

早发性胃癌的研究进展与未来方向

赵冰鹤^{1,2} 王鑫鑫^{1,2}

¹解放军总医院第一医学中心普通外科医学部,北京 100853;²南开大学医学院,天津 300071

通信作者:王鑫鑫,Email:301wangxx@sina.com

【摘要】 早发性胃癌(EOGC)是指发病年龄较为年轻的胃癌。EOGC分化较差,恶性程度较高。遗传物质和环境暴露因素可能是胃癌早发的主要原因。延长EOGC患者的生存期和提高患者的生活质量是我们未来主要的研究目标。本文将从EOGC的临床病理学特征、分子遗传学、微生态环境、预后方法、治疗方案及预后等方面阐述目前EOGC的研究现状与进展,并探讨未来的研究方向。

【关键词】 胃癌,早发性; 研究进展; 诊疗方向

基金项目:北京市科技新星项目(20220484227)

Research progress and future trends of early-onset gastric cancer

Zhao Binghe^{1,2}, Wang Xinxin^{1,2}

¹Department of General Surgery, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Medical College, Nankai University, Tianjin 300071, China

Corresponding author: Wang Xinxin, Email:301wangxx@sina.com

【Abstract】 Early onset gastric cancer (EOGC), defined as gastric cancer occurring at a younger age. Early-onset gastric cancer tends to be poorly differentiated and highly malignant. Genetic material and environmental exposure factors may be the main causes of early occurrence of gastric cancer. Prolonging the survival and improving the quality of life of patients with early-onset gastric cancer is our main research goal in the future. This article aims to elaborate on the current research status and progress of EOGC in terms of its clinicopathological characteristics, molecular genetics, microecological environment, prediction methods, treatment plans, and prognosis, while also exploring potential avenues for future research.

【Key words】 Stomach neoplasms, early-onset; Research progress; Diagnosis and treatment direction

Fund program: Beijing Science and Technology Rising Star Program (20220484227)

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,通常发病年龄在55~80岁^[1]。早发性胃癌(early-onset gastric cancer, EOGC)是指相较于老年胃癌患者人群,发病年龄更年轻的胃癌人群。但目前对于该类人群的年龄界定尚不明确。有研究将年龄限制在<40岁^[2];也有将年龄限制在<50岁^[3]或<45岁^[4]。其与老年胃癌在临床病理学特征、遗传物质、微环境以及治疗方案等方面存在差异。本文将重点阐述EOGC目前的研究进展,并进行未来展望,以期能够为后续EOGC相关研究的开展提供指引,为临床诊治提供参考。

一、EOGC临床病理学特征

1. EOGC的性别特征:有些回顾性研究表明,在EOGC中女性患者比例高于正常胃癌患者,而有些研究结果却相反。Ławniczak等^[5]的研究结果显示,在≤40岁和>40岁胃癌人群中,女性在较年轻患者中富集。Kist等^[6]的回顾性研究根据年龄百分位数对胃腺癌组织学亚型的相对分布进行分层,选择该研究人群最年轻的20%定义为EOGC,EOGC组中位年龄为53岁;结果显示,EOGC组女性患者比例显著低于晚发型患者(43%比45%, $P<0.001$)。Qu等^[2]的一项关于

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240126-00044

收稿日期 2024-01-26 本文编辑 王静

引用本文:赵冰鹤,王鑫鑫.早发性胃癌的研究进展与未来方向[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(5):521-526. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240126-00044.



年龄<40岁的EOGC临床病理特征的研究表明,EOGC组患者和对照组患者均以男性为主,但女性在EOGC组中占比较对照组高(47.32%比23.53%)。Rompen等^[3]的一项回顾性研究中,年龄<50岁的早发性胃腺癌女性比例较晚发性胃腺癌女性比例高(51.9%比38.4%, $P=0.005$)。刘靖栋等^[7]的一项单中心胃癌专病数据库的回顾性研究中,将年龄≤45岁者定义为EOGC,该研究采用简单随机抽样方法将EOGC与非EOGC按1:2比例分组,结果显示,相比非EOGC胃癌患者,EOGC组以女性为主(59.1%比27.8%, $P<0.001$)。

