

·论著·

# 基于单中心胃癌专病数据库的早发型胃癌临床分子病理特征分析

刘靖栋 叶博天 傅敏 张启 陈昊 孙杰 蔡天翼 王昭明 贺宏勇 赵骏杰  
李豪杰 汪学非 孙益红

复旦大学附属中山医院普通外科,上海 200032

通信作者:汪学非,Email:wang.xuefei@zs-hospital.sh.cn

**【摘要】** 目的 探讨早发型胃癌的临床病理特点,尤其是分子诊断特征,并分析其治疗策略。方法 采用回顾性病例对照研究方法。基于复旦大学附属中山医院胃癌专病数据库,收集2020年7月至2021年10月期间,于复旦大学附属中山医院普通外科行胃切除术的共2506例胃癌患者的临床资料。其中,年龄≤45岁者198例,定义为早发型胃癌(早发型胃癌组);另从2308例非早发型胃癌患者按1:2比例,采用简单随机抽样方法,选择396例患者作为对照(年龄>45岁,非早发型胃癌组)。对两组临床病理特征、分子诊断特征以及治疗策略进行比较。**结果** 早发型胃癌组中位年龄39岁,非早发型胃癌组则为66岁。相较非早发型胃癌组,早发型胃癌组以女性为主[59.1%(117/198)比27.8%(110/396), $\chi^2=54.816, P<0.001$ ],合并症较少[32.3%(64/198)比57.1%(226/396), $\chi^2=32.355, P<0.001$ ],低分化或未分化比例更高[93.9%(186/198)比74.5%(295/396), $\chi^2=30.777, P<0.001$ ],Lauren分型弥漫型比例高[40.4%(80/198)比15.9%(63/396), $\chi^2=69.639, P<0.001$ ],远处转移比例更高[7.1%(14/198)比2.8%(11/396), $\chi^2=6.034, P=0.014$ ];在治疗上,远端胃切除比例高、近端胃切除比例低[分别为55.1%(109/198)比47.0%(186/396),1.5%(3/198)比8.3%(33/396), $\chi^2=11.644, P=0.003$ ]。两组在胃癌家族史、TNM分期、肿瘤大小、淋巴结清扫数、神经侵犯、癌结节以及淋巴结清扫范围、消化道重建方式、是否腹腔镜手术、是否行合并切除和术前治疗等方面比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。分子诊断情况的比较,相比非早发型胃癌组,早发型胃癌错配修复基因缺陷比例更低[1.0%(2/198)比10.1%(40/396), $\chi^2=16.301, P<0.001$ ],Claudin18.2阳性率较高[77.8%(154/198)比53.0%(210/396), $\chi^2=5.442, P<0.001$ ]。两组HER-2阳性比例和EBV+阳性比例差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。**结论** 早发型胃癌是一种恶性程度较高的特殊类型胃癌,Claudin18.2可能是其有效治疗靶点。

**【关键词】** 胃肿瘤,早发型; 分子诊断; 临床病理特征; Claudin18.2

**基金项目:**申康促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划(SHDC2020CR6001)

## Clinicopathological and molecular diagnostic features of early-onset gastric cancer: a study based on data from a single-center dedicated gastric cancer database

Liu Jingdong, Ye Botian, Fu Min, Zhang Qi, Chen Hao, Sun Jie, Cai Tianyi, Wang Zhaoming, He Hongyong, Zhao Junjie, Li Haojie, Wang Xuefei, Sun Yihong

Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Wang Xuefei, Email: wang.xuefei@zs-hospital.sh.cn

**【Abstract】 Objective** To clarify the clinicopathological, especially molecular, features of early-onset gastric cancer with the aim of informing analysis of treatment strategies. **Methods** In

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230603-00190

收稿日期 2023-06-03 本文编辑 王静

引用本文:刘靖栋,叶博天,傅敏,等.基于单中心胃癌专病数据库的早发型胃癌临床分子病理特征分析[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(10):963-967. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230603-00190.



