

早期胃癌筛查方法的总结与探讨

宋姗姗*, 古巧燕#

延安大学附属医院消化科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年7月21日; 录用日期: 2023年8月14日; 发布日期: 2023年8月21日

摘要

胃癌是一种严重危害人类健康的胃肠道肿瘤疾病, 严重危害我国人民的健康生活。早期癌症筛查作为一项医疗措施, 通过对具有早期症状或对疑似高危人群进行筛查, 从而早期进行临床干预, 将显著减轻医疗负担, 改善我国人民的健康状况。本文在已有的癌症早期筛查的研究对癌症死亡率有显著影响结论的基础上, 通过讨论早期癌症筛查的不同方法, 区分早期胃癌的血清学、内镜和超声筛查, 为临床上针对不同人群的早期胃癌筛查工作指明方向。

关键词

胃肿瘤, 早期, 恶性肿瘤, 筛查

Summary and Discussion of Screening Methods for Early Gastric Cancer

Shanshan Song*, Qiaoyan Gu#

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 21st, 2023; accepted: Aug. 14th, 2023; published: Aug. 21st, 2023

Abstract

Gastric cancer is a gastrointestinal cancer disease that seriously endangers human health and seriously endangers the healthy life of our people. Early cancer screening, as a medical measure, will significantly reduce the medical burden and improve the health status of our people by screening people with early symptoms or suspected high-risk groups, so as to carry out early clinical intervention. On the basis of the conclusion that the existing research on early cancer screening has a sig-

*第一作者。

#通讯作者。

nificant impact on cancer mortality, this paper discusses the different methods of early cancer screening and distinguishes the serological, endoscopic and ultrasonic screening of early gastric cancer, pointing out the direction for clinical screening of early gastric cancer for different populations.

Keywords

Gastric Tumor, Early Stage, Malignant Tumor, Screening

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

我国是上消化道恶性肿瘤的高发地区,胃癌是我国北方地区的主要恶性肿瘤之一,其区域性在于高盐饮食,家族遗传倾向等高危因素。总所周知,癌症的预后取决于发现癌症时的进展程度,进展期胃癌的5年生存率随着恶化程度的加重而逐渐降低,III B和IV期的5年存活率分别为34.8%和16.4% [1]。早期癌症经临床干预和根治性治疗后的生存率将提高至5%~90% [2] [3],但即使手术成功切除的晚期肿瘤,其5年生存率也不到10% [1],由此可见早期发现和干预可以显著改善患者的预后。因此,有效筛查早期癌症,提高癌症的早期诊断,从而可提高最佳治疗的可行性,实现早期发现和治疗,将对我国目前癌症的诊疗负担产生不可估量的影响。此外,针对不同高危人群的针对性癌症筛查措施将大大减轻医疗负担,既能改善人民健康,又能提升人民幸福生活水平。

2. 早期胃癌筛查手段利弊分析

1) 上消化道钡餐造影是最早用于研究早期癌症的筛查方法,在日本,它在早期被广泛使用。几十年的发展使它获得了广泛的临床经验并获得了充分的临床依据。近年来,内窥镜在上消化道肿瘤高发地区的应用已经成熟,检查消化系统中的癌症具有很好的效果,特别是在筛查癌症方面,且价格低廉,操作无创,但仍具有局限性。

2) 即使内窥镜检查 and 病理活检被认为是诊断癌症的“金标准”,但在早期癌症发现中很容易与慢性胃炎粘膜的变化、胃溃疡和其他良性疾病引起的小病变产生混淆,导致误诊和漏诊。此外,内窥镜检查具有侵入性,并它需要大量的人力物力,且人群参与度不高,百姓们常谈“镜”色变,这很容易导致低检出率。因此,不应将其作为一般临床症状人群的普查措施[4]。

3) 近年来,许多早期癌症血清学筛查的研究已经证明其益处。许多临床试验比较了不同血清学筛查方法对癌症的效果,有文章报道采用“abc法”(pg结合dp抗体)、“新abc法(pg联合G-17)”和癌症分级法对浙江地区30126例胃癌患者进行研究,量表法是指主要基于血清中epsinogen(pg)胃泌素17(g-17)抗体的血清学筛查方法,结果表明,用量表法检测癌症的检出率显著提高(3.4%),新abc法(1.7%, $p < 0.05$)和abc法(2.1%, $p < 0.05$) [5],结果显示量表法比传统的血清癌症筛查方法具有一定的优势,值得进一步推广。因此血清筛查的优势不容忽视。

