

126例青年胃癌临床特点及预后分析

史玉雪,赵卫刚,钟少东,丁西平

摘要 目的 探讨40岁以下青年胃癌患者的临床特点及其预后影响因素。方法 纳入126例发病年龄在40岁以下的青年胃癌患者为研究对象,分别采用Log-Rank检验和Cox回归模型进行预后影响因素分析。结果 入组胃癌患者的平均年龄33.6岁,女性多于男性(女:男=1.25:1),临床表现以上腹疼痛及饱胀不适最为常见,好发部位为胃窦角(43.7%)和胃体(42.9%)。Lauren分型以弥漫型为主(89.7%),中村分型以未分化型为主(91.3%),WHO分型以低黏附性癌最为常见(46.8%),71.4%的患者确诊时已处于肿瘤进展期,最常见的转移部位是腹膜。患者的1年生存率和3年生存率分别为67.3%和46.7%。单因素分析提示血清CA199升高、肿瘤大小、肿瘤浸润深度、区域淋巴结转移、脉管浸润、手术性质均可能影响患者预后。多因素分析提示血清CA199升高、原发肿瘤浸润深度及手术根治性是影响患者预后的独立危险因素。结论 青年胃癌恶性程度高,生物学侵袭性强,大多数患者在肿瘤进展期被确诊,总体预后差。血清CA199升高、原发肿瘤浸润深度及手术根治性是影响青年胃癌患者预后的独立危险因素。

关键词 青年胃癌;临床特征;预后

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)05-0867-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.05.028

我国是胃癌高发国家,根据2020年国际癌症研

究机构的统计数据,我国胃癌的发病和死亡例数均占世界的近50%,疾病负担较为严重,降低我国胃癌发病率和死亡率是亟待解决的重大公共健康问题^[1]。近10年来由于胃癌相关危险因素的控制以及防癌筛查工作的开展,胃癌的整体发病率和病死率已呈下降趋势,但青年胃癌的发病率及病死率却在逐年增加^[2]。目前针对青年胃癌这一特殊群体的文献报道较少,青年胃癌具有特定的临床特征和更具侵袭性的肿瘤行为,疾病预后可能更差。因此,研究青年胃癌具有重要的临床意义。目前尚无官方的癌症组织对青年胃癌的年龄限制给出明确的定义,既往大多数研究^[3-4]都是纳入40岁以下的患者,故该研究将年龄定义为40岁以下。该研究收集126例发病在40岁以下的青年胃癌患者的临床资料进行回顾性分析,为青年胃癌的临床诊治及预后评估提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料 中国科学技术大学附属第一医院2017年12月—2021年6月收治的126例40岁以下青年胃癌患者均经病理学诊断证实。记录患者的性别、年龄、首诊症状、入院1周内的实验室检验指标、肿瘤原发部位、肿瘤长径、组织学类型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、治疗方式等临床资料。中华医学会血液学分会将贫血定义为成年男性血红蛋白<120 g/L,成年女性血红蛋白<110 g/L。血清糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平主要采用化学发光法检测,其正常参考范围为

2022-12-01 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1808085MH304)

作者单位:中国科学技术大学附属第一医院西区消化内科,合肥230031

作者简介:史玉雪,女,医师;

丁西平,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail:dingxipingyx@163.com

significant differences in BMI, systolic pressure, diastolic pressure, fasting blood glucose, 2h postprandial blood glucose, fasting C-peptide, 2h postprandial C-peptide, HbA1c, diabetes antibodies (GADAb, IA-2, ZnT8) among the three groups ($P < 0.05$). The level of serum UGRP1 in LADA group was significantly higher than that in control group and T2DM group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the serum UGRP1 level of diabetes patients was related to fasting C-peptide, 2h postprandial C-peptide, GADAb, the number of positive diabetes antibodies. Binary Logistic regression analysis showed that serum UGRP1 level was an independent risk factor for LADA. ROC curve analysis results suggested that UGRP1 could be used as a better assistant indicator for the diagnosis of LADA. **Conclusion** UGRP1 may be involved in the pathogenesis of LADA.

