

# 青年胃癌患者的临床特点及研究进展

刘 鹏<sup>1</sup>, 李小宝<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>延安大学第一临床医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院胃肠外科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月27日

## 摘 要

胃癌(Gastric Cancer, GC)是指异质性较高的癌变发生于患者胃黏膜上皮组织, 是来源于上消化道肿瘤的一种。GC发病率呈增加趋势, 发病年龄呈低龄化趋势。中老年患者多见, 特别是45~70岁, 因此青年GC患者往往被忽视。为进一步认识青年GC的特点, 本文重点就青年GC的流行病学与病因学, 临床病理与基因特征, 研究现状, 治疗与预后等方面进行了阐述, 希望能够为青年GC患者的预防及治疗带来一定的帮助。

## 关键词

青年胃癌, 临床特点, 治疗, 预后

# Clinical Characteristics and Research Progress of Young Patients with Gastric Cancer

Peng Liu<sup>1</sup>, Xiaobao Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Gastric Cancer (GC) is a type of upper digestive tract tumor that is characterized by high heterogeneity and occurs in the gastric mucosal epithelial tissue of patients. The incidence of GC was in-

\*通讯作者。

文章引用: 刘鹏, 李小宝. 青年胃癌患者的临床特点及研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1468-1476.

DOI: 10.12677/acm.2024.143867

creasing and the age of onset was younger. Middle-aged and elderly patients are more common, especially 45~70 years old, so young GC patients are often overlooked. In order to further understand the special points of GC in young people, this paper focuses on the epidemiology and etiology, clinicopathology and genetic characteristics, research status, treatment and prognosis of GC in young people, hoping to bring some help for the prevention and treatment of GC in young people.

## Keywords

Gastric Cancer in Youth, Clinical Characteristics, Treatment, Prognosis

Copyright © 2024 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

尽管在过去 50 年中, 全世界范围内 GC 的发病率和死亡率都呈下降趋向, 但仍在全世界常见肿瘤发病率排第 5 位(5.6%)和死亡率(7.7%)排第四位[1]。GC 发病率呈增加趋势, 发病年龄呈低龄化趋势。青年 GC 与中老年患者的预后明显不同。不同的标准对青年胃癌的定义不同; 有的将其定义为 45 岁之前做出的诊断, 有的将其定义为 40 岁之前做出的诊断。此外, 其他研究也提出了不同的标准, 如 35 岁以下或 50 岁以下, 对年轻或年老的人来说。按照 WHO 最新定义, 将 45 岁以下定义为青年 GC 患者[2]。年轻患者的 GC 往往在晚期被诊断出, 并伴有症状。最近的数据显示, 青年胃癌(YAGC)占有所有癌症的 2%~8% [3] [4], 胃癌在年轻人中的患病率相对较低, 针对这一特定年龄组的综合研究很少。因此, 早期诊断和治疗 GC 的挑战也扩展到青年患者。此外, 在 GC 的临床治疗领域仍存在一定的挑战。就对青年 GC 的流行病学与病因学, 临床病理与基因特征, 研究现状, 治疗与预后等方面进行了阐述, 希望能够对青年 GC 的诊断及治疗提供理论依据。

## 2. 青年 GC 的流行病学及病因学

### 2.1. GC 的流行病学

按照 2020 年全球癌症统计数据, GC 的全球发病率及死亡率在过去 50 年中呈下降趋势的, 但全世界仍有 108.9 万癌症新发病例和 76.9 万人在 2020 年死亡。GC 同时成为全世界第五大常见恶性肿瘤和第四大癌症死亡病因[1]。全球胃癌的年龄标准化发病率和死亡率分别为 11.1/100,000 和 7.7/100,000 [5]。在中国, 主要恶性肿瘤也包括胃癌, 2020 年中国新增 479,000 例 GC 病例和 374,000 例 GC 相关死亡病例, 发病率及死亡率在所有癌症类型中排名前三。分别占全世界新发胃癌病例 44.0%和胃癌相关死亡病例的 48.6% [6]。青年 GC 的发病率在其他国家是降低的, 但在部分地区的青年人群中, GC 的发病率保持不变甚至有所上升, 且发病率、死亡率在世界上仍居前列。

