

· 临床研究 ·

早期 Siewert II 型食管胃结合部腺癌患者 ESD 及外科治疗术后生存预后比较

郝馨, 杨若云, 陈涵, 周晓颖, 张国新*

南京医科大学第一附属医院消化内科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 评估早期 Siewert II 型食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEGJ)患者接受内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)与根治性手术的长期生存结局差异。方法: 回顾性分析 2010 年 1 月—2021 年 2 月于单中心三级医疗中心接受治疗的 562 例早期 Siewert II 型 AEGJ 患者, 其中接受 ESD 治疗 393 例, 根治性手术治疗 169 例。通过倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)平衡基线特征后, 采用 Kaplan-Meier 法评估早期 Siewert II 型 AEGJ 患者 ESD 和外科手术的生存差异。结果: 562 例患者的中位随访时间为 57.7 个月(范围 6.2~147.0 个月)。经过 PSM 后生成了 2 个平衡组, 每组包含 163 例患者。ESD 组和手术组的 5 年总生存率差异无统计学意义(92.5% vs. 90.7%, $P=0.734$)。两组患者的总生存期($P=0.95$)、疾病特异性生存期($P=0.18$)差异均无统计学意义。不良事件分析显示, 两组在淋巴结转移(6.7% vs. 7.4%, $P=0.829$)、局部复发(4.9% vs. 9.2%, $P=0.130$)、术后狭窄(3.7% vs. 1.2%, $P=0.152$)及出血(1.2% vs. 0.6%, $P=0.562$)方面不存在统计学差异, 但手术组的反酸症状发生率更高(11.0% vs. 3.1%, $P=0.005$)。结论: ESD 与手术治疗早期 Siewert II 型 AEGJ 的长期生存结局相似, 提示 ESD 可作为该人群的有效替代治疗方案。

[关键词] 食管胃结合部腺癌; 生存预后; 内镜黏膜下剥离术; 手术

[中图分类号] R735.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)07-973-11

doi: 10.7655/NYDXBNSN250311

Comparison of postoperative survival outcomes between endoscopic submucosal dissection and surgical treatment in patients with early Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction

YU Xin, YANG Ruoyun, CHEN Han, ZHOU Xiaoying, ZHANG Guoxin*

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To compare the long-term prognosis of endoscopic submucosal dissection (ESD) versus surgical treatment in patients with early Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEGJ). **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 562 patients with early Siewert type II AEGJ who underwent ESD or radical surgery at a single tertiary medical center between January 2010 and February 2021, including 393 cases treated with ESD and 169 cases treated with radical surgery. After balancing baseline characteristics using propensity score matching (PSM), the Kaplan-Meier analysis was used to compare long-term survival outcomes between ESD and surgical treatment. **Results:** The median follow-up time for all 562 patients was 57.7 months (range 6.2–147.0 months). After PSM, two balanced cohorts of 163 patients each were generated. The 5-year overall survival (OS) rates showed no significant difference between the ESD and surgery groups (92.5% vs. 90.7%, $P=0.734$). Similarly, no significant differences were observed in OS ($P=0.95$) or disease-specific survival ($P=0.18$) between the two groups. The analysis of adverse events showed no significant differences between the two groups in lymph node metastasis (6.7% vs. 7.4%, $P=0.829$), local recurrence (4.9% vs. 9.2%, $P=0.130$), postoperative stenosis (3.7% vs. 1.2%, $P=0.152$), or bleeding (1.2% vs. 0.6%, $P=0.562$). However, the incidence of acid reflux symptoms was significantly higher in the surgery group (11.0% vs. 3.1%, $P=0.005$). **Conclusion:** ESD and surgical treatment for early-stage Siewert type II AEGJ demonstrate similar long-term survival outcomes, suggesting that ESD can be an

[基金项目] 国家自然科学基金(81970499)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: guoxinz@njmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-7531-0404)

effective alternative treatment for this patient population.

[Key words] adenocarcinoma of the esophagogastric junction; survival prognosis; endoscopic submucosal dissection; surgery

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(07): 973-983]

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEGJ)指不论肿瘤中心处于何种解剖位置,食管与胃解剖交界上下各5 cm区间以内的腺癌,并跨越食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)^[1]。从组织病理学分类来看,EGJ肿瘤以腺癌(adenocarcinoma, AC)和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SqCC)为主,其中AC占临床患者的85%~90%,其发病机制与西方人群Barrett食管相关的化生进展密切相关^[2]。流行病学数据显示,近年来欧美地区AEGJ发病率持续攀升。临床研究证实,AEGJ具有区别于食管腺癌及远端胃癌的独特生物学特征,表现为更强的侵袭性、更高的早期转移与术后复发风险,且患者总体预后较差^[3]。由于EGJ解剖位置的特殊性(位于食管与胃上皮移行区),AEGJ在病理浸润、淋巴结转移规律及临床转归等方面均呈现出高度复杂性^[4]。

目前,关于AEGJ的解剖学分型尚未达成共识。根据肿瘤主体与EGJ的解剖位置关系,Siewert分型系统将其分为3型:I型(肿瘤主体位于EGJ近端1~5 cm)、II型(主体位于EGJ近端1 cm至远端2 cm区间)、III型(主体位于EGJ远端2~5 cm)^[5]。根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版TNM分期指南,Siewert I型应按照食管癌分期系统进行,Siewert III型应按照胃癌分期系统进行,而Siewert II型AEGJ的分期尚存在争议。我国一项纳入1 410例病例的多中心回顾性研究显示,AJCC第8版胃癌分期系统相比食管癌分期系统,能更加准确地描述Siewert II、III型AEGJ的预后^[6]。需注意的是,由于AEGJ具有特殊的解剖学定位和生物学行为,机械沿用食管癌或胃癌的治疗方案可能导致预后判断偏差^[7]。