this retrospective case-control study, we examined data from a dedicated gastric cancer database in Zhongshan Hospital affiliated to Fudan University. The original cohort comprised 2506 patients with gastric cancer who had undergone gastrectomy in Zhongshan Hospital Fudan University from July 2020 to October 2021, including 198 with early-onset gastric cancer (aged  $\leq 45$  years) and 2,308 with non-early gastric cancer. We used a simple random sampling method to select 396 of the 2,308 patients aged  $>45$  years (ratio of 1:2) as the control group and then compared molecular diagnostic data and clinicopathological features of the two groups. **Results** The median age was 39 years in the early-onset gastric cancer group, while 66 years in the control group. The clinicopathological features of early-onset gastric cancer included female predominance (59.1% [117/198] vs. 27.8% [110/396],  $\chi^2=54.816, P<0.001$ ), less comorbidity (32.3% [64/198] vs. 57.1% [226/396],  $\chi^2=32.355, P<0.001$ ), poorer differentiation (93.9% [186/198] vs. 74.5% [295/396],  $\chi^2=30.777, P<0.001$ ) and higher proportion of diffuse type (40.4% [80/198] vs. 15.9% [63/396],  $\chi^2=69.639, P<0.001$ ), distant metastasis (7.1% [14/198] vs. 2.8% [11/396],  $\chi^2=6.034, P=0.014$ ). Regarding treatment, distal gastrectomy was more commonly performed than proximal gastrectomy (55.1% [109/198] vs. 47.0% [186/396], 1.5% [3/198] vs. 8.3% [33/396],  $\chi^2=11.644, P=0.003$ ). Family history of gastric cancer, TNM stage, tumor size, lymph node dissection, nerve invasion, nodes harboring metastases, range of lymph node dissection, digestive tract reconstruction procedure, implementation of laparoscopic surgery, combined resection, and preoperative treatment did not differ significantly between the two groups (all  $P>0.05$ ). Molecular diagnosis showed there was a smaller percentage of mismatch repair deficiency in the early-onset gastric cancer than in the control group (1.0% [2/198] vs. 10.1% [40/396],  $\chi^2=16.301, P<0.001$ ), and a higher rate of positivity for Claudin 18.2 (77.8% [154/198] vs. 53.0% [210/396],  $\chi^2=5.442, P<0.001$ ). HER-2 and Epstein - Barr virus positivity rates did not differ significantly between the two groups. **Conclusion** Early-onset gastric cancer is a distinct type of gastric cancer with a high degree of malignancy, and treatment targeting Claudin 18.2 may be effective.

**【 Key words 】** Stomach neoplasms, early-onset; Molecular diagnosis; Clinicopathological features; Claudin 18.2

**Fund program:** Three-year program to promote clinical skills and clinical innovation in municipal hospitals (SHDC2020CR6001)

胃癌作为最常见的恶性肿瘤之一,其全球发病率和死亡率在恶性肿瘤中排名第五和第三,对人类健康构成严重威胁<sup>[1]</sup>。早发型胃癌是指相较于老年人群,发病年龄更为年轻的患者群体。胃癌多发生于 50~70 岁的中老年人,然而近年来早发型胃癌比例不断升高,目前已高达 4.6%~14.8%,在美国新发胃癌中早发型胃癌比例已超过 30%<sup>[2-8]</sup>。目前,针对早发型胃癌的年龄尚无明确定义,既往国际文献将患者年龄 $\leq 45$ 岁定义为早发型<sup>[9-10]</sup>。早发型胃癌患病人群在家庭和社会中承担核心角色,探索其有效治疗策略,具有重要的社会和卫生经济学意义。

既往研究提示,早发性胃癌可能具有独特的临床病理特征,如女性患者比例较高、临床分期较晚、且可能与预后不良相关;但此类研究多为回顾性小样本研究,纳入病例时间跨度极长,研究结果并不完全一致,仍需高质量证据验证<sup>[3-6]</sup>。近年来胃癌综合治疗、尤其是免疫及靶向治疗不断取得突破<sup>[11]</sup>。然而,目前尚无早发型胃癌分子诊断特点的相关报道,作为一种特殊类型的胃癌,亟须明确其

