·指南解读·

第 7 版《日本胃癌治疗指南》内镜治疗部分内容介绍并重要临床问题解读

陈泓磊[1],乔雨晴[1],龚伟[2*]
1.中山大学附属第八医院　消化内镜中心, 广东　深圳　518033
2.南方医科大学深圳医院　消化内科, 广东　深圳　518000

【摘要】 《日本胃癌治疗指南》是日本乃至全球胃癌治疗领域的重要指导性文件,其临床意义重大。2025 年 3 月,日本胃癌学会发布了第 7 版《日本胃癌治疗指南》,内镜治疗部分较第 6 版更新了两个临床问题,并将长径≤3 cm、分化型癌为主、pT_{1b}、水平切缘阴性、垂直切缘阴性、无淋巴管侵犯、无静脉侵犯的情况由内镜根治度(endoscopic curability,eCura)B 移入 eCuraA,另外定义了新的eCuraB。本文将对该版指南的内镜治疗部分进行解读,并结合国内外实践进行简要总结。

【关键词】 胃癌;　日本;　指南解读;　内镜治疗

Analysis of the content of the endoscopic treatment section in the 7th edition of the *Japanese gastric cancer treatment guidelines* and interpretation of key clinical issues

Chen Honglei[1], *Qiao Yuqing*[1], *Gong Wei*[2*]
1.Gastrointestinal Endoscopy Center, the Eighth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518033, Guangdong, China
2.Department of Gastroenterology, Shenzheng Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518000, Guangdong, China
[*]Corresponding author: Gong Wei, E-mail: drgwei@foxmail.com

【Abstract】 The *Japanese gastric cancer treatment guidelines* is an important guiding document in the field of gastric cancer treatment not only in Japan but also globally, and it has significant clinical implications. In March 2025, the Japanese Gastric Cancer Association released the 7th edition of the *Japanese gastric cancer treatment guidelines*. In the endoscopic treatment section, two clinical questions have been updated compared to the 6th edition. And the situation where the long diameter is ≤3 cm, mainly differentiated carcinoma, pT_{1b}, negative horizontal margin, negative vertical margin, no lymphatic invasion, no venous invasion has been moved from endoscopic curability (eCura) B to eCuraA. In addition, a new eCuraB has been defined. This article will provide an interpretation of the endoscopic treatment section in this edition of the guidelines and briefly summarize it in combination with domestic and international practices.

【Key words】 Gastric cancer;　Japan;　Interpretation of guidelines;　Endoscopic treatment

我国是胃癌大国, 相关监测数据显示,2022 年我国胃癌新发 35.87 万例, 死亡 26.04 万例,分别占全部恶性肿瘤的 7.43%和 10.11%[1]。近年来我国胃癌患者的 5 年生存率虽有所提高, 但仍处于较低水平, 对胃癌患者进行规范治疗有助于改善其生存预后。《日本胃癌治疗指南》是日本乃至全球胃癌治疗领域的重要临床诊疗指南, 对我国具有重要的借鉴意义。2025 年 3 月,日本胃癌学会发表了第 7 版《日本胃癌治疗指南》[2](以下简称指南),延续了第 5 版以来由治疗方法和临床问题(clinical question,CQ)两部分组成的结构。在内镜治疗方面,将长径≤3 cm、分化型癌为主、pT_{1b}、水平切缘阴性(horizontal margin 0,HM0)、垂直切缘阴性(vertical margin 0,VM0)、无淋巴管侵犯(lymphatic invasion 0,Ly0)、无静脉侵犯(venous invasion 0,V0)的情况由内镜根治度(endoscopic curability,

[*] 通信作者:龚伟, E-mail: drgwei@foxmail.com

eCura)B 移入 eCuraA,另外定义了新的 eCuraB。内镜相关 CQ 与第 6 版相同, 两个问题分别是老年患者及抗血栓药物使用者的内镜治疗。对于这种从之前版本延续下来并制定的 CQ, 指南检索了从 2019 年9 月至 2024 年 1 月的英语及日语文献,并根据最新证据更新诊疗建议。依据推荐分级的评价、制定与评估(grading of recommendations assessment, development and evaluation,GRADE)证据分级将 CQ 的证据强度划分为 A、B、C、D(A:高级别证据;B:中等程度的依据;C:有限的临床依据;D:几乎无法确信)。在确定推荐程度时,由与各个 CQ 相关领域的指南制定委员会成员进行投票,通过赞同率与不赞同率来达成共识意见。本文主要针对内镜治疗部分及相关 CQ 进行梳理和解读。