### 2.2. GC 的病因学

胃癌的发病机制复杂, 多种不同因素可能共同影响胃癌的发生和发展, 有些风险因素是不可修改的 [7], 如年龄、性别、种族/民族和遗传, 有些可控风险因素包括幽门螺杆菌(HP)感染、EB 病毒、肥胖、自然环境、不健康的饮食习惯和生活方式、烟草和酒精消费以及化学品、辐射或病毒暴露, 另外其他的危险因素也可能参与胃癌的发病, 如胃食管反流病、胃溃疡或既往胃部手术。

### 2.2.1. 遗传因素

GC 患者遗传因素可分为基因调控异常及基因多态性。分子生物学的迅速发展和应用极大地促进了遗传学水平的研究。基因异常调控涉及核仁 RNA 宿主基因 7 (SNHG7)、血同型半胱氨酸、白细胞介素、叶酸代谢相关酶编码基因、microRNA 编码基因作为遗传因子, 以及乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 基因多态性, 进一步从分子水平阐明了遗传因素对胃癌的影响[7]。GC 病人具有明显的家族聚集性的特征。GC 患者中发现家族聚集性的约在 10%。这预示着家族胃癌病史可能是一个独立的危险因素[8]。遗传多态性的主要原因是人类基因组 DNA 序列的变异, 单核苷酸多态性被认为是最显著的遗传变异类型。青年 GC 患者较少接触致癌物质, 因此, 青年 GC 的发病受环境影响远远小于遗传因素的影响。

### 2.2.2. 感染因素

长期的接触幽门螺杆菌(HP)是 GC 的主要诊断病因。早在 1994 年, 世界卫生组织就认定幽门螺杆菌(HP)为胃癌相关的 I 类致癌物[9]。幽门螺杆菌有能够在胃中定居和生存的能力, 胃对许多菌群都有杀菌作用。HP 利用它们的运动性、趋化性、产生尿素酶和其他机制来适应管腔的酸性条件, 并在上皮细胞表面附近的狭窄保护生态位定居。有研究表明 HP 感染与肠型和弥漫型 GC 有密切联系[10]。

EB 病毒可能参与 GC 的发生与进展过程, 同时与许多人类恶性肿瘤的发生密切相关。1990 年 Burke 初次报道了 1 例与 EB 病毒相关的 GC。有研究表明, 近贲门端胃癌的发生与 EB 病毒有关[11]。EB 阳性胃癌(GC)在年轻患者中的患病率较高, 这可以归因于 PIK3-AKT-mTOR 通路突变频率显著升高(80%), 以及 PD-L1 和 PDL2 的大量基因扩增。因此, 免疫治疗可以提高治疗 EBV 阳性 GC 的疗效[12]。

### 2.2.3. 癌前病变

这两个方面包括癌前疾病和癌前病变。胃癌的癌前病变可分为肠上皮增生和肠上皮异型增生, 其中肠上皮异型增生是胃癌的主要癌前病变。中、重度异型增生是最常观察到的类型。上皮内瘤变也被称为异型增生, 世界卫生组织推荐将其分为两个级别: 低级别和高级别上皮内瘤变。GC 是一个慢性癌变进程, 其中慢性胃炎 - 胃黏膜萎缩 - 肠腺化生 - 非典型增生 - GC 的形式得到了一些学者的认同。

### 2.2.4. 行为因素

饮食和生活方式是胃癌产生的一个重要原因。不健康的饮食习惯和生活方式因素导致 GC 占有病例的 33%~50% [13]。水果和蔬菜摄入量较低、盐或腌制/加工食品摄入量较高以及吸烟和饮酒是导致青年 GC 的危险因素[14] [15]。例如, 盐的摄取量每天增加 5 克, GC 风险就会提高 12% [16]。过量的盐摄入可能会破坏胃黏膜并增加 DNA 合成和细胞增殖, 从而促进 GC 的发展, 过多的盐摄入也会与 HP 一样增加胃癌发病率[17]。吸烟是独立于 HP 感染之外的一个风险, 导致胃肠化生的发生。与吸烟者相比, 不吸烟者的青年 GC 机率明显降低。吸烟可能诱发胃肠道慢性炎症, 改变粘膜细胞增殖, 使免疫功能紊乱, 增加细菌或病毒感染的风险, 从而导致 GC 的发生。饮酒也与 GC 风险呈正相关。同时, 增加新鲜蔬果的摄入, 可能抑制 GC 的发展, 减少其发生的危险[16]。水果中的植物化学物质可能具有抗氧化作用, 防止或减少 DNA 氧化, 并调节细胞增殖和凋亡[18]。保持合理和有规律的生活方式对身体的正常功能至关重要, 在各个区域传播专门的 GC 知识对预防青少年 GC 有很大帮助。