Key words latent autoimmune diabetes in adult; uteroglobin-related protein 1; type 2 diabetes mellitus

0~43.00 U/ml。组织学分型按照中村分型标准,分化型包括高分化和中分化的管状腺癌或乳头状腺癌,未分化型包括低分化腺癌、印戒细胞癌、低黏附性癌和黏液腺癌,特殊亚型包括腺鳞癌等;按照 Lauren 分型标准包括肠型、弥漫型及混合型。临床分期根据美国癌症联合委员会(AJCC)第8版分期标准^[5]。未手术的患者主要通过增强CT评估肿瘤浸润深度及淋巴结转移情况^[6]。外科手术方式按照第6版日本《胃癌治疗指南》^[7]施行,标准根治术是按照规范所进行的切除2/3以上胃组织并联合D2淋巴结清扫,包括远端胃切除或全胃切除。

1.2 随访方式 采用电话、门诊、再入院等方式进行随访。生存时间按照从病理诊断日期为起点,至死亡日期或末次随访日期计算。随访时间截至2022年6月30日。

1.3 统计学处理 应用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。定量资料如果符合正态分布,则采用独立样本 t 检验,如果不符合正态分布,则采用秩和检验,数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。Kaplan-Meier法估计生存率并描绘生存曲线,Log-Rank检验法进行预后影响单因素分析,COX比例风险回归模型进行多因素生存预测。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现 126例青年胃癌患者年龄20~40(33.62 ± 4.56)岁。其中女性70例,男性56例,女:男=1.25:1。在这些患者中,体检发现5例,其余121例均因症状就诊。首发症状为上腹疼痛及饱胀不适65例,恶心呕吐16例,呕血黑便13例,反酸暖气11例,进食哽噎8例,纳差伴体质量下降5例,转移部位症状如腰痛1例、月经不规则1例、胸背部疼痛1例等,出现首发症状到入院的时间为3d~2年不等,平均3.7个月。4例IV期患者有消化道肿瘤家族史,其中胃癌1例,肝癌1例,胃部非霍奇金淋巴瘤1例,食管癌1例。

2.2 辅助检查 64例(50.8%)患者在入院时有不同程度贫血。76例完善了粪便隐血试验,其中隐血阳性17例(22.4%)。120例患者检测了肿瘤指标,其中27例CA199升高(22.5%),93例CA199正常(77.5%)。126例患者中有82例行胃镜检查,71例行腹部CT检查,12例行上消化道造影检查,10例行PET/CT检查,均提示阳性。

2.3 病理特征 肿瘤原发灶部位依次位于胃窦角(55例)、胃体(54例)、贲门胃底(12例)、全胃(5

例)。肿瘤平均长径为3.8(0.8~15.0)cm。27例未发现淋巴结转移,其余99例淋巴结转移阳性。Lauren分型以弥漫型为主,共113例(89.7%)。中村分型以未分化型为主,共115例(91.3%)。WHO分型以低黏附性癌最为常见,共59例(46.8%),其中印戒细胞癌46例。126例患者临床分期:I期26例、IIA期3例、IIB期7例、III期26例、IV期64例。III~IV期病例占71.4%。最常见的转移部位是腹膜(34例),其次是远处淋巴结(28例)及卵巢(12例)、肝脏(10例),还包括骨(8例)、肺(4例)、脾脏(2例)、胰腺(2例)、腹壁(2例)等。

2.4 治疗方式 26例患者未行手术治疗,100例患者行手术治疗。其中,85例患者为根治性手术,15例患者为姑息性手术,包括剖腹探查术、胃肠吻合术、食管空肠吻合术、小肠造瘘术及附件切除术。另外,99例患者接受了药物性抗肿瘤治疗,其中50例术后病理分期为II期及III期的患者在术后行氟尿嘧啶联合奥沙利铂方案辅助化疗,其余49例行姑息性化疗、分子靶向或免疫治疗。

