

· 论著 ·

未分化型早期胃癌超内镜下切除扩大适应证的危险因素分析

张庆瑞¹ 张月明¹ 薛丽燕² 贺舜¹ 窦利州¹ 刘勇¹ 柯岩¹ 刘旭东¹ 刘雨蒙¹
史磊¹ 王贵齐¹

¹国家癌症中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内镜中心, 北京 100021;

²国家癌症中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科, 北京 100021

通信作者: 王贵齐, Email: wangguiq@126.com

【摘要】 目的 探讨未分化型早期胃癌(undifferentiated early gastric cancer, UD-EGC)超内镜下切除扩大适应证的相关危险因素,为临床上精确筛选符合扩大适应证的 UD-EGC 病例提供诊断依据。**方法** 回顾性分析 2011 年—2018 年间中国医学科学院肿瘤医院内镜中心行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的 UD-EGC 患者。根据第 4 版日本胃癌协会指南,将其分为符合扩大适应证组和超扩大适应证组,对比评估两组病变内镜下表现及临床病理特征的差异。**结果** 共计 158 例术后病理证实为 UD-EGC,其中 57 例(36.1%)符合扩大适应证,101 例(63.9%)超扩大适应证。多因素分析显示,内镜下萎缩分型、浅表隆起/凹陷分型、病变显著发红与超扩大适应证显著相关。基于多因素 Logistic 二元回归 β 系数对各危险因素进行赋值:开放型萎缩,2 分;闭合型萎缩,1 分;浅表隆起/凹陷分型,1 分;病变显著发红,1 分。该风险评分模型经内部验证显示出良好的差异性(曲线下面积:0.796,95%置信区间:0.726~0.866)。**结论** UD-EGC 如合并萎缩、浅表隆起/凹陷、显著发红的内镜下表现,其超 ESD 扩大适应证的比例很高。由此得出的预测模型简单、实用,可以为内镜医师临床上选择符合 ESD 扩大适应证的 UD-EGC 的病例提供有价值的信息。

【关键词】 胃肿瘤; 早期诊断; 危险因素; 内镜黏膜下剥离术

基金项目: 十三五重大专项(2016YFC1302801);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-001)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200413-00666

Risk factors for endoscopic resection beyond expanded indication of undifferentiated early gastric cancer

Zhang Qingrui¹, Zhang Yueming¹, Xue Liyan², He Shun¹, Dou Lizhou¹, Liu Yong¹, Ke Yan¹, Liu Xudong¹, Liu Yumeng¹, Shi Lei¹, Wang Guiqi¹

¹Endoscopy Center, National Cancer Center; Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; ²Department of Pathology, National Cancer Center; Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Wang Guiqi, Email: wangguiq@126.com

【Abstract】 Objective To explore the risk factors associated with endoscopic resection beyond expanded indication of undifferentiated early gastric cancer (UD-EGC) patients so as to provide diagnostic evidence for precisely selecting UD-EGC cases in clinical work. **Methods** Clinical data of patients who underwent endoscopic submucosal dissection (ESD) at Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, from 2011 to 2018 were reviewed. Patients were divided into expanded indication group and beyond expanded indication group, according to the 4th edition guideline of Japanese Gastric Cancer Association. The endoscopic findings and clinicopathologic characteristics were compared between the groups to identify

the risk factors for ESD beyond expanded indication of UD-EGC. **Results** A total of 158 patients were pathologically confirmed as UD-EGC postoperatively, including 57 patients (36.1%) of expanded indication and 101 patients (63.9%) beyond expanded indication. Multivariate analysis showed endoscopic atrophy type, superficial elevation/depression type, surface redness were significantly associated with beyond expanded indication of UD-EGC. Points of risk scores were assigned for these variables based on the β coefficient as follows: O-type atrophy, 2 points; C-type atrophy, 1 point; superficial elevation/depression type, 1 point; surface redness, 1 point. The risk scoring model showed good discriminatory performance on internal validation (area under the curve: 0.796, 95% CI: 0.726-0.866). **Conclusion** UD-EGC combined with endoscopic findings such as atrophy, superficial elevation /depression or surface redness shows high possibility of ESD beyond expanded indication. This simple and practical prediction model can provide useful information for endoscopists in selecting UD-EGC patients within ESD expanded indication.

