

· 论著 ·

eCura 评分系统在早期胃癌内镜非治愈性切除后治疗策略选择中的应用价值

付凤琴^{1,2} 林晓露² 程辉³ 梁玮² 邓万银² 钟世顺² 郑金辉² 江思芮^{1,2} 姜雨婷^{1,2} 郑晓玲²

¹福建医科大学省立临床医学院,福州 350001; ²福建省立医院消化内镜中心,福州 350001; ³福建省立医院病理科,福州 350001

通信作者:郑晓玲,Email:fjzhengxl@163.com

【摘要】 目的 评估 eCura 评分系统在早期胃癌内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)非治愈性切除后治疗策略选择上的辅助作用。**方法** 2015 年 1 月—2019 年 6 月福建省立医院 110 例早期胃癌 ESD 非治愈性切除病例纳入回顾性队列研究,根据 eCura 评分系统分成低危组 79 例、中危组 22 例和高危组 9 例。采用 ROC 曲线分析检验 eCura 评分系统预测淋巴结转移的诊断效能;使用 Logistic 回归分析探寻 eCura 评分系统风险分层对淋巴结转移的影响;使用 Kaplan-Meier 法评估癌症生存率,生存率比较使用 log-rank 检验。**结果** 35 例患者于 ESD 术后追加了标准外科手术,包括低危组 22 例、中危组 8 例和高危组 5 例,其中 5 例发生淋巴结转移,包括低、中危组各 1 例和高危组 3 例。ROC 曲线下面积为 0.857(95%CI:0.697 ~ 0.952, $P=0.001$),eCura 评分系统评分的最佳截断值设置为 3 分时约登指数为 0.7,达最大值,对应的敏感度和特异度分别为 80% 和 90%。Logistic 回归分析结果显示:中危组发生淋巴结转移的概率约是低危组的 3.00 倍(95%CI:0.17 ~ 54.57, $P=0.458$);高危组发生淋巴结转移的概率约是低危组的 31.50 倍(95%CI:2.14 ~ 463.14, $P=0.012$)。随访时间 12 ~ 58 个月,中位随访时间 40 个月,10 例复发,包括低危组 4 例和中、高危组各 3 例,其中 2 例来源于 ESD 术后追加标准外科手术者中,且均来自低危组,其余 8 例均来源于 ESD 术后未追加标准外科手术者中。Kaplan-Meier 生存率曲线分析结果显示:低危组中追加手术者的癌症生存率略低于未追加手术者($P=0.319$),中危组中追加手术者的癌症生存率高于未追加手术者($P=0.296$),高危组中追加手术者的癌症生存率明显高于未追加手术者($P=0.013$)。**结论** eCura 评分系统能够较好地辅助早期胃癌 ESD 非治愈性切除后治疗策略的选择,能够较为准确地预测后续淋巴结转移和复发风险。对于 eCura 评分系统评估为低风险类别者,密切随访可能是一种可接受的选择;而对于 eCura 评分系统评估为高风险类别者,追加标准外科手术治疗可能更有利于改善预后。

【关键词】 胃肿瘤; 早期胃癌; 内镜黏膜下剥离术; 非治愈性切除; eCura 评分系统

基金项目:福建省卫生教育联合攻关计划项目(2019WJ21);福建省立医院“创双高”火石项目(2019HSJJ22)

Evaluation of eCura scoring system for treatment strategy selection after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer

Fu Fengqin^{1,2}, Lin Xiaolu², Cheng Hui³, Liang Wei², Deng Wanyin², Zhong Shishun², Zheng Jinhui², Jiang Sirui^{1,2}, Jiang Yuting^{1,2}, Zheng Xiaoling²

¹Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China; ²Digestive Endoscopy Center, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China; ³Department of Pathology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Zheng Xiaoling, Email:fjzhengxl@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210224-00984

收稿日期 2021-02-24 本文编辑 顾文景

引用本文:付凤琴,林晓露,程辉,等. eCura 评分系统在早期胃癌内镜非治愈性切除后治疗策略选择中的应用价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(1): 53-59. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210224-00984.