### 2.2.5. 环境因素

GC 的出现与环境因素密切相关。环境因素可分为自然环境因素与社会环境因素。在全世界每个地方胃癌的发病率都不同, 可能与自身所处方位有一定的关联。同时, 已知有机物质或重金属污染的存在与 GC 的发展密切相关。研究表明, 水中的硝酸盐或亚硝酸盐与重金属镉、铅、砷和铬有密切的关系[7]。不同社会经济地位的个体在 GC 生存时间上也存在差异。烟草使用现象越频繁, 规律运动较少、HP 感染

率比较高的患者往往存在于受教育程度较低、就业水平较低、家庭总收入较低的家庭环境中[19]。在青年 GC 的发生和发展过程中, 环境因素也是不可或缺的因素之一。

### 2.2.6. ABO 血型与 GC

早在 1953 年, AIRD 等和国外研究一些研究报道胃癌患者 A 型血比例远远高于一般人群, 同时, A 型血个体的胃癌发病风险高[20]。但也有研究认为, 与 A 型和 B 型血的个体相比, O 型血的幽门螺杆菌感染的可能性较大。

## 3. 青年 GC 临床病理与基因特征

### 3.1. 临床病理特征

青年 GC 患者临床病理特征特别。与中老年 GC 在癌前病变、原发部位等诸多方面也存在明显差异。GC 通常表现的年龄和性别发生了变化。中老年 GC 患者多见于男性, 而年轻 GC 患者多见于女性。有研究显示, 青年 GC 的癌前病变更多表现为溃疡性病变(23.15%), 而中老年 GC 则更多为慢性胃炎(31.48%) [21]。当涉及到高分化腺癌、低分化腺癌、粘液腺癌和印戒细胞癌时, 中老年 GC 患者在组织学上与青年患者不同。在研究中, 年轻患者的低分化腺癌、粘液腺癌和印戒细胞癌的发病率更高。提示青年 GC 分化弱, 转移早, 浸润能力强, 恶性程度高。青年 GC 的主要临床表现除柏油样大便、贫血、恶心、呕吐、打嗝、消瘦、腹胀、腹部包块等常见症状外, 还包括腹部其他症状。这些症状缺乏明显的特征, 经常被忽视, 导致不正确或不完整的诊断。

### 3.2. 基因特征

基于下一代测序技术的肿瘤基因测序结果, 一些专家将 GC 患者分为四种亚型, 包含爱泼斯坦 - 巴尔病毒(EBV-)阳性、微卫星不稳定(MSI)、染色体不稳定(CIN)和基因组稳定(GS)患者[22]。四种 GC 亚型的分布在地理和性别上有所不同, 并且与年龄有关。钙黏蛋白 E (E-cadherin, CDH1)基因属于一种抑制癌症的基因。种系突变可能会使 CDH1 失活, 其突变可能导致肿瘤的进展和转移。关于 CDH1 突变与青年胃癌的研究很少。Cho 等人比较了 109 名青年 GC 患者和 115 名中老年 GC 患者的基因组图谱[23], 而 Setia 等人分析了 81 名青年 GC 患者和 975 名各年龄范围的门静脉 GC 患者的突变模式[24]。他们都证实了在青年胃癌患者中观察到较高的体细胞 CDH1 突变率。FGFR2 被认为一种原发性肿瘤基因, FGFR2 CNV 获得可能导致肿瘤增殖。有数项研究表明, FGFR2 在胃癌组织中有明显的表达[25]。体细胞 CDH1 突变和 FGFR2 拷贝数增加可能在胃癌发展中起重要作用, 而它们在年轻患者中的较高频率可能导致预后恶化。首次报道 FGFR2 与早发性胃癌有关。体细胞 CDH1 突变和 FGFR2 拷贝数增加都可能促进癌症进展并导致更具侵袭性的肿瘤疾病[26]。FAT4 是钙粘蛋白超家族成员之一。参与平面细胞极性、Hippo 信号通路、典型 Wnt 信号级联和 YAP1 的表达[27]。也与胃癌病人的不良预后有关。而体外和体内实验发现 FAT4 通过 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路介导增加肿瘤生长和转移[28]。

