Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com
©2025 UpToDate®

胃癌的病理学和分子发病机制

Authors: Gregory Lauwers, MD, Priyanthi Kumarasinghe, MBBS, MD, FRCPA, Dip.Cytopath (RCPA)
Section Editor: Richard M Goldberg, MD
Deputy Editor: Sonali M Shah, MD

翻译: 李文峰, 主任医师，教授
译审: 孙益红, 主任医师，教授

Contributor Disclosures

所有专题都会依据新发表的证据和同行评议过程而更新。

文献评审有效期至： 2025-02. | **专题最后更新日期：** 2025-01-09.

There is a newer version of this topic available in English. 该专题有一个更新版本英文版本。

引言

胃腺癌是一组临床、生物学、遗传学和显微镜下表现各异的恶性上皮肿瘤，由多种环境和遗传因素造成。

本专题将讨论胃癌的病理学和分子发病机制。胃癌的流行病学、危险因素、临床特征、诊断和分期详见其他专题。(参见 “胃癌的流行病学”和 “胃癌的危险因素”和 “胃癌的临床特征、诊断及分期”)

流行病学

根据WHO GLOBOCAN数据库(GLOBOCAN database)，在全球范围内，胃癌在常见癌症中位居第四，占癌症总发病率的6%；是第三大死因，占癌症相关死亡数的8%。尽管几十年来观察到全球发病率和死亡率在稳步下降，但这种趋势已经减弱，特别是在非西班牙语裔白人中[1,2]。在这个群体中，女性的癌症风险可能尤其与自身免疫性胃炎有关[1]。(参见 “胃癌的流行病学”，关于‘死亡率’一节)

胃癌在全球的分布有明显差异，东亚(韩国)、东欧、中美洲和拉丁美洲的发病率最高(>60例/100,000例男性)。而另一些地区的发病率则较低(<15例/100,000人)，例如北美、北欧和非洲[3]。形态学上的差异也与这种流行病学的多样性相符。肠型腺癌在高危地区占主导地位，而弥漫

型在低危地区相对更常见。此外，胃窦和幽门的远端癌往往在高危国家最常见，而贲门癌在低发病率的西方国家最常见[4]。(参见 “胃癌的流行病学”，关于‘地区差异’一节)

性别与年龄分布 — 男女发病情况不同，男性发病率约为女性的2倍。例如， GLOBOCAN数据库显示，2018年男性和女性到74岁时的胃癌累积风险分别为1.87%和0.79%。然而，在较年轻的群体中，男女比例大致相等，甚至女性居多[5,6]。

胃癌在30岁以下的人群中极为罕见[3]。在年轻人中，以低黏附性弥漫型肿瘤居多[7-9]。(参见 “胃癌的流行病学”，关于‘发病率’一节)

病因和危险因素

幽门螺杆菌 — 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染在胃癌发病中起重要作用。据估计，至少89%的非贲门 (图 1)胃癌是由幽门螺杆菌引起[10]。鉴于幽门螺杆菌在胃癌发生过程中的核心作用[4]，1994年国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将慢性幽门螺杆菌感染(通常在儿童早期获得)确认为胃腺癌的一个主要原因[11]。如果不治疗幽门螺杆菌感染，则会引发一个缓慢的致癌过程，经过几十年的进展，导致以胃窦为主的慢性活动性胃炎，并最终引发多灶性萎缩性胃炎，这是肠型胃腺癌的危险因素，有时也是弥漫型胃腺癌的危险因素[12]。幽门螺杆菌感染动物模型，特别是蒙古沙鼠模型[13,14]，加强了幽门螺杆菌与胃癌之间的流行病学联系。

然而，只有少数幽门螺杆菌感染者会发展为胃癌，人们认为遗传易感性对慢性感染作用的调节、环境因素和幽门螺杆菌菌株差异都会影响向肿瘤或非肿瘤过程的演变[15-17]。幽门螺杆菌不同菌株之间的毒力因子不同，即细胞毒素相关基因A(cytotoxin-associated gene A, CagA)和空泡细胞毒素A(vacuolating cytotoxin A, VacA)，似乎影响了细菌的致病性以及胃部癌前病变和腺癌的风险[18]。毒力因子的变异与较高程度的黏膜炎症和癌前病变的进展有关[19,20]。

影响炎症反应的宿主遗传易感性也会影响与幽门螺杆菌感染相关的胃癌风险。例如，编码IL-1β、IL-1受体拮抗剂、TNF-α和IL-10的基因的多态性参与了炎症反应的启动和调节，并且与癌症易感性有关[17,21-25]。

腺体形成性腺癌(即管状、乳头状、黏液性和混合型)与幽门螺杆菌存在因果关系。低黏附性胃癌(对应Lauren分类的“弥漫型胃癌”)更可能是由受环境影响调节的遗传特征引起，而幽门螺杆菌在这个亚群中可能仅限于部分散发病例[5,26,27]。(参见下文‘遗传性弥漫型胃癌’)

与非贲门胃癌相比，幽门螺杆菌与食管胃连接部(esophagogastric junction, EGJ)和贲门癌及其前驱病变(Barrett食管)之间似乎呈强烈的**负相关**[28-30]。

癌前病变级联 — 虽然幽门螺杆菌感染通常始于婴儿期或儿童早期，但其潜伏期很长，要在40年

或更久之后才会临床诊断出癌症。在此期间会有一个很长的癌前病变过程，表现为一系列组织病理学“级联”进程：高感染率地区的慢性活动性非萎缩性胃炎、多灶性萎缩性胃炎、肠上皮化生(完全型，然后不完全型)、异型增生和浸润癌[15,31]。两项人群研究报道了处于上述各癌前病变阶段患者的胃癌风险：

- 荷兰的一项全国性队列研究中，萎缩性胃炎、肠上皮化生、轻中度异型增生和重度异型增生的胃癌年发病率分别为0.1%、0.25%、0.6%和6%[32]。
- 另一项瑞典的队列研究中，因临床适应证而接受胃镜和活检的患者中，85例胃炎患者、50例萎缩性胃炎患者、39例肠上皮化生患者和19例异型增生患者中分别约有1例会在20年内进展为胃癌[33]。

胃黏膜肠上皮化生、萎缩性胃炎和异型增生患者的内镜监测策略详见其他专题。(参见 “胃黏膜肠上皮化生”，关于‘治疗’一节和 “化生性(慢性)萎缩性胃炎”，关于‘对某些患者进行内镜监测’一节)

非萎缩性胃炎 — 慢性幽门螺杆菌感染的第一阶段是非萎缩性胃炎，主要发生在胃窦部，特点是淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞的致密带状浸润 (图片 1)。偶尔会有淋巴滤泡形成。“活动性”一词是指在慢性胃炎的背景下存在局灶性急性炎症。多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophil, PMN)的存在与幽门螺杆菌在胃腔的活跃定植密切相关。

需要强调的是，非萎缩性胃窦炎是幽门螺杆菌相关十二指肠消化性溃疡的主要表现，与癌症风险的增加无关。

一部分患者会出现萎缩伴肠上皮化生，由此开启一系列事件，最终可能发展为腺癌；在大型研究中，进展为萎缩性胃炎/肠道肿瘤的几率为0.1%-0.9%[34]。不同地区幽门螺杆菌感染者中肠上皮化生的患病率有很大差异，可能与烟草供应有关[35]。

萎缩性胃炎 — 萎缩性胃炎属于晚期阶段，特征是原始胃腺体的多灶性丧失 (图片 2)。在大多数患者中，活动性胃炎不会导致腺体丢失，但如若发生，则是与幽门螺杆菌相关的癌前级联进程中的首个组织病理学病变。(参见 “化生性(慢性)萎缩性胃炎”)

现已开发出了几种慢性胃炎分类体系，试图将局部解剖、形态学和病因学信息整合到一个包含胃炎分级和分期的报告系统中，而诸如慢性胃炎分级评估系统(Operative Link on Gastritis Assessment, OLGA)等其他系统，则将胃炎的组织学表型按照黏膜萎缩递增程度进行排序，分期较高的疾病发生胃癌的风险较高[36]。目前还没有一个普遍接受的分类系统可以用于预测预后。相关内容详见其他专题。(参见 “胃炎的病因和诊断”，关于‘病因和分类’一节)

肠上皮化生 — 胃黏膜多灶性萎缩后，可能形成肠型腺体。在肠上皮化生中，原本pH为中性的胃黏蛋白被唾液酸化或硫酸化的酸性黏蛋白取代[37,38]。联合使用阿尔新蓝(Alcian blue, AB)和高铁二胺染色(由于其毒性已不再使用)以及免疫组化(immunohistochemistry, IHC)，根据表达的黏蛋白类型，胃黏膜肠上皮化生被分为以下类型(参见 “胃黏膜肠上皮化生”)：

- I型(完全性)肠上皮化生只表达唾液黏蛋白和MUC2(一种肠黏蛋白)，而胃黏蛋白减少或缺失(MUC1、MUC5AC和MUC6)。
- II型(不完全性)肠上皮化生既表达胃(中性)黏蛋白，又表达肠唾液黏蛋白。
- III型(不完全性)肠上皮化生是最不常见的一种，特征是存在柱状黏液细胞，其中含有硫黏蛋白。不完全性化生共表达肠黏蛋白和胃黏蛋白。

除黏蛋白表达的模式和类型外，目前使用的胃黏膜肠上皮化生分类还考虑了存在潘氏细胞(完全化生)或新月形结构变化、去分化以及潘氏细胞缺失(不完全化生)程度。完全型肠上皮化生存在杯状细胞和具有刷状缘的吸收细胞，并显示胃黏蛋白(MUC5AC和MUC6)表达减少/缺失和表达MUC2(一种肠黏蛋白)[39]。不完全型肠上皮化生存在杯状细胞和柱状非吸收细胞，无刷状缘，共表达胃黏蛋白和MUC2。

在形态学上，慢性幽门螺杆菌感染中的第一个化生腺体在表型上类似于小肠，具有刷状缘的嗜酸性肠上皮吸收细胞与产黏液的杯状细胞交替出现(即I型、完全性或小肠型化生 (图片 3))。这些变化被认为是由泌酸壁细胞丢失引起的。

更晚期病变的特征更接近结肠表型，腺体内覆不规则杯状细胞(III型、IIA/II不完全型、IIB/III不完全型结肠化生 (图片 4))[40,41]。较晚期化生会增加胃癌的风险[42,43]。例如，一篇针对10项观察性研究的系统评价显示，与完全型化生或无不完全型化生者相比，不完全型化生者的胃癌风险增加至4-11倍[42]。

不完全型化生常见于早期胃腺癌周围。一些人认为结肠化生代表了异型增生的早期阶段，应比I型(小肠)化生采取更密切的内镜监测[41,44,45]。化生性改变首先见于胃窦与胃体黏膜交界处(该部位泌酸壁细胞缺失，泌酸萎缩)，尤其是角切迹区域。随着时间的推移，化生病灶变大、数量增多，延伸至胃窦以及胃体部黏膜。萎缩和化生区域越大，癌症风险越高。

约1%的幽门螺杆菌感染者会发生以胃体为主的胃炎，伴多灶性胃萎缩和肠上皮化生及胃酸过少或胃酸缺乏。由于胃pH值升高，胃菌群发生变化，厌氧菌定植导致形成致癌性亚硝胺[21,46]。可以检测到胃酸过少以及血清低水平的胃蛋白酶原I(由胃体主细胞产生)和胃泌素[21](由胃窦G细胞产生)，可作为胃萎缩和癌症风险的指标[47]。

多项研究表明，不完全型肠上皮化生的程度和肠上皮化生的总体范围与胃癌风险呈正相关[37,44,45,48,49]。然而，并非所有研究结果都显示存在上述关联[50-52]，几乎没有基因突变证据表明肠上皮化生真的是胃癌的直接癌前病变。

