

· 临床研究 ·

同时性多发早期胃癌的相关危险因素和临床病理特征

朱旭东, 党旸旒, 孔子昊, 王 云, 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:**分析总结同时性多发早期胃癌(synchronous multiple early gastric cancer, SMEGC)的相关危险因素和临床病理特征,帮助临床医师提高SMEGC的检出率。**方法:**回顾性收集2014年6月—2018年12月于南京医科大学第一附属医院诊断并接受内镜下黏膜剥离术(endoscopic mucosal dissection, ESD)治疗的早期胃癌(early gastric cancer, EGC)或高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)患者数据,共517例纳入研究。**结果:**35例(6.8%)被诊断为SMEGC。发现男性($P=0.028$)、慢性萎缩性胃炎($P=0.024$)和中重度肠化生($P=0.048$)是SMEGC的独立危险因素。而且,SMEGC患者和单发肿瘤患者的生存率没有显著差异($P=0.976$)。此外,根据Moertel标准区别主、副病灶,主病灶和副病灶的大小呈显著正相关($r=0.779$, $P=0.001$)。主、副病灶内镜下大体分型的一致率为51%($P=0.02$)。**结论:**针对有慢性萎缩性胃炎或中重度肠化生的男性SMEGC高风险人群,内窥镜医师需要更加细致地检查,并对主、副病灶间的联系有充分认识,才能避免遗漏SMEGC病灶。

[关键词] 同时性多发早期胃癌;高级别上皮内瘤变;危险因素;临床病理特征

[中图分类号] R735.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)09-1319-06

doi:10.7655/NYDXBNS20200913

Risk factors and clinicopathologic characteristics of synchronous multiple early gastric neoplasms

ZHU Xudong, DANG Yini, KONG Zihao, WANG Yun, ZHANG Guoxin*

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

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate and summarize the risk factors and clinicopathological characteristics of synchronous multiple early gastric cancer (SMEGC) to help clinicians improve the detection rate of SMEGC. **Methods:** Medical records of patients with early gastric cancer (EGC) or high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) were retrospectively reviewed from June 2014 to December 2018. In total, 517 patients were included. **Results:** SMEGC was diagnosed in 35 patients (6.8%). Male ($P=0.028$), chronic atrophy gastritis ($P=0.024$), and moderate to severe intestinal metaplasia ($P=0.048$) were independent risk factors for the SMEGC. Also, there were no significant differences in survival rates between patients with SMEGC and patients with single neoplasm ($P=0.976$). Further, main or minor lesions were defined according to Moertel standard. Main and minor lesions showed significant positive correlation in size ($r=0.779$, $P=0.001$). Macroscopic types were identical in 51% ($P=0.02$) between main lesions and minor lesions. **Conclusion:** Therefore, the endoscopic physicians need a more meticulous endoscopic examination and find the possibility of SMEGC considering characteristics of main and minor lesions.

[Key words] synchronous multiple neoplasms; high grade intraepithelial neoplasia; risk factor; clinicopathologic characteristics

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(09): 1319-1324]

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)的定义是局限于黏膜或黏膜下层的胃癌,而无论是否存在区

域淋巴结转移^[1-2]。根据日本胃癌治疗指南的定义,WHO分类中的高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)也是EGC,并可能与侵袭性腺癌并存。25%的HGIN患者会在1年内进展为腺癌^[3]。随着内窥镜技术和术后病理技术的发

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81770561)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: guoxinz@njmu.edu.cn

