

早期胃肠癌筛查新进展

柴聪敏*, 戴光荣

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年8月19日; 录用日期: 2022年9月12日; 发布日期: 2022年9月20日

摘要

早期筛查可以有效降低胃肠癌的发病率和病死率, 胃肠镜检查是目前筛查胃肠癌的金标准, 但早期筛查效果不佳。从患者的血液中寻找新的分子生物标志物在早期胃肠癌筛查中的敏感度和特异度越来越高, 有些分子标志物有望成为早期诊断胃肠癌的有效指标, 而内镜下早期筛查效果也被发现与特定病变的检出率等质量指标显著相关, 该文就这方面的研究进展作一综述。

关键词

胃肠癌, 早期诊断, 筛查

New Progress in Early Gastrointestinal Cancer Screening

Congmin Chai*, Guangrong Dai

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

Received: Aug. 19th, 2022; accepted: Sep. 12th, 2022; published: Sep. 20th, 2022

Abstract

Early screening can effectively reduce the incidence and mortality of gastrointestinal cancer. Gastroenteroscopy is the current gold standard for screening gastrointestinal cancer, but the early screening effect is not good. From the blood of patients with searching for new molecular biomarkers in early gastric cancer screening, sensitivity and specific degree is higher and higher, some molecular markers are expected to become the effective index of the early diagnosis of gastric carcinoma, and early endoscopic screening effect was also found to be significantly associated with the quality indexes such as specific lesion detection rate, this paper presents a review of the

*通讯作者。

research progress in this regard.

Keywords

Gastrointestinal Cancer, Early Diagnosis, Screening

Copyright © 2022 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

胃肠癌是中国常见的恶性肿瘤,是威胁我国居民生命健康的主要癌症之一,造成了严重的社会负担和疾病负担[1]。国际癌症机构在全球范围内监测结果显示预计到2030年,全球结直肠癌负担将增加60%,达到220多万例新发病例和110万例癌症死亡,结直肠癌发病率和死亡率呈上升趋势[2]。包括日本等多个胃癌高发地区,胃癌在2018年统计有超过100万例新病例和近80万人死亡,比以往登记的胃癌发病与死亡数据有所减少,在世界各区域的男性和女性中,胃癌的发病率和死亡率一直在稳步下降。据2020年的国际癌症研究机构(IARC)统计估计,全球结直肠癌发病率居第3位,死亡率居第2位[3]。中国的胃肠癌发病情况随经济发展以及人群生活方式和饮食而改变,结直肠癌发病率和死亡率有所增加,而胃癌仍是严重危害居民健康的主要疾病,造成较重的疾病负担。我国胃肠癌早期筛查和防治研究结果显示早诊早治可以显著改善胃肠癌患者的预后和生活质量,降低胃肠癌病死率和疾病负担[4]。目前,我国各地开展胃肠癌早诊早治项目,在大规模人群筛查中,应用多种方法包括问卷调查、粪便检查、血液检查、内镜检查及影像学检查等,以胃肠镜检查为主要的确诊标准和相关评估指标[5]。目前还没有研究证明任何一种检查方法在降低胃肠癌发病率或死亡率方面完全优于另一种[6]。本文将从现有筛查方法中就血清学新发现尤其是血清学分子研究的筛检情况进行综述。