另一种化生模式称为“解痉多肽表达化生”(spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia, SPEM)，其强烈表达三叶因子家族2(trefoil factor family 2, TFF2；旧称解痉多肽)，并与泌酸黏膜萎缩相关。SPEM也称“假幽门腺化生”，与慢性幽门螺杆菌感染和胃腺癌均有很强的相关性[53-56]。虽然SPEM可能是另一个单独的胃肿瘤形成途径，但这两个过程可能是相关联的。小鼠模型

显示，泌酸萎缩后，分泌酶原的主细胞转分化为分泌黏液的细胞，从而形成SPEM[57]。越来越多的证据表明，这种主细胞重编程过程除了泌酸萎缩外，还需要炎性细胞因子的影响[58]；SPEM可能是一种生理修复机制，在出现黏膜损伤后招募修复性祖细胞[59]。最近的研究表明，SPEM的存在使幽门螺杆菌可沿胃体进入更深的区域，这可能使其扩散到整个胃[60-62]。从SPEM开始的肠上皮化生进展可能导致过度增生状态，在这种情况下感染和发炎的黏膜可能更容易在干细胞或祖细胞群中产生有害突变[55]。

胃异型增生 — 胃异型增生是胃腺癌的直接癌前病变，是一种肿瘤性病变，判定依据是局限于基底膜的细胞学和结构特征，根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的TNM分期标准 (表 1)划分为Tis，即原位癌。内镜下可表现为扁平、息肉样(如“腺瘤”)或凹陷性病变[63,64]。

胃异型增生的患病率反映了胃腺癌的患病率，存在地区差异[65,66]。异型增生患者的平均年龄大约比胃癌患者小10岁，分别为61.35岁与70岁[67]。男性患者居多，与胃癌相似(男性/女性=1.9/1)[67,68]。

病因和发病机制 — 胃异型增生的危险因素与胃腺癌相同。通常在慢性萎缩性胃炎或肠上皮化生的背景下发病，且与幽门螺杆菌感染呈强相关[49,69-71]。

虽然罕见，但非腺瘤性胃息肉也可发生异型增生，即使没有幽门螺杆菌感染：

- 在胃底腺息肉患者中，异型增生的发病率较低，特别是散发性病变(<1%)；而据报道，在遗传综合征背景下发生的胃底腺息肉中，异型增生的发病率可高达41%[72-74]。

  然而，即使在家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)患者中，从息肉进展为恶性病变也并不常见，仅约4%的病例在随访期间发生高级别异型增生[75,76]。胃底腺息肉患者的幽门螺杆菌感染率很低。(参见 “胃息肉”，关于‘胃底腺息肉’一节)

- 在增生性息肉中，异型增生的发生率较低(<2%)，并与息肉大小相关，在>2cm的病变中更常见[77,78]；增生性息肉通常见于幽门螺杆菌感染或自身免疫性胃炎，或继发于胆汁反流。(参见 “胃息肉”，关于‘增生性息肉’一节)

- Peutz-Jeghers相关息肉和幼年性息肉病综合征患者也可发生胃异型增生，但很罕见。(参见 “幼年性息肉病综合征”和 “Peutz-Jeghers综合征的临床表现、诊断和处理”)

异型增生分类 — 根据WHO，胃上皮异型增生(也称为腺上皮内瘤变)分为低级别和高级别异型增生[79]。低级别异型增生病变表现为轻微的结构紊乱，主要由细胞学特征界定 (图片 5)。细胞核通常保持基底位置，保持原有极性或极性丧失有限。而高级别异型增生表现为更明显的结构紊乱 (图片 6)。明显的细胞异型性也很常见，肿瘤细胞呈立方状，核质比高，染色质变透明，有明显的双嗜性核仁，大量的有丝分裂(可能不典型)。细胞核经常延伸到细胞腔面，核的极性通常丧失。第3种诊断类别是上皮内瘤变不明确，仅指不能明确诊断为异型增生的病例。

以下两种情况可使用该分类：送检样本不是最佳时，或显著炎症浸润可能限制形态学评估时。

日本对晚期癌前病变的命名与西方国家有相当大的差异。在西方，浸润性胃癌通常定义为间质浸润，而在日本，重度细胞核和结构异常即使局限于腺体结构，也被认为足以将病变归类为“强烈疑似浸润癌”。此外，对于西方国家称为低级别异型增生的病变，日本病理学家使用术语“交界性”来描述[80]。Padova分类试图通过对描述性结果赋予数值类别来协调这两个系统[81]。Vienna分类法也进行了类似的尝试[82]。多年来提出的各种分类详见附表 (表 2)[79]。

这些差异更多是语义上的差异，而不是实质差异。在西方国家，医生认为可以考虑对低级别胃异型增生进行密切的内镜监测，只在病变进展时才进行干预。另一方面，大多数医生(尽管不是全部)推荐对高级别异型增生采用手术或内镜下切除治疗[83]。这是因为在一些因高级别异型增生接受切除的患者中可以发现微浸润区域，尽管具体比例尚不明确。日本对大多数“腺瘤”和“早期癌”不进行监测，而是采用内镜下切除治疗，而在西方这种技术的使用要少得多。(参见 “早期胃癌的流行病学、临床表现、诊断和分期”)

组织病理学亚型 — 大多数胃上皮异型增生表现出与结肠腺瘤相似的组织形态学特征，包括杯状细胞和潘氏细胞，因此有时被定性为腺瘤性(或肠型)异型增生或I型异型增生[84-87]。

II型异型增生(胃表型)是胃异型增生的另一种形态类型，由胃小凹或幽门型上皮组成。显微镜下，病变由低立方体样细胞组成，有圆形至椭圆形的不分层细胞核，细胞质呈苍白至透明(因为存在顶端黏蛋白帽，为小凹分化的特征)或呈嗜酸性至毛玻璃样(幽门分化的特征) (图片 7A-C)。非腺瘤性异型增生的分化可以通过免疫组化显示表达MUC5AC(小凹分化的标志物)或MUC6(幽门分化的标志物)来确认[78]。非腺瘤性异型增生的结构特征包括腺囊肿形成以及乳头状和锯齿状结构。虽然一些研究者发现II型异型增生更常与低分化(弥漫型)胃癌相关，但这并不普遍，不过也有人认为该亚型的生物学侵袭性更强[84,88-90]。

部分患者有异型增生样异型性，仅限于胃小凹上皮，但不累及表面上皮。据报道，基底腺异型性/胃小凹异型增生通常见于真正的胃异型增生周边，在病理报告上标记为“异型增生不明确”，其性质和意义仍有待证实。该病变的特征为核质比增大、细胞核增大和不规则、深染和胃小凹底部有丝分裂增加，黏膜表面正常[91-94]。大多数作者认为，这是胃癌发生过程中一个重要的肿瘤性前体病变。

胃异型增生的进展 — 目前认为胃异型增生的进展速度远低于之前所以为的，下述包含西方人群的当代人群研究表明了这一点：

- 一项研究纳入了4331例于1997-2006年诊断为胃黏膜肠上皮化生或胃异型增生并随访至2016年12月的Kaiser Permanente成员，结果显示，3.5%的低级别异型增生患者和59%的高级别异型增生患者在第1年内进展为浸润性腺癌；此后，低级别异型增生患者中仅4.3%进展为浸润癌[95]。

- 一项报告从荷兰全国组织病理学登记数据库中获取了所有在1991-2004年间首次诊断胃部癌前病变的患者数据，发现在诊断后5年内，轻至中度异型增生和重度异型增生患者的胃癌年发病率分别为0.6%和6%[32]。
- 在另一项研究中，初始组织学诊断为“异型增生不明确”的患者中有15.8%在12个月内发生胃癌，表明不能忽视该诊断[96]。

在腺瘤性胃息肉患者中，发现浸润性腺癌病灶的概率随着腺瘤的增大而增加，息肉>2cm时风险高达50%。此外，高达30%的腺瘤性胃息肉患者在胃的其他部位发现了同时性腺癌[86,96]。

EB病毒 — EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染与许多恶性肿瘤有关，尤其是鼻咽癌。(参见 “鼻咽癌的流行病学、病因和诊断”，关于‘EB病毒’一节)

初步提出EBV在胃癌中可能发挥作用的是一项韩国研究，该研究发现89例胃癌患者中有12例(13%)的肿瘤细胞存在EBV的证据，而这些患者的良性组织和27例良性溃疡对照者中都没有发现EBV[97]。部分肿瘤细胞的组织学表现与鼻咽癌相似。自此，据估计全世界有5%-10%的胃癌与EBV相关[98,99]，尽管EBV在胃癌发生中的作用仍有争议，无论是直接作用还是次级作用[100]。

EBV相关胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric cancer, EBVaGC)具有独特的临床病理学特征，包括多见于男性、好发于胃贲门或术后胃残端、淋巴细胞浸润、淋巴结转移率较低、预后可能较好，以及大多数研究显示其组织学类型为弥漫型[101-105]，但也有例外[106-108]。(参见下文‘EB病毒相关胃癌’)

此外，一定程度上由于EBVaGC中程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)的过表达/扩增，这些肿瘤非常适合免疫检查点抑制剂治疗。(参见下文‘EB病毒相关胃癌’和‘PD-L1过表达和错配修复缺陷’)

遗传易感性和遗传综合征 — 胃癌患者的一级亲属发生胃癌的可能性几乎是一般人群的3倍[109]。这可能部分归因于幽门螺杆菌感染在同家族成员中常见和遗传性*IL-1*基因多态性的潜在作用，这可能影响与幽门螺杆菌感染相关的炎症反应和胃癌风险[21,22]。(参见上文‘幽门螺杆菌’和 “胃癌的危险因素”，关于‘家族易感性’一节)

不过，虽然胃癌的家族聚集可见于10%-20%的胃癌患者，但不到5%的病例是由癌症的遗传易感性引起。[110-114]其中一种综合征，即遗传性弥漫型胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)，是一种常染色体显性遗传的癌症易感综合征，以印戒细胞(弥漫型)胃癌和乳腺小叶癌为特征；它是由*CDH1*(E-钙黏着蛋白1)基因的种系缺陷引起。(参见下文‘遗传性弥漫型胃癌’)

目前还记载了另外2种家族易感性胃癌：家族性肠型胃癌(familial intestinal gastric cancer, FIGC)以及胃腺癌和胃近端息肉病(gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach, GAPPS)。这些家族发生胃癌的风险很高，但从遗传学上仅能解释HDGC。附表总结了这3种综合征的临床特征、基因筛查推荐和已知的遗传变异[110]。(参见 “胃癌的危险因素”，关于‘家族易感

性'一节)

遗传性弥漫型胃癌 — HDGC是一种遗传性弥漫型胃癌，具有高度侵袭性，特点是起病较晚、预后不良。这些家族的成员患胃癌的终生风险非常高(据报道，到80岁时，男性和女性的胃癌累积风险分别为70%和56%)，中位诊断年龄仅为38岁(但范围为14-85岁)。因此，一般建议在20-30岁行预防性全胃切除术。几乎所有预防性胃切除标本中都含有早期浸润性胃癌病灶。(参见 "遗传性弥漫性胃癌的手术治疗"，关于'预防性全胃切除术的时机'一节)

受累个体发生乳腺小叶癌的风险也增加(到80岁时的累积风险约为42%)。(参见 "弥漫性胃癌和乳腺小叶癌综合征"，关于'乳腺癌'一节)

许多HDGC家族有*CDH1*基因的种系致病性和可能致病性突变，以常染色体显性模式遗传。在符合国际胃癌联合会(International Gastric Cancer Linkage Consortium, IGCLC)制定的HDGC临床标准的家族中，已确认有15%-50%的家族存在*CDH1*的种系致病性和可能致病性突变[115]。根据二次打击假说，导致双等位基因失活的体细胞二次打击事件(通常是启动子超甲基化)是突变携带者发生胃癌的必要条件。