展,现在经常会在胃的内镜检查中发现2个或2个以上EGC病灶。将这些在同一次内镜检查或1年内发现的EGC定义为同时性多发早期胃癌(synchronous multiple early gastric cancer, SMEGC)^[4]。据报道, SMEGC 占有胃癌病例的4%~15%^[5-7]。内镜黏膜下剥离术(endoscopic mucosal dissection, ESD)是一种安全有效治疗EGC的方法。ESD的优点是对患者损伤小的同时可以完整地剥离肿瘤^[8]。而且,符合ESD适应证的患者ESD术后预后与外科手术切除相当^[9]。但是,在内窥镜检查中容易遗漏某些癌性病变或癌前病变,从而导致这些病灶最终演化为进展期胃癌,延误了最佳治疗时机。因此阐明SMEGC和/或HGIN的临床风险因素和病理特征具有重要的临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾2014年6月—2018年12月在南京医科大学第一附属医院消化科接受ESD治疗并且在术后病理中证实为EGC和/或HGIN的517例患者资料。排除标准:①之前接受过内镜治疗或胃外科手术的患者;②随访期间接受胃切除术或其他相关治疗的患者;③随访期间失去联系的患者。该研究经医院伦理委员会的批准,所有患者知情同意。

SMGC根据Moertel的标准定义如下^[10]:①每个病灶都经病理组织学证实为恶性;②在显微镜下正常胃壁组织清楚地将所有病灶分开;③各病灶并非转移或直接浸润导致。此外,根据Moertel的标准定义了胃癌的主病灶和副病灶:①如果2个或多个病灶具有相同的浸润深度,则将直径最大的病灶作为主病灶,将其他病灶视为副病灶;②如果2个或多个病灶的浸润深度不同,则将浸润深度最大的1个视为主病灶,将其他病灶视为副病灶。当病灶超过2个时,第2主病灶被定义为副病灶^[10]。

1.2 方法

回顾性分析了患者的临床病理特征,包括年龄、性别、胃肠道疾病的个人和家族史、肿瘤位置、肿瘤大小、内镜分型、组织学类型、浸润深度、脉管浸润。依据悉尼分类,如果取自胃窦和胃体的活检标本组织学检查发现肠化生或轻度及以上的胃黏膜萎缩,则认为存在肠化生和慢性萎缩性胃炎。

在本研究中,病变的空间位置、内镜分型和浸润深度均根据日本胃癌协会的标准进行了分类^[11]。解剖学上将胃在垂直方位上分为上1/3(UT)、中1/3

(MT)和下1/3(LT)。胃的水平方位上分为4个部分:前壁(AW)、小弯侧(LC)、后壁(PW)和大弯侧(GC)。肿瘤的内镜分型分为以下3种类型:隆起型(I、II a和II a+II b)、平坦型(II b)和凹陷型(II c、II c+III和III)。组织学类型分为分化型和未分化型。

1.3 统计学方法

使用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。分类变量表示为绝对数或百分比,而连续变量表示为均值±标准差($\bar{x} \pm s$)。在单一变量分析中,使用Pearson χ^2 或Fisher精确检验对分类数据进行分析。通过Logistic回归进行多元分析。主、副病灶大小之间的相关性分析采用Pearson直线相关分析,主、副病灶属性之间的相关性分析采用列联相关分析方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般信息

本研究共纳入517例患者,计552处病变,如按照每位患者恶性程度最高的病理结果统计,有345例EGC和172例HGIN。35例(6.8%)为同时多发性病变,其中32例在ESD术前内镜检查中发现,另有3例为术中发现多处病变,术后送检病理确诊为多发性病变。患者以男性为主(77.2%),平均年龄为(66.00±9.27)岁。有吸烟史和饮酒史的患者分别为201例(38.88%)和130例(25.15%)。283例(54.74%)确诊为慢性萎缩性胃炎,427例(82.59%)确诊为中重度肠化生。72例(13.93%)患有消化性溃疡,37例(7.16%)患有胃息肉,有家族消化道癌症史90例(17.41%)。

2.2 胃同时多发性病变的风险因素

经比较,多发组中男性居多,存在萎缩性胃炎和中重度肠化生的比例也明显高于单发组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而两组之间年龄、吸烟史、饮酒史、消化道肿瘤家族史及其他消化道疾病史差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表1)。

