

·综述·

内镜切除术后异时性胃癌的研究进展

黄可婷 金多晨 党旖旎 张国新

南京医科大学第一附属医院消化科, 南京 210029

通信作者: 张国新, Email: guoxinz@njmu.edu.cn

【摘要】 内镜黏膜下剥离术已广泛应用于早期胃癌的治疗。由于内镜切除几乎保留了完整的胃黏膜, 术后异时性胃癌(metachronous gastric cancer, MGC)的发生逐渐引起人们的重视。本文针对 MGC 的临床病理特征、长期预后和危险因素进行归纳总结, 旨在为临床预防和治疗提供借鉴。

【关键词】 胃肿瘤; 异时性胃癌; 内镜黏膜下剥离术

基金项目: 国家自然科学基金(81770561)

Research advances on metachronous gastric cancer after endoscopic resection

Huang Keting, Jin Duochen, Dang Yini, Zhang Guoxin

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

Corresponding author: Zhang Guoxin, Email: guoxinz@njmu.edu.cn

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 全球每年新增 100 万病例^[1]。中国是胃癌的高发国家, 其患病率和死亡率位列第 2, 占全球发病率的 1/3~1/2^[2]。早期胃癌是局限于胃黏膜层及黏膜下层的恶性肿瘤, 与病灶大小和淋巴结转移无关。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)因创伤小, 患者术后恢复快, 生活质量高, 目前逐渐成为无淋巴结转移风险早期胃癌的首选疗法。既往文献报道, 远端胃切除术后异时性胃癌(metachronous gastric cancer, MGC)的发生率为 2.35%, 保留幽门的胃切除术后 MGC 发生率为 3.01%^[3]。由于几乎保留了完整的胃黏膜, ESD 术后 MGC 的发生风险较外科手术增加。本文总结了近年来国内外关于内镜治疗后 MGC 的研究进展, 就其临床病理特征、长期预后、发病机制及风险因素做以下综述。

一、定义

关于内镜治疗后 MGC 的发生有一系列报道, 但其定义存在一些偏差, 部分研究未区分 MGC 与同时性胃癌。目前认为, 治愈性切除后 1 年以内发生的胃癌是同时性胃癌, 治愈性切除 1 年以后胃内其他部位新发生的肿瘤是 MGC, 往往出现在原发病灶的临近部位^[4]。上述提到的治愈性切除标准遵循 2015 年日本胃癌治疗指南^[5]。

二、发病率与预后

早期胃癌内镜治疗后 MGC 的总体发生率为 3.5%~

17.2%(表 1)^[6-23]。Hahn 等^[15]研究表明, 87.23% 的复发胃癌在 ESD 术后 3 年内被检测到, 提示早期内镜检查的重要性。Kaplan-Meier 分析显示, MGC 累积发生率曲线随时间的推移呈线性增加^[14, 18-19], 意味着早期胃癌经内镜切除后复发风险不断增加。Abe 等^[19]长期随访发现, ESD 术后 MGC 的五年、七年和十年累积发生率分别为 9.5%、13.1% 和 22.7%。由于分化程度高、黏膜下侵犯少、脉管浸润少, MGC 的治疗结果较为满意。随访发现, 70%~80% 的 MGC 患者继续接受 ESD 治疗(re-ESD), 治愈性切除比例约 90%^[12, 19]。约 20% 患者由于复发病变位于胃上 1/3, 浸润程度深和分化差而选择手术切除, 手术组的总体生存率低于 re-ESD 组($P=0.01$, log-rank 检验)^[24]。综合来看, MGC 患者长期预后较好, 五年、七年和十年疾病特异性生存率分别为 99.2%、98.6% 和 92.5%^[19]。因此, 对接受 ESD 治疗的早期胃癌患者推荐长期、规范的内镜监测, 一旦出现复发病变, 应积极进行二次治疗。

三、临床病理特征

据文献报道, 大部分 MGC 是直径 <3 cm 的分化型癌, 90% 局限于黏膜层^[14, 19, 25]。未分化型 MGC 则常见于原发病灶为未分化型的年轻女性患者, 其发病率较低, 非治愈性切除的比例也更高^[26]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)的感染状态与胃癌病灶特征相关。Ikeda 等^[27]报道, HP 根除组的胃癌平均直径小于持续感染组, Ki-67 指数也较低,

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210615-00229

收稿日期 2021-06-15 本文编辑 钱程

引用本文: 黄可婷, 金多晨, 党旖旎, 等. 内镜切除术后异时性胃癌的研究进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(1): 78-81. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210615-00229.