近年来,得益于内镜技术的进步,消化道肿瘤的早期检出率显著提升,这促使早期胃食管恶性肿瘤的诊疗与预后成为研究焦点。根据现有标准,早期AEGJ定义为局限于黏膜层(T1a)或黏膜下层(T1b)的腺癌,无论是否存在淋巴结转移^[8]。尽管根治性切除术仍是此类肿瘤的标准治疗手段,但其创伤大且影响术后生活质量。近年研究显示,内镜黏

膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)在AEGJ治疗中展现出良好效果。然而,受限于EGJ解剖结构的复杂性(如管腔狭窄及成角锐利),内镜治疗的临床操作难度较高。数据显示,AEGJ患者术后治愈性切除率低于其他胃癌亚型,且局部复发与远处转移风险显著增加^[9]。目前关于ESD治疗AEGJ的疗效已有部分报道,但其与外科手术的长期预后差异尚未被系统评估。为此,本研究基于长期随访数据,对比分析了ESD与手术治疗早期Siewert II型AEGJ患者的临床结局差异。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究回顾性纳入2010年1月—2021年2月南京医科大学第一附属医院收治的早期Siewert II型AEGJ患者,所有患者均接受根治性手术或ESD治疗,术后病理证实为黏膜或黏膜下层浸润性腺癌(pT1NxM0)。纳入标准:①经病理确诊为早期Siewert II型AEGJ;②术前评估符合手术或内镜治疗指征(包括绝对/扩大标准);③接受ESD或根治性手术且术后病理局限于黏膜或黏膜下层浸润的腺癌,即为pT1NxM0分期的患者。排除标准:①术前影像学提示转移(局部、淋巴结或远处);②合并其他胃肠道肿瘤史、既往抗肿瘤治疗或手术史;③肿瘤浸润深度累及肌层或更深者;④术后病理未达治愈性切除绝对标准或扩大标准;⑤随访时间<6个月或失访。最终共纳入562例患者,包括ESD组393例,手术组169例。本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会审批(2022-SR-367),并于中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2200062442),研究流程遵循《赫尔辛基宣言》伦理准则。

1.2 方法

1.2.1 基线资料

本研究从医院电子病历系统提取了早期Siewert II型AEGJ患者的基线数据。基线资料包括患者的年龄、性别、既往史,包括有无吸烟饮酒史、有无消化道肿瘤家族史、查尔斯共病指数(Charles comorbidity index, CCI)等。

1.2.2 内镜及病理特征

术前通过内镜测量病灶最大直径(游标卡尺测量),并结合超声内镜、CT或PET-CT影像评估肿瘤特征。术后病理分析涵盖肿瘤大小、分期、组织学Lauren分型、分化程度、浸润深度、淋巴脉管浸润。肿瘤的浸润深度分层:黏膜层(mucosa, M),黏膜下层(submucosa, SM),其中SM进一步细分为:SM1(浸润黏膜下层上1/3),SM2(浸润黏膜下层中1/3),SM3(浸润黏膜下层下1/3,接近固有肌层)。侵袭深度及淋巴脉管侵犯情况通过免疫组化染色进行验证。所有病理诊断由2位病理学家独立审核确认。

早期胃癌内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或ESD的绝对指征:分化型腺癌,无溃疡表现,临床诊断为T1a期,直径 ≤ 2 cm。ESD绝对适应证:①分化型腺癌,无溃疡表现,临床诊断为T1a期,直径 > 2 cm;②分化型腺癌,具有溃疡性表现(UL1),临床诊断为T1a期,直径 ≤ 3 cm;③无溃疡型未分化型腺癌,临床诊断为T1a期,直径 ≤ 2 cm^[10]。ESD扩大适应证:具有绝对适应证和分化型腺癌的病変,在初次内镜下切除治愈后,局部复发病变,其浸润深度临床诊断为T1a。相对适应证:对于不符合绝对或扩大适应证的肿瘤,标准治疗是手术切除;然而对于老年和高手术风险患者,如果合并严重并发症,在解释了残留疾病风险后获得患者同意,可行内镜下切除。

外科手术方式包括行传统开腹胃切除术、腹腔镜下经腹食管膈肌裂孔入路胃切除术。手术方式的选择综合考虑肿瘤大小、位置、浸润深度以及患者的整体健康状况。Siewert II型AEGJ的淋巴结清扫,参照胃癌淋巴结清扫规范进行,并根据食管浸润长度选择性行下纵隔淋巴结清扫。

患者癌症分期参考第8版美国癌症联合会(AJCC)的TNM分期标准。

1.2.3 随访

在完成初始阶段治疗后,实施了严格的随访方案以监测患者结果。随访方案要求治疗后首年每3个月进行复查,后续每6个月复查(含电话随访)。每次随访均对患者进行全面评估,包括生存状态、生存月数、复发情况、是否追加手术,术后并发症情况(包括狭窄、迟发性出血等)。随访期延长至治疗后6个月以上,以分析长期生存预后。总生存期(overall survival, OS)定义为从诊断日期到任何形式死亡的时间。疾病特异性生存期(disease-specific survival, DSS)定义为从确诊至因该疾病直接相关死

亡的时间。

1.3 统计学方法

本研究使用R4.0软件和SPSS 25.0进行数据处理和统计学分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料采用例(百分率)[$n(\%)$]表示。正态分布数据采用独立样本 t 检验比较组间差异,偏态分布的变量则使用Mann-Whitney U 检验比较组间差异。针对部分临床和人口统计学的连续变量,使用X-tile程序转换为分类变量。分类变量采用卡方检验比较组间差异。使用倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)通过控制混杂偏倚来生成匹配队列。两组ESD和外科手术组的匹配比率为1:1,匹配容忍度为0.01。采用单因素、多因素Cox比例风险回归模型识别与OS独立相关的因素。采用Schoenfeld残差检验评估比例风险假设,对所有变量进行全局检验,并通过绘制标准化残差与时间的关系图进行可视化验证。若 $P > 0.05$,则认为满足比例风险假设。通过Kaplan-Meier曲线进行生存分析,采用Log-rank检验进行统计学比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ESD及外科组AEGJ患者的基线特征

