

ESD治疗早期胃癌的研究进展

贺 亭, 马 鹏*

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘 要

随着消化内镜技术的发展与兴起, 在治疗早期胃癌的方法中, 内镜黏膜下剥离术相较于外科手术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗早期胃癌(early gastric cancer, EGC)具有创伤小、并发症少及恢复快等优点, 在早期胃癌治疗中的应用逐渐广泛。本文就ESD在早期胃癌临床治疗中的步骤、疗效、并发症及复发随访等研究进展进行综述。

关键词

内镜黏膜下剥离术, 早期胃癌, 疗效, 复发

Research Progress in ESD Treatment of Early Gastric Cancer

Ting He, Peng Ma*

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

With the development and rise of digestive endoscopy technology, endoscopic submucosal dissection (ESD) has advantages over early gastric cancer (EGC) in the treatment of early gastric cancer, such as less trauma, fewer complications, and faster recovery. Its application in the treatment of early gastric cancer is gradually becoming more widespread. This article reviews the research progress on the steps, efficacy, complications, and recurrence follow-up of ESD in the clinical treatment of early gastric cancer.

*通讯作者。

Keywords

Endoscopic Submucosal Dissection, Early Gastric Cancer, Curative Effect, Recurrence

Copyright © 2024 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. 背景及前言

胃癌(gastric cancer, GC)是起源于胃黏膜上皮组织的恶性肿瘤,是全球最常见的恶性肿瘤之一。据2020年全球癌症数据统计,胃癌在全球范围分别居恶性肿瘤发病率及病死率的第5位和第4位,分别约为5.6%和7.7%。

而在中国,最常见癌种依次为肺癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌及肝癌,这五种恶性肿瘤占中国所有新发病例数的58.7%,就发病率及病死率而言,胃癌均高居第三,2020年新发病例约为47.9万,占比10.5%;死亡病例约为37.4万,占比12.4% [1]。

有研究[2] [3]显示,2015年时我国胃癌5年相对生存率为35.1%,仍然明显低于日本(80.1%)和韩国(75.4%)。据相关流行病学研究报道,我国目前早期胃癌的诊治率仍低于10%,远低于日本(70%)和韩国(50%),而日本、韩国因国家癌症筛查项目检出的早期胃癌约占两国全部胃癌的70%和50%,5年生存率分别达到60.3%和68.9%,提示我国胃癌的早诊早治依然是个亟待解决的问题[4]。

现目前认为,早期胃癌(Early gastric cancer, EGC)一般指肿瘤仅局限于黏膜或黏膜下层,而无论淋巴结转移与否[3] [5]。EGC在经过内镜或者手术切除的综合治疗后5年生存率可达90%,而进展期胃癌的5年生存率 < 30% [5] [6]。内镜黏膜下剥离术,即ESD (Endoscopic submucosal dissection),是由1984年日本学者发明的内镜黏膜切除术(Endoscopic mucosal resection, EMR)逐渐发展而来,与EMR相比,ESD不受病变大小和溃疡的限制,可整块切除病灶,为精准的病理评估提供了有价值的组织,有利于肿瘤的治愈性切除。近期一项Meta分析[7]显示,ESD整体切除率及治愈性切除率高于EMR,且ESD术后的复发率也比EMR低。因此我国指南推荐ESD为早期胃癌的标准治疗术式[3] [5]。

2. ESD术的适应症及禁忌症

一般来说,术前应以白光内镜为基础,同时借助图像增强内镜检查技术行内镜评估,还应行增强CT等影像学检查,明确有无区域淋巴结转移(Lymph node metastasis, LNM)及远处转移。有研究报道,粘膜内腺癌中的淋巴结转移(LNM)发生率4.9%至8.7%,在有粘膜下浸润的腺癌中可达24%左右[8] [9]。2020年我国的一项单中心回顾性研究[9]显示,与日本和韩国队列相比,EGC中LNM的发生率相对较高。女性、肿瘤体积大、未分化型和淋巴管侵犯是EGC发生LNM的独立危险因素,故存在上述因素者应当加以警惕。一项韩国研究[10]显示,无淋巴结受累的患者5年生存率为95%,1~3枚淋巴结转移者5年生存率为88%,3枚以上患者5年生存率为77%。国内也有研究[11]报道,无淋巴结转移患者的3、5年生存率约为97.1%,95.5%,而有淋巴结转移者的3、5年生存率为87.5%,65.6%,故可见EGC患者是否发生淋巴结转移与预后相关。

ESD术前需行内镜下评估病变形态、范围、性质以及浸润深度,必要时可借助超声内镜(EUS)协助判断,有研究报道EUS对为胃肠道浅表性肿瘤的准确率可达82.59% [12],对于早期胃癌,内镜联合EUS

预测 EGC 浸润深度的总体准确率为 87.3% [13]。而对于未分化的早期胃癌, 李伟峰等[14]对未分化型早期胃癌(UD-EGC)采用普通内镜(CE)、放大内镜窄带成像(ME-NBI)及超声内镜(EUS)等进行评估研究后发现, 活检联合 ME-NBI 判断分化程度准确率为 70.73%。对于肿瘤浸润深度的判断, CE 联合 ME-NBI 总体准确率为 59.76%。EUS 总体准确率为 71.95%。在 EUS 评估浸润深度准确率的多因素分析中, 发现肿瘤直径 $> 2\text{ cm}$ 和低分化腺癌类型造成其准确性下降的独立危险因素。

