

恶性肿瘤家族史与胃癌患者临床病理特征及预后的关系

石鹏, 蔡钦波, 李广华, 何裕隆(中山大学附属第一医院胃肠外科中心, 广东 广州 510080)

【摘要】目的 探讨一级亲属恶性肿瘤家族史与胃癌患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 回顾性分析中山大学附属第一医院 2008 年至 2015 年行根治性胃癌切除术的 1065 例胃癌患者的临床病例资料, 其中一级亲属无恶性肿瘤家族史者 954 例, 有恶性肿瘤家族史者 111 例, 包括有胃癌家族史者 53 例, 有其他恶性肿瘤家族史且无胃癌家族史者 58 例。采用双侧 χ^2 检验和 Wilcoxon 秩和检验分析胃癌患者一级亲属恶性肿瘤家族史与其临床病理特征的关系; 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 并行 Log-rank 检验; 用 Cox 比例风险回归模型分析一级亲属恶性肿瘤家族史对胃癌患者预后的影响。**结果** 有恶性肿瘤家族史胃癌患者的发病年龄和肿瘤长径显著低于无恶性肿瘤家族史的患者 ($P < 0.05$)。有恶性肿瘤家族史患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)均呈现高于无恶性肿瘤家族史患者的趋势。其中, 有胃癌家族史患者的 OS 和 PFS 与无恶性肿瘤家族史患者无明显差异。但有其他恶性肿瘤家族史且无胃癌家族史的患者, OS 和 PFS 均显著高于无恶性肿瘤家族史患者 ($P < 0.05$)。采用 Cox 比例风险回归模型校正年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤最大径、分化程度、T 分期和 N 分期后, 胃癌家族史和其他恶性肿瘤家族史与患者的肿瘤复发和死亡风险均无显著相关。**结论** 有、无一级亲属恶性肿瘤家族史的胃癌患者之间存在临床病理特征的差异, 并且恶性肿瘤家族史与胃癌患者预后存在相关性, 但其并不是影响胃癌患者预后的独立因素。

【关键词】 胃癌; 恶性肿瘤家族史; 临床病理特征; 预后

Relationship between family history of malignant tumor and clinicopathological features and prognosis of patients with gastric cancer

SHI Peng, CAI Qin-bo, LI Guang-hua, HE Yu-long. Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: He Yulong, Email: ylh@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between first-degree family history of malignant tumor and clinicopathological features and its impact on prognosis of patients with gastric cancer. **Methods** The clinical data of 1065 patients with gastric cancer who underwent radical gastric cancer resection from 2008 to 2015 in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University were retrospectively analyzed. 954 patients had no first-degree family history of malignant tumor and 111 patients had family history of malignant tumor, including 53 patients with a family history of gastric cancer and 58 patients with family history of all other cancers excluding gastric cancer. The relationship between history of malignant tumor and clinicopathological features of patients with gastric cancer was analyzed by bilateral χ^2 test and Wilcoxon rank test. Survival analysis were performed by Kaplan-Meier method. Cox proportional hazards regression model was employed to analyze the influence of family history of malignant tumor on the prognosis of patients with gastric cancer. **Results** The age of onset and the size of tumor in patients with gastric cancer with a family history of malignant tumor were significantly lower than those without ($P < 0.05$). The overall survival (OS) and progress-free survival (PFS) of patients with a family history of malignant tumor were higher than those with no family history of malignant tumor. No significant difference in OS and PFS were detected between patients with a family history of gastric cancer and other patients without family history

基金项目: 中山大学 5010 临床研究项目(2010006); 广东省自然科学基金(2016A030310155)

通信作者: 何裕隆, Email: ylh@medmail.com.cn.

of malignant tumor. However, patients with a family history of all other cancers excluding gastric cancer had better OS and PFS ($P < 0.05$). Cox proportional hazards regression model was used to minimize the influence of age, gender, tumor location, tumor maximum diameter, differentiation, T-stage and N-stage. There was no obvious correlation between family history of malignant tumor and OS or PFS. **Conclusion** There are clinical and pathological features between gastric cancer patients with and without first-degree family history of malignant tumor. The family history of malignant tumor is related to the prognosis of gastric cancer patients, but it is not an independent factor affecting the prognosis of gastric cancer patients.