2.5 预后分析 112例(88.9%)患者获得临床随访,14例(11.1%)患者失访,62例(55.4%)患者存活,50例(44.6%)患者死亡。随访时间1~54个月,中位随访时间16个月,中位生存时间24个月。患者的1年生存率和3年生存率分别为67.3%和46.7%。单因素分析结果显示(表1):血清CA199水平、肿瘤长径、肿瘤浸润深度、区域淋巴结转移、脉管浸润、手术性质是影响患者预后的危险因素($P < 0.05$)。将上述危险因素纳入构建多因素COX比例风险模型,分析结果显示(表2):血清CA199升高较血清CA199正常,对生存时间的影响差异有统计学意义($HR = 2.844, 95\% CI: 1.506 \sim 5.371, P < 0.05$),原发肿瘤浸润深度对生存时间的影响差异有统计学意义($HR = 2.010, 95\% CI: 1.190 \sim 3.397, P < 0.05$),姑息性手术较根治性手术对生存时间的影响差异有统计学意义($HR = 2.436, 95\% CI: 1.104 \sim 5.378, P < 0.05$),未手术较根治性手术对生存时间的影响差异有统计学意义($HR = 3.988, 95\% CI: 1.872 \sim 8.496, P < 0.05$)。血清CA199升高、原发肿瘤浸润深度及手术根治性是影响患者生存的独立危险因素(图1)。

3 讨论

青年胃癌的发病率目前呈上升趋势,形势不容乐观,青年胃癌群体具有特殊的临床病理特征。既

表1 126例青年胃癌患者临床资料

临床因素	例数	生存时间		Z 值	P 值
		[月, $M(P_{25}, P_{75})$]			
性别				-0.079	0.937
女	70	16.00(9.00,25.00)			
男	56	15.50(8.25,26.00)			
年龄(岁)				-0.818	0.413
≤30	29	15.00(6.00,22.00)			
>30~40	97	16.00(9.00,26.00)			
是否贫血				-1.628	0.104
是	64	13.00(8.00,22.00)			
否	62	18.00(10.00,27.00)			
血清 CA199 ^a				-3.898	<0.001
正常	93	20.00(10.00,31.25)			
升高	27	10.00(2.75,13.00)			
原发灶部位				4.889	0.180
贲门胃底	12	18(4.25,27.00)			
胃体	54	14(8.50,23.00)			
胃窦角	55	20(10.00,28.50)			
全胃	5	7(2.25,17.00)			
肿瘤长径(cm)				-3.976	<0.001
<5	72	20.00(11.00,32.00)			
≥5	54	10.00(5.50,20.00)			
浸润深度				8.273	0.041
T1	31	22.00(12.00,32.00)			
T2	3	10.00(9.00,10.00)			
T3	18	20.00(4.40,26.75)			
T4	74	12.50(2.00,22.00)			
淋巴结转移				-2.528	0.001
无	27	23.50(13.50,32.00)			
有	99	13.00(8.00,22.00)			
分化程度 ^b				-0.178	0.858
分化型	10	19.00(9.00,29.00)			
未分化型	115	16.00(8.75,25.25)			
Lauren 分型				0.388	0.824
肠型	9	14.50(8.50,30.50)			
弥漫型	113	16.00(8.50,25.00)			
混合型	4	20.00(10.00,20.00)			
脉管浸润 ^c				-2.986	0.003
有	55	16.00(9.00,23.00)			
无	35	25.00(15.00,33.00)			
手术性质				27.015	<0.001
根治术	85	20.00(11.00,31.50)			
姑息术	15	12.00(5.50,20.50)			
未手术	26	8.00(2.75,10.00)			

^a:6例患者未做CA199检查;^b:1例患者是特殊亚型腺鳞癌;^c:36例患者病理结果未显示

往研究^[6,8-9]显示,40以下的胃癌患者以女性居多。在本研究中,年轻女性患者多于男性(1.25:1),这一特点与以往的研究结果基本一致。研究^[10]显示肿瘤组织中雌激素受体表达高于男性,雌激素可能在核分裂中期阻断细胞裂变形形成更多的非整倍体细胞来促进癌变,提示育龄期性激素在青年患者的发病中可能发挥作用。这一性别倾向与老年患者有所不同,既往研究^[11]结果显示,老年胃癌群体以男性