【Key words】 Stomach neoplasms; Early diagnosis; Risk factors; Endoscopic submucosal dissection

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1302801); Medical and Health Science Innovation Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (2016-I2M-1-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200413-00666

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)在亚洲国家发病率较高,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已成为早期胃癌合理的治疗手段之一^[1-3]。根据 2017 年日本胃癌协会指南,符合以下标准的未分化型早期胃癌(undifferentiated early gastric cancer, UD-EGC)为 ESD 治疗的扩大适应证:直径 < 20 mm 的黏膜内癌,并不伴有溃疡、脉管瘤栓及神经侵犯^[4]。UD-EGC 符合该扩大适应证者,经 ESD 治疗后,不管是局部复发、淋巴结转移、远处转移及长期生存等方面,远期效果与外科手术相仿^[5-8]。文献报道 UD-EGC 符合 ESD 扩大适应证者比例仅为 30% ~ 80%^[5,9-11], UD-EGC 病变边界确定困难、难以精确预测黏膜下浸润是其主要原因。另有一些术前被认为符合 ESD 扩大适应证者的 UD-EGC 病例,因术后病理未符合扩大适应证,在 ESD 术后需追加外科治疗^[12]。ESD 术后追加外科治疗,既增加了二次手术的风险,又加重了经济负担。因此,如何能够在术前精准的预测病变可能超扩大适应证,提高 UD-EGC 符合 ESD 扩大适应证者的检出比例,显得尤为重要。基于此,本研究回顾性分析 EUD-EGC 病例内镜下表现及临床病理特征,探讨 UD-EGC 超 ESD 扩大适应证的危险因素,并拟制定简单实用的预测模型。

资料与方法

一、病例资料

回顾性分析 2011 年—2018 年间中国医学科学院肿瘤医院实施 ESD 治疗的 UD-EGC 病例资料。根据术后病理,我们将其分为 2 组:符合扩大适应证组和超扩

大适应证组。通过分析病变的内镜下表现和临床病理特征,探讨 UD-EGC 超 ESD 扩大适应证的相关危险因素。病变的内镜下表现,由 3 位人均胃镜检查超过万例的内镜医生,完成超过 5 000 张 UD-EGC 病变相关图片的阅读。临床病理特征包括患者的年龄、性别、幽门螺杆菌感染、病变长径、病变位置、病变的组织病理学分型,以及各种内镜下表现,包括木村-竹本萎缩分型、大体分型、病变颜色等。

二、方法

1. ESD 手术: ESD 术前检查应用传统的白光内镜(日本 Olympus Q260 及 Q260Z),对病变进行内镜评估之后,于病变边界外 0.5~1.0 cm 处进行内镜下标记。内镜下环形切开及黏膜下剥离采用 Olympus KD-650L Dual-Knife。内镜下止血应用 Olympus FD-410LR Coagrasper 止血钳。

2. UD-EGC 内镜下表现及组织病理学评估: 所有 ESD 术后标本间隔 2 mm 进行取材,重点观察病变边缘及病变侵犯最深处的部位。对病理切片以苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色进行病理评估。组织病理学评估包括病变大小、浸润深度、脉管瘤栓、神经侵犯、Lauren 分型、水平切缘及垂直切缘等。

根据木村-竹本分类系统^[13],胃的背景黏膜内镜下萎缩分型分为闭合型萎缩(C-1、C-2 及 C-3),其萎缩边界局限于胃窦至胃体小弯侧,而未累及贲门,以及开放型萎缩(O-1、O-2 及 O-3),其萎缩边界超过贲门直至累积胃体大弯侧(图 1)。日本胃癌协会将胃癌的大体分型分为隆起型(O-I)、浅表型(O-II)以及凹陷型(O-III)^[4]。浅表型进一步分为 3 个亚型:浅表隆起型

