

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

刘靖栋¹ 杨长乐¹ 金培莉² 李博森¹ 赵骏杰¹ 李豪杰¹ 汪学非¹ 孙益红¹

¹复旦大学附属中山医院普通外科胃肠外科,上海 200032;²复旦大学附属中山医院
护理部,上海 200032

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

【摘要】 目的 探索早发性胃癌(EOGC)临床病理特征、复发模式及生存预后。**方法** 本研究为回顾性真实世界大数据研究,采用观察性研究方法。基于复旦大学附属中山医院胃癌专病数据库,纳入2013年1月至2018年12月期间于复旦大学附属中山医院行胃切除术(根治性胃切除和姑息性胃切除)、经术后病理明确为胃腺癌且完成5年随访的患者,排除残胃癌和资料不完整者,共5 046例胃癌患者纳入分析。将年龄 ≤ 45 岁者定义为EOGC组(425例),非EOGC组4 621例。采用门诊及电话随访结合的方式,随访截止至2022年10月,中位随访时间60个月。比较两组临床特征及生存预后。**结果** 与非EOGC组患者比较,EOGC组患者以女性为主[61.6%(262/425)比26.3%(1 217/4 621), $\chi^2=234.215$, $P<0.001$],合并症较少[31.3%(133/425)比58.5%(2 703/4 621), $\chi^2=34.378$, $P<0.001$],低-未分化比例更高[90.6%(385/425)比78.2%(3 614/4 621), $\chi^2=30.642$, $P<0.001$],Lauren分型的弥漫型比例高[53.9%(229/425)比18.3%(846/4 621), $\chi^2=274.474$, $P<0.001$],T4分期比例高[44.7%(190/425)比37.5%(1 733/4 621), $\chi^2=17.535$, $P=0.001$],淋巴结转移比例高[60.5%(257/425)比53.9%(2 491/4 621), $\chi^2=6.764$, $P=0.009$],病理分期Ⅲ~Ⅳ期比例高[47.5%(202/425)比42.4%(1 959/4 621), $\chi^2=4.093$, $P=0.043$];差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。EOGC组与非EOGC组的5年总生存率分别为55.1%和49.1%,EOGC组患者总生存率显著优于非EOGC组($P<0.001$)。亚组分析显示,病理分期Ⅰ~Ⅲ期EOGC患者的总生存率均优于非EOGC患者,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);而两组的Ⅳ期总生存差异无统计学意义($P=0.430$)。复发转移模式分析显示,EOGC组腹膜复发比例高[7.8%(33/425)比3.2%(146/4 621), $\chi^2=23.741$, $P<0.001$],而远处转移比例则相对较低[4.9%(21/425)比8.3%(385/4 621), $\chi^2=6.247$, $P=0.012$]。**结论** EOGC具有独特的临床病理特征和复发模式,可根治性切除的EOGC预后更好,提示对EOGC应积极治疗干预并注重预防腹膜复发。

【关键词】 胃肿瘤,早发性; 临床病理特征; 预后分析; 复发模式

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 features and prognosis of early-onset gastric cancer: a large-scale retrospective real-world study

Liu Jingdong¹, Yang Changle¹, Jin Peili², Li Bosen¹, Zhao Junjie¹, Li Haojie¹, Wang Xuefei¹, Sun Yihong¹

¹Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Department of Nursing, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

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

【Abstract】 Objective To clarify the clinicopathological features, prognosis, and recurrence pattern of early-onset gastric cancer (EOGC). **Methods** Using data from the gastric cancer database of Zhongshan Hospital, Fudan University, we performed a retrospective, large-scale, real-world study of 5046 patients with gastric cancer who had undergone redical or palliative

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240326-00111

收稿日期 2024-03-26 本文编辑 王静

引用本文: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):452-456. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240326-00111.