单因素分析表明,性别、是否有慢性萎缩性胃炎和中重度肠上皮化生与SMEGC的发生有关。这些变量的多因素分析显示,男性(OR=5.394, $P=0.028$)、慢性萎缩性胃炎(OR=2.974, $P=0.024$)和中重度肠上皮化生(OR=7.633, $P=0.048$)是SMEGC发生的独立风险因素(表2)。

2.3 病灶特征和主、副病灶的比较和联系

在研究中没有发现具有3个或以上病灶的患者。多发组病变的病理类型上与单发组有显著区

表1 患者一般信息

Table 1 Baseline characteristics of patients [n(%)]

| 临床特征 | 单发组(n=482) | 多发组(n=35) | P值 |
|----------|------------|-----------|-------|
| 年龄 | | | |
| <65岁 | 239(49.6) | 15(42.8) | 0.487 |
| ≥65岁 | 243(50.4) | 20(57.2) | |
| 性别 | | | |
| 男 | 366(75.9) | 33(94.3) | 0.011 |
| 女 | 116(24.1) | 2(5.7) | |
| 吸烟史 | | | |
| 无 | 297(61.6) | 19(54.3) | 0.473 |
| 有 | 185(38.4) | 16(45.7) | |
| 饮酒史 | | | |
| 无 | 362(75.1) | 25(71.4) | 0.687 |
| 有 | 120(24.9) | 10(28.6) | |
| 慢性萎缩性胃炎 | | | |
| 是 | 257(53.3) | 26(74.3) | 0.016 |
| 否 | 225(46.7) | 9(25.7) | |
| 中重度肠化生 | | | |
| 是 | 393(81.5) | 34(97.1) | 0.018 |
| 否 | 89(18.5) | 1(2.9) | |
| 消化性溃疡 | | | |
| 是 | 68(14.1) | 4(11.4) | 0.658 |
| 否 | 414(85.9) | 31(88.6) | |
| 胃息肉 | | | |
| 是 | 34(7.1) | 3(8.6) | 0.731 |
| 否 | 448(92.9) | 32(91.4) | |
| 消化道肿瘤家族史 | | | |
| 是 | 84(17.4) | 6(17.1) | 0.966 |
| 否 | 398(82.6) | 29(82.9) | |

别($P=0.031$),多发组中HGIN要多于单发组。两组病灶位置、内镜分型、组织学类型、浸润浓度和脉管浸润之间的差异则无统计学意义(均 $P >$

0.05,表3)。

本研究显示,多发组的主病灶和副病灶的平均大小分别为(17.5±8.1)mm和(10.8±6.7)mm。主病灶和副病灶的大小呈正相关(列联相关系数 $r=0.779, P=0.001$,图1)。比较主、副病灶的其他特征发现,多发组的主病灶多位于低位胃体和高位胃体,分别占45.7%和40.0%,而副病灶主要位于低位胃体,占57.1%。当主病灶位于高位胃体时,64.3%的副病灶位于低位胃体;当主病灶位于中位胃体时,80%的副病灶位于低位胃体。在水平位置上主病灶多位于后壁(37.1%),副病灶多位于小弯侧(42.8%)。总体上,无论是垂直位置还是水平位置,主病灶和副病灶的位置之间并没有显著的相关性($P=0.450, P=0.851$)。进一步探讨主、副病灶位置的相关性,即合并低位胃体以外的病灶位置,相关性无统计学意义($P=0.182$,列联相关系数 $r=-0.248$)。

就内镜分型而言,当主病灶为隆起型时,53.3%的副病灶也为隆起型。主病灶为平坦型时,58.3%的副病灶为平坦型。当主病灶为凹陷型时,62.5%的副病灶为平坦型。主病灶和副病灶内镜分型之间有显著相关性(列联相关系数 $r=0.49, P=0.02$)。值得注意的是,35例多发组中18例(51.4%)主、副病灶有相同的内镜分型。分析组织学类型和浸润深度,没有发现主病灶和副病灶之间的显著相关性(表4)。