2. 使早期胃肠癌筛查血清和血浆标志物研究进展

2.1. 胃粘膜分泌相关血清学标志物在早期胃癌中变化

血清胃蛋白酶原(PG) I、PG II、胃泌素-17 (G-17)和抗幽门螺杆菌 IgG 抗体等与胃黏膜状态相关的血清学标志物在早期胃癌中胃黏膜发生改变时可以用于判断胃癌发生风险、检测胃黏膜变化及预测早期胃癌[7],但是在实际运用于人群进行早期筛查时常通过联合运用多种血清学标志物水平测量相结合的方法以提高早期胃癌风险预测的灵敏度和特异度。在日本联合检测幽门螺杆菌血清学与血清 PG 水平被证明可以预测 GC 的未来发展及胃癌高风险个体。同时具有较高敏感度和特异度,结合诊断性胃镜检查在早期胃癌筛查中具有一定效果[8] [9]。血清 PG+G-17+Hp 抗体相结合的检测方法已作为核心血清学指标用于胃癌筛查量表的制定中,这种新制定的预测规则用于辅助胃癌高危因素来识别中国无症状胃癌高风险人群,该量表诊断胃癌的灵敏度达70.8%,阴性预测值高达98.8%,准确度达75.7%,显著优于传统的血清检查法,研究表明这种血清学检测指标组合的筛查性能在识别GC高风险患者有更好的判别能力[10]。

2.2. ctDNA 对比传统血清肿瘤标志物在早期结直肠癌筛查研究进展

早期胃肠癌发生发展过程中,循环血液中会出现从癌细胞分泌或脱落的蛋白,或免疫应答产生的自身抗体,或细胞坏死凋亡从而释放的相关物质。这些生化标志物作为潜在的早期检测癌变的指标[11]。对

大肠癌, 尤其是结直肠癌, 经典的癌胚抗原和糖类抗原 19-9 等肿瘤标志物在早期筛查时敏感度不高和特异度不强, 目前研究表明多种标志物联合检测可提高在早期筛查的敏感度。但对于不同血清标志物有许多不同的组合方法, 且诊断效能也不尽相同。研究发现 ctDNA 是血液中存在肿瘤来源的无细胞状态的碎片 DNA, 主要来源于坏死和凋亡的肿瘤细胞[12]。由于 ctDNA 携带癌症特异性遗传和表观遗传畸变, 在早期结直肠癌血液标志物中较经典的肿瘤标志物更具特异性[13]。有研究证实循环肿瘤 DNA (ctDNA) 甲基化可实现结直肠癌的早期诊断。这种标志物建立的结肠癌诊断模型准确度达到 96%, 显著高于临床常用的结肠癌血清学标志物癌胚抗原。体现了应用血液中 ctDNA 在筛查 CRC 高风险患者方面的有效性[14]。

2.3. 血液 miRNA 在早期胃肠癌中筛查研究进展

miRNA 是一种长约 22 个核苷酸的单链非编码小分子 RNA, 可以通过外泌体从癌细胞分泌到血液。血液外泌体的含量取决于供体细胞含量, 其浓度也高于传统标志物, 因此基于外泌体的检测具有更高的特异性。并且外泌体中的 miRNA 可以保护其免受 RNase 降解, 具有高度的稳定性便于检测, 外泌体 miRNA 作为早期胃肠癌筛检中的新型生物标志物, 在早期诊断中更有实用价值。与早期胃癌显著相关的一些外泌体 miRNA, 如 miR-1246、miR-92b-3p、let-7g-5p、miR-146b-5p 和 miR-9-5p 可作为早期 GC 生物标志物[15]。早期结直肠癌筛查越来越多的研究检测外泌体中的 miRNA [16], 发现 miR-1229, miR-1246, miR-223, let-7a, miR-150 和 miR-21 血清水平显著高于健康个体。miR-19a 和 miR-92a 在早期结直肠癌患者血清水平升高, 研究过程中血清外泌体 miRNA 能区分 CRC 患者与健康个体, 为 miRNA 成为新的早期结直肠癌分子生物标志物提供了证据[17]。