【Abstract】 Objective To evaluate the adjuvant role of the eCura scoring system in selecting appropriate treatment strategies after non-curative endoscopic submucosal dissection (ESD) of early gastric cancer (EGC) patients. **Methods** The clinicopathological data of 110 EGC patients who underwent non-curative ESD at Fujian Provincial Hospital from January 2015 to June 2019 were retrospectively analyzed. According to the eCura score, patients were divided into three lymph node metastasis (LNM) risk groups: low-risk group (79 cases), middle-risk group (22 cases), and high-risk group (9 cases). The receiver operator characteristic (ROC) curve analysis was used to test the diagnostic efficacy of eCura scoring system in predicting LNM. Logistic regression analysis was used to explore the influence of risk stratification of eCura scoring system on LNM. Kaplan-Meier method was used to evaluate cancer survival rate, which was then compared with log-rank test. **Results** Thirty-five patients underwent additional standard surgery after ESD, including 22 in the low-risk group, 8 in the middle-risk group, and 5 in the high-risk group. Among them, 5 cases had LNM, including 1 case in the low-risk group and the middle-risk group respectively and 3 cases in the high-risk group. The area under the ROC curve was 0.857 (95%CI: 0.697-0.952, $P=0.001$), and when the cut-off value of the eCura score was set at 3, the Yuden index reached the maximum value of 0.7, with the corresponding sensitivity and specificity of 80% and 90%, respectively. Logistic regression analysis showed that the probability of LNM in the middle-risk group was about 3.00 times (95%CI: 0.17-54.57, $P=0.458$) as high as that in the low-risk group, and the probability of LNM in the high-risk group was about 31.50 times (95%CI: 2.14-463.14, $P=0.012$) of that in the low-risk group. The follow-up time was 12 to 58 months, and the median follow-up time was 40 months. There were 10 cases of recurrence, including 4 cases in the low-risk group, 3 cases in the middle-risk group and 3 cases in the high-risk group, of which 2 cases in the low-risk group were from those of additional standard surgery after ESD, and the remaining 8 cases were from those who did not receive additional standard surgery after ESD. Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the survival rate of patients with additional surgery in the low-risk group was similar to that of patients without ($P=0.319$), and the survival rate of patients with additional surgery in the middle-risk group was also similar to that of patients without ($P=0.296$). The survival rate of patients with additional surgery in the high-risk group was significantly higher than that of those without ($P=0.013$). **Conclusion** The eCura scoring system can assist the selection of treatment strategies after non-curative resection of EGC, and can accurately predict the risk of subsequent LNM and recurrence. Close follow-up may be an acceptable option for patients with low risk of LNM, and additional standard surgical treatment may be more conducive to improving the prognosis in patients with high risk of LNM.

【Key words】 Stomach neoplasms; Early gastric cancer; Endoscopic submucosal dissection; Non-curative resection; eCura scoring system

Fund program: Fujian Health Education United Research Project (2019WJ21); High-lever Hospital Foster Grant of Fujian Provincial Hospital (2019HSJJ22)

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)是指发生于胃黏膜层或黏膜下层的肿瘤,不论是否有淋巴结转移^[1]。EGC患者预后良好,尤其是无淋巴结转移的患者,五年生存率可达到95%;而进展期胃癌患者即使接受外科手术治疗,五年生存率仍低于30%^[2-4]。目前,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)作为一种微创技术,已成为治疗EGC的首选方法,该技术可以实现整体切除,并对被切除的标本进行精确的组织病理学评估。

与传统的外科手术相比,ESD具有创伤小、并发症少、费用低等优势^[5]。然而,ESD治疗效果要想与外科手术相媲美,必须满足病变一次性切除,且无或低淋巴结转移风险,即达到治愈性切除的标准^[6-8]。但在临床实践中,由于术前相关检查在判断肿瘤组织浸润深度、血管侵犯、淋巴管侵犯等方

面价值有限,ESD非治愈性切除的情况时有发生。相关研究显示,经ESD治疗的EGC患者中,不满足治愈性标准的病例占到了10.3%~29.3%^[9-14]。目前,日本胃癌指南推荐对这部分患者追加标准外科手术^[1],但在接受了补救手术的EGC内镜非治愈性切除患者中只有不到10%的患者发现了淋巴结转移,而未接受额外治疗的EGC内镜非治愈性切除患者同样可以获得较好的胃癌特异性生存率^[15-19]。针对这部分淋巴结转移风险低的EGC内镜非治愈性切除患者,追加标准外科手术的治疗方案可能是过度的,因此追加标准外科手术是否有必要仍存在争议^[14]。为此,Hatta等^[20]开发了一个风险评分系统——eCura评分系统,该系统基于5个临床危险因素将患者分成3个风险类别:低危组、中危组、高危组,以期对该类患者的生存预后进行危险分层。但eCura评分系统目前仅在日本人群中