与散发性胃癌中*CDH1*体细胞突变聚集在外显子7和8周围不同，HDGC家族中*CDH1*的种系突变散布于基因全长，也还没有发现基因突变热点。在符合HDGC临床标准、但缺乏*CDH1*种系突变的患者中还发现了其他潜在的候选致病性突变，包括*CTNNA1*(编码α-连环蛋白的基因)、*BRCA2*(与遗传性乳腺癌和卵巢癌综合征相关的基因)、*STK11*(与Peutz-Jeghers综合征相关的基因)、*SDHB*、*PRSS1*、*ATM*、*MSR1*和*PALB2*突变。(参见 "弥漫性胃癌和乳腺小叶癌综合征"，关于'分子遗传学'一节)

家族性肠型胃癌 — FIGC是一种常染色体显性遗传性肠型胃癌，无胃息肉病。目前尚未发现与该综合征相关的特异性遗传变异。胃癌的发病率和具体风险尚不明确。临床诊断标准详见附表。

该型胃癌表现出在散发性肠型(腺体形成性)胃癌中常见的肉眼特征(参见下文'肠型与弥漫型')。目前几乎没有针对疑似FIGC患者的治疗推荐[116]。

胃腺癌和胃近端息肉病 — GAPPS是一种常染色体显性遗传的癌症易感综合征，患者发生胃腺癌的风险较高[117]。在6个GAPPS家族中发现结肠腺瘤性息肉病基因(*APC*)启动子1B点突变与GAPPS共分离[118]。到目前为止，全球报告的GAPPS家族很少[117-120]。胃癌的发病年龄不一，胃底腺息肉病伴多灶性异型增生在最小10岁的患者中就有发现[117,120]。最年轻的广泛性胃腺癌患者是在26岁时起病[120]。在胃底息肉中可检测到散在的增生性和纯腺瘤性息肉以及含有异型增生或胃腺癌区域的混合型息肉[117]。胃癌显示出肠型或混合型胃癌的特征[117,120]。

其他遗传性癌症综合征 — 据报道，胃癌还与其他一些遗传性癌症综合征有关，包括Lynch综合征(遗传性非息肉性结直肠癌)、FAP、Li-Fraumeni综合征、Peutz-Jeghers综合征、幼年性息肉病、遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征，可能还包括磷酸酶和张力蛋白同源物基因(phosphatase and

tensin homolog, PTEN)错构瘤(Cowden)综合征，但这些综合征都是相当罕见的胃癌病因。(参见 “Lynch综合征(遗传性非息肉病性结直肠癌)的临床表现和诊断”，关于‘结肠外表现’一节和 “家族性腺瘤性息肉病的临床表现和诊断”，关于‘结肠外表现’一节和 “Li-Fraumeni综合征”，关于‘恶性肿瘤谱和发病年龄’一节和 “Peutz-Jeghers综合征的临床表现、诊断和处理”，关于‘胃肠道癌症’一节和 “PTEN错构瘤综合征(包括Cowden综合征)”，关于‘胃和十二指肠息肉’一节和 “无癌症BRCA1/2基因突变携带者的患癌风险与处理”，关于‘其他实体肿瘤’一节)

与胃癌发生相关的其他环境因素 — 在胃癌发病中起重要作用的其他因素，尤其是与幽门螺杆菌感染联合起作用，包括：

- **吸烟**–吸烟会增加胃癌的风险，部分原因是增强了CagA+幽门螺杆菌感染的致癌作用[121-124]。(参见 “胃癌的危险因素”，关于‘吸烟’一节)
- **膳食和营养**–食用高盐、腌制、烟熏或保存不良的食物，肉类含量高的膳食，以及水果蔬菜含量低的膳食通常与肠型胃癌风险增加相关，特别是与幽门螺杆菌感染联合作用[125-131]。(参见 “胃癌的危险因素”，关于‘膳食’一节)
- **胆汁反流**–胆汁反流也与胃癌相关。既往胃部手术后有胃残端的患者发生胃癌的风险增加(报道的发生率为0.8%-9%)[132,133]。在初次手术后15-25年该风险似乎有所增加[134-136]。Billroth II式胃切除术后和因胃溃疡接受手术的患者发生胃癌的风险较高，而因十二指肠溃疡接受手术的患者风险较低[137]。(参见 “胃癌的危险因素”，关于‘胃部手术’一节和 “胃切除术后并发症”，关于‘残胃癌’一节)

自身免疫性胃炎和胃息肉

- 自身免疫性胃炎和恶性贫血–恶性贫血与胃异型增生和肠型胃腺癌风险增加相关，但风险的大小有争议；据报道，有2-6倍的超额风险，但与其他易感情况一样，实际风险程度随病程和地理位置的不同而异。(参见 “胃癌的危险因素”，关于‘恶性贫血’一节)
- 最后，如上所述，无论是肿瘤性还是非肿瘤性胃上皮息肉都与胃癌的发生相关；关键特征见附表 (表 3)。本文不会详尽回顾胃息肉的癌前性质；胃上皮息肉(增生性息肉、腺瘤)详见其他专题。(参见 “胃息肉”)

胃癌的分类

胃癌有多种分类方式，包括解剖位置、病变范围、组织形态学外观和分子亚型。

解剖学分类和分期 — 目前广泛使用AJCC/国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)的EGJ癌 (表 4)和胃癌 (表 1)TNM分期系统。在最近(2017年，第8版)的AJCC分期修订版中[138]，累及EGJ且肿瘤中心位于近端胃内不超过2cm的肿瘤按食管癌分期。而肿瘤

中心位于近端胃内超过2cm的EGJ肿瘤按胃癌分期，所有未累及EGJ的贲门癌也是如此，即使它们位于EGJ 2cm以内。(参见 “食管癌的临床表现、诊断和分期”，关于‘TNM分期标准’一节和 “胃癌的临床特征、诊断及分期”，关于‘TNM分期标准’一节)

癌症扩散方式和对分期的影响 — 胃癌的扩散方式包括直接扩散至邻近器官、转移或腹膜播散。根据胃内的原发部位，穿透浆膜可引起直接扩散至胰腺、肝、脾、横结肠和/或大网膜，并经常导致早期经腹膜播散[139]。门静脉属支受侵犯后，胃癌可经血流播散，肝脏是最常受累的器官，其次是肺、腹膜。一般而言，腺体形成性癌(即管状、乳头状、黏液性)更可能通过血源播散引起肝转移，而低黏附性癌比腺体形成性癌更可能累及腹膜。腹膜受累在较年轻患者中也更常见。(参见下文‘WHO分型标准’)

WHO分型中的低黏附性(Lauren弥漫型)癌症更倾向于侵袭胃壁，有时通过黏膜下层或浆膜下层途径或通过黏膜下淋巴管扩散到食管下段或十二指肠。偶尔可出现大片胃壁甚至全胃被广泛浸润，导致胃僵硬增厚，称为“皮革胃” (影像 1 和 影像 2)。经腹膜或血液播散可导致双侧卵巢大面积受累(Krukenberg瘤)。

发生淋巴和血管浸润会导致胃癌预后差。淋巴结转移的发生率随肿瘤浸润深度的增加而增加[140]，且发生率与组织学类型无关。其分布随肿瘤位置的不同而不同 (图 2)。(参见 “胃癌的临床特征、诊断及分期”，关于‘分期系统’一节)

病理分期的准确性与所检查的区域淋巴结数量及其相对于肿瘤的解剖位置成正比。淋巴结清扫的适当范围以及原发肿瘤(T)和淋巴结(N)分期的预后影响，详见其他专题。(参见 “浸润性胃癌的手术治疗”，关于‘淋巴结清扫范围’一节和 “浸润性胃癌的手术治疗”，关于‘预后’一节)

早期胃癌

- **定义**–早期胃癌被明确定义为局限于黏膜层或黏膜下层的腺癌 (图片 8)，无论有无淋巴结转移(T1期、任意N期) (表 1)。其预后明显好于浸润性胃癌，5年生存率约为90%。(参见 “早期胃癌的流行病学、临床表现、诊断和分期”，关于‘定义’一节)

  该定义承认小部分早期胃癌患者有淋巴结受累，这与专业协会(如日本国立癌症中心、日本胃癌协会和其他国际组织)的指导一致，也符合胃癌筛查的数据[78,141-144]。

- **流行病学**–早期胃癌的患病率因地区、患者人群和参与的筛查项目而异。在胃癌发病率高、筛查项目多的国家，更常发现早期胃癌。而在通常不进行胃癌筛查的西方人群中，早期胃癌则不太常见。(参见 “胃癌的筛查”和 “早期胃癌的流行病学、临床表现、诊断和分期”，关于‘定义’一节)

- **内镜特征**–早期胃癌的临床表现，包括内镜特征，参见其他专题。(参见 “早期胃癌的流行病学、临床表现、诊断和分期”)

- **组织学特征**–由于EGJ肿瘤内部结构和/或分化存在差异，组织学分类难度较大。此外，一些

共识小组提出了几种不同的组织学分类系统，参见附表 (表 2)[145]。一般来说，小的(<2cm)EGJ肿瘤通常组织学分化良好。随着肿瘤增大和黏膜下层浸润，更常见具有混合或低分化成分的组织学多样性。(参见下文'组织学分类')

关于EGJ肿瘤组织学特征的更多信息参见其他专题。(参见 "早期胃癌的流行病学、临床表现、诊断和分期")

- **治疗**–EGJ肿瘤的治疗和预后参见其他专题。(参见 "早期胃癌的治疗、自然病程和预后")

进展期胃癌 — 进展期胃癌在肉眼下可见多种外观。Bormann分类将胃癌分为4种不同的形态学类型：息肉型(I型)、蕈伞型(II型)、溃疡型(III型)和弥漫浸润型(IV型) (图 3)[146-149]。

溃疡型肿瘤不同于良性溃疡，其边缘不规则、凸起，周围黏膜增厚、不平整和硬化。溃疡基底部坏死、粗糙，常为结节状。由溃疡中心辐射向外的黏膜皱襞不规则，常表现为球棒状增厚和融合[150]。浸润性腺癌，特别是由低黏附性肿瘤细胞组成时，可在黏膜层和黏膜下层浅表扩散，引起斑块样病变，使皱襞变平。在某些情况下，会并发浅表性溃疡。浸润可累及胃壁全层，表现为皮革胃外观 (影像 1)。部分黏液性腺癌可能会分泌大量黏蛋白，使肿瘤呈胶状。

组织学分类 — 由于瘤内结构和/或分化的变异，对胃腺癌进行组织学分类有难度，多年来已提出了几种组织学分类。

WHO分型标准 — 2019年WHO分类系统将恶性上皮肿瘤分成几种主要的组织学类型(管状、乳头状、低黏附性印戒细胞表型、低黏附性其他细胞类型、黏液性、混合型)以及罕见亚型，该系统并未考虑组织来源和分化等级 (表 5)[151]。

肠型与弥漫型 — WHO分类系统不包括形态学上的"肠型"和"弥漫型"胃癌[151]。在细胞水平上，尽管被归类为"肠型"，但肿瘤细胞可能不仅显示出肠型分化的形态学或免疫表型证据，还可显示出包括胃型、胃肠型、不可分类或无效分化的形态学或免疫表型证据，这突出了该组织形态学分类的不足。

然而，自1965年Lauren发表的开创性论文以来，胃腺癌一直被分为两种不同的组织形态学亚型，即肠型(即腺体形成性)和弥漫型(由无黏附性细胞组成)，它们具有不同的形态学表现、流行病学、发病机制和基因谱[152-154]。从广义上讲，形态学差异来源于不同的遗传和表观遗传改变，其中一些与细胞间黏附分子相关，这些分子在肠型肿瘤中保留而在弥漫型癌中有缺陷：