本研究纳入562例早期Siewert II型AEGJ患者,其中ESD组393例,手术组169例。基线特征分析结果显示,两组性别($P=0.737$)、年龄($P=0.723$)、吸烟率($P=0.174$)及饮酒率($P=0.164$)等人口学参数均差异无统计学意义(表1)。然而,手术组CCI高于ESD组,差异有统计学意义(0.775 vs. 0.608, $P=0.047$)。病理学分析发现,Lauren分型分布中肠型占主导(ESD组61.3%),且ESD组高分化肿瘤比例高于手术组,差异有统计学意义(42.7% vs. 29.0%, $P=0.002$)。浸润深度方面,ESD组黏膜层病変占比多于手术组,差异有统计学意义(68.7% vs. 40.8%, $P < 0.001$)。

2.2 PSM后ESD及外科组AEGJ患者的基线特征

考虑到手术组和ESD组在CCI、分化程度、浸润深度上存在统计学差异,通过调整这些混杂因素进行了PSM。两组ESD和外科手术组的匹配比率为1:1,匹配容忍度为0.01。匹配方法生成了2个平衡组,每组包含163例患者。经过PSM后,每个考察变量在手术组和ESD组之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。表2展示了PSM后早期Siewert II型

表1 ESD及外科组人口统计学和临床病理特征

Table 1 Demographic and clinicopathological characteristics of the ESD and surgical groups

	ESD(n=393)	Surgery(n=169)	Overall(n=562)	P
Sex[n(%)]				0.737
Female	72(18.3)	33(19.5)	105(18.7)	
Male	321(81.7)	136(80.5)	457(81.3)	
Age[years, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	65(36, 86)	65(27, 84)	65(27, 86)	0.723
Smoke[n(%)]				0.174
No	283(72.0)	131(77.5)	414(73.7)	
Yes	110(28.0)	38(22.5)	148(26.3)	
Alcohol[n(%)]				0.164
No	318(80.9)	145(85.8)	463(82.4)	
Yes	75(19.1)	24(14.2)	99(17.6)	
Family history of gastric cancer[n(%)]				0.755
No	332(84.5)	141(83.4)	473(84.2)	
Yes	61(15.5)	28(16.6)	89(15.8)	
CCI($\bar{x} \pm s$)	0.608 ± 0.814	0.775 ± 0.949	0.658 ± 0.859	0.047
Lauren type[n(%)]				0.067
Intestinal	241(61.3)	118(69.8)	359(63.9)	
Diffused	58(14.8)	14(8.3)	72(12.8)	
Mixed	94(23.9)	37(21.9)	131(23.3)	
Grade of differentiation[n(%)]				0.002
Well	168(42.7)	49(29.0)	217(38.6)	
Moderate	186(47.3)	90(53.3)	276(49.1)	
Poor	39(9.9)	30(17.8)	69(12.3)	
Depth of infiltration[n(%)]				<0.001
M	270(68.7)	69(40.8)	339(60.3)	
SM1	43(10.9)	39(23.1)	82(14.6)	
SM2	36(9.2)	20(11.8)	56(10.0)	
SM3	44(11.2)	41(24.3)	85(15.1)	
ALB[n(%)]				0.106
<35 g/L	28(7.1)	19(11.2)	47(8.4)	
≥35 g/L	365(92.9)	150(88.8)	515(91.6)	

ESD: endoscopic submucosal dissection; CCI: Charles comorbidity index; M: mucosa layer; SM: submucosa layer; ALB: albumin.

AEGJ患者的基线特征。

2.3 单因素和多因素Cox回归分析AEGJ患者OS的预测因素

本研究通过单因素Cox分析评估393例早期Siewert II型AEGJ训练队列的OS影响因素,结果显示,年龄、肿瘤生物学特征及实验室指标与预后的关联具有统计学意义($P < 0.05$)。高龄(≥ 65 岁)患者表现出更高的死亡风险(HR=3.526, 95% CI: 1.392~8.937, $P=0.008$)。肿瘤相关危险因素包括弥漫型Lauren分型(HR=5.297, 95% CI: 1.969~14.250, $P=0.001$)、直径 ≥ 2 cm(HR=3.016, 95% CI: 1.281~7.101, $P=0.012$)、分化程度差异(中分化 vs. 高分化:

HR=7.378, 95% CI: 1.675~32.501, $P=0.008$; 低分化 vs. 高分化: HR=14.120, 95% CI: 2.991~66.658, $P=0.001$)及深层黏膜下浸润(SM1 vs. M: HR=3.418, 95% CI: 1.109~10.534, $P=0.032$; SM3 vs. M: HR=5.578, 95% CI: 2.137~14.559, $P < 0.001$)。血清学指标中,低白蛋白(albumin, ALB<35.9 g/L)与死亡风险降低相关(HR=0.184, 95% CI: 0.077~0.443, $P < 0.001$),而癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA) ≥ 1.5 $\mu\text{g/L}$ (HR=8.947, 95% CI: 1.207~66.319, $P=0.032$)和神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE) ≥ 24.7 ng/mL(HR=4.272, 95% CI: 1.684~10.839, $P=0.002$)则增加风险。研究证实,患者年龄、肿瘤侵

表2 PSM后ESD及外科组人口统计学和临床病理特征

Table 2 Demographic and clinicopathological characteristics of the ESD and surgical groups after PSM

