

Case-Control Study of Risk Factors for Gastric Cancer

Xiaoxu Song*, Shasha Wang*, Jing Guo, Weiwei Qi, Aiping Ding, Hui Li, Zhao Liu, Gongjun Wang, Wensheng Qiu#

Oncology Department of the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 1215986957@qq.com, #wsqiuqd@163.com

Received: Mar. 26th, 2020; accepted: Apr. 10th, 2020; published: Apr. 17th, 2020

Abstract

Objective: To explore the relevant risk factors of primary gastric cancer, and to formulate corresponding preventive and therapeutic measures. **Methods:** According to the relevant screening criteria, from January 2014 to December 2018, 500 gastric cancer patients randomly selected as the gastric cancer group and 500 non-gastric cancer patients were randomly selected as the control group from the patients who were treated in our hospital. BMI, smoking, drinking, history of chronic gastritis, history of diabetes, history of hypertension, history of coronary heart disease and family history of digestive system tumors were collected for statistical analysis. The relative numbers were used for descriptive statistics on the general data of the two groups. Chi-square tests were performed between the measurement data groups. Logistic regression analysis was performed, and the interaction between multiple factors was analyzed using odds ratios. **Results:** There were no statistically significant differences in the data of history of diabetes, hypertension and coronary heart disease in the two groups of subjects ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in BMI, smoking, drinking, history of chronic gastritis and family history of digestive system ($P < 0.05$). The statistically significant data were included in the regression statistical analysis, and the results showed smoking ($P = 0.024$, OR = 1.473), history of chronic gastritis ($P = 0.033$, OR = 2.546), family history of digestive system tumors ($P = 0.004$, OR = 4.031). **Conclusion:** Smoking, history of chronic gastritis, and family history of gastrointestinal tumors are independent risk factors for primary gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Risk Factors, Case-Control Study, Prevention

胃癌危险因素病例对照研究

宋晓旭*, 王莎莎*, 郭婧, 齐卫卫, 丁爱萍, 李晖, 刘钊, 王功竣, 邱文生#

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 宋晓旭, 王莎莎, 郭婧, 齐卫卫, 丁爱萍, 李晖, 刘钊, 王功竣, 邱文生. 胃癌危险因素病例对照研究[J]. 临床医学进展, 2020, 10(4): 537-545. DOI: 10.12677/acm.2020.104084

青岛大学附属医院肿瘤内科, 山东 青岛
Email: 1215986957@qq.com, #wsquqd@163.com

收稿日期: 2020年3月26日; 录用日期: 2020年4月10日; 发布日期: 2020年4月17日

摘要

目的: 探究原发性胃癌的相关危险因素, 制定对应的预防治疗措施。**方法:** 根据相关筛选标准, 在2014年1月至2018年12月期间青岛大学附属医院收治的患者中, 随机抽取500例胃癌患者和500例非胃癌患者分别作为胃癌组和对照组。提取两组患者的BMI、吸烟、饮酒、慢性胃炎病史、糖尿病病史、高血压病史、冠心病病史、消化系统肿瘤家族史等情况进行统计。使用相对数指标对两组的一般资料进行描述性统计; 定类资料组间进行卡方检验; 进行Logistic回归分析, 运用比值比分析多种因素之间的相互作用。**结果:** 两组受研究对象在糖尿病病史、高血压病史、冠心病病史等方面数据无统计学差异($P > 0.05$), 在BMI、吸烟、饮酒、慢性胃炎病史、消化系统肿瘤家族史方面数据差异有统计学意义($P < 0.05$)。将有统计学意义的数据纳入回归统计分析, 结果显示为吸烟($P = 0.024$, $OR = 1.473$), 慢性胃炎病史($P = 0.033$, $OR = 2.546$), 消化系统肿瘤家族史($P = 0.004$, $OR = 4.031$)。结论: 吸烟、慢性胃炎病史、消化道系统肿瘤家族史是引起原发性胃癌的独立危险因素。