2.4 预后

对所有患者进行了随访。总体中位随访时间为24个月,平均随访时间为(25.3±6.4)个月。随访的主要观察终点是胃癌的复发或异时性胃癌,次要观察终点是死亡。单发组中,13例患者在术后1年内的内镜检查中发现胃癌复发,5例术后1年后发现异时性胃癌,另有5例因非消化道疾病死亡。在多发组

表2 同时多发性病变的风险因素

Table 2 Risk factors for synchronous multiple neoplasms

| 因素 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|----------|-------|--------------|-------|-------|--------------|-------|
| | OR | 95%CI | P值 | OR | 95%CI | P值 |
| 年龄≥65岁 | 1.311 | 0.656~2.622 | 0.443 | — | — | — |
| 男性 | 5.230 | 1.236~22.127 | 0.025 | 5.394 | 1.204~24.160 | 0.028 |
| 吸烟 | 0.740 | 0.371~1.475 | 0.392 | — | — | — |
| 饮酒 | 0.829 | 0.387~1.775 | 0.629 | — | — | — |
| 慢性萎缩性胃炎 | 3.159 | 1.578~6.324 | 0.019 | 2.974 | 1.450~6.100 | 0.024 |
| 中重度肠化生 | 7.700 | 1.040~56.999 | 0.046 | 7.633 | 1.020~57.220 | 0.048 |
| 消化性溃疡 | 0.786 | 0.269~2.296 | 0.659 | — | — | — |
| 胃息肉 | 1.235 | 0.360~4.242 | 0.737 | — | — | — |
| 消化道肿瘤家族史 | 0.980 | 0.395~2.435 | 0.966 | — | — | — |

表3 病灶特征

| Table 3 Characteristics of lesions | | | |
|------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| 特征 | 单发组 | 多发组 | P值 |
| 病灶数 | 482 | 70 | — |
| 位置[n(%)] | | | 0.767 |
| UT | 187(38.8) | 24(34.3) | |
| MT | 63(13.1) | 10(14.3) | |
| LT | 232(48.1) | 36(51.4) | |
| 内镜分型[n(%)] | | | 0.400 |
| 隆起型 | 198(41.1) | 25(35.7) | |
| 平坦型 | 140(29.0) | 26(37.1) | |
| 凹陷型 | 144(29.9) | 19(27.1) | |
| 病理类型[n(%)] | | | 0.031 |
| EGC | 322(66.8) | 37(52.9) | |
| HGIN | 160(33.2) | 33(47.1) | |
| 组织学类型[n(%)] | | | 0.478 |
| 分化 | 463(96.1) | 69(98.6) | |
| 未分化 | 19(3.9) | 1(1.4) | |
| 浸润深度[n(%)] | | | 0.316 |
| M | 424(88.0) | 65(92.9) | |
| SM | 58(12.0) | 5(7.1) | |
| 脉管浸润[n(%)] | | | — |
| 否 | 479(99.4) | 70(100.0) | |
| 是 | 3(0.6) | 0 | |

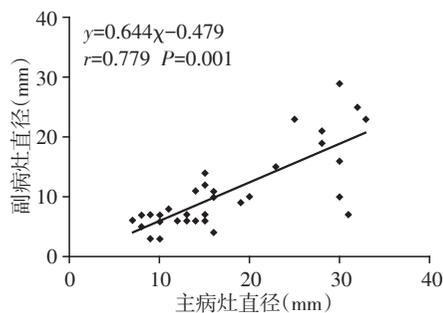


图1 SMEGC患者主、副病灶大小相关性分析

Figure 1 Correlation analysis of tumor size of main and minor lesions in SMEGC patients

中,仅1例死于不明原因的上消化道出血。通过生存曲线分析发现,单发组和多发组的存活率分别为95.2%和97.1%,两组的预后无显著差异($P=0.976$,图2)。

3 讨论

本研究中,SMEGC的发病率为6.8%。前期报道中,内镜治疗中发现SMEGC的发病率约为4.8%~19.2%^[12-16],这与本研究结果基本一致。在以往研究中,SMEGC多好发于老年男性^[17-19]。本研究中,男性的确更容易罹患SMEGC($OR=5.394$),多发组和单发