- 在肠型肿瘤中，肿瘤细胞相互黏附且往往呈管状或腺样排列，类似于发生在肠道其他部位的腺癌，因此称为肠型 (图片 9)。肠型肿瘤更常见于男性和年龄较大人群，预后较好。
- 相比之下，低黏附性癌中缺乏黏附分子，使得肿瘤细胞各自生长并侵入邻近组织而不形成腺体。低黏附性癌，包括印戒细胞癌，对应Lauren分类中的弥漫型胃癌。这类癌症的特征是单个肿瘤细胞侵犯周围组织，不形成腺体 (图片 10)。该亚型含有包括肿瘤细胞在内的多种细胞类型，如印戒细胞、组织细胞、淋巴细胞，以及其他具有深嗜酸性细胞质的细胞。上

述类型细胞混合(包含典型印戒细胞)较为常见。这些肿瘤的男女发病比例更加均等，但在较年轻个体中更常见。

长期以来，人们一直认为组织学上黏附性低是预后较差的独立预测因素[155,156]。然而，最近的研究开始质疑这一观点，其认为印戒细胞组织学类型与分期更晚的肿瘤相关，在校正分期后，低黏附性肿瘤并不预示着预后更差[157-162]。一项大规模研究表明，早期印戒细胞癌/弥漫型癌可能是惰性的，超过一半的病例表现为EGC[163]。另一方面，晚期印戒细胞/弥漫型癌的预后比中/高分化癌差。

现已明确了这种差异的分子学基础。弥漫型癌的主要致癌因素是E-钙黏着蛋白表达缺失，这是一种建立细胞间连接和维持上皮组织结构的关键细胞表面蛋白[164]。E-钙黏着蛋白表达的缺失会导致细胞间黏附缺陷。编码E-钙黏着蛋白的基因(*CDH1*)双等位基因失活途径包括：种系或体细胞突变、等位基因失衡事件(例如杂合性丢失)、或CDH1启动子的异常甲基化导致基因转录的表观遗传沉默。遗传到*CDH1*种系突变者被认为有HDGC，且易患EGC (图片 11)和乳腺小叶癌。(参见上文'遗传性弥漫型胃癌')

相比之下，肠型胃癌的分子学基础尚不那么明确。但其似乎有一个多步骤进展过程，通常由幽门螺杆菌感染引发。与肠型胃癌一样，弥漫型胃癌也可由幽门螺杆菌感染诱发。但与之不同的是，弥漫型胃癌没有明确定义的一系列癌前分期。(参见上文'幽门螺杆菌')

*CDH1*突变携带者的早期HDGC的特征为：浅表胃黏膜有多发性浸润性(T1a)印戒细胞(弥漫型、低黏附性)癌灶，无淋巴结转移[165-168]。可以发现癌前病变(Tis)：印戒细胞呈Paget病样散布，位于腺体和胃小凹的完好上皮下方，但在基底膜内；或是原位印戒细胞癌，即印戒细胞位于基底膜内，取代了正常上皮细胞[27]。在这些病变中，E-钙黏着蛋白免疫表达减少或缺失[27,167,169,170]。在这些个体中发生的EGC呈多灶性，位于完整的黏膜表面下方[165]，使得早期检测很困难。鉴于此，以及这些肿瘤呈局部区域进展时预后不良，有HDGC家族史并存在*CDH1*种系突变的患者适合行预防性胃切除术。(参见 "遗传性弥漫性胃癌的手术治疗"，关于'预防性全胃切除术的指征'一节)

*CDH1*的异常也与散发性弥漫型(和肠型)胃癌有关。在40%-83%的散发性弥漫型胃癌中发现了*CDH1*基因的体细胞突变[171-174]。一项对174例散发性胃癌的分析发现，34%的弥漫型胃癌和26%的肠型胃癌中存在*CDH1*改变，包括结构改变(如突变或杂合性丢失)和表观遗传学改变[175]。该分析显示，19例HDGC患者中没有结构改变，但53%的患者携带表观遗传甲基化。

特殊类型胃癌 — WHO分类也确认了几种具有特征形态的胃癌亚型，这强调了该病的多样性 (表 5)[151]。有些亚型与特定的致病因素或分子改变有关。

EB病毒相关胃癌 — 伴有淋巴样间质的胃癌[151,176]或淋巴上皮瘤样癌与EBV感染有关，称为EBVaGC (图片 12)[177-179]。在具有微卫星不稳定的胃癌中可观察到相似的形态

[180,181]。总体上，在胃癌中发现EBV感染证据的概率为2%-20%，全球平均值接近10%[100,182,183]。然而，如上文所述，EBV在胃癌发生中的作用，无论是直接作用还是次级作用，都存在争议。(参见上文'EB病毒')

EBVaGC表现出某些独特的大体和组织学特征[176,179,184]。伴有淋巴样间质的胃癌是主要的亚型，其好发于近端胃[105,185]和既往胃部分切除术患者的胃残端[186]。此类患者比普通癌症患者年龄更小，且男性受累更常见[105,176,177,184]。肿瘤边缘通常界限分明、不断推移，而非浸润性。它们通常由不规则的片层、小梁、边界不清的多边形细胞小管组成，并混有显著的淋巴细胞浸润(以CD8+细胞毒T淋巴细胞为主，B淋巴细胞为辅)、浆细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞。值得注意的是，大部分伴有淋巴样间质的胃癌似乎与EBV相关 (图片 12)[177]，但也有例外。

EBVaGC的另两种亚型包括：小管癌，伴有限的结缔组织增生、少量淋巴细胞和含活跃生发中心的显著淋巴滤泡(称为"具有克罗恩病样淋巴反应的癌")；伴稀少淋巴细胞浸润的普通型腺癌[185]。据报道，这两种亚型的预后优于典型胃癌[101,102,105-107,177-179,184,186-190]。

在一定程度上，由于EBVaGC中PD-L1的过表达/扩增，这些肿瘤非常适合免疫检查点抑制剂治疗[191-194]。(参见下文'癌症基因组图谱'和'PD-L1过表达和错配修复缺陷'和 "转移性食管癌和胃癌的初始全身性治疗"，关于'基于免疫治疗的方案'一节和 "转移性胃癌和食管癌的二线和后线全身性治疗"，关于'生物标志物和PD-1抑制剂的益处'一节)

腺鳞癌和鳞状细胞癌 — 在腺鳞癌中，除腺状成分外，肿瘤鳞状成分至少占肿瘤体积的25%，其特征为存在角化珠形成和细胞间桥[195]。转移灶通常包含腺状和鳞状成分；但在某些情况下，可能只含有一种成分[196]。

胃部纯鳞状细胞癌[197-199]通常在晚期才被确诊，预后较差[199]。

微乳头状癌 — 微乳头状癌(micropapillary carcinoma, MPC)是一种不常见的胃癌亚型(在所有胃癌中约占6%)，其特征是不规则的小痣样肿瘤细胞簇，位于类似淋巴管或血管腔的透明腔隙内。大多数病例伴有经典的管状或乳头状腺癌，MPC成分的比例为5%-80%[200]。MPC癌是一种侵袭性亚型，诊断时淋巴结转移的发生率较高[201-203]，且生存率低于非MPC胃癌[200,201]。

胃底腺型胃腺癌 — 胃底腺型胃腺癌(主细胞为主型)[204]是胃癌的一种罕见亚型。尽管对黏膜下层有轻微浸润，但淋巴或静脉浸润却极为罕见[205,206]。其特征性显微镜下表现为不规则的、交织的腺样结构，内覆主细胞和数量不等的壁细胞，细胞核轻度增大、浓染 (图片 13)。肿瘤性主细胞表达MUC6和胃蛋白酶原-I(胃型表型)。

这类病变的最佳术语一直存在争议，一些学者认为"泌酸腺息肉/腺瘤"一词更适合[207,208]。

分子分型 — 高通量基因组技术的进步，使人们对构成胃癌病理生物学基础的基因组学、表观基因组学、转录组学和蛋白质组学变化的认知取得了快速进展。胃癌的体细胞突变频率很高，且突变负荷的个体间差异很大。一项基于下一代测序(next-generation sequencing, NGS)技术的研究估

计，每例胃癌(超突变肿瘤除外)存在50-70个非同义突变[209]。根据在胃癌中观察到的体细胞基因突变频率，可以分为3级：非多发性胃癌中突变频率高的基因(＞5%-10%)，突变频率低的基因(1%-10%)，以及继发于基础突变过程、但不会促成胃癌发生的旁观者突变/乘客突变(bystander/passenger mutation)。例如，*TP53*是胃癌中最常见的突变基因，可在50%左右的病例中检测到其突变[193,210-212]。

已有多种研究试图纳入多个分子读数来描绘疾病生物学机制，并辨别可能有用的分子治疗靶点。例如，癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)对经所有5个平台检测的295例胃腺癌进行了多个“组学”(拷贝数、突变、DNA甲基化、转录组和蛋白质组)读数的综合分析[193]。其他组织，即亚洲癌症研究组(Asian Cancer Research Group, ACRG)，通过联合使用基因表达谱分析、全基因组拷贝数微阵列和靶向基因测序评估了251例胃癌，将其结果与一套预定义的基因表达标签相比较，生成了基因表达谱；这些基因表达标签包括：上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)、微卫星不稳定、细胞因子信号转导、细胞增殖和DNA甲基化[212]。另一项由杜克大学-新加坡国立大学进行的研究使用有迭代特征选择的一致性系统聚类分析比较了248例胃腺癌的基因表达模式[213]。总的来说，这些研究表明了突变频率的多样化，优势亚克隆主要见于少数驱动突变，这可以构成胃癌分子分类的基础。

上述3项研究强调了胃癌不是单一病变，而是一组复杂的异质性疾病，具有不同的生物学和临床特征。精准医学的前提是肿瘤分子亚型与靶向治疗药物的适当匹配，这将提供卓越的疗效和更低的毒性，从而改善临床结局。在实践层面上，可靠的胃癌分子分型可能在一定程度上解决现有分类方案的异质性，目前无论是手术、内镜下还是组织病理学分类方案，都不足以指导个体患者的治疗。这些在胃腺癌分类上的新尝试整合了基因组学和转录组学的特征，以定义具有不同临床和形态学特征以及预后结局的综合集群。最终，这些发现有望对患者分层和针对性治疗方法带来重大影响。

癌症基因组图谱 — TCGA证实了少数基因(*TP53*、*PIK3CA*和*ARID1A*)的体细胞突变频率很高(总体上>10%)[193]。第2组基因(*SMAD4*、*RhoA*、*KRAS*和*APC*)的突变检出率为6%-8%，绝大多数突变是在一小部分(1%-3%)病例中发现的。根据分子特征，这些研究人员确定了胃癌的四大分子亚型，总结见附表 (　表 6)，详见下文：

- **基因组稳定型胃癌**–这些病例约占胃癌的20%。这些肿瘤通常是非整倍体，在较早的年龄就被诊断出来[146]。该组中弥漫型占比大(73%)，且往往出现在远端胃。在该组中，37%的病例存在*CDH1*体细胞突变，但广泛的拷贝数异常很少见。在该组中发现了*ARID1A*的失活突变，并且*RhoA*基因突变在该组中也很普遍。这一发现并不出人意料，因为这些肿瘤大多是低黏附性表型，并且*RhoA*已被证实在弥漫型胃癌的细胞运动中有一定作用[214]。其中一部分肿瘤还显示claudin 18和RHO GTP酶激活蛋白26基因之间的易位(即*CLDN18-ARHGAP26*融合基因)，这种改变也可能促成了弥漫性表型，因为它在低发病年龄胃癌中很多见[215]，