## 4. 青年 GC 研究现状

在发病趋势方面, 早期 GC 的总体比例为 19.7%。虽然 4 年早期胃癌的发病总体比例变化不大, 但还是有所上升的。与日韩相比, 我国早期 GC 总体比例仍然偏低。有研究发现, 早期 GC 病人比例高于 20%的地区包括浙江(27.9%)、北京(25.2%)、江苏(24.5%)、天津(23.9%)、上海(23.7%)、江西(23.4%)、吉林(23.3%)、山西(21.6%)、宁夏(20.1%), 不足 10%的地区包括青海(5.5%)、海南(6.3%)。从地域分布方面来看, 早期 GC 的比例可能与地区经济水平相关。有研究发现, 青年 GC 患者除了局部晚期转移外, 更有可能发生远处转移或淋巴道转移。改善青年胃癌患者的预后是提高胃癌早期检出率的关键[29]。



## 5. 青年 GC 治疗

全世界 GC 治疗方案没有按年龄分层, 也没有关于青年 GC 治疗指南。

### 5.1. 内镜治疗

内镜治疗, 如内镜黏膜切除(EMR)和内镜黏膜剥离(ESD), 甚至可以取代早期青年 GC 患者的手术治疗[30]。与 ESD 相比, EMR 的优势在于手术时间更短, 穿孔率几乎不到 ESD 的三分之一。然而, 多项荟萃分析证实了 ESD 在整体切除率、完全切除率和治愈切除率方面优于 EMR [31]。同时与胃切除术相比, 越来越多的证据表明, 内镜黏膜下剥离术也可获得同等的疗效, 且发病率显著降低。日本指南建议 50 岁以上人群每两年或三年进行一次内镜筛查。这种方法可以预防高达 63% 的胃癌相关死亡率, 从而使每 1000 人中获得 27.2 年的质量调整寿命[32]。对早期青年 GC 患者进行内镜下治疗效果较好。

### 5.2. 手术治疗

手术是 GC 患者治疗的方式之一, 能够彻底切除胃癌病变部分[33], 亦是治疗青年 GC 的首选方法。手术策略要根据肿瘤的侵犯的深浅而定。准确的术前分期和切除评估是胃癌手术成功的关键因素。手术选择主要包括了远端食管胃切除术、胃大部切除术及全胃切除术[34]。目前 GC 手术策略以加速康复为理念, 包括微创手术、术中荧光导航的精准操作和对围手术期的精准管理。与传统开腹手术相比, 微创手术(包括腹腔镜和达芬奇机器人辅助手术)可以减少手术创伤并改善术后恢复。腹腔镜胃切除术和机器人胃切除术两者相比较的术后结果并没有显著差异, 但机器人胃切除术可能需要更长的手术时间和更高的经济成本, 并且在围手术期手术结果方面并不优于腹腔镜手术[35]。有研究表明青年 GC 患者中仅 41.6%~49.1% 具有根治性手术治疗机会, 这一占比显著低于中老年 GC 患者[36]。但同时青年多数无基础疾病, 且耐受能力强, 所以青年 GC 患者仍以选择手术治疗为主, 必要时行扩大根治术, 使肿瘤尽可能切除彻底。由于大多数青壮年 GC 患者在初次诊断时已经是晚期了。单纯手术可能不足以治疗这种恶性肿瘤, 因此还应采用手术以外的治疗方法来提高可手术青年 GC 患者的生存率。