	ESD group(n=163)	Surgery group(n=163)	Overall(n=326)	P
Sex[n(%)]				0.337
Female	37(22.7)	30(18.4)	67(20.6)	
Male	126(77.3)	133(81.6)	259(79.4)	
Age[years, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	65(37, 84)	66(27, 84)	65(27, 84)	0.834
Smoke[n(%)]				0.518
No	121(74.2)	126(77.3)	247(75.8)	
Yes	42(25.8)	37(22.7)	79(24.2)	
Alcohol[n(%)]				0.759
No	137(84.0)	139(85.3)	276(84.7)	
Yes	26(16.0)	24(14.7)	50(15.3)	
Family history of gastric cancer[n(%)]				0.438
No	141(86.5)	136(83.4)	277(85.0)	
Yes	22(13.5)	27(46.6)	49(15.0)	
CCI($\bar{x} \pm s$)	0.681 ± 0.901	0.779 ± 0.962	0.730 ± 0.932	0.342
Lauren type[n(%)]				0.144
Intestinal	107(65.6)	115(70.6)	222(68.1)	
Diffused	23(14.1)	12(7.4)	35(10.7)	
Mixed	33(20.2)	36(22.1)	69(21.2)	
Grade of differentiation[n(%)]				0.837
Well	54(33.1)	49(30.1)	103(31.6)	
Moderate	81(49.7)	85(52.1)	166(50.9)	
Poor	28(17.2)	29(17.8)	57(17.5)	
Depth of infiltration[n(%)]				0.058
M	85(52.1)	69(42.3)	154(47.2)	
SM1	21(12.9)	39(23.9)	60(18.4)	
SM2	24(14.7)	20(12.3)	44(13.5)	
SM3	33(20.2)	35(21.5)	68(20.9)	
ALB[n(%)]				0.710
<35 g/L	15(9.2)	17(10.4)	32(9.8)	
≥35 g/L	148(90.8)	146(89.6)	294(90.2)	

袭特性(Lauren分型、分化等级、浸润深度)及血清标志物可作为此类患者生存预后的独立预测指标(表3)。

本研究通过多因素Cox回归分析明确了早期Siewert II型AEGJ患者OS的独立预后因素(表4)。年龄≥65岁患者的死亡风险较<65岁患者急剧升高(HR=17.005, 95%CI: 4.807~60.153, P<0.001), 成为最强的独立危险因素。肿瘤生物学特征中, Lauren分型为弥漫型(HR=11.476, 95%CI: 3.181~41.403, P<0.001)或混合型(HR=8.531, 95%CI: 2.321~31.360, P=0.001)较肠型患者风险增加, 具有统计学意义; 分化程度方面, 中分化(HR=13.926, 95%CI: 2.586~75.000, P=0.002)和低分化(HR=18.217, 95%CI: 3.110~106.690, P=0.001)较高分化患者的死亡风

险呈指数级上升。浸润深度中仅SM3层浸润(*vs.* M层)具有统计学意义(HR=3.992, 95%CI: 1.029~15.491, P=0.045), 而SM1/SM2层浸润不具有统计学意义(P>0.05)。在多因素模型中, CEA≥1.5 μg/L的风险趋势不存在统计学意义(HR=5.906, P=0.098); 肿瘤大小(≥2 cm)在调整混杂因素后失去预测价值(P=0.249)。Schoenfeld残差检验显示所有变量的全局P=0.307, 且残差图未呈现明显时间趋势, 提示比例风险假设成立。

本研究证实, 年龄>65岁、肿瘤大小>2 cm、弥漫型Lauren分型、分化低及SM3层浸润是早期Siewert II型AEGJ的独立预后因素, 同时肿瘤标志物CA724及NSE也显示出独立预测效能。

表3 早期Siewert II型AEGJ患者OS单因素Cox回归分析

Table 3 Univariate Cox regression analysis of OS in early Siewert type II AEGJ patients

Variable	HR	95%CI	P
Sex(vs. Female)	1.784	0.532-5.989	0.349
Age(vs. <65 years)	3.526	1.392-8.937	0.008
Smoke(vs. No)	0.781	0.291-2.096	0.623
Alcohol(vs. No)	0.685	0.204-2.299	0.541
<i>H. pylori</i> (vs. No)	0.778	0.290-2.085	0.618
Family history of gastric cancer(vs. No)	1.117	0.381-3.275	0.841
Hypertension(vs. No)	0.932	0.399-2.181	0.872
Diabetes(vs. No)	1.252	0.294-5.328	0.761
CHD(vs. No)	2.012	0.471-8.586	0.345
CCI	1.391	0.623-3.106	0.420
Lauren type(vs. Intestinal)			
Diffused	5.297	1.969-14.250	0.001
Mixed	2.455	0.887-6.792	0.084
Tumor size(vs. <2 cm)	3.016	1.281-7.101	0.012
Grade of differentiation(vs. Well)			
Moderate	7.378	1.675-32.501	0.008
Poor	14.120	2.991-66.658	0.001
Depth of infiltration(vs. M)			
SM1	3.418	1.109-10.534	0.032
SM2	2.522	0.528-12.039	0.246
SM3	5.578	2.137-14.559	<0.001
ALB(vs. <35.9 g/L)	0.184	0.077-0.443	<0.001
AFP(vs. <1.7 ng/mL)	0.493	0.211-1.156	0.104
CEA(vs. <1.5 μg/L)	8.947	1.207-66.319	0.032
CA19-9(vs. <19.6 U/mL)	1.850	0.689-4.965	0.222
CA72-4(vs. <6.0 U/mL)	2.597	0.967-6.972	0.058
NSE(vs. <24.7 ng/mL)	4.272	1.684-10.839	0.002

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; ESD: endoscopic submucosal dissection; CCI: Charlson comorbidity index; M: mucosal; SM: submucosal; ALB: albumin; AFP: alpha-fetoprotein; CEA: carcinoembryonic antigen; CA19-9: carbohydrate antigen 19-9; CA72-4: carbohydrate antigen 72-4; NSE: neuron-specific enolase.

