的病灶,STER是首选,因为其完全切除率较高^[28],对于难以建立隧道部位

的 SMT 或肿瘤最大横径 >4 cm 不适合 STER 者, 肿瘤突向浆膜下或部分腔外生长、术中发现瘤体与浆膜层紧密粘连而无法分离的可选用 EFTR 进行内镜下治疗。也有研究对比了 ESE、STER、EFTR 三种术式, 在整体切除率、手术完成率、出血率、术后并发症发生率及复发率方面没有显著差异, EFTR 组费用最高, SMT 切除方法的选择主要是综合考虑病变的大小、位置、生长模式和内镜医生的临床经验^[29]。由于食管的独特解剖特点, 食管全层切除后的伤口闭合是一个难点, 内镜全层切除术 (endoscopic full-thickness resection, EFTR) 在食管黏膜下病灶的应用较 STER 及 ESE 并不普遍, 有研究提出, EFTR 联合全覆盖可回收自膨胀金属支架置入是一种可行、有效的新方法, 但是应进一步研究相关治疗程序的操作标准化问题^[30]。

一种新型内镜全层切除器械 FTRD (full-thickness resection device) 也在使用, 是一种 EFTR 和超级范围夹 (over-the-scope clip, OTSC) 相结合的器械, 应用 OTSC 固定于黏膜下病灶部位, 然后使用圈套器电切除病灶从而达到全层切除的目的。该方法已被美国食品药品监督管理局批准使用, 适用于尺寸 <2 cm 的病变。但是它需要一个通过口腔应用于内镜前端的较大尺寸的器械, 对于某些患者 (如食管狭窄) 有一定的应用局限性。目前较多文献报道其应用于胃肠 SMT 的治疗^[31], 在食管黏膜下肿物治疗方面则鲜有报道。大多研究集中于单独应用 OTSC 在 EFTR 术后创口封闭、食管气管瘘的封闭以及静脉曲张出血套扎失败后的补救治疗^[32], 其应用于食管黏膜下病灶切除的前景需要更多的研究进一步证实。目前基于传统内窥镜内技术基础上的荷包缝合, 也是对于食管穿孔修复的一个治疗选择, 通过携带尼龙绳的多个钛夹固定于创口边缘, 最后通过收紧尼龙绳使得创口缩小关闭, 而多次操作可以闭合令人棘手的巨大创口或瘘口^[33]。总之, 更多地使用内镜方法治疗 SMT 可能会提供创伤性较小的治疗选择, 并更倾向于保护器官的完整性和功能。

2.3 新兴外科治疗方式 手术仍然是治疗黏膜下肿块病变处理的基石。越来越多的观点支持避免经典的开放性外科手术而倾向于微创入路胸腔镜手术, 对于食管远端靠近食管胃交界处的 SMT 可以应用腹腔镜手术, 与开放手术相比, 微创手术减少了肺部并发症、住院时间和术后切口相关疼痛。两种方法的操作时间是有争议的, 有的学者认为时间相同, 有的则认为微创操作时间更长^[34], 这可能与操

作者经验有关。腹部食管 SMT 的手术程序切除并不规范。去核术可能是一种微创的选择, 但其肿瘤学的有效性尚不清楚。此外, 如何治疗摘除术后的食管壁缺损以及是否需要额外的抗反流手术也尚未确定, 研究^[35]显示, 对平均肿瘤大小为 5.5 cm 的 13 例食管 SMT 患者进行腹腔镜下摘除手术, 所有病例的镜下手术切缘均为阴性, 患者术后既没有出现反流, 也没有出现狭窄, 证实腹腔镜下腹部食管 SMT 摘除术是一种安全、可重复的手术, 可保留食管下段和食管胃交界处的功能。对于食管 SMT 病变采用胸腔镜、腹腔镜介入治疗与开放式外科手术可以获得相似的肿瘤学结果, 病灶完整切除率和手术时间是没有明显差异的。另一个方面腹腔镜联合内窥镜的双镜联合手术目前也在临床开展之中, 即使在操作困难的胃食管交界部位, 双镜联合手术用于 SMT 的可行性和安全性得到了证明, 术后胃底折叠术可能是预防术后反流性食管炎的一种方法, 未来需要进一步的临床研究验证胃底折叠术的疗效^[36]。近来机器人辅助下的胸腔镜手术 (达芬奇手术系统) 治疗食管巨大 SMT 也被用于临床并获得满意结果, 相比传统术式, 该手术能够在没有并发症的情况下实现更为精确的食管 SMT 摘除, 是外科治疗的一个新的思路^[37]。