### 5.3. 全身化疗

化疗包括围术期化学治疗, 新辅助化学治疗, 辅助化学治疗及姑息性治疗。相对于仅仅接受手术治疗的胃癌患者而言, 接受围手术期化疗的胃癌患者的总生存期明显改善, 而且围手术期化疗也增加了总生存期。具体来说, 化疗策略有几种组合选择[37], 包括新辅助三联化疗, 如多西他赛、奥沙利铂和替吉奥(DOS)或表柔比星、顺铂和 5-氟尿嘧啶(ECF), 以及双化疗, 如卡培他滨和奥沙利铂(XELOX)、替加氟和顺铂(SP)或 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂(FOLFOX)。越来越多的新型化疗药物, 如紫杉醇、伊立替康等逐渐应用于胃癌的治疗, 并取得了明显疗效。对青年 GC 的研究发现, 标准化疗对年轻患者也有效。年轻患者一般病情较好, 不良反应少, 耐受性强, 这些都有助于强化治疗。关于青壮年 GC 进展后一线治疗的随访数据很少。青年弥漫性 GC 在一线治疗后容易发生腹膜转移, 且难以早期发现, 可能会恶化预后[38]。

### 5.4. 靶向药物治疗

靶向治疗及免疫治疗等精准治疗方案已广泛应用于多个肿瘤病变, 目前关于青年 GC 患者的相关治疗并没有规范化。托加审判显示曲妥珠单抗联合化疗可提高 HER2 阳性 GC 患者的生存率, 抗 HER2 靶向策略被提议作为 HER2 阳性 GC 患者的标准选择。例如, 曲妥珠单抗联合 XELOX、曲妥珠单抗联合卡培他滨或贝伐珠单抗和曲妥珠单抗联合多西他赛、奥沙利铂和卡培他滨对 HE2 阳性晚期胃癌患者取得了令人鼓舞的疗效和安全性, 可视为这些患者的一线治疗, 但需要进一步评估[39]。有研究发现, 曲妥珠单抗联合 DOS 的有效性低于曲妥珠单抗联合 XELOX。

## 5.5. 免疫治疗

近年来发展迅速的免疫治疗是一种新型治疗方式,它是通过激活病人的自身免疫系统来实现的。从而提升自己攻击肿瘤细胞的能力。也是 GC 重要的治疗手段之一。尽管手术、化疗、分子靶向治疗、放疗或综合治疗都能提高 GC 患者的生存率,然而,这些治疗方法对晚期胃癌病人是有限的。因此迫切需要针对这些晚期胃癌患者的潜在治疗策略。GC 主要有三种免疫治疗方案,包括免疫检查点抑制剂(ICIS)、细胞免疫疗法和肿瘤疫苗。免疫抑制剂主要用于通过用抗体阻断免疫检查点或相应的配体/受体来重新激活 T 细胞对肿瘤细胞的免疫反应[40]。免疫检查点能调节 T 细胞的存活、增殖、分化或对同源抗原的反应通过主要组织相容性复合体-T 细胞受体,防止过度免疫反应,并维持人体内的免疫稳态。细胞免疫疗法使用免疫细胞毒性细胞来识别和攻击肿瘤细胞,并诱导有效的抗肿瘤反应。这些免疫细胞可以是扩增的 T 细胞和自然杀伤细胞在试管内或基因工程 T 细胞受体 T 细胞(TCR-Ts)和嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-Ts) [41]。而癌症疫苗旨在通过诱导体液和/或细胞免疫反应来增强机体免疫功能。癌症疫苗主要包括自体肿瘤细胞疫苗、树突细胞疫苗、肽疫苗和基因工程疫苗[41]。而癌症疫苗旨在通过诱导体液和/或细胞免疫反应来增强机体免疫功能。癌症疫苗主要包括自体肿瘤细胞疫苗、树突细胞疫苗、肽疫苗和基因工程疫苗[41]。有文献报道青年 GC 患者可能对于免疫抑制剂具有更佳的治疗反应,但仍然需要更多研究证明。