得到证实,该系统是否适用于中国人群尚不清楚。为此,我们对 eCura 评分系统在部分国人 EGC 患者内镜非治愈性切除后淋巴结转移预测方面的作用进行了观察性研究,希望能为我国 EGC 患者非治愈性切除后的治疗策略提供有益参考。

对象与方法

一、研究对象

2015 年 1 月—2019 年 6 月在我院接受 ESD 治疗且病理确诊 EGC 的病例共 960 例,其中 110 例满足纳入标准且不符合排除标准的病例最终纳入本次回顾性队列研究,患者纳入流程见图 1。纳入标准和排除标准根据术后病理制定,具体参照日本胃癌治疗指南 2018 年(第 5 版)^[1]。

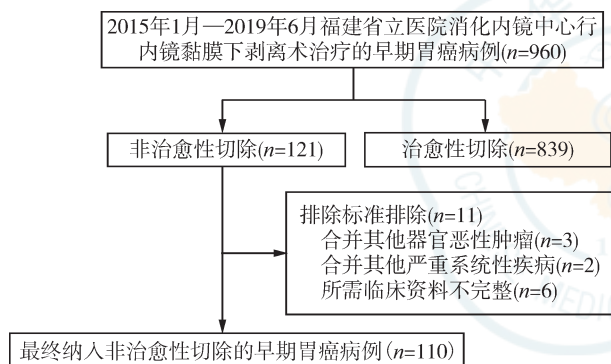


图1 患者纳入流程图

纳入标准:(1)病灶未能整块切除;(2)病灶未能完全切除,即水平切缘或垂直切缘阳性;(3)存在脉管浸润;(4)不符合淋巴结转移的低风险条件。满足以下任意条件的 EGC 可认为淋巴结转移风险较低:①无溃疡,不限病灶大小,以分化成分为主的黏膜内癌;②存在溃疡,病灶直径 ≤ 3 cm,以分化成分为主的黏膜内癌;③无溃疡,病灶直径 ≤ 2 cm,以未分化成分为主的黏膜内癌;④无溃疡,病灶直径 ≤ 3 cm,以分化成分为主的黏膜下浅层(SM1,浸润深度 $< 500 \mu\text{m}$)浸润癌。

排除标准:(1)合并其他器官恶性肿瘤;(2)合并其他严重系统性疾病;(3)所需临床资料不完整。

二、eCura 评分系统的评分及分级标准

eCura 评分系统包括 5 项临床危险因素,即存在淋巴管侵犯、浸润深度达到黏膜下层深层(SM2, $\geq 500 \mu\text{m}$)、肿瘤直径 > 3 cm、血管侵犯和垂直切缘阳性,其中存在淋巴管侵犯计 3 分,其他 4 项临床危险因素各计 1 分,总分 0~1 分为低危组、2~

4 分为中危组、5~7 分为高危组,其对应的淋巴结转移率分别为 2.5%、6.7% 和 22.7%^[20]。本研究,最终纳入的 110 例 ESD 非治愈性切除病例依据 eCura 评分系统给与评分和分级,分成低危组 79 例、中危组 22 例、高危组 9 例。

三、治疗方式及随访

ESD 治疗过程的基本步骤如下:内镜下观察病变;病灶环周标记;黏膜下注射;环形切开;黏膜下剥离;创面处理;标本处理。外科根治性手术:根据肿瘤部位选择性行标准的根治性远端胃、近端胃或全胃切除术,所有患者行标准的 D2 淋巴结清扫术。

对于 ESD 术后未追加额外治疗的患者,术后 3、6、12 个月复查胃镜和腹部 CT,直至患者死亡;对于 ESD 术后追加标准外科根治术的患者,标准外科根治术后定期进行内镜、肿瘤标志物(CEA、AFP、CA19-9 等)和腹部 CT 检查^[1]。