2.4 早期Siewert II型AEGJ患者ESD和外科手术的长期生存预后比较

在57.7个月的平均随访期(范围6.2~147.0个月)内,ESD组和手术组的5年OS率分别为92.5%和90.7% ($P=0.734$)。Kaplan-Meier分析显示,接受ESD治疗的患者与接受外科手术治疗的患者相比,OS差异无统计学意义($P=0.95$,图1A),考虑与AEGJ无关的死亡,ESD组与手术组的DSS差异无统计学意义($P=0.18$,图1B)。

有研究表明,分化不良的肿瘤和黏膜下肿瘤浸润是患者生存时间的显著危险因素。本研究探讨了浸润深度为SM3的部分患者,Kaplan-Meier分析显示,ESD治疗的患者与外科手术治疗的患者相比,

OS差异无统计学意义($P=0.72$,图2A),DSS差异也无统计学意义($P=0.97$,图2B)。

针对肿瘤的分化程度,进一步探讨了低分化的早期Siewert II型AEGJ患者ESD和外科手术的长期生存情况,Kaplan-Meier分析显示ESD治疗的患者和外科手术治疗的患者相比,ESD组有更好的OS ($P=0.048$,图2C)和DSS($P=0.05$,图2D)。

2.5 治疗相关的不良事件

在PSM后,ESD组与手术组各纳入163例,总样本量326例。治疗相关不良事件的对比分析显示,两组淋巴结转移率(6.7% vs. 7.4%, $P=0.829$)、局部复发率(4.9% vs. 9.2%, $P=0.130$)及术后狭窄率(3.7% vs. 1.2%, $P=0.152$)差异均无统计学意义。

表4 早期Siewert II型AEGJ患者OS多因素Cox回归分析
Table 4 Multivariate Cox regression analysis of OS in early Siewert type II AEGJ patients

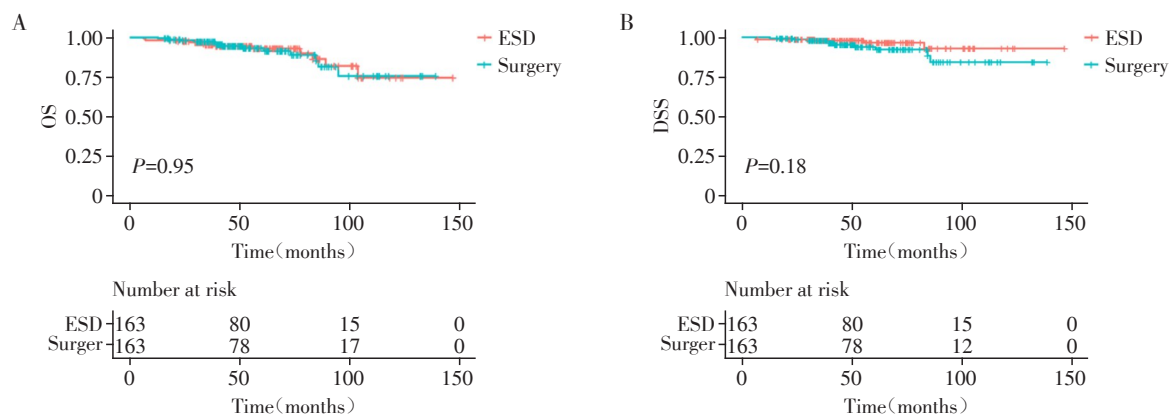
Variable	Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P
Age(<i>vs.</i> <65 years)	17.005	4.807-60.153	<0.001
Lauren type(<i>vs.</i> Intestinal)			
Diffused	11.476	3.181-41.403	<0.001
Mixed	8.531	2.321-31.360	0.001
Tumor size(<i>vs.</i> <2 cm)	1.902	0.638-5.672	0.249
Grade of differentiation(<i>vs.</i> Well)			
Moderate	13.926	2.586-75.000	0.002
Poor	18.217	3.110-106.690	0.001
Depth of infiltration(<i>vs.</i> M)			
SM1	3.526	0.921-13.498	0.066
SM2	3.717	0.659-20.968	0.137
SM3	3.992	1.029-15.491	0.045
CEA(<i>vs.</i> <1.5 μg/L)	5.906	0.722-48.303	0.098
CA72-4(<i>vs.</i> <6.0 U/mL)	5.223	1.512-18.049	0.009
NSE(<i>vs.</i> <24.7 ng/mL)	4.315	1.325-14.049	0.015

HR: Hazard ratio; CI: confidence interval; ESD: endoscopic submucosal dissection; M: mucosal layer; SM: submucosal layer; CEA: carcinoembryonic antigen; CA72-4: carbohydrate antigen 72-4; NSE: neuron-specific enolase.

值得注意的是, 手术组反酸症状发生率更高(11.0% *vs.* 3.1%, $P=0.005$), 而迟发出血发生率两组均较少发生, 差异无统计学意义(1.2% *vs.* 0.6%, $P=0.562$)。结果表明, ESD组关键预后指标(淋巴结转移、复发)与手术组差异无统计学意义(表5)。

3 讨论

早期Siewert II型AEGJ被定义为肿瘤中心位于



A: Kaplan-Meier curves comparing OS between the ESD and surgical groups. B: Kaplan-Meier curves comparing DSS between the ESD and surgical groups.