表2 影响112例青年胃癌患者预后的多因素 COX 回归模型

临床因素	组别	回归系数	标准误	Wald 值	HR(95% CI)	P 值
血清 CA199	正常*	1.045	0.324	10.382	2.844(1.506~5.371)	0.001
	升高					
浸润深度	T1*					
	T2	0.698	0.286	6.804	2.010(1.190~3.397)	0.009
	T3					
	T4					
手术性质	根治术*					
	姑息术	0.890	0.404	4.857	2.436(1.104~5.378)	0.028
	未手术	1.383	0.386	12.851	3.988(1.872~8.496)	<0.001

*表示对照组

患者居多,且70岁以上群体性别差异更为明显。

在肿瘤病理生物学方面,老年胃癌患者以高分化或中分化的管状腺癌或乳头状腺癌居多,Lauren 分型以肠型为主,分化程度相对较高,早在1975年 Correa 教授首次提出“肠型”胃癌发生模式,老年胃癌的发生可能与长期幽门螺旋杆菌感染、慢性炎症刺激及多种致癌因素的累积作用有关^[12-13]。而青年胃癌具有更积极的生长模式,生物学侵袭性更强。本研究显示青年胃癌的 Lauren 分型以弥漫型为主(89.7%),中村分型以未分化型为主(91.3%),WHO 分型以低黏附性癌最为常见(46.8%),71.4%的患者确诊时已处于肿瘤进展期,常伴有多器官受累,以腹膜转移最为常见。1年生存率和3年生存率仅为67.3%和46.7%,生存期短。大多数年轻患者的首发症状缺乏特异性,仅表现为上腹胀痛不适,常误诊为慢性胃炎、胃溃疡、消化不良等疾病而延误治疗时机,出现症状到就诊的平均时间达3.7个月,最后经胃镜和CT确诊或拟诊的胃癌患者分别占65.1%和56.3%,故胃镜和CT检查在青年胃癌的诊断和临床分期中占有极其重要的地位。然而,在各种临床指南共识中,青年人群并不纳入在早癌筛查中,筛查目标仅限于40岁以上人群^[14]。故青年人群如果存在持续的上腹不适或警报症状,应提醒医生和患者需要尽快进行内镜或影像学诊断。流行病学研究^[15]表明,青年患者发病可能与遗传因素密切相关,其一级亲属发生胃癌的风险明显增加,提示临床对于有消化道肿瘤家族史的青年人群应提高警惕。本研究资料有4例患者有消化道肿瘤家族史,考虑本研究样本量有限,还有待于更多的临床数据进一步证实。