四、数据分析

采用 SPSS 22.0 及 MedCalc v18.11.6 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较行方差检验;偏态分布的计量资料用 M (极差)表示。计数资料用频数(%)表示,组间比较行卡方检验或 Fisher 确切概率法。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及约登指数检验 eCura 评分系统预测淋巴结转移的诊断效能。以淋巴结转移为应变变量,以 eCura 评分系统风险等级为因变量(其中低危作为参照),使用 Logistic 回归分析探寻 eCura 评分系统风险分层对淋巴结转移的影响。对于未追加标准根治性手术者定义从 ESD 术后到患者癌症复发的时间为生存时间(个月),对于追加标准根治性手术者定义从标准根治性手术后到患者癌症复发的时间为生存时间(个月),使用 Kaplan-Meier 法评估 eCura 评分各组中追加标准根治性手术者与未追加标准根治性手术者的生存率,生存率比较使用 log-rank 检验。 $P < 0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

结 果

一、基线资料

本研究最终纳入了 110 例 EGC 内镜非治愈性切除病例,基线资料详见表 1。3 组在患者性别构成、平均年龄、肿瘤分布、内镜分型构成、肿瘤是否分化、是否伴溃疡、水平切缘是否阳性方面差异均

无统计学意义($P>0.05$),在肿瘤大小构成、浸润深度构成、垂直切缘是否阳性、是否侵犯淋巴管、是否侵犯血管方面差异均有统计学意义($P<0.05$)。

二、eCura 评分系统预测淋巴结转移的诊断效能

1. 淋巴结转移情况:本研究中 35 例(31.8%)患者 ESD 术后追加了标准外科手术,其中低危组 22 例[27.8%(22/79)]、中危组 8 例[36.4%(8/22)]、

高危组 5 例(5/9)。低危组 22 例追加标准外科手术者中,1 例(4.5%)出现淋巴结转移;中危组 8 例追加标准外科手术者中,1 例(12.5%)出现淋巴结转移;高危组 5 例追加标准外科手术者中,3 例(60.0%)出现淋巴结转移。

2. ROC 曲线分析结果:ROC 曲线下面积为 0.857(95%CI: 0.697 ~ 0.952, $P=0.001$),将 eCura 评分的最佳截断值设置为 3 分时约登指数为 0.7,达

表 1 eCura 评分系统不同危险分层患者的临床病理资料比较

项目	低危组($n=79$)	中危组($n=22$)	高危组($n=9$)	统计量	P 值
性别(例)				$\chi^2=4.29$	0.116
男	63	13	6		
女	16	9	3		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	62.87 $\pm$ 1.13	66.95 $\pm$ 8.96	63.33 $\pm$ 6.70	$F=1.55$	0.217
肿瘤分布(例)				$\chi^2=2.71$	0.626
胃上部	40	11	5		
胃中部	24	8	1		
胃下部	15	3	3		
肿瘤大小(例)				$\chi^2=9.72$	0.008
≤ 3.0 cm	49	6	3		
>3.0 cm	30	16	6		
内镜分型(例)				$\chi^2=10.02$	0.096
隆起型	9	5	2		
平坦型	30	3	2		
凹陷型	19	10	4		
隆起凹陷型	21	4	1		
是否分化(例)				$\chi^2=2.69$	0.273
是	66	16	6		
否	13	6	3		
浸润深度(例)				$\chi^2=10.78$	<0.005
M+SM1	48	6	2		
SM2	31	16	7		
是否伴溃疡(例)				$\chi^2=0.12$	1.000
否	68	19	8		
是	11	3	1		
水平切缘是否阳性(例)				$\chi^2=5.30$	0.069
否	53	20	6		
是	26	2	3		
垂直切缘是否阳性(例)				$\chi^2=16.53$	<0.001
否	78	16	7		
是	1	6	2		
是否侵犯淋巴管(例)					$<0.001^a$
否	79	18	0		
是	0	4	9		
是否侵犯血管(例)					$<0.001^a$
否	79	21	2		
是	0	1	7		

注:M代表黏膜内;SM1代表黏膜下浅层(深度 $<500\mu\text{m}$);SM2代表黏膜下深层(深度 $\geq 500\mu\text{m}$);^a处使用 Fisher 确切概率法