1 内镜治疗部分内容介绍

1.1 内镜切除的方式

1.1.1 内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection,EMR)

将胃黏膜病变抬起,套上钢丝圈,以高频电流烧灼切除病灶。

1.1.2 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)

使用高频黏膜切开刀切开病灶周围的黏膜,在黏膜下层剥离并切除病灶[3]。

1.2 内镜切除标本的处理

1.2.1 标本处理

切除的标本按照第 15 版《胃癌处理规约》[4]建议的规则来处理。

(1)切除后,标记清楚近端及远端,迅速伸展固定标本以保持其在胃镜下的大小,10%中性缓冲福尔马林液固定。

(2)标本画图、拍照。

(3)观察记载标本大小(长径、短径)、肿瘤大小(长径及与其垂直的短径)、大体类型。

(4)剖切,从可以评价肿瘤水平断端最近的部分切入, 与此切线平行每 2~3 mm 间隔进行全切制片。

1.2.2 分化型癌与未分化型癌

内镜下活检以及内镜切除后的组织标本均需区分分化型癌与未分化型癌。在第 15 版《胃癌处理规约》的组织学分类中,将恶性上皮性肿瘤普通型中的乳头状腺癌(pap)、高分化管状腺癌(tub1)、中分化管状腺癌(tub2)归为分化型癌,将实体型为主的低分化腺癌(por1)、非实体型为主的低分化腺癌(por2)、印戒细胞癌(sig)归为未分化型癌。另外,对于黏膜下层(submucosa,SM)浸润区域具有黏蛋白的病例, 无论其源自分化型癌还是未分化型癌,目前均参照未分化型癌进行处理。

1.2.3 组织学优势与溃疡评估

当分化型癌与未分化型癌混合存在时, 应根据占优势的组织学表现进行分类。若存在多种组织学类型混合的情况, 则应按照数量上占优势的组织学类型依次进行描述(例如 tub1>pap>por 等)。对于溃疡(ulcer,UL)的判定,若存在组织学上的溃疡,则判定为 UL1。然而,UL 的判定在病理上有时也很困难, 术前活检瘢痕有时会被误判为溃疡瘢痕。因此,应由主治医生根据内镜、X 线等影像检查结果以及术前是否进行过活检等临床情况,综合考虑治疗策略。一般来说,活检瘢痕可被视为局限于黏膜肌层下方的小范围纤维化组织。当无法区分活检瘢痕与溃疡瘢痕时, 应判定为 UL1。

1.3 内镜切除的适应证

第 7 版指南将预计淋巴结转移风险小于 1%的病变定义为绝对适应证, 对此类病变进行内镜治疗与外科手术等效。将预计淋巴结转移风险小于 1%,但对长期预后证据不足的病变定义为扩大适应证。此外,以外科手术为标准治疗的病变中,也有内镜切除有可能实现治愈的, 由于合并症或脏器功能不佳难以选择外科手术时, 这种病变为相对适应证。

1.3.1 适用原则

淋巴结转移风险极低, 根据肿瘤大小和部位评估可一次性完整切除的肿瘤。

1.3.2 绝对适应证

(1)EMR、ESD 适应证:病变长径≤2 cm,肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a}),分化型,UL0。

(2)ESD 适应证:①病变长径>2 cm,肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a}),分化型,UL0;②病变长径≤3 cm,肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a}),分化型癌,UL1;③病变长径≤2 cm, 肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a}),未分化型,UL0。

1.3.3 扩大适应证

具有绝对适应证, 初次治疗实施 ESD 或

EMR,组织学类型为分化型癌,eCura 为 C-1,之后出现肉眼可见的黏膜内癌(cT_{1a})的局部复发病变。

1.3.4　相对适应证

上述适应证以外的病变的标准治疗是外科胃切除术。但是,对于因年龄或合并症等难以选择外科胃切除术的早期胃癌,在评估淋巴结转移率后,也可以作为内镜切除的相对适应证。在这种情况下,应明确告知患者标准治疗是外科胃切除术,并且存在淋巴结转移的风险等,只有在患者理解并同意的情况下才实施内镜切除。