## 5.6. 放射治疗

随着相关技术在放射治疗方面的进步,放疗在 GC 治疗中的应用日益普遍。放疗主要应用于局部进展期可切除胃癌患者的术前新辅助放疗、术后辅助放疗,局部的进展期潜在可切除肿瘤、不可切除肿瘤的放化疗,放疗也可作为晚期可手术胃癌患者围手术期的重要辅助治疗手段[42]。作为一种局部治疗放射治疗。具有无创、效率高的特点,对晚期胃癌患者可减轻临床症状。局部晚期不能手术切除的患者。经放射治疗后有手术的机会,对术后复发的患者无二次手术机会时继续予以放射治疗,依然可以延长生存时间,发挥提升生活品质的作用。值得注意的是,某些指南将围手术期化疗或术后化疗加放疗列为首选策略。

## 6. 青年 GC 预后

年轻的 GC 患者相比其他 GC 患者,预后要差一些。这是由多个方面决定的,青年 GC 患者通常具有更好的体力状态,出现这些临床症状的时间一般较晚,临床症状不典型,无法第一时间引起重视,而且恶性高、分化差、浸润能力强,综合导致青年 GC 预后差。对于早期青年 GC 患者,癌区位于局部,没有局部或远处转移时,及早的治疗能使这些患者预后更好。晚期青年 GC 患者的癌症部位不局限,通常伴有转移,即使在手术切除后,胃癌也往往伴随着复发,其预后通常较差。劳伦分类是全球公认的 GC 分类系统[43]。有研究表明,青年 GC 病人在出现临床症状后就可能出现转移,待确诊时治疗往往不及时,预后不佳[44]。根据劳伦分类,胃癌分为肠道型和弥漫型,与肠道型胃癌相较,弥漫型胃癌的预后通常较差[45]。多种因素影响青年 GC 预后,包括患者相关因素(性别种族)、肿瘤相关因素(肿瘤位置、组织学类型、肿瘤大小、浸润深度和转移、肿瘤淋巴结转移分期)和治疗(临床医生鉴别诊断时的忽视,原发肿瘤直径大、分化程度低、未接受必要的化疗)等相关因素。因此,青年 GC 患者改善其预后应该提高早期诊断率和早早治疗干预。