图1 PSM后AEGJ患者在ESD组和手术组的生存预后比较分析

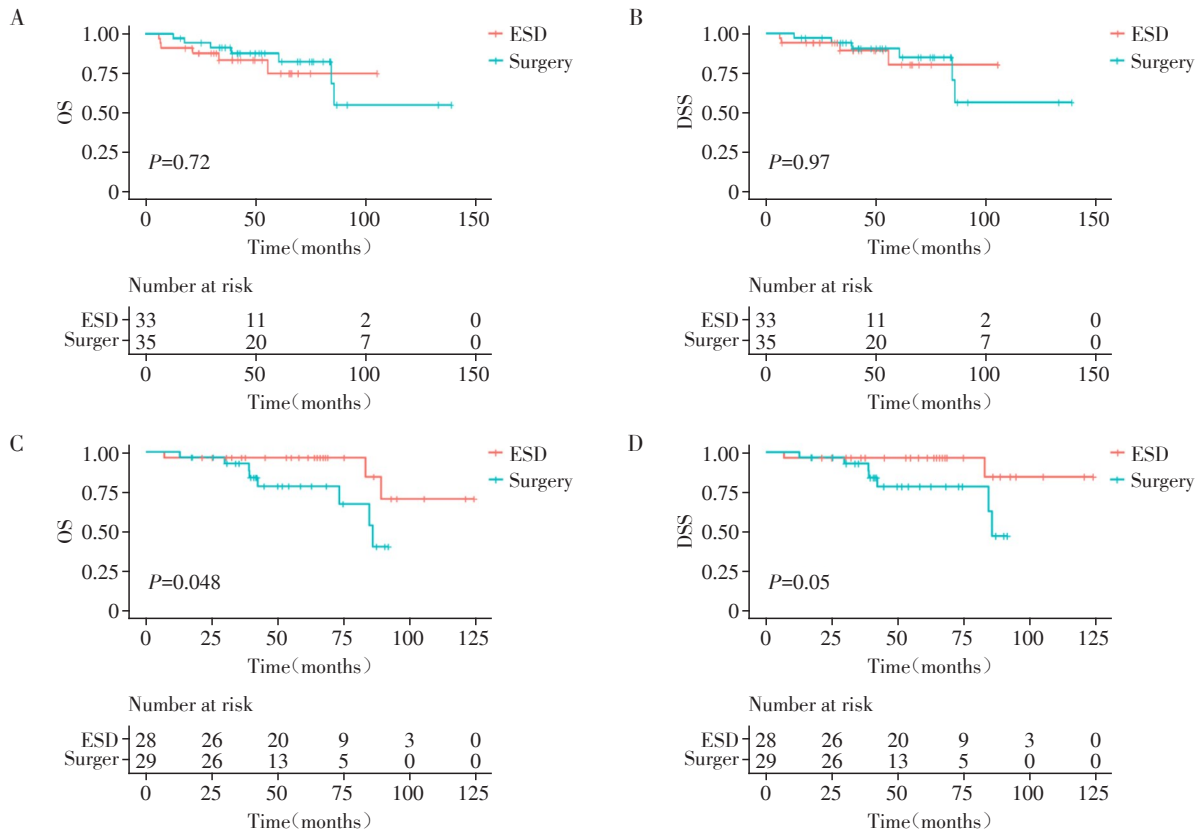
Figure 1 Comparative survival prognosis analysis of AEGJ patients in the ESD and surgical groups after PSM

EGJ近端1 cm至远端2 cm范围, 术后病理证实为黏膜或黏膜下层浸润的腺癌^[11]。由于EGJ特殊的解剖学位置, 目前针对该肿瘤的临床治疗策略仍存争议。本研究旨在比较ESD与根治性手术治疗早期Siewert II型AEGJ的长期生存差异。

目前, 食管胃结合部肿瘤的临床分期系统尚存在争议^[12]。作为胃癌的特殊亚型, AEGJ较食管腺癌及远端胃癌表现出更强的侵袭性及更差的预后, 深度浸润、早期转移及术后复发风险高^[13]。尽管根治性手术被国际指南推荐为经典治疗方式, 但其存在创伤大、术后生活质量下降等局限性。随着内镜技术的进步, ESD因其微创优势(并发症少、保留胃功能、治疗成本低)已被应用于包括AEGJ在内的早期胃癌治疗^[14]。然而, 由于EGJ特殊的解剖特征(管腔相对狭窄且夹角锐利等), 内镜下治疗的难度较其他部位肿瘤仍较高^[15]。既往有小样本、短期研究比较了ESD与胃切除的临床和肿瘤学结果, 表明ESD在生存期以及围手术期结果方面具有良好效果, 但其长期疗效仍需进一步验证。

本研究首次基于真实世界长期随访数据, 系统比较了ESD与根治性手术治疗早期Siewert II型AEGJ的生存差异。本研究比较了符合绝对或扩大标准的早期Siewert II型AEGJ患者ESD与手术治疗的长期生存结果。共包含562例早期AEGJ患者, 样本量较大, 其中ESD组(393例)和手术组(169例)的样本量存在差异。2010—2021年, 早期AEGJ接受内镜治疗的患者数量呈上升趋势, 相反地, 接受外科手术治疗的患者数量呈下降趋势。这表明ESD已被越来越多地认可为早期AEGJ的有效治疗方式。

基线资料部分发现, 外科组患者CCI高于ESD



A: Kaplan-Meier survival curves compare the OS in AEGJ patients with SM3 submucosal invasion. B: Kaplan-Meier survival curves compare the DSS in AEGJ patients with SM3 submucosal invasion. C: Kaplan-Meier survival curves compare the OS in AEGJ patients with poorly differentiated histology. D: Kaplan-Meier survival curves compare the DSS in AEGJ patients with poorly differentiated histology.

图2 高风险AEGJ患者在ESD组和手术组的生存预后比较分析

Figure 2 Comparative survival analysis of high-risk AEGJ patients in the ESD and surgical groups

表5 ESD及外科治疗相关的不良事件

Table 5 Treatment-related adverse events in the ESD and surgical groups

Variable	ESD group(n=163)	Surgery group(n=163)	Overall(n=326)	P
Lymph node metastasis				0.829
No	152(93.3)	151(92.6)	303(92.9)	
Yes	11(6.7)	12(7.4)	23(7.1)	
Recrudescence				0.130
No	155(95.1)	148(90.8)	303(92.9)	
Yes	8(4.9)	15(9.2)	23(7.1)	
Acid regurgitation				0.005
No	158(96.9)	145(89.0)	303(92.9)	
Yes	5(3.1)	18(11.0)	23(7.1)	
Dysphagia				0.585
No	157(96.3)	155(95.1)	312(95.7)	
Yes	6(3.7)	8(4.9)	14(4.3)	
Stricture				0.152
No	157(96.3)	161(98.8)	318(97.5)	
Yes	6(3.7)	2(1.2)	8(2.5)	
Hemorrhage				0.562
No	161(98.8)	162(99.4)	323(99.1)	
Yes	2(1.2)	1(0.6)	3(0.9)	

