

DOI: 10.12235/E20220333

文章编号: 1007-1989 (2023) 07-0029-08

论著

## 内镜黏膜下剥离术后追加外科手术治疗食管胃结合部腺癌的最佳时机分析\*

张俊, 赵一璞, 邹其云, 李印, 刘桢桢

[郑州大学附属肿瘤医院 (河南省肿瘤医院) 内镜中心, 河南 郑州 450008]

**摘要: 目的** 探讨不同时间间隔对非治愈性内镜切除食管胃结合部腺癌 (AEGJ) 追加外科手术临床病理和预后的影响, 以明确从内镜黏膜下剥离术 (ESD) 到追加外科手术的最佳时机。**方法** 回顾性分析2012年1月—2019年2月237例初始诊断为食管胃结合部早癌和癌前病变接受ESD治疗的患者的临床资料。最终42例 (17.72%, 34例非治愈性切除和8例治愈性切除) 连续随访的AEGJ患者在内镜术后追加了外科手术。根据ESD到追加外科手术的时间间隔分为3组, 早期组18例 ( $4 \text{周} \leq N < 8 \text{周}$ )、中期组13例 ( $8 \text{周} \leq N < 12 \text{周}$ ) 和晚期组11例 ( $N \geq 12 \text{周}$ )。随访时间为 ( $47.21 \pm 13.23$ ) 个月。**结果** 3组患者ESD后一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3组患者外科手术的临床病理资料 (如: 手术时间、腹腔粘连、术中出血量、淋巴结清扫数目、术后肛门首次排气时间、术后首次饮水时间、术后首次进食时间、术后住院时间和术后并发症发生率) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。生存分析显示, 晚期组3年无复发生存期 (RFS) 低于早期组 (70.00% 和 88.20%), 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 3组间术后3年总生存期 (OS) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 推荐非治愈性内镜切除术后早期干预 (4~8周内追加外科手术), 在不影响AEGJ手术安全性的情况下, 可获得更好的预后。

**关键词:** 食管胃结合部腺癌; 内镜黏膜下剥离术; 外科手术; 时间间隔

**中图分类号:** R735

## Analysis of the optimal timing for additional surgical treatment of adenocarcinoma of esophagogastric junction after endoscopic submucosal dissection\*

Zhang Jun, Zhao Yipu, Zou Qiyun, Li Yin, Liu Zhenzhen

[Endoscopy Center, Tumor Hospital affiliated to Zhengzhou University (Henan Tumor Hospital), Zhengzhou, Henan 450008, China]

**Abstract: Objective** To investigate the effect of different time intervals on the clinicopathological data and prognosis of additional surgery for non-curative endoscopic resection of adenocarcinoma of esophagogastric junction (AEGJ), then determine the optimal timing from endoscopic submucosal dissection (ESD) to additional surgery. **Methods** A retrospective cohort study method was used. Follow-up data of 237 patients initially diagnosed with early cancer and precancerous lesions of esophagogastric junction who underwent ESD from January 2012 to February 2019 were analyzed. Finally, 42 patients (17.72%, including 34 cases of non-curative resection and 8 cases of curative resection) with AEGJ with continuous follow-up who underwent additional surgery after endoscopic resection were included in this study. According to the time interval from ESD to additional surgery, they were

收稿日期: 2022-05-28

\* 基金项目: 科技部基础资源调查专项 (No: 2019FY101100)

[通信作者] 刘桢桢, E-mail: 381358528@qq.com

divided into 3 groups, namely the early group with 18 cases (4 weeks  $\leq$  N < 8 weeks), the intermediate group with 13 cases (8 weeks  $\leq$  N < 12 weeks) and the late group 11 cases (N  $\geq$  12 weeks). The follow-up time was (47.21  $\pm$  13.23) months, and clinicopathological data and oncological results were compared among the three groups by retrospective analysis. **Results** There was no significant difference in general data among the three groups after ESD ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in surgical clinical medical records among the three groups, such as operation time, abdominal adhesion, intraoperative bleeding, the number of lymph node dissections, the first postoperative anal exhaust time, the first postoperative water inflow time, the first postoperative eating time, postoperative hospital stay, and the incidence of postoperative complications ( $P > 0.05$ ). Survival analysis showed that 3-year recurrence free survival (RFS) in the late group was less than that in the early group (70.00% and 88.20%), but there was no significant difference ( $P > 0.05$ ), there was also no significant difference in the 3-year overall survival (OS) among the three groups during the follow-up period ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Early intervention after non-curative endoscopic resection is recommended (with additional surgery within 4 to 8 weeks), which can achieve a better prognosis without affecting the surgical safety and effectiveness of adenocarcinoma of gastroesophageal junction.