最大值(图2),此时对应的敏感度和特异度均较高,分别为80%和90%。

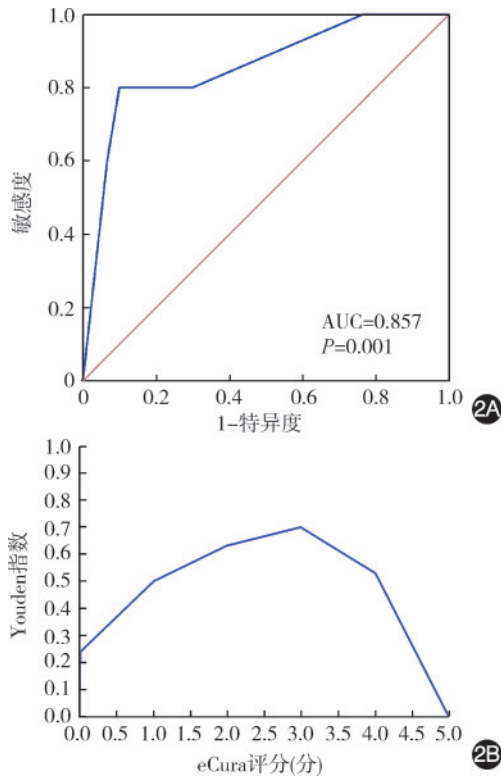


图2 eCura评分系统对早期胃癌内镜非治愈性切除术后淋巴结转移预测效能的ROC曲线分析 2A:曲线下面积为0.857(95%CI:0.697~0.952, $P=0.001$); 2B:eCura系统评分的最佳截断值设置为3分时约登指数达最大值

3.Logistic回归分析结果:中危组发生淋巴结转移的概率约是低危组的3.00倍(95%CI:0.17~54.57, $P=0.458$);高危组发生淋巴结转移的概率约是低危组的31.50倍(95%CI:2.14~463.14, $P=0.012$)。

三、eCura评分系统对预后的预测结果

本组随访时间12~58个月,中位随访时间

40(46)个月。低危组中4例(5.1%, 4/79)复发,来源于未追加额外治疗者中2例(3.5%, 2/57)和追加标准外科手术者中2例(9.1%, 2/22);中危组中3例(13.6%, 3/22)复发,3例(21.4%, 3/14)均来源于未追加额外治疗者中;高危组中3例(3/9)复发,3例(3/4)均来源于未追加额外治疗者中。

Kaplan-Meier生存曲线见图3,从曲线上可以看出:低危组中追加手术者的生存率略低于未追加手术者($P=0.319$),中危组中追加手术者的生存率高于未追加手术者($P=0.296$),高危组中追加手术者的生存率明显高于未追加手术者($P=0.013$)。

讨 论

在本研究中,我们使用eCura评分系统对ESD术后非治愈性切除的EGC患者进行了风险分层评估,在ESD术后未追加额外治疗者和ESD术后追加标准外科手术者的比较研究中,我们阐明了不同风险类别术后追加标准外科手术对预后的贡献是不同的。

我们使用eCura评分系统对本研究的每例患者进行评分,根据评分划入各风险分层,Logistic回归分析结果显示:相较于低危分层,中危分层这个因素并不是发生淋巴结转移的危险因素,但是,我们不能忽略在中危组中仍有较高的淋巴结转移概率,其值约是低危险组的3.00倍;而高危分层这个因素是发生淋巴结转移的危险因素,且高危组中发生淋巴结转移的概率约是低危组的31.50倍。因此,对于高风险组,建议追加标准外科手术;而对于中低风险组,可根据患者实际情况随访复查胃镜、腹部CT和肿瘤指标等。该研究在一定程度上验证了eCura评分系统在我国EGC人群ESD术后非治愈