(0-IIa)、浅表平坦型(0-IIb)以及浅表凹陷型(0-IIc)。如果病变存在两种及以上大体分型,将以病变表面最主要的分型进行描述(比如 0-IIa+IIc)。浅表隆起/凹陷型分类定义为 0-IIa+IIc 及 0-IIc+IIa 两种分型(图 2)。病变显著发红描述为病变处较周围黏膜明显发红(图 3)^[14]。

3.ESD 术后效果评估:整块切除定义为病灶在内镜下整块切除,并获得单块标本。完全切除是指水平切缘及垂直切缘均为阴性的整块切除。UD-EGC 符合 ESD 扩大适应证是指在满足整块切除和完全切除的基础上,病变长径≤20 mm,不伴有溃疡、脉管瘤栓及神经侵犯。超 ESD 扩大适应证定义为不满足以上标准任意一条^[4,15]。对于超扩大适应证的 UD-EGC 病例,应对其追加外科手术治疗,如特殊情况不允许追加治疗,应进行严密随访。

4.UD-EGC 超 ESD 扩大适应证预测模型:以 UD-EGC 超 ESD 扩大适应证为结局,采用多因素 Logistic 二元回归中得出的 β 系数为基础的评分方法进行风险评分构建。预测模型中,最小的 β 系数赋值 1 分,其他因素分数通过除以该最小 β 系数的绝对值进行分配。每一评分水平均可计算超扩大适应证比例。采用自举法对内部验证进行评价。

5.统计学分析:所有的统计分析采用 SPSS 25 (Chicago, III) 软件进行。连续变量应用 Mean±SD 进行分析。分类变量应用数据百分比进行描述。应用 t 检验、χ² 检验及 Fisher 确切概率法等单因素分析得出超 ESD 扩大适应证的影响因素。将单因素分析有统计学差异的变量纳入多因素分析,结果以 Odds ratio (OR 值)、95% CI 和 P 值显示。多因素 Logistic 二元回归分析得出超扩大适应证的独立影

响因素,用各独立影响因素的 β 系数建立预测模型。P<0.05 为差异有统计学意义。用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验进行校对。

结 果

1.临床病理特征:本研究共 158 例患者 188 处病变术后证实为 UD-EGC,其中整块切除率、完全切除率分别为 100.0%、88.0%。符合扩大适应证组者 57 例,其中男 37 例、女 20 例,年龄(62.5±9.3)岁,病变长径(15.4±3.6)mm;超扩大适应证组者 101 例,其中男 65 例、女 36 例,年龄(60.3±10.7)岁,病变长径(39.1±26.6)mm。组间性别比例差异无统计学意义(P=0.944),年龄、病变长径差异均有统计学意义(P<0.001)。根据木村-竹本分类,超扩大适应证组病变萎缩程度更重(P<0.001),浅表隆起/凹陷分型、病变显著发红在超扩大适应证组更加常见(P=0.001;P<0.001),患者其他临床病理特征详见表 1。

2.UD-EGC 超 ESD 扩大适应证的影响因素:多因素分析显示闭合型萎缩(OR=3.433,95%CI:1.415~8.325,P=0.006)、开放型萎缩(OR=11.898,95%CI:3.783~37.419,P<0.001)、浅表隆起/凹陷分型(0-IIa+IIc 或 IIc+IIa)(OR=3.071,95%CI:1.345~7.013,P=0.008)以及病变显著发红(OR=4.608;95%CI:1.695~12.500,P=0.003)是 UD-EGC 超扩大适应证的独立危险因素。

由表 2 中可见,超扩大适应证的原因包括病变长径>20 mm(n=80)、黏膜下浸润(n=55)、脉管瘤栓(n=19)、神经侵犯(n=7)、水平切缘阳性(n=10)、垂直切缘阳性(n=13)、水平切缘及侧切缘均阳性(n=4)。对于萎缩类型,开放型萎缩及闭合型