**Keywords:** adenocarcinoma of gastroesophageal junction; endoscopic submucosal dissection; surgery; time interval

早期食管胃结合部腺癌 (adenocarcinoma of gastroesophageal junction, AEGJ) 的肿瘤侵袭, 仅限于黏膜层或黏膜下层 (submucosa, SM) 无淋巴结转移<sup>[1]</sup>。传统外科手术行胃切除术和区域淋巴结清扫是治疗 AEGJ 的标准模式<sup>[2]</sup>。近年来, 内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 已经被广泛应用于早期 AEGJ 和癌前病变的治疗中, 与外科手术相比, ESD 可以在保留贲门解剖功能, 避免全胃切除/近端胃切除的情况下, 进行微创治疗, 明显提高了患者的生活质量, 已逐渐成为治疗早期 AEGJ 和癌前病变的重要手段<sup>[3]</sup>。尽管 ESD 提供了较好的围手术期结果和更好的生活质量, 但 AEGJ 患者 ESD 后仍存在非治愈性切除和局部复发的风险, 部分研究<sup>[4-5]</sup>显示, 非治愈性切除的发生率仍处于高位。ESD 术后诊断为非治愈性切除, 会存在较高的复发和淋巴结转移风险, 需进一步行外科手术, 即: 近端胃/全胃切除术和淋巴结清扫术<sup>[6]</sup>。ESD 会导致切除区域的人工溃疡, 且电凝后遗效应在创面愈合过程中可诱发炎症, 引起胃和周围组织的水肿和纤维化, 甚至粘连, 从而增加外科手术的技术难度和术后并发症的发生风险。因此, ESD 术后立即或较短时间间隔追加外科手术, 并不是最优选择<sup>[7]</sup>。但等待 ESD 后的水肿消退或溃疡愈合, 时间间隔过长, 可能会导致非治愈性切除 AEGJ 患者残留肿瘤生长, 增加复发和转移的风险<sup>[8]</sup>, 且后续治疗延迟, 对患者的焦虑和恐惧情绪有潜在影响。目前, 对于 AEGJ 患者 ESD 后追加外科手术的最佳时间间隔仍不清楚, 临床上大多数是根据外科医生个人经验、手术预约情况或其他主客观因素来确定。

本研究旨在探讨不同时间间隔对 AEGJ 患者外科手术临床资料、病理资料和预后的影响, 以明确 ESD 后追加外科手术的最佳时机。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究得到了河南省肿瘤医院伦理委员会的批准。回顾性分析 2012 年 1 月—2019 年 2 月本院初始诊断为早期 AEGJ 和癌前病变, 接受 ESD 治疗的 237 例患者的病历资料, 最终纳入 42 例 (17.72%, 34 例非治愈性切除和 8 例治愈性切除) ESD 后接受了外科手术的患者作为本研究对象。根据 ESD 后追加外科手术的时间间隔, 将患者分为 3 组, 早期组 (4 周  $\leq$  N < 8 周)、中期组 (8 周  $\leq$  N < 12 周) 和晚期组 (N  $\geq$  12 周), 随访时间为 (47.21  $\pm$  13.23) 个月。纳入标准: 1) ESD 后到追加外科手术的间隔时间  $\geq$  4 周; 2) ESD 前或 ESD 与外科手术之间未行放疗或化疗; 3) Siewert 分型为 II 型和 III 型; 4) 无其他肿瘤性疾病。排除标准: 1) ESD 后到追加外科手术的间隔时间 < 4 周; 2) ESD 前或外科手术前行放疗或化疗; 3) Siewert 分型为 I 型; 4) 合并其他肿瘤性疾病, 伴/不伴放疗或化疗。

8 例治愈性切除患者在早期组、中期组和晚期组中分别为 4、2 和 2 例, 3 组间分布, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。患者术前检查包括: 腹部 CT、腹部超声、色素+放大电子胃镜和超声内镜, 以获取术前临床分期。主要治疗方案通过消化道肿瘤团队多学科会诊确定, 患者在与多学科医生团队就 ESD、外科手