【Key words】 Gastric cancer; Family history of malignant tumor; Clinicopathological features; Prognosis

胃癌是全球高发的消化系统恶性肿瘤之一。据估计,2018年全球将有超过100万的新发胃癌病例和78.3万胃癌相关死亡病例,居恶性肿瘤发病率第五位和致死率第三位^[1]。尽管胃癌综合诊疗技术不断得到改进^[2],但进展期胃癌仍是高致死性疾病。然而,胃癌患者预后的评估一直缺少方便有效的方法。胃癌家族史是公认的胃癌发病的高危因素^[3-5],但胃癌家族史及其他恶性肿瘤家族史与胃癌患者预后的关系仍存在争议。部分研究显示,恶性肿瘤家族史,尤其是胃癌家族史,与更好的胃癌患者预后相关^[6-10]。另有部分研究表明胃癌家族史与胃癌患者的不良预后有关^[11-13]。此外也有研究显示恶性肿瘤家族史与胃癌患者的预后无显著相关性^[14-17]。在中国,胃癌患者的恶性肿瘤家族史与其预后的关系也尚未有公认的观点。

本研究针对在本中心就诊且行根治性手术治疗的胃癌患者,回顾性分析了一级亲属恶性肿瘤家族史与胃癌患者临床病理特征和预后的关系,并在校正混杂因素后,进一步比较恶性肿瘤家族史对胃癌患者肿瘤复发和死亡风险的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2008至2015年在中山大学附属第一医院行根治性胃癌切除术并淋巴结清扫的胃癌患者的病例资料。纳入标准:①病理组织学确诊为胃腺癌;②行根治性胃癌切除术并淋巴结清扫;③术前未接受治疗;④有完整的一级亲属恶性肿瘤家族史相关信息。排除标准:①病理组织学确诊为非腺癌(鳞癌及神经内分泌癌等);②明确有远处转移;③行姑息性手术或单纯活检;④术前接受新辅助化疗;⑤原位癌;⑥无完整的一级亲属恶性肿瘤家族史相关信息。为减少非肿瘤因素对胃癌患者预后的影响,进一步将住院期间死亡,术后住院超过2个月和生存或随访时间少于30天

的患者排除(见图1)。

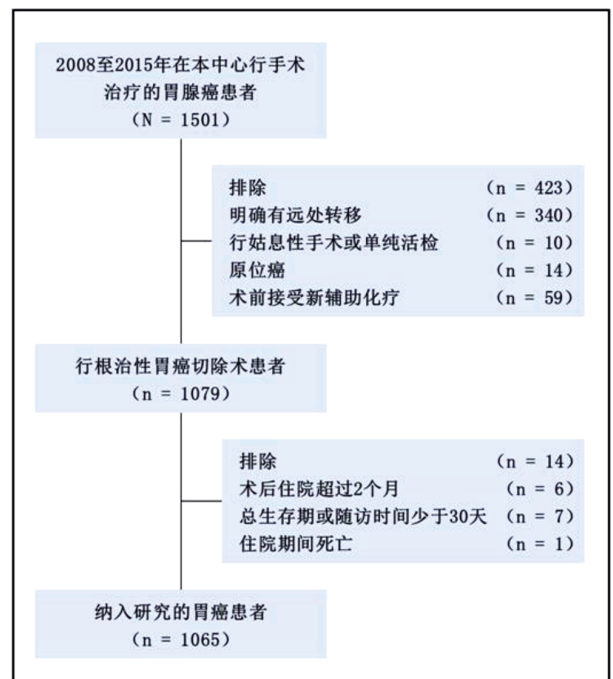


图1 研究病例纳入和排除流程图

恶性肿瘤家族史 (first-degree family history of cancer, FHC) 定义为患者的一级亲属中存在病理确诊为恶性肿瘤的患者;胃癌家族史 (first-degree family history of gastric cancer, FHGC) 定义为患者的一级亲属中存在病理确诊为胃腺癌的患者;其他恶性肿瘤家族史 (first-degree family history of other cancers, FHOC) 定义为患者的一级亲属中存在病理确诊患有其他恶性肿瘤,且无胃腺癌的患者;无恶性肿瘤家族史 (No first-degree family history of cancer, NHFC) 定义为患者的一级亲属中无确诊为恶性肿瘤的患者。一级亲属包括亲生父母、子女以及兄弟姐妹(同父母)。共1065例患者纳入研究,其中NFHC患者954例,FHC患者111例,分别为FHGC患者53例和FHOC患者58例(表1);男性725例,女性340例;年龄21~87岁,中位

表1 患者一级亲属恶性肿瘤家族史

家族史	病例数(N=1065)	百分比(%)
任何恶性肿瘤		
无	954	89.6
有	111	10.4
患肿瘤亲属个数		
1	90	8.5
≥2	21	2.0
胃癌		
无	1012	95.0
有	53	5.0
患胃癌亲属个数		
1	48	4.5
≥2	5	0.5
胃癌和其他恶性肿瘤		
无	43	4.0
有	10	0.9
除胃癌的其他恶性肿瘤		
无	1007	94.6
有	58	5.4
患其他肿瘤亲属个数		
1	52	4.9
≥2	6	0.6