2.1. 适应症

对于早期胃癌内镜下治疗必须严格把握适应症及禁忌症, 因 ESD 适用于淋巴结转移率极小的 EGC, 故日本胃癌协会(JGCA)将适应症分为绝对适应症和扩大适应症, 其中绝对适应症是指淋巴结转移风险 $< 1\%$ 的病变, 可获得与外科切除同等的效果, 而扩大适应症是指淋巴结转移风险 $< 1\%$, 但缺少长期疗效证据。外科手术存在难以选择的状况时, 与患者家属沟通后, 也可将某些病变可作为相对适应证[15]。目前美国推荐治疗 EGC 建议的绝对适应症为大小 $\leq 2\text{ cm}$ 的中度和良好分化、非溃疡性粘膜病变, 而扩大适应症包括 $> 2\text{ cm}$ 的中度和高分化浅表癌、 $\leq 3\text{ cm}$ 的病灶伴溃疡或包含早期粘膜下浸润, 以及 ≤ 2 的低分化浅表癌, 对于扩大适应症行 ESD 术, 淋巴结转移风险仍处于可接受的低水平[16]。此前 2018 年第 5 版日本《胃癌治疗指南》制定的 EMR/ESD 的绝对适应症为病灶大小 $\leq 2\text{ cm}$ 且无溃疡的分化型黏膜内癌; ESD 的绝对适应证包括直径 $> 2\text{ cm}$ 且无溃疡分化型的黏膜内癌(cT1a); 直径 $\leq 3\text{ cm}$ 且溃疡分化型的黏膜内癌(cT1a); 而扩大适应症仅包括: 直径 $\leq 2\text{ cm}$ 且无溃疡未分化型的黏膜内癌(cT1a)。据日本 2020 年发布的 JCOG1009/1010 结果[17]显示, 直径 $\leq 2\text{ cm}$ 且无溃疡未分化型的黏膜内癌经 ESD 治疗后的整块切除比例达 99%, 5 年总生存率(OS)为 99.3%, 超过 89.9% 的 OS 阈值, 考虑长期随访结果较好, 故 2021 年日本胃癌协会颁布《胃癌治疗指南》(第 6 版) [15]将直径 $\leq 2\text{ cm}$ 且无溃疡未分化型的黏膜内癌(cT1a)纳入绝对适应症; 而新的扩大适应症是: 符合绝对适应证, 初次治疗实施 ESD 或 EMR, 根治度(eCura)为 C-1 的分化型黏膜内癌(cT1a)局部复发病变。此外, 据 Takuji Gotoda 等[17]的研究, 黏膜下浅层浸润(浸润深度 $\leq 500\text{ }\mu\text{m}$)、直径 $\leq 3\text{ cm}$ 且不伴溃疡及血管、淋巴浸润的分化型癌淋巴结转移风险 $< 1\%$ 。故欧洲指南将黏膜下浅层浸润(浸润深度 $\leq 500\text{ }\mu\text{m}$)的直径 $\leq 3\text{ cm}$ 且不伴溃疡的分化型癌列为扩大适应证[18]。

据 2021 年我国《胃癌临床诊疗指南》显示, ESD 适应症包括绝对适应症、扩大适应症及相对适应症, 其中治疗早期胃癌的绝对适应证为: ① 无合并溃疡的分化型黏膜内癌(cT1a), ② 病灶大小 $\leq 3\text{ cm}$ 、有溃疡的分化型黏膜内癌, ③ 胃黏膜高级别上皮内瘤变。扩大适应证: ① 病灶 $\leq 2\text{ cm}$ 、无溃疡的未分化型黏膜内癌, ② 黏膜下浸润深度不超过 $500\text{ }\mu\text{m}$ 、直径 $\leq 3\text{ cm}$ 的分化型腺癌; 相对适应证: ① 伴有高危因素的低级别上皮内瘤变患者, ② 病变可疑黏膜下浅层浸润, 但内镜下评估困难, 内镜切除或外科手术难以决策的患者, ③ 适应证以外的早期胃癌, 但年龄, 一般状况差或者存在外科手术禁忌或拒绝外科手术的患者[19]。当病变出现以下情况也可行 ESD 术: (1) 病变大小 $> 2\text{ cm}$; (2) 表面发红的凹陷型病变; (3) 伴有结节样改变的病变, 研究显示出现上述因素, 可能已经出现病理升级, 与患者及家属积极沟通后也可行诊断性切除[5]。

2.2. 禁忌症

现普遍认为的 ESD 手术禁忌证包括: (1) 明确的早期胃癌伴淋巴结转移或远处转移; (2) 肿瘤组织已侵犯固有肌层; (3) 凝血功能明显障碍且未能纠正的患者; (4) 合并严重的心、肺等重要器官疾病, (5) 患者拒绝行 ESD 术; 此外, 一般认为抬举征阴性是 ESD 的相对禁忌证, 即黏膜下层注射 0.9% 氯化钠溶液后病灶未能充分浮起, 提示肿瘤可能已侵及固有肌层或浆膜层, 术后穿孔率较高且治愈切除率低, 在

实际临床操作中, 医生需根据患者具体情况, 综合评估治疗效果和风险, 为患者制定个性化治疗方案。

3. ESD 术的操作过程

术前告知患者风险并签署知情同意书, 接受抗凝药物或抗血小板药物者至少停药 5~7 天。但对于血栓栓塞风险较高的患者, 日本胃肠病内镜学会建议在继续口服阿司匹林等单药治疗下行胃 ESD 术[20]。术前患者行胃肠道准备后, 同时予以麻醉和心电监护为医生提供较为稳定操作环境。

ESD 治疗早期胃癌的主要步骤[5]为: (1) 病变周围标记: 通过染色或放大内镜等, 明确病变边界, 距离病变边界 3~5 mm 处, 使用电刀或 APC 等进行电凝标记; (2) 黏膜下注射: 一般多按先远侧后近侧的顺序, 于病变周围分多点行黏膜下注射, 使黏膜层与固有肌层分离, 病变充分抬举, 注射药物可为生理盐水、亚甲蓝、靛胭脂及肾上腺素等; (3) 沿病变环形切开: 病变充分抬举后, 使用电刀沿标记点外约 3 mm 处, 环周切开病变黏膜。一般由远端开始切开, 过程中一旦出现出血, 冲洗以明确出血点, 后使用电刀或电凝钳止血; (4) 黏膜下剥离: 使用电刀于病变下方行黏膜下剥离, 直至完全剥离病变。过程中, 间断进行黏膜下注射以保证黏膜下抬举充分, 同时电刀或电凝钳及时处理暴露的血管; (5) 创面处理: 使用电凝钳或 APC 等对创面, 尤其是切缘周围暴露血管进行充分电凝处理, 必要时可喷洒生物蛋白胶、黏膜保护剂等保护创面。

术后需密切检测患者生命体征, 同时首日应禁饮食, 次日开始逐步进流食。建议手术当日予以 PPI 静滴, 可促进创面愈合及降低再出血风险, 2~3 天后改为口服, 持续 2~4 周[5]。据研究显示。胃 ESD 后也有发生菌血症和化脓性脊柱炎等疾病的报道[21], 尽管一般患者不推荐常规使用抗生素, 但对于存在感染高危因素者(如病灶切除较大, 操作时间过长, 免疫功能低下者等), 可酌情预防性予以抗生素, 但用药时间不宜超过 3 d [5] [22]。同时应注意患者呕吐、发热、腹痛, 甚至出血及穿孔等并发症等情况, 应及时予以处理。