4) 胃超声检查是继X线钡剂造影和胃镜检查之后对胃疾病最有潜力的另一种成像方法。独特的好处是方便、无创和安全,适用于大规模基础人群的初步研究筛查,特别是孕妇、儿童、老年人患者。对于怀疑患有慢性胃肠道疾病且内镜接受度较低的患者,或对内镜不耐受的患者,胃超声不仅可以清楚地观

察轻度粘膜, 评估粘膜和病灶的质地、大小和范围, 还可以观察胃壁的蠕动、浸润的深度, 周围淋巴结和腹水。从而判断良恶性肿块的分化, 因此此种方法可以弥补癌症筛查早期胃镜检查的不足。

3. 胃癌早癌筛查的研究现状与方法

3.1. 血清学方面

最新结果显示, miR-92a-3p 在早期胃癌血清中的表达水平明显低于正常对照组($p < 0.0001$), 此水平与转移性淋巴结转移和胃癌伴淋巴结转移患者密切相关。此外, 血清外泌体 miR-92a-3p、CEA 和 CA19-9 联合检测比三者单独或任意组合检测更敏感, 这些结果表明: 血清分泌 miR-92a-3p 可用于新的生物标志物肿瘤, 以提高胃癌的诊断效果[6]。其他研究显示, 全身炎症反应在肿瘤的出现, 进展和转移中起重要作用, 其中早期胃癌患者的 NLR, CEA, 血清 CA199 和 CA724 水平均高于胃良性病变和健康体检者。研究通过分析 ROC 曲线区分早期胃癌患者及健康人血清 NLR、CEA、CA199、CA724 和联合检测的敏感度分别为 85%、75%、60%、62%和 89%, 特异性分别为 62%、68%、67%、82%和 83%。在区分早期胃癌和胃良性病变中, NLR、CEA、CA199、CA724 和联合检测的敏感度分别为 55%、75%、60%、53%和 78%, 特异度分别为 83%、71%、62%、85%和 86%。本研究表明, 血清学 NLR 联合血清 CEA、CA199 和 CA724 检测可提高早期胃癌的临床敏感性和特异性。并有研究指示血清 G-17、PGI、PGII 及 CA724 联合外周血 RDW 和 PDW 在早期胃癌筛查中具有显著的特异性与灵敏度[7]。更有研究显示胃功能三项检测和肿瘤标志物的联合检测的灵敏度、特异度、准确度均比单一指标检测更高($p < 0.05$)。结果说明血清胃功能三项检测联合肿瘤标志物检测的准确率更高, 可以有效地减少漏诊、误诊的情况发生, 有利于肿瘤疾病的临床诊断、治疗以及预后评估。由胃细胞合成和分泌的 PG (胃蛋白酶原), 其水平可以反映胃黏膜的形态和功能, 分为 PGI 和 PGII 两种[8], PGI 可以反映胃酸分泌细胞的功能, PGI 水平随着胃酸分泌的增加而增加。PGII 水平与胃肠道萎缩, 胃上皮化生或假脂化生以及异型增生有关。在胃癌患者中, PGI 水平通常降低, PGII 分泌相对升高, 因而导致 PGR (胃蛋白酶原比值 PGI/PGII)发生变化。PGR 是胃癌的敏感指标, 在评估胃癌患者的预后方面是临床相关的价值[9]。根据日本的研究, PG 阳性定义为 PGI $< 70 \mu\text{g/ml}$ 、PGI/PGII < 3 。该组胃癌的发病率为 1.9%, 而 pg 阴性组为 0.15%。81.5%和 74.2%分别为其敏感性和特异性。用血清 PG 联合血清抗 Hp 抗体检测分为人群 A 组(PG 正常、Hp 抗体阴性)、B 组(PG 正常、Hp 抗体阴性)、C 组(低 PG、Hp 抗体阳性)和 D 组(低 PG、Hp 抗体阴性)。各组胃癌的发病率分别为 0.04%、0.06%、0.35%和 0.6%。因此, 这种方法(ABCD 方法)可用于对胃癌暴露人群进行分层, 并采取适当的随访策略[10]。