术、放疗和化疗的利弊进行协商后,选择ESD治疗。ESD术后病理标本证实36例(15.19%)患者为非治愈性切除,非治愈性切除的定义是:切缘组织学阳性,淋巴血管侵犯(lympho vascular invasion, LVI),或超出了ESD绝对/相对适应证标准<sup>[6]</sup>。2例非治愈性切除患者被排除在进一步分析之外,包括1例患者ESD后选择仅监测随访;1例患者肺功能差无法耐受外科手术,在ESD后选择了化疗。另有8例患者基于ESD术后腺癌病理,强烈的主观意愿追加外科手术亦

被纳入分析。

回顾性分析了42例患者的病历资料(包含ESD后临床和病理特征):年龄、性别、ESD手术时间、ESD术后住院时间、肿瘤位置、表观分类、肿瘤大小、分化程度、LVI、浸润深度、有无溃疡、切缘情况、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级<sup>[9]</sup>。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。

表1 3组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data among the three groups

组别	年龄/岁	性别 例(%)		ESD手术时间/min	ESD后住院时间/d
		男	女		
早期组(n=18)	61.00±6.70	13(72.22)	5(27.78)	53.50(44.25,68.50)	4.00(3.00,5.00)
中期组(n=13)	65.00±8.54	11(84.62)	2(15.38)	49.00(39.00,56.50)	5.00(4.00,5.50)
晚期组(n=11)	67.00±9.52	6(54.55)	5(45.45)	66.00(50.00,80.00)	4.00(4.00,5.00)
$F/\chi^2/H$ 值	2.09 <sup>1)</sup>	2.65 <sup>2)</sup>		4.19 <sup>3)</sup>	5.11 <sup>3)</sup>
$P$ 值	0.138	0.266		0.120	0.078

组别	Siewert分型 例(%)		表观分类 例(%)			分化程度 例(%)		
	Ⅱ型	Ⅲ型	隆起性	平坦性	凹陷性	高分化	中分化	低分化
早期组(n=18)	12(66.67)	6(33.33)	1(5.56)	14(77.78)	3(16.67)	1(5.56)	4(22.22)	13(72.22)
中期组(n=13)	8(61.54)	5(38.46)	0(0.00)	11(84.62)	2(15.38)	1(7.69)	2(15.38)	10(76.92)
晚期组(n=11)	6(54.55)	5(45.45)	0(0.00)	9(81.82)	2(18.18)	1(9.09)	2(18.18)	8(72.73)
$F/\chi^2/H$ 值	0.43 <sup>2)</sup>							
$P$ 值	0.808		1.000 <sup>4)</sup>			1.000 <sup>4)</sup>		

组别	病变大小/cm	LVI 例(%)		浸润深度 例(%)	
		阳性	阴性	MM或SM1	> SM1
早期组(n=18)	4.00±1.08	2(11.11)	16(88.89)	9(50.00)	9(50.00)
中期组(n=13)	4.54±1.30	2(15.38)	11(84.62)	7(53.85)	6(46.15)
晚期组(n=11)	4.27±1.08	1(9.09)	10(90.91)	6(54.55)	5(45.45)
$F/\chi^2/H$ 值	0.83 <sup>1)</sup>			0.07 <sup>2)</sup>	
$P$ 值	0.444	1.000 <sup>4)</sup>		0.964	

组别	溃疡 例(%)		切缘(水平+垂直) 例(%)		ASA分级 例(%)		
	有	无	阳性	阴性	I级	II级	≥ III级
早期组(n=18)	2(11.11)	16(88.89)	3(16.67)	15(83.33)	10(55.56)	6(33.33)	2(11.11)
中期组(n=13)	1(7.69)	12(92.31)	1(7.69)	12(92.31)	5(38.46)	6(46.15)	2(15.38)
晚期组(n=11)	1(9.09)	10(90.91)	2(18.18)	9(81.82)	4(36.36)	6(54.55)	1(9.09)
$F/\chi^2/H$ 值	1.000 <sup>4)</sup>		0.736 <sup>4)</sup>		0.789 <sup>4)</sup>		
$P$ 值	1.000 <sup>4)</sup>		0.736 <sup>4)</sup>		0.789 <sup>4)</sup>		

注: MM为黏膜肌层; SM1为黏膜下层上1/3; 1)为 $F$ 值; 2)为 $\chi^2$ 值; 3)为 $H$ 值; 4)为Fisher确切概率法。

## 1.2 手术方式

**1.2.1 ESD** 所有患者采用ESD,均由内镜中心同一团队完成。主要操作步骤:1)环周标记;2)黏膜下注射,使黏膜层与固有肌层分离,病变充分抬举;3)环形切开;4)黏膜下剥离;5)处理创面,包括:术后基底的止血和预防穿孔处理。

**1.2.2 外科手术** 根据切除的病变特征和主刀外科医生的经验,确定行腹腔镜或开腹胃切除术,根据2011年5月美国国立综合癌症网络发布的2011 NCCN胃癌临床实践指南和后续的指南更新版(<https://www.nccn.org>),以及《食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018版)》<sup>[2]</sup>,进行了D1或更大范围的淋巴结切除术。腹腔镜胃切除术包括:腹腔镜辅助胃切除术和全腹腔镜胃切除术;根据肿瘤位置进行全胃切除术或近端胃切除术。