分子诊断特点以指导治疗。

因此,本研究基于复旦大学附属中山医院前瞻性录入的胃癌专病数据库,探讨早发型胃癌的临床病理和分子诊断特征以及有效治疗策略。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究采用回顾性病例对照方法。

纳入标准:(1)行胃切除术,包括根治性胃切除术及姑息性胃切除术;(2)术后病理为胃腺癌;(3)未同时合并其他恶性肿瘤;(4)研究获患者知情同意。排除标准:(1)残胃癌;(2)临床资料或分子诊断资料不完整。

本研究基于复旦大学附属中山医院胃癌专病数据库,根据以上标准,回顾性收集 2020 年 7 月至 2021 年 10 月期间于复旦大学附属中山医院普通外科行胃切除术的共 2 506 例胃癌患者的临床资料。其中,年龄 $\leq 45$ 岁者 198 例,定义为早发型胃癌(早发型胃癌组);从其余 2 308 例非早发型胃癌患者中按

1:2 比例,采用简单随机抽样方法、选择 396 例患者作为对照(年龄>45 岁,非早发型胃癌组)。

二、观察指标及检测方法

1. 观察指标:(1)临床特征,包括年龄、性别等人口学信息以及肿瘤学信息;(2)治疗方式,包括术前治疗、切除范围、淋巴结清扫等;(3)分子诊断情况,包括人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、错配修复基因缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)、Epstein-Barr 病毒(EBV)和 Claudin 18.2 等。

2. 检测方法:分子诊断相关指标主要参考《中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南 2020》<sup>[12]</sup>。dMMR 的判定通过免疫组织化学(免疫组化)检测 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 实现<sup>[13]</sup>。HER-2 基因表达检测使用免疫组化,如结果为 2+则加做荧光原位杂交检测进一步确定。各免疫组化检测均使用成熟的商业化抗体。HER-2 检测使用 Roche 公司 4B5 抗体,MLH-1、MSH-2 分别使用北京中杉金桥生物技术公司的 ES05、RED2 抗体、MSH6 和 PMS2 分别使用丹麦 DAKO 公司的 EP49 和 EP51 抗体。Epstein-Barr 病毒检测采用原位杂交 Epstein-Barr 病毒编码区(EBER)<sup>[14]</sup>。Claudin18.2 使用免疫组化检测,抗体采用 Abcam 公司的 ab241330 抗体。根据 Claudin 18.2 表达情况判断是否阳性,阳性的判断标准参考 FAST 研究,即 CLDN18.2 在 40% 以上的

肿瘤细胞中具有中等或强的表达视作阳性<sup>[15]</sup>。

三、统计学方法

通过 SPSS 26.0 软件进行统计学分析和随机抽样分组。符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,采用两独立样本 *t* 检验进行两组比较;非正态分布的计量资料采用  $M(Q_1, Q_3)$  表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验进行两组比较。分类变量资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率检验进行组间比较,等级资料采用 Mann-Whitney *U* 检验进行两组比较。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

结 果

一、两组临床病理特征比较

早发型胃癌组中位年龄 39 岁,非早发型胃癌组则为 66 岁。相较非早发型胃癌组,早发型胃癌组以女性为主、合并症较少、低分化或未分化比例更高、Lauren 分型弥漫型比例高、远处转移比例更高。两组在胃癌家族史、TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结清扫数、神经侵犯、癌结节等方面差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。见表 1。

二、两组治疗情况比较

除胃切除范围外,两组在淋巴结清扫范围、消化道重建方式、是否腹腔镜手术、是否行合并切除以及术前治疗等方面,差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。见表 2。