4. ESD 术治疗早期胃癌的疗效

此前, 刘靖正等[23]认为 ESD 的疗效可用整块切除率、完全切除率、并发症, 复发、残留及生存率等评价, 其中远期疗效可用局部有无复发以及有无淋巴结的转移。张波及令狐恩强教授[24]等认为, 评价内镜下切除疗效指标包括手术的整块切除率, 完全切除率, 治愈性切除率及并发症发生率, 而远期疗效主要有局部复发率及长期生存率。本文据我国 2021 年《胃癌临床诊疗指南》[19]示, ESD 治疗的疗效评估包括是否为治愈性切除和淋巴结转移的风险, 现多认为有以下指标进行评估: (1) 整块切除: 指病变在内镜下整块切除, 获得单块标本。(2) 完全切除: 指整块切除的病变标本病理诊断外侧缘、基底无肿瘤侵犯。(3) 治愈性切除包括: 绝对治愈性切除(eCuraA)和相对治愈性切除(eCuraB), 其中绝对治愈性切除, 又称组织学完整治愈切除, 指病理诊断外侧缘、基底无肿瘤侵犯且无淋巴血管侵犯, 且满足以下条件者: ① 不论直径大小, 无溃疡的分化型黏膜内癌; ② 直径 ≤ 2 cm, 无溃疡的未分化型黏膜内癌; ③ 直径 ≤ 3 cm, 可伴溃疡的分化型黏膜内癌; 而相对治愈性切除: 病灶整块切除、垂直切缘与水平切缘阴性, 无脉管浸润且为直径 ≤ 3 cm, 分化型浅层黏膜下癌(浸润深度 $<500 \mu\text{m}$)。 (4) 非治愈性切除(eCuraC): 指除绝对治愈性切除和相对治愈性切除以外的早期胃癌的内镜下切除, 包括 eCuraC1 和 eCuraC2, 其中 eCuraC1 指在分化型癌中, 满足 eCuraA 或 eCuraB 其他条件, 但未能整块切除或切缘阳性者; eCuraC2 则表示与 eCuraA、eCuraB、eCuraC1 均不相符者。而淋巴结转移风险包括: ① 淋巴管侵犯(3 分); ② 肿瘤直径 ≥ 3 cm (1 分); ③ 垂直切缘阳性(1 分); ④ 脉管侵犯(1 分); ⑤ PT1b \geq SM2 (黏膜下层侵犯深度 $> 500 \mu\text{m}$) (1 分), 按照分值评价转移的危险等级, 0~1 分为低危, 2~3 分为中危, 4~7 分为高危, 低危组的淋巴结转移转移率为 2.5%, 中危组为 6.7%, 高危组为 22.7%, 三组 5 年胃癌特定生存率为 99.6%, 96.0%, 90.1%。对于非治

愈性切除的患者进行 LNM 的危险分层, 可能有助于更为合理的个体化治疗策略的选择。本文主要从切除率及并发症来对疗效进行阐述。

4.1. 整块切除率、完全切除率及治愈性切除率

此前, 据国内的刘靖正等[23]研究所示, 3668 例患者均内镜下成功切除, 一次性整块切除率为 100%。一次性完整切除率为 99.0% (3632/3668), 治愈性切除率为 99.0% (3632/3668)。另外张波等[24]研究显示 ESD 的整块切除率为 94.5%, 完全切除率为 88.9%, 治愈性切除率为 87.1% 等疗效指标与以往报道相符。全部 444 例患者复发率和生存率分别为 2.9% 和 98.9%。2014 年, 国外一项纳入了 4328 例行内镜下切除早期胃癌的 Meta 分析[25]显示, ESD 在整块切除率、完全切除率, 治愈性切除率及局部复发率上分别为 92.4%、82.1%、79.5% 及 0.6%, 疗效均优于 EMR, 远期生存率和外科手术后效果相当。

据 2018 年 Toshihiro Nishizawa 等[26]报道, ESD 治疗早期胃癌中符合绝对适应症病灶的整块切除率、治愈性切除率分别为 92.9%~99.0%, 91.5%~96.4%, 扩大适应症的整块切除率、治愈性切除率分别为 89.7%~97.4%, 72.0%~93.4%, 也基本和之前报道的内容相近。

韩国一项包含 972 个未分化型 EGC 的回顾性研究[27]显示, 总整块切除率和完全切除率估计分别为 92.1% 和 77.5%。总治愈性切除率为 61.4%。总复发率为 7.6%。而扩大适应症的病灶, 其整块切除率和完全切除率分别为 91.2% 和 85.6%。治愈性切除率为 79.8%, 也显示 ESD 对未分化型 EGC 有较好的短期疗效。2015 年日本一项包含 1123 例早期胃癌患者的多中心回顾性研究[28]显示, 其中非治愈性切除有 182 个病灶, 占比为 16%, 该研究治愈性切除被定义为切除边缘组织学阳性、血管侵犯或整块切除失败切除, 同时多变量分析显示, 技术不充分, 病灶尺寸大、手术时间长和内窥镜医生经验不足、位于胃上部区域的病变、粘膜下浸润癌与较高的非治愈性切除的风险相关。

2021 年我国一项包含 443 名接受 ESD 或 EMR 治疗 EGC 患者(478 个病灶)的研究[29]中, 其中 127 名患者被确定为非治愈性切除, 多因素回归分析显示: 老年患者(>60 岁)、肿瘤尺寸大(>30 mm)、粘膜下病变、分片切除、EMR 治疗和未分化肿瘤组织学是非治愈性切除的危险因素。徐瑶、徐真等人[20] [30]研究发现, 肿瘤直径 > 20 mm、溃疡形成、未分化型癌及浸润黏膜下层是 ESD 治疗早期胃癌非治愈性切除的独立危险因素。

4.2. 并发症及处理

一般认为, ESD 术后常见的并发症包括出血、穿孔、术后狭窄、肺炎等[15]。一项国外的研究[31]显示, 32,943 例胃 ESD 的总并发症率为 3.5%。一项系统评价和荟萃分析[32]显示, ESD 的总体并发症风险较外科手术低, 且两组间的总生存期(OS)和疾病特异性生存期(DSS)没有显著差异。

4.2.1. 出血

作为 ESD 术的主要并发症之一, 包括术中出血和术后出血。其中术中出血是指术中活动性渗血或喷射性出血且内镜下止血困难, 需中断手术和(或)需输血治疗; 迟发性出血: 指内镜治疗术后出血且需要再次行内镜下止血的情况。一般具备以下至少 2 项者, 即可诊断: (1) 症状: 呕血、黑便、头晕等症状; (2) 内镜治疗前后血红蛋白下降 > 20 g/L; (3) 内镜下治疗前后血压下降 > 20 mmHg 或心率增加 > 20 次/min; (4) 胃镜检查提示 ESD 术后溃疡出血。据既往相关报道[33] [34]示, 出血发生率为 7%~38%, 主要为术中出血, 术后出血发生率仅为 1.8%~15.6%, 近 80% 的术后出血发生于 24 h 内。

对于出血量分级, 据 2018 年我国早期胃癌内镜下规范化切除的专家共识意见[5]推荐采用三级五分法, ERB-0 级: 无出血, 手术操作全过程中未见明显出血; ERB-C 级: 内镜下能控制的出血。c 级分为三个亚级: ERB-C1 级: 内镜下容易控制出血, 术中患者生命体征平稳, 术中及术后无需输血治疗; ERB-C2

