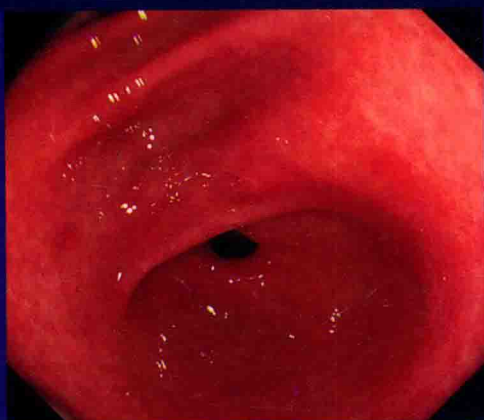


早期胃癌

主编 刘思德 王新颖



科学出版社

早期胃癌

主编 刘思德 王新颖

科学出版社

北京

内 容 简 介

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,早期诊治对临床及预后影响巨大,因此,胃癌的早诊早治是近年来的研究热点之一。尽管如此,在我国,早期胃癌的检出率仍很低,诊断与治疗水平参差不齐,仍存在较多诊疗误区,与日本、韩国等亚洲国家仍存在较大的差距。在本书中著者总结了其内镜中心多年来在早期胃癌诊疗过程中的经验与教训,并结合日本及韩国的最新研究进展,力图展现最新的诊疗理念、前沿的内镜诊疗技术、规范化的诊疗标准与流程,通过丰富的典型图片及临床重点病例,为临床及内镜医生提供规范化的、实用性强的、适合中国国情的学习参考资料。

全书内容丰富、资料翔实,可作为消化专业医师、内镜医师及相关专业研究生的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

早期胃癌 / 刘思德, 王新颖主编. —北京: 科学出版社, 2018.3

ISBN 978-7-03-056366-8

I. ①早… II. ①刘… ②王… III. ①胃癌-诊疗 IV. ①R735.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第012491号

责任编辑: 张天佐 胡治国 黄 敏 / 责任校对: 郭瑞芝

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京汇瑞嘉合文化发展有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年3月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2018年3月第一次印刷 印张: 11

字数: 255 000

定价: 148.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

作者简介

刘思德 二级教授，主任医师，博士生导师，南方医科大学南方医院消化科主任，学科带头人。“新世纪百千万人才工程”国家级人选，广东省高等学校“珠江学者”特聘教授，广州市高层次人才第一层次（广州市杰出专家），国务院政府特殊津贴专家。第十届、第十一届广东省政协委员，并担任广东省政府重大行政决策咨询论证专家。

长期从事消化系统疾病及消化内镜临床诊疗和技术研发工作，擅长消化道早期病变的内镜下微创治疗，内镜技术精湛，尤其对消化道早期癌的内镜下微创诊疗具有丰富的经验。其带领团队首次提出胃间质瘤黏膜保留侧向切除术，为黏膜下肿物切除尤其是全层切除术后穿孔修补提供了新术式，被国际上消化专业最有影响力之一的杂志《Gastroenterology》接收，并引起较大反响；创立了内镜下反转黏膜切除术，可切除极低位直肠的侧向发育型肿瘤并可完美保留肛门，极大提高了患者的生活质量。近 10 年来完成内镜诊疗操作超过 15 000 例。先后获军队及省级科技成果奖 6 项。近五年主持国家及省部级重大科研项目 20 余项；以第一或通讯作者发表 SCI 收录论文 30 余篇；获国家发明专利授权 7 项、实用新型专利授权 9 项，出版专著 2 部。



王新颖 医学博士，主任医师，副教授，硕士研究生导师。广东省医学会消化病学分会常务委员，广东省医学会肝脏病学分会青年委员会副主任委员，中华医学会消化病学分会青年协作组副组长。曾分别于中国香港大学、美国克里夫兰医学中心、美国纽约大学进修学习或从事博士后工作。主要从事胃肠道炎症及肿瘤性疾病的临床诊治和疾病预防工作。获国家自然科学基金、广东省自然科学基金、广东省医学科研基金、广东省科技计划项目等多项国家级及省级基金资助。分别以第二和第三完成人获广东省科技进步奖一等奖 2 项。在国内外发表学术论文近 50 篇，其中 SCI 收录论文近 30 篇。主编专著 2 部。