2.4 肿瘤学的治疗 对于有转移或复发迹象的食管间质瘤, 使用酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 是主要的治疗方式, 目前, 美国食品药品监督管理局批准了七种治疗晚期 GIST 的药物 (伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、瑞普替尼、阿伐普利替尼、拉罗替尼和恩特替尼), 均为 TKIs 类, 目前应用较多的为伊马替尼, 晚期耐药 GIST 对二线舒尼替尼和三线雷戈非尼以及新的广谱 TKIs 瑞普替尼有反应。最近, 瑞普替尼和阿伐普利替尼分别被批准用于第四线治疗^[38]。自 TKIs 引入以来, 中位总生存期已从 18 个月提高到 >70 个月^[39]。GIST 是最常见的恶性软组织肉瘤, 有多种已知的突变。最常见的突变是 KIT/CD117 基因, 可导致肿瘤细胞不受控制的增殖。此外已知的突变包括 PDGFRA、琥珀酸脱氢酶基因, 以及其他分子改变, 包括: 早期可见的 14q、22q、1p、15q 遗传学异常, 晚期的肌萎缩蛋白基因失活^[40]。研究^[41]显示, Ki-67 指数也是反映了 GIST 的恶性程度、预测其复发和转移的重要标志。尽管多线 TKIs 治疗通过延迟肿瘤的复发和转移延长了 GIST 的生存时间, 但耐药性发展迅速且不可避免, 并成为治疗过程中的巨大障碍。在三期临床试验中发现, 一种新型的热休克

蛋白 90 抑制剂吡米特司比 (pimipib) 对于标准 TKIs 难治的晚期 GIST 具有一定的疗效及安全性^[42]。由于靶向治疗类药物的作用部分地依赖于机体的免疫系统,免疫疗法可能会进一步提高其治疗效果。免疫治疗通常以免疫检查点抑制剂为代表,包括干扰素 α 、单克隆抗体以及肿瘤特异性 T 细胞等,通过重新激活宿主免疫系统,在治疗一些实体瘤方面取得了巨大成功,且与 GIST 是否存在耐药无关,被认为是 GIST 治疗的替代选择之一^[43]。尽管目前对免疫治疗在这种情况下作用的了解仍然有限,但最近的临床前和临床数据强调了肿瘤微生态在 GIST 中的相关性,并可能对不久的将来的临床实践产生影响^[44]。总的来说,现在越来越多的酪氨酸激酶抑制剂与免疫抑制剂应用,为晚期 GIST 提供了更多的治疗选择,但是仍需进一步临床研究优化靶向治疗策略,并针对 GIST 相关的特定基因突变合理应用药物,以防止对治疗药物产生耐药性,从而获得最佳的临床预后。

3 结 语

大多数食管 SMT 是在内窥镜检查中被偶然发现的。由于临床应用上消化道内窥镜筛查患者数量的逐渐增加,对食管 SMT 的检出量也随之增加。EUS 经常参与病变的评估,并且可能对某些患者来说是诊断性的。EUS 协助下细针抽吸和活检以建立病理组织诊断,治疗干预方法的选择取决于患者的临床特点、病变的大小层次等多方面。传统上切除依赖手术方法,然而,越来越多具有微创性质的内窥镜手术方法被推广应用且逐渐成为主流。人工智能的辅助为食管 SMT 的诊断及治疗提供了一条新的思路。对于晚期不能手术切除的患者可以考虑酪氨酸激酶抑制和免疫检查点抑制剂的应用。对于食管 SMT 患者来说,个体化的治疗方案可以为其提供最合适的治疗选择。

[参考文献]