分析EOGC与晚发性胃癌(late-onset gastric cancer, LOGC)的不同研究中,女性占比不一致的现象,可能是由于各研究对于EOGC的定义不同,其次是由于研究中包含的胃癌病理类型不同,但探讨性别对于EOGC的差异性更可能归因于胃癌不同的危险因素。首次分娩年龄较大(>35岁)、缺乏哺乳史和未生育与胃癌风险增加显著相关^[8];这提示雌激素可能在EOGC的发生发展中发挥作用。除此之外,吸烟史也是胃癌的危险因素^[9];而男性在吸烟史上发生率较女性高,这也可能是部分研究性别与EOGC发生结论不一致的原因。

2.EOGC的病理学特征:EOGC在某些分子表达上与其他癌肿存在差异性。Kim等^[10]证明,EOGC与LOGC胃癌组织的DNA损伤反应标志物表达存在明显差异;EOGC组织中, γ H2AX阳性率显著高于LOGC,而MRE11阴性率和RAD51C阴性率显著低于LOGC。HER2在不同年龄阶段胃癌患者中表达程度存在差异,EOGC的HER2扩增和过表达频率低于LOGC^[11-12]。而刘靖栋等^[7]的研究表明,HER2阳性比例差异无统计学意义;此外,EOGC中Claudin18.2阳性率较高。这些为胃癌的治疗提供了新的治疗靶点,为个体化治疗提供可能。

3.EOGC的Lauren分型、TNM分期以及组织学分化程度:多项研究表明,EOGC患者中Lauren分型弥漫型比例高,印戒细胞癌发生率明显高于LOGC,分化程度较低,侵袭性及转移性更强。Qu等^[2]的研究结果显示,EOGC组印戒细胞癌发生率明显高于LOGC(21.13%比8.51%, $P<0.001$),低分化腺癌在EOGC组中明显更常见(84.78%比64.11%, $P<0.001$)。Pocurull等^[13]进行的多中心回顾性研究表明,EOGC中大多数肿瘤为弥漫型肿瘤,78.3%为晚期。刘靖栋等^[7]的研究表明,EOGC中低分化或未分化比例更高(93.9%比74.5%, $P<0.001$),Lauren分型弥漫型比例高(40.4%比15.9%, $P<0.001$),远处转移比例更高(7.1%比2.8%, $P=0.014$)。另有研究表明,EOGC更常转移到区域淋巴结(pN+:67.4%比55.3%, $P=0.012$)和远处淋巴结(pM+:23.3%比12.0%, $P=0.001$),并且分化较差(G3/G4:91.1%比67.2%, $P<0.001$)^[3]。

综上所述,EOGC分化程度较低,恶化程度较高且具有

较强的侵袭性,在病理学特征、组织学特征上具有较为明显的差异性。建议将其视为一种相对独立的肿瘤进行探究,可能更有助于制定基于本人群获益更大的预测及治疗方案。目前学界尚未制定具体的EOGC定义及治疗方案,后续需要更多前瞻性研究和合适的分层方法来进行探究。

二、EOGC的分子遗传学特征

EOGC患者由于发病年龄较早,有害暴露作用时间相对较短,遗传物质可能起到重要作用。相比LOGC患者,EOGC患者更具有基因组稳定性,并且微卫星不稳定性高的比例较低,错配修复基因缺陷比例较LOGC低^[14,7]。Pocurull等^[13]的研究表明,EOGC具有明显的遗传异质性;部分EOGC为遗传性弥漫性胃癌,其与种系突变关系密切;其中*CDH1*和*TP53*等突变较为常见。除此之外,*CTNNA1*失活突变也是胃癌易感性的罕见原因^[15]。

除了遗传性弥漫性胃癌,其他EOGC患者的遗传物质分子特征与胃癌患者或LOGC患者存在差异。

*CDH1*和*TP53*是在EOGC中较为常见的体细胞突变。*CDH1*是编码E-钙黏蛋白的抑癌基因,E-钙黏蛋白是一种重要的跨膜糖蛋白,参与调节细胞黏附、信号转导和维持正常组织结构。*CDH1*缺失减少了细胞黏附,有利于肿瘤侵袭,这可能是EOGC患者侵袭程度高,弥漫型占比较大的原因^[16]。*CDH1*突变可以激活下游致癌信号通路,如Wnt/ β -catenin通路。São José等^[17]证明了位于*CDH1*下游的调节元件除调节*CDH1*表达外,还影响细胞转录组和相关信号通路的染色质网络。韩国的一项研究对样本进行了全外显子组和RNA序列分析,结果显示,早发性弥漫型胃癌中含有*CDH1*或*TGFBR1*体细胞突变的比例更高;其中,女性人群中体细胞*CDH1*和*TGFBR1*突变率相对较高,这可能是女性在EOGC中占比较高的原因之一^[18]。也有研究显示,EOGC中存在6个显著突变基因*CDH1*、*TP53*、*BANP*、*MUC5B*、*RHOA*和*ARID1A*,与其他队列(主要为晚发性)患者有不同的突变景观^[19]。这提示,相比从蛋白质水平上检测关键突变候选基因而言,从mRNA表达水平检测突变基因更为有效。