组患者的平均年龄分别为(66.43±7.94)岁和(65.72±9.37)岁,虽然多发组的平均年龄要大于单发组,但两组间差异无统计学意义。本研究发现慢性萎缩性胃炎和中重度肠化生也是SMEGC发生的独立风险因素,这一发现与先前的一些研究一致^[16,19-20]。因此,对合并有慢性萎缩性胃炎和/或中重度肠化生的男性进行内镜检查时,应警惕多发病灶的出现。

有研究认为吸烟和饮酒可能增加了胃同时多发性病变的发病率,但另一些研究则认为吸烟和饮酒与同时多发性病变的相关性仍存在争议^[21-22]。本研究中两组在吸烟和饮酒习惯上并未发现显著差异,这可能是由于多发组的样本量较小,且未严格遵循Brinkman标准进行评估。

本研究表明,多发组和单发组在病变部位、内镜分型、组织学类型、浸润深度、脉管浸润上没有明显差异。然而两组的病理类型明显不同。研究发现单发组病灶的主要病理类型是EGC,而多发组中EGC和HGIN的例数几乎相同。这项结果与以往研究有所出入^[5,23]。本文推测,可能是由于多发组患者的肠化生和慢性萎缩性胃炎的发病率显著高于单发组,导致其临床症状较单发组明显,从而促使其就诊行内镜检查,导致了检出率的升高。本研究中由于单发组和多发组的组织学类型、浸润深度、脉管浸润等影响预后的指标无统计学差异,所以在中位期为2年的随访时间中,单发组和多发组的生存率没有显著差异。这说明ESD对于SMEGC的治疗是安全有效的,与先前的研究一致^[24]。

为了进一步减少同时多发性病变的漏诊率,还研究了SMEGC主、副病灶的临床病理学特征。在本研究中,主病灶直径越大,副病灶也越大,两者之间有很强的正相关(列联相关系数 $r=0.779$, $P=0.001$)。在肿瘤空间分布方面,有12例(34%)主、副病灶位于同一垂直位置,有6例(17%)主、副病灶位于同一水平位置,而主、副病灶相关性分析显示,主病灶和副病灶在空间分布一致性方面没有相关性。即使进一步的合并分析,也未能发现主、副病灶空间分布上的相关性。从术后病理结果上看,主、副病灶的浸润深度、组织学类型的一致性分别为:30/35(85.7%)和20/35(57.1%)。以上所有结果均支持“区域癌变”假说^[25]。该假设认为,在胃癌发生早期,整个胃黏膜都具有相同的致癌背景,每个部分都有可能发展成癌症,最终癌症在2个或以上的不同位点同时发展。这一假说可以解释此项研究中主、副病灶在空间位置上无明显相关性,而浸

表4 SMEGC患者主、副病灶关联性分析

Table 4 Correlation analysis of characteristics between main and minor lesions of SMEGC patients [n(%)]

| 垂直位置 | 主病灶 | 副病灶 | | | P值 |
|------|-----------|----------|---------|----------|-------|
| | | UT | MT | LT | |
| UT | 14(40.0) | 4(28.6) | 1(7.1) | 9(64.3) | 0.450 |
| MT | 5(14.3) | 0(0) | 1(20.0) | 4(80.0) | |
| LT | 16(45.7) | 6(37.4) | 3(18.8) | 7(43.8) | |
| 总计 | 35(100.0) | 10(28.6) | 5(14.3) | 20(57.1) | |

| 水平位置 | 主病灶 | 副病灶 | | | | P值 |
|------|-----------|---------|---------|---------|----------|-------|
| | | 前壁 | 大弯侧 | 后壁 | 小弯侧 | |
| 前壁 | 7(20.0) | 1(14.4) | 0 | 3(42.8) | 3(42.8) | 0.851 |
| 大弯侧 | 7(20.0) | 1(14.3) | 1(14.3) | 1(14.3) | 4(57.1) | |
| 后壁 | 13(37.1) | 4(30.8) | 1(7.7) | 2(15.4) | 6(46.1) | |
| 小弯侧 | 8(22.9) | 2(25.0) | 2(25.0) | 2(25.0) | 2(25.0) | |
| 总计 | 35(100.0) | 8(22.9) | 4(11.4) | 8(22.9) | 15(42.8) | |