1.4　内镜切除的根治度

EMR 和 ESD 的根治度由两个因素决定:原发肿瘤切除的彻底性和淋巴结转移的可能性。

1.4.1　内镜根治度 A

肿瘤整块切除且符合下列情况判定为 eCuraA。①在 UL0 的情况下,肿瘤长径不计,分化型癌为主,pT_{1a},HM0,VM0,Ly0,V0。②在 UL0 的情况下,肿瘤长径≤2 cm,未分化型癌为主,pT_{1a},HM0,VM0,Ly0,V0。③在 UL1 的情况下,肿瘤长径≤3 cm,分化型癌为主,pT_{1a},HM0,VM0,Ly0,V0。④根据前瞻性队列研究的长期结果,以下情况也可视为 eCuraA:肿瘤长径≤3 cm,分化型癌为主,pT_{1b}(SM1,黏膜肌层以下 500 μm 以内),HM0,VM0,Ly0,V0。

但是当①中未分化成分长径>2 cm,或者当④中黏膜下层浸润区域存在未分化成分时,则判定为 eCuraC-2。

1.4.2　内镜根治度 B

对扩大适应证进行 ESD 的结果,满足上述 eCuraA 标准的③或④时(局部复发癌和初次 ESD 标本内癌的长径合计在 3 cm 以内),判定为 eCuraB。

1.4.3　内镜根治度 C

不符合上述 eCuraA、B 的情况判定为 eCuraC。

(1)eCuraC-1:分化型癌分块切除,或整块切除后水平切缘阳性,但符合 eCuraA、B 的其他条件。

(2)eCuraC-2:上述 eCuraA、B、C-1 均不符合。

1.5　EMR/ESD 后的治疗策略

根据切除后的病理诊断进行根治度的判定,决定之后的策略(图 1)。

1.5.1　内镜根治度 A/B

eCuraA 建议每年进行 1 次内镜检查以随访观察。eCuraB 建议每年进行 1~2 次的内镜检查,还需要进行腹部超声或计算机断层扫描(computed tomography,CT)检查以评估有无转移。eCuraA/B 都要检查幽门螺杆菌,阳性者建议除菌。除菌后,异时性胃癌的风险长期持续存在,因此需要定期随访。

1.5.2　内镜根治度 C-1

由于发生淋巴结转移的风险较低,在这种情况下,根据医院政策,在向患者充分说明并征得同意后,可选择以下方案:再次 ESD,追加外科手术,密切随访(等待初次 ESD 的烧灼效果)以及使用激光或氩离子凝固等进行烧灼治疗。但是,在①分化型、pT_{1a}、UL1、3 cm 以下,以及②分化型、pT_{1b}(SM1)、3 cm 以下的情况下,应再次行内镜检查,确认残留癌大小,如果残留癌和 ESD 标本内的癌合计长径超过 3 cm,原则上应追加外科手术。另外,在 SM 浸润区域出现分块切除或水平切缘阳性的情况下,病理诊断本身也变得不确定,所以要追加外科手术。

1.5.3　内镜根治度 C-2

原则上应追加外科手术。因年龄、合并症等不选择外科手术时,应评估淋巴结转移(表 1、表 2)以及局部复发和远处转移的风险,并向患者充分解释;同时说明,一旦肿瘤复发通常无法治愈,预后很差。

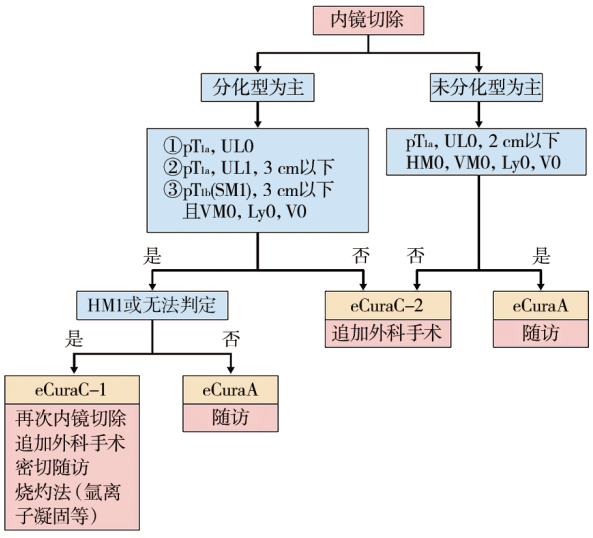

图 1　内镜切除术后的治疗策略流程图

注:UL,溃疡;HM,水平切缘;VM,垂直切缘;Ly,淋巴管侵犯;V,静脉侵犯;SM,黏膜下层;eCura,内镜根治度。

2　内镜治疗更新部分解读

第 7 版指南在内镜切除的方式、标本处理、适

表 1 外科切除病例中早期胃癌的淋巴结转移情况(国立癌症研究中心中央医院,癌研有明医院)[2]