表 1 早发型胃癌组(≤45 岁)与非早发型胃癌组(>45 岁)胃癌患者临床特征的比较

组别	例数	年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$ ]	性别[例(%)]		合并症 [例(%)]	胃癌家族史 [例(%)]	分化[例(%)]		Lauren 分型[例(%)]		
			男	女			未分化和 低分化	中分化和 高分化	肠型	弥漫型	混合型
早发型胃癌组	198	39(34, 42)	81(40.9)	117(59.1)	64(32.3)	9(4.5)	186(93.9)	12(6.1)	21(10.6)	80(40.4)	97(49.0)
非早发型胃癌组	396	66(58, 72)	286(72.2)	110(27.8)	226(57.1)	27(6.8)	295(74.5)	101(25.5)	159(40.2)	63(15.9)	174(43.9)
统计值		$Z=-19.889$	$\chi^2=54.816$	$\chi^2=32.355$	$\chi^2=1.198$	$\chi^2=30.777$			$\chi^2=69.639$		
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.362	<0.001			<0.001		

  

组别	例数	肿瘤 T 分期[例(%)]				肿瘤 N 分期[例(%)]				
		T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2	N3a	N3b
早发型胃癌组	198	71(35.9)	17(8.6)	24(12.1)	86(43.4)	82(41.4)	21(10.6)	29(14.6)	40(20.2)	26(13.1)
非早发型胃癌组	396	101(25.5)	53(13.4)	85(21.5)	157(39.6)	174(43.9)	56(14.1)	61(15.4)	66(16.7)	39(9.8)
统计值		$Z=-0.765$				$Z=-1.318$				
<i>P</i> 值		0.444				0.187				

  

组别	例数	肿瘤 M 分期[例(%)]		肿瘤 TNM 分期[例(%)]				肿瘤长径 (cm, $\bar{x}\pm s$ )	淋巴结清扫数 [枚, $M(Q_1, Q_3)$ ]	神经侵犯 [例(%)]	癌结节 [例(%)]
		M0	M1	I	II	III	IV				
早发型胃癌组	198	184(92.9)	14(7.1)	71(35.9)	30(15.2)	83(41.9)	14(7.1)	3.69±2.72	34(25, 44)	109(55.1)	31(15.7)
非早发型胃癌组	396	385(97.2)	11(2.8)	118(29.8)	97(24.5)	170(42.9)	11(2.8)	3.95±1.92	33(24, 42)	237(59.8)	67(16.9)
统计值		$\chi^2=6.034$		$Z=-0.188$				$t=-1.223$	$Z=-0.775$	$\chi^2=1.249$	$\chi^2=0.153$
<i>P</i> 值		0.014		0.851				0.222	0.711	0.264	0.696



### 三、两组比较分子诊断特点

两组 HER-2 阳性比例和 EBV 阳性比例差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。相比非早发型胃癌组,早发型胃癌 dMMR 比例更低(1.0%比 10.1%,  $P<0.001$ ), Claudin18.2 阳性率较高(77.8%比 53.0%,  $P<0.001$ )。见表 2。

## 讨 论

本研究发现早发型胃癌具有特殊的临床病理特征及分子诊断特点,其特点可能与胃癌的分子分型有关。2016 年癌症基因组图谱(TCGA)对胃癌进行全面的基因组和转录组学分析,确定了 4 种胃癌亚型及其相应分子特征,即:艾巴氏病毒型(EBV)、微卫星不稳定型(MSI)、基因稳定型(GS)和染色体不稳定型(CIN)<sup>[16]</sup>。早发型胃癌与基因稳定型胃癌有诸多相似性,其共同特征包括初诊年龄低、Lauren 分型弥漫型为主、dMMR 比例低<sup>[16]</sup>。GS 型胃癌远处转移比例高,对免疫和靶向治疗不敏感,是当前胃癌治疗的难点、研究的热点。年轻患者相对于年龄较大的患者,受外界环境和后天因素影响较小,其促进肿瘤形成的机制更依赖于自身遗传背景。研究年轻肿瘤患者体内基因突变或分子表达特征,更能揭示肿瘤发生发展过程中的关键基因或分子变化。因此,早发型胃癌具有重要的研究意义,可能显著促进 GS 型胃癌的发生机制及治疗相关研究。