- [1] von Mehren M, Kane JM, Riedel RF, et al. NCCN guidelines insights: gastrointestinal stromal tumors, version 2.2022[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(11): 1204-1214.
- [2] He G, Wang J, Chen B, et al. Feasibility of endoscopic submucosal dissection for upper gastrointestinal submucosal tumors treatment and value of endoscopic ultrasonography in pre-operation assess and post-operation follow-up: a prospective study of 224 cases in a single medical center[J]. Surg Endosc, 2016, 30(10): 4206-4213.
- [3] Cao F, Chen G, Su W, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for smooth benign appearing malignant esophageal stricture: a cross-sectional study[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(6): 2112-2121.
- [4] 中华医学会消化内镜学分会外科学组, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2018 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(8): 767-778.
- [5] 中华医学会消化内镜学分会外科学组, 中华医学会消化内镜学分会经自然腔道内镜手术学组, 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 等. 中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2023 版)[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(4): 253-263.
- [6] Hirata I, Miyahara K, Nakagawa M. A rapidly growing gastric submucosal tumor[J]. Intern Med, 2021, 60(15): 2503-2504.
- [7] Ge QC, Wu YF, Liu ZM, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound in the evaluation of small gastrointestinal stromal tumors[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(37): 5457-5468.
- [8] Su Q, Peng J, Chen X, et al. Role of endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of upper gastrointestinal submucosal lesions[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 365.
- [9] Davila RE. A Gastroenterologist's Approach to the diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2022, 51(3): 609-624.
- [10] 戴李宸, 黄建锋, 胡莉钧, 等. 同步放化疗联合尼妥单抗治疗非手术食管鳞癌患者的有效性与安全性分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2023, 43(3): 182-188.
- [11] Valkema MJ, Mostert B, Lagarde SM, et al. The effectivity of targeted therapy and immunotherapy in patients with advanced metastatic and non-metastatic cancer of the esophagus and esophago-gastric junction[J]. Updates Surg, 2023, 75(2): 313-323.
- [12] 柴宇莉, 汤小伟, 李惠凯, 等. 中国胃肠间质瘤内镜下诊治专家共识意见(2020, 北京)[J/CD]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2020, 7(4): 8-27.
- [13] Lewis S, Lukovic J. Neoadjuvant therapy in esophageal cancer[J]. Thorac Surg Clin, 2022, 32(4): 447-456.
- [14] Yang YT, Shen N, Ao F, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in predicting the malignancy potential of submucosal tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Surg Endosc, 2020, 34(9): 3754-3765.
- [15] Lefort C, Gupta V, Lisotti A, et al. Diagnosis of gastric submucosal tumors and estimation of malignant risk of GIST by endoscopic ultrasound. Comparison between B mode and contrast-harmonic mode[J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(11): 1486-1491.
- [16] Tang JY, Tao KG, Zhang LY, et al. Value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in differentiating between gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis? [J]. J Dig Dis, 2019, 20(3): 127-134.
- [17] Correia FP, Lourenço LC. Artificial intelligence application in diagnostic gastrointestinal endoscopy-Deus ex machina[J].