图 1 胃窦后壁未分化型早期胃癌病变合并开放型萎缩,且病变位于萎缩区域内 图 2 胃窦小弯未分化型早期胃癌病变合并浅表隆起/凹陷分型(0-IIa+IIc) 图 3 胃窦大弯未分化型早期胃癌病变显著发红,病变较周围正常黏膜相比明显发红

表 1 158 例未分化型早期胃癌患者临床病理特征在不同适应证组的比较[例(%)]

病理特征	符合扩大适应证组 (n=57)	超扩大适应证组 (n=101)	P 值
病变长径			<0.001
≤20 mm	57(100.0)	21(20.8)	
>20 mm	0	80(79.2)	
病变数量			0.313
1 个	51(89.5)	84(83.2)	
≥2 个	6(10.5)	17(16.8)	
溃疡			0.002
有	57(100.0)	85(84.2)	
无	0	16(15.8)	
浅表隆起/凹陷分型			0.001
有	13(22.8)	49(48.5)	
无	44(77.2)	52(51.5)	
病变纵向位置			0.773
上 1/3	14(24.6)	26(25.7)	
中 1/3	2(3.5)	6(5.9)	
下 1/3	41(71.9)	69(68.3)	
病变水平位置			0.761
小弯侧	15(26.3)	22(21.8)	
后壁侧	11(19.3)	22(21.8)	
大弯侧	12(21.1)	17(16.8)	
前壁侧	19(33.3)	40(39.6)	
幽门螺杆菌感染			0.286
无	45(78.9)	66(65.3)	
有	12(21.1)	35(34.7)	
萎缩分型			<0.001
无萎缩	26(45.6)	14(13.9)	
闭合型萎缩	25(43.9)	47(46.5)	
开放型萎缩	6(10.5)	40(39.6)	
病变位于萎缩区域内			<0.001
是	21(36.8)	79(78.2)	
否	36(63.2)	22(21.8)	
病变显著发红			<0.001
是	6(10.5)	40(39.6)	
否	51(89.5)	61(60.4)	
Lauren 分型			0.988
肠型	23(40.4)	42(41.6)	
弥漫型	18(31.5)	31(30.7)	
混合型	16(28.1)	28(27.7)	
浸润深度			<0.001
黏膜层	57(100.0)	46(45.5)	
黏膜下层	0	55(54.5)	
脉管瘤栓			<0.001
无	57(100.0)	82(81.2)	
有	0	19(18.8)	
神经侵犯			0.042
无	57(100.0)	94(93.1)	
有	0	7(6.9)	
水平切缘阳性			0.014
无	57(100.0)	91(90.1)	
有	0	10(9.9)	
垂直切缘阳性			0.005
无	57(100.0)	88(87.1)	
有	0	13(12.9)	
水平/垂直切缘阳性			0.128
无	57(100.0)	97(96.0)	
有	0	4(4.0)	

萎缩相比于无萎缩,更多见于病变长径>20 mm 的病变中($P<0.001$),这些病变也更倾向于发生在萎缩区域内($P<0.001$)。对于大体类型,浅表隆起/凹陷分型更容易发生黏膜下浸润($P<0.001$)。病变显著发红更容易出现在黏膜下浸润的病变中($P<0.001$)。浅表隆起/凹陷分型及病变显著发红更容易发生脉管瘤栓($P=0.023, P=0.016$)。浅表隆起/凹陷分型更容易发生神经侵犯($P=0.010$)。

3.UD-EGC 超 ESD 扩大适应证的预测模型:多因素分析显示,萎缩类型、浅表隆起/凹陷分型、病变显著发红是 UD-EGC 超扩大适应证的独立危险因素。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示校对良好($P=0.785$)。基于 Logistic 二元回归 β 系数对各危险因素进行赋值:开放型萎缩,2 分;闭合型萎缩,1 分;浅表隆起/凹陷分型,1 分,显著发红:1 分。101 例超扩大适应证的病例中,风险评分范围为 0~4 分,其中 0 分者 5 例,占 21.7%(5/23);1 分者 22 例,占 47.8%(22/46);2 分者 37 例,占 74.0%(37/50);3 分者 28 例,占 93.3%(28/30);4 分者 9 例,占 100.0%(9/9)。随着风险评分的增加,UD-EGC 超扩大适应证的风险从 21.7%增加到 100.0%。该风险评分模型经内部验证显示出良好的差异性(曲线下面积:0.796,95%CI:0.726~0.866)。