作者名单

主 编 刘思德 王新颖

副主编 陈振煜 龚 伟 黄思霖 韩泽龙 李爱民 张 强

参 编 (按姓氏汉语拼音排序)

陈楚弟 (南方医科大学南方医院)

陈俊生 (南方医科大学南方医院)

陈振煜 (南方医科大学南方医院)

蔡建群 (南方医科大学南方医院)

顾红祥 (南方医科大学南方医院)

龚 伟 (南方医科大学南方医院)

黄思霖 (南方医科大学南方医院)

韩泽龙 (南方医科大学南方医院)

李爱民 (南方医科大学南方医院)

李 琦 (南方医科大学南方医院)

林志昭 (南方医科大学南方医院)

刘思德 (南方医科大学南方医院)

刘 涛 (中山大学附属第六医院)

乔伟光 (南方医科大学南方医院)

青海涛 (南方医科大学南方医院)

邱恩祺 (南方医科大学南方医院)

王新颖 (南方医科大学南方医院)

王亚东 (南方医科大学南方医院)

文 静 (南方医科大学南方医院)

赵芯梅 (南方医科大学南方医院)

张 强 (南方医科大学南方医院)

前言

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一，我国胃癌的发病率位列所有肿瘤发病率的第二位，死亡率在所有恶性肿瘤中排名第三位，已成为人民健康的严重威胁。胃癌的预后与诊治时机密切相关，早期胃癌治疗的预后良好，5年生存率可达84%~99%；而进展期胃癌即使接受外科手术治疗，5年生存率仍低于30%。因此，胃癌的早诊早治是决定患者预后的关键。内镜是胃肠道疾病诊断和治疗必不可少的工具，对于恶性肿瘤内镜下活检取材行病理检查是确诊的“金标准”。而现代内镜技术的飞速发展不仅使早期病变的检出率明显提高，也大大拓展了内镜下治疗的适应证，不仅极大地减少了患者的创伤和痛苦，也减轻了患者及社会的经济负担，意义深远。

然而，目前日本及韩国所检出的早期胃癌可占全部胃癌检出率的70%，而中国和西方国家的早期胃癌检出病例只占胃癌的5%~20%，在不同区域之间其检出率差距甚大。由此可见，我国的早期胃癌诊疗水平还相对较低，诊疗观念不一致，区域水平参差不齐，早期胃癌诊治工作任重道远，如何提高检出率及患者生存率已成为医学领域亟待解决的重要问题。而目前也缺少关于早期胃癌系统诊疗的工具书。

在本书中著者从临床实际应用出发，结合本学科在早期胃癌诊治过程中的经验与教训，同时结合日本和韩国等国家最新的研究进展，力图为读者提供最新的、实用性强的内镜参考资料，旨在推动我国早期胃癌诊治标准化与规范化的进程。同以往早期胃癌相关书籍相比，本书重在分享南方医科大学南方医院消化内镜中心的临床资料，内容涵盖了早期胃癌相关的基本理论、新型的内镜诊断技术、内镜黏膜下剥离术等最新的内镜治疗技术以及标准化病理诊断流程等，力图探索出一条更适合我国国情的早期胃癌诊疗规范化之路。在提出理论知识的同时，本书提供了丰富的图片与典型病例，图文并茂地展示了早期胃癌诊疗的最新理念、前沿的诊疗技术、规范化的诊治标准与流程。本书资料翔实、内容丰富，不仅适合经验丰富的临床及内镜医师参考，也方便初学者学习。