年龄为 59 岁。

1.2 随访 由科室专职人员以电话方式进行随访,了解患者的生存和肿瘤复发情况。随访时间截止于 2018 年 2 月 8 日。1065 例胃癌患者的随访时间为 1.3~119.2 个月,中位随访时间为 39.2 个月。总生存期(overall survival, OS)定义为患者行根治性手术到患者死亡之间的时间,无进展生存期(progress-free survival, PFS)定义为患者行根治性手术到患者肿瘤发生进展或死亡之间的时间。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 和 GraphPad Prism 6.0 软件进行统计分析和作图。计数资料采用双侧 χ^2 检验,年龄和肿瘤长径等偏态分布定量资料同时采用 Wilcoxon 秩和检验,生存分析用 Kaplan-Meier 法并行 Log-rank 检验,多因素生存分析用 Cox 比例风险模型。以 $P<0.05$ 定义为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性肿瘤家族史与胃癌患者临床病理特征的关系 在行根治性手术治疗的胃癌患者中,有一级亲属恶性肿瘤家族史(FHC)患者的发病年龄和肿瘤长径都显著低于无恶性肿瘤家族史(NFHC)的患者($P<0.05$)。我们将恶性肿瘤家族史

(FHC)分为胃癌家族史(FHGC)及其他恶性肿瘤家族史(FHOC),进一步分别分析有胃癌家族史患者及其他恶性肿瘤家族史患者与无恶性肿瘤家族史患者的预后。结果提示有胃癌家族史患者和有其他恶性肿瘤家族史患者的肿瘤长径均显著低于无恶性肿瘤家族史的患者($P<0.05$)。其他临床病理参数与胃癌患者恶性肿瘤家族史、胃癌家族史和其他恶性肿瘤家族史均未体现出显著的相关性(表 2)。

2.2 恶性肿瘤家族史与胃癌患者预后的关系 采用 Kaplan-Meier 进行预后分析,发现有恶性肿瘤家族史患者的五年总生存率(74.3%)高于无恶性肿瘤家族史患者(64.3%),但差异无统计学意义($P=0.101$)。进一步分别比较有胃癌家族史患者和有其他恶性肿瘤家族史患者与无恶性肿瘤家族史患者的总体预后。结果显示,有胃癌家族史患者的五年总生存率为 66.8%,较无恶性肿瘤家族史患者未见显著差异;而有其他恶性肿瘤家族史患者的五年生存率为 81.3%,显著高于无恶性肿瘤家族史患者($P<0.05$)。以相同方法比较有恶性肿瘤家族史患者、有胃癌家族史患者及有其他恶性肿瘤家族史患者与无恶性肿瘤家族史患者的无进展生存期(PFS),得到相似的结论。有其他恶性肿瘤家族史的患者,其五年无进展生存率显著高于无恶性肿瘤家族史患者(73.9% vs. 60.2%; $P<0.05$)(图 2)。

进一步分析在不同分期胃癌患者中,恶性肿瘤家族史对生存期的影响。我们将患者以 TNM 分期为依据分为 I/II 组和 III/IV 组。在 I/II 组合 III/IV 组中分别比较有胃癌家族史患者、有其他恶性肿瘤家族史患者和无恶性肿瘤家族史患者之间总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)的差异。发现在 I/II 期的胃癌患者中,有其他恶性肿瘤家族史患者的 OS 和 PFS 均优于无恶性肿瘤家族史患者($P<0.05$),而在 III/IV 期患者中,则未能体现出显著差异(图 3)。

进一步采用 Cox 比例风险模型评估一级亲属恶性肿瘤家族史与胃癌患者肿瘤进展和死亡风险的关系。结果发现,有其他恶性肿瘤家族史的胃癌患者,肿瘤复发和死亡风险显著低于无恶性肿瘤家族史患者。但是校正年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤长径、分化程度、T 分期和 N 分期这些混杂因素的影响后,胃癌患者的一级亲属恶性肿瘤家族史、胃癌家族史和其他恶性肿瘤家族史与胃癌患者的肿瘤进展和死亡风险大小均无明显相关(表 3)。