提示根除 *HP* 抑制胃癌的增殖性。此外,有研究发现 *HP* 根除组的 MGC 全部局限于黏膜层,而持续感染组约 20% 侵犯黏膜下层^[8,22]。尽管差异无统计学意义,但这一现象也值得进一步探讨。在部位上,MGC 好发于胃中下 1/3^[12,28],可能与广泛的胃黏膜萎缩及肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)相关;大体形态以平坦或凹陷型为主^[14,19]。因此,临床医师进行内镜检查时需注意此类可疑病灶。作为多发性胃癌,MGC 与原发胃癌的病理特征相关性罕见报道,二者之间是否存在关联仍需进一步探讨。

四、致病机制

胃癌是由基因突变和表观遗传改变累积发展而来的一种异质性疾病,带有微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)的表观遗传变化和错配修复基因在 MGC 的生长模式中起重要作用^[29]。Miyoshi 等^[30]报道,MGC 患者胃黏膜 MSI 的检出率明显高于单一胃癌患者。Takaoka 等^[29]对多发性肿瘤的 58 个突变基因进行靶向测序发现,即使是同一胃内不同年份发生的胃癌,其基因改变也完全不同,表明 MGC 的克隆起源不同。胃癌中 MSI 的高频率与甲基化诱导的表观遗传沉默相关。胃癌相关的甲基化异常通常表现为肿瘤抑制基因累积失活,导致胃黏膜处于同一致癌背景,这就是“区域致癌”假说^[31]。具体解释为当发生可见的胃肿瘤时,胃内其他部位黏膜同样具有高度恶变的可能,这是 MGC 发生的基础。

测量黏膜甲基化水平有望预测 MGC 的发生风险。Asada 等^[32]通过多中心前瞻性队列研究发现,胃黏膜中 miR-124a-3, EMX1 和 NKX6-1 的甲基化水平越高,MGC 的发生风险越高。Yoon 等^[12]同样发现基因 MOS 的高甲基化水平与 MGC 之间的相关性,尽管 MOS 是原癌基因。以上基因甲基化水平的高低体现了胃干细胞的表观基因组损伤,同时也反映了胃黏膜暴露于甲基化诱导剂的程度^[32]。*HP* 感染是常见的甲基化诱导剂,促进抑癌基因失活,诱导胃黏膜恶变。根除 *HP* 促使黏膜甲基化水平逐渐下降,可能是 MGC 发生率降低的原因^[33]。值得注意的是,根除 *HP* 后胃干细胞基因组中某些分子的甲基化可持续较长时间,胃黏膜恶变风险并未完全消失。因此,对患者而言,即使根除了 *HP*,ESD 术后的长期随访仍不可忽视。

五、风险因素

1. *HP*: *HP* 是胃癌的 I 类致癌物,与萎缩性胃炎和 IM 等癌前病变密切相关^[34],根除 *HP* 可预防胃癌的发生^[35]。大部分研究表明,*HP* 增加了内镜切除后 MGC 的发生风险,是 MGC 的独立危险因素^[9-10,20]。日本一项多中心随机对照研究(randomised controlled trial, RCT)纳入 555 例 *HP* 感染患者,随机分为根除组($n=255$)和持续感染组($n=250$),随访 3 年后根除组的 MGC 发生率($9/255, 3.5\%$)低于感染组($24/250, 9.6\%$)($OR=0.353, 95\%CI: 0.161\sim0.775, P=0.009$)^[28]。2014 年 Choi 等^[25]在韩国开展了类似的 RCT(中位随访期 3 年)却得出阴性结果,短时间内(<5 年)*HP* 根除对胃黏膜的影响不明显,随访时间的长短可能影响 RCT 结果。经过延长随访时间(中位随访期 71.6 个月),Choi 等^[8]否定了先

