

# 早期胃癌筛查进展

刘文忠

上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所(200001)

**摘要** 胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,进展期胃癌 5 年生存率 <30%,早期胃癌 10 年生存率可达 90%。胃癌筛查是发现早期胃癌的主要手段,可降低其死亡率。幽门螺杆菌(Hp)感染是胃癌最主要的病因,根除 Hp 可降低胃癌发病率和死亡率。本文就胃癌筛查方法、筛查对象、筛查流程以及胃癌筛查与 Hp 检测/根除策略相结合等最新进展进行综述。

**关键词** 胃肿瘤; 早期胃癌; 筛查; 幽门螺杆菌; 胃镜检查; 血清; 胃蛋白酶原类; 胃泌素类

**Screening and Early Detection of Gastric Cancer** LIU Wenzhong. Division of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai (200001)

**Abstract** Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China. The 5-year survival rate of advanced gastric cancer is less than 30%, while the 10-year survival rate of early gastric cancer can reach 90%. Gastric cancer screening is the primary means of detecting early gastric cancer and reducing its mortality. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the most important cause of gastric cancer. Eradication of *H. pylori* can reduce the incidence of gastric cancer and its mortality. This review summarized recent advances in screening methods, screening subjects, screening procedures, and the combination of gastric cancer screening with *H. pylori* detection/eradication strategy.

**Key words** Stomach Neoplasms; Early Gastric Cancer; Screening; *Helicobacter pylori*; Gastroscopy; Serum; Pepsinogens; Gastrins

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,根据世界卫生组织(WHO)2012年资料,全球男性胃癌发病率和死亡率居恶性肿瘤第4位,女性居第6位。我国国家癌症登记中心(NCCR)资料显示,2015年胃癌发病率和死亡率仅次于肺癌,居所有恶性肿瘤第2位;新发病例679 100例,死亡498 000例,男性发病率高于女性(约2.5:1)<sup>[1]</sup>。因此,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。

除了针对胃癌病因,如幽门螺杆菌(Hp)感染、高盐饮食、吸烟等采取预防措施外,胃癌筛查已被证实是有效降低胃癌死亡率的重要手段。现就早期胃癌筛查方法、流程等相关研究进展作一探讨。

一、胃癌的一些特点决定了筛查可发现早期胃癌,降低死亡率

1. 早期胃癌与进展期胃癌的预后大不相同:尽管数十年来胃癌的治疗有了很大进展,但决定胃癌预后最重要的因素仍然是病期的早晚。早期胃癌

内镜下或手术切除后的10年生存率可达90%,而进展期胃癌的5年生存率<30%。我国诊断的胃癌中,早期胃癌<10%<sup>[2]</sup>。日本和韩国的研究充分显示,提高胃癌检出病例中早期胃癌的比例可降低胃癌死亡率<sup>[3-4]</sup>。目前常用年胃癌死亡/发病比值(mortality/incidence ratio)作为胃癌预后的综合指标。基于WHO2012年资料,这一指标在我国、日本和韩国分别为0.79、0.41和0.31<sup>[4]</sup>。

2. 临床上难以发现早期胃癌:多数早期胃癌患者无症状,因此他们不会去医院就诊。即使部分患者有症状,由于症状缺乏特异性(即与其他胃病症状相似),也易被忽略。因此等到患者就医时,多数已是进展期胃癌,故只有对无症状者进行筛查才能有效提高早期胃癌检出率。

3. 胃癌发生的危险因素和发生过程已基本清楚:Hp感染是肠型胃癌(占胃癌绝大多数)发生的必要(necessary)条件,但不是充分(not sufficient)条件<sup>[5]</sup>。胃癌的发生是Hp感染、环境因素(高盐饮食、吸烟等)和遗传因素共同作用的结果;环境因素的作用次于Hp感染。肠型胃癌的发生历经从慢性

非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生、异型增生至胃癌的演变过程<sup>[6]</sup>。这一过程需要数十年时间,因此胃癌发病率在 40 岁以后逐渐升高,年龄越大,风险越高<sup>[1]</sup>。通过筛查发现存在癌前病变者并进行随访,也有助于发现早期胃癌。胃癌发病率男性高于女性。这些特点是设计早期胃癌筛查方案时应考虑的重要参数。