上述血清学研究在一定程度上可以避免内镜的侵入性操作以及高损耗低普及的情况, 减少误诊率和漏诊率, 尽量避免可疑人群发病风险, 并在早期发现后进一步制定科学合理的诊疗方案, 有助于提高治疗效果。

3.2. 内镜方面

不可否认胃肠镜作为“金标准”诊断胃肠疾病带来的巨大效益, 在可见视野内对病灶观察直观, 快捷, 清晰, 并具有立即切除可以病灶后的病理活检这一优势, 这不仅可以保证诊断的准确性, 而且可以明确病灶的进展程度, 早期情况下内镜操作又能帮助处理病灶。根据早期胃癌的直观表现, 在常见的白光胃镜下病灶可分为胃炎样、溃疡样、息肉样, 即平坦型、凹陷性和隆起型, 富士内镜智能光谱可检出扁平隆起病变, 通过判断浅表凹陷性或黏膜糜烂病变的浸润边界及色泽改变, 为可疑病变处黏膜小凹的形态改变以及对黏膜下新生血管的观察提供更清晰, 更好的对比图像[11]。方便我们可以更准确地判断组织类型, 提高活检效率, 提高早期胃癌的检出率, 为正确的治疗提供精准依据。胃萎缩(GA)和肠上皮化

生(IM)这些是大多数胃癌的胃镜检查中可以发现的早期病变, 早期内窥镜检查对于晚期病变和癌症的早期发现和治疗非常重要, 且使用不同的活检组合(评估合适的活检部位和活检次数), 针对胃萎缩和肠上皮化生在胃镜活检的常规五个活检部位的严重程度, 来重新对萎缩性胃炎和肠化生进行分期, 果显示在早期胃癌筛查中, 活检部位取于胃角和胃窦小曲率更有筛查意义, 其中与标准的五活检相比, 三活检片(胃窦和胃窦小曲率, 角切迹)具有相当高的一致性 - 推荐活检标本方案[12]。

根据目前的研究进展, 近年来出现了内镜窄带成像、醋酸及靛胭脂染色的方法。利用靛蓝或亚甲基蓝对病灶进行喷涂和染色, 可以清楚地显示病灶的边缘, 增加病灶与正常组织之间的对比, 使病灶的形状和范围明显, 提高病变的检出率, 有助于准确的活检, 它也可以在早期阶段对胃癌的边界及范围准确评估。进一步研究表明, 内镜窄带成像结合醋酸 - 靛胭脂染色显示病灶黏膜表面微结构、病灶黏膜表面微血管的图像质量评分优于普通内镜及内镜窄带成像($P < 0.05$); 内镜窄带成像结合醋酸 - 靛胭脂染色诊断早期胃癌的灵敏度显著高于其他检查方法($P < 0.05$) [13] [14]。

由于醋酸胭脂红的靛蓝可以清楚地显示病灶与周围黏膜的差异, 内镜窄带成像可使窄光进入到消化道黏膜不同深度, 使各层黏膜细胞呈不同颜色, 二者联合通过利用内镜窄带成像的放大作用, 可提高病灶的检出率。目前, EGC 占有胃癌诊断的 50%以上, 而在欧洲, EGC 仅占 15%。在其他亚洲国家, GC 筛选仅是机会性的。在中国, 肠胃科内镜医生仅占注册医生的 1.06%, 每百万人只有 19.59 名内窥镜检查医师, 显示内窥镜检查设备和内窥镜检查设备严重不足。随着 GC 患者数量的增加, 在中国实施适合中国国情的筛查计划非常重要。研究表明, 胶囊磁控胃镜检查(MCCG)和胃镜检查(EGD)具有良好的耐受性和一致性。研究表明, 尽管 GC 的内窥镜检查是有效的, 但不良反应, 不可忽视的感染和过度诊断以及并且 EGD 的侵入性操作使患者难以耐受[15]。在这种情况下, MCCG 提供了一种非侵入性和对患者友好的替代方法, 已被证明与 Egd [16] [17] [18]相当的诊断准确性。这项针对 3182 无症状个体大型队列的多中心研究表明, MCCG 可能被证明是一种有前途的筛查方法。