关键词

胃癌, 危险因素, 病例对照研究, 预防

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是造成全球癌症负担的重要因素之一[1]。不到一个世纪之前, 胃癌是世界上最常见的癌症[2]。近年来尽管全球胃癌发病率有所下降, 但胃癌仍是最常见的消化系统肿瘤。我国是胃癌高发区, 发病率及死亡率均超出世界平均水平[3]。胃癌患者早期症状不明显, 且病情发展迅速, 一经诊断多为晚期, 晚期胃癌预后较差, 5年生存率低于30% [4]。胃癌的发生是有多种因素共同参与的复杂过程, 与胃癌发生发展相关的危险因素较多。因此, 寻找胃癌相关危险因素, 针对各项危险因素进行早期干预, 对胃癌发病高危人群进行精准防控, 以达到降低胃癌发病率及死亡率的最终目的。本文旨在寻找胃癌危险因素, 探究个相关因素与胃癌发生的相关程度, 为胃癌防止策略的制定提供一定的理论基础。

2. 资料与方法

2.1. 研究资料

本研究采用回顾性研究方法, 已通过我院医学伦理委员会审批。根据相关筛选标准, 在2014年1月至2018年12月期间青岛大学附属医院收治的患者中, 随机抽取500例胃癌患者和500例非胃癌患者分别作为胃癌组和对照组。胃癌组纳入标准: ① 在我院经过内镜病理或手术病理确诊的胃癌新发病例; ② 户口所在地为青岛; 排除标准: ① 继发性胃癌患者; ② 户口所在地为非青岛; ③ 伴有其他肿瘤病史;

④ 伴有严重的心、脑、肺等主要器官疾病患者。对照组纳入标准：① 我院同期收治的非胃癌患者；② 户口所在地为青岛；排除标准：① 伴有其他肿瘤病史；② 户口所在地为非青岛；③ 伴有严重的心、脑、肺等主要器官疾病患者。通过查阅病历，对胃癌组和对照组中每位患者的 BMI、吸烟史、饮酒史、慢性胃炎病史、糖尿病病史、高血压病史、冠心病病史、消化系统肿瘤家族史等情况进行收集、整理。

2.2. 统计学方法

本次研究统计的数据表用 Epidate3.1 建立数据库，采用 SPSS18.0 和 SAS9.2 软件对数据进行统计分析，定类资料采用秩和检验和 χ^2 检验，一般采用单因素卡方检验，初步筛选出具有统计学意义的因素($P < 0.05$)；对具有统计学意义的因素进行 Logistic 多因素分析，从而得出各因素之间与原发胃癌之间的关联强度，明确原发性胃癌的独立危险因素。

3. 结果

3.1. 胃癌发病的单因素分析

本次研究对象共 1000 例，胃癌组与对照组各 500 例，对两组对象的年龄、性别等基本信息及 BMI、吸烟史、饮酒史、肿瘤家族史、慢性胃炎病史等因素进行了单因素分析，结果如下：

3.1.1. 年龄与胃癌发病的相关性分析

对两组患者的年龄进行统计分析，各年龄段结果不同，整体结果显示两组在年龄方面数据差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 1)。

Table 1. Distribution and comparison of age between two groups

表 1. 两组患者年龄分布情况及比较

年龄(岁)	胃癌组(n)	对照组(n)	合计	χ^2	P 值
<40	15	99	114	0.063	0.837
40~49	44	108	152		
50~59	106	109	215		
60~69	177	108	285		
70~79	120	57	177		
≥ 80	38	19	57		

3.1.2. 性别与胃癌发病的相关性分析

对两组对象的性别进行统计，结果发现两组患者在性别方面数据差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 2)。

Table 2. Distribution and comparison of age between two groups

表 2. 胃癌组与对照组性别分布对照表

性别	胃癌组(n)	对照组(n)	合计	χ^2	P 值
男	329	234	563	2.058	0.051
女	171	266	437		

3.1.3. BMI 与胃癌发病的相关性分析

对胃癌组及对照组患者的 BMI 进行统计分析，发现两组对象在 BMI 方面数据差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 3)。

Table 3. Comparison of BMI between two groups**表 3.** 两组患者 BMI 情况比较

BMI (Kg/m ²)	胃癌组(n)	对照组(n)	合计	χ^2	P 值
<18	21	22	43	12.761	0.024
18~24	202	271	473		
>24	277	207	484		

3.1.4. 吸烟与胃癌发病的相关性分析

对胃癌组及对照组患者的吸烟情况进行统计分析,发现两组患者在吸烟方面数据差异具有统计学意义($P < 0.05$),在烟龄方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$) (表 4)。