| 内镜分型 | 主病灶 | 副病灶 | | | P值 |
|------|-----------|----------|----------|----------|-------|
| | | 隆起型 | 平坦型 | 凹陷型 | |
| 隆起型 | 15(42.9) | 8(53.3) | 2(13.3) | 5(33.3) | 0.020 |
| 平坦型 | 12(34.3) | 2(16.7) | 7(58.3) | 3(25.0) | |
| 凹陷型 | 8(22.8) | 0(0) | 5(62.5) | 3(37.5) | |
| 总计 | 35(100.0) | 10(28.6) | 14(40.0) | 11(31.4) | |

| 组织学类型 | 主病灶 | 副病灶 | | | P值 |
|-------|-----------|---------|----------|------|-------|
| | | HGIN | 分化 | 未分化 | |
| HGIN | 14(20.0) | 9(64.3) | 5(35.7) | 0(0) | 0.231 |
| 分化 | 20(57.1) | 8(40.0) | 12(60.0) | 0(0) | |
| 未分化 | 1(2.9) | 0(0) | 1 | 0(0) | |
| 总计 | 35(100.0) | 35(100) | 0(0) | | |

| 浸润深度 | 主病灶 | 副病灶 | | P值 |
|------|-----------|----------|--------|-------|
| | | M | SM | |
| M | 31(88.6) | 30(96.8) | 1(3.2) | 0.715 |
| SM | 4(11.4) | 4(100.0) | 0(0) | |
| 总计 | 35(100.0) | 34(97.1) | 1(2.9) | |

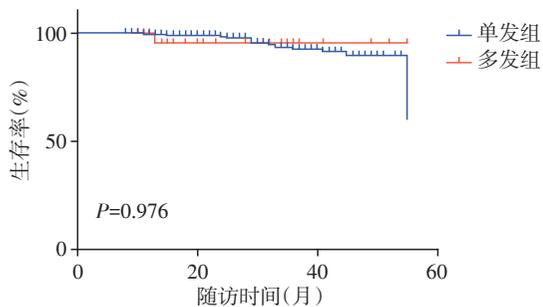


图2 单发和多发ECG患者的生存曲线

Figure 2 Survival curve for the patients with synchronous multiple neoplasias and single neoplasia

润深度和组织学类型上又保持一定的关联。

在内镜分型方面,超过一半的SMEGC(51%)病灶有相同的内镜分型,进一步的相关性分析显示,

主、副病灶的内镜分型具有相关性,这一结果具有统计学意义($r=0.49, P=0.02$)。这个结果与以前的发现一致^[23]。本研究显示,当主病灶为平坦型和凹陷型时,副病灶多以平坦型为主,这就使得其在内镜检查中很容易被漏诊。先前研究表明,即使经验丰富的内镜医生,同时多发性病变的漏诊率也高达14.7%^[16],本研究中,也有3例是通过ESD术后的病理检查才被检出。因此,掌握主病灶和副病灶的内镜分型和微观病理方面的相对关系和客观规律对于发现SMEGC有重要意义。

总之,本研究表明,男性合并慢性萎缩性胃炎和中重度肠化生是SMEGC发生的独立风险因素,并且SMEGC主、副病灶的大小、内镜分型之间有着显著的相关性。这些发现将有助于内镜医师发现SMEGC。

[参考文献]