近年来,胃癌靶向治疗和免疫治疗不断取得突破。当前研究认为,HER-2 阳性患者能从 HER-2 靶向治疗中获益,而 EBV+、dMMR 患者可能从免疫治疗中获益<sup>[17]</sup>。本研究提示,与非早发型胃癌相比,

早发型胃癌 dMMR 比例更低,HER-2 和 EBV 阳性比例与非早发型胃癌组相仿,故 HER-2 靶向治疗及免疫治疗对早发型胃癌可能均无突出作用。而早发型胃癌 Claudin18.2 显著高表达,提示 Claudin18.2 相关治疗可能是其潜在有效治疗靶点。

Claudin18.2 是具有高度潜力的泛癌种治疗靶点。Claudins 是一个蛋白质家族,其作用是维持细胞间分子交换的紧密连接,广泛分布于胃、胰腺和肺组织。Claudin18.2 亚型是一种胃特异性亚型,具有高度选择性并且只在癌细胞中广泛表达<sup>[18]</sup>。目前,已有多种靶向 Claudin18.2 的药物,并在多项一期和二期临床试验中显示了安全性和有效性<sup>[19]</sup>。相较于 HER-2 在胃癌人群中总阳性率仅 8%~15%, Claudin18.2 在胃癌人群中显著高表达(40%~70%)。本研究更进一步显示,早发型胃癌患者相较于非早发型胃癌患者, Claudin18.2 阳性率更高,提示靶向 Claudin18.2 在早发型胃癌治疗中的重要意义。

本研究仍然有诸多局限性。首先,本研究尽管采用前瞻性数据库收集信息,但仍然为回顾性设计,数据存在回忆偏倚。其次,本研究为观察性研究,仅观察到早发型胃癌高表达 Claudin18.2,但并未对早发型胃癌的治疗进行干预,故仍需试验性研究进一步验证 Claudin18.2 的治疗效果。因此,本中心后续拟进一步开展前瞻性研究,以评估早发型胃癌使用以 Claudin18.2 为主的综合治疗的安全性和有效性。

综上所述,本研究基于专病数据库,分析早发型胃癌临床分子病理特征,结果提示早发型胃癌可能是一类特殊类型的胃癌,其特殊的临床病理特征

表 2 早发型胃癌组( $\leq 45$ 岁)与非早发型胃癌组( $>45$ 岁)胃癌患者治疗和分子诊断情况的比较[例(%)]

组别	例数	切除范围			淋巴结清扫范围			消化道重建方式				手术方式	
		远端胃	全胃	近端胃	D <sub>1</sub> 和 D <sub>1</sub> +	D <sub>2</sub>	Billroth I	Billroth II	Roux-en-Y	其他	腹腔镜	开放	
早发型胃癌组	198	109(55.1)	86(43.4)	3(1.5)	27(13.6)	171(86.4)	45(22.7)	61(30.8)	83(41.9)	9(4.6)	31(15.6)	167(84.4)	
非早发型胃癌组	396	186(47.0)	177(44.7)	33(8.3)	61(15.4)	335(84.6)	75(18.9)	112(28.3)	171(43.2)	38(9.6)	46(11.6)	350(88.4)	
$\chi^2$ 值			11.644			4.902			1.343			2.185	
P值			0.003			0.247			0.179			0.139	
组别	例数	合并切除	术前治疗	HER-2		错配修复基因		Epstein-Barr 病毒		Claudin 18.2			
				阴性	阳性	pMMR	dMMR	阴性	阳性	阴性	阳性		
早发型胃癌组	198	4(2.0)	14(7.1)	181(91.4)	17(8.6)	196(99.0)	2(1.0)	190(96.0)	8(4.0)	44(22.2)	154(77.8)		
非早发型胃癌组	396	20(5.1)	34(8.6)	349(88.1)	47(11.9)	356(89.9)	40(10.1)	385(97.2)	11(2.8)	186(47.0)	210(53.0)		
$\chi^2$ 值		2.980	1.054		1.480		16.301		0.680		5.442		
P值		0.119	0.523		0.224		<0.001		0.410		<0.001		