Table 4. Comparison of smoking between two groups**表 4.** 两组患者吸烟情况比较

吸烟	胃癌组(n)	对照组(n)	合计	χ^2	P 值
是	212	85	297	12.054	0.001
否	288	415	703		
烟龄(年)				8.456	0.015
<20	9	10	19		
20~40	173	64	237		
>40	30	11	41		

3.1.5. 饮酒与胃癌发病的相关性分析

对胃癌组及对照组患者的饮酒情况进行统计,发现两组患者在饮酒方面数据差异具有统计学意义($P < 0.05$),在酒龄方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$) (表 5)。

Table 5. Comparison of drinking between two groups**表 5.** 两组患者饮酒情况比较

饮酒	胃癌组(n)	对照组(n)	合计	χ^2	P 值
是	176	70	246	7.253	0.013
否	324	430	754		
酒龄(年)				10.948	0.025
<20	12	5	17		
20~40	146	65	216		
>40	18	0	18		

3.1.6. 消化系统肿瘤家族史与胃癌发病的相关性分析

对胃癌组及对照组患者的消化系统肿瘤家族史情况进行统计,发现两组对象在消化系统肿瘤家族史方面数据差异具有统计学意义($P < 0.05$) (表 6)。

Table 6. Comparison of family history of digestive system tumors between two groups**表 6.** 两组患者消化系统肿瘤家族史情况比较

消化系统肿瘤家族史	胃癌组(n)	对照组(n)	合计	χ^2	P 值
是	60	19	79	5.743	0.011
否	440	481	921		

3.1.7. 慢性胃炎病史与胃癌发病的相关性分析

对胃癌组及对照组患者的胃炎病史情况进行统计,发现两组对象在慢性胃炎病史方面数据差异具有统计学意义($P < 0.05$) (表 7)。

Table 7. Comparison of history of chronic gastritis between two groups

表 7. 两组患者慢性胃炎病史情况比较

胃炎病史	胃癌组(n)	对照组(n)	合计	χ^2	P 值
是	235	98	333	5.674	0.038
否	265	402	667		

3.1.8. 糖尿病病史与胃癌发病的相关性分析

对胃癌组及对照组患者的糖尿病病史情况进行统计,发现两组对象在糖尿病史方面数据差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 8)。

Table 8. Comparison of history of diabetes between two groups

表 8. 两组患者糖尿病病史情况比较

糖尿病史	胃癌组(n)	对照组(n)	合计	χ^2	P 值
有	48	34	82	1.562	0.846
无	552	566	918		

3.1.9. 高血压病史与胃癌发病的相关性分析

对两组对象高血压病史情况进行统计,发现两组患者高血压病史方面数据差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 9)。

Table 9. Comparison of history of hypertension between two groups

表 9. 两组患者高血压病史情况比较

高血压病史	胃癌组(n)	对照组(n)	合计	χ^2	P 值
有	112	83	195	2.047	0.836
无	388	417	805		

3.1.10. 冠心病史与胃癌发病的相关性分析

对两组对象冠心病史情况进行统计,发现两组对象在冠心病史方面数据无统计学差异($P > 0.05$) (表 10)。

Table 10. Comparison of history of coronary heart disease between two groups

表 10. 两组患者冠心病史情况比较

冠心病史	胃癌组(n)	对照组(n)	合计	χ^2	P 值
有	42	20	62	1.956	0.573
无	458	480	938		

3.2. 胃癌发病的多因素分析

根据单因素分析结果,将有统计学意义的因素($P < 0.05$) BMI、吸烟、饮酒、消化系统肿瘤家族史、

慢性胃炎病史纳入 Logistic 多因素分析, 根据 OR 值可知, 吸烟、慢性胃炎病史、消化道系统肿瘤家族史等情况是引起原发性胃癌的独立危险因素(OR > 1)(表 11)。