*TP53*突变对胃癌的发生发展起重要作用。*TP53*和*CDH1*同时缺失的患者来源类器官已被证明可形成高度侵袭性肿瘤,并且其突变可能受胃肠道微生态影响。研究表明含氮化合物的代谢或幽门螺杆菌引起的相关炎症反应以及饮食改变可能会导致*TP53*基因的过度突变^[20]。

除了常见的种系突变位点,仍有其他突变位点。对20例既往未发现种系突变的EOGC患者进行种系样本的全外显子组测序(WES)^[21]。*APC*、*FAT4*、*CTNND1*和*TLR2*是主要的差异表达元素,它们分别在遗传性癌症综合征、肿瘤抑制、细胞黏附和幽门螺杆菌识别中发挥作用。这表明早期胃癌的发生发展是一个复杂的过程。生活方式的改变或微生物调节都有可能促进突变位点发生突变后,通过调节下游元件影响信号通路来参与胃癌的发生发展。我们既能

从遗传学分子微观层面对其进行干预,也可通过调整生活方式等宏观层面对其干预。

除了基因突变,表观遗传学差异也存在于 EOGC 与 LOGC 中。基因启动子中的异常 DNA 甲基化在胃癌的致癌作用中起关键作用,甲基化数量可以调控癌基因激活或抑癌基因抑制导致癌症。一项回顾性研究表明,EOGC 和老年胃癌患者的全基因组甲基化模式存在明显差异^[22]。经过癌症基因组图谱(TCGA)数据库的分析验证表明,3 个 CpG 位点(cg11037477、cg19461320 和 cg00459845)的甲基化与胃癌患者诊断年龄显著相关,而 cg11037477 的甲基化水平与 *EIF4E* 表达呈显著负相关。*EIF4E* 参与 PI3K-AKT 信号转导通路,cg11037477 的高甲基化可能调控 *EIF4E* 的表达,从而使 PI3K-AKT 通路失调,参与胃癌的进展并调控预后^[22]。

综上所述,EOGC 在遗传物质层面具有特征性,通过突变及表观遗传学修饰来调控细胞黏附、肿瘤抑制以及炎症作用等多种信号通路参与胃癌的发生发展。关注基因突变及表观遗传学,我们能更好地结合转录组学以及蛋白质组学,对其遗传物质景观进行进一步探索。但由于队列的不同及遗传物质的差异性,不同研究中常见的突变存在差异性。胃癌的发生发展受到遗传物质和环境暴露的共同调节,遗传物质同时又受到环境暴露的影响,这使得胃癌的发生发展更为复杂。期待未来有更多对 EOGC 的分子遗传学特征的探索,实现基因层面对胃癌发生发展、治疗反应以及预后进行预测并探索更多治疗方案。

三、EOGC 与微生物

环境暴露可能是 EOGC 的发病诱因。遗传物质及病理特征在中老年时突然改变的可能性较低,这表明贯穿人类生命活动始终的环境暴露因素在 EOGC 中起重要作用。EOGC 发病率升高与现代的生活方式有重大关联。研究表明,体质指数与胃癌诊断时的年龄呈负相关^[23]。吸烟等不良生活方式及肥胖和糖尿病等代谢疾病可能会影响胃癌发病率。代谢通路的异常改变使得炎症相关通路及身体免疫状态发生改变,从而促进肿瘤的发生发展。