## 1.3 相关定义

**1.3.1 严重并发症** Clavien-Dindo分级高于Ⅲ级的并发症。

**1.3.2 轻微并发症** Clavien-Dindo分级为Ⅰ级或Ⅱ级。

**1.3.3 R0切除** 标本和创面切缘均为阴性时,定义为R0切除。

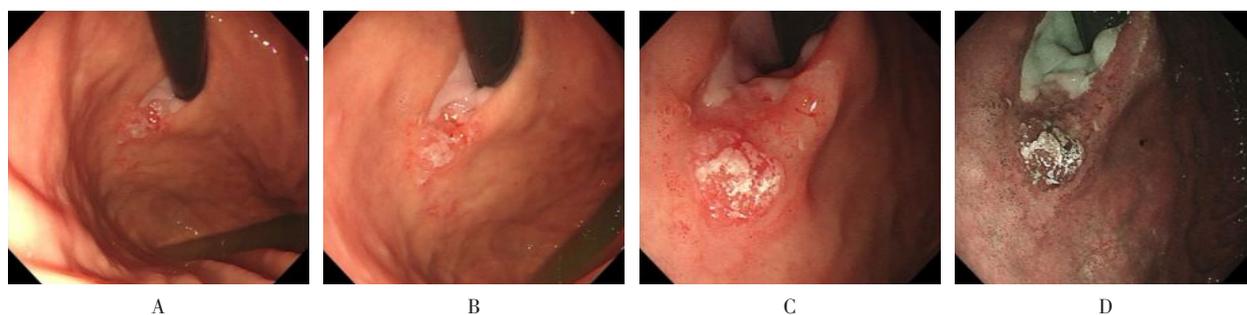
## 1.4 统计学方法

选用SPSS 26.0统计软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析;偏态分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。绘制Kaplan-Meier曲线并进行生存分析(Log-rank test),比较3组的总生存期(overall survival, OS)与无复发生存期(recurrence free survival, RFS)。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ESD非治愈性切除的原因

34例非治愈性ESD后追加外科手术最常见的原因是:黏膜下层浸润>500 μm(20例,58.82%),其他原因分别是:切缘阳性(6例,17.65%)、LVI(5例,14.71%)和ESD手术失败(3例,8.82%)。3组患者ESD后均未出现Ⅲ级以上的严重并发症,如:穿孔、急诊干预出血和死亡等。非治愈性切除ESD术前典型图片见图1。



A: 白光远景图片; B: 白光中景图片; C: 白光近景图片; D: 窄带成像图片。

图1 非治愈性切除ESD术前典型图片

Fig.1 Typical images of non cured resection before ESD surgery

### 2.2 3组患者外科手术相关情况比较

3组患者手术时间( $P=0.105$ )、腹腔粘连发生率( $P=0.350$ )、术中出血量( $P=0.051$ )、淋巴结检出数( $P=0.080$ )、术后肛门首次排气时间( $P=0.974$ )、术后首次饮水时间( $P=0.6162$ )、术后首次进食时间( $P=0.619$ )和术后住院时间( $P=0.063$ )比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

见表2。

### 2.3 3组患者术后并发症比较

术后总体并发症方面,早期组5例(27.78%)、中期组3例(23.08%)和晚期组3例(27.27%),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。虽然早期组(11.11%)严重并发症发生率略高于晚期组(9.09%),但两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。早期组中,出现2

例(11.11%)严重并发症。其中,1例术后吻合口出血,经急诊内镜下止血治愈,1例出现吻合口瘘,经保守治疗和营养支持治愈。中期组中,出现1例(7.69%)严重并发症,患者术后出现胃瘫,经留置营养管保守治疗1个月后治愈。晚期组中,出现1例(9.09%)吻合口漏严重并发症,经保留鼻胃管联合抗生素保守治疗治愈。3组患者住院期间均未出现死亡病例。见表3。