Table 11. Multivariate Logistic analysis results

表 11. 多因素 Logistic 分析结果

因素	β	SE	χ^2	P 值	OR	95% CI
BMI	0.451	0.318	4.143	0.045	0.574	2.261~3.195
吸烟	0.358	0.331	5.342	0.024	1.473	1.034~4.043
饮酒	0.656	0.255	6.653	0.024	0.636	0.358~0.895
消化道系统肿瘤家族史	1.475	0.381	5.941	0.004	4.031	0.135~0.388
慢性胃炎病史	1.032	0.753	3.194	0.033	2.546	0.153~0.586

4. 讨论

4.1. BMI 与胃癌发生的相关性

身体质量指数(BMI, Body Mass Index)是国际上常用的衡量人体肥胖程度和健康程度的标准。人体肥胖程度不仅与体重有关, 还与身高有关[5]。因此, BMI 通过人体体重和身高两个数值获得相对客观的参数, 并用这个参数所处范围衡量身体质量。在本次研究中将 BMI 进行了分段分析, 分析结果显示, 在身体质量指数方面, 两组数据差异具有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌组的肥胖人数明显多于对照组, 这与很多文献研究一致。Yang P.等[6]进行的一项关于肥胖与胃癌关系的荟萃分析结果显示, 肥胖与胃癌的发生呈正相关, 且 BMI 越大, 患胃癌的风险越高。一项来自美国的前瞻性队列研究结果显示, BMI $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ 的人群中发生胃贲门癌的风险明显高于 BMI 正常的人群, 并且进一步发现了腹围值与贲门癌发病存在密切相关[7]。肥胖导致胃癌的确切机制目前尚不明确, 可能与胰岛素抵抗、胃食管反流的形成、高血糖的形成、免疫应答的异常以及脂肪因子(瘦素、脂联素)代谢异常等有关[8]。要想保持正常的 BMI, 除了合理的饮食结构, 还要能够做到长期的锻炼。

4.2. 吸烟与胃癌发生的相关性

有文献研究指出, 吸烟已经被确定为胃癌发生的危险因素之一[9]。这与本研究发现吸烟作为胃癌发生的独立危险因素的结果一致。Abraham 等[10]研究发现, 吸烟人群胃癌的发病率明显高于不吸烟人群, 并且这种差异与吸烟强度(日吸烟量)以及吸烟史持续时间相关, 同时还发现在吸烟者人群中, 患贲门癌的比率高于非贲门癌。本研究中同样根据烟龄进行了分段分析, 结果提示两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。此外, 欧洲的一项研究结果同样提示胃癌发病率与吸烟史持续时间的相关性[11]。吸烟对胃癌发病影响的具体机制目前尚不明确。但是, 烟雾中的尼古丁以及 N-亚硝基化合物都是已确定的致癌物质[12]。

4.3. 饮酒与胃癌发生的相关性

本研究发现饮酒不是胃癌的独立危险因素, 但与胃癌发生存在一定的相关性。韩国的一项病例对照研究发现, 高酒精摄入量(女性 $\geq 20 \text{ g/天}$ 或男性 $\geq 40 \text{ g/天}$)显著增加了胃癌发病的风险, 胃癌发病风险与日饮酒量($\geq 20 \text{ g}$)呈正相关[13]。日本的一项研究发现, 酒精摄入量与贲门癌的发病风险呈正相关[14]。胃癌的发生还与酒精的种类有关。研究发现, 相对于不饮酒的人, 啤酒和白酒消费量高的人发病风险升高, 葡萄酒与胃癌的发生无明显关联[15]。关于酒精引起胃癌发生的机制, 研究发现酒精在体内的代谢产物乙

醛可以引起胃黏膜细胞的损伤,使得亚硝基化合物等致癌物质的吸收增加,从而导致胃癌的发生[16]。国际癌症研究机构现已将酒精饮料和与之有关的乙醛归入人类的第一类致癌物质[17]。所以在平时的生活中,那些观点认为饮酒适量对身体有益均是错误的。