## 二、胃癌的筛查手段

胃癌的筛查手段主要有 X 线钡剂检查、内镜检查和血清学筛查<sup>[3]</sup>。

1. X 线钡剂检查:是最早用于胃癌筛查的方法。鉴于 X 线钡剂检查的准确性低,多数阳性结果需内镜检查证实,因此目前已较少用于胃癌筛查。

2. 内镜检查:内镜检查可在直视下观察,可取胃黏膜活检行组织病理学检查,因此诊断胃癌的准确性高<sup>[4]</sup>。色素内镜、电子染色内镜、放大内镜、共聚焦激光显微内镜等特殊内镜精查技术的应用,可进一步提高诊断准确性。但内镜检查具有侵入性,内镜精查尚未普及,费用较高。

### 3. 血清学筛查

①血清学筛查指标:目前用于胃癌血清学筛查的指标包括 Hp 抗体(HpAb)、胃蛋白酶原(PG) I、PG II 和胃泌素-17(G-17)<sup>[7-11]</sup>。

HpAb:Hp 感染是胃癌发生最主要的危险因素,根除 Hp 可降低胃癌发生风险,尤其是在胃黏膜尚未发生萎缩、肠化生前根除可取得更好的效果。Hp 只能在胃型上皮定植,胃黏膜严重肠化生时,Hp 不能在胃内定植,感染自动消失,经过较长一段时间后,血清 HpAb 会转成阴性<sup>[7]</sup>。

PG I 和 PG II:PG I 主要由胃体(底)腺的主细胞产生,而 PG II 主要由全胃颈黏液细胞和十二指肠 Brunner 腺产生,这些腺体产生的 PG 约 1% 进入血液。因此当胃体黏膜萎缩(包括肠化生)时,主细胞数量减少,产生的 PG I 减少,导致血清 PG I 水平下降;而 PG II 几乎不受胃体黏膜萎缩影响,血清 PG II 水平稍下降或不变;血清 PG I 水平下降,而 PG II 水平稍下降或不变,导致 PG I/II 比值下降<sup>[7-9]</sup>。目前通常将血清 PG I ≤ 70 ng/mL 和 PG I/II ≤ 3 定义为 PG 阳性。

G-17:由胃窦部 G 细胞产生,受胃窦部 G 细胞数量和胃酸水平影响。胃酸分泌减少时,G 细胞分泌 G-17 增加,反之则减少。胃窦黏膜萎缩时,G 细

胞数量减少,G-17 水平降低。单纯胃体黏膜萎缩时,胃酸分泌减少,G-17 分泌增加;但胃窦黏膜萎缩(包括单纯胃窦萎缩和全胃萎缩)时,G 细胞数量减少,G-17 分泌减少<sup>[9-11]</sup>。因此,血清 G-17 水平增加反映胃体萎缩,与 PG 阳性的意义相似;而其水平降低则可反映胃窦萎缩。

### ②血清学筛查指标组合

GastroPanel 试剂盒:可检测 PG I、PG II、G-17 和 HpAb。PG I、PG II 检测反映胃体黏膜萎缩,而 G-17 检测不仅可反映胃体萎缩(G-17 水平升高),也可反映胃窦萎缩(G-17 水平降低)。但前者直接反映胃体主细胞数量,后者则是反映胃酸分泌水平,间接反映胃体壁细胞数量。因此前者异常与胃体黏膜萎缩的相关程度高于后者。Meta 分析结果显示,单纯 PG I、PG II 异常预测胃黏膜萎缩的敏感性和特异性分别为 69% 和 88%<sup>[12]</sup>,单纯 G-17 异常为 48% 和 77%<sup>[13]</sup>,两者异常相结合则为 74.7% 和 95.6%<sup>[10]</sup>。两项指标结合敏感性、特异性提高的原因为其异常可反映胃窦、胃体或全胃萎缩,因此被称为“血清学活检”(serological biopsy)<sup>[11,14]</sup>。

ABC 试剂盒:可检测 PG I、PG II 和 HpAb,不含 G-17 检测,可预测胃体黏膜萎缩,不能预测胃窦黏膜萎缩。

检测结果的意义:与 X 线钡剂检查和内镜检查能观察到胃癌病灶不同,血清学筛查并不能诊断胃癌,而主要是筛查存在胃癌发生高危因素(胃黏膜萎缩、Hp 感染)的个体。鉴于绝大多数胃癌发生于或将发生于具有这些危险因素的个体中,因此在血清学筛查阳性者中更易发现胃癌。基于血清 PG I、PG II 和 HpAb 检测结果,可进行胃癌发生风险分层,称为 ABC 法(表 1)<sup>[7]</sup>。