表2 一级亲属恶性肿瘤家族史与胃癌患者临床病理特征的关系

临床病理参数	恶性肿瘤家族史			胃癌家族史		其他恶性肿瘤家族史	
	无	有	P 值	有	P 值	有	P 值
年龄(岁)			0.156		0.685		0.102
<50	194(20.3%)	29(26.1%)		12(22.6%)		17(29.3%)	
≥50	760(79.7%)	82(73.9%)		41(77.4%)		41(70.7%)	
中位数	60	58	0.036	58	0.214	57	0.074
四分位数	52-67	49-64		50.5-64		49-56	
性别			0.925		0.397		0.503
男	649(68.0%)	76(68.5%)		39(73.6%)		37(63.8%)	
女	305(32%)	35(31.5%)		14(26.4%)		21(36.2%)	
肿瘤部位			0.067		0.065		0.226
上 1/3	273(28.6%)	43(38.7%)		24(45.3%)		19(32.8%)	
中 1/3	229(24.0%)	29(26.1%)		11(20.8%)		18(31.0%)	
下 1/3	418(43.8%)	37(33.3%)		16(30.2%)		21(36.2%)	
累及两部位及以上	34(3.6%)	2(1.8%)		2(3.8%)		0(0.0%)	
分化程度			0.993		0.669		0.693
高或中分化	241(25.3%)	28(25.2%)		12(22.6%)		16(27.6%)	
低或未分化	713(74.7%)	83(74.8%)		41(77.4%)		42(72.4%)	
肿瘤长径			0.024		0.014		0.374
<4 cm	358(37.5%)	54(48.6%)		28(52.8%)		26(44.8%)	
≥4 cm	528(55.3%)	50(45.0%)		20(37.7%)		30(51.7%)	
缺失	68(7.1%)	7(6.3%)		5(9.4%)		2(3.4%)	
中位数(cm)	4.0	3.0	0.008	3.0	0.099	4.0	0.030
四分位数(cm)	3.0-6.0	2.5-5.0		2.5-5.4		2.0-4.9	
大体分型			0.395		0.326		0.106
早期胃癌	156(16.4%)	19(17.1%)		6(11.3%)		13(22.4%)	
Borrmann I 型	30(3.1%)	5(4.5%)		4(7.5%)		1(1.7%)	
Borrmann II 型	176(18.4%)	23(20.7%)		8(15.1%)		15(25.9%)	
Borrmann III 型	496(52%)	59(53.2%)		31(58.5%)		28(48.3%)	
Borrmann IV 型	71(7.4%)	3(2.7%)		3(5.7%)		0(0.0%)	
缺失	25(2.6%)	2(1.8%)		1(1.9%)		1(1.7%)	
辅助化疗			0.402		0.988		0.240
无	487(51.0%)	52(46.8%)		27(50.9%)		25(43.1%)	
有	467(49.0%)	59(53.2%)		26(49.1%)		33(56.9%)	
T 分期			0.431		0.086		0.614
T1	156(16.4%)	19(17.1%)		6(11.3%)		13(22.4%)	
T2	230(24.1%)	34(30.6%)		21(39.6%)		13(22.4%)	
T3	452(47.4%)	45(40.5%)		21(39.6%)		24(41.4%)	
T4	116(12.2%)	13(11.7%)		5(9.4%)		8(13.8%)	
N 分期			0.420		0.254		0.723
N0	382(40.0%)	47(42.3%)		20(37.7%)		27(46.6%)	
N1	355(37.2%)	44(39.6%)		23(43.4%)		21(36.2%)	
N2	129(13.5%)	15(13.5%)		9(17.0%)		6(10.3%)	
N3	88(9.2%)	5(4.5%)		1(1.9%)		4(6.9%)	
TNM 分期*			0.589		0.184		0.191
I	262(27.5%)	36(32.4%)		14(26.4%)		22(37.9%)	
II	206(21.6%)	25(22.5%)		18(34.0%)		7(12.1%)	
III	330(34.6%)	36(32.4%)		15(28.3%)		21(36.2%)	
IV	156(16.4%)	14(12.6%)		6(11.3%)		8(13.8%)	