4.4. 肿瘤家族史与胃癌发生的相关性

本研究中消化系统肿瘤家族史与胃癌发生之间具有较强的相关性,可以作为胃癌发病的独立危险因素。很多国内、外研究也显示胃癌发生存在一定程度的家族聚集性。研究发现,有胃癌家族史(一级亲属)人群患胃癌的风险比没有胃癌家族史人群增加 1.5~3.5 倍[18]。也有研究发现,有胃癌的父母能够大大增加子女患癌症的风险[19]。胃癌的遗传易感性有强、弱之分,强遗传易感性胃癌患者多见于遗传综合征家族,例如遗传性弥漫性胃癌(Hereditary diffuse gastric cancer, HDGC), HDGC 是由钙黏蛋白相关基因突变引起的,基因突变携带者发生胃癌的概率为 80%。但遗传综合征导致的家族聚集性胃癌仅占 1%~3% [20]。90% 以上的散发性胃癌属于弱遗传易感性,可能与单核苷酸的基因多态性(single nucleotide genetic polymorphisms, SNP)相关[21]。胃癌家族史人群具有更高胃癌发生风险的原因可能与家庭成员有共同的生活方式、饮食习惯等原因有关。因此,有胃癌家族史的人群,应具备风险意识,对自身的生活方式及饮食习惯进行规范,尽最大程度规避其他胃癌危险因素。此外,应对城市基层医疗卫生增加投入,对有肿瘤家族史的人群进行登记,做好宣教工作,最大程度降低患癌风险。

4.5. 消化道相关疾病史与胃癌发生的相关性

相关学者认为胃癌的发生是经历慢性胃炎、胃粘膜肠化、异性增生及癌变等步骤演变的复杂过程。在这个过程中,胃粘膜细胞增殖和凋亡之间失去正常的动态平衡,胃癌相关原癌基因激活,抑癌基因受到抑制,导致上皮细胞过度增殖,凋亡信号无法启动,从而导致胃癌发生。慢性萎缩性胃炎(Chronic atrophic gastritis, CAG)患者胃部外分泌腺体功能受损,胃酸分泌减少,胃内 PH 值升高,有利于细菌定植,促使内源性亚硝基化合物等致癌物质合成。因此,CAG 被认为是重要的胃癌癌前疾病[22]。本次研究显示患有慢性胃炎病史会显著增加胃癌发生风险,和多数流行病学研究结果一致。

研究发现,幽门螺旋杆菌(*H. pylori*)是导致慢性胃炎的主要致病菌。根据流行病学调查,全球 75% 的胃癌发病与 *H. pylori* 感染有关[23],世界卫生组织已于 1994 年将革兰阴性杆菌 *H. pylori* 定性为胃癌的 I 类致癌物[24]。但 *H. pylori* 感染引起胃癌的确切机制尚不完全清楚,目前认为可能的两种机制为:① *H. pylori* 对胃黏膜上皮细胞的直接表观遗传学作用和 *H. pylori* 对胃黏膜的间接炎症反应[24];② 具有某些毒力因子的 *H. pylori* 菌株更有可能增加胃癌发病的风险。*H. pylori* 菌株的毒力因子有多种,例如细胞毒素相关基因 A (cytotoxin-associated gene A, CagA)和空泡毒素相关基因 A (vacuolar protein toxin-related human A, VacA)。尽管 *H. pylori* 感染与胃癌发生密切相关,但目前是否需要在人群中大规模进行 *H. pylori* 根除尚存争议,因为考虑到大量使用抗生素对肠道菌群的影响以及细菌耐药性的产生。但是,对于已发生胃黏膜萎缩、肠化及轻、中度不典型增生的 *H. pylori* 感染者,大部分研究主张进行 *H. pylori* 根除[25]。

4.6. 慢性病史与胃癌发生的相关性

本次研究中加入慢性病因素,是因为考虑到中老年人胃癌发病率高,且多伴有高血压、糖尿病、冠心病等慢性病。这些慢性病长期影响中老年人的生活,一旦控制不佳,可能会导致更严重的后果。但是慢性病史与胃癌发生之间是否存在相关性还有待进一步讨论。根据相关情况推测,相较于正常人,长期患有糖尿病、高血压、冠心病等疾病的患者免疫力低下,更容易引起胃癌的发生。但在本次研究中尚未发现高血压、糖尿病、冠心病等疾病病史与胃癌发生之间存在相关性。

4.7. 其他因素与胃癌发生的相关性

除了本次研究所涉及到的因素, 还有其他因素会引起胃癌的发生。世界癌症研究基金(World Cancer Research Fund, WCRF)与美国癌症研究所(American Institute for Cancer Research, AICR)得出的结论是: 食盐和腌制食物可能与胃癌的发生有关[26]。胃癌患病风险在一定范围内随食盐摄入量的增加而增加。另外, 熏制肉类也会增加胃癌发生风险。西班牙的一项回顾性研究分析显示, 通过熏制肉类摄入亚硝酸盐与胃癌发生存在正相关[27]。