表 1 ABC 法胃癌发生风险分层

分组	A	B	C	D
HpAb	-	+	+	-
PG 异常	-	-	+	+
胃炎	正常	非萎缩性胃炎	轻、中度胃体萎缩	重度胃体萎缩、广泛肠化生
胃癌发生风险	低	低-中	高	高

### 三、胃癌的筛查对象

胃癌筛查可以分为有组织的筛查(organized screening)和机会性筛查(opportunistic screening)。前者指有组织地在胃癌高发区进行大规模人群筛

查,主要以年龄界定筛查对象(一般 > 40 岁);后者指按相关要求对高危个体进行筛查。

上文已阐述了与胃癌发生相关的危险因素,基于这些危险因素,可建立相关模型进行风险预测,这对确立机会性筛查对象和随访频度具有重要意义。

日本公共卫生中心在 1993—2009 年间随访了 19 028 例对象,在 270 854 人·年(平均 14.2 年)中发现 412 例胃癌,基于此资料建立胃癌发生风险预测模型<sup>[15]</sup>。这一模型基于年龄、生活习惯(吸烟、高盐)、胃癌家族史和 ABC 法分组资料进行计分(表 2),10 年胃癌发生风险概率从最低 ≤0.4% 至最高 13.4%(表 3)。我国也有相关模型报道<sup>[16]</sup>,但这一模型的指标权重设置等问题值得商榷。例如:①日本的模型中 Hp 感染赋予的权重占总分的 1/3 (8/24),而我国的模型中 Hp 感染赋予的权重仅占总分的 1/23。鉴于 Hp 感染是肠型胃癌发生的必要条件,日本模型中 Hp 感染赋予的权重比我国模型合理。②基于我国模型,49 岁女性 Hp 感染伴严重胃体萎缩(PG 指标异常、G-17 异常)的计分为 9 分(低度风险),而 70 岁男性其他风险指标均阴性者计分为 14 分(中度风险)。而日本类似模型中前者计分至少为 12 分(中度风险),后者计分为 10 分(低度风险)。事实上,前者(有 Hp 感染、胃黏膜重度萎缩)胃癌发生风险肯定大于后者(高龄、健康胃)。③未利用血清 G-17 水平降低可预测胃窦萎缩这一优势。④将 HpAb 阴性计为 0 分不妥,因为这一情况也可出现在胃黏膜严重萎缩、广泛肠化生患者中。

#### 四、胃癌筛查流程的优化

1. 胃癌筛查流程的演变:日本是全球最早开展胃癌筛查的国家,始于 20 世纪 60 年代,早年主要依赖 X 线钡剂检查筛查胃癌。随着内镜技术的推广和应用,内镜检查逐步替代 X 线钡剂检查成为胃癌筛查的主要手段。血清学筛查始于 20 世纪 90 年代,鉴于这一方法可筛查出胃黏膜萎缩和 Hp 感染者,而且这些个体的胃癌发生风险增加,因此这一方法已被逐步纳入胃癌筛查流程中。

2. 胃癌筛查流程的评估:胃癌筛查流程评估的核心是成本-效益(cost-effectiveness)。内镜检查是胃癌筛查中最可靠的方法,但内镜检查具有侵入性,费用一般比其他筛查方法高。血清学筛查属非侵入性检查,费用一般比内镜检查低。但血清学筛查的准确性不如内镜检查,部分结果需内镜检查证

实。目前有 3 种筛查策略。

表 2 10 年胃癌发生风险评估简化计分表(日本)

项目	评分	项目	评分
年龄		胃癌家族史	
40~44 岁	女 0 男 1	无	0
45~49 岁	女 1 男 3	有	1
50~54 岁	女 2 男 4	ABC 风险分层	
55~59 岁	女 3 男 6	A	0
60~64 岁	女 4 男 8	B	8
65~71 岁	女 5 男 10	C	11
吸烟		D	11
从未,既往	0	总分	0~24
目前吸烟	1		
食用盐渍鱼子			
无	0		
有	1		

表 3 风险评估计分与 10 年胃癌发生概率(日本)

总分	10 年胃癌发生概率(%)	总分	10 年胃癌发生概率(%)
0~10	≤0.4	18	3.2
11	0.6	19	4.1
12	0.7	20	5.2
13	0.9	21	6.6
14	1.2	22	8.3
15	1.5	23	10.6
16	1.9	24	13.4
17	2.5		

①X 线钡剂初筛 + 胃镜检查证实:日本少部分胃癌筛查还在采用这一策略。X 线钡剂检查准确性低,易漏检早期胃癌<sup>[3]</sup>。

②直接胃镜检查:这是目前最常用的筛查方法。韩国胃癌筛查主要采取这一策略,相关研究<sup>[4]</sup>结果显示,内镜筛查可降低胃癌死亡率,而 X 线钡剂筛查则不能。