注:* 采用第六版 UICC/AJCC 的 TNM 分期系统进行肿瘤分期。

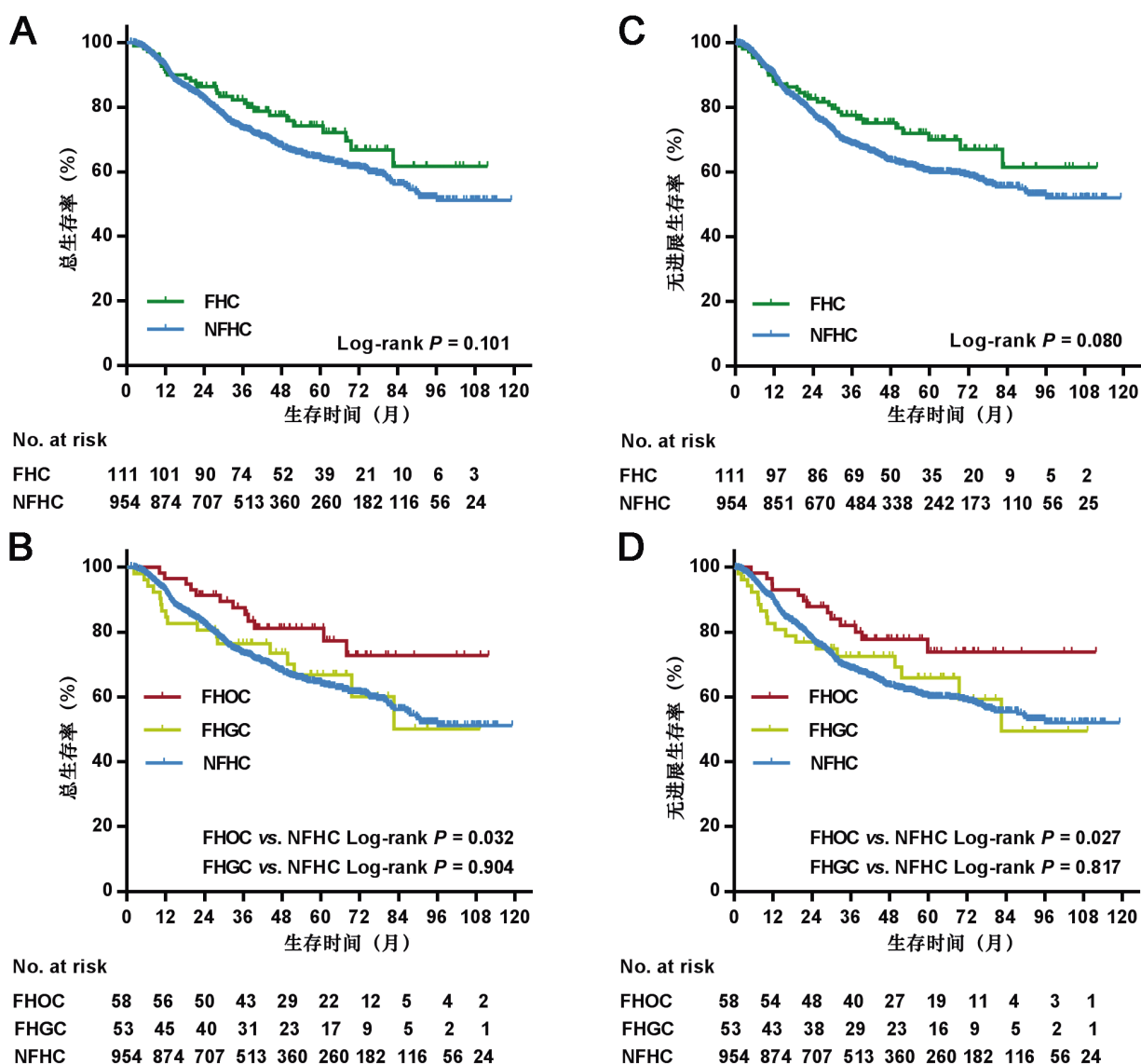


图2 一级亲属恶性肿瘤家族史与患者OS及PFS的关系 (A)FHC患者和NFHC患者OS曲线;(B)FHC患者和NFHC患者PFS曲线;(C)FHGC患者、FHOC患者和NFHC患者OS曲线;(D)FHGC患者、FHOC患者和NFHC患者PFS曲线。No. at risk: 存在死亡(A和B)或进展(C和D)风险的人数;FHC:恶性肿瘤家族史,FHGC:胃癌家族史,FHOC:其他恶性肿瘤家族史,NFHC:无恶性肿瘤家族史,详细定义见1.1临床资料。

表3 一级亲属恶性肿瘤家族史与胃癌患者肿瘤复发和死亡风险的关系

家族史	总生存期(OS)						无进展生存期(PFS)					
	cHR	95%CI	P值	aHR*	95%CI	P值	cHR	95%CI	P值	aHR	95%CI	P值
任何恶性肿瘤												
无	1.00			1.00			1.00			1.00		
有	0.73	0.50-1.07	0.103	0.78	0.52-1.17	0.235	0.72	0.50-1.04	0.081	0.80	0.54-1.18	0.265
胃癌												
无	1.00			1.00			1.00			1.00		
有	0.97	0.60-1.58	0.904	1.07	0.62-1.84	0.806	0.95	0.59-1.52	0.817	1.10	0.65-1.86	0.731
除胃癌的其他恶性肿瘤												
无	1.00			1.00			1.00			1.00		
有	0.54	0.30-0.96	0.035	0.63	0.35-1.13	0.120	0.54	0.31-0.94	0.030	0.62	0.35-1.09	0.097