- World J Gastroenterol, 2021, 27(32):5351-5361.
- [18] Liu Z, Guo L. Comments on: "Endoscopic prediction of submucosal invasion in Barrett's cancer with the use of artificial intelligence: a pilot study"[J]. Endoscopy, 2022, 54(2):224.
- [19] Tanaka H, Kamata K, Ishihara R, et al. Value of artificial intelligence with novel tumor tracking technology in the diagnosis of gastric submucosal tumors by contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(5):841-846.
- [20] 沈大伟, 李真, 陈飞雪, 等. 基于深度学习实现磁控胶囊内镜操作质量控制的可行性研究[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2022, 12(1):11-15.
- [21] 李祥玉, 顾雪香, 葛倩文. 超声内镜及 CT 诊断食管黏膜下肿物的应用价值[J]. 中国医药导报, 2021, 18(34):139-142, 147.
- [22] Choi CW, Kang DH, Kim HW, et al. Endoscopic resection for small esophageal submucosa tumor: Band ligation versus conventional endoscopic mucosal resection [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(31):e7574.
- [23] Draganov PV, Aihara H, Karasik MS, et al. Endoscopic submucosal dissection in north america; a large prospective multicenter study[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7):2317-2327.
- [24] Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline-Update 2022[J]. Endoscopy, 2022, 54(6):591-622.
- [25] Li JH, Qin SM, Liu TW, et al. The effect of endoscopic ultrasound on the precise selection of endoscopic treatment for submucosal tumors in the upper gastrointestinal tract[J]. BMC Surg, 2023, 23(1):255.
- [26] Ponte Neto FL, de Moura DTH, Sagae VMT, et al. Endoscopic resection of esophageal and gastric submucosal tumors from the muscularis propria layer: submucosal tunneling endoscopic resection versus endoscopic submucosal excavation; a systematic review and meta-analysis [J]. Surg Endosc, 2021, 35(12):6413-6426.
- [27] 田雪丽, 黄永辉, 姚炜, 等. 上消化道固有肌层肿瘤经内镜黏膜下隧道肿瘤切除术和黏膜下肿瘤切除术的治疗对比[J]. 北京大学学报(医学版), 2019, 51(1):171-176.
- [28] Xu HW, Zhao Q, Yu SX, et al. Comparison of different endoscopic resection techniques for submucosal tumors originating from muscularis propria at the esophagogastric junction[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1):174.
- [29] Xiu H, Zhao CY, Liu FG, et al. Comparing about three types of endoscopic therapy methods for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer[J]. Scand J Gastroenterol, 2019, 54(12):1481-1486.
- [30] Zhang Y, Yao L, Xu M, et al. Treatment of leakage via metallic stents placements after endoscopic full-thickness resection for esophageal and gastroesophageal junction submucosal tumors[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(1):76-80.
- [31] Guo JT, Zhang JJ, Wu YF, et al. Endoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective study [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(8):725-736.
- [32] Zhong C, Tan S, Ren Y, et al. Endoscopic management of iatrogenic gastrointestinal defects with the over-the-scope clip (OTSC) system: an updated systematic review[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2021, 30(2):63-71.
- [33] Wang W, Qi K, Chang X, et al. Two-session endoscopic purse-string suture to close a huge esophagojejunal anastomosis thoracic cavity fistula[J]. Endoscopy, 2019, 51(1):E1-E2.
- [34] Ramos D, Priego P, Coll M, et al. Comparative study between open and minimally invasive approach in the surgical management of esophageal leiomyoma[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2016, 108(1):8-14.
- [35] Kanehira E, Tanida T, Kamei A, et al. Minimally invasive, organ-preserving surgery for large submucosal tumors in the abdominal esophagus [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2017, 27(3):189-193.
- [36] Aoyama J, Kawakubo H, Matsuda S, et al. Clinical outcomes of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for submucosal tumors on the esophagogastric junction: a retrospective single-center analysis[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(6):1084-1090.
- [37] Kemuriyama K, Motoyama S, Sato Y, et al. Robot-assisted thoracoscopic enucleation for a large esophageal leiomyoma; a case report[J]. Surg Case Rep, 2021, 7(1):129.
- [38] Huang WK, Wu CE, Wang SY, et al. Systemic therapy for gastrointestinal stromal tumor: current standards and emerging challenges[J]. Curr Treat Options Oncol, 2022, 23(9):1303-1319.
- [39] Blay JY, Kang YK, Nishida T, et al. Gastrointestinal stromal tumours[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):22.
- [40] 《胃肠间质瘤病理诊断临床实践指南(2022版)》编写专家委员会. 胃肠间质瘤病理诊断临床实践指南(2022版)[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(10):959-969.
- [41] Xiao L, Zhang Y, Wang Y, et al. The relationship between Ki-67 expression and imaging signs and pathological features in GISTs[J]. Front Surg, 2023, 10:1095924.
- [42] Kurokawa Y, Honma Y, Sawaki A, et al. Pimipib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (CHAPTER-GIST-301): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33(9):959-967.
- [43] Li B, Chen H, Yang S, et al. Advances in immunology and immunotherapy for mesenchymal gastrointestinal cancers[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1):71.
- [44] Dimino A, Brando C, Algeri L, et al. Exploring the dynamic crosstalk between the immune system and genetics in gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancers (Basel), 2022, 15(1):216.