级: 术中出血情况介入 C1 级和 C2 级之间; ERB-C3 级: 内镜下能控制出血, 但术中或术后需输血治疗, ERB-UNC 级: 术中出血内镜下无法控制, 需转外科行外科手术或血管栓塞治疗。也有国内部分研究[35]参照国外文献的分级, 分为四级: J0 级, 术中无明显出血; J1 级: 可自行停止的极少量出血; J2 级: 可通过内镜电凝或止血夹较易止血成功的出血; J3 级: 内镜下需多次电凝或应用多枚止血夹的出血。其中 J3 占比约 16.9%, 该研究并多因素回归分析显示, 病变部位是 J3 出血的独立危险因素, 即胃角、胃体及胃底的出血风险明显高于胃窦。这可能与胃的解剖相关, 因胃的上 2/3 部具有更丰富的血管, 且贲门-胃底及胃角部位的内镜操作难度相对更高。

王强等[36]回顾性总结 422 人 437 处病灶, ESD 术中出血率为 32.3% (141/437), 其中急性大出血 2 例。ESD 术中出血可增加肌层损伤和术中穿孔的发生概率, 延长操作时间, 多因素回归分析发现 ESD 术中出血的发生与术中解剖粘连、病变位于上中 2/3 胃、标本面积 $\geq 15 \text{ cm}^2$ 、男性、非 ESD 绝对适应证相关。

据我国海南医科大学第二附属医院进行的一项包含 520 例 EGC 患者的回顾性研究[37]显示, ESD 术后迟发性出血的多因素分析显示, 病变 $\geq 3.0 \text{ cm}$ 、病变形态凹陷及手术时间 $\geq 60 \text{ min}$, 是 ESD 术后迟发性出血的独立影响因素。即使使用 PPI, ESD 术后延迟出血仍然是一个主要不良事件之一, 仍然会有 5.5% 左右的患者发生这种情况[38]。多项研究[39] [40] [41]显示伏诺拉生(新型钾竞争性酸阻滞剂)可能比 PPI 在预防 ESD 延迟后出血等更有优势, 此外一项纳入 234 例患者的多中心随机研究[42]显示, ESD 术后予以 3 周伏诺拉生对溃疡愈合与 8 周相似, 期间无迟发性出血发生, 目前对于新型钾竞争性酸阻滞剂在预防迟发性出血的使用, 仍有必要进行大规模前瞻性队列研究或随机对照试验(RCT)来验证。此外, 有研究[43]显示, 接受抗凝治疗的患者病灶内 ESD 后出血的发生率明显高于未接受抗凝治疗的患者, 分别为 11.7% 和 1.5%, 同时发现抗凝治疗和切除标本大小 $\geq 35 \text{ mm}$ 是 ESD 后出血的危险因素。据 Ryosuke Hirai 等[44]完成的一项回顾性研究显示, 双联抗血小板治疗的术后出血率显著高于 P2Y12 受体拮抗剂单药治疗, 多因素回归分析显示, 肿瘤直径 $\geq 12 \text{ mm}$ 、抗凝药物的使用和 P2Y12 受体拮抗剂的使用是术后出血的重要危险因素。然而部分患者停用抗血栓药物后可能有其他血栓事件的发生[45], 故单独分析常见抗凝药物的出血风险及停药时间是比较有必要的。也有文献[46]报道, 术后延迟出血发生 1.8%~15.6% 的病例中, 而延迟出血与肿瘤位置、较大的肿瘤($>40 \text{ mm}$)、复发性病变、溃疡的存在、老年(>80 岁)、手术时间较长、慢性肾脏疾病、肝硬化和抗血栓药物的使用相关。

研究显示[47], 在 ESD 操作的术中, 除了对常规可见出血的血管电凝外, 对暂时未出血的血管进行预防性电凝、使用聚乙烯醇片和纤维蛋白胶也可以预防迟发性出血。术后常规予以抑酸剂治疗, 提高胃内 PH 值, 促进血小板聚集, 不仅可以预防迟发性出血, 还能减少胃酸对创面刺激, 促进愈合。

4.2.2. 穿孔

是一种 ESD 较为常见并发症之一, 临床表现可为腹痛、发热及腹壁肌张力增高等。主要分为术中穿孔和迟发性穿孔, 术中内镜发现穿孔部位或者术后腹部平片和 CT 发现膈下游离气体, 均提示穿孔。

根据日本一项多中心前瞻性队列研究[48]显示, ESD 并发术中穿孔发生率为 2.3%, 迟发性穿孔发生率为 0.4%。2018 年我国早期胃癌内镜下规范化切除的专家共识[5]显示, 总穿孔率为 0.5%~4.1%, 病灶超过 2 cm, 肿瘤位于胃上 1/3 和过度使用电凝止血是穿孔的危险因素。病灶过大和肿瘤位于上 1/3 时, 手术难度相对增加, 且手术时间会相对延长, 为穿孔增加可能性; 而过渡使用电热烧灼和电凝可能会引起胃壁肌层缺血变性坏死甚至大范围剥脱, 从而导致穿孔[49]。韩国一项包含 11,531 例患者的回顾性研究结果[50]显示, 迟发性穿孔率为 0.13%, 迟发性穿孔患者的年龄显著高于未穿孔者, 穿孔的中位时间为 28.8 小时(范围为 14 至 71 小时)。15 名迟发性穿孔患者在胃 ESD 后均主诉严重腹痛, 并随后接受 X 线进

行评估。但在 X 线中, 12 名患者(80%)发现了游离空气。对于 X 线无游离空气的 3 名患者(20%), 依靠 CT 诊断出迟发性穿孔, 因部分患者 X 线即使阴性也不能排除穿孔, 必要时应行 CT 检查明确。故 ESD 术后仍需注意患者腹部症状及体征, 警惕迟发性穿孔。

大多数 ESD 过程中的穿孔可通过内镜下处理和保守治疗取得较好的效果, 如果穿孔持续未能闭合或出现疑似腹膜炎体征, 应当请外科医生参与评估是否需要外科治疗。国内有研究[51]报道 ESD 治疗早期胃癌术中穿孔的发生率为 3.9%, 均为小穿孔, 且在内镜下处理成功, 无术后穿孔发生。同时术后应予以禁饮食、放置胃管、营养支持、抑酸甚至抗生素等治疗和处理。2019 年韩国一项回顾性研究[52], 纳入 556 名 EGC 的患者, 其中 34 例发生穿孔, 其中一名因严重全腹膜炎而接受紧急手术的患者外, 其余患者均通过内镜夹闭或保守治疗成功治愈, 此外累积生存率、死亡率及复发率等也和穿孔无明显相关。