前的结论,发现根除 *HP* 可降低 MGC 的发生率($HR=2.02, 95\%CI: 1.14\sim3.56, P=0.02$)。最近一项 RCT(中位随访期 5.9 年)同样表明,接受 *HP* 根除治疗的患者 MGC 的发生率降低约 50%($HR=0.50, 95\%CI: 0.26\sim0.94, P=0.03$)^[36]。

然而有研究得出阴性甚至相反的结果。Lim 等^[18]进行多因素分析发现,*HP* 阴性组 MGC 发生率高于 *HP* 感染组($OR=2.454, 95\%CI: 1.23\sim4.89, P=0.015$),根除 *HP* 则差异无统计学意义。以上结果的差异可能与纳入病例的胃黏膜病变水平和 *HP* 检测的灵敏度相关。大队列研究发现,无胃体萎缩和 IM 的患者中,根除 *HP* 组 MGC 的发生率显著低于安慰剂组(2.2% 比 9.7%, $P=0.02$),而胃体病变患者组间差异无统计学意义^[8]。这一现象符合“不可转归点(point of no return)”理论,即在胃黏膜萎缩和 IM 进展前根除 *HP* 能有效预防胃癌的发生,当出现严重的胃黏膜病变时,*HP* 根除的预防作用不明显。与此同时,*HP* 长期感染后黏膜出现萎缩、IM 等病变,导致细菌定植困难,*HP* 检测假阴性^[18]。最近的研究强调了 *HP* 根除治疗时机的重要性。以 ESD 治疗时间点进行划分,ESD 术前还是术后接受 *HP* 根除治疗不影响 MGC 的发生率^[6-7]。当以 ESD 治疗后 1 年为划分点时,晚期 *HP* 根除治疗组(ESD 1 年以后)MGC 的发生率显著高于早期根治组(初次 ESD 1 年以内, $HR=1.40, 95\%CI: 1.17\sim1.66$)^[6]。由此可知,早期胃癌患者在 ESD 术后应尽快接受 *HP* 根除治疗,以获得最大的治疗效益。

2. 胃萎缩和 IM: 胃黏膜萎缩和 IM 是公认的胃癌前病变。一项纳入 257 例患者(中位随访期 52 个月)的前瞻性研究表明,胃窦和胃体中重度 IM 引起 MGC 的风险比分别是 0.84 和 4.12^[12],提示胃体 IM 是 MGC 的风险因素。同样地,Choi 等^[8]也证明伴有胃体 IM 的患者 MGC 发生率更高($HR=3.17, 95\%CI: 1.14\sim8.79, P=0.03$)。研究表明,IM 大部分首发于胃角,并向胃窦和胃体黏膜延伸^[37]。因此,胃体而非胃窦 IM 的严重程度更能反映胃癌的发病风险。相较于 IM,萎缩与 MGC 的相关性存在争议。两项回顾性研究发现胃黏膜萎缩是 MGC 的危险因素^[22,38],而最近的前瞻性研究则得出阴性结果^[8]。出现上述矛盾的现象可能与以下因素有关:(1)研究设计不同;(2)评估标准不同;(3)取材部位的差异。萎缩和 IM 的发生常伴随着 *HP* 感染,根除 *HP* 后患者 MGC 发生率降低,同时胃体小弯侧萎缩和 IM 明显改善^[36,39]。Hwang 等^[40]长期追踪发现,萎缩性胃炎在 *HP* 根除 1 年以后可恢复至未感染状态,IM 需要 3~5 年,提示 *HP* 根除可能通过延缓癌前病变的进展降低 MGC 的发生风险。