微生物作为人体共生体,是人体重要的环境暴露。更有研究表明,饮食、饮酒、吸烟、肥胖等可影响微生物组成,微生物组在人类生命早期过程中影响代谢活动及免疫状态^[24]。目前研究表明,微生物在胃癌发生发展中起重要作用^[25-26]。其中,幽门螺杆菌已于 1994 年被国际癌症研究机构和世界卫生组织列为 I 类致癌生物因子。幽门螺杆菌感染加速了胃从萎缩性胃炎进展到肠上皮化生,最终发展为胃癌的过程。青年人中,幽门螺杆菌感染的比例较高^[25]。但仍有少部分未感染幽门螺杆菌的 EOGC 患者。一项应用高通量测序技术评估幽门螺杆菌未感染早期胃腺癌的研究表明,*APC* 在未感染的胃腺癌中反复突变^[26]。

胃癌的发生发展与胃微生物组的生态失调相关,幽门螺杆菌的定植与胃微生物组的生态失调也相关^[27]。有研究

探究胃癌患者中发病年龄与肠道菌群之间的相关性,结果显示,EOGC 患者和 LOGC 患者肠道菌群的多样性可能存在差异,而其组成成分存在明显差异,两类人群均与健康个体间存在特定的菌属差异^[28]。

真菌和病毒等在胃癌的发生发展中也起着重要作用。Dohlman 等^[29]证实,几种念珠菌属在多个胃肠道部位肿瘤样本中富集;与正常组织相比,念珠菌在胃肿瘤样本中明显富集;肿瘤相关念珠菌 DNA 与较低的生存率之间存在潜在关联。该研究提示,念珠菌与幽门螺杆菌定植模式相似,可能存在互斥作用,念珠菌感染的肿瘤组织可能不会被幽门螺杆菌同时定植。目前研究表明,病毒在胃癌的发生发展中也起到了一些作用,例如,EB 病毒能够促进细胞增殖并诱导胃癌中的迁移和侵袭^[30]。但有研究显示,EOGC 与非 EOGC 的 EB 病毒阳性率差异无统计学意义^[7]。这可能与不同的研究队列相关。

综上所述,微生物群在癌症的发生发展中起着重要作用,作为主要的共生体,微生物自身的代谢过程及代谢产物会对宿主造成影响,参与人体营养物质等的代谢,调节炎症反应,影响免疫活动。微生物会影响患者分子表达及突变,EOGC 在分子遗传学上具有特征性,这表明特定的微生物可能会影响遗传物质,从而促进 EOGC 的发生。目前已有大量研究表明,微生物在胃癌的发生发展中起重要作用,但针对 EOGC 人群的研究较少。微生物学应该与分子遗传学和病理学等学科相整合,探索环境暴露、微生物与 EOGC 间相互作用,明确 EOGC 微生物特征,从而利用饮食、生活方式、益生菌、抗生素或其他生物治疗方式制定有效的预防策略或个体化精准治疗方案。

四、EOGC 的早诊手段

我国建议 45 岁以上人群定期行消化内镜检查^[31];而年轻人较少定期行内镜检查,这可能是 EOGC 分期较晚的原因。EOGC 中特殊的遗传性弥漫性胃癌通常表现为早发性印戒细胞癌。对于遗传性弥漫性胃癌且 *CDHI/CTNNA1* 变异的个体,指南建议可以行预防性全胃切除术^[32]。但由于行该手术治疗后存在发生术后长期并发症的可能以及康复过程中面对的风险较大,需要专业团队来进行长期随访并评估患者的身体心理健康情况^[33]。部分人群倾向延后手术时间,这需要专业的内镜医师进行定期评估,以此来达到早发现、早诊断、早治疗的目的。随机活检可增强印戒细胞癌的早期监测效力,并作为靶向活检监测遗传性弥漫性胃癌的补充手段^[34]。建议通过信息化及机器学习建立有效的预测模型,对高危人群进行定期监测,及时预警,建立有效预防策略。检测肿瘤循环 DNA 等也可以实现胃癌的早期诊断,但其对于 EOGC 的诊断效率亟待更多的实验验证。