## 7. 结语与展望

总的来说,青年 GC 患者越来越多。与中老年 GC 患者相比,青年因为有更好的体力情况,更少的

基础疾病, 加上临床症状不明显, 往往预后效果不佳。早期使用胃镜等工具对于青年 GC 患者的确诊至关重要。目前对于青年 GC 患者的治疗尚缺乏大规模循证医学证据作为指导。因此对于青年 GC 患者来说, 提高对疾病的认识及早诊断早治疗能大大改善预后情况。期望未来有更多的临床研究及文献, 使青年 GC 患者的治疗有一个规范化的标准。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Ramos, M., Pereira, M.A., Sagae, V.M.T., *et al.* (2019) Gastric Cancer in Young Adults: A Worse Prognosis Group? *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, **46**, e20192256.
- [3] Takatsu, Y., Hiki, N., Nunobe, S., *et al.* (2016) Clinicopathological Features of Gastric Cancer in Young Patients. *Gastric Cancer*, **19**, 472-478. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0484-1>
- [4] Rona, K.A., Schwameis, K., Zehetner, J., *et al.* (2017) Gastric Cancer in the Young: An Advanced Disease with Poor Prognostic Features. *Journal of Surgical Oncology*, **115**, 371-375. <https://doi.org/10.1002/jso.24533>
- [5] Thrift, A.P. and El-Serag, H.B. (2020) Burden of Gastric Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 534-542. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.045>
- [6] Health Commission of the People's Republic of China (2022) National Guidelines for Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer 2022 in China (English Version). *Chinese Journal of Cancer Research*, **34**, 207-237. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2022.03.04>
- [7] 宋子涵, 徐欣宁, 李昆临, 等. 胃癌病因学研究进展[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2020, 37(5): 509-511.
- [8] Eto, K., Ohyama, S., Yamaguchi, T., *et al.* (2006) Familial Clustering in Subgroups of Gastric Cancer Stratified by Histology, Age Group and Location. *European Journal of Surgical Oncology*, **32**, 743-748. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.04.005>
- [9] Plummer, M., Franceschi, S., Vignat, J., *et al.* (2015) Global Burden of Gastric Cancer Attributable to *Helicobacter pylori*. *International Journal of Cancer*, **136**, 487-490. <https://doi.org/10.1002/ijc.28999>
- [10] Chang, W.L., Yeh, Y.C. and Sheu, B.S. (2018) The Impacts of *H. pylori* Virulence Factors on the Development of Gastrointestinal Diseases. *Journal of Biomedical Science*, **25**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0466-9>
- [11] Song, H.J. and Kim, K.M. (2011) Pathology of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Its Relationship to Prognosis. *Gut and Liver*, **5**, 143-148. <https://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.2.143>
- [12] Bergquist, J.R., Leiting, J.L., Habermann, E.B., *et al.* (2019) Early-Onset Gastric Cancer Is a Distinct Disease with Worrisome Trends and Oncogenic Features. *Surgery*, **166**, 547-555. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.04.036>
- [13] Wong, M.C.S., Huang, J., Chan, P.S.F., *et al.* (2021) Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018. *JAMA Network Open*, **4**, e2118457. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.18457>
- [14] D'Elia, L., Rossi, G., Ippolito, R., *et al.* (2012) Habitual Salt Intake and Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Clinical Nutrition*, **31**, 489-498. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.01.003>
- [15] Kurosawa, M., Kikuchi, S., Xu, J., *et al.* (2006) Highly Salted Food and Mountain Herbs Elevate the Risk for Stomach Cancer Death in a Rural Area of Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 1681-1686. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04290.x>
- [16] Fang, X., Wei, J., He, X., *et al.* (2015) Landscape of Dietary Factors Associated with Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *European Journal of Cancer*, **51**, 2820-2832. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.010>
- [17] Bouras, E., Tsilidis, K.K., Triggs, M., *et al.* (2022) Diet and Risk of Gastric Cancer: An Umbrella Review. *Nutrients*, **14**, Article 1764. <https://doi.org/10.3390/nu14091764>
- [18] Liu, R.H. (2013) Health-Promoting Components of Fruits and Vegetables in the Diet. *Advances in Nutrition*, **4**, 384S-392S. <https://doi.org/10.3945/an.112.003517>
- [19] Ghaffari, H.R., Yunesian, M., Nabizadeh, R., *et al.* (2019) Environmental Etiology of Gastric Cancer in Iran: A Systematic Review Focusing on Drinking Water, Soil, Food, Radiation, and Geographical Conditions. *Environmental Science and Pollution Research International*, **26**, 10487-10495. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04493-8>
- [20] Edgren, G., Hjalgrim, H., Rostgaard, K., *et al.* (2010) Risk of Gastric Cancer and Peptic Ulcers in Relation to ABO Blood Type: A Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, **172**, 1280-1285. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq299>