③血清学方法初筛 + 胃镜检查证实:血清学方法具有简单、非侵入性等优点,其有效性已在我国较大规模研究中得到验证<sup>[11]</sup>。但血清学检查的临界值受到若干因素影响<sup>[17]</sup>,ABC 法中分层为 C、D 组者(提示存在萎缩性胃炎)需胃镜检查证实,分层为 B 组者也应考虑胃镜检查<sup>[3,8]</sup>,因此如筛查人群中萎缩性胃炎患病率高,则这一策略与直接胃镜检查相比会缺乏优势<sup>[18]</sup>。Hp 根除治疗后的患者采用 ABC 法筛查会影响分层准确性<sup>[3]</sup>。此外需要注意的是,贲门癌和弥漫型胃癌患者并不伴有显著胃黏膜萎缩,因此采用 ABC 法筛查会发生漏检。

## 五、重视 Hp 的检测和治疗

胃癌筛查提高早期胃癌检出率可降低死亡率,但不能降低其发病率。Hp 感染是胃癌的主要病因,根除 Hp 可降低胃癌发病率。早期胃癌筛查与检测/根除 Hp 策略相结合能更有效地提高胃癌防治水平<sup>[19]</sup>。胃癌筛查流程中包含胃镜检查,这为 Hp 检测提供了便利;血清学筛查指标中亦包含 HpAb。因此,早期胃癌筛查为 Hp 感染的检测和治疗提供了很好的平台,我们应充分利用这一平台,开展胃癌的一级预防(根除 Hp)和二级预防(筛查、高危人群随访)。在早期胃癌筛查中,我们的眼睛不应只盯住胃癌,而忽略了 Hp 感染的检测和处理。

## 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- 中华医学会消化内镜学分会;中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年,长沙)[J]. 胃肠病学, 2014, 19 (7): 408-427.
- Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2015, 29 (6): 895-905.
- Jun JK, Choi KS, Lee HY, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality[J]. Gastroenterology, 2017, 152 (6): 1319-1328. e7.
- Rugge M, Genta RM, Di Mario F, et al. Gastric Cancer as Preventable Disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15 (12): 1833-1843.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process -- First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention [J]. Cancer Res, 1992, 52 (24): 6735-6740.
- Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels - "ABC method"[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2011, 87 (7): 405-414.
- Yamaguchi Y, Nagata Y, Hiratsuka R, et al. Gastric Cancer Screening by Combined Assay for Serum Anti-*Helicobacter pylori* IgG Antibody and Serum Pepsinogen Levels -- The ABC Method[J]. Digestion, 2016, 93 (1): 13-18.
- McNicholl AG, Forné M, Barrio J, et al; *Helicobacter pylori* Study Group of Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26 (9): 941-948.
- Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46 (7): 657-667.
- Tu H, Sun L, Dong X, et al. A Serological Biopsy Using Five Stomach-Specific Circulating Biomarkers for Gastric Cancer Risk Assessment: A Multi-Phase Study [J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112 (5): 704-715.
- Huang YK, Yu JC, Kang WM, et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. PLoS One, 2015, 10 (11): e0142080.
- Wang X, Ling L, Li S, et al. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis: A Meta-Analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (18): e3599.
- Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain CA, et al; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report [J]. Gut, 2017, 66 (1): 6-30.
- Charvat H, Sasazuki S, Inoue M, et al; JPHC Study Group. Prediction of the 10-year probability of gastric cancer occurrence in the Japanese population; the JPHC study cohort II [J]. Int J Cancer, 2016, 138 (2): 320-331.
- 国家消化系统疾病临床医学研究中心;中华医学会消化内镜学分会;中华医学会健康管理学分会;中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会;中国医师协会内镜医师分会消化内镜健康管理及体检专业委员会;国家消化内镜质控中心;中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案)(2017年,上海)[J]. 胃肠病学, 2018, 23 (2): 92-97.
- Kim GH, Liang PS, Bang SJ, et al. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? [J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84 (1): 18-28.
- Shimoyama T, Aoki M, Sasaki Y, et al. ABC screening for gastric cancer is not applicable in a Japanese population with high prevalence of atrophic gastritis [J]. Gastric Cancer, 2012, 15 (3): 331-334.
- 刘文忠. 重视根除幽门螺杆菌预防胃癌[J]. 胃肠病学, 2017, 22 (12): 705-710.