## 2.4 3组患者生存情况比较

**2.4.1 OS** 早期组、中期组和晚期组术后随访时间分别为:(47.83±11.66)、(43.31±13.49)和(50.82±15.28)个月( $P=0.379$ )。随访期间,3组各有1例患者出现死亡,生存分析显示,早期组、中期组和晚期组1年OS分别为:100.00%、92.30%和100.00%,2年OS分别为:94.40%、92.30%和

90.90%,3年OS分别为:94.40%、92.30%和90.90%,3组间OS比较,差异无统计学意义( $P=0.928$ )。见图2。

**2.4.2 RFS** 截止至最后一次随访,早期组1例患者局部复发和肝转移但存活,1例患者腹腔淋巴结转移但存活;中期组1例患者淋巴结转移但存活,1例患者肺转移但存活;晚期组2例患者淋巴结转移但存活,1例患者吻合口复发但存活。生存分析显示,早期组、中期组和晚期组1年RFS分别为:94.40%、100.00%和90.90%,2年RFS分别为:94.10%、92.30%和80.00%,3年RFS分别为:88.20%、84.60%和70.00%。使用Kaplan-Meier法比较3组间3年RFS,结果显示,晚期组低于早期组(70.00%和88.20%),但差异无统计学意义( $P=0.567$ )。见图3。

表2 3组患者手术相关情况比较

Table 2 Comparison of surgical-related conditions among the three groups

组别	手术间隔时间/d	手术时间/min	腹腔粘连 例(%)		
			是	否	
早期组(n=18)	36.50(31.00,40.25)	167.00±28.16	3(16.67)	15(83.33)	
中期组(n=13)	70.00(67.00,73.50)	150.30±16.01	0(0.00)	13(100.00)	
晚期组(n=11)	140.00(133.00,155.00)	170.45±27.97	1(9.09)	10(90.91)	
F/H值	35.87 <sup>1)</sup>	2.39 <sup>2)</sup>			
P值	0.000	0.105	0.350 <sup>3)</sup>		
组别	术中出血量/mL	淋巴结检出数/枚	术后住院时间/d	术后肛门首次排气时间/d	术后首次饮水时间/d
早期组(n=18)	217.70±19.90	25.00(23.50,28.00)	10.00(8.75,11.00)	3.25(3.00,4.00)	3.33±0.79
中期组(n=13)	206.20±31.56	22.00(20.00,25.00)	9.00(8.00,9.50)	3.00(3.00,3.75)	3.34±0.55
晚期组(n=11)	231.00±19.80	27.00(23.00,30.00)	11.00(10.00,13.00)	3.00(3.00,4.00)	3.59±0.80
F/H值	3.22 <sup>2)</sup>	5.04 <sup>1)</sup>	5.52 <sup>1)</sup>	0.11 <sup>1)</sup>	0.49 <sup>2)</sup>
P值	0.051	0.080	0.063	0.974	0.616
组别	术后首次进食时间/d	手术切除范围 例(%)		手术方式 例(%)	
		全胃切除术	近端胃切除术	电视腹腔镜手术	开放手术
早期组(n=18)	4(4.00,4.63)	3(16.67)	15(83.33)	16(88.89)	2(11.11)
中期组(n=13)	4(3.50,4.75)	1(7.69)	12(92.31)	12(92.31)	1(7.69)
晚期组(n=11)	4(3.50,4.50)	2(18.18)	9(81.82)	10(90.91)	1(9.09)
F/H值	0.96 <sup>1)</sup>				
P值	0.619	0.736 <sup>3)</sup>		0.948 <sup>3)</sup>	

注:1)为H值;2)为F值;3)为Fisher确切概率法。

表 3 3组患者并发症发生率比较 例(%)  
Table 3 Comparison of complication rate among the three grouse n (%)

组别	淋巴结转移	术后总体并发症	术后严重并发症
早期组(n = 18)	2(11.11)	5(27.78)	2(11.11)
中期组(n = 13)	1(7.69)	3(23.08)	1(7.69)
晚期组(n = 11)	2(18.18)	3(27.27)	1(9.09)
P值	0.709	1.000	0.948