与上皮完整性的丧失有关[216]，且claudin是紧密连接黏附结构的一个组成部分[217]。

- **染色体不稳定型胃癌**–这些肿瘤约占胃癌的50%，这种亚型在EGJ癌中的出现频率较高。染色体不稳定的特征在于DNA非整倍性、染色体结构变化(如易位)以及多种原癌基因和抑癌基因的突变。这些癌症大多表现为肠型形态、大量*TP53*突变(70%；免疫组化可见*P53*过表达 (图片 14))和酪氨酸激酶受体扩增。这组癌症的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)磷酸化显著升高，同时非整倍体也很常见。这些具有高频*TP53*突变的病变属于杜克-新加坡国立大学证实的增殖亚型[213]。在该分子学亚组中，其他常发生扩增的基因包括*CCNE1*、*MYC*、*ERBB2*(*HER2*)和*KRAS*。

  人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是EGFR蛋白家族的成员，是一种跨膜酪氨酸激酶受体，可调节细胞增殖、分化和生存[218]。10%-20%的胃腺癌呈HER2阳性，这种蛋白的过表达提示癌症可能对HER2靶向治疗(即曲妥珠单抗)有反应。(参见下文'HER2过表达')

- **微卫星不稳定(错配修复缺陷)型胃癌**–微卫星不稳定是DNA错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)的生物学足迹。微卫星不稳定型胃癌约占胃癌病例的22%，特点是突变率高(每个肿瘤平均有50个突变，而其他亚型约≤5个突变)。在微卫星不稳定型散发性胃癌中，dMMR最常见的原因是表观遗传学事件(MLH1启动子区域的超甲基化)[219]。在极少数情况下，错配修复基因的种系突变会遗传并导致Lynch综合征，该病常引发结直肠癌和子宫内膜癌，但也有高达10%的Lynch综合征家族发生胃癌[220]。微卫星不稳定(dMMR)型胃癌可通过免疫组化识别出来，表现为一种DNA错配修复基因表达缺失 (图片 15)。

  在*KRAS*、*ALK*、*ARID1A*和*PI3K-PTEN*雷帕霉素机能靶点(mechanistic target of rapamycin, mTOR；以前称为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)通路中，常见超突变。这些病变的发病年龄相对较大，且往往好发于女性[146]。大多见于胃窦，具有肠型表型，并且更可能在分期较早时诊断出来。

  dMMR还可帮助识别出可能对免疫检查点抑制剂免疫疗法有反应的肿瘤。(参见下文'PD-L1过表达和错配修复缺陷')

- **EBV阳型胃癌**–这些肿瘤约占胃癌的9%，往往好发于男性。这些病变常位于胃底和胃体，淋巴结转移率较低，死亡率较低。EBV阳性肿瘤表现出极端的CpG岛甲基化表型。这些肿瘤的特征包括*CDKN2A*启动子超甲基化和*PIK3CA*的非沉默突变(80%的病例)。其他经常突变的基因包括*ARID1A*，其编码一种抗凋亡蛋白[146]。*JAK2*和*ERBB2*(*HER2*)扩增也很常见。

  该亚组还显示，大约10%的病例可见包含*JAK2*、*CD274*和*PDCD1LG2*位点的重现性9p24.1扩增，这具有重要意义，因为*CD274*和*PDCD1LG2*编码PD-L1和PD-L2。这两种蛋白通过与在细胞毒T细胞上表达的程序性细胞死亡受体1(programmed cell death receptor 1, PD-1)

结合，帮助肿瘤细胞逃逸机体的抗肿瘤免疫应答。这些分子作为免疫检查点抑制剂免疫疗法的靶点，具有特别的意义。(参见下文'PD-L1过表达和错配修复缺陷')

从预后的角度来看，EBV相关型的预后最佳，而基因组稳定型的生存最差 (图 4)[221]。

亚洲癌症研究组(ACRG) — ACRG也确定了4个分子学亚组[212]，它们与TCGA确定的亚组不同，但至少存在一些重叠：

- 间质组微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)/EMT(占病例的15.3%)型，基于EMT证据确定；该亚型主要发生在晚期、较小年龄、组织学呈弥漫型(>80%)，包括大量播散在腹膜的印戒细胞癌伴恶性腹水(64% vs 其他亚型15%-24%)，并且显示CDHG1表达缺失。这种亚型的预后最差。
- MSS/*TP53*阴性型(35.7%)。
- MSS/*TP53*阳性型(26.3%)；EBV感染在该亚组中更常见。
- 微卫星不稳定型(22.7%)，主要发生在早期、位于胃的远端，组织学主要表现为肠型。

总体上，微卫星不稳定型的预后最好，而MSS/EMT型的预后最差 (图 5)。

ACRG和TCGA分子分类的关键特征比较详见附表 (表 7)[222]。

临床意义 — 尽管上述胃癌的分子特征已经确定了与预后相关的基因标签，但它们仍然不足以指导分子靶向治疗，除了少数例外。

目前，胃癌只有3种具有治疗意义的常规检测分子生物标志物：HER2(ERBB2)过表达，可以选择可能受益于曲妥珠单抗的晚期患者；PD-L1过表达/dMMR，均可识别可能受益于免疫检查点抑制剂免疫疗法的晚期患者。(参见 "转移性食管癌和胃癌的初始全身性治疗"，关于'化疗方案'一节和 "转移性胃癌和食管癌的二线和后线全身性治疗"，关于'生物标志物和PD-1抑制剂的益处'一节)

HER2过表达 — 10%-20%的胃腺癌具有*HER2*基因扩增，这会导致EGFR家族成员HER2(一种受体酪氨酸激酶)过表达 (图片 16)。*HER2*过表达在TCGA定义的染色体不稳定型胃癌中最为常见。ACRG数据显示，*HER2*基因扩增在MSS/*TP53*-阴性型中常见(存在于17%的病例)[212]。一般来说，*HER2*扩增在食管胃结合部腺癌中比在胃腺癌中更常见，在Lauren肠型亚型中比在弥漫性亚型中更常见，在高分化和中分化肿瘤中比低分化肿瘤中更常见[223]。其他数据指出，*HER2*扩增率取决于族群和地理位置[224]。还会出现其他*HER2*异常，例如突变；然而，与扩增相比，突变与蛋白表达之间的相互作用尚未得到广泛研究。

通过HER2过表达可识别出可能受益于在细胞毒化疗基础上加用曲妥珠单抗的晚期患者。曲妥珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体，靶向HER2胞外结构域IV并作用于细胞膜上过表达的HER2蛋白，阻断下游效应[225]。(参见 "转移性食管癌和胃癌的初始全身性治疗"，关于'HER2阳性腺癌'一节)

准确判定HER2状态很重要，这需要使用严格的检测流程以及对基因扩增与蛋白过表达的可靠定义，以预测最能获益于曲妥珠单抗治疗的患者。与乳腺癌相比，胃及食管胃结合部腺癌中HER2蛋白过表达免疫染色的异质性更大，出现假阴性检测结果的可能性更高[226,227]。此外，胃及食管胃结合部腺癌中消化道管腔膜往往不表达HER2蛋白，因此膜染色不会呈现完全的环状，这不同于乳腺癌[228-230]。这些差异强调了在临床上采用肿瘤特异性标准来评估HER2表达的重要性。大多数严格的检测流程会结合IHC和ISH技术来评估HER2状态。一般而言，亮视野银染原位杂交(silver in situ hybridization, SISH)优于暗视野ISH[如，荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)][231,232]。(参见 “转移性食管癌和胃癌的初始全身性治疗”，关于‘评估HER2状态’一节)

活检与切除标本之间以及原发部位与转移部位之间HER2状态的一致性非常高，但并不完全相同[233]。原发灶中*HER2*的异质性扩增被认为是胃癌原发灶与转移灶中HER2状态不一致的主要原因[233,234]。但据报道，配对样本的一致率高达95%-98%[235]。

不过，内镜活检样本中肿瘤组织采样不足可能导致假阴性结果。评估HER2是否为阳性时，活检样本不足6份可能会使假阴性率高达9%[233,236-241]。内镜活检所需的肿瘤碎片数量最好≥5份[242,243]。

鉴于胃及食管胃结合部腺癌与乳腺癌中HER2状态的判定标准不同[228,229,244-246]，美国病理学家学会(College of American Pathologists, CAP)、美国临床病理学会(American Society of Clinical Pathology, ASCP)和美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)召集的一个专家组对现有文献进行了系统评价，制定了胃及食管胃结合部腺癌HER2检测及临床决策的联合循证指南[226]。该专家组的推荐意见如下：

- 若条件允许，应至少检测5份(最好6-8份)活检或切除标本，以尽量避免瘤内异质性造成假阴性结果。只要确认任一标本为HER2阳性，医生不必申请对其他标本再行HER2检测。

  也可使用细针抽吸活检标本行HER2检测。不过，细胞学检查标本中采集的肿瘤组织有限，不一定能反映肿瘤的真实情况。如果担心采样不足，而HER2检测结果呈阴性，则应另取原发瘤或转移瘤组织送检。

- 评估HER2状态时，实验室/病理医生应先实施/先安排IHC染色。病理医生应使用Ruschoff/Hoffmann法对IHC结果评分 (表 8)，并应选择分级最低或具有肠型形态学区域的组织块进行检测。阳性结果为IHC 3+，阴性结果为IHC 0到1+[226]。

- 仅当IHC结果为2+(不确定)时，才推荐使用FISH或另一种ISH方法来确定扩增状态。多项研究显示，ISH阳性见于30%-50%的IHC 2+肿瘤。有多种原位显示技术适合评估HER2扩增情况，包括使用HER2探针或HER2-着丝粒[染色体计数探针17(chromosome enumeration probe 17, CEP17)]双探针的FISH和亮视野ISH。HER2信号与CEP17信号之比≥2为阳性，<2

则为阴性。手术标本和活检标本评估HER2状态的流程见图 (流程图 1)。

HER2阳性进展期胃腺癌和食管胃结合部腺癌的初始治疗详见其他专题。(参见 “转移性食管癌和胃癌的初始全身性治疗”，关于‘HER2阳性腺癌’一节)

PD-L1过表达和错配修复缺陷 — PD-1是一种由活化T细胞表达的关键免疫检查点受体[247,248]。肿瘤利用PD-1通路来逃避免疫监视。PD-1与其配体PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC)结合，这些配体在肿瘤细胞上过表达，从而防止免疫系统排斥肿瘤。(参见 “癌症免疫治疗的原理”，关于‘肿瘤逃避免疫监视’一节和 “癌症免疫治疗的原理”，关于‘PD-1和PD-L1/2’一节)

目前已有靶向PD-1和PD-L1分子的治疗方法，通过消除免疫监视的“刹车”，从而允许机体免疫系统识别并摧毁肿瘤细胞，即使它们过表达PD-L1和PD-L2。帕博利珠单抗和纳武利尤单抗是靶向PD-1的治疗性抗体，在表达PD-L1的晚期食管胃癌中可提供持久的抗肿瘤活性；而在不表达PD-L1的肿瘤患者中，治疗有效率似乎不那么高，但也并非完全无效。关于使用PD-L1等生物标志物预测抗PD-1抗体的疗效，目前仍无定论，详见其他专题。(参见 “转移性食管癌和胃癌的初始全身性治疗”，关于‘基于免疫治疗的方案’一节和 “转移性胃癌和食管癌的二线和后线全身性治疗”，关于‘PD-L1过表达’一节)