3. 血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG): PG 是评估胃黏膜萎缩的可靠指标,PG I 主要由胃底黏膜的主细胞分泌,PG II 由幽门腺和十二指肠近端黏膜分泌。随着胃黏膜病变地进展,血清 PG I 水平和 PG I/II 比值逐步降低^[13]。一项纳入 100 例接受内镜切除手术患者的 RCT 发现,MGC 组血清 PG I 和 PG I/II 显著低于未复发者^[23]。进一步扩大样本发现,血清 PG I/II <3 与 MGC 的发生相关,其累积发病率高于 PG I/II >3 的患者^[10,13]。PG I/II 预测 MGC 发生率的灵敏度和特异度分别为 77.8% 和 62.5%($OR=5.8, 95\%CI: 1.1\sim30$,

$P=0.04$),提示 PG I/II 是预测 MGC 发生的有效指标^[23]。HP 感染状态影响血清 PG 值,成功根除后血清 PG I/II 比值失调逐渐改善^[10]。动态评估血清 PG 变化发现,胃癌/异型增生组 PG I/II 比值低于正常对照组,两组间差异在 HP 根除 24 个月消失^[39],而两组间胃体 IM 程度的差异也在 HP 根除 24 个月消失,这一结果进一步解释了 HP 与 MGC 之间的关系。

4. 年龄及其他:年龄是胃癌发生的重要危险因素。流行病学调查表明,胃癌的累积发病率与年龄呈正相关,50 岁以上胃癌发病风险增加 2 倍^[41]。运用 Cox 回归分析,研究者发现首次手术年龄越高,MGC 的累积发生率越高^[11]。进一步分层分析表明,≥60 岁的患者术后 MGC 发生率(包括肠型和弥漫性胃癌)明显升高,而异型增生发生率差异无统计学意义^[21]。其他研究得到类似结论,不论 HP 感染与否,年龄是 MGC 的独立危险因素^[9, 20]。年龄是一个混杂因素,随着年龄的增加,HP 感染以及其他暴露因素如腌制食品、烟草等风险增加,胃黏膜萎缩和 IM 等病变加重。因此,即使根除了 HP,老年人群也需要定期进行内镜检查。

其他胃癌危险因素包括男性、吸烟、胃癌家族史等可能也是 MGC 的危险因素^[13-14](表 1),但目前相关研究较少,需要进一步的研究来证实。

六、结语

随着内镜技术的发展,胃癌的早期诊断和治疗率越来越高,而 MGC 的发生不容忽视。大部分 MGC 是分化良好的黏膜内癌,可继续选择内镜治疗,少数进展期胃癌可选择外科手术或放化疗,长期预后情况良好。MGC 发生的危险因素包括 HP 感染、胃黏膜萎缩、IM 和年龄等。HP 根除和定期内镜监测是预防 MGC 发生的有效措施,根除 HP 能降低 MGC 发生率但不能完全消除风险。因此,建议接受 ESD 治疗的早期胃癌患者术前、术后常规检测 HP,发现感染后尽快进行根除治疗;ESD 术后至少保持每年 1 次内镜随访,具有高危因素的患

者可适当缩短随访间隔,便于早期发现和治疗 MGC。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] Kinami S, Aizawa M, Yamashita H, et al. The incidences of metachronous multiple gastric cancer after various types of gastrectomy: analysis of data from a nationwide Japanese survey[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 22-30. DOI: 10.1007/s10120-020-01104-1.
- [4] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301647.
- [5] 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.
- [6] Kim HJ, Kim YJ, Seo SI, et al. Impact of the timing of Helicobacter pylori eradication on the risk of development of metachronous lesions after treatment of early gastric cancer: a population-based cohort study[J]. Gastrointest Endosc, 2020, 92(3):613-622.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2020.05.029.
- [7] Okada K, Suzuki S, Naito S, et al. Incidence of metachronous gastric cancer in patients whose primary gastric neoplasms were discovered after Helicobacter pylori eradication[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 89(6):1152-1159.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2019.02.026.
- [8] Choi JM, Kim SG, Choi J, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88(3):475-485.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2018.05.009.
- [9] Chung CS, Woo HS, Chung JW, et al. Risk factors for