5. ESD 术后监测及随访

ES 治疗后随访目的是及时发现复发, 延长生存率, 最主要是为了及时检测异时性胃癌的发生[15]。我国一般根据发现复发的时间以及复发部位与原内镜切除部位的距离, 将复发分为四型, 分别是局部复发、残留、同时性癌和异时性癌[5]。而 ESD 术后引起复发的原因可能与以下几点相关: 为保留胃壁的完整性, 为肿瘤的新发提供了解剖基础; ESD 难以保证全部清除肿瘤细胞; 可能于术前发生隐匿性的淋巴结转移而未被发现等[53]。

此前, 国内报道的 ESD 术后复发率为 2.1%~5.4%。国外报道 ESD 治疗早期胃癌及癌前病变的复发率为 0.9%~5.1%, 5 年生存率为 84.6%~97.1%, 5 年疾病相关生存率达 100% [54]。一项对比 ESD 和外科手术治疗早期胃癌长期疗效的研究[53]发现, ESD 治疗早期胃癌后的 5 年总生存率为 96.4%, 外科手术切除组 5 年生存率为 97.2%。两组之间没有显著差异。此外, 两组之间的 5 年疾病特异性生存率没有显著差异, 但 ESD 组累积发病率(10.9%), 高于外科手术组(0.95%), 因此 ESD 术后的患者需定期随访显得尤为重要。

据报道[55], 接受 ESD 治疗的 EGC 患者的异时性胃癌发生率为 2.7%~14%。既往研究[56]认为, 患者年龄大于 65 岁、胃癌家族史和持续幽门螺杆菌感染是发生异时性胃癌的危险因素。蔡畅[57]等对 314 例早期胃癌患者随访研究后发现, 溃疡为异时性胃癌的危险因素。据韩国的 Sunah Suk 等人研究[58]显示, ESD 术后异时性胃癌的年发生率为 3.69%, 且原发肿瘤的组织学并不能预测异时性胃癌的组织学, 此外, 异时性肿瘤的复发与 HP 感染无明显相关性。但有部分文献[59]报道幽门螺杆菌根除可显著降低 ESD 后异时性胃癌的发生率, 目前日本指南仍推荐幽门螺杆菌阳性患者在 ESD 术后积极使用根除疗法[15]。2023 年国内的徐静等[60]对 542 例 EGC 患者回顾性分析显示, 年龄 \geq 65 岁、分化型胃癌、初始病变位于胃下 1/3、重度肠化、O 型胃黏膜萎缩、有 HP 感染是术后发生异时性胃癌的危险因素。

为了更好地预测并减少异时性胃癌的发生率, 国外有研究[61] [62]报道, 可利用胃黄色瘤、1 型半胱氨酸双加氧酶(CDO1)的 DNA 甲基化等来预测异时性胃癌的复发。国内有研究报道[63], 血清 LRG1 和 SDF-1 联合检测对早期胃癌患者 ESD 术后复发具有较好的预测价值。但上述研究仍需进一步多中心的大样本前瞻性研究验证。

此前, 一项 193 例早期胃癌非治愈性切除患者的病例对照研究表明, 未追加手术组的 5 年总体死亡率和肿瘤复发率分别为 26.0%和 17.0%, 均高于手术组(14.5%和 0%), 提示非治愈性切除与较差的预后具有相关性[5], 因此, 对于治愈性切除和非治愈性切除的患者, 应予以规范化的术后随访策略。一般认为, 应在内镜治疗综合评估的基础上, 再决定患者后续是否密切随访观察、追加内镜治疗或者外科手术等随访治疗决策。关于指南推荐的治愈性切除随访时间[15] [19], 绝对性治愈切除(eCura A)的患者, 建议随访

观察, 术后每 6~12 个月进行内镜随访。相对性治愈切除(eCura B)型的患者, 建议随访观察, 建议在每 6~12 个月内镜随访的基础上, 加做腹部 B 超或者 CT 检查。故现认为非治愈性切除 eCura C-1 型患者可以补充手术治疗、再次 ESD、内镜下消融或者密切随访观察。但非治愈性切除 eCura C-2 型患者因淋巴转移风险高, 强烈建议补充手术治疗。根据我国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见[19], 以下病变再次行内镜下切除或者密切观察随访: (1) 水平切缘阳性且病变长度 <6 mm 的分化型癌, 但满足其他治愈性切除的标准; (2) 分块切除的分化型癌, 但满足其他治愈性切除的标准。因此, 对于非治愈性切除的患者, 根据病变特点进行其淋巴结转移的危险分层等, 有助于更为合理的个体化治疗策略的选择。

6. ESD 衍生技术

6.1. 牵引技术

带线钛夹牵引(clip-line technique, CLT)为目前临床上应用最广泛的体外牵引方法, 其操作过程是在环周切开完成后退出镜身, 应用一根细线固定在钛夹一侧臂; 然后再次进镜, 将带有细线的钛夹固定在切开黏膜的边缘; 然后在体外适当牵拉细线的另一端, 保持细线的张力, 从而获得较清晰的剥离视野。此前, 日本一项回顾性分析[64], 对比传统 ESD 和带线钛夹 ESD 治疗 238 例早期胃癌效果, 发现带线钛夹 ESD 和传统 ESD 之间的治疗效果相似, 但带线钛夹 ESD 的手术时间明显缩短(82.2 ± 79.5 min vs 118.2 ± 71.6 min, $P = 0.002$)。但该法的缺点在于牵引方向比较单一, 对于需要多个方向牵引较大的病灶时, 可能会难以满足需求。近期新兴的磁力牵引技术报道逐渐也增多, 其操作过程为: 病变环周切开完成后, 将小型磁铁用丝线与钛夹相连, 通过内镜带入病变部位, 应用钛夹将小型磁铁固定在切开黏膜的边缘。然后通过体外的大磁体进行引力调控吸引体内的小型磁铁对病变进行不同方向及力度的牵引。2020 年一项包含 49 例应用体外磁牵引技术的行结肠 ESD 的前瞻性研究[65], 结果表明除 1 例直肠内磁铁卡在内镜上以外, 48 例结肠肿瘤均成功进行了牵引, 无不良事件发生, 证明了该技术在结肠上使用是安全可行的。2023 年卢桂芳[66]等使用磁牵引技术切除一例早期胃癌, 顺利完成 ESD 手术治疗, 磁牵引装置从开始准备到完成病变牵引用时 3 min, 其中体内磁标记用 1.3 min, 牵引完成后至病变完全切下来共用时约 4.5 min。病变完整切除, 无出血、穿孔等并发症发生, 证明该技术安全且能大大缩短手术时间。但该技术缺点在于目前成本较高, 难以推广, 且心脏起搏器等患者禁用。