gastrectomy from January 2013 to December 2018, including 425 patients with EOGC (age ≤ 45 years) and 4621 controls. All those patients were pathologically confirmed adenocarcinoma with complete follow-up of five years. Residue gastric cancer and patients without complete clinical or follow-up data were excluded. We used a combination of outpatient and telephone follow-up, ending in October 2022 (median duration of follow-up 60 months), and compared the clinicopathological features and prognosis of the two groups. **Results** The clinicopathological features of EOGC included female predominance [61.1% [262/425] vs. 26.3% [1217/4621], $\chi^2=234.215$, $P<0.001$], fewer comorbidities [31.3% [133/425] vs. 58.5% [2703/4621], $\chi^2=34.378$, $P<0.001$], poorer differentiation [90.6% [385/425] vs. 78.2% [3614/4621], $\chi^2=30.642$, $P<0.001$], higher proportion of diffuse type [53.9% [229/425] vs. 18.3% [846/4621], $\chi^2=274.474$, $P<0.001$], higher proportion of T4 stage [44.7% [190/425] vs. 37.5% [1733/4621], $\chi^2=17.535$, $P=0.001$], more lymph node metastases [60.5% [257/425] vs. 53.9% [2491/4621], $\chi^2=6.764$, $P=0.009$], and higher proportion of pathological stage III/IV [47.5% [202/425] vs. 42.4% [1959/4621], $\chi^2=4.093$, $P=0.043$]. The 5-year overall survival rates of the EOGC and control groups were 55.1% and 49.1%, respectively. Overall survival was significantly better in the EOGC than in the control group ($P<0.001$). According to subgroup analysis, the prognosis of pathological stage I/II/III EOGC was better than that of the control group. Recurrence rates were similar in the two groups, whereas patients with EOGC had a higher proportion of peritoneal recurrence [7.8% [33/425] vs. 3.2% [146/4621], $\chi^2=23.741$, $P<0.001$] and a lower proportion of distant metastasis [4.9% [21/425] vs. 8.3% [385/4621], $\chi^2=6.247$, $P=0.012$]. **Conclusion** EOGC has unique clinicopathological features and recurrence patterns and resectable EOGC has a better prognosis, suggesting that patients with EOGC should be actively treated with the focus on preventing peritoneal recurrence.

【Key words】 Stomach neoplasms, early-onset; Clinicopathological features; Prognosis; Recurrence pattern

Fund program: Three-year Program to Promote Clinical Skills and Clinical Innovation in Municipal Hospitals (SHDC2020CR6001)

胃癌是常见的恶性肿瘤之一^[1]。近年来,胃癌总体发病率不断降低,然而早发性胃癌(early-onset gastric cancer, EOGC)比例却不断升高,目前已高达4.6%~14.8%,美国新发胃癌中 EOGC 比例已超过30%^[2-3]。既往研究提示,EOGC 是一类特殊类型胃癌,但其临床病理特征、诊断及其治疗仍存在诸多争议^[4-6]。首先,EOGC 的临床病理可能包括女性为主、分化较差、弥漫型为主以及易发生淋巴结转移等,但具体特征各个研究中仍不一致,需大样本研究进一步明确^[4-6]。其次,既往研究发现,EOGC 存在诸多提示肿瘤预后不良的临床病理特征,但这是否是其预后不良因素尚不明确,且近年来多项研究提示,其生存率甚至优于非 EOGC^[7-9]。故需高质量研究明确其预后情况,并分析可能机制。此外,由于 EOGC 的特殊临床病理特征,其复发转移模式可能与非 EOGC 存在差异,并可能影响其治疗策略的选择,但目前仍缺乏其复发转移模式的相关报道。

本中心前期研究提示,EOGC 具有特殊的临床病理特点及分子诊断特征^[10]。在此基础上,本研究基于本中心胃癌专病数据库进一步扩大样本,并完善随访,以探索 EOGC 的诊断标准,分析其临床病理特征、复发模式及生存预后,以期对其治疗策略

的选择提供参考。

资料与方法

一、研究对象

本研究为回顾性真实世界大数据研究,采用观察性研究方法,经医院医学伦理委员会审批通过(审批号:B2021-770R)。

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)获得患者知情同意。排除标准:(1)残胃癌;(2)临床或随访资料不完整。

基于复旦大学附属中山医院胃癌专病数据库,根据以上纳入标准收集 2013 年 1 月至 2018 年 12 月期间于复旦大学附属中山医院行胃切除术的胃癌患者共 7 650 例;再经过排除标准筛选,最终纳入 5 046 例胃癌患者进行分析。

目前 EOGC 尚无明确定义,参考既往文献,按年龄 ≤ 45 岁作为诊断标准^[10]。据此,本研究中 EOGC 者 425 例,非 EOGC 者 4 621 例。