3.3. 超声方面

过去有关文献采用胃超声来评估胃壁的厚度, 并通过胃壁的厚度研究胃癌。2016 年, Yazar 等[19]在评估胃壁厚度时率先研究胃超声的准确性和价值。其对 69 名部分胃切除术患者进行了术前超声检查, 于胃窦处测量胃壁厚度并与术后大体标本进行对照。结果表明, 对于胃炎的诊断, 最佳截断值为胃窦全层壁厚 > 5.86 mm, 其诊断敏感性和特异性分别为 79.6%和 68.7%。研究认为, 超声波可以实现胃窦壁的可视化, 可以通过测量胃壁的厚度更好地诊断胃炎。在胃超声检查筛查胃癌的胃超声报告与数据系统 (Su-RADS), Liu 等[20]提出的诊断主要指标是胃壁的厚度。在后来的一项研究中, 发现 6 mm \leq 胃壁厚度 ≤ 9 mm 组胃超声检查表现为胃壁弥漫性均匀性增厚, 特别是在以胃窦及胃小弯处, 并且回声的均一度降低, 83.7%在胃镜检查中研究的病例是糜烂性胃炎。在胃壁厚度 > 9 mm 组中, 胃超声显示出胃壁不规则增厚, 胃壁的蠕动僵硬及回声不均匀。74.2%在胃镜检查中考虑肿块, 其中 20 例被病理证实为胃癌。因此, 在超声筛查结果出现胃壁厚度 > 9 mm 的患者去专科门诊, 以排除胃癌的可能性。

目前, 口服超声造影(OCUS)的诊断价值已经在许多常见的胃病中得到认可, 尤其是胃溃疡、胃癌、淋巴瘤、多发性胃病损害、和粘膜下病变。如果根据 OCUS 参数将风险指数的临界值设置为 3 点, 则灵敏度和特异性分别为 94.1%和 71.4% [21]。它是一种有效的胃镜补充, 为无法接受胃镜检查的老年患者提供了选择。一项研究发现, 胃癌中 OCUS 的阳性诊断率分别为 96.25%和 96% ($KAPPA = 0.972$)。这表明 OCUS 是检测老年患者胃癌的有效方法。它可以代替胃镜检查检测老年患者的胃癌, 弥补老年患者胃镜检查的不足。通过观察胃壁厚度, 水平结构和局部蠕动功能的变化, OCUS 可以提供许多表明胃癌存在的指标。

4. 结论

消化道癌的筛查项目一般采用内镜检查 + 指示性活组织检查, 在高发地区, 社会筛查通常在 40 至 60 岁的人群中进行。在一些患病率较低的地区, 一些地方正在进行机遇筛选, 另一些则在探讨以高风险行为为基础的人群筛选。由于上消化道的癌症, 中国的发病率很高, 因此, 有必要实施广泛的癌症筛查计划和筛查标准。应进一步扩大研究范围, 综合评估疗效, 为进一步推广上消化道肿瘤的筛查奠定基础。本文通过区分三种筛查方式, 对胃癌早癌筛查的现况进行讨论, 总结出部分近年来对胃癌筛查的方法, 通过避免大规模的有创性操作, 在基数人群中发现可疑人群, 再对此类人群进行胃镜金标准精查, 是提高早期胃癌诊断率, 并减轻医疗负担的重要途径。