6.2. 隧道剥离术

内镜黏膜下隧道剥离术(endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD)是消化内镜隧道技术的分支之一, 是利用消化道管壁的解剖层次, 将疏松的黏膜下层与固有肌层之间剥离开, 建立一个黏膜下隧道进行完整切除早期胃癌。Zhang 等[67]对 87 例行内镜下治疗的早期胃癌患者进行回顾性分析。其中 ESTD 组 32 例, ESD 组 55 例。与 ESD 组相比, ESTD 组具有更快的切割速度和更高的整体切除率, 其根治性切除率更高(100% vs 85.5% , $P = 0.024$), ESTD 组无穿孔及术中出血率低于 ESD 组(59.4% vs 100% , $P < 0.01$), 可能说明该技术在保证完整切除早期胃癌的同时也能降低并发症率。

6.3. NOTES 技术

经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)是一种全新的手术方法, 以 ESD 为基础的 NOTES 充分利用消化道管壁的天然层次, 将疏松的黏膜下层与固有肌层剥离开而建立一个人工管状隧道, 使黏膜入口处和切除病灶之间形成一段安全距离, 从而进行固有肌层、浆膜层及腔外病变的手术治疗, 甚至还可以进行腹腔镜淋巴结切除术, 适用于淋巴结高转移风险的早期胃癌。主要步骤包括: (1) 腹腔镜淋巴结清扫; (2) 内镜下通过边缘活检确认病变边界, 并在周围作标记; (3) 应用

ESD 技术, 在病变周围作黏膜下层环形切口; (4) 腹腔镜引导, 通过黏膜下切口在病灶周围行内镜全层切除; (5) 腹腔镜下切除剩余病灶; (6) 腹腔镜闭合切除边缘。CHO [68]等在 NOTES 联合腹腔镜下对 14 例早期胃癌性肿瘤根治术。对于浸润黏膜下层的早期胃癌或难以用 ESD 切除的侵犯黏膜层的早期胃癌, 这种技术或可替代手术。使用该技术存在一些问题[69]: 如何使用内镜技术闭合较大的缺损, 如何避免损伤迷走神经以及防治腹腔种植转移等。

7. 结语

综上所述, ESD 是治疗早期胃癌及癌前病变的重要手段, 虽然与传统外科手术相比, 具有微创、费用低、住院时间短、术后并发症少等诸多优点, 其长期疗效也是可以接受的, 但是因需要警惕复发, 故密切的随访显得尤为重要。此外, 积极做好患者宣教工作, 提高内镜医师操作水平以及发展 ESD 的衍生技术均对 ESD 治疗有极大的帮助, 未来的研究亦应致力于提高 EGC 术前诊断的准确率, 应用先进的内镜技术, 建立一个安全、高效、完善的内镜诊断治疗体系, 利用更多新型术式提高诊断及治疗效果, 我们也期待内镜治疗早期胃癌会在未来发挥更大的作用。

参考文献

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] Jung, K.W., Won, Y.J., Kong, H.J., Lee, E.S. and Community of Population-Based Regional Cancer Registries (2018) Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2015. *Cancer Research and Treatment*, **50**, 303-316. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.143>
- [3] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京) [J]. 中国肿瘤, 2022, 31(7): 488-527.
- [4] 闫超, 陕飞, 李子禹. 2020 年全球胃癌负担分析: 聚焦中国流行现状[J]. 中国肿瘤, 2023, 32(3): 161-170.
- [5] 北京市科委重大项目《早期胃癌治疗规范研究》专家组, 柴宁莉, 翟亚奇, 等. 早期胃癌内镜下规范化切除的专家共识意见(2018, 北京) [J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2018, 5(2): 49-60.
- [6] 陈万青, 李霓, 曹毛毛, 等. 2013-2017 年中国城市癌症早诊早治项目基线结果分析[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(1): 1-6.
- [7] Zhao, Y. and Wang, C. (2018) Long-Term Clinical Efficacy and Perioperative Safety of Endoscopic Submucosal Dissection versus Endoscopic Mucosal Resection for Early Gastric Cancer: An Updated Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 3152346. <https://doi.org/10.1155/2018/3152346>
- [8] Hirasawa, T., Gotoda, T., Miyata, S., Kato, Y., Shimoda, T., Taniguchi, H., Fujisaki, J., Sano, T. and Yamaguchi, T. (2009) Incidence of Lymph Node Metastasis and the Feasibility of Endoscopic Resection for Undifferentiated-Type Early Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **12**, 148-152. <https://doi.org/10.1007/s10120-009-0515-x>
- [9] Chen, J., Zhao, G. and Wang, Y. (2020) Analysis of Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer: A Single Institutional Experience from China. *World Journal of Surgical Oncology*, **18**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01834-7>
- [10] Kim, J.P., Hur, Y.S. and Yang, H.K. (1995) Lymph Node Metastasis as a Significant Prognostic Factor in Early Gastric Cancer: Analysis of 1,136 Early Gastric Cancers. *Annals of Surgical Oncology*, **2**, 308-313. <https://doi.org/10.1007/BF02307062>
- [11] 周潮平, 汤代彬, 汪大田, 等. 单中心 186 例早期胃癌区域淋巴结转移特征与预后分析[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(10): 1221-1227.
- [12] Gambitta, P., Fontana, P., Fanetti, I., Veglia, G., Vertemati, M., Armellino, A. and Aseni, P. (2023) Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasonography in Selecting Patients for Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastrointestinal Neoplasms. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 2505. <https://doi.org/10.3390/jcm12072505>
- [13] Hamada, K., Itoh, T., Kawaura, K., Kitakata, H., Kuno, H., Kamai, J., et al. (2021) Examination of Endoscopic Ultrasonographic Diagnosis for the Depth of Early Gastric Cancer. *Journal of Clinical Medicine Research*, **13**, 222-229. <https://doi.org/10.14740/jocmr4465>
- [14] 李伟峰, 王警, 李士杰, 等. 普通和放大及超声内镜对未分化型早期胃癌的诊断价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(18): 1110-1115. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2023.18.05>