二、观察指标和随访方法

本中心已建成相对完善的胃癌专病数据库,主要的人口学信息(年龄、性别和体质指数)、手术信

息、病理信息(肿瘤大小、部位、分化、Lauren 分型、浸润深度、淋巴结转移和远处转移)均通过数据库前瞻性录入,以保证数据可靠。

随访则通过多人、多时间段反复多次随访,以减少失访。随访采用门诊及电话随访结合的方式,门诊随访频率参照《日本胃癌治疗规约》^[11],对门诊随访缺失患者每年补充一次电话随访,随访截至 2022 年 10 月,中位随访时间为 60 个月。随访数据包括生存时间、复发模式以及总体生存率。复发模式包括局部区域复发、腹膜复发和远处转移。

三、统计学方法

通过 SPSS 26.0 进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行两组比较。分类变量的数据以例(%)表示,采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验进行组间比较。使用 Kaplan-Meier 方法来描述生存,并使用 log-rank 检验评估生存曲线之间的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、EOGC 临床病理特征

与非 EOGC 组比较,EOGC 组以女性为主,合并症较少,低分化和未分化比例、肿瘤 T4 分期和淋巴结转移比例、Lauren 分型的弥漫型比例以及

Ⅲ~Ⅳ期病理分期的比例均较高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

二、EOGC 复发模式

两组之间总复发率和局部复发率的比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。但 EOGC 组腹膜复发比例明显高于非 EOGC 组,而远处转移比例则相对较低(均 $P < 0.05$)。见表 1。

三、EOGC 生存分析

EOGC 组患者中位生存时间为 62.5 个月,非 EOGC 组则为 59.5 个月。EOGC 组与非 EOGC 组的 5 年总生存率分别为 55.1% 和 49.1%($P < 0.001$),差异有统计学意义。

由于 EOGC 病理分期相对较晚,为避免病理分期因素影响,故对相同分期的 EOGC 组与非 EOGC 组患者生存情况进行比较。结果显示,病理分期 I~Ⅲ期 EOGC 组患者的总生存率均优于非 EOGC 组患者,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);而两组的Ⅳ期差异无统计学意义($P = 0.430$)。见图 1。

讨 论

本研究发现,EOGC 具有诸多提示不良预后的临床病理特征,包括分化较差、弥漫型为主、易于淋巴结转移以及分期较晚等,但生存分析显示,在病理分期 I~Ⅲ期中,EOGC 组患者的总生存率均优于非 EOGC 组。这一结论与既往部分研究结果相同^[5]。

表 1 早发性胃癌(EOGC)组与非 EOGC 组患者临床病理特征和复发模式比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别[例(%)]		合并症 [例(%)]	胃癌家族史 [例(%)]	分化类型[例(%)]		肿瘤长径 (cm, $\bar{x}\pm s$)
			男	女			高-中分化	低-未分化	
EOGC组	425	38.1±6.1	163(38.4)	262(61.6)	133(31.3)	28(6.6)	40(9.4)	385(90.6)	4.8±3.8
非 EOGC 组	4 621	63.7±8.5	3 404(73.7)	1 217(26.3)	2 703(58.5)	249(5.4)	1 007(21.8)	3 614(78.2)	5.0±3.6
统计值		$t=-60.387$	$\chi^2=234.215$		$\chi^2=34.378$	$\chi^2=1.080$	$\chi^2=30.642$		$t=-1.200$
P值		<0.001	<0.001		<0.001	0.299	<0.001		0.230

组别	例数	肿瘤 T 分期[例(%)]				肿瘤 N 分期[例(%)]		肿瘤 M 分期[例(%)]	
		T1	T2	T3	T4	N0	N+	M0	M1
EOGC 组	425	95(22.4)	85(20.0)	55(12.9)	190(44.7)	168(39.5)	257(60.5)	421(99.1)	4(0.9)
非 EOGC 组	4 621	929(20.1)	1 012(21.9)	947(20.5)	1 733(37.5)	2 130(46.1)	2 491(53.9)	2 594(99.4)	27(0.6)
χ^2 值		17.535				6.764		0.812	
P 值		0.001				0.009		0.368	

组别	例数	肿瘤 Lauren 分型[例(%)]			病理分期[例(%)]		总复发率 [例(%)]	复发模式[例(%)]		
		肠型	弥漫型	混合型	I ~ II	III ~ IV		局部复发	腹膜复发	远处转移
EOGC 组	425	54(12.7)	229(53.9)	142(33.4)	223(52.5)	202(47.5)	72(16.9)	18(4.4)	33(7.8)	21(4.9)
非 EOGC 组	4 621	2 116(45.8)	846(18.3)	1 659(35.9)	2 662(57.6)	1 959(42.4)	756(16.4)	225(5.0)	146(3.2)	385(8.3)
χ^2 值		274.474			4.093		2.259	0.035	23.741	6.247
P 值		<0.001			0.043		0.323	0.851	<0.001	0.012