注: aHR, adjusted hazard ratio, 校正后的风险比; cHR, crude hazard ratio, 未校正的风险比; CI, confidence interval, 置信区间

*: 校正年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤长径、分化程度、T分期和N分期后的风险比

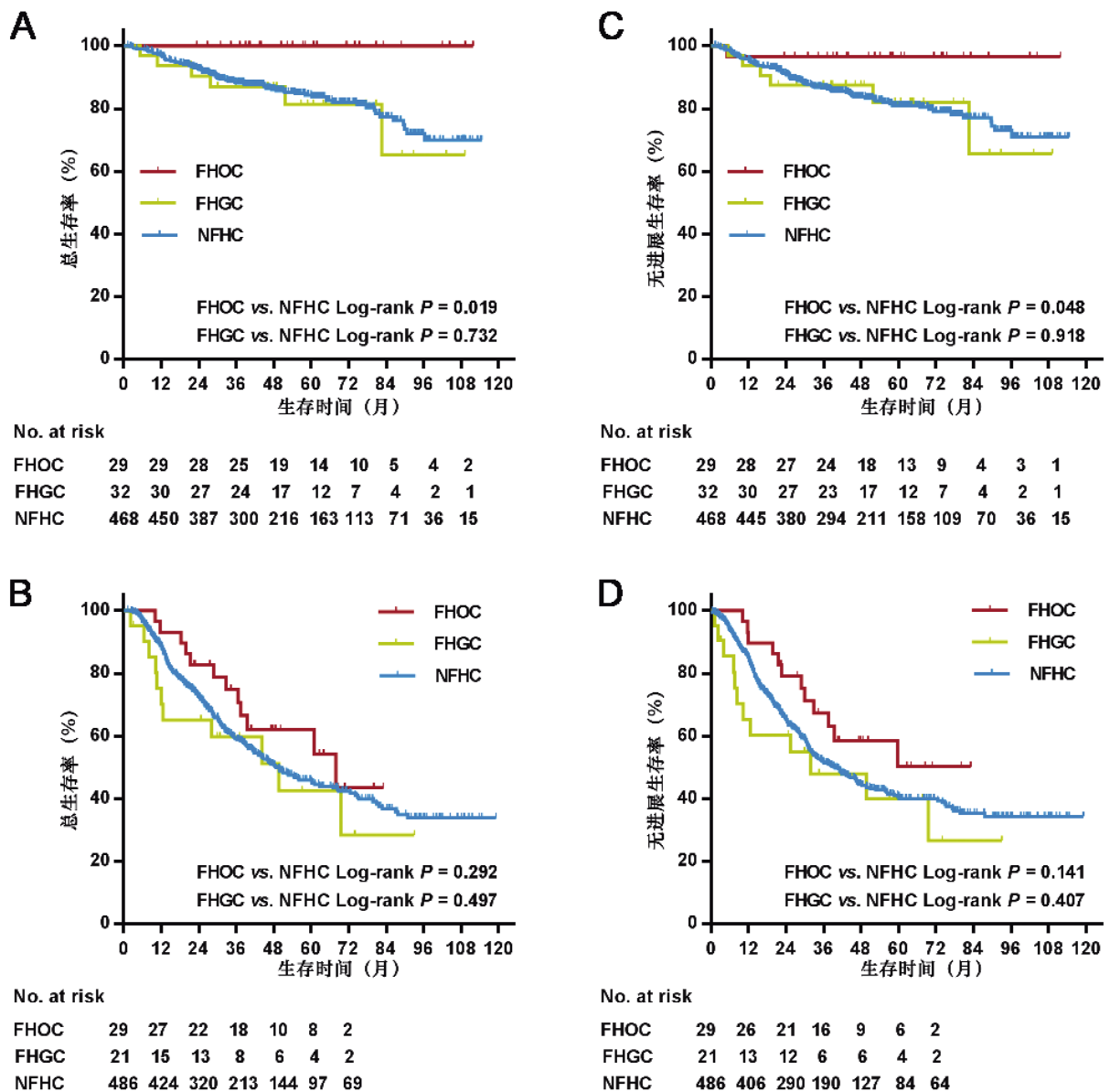


图3 不同分期中恶性肿瘤家族史与患者OS和PFS的关系 (A)I期和II期FHGC患者、FHOC患者和NFHC患者OS曲线;(B)III期和IV期FHGC患者、FHOC患者和NFHC患者OS曲线;(C)I期和II期FHGC患者、FHOC患者和NFHC患者PFS曲线;(D)III期和IV期FHGC患者、FHOC患者和NFHC患者PFS曲线。No. at risk: 存在死亡(A和B)或进展(C和D)风险的人数;FHOC:恶性肿瘤家族史,FHGC:胃癌家族史,FHOC:其他恶性肿瘤家族史,NFHC:无恶性肿瘤家族史,详细定义见1.1临床资料。