- [15] Japanese Gastric Cancer Association (2023) Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th Edition). *Gastric Cancer*, **26**, 1-25. <https://doi.org/10.1007/s10120-022-01331-8>
- [16] Draganov, P.V., Wang, A.Y., Othman, M.O. and Fukami, N. (2019) AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 16-25.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.041>
- [17] Gotoda, T. and Hata, W. (2017) Are Randomized Control Studies Needed to Evaluate the Efficacy of Treatment Techniques That Are Clearly Minimally Invasive and Already Widely Used? *Gastrointestinal Endoscopy*, **85**, 153-154. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.09.006>
- [18] Pimentel-Nunes, P., Libânio, D., Bastiaansen, B.A.J., 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>
- [19] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(16): 1169-1189. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20220127-00197>
- [20] 徐瑶, 蔡莹, 罗凌玉, 等. 早期胃癌内镜黏膜下剥离术非治愈性切除的危险因素分析[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(7): 586-589. <https://doi.org/10.19538/j.nk2020070114>
- [21] Takai, S., Sudo, G., Yawata, A. and Nakase, H. (2022) Pyogenic Spondylitis Following Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer. *BMJ Case Reports*, **15**, e249614. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-249614>
- [22] 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆, 等. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(5): 531-535.
- [23] 刘靖正, 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 陈巍峰, 秦文政, 胡健卫. 内镜黏膜下剥离术治疗胃癌前病变及早期癌的三年疗效评价[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(21): 6672-6677.
- [24] 张波, 令狐恩强, 柴宁莉, 卢忠生, 杨竞, 陈亚东, 冯秀雪, 宋丹丹, 杜红, 孟江云, 王红斌, 王向东, 朱静, 唐平. 内镜黏膜下剥离术治疗胃黏膜病变的长期疗效研究[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2017, 4(3): 97-102.
- [25] Facciorusso, A., Antonino, M., Di Maso, M. and Muscatiello, N. (2014) Endoscopic Submucosal Dissection vs Endoscopic Mucosal Resection for Early Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **6**, 555-563. <https://doi.org/10.4253/wjge.v6.i11.555>
- [26] Nishizawa, T. and Yahagi, N. (2018) Long-Term Outcomes of Using Endoscopic Submucosal Dissection to Treat Early Gastric Cancer. *Gut and Liver*, **12**, 119-124. <https://doi.org/10.5009/gnl17095>
- [27] Bang, C.S., Baik, G.H., Shin, I.S., Kim, J.B., Suk, K.T., Yoon, J.H., et al. (2015) Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer with Undifferentiated-Type Histology: A Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 6032-6043. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.6032>
- [28] Toyokawa, T., Inaba, T., Omote, S., Okamoto, A., Miyasaka, R., Watanabe, K., et al. (2015) Risk Factors for Non-Curative Resection of Early Gastric Neoplasms with Endoscopic Submucosal Dissection: Analysis of 1,123 Lesions. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **9**, 1209-1214. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2265>
- [29] Ma, X., Zhang, Q., Zhu, S., Zhang, S. and Sun, X. (2021) Risk Factors and Prediction Model for Non-Curative Resection of Early Gastric Cancer with Endoscopic Resection and the Evaluation. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 637875. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.637875>
- [30] 徐真, 张晴晴, 刘兵, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌非治愈性切除的相关危险因素分析[J]. 中国社区医师, 2023, 39(28): 17-19.
- [31] Murata, A., Okamoto, K., Muramatsu, K. and Matsuda, S. (2014) Time Trend of Medical Economic Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Cancer in Japan: A National Database Analysis. *Gastric Cancer*, **17**, 294-301. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0282-6>
- [32] Liu, Q., Ding, L., Qiu, X. and Meng, F. (2020) Updated Evaluation of Endoscopic Submucosal Dissection versus Surgery for Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **73**, 28-41. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.11.027>
- [33] Kim, J.M., Sohn, J.H., Cho, M.Y., Kim, W.H., Chang, H.K., Jung, E.S., et al. (2016) Pre- and Post-ESD Discrepancies in Clinicopathologic Criteria in Early Gastric Cancer: The NECA-Korea ESD for Early Gastric Cancer Prospective Study (N-Keep). *Gastric Cancer*, **19**, 1104-1113. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0570-4>
- [34] Nakanishi, H., Kurosaki, M., Takahashi, Y., Itakura, J., Ueda, K., Suzuki, S., et al. (2016) Pretreatment Gastric Lavage Reduces Postoperative Bleeding after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Neoplasms. *PLOS ONE*, **11**, e0149235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149235>
- [35] 丁樑, 陈伟, 俞静华, 等. 早期胃癌内镜黏膜下剥离术中出血分级评估及相关因素分析[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2021, 8(2): 51-56.

- [36] 王强, 吴晰, 蒋青伟, 等. 胃内镜黏膜下剥离术中出血的危险因素分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 38(6): 428-433.
- [37] Cai, R.S., Yang, W.Z. and Cui, G.R. (2023) Associate Factors for Endoscopic Submucosal Dissection Operation Time and Postoperative Delayed Hemorrhage of Early Gastric Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **15**, 94-104. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i1.94>
- [38] Goto, O., Fujishiro, M., Oda, I., *et al.* (2012) A Multicenter Survey of the Management after Gastric Endoscopic Submucosal Dissection Related to Postoperative Bleeding. *Digestive Diseases and Sciences*, **57**, 435-439. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1886-5>
- [39] Hamada, K., Uedo, N., Tonai, Y., *et al.* (2019) Efficacy of Vonoprazan in Prevention of Bleeding from Endoscopic Submucosal Dissection-Induced Gastric Ulcers: A Prospective Randomized Phase II Study. *Journal of Gastroenterology*, **54**, 122-130. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1487-6>
- [40] Hidaka, Y., Imai, T., Inaba, T., Kagawa, T., Omae, K. and Tanaka, S. (2021) Efficacy of Vonoprazan against Bleeding from Endoscopic Submucosal Dissection-Induced Gastric Ulcers Under Antithrombotic Medication: A Cross-Design Synthesis of Randomized and Observational Studies. *PLOS ONE*, **16**, e0261703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261703>
- [41] Jiang, X., Li, J., Xie, J., *et al.* (2019) Histamine2-Receptor Antagonists, Proton Pump Inhibitors, or Potassium-Competitive Acid Blockers Preventing Delayed Endoscopic Submucosal Dissection: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 1055. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01055>
- [42] Kato, M., Hosoe, N., Gotoda, T., *et al.* (2023) Treatment with Vonoprazan for 3 Weeks Is Not Inferior to 8 Weeks for the Management of Gastric ESD: A Multicenter Noninferiority Randomized Study. *Journal of Gastroenterology*, **58**, 358-366. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-01966-z>
- [43] Toya, Y., Endo, M., Oizumi, T., Akasaka, R., Yanai, S., Kawasaki, K., Nakamura, S., *et al.* (2020) Risk Factors for Post-Gastric Endoscopic Submucosal Dissection Bleeding with a Special Emphasis on Anticoagulant Therapy. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 557-564. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05776-3>
- [44] Hirai, R., Kawano, S., Inoo, S., *et al.* (2023) Postoperative Bleeding Risk after Gastric Endoscopic Submucosal Dissection in Patients Receiving a P2Y12 Receptor Antagonist. *Gut and Liver*, **17**, 404-411. <https://doi.org/10.5009/gnl220196>
- [45] Fujimoto, K., Fujishiro, M., Kato, M., Higuchi, K., Iwakiri, R., Sakamoto, C., Uchiyama, S., Kashiwagi, A., Ogawa, H., Murakami, K., Mine, T., Yoshino, J., Kinoshita, Y., Ichinose, M., Matsui, T. and Japan Gastroenterological Endoscopy Society (2014) Guidelines for Gastroenterological Endoscopy in Patients Undergoing Antithrombotic Treatment. *Digestive Endoscopy*, **26**, 1-14. <https://doi.org/10.1111/den.12183>
- [46] Kim, G.H. and Jung, H.Y. (2021) Endoscopic Resection of Gastric Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, **31**, 563-579. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.03.008>
- [47] 孙振灿, 周举坤, 张晓彤, 等. 胃内镜黏膜下剥离术后迟发性出血的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(8): 929-933.
- [48] Suzuki, H., Takizawa, K., Hirasawa, T., *et al.* (2019) Short-Term Outcomes of Multicenter Prospective Cohort Study of Gastric Endoscopic Resection: "Real-World Evidence" in Japan. *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, **31**, 30-39. <https://doi.org/10.1111/den.13246>
- [49] Ahmed, Y. and Othman, M. (2020) EMR/ESD: Techniques, Complications, and Evidence. *Current Gastroenterology Reports*, **22**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00777-z>
- [50] Kim, T.S., Min, B.H., Min, Y.W., *et al.* (2024) Delayed Perforation Occurring after Gastric Endoscopic Submucosal Dissection: Clinical Features and Management Strategy. *Gut and Liver*, **18**, 40-49. <https://doi.org/10.5009/gnl220508>
- [51] 马文玲. 胃黏膜病变 ESD 相关并发症的危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2021. <https://doi.org/10.26994/d.cnki.gdlyu.2021.000693>
- [52] Huh, C.W., Kim, G.J., Kim, B.W., Seo, M. and Kim, J.S. (2019) Long-Term Clinical Outcomes and Risk of Peritoneal Seeding after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: A Focus on Perforation during the Procedure. *Gut and Liver*, **13**, 515-521. <https://doi.org/10.5009/gnl18350>
- [53] Hahn, K.Y., Park, C.H., Lee, Y.K., Chung, H., Park, J.C., Shin, S.K., *et al.* (2018) Comparative Study between Endoscopic Submucosal Dissection and Surgery in Patients with Early Gastric Cancer. *Surgical Endoscopy*, **32**, 73-86. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5640-8>
- [54] 吴浩, 邹文斌, 刘枫, 等. 早期胃癌及癌前病变内镜下切除治疗现状及进展[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(5): 530-538.
- [55] Moon, H.S., Yun, G.Y., Kim, J.S., Eun, H.S., Kang, S.H., Sung, J.K., Jeong, H.Y. and Song, K.S. (2017) Risk Factors for Metachronous Gastric Carcinoma Development after Endoscopic Resection of Gastric Dysplasia: Retrospective,