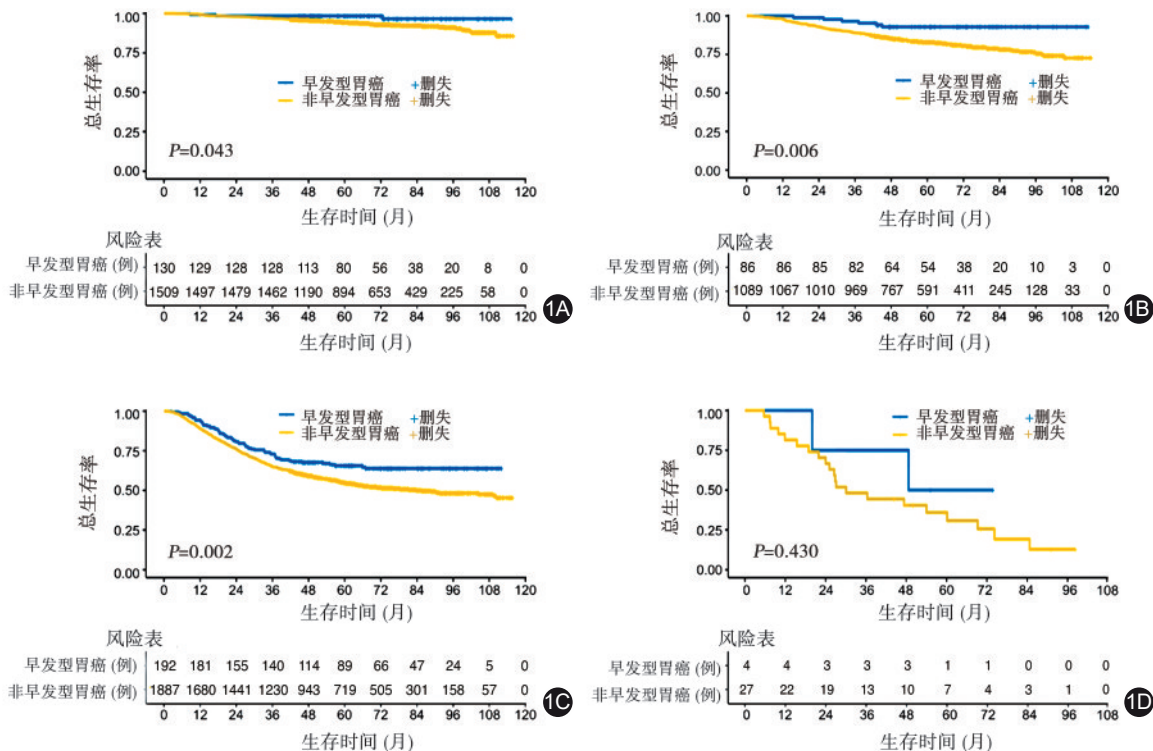


图1 不同病理分期早发性胃癌(EOGC)与非EOGC患者生存预后比较 1A. I 期;1B. II 期;1C. III 期;1D. IV 期

分析其可能原因包括以下几点。首先,EOGC 组患者合并症较少,因而手术并发症率较低、综合治疗耐受性及完成率更高。而术后并发症及综合治疗耐受性差均可导致预后不良^[12-13]。其次,EOGC 患者合并其他潜在致死性疾病比例较少^[14-15]。此外,本研究纳入人群为接受胃切除术的患者,未纳入初始即因广泛转移等原因无法行手术治疗的患者,故对此结论应谨慎解读。另一方面,此结果提示,对可接受手术的EOGC 患者,即便存在诸多预后不良的临床病理特征,亦应积极干预,可能获得较好的预后。

本研究发现,EOGC 复发模式与非 EOGC 不一致,更易出现腹膜复发而非远处复发转移。其机制可能是由于EOGC 以弥漫型为主,而非 EOGC 以肠型为主。弥漫型胃癌以腹膜复发多见,肠型则以远处转移多见^[16-17]。腹腔热灌注化疗被证实,可有效杀灭腹腔内游离的癌细胞或微小病灶,在胃癌腹膜转移中具有良好疗效^[18]。近年来多项研究提示,预防性腹腔热灌注可预防胃癌腹膜复发,故对 EOGC 可能应探索此治疗策略以减少腹膜复发^[19-20]。