讨 论

ESD 已成为早期胃癌的主要治疗手段之一^[3]。然而,一些术前评估符合 ESD 适应证的病例,术后组织病理学显示超出适应证,而不得不追加外科手术。

UD-EGC 符合扩大适应证者,很多远期随访研究结果证实了其 ESD 治疗的可行性^[5-7,9-10]。但由于 UD-EGC 的淋巴结转移风险较高,UD-EGC 内镜下切除的扩大适应证需要更为严格^[16-17]。相比于分化型早期胃癌(D-EGC),UD-EGC 病变边界难以精确判断,并且如何预测其是否存在黏膜下浸润也很困难,这也导致了 UD-EGC 符合 ESD 扩大适应证者比例明显较低^[5,9-11,18]。本研究中,尽管整块切除率及完全切除率很高(100.0%及 88.0%),符合扩大适应证者比例仅有 36.1%。

本研究目的是探讨 UD-EGC 超 ESD 扩大适应证的影响因素,从而提高 UD-EGC 符合 ESD 扩大适应证者的检出比例。本研究显示出 UD-EGC 的几种内镜下表现,包括萎缩类型、浅表隆起/凹陷分型、

表 2 未分化型早期胃癌患者超内镜黏膜下剥离术扩大适应证的原因[例(%)]

病理特征	例	病变长径 >20 mm	P 值	黏膜 下浸润	P 值	水平切 缘阳性	P 值	垂直切 缘阳性	P 值	脉管 瘤栓	P 值	神经 侵犯	P 值
萎缩分型			<0.001		0.022		0.043		0.305		0.280		0.082
无萎缩	40	10(25.0)		9(22.5)		0		1(2.5)		2(5.0)		0	
闭合型萎缩	72	39(54.2)		23(31.9)		4(5.6)		7(9.7)		10(13.9)		6(8.3)	
开放型萎缩	46	31(67.4)		23(50.0)		6(13.0)		5(10.9)		7(15.2)		1(2.2)	
病变位于萎缩区域内			<0.001		0.147		0.070		0.891		0.316		0.648
是	100	66(66.0)		39(39.0)		9(9.0)		8(8.0)		14(14.0)		5(5.0)	
否	58	14(24.1)		16(27.6)		1(1.7)		5(8.6)		5(8.6)		2(3.4)	
浅表隆起/凹陷分型			0.046		<0.001		0.165		0.260		0.023		0.010
是	62	35(56.5)		30(48.4)		6(9.7)		7(11.3)		12(19.4)		6(9.7)	
否	96	45(46.9)		25(96.0)		4(4.2)		6(6.3)		7(7.3)		1(1.0)	
病变显著发红			0.099		<0.001		0.949		0.158		0.016		0.413
是	46	28(60.8)		27(58.7)		3(6.5)		6(13.0)		10(21.7)		3(6.5)	
否	112	52(46.4)		28(25.0)		7(6.3)		7(6.3)		9(8.0)		4(3.6)	