脉管浸润	浸润深度	溃疡	肿瘤特征	淋巴结转移率	95%*CI*
Ly0, V0	M	UL0	分化型		
			肿瘤长径≤2 cm	0(0/437)	0~0.7%
			肿瘤长径>2 cm	0(0/493)	0~0.6%
			未分化型		
			肿瘤长径≤2 cm	0(0/310)	0~0.96%
			肿瘤长径>2 cm	2.8%(6/214)	1.0%~6.0%
		UL1	分化型		
			肿瘤长径≤3 cm	0(0/488)	0~0.6%
			肿瘤长径>3 cm	3.0%(7/230)	1.2%~6.2%
			未分化型		
			肿瘤长径≤2 cm	2.9%(8/271)	1.2%~5.7%
			肿瘤长径>2 cm	5.9%(44/743)	4.3%~7.9%
	SM1	—	分化型		
			肿瘤长径≤3 cm	0(0/145)	0~2.6%
			肿瘤长径>3 cm	2.6%(2/78)	0.3%~9.0%
			未分化型		
			任意长径	10.6%(9/85)	5.0%~19.2%

注:绿色为内镜下黏膜切除术/内镜黏膜下剥离术绝对适应证,黄色为内镜黏膜下剥离术绝对适应证,红色为内镜黏膜下剥离术相对适应证。M,黏膜;SM,黏膜下层;UL,溃疡;Ly,淋巴管侵犯;V,静脉侵犯。

表 2 内镜黏膜下剥离术后追加外科手术病例的淋巴结转移情况[5]

总分(分)	例数(*n*=1101)	淋巴结转移(*n*=94)	淋巴结转移率(%)
0	62	1	1.6
1	341	9	2.6
2	185	9	4.9
3	148	11	7.4
4	132	11	8.3
5	141	28	19.9
6	77	21	27.3
7	15	4	26.7

注:肿瘤长径超过 3 cm、垂直切缘阳性、有静脉侵犯、浸润 SM2 以上的情况各 1 分,有淋巴管侵犯的情况 3 分,相加得出总分。

应证、术后治疗及随访策略方面,沿用了第 6 版的意见,没有更改。但是在 eCura 评估方面,将长径≤3 cm、分化型癌为主、pT_{1b}、HM0、VM0、Ly0、V0 的情况由 eCuraB 移入 eCuraA,并定义了新的 eCuraB。eCuraB 与 eCuraA 的差异在于 eCuraA 建议每年进行 1 次内镜检查以随访观察,eCuraB 建议每年进行 1~2 次的内镜检查,还需要进行腹部超声或 CT 检查以评估有无转移。

作出修改的依据主要来源于一项前瞻性队列研究的长期结果,该研究分析了接受内镜切除的 9054 例患者(共 10 021 个早期胃癌病灶)的长期预后情况,主要终点为 5 年总生存率[6]。该研究将病理治愈(整块切除、切缘阴性、无脉管侵犯)的病变分为以下几类:分化型、pT_{1a}、UL 阴性、≤2 cm(A1 类);分化型、pT_{1a}、UL 阴性、>2 cm 或 UL 阳性、≤3 cm(A2 类);未分化型、pT_{1a}、UL 阴性、≤2 cm(A3 类);分化型、pT_{1b}(SM1)、≤3 cm(B 类)。或非治愈性切除(C 类)。在多因素分析中,将 A2、A3、B 类的风险比与 A1 类的风险比进行比较时,未观察到显著差异。由于 A1、A2、A3 类属于第 6 版指南中的 eCuraA,B 类属于 eCuraB,这在一定程度上提示第 6 版指南中的 eCuraA 和 eCuraB 在生存风险方面具有相似性。

3 重要临床问题解读

3.1 CQ10-3:在决定内镜切除的适应证时,是否要考虑年龄?

推荐意见:对于老年早期胃癌患者,尚无直接比较考虑年龄的 ESD 和不考虑年龄的 ESD 的研究,也没有比较随访和 ESD 的研究。在决定内镜切除的适应证时,无法明确推荐是否考虑年龄。[同意率 73.7%(14/19),证据强度 D]

一般来说,对于高龄患者,其身体功能有所下降,可能会发生严重并发症,现阶段尚不清楚考虑年龄因素的内镜切除对改善长期生存的效果。第 6 版指南对于高龄胃癌患者强推荐行内镜切除,但也提出需注意治疗相关的并发症发生风险,尤其是肺炎。第 7 版指南在此基础上提出适应证问题,但由于缺乏相关研究,无法给出推荐意见。