目前,EOGC 尚无明确的诊断标准。日本和韩国研究多以年龄 ≤ 45 岁作为诊断标准,而欧美国家研究则多以年龄 ≤ 50 岁为标准^[4-6]。但以上研究对 EOGC 的判定标准均仅从年龄分布分析,且界定值

设置较为主观,并未结合临床病理特征。更准确的诊断标准则依赖于对 EOGC 分子机制的探索,找到其特征性改变的生物标志物。韩国多中心团队通过大规模测序分析多组学数据,发现了一些可能的机制^[4];但 EOGC 特征性的分子机制及生物标志物仍有待进一步探索。

本研究存在诸多局限性。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,尤其是随访数据。其次,对诊断年龄的探索仍需要更准确的统计方法,甚至通过探索 EOGC 分子机制找出其生物标志物。此外,本研究为观察性研究,并未对 EOGC 的治疗进行干预,后续仍需干预性研究以探索合适的治疗策略。

综上所述,本研究基于专病数据库,使用回顾性真实世界大数据分析 EOGC 临床病理特征、生存预后及复发模式。结果显示,EOGC 具有女性为主、弥漫型为主、分化较差、易于淋巴结转移以及病理分期较晚等特征,对于可根治性切除的 EOGC 预后优于非 EOGC,复发模式中腹膜复发比例高,远处转移比例低,提示对 EOGC 应积极治疗干预并注重预防腹膜复发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘靖栋直接参与酝酿和设计实验、实施研究、采集

数据、分析和解释数据,负责文章撰写和统计分析;杨长乐参与分析和解释数据;金培莉参与文章采集数据;李博森参与文章统计分析;赵骏杰和李豪杰参与文章的分析和解释数据,并负责对知识性内容作批评性审阅;汪学非和孙益红负责对文章的知识性内容作批评性审阅和相应指导

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] Mun DG, Bhin J, Kim S, et al. Proteogenomic characterization of human early-onset gastric cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019,35(1):111-124. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.12.003.
- [5] 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.
- [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] 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.
- [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] Zhao LY, Hu JK. Early-onset gastric cancer is quite distinct from late-onset gastric cancer[J]. *Surgery*, 2020,167(5):883. DOI: 10.1016/j.surg.2019.08.018.
- [10] 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.
- [11] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)[J]. *Gastric Cancer*, 2017,20(1):1-19. DOI:10.1007/s10120-016-0622-4.
- [12] Nelen SD, Bosscha K, Lemmens V, et al. Morbidity and mortality according to age following gastrectomy for gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2018,105(9):1163-1170. DOI: 10.1002/bjs.10836.
- [13] Gertsen EC, Goense L, Brenkman H, et al. Identification of the clinically most relevant postoperative complications after gastrectomy: a population-based cohort study [J]. *Gastric Cancer*, 2020,23(2):339-348. DOI: 10.1007/s10120-019-00997-x.
- [14] 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.
- [15] Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, et al. Clinicopathological profile and long-term outcome in young adults with gastric cancer: multicenter evaluation of 214 patients[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2008,393(1):37-43. DOI: 10.1007/s00423-007-0208-z.
- [16] Lee JH, Chang KK, Yoon C, et al. Lauren histologic type is the most important factor associated with pattern of recurrence following resection of gastric adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2018,267(1):105-113. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002040.
- [17] Koemans WJ, Luijten J, van der Kaaij RT, et al. The metastatic pattern of intestinal and diffuse type gastric carcinoma - a Dutch national cohort study[J]. *Cancer Epidemiol*, 2020,69:101846. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101846.
- [18] Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2019,37(23):2028-2040. DOI: 10.1200/JCO.18.01688.
- [19] Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study[J]. *Cancer*, 1994,73(8):2048-2052. DOI: 10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2048::aid-cnrcr2820730806>3.0.co;2-q.
- [20] Fu QG, Meng FD, Shen XD, et al. Efficacy of intraperitoneal thermochemotherapy and immunotherapy in intraperitoneal recurrence after gastrointestinal cancer resection[J]. *World J Gastroenterol*, 2002,8(6):1019-1022. DOI: 10.3748/wjg.v8.i6.1019.