关于dMMR用作提示免疫检查点抑制剂潜在疗效的生物标志物，研究结果更加一致。已有人提出假设，在包括胃癌在内的许多肿瘤中，那些缺乏错配修复机制(即dMMR)的肿瘤比没有dMMR的同类型肿瘤具有更多的突变(即超突变)，并且由诸如此类突变产生的新抗原有可能被识别为“非自身”免疫原性抗原。dMMR肿瘤的生物学足迹是微卫星高度不稳定(high levels of microsatellite instability, MSI-H)。事实上，肿瘤为MSI-H或dMMR的转移性胃癌患者[但不是那些错配修复正常(proficient mismatch repair, pMMR)的肿瘤患者]以及具有高肿瘤突变负荷的患者，在临床上都可获益于PD-1抑制剂，且部分疗效是持久的。帕博利珠单抗现已被批准用于治疗多种具有dMMR或高水平肿瘤突变负荷的晚期癌症，包括胃癌。(参见 “DNA错配修复缺陷或肿瘤突变负荷高的晚期不可切除和转移性实体瘤概述”，关于‘治疗’一节和 “转移性胃癌和食管癌的二线和后线全身性治疗”，关于‘生物标志物和PD-1抑制剂的益处’一节)

学会指南链接

部分国家及地区的学会指南和政府指南的链接参见其他专题。(参见 “学会指南链接：胃癌”)

总结

- 胃腺癌是由多种环境和遗传原因导致的一组临床、生物学、遗传学和病理学异质性的恶性上皮肿瘤。(参见上文‘病因和危险因素’)

- 幽门螺杆菌感染在胃癌发生中起着重要作用。腺体形成性腺癌(即管状、乳头状、黏液性和混合型)与幽门螺杆菌感染存在因果关系，其特征是有明确定义的一系列癌前分期，这是低黏附性胃癌所没有的。值得注意的是，只有少数幽门螺杆菌感染者会发展为胃癌，人们认为遗传易感性对慢性感染作用的调节、环境因素和幽门螺杆菌菌株差异都会影响向肿瘤或非肿瘤过程的演变。(参见上文'幽门螺杆菌')

- 胃癌的家族聚集可见于10%-20%的胃癌患者，不到5%的病例是由癌症的遗传易感性引起的。遗传性弥漫型胃癌(HDGC)就是这样的综合征之一，这是一种常染色体显性遗传的癌症易感性综合征，其特征是印戒细胞(弥漫型)胃癌和乳腺小叶癌；在大多数情况下，它是由*CDH1*(E-钙黏着蛋白1)基因的种系缺陷引起。(参见上文'遗传性弥漫型胃癌')

- 胃腺癌一直被分为两种不同的组织形态学亚型：肠型(即腺体形成性)和弥漫型(由无黏附性细胞组成)；它们具有不同的形态学表现、流行病学、发病机制和遗传特征。最新的WHO消化道肿瘤分类确认了几种重要的恶性上皮肿瘤组织学类型，包括有腺体形成性(管状、乳头状、黏液性、混合型)和低黏附性(包括印戒细胞表型) (表 5)。(参见上文'WHO分型标准')

- 从广义上讲，形态学差异可归因于不同的遗传和表观遗传改变，其中一些与细胞间黏附分子有关，这些分子在肠型肿瘤中保留，而在弥漫型癌中有缺陷。低黏附性癌缺乏黏附分子，这使得肿瘤细胞单个生长并侵入邻近结构，而不会形成小管或腺体。弥漫型癌症具有高度转移性，特征是病情进展迅速且预后差。主要的致癌事件是*CDH1*表达缺失，其编码的蛋白是建立细胞间连接的关键细胞表面蛋白。编码E-钙黏着蛋白的基因(*CDH1*)双等位基因失活机制包括种系或体细胞突变、等位基因失衡事件(例如，杂合性丢失)或基因转录的表观遗传沉默。相比之下，肠型胃癌的发病机制尚不那么明确。然而，它似乎遵循着一个通常由幽门螺杆菌感染引发的多步骤进程。(参见上文'肠型与弥漫型')

- 几项研究为胃癌基因组多样性提供了前所未有的信息，揭示了不同的基因组驱动亚型、新的致癌驱动因素和候选生物标志物。随着更多靶向疗法的问世和获批，胃腺癌的这种新分类法对于促进对该致命疾病的了解和定制治疗方法非常必要，这些靶向疗法有望取代或与细胞毒化疗联合使用。(参见上文'分子分型')

  尽管上述胃癌的分子特征已经确定了具有预后意义的基因标签，但它们仍然不足以指导分子靶向治疗，只有少数例外。目前，胃癌只有3种具有治疗意义的常规检测分子生物标志物：人表皮生长因子2[HER2(ERBB2)]过表达，可以选择可能受益于曲妥珠单抗的晚期患者；程序性细胞死亡配体1(PD-L1)过表达/错配修复缺陷(dMMR)，或高水平肿瘤突变负荷，这些都可确定可能获益于免疫检查点抑制剂免疫疗法的晚期患者。(参见上文'临床意义')

参考文献

1. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, et al. The Changing Face of Noncardia Gastric

Cancer Incidence Among US Non-Hispanic Whites. J Natl Cancer Inst 2018; 110:608.

2. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. Eur J Cancer 2014; 50:1330.
3. Cancer Incidence in Five Continents, Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al (Eds), IARC Press, Lyon 2007. Vol IX.
4. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer 2006; 118:3030.
5. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. Br J Cancer 2001; 84:400.
6. Mitani Y, Oue N, Hamai Y, et al. Histone H3 acetylation is associated with reduced p21(WAF1/CIP1) expression by gastric carcinoma. J Pathol 2005; 205:65.
7. Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. Ann Surg Oncol 2000; 7:346.
8. Kokkola A, Sipponen P. Gastric carcinoma in young adults. Hepatogastroenterology 2001; 48:1552.
9. Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Carneiro F, et al. Early onset gastric cancer no longer presents as an advanced disease with ominous prognosis. Dig Surg 2009; 26:215.
10. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. Int J Cancer 2015; 136:487.
11. Asim M, Chaturvedi R, Piazuelo MB, et al. 542 Helicobacter pylori Strains from a Region of High Gastric Cancer Risk Exhibit Increased Ability to Activate Inducible Nitric Oxide Synthase and Spermine Oxidase. Gastroenterology 2008; 134 (suppl 1):A.
12. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of Helicobacter pylori gastritis through different gene involvement. Am J Surg Pathol 1996; 20 Suppl 1:S8.
13. Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, et al. Helicobacter pylori infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. Cancer Res 1998; 58:2067.
14. Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. Gastroenterology 1998; 115:642.

15. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992; 52:6735.
16. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345:784.
17. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1680.
18. Ferreira RM, Machado JC, Figueiredo C. Clinical relevance of Helicobacter pylori vacA and cagA genotypes in gastric carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014; 28:1003.
19. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, et al. Helicobacter pylori cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. J Natl Cancer Inst 2007; 99:1328.
20. González CA, Figueiredo C, Lic CB, et al. Helicobacter pylori cagA and vacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. Am J Gastroenterol 2011; 106:867.
21. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404:398.
22. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer. Nature 2001; 412:99.
23. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. Gastroenterology 2001; 121:823.
24. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. Gastroenterology 2003; 124:1193.
25. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. Gastroenterology 2003; 125:364.
26. Miyahara R, Niwa Y, Matsuura T, et al. Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:1435.

27. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. J Pathol 2004; 203:681.
28. Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with Helicobacter pylori seropositivity. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1445.
29. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. Gut 2008; 57:727.
30. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. Helicobacter pylori infection and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009; 104:492.
31. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. Lancet 1975; 2:58.
32. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology 2008; 134:945.
33. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. BMJ 2015; 351:h3867.
34. De Vries AC, Van Driel HF, Richardus JH, et al. Migrant communities constitute a possible target population for primary prevention of Helicobacter pylori-related complications in low incidence countries. Scand J Gastroenterol 2008; 43:403.
35. Peleteiro B, Bastos J, Barros H, Lunet N. Systematic review of the prevalence of gastric intestinal metaplasia and its area-level association with smoking. Gac Sanit 2008; 22:236.
36. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. Dig Liver Dis 2008; 40:650.
37. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer 1994; 57:324.
38. Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. J Clin Pathol 1980; 33:801.
39. Reis CA, David L, Correa P, et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. Cancer Res

1999; 59:1003.

40. Filipe MI, Jass JR. Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk. In: Gastric Carcinoma, Churchill Livingstone, London 1986.
41. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. Gut 1985; 26:1319.
42. González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, et al. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. Int J Cancer 2013; 133:1023.
43. Shao L, Li P, Ye J, et al. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. Int J Cancer 2018; 143:1671.
44. Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. Gut 1991; 32:1110.
45. Rubio CA, Jónasson J, Nesi G, et al. Extensive intestinal metaplasia in gastric carcinoma and in other lesions requiring surgery: a study of 3,421 gastrectomy specimens from dwellers of the Atlantic and Pacific basins. J Clin Pathol 2005; 58:1271.
46. Sanduleanu S, Jonkers D, de Bruïne A, et al. Changes in gastric mucosa and luminal environment during acid-suppressive therapy: a review in depth. Dig Liver Dis 2001; 33:707.
47. Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol 2007; 42:2.
48. de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, et al. The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. Gastrointest Endosc 2009; 70:18.
49. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012; 44:74.
50. El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. J Clin Pathol 2001; 54:679.

51. Kang KP, Lee HS, Kim N, et al. Role of intestinal metaplasia subtyping in the risk of gastric cancer in Korea. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24:140.
52. Smith JL, Dixon MF. Is subtyping of intestinal metaplasia in the upper gastrointestinal tract a worthwhile exercise? An evaluation of current mucin histochemical stains. Br J Biomed Sci 2003; 60:180.
53. Gutiérrez-González L, Wright NA. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration. Dig Liver Dis 2008; 40:510.
54. Goldenring JR, Nam KT. Oxyntic atrophy, metaplasia, and gastric cancer. Prog Mol Biol Transl Sci 2010; 96:117.
55. Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. Gastroenterology 2010; 138:2207.
56. Schmidt PH, Lee JR, Joshi V, et al. Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma. Lab Invest 1999; 79:639.
57. Lennerz JK, Kim SH, Oates EL, et al. The transcription factor MIST1 is a novel human gastric chief cell marker whose expression is lost in metaplasia, dysplasia, and carcinoma. Am J Pathol 2010; 177:1514.
58. Mills JC, Goldenring JR. Metaplasia in the Stomach Arises From Gastric Chief Cells. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2017; 4:85.
59. Jencks DS, Adam JD, Borum ML, et al. Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2018; 14:92.
60. Sáenz JB, Vargas N, Mills JC. Tropism for Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia Allows Helicobacter pylori to Expand Its Intragastric Niche. Gastroenterology 2019; 156:160.
61. Sáenz JB, Mills JC. Acid and the basis for cellular plasticity and reprogramming in gastric repair and cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 15:257.
62. Koeppel M, Garcia-Alcalde F, Glowinski F, et al. Helicobacter pylori Infection Causes Characteristic DNA Damage Patterns in Human Cells. Cell Rep 2015; 11:1703.
63. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. Cancer Res 1990; 50:4731.
64. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. Gut 1999; 45:784.

65. Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A, et al. Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. Pathol Res Pract 1994; 190:61.
66. Choi CE, Sonnenberg A, Turner K, Genta RM. High Prevalence of Gastric Preneoplastic Lesions in East Asians and Hispanics in the USA. Dig Dis Sci 2015; 60:2070.
67. Jeon SW. Endoscopic management of gastric dysplasia: Cutting edge technology needs a new paradigm. World J Gastrointest Endosc 2010; 2:301.
68. Ahn SY, Jang SI, Lee DW, Jeon SW. Gastric endoscopic submucosal dissection is safe for day patients. Clin Endosc 2014; 47:538.
69. den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. Endoscopy 2013; 45:249.
70. You WC, Zhang L, Gail MH, et al. Gastric dysplasia and gastric cancer: Helicobacter pylori, serum vitamin C, and other risk factors. J Natl Cancer Inst 2000; 92:1607.
71. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. J Natl Cancer Inst 2000; 92:1881.
72. Sonnenberg A, Genta RM. Prevalence of benign gastric polyps in a large pathology database. Dig Liver Dis 2015; 47:164.
73. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6:180.
74. Stolte M, Vieth M, Ebert MP. High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: clinically relevant or not? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15:1153.
75. Arnason T, Liang WY, Alfaro E, et al. Morphology and natural history of familial adenomatous polyposis-associated dysplastic fundic gland polyps. Histopathology 2014; 65:353.
76. Garrean S, Hering J, Saied A, et al. Gastric adenocarcinoma arising from fundic gland polyps in a patient with familial adenomatous polyposis syndrome. Am Surg 2008; 74:79.
77. Shaib YH, Rugge M, Graham DY, Genta RM. Management of gastric polyps: an endoscopy-based approach. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11:1374.
78. Alfaro EE, Lauwers GY. Early gastric neoplasia: diagnosis and implications. Adv Anat Pathol 2011; 18:268.

79. Kushima R, Lauwers GY, Rugge M. Gastric dysplasia. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.71.
80. Japanese Gastric Cancer Association . Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -. Gastric Cancer 1998; 1:10.
81. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. Am J Surg Pathol 2000; 24:167.
82. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000; 47:251.
83. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2007; 12:1.
84. Jass JR. A classification of gastric dysplasia. Histopathology 1983; 7:181.
85. Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective. Dig Liver Dis 2008; 40:641.
86. Abraham SC, Park SJ, Lee JH, et al. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes. Mod Pathol 2003; 16:786.
87. Cuello C, López J, Correa P, et al. Histopathology of gastric dysplasias: correlations with gastric juice chemistry. Am J Surg Pathol 1979; 3:491.
88. Murayama H, Kikuchi M, Enjoji M, et al. Changes in gastric mucosa that antedate gastric carcinoma. Cancer 1990; 66:2017.
89. Park DY, Srivastava A, Kim GH, et al. Adenomatous and foveolar gastric dysplasia: distinct patterns of mucin expression and background intestinal metaplasia. Am J Surg Pathol 2008; 32:524.
90. Valente P, Garrido M, Gullo I, et al. Epithelial dysplasia of the stomach with gastric immunophenotype shows features of biological aggressiveness. Gastric Cancer 2015; 18:720.
91. Agoston AT, Odze RD. Evidence that gastric pit dysplasia-like atypia is a neoplastic precursor lesion. Hum Pathol 2014; 45:446.
92. Shin N, Jo HJ, Kim WK, et al. Gastric pit dysplasia in adjacent gastric mucosa in 414 gastric cancers: prevalence and characteristics. Am J Surg Pathol 2011; 35:1021.

93. Tava F, Luinetti O, Ghigna MR, et al. Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical "indefinite-for-dysplasia" lesions as predictors of gastric neoplasia. Hum Pathol 2006; 37:1489.
94. Li Y, Chang X, Zhou W, et al. Gastric intestinal metaplasia with basal gland atypia: a morphological and biologic evaluation in a large Chinese cohort. Hum Pathol 2013; 44:578.
95. Li D, Bautista MC, Jiang SF, et al. Risks and Predictors of Gastric Adenocarcinoma in Patients with Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia: A Population-Based Study. Am J Gastroenterol 2016; 111:1104.
96. Raftopoulos SC, Kumarasinghe P, de Boer B, et al. Gastric intraepithelial neoplasia in a Western population. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012; 24:48.
97. Shin WS, Kang MW, Kang JH, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. Am J Clin Pathol 1996; 105:174.
98. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. Mol Pathol 2000; 53:255.
99. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. Br J Cancer 2009; 101:530.
100. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). Int J Oncol 2015; 46:1421.
101. Chang MS, Uozaki H, Chong JM, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. Clin Cancer Res 2006; 12:2995.
102. Kusano M, Toyota M, Suzuki H, et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. Cancer 2006; 106:1467.
103. Kaneda A, Kaminishi M, Yanagihara K, et al. Identification of silencing of nine genes in human gastric cancers. Cancer Res 2002; 62:6645.
104. Fukayama M, Chong JM, Uozaki H. Pathology and molecular pathology of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Curr Top Microbiol Immunol 2001; 258:91.
105. Lee JH, Kim SH, Han SH, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24:354.

106. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. Gastroenterology 2009; 137:824.

107. van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. J Clin Oncol 2004; 22:664.

108. Zhao J, Jin H, Cheung KF, et al. Zinc finger E-box binding factor 1 plays a central role in regulating Epstein-Barr virus (EBV) latent-lytic switch and acts as a therapeutic target in EBV-associated gastric cancer. Cancer 2012; 118:924.

109. Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C, et al. Family history of cancer and stomach cancer risk. Int J Cancer 2008; 123:1429.

110. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. Lancet Oncol 2015; 16:e60.

111. Setia N, Clark JW, Duda DG, et al. Familial Gastric Cancers. Oncologist 2015; 20:1365.

112. Palli D, Galli M, Caporaso NE, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994; 3:15.

113. Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer - clinical management. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20:735.

114. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009; 23:147.

115. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. J Med Genet 2015; 52:361.

116. Corso G, Roncalli F, Marrelli D, et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. Biomed Res Int 2013; 2013:385132.

117. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. Gut 2012; 61:774.

118. Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. Am J Hum Genet 2016; 98:830.

119. Yanaru-Fujisawa R, Nakamura S, Moriyama T, et al. Familial fundic gland polyposis with gastric cancer. Gut 2012; 61:1103.

120. Repak R, Kohoutova D, Podhola M, et al. The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: case report and review of the literature. Gastrointest Endosc 2016; 84:718.

121. Brenner H, Arndt V, Bode G, et al. Risk of gastric cancer among smokers infected with Helicobacter pylori. Int J Cancer 2002; 98:446.

122. Simán JH, Forsgren A, Berglund G, Florén CH. Tobacco smoking increases the risk for gastric adenocarcinoma among Helicobacter pylori-infected individuals. Scand J Gastroenterol 2001; 36:208.

123. Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow, Russia. Cancer Causes Control 2000; 11:363.

124. Ferro A, Morais S, Pelucchi C, et al. Smoking and Helicobacter pylori infection: an individual participant pooled analysis (Stomach Cancer Pooling- StoP Project). Eur J Cancer Prev 2019; 28:390.

125. Epplein M, Nomura AM, Hankin JH, et al. Association of Helicobacter pylori infection and diet on the risk of gastric cancer: a case-control study in Hawaii. Cancer Causes Control 2008; 19:869.

126. Lee SA, Kang D, Shim KN, et al. Effect of diet and Helicobacter pylori infection to the risk of early gastric cancer. J Epidemiol 2003; 13:162.

127. Phukan RK, Narain K, Zomawia E, et al. Dietary habits and stomach cancer in Mizoram, India. J Gastroenterol 2006; 41:418.

128. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. Int J Cancer 2006; 119:196.

129. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer 2007; 10:75.

130. Ren JS, Kamangar F, Forman D, Islami F. Pickled food and risk of gastric cancer--a systematic review and meta-analysis of English and Chinese literature. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012; 21:905.

131. Raei N, Behrouz B, Zahri S, Latifi-Navid S. Helicobacter pylori Infection and Dietary

Factors Act Synergistically to Promote Gastric Cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2016; 17:917.

132. Viste A, Bjørnestad E, Opheim P, et al. Risk of carcinoma following gastric operations for benign disease. A historical cohort study of 3470 patients. Lancet 1986; 2:502.
133. Sitarz R, Maciejewski R, Polkowski WP, Offerhaus GJ. Gastroenterostoma after Billroth antrectomy as a premalignant condition. World J Gastroenterol 2012; 18:3201.
134. Caygill CP, Hill MJ, Hall CN, et al. Increased risk of cancer at multiple sites after gastric surgery for peptic ulcer. Gut 1987; 28:924.
135. Toftgaard C. Gastric cancer after peptic ulcer surgery. A historic prospective cohort investigation. Ann Surg 1989; 210:159.
136. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, Reynolds JC. Gastric stump cancer: what is the risk? Dig Dis 1998; 16:159.
137. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. Cancer Res 1990; 50:6486.
138. Ajani JA, In H, Sano T, et al. Stomach. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.203.
139. FERNET P, AZAR HA, STOUT AP. INTRAMURAL (TUBAL) SPREAD OF LINITIS PLASTICA ALONG THE ALIMENTARY TRACT. Gastroenterology 1965; 48:419.
140. Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, et al. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. Ann Surg 1989; 210:596.
141. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22:561.
142. Hatta W, Gotoda T, Koike T, Masamune A. History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer. Dig Endosc 2020; 32:180.
143. Yao K, Uedo N, Kamada T, et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. Dig Endosc 2020; 32:663.
144. Waddingham W, Nieuwenburg SAV, Carlson S, et al. Recent advances in the detection and management of early gastric cancer and its precursors. Frontline Gastroenterol 2021; 12:322.
145. Kushima R, Lauwers GY, Rugge M. Gastric Dysplasia. In: WHO Classification of Tumour

s: Digestive Systemic Tumours, 5th, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.71.

146. Borrmann R. Geshwulste des Magens und Duodenums. In: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, Henke F, Lubarsch O (Eds), Springer-Verlag, Berlin 1926.

147. An JY, Kang TH, Choi MG, et al. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. J Gastrointest Surg 2008; 12:1364.

148. Luo Y, Gao P, Song Y, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of Borrmann type IV gastric cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol 2016; 14:49.

149. Pan M, Huang P, Li S, et al. Double contrast-enhanced ultrasonography in preoperative Borrmann classification of advanced gastric carcinoma: comparison with histopathology. Sci Rep 2013; 3:3338.

150. Dekker W, Tytgat GN. Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy. A follow-up analysis. Gastroenterology 1977; 73:710.

151. Carneiro F, Fukayama M, Grabsch HI, Yasui W. Gastric adenocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.85.

152. LAUREN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64:31.

153. Shah MA, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. Clin Cancer Res 2011; 17:2693.

154. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. Gastroenterology 2011; 141:476.

155. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. Ann Surg 2009; 250:878.

156. Ribeiro MM, Sarmento JA, Sobrinho Simões MA, Bastos J. Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and other pathologic parameters in gastric carcinoma. Cancer 1981; 47:780.

157. Kim DY, Park YK, Joo JK, et al. Clinicopathological characteristics of signet ring cell

carcinoma of the stomach. ANZ J Surg 2004; 74:1060.

158. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. J Clin Oncol 2012; 30:3493.

159. Bamboat ZM, Tang LH, Vinuela E, et al. Stage-stratified prognosis of signet ring cell histology in patients undergoing curative resection for gastric adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2014; 21:1678.

160. Zhang M, Zhu G, Zhang H, et al. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology. J Gastrointest Surg 2010; 14:601.

161. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, et al. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. Br J Surg 2004; 91:1319.

162. Hyung WJ, Noh SH, Lee JH, et al. Early gastric carcinoma with signet ring cell histology. Cancer 2002; 94:78.

163. Chon HJ, Hyung WJ, Kim C, et al. Differential Prognostic Implications of Gastric Signet Ring Cell Carcinoma: Stage Adjusted Analysis From a Single High-volume Center in Asia. Ann Surg 2017; 265:946.

164. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. Ann Oncol 2003; 14:1705.

165. Charlton A, Blair V, Shaw D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. Gut 2004; 53:814.

166. Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, et al. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. Hum Mol Genet 1999; 8:607.

167. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, et al. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? Cancer 2001; 92:181.

168. Blair V, Martin I, Shaw D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:262.

169. Norton JA, Ham CM, Van Dam J, et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. Ann Surg 2007; 245:873.

170. Barber ME, Save V, Carneiro F, et al. Histopathological and molecular analysis of

gastrectomy specimens from hereditary diffuse gastric cancer patients has implications for endoscopic surveillance of individuals at risk. J Pathol 2008; 216:286.