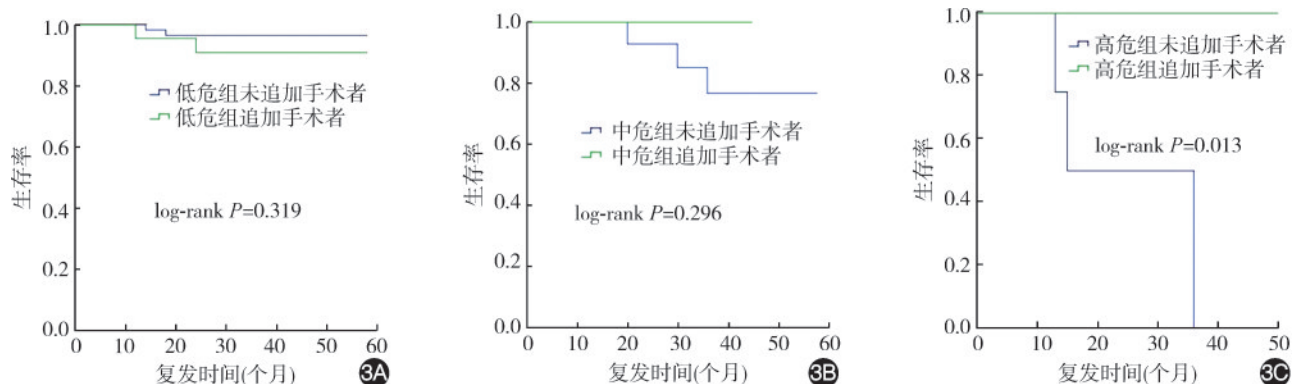


图3 早期胃癌内镜非治愈性切除术后未追加手术者与追加手术者的Kaplan-Meier生存曲线 3A:eCura评分低危组;3B:eCura评分中危组;3C:eCura评分高危组

性切除后的适应性,对我国 EGC 患者 ESD 非治愈性切除后随访管理具有一定的参考价值。

随后,我们直接比较了不同危险分层 ESD 术后未追加额外治疗者和追加标准外科手术者的生存率,Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示:低危组中追加手术者的生存率略低于未追加手术者($P=0.319$),中危组中追加手术者的生存率高于未追加手术者($P=0.296$),高危组中追加手术者的生存率明显高于未追加手术者($P=0.013$)。在低危组中,未追加额外治疗者与追加标准外科手术者的生存率均较高。Hatta 等^[20]也证实,低风险患者癌症复发率较低,建议可以密切随访观察。同时,与追加手术治疗相比,ESD 治疗 EGC 患者的生活质量更高,因为 ESD 方式能保证消化道的完整结构,维持胃的生理性运动。而且,即使在随访中出现复发,也可立即进行手术切除。因此,我们认为,对于 eCura 评分系统低风险类别者,密切随访可能是一种可接受的选择。

相比之下,在高危组中,不接受额外治疗者的生存率明显低于追加标准外科手术者。4 例未追加标准外科手术者中 3 例出现了远处转移,而选择追加标准外科手术的 5 例患者均未出现远处转移,且这 5 例追加标准外科手术者均未出现肿瘤复发。因此,我们认为,ESD 术后追加标准外科手术对于改善 eCura 评分系统高危患者的预后是有效的。

此外,在中危组中,虽然未追加额外治疗者与追加标准外科手术者在生存率方面未见统计学差异,但是无额外治疗者的生存率仍较低。因此,从我们的数据来看,对于 eCura 评分系统的中危患者,很难确定 ESD 术后的治疗策略。但是,这些数据不仅有助于 ESD 术后的临床决策,而且也与患者讨论风险提供了依据,在充分告知患者淋巴结转移风险的前提下,尊重患者本人及其家属的选择,这可能使得患者能接受更好的治疗。

尽管仍存在一部分 EGC 患者 ESD 非治愈性切除术后未追加额外治疗,但直到目前为止,哪些患者实际上有复发风险以及可能存在复发的临床和(或)组织病理学特征仍难以确定。既往多项研究发现,存在淋巴脉管侵犯不仅是淋巴结转移的高危因素,也是随访期间复发的独立预测因素^[10, 14, 21-25]。在我们的研究中,当超过最佳临界值 eCura 评分 3 分时,淋巴结转移的风险明显增加。在本次研究的患者中,出现淋巴脉管侵犯(记 4 分)者共 8 例,其中有 7 例进入了 eCura 评分系统高风险类别中,余