指南以“stomach neoplasms(胃肿瘤)”“older/aged(老年人/高龄者)”“endoscopic resection(内镜切除术)”为关键词,在 Cochrane Library 和 Medline 数据库中进行文献检索,共检索到 1154 篇文献,经过一次筛选后得到 26 篇,二次筛选后得到 22 篇文献,并进行了定性系统评价。

这些研究显示,接受内镜切除的高龄患者 5 年生存率为 74%~86%。虽然尚未有关于考虑年龄的治疗与不考虑年龄的治疗进行对比的报道,但一项针对 85 岁以上高龄胃癌患者的比较随访与内镜切除预后的报道显示,内镜切除组 3 年总生存率(82.2%比 50.5%,P<0.001)和疾病特异性生存率(100%比 80.1%,P=0.008)均较高[7]。然而,该报道的病例数较少,每组仅 46 例,并且无法充分排除选择偏倚、实施偏倚,因此在现阶段尚不清楚考虑年龄因素的内镜切除对改善长期生存的效果。此外,虽然有几份报道指出,Charlson 合并症指数、预后营养指数、重度肾功能障碍等因素与高龄患者内镜切除术后的预后相关,但由于均存在选择偏倚、实施偏倚以及混杂因素调整不充分等问题,证据水平较低,因此未被指南采用。

指南将 ESD 相关死亡、需输血的出血、需手术的穿孔或出血、住院时间延长以及需再次入院的情况定义为并发症。汇总上述 22 篇论文的数据后,围手术期死亡率为 0.1%(2/1969),输血率为 0.83%(28/3371),紧急手术率为 0.12%(5/4253)。

指南将术后出血、穿孔、肺炎和内镜切除部位狭窄的发生定义为不良事件。汇总上述 22 篇论文的数据后,术后出血率为 5.1%(219/4324),穿孔率为 2.3%(186/8060),肺炎发生率为 2.3%(100/4409),内镜切除部位狭窄发生率为 0.62%(13/2085)。虽然关于高龄患者不良事件增加的报道有限,但一项荟萃分析显示,80 岁以上高龄患者的穿孔风险显著增加(OR=1.50,95%CI 1.00~2.24),而 65 岁以上高龄患者的肺炎风险显著增加(OR=2.52,95%CI 1.72~3.70)[8]。

而关于护理需求事件的发生情况,尚无相关研究。

另外,仅检索到一项针对 80 岁以上接受 ESD 的高龄患者的单组横断面研究,该研究探讨了 ESD 对患者生活质量的影响,并报道治疗后患者体力状况恶化的比例为 4.7%(3/64)[9]。

基于上述情况,对于高龄胃癌患者,决定内镜切除术的适应证时是否应考虑年龄因素,目前尚无法给出明确结论。

我国一项回顾性研究显示,老年组(年龄≥65 岁,70 例)和非老年组(年龄<65 岁,80 例)胃 ESD 术后的整块切除率、病灶完整切除和治愈性切除率、病灶切除复发率、术中穿孔率、术后迟发性出血率、感染率、住院时间、手术时间、切除速度及术中出血量差异无统计学意义,且两组在术后 6 个月与术前 6 个月相比的生存质量测定量表评分均提高(P<0.05)[10]。但该研究中,老年组平均年龄为(71.32±8.31)岁,对高龄群体(≥80 岁)的参考价值有限,且缺乏长期随访数据。

在临床实践中,对高龄患者进行 ESD 前需要充分权衡获益与可能发生的并发症风险,向患者及其家属充分说明利弊并获得其同意。期待未来能开展更多关于高龄患者的高质量临床研究。

3.2 CQ17:对正在服用抗血栓药物的患者进行内镜切除时,与暂时停用抗血栓药物相比,是否推荐继续使用抗血栓药物?

推荐意见:对正在服用抗血栓药物的患者进行内镜切除时,相较于暂时停用抗血栓药物,尚无法就继续使用抗血栓药物的有效性给出明确推荐。[同意率 78.9%(15/19),证据强度 C]

胃 ESD 的主要并发症为术中穿孔和术后出血,服用抗血栓药物者较未服用者在 ESD 术后出血风险的增加令人担忧,但抗血栓药物种类繁多,常联合使用,不同患者的血栓风险不一,难以“一刀切”地决定是否停药。第 6 版指南对于正在接受抗血栓药物治疗的胃癌患者,强推荐行内镜切除,但需充分权衡利弊。第 7 版进一步提出了停药问题,但没有给出明确推荐,仅提出在联合使用多种抗血栓药物的情况下,需权衡风险与收益,尽可能采用单一药物(阿司匹林、西洛他唑或达比加群酯),并尽量避免使用肝素进行替代。在单一用药的情况下,若血栓栓塞症发生风险较高,建议继续使用抗血小板药物(阿司匹林或西洛他唑),并用达比