- [21] Liu, S., Feng, F., Xu, G., *et al.* (2016) Clinicopathological Features and Prognosis of Gastric Cancer in Young Patients. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 478. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2489-5>
- [22] Zhang, X., Liu, F., Bao, H., *et al.* (2021) Distinct Genomic Profile in *H. pylori*-Associated Gastric Cancer. *Cancer Medicine*, **10**, 2461-2469. <https://doi.org/10.1002/cam4.3765>
- [23] Cho, S.Y., Park, J.W., Liu, Y., *et al.* (2017) Sporadic Early-Onset Diffuse Gastric Cancers Have High Frequency of Somatic CDH1 Alterations, but Low Frequency of Somatic RHOA Mutations Compared with Late-Onset Cancers. *Gastroenterology*, **153**, 536-549.e26. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.012>
- [24] Setia, N., Wang, C.X., Lager, A., *et al.* (2021) Morphologic and Molecular Analysis of Early-Onset Gastric Cancer. *Cancer*, **127**, 103-114. <https://doi.org/10.1002/cncr.33213>
- [25] Zhang, J., Wong, C.C., Leung, K.T., *et al.* (2020) FGF18-FGFR2 Signaling Triggers the Activation of C-Jun-YAP1 Axis to Promote Carcinogenesis in a Subgroup of Gastric Cancer Patients and Indicates Translational Potential. *Oncogene*, **39**, 6647-6663. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01458-x>
- [26] Zhou, Q., Tao, F., Qiu, L., *et al.* (2022) Somatic Alteration Characteristics of Early-Onset Gastric Cancer. *Journal of Oncology*, **2022**, Article ID: 1498053. <https://doi.org/10.1155/2022/1498053>
- [27] Zhang, X., Liu, J., Liang, X., *et al.* (2016) History and Progression of Fat Cadherins in Health and Disease. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 7337-7343. <https://doi.org/10.2147/OTT.S111176>
- [28] Cai, J., Feng, D., Hu, L., *et al.* (2015) FAT4 Functions as a Tumour Suppressor in Gastric Cancer by Modulating Wnt/ $\beta$ -Catenin Signalling. *British Journal of Cancer*, **113**, 1720-1729. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.367>
- [29] 苗儒林, 李子禹, 季加孚. 从中国胃肠肿瘤外科联盟相关数据分析我国早期胃癌诊治现状和发展趋势[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(5): 419-423.
- [30] Pyo, J.H., Lee, H., Min, B.H., *et al.* (2016) Long-Term Outcome of Endoscopic Resection vs. Surgery for Early Gastric Cancer: A Non-Inferiority-Matched Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*, **111**, 240-249. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.427>
- [31] Tao, M., Zhou, X., Hu, M., *et al.* (2019) Endoscopic Submucosal Dissection versus Endoscopic Mucosal Resection for Patients with Early Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *BMJ Open*, **9**, e025803. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025803>
- [32] Huang, H.L., Leung, C.Y., Saito, E., *et al.* (2020) Effect and Cost-Effectiveness of National Gastric Cancer Screening in Japan: A Microsimulation Modeling Study. *BMC Medicine*, **18**, Article No. 257. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01729-0>
- [33] Johnston, F.M. and Beckman, M. (2019) Updates on Management of Gastric Cancer. *Current Oncology Reports*, **21**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0820-4>
- [34] Sexton, R.E., Al Hallak, M.N., Diab, M., *et al.* (2020) Gastric Cancer: A Comprehensive Review of Current and Future Treatment Strategies. *Cancer and Metastasis Reviews*, **39**, 1179-1203. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09925-3>
- [35] Kim, H.I., Han, S.U., Yang, H.K., *et al.* (2016) Multicenter Prospective Comparative Study of Robotic versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma. *Annals of Surgery*, **263**, 103-109. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001249>
- [36] Kist, M., Thomaschewski, M., Keck, Y., *et al.* (2022) Specifics of Young Gastric Cancer Patients: A Population-Based Analysis of 46,110 Patients with Gastric Cancer from the German Clinical Cancer Registry Group. *Cancers (Basel)*, **14**, Article 5927. <https://doi.org/10.3390/cancers14235927>
- [37] Satake, H., Kondo, M., Mizumoto, M., *et al.* (2017) Phase I Study of Neoadjuvant Chemotherapy with Capecitabine and Oxaliplatin for Locally Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Research*, **37**, 3703-3710. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11742>
- [38] Bang, Y.J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., *et al.* (2010) Trastuzumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (ToGA): A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **376**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
- [39] Wagner, A.D., Syn, N.L., Moehler, M., *et al.* (2017) Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 8, CD004064. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4>
- [40] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [41] Li, K., Zhang, A., Li, X., *et al.* (2021) Advances in Clinical Immunotherapy for Gastric Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1876**, Article 188615. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188615>
- [42] 蔡钢, 王舒蓓, 陈佳艺. 放射治疗在胃癌全程管理中的现状与挑战[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(7): 581-587.



- [43] Lauren, P. (1965) The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, **64**, 31-49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>
- [44] 潘修勇, 杨进华, 张锡贵. 青年人胃癌 53 例临床分析[J]. 中国现代医生, 2009, 47(12): 149-150.
- [45] Chen, Y.C., Fang, W.L., Wang, R.F., *et al.* (2016) Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathology and Oncology Research*, **22**, 197-202. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-9996-6>