病变显著发红与 UD-EGC 超扩大适应证独立相关。据我们所知,这是首个将 UD-EGC 内镜下表现与内镜下切除效果进行紧密结合的研究。

有研究报道未分化型胃癌也可发生在萎缩的胃黏膜上,并且随着胃黏膜萎缩程度的加重,不管是分化型胃癌还是未分化型胃癌的检出率均显著提高^[13]。本研究发现,UD-EGC 超扩大适应证比例与胃黏膜的萎缩程度显著相关。根据木村-竹本分类,本研究中符合扩大适应证组中无萎缩、闭合型萎缩、开放型萎缩的比例分别为 45.6%、43.9%、10.5%,超扩大适应证组三者比例分别为 13.9%、46.5%、25.5%,组间差异有统计学意义($P < 0.001$)。除此之外,超扩大适应证组的病变更容易出现于萎缩区域内(符合扩大适应证组比超扩大适应证组:78.2%比 36.8%, $P < 0.001$)。具体分析 UD-EGC 超扩大适应证的原因,相比于无萎缩的胃黏膜,病变长径>20 mm 的胃黏膜更容易合并萎缩,尤其是开放型萎缩($P < 0.001$)。10 例水平切缘阳性病例的胃黏膜均存在不同程度的萎缩($P < 0.043$),并且有 9 例(90.0%)病变发生在萎缩的胃黏膜内(因病例有限,未显示出统计学差异, $P = 0.070$)。这是因为 UD-EGC 通常以浸润型方式水平生长,一旦周围黏膜合并萎缩,病变边界变得模糊不清,无法保障获得 ESD 阴性切缘^[19-20]。因此,萎缩的程度是 UD-EGC 术前评估的重要因素,本研究显示随着胃黏膜萎缩程度的进展,病变长径>20 mm 及 ESD 术后水平切缘阳性的比例均显著增加,导致 UD-EGC 的超扩大适应证比例显著提高。

本研究显示病变浅表隆起/凹陷分型是 UD-

EGC 超扩大适应证的另一个独立危险因素。很多研究显示浅表隆起/凹陷分型与黏膜下浸润及脉管瘤栓独立相关^[21-22]。本研究中,62 例患者(39.2%)为浅表隆起/凹陷分型,其中 30 例(48.4%, $P < 0.001$)存在黏膜下浸润,12 例(19.45%, $P = 0.023$)存在脉管瘤栓,这与先前的报道的结论基本一致。

有报道证实病变显著发红与分化型早期胃癌黏膜下深层浸润(SM>500 μm)显著相关^[14]。本研究发现,病变显著发红是 UD-EGC 超扩大适应证的另一个独立危险因素。46 例患者(29.1%)存在病变显著发红,其中 27 例(58.7%, $P < 0.001$)存在黏膜下浸润,10 例(21.2%, $P = 0.016$)存在脉管瘤栓。褪色样外观被认为是 UD-EGC 的显著特征之一。因此,我们认为病变显著发红是同样是可以预测 UD-EGC 存在黏膜下浸润与脉管瘤栓的重要内镜下表现。

UD-EGC 超 ESD 扩大适应证的危险因素可以应用上述的预测模型进行分层。若 UD-EGC 病变得分为 2 分及以上,其 ESD 术后超扩大适应证比例高达 74.0%,定义为高危组。此简单实用的预测模型将对临床上精确选择符合 ESD 扩大适应证的 UD-EGC 病例提供很大帮助。