精神因素也可以作为增加胃癌患病风险的因素之一。在抑郁、焦虑等精神压抑状态下, 机体产生 T 细胞、NK 细胞等免疫细胞的数量下降, 造成机体免疫力下降, 免疫系统分辨、清除肿瘤细胞的能力下降, 从而促进胃癌的发生。Lee 等[28]研究发现精神压抑可以作为消化系统肿瘤发病的独立危险因素。现代生活使得人们面临的生活压力增加, 要学会调节不良情绪, 保持乐观心态, 降低胃癌等严重疾病的发生风险。

5. 研究的局限与不足

本次研究通过对某个医院的住院患者进行统计分析, 研究对象来自于所选定的特定区域, 且样本量较小, 由于受环境因素及病例数的影响不可避免会产生偏倚, 因此在样本量选择方面还有待进一步扩大区域与人数。此外, 胃癌发病是一个多因素共同作用的复杂过程, 本研究受病历系统限制, 纳入的研究因素有限, 对于其他可能导致胃癌发病的危险因素, 将来需要更多的研究来验证。

6. 结论

胃癌是常见的恶性肿瘤之一。胃癌在我国常见恶性肿瘤中排第 3 位, 在癌症相关死因中排第 2 位。胃癌的发生是内外因素共同作用的结果, 针对本文研究得出的相关结果, 应针对相关危险因素制定相应的预防策略。通过戒烟限酒、控制体重、保持愉悦心情、减少食用腌制熏制食物、防治 *H. pylori* 感染等途径, 并定期进行胃镜检查等筛查手段, 降低胃癌的发病率及死亡率。

基金项目

- 1) 北京希思科临床肿瘤学研究基金(编号 Y-HR2018-185);
- 2) 国家自然科学基金(编号 81602068);
- 3) 吴阶平医学基金(编号 320.6750.19088-29);
- 4) 北京希思科临床肿瘤学研究基金(编号 Y-BMS2019-038)。

参考文献

- [1] Van Cutsem, E., Sagaert, X., Topal, B., *et al.* (2016) Gastric Cancer. *The Lancet*, **388**, 2654-2664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30354-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30354-3)
- [2] Ottavia, C., Serena, S., Chiara, M., *et al.* (2018) Epidemiology of Gastric Cancer and Risk Factors. *Acta BioMedica*, **89**, 82-87.
- [3] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., *et al.* (2015) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *The International Journal of Cancer*, **136**, E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [4] Saragoni, L. (2015) Upgrading the Definition of Early Gastric Cancer: Better Staging Means More Appropriate Treatment. *Cancer Biology & Medicine*, **12**, 355-361.
- [5] Nishibeppu, K., Komatsu, S., Ichikawa, D., *et al.* (2018) Venous Invasion as a Risk Factor for Recurrence after Gastrectomy Followed by Chemotherapy for Stage III Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **18**, 108. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4052-z>
- [6] Yang, P., Zhou, Y., Chen, B., *et al.* (2009) Overweight, Obesity and Gastric Cancer Risk: Results from a Meta-Analysis of Cohort Studies. *European Journal of Cancer*, **45**, 2867-2873. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.04.019>