五、EOGC 患者治疗方案及预后

既往研究表明,肿瘤 TNM 分期、病理类型、患者的体能状态、治疗方案的不良反应以及患者的躯体情况共同决定

了患者的治疗方案^[35]。鉴于 EOGC 的特殊性,其诊疗仍需进一步探索并形成规范。

目前手术治疗仍是 EOGC 患者的首选治疗方案,对于可切除的 EOGC 患者,根治性切除术对患者预后受益较大。综合治疗对 EOGC 患者的获益情况并不明确。Liu 等^[36]的单中心回顾性研究显示,EOGC 患者根治性切除组的 5 年生存率(52.1%)远高于非根治性切除组(3.8%)。单独接受手术治疗的患者生存率优于接受非手术治疗的患者^[37]。相较于 LOGC 患者,相同的治疗方案对两种人群的预后也存在一些差异。Liu 等^[38]的回顾性研究表明,当基线特征相匹配时,行根治性胃切除的年轻胃癌患者的预后不差于老年患者。但 Chu 等^[39]发现,根治性胃切除术后青年组胃癌患者的病死率高于老年组患者(42.5% 比 32.5%, $P=0.039$);青年组中位生存期及 1、3、5 和 10 年总体生存率均低于老年胃癌患者;较小年龄是胃切除术后胃癌患者总体生存的独立危险因素。在未行胃切除的胃癌患者中,老年患者与较年轻患者之间的总体生存存在明显差异^[12]。Wang 等^[40]探讨了免疫检查点抑制剂联合治疗在不同年龄转移性胃肠道癌患者中的疗效和安全性,结果显示,与中老年患者相比,年轻患者的疾病控制率较低。对于转移性 EOGC 患者,仍建议其应尽可能行姑息性胃切除术治疗。目前有研究表明,姑息性胃切除术可使该部分患者获益^[41]。通过探索造成两种人群治疗效果差异的原因,或许能发掘出更有益于 EOGC 患者的治疗方案。

目前认为,对于较为年轻的患者,放化疗、靶向治疗以及免疫治疗等治疗方案的获益可能大于其不良反应带来的身体损害。与奥沙利铂相比,晚期不可切除胃癌的年轻患者可以从含有紫杉醇的一线化疗中获益更多($P=0.051$),但差异未达到统计学意义^[12]。而 EOGC 患者对放疗的敏感性可能较差。Zhang 等^[37]的回顾性研究表明,手术联合放疗或化疗与手术联合放化疗患者的生存时间差异无统计学意义(中位 OS:41 个月比 45 个月, $P=0.184$);对于印戒细胞癌患者来说,单纯手术治疗优于联合放疗或化疗,患者没有通过联合治疗而额外获益。研究表明,化疗和术中放疗分别是青年胃癌患者总体生存和肿瘤特异性生存较差的危险因素^[42]。这与设想相悖,提示我们要考虑其病理特征来制定治疗策略。另一项回顾性研究也表明,与单独化疗相比,辅助放疗联合化疗并不能改善患者总体生存^[12]。这可能是由于印戒细胞癌对放化疗不敏感。但对于 IV 期的 EOGC 患者,非手术治疗可能会提供更优的预后获益。

综上,目前我们需要通过更细致的分层研究来探索不同治疗方案对于 EOGC 的疗效及预后影响,关注不同治疗方案的不良反应,以及生活质量和心理健康,为 EOGC 的系统性、个性化治疗方案以及随访复查方案提供依据。

六、总结

EOGC 具有分化程度低、侵袭能力强、弥漫型分型比

例高等特点。由于 EOGC 发病年龄较低,遗传物质及环境因素暴露可能是重要的诱因。遗传物质突变及表观遗传的改变是 EOGC 重要的分子遗传学特征。微生物、饮食、吸烟等综合环境暴露因素在胃癌中发生发展起重要作用。

肿瘤的发生发展是复杂的。现有研究大多数是回顾性研究,这容易产生偏倚从而对结论准确性造成影响。对于 EOGC,期待有更多严谨的前瞻性试验的开展,对其临床及病理学特征进行探究;期待更多研究关注吸烟、饮酒、肥胖以及肠道微生物等生活综合因素暴露对于 EOGC 的影响;期待结合转录组学和蛋白质组学对患者遗传物质景观进行探索,以期发现更有意义的预测靶点,探索新的治疗策略,减少治疗不良反应,制定三级预防策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 534-542. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.
- [2] 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.
- [3] Rompen IF, Nienhüser H, Crnovrsanin N, et al. Clinical characteristics and oncological outcomes of surgically treated early-onset gastric adenocarcinoma - a retrospective cohort study[J]. J Cancer, 2023, 14(9): 1470-1478. DOI: 10.7150/jca.82876.
- [4] 刘靖栋, 杨长乐, 金培莉, 等. 早发性胃癌的临床特征和生存预后分析: 一项回顾性真实世界大数据研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024,27(5):453-457. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20240326-00111.
- [5] Ławniczak M, Gawin A, Jaroszewicz-Heigelmann H, et al. Analysis of clinicopathologic characteristics of gastric cancer in patients ≤ 40 and ≥ 40 years of age[J]. Scand J Gastroenterol, 2020, 55(1): 62-66. DOI: 10.1080/00365521.2019.1699597.
- [6] 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.
- [7] 刘靖栋, 叶博天, 傅敏, 等. 基于单中心胃癌专病数据库的早发性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.
- [8] 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.
- [9] Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis

- of cohort studies[J]. *Cancer Causes Control*, 2008, 19(7): 689-701. DOI: 10.1007/s10552-008-9132-y.
- [10] Kim HS, Kim JW, Hwang IG, et al. Expression of DNA damage response markers in early-onset or familial gastric cancers[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(5): 1369-1376. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.5.1369.
- [11] Moelans CB, Milne AN, Morsink FH, et al. Low frequency of HER2 amplification and overexpression in early onset gastric cancer[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2011, 34(2): 89-95. DOI: 10.1007/s13402-011-0021-0.
- [12] Huang Q, Zheng X, Jiao Y, et al. A distinct clinicopathological feature and prognosis of young gastric cancer patients aged ≤ 45 years old[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:674224. DOI: 10.3389/fonc.2021.674224.
- [13] Pocurull A, Herrera-Pariente C, Carballal S, et al. Clinical, molecular and genetic characteristics of early onset gastric cancer: analysis of a large multicenter study [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3132. DOI: 10.3390/cancers13133132.
- [14] Lumish MA, Walch H, Maron SB, et al. Clinical and molecular characteristics of early-onset vs average-onset esophagogastric cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2024, 116(2):299-308. DOI: 10.1093/jnci/djad186.
- [15] Weren R, van der Post RS, Vogelaar IP, et al. Role of germline aberrations affecting CTNNA1, MAP3K6 and MYD88 in gastric cancer susceptibility[J]. *J Med Genet*, 2018, 55(10): 669-674. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104962.
- [16] Setia N, Wang CX, Lager A, et al. Morphologic and molecular analysis of early-onset gastric cancer[J]. *Cancer*, 2021, 127(1):103-114. DOI: 10.1002/cncr.33213.
- [17] São José C, García-Pelaez J, Ferreira M, et al. Combined loss of CDH1 and downstream regulatory sequences drive early-onset diffuse gastric cancer and increase penetrance of hereditary diffuse gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2023, 26(5):653-666. DOI: 10.1007/s10120-023-01395-0.
- [18] Cho SY, Park JW, Liu Y, et al. 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[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 536-549. e26. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.012.
- [19] 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.
- [20] Derks S, Bass AJ. Mutational signatures in Helicobacter pylori-induced gastric cancer: lessons from new sequencing technologies[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(2):267-269. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.019.
- [21] Herrera-Pariente C, Capó -García R, Díaz-Gay M, et al. Identification of new genes involved in germline predisposition to early-onset gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1310. DOI: 10.3390/ijms22031310.
- [22] Ge Y, Wu Q, Ma G, et al. Hypermethylation of EIF4E promoter is associated with early onset of gastric cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(1): 66-71. DOI: 10.1093/carcin/bgx110.
- [23] Juo YY, Gibbons M, Dutson E, et al. Obesity is associated with early onset of gastrointestinal cancers in California [J]. *J Obes*, 2018, 2018: 7014073. DOI: 10.1155/2018/7014073.
- [24] Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The gut microbiota in the first decade of life[J]. *Trends Microbiol*, 2019, 27(12): 997-1010. DOI: 10.1016/j.tim.2019.08.001.
- [25] Kono Y, Kanzaki H, Tsuzuki T, et al. A multicenter observational study on the clinicopathological features of gastric cancer in young patients[J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(5):419-426. DOI: 10.1007/s00535-018-1525-4.
- [26] Akazawa Y, Ueyama H, Hayashi T, et al. Clinicopathological and molecular characterization of early gastric adenocarcinoma in Helicobacter pylori-uninfected patients: emphasis on differentiated gastric adenocarcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2022, 57(10): 725-734. DOI: 10.1007/s00535-022-01906-3.
- [27] Watanabe T, Nadatani Y, Suda W, et al. Long-term persistence of gastric dysbiosis after eradication of helicobacter pylori in patients who underwent endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(3): 710 - 720. DOI:10.1007/s10120-020-01141-w.
- [28] Chen C, Du Y, Liu Y, et al. Characteristics of gastric cancer gut microbiome according to tumor stage and age segmentation[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(19-20): 6671-6687. DOI: 10.1007/s00253-022-12156-x.
- [29] Dohlman AB, Klug J, Mesko M, et al. A pan-cancer mycobiome analysis reveals fungal involvement in gastrointestinal and lung tumors[J]. *Cell*, 2022, 185(20): 3807-3822.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2022.09.015.
- [30] Xu M, Lin J, Yang S, et al. Epstein-Barr virus-encoded miR-BART11-3p modulates the DUSP6-MAPK axis to promote gastric cancer cell proliferation and metastasis [J]. *J Virol*, 2023, 97(9): e0088123. DOI: 10.1128/jvi.00881-23.
- [31] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南 (2022, 北京) [J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(07): 488-527. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220624-00370.
- [32] Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): e386-e397. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.
- [33] Roberts G, Benusiglio PR, Bisseling T, et al. International Delphi consensus guidelines for follow-up after prophylactic total gastrectomy: the life after prophylactic total gastrectomy (LAP-TG) study[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(6):1094-1104. DOI: 10.1007/s10120-022-01318-5.
- [34] Lee C, Olivier A, Honing J, et al. Endoscopic surveillance with systematic random biopsy for the early diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer: a prospective 16-year longitudinal cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(1):