参考文献

- [1] Liao, Z., Hou, X., Linhu, E.Q., *et al.* (2016) Accuracy of Magnetically Controlled Capsule Endoscopy, Compared with Conventional Gastroscopy, in Detection of Gastric Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **14**, 1266-1273. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.013>
- [2] Zou, W.-B., Hou, X.-H., Xin, L., *et al.* (2015) Magnetic-Controlled Capsule Endoscopy vs. Gastroscopy for Gastric Diseases: A Two-Center Self-Controlled Comparative Trial. *Endoscopy*, **47**, 525-528. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391123>
- [3] Liao, Z., Duan, X.-D., Xin, L., *et al.* (2012) Feasibility and Safety of Magnetic-Controlled Capsule Endoscopy System in Examination of Human Stomach: A Pilot Study in Healthy Volunteers. *Journal of Interventional Gastroenterology*, **2**, 155-160. <https://doi.org/10.4161/jig.23751>
- [4] 吴育美, 李继昌, 郭文涛. 血清胃蛋白酶原、胃泌素 17 在胃癌筛查中的检测价值[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(6): 797-799.
- [5] 孙政, 徐宏涛. 胃蛋白酶原、胃泌素 17 作为血清学标记物对胃癌初步筛查的价值[J]. 重庆医学, 2019, 48(24): 4202-4205.
- [6] 陈旭, 周玉梅, 殷慧刚, 丁晓娟. 胃泌素 17 联合胃蛋白酶原血清学检测在早期胃癌筛查中的应用价值[J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(3): 263-264, 278.
- [7] 黄学, 刘福健, 贾秋红. 胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌抗体在早期胃癌筛查中的研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31(18): 2414-2418.
- [8] Hamashima, C. (2016) Benefits and Harms of Endoscopic Screening for Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 6385-6392. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6385>
- [9] Rahman, I., Afzal, N.A. and Patel, P. (2015) The Role of Magnetic Assisted Capsule Endoscopy (MACE) to Aid Visualisation in the Upper GI Tract. *Computers in Biology and Medicine*, **65**, 359-363. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.03.014>
- [10] Shen, L., Zhou, C., Liu, L., Zhang, L., Lu, D., Cai, J., Zhao, L., Chu, R., Zhou, J. and Zhang, J. (2017) Application of Oral Contrast Trans-Abdominal Ultrasonography for Initial Screening of Gastric Cancer in Rural Areas of China. *Digestive and Liver Disease*, **49**, 918-923. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.04.008>
- [11] Yazar, F.M., Baykara, M., Karaağaç, M. and Bülbüloğlu, E. (2016) The Role of Conventional Ultrasonography in the Evaluation of Antrum Wall Thickness in Obese Patients. *Obesity Surgery*, **26**, 2995-3000. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2221-1>
- [12] Liu, Z., Ren, W., Guo, J., *et al.* (2018) Preliminary Opinion on Assessment Categories of Stomach Ultrasound Report and Data System (Su-RADS). *Gastric Cancer*, **21**, 879-888. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0798-x>
- [13] Sharma, S.G., Aggarwal, N., Gupta, S.D., *et al.* (2011) Angiogenesis in Renal Cell Carcinoma: Correlation of Microvessel Density and Microvessel Area with Other Prognostic Factors. *International Urology and Nephrology*, **43**, 125-129. <https://doi.org/10.1007/s11255-010-9779-7>
- [14] Zhang, J., Chen, N., Qi, J., Zhou, B. and Qiu, X. (2014) HDGF and ADAM9 Are Novel Molecular Staging Biomarkers, Prognostic Biomarkers and Predictive Biomarkers for Adjuvant Chemotherapy in Surgically Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **140**, 1441-1449. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1687-2>
- [15] 杨国敬, 黄成河, 祁广义. 血清胃蛋白酶原 I、II 比值在胃癌筛查中的作用探讨[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(7): 132-133.

- [16] 杨阔, 刘华一, 王秀娟, 等. 胃转安方治疗胃癌前病变患者临床观察及胃蛋白酶原(PG)的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 8(10): 302-304.
- [17] 陆兴热, 陈凤羽. MIC-1、G17 及 PG1 对胃癌诊断价值及感染病原菌的影响研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 10(24): 197-199.
- [18] 黄喜顺, 邓立新. 血清 PG、G-17 联合 CA72-4 和 13CUBT 在早期胃癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2017, 11(10): 741-743.
- [19] 卞晨璐, 徐磊霞, 周锋. 血浆微 RNA-27b-3p、PGR、CA15-3 及 CEA 联合检测在胃癌早期筛查及评估中的应用[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(1): 46-50.
- [20] 王蓉, 邓传婕, 朱军, 等. 内镜下醋酸染色联合窄带光成像对早期胃癌及癌前病变的诊断价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(2): 91-97.
- [21] 李建琦, 程梦华, 陈文习, 等. 醋酸靛胭脂染色在根除幽门螺杆菌前后辅助诊断早期胃癌效果的比较[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(6): 629-632.