注:HER-2 为人表皮生长因子受体 2;pMMR 为错配修复基因完整;dMMR 为错配修复基因缺陷

包括女性比例较高、分化较差、弥漫型为主、远处转移比例高、临床分期较晚。其分子诊断特点为显著高表达 Claudin18.2, 而 dMMR 比例低。Claudin18.2 可能是其潜在有效治疗靶点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 刘靖栋负责酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据和起草文章;叶博天和傅敏负责实施研究、采集数据和分析/解释数据;张启负责对文章的知识性内容作批评性审阅和统计分析;陈昊负责对文章的知识性内容作批评性审阅和统计分析;孙杰和蔡天翼负责分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅和统计分析;王昭明和贺宏勇负责分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析和指导;赵俊杰和汪学非负责酝酿和设计实验、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析和指导;李豪杰负责酝酿和设计实验、分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅和指导;孙益红负责酝酿和设计实验、对文章的知识性内容作批评性审阅和指导

### 参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022,19(10):656-673. DOI: 10.1038/s41571-022-00672-8.
- [3] Qu X, Zhao X, Liu Y, et al. The clinicopathological characteristics of early-onset gastric cancer and its evolutionary trends: a retrospective study[J]. *Am J Cancer Res*, 2022,12(6):2757-2769.
- [4] Takatsu Y, Hiki N, Nunobe S, et al. Clinicopathological features of gastric cancer in young patients[J]. *Gastric Cancer*, 2016,19(2):472-478. DOI: 10.1007/s10120-015-0484-1.
- [5] Kist M, Thomaschewski M, Keck Y, et al. Specifics of young gastric cancer patients: a population-based analysis of 46, 110 patients with gastric cancer from the german clinical cancer registry group[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23):5927. DOI: 10.3390/cancers14235927.
- [6] Bergquist JR, Leiting JL, Habermann EB, et al. Early-onset gastric cancer is a distinct disease with worrisome trends and oncogenic features[J]. *Surgery*, 2019,166(4):547-555. DOI: 10.1016/j.surg.2019.04.036.
- [7] Yin J, Song JN, Bai ZG, et al. Gastric cancer mortality trends in China (2006-2013) reveal increasing mortality in young subjects[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8): 4671-4679. DOI: 10.21873/anticancer.11871.
- [8] Ramos-De la Medina A, Salgado-Nesme N, Torres-Villalobos G, et al. Clinicopathologic characteristics of gastric cancer in a young patient population[J]. *J Gastrointest Surg*, 2004, 8(3): 240-244. DOI: 10.1016/j.gassur.2003.12.009.
- [9] Mun DG, Bhin J, Kim S, et al. Proteogenomic Characterization of Human Early-Onset Gastric Cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019,35(1):111-124.e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.12.003.
- [10] Chung HW, Noh SH, Lim JB. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(2): 256-263. DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.256.
- [11] Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3): 264-279. DOI: 10.3322/caac.21657.
- [12] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃癌诊疗指南 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020:28-32.
- [13] Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up † [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1558-1571. DOI: 10.1093/annonc/mdz233.
- [14] Weiss LM, Chen YY. EBER in situ hybridization for Epstein-Barr virus[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 999: 223-230. DOI: 10.1007/978-1-62703-357-2\_16.
- [15] Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2021,32(5):609-619. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.005.
- [16] Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209. DOI: 10.1038/nature13480.
- [17] Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, et al. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021,18(8): 473-487. DOI: 10.1038/s41571-021-00492-2.
- [18] Furuse M, Fujita K, Hiiiragi T, et al. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin[J]. *J Cell Biol*, 1998,141(7):1539-1550. DOI: 10.1083/jcb.141.7.1539.
- [19] Chen J, Xu Z, Hu C, et al. Targeting CLDN18.2 in cancers of the gastrointestinal tract: new drugs and new indications [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1132319. DOI: 10.3389/fonc.2023.1132319.