由于我们的学识和经验所限，谬误之处恳请各位读者批评指正，以共同提高早期胃癌诊疗水平。

刘思德

2017年1月1日于广州

目 录

第一章 胃癌的流行病学现状	1
第一节 流行病学	1
第二节 胃癌发生的危险因素	2
第二章 早期胃癌筛查与内镜精查	7
第三章 胃癌的癌前状态	13
第一节 胃癌的癌前疾病	13
第二节 癌前病变	18
第四章 内镜在早期胃癌诊断中的应用	21
第一节 内镜检查前准备	21
第二节 标准摄片法	23
第三节 早期胃癌白光内镜特点	25
第四节 早期胃癌的放大内镜下表现及分型分类	30
第五节 图像增强内镜	57
第六节 共聚焦激光显微内镜	67
第七节 超声内镜	72
第八节 自体荧光内镜	74
第九节 可控式胶囊内镜	77
第十节 常见漏诊原因分析	79
第五章 早期胃癌的内镜下治疗	89
第一节 早期胃癌内镜下治疗的适应证与禁忌证	89
第二节 早期胃癌内镜下治疗前准备	91
第三节 EMR 技术在早期胃癌治疗中的应用	100
第四节 ESD 技术在早期胃癌治疗中的应用	102
第五节 其他正在探索中的新技术	111
第六节 早期胃癌内镜下治疗并发症的处理	113
第七节 早期胃癌内镜下治疗术后处理、随访与监测	123
第六章 早期胃癌的规范化病理诊断	126
第一节 内镜下的标准取材	126

第二节 病理标本的规范化处理	128
第三节 早期胃癌的病理诊断标准	131
第七章 胃癌生物样本资料数据库的建立与管理	139
第一节 生物标本库的概述	139
第二节 目前国内外标本库的发展现状和特点	139
第三节 标准化生物标本库的建立	141
第四节 组织标本库的认证	148
第八章 典型病例分析	149
病例一	149
病例二	152
病例三	156
病例四	160
病例五	163
病例六	165

胃癌的流行病学现状

第一节 流行病学

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一，依据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）附属机构国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer, IARC）发布的2012年全球肿瘤流行病学统计数据，在全世界范围内，2012年胃癌新发病例数为951 600例，其发病率继肺癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌之后，在所有恶性肿瘤中排名第五，男性发病率约为女性的2倍。胃癌的发病情况在全世界不同地区之间存在较大差异，其中，约70%的胃癌病例发生于发展中国家（约677 000例），发病率较高的地区包括东亚（日本、中国、朝鲜等）、中欧、东欧以及南美等。

根据中国国家癌症中心最新统计数据，我国胃癌的发病率为31.28/10万人，位列所有肿瘤发病率的第2位，其中男性为42.93/10万人，女性为19.03/10万人，男性发病率约为女性的2倍。胃癌的死亡率为22.04/10万人，在所有恶性肿瘤中排名第3位，其中男性为29.67/10万人，女性为14.02/10万人。我国胃癌发病率和死亡率同样存在明显的地区差异，从西北黄土高原向东至东北辽东半岛，沿海南下胶东半岛至江、浙、闽地区为高发区，而广东、广西等省的发病率很低。高低发病区的胃癌发病率相差17.1倍，病死率相差21.5倍。高发区青海、宁夏、甘肃的胃癌病死率均超过35/10万人，是全国胃癌平均病死率的1.5倍。另外，我国胃癌的发生具有种族差异性，回族、藏族人群的胃癌发病率明显高于汉族人群，可能与两者生活、饮食习惯差异有关。胃癌发病率的地区差异还与遗传、幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*, Hp）感染等因素有关。Hp是一种生长在胃黏膜表面与黏膜层之间的微需氧菌。大量研究显示，人群Hp感染率与胃癌死亡率呈正相关。在我国胃癌高发区，成人Hp感染率在60%以上，高于胃癌低发区成人感染率（13%~30%），WHO已将其列为I类致癌原，并明确为胃癌的危险因素。

我国胃癌居高不下的发病率及致死率已成为人们健康的严重威胁。已有大量研究发现，胃癌的预后与诊治时机密切相关，早期胃癌预后良好，5年生存率可达84%~99%；而进展期胃癌即使接受外科手术治疗，5年生存率仍低于30%。因此，胃癌的早期诊断是决定患者预后的关键。目前，日本及韩国早期胃癌检出病例占全部胃癌的70%，而中国和西方国家的早期胃癌检出病例只占胃癌的5%~20%。因此，我们在