加群酯替换抗凝药物;若血栓风险较低,则建议停药后进行 ESD。

指南以“gastric cancer(胃癌)”“endoscopic resection(内镜切除)”“antithrombotic agents(抗血栓药物)”“bleeding(出血)”“thromboembolic event(血栓栓塞事件)”为关键词,通过 Cochrane Library 和 Medline 进行文献检索,共检索到 1010 篇文献,经过一次筛选后得到 49 篇,二次筛选后得到 34 篇文献,并进行了定性系统评价。

一项研究对早期胃癌诊断后未经治疗超过 6 个月的 71 例患者的预后进行了 10 年以上的评估,结果显示 5 年后的进展期癌转移率为 63%(95%*CI* 48%~78%)[11],因此,即使是服用抗血栓药物的患者,一旦诊断为早期胃癌,也需要考虑进行干预治疗。此外,由于内镜切除可以保留胃部,因此无需等待比较试验结果就可以推测,内镜切除的术后生活质量优于外科手术。

然而,目前尚无评估抗血栓药物持续使用与暂时停用对生存期影响的研究。此外,对于低剂量阿司匹林,无论是持续使用还是暂时停用,切缘阴性(R0)切除率均无显著差异(44/50 例比 47/50 例,*P*=0.315)[12]。因此,需要权衡持续使用抗血栓药物导致的出血性并发症的增加与停药导致的血栓栓塞症的发病风险,从而决定抗血栓药物的使用方式。

而一项针对 ESD 术后出血问题的荟萃分析表明,全部 ESD 病例的术后出血率为 5.1%(95%*CI* 4.5%~5.7%),服用抗血栓药物是术后出血的危险因素(*OR*=1.63,95%*CI* 1.30~2.03)[13]。

另有研究将服用抗血栓药物的患者分为持续用药组、肝素替代组以及停药组进行探讨,结果显示,三组的术后出血率分别为 9.3%(5/54)、10.8%(4/37)和 9.4%(26/276),各组术后出血率的差异无统计学意义[14]。

一项仅针对抗血小板药物服用者的研究显示,术后出血的危险因素为抗血小板药物的多药联用(*OR*=2.41,95%*CI* 1.01~5.76)以及切除直径超过 5.5 cm(*OR*=2.84,95%*CI* 1.04~7.73)[15]。另一项同样仅针对抗血小板药物服用者的研究指出,在仅服用阿司匹林的患者中,持续服用阿司匹林者的术后出血率为 10.7%(6/56),与停药者的 10.3%(4/39)几乎相同(*P*>0.99)[16]。在仅针对阿司匹林服用者的研究中,持续服用者的术后出血率为 3.6%(1/28),停药者为 4.8%(3/66),两者差异亦无统计学意义[17]。

一项针对 97 例抗凝药物服用者的研究显示,术后出血率在直接口服抗凝药(direct oral anticoagulant,DOAC)组为 20.8%(5/24),华法林组为 24.6%(18/73),两者差异无统计学意义[18]。但在 DOAC 组中,达比加群酯组的出血率为 0(0/12),显著低于利伐沙班组(45%,5/11)。在该研究中,肝素替代治疗(*OR*=10.7,95%*CI* 1.20~95.2)、利伐沙班(*OR*=6.00,95%*CI* 1.30~27.6)以及抗血栓药物的多药联用(*OR*=4.35,95%*CI* 1.33~14.3)均为术后出血的危险因素。另一项针对 728 例抗凝药物服用者的研究指出,术后出血率在达比加群酯组为 7.6%(7/92),非达比加群酯的 DOAC 组为 17.2%(29/169),华法林组为 17.6%(82/467),达比加群酯组的出血率较低[19]。该研究的多变量分析显示,在全部病例中,高龄(≥65 岁)(*OR*=2.96,95%*CI* 1.13~7.73)、男性(*OR*=2.12,95%*CI* 1.01~4.45)、抗血小板药物联用(*OR*=2.70,95%*CI* 1.74~4.21)以及大型病变(>2 cm)(*OR*=1.67,95%*CI* 1.08~2.59)均为术后出血的独立危险因素,而未进行肝素替代治疗且暂时停用抗凝药物(*OR*=0.32,95%*CI* 0.14~0.76)则为术后出血的独立保护因素。此外,在仅针对 DOAC 者的多变量分析中,达比加群酯(*OR*=0.40,95%*CI* 0.16~0.97)以及未进行肝素替代治疗且暂时停用抗凝药物(*OR*=0.40,95%*CI* 0.18~0.87)均为术后出血的独立保护因素。