3. 早期胃肠癌高危人群内镜下筛查研究进展

胃肠镜筛查是早期胃肠癌早诊早治的有效诊断和治疗方法, 胃肠镜检查联合活检也被视为是早期胃肠癌筛查的金标准, 当任何其他筛检方法提示阳性时需要再行胃肠镜检查进行诊断。早期内镜下诊断可以改善患者的预后, 提高生存率。目前运用基于图像和染色设备技术的胃肠镜检查被证明在早期胃黏膜病变的检测中有效改善胃镜检查在癌前病变的检出效果。例如运用食管-胃十二指肠镜(OGD)检测胃部病变时, 与单独使用白光内镜检查相比, 联合自发荧光成像和窄带成像的三模态成像内镜检查检出癌前病变的效果更好。研究证明在早期胃癌行胃镜检查时运用放大蓝光激光成像(Blue Light Laser Imaging)技术时具有更高的灵敏度, 特异性和准确性。已有研究表明放大链接彩色成像(Linked Color Imaging)的胃镜检查可能成为诊断早期胃癌的主流方式[18]。5 而在大规模人群早期结直肠癌筛查的研究中发现, 结肠镜检查存在间歇癌发生的风险, 即本次肠镜检查时未发现而在下一次筛查或监测之前发现的结直肠癌。目前发现与间期结直肠癌的发生风险密切相关的是结肠镜检查中的腺瘤检出率(ADR), 有研究证明 ADR < 20% 的结肠镜内镜医师其间期 CRC 发生率较 ADR > 20% 者高 10 倍。同样发现, 当 ADR 每增加 1%, 间期 CRC 发生风险便可以降低 3%, 且致死性间期 CRC 降低 5%。目前在早期结直肠癌内镜筛查的研究发现 ADR 是能够降低早期结直肠癌筛查漏诊率的重要质量指标。随着内镜技术发展, 早期胃肠癌的内镜筛查质量的提高也在不断探索和发展中[19] [20]。

4. 结语

如上所述, 早期胃肠癌的分子生物指标及内镜早期筛查质量随着分子生物技术与内镜技术不断发展正进一步探索和提高。在这篇综述中介绍了早期可能出现的血清学肿瘤标志物, 包括 miRNA, ctDNA 和胃肠粘膜分泌的血清学生物指标变化, 它们在早期胃肠癌的标志中起着不同程度的作用和实用价值。这些发现可能会启发更多关于胃肠癌生物分子机制的研究, 有望为早期胃肠癌的诊断开辟新的途径。然而,

问题仍然存在, 由于在大多数研究中使用了体外培养细胞系, 其检测到的部分分子生物指标如外泌体可能超出生理量[21], 更多的表型是否与早期胃肠癌具有相关性还需进一步探索。需要更精确的研究来验证这些分子标志物在生理状态下的功能。再者, 胃肠镜尤其是结直肠镜对早期胃肠癌的筛查质量除腺瘤检出率外还有胃肠道准备等评估指标, 在高风险人群中需要进行更大规模的人群研究, 以确定它们作为早期胃肠癌筛查手段的价值。