早期胃癌检出率方面还有很大的提升空间。如何提高早期胃癌检出率及生存率成为医学领域亟待解决的问题。

首先,对胃癌高危人群进行早期筛查及早诊、早治具有重要意义。目前胃癌常用筛查方法主要包括血清学、胃液、粪便及内镜检查等。其中,内镜检查及内镜下黏膜组织活检,可明显提高早期胃癌的诊断准确率,也是胃癌诊断的金标准,尤其染色内镜和放大内镜、超声内镜、激光共聚焦显微内镜、荧光内镜和胶囊内镜的发展应用,明显提高了早期胃癌的诊断准确率。同时,随着内镜技术的不断发展,早期胃癌的治疗也从传统开腹手术转化为内镜下的各种微创手术。2010年第3版日本胃癌诊治指南推荐内镜下切除作为符合相关绝对适应证的早期胃癌的标准手术治疗方法。目前,早期胃癌内镜下切除方法主要包括内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD),二者对早期胃癌均具有很高的手术切除率和较低的复发率。研究报道显示,早期胃癌患者行内镜下切除治疗,术后5年总体生存率可达84%~97%,其长期疗效与外科手术相当。由于EMR及ESD不伴淋巴结清扫术,因此,严格掌握早期胃癌内镜治疗适应证对患者预后意义重大。除内镜下治疗外,各种外科微创手术也在迅速发展,如前哨淋巴结导航手术、腹腔镜手术治疗等。腹腔镜手术与传统开腹手术治疗相比创伤小,与内镜治疗相比适应证更为广泛,因此在临床中得到广泛应用。而将腹腔镜手术与内镜下治疗二者相结合的治疗方式将会是未来早期胃癌治疗的方向之一。

总之,胃癌已经成为一种严重影响现代人们生活质量的重大疾病,胃癌的早期诊断、早期治疗对改善胃癌患者的预后至关重要。内镜检查在早期胃癌诊断中扮演着重要角色,微创治疗方法是目前早期胃癌的首选治疗方法,ESD和EMR已被大多数学者所接受。未来随着技术和设备的发展,我们将看到越来越多内镜下治疗和手术治疗相结合应用于早期胃癌的临床治疗案例。

第二节 胃癌发生的危险因素

胃癌的发生是一个多因素、多步骤、多阶段的发展过程。胃癌的发生涉及环境、感染和遗传等多种因素。

遗传因素在胃癌发生中起重要作用,近年来的分子生物学研究表明,在胃癌发生发展过程中经历了一系列遗传学改变,涉及癌基因(*K-ras*、*C-met*、*EGFR*、*C-erbB-2*)、抑癌基因(*p53*、*APC*、*Rb*)、细胞凋亡基因、DNA微卫星不稳定、染色体缺失等改变。胃黏膜上皮癌变是一个渐进的过程,常经历多年持续的癌前变化,其中不同的基因在胃癌发展的不同阶段发挥重要的作用。此外,1%~3%的胃癌属于遗传性胃癌易感综合征,其中最常见的是遗传性弥漫型胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)。

环境因素中地域和饮食因素(长期进食腌制、高盐食品)可导致胃内致癌物质生成增多及胃黏膜屏障破坏,致癌物质长期作用于胃黏膜组织导致癌变。

感染因素中 Hp 是公认的引起胃癌发生的重要因素之一,近年来 EB 病毒 (epstein-barr virus, EBV) 感染也受到较多学者关注,认为其在胃癌发生中起一定作用。

一、遗传因素

约 10% 的胃癌呈现家族聚集倾向,患者的一级亲属发病率高于人群 2~4 倍,这不仅提示胃癌与家族成员共有的环境因素有关,更与遗传因素关系密切。1%~3% 的胃癌属遗传性胃癌易感综合征,包括 HDGC、II 型遗传性非息肉性结直肠癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)、家族型腺瘤样息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP)、幼年性息肉病综合征 (juvenile polyposis syndrome, JPS) 以及 Peutz-Jeghers 综合征 (peutz-jeghers syndrome, PJS)。