还有一项研究汇总了来自 25 个机构的 10 320 例病例,采用评分系统将患者分为术后出血低风险(0~1 分)、中等风险(2 分)、高风险(3~4 分)和极高风险(5 分以上),具体评分标准为:服用华法林、DOAC 者各计 4 分,透析患者计 3 分,低剂量阿司匹林、P2Y12 受体拮抗剂服用者各计 2 分,西洛他唑服用者、多发病变、肿瘤大小超过 3 cm、胃下部病变各计 1 分,若暂时停用各种抗血栓药物则每项减 1 分[20]。其报道的各风险层级术后出血率分别为 2.8%、6.1%、11.4%和 29.7%。

此外,另一项研究指出,经内镜止血术治疗后,ESD 术后的再出血率为 11.2%(55/489),再出血的独立危险因素为华法林(*OR*=2.71,95%*CI* 1.26~5.84)和切除大小超过 4 cm(*OR*=1.99,95%*CI* 1.08~3.67)[21]。

还有 6 篇文献提及了血栓栓塞症的发生情

况。在服用抗血栓药物的患者中,有 1.1%(1/90)发生了脑梗死[22],1.3%(4/317)发生了血栓栓塞症(其中 2 例为脑梗死,1 例为短暂性脑缺血发作,1 例为心绞痛)[14],另一项研究则有 0.03%(3/10 320)发生了血栓栓塞症(其中 2 例为脑梗死,1 例为短暂性脑缺血发作)[23];在服用抗血小板药物的患者中,有 0.5%(1/215)发生了脑梗死[15],6.1%(4/66)发生了血栓栓塞症(其中 2 例为脑梗死,2 例为心肌梗死)[17];在服用抗凝药物的患者中,有 1.0%(1/97)发生了脑梗死[18]。所有这些病例均发生在停药之后。

此外,关于服用抗血栓药物的患者进行内镜切除手术时,持续服药与暂时停药相比是否会导致成本增加,目前尚未有相关研究。不过,有一项研究对比了消化内镜诊疗指南[24]发布前后的接受抗血栓治疗患者的住院时间,结果显示,指南发布前(原则上建议暂时停药,n=79)和发布后(根据具体情况允许持续用药,n=80)患者的住院时间分别为(9.7±2.0)d 和(9.6±3.7)d,未发现显著差异[25]。需要注意的是,这些研究仅对全身状况相对良好的服用抗血栓药物的患者进行了 ESD,因此存在选择偏倚。

2021 年英国胃肠病学会联合欧洲胃肠内镜学会发布的《抗血小板或抗凝治疗患者的内镜诊治指南》建议,对于拟行 ESD 的患者,在抗凝治疗调整方面,需在术前 5 d 停用华法林,其中高栓塞风险的患者使用低分子肝素桥接,术前 48 h 停用 DOAC;在抗血小板治疗调整方面,可继续使用阿司匹林,低栓塞风险的患者在术前 7 d 停用 P2Y12 受体拮抗剂,高栓塞风险的患者则需与心血管科联系以评估能否停药[26]。

总之,针对服用抗血栓药物行内镜切除的患者,各指南虽方案有别,但均聚焦于出血与血栓风险的平衡,强调个体化评估。未来亟需基于循证医学证据,探索精准风险分层,加强多学科协作,制定更科学统一的抗血栓药物管理策略,以保障治疗安全与效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 乔雨晴,撰写了初稿,参与文章内容的初步审阅和修改,进行文献的整理及文章格式的调整;陈泓磊、龚伟,负责文章的总体构思和框架设计,负责文章内容的最终审阅、修改与润色工作

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及图片进行处理

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会. 胃癌筛查与早诊早治方案(2024 年版)[J/CD]. 消化肿瘤杂志 (电子版), 2024, 16(4):414-415.

[2] 日本胃癌学会. 日本胃癌治療ガイドライン (第 7 版)[M]. 东京: 金原出版, 2025.

[3] 蔡钦波, 杨东杰. 早期胃癌微创治疗进展 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(4): 284-288.