基金项目

延安市早期胃癌筛查及干预创新团队项目(2016CXTD-05)。

参考文献

- [1] 张观坡, 柏愚, 李兆申. 结直肠癌早期诊断的分子生物学研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2015, 35(4): 247-250.
- [2] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
- [3] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [4] 王露尧, 张鹭鹭. 中国结直肠癌发病和死亡情况及防控策略[J]. 解放军医院管理杂志, 2021, 28(12): 1195-1197.
- [5] Cai, Q., Zhu, C., Yuan, Y., Feng, Q., Feng, Y., Hao, Y., Li, J., Zhang, K., Ye, G., Ye, L., Lv, N., Zhang, S., Liu, C., Li, M., Liu, Q., Li, R., Pan, J., Yang, X., Zhu, X., Li, Y., Lao, B., Ling, A., Chen, H., Li, X., Xu, P., Zhou, J., Liu, B., Du, Z., Du, Y., Li, Z. and Gastrointestinal Early Cancer Prevention & Treatment Alliance of China (GECA) (2019) Development and Validation of a Prediction Rule for Estimating Gastric Cancer Risk in the Chinese High-Risk Population: A Nationwide Multicentre Study. *Gut*, **68**, 1576-1587. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317556>
- [6] 王凯悦, 蔡善荣, 张苏展. 不同筛查手段对结直肠腺瘤检出的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(3): 283-291.
- [7] 黄莎, 戴璿, 高娟娟, 等. 胃癌分子流行病学研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(1): 16-21.
- [8] 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, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案) (2017年, 上海) [J]. 中华健康管理学杂志, 2018, 12(1): 8-14.
- [9] 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]. 中华消化杂志, 2014, 34(7): 433-448.
- [10] 倪栋琼, 吕宾, 包海标, 金海峰, 赵晶, 徐毅, 等. 不同血清学危险分层方法在人群早期胃癌筛查中的比较研究[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(4): 294-300.
- [11] 任明君, 邢利, 唐石伏. 外泌体环状 RNA 在结直肠癌中应用的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(5): 530-533.
- [12] Francavilla, A., Turoczi, S., Tarallo, S., Vodicka, P., Pardini, B. and Naccarati, A. (2020) Exosomal microRNAs and Other Non-Coding RNAs as Colorectal Cancer Biomarkers: A Review. *Mutagenesis*, **35**, 243-260. <https://doi.org/10.1093/mutage/gez038>
- [13] Luo, H., Zhao, Q., Wei, W., et al. (2020) Circulating Tumor DNA Methylation Profiles Enable Early Diagnosis, Prognosis Prediction, and Screening for Colorectal Cancer. *Science Translational Medicine*, **12**, eaax7533. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax7533>
- [14] Zhao, G., Zhou, A., Li, X., et al. (2021) The Significance of Exosomal RNAs in the Development, Diagnosis, and Treatment of Gastric Cancer. *Genes (Basel)*, **12**, Article No. 73. <https://doi.org/10.3390/genes12010073>
- [15] Tang, X.H., Guo, T., Gao, X.Y., et al. (2021) Exosome-Derived Noncoding RNAs in Gastric Cancer: Functions and Clinical Applications. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01396-6>
- [16] Francavilla, A., Turoczi, S., Tarallo, S., Vodicka, P., Pardini, B. and Naccarati, A. (2020) Exosomal microRNAs and Other Non-Coding RNAs as Colorectal Cancer Biomarkers: A Review. *Mutagenesis*, **35**, 243-260. <https://doi.org/10.1093/mutage/gez038>
- [17] The, J.L., Shabbir, A., Yuen, S. and So, J.B. (2020) Recent Advances in Diagnostic Upper Endoscopy. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 433-447. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i4.433>
- [18] Dohi, O., Yagi, N., Majima, A., Horii, Y., Kitaichi, T., Onozawa, Y., Suzuki, K., Tomie, A., Kimura-Tuchiya, R., Tsuji,

-
- T., Yamada, N., Bito, N., Okayama, T., Yoshida, N., Kamada, K., Katada, K., Uchiyama, K., Ishikawa, T., Takagi, T., Handa, O., Konishi, H., Naito, Y., Yanagisawa, A., Itoh, Y. (2017) Diagnostic Ability of Magnifying Endoscopy with Blue Laser Imaging for Early Gastric Cancer: A Prospective Study. *Gastric Cancer*, **20**, 297-303. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0620-6>
- [19] Mitsala, A., Tsalikidis, C., Pitiakoudis, M., Simopoulos, C. and Tsaroucha, A.K. (2021) Artificial Intelligence in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis and Treatment. A New Era. *Current Oncology*, **28**, 1581-1607. <https://doi.org/10.3390/curroncol28030149>
- [20] Kaminski, M.F., Wieszczy, P., Rupinski, M., *et al.* (2017) Increased Rate of Adenoma Detection Associates with Reduced Risk of Colorectal Cancer and Death. *Gastroenterology*, **153**, 98-105. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.006>
- [21] Wu, Q., Liu, W., Wang, J., Zhu, L., Wang, Z. and Peng, Y. (2020) Exosomal Noncoding RNAs in Colorectal Cancer. *Cancer Letters*, **493**, 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.08.037>