- Single-Center Study. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 4407-4415. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i24.4407>
- [56] Kim, Y.I., Choi, I.J., Kook, M.C., Cho, S.J., Lee, J.Y., Kim, C.G., Ryu, K.W. and Kim, Y.W. (2014) The Association between *Helicobacter pylori* Status and Incidence of Metachronous Gastric Cancer after Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. *Helicobacter*, **19**, 194-201. <https://doi.org/10.1111/hel.12116>
- [57] 蔡畅, 金小亮, 陆一帆, 等. 早期胃癌内镜黏膜下剥离术后随访研究[J]. 浙江医学, 2023, 45(5): 517-522.
- [58] Suk, S., Seo, Y.J., Cheung, D.Y., Lee, H.H., Kim, J.I. and Park, S.H. (2023) The Pattern of Metachronous Recurrence after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Adenocarcinoma and Dysplasias. *Clinical Endoscopy*, **56**, 470-478. <https://doi.org/10.5946/ce.2022.259>
- [59] Choi, J.M., Kim, S.G., Choi, J., Park, J.Y., Oh, S., Yang, H.J., Lim, J.H., Im, J.P., Kim, J.S. and Jung, H.C. (2018) Effects of *Helicobacter pylori* Eradication for Metachronous Gastric Cancer Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Gastrointestinal Endoscopy*, **88**, 475-485.e2. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.05.009>
- [60] 徐静, 王纪东, 王艳. 早期胃癌患者 ESD 术后异时性胃癌发生情况及相关影响因素分析[J]. 淮海医药, 2023, 41(5): 472-475. <https://doi.org/10.14126/j.cnki.1008-7044.2023.05.008>
- [61] Fukushima, M., Fukui, H., Watari, J., Ito, C., Hara, K., Eda, H., Tomita, T., Oshima, T. and Miwa, H. (2021) Gastric Xanthelasma, Microsatellite Instability and Methylation of Tumor Suppressor Genes in the Gastric Mucosa: Correlation and Comparison as a Predictive Marker for the Development of Synchronous/Metachronous Gastric Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 9. <https://doi.org/10.3390/jcm11010009>
- [62] Kubota, Y., Tanabe, S., Azuma, M., Horio, K., Fujiyama, Y., Soeno, T., *et al.* (2021) Predictive Significance of Promoter DNA Methylation of Cysteine Dioxygenase Type 1 (CDO1) in Metachronous Gastric Cancer. *Journal of Gastric Cancer*, **21**, 379-391.
- [63] 石干, 李丽平, 赵琪, 等. 血清 LRG1、SDF-1 联合检测对早期胃癌内镜黏膜下剥离术后复发的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(19): 2381-2384+2389.
- [64] Suzuki, S., Gotoda, T., Kobayashi, Y., Kono, S., Iwatsuka, K., Yagi-Kuwata, N., Kusano, C., Fukuzawa, M. and Moriyasu, F. (2016) Usefulness of a Traction Method Using Dental Floss and a Hemoclip for Gastric Endoscopic Submucosal Dissection: A Propensity Score Matching Analysis (with Videos). *Gastrointestinal Endoscopy*, **83**, 337-346. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.07.014>
- [65] Matsuzaki, I., Hattori, M., Yamauchi, H., Goto, N., Iwata, Y., Yokoi, T., Tsunemi, M., Kobayashi, M., Yamamura, T. and Miyahara, R. (2020) Magnetic Anchor-Guided Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Tumors (with Video). *Surgical Endoscopy*, **34**, 1012-1018. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07127-9>
- [66] 卢桂芳, 任牡丹, 严小鹏, 等. 磁牵引技术辅助早期胃癌内镜黏膜下剥离术[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2021, 8(1): 29-32.
- [67] Zhang, X., Shi, D., Yu, Z., Li, R., Chen, W., Bai, F., Wu, X., Cheng, C., Shi, R. and Liu, P. (2019) A Multicenter Retrospective Study of Endoscopic Submucosal Tunnel Dissection for Large Lesser Gastric Curvature Superficial Neoplasms. *Surgical Endoscopy*, **33**, 1910-1919. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6471-y>
- [68] 杜婉莹, 徐洪雨. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(4): 247-251.
- [69] Heo, J. and Jeon, S.W. (2013) Hybrid Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery in Gastric Subepithelial Tumors. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **5**, 428-432. <https://doi.org/10.4253/wjge.v5.i9.428>