组,差异具有统计学意义(0.775 vs. 0.608, $P=0.047$)。病理学指标显示,本研究纳入的患者中行外科手术的AEGJ患者肿瘤分化程度更低,浸润深度更深。既往有研究表明,高龄、更低分化程度、浸润深度SM3是早期胃癌生存预后的危险因素^[16]。为了达到更精确的统计学比较,本研究应用PSM法来降低年龄、肿瘤大小、分化程度、组织学类型和肿瘤侵袭等混杂因素的影响。PSM法生成了2个平衡组,每组包含163例AEGJ患者。PSM后每个考察变量在手术组和ESD组之间差异均无统计学意义($P>0.05$),ESD组和手术组的5年OS率($P=0.734$)、OS($P=0.950$)、DSS($P=0.18$)差异均无统计学意义。ESD与手术治疗早期Siewert II型AEGJ的长期生存结局相似,提示ESD可作为早期AEGJ患者外科手术的有效替代治疗方案。

本研究中,ESD组和手术组的5年OS率分别为92.5%、90.7%,这与先前亚洲研究中报告的生存数据(5年OS率 $>90\%$)相符合。一项基于SEER数据库的Siewert II型pT1N0M0食管胃交界处腺癌的研究中,手术组(87.8%)和内镜治疗组(82.4%)的5年疾病特异性生存率均较低,可能与种族遗传背景差异导致的AEGJ生物学行为不同有关^[17]。

在本研究中,单因素、多因素Cox回归分析表明,年龄 ≥ 65 岁、肿瘤大小 >2 cm、弥漫型Lauren分型、低分化程度及SM3层浸润是早期Siewert II型AEGJ的独立预后因素,血清标志物CA724与NSE也具预测价值。在多因素Cox回归分析中,年龄 ≥ 65 岁的患者死亡风险极高,这一结果与胃癌中年龄相关免疫衰老的研究相符,提示老年患者需强化术后监测与干预^[18]。既往有研究发现,Lauren分类的弥漫型、黏膜下浸润和HER-2阳性是早期胃癌ESD术后残留的风险因素,而未分化癌、血管侵犯和垂直切缘阳性是淋巴结转移的风险因素^[19]。Song等^[20]提出病灶直径 ≥ 2 cm、未分化腺癌、黏膜下层浸润、淋巴脉管浸润及有溃疡是早期胃食管结合部癌非治愈性切除的危险因素。

一项ESD与手术治疗早期胃癌的预后分析发现,分化不良的肿瘤、血管侵犯和黏膜下肿瘤浸润是患者生存时间的显著预测因素^[21]。本研究探讨了浸润深度为SM3的早期Siewert II型AEGJ患者,结果显示ESD组与外科组患者5年OS率和疾病特异性生存率相当。对于低分化的早期AEGJ患者,ESD和外科手术的长期生存比较显示,ESD治疗的患者显示出更长的OS($P=0.048$)和DSS($P=0.05$)。

本研究发现,即使针对这类存在高危病理特征的早期AEGJ患者,ESD治疗仍是可接受的治疗选择。

治疗相关不良反应可能对患者生存质量产生负面影响。关于ESD和手术后的不良事件报告并不一致,有些报告称ESD组的不良事件发生率低于手术组,但其他研究显示二者不存在统计学差异^[22]。

治疗相关不良事件的对比分析显示,两组淋巴结转移(6.7% vs. 7.4%, $P=0.829$)、局部复发(4.9% vs. 9.2%, $P=0.130$)、术后狭窄(3.7% vs. 1.2%, $P=0.152$)、迟发出血(1.2% vs. 0.6%, $P=0.562$)差异均无统计学意义。这提示两种治疗方式的远期肿瘤学结局具有可比性,ESD可作为早期AEGJ患者的有效治疗方法。对于接受ESD及手术治疗的,建议进行超过5年的严格内镜监测,同时行影像学、肿瘤标志物等检查。反酸的发生率在手术组中升高,与ESD组比较差异有统计学意义(11.0% vs. 3.1%, $P=0.005$)。有研究表明,胃切除术后新发胃酸反流相关并发症的发生风险与一般人群相当,建议仅对有症状的患者进行内镜监测^[23]。在本研究中,迟发性出血发生率两组均较低(1.2% vs. 0.6%, $P=0.562$)。严海荣等^[24]发现早期胃癌ESD术后的患者中,发生迟发性出血的概率为6.42%,病灶黏膜下层纤维化、切除标本直径 >4 cm、使用抗凝药和/或抗血小板药是迟发性出血的独立危险因素。

为了避免部分患者随访期较短可能低估远期复发或死亡事件,本研究纳入随访时间 >6 个月的AEGJ患者进行分析。在本研究中,中位随访时间为57.7个月,范围6.2~147.0个月。本研究发现手术组中存在部分患者生存期较短,生存时间最短的1例患者,行开腹手术后腹腔大出血伴失血性休克,术后6.2个月死亡。ESD治疗AEGJ患者的平均住院时间为8.17 d,外科治疗的平均住院时间为17.53 d。与外科手术相比,ESD治疗手术创伤小、恢复时间短,多数患者2 d后可开放饮食。同时内镜治疗保留了大部分的胃功能,术后生活质量较高。ESD早期并发症发生率较低且住院时间较短,可能是一种与手术切除相比可接受且有效的治疗选择。研究表明胃切除术后患者存在一系列手术并发症,如术后肠套叠、肠梗阻^[25],本研究手术组的患者中,6例患者出现术后急性肠梗阻。

本研究的创新性体现为首次基于真实世界研究设计,采用大样本及长期随访数据系统评估了ESD与根治性手术治疗早期Siewert II型AEGJ的远期预后差异。此外,通过PSM与多因素Cox回归分

析,有效提升对生存评估的准确性。

本研究也存在一定的局限性。第一,单中心、回顾性研究可能导致不可避免的偏倚,尽管进行了PSM分析以最小化偏差,但混杂效应无法完全消除。第二,研究纳入的ESD组(393例)和手术组(169例)的样本量存在差异,这会对结果造成一定的偏差。第三,由于患者中存在部分失访,ESD及外科手术治疗AEGJ患者的疾病进展和长期预后的临床价值仍有不确定性。第四,手术组患者未根据关键变量(如手术方式的选择、是否联合食管切除术等)进行更细致的亚组分析,这些因素可能对并发症发生率及生存结局产生潜在影响。

综上所述,本研究发现早期Siewert II型AEGJ患者接受ESD或手术治疗的长期生存结局相似,对于符合内镜切除绝对或扩展标准的病例,ESD可替代外科手术实现等效预后。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在任何利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors have declared that no competing interest exists.