- 107-116. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00700-8.
- [35] 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.
- [36] Liu L, Lin J, Zhao J, et al. Analysis of clinicopathologic characteristics and prognosis of gastric cancer in patients <40 years[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(34):e34635. DOI: 10.1097/MD.00000000000034635.
- [37] Zhang C, Tang R, Zhu H, et al. Comparison of treatment strategies and survival of early-onset gastric cancer: a population-based study[J]. Sci Rep, 2022,12(1):6288. DOI: 10.1038/s41598-022-10156-5.
- [38] Liu W, Quan H, Chen X, et al. Clinicopathological features and prognosis of young gastric cancer patients following radical gastrectomy: a propensity score matching analysis [J]. Sci Rep, 2019,9(1):5943. DOI: 10.1038/s41598-019-42406-4.
- [39] Chu H, Chen X, Liu X, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of adolescents and young adults with gastric cancer after gastrectomy: a propensity score matching analysis[J]. Front Oncol, 2023,13:1204400. DOI: 10.3389/fonc.2023.1204400.
- [40] Wang Y, Zhang S, Zhang F, et al. Young patients show poor efficacy for immune checkpoint inhibitor combined therapy in metastatic gastrointestinal cancers[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1155019. DOI: 10.3389/fonc. 2023. 1155019.
- [41] An H, Wang PY, Liu YC. Palliative gastrectomy improves the survival of patients with metastatic early-onset gastric cancer: a retrospective cohort study[J]. Curr Oncol, 2023, 30(9): 7874-7890. DOI: 10.3390/currncol3009 0572.
- [42] Wen J, Shen H. Trend of gastric cancer incidence and death rate in adolescents and young adults: a retrospective cohort study based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2023, 38(3): 393-403. DOI: 10. 1111/jgh.16064.

2024 年第 5 期继续教育题目 (单项选择题)

(授予 II 类学分答题二维码见插页)

1. 早发性胃癌的临床病理特征包括有()
 - A. 分化较差
 - B. 侵袭程度较高
 - C. 印戒细胞癌发生率较高
 - D. 以上都是
2. 以下关于早发性胃癌说法错误的是()
 - A. 错配修复基因缺陷比例较高
 - B. 与甲基化相关
 - C. 分子表达与其他癌肿有差异
 - D. 受到遗传物质与环境暴露的影响
3. 以下哪些因素对早发性胃癌发生存在影响()
 - A. 吸烟
 - B. 饮酒
 - C. 肥胖
 - D. 以上都是
4. 关于早发性胃癌中微生物的说法错误的是()
 - A. 幽门螺旋杆菌感染常见
 - B. 不同年龄段微生物组成不同
 - C. 念珠菌在早发性胃癌患者中常与幽门螺旋杆菌共存
 - D. EB 病毒可能与胃癌发生发展相关
5. 对于可切除早发性胃癌患者,何种治疗方式有明显获益()
 - A. 胃癌根治术
 - B. 化疗
 - C. 放疗
 - D. 免疫治疗