注：采用 Fisher 确切概率法。

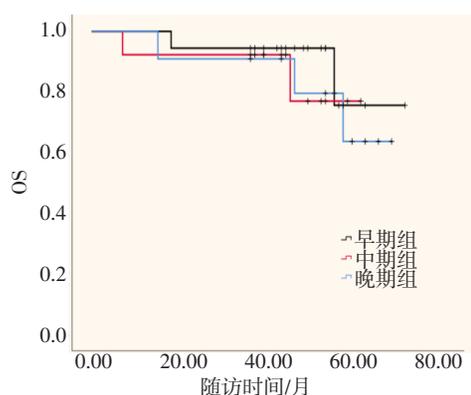


图 2 3组患者 OS 的 Kaplan-Meier 图

Fig.2 Kaplan-Meier chart of OS in three groups

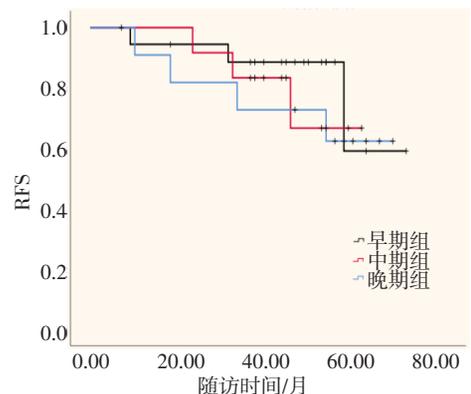


图 3 3组患者 RFS 的 Kaplan-Meier 图

Fig.3 Kaplan-Meier chart of RFS in three groups

### 3 讨论

#### 3.1 AEGJ 的治疗方案

随着大规模筛查和内镜技术的发展，早期发现 AEGJ 和癌前病变的比例逐年提高<sup>[10]</sup>。对于黏膜或微小黏膜下层浸润的早期 AEGJ，在没有危险因素（如：LVI、分化差和肿瘤大小 > 30 mm）的情况下，一般为黏膜层和黏膜下层浅层癌（浸润深度 < 500 μm），ESD 作为标准治疗方案，已被广泛应用于临床<sup>[6, 11-12]</sup>。

当实现根治性切除时，通过 ESD 治疗早期 AEGJ，可取得良好的短期/长期肿瘤学结果<sup>[13-14]</sup>。但部分患者术前临床分期不准确，肿瘤浸润深度和肿瘤边界判断受限<sup>[15]</sup>，以及活检钳钳取病理与 ESD 术后标本的组织学差异<sup>[16]</sup>，ESD 有时不能完全切除病变或不能满足根治性切除的标准，非治愈性 ESD 切除 AEGJ 的比例也逐渐增加。行非治愈性 ESD 的患者，通常需要额外的治疗，而追加胃切除术（胃全切除和近端胃切除术）和淋巴结清扫，仍然是其标准治疗方案，尤其是符合淋巴结转移风险标准的 AEGJ 患者<sup>[17]</sup>。有研究<sup>[18-19]</sup>表明，早期 AEGJ 实施非治愈性 ESD 后，应鼓励患者行额外的外科手术，以获得更好的短期/长期预后结果。还有研究<sup>[20]</sup>显示，局部复发与非治愈性切除之间存在很强的关联性，并证明：根据风险分层接受额外治疗（外科/内镜治疗），比未接受治疗的患者，具有更好的长期结果。因此，目前认为，ESD 术后病理检查中，明确具备较高的复发和淋巴结转移风险的患者，均建议行补救性外科手术。

#### 3.2 ESD 术后追加外科手术的可行性

许多外科医生担忧 ESD 术后的负面影响，会增加外科手术过程中的技术困难。因为 ESD 后肿瘤区域的局部炎症和腹腔粘连会影响手术视野，增加分离组织间隙的难度<sup>[21]</sup>。有文献<sup>[22]</sup>显示，ESD 过程中，电凝作用诱导的炎症，会导致食管胃结合部和周围组织出现水肿、纤维化和粘连，这可能会增加追加外科胃切除术和淋巴结清扫术的技术难度，以及并发症的发生风险。亦有文献<sup>[23]</sup>报道，非治愈性 ESD 后追加外科手术，对早期 AEGJ 患者的肿瘤学结果有利，而实际时机选择很重要，这是因为 ESD 后诱发的凝血机制异常和创面区域溃疡会使外科手术变得困难。另一个值得关注的问题是：虽然与非医源性胃溃疡相比，ESD 诱导的溃疡愈合更快且复发率更低（先前的研究报道

中,溃疡通常在ESD后4~8周为愈合或瘢痕阶段<sup>[24]</sup>,但是ESD诱导的炎症和溃疡愈合数据,对外科手术的影响,仍存在争议<sup>[25]</sup>,等待ESD后的水肿消退或溃疡愈合时间间隔过长,可能会导致患者肿瘤生长,增加复发和转移的风险,而且,临床亦缺乏对患者焦虑、恐惧和痛苦等情绪的潜在影响的研究。