目前大多数关于青年胃癌与中老年胃癌患者预后影响因素的研究,其结果并不一致。相关研究^[13,16]果显示尽管老年胃癌患者常伴多种共病,手

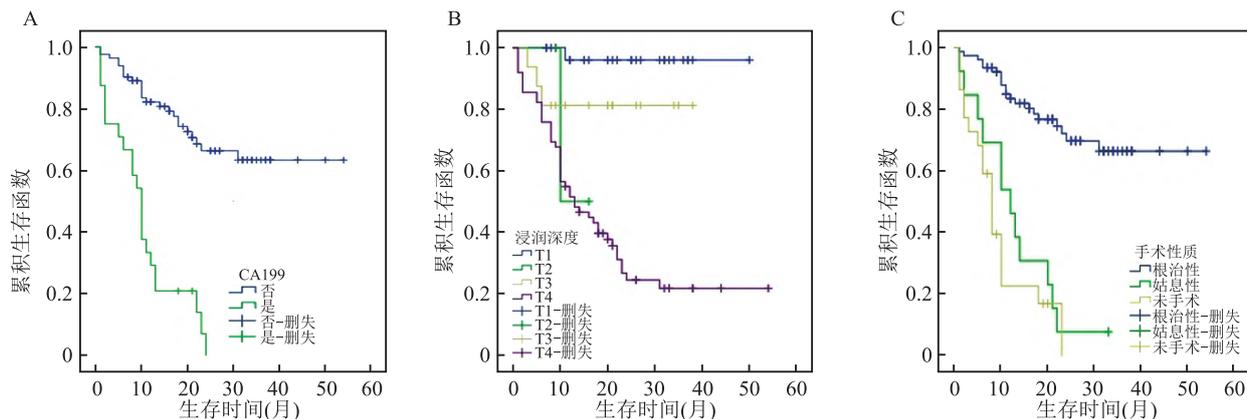


图1 不同因素影响青年胃癌患者的生存曲线比较
A:血清 CA199;B:浸润深度;C:手术性质

术及辅助化疗等相关并发症风险高,但老年胃癌总体生存率与非老年患者并无明显统计学差异。但因为大多数研究中未根据肿瘤分期进行分组匹配,仍需多机构和大量样本的荟萃分析进一步明确。通过对本组126例青年胃癌患者进行预后危险因素分析,单因素分析提示血清CA199水平、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、脉管浸润、手术性质均可能影响患者预后。其中血清CA199升高、肿瘤浸润深度及手术根治性是影响青年胃癌患者预后的独立危险因素。本组有27例(22.5%)患者血清CA199升高,虽然阳性率不高,但单因素及多因素分析均提示血清CA199升高是预后不良的危险因素。CA199并非特异性的肿瘤标志物,参与钙非依赖性细胞间黏附作用,参与肿瘤的侵袭过程。研究^[17]表明动态监测血清CA199对预测肿瘤复发转移及预后具有提示意义。胃壁富有血管、淋巴管及神经,肿瘤细胞极易侵犯这些组织,导致淋巴转移或血行转移,脉管浸润包括侵犯血管及淋巴管,极易发生淋巴结转移或远处转移,导致肿瘤的复发及不良预后。因部分未手术的患者无法行术后病理及免疫组化,神经浸润暂未纳入预后分析,有待大量样本数据进一步研究。目前对于肿瘤浸润深度及淋巴结转移,即肿瘤的T分期及N分期对胃癌预后的影响结论基本一致,是公认的影响胃癌患者预后的重要因素,本研究多因素分析显示肿瘤浸润深度是预后的独立危险因素,提示早期诊治是改善胃癌生存预后的关键。

青年患者脏器代偿功能佳,手术耐受力较强,手术治疗是早期患者的最佳选择。本研究中,67.5%的患者接受了根治性手术,11.9%的患者接受了姑息性手术,根治性手术可显著改善青年胃癌患者的预后。

然而,未手术患者的生存期并不理想,平均生存时间仅9.4个月,对于无法手术治疗的胃癌患者,规范的抗肿瘤药物治疗有望提高生存率。然而,转移性患者是否需要接受手术治疗仍存在争议。一项样本量为162例的回顾性队列研究^[18]结果显示,IV期胃癌患者姑息性手术和未手术的中位生存期分别为22个月和9个月,提示姑息性手术可能为患者的后期药物性抗肿瘤治疗提供机会。

综上所述,青年胃癌缺乏特异性临床表现,早期诊断率低,其侵袭性强,组织分化差,恶性程度高,总体预后不佳。血清CA199升高、原发肿瘤浸润深度及手术根治性是影响青年胃癌患者预后的独立危险因素。应积极促进青年患者胃癌筛查,提高早期诊断水平,尽可能进行规范化的根治性手术治疗。

参考文献

- [1] Thrift A P, El-Serag H B. Burden of gastric cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3):534-42.
- [2] Sung H, Siegel R L, Rosenberg P S, et al. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry[J]. Lancet Public Health, 2019, 4(3):e137-47.
- [3] Wang Z, Xu J, Shi Z, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic of gastric cancer in young patients[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(9):1043-9.
- [4] Sandeep B, Huang X, Li Y, et al. Gastric carcinoma in young patients and its clinicopathological characteristics and prognosis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2020, 2020:7378215.
- [5] 马生君, 刘 晔, 杨海龙, 等. 胃充盈超声检查与增强CT在提高胃癌患者术前T分期准确率中的应用[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(8):888-92.
- [6] 郗洪庆, 张珂诚, 卫 勃, 等. 胃癌TNM分期第八版更新在临床诊断治疗中的意义和思考[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(2):166-70.