1 例进入了中风险类别,提示淋巴脉管阳性可能很少单独存在;8 例患者中,未追加额外治疗的 2 例(2/2)患者均出现了肿瘤复发,追加标准外科手术的 6 例中有 3 例(3/6)患者出现了淋巴结转移,未发现肿瘤复发,这证实了 eCura 评分系统的高危患者淋巴结转移风险更高。但本研究中,高危组患者的淋巴结转移率高于 Hatta 等^[20]的研究结果,考虑与高危组样本量较小有关。因此,对于出现淋巴脉管侵犯或 eCura 评分系统高危类别的患者,考虑到较高淋巴结转移风险,继续随访的风险较大,应立即行补救手术。

然而,本研究也存在一些局限性。(1)采用回顾性设计,可能存在偏倚。(2)随访时间相对偏短,导致结果偏倚。(3)病例数量较少,尤其是高危组患者。由于肿瘤筛查制度的完善,内镜医师严格遵守 ESD 适应证,高危患者的数量逐渐减少。(4)本研究未包括所有 EGC 患者,由于在临床实践中部分 EGC 患者直接选择胃癌根治术,存在选择偏倚,尤其是未分化型 EGC 患者仅占本研究纳入患者的 20.0%(22/110),这与既往手术治疗 EGC 研究报道的未分化型 EGC 患病率(36%~40%)相比有所下降^[26-27]。在本研究中,未发现分化程度在 eCura 评分系统风险分层 3 组间差异存在统计学意义,但既往多项研究提示未分化型较分化型恶性程度更高,淋巴结转移风险更大,更易发生肿瘤转移^[28-31]。因此,对于未分化型 EGC 患者,使用 eCura 评分系统时要谨慎,不建议应用 eCura 评分系统评估风险等级和制定治疗方案。

综上所述,ESD 非治愈性切除后的 EGC 患者,需评估淋巴结转移风险,可考虑常规行 eCura 评分系统风险分层评估。存在 eCura 评分高危者,追加标准外科根治性手术可明显改善预后;对于 eCura 评分低风险患者,密切随访可能是一种可接受的选择。但是,将 eCura 评分系统应用于未分化型 EGC 患者时须谨慎。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 付凤琴:直接参与及论文撰写;林晓露、郑晓玲:直接参与;程辉、梁玮、邓万银、钟世顺、郑金辉、江思芮、姜雨婷:工作支持

参 考 文 献

- [1] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2018 (5th edition)[J]. Gastric Cancer, 2021,24(1):1-21. DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y.
- [2] Sumiyama K. Past and current trends in endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan[J]. Gastric Cancer,