171. Humar B, Graziano F, Cascinu S, et al. Association of CDH1 haplotypes with susceptibility to sporadic diffuse gastric cancer. Oncogene 2002; 21:8192.
172. Ramos-de la Medina A, More H, Medina-Franco H, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at CDH1 promoter region in familial gastric cancer. Rev Esp Enferm Dig 2006; 98:36.
173. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, et al. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. Nat Genet 2000; 26:16.
174. Tamura G, Yin J, Wang S, et al. E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. J Natl Cancer Inst 2000; 92:569.
175. Corso G, Carvalho J, Marrelli D, et al. Somatic mutations and deletions of the E-cadherin gene predict poor survival of patients with gastric cancer. J Clin Oncol 2013; 31:868.
176. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. Cancer 1976; 38:232.
177. Lim H, Park YS, Lee JH, et al. Features of Gastric Carcinoma With Lymphoid Stroma Associated With Epstein-Barr Virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13:1738.
178. Wang HH, Wu MS, Shun CT, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathological features and high prevalence of Epstein-Barr virus infection. Hepatogastroenterology 1999; 46:1214.
179. Park S, Choi MG, Kim KM, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma: a distinct type of gastric cancer. J Surg Res 2015; 194:458.
180. Chiaravalli AM, Cornaggia M, Furlan D, et al. The role of histological investigation in prognostic evaluation of advanced gastric cancer. Analysis of histological structure and molecular changes compared with invasive pattern and stage. Virchows Arch 2001; 439:158.
181. Cheng N, Hui DY, Liu Y, et al. Is gastric lymphoepithelioma-like carcinoma a special subtype of EBV-associated gastric carcinoma? New insight based on clinicopathological features and EBV genome polymorphisms. Gastric Cancer 2015; 18:246.
182. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. Nat Rev Cancer 2004; 4:757.

183. Fukayama M, Ushiku T. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Pathol Res Pract 2011; 207:529.

184. Minamoto T, Mai M, Watanabe K, et al. Medullary carcinoma with lymphocytic infiltration of the stomach. Clinicopathologic study of 27 cases and immunohistochemical analysis of the subpopulations of infiltrating lymphocytes in the tumor. Cancer 1990; 66:945.

185. Song HJ, Kim KM. Pathology of epstein-barr virus-associated gastric carcinoma and its relationship to prognosis. Gut Liver 2011; 5:143.

186. Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y, et al. Epstein-Barr virus and gastric remnant cancer. Cancer 1994; 74:805.

187. Matsunou H, Konishi F, Hori H, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with lymphoid stroma in Japan. Cancer 1996; 77:1998.

188. Tak DH, Jeong HY, Seong JK, et al. [Comparison of clinical characteristics and prognostic factors between gastric lymphoepithelioma-like carcinoma and gastric adenocarcinoma]. Korean J Gastroenterol 2013; 62:272.

189. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. Gut 2014; 63:236.

190. Wu MS, Shun CT, Wu CC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. Gastroenterology 2000; 118:1031.

191. Ma C, Patel K, Singhi AD, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression Is Common in Gastric Cancer Associated With Epstein-Barr Virus or Microsatellite Instability. Am J Surg Pathol 2016; 40:1496.

192. Saito R, Abe H, Kunita A, et al. Overexpression and gene amplification of PD-L1 in cancer cells and PD-L1+ immune cells in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: the prognostic implications. Mod Pathol 2017; 30:427.

193. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 2014; 513:202.

194. Panda A, Mehnert JM, Hirshfield KM, et al. Immune Activation and Benefit From Avelumab in EBV-Positive Gastric Cancer. J Natl Cancer Inst 2018; 110:316.

195. Mori M, Iwashita A, Enjoji M. Adenosquamous carcinoma of the stomach. A

clinicopathologic analysis of 28 cases. Cancer 1986; 57:333.

196. Chen H, Shen C, Yin R, et al. Clinicopathological characteristics, diagnosis, treatment, and outcomes of primary gastric adenosquamous carcinoma. World J Surg Oncol 2015; 13:136.

197. BOSWELL JT, HELWIG EB. SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND ADENOACANTHOMA OF THE STOMACH. A CLINICOPATHOLOGIC STUDY. Cancer 1965; 18:181.

198. Bonnheim DC, Sarac OK, Fett W. Primary squamous cell carcinoma of the stomach. Am J Gastroenterol 1985; 80:91.

199. Marubashi S, Yano H, Monden T, et al. Primary squamous cell carcinoma of the stomach. Gastric Cancer 1999; 2:136.

200. Eom DW, Kang GH, Han SH, et al. Gastric micropapillary carcinoma: A distinct subtype with a significantly worse prognosis in TNM stages I and II. Am J Surg Pathol 2011; 35:84.

201. Zhang Q, Ming J, Zhang S, et al. Micropapillary component in gastric adenocarcinoma: an aggressive variant associated with poor prognosis. Gastric Cancer 2015; 18:93.

202. Ushiku T, Matsusaka K, Iwasaki Y, et al. Gastric carcinoma with invasive micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. Histopathology 2011; 59:1081.

203. Fujita T, Gotohda N, Kato Y, et al. Clinicopathological features of stomach cancer with invasive micropapillary component. Gastric Cancer 2012; 15:179.

204. Ueyama H, Yao T, Nakashima Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type): proposal for a new entity of gastric adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2010; 34:609.

205. Tohda G, Osawa T, Asada Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type: Endoscopic and clinicopathological features. World J Gastrointest Endosc 2016; 8:244.

206. Chiba T, Kato K, Masuda T, et al. Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell predominant type) by retrospective and prospective analyses of endoscopic findings. Dig Endosc 2016; 28:722.

207. Singhi AD, Lazenby AJ, Montgomery EA. Gastric adenocarcinoma with chief cell differentiation: a proposal for reclassification as oxyntic gland polyp/adenoma. Am J Surg Pathol 2012; 36:1030.

208. Chan K, Brown IS, Kyle T, et al. Chief cell-predominant gastric polyps: a series of 12

cases with literature review. Histopathology 2016; 68:825.

209. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature 2013; 499:214.

210. Ali SM, Sanford EM, Klempner SJ, et al. Prospective comprehensive genomic profiling of advanced gastric carcinoma cases reveals frequent clinically relevant genomic alterations and new routes for targeted therapies. Oncologist 2015; 20:499.

211. Hanazono K, Natsugoe S, Stein HJ, et al. Distribution of p53 mutations in esophageal and gastric carcinomas and the relationship with p53 expression. Oncol Rep 2006; 15:821.

212. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. Nat Med 2015; 21:449.

213. Lei Z, Tan IB, Das K, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. Gastroenterology 2013; 145:554.

214. Nishizawa T, Nakano K, Harada A, et al. DGC-specific RHOA mutations maintained cancer cell survival and promoted cell migration via ROCK inactivation. Oncotarget 2018; 9:23198.

215. Nakayama I, Shinozaki E, Sakata S, et al. Enrichment of CLDN18-ARHGAP fusion gene in gastric cancers in young adults. Cancer Sci 2019; 110:1352.

216. Yao F, Kausalya JP, Sia YY, et al. Recurrent Fusion Genes in Gastric Cancer: CLDN18-ARHGAP26 Induces Loss of Epithelial Integrity. Cell Rep 2015; 12:272.

217. Yamada T, Kuramitsu K, Rikitsu E, et al. Nectin and junctional adhesion molecule are critical cell adhesion molecules for the apico-basal alignment of adherens and tight junctions in epithelial cells. Genes Cells 2013; 18:985.

218. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, et al. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. Science 1986; 232:1644.

219. Fleisher AS, Esteller M, Wang S, et al. Hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in human gastric cancers with microsatellite instability. Cancer Res 1999; 59:1090.

220. Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, et al. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. Gut 2007; 56:926.

221. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of

Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. Clin Cancer Res 2017; 23:4441.

222. Alessandrini L, Manchi M, De Re V, et al. Proposed Molecular and miRNA Classification of Gastric Cancer. Int J Mol Sci 2018; 19.

223. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. 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. Lancet 2010; 376:687.

224. Shan L, Ying J, Lu N. HER2 expression and relevant clinicopathological features in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a Chinese population. Diagn Pathol 2013; 8:76.

225. Gajria D, Chandarlapaty S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. Expert Rev Anticancer Ther 2011; 11:263.

226. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. Arch Pathol Lab Med 2016; 140:1345.

227. Pectasides E, Stachler MD, Derks S, et al. Genomic Heterogeneity as a Barrier to Precision Medicine in Gastroesophageal Adenocarcinoma. Cancer Discov 2018; 8:37.

228. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology 2008; 52:797.

229. Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. Virchows Arch 2010; 457:299.

230. Albarello L, Pecciarini L, Doglioni C. HER2 testing in gastric cancer. Adv Anat Pathol 2011; 18:53.

231. Bilous M, Osamura RY, Rüschoff J, et al. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. Hum Pathol 2010; 41:304.

232. Fox SB, Kumarasinghe MP, Armes JE, et al. Gastric HER2 Testing Study (GaTHER): an evaluation of gastric/gastroesophageal junction cancer testing accuracy in Australia. Am J Surg Pathol 2012; 36:577.

233. Kim MA, Lee HJ, Yang HK, et al. Heterogeneous amplification of ERBB2 in primary

lesions is responsible for the discordant ERBB2 status of primary and metastatic lesions in gastric carcinoma. Histopathology 2011; 59:822.

234. Bozzetti C, Negri FV, Lagrasta CA, et al. Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. Br J Cancer 2011; 104:1372.

235. Wong DD, Kumarasinghe MP, Platten MA, de Boer WB. Concordance of HER2 expression in paired primary and metastatic sites of gastric and gastro-oesophageal junction cancers. Pathology 2015; 47:641.

236. Lee HE, Park KU, Yoo SB, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer. Eur J Cancer 2013; 49:1448.

237. Park SR, Park YS, Ryu MH, et al. Extra-gain of HER2-positive cases through HER2 reassessment in primary and metastatic sites in advanced gastric cancer with initially HER2-negative primary tumours: Results of GASTric cancer HER2 reassessment study 1 (GASTHER1). Eur J Cancer 2016; 53:42.

238. Warneke VS, Behrens HM, Böger C, et al. Her2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors. Ann Oncol 2013; 24:725.

239. Rüschoff J, Nagelmeier I, Baretton G, et al. [Her2 testing in gastric cancer. What is different in comparison to breast cancer?]. Pathologe 2010; 31:208.

240. Lee S, de Boer WB, Fermoyle S, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and resections. Histopathology 2011; 59:832.

241. Chao J, Bedell V, Lee J, et al. Association Between Spatial Heterogeneity Within Nonmetastatic Gastroesophageal Adenocarcinomas and Survival. JAMA Netw Open 2020; 3:e203652.

242. Shinozaki E, Yamamoto N, Chin K, et al. How many biopsy fragments will be necessary to assess HER2 status for gastric cancer? J Clin Oncol 2012; 30:40 (suppl).

243. Ahn S, Ahn S, Van Vrancken M, et al. Ideal number of biopsy tumor fragments for predicting HER2 status in gastric carcinoma resection specimens. Oncotarget 2015; 6:38372.

244. Park YS, Hwang HS, Park HJ, et al. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? Hum Pathol 2012; 43:413.

245. Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by

fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. Oncol Rep 2006; 15:65.

246. Haffner I, Schierle K, Raimúndez E, et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. J Clin Oncol 2021; 39:1468.

247. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012; 366:2443.

248. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 2012; 366:2455.

专题 119517 版本 12.0.zh-Hans.1.0

© 2025 UpToDate, Inc. All rights reserved.