- [7] 胡 祥. 第6版日本《胃癌治疗指南》拔萃[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(10): 1130-41.
- [8] De B, Rhome R, Jairam V, et al. Gastric adenocarcinoma in young adult patients: patterns of care and survival in the United States[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(6): 889-99.
- [9] Kono Y, Kanzaki H, Iwamuro M, et al. Reality of gastric cancer in young patients: the importance and difficulty of the early diagnosis, prevention and treatment[J]. *Acta Medica Okayama*, 2020, 74(6): 461-6.
- [10] Maeta M, Yamashiro H, Oka A, et al. Gastric cancer in the young, with special reference to 14 pregnancy-associated cases: analysis based on 2,325 consecutive cases of gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 58(3): 191-5.
- [11] Saif M W, Makrilia N, Zalonis A, et al. Gastric cancer in the elderly: an overview[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(8): 709-17.
- [12] Liou J M, Malferteiner P, Lee Y C, et al. Screening and eradication of helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 322-68.
- [13] 陆 晟, 朱正纲. 老年胃癌患者外科治疗与预后的临床特点[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(5): 596-600.
- [14] 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]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(7): 827-51.
- [15] Liu X, Hong C, Lin Y, et al. Prognostic significance of cancer family history for patients with gastric cancer: a single center experience from China[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 37305-18.
- [16] Yu J, Hu J, Huang C, et al. The impact of age and comorbidity on postoperative complications in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic D2 gastrectomy: results from the Chinese laparoscopic gastrointestinal surgery study (CLASS) group[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(10): 1144-9.
- [17] Scheithauer W. CA19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial[J]. *Front Oncol*, 2008, 9(2): 132-8.
- [18] Li S, Zang L. The effectiveness of gastrectomy with chemoradiotherapy among stage IV gastric adenocarcinoma: a population-based analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 630.

Clinical features and prognosis of 126 young gastric cancer patients

Shi Yuxue, Zhao Weigang, Zhong Shaodong, Ding Xiping

(Dept of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230031)

Abstract **Objective** To investigate the clinical features and prognostic factors of gastric cancer patients under the age of 40. **Methods** The clinical data of 126 young gastric cancer patients under the age of 40 were retrospectively analyzed. Log-Rank test and Cox regression model were used to analyze prognostic risk factors, respectively. **Results** The average age of gastric cancer patients in our group was 33.6 years, and there were more female patients than male patients (female : male = 1.25 : 1), Upper abdominal pain and fullness discomfort were the most common clinical manifestations, and the predominant sites were gastric antrum angle (43.7%) and gastric body (42.9%). Lauren type was mainly diffuse type (89.7%), Nakamura type was mainly undifferentiated type (91.3%), and WHO type was the most common type of low-adherence carcinoma (46.8%). 71.4% of patients were diagnosed with advanced tumor. The most common site of metastasis was the peritoneum. The 1-year and 3-year survival rates were 67.3% and 46.7%, respectively. The results of univariate analysis showed that the levels of serum CA199, tumor length, depth of tumor invasion, lymphatic metastasis, vascular invasion, and surgical approach were risk factors affecting the prognosis of patients. Multivariate analysis revealed that the levels of serum CA199, the depth of tumor invasion and surgical approach were independent prognostic factors. **Conclusion** Young gastric cancer has a high degree of malignancy and strong biological invasiveness. Most patients are diagnosed at the advanced stage of the tumor, and the overall prognosis is poor. The levels of serum CA199, the depth of tumor invasion and surgical approach were independent prognostic factors.

Key words gastric cancer in youth; clinical features; prognosis