- [1] KAJITANI T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification[J]. Jpn J Surg, 1981, 11(2):127-139
- [2] SANO T, KOBORI O, MUTO T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour [J]. Br J Surg, 1992, 79(3):241-244
- [3] ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE, EVANS J A, CHANDRASEKHARA V, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach [J]. Gastrointest Endosc, 2015, 82(1):1-8
- [4] LEE H J, LEE Y J, LEE J Y, et al. Characteristics of synchronous and metachronous multiple gastric tumors after endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplasm[J]. Clin Endosc, 2018, 51(3):266-273
- [5] ISOBE T, HASHIMOTO K, KIZAKI J, et al. Characteristics and prognosis of synchronous multiple early gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(41):7154-7159
- [6] KATO M, NISHIDA T, YAMAMOTO K, et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group[J]. Gut, 2013, 62(10):1425-1432
- [7] KIM J H, JEONG S H, YEO J, et al. Clinicopathologic similarities of the main and minor lesions of synchronous multiple early gastric cancer[J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(6):873-878
- [8] ODA I, GOTODA T, HAMANAKA H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: Technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series[J]. Dig Endosc, 2005, 17(1):54-58
- [9] KIM Y I, KIM Y W, CHOI I J, et al. Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers[J]. Endoscopy, 2015, 47(4):293-301
- [10] MOERTEL C G, BARGEN J A, SOULE E H. Multiple gastric cancers; review of the literature and study of 42 cases [J]. Gastroenterology, 1957, 32(6):1095-1103
- [11] JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2):101-112
- [12] NAKAJIMA T, ODA I, GOTODA T, et al. Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective is annual endoscopic surveillance? [J]. Gastric Cancer, 2006, 9(2):93-98
- [13] UEMURA N, MUKAI T, OKAMOTO S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997, 6(8):639-642
- [14] ARIMA N, ADACHI K, KATSUBE T, et al. Predictive factors for metachronous recurrence of early gastric cancer after endoscopic treatment [J]. J Clin Gastroenterol, 1999, 29(1):44-47
- [15] NASU J, DOI T, ENDO H, et al. Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection[J]. Endoscopy, 2005, 37(10):990-993
- [16] LEE I S, PARK Y S, KIM K C, et al. Multiple synchronous early gastric cancers: high-risk group and proper management[J]. Surg Oncol, 2012, 21(4):269-273
- [17] NITTA T, EGASHIRA Y, AKUTAGAWA H, et al. Study of clinicopathological factors associated with the occurrence of synchronous multiple gastric carcinomas[J]. Gastric Cancer, 2009, 12(1):23-30
- [18] JANG M Y, CHO J W, OH W G, et al. Clinicopathological characteristics of synchronous and metachronous gastric neoplasms after endoscopic submucosal dissection [J]. Korean J Intern Med, 2013, 28(6):687-693
- [19] LIM J H, KIM S G, CHOI J, et al. Risk factors for synchronous or metachronous tumor development after endoscopic resection of gastric neoplasms [J]. Gastric Cancer, 2015, 18(4):817-823
- [20] NAM H S, KIM H W, CHOI C W, et al. Characteristics of overlooked synchronous gastric epithelial neoplasia after endoscopic submucosal dissection [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(39):e12536
- [21] MORITA M, KUWANO H, BABA H, et al. Multifocal occurrence of gastric carcinoma in patients with a family history of gastric carcinoma [J]. Cancer, 1998, 83(7):1307-1311
- [22] CHOI I J, KOOK M C, KIM Y I, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(12):1085-1095
- [23] OTSUJI E, KURIU Y, ICHIKAWA D, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of synchronous multifocal gastric carcinomas [J]. Am J Surg, 2005, 189(1):116-119
- [24] JOH D H, PARK C H, JUNG S, et al. Safety and feasibility of simultaneous endoscopic submucosal dissection for multiple gastric neoplasias [J]. Surg Endosc, 2015, 29(12):3690-3697
- [25] YASUDA M, KUWANO H, WATANABE M, et al. p53 expression in squamous dysplasia associated with carcinoma of the oesophagus: evidence for field carcinogenesis [J]. Br J Cancer, 2000, 83(8):1033-1038

[收稿日期] 2020-03-30