表 1 内镜切除术后发生异时性胃癌的危险因素

研究者	设计方案	发病率	危险因素
Kim 等(2020) ^[6]	回顾性	10.2%(757/7 452)	年龄,男性,体重指数,吸烟,幽门螺杆菌感染
Okada 等(2019) ^[7]	回顾性	17.2%(60/348)	年龄,分化癌,初始病灶多样性
Choi 等(2018) ^[8]	随机对照研究	10.4%(41/395)	幽门螺杆菌感染,胃体肠上皮化生
Chung 等(2017) ^[9]	回顾性	13.0%(24/185)	幽门螺杆菌感染,高龄(>70 岁)
Kwon 等(2017) ^[10]	回顾性	10.8%(64/590)	幽门螺杆菌感染,血清胃蛋白酶原(PG) I ≤30 ng/mL, PG I/II ≤3
Ami 等(2017) ^[11]	回顾性	9.8%(53/539)	吸烟,高龄(≥60 岁)
Yoon 等(2016) ^[12]	随机对照研究	7.4%(19/257)	胃体重度肠上皮化生,胃癌家族史
Iguchi 等(2016) ^[13]	回顾性	14.2%(47/330)	男性,吸烟,萎缩,PG I/II ≤3
Mori 等(2016) ^[14]	回顾性	13.3%(79/594)	男性,黏膜萎缩,多发病变
Hahn 等(2016) ^[15]	回顾性	7.6%(102/1 347)	高龄,肠上皮化生,超适应症,II b+II c
Kim 等(2016) ^[16]	回顾性	3.5%(15/433)	萎缩,肠上皮化生
Min 等(2015) ^[17]	回顾性	3.6%(47/1 306)	多发病变,初始病变高分化
Lim 等(2015) ^[18]	回顾性	4.3%(42/971)	无幽门螺杆菌感染
Abe 等(2015) ^[19]	回顾性	15.6%(238/1 526)	男性,多发病变
Kim 等(2014) ^[20]	回顾性	8.3%(31/374)	幽门螺杆菌感染,高龄(≥65 岁),胃癌家族史
Kwon 等(2014) ^[21]	回顾性	11.0%(31/283)	幽门螺杆菌感染,高龄(≥60 岁)
Maehata 等(2012) ^[22]	回顾性	10.4%(28/268)	胃黏膜重度萎缩,随访>5 年
Shiotani 等(2008) ^[23]	随机对照研究	11.0%(11/100)	多发病变,胃体萎缩,PG I/II 降低