- 2017,20(Suppl 1):20-27. DOI: 10.1007/s10120-016-0659-4.
- [3] Choi JH, Kim ES, Lee YJ, et al. Comparison of quality of life and worry of cancer recurrence between endoscopic and surgical treatment for early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015,82(2):299-307. DOI: 10.1016/j.gie.2015.01.019.
- [4] Kim SG, Seo HS, Lee HH, et al. Comparison of the differences in survival rates between the 7th and 8th editions of the AJCC TNM staging system for gastric adenocarcinoma: a single-institution study of 5,507 patients in Korea[J]. *J Gastric Cancer*, 2017,17(3):212-219. DOI: 10.5230/jgc.2017.17.e23.
- [5] Li H, Feng LQ, Bian YY, et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection with surgical gastrectomy for early gastric cancer: an updated meta-analysis[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019,11(2):161-171. DOI: 10.4251/wjgo.v11.i2.161.
- [6] 朱凌云, 李海燕, 戴军, 等. 内镜黏膜下剥离术及手术治疗早期胃癌的术后病理分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2013, 30(1):28-32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.01.009.
- [7] Uedo N, Ishii H, Tatsuta M, et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2006,9(2):88-92. DOI: 10.1007/s10120-005-0357-0.
- [8] Chung MW, Jeong O, Park YK, et al. Comparison on the long term outcome between endoscopic submucosal dissection and surgical treatment for undifferentiated early gastric cancer[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2014, 63(2): 90-98. DOI: 10.4166/kjg.2014.63.2.90.
- [9] Kim ER, Lee H, Min BH, et al. Effect of rescue surgery after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2015,102(11):1394-1401. DOI: 10.1002/bjs.9873.
- [10] Suzuki H, Oda I, Abe S, et al. Clinical outcomes of early gastric cancer patients after noncurative endoscopic submucosal dissection in a large consecutive patient series[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(4): 679-689. DOI: 10.1007/s10120-016-0651-z.
- [11] Sunagawa H, Kinoshita T, Kaito A, et al. Additional surgery for non-curative resection after endoscopic submucosal dissection for gastric cancer: a retrospective analysis of 200 cases[J]. *Surg Today*, 2017, 47(2): 202-209. DOI: 10.1007/s00595-016-1353-1.
- [12] Jeon MY, Park JC, Hahn KY, 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.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.004.
- [13] Nam HS, Choi CW, Kim SJ, et al. Preprocedural prediction of non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0206179. DOI: 10.1371/journal.pone.0206179.
- [14] Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan[J]. *J Gastroenterol*, 2017,52(2):175-184. DOI: 10.1007/s00535-016-1210-4.
- [15] Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. *Dig Endosc*, 2016, 28(1): 3-15. DOI: 10.1111/den.12518.
- [16] 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.
- [17] Li S, Wang Q, Mei J, et al. Risk factors of extra-hepatic progression after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma patients: a retrospective study in 654 cases[J]. *J Cancer*, 2019,10(20):5007-5014. DOI: 10.7150/jca.35355.
- [18] Park JW, Ahn S, Lee H, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with lymphatic invasion after endoscopic resection[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(11):4419-4424. DOI: 10.1007/s00464-017-5490-4.
- [19] Ishida R, Kanaji S, Maehara R, et al. Significance of additional gastrectomy including endoscopic submucosal dissection scar for gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(9):5289-5294. DOI: 10.21873/anticancer.12855.
- [20] Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. A scoring system to stratify curability after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: "eCura system"[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017,112(6):874-881. DOI: 10.1038/ajg.2017.95.
- [21] Fujimoto A, Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, et al. Significance of lymphatic invasion on regional lymph node metastasis in early gastric cancer using LYVE-1 immunohistochemical analysis[J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127(1):82-88. DOI: 10.1309/LJQ9G0X8KP17QXP3.
- [22] Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan[J]. *J Gastroenterol*, 2017,52(2):175-184. DOI: 10.1007/s00535-016-1210-4.
- [23] Kikuchi S, Kuroda S, Nishizaki M, et al. Management of early gastric cancer that meet the indication for radical lymph node dissection following endoscopic resection: a retrospective cohort analysis[J]. *BMC Surg*, 2017,17(1):72. DOI: 10.1186/s12893-017-0268-0.
- [24] Ito H, Inoue H, Ikeda H, et al. Surgical outcomes and clinicopathological characteristics of patients who underwent potentially noncurative endoscopic resection for gastric cancer: a report of a single-center experience[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013,2013:427405. DOI: 10.1155/2013/427405.
- [25] Yang HJ, Kim SG, Lim JH, et al. Predictors of lymph node metastasis in patients with non-curative endoscopic resection of early gastric cancer[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(5): 1145-1155. DOI: 10.1007/s00464-014-3780-7.
- [26] Sano T, Sasako M, Kinoshita T, et al. Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature[J]. *Cancer*, 1993,72(11):3174-3178. DOI: 10.1002/1097-0142(19931201)72:11<3174::aid-ncr2820721107>3.0.co;2-h.
- [27] Ikeda Y, Saku M, Kishihara F, et al. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2005, 92(2): 235-239. DOI: 10.1002/bjs.4758.
- [28] Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2009,12(3):148-152. DOI: 10.1007/s10120-009-0515-x.
- [29] 杨磊磊, 戴岳楚, 董米连, 等. 早期胃癌淋巴结转移潜在危险因素分析[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2012,18(2): 110-113. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2012.02.002.
- [30] Takizawa K, Ono H, Kakushima N, et al. Risk of lymph node metastases from intramucosal gastric cancer in relation to histological types: how to manage the mixed histological type for endoscopic submucosal dissection[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(4):531-536. DOI: 10.1007/s10120-012-0220-z.
- [31] Nasu J, Nishina T, Hirasaki S, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in patients with undifferentiated early gastric cancers[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006,40(5):412-415. DOI: 10.1097/00004836-200605000-00009.