作者贡献声明:

郁馨负责研究概念和设计,数据分析与解释,稿件起草。杨若云负责数据提取,设计并排序图表,研究质量评估。周晓颖和陈涵负责设计并排序图表,研究质量评估。张国新负责对稿件重要知识产权内容的审稿,获得资金和研究监督。所有作者均对文章作出贡献并批准了提交的版本。

Author's Contribution:

YU Xin was responsible for study conception and design, performed data analysis and interpretation, and drafted the manuscript. YANG Ruoyun conducted data extraction, design and arranged the charts, and contributed to study quality assessment. ZHOU Xiaoying and CHEN Han participated in chart design and arrangement as well as study quality assessment; ZHANG Guoxin provided critical review of the manuscript for important intellectual content, secured funding, and supervised the study. All authors have made substantial contributions to this work and approved the final version to be published.

[参考文献]

- [1] MATSUNO K, ISHIHARA R, OHMORI M, et al. Time trends in the incidence of esophageal adenocarcinoma, gastric adenocarcinoma, and superficial esophagogastric junction adenocarcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(9): 784-791
- [2] REES J R, LAO-SIRIEIX P, WONG A, et al. Treatment for Barrett's oesophagus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3): CD004060
- [3] KOH J S, JOO M K, PARK J J, et al. Characteristics of proximal early gastric cancer differentiating distal early-gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0223284
- [4] CHU Y N, YU Y N, JING X, et al. Feasibility of endoscopic treatment and predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(35): 5344-5355
- [5] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(4): 393-422
- [6] LIU K, FENG F, CHEN X Z, et al. Comparison between gastric and esophageal classification system among adenocarcinomas of esophagogastric junction according to AJCC 8th edition: a retrospective observational study from two high-volume institutions in China [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(3): 506-517
- [7] GREALLY M, AGARWAL R, ILSON D H. Optimal management of gastroesophageal junction cancer [J]. *Cancer*, 2019, 125(12): 1990-2001
- [8] TAKADA K, YABUUCHI Y, YAMAMOTO Y, et al. Predicting the depth of superficial adenocarcinoma of the esophagogastric junction [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(2): 363-370
- [9] JIA P F, LI Y R, WANG L Y, et al. Radiomics in esophagogastric junction cancer: a scoping review of current status and advances [J]. *Eur J Radiol*, 2024, 177: 111577
- [10] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition) [J]. *Gastric Cancer*, 2023, 26(1): 1-25
- [11] ZHENG Y H, ZHAO E H. Recent advances in multidisciplinary therapy for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(31): 4299-4309
- [12] MATSUMOTO C, IWATSUKI M, MORINAGA T, et al. Long-term survival after multidisciplinary treatments for advanced esophagogastric junction cancer [J]. *Int Cancer Conf J*, 2021, 10(3): 207-211
- [13] LUMISH M A, WALCH H, MARON S B, et al. Clinical and molecular characteristics of early-onset vs. average-onset esophagogastric cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2024, 116(2): 299-308
- [14] SHIOTSUKI K, TAKIZAWA K, ONO H. Indications of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer: current status and future perspectives for further expansion [J]. *Digestion*, 2022, 103(1): 76-82
- [15] ONO H, YAO K, FUJISHIRO M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition) [J]. *Dig*

- Endosc, 2021, 33(1):4-20
- [16] KATO M, HAYASHI Y, UEMA R, et al. A machine learning model for predicting the lymph node metastasis of early gastric cancer not meeting the endoscopic curability criteria[J]. Gastric Cancer, 2024, 27(5):1069-1077
- [17] CHEN H, YU X, YANG R, et al. The long-term outcomes of surgery versus endoscopic treatment in patients with siewert type II TIMONO adenocarcinoma of the esophago-gastric junction[J]. Cancer Control, 2022, 29:1389405859
- [18] MAEKAWA A, UEDO N. Endoscopic submucosal dissection as a less invasive option for elderly patients with early gastric cancer with a relative indication for endoscopic resection[J]. Dig Endosc, 2022, 34(5):955-957
- [19] DUAN K, LI D, SHI D, et al. Risk factors and timing of additional surgery after noncurative ESD for early gastric cancer [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2022, 2022:3421078
- [20] 宋雪梅,沙林玉,倪永,等.内镜黏膜下剥离术治疗早期胃食管交界处癌与胃癌的比较研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(5):701-706
- SONG X M, SHA L Y, NI Y, et al. Comparative study of endoscopic submucosal dissection in the treatment of early gastroesophageal junction cancer and gastric cancer [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2021, 41(5):701-706
- [21] ZHANG Y, SHI F, FAN Y, et al. Comparison of prognostic outcomes between endoscopic submucosal dissection and surgical treatment for early gastric cancer: a retrospective cohort study [J]. BMC Gastroenterol, 2024, 24(1):98
- [22] GONG E J, KIM D H, AHN J Y, et al. Comparison of long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection and surgery for esophagogastric junction adenocarcinoma [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(Suppl 1):84-91
- [23] HAJIBANDEH S, HAJIBANDEH S, GHASSEMI N, et al. Meta-analysis of long-term de novo acid reflux-related outcomes following sleeve gastrectomy: evidence against the need for routine postoperative endoscopic surveillance [J]. Curr Obes Rep, 2023, 12(3):395-405
- [24] 严海荣,严苏,李锐,等.早期胃癌内镜黏膜下剥离术后迟发性出血风险预测评分系统的研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(9):1348-1353
- YAN H R, YAN S, LI R, et al. A risk-scoring system for the prediction of delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2021, 41(9):1348-1353
- [25] XIA F, SUN Z, WU J H, et al. Intussusception after reconstruction following gastrectomy for gastric cancer [J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1):340

[收稿日期] 2025-03-17

(本文编辑:唐震)



欢迎关注本刊微博、微信公众号!