- metachronous recurrence after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(3):421-426. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.3.421.
- [10] Kwon Y, Jeon S, Nam S, et al. Helicobacter pylori infection and serum level of pepsinogen are associated with the risk of metachronous gastric neoplasm after endoscopic resection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(8):758-767. DOI: 10.1111/apt.14263.
- [11] Ami R, Hatta W, Iijima K, et al. Factors associated with metachronous gastric cancer development after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(6): 494-499. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000620.
- [12] Yoon H, Kim N, Shin CM, et al. Risk factors for metachronous gastric neoplasms in patients who underwent endoscopic resection of a gastric neoplasm[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(2): 228-236. DOI: 10.5009/gnl14472.
- [13] Iguchi M, Kato J, Yoshida T, et al. Serum pepsinogen levels can quantify the risk of development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(5):1150-1156. DOI: 10.1002/ijc.30145.
- [14] Mori G, Nakajima T, Asada K, et al. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful Helicobacter pylori eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(3): 911-918. DOI: 10.1007/s10120-015-0544-6.
- [15] Hahn KY, Park JC, Kim EH, et al. Incidence and impact of scheduled endoscopic surveillance on recurrence after curative endoscopic resection for early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(4):628-638.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.1404.
- [16] Kim SB, Lee SH, Bae SI, et al. Association between Helicobacter pylori status and metachronous gastric cancer after endoscopic resection[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(44):9794-9802. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9794.
- [17] Min BH, Kim ER, Kim KM, et al. Surveillance strategy based on the incidence and patterns of recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(9): 784-793. DOI: 10.1055/s-0034-1392249.
- [18] Lim JH, Kim SG, 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. DOI: 10.1007/s10120-014-0438-z.
- [19] Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(12): 1113-1118. DOI: 10.1055/s-0034-1392484.
- [20] Kim YI, Choi IJ, Kook MC, et al. The association between Helicobacter pylori status and incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer[J]. *Helicobacter*, 2014, 19(3): 194-201. DOI: 10.1111/hel.12116.
- [21] Kwon YH, Heo J, Lee HS, et al. Failure of Helicobacter pylori eradication and age are independent risk factors for recurrent neoplasia after endoscopic resection of early gastric cancer in 283 patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(6): 609-618. DOI: 10.1111/apt.12633.
- [22] Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(1):39-46. DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.030.
- [23] Shiotani A, Uedo N, Iishi H, et al. Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful Helicobacter pylori eradication[J]. *Digestion*, 2008, 78(2-3):113-119. DOI: 10.1159/000173719.
- [24] Kim JL, Kim SG, Kim J, et al. Clinical outcomes of metachronous gastric cancer after endoscopic resection for early gastric cancer[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(2):190-198. DOI: 10.5009/gnl18575.
- [25] Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of Helicobacter pylori after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(5):793-800.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.057.
- [26] Ishioka M, Yoshio T, Miyamoto Y, et al. Incidence of metachronous cancer after endoscopic submucosal dissection: a comparison between undifferentiated-type and differentiated-type early gastric cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 93(3):557-564.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.067.
- [27] Ikeda R, Hirasawa K, Sato C, et al. Incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic submucosal dissection associated with eradication status of Helicobacter pylori[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(1):17-24. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001788.
- [28] Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9636):392-397. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9.
- [29] Takaoka S, Hirotsu Y, Ohyama H, et al. Molecular subtype switching in early-stage gastric cancers with multiple occurrences[J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(8): 674-686. DOI: 10.1007/s00535-019-01547-z.
- [30] Miyoshi E, Haruma K, Hiyama T, et al. Microsatellite instability is a genetic marker for the development of multiple gastric cancers[J]. *Int J Cancer*, 2001, 95(6): 350-353. DOI: 10.1002/1097-0215(20011120)95:6<350::aid-ijc1061>3.0.co;2-a.
- [31] 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. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1443.
- [32] Asada K, Nakajima T, Shimazu T, et al. Demonstration of the usefulness of epigenetic cancer risk prediction by a multicentre prospective cohort study[J]. *Gut*, 2015, 64(3): 388-396. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307094.
- [33] Li L, Yu C. Helicobacter pylori infection following endoscopic resection of early gastric cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:9824964. DOI: 10.1155/2019/9824964.
- [34] Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of helicobacter pylori-induced gastric cancer[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1):64-78. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004.
- [35] Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, et al. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population[J]. *Gut*, 2018, 67(12): 2092-2096. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315363.
- [36] Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(12): 1085-1095. DOI: 10.1056/NEJMoa1708423.
- [37] Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(6): 1431-1438. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02074.x.
- [38] Han JS, Jang JS, Choi SR, et al. A study of metachronous cancer after endoscopic resection of early gastric cancer[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(9):1099-1104. DOI: 10.3109/00365521.2011.591427.
- [39] Noh G, Kim N, Choi Y, et al. Long-term follow up of serum pepsinogens in patients with gastric cancer or dysplasia after Helicobacter pylori eradication[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(9):1540-1548. DOI: 10.1111/jgh.15017.
- [40] Hwang YJ, Kim N, Lee HS, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication—a prospective study for up to 10 years[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(3):380-390. DOI: 10.1111/apt.14424.
- [41] Kobayashi D, Takahashi O, Arioka H, et al. The optimal screening interval for gastric cancer using esophago-gastro-duodenoscopy in Japan[J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12: 144. DOI: 10.1186/1471-230X-12-144.