### 3.3 ESD术后至追加外科手术的间隔时间

目前,对于选择合适的治疗时机,仍存在争议。JEON等<sup>[21]</sup>研究认为,对非治愈性内镜切除的胃早癌患者,原则上补救性外科根治术应该在ESD术后3个月内进行。也有文献<sup>[23, 25]</sup>报道,非治愈性ESD术后进行补救外科根治术的合适间隔时间为1个月。还有文献<sup>[26]</sup>推荐,ESD术后至追加外科手术,平均时间间隔为42.40 d时,与同期进行单纯外科手术的胃早癌患者对比,未发现OS的差异。另一篇文献<sup>[7]</sup>显示,平均时间间隔为43.02 d时,ESD后追加外科手术与单纯外科手术比较,两组胃早癌之间的手术失血量、平均手术时间、住院时间和术后并发症比较,差异无统计学意义。除了先前研究对非治愈性ESD后选择合适时机追加外科手术的争议,还有一个值得关注的问题,即:既往研究大多集中于胃早癌,而对食管胃结合部这一特殊解剖部位的研究仍是匮乏的。

本研究参考先前文献<sup>[25-26]</sup>报道的胃早癌非治愈性ESD术后追加外科手术的推荐干预时机,根据间隔时间不同,将AEGJ患者分为早期组(4周 $\leq$ N<8周)、中期组(8周 $\leq$ N<12周)和晚期组(N $\geq$ 12周)。笔者采用了高度标准化的并发症分类,即Clavien-Dindo分级系统,其已被证实是手术质量评估的可靠工具<sup>[27]</sup>。本研究结果显示,3组间不同时间间隔追加外科手术的临床指标(手术时间、腹腔粘连、术中出血量和淋巴结检出数)、术后早期恢复情况(术后肛门首次排气时间、术后首次饮水时间、术后首次进食时间和术后住院时间)及术后并发症(总体并发症和严重并发症)发生率比较,差异均无统计学意义。由此可见,早期组并没有较中期组和晚期组增加手术难度及术后并发症的发生率。本研究随访期间,各组OS差异无统计学意义,而3年RFS方面,早期组要高于晚期组(88.20%和70.00%),但差异无统计学意义。因此,对于非治愈性ESD后具有复发和淋巴结转移高风险的AEGJ,待病灶术后局部炎症反应及患者身体状况稳定后,早期(4周 $\leq$ N<8周)进行补救性外科

根治术是安全可行的治疗策略。

### 3.4 本研究的局限性

首先,由于本研究为回顾性研究,在患者选择或治疗策略的选择过程中可能存在偏倚。其中,8例治愈性切除患者理论上不需要追加外科手术,但回顾性分析研究资料发现,部分病例为2012年—2014年的病例,患者基于腺癌病理的恐惧等主观意愿,或其他各方面原因,最终选择追加外科手术,但是8例治愈性切除患者在3组间分布未见统计学意义;其次,本研究为单中心接受内镜切除、外科手术研究,样本量较小。即使不容易控制这些偏倚,笔者还是调查了所有非治愈性切除病例的合并症(使用ASA分级系统),以控制混杂因素。仍有必要进行大规模的多中心前瞻性研究,以提供更多信息,阐明AEGJ患者ESD后追加外科手术的时机。

综上所述,尽管本研究有一些局限性,但该结果可以帮助临床医生选择ESD后复发和淋巴结转移风险较高的AEGJ,追加外科手术治疗的最佳时机。推荐对AEGJ行非治愈性ESD后实施早期干预,即间隔时间4~8周内,追加外科手术治疗。

### 参 考 文 献 :

- [1] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 101-112.
- [2] 国际食管疾病学会中国分会(CSDE)食管胃结合部疾病跨界联盟,中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会,中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专业委员会,等.食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018年版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(9): 961-975.
- [2] Multidisciplinary Union for Esophagogastric Junction Diseases of Chinese Society for Diseases of the Esophagus (CSDE), Laparoscopic Surgery Committee of the Endoscopist Branch in the Chinese Medical Doctor Association (CMDA), Upper Digestive Tract Surgeons Committee of the Surgeon Branch in the Chinese Medical Doctor Association (CMDA), et al. Chinese expert consensus on the surgical treatment for adenocarcinoma of esophagogastric junction (2018 edition)[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2018, 21(9): 961-975. Chinese
- [3] RYU S J, KIM B W, KIM B G, et al. Endoscopic submucosal dissection versus surgical resection for early gastric cancer: a retrospective multicenter study on immediate and long-term outcome over 5 years[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(12): 5283-5289.
- [4] CHOI M K, KIM G H, PARK D Y, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a