- [7] O'Doherty, M.G., Freedman, N.D., Hollenbeck, A.R., *et al.* (2012) A Prospective Cohort Study of Obesity and Risk of Esophageal and Gastric Adenocarcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Gut*, **61**, 1261-1268. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300551>
- [8] Donohoe, C.L., O'Farrell, N.J., Doyle, S.L., *et al.* (2014) The Role of Obesity in Gastrointestinal Cancer: Evidence and Opinion. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **7**, 38-50. <https://doi.org/10.1177/1756283X13501786>
- [9] Prashanth, R. and Adam, B. (2019) Epidemiology of Gastric Cancer: Global Trends, Risk Factors and Prevention. *Gastroenterology Review*, **14**, 26-38. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>
- [10] Koizumi, Y., Tsubono, Y., Nakaya, N., *et al.* (2004) Cigarette Smoking and the Risk of Gastric Cancer: A Pooled Analysis of Two Prospective Studies in Japan. *International Journal of Cancer*, **112**, 1049-1055. <https://doi.org/10.1002/ijc.20518>
- [11] González, C.A., Pera, G., Agudo, A., *et al.* (2003) Smoking and the Risk of Gastric Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*, **107**, 629-634. <https://doi.org/10.1002/ijc.11426>
- [12] Huang, R.Y. and Chen, G.G. (2011) Cigarette Smoking, Cyclooxygenase-2 Pathway and Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1815**, 158-169. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2010.11.005>
- [13] Mi, H.K., Shin, A.K., Chan, H.P., *et al.* (2019) Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk in Korea: A Case-Control Study. *Nutrition Research and Practice*, **13**, 425-433. <https://doi.org/10.4162/nrp.2019.13.5.425>
- [14] Li, Y., Eshak, E.S., Kokoro, S., *et al.* (2019) Alcohol Consumption and Risk of Gastric Cancer: The Japan Collaborative Cohort Study. *Journal of Epidemiology*.
- [15] Larsson, S.C., Giovannucci, E. and Wolk, A. (2007) Alcoholic Beverage Consumption and Gastric Cancer Risk: A Prospective Population-Based Study in Women. *International Journal of Cancer*, **120**, 373-377. <https://doi.org/10.1002/ijc.22204>
- [16] Brooks, P.J. and Zakhari, S. (2014) Acetaldehyde and the Genome: Beyond Nuclear DNA Adducts and Carcinogenesis. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **55**, 77-91. <https://doi.org/10.1002/em.21824>
- [17] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2010) Alcohol Consumption and Ethyl carbamate. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, Geneva.
- [18] Yaghoobi, M., Bijarchi, R. and Narod, S.A. Family History and the Risk of Gastric Cancer. *British Journal of Cancer*, **102**, 237-242. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605380>
- [19] Seo, H.S., Lee, G.E., Kang, M.G., *et al.* (2018) Mixed Histology Is a Risk Factor for Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer. *Journal of Surgical Research*, **236**, 271-277. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.11.055>
- [20] Lynch, H.T., Grady, W., Suriano, G., *et al.* (2005) Gastric Cancer: New Genetic Developments. *Journal of Surgical Oncology*, **90**, 114-133. <https://doi.org/10.1002/jso.20214>
- [21] Kamangar, F., Cheng, C., Abnet, C.C., *et al.* (2006) Interleukin-1B Polymorphisms and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **15**, 1920-1928. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0267>
- [22] Oshi, M., Kunisaki, C., Miyamoto, H., *et al.* (2018) Risk Factors for Anastomotic Leakage of Esophagojejunostomy after Laparoscopy-Assisted Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *Digestive Surgery*, **35**, 28-34. <https://doi.org/10.1159/000464357>
- [23] Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., *et al.* (2012) Global Burden of Cancers Attributable to Infections in 2008: A Review and Synthetic Analysis. *The Lancet Oncology*, **13**, 607-615. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)
- [24] Ishaq, S. and Nunn, L. (2015) Helicobacter Pylori and Gastric Cancer: A State-of-the-Art Review. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, **8**, S6-S14.
- [25] Fuccio, L., Zagari, R.M., Eusebi, L.H., *et al.* (2009) Meta-Analysis: Can Helicobacter Pylori Eradication Treatment Reduce the Risk for Gastric Cancer? *Annals of Internal Medicine*, **151**, 121-128. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00009>
- [26] Wiseman, M. (2008) The Second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Expert Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. *Proceedings of the Nutra Society*, **67**, 253-256. <https://doi.org/10.1017/S002966510800712X>
- [27] Jakszyn, P. and Gonzalez, C.A. (2006) Nitrosamine and Related Food Intake and Gastric and Esophageal Cancer Risk: A Systematic Review of the Epidemiological Evidence. *World Journal of Gastroenterology*, **12**, 4296-4303. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i27.4296>
- [28] Lee, S.P., Sung, I.K., Kim, J.H., *et al.* (2015) The Effect of Emotional Stress and Depression on the Prevalence of Digestive Diseases. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **21**, 273-282. <https://doi.org/10.5056/jnm14116>