3 讨论

本研究分析了胃癌患者的一级亲属恶性肿瘤家族史与其临床病理特征的关系,发现有恶性肿瘤家族史的患者发病年龄和肿瘤长径显著小于无恶性肿瘤家族史患者,而其他临床病理特征与胃癌患者恶性肿瘤家族史未体现出显著的相关性。一些学者对胃癌患者恶性肿瘤家族史与其临床病理特征的关系做过相关研究,但结论仍有很大争

议。其中Jeong等^[17]、Liu等^[9]和Lee等^[14]的研究结果均显示,对于有胃癌家族史或恶性肿瘤家族史的患者,胃癌发病年龄较无恶性肿瘤家族史患者低。我们的研究也得出相似的结论,与家族性恶性肿瘤发病年龄相对非家族恶性肿瘤提前这一现象相似^[18]。但是Yatsuya等^[11]、Han等^[6]和李凡等^[19]的研究结果却体现出相反结论。他们的研究显示,有恶性肿瘤家族史或胃癌家族史的患者表现出更高发病年龄的趋势。对于有、无恶性肿瘤家族史患

者肿瘤大小的关系, Liu等^[9]、Han等^[6]和李凡等^[19]研究的结果与本研究的结果一致, 即胃癌家族史或恶性肿瘤家族史与患者较小的肿瘤最大径成正相关。但亦有研究显示有胃癌家族史患者的肿瘤较无胃癌家族史患者的大^[14]。可见, 各研究在胃癌家族史或恶性肿瘤家族史与患者临床病理特征关系的结果上存在较大的差异。这一现象可能与研究人群的时间性和(或)区域性差异有关。但具体的相关关系及机制, 仍需要进一步的研究进行探讨。

关于胃癌患者胃癌家族史或恶性肿瘤家族史与其预后的关系一直存在争议。来自日本的Yatsuya等^[11]和Minami等^[12]的研究结果提示一级亲属胃癌家族史可增加患者的死亡风险, 且与患者的年龄和性别有关。我国一项研究也得到相似的结果, 有上消化道恶性肿瘤(UGIC)家族史的胃贲门癌患者的5年生存率显著低于无相应家族史的患者^[13]。但来自韩国^[6]、意大利^[7]、中国台湾^[8]和上海^[9]的研究及2014年的一份meta分析^[10]等多个研究均显示, 胃癌患者的胃癌家族史或恶性肿瘤家族史与患者的良好预后正相关。另外也有研究显示, 胃癌患者恶性肿瘤家族史与其预后无显著相关^[11-14]。可见, 针对不同人群, 胃癌家族史或恶性肿瘤家族史对胃癌患者预后的影响不一, 其可能的原因有不同人群的生活习惯^[7,20,21]、微卫星不稳定性发生率^[22]、肿瘤早诊率^[20]及种族遗传特性^[23]等方面的差异。本研究回顾性分析了本中心行根治性手术胃癌患者的恶性肿瘤家族史与其预后的关系, 发现有胃癌家族史患者的生存期与无恶性肿瘤家族史患者无明显差异。而在TNM分期I/II期的胃癌患者中, 有其他恶性肿瘤家族史(FHOC)患者的OS和PFS均显著优于无恶性肿瘤家族史的患者, 可能与FHOC患者早期胃癌比例相对较高有关(表2)。但是校正患者年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤长径、分化程度、T分期和N分期后, 一级亲属胃癌家族史和其他恶性肿瘤家族史与患者的肿瘤进展和死亡风险均无显著相关, 提示其他恶性肿瘤家族史对胃癌患者表现出一定的生存保护作用, 该现象可能是有其他恶性肿瘤家族史患者的临床病理特征具有倾向性导致的。

综上所述, 在本中心行根治性胃癌切除术的胃癌患者, 一级亲属恶性肿瘤家族史与患者的发病年龄和肿瘤长径相关。同时, 一级亲属其他恶性肿瘤家族史与胃癌患者的良好预后有关。但是校