- single-center experience[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(11): 4250-4258.
- [5] JUNG H, BAE J M, CHOI M G, et al. Surgical outcome after incomplete endoscopic submucosal dissection of gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2011, 98(1): 73-78.
- [6] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 1-19.
- [7] LEE E G, RYU K W, EOM B W, et al. The effect of endoscopic resection on short-term surgical outcomes in patients with additional laparoscopic gastrectomy after non-curative resection for gastric cancer[J]. *J Gastric Cancer*, 2017, 17(1): 33-42.
- [8] TANAKA M, ONO H, HASUIKE N, et al. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer[J]. *Digestion*, 2008, 77 Suppl 1: 23-28.
- [9] DOYLE D J, GARMON E. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class) (StatPearls) [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2017.
- [10] LEE J H, KIM K M, CHEONG J H, et al. Current management and future strategies of gastric cancer[J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(2): 248-257.
- [11] LEE J H, KIM J G, JUNG H K, et al. Clinical practice guidelines for gastric cancer in Korea: an evidence-based approach[J]. *J Gastric Cancer*, 2014, 14(2): 87-104.
- [12] ALVAREZ HERRERO L, POUW R E, VAN VILSTEREN F G, et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens[J]. *Endoscopy*, 2010, 42(12): 1030-1036.
- [13] DOUMBE-MANDENGUE P, BEUVON F, BELLE A, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early esophageal and gastric cardia adenocarcinomas[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(3): 101700.
- [14] PARK C H, KIM E H, KIM H Y, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early stage esophagogastric junction cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(1): 37-44.
- [15] CHO I, KWON I G, GUNER A, et al. Consideration of clinicopathologic features improves patient stratification for multimodal treatment of gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79594-79603.
- [16] KIM J M, SOHN J H, CHO M Y, et al. Pre- and post-ESD discrepancies in clinicopathologic criteria in early gastric cancer: the NECA-Korea ESD for early gastric cancer prospective study (N-keep)[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(4): 1104-1113.
- [17] ODA I, GOTODA T, SASAKO M, et al. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(12): 1495-1500.
- [18] YAMANOUCHI K, OGATA S, SAKATA Y, et al. Effect of additional surgery after noncurative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(1): e24-e29.
- [19] EOM B W, KIM Y I, KIM K H, et al. Survival benefit of additional surgery after noncurative endoscopic resection in patients with early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(1): 155-163.
- [20] HAN J P, HONG S J, KIM H K, et al. Risk stratification and management of non-curative resection after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(1): 184-189.
- [21] JEON M Y, PARK J C, HAHN K Y, et al. Long-term outcomes after noncurative endoscopic resection of early gastric cancer: the optimal time for additional endoscopic treatment[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(4): 1003-1013.
- [22] JIANG X, HIKI N, YOSHIBA H, et al. Laparoscopy-assisted gastrectomy in patients with previous endoscopic resection for early gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2011, 98(3): 385-390.
- [23] KIM M J, KIM J H, LEE Y C, et al. Is there an optimal surgery time after endoscopic resection in early gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(1): 232-239.
- [24] OHYA T R, ENDO H, KAWAGOE K, et al. A prospective randomized trial of lafutidine vs rabeprazole on post-ESD gastric ulcers[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2010, 2(1): 36-40.
- [25] CHA J H, KIM J H, KIM H I, et al. The optimal timing of additional surgery after non-curative endoscopic resection to treat early gastric cancer: long-term follow-up study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18331.
- [26] SUZUKI T, TANABE K, VU D T, et al. Safety and efficacy of laparoscopy-assisted gastrectomy after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a retrospective report[J]. *J Cancer Ther*, 2013, 4(1A): 54-60.
- [27] DINDO D, DEMARTINES N, CLAVIEN P A, et al. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6 336 patients and results of a survey[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2): 205-213.

(吴静 编辑)

**本文引用格式:**

张俊, 赵一璞, 邹其云, 等. 内镜黏膜下剥离术后追加外科手术治疗食管胃结合部腺癌的最佳时机分析[J]. *中国内镜杂志*, 2023, 29(7): 29-36.

ZHANG J, ZHAO Y P, ZOU Q Y, et al. Analysis of the optimal timing for additional surgical treatment of adenocarcinoma of esophagogastric junction after endoscopic submucosal dissection[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2023, 29(7): 29-36. Chinese