[4] 胡祥, 张驰. 第 15 版日本《胃癌处理规约》拔萃[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(5): 520-528.

[5] 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.

[6] SUZUKI H, ONO H, HIRASAWA T, et al. Long-term Survival After Endoscopic Resection For Gastric Cancer: Real-world Evidence From a Multicenter Prospective Cohort [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21 (2): 307-318.e2.

[7] YAMADA S, DOHI O, HARUSATO A, et al. Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer in Patients Aged 85 Years Old or Older Is Associated with a Good Prognosis Compared to Conservative Treatment without Any Invasive Procedure [J]. Digestion, 2022, 103(5): 386-396.

[8] ZHAO J, SUN Z, LIANG J, et al. Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer in Elderly vs. Non-Elderly Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Front Oncol, 2022, 11: 718684.

[9] OTSUKA Y, AKAHOSHI K, YASUNAGA K, et al. Clinical outcomes of Clutch Cutter endoscopic submucosal dissection for older patients with early gastric cancer [J]. World J Gastrointest Oncol, 2017, 9 (10): 416-422.

[10] 袁磊, 沈磊, 付萍, 等. 内镜下黏膜剥离术治疗老年人胃早期肿瘤的风险性及安全性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(11): 1434-1437.

[11] TSUKUMA H. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study [J]. Gut, 2000, 47(5): 618-621.

[12] HORIKAWA Y, MIZUTAMARI H, MIMORI N, et al. Effect of Continued Administration of Low-dose Aspirin for Intraoperative Bleeding Control in Gastric Endoscopic

Submucosal Dissection [J]. Digestion, 2019, 100(2): 139-146.

[13] LIBÂNIO D, COSTA MN, PIMENTEL-NUNES P, et al. Risk factors for bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(4): 572-586.

[14] IGARASHI K, TAKIZAWA K, KAKUSHIMA N, et al. Should antithrombotic therapy be stopped in patients undergoing gastric endoscopic submucosal dissection? [J]. Surg Endosc, 2017, 31(4): 1746-1753.

[15] OH S, KIM SG, KIM J, et al. Continuous Use of Thienopyridine May Be as Safe as Low-Dose Aspirin in Endoscopic Resection of Gastric Tumors [J]. Gut Liver, 2018, 12(4): 393-401.

[16] HARADA H, SUEHIRO S, MURAKAMI D, et al. Feasibility of gastric endoscopic submucosal dissection with continuous low-dose aspirin for patients receiving dual antiplatelet therapy [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(4): 457-468.

[17] SANOMURA Y, OKA S, TANAKA S, et al. Continued use of low-dose aspirin does not increase the risk of bleeding during or after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2014, 17(3): 489-496.

[18] YOSHIO T, TOMIDA H, IWASAKI R, et al. Effect of direct oral anticoagulants on the risk of delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection [J]. Dig Endosc, 2017, 29(6): 686-694.

[19] TOMIDA H, YOSHIO T, IGARASHI K, et al. Influence of anticoagulants on the risk of delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: a multicenter retrospective study [J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 179-189.

[20] HATTA W, TSUJI Y, YOSHIO T, et al. Prediction model of bleeding after endoscopic submucosal dissection for earl gastric cancer: BEST-J score[J]. Gut, 2021, 70(3): 476-484.

[21] HASHIMOTO M, HATTA W, TSUJI Y, et al. Rebleeding in patients with delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer [J]. Dig Endosc, 2021, 33(7): 1120-1130.

[22] TAKEUCHI T, OTA K, HARADA S, et al. The postoperative bleeding rate and its risk factors in patients on antithrombotic therapy who undergo gastric endoscopic submucosal dissection[J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13: 136.

[23] SHIROMA S, HATTA W, TSUJI Y, et al. Timing of bleeding and thromboembolism associated with endoscopic submucosal dissection for gastric cancer in Japan[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(10): 2769-2777.

[24] FUJIMOTO K, FUJISHIRO M, KATO M, et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment [J]. Dig Endosc, 2014, 26(1): 1-14.

[25] TERASAKI K, DOHI O, NAITO Y, et al. Effects of Guidelines for Gastroenterological Endoscopy in Patients Undergoing Antithrombotic Treatment on Postoperative Bleeding after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: A Propensity Score-Matching Analysis[J]. Digestion, 2021, 102(2): 256-264.

[26] VEITCH AM, RADAELLI F, ALIKHAN R, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update[J]. Endoscopy, 2021, 53(9): 947-969.

收稿日期:2025-05-04