尽管我们基于 UD-EGC 多种内镜下表现,提出其 ESD 超扩大适应证预测模型,本研究仍有几点局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,且样本量较小。其次,预测模型仅进行了内部验证,还需要外部验证进一步证实。最后,近年来新兴的窄带光成像及放大内镜技术对 UD-EGC 的诊断已有相关报道^[23],其临床价值有待进一步探究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chung IK, Lee JH, Lee SH, et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69 (7): 1228-1235. DOI: 10.1016/j.gie.2008.09.027.
- [2] Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study [J]. *Gut*, 2009, 58 (3): 331-336. DOI: 10.1136/gut.2008.165381.
- [3] Kim YI, Kim YW, Choi IJ, et al. Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers [J]. *Endoscopy*, 2015, 47 (4): 293-301. DOI: 10.1055/s-0034-1391284.
- [4] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1):1-19. DOI: 10.1007/s10120-016-0622-4.
- [5] Kim JH, Kim YH, Jung DH, et al. Follow-up outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer with undifferentiated histology [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28 (9): 2627-2633. DOI: 10.1007/s00464-014-3514-x.
- [6] Lim JH, Kim J, Kim SG, et al. Long-term clinical outcomes of endoscopic vs. surgical resection for early gastric cancer with undifferentiated histology [J]. *Surg Endosc*, 2019, 33 (11): 3589-3599. DOI: 10.1007/s00464-018-06641-6.
- [7] Park JC, Lee YK, Kim SY, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection in comparison to surgery in undifferentiated-type intramucosal gastric cancer using propensity score analysis [J]. *Surg Endosc*, 2018, 32 (4): 2046-2057. DOI: 10.1007/s00464-017-5901-6.
- [8] Lee S, Choi KD, Han M, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer meeting expanded indication including undifferentiated-type tumors: a criteria-based analysis [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(3):490-499. DOI: 10.1007/s10120-017-0772-z.
- [9] Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer [J]. *Endoscopy*, 2013, 45 (9): 703-707. DOI: 10.1055/s-0033-1344396.
- [10] Okada K, Fujisaki J, Yoshida T, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer [J]. *Endoscopy*, 2012, 44 (2): 122-127. DOI: 10.1055/s-0031-1291486.
- [11] Yamamoto Y, Fujisaki J, Hirasawa T, et al. Therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection of undifferentiated-type intramucosal gastric cancer without ulceration and preoperatively diagnosed as 20 millimetres or less in diameter [J]. *Dig Endosc*, 2010, 22 (2): 112-118. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.00945.x.
- [12] Kim JM, Sohn JH, Cho MY, 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. DOI: 10.1007/s10120-015-0570-4.
- [13] Masuyama H, Yoshitake N, Sasai T, et al. Relationship between the degree of endoscopic atrophy of the gastric mucosa and carcinogenic risk [J]. *Digestion*, 2015, 91 (1): 30-36. DOI: 10.1159/000368807.
- [14] Abe S, Oda I, Shimazu T, et al. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14 (1): 35-40. DOI: 10.1007/s10120-011-0002-z.
- [15] 北京市科委重大项目《早期胃癌治疗规范研究》专家组. 早期胃癌内镜下规范化切除的专家共识意见 (2018, 北京) [J]. *中华消化内镜杂志*, 2019, 36 (6): 381-392. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.06.001.
- [16] Park YD, Chung YJ, Chung HY, et al. Factors related to lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic mucosal resection for treating poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach [J]. *Endoscopy*, 2008, 40 (1): 7-10. DOI: 10.1055/s-2007-966750.
- [17] Ha TK, An JY, Youn HK, et al. Indication for endoscopic mucosal resection in early signet ring cell gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15 (2): 508-513. DOI: 10.1245/s10434-007-9660-9.
- [18] Kim JH, Lee YC, Kim H, et al. Endoscopic resection for undifferentiated early gastric cancer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69 (4): e1-e9. DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.040.
- [19] Kim H, Kim JH, Lee YC, et al. Growth patterns of signet ring cell carcinoma of the stomach for endoscopic resection [J]. *Gut Liver*, 2015, 9 (6): 720-726. DOI: 10.5009/gnl14203.
- [20] Aihara R, Mochiki E, Kamiyama Y, et al. Mucin phenotypic expression in early signet ring cell carcinoma of the stomach: its relationship with the clinicopathologic factors [J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49 (3): 417-424. DOI: 10.1023/b:ddas.000020496.98711.14.
- [21] Ohara Y, Toshikuni N, Matsueda K, et al. The superficial elevated and depressed lesion type is an independent factor associated with non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30 (11): 4880-4888. DOI: 10.1007/s00464-016-4825-x.
- [22] Yamada T, Sugiyama H, Ochi D, et al. Risk factors for submucosal and lymphovascular invasion in gastric cancer looking indicative for endoscopic submucosal dissection [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17 (4): 692-696. DOI: 10.1007/s10120-013-0323-1.
- [23] Yoshimizu S, Yamamoto Y, Horiuchi Y, et al. A suitable marking method to achieve lateral margin negative in endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer [J]. *Endosc Int Open*, 2019, 7 (2): E274-E281. DOI: 10.1055/a-0812-3222.

(收稿日期: 2020-04-13)

(本文编辑: 周昊)