正T分期、N分期等多个混杂因素后, 胃癌家族史和其他恶性肿瘤家族史与患者的肿瘤进展和死亡风险均无显著相关, 不能作为提示胃癌患者预后的独立因素。对以往研究的回顾发现, 针对不同人群的研究, 恶性肿瘤家族史与胃癌患者临床病理特征和预后的关系也呈现不同结果。其相关性和机制需要进一步开展基于更大样本量的统计分析和分子机制研究。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 胡祥. 胃癌外科治疗变迁 [J]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2015(2): 65-67.
- [3] Jiang X, Tseng CC, Bernstein L, et al. Family history of cancer and gastroesophageal disorders and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas: a case-control study [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 60.
- [4] Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(2): 237-242.
- [5] Chen MJ, Wu DC, Ko YC, et al. Personal history and family history as a predictor of gastric cardiac adenocarcinoma risk: a case-control study in Taiwan [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(7): 1250-1257.
- [6] Han MA, Oh MG, Choi IJ, et al. Association of family history with cancer recurrence and survival in patients with gastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30:701-708.
- [7] Palli D, Russo A, Saieva C, et al. Dietary and familial determinants of 10-year survival among patients with gastric carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 89:1205-1213.
- [8] Fang WL, Chang SC, Lan YT, et al. Molecular and survival differences between familial and sporadic gastric cancers [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:396272.
- [9] Liu X, Cai H, Yu L, et al. Prognostic significance of cancer family history for patients with gastric cancer: a single center experience from China [J]. *Oncotarget*, 2016, 7:37305-37318.
- [10] Oh MG, Kim JH, Han MA, et al. Family history and survival of patients with gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15:3465-3470.
- [11] Yatsuya H, Toyoshima H, Mizoue T, et al. Family history and the risk of stomach cancer death in Japan: differences by age and gender [J]. *Int J Cancer*, 2002, 97:688-694.
- [12] Minami Y, Kawai M, Fujiya T, et al. Family history, body mass index and survival in Japanese patients with stomach cancer: a prospective study [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136:411-424.
- [13] Guo W, Dong Z, Guo Y, et al. Aberrant methylation and loss expression of RKIP is associated with tumor progression and

- poor prognosis in gastric cardia adenocarcinoma [J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30:265-275.
- [14] Lee WJ, Hong RL, Lai IR, et al. Clinicopathologic characteristics and prognoses of gastric cancer in patients with a positive familial history of cancer [J]. J Clin Gastroenterol, 2003, 36: 30-33.
- [15] Ji J, Försti A, Sundquist J, et al. Survival in common cancers defined by risk and survival of family members [J]. Oncology Reviews, 2010, 5:13-20.
- [16] Gao Y, Hu N, Han X, Giffen C, Ding T, Goldstein A, Taylor P: Family history of cancer and risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China[J]. BMC Cancer, 2009, 9:269.
- [17] Jeong O, Jung MR, Park YK, et al. Clinicopathological Features and Survival of Patients with Gastric Cancer with a Family History: a Large Analysis of 2,736 Patients with Gastric Cancer [J]. J Gastric Cancer, 2017, 17(2): 162-172.
- [18] Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, et al. Age of onset in familial cancer[J]. Ann Oncol, 2008, 19:2084-2088.
- [19] 李丹, 王德强, 王宏宇, et al. 胃癌家族史与胃癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017(5): 417-422.
- [20] Kang JM, Shin DW, Kwon YM, et al. Stomach cancer screening and preventive behaviors in relatives of gastric cancer patients [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(30):3518-3525.
- [21] Huang XE, Tajima K, Hamajima N, et al. Effects of dietary, drinking, and smoking habits on the prognosis of gastric cancer [J]. Nutr Cancer, 2000;38(1):30-36.
- [22] Pedrazzani C, Corso G, Velho S, et al. Evidence of tumor microsatellite instability in gastric cancer with familial aggregation [J]. Fam Cancer, 2009;8(3):215-220.
- [23] Kim J, Sun CL, Mailey B, et al: Race and ethnicity correlate with survival in patients with gastric adenocarcinoma [J]. Ann Oncol, 2010,21:152-160.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对参考文献撰写的最新要求

针对多数作者来稿中参考文献书写不规范的情况,本刊在此将文稿书写要求刊登出来,烦请各位作者注意。本刊文稿引用参考文献时,必须与其原文核对无误,请按采用顺序编码著录,依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的观察资料一般不作为参考文献,确定需要引用时,可将其在正文相应处注明。2次文献不适宜作为参考文献。尽量避免引用摘要作为参考文献。文献作者在3位以内者,姓名均予以列出;3位以上者,只列出前3位,后加“等”、“et al”(西文)、“他”(日文)、“Ит.д.”(俄文);作者姓名一律姓氏在前,名字在后。外国人名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;日文汉字请按规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”、“and”等连词。文献类型和电子文献载体标志代码参照GB 3469《文献类型与文献载体代码》,题名后标注文献类型标志,电子文献必须标注著录项目。外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑的*Index Medicus*格式为准。每条参考文献必须著录完整的起止页码。