1. HDGC HDGC 是一种常染色体显性遗传的综合征,特点是发病年龄低,平均发病年龄为 38~40 岁,发生的胃癌为低分化程度的弥散型印戒细胞癌。25%~30% HDGC 家族成员有位于第 16 号染色体 q22.1 的 *CDH1* 基因突变,该基因编码蛋白为 E-cadherin。E-cadherin 是一种介导细胞黏附的钙依赖性跨膜糖蛋白,主要分布于上皮组织,该蛋白功能的缺失可导致细胞黏附性和细胞增生信号通路受损。研究显示 *CDH1* 基因突变携带者一生中胃癌的发生率男性为 67%,女性为 83%;而女性一生中小叶乳腺癌发生率为 60%。

2. II 型 HNPCC HNPCC 又称 Lynch 综合征,也是一种常染色体显性遗传的家族性肿瘤综合征,主要与一系列错配修复基因 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) 以及 *EPCAM* 基因突变有关,其平均诊断年龄约 45 岁。I 型 HNPCC 仅发生结直肠癌,而 II 型 HNPCC 则会出现高发肠外恶性肿瘤,胃癌是仅次于子宫内膜癌的第二常见肠外恶性肿瘤。据报道,II 型 HNPCC 患者胃癌的发生率为 11%~19%。

3. 其他遗传性综合征 其他结直肠癌相关遗传性疾病也常伴发胃癌,包括 FAP、PJS 及 JPS。研究报道 FAP、PJS 和 JPS 患者胃癌发生率分别为 1%、29% 和 21%。

二、环境因素

胃癌的发病有明显的地域差异,在世界范围内,东亚国家 (日本、韩国、中国) 高发,日本发病率最高,美国则很低;在我国西北和东部沿海地区高发。第一代到美国的日本移民胃癌发病率与本土居民相当,第二代有明显下降,第三代胃癌的发病率与当地美国居民相当,表明环境因素在胃癌的发生中起重要作用。此外,居住在地质、水质含有害物质地区的居民胃癌发病率高,如火山岩地带、高泥潭土壤、水土含硝酸盐过多、微量元素比例失调或化学污染地区等,其可能直接或间接通过饮食途径参与胃癌的发生。

1. 腌制、高盐食品 经常食用腌制食品及过多摄入食盐增加胃癌发生的危险性。长期食用硝酸盐含量较高的腌制食品,硝酸盐在胃内被细菌还原成亚硝酸盐后与胺结合

生成致癌物亚硝胺；萎缩性胃炎、胃大部切除、恶性贫血等胃酸分泌减少的情况有利于胃内细菌生长，进而促进硝酸盐还原成亚硝酸盐等致癌物质，长期作用于胃黏膜组织导致癌变；高盐饮食也被多数学者认为作用于“慢性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生”的癌变起始阶段，其作用机制可能是高盐饮食破坏胃黏膜屏障，使致癌物与胃黏膜直接接触，增强其致癌作用，高盐饮食还可增加 Hp 感染的风险，研究显示高盐饮食还在 Hp 感染的促癌机制中发挥协同作用。

2. 新鲜蔬菜与水果摄入缺乏 大量流行病学调查资料显示，多吃新鲜蔬菜和水果有助于降低胃癌的发生。蔬菜和水果含有丰富的类胡萝卜素、维生素 C、叶酸和植物素成分，但其中哪些成分在预防胃癌的发生中起着关键作用及其机制尚未明确。较多学者认为维生素 C 是其中起着最重要作用的成分之一，饮食中的高维生素 C 摄入或服用维生素 C 补充剂都有利于降低胃癌发病风险。维生素 C 在人体内发挥着抗氧化的功能，能消灭胃内产生的活性氧物质，还能抑制胃内亚硝基化合物的产生。维生素 C 与 Hp 感染的关系目前正在研究中，一些已报道的文献认为高剂量的维生素 C 能有效降低 Hp 感染发生率。

3. 吸烟 吸烟与多种肿瘤发生有关，吸烟者较非吸烟者胃癌发病风险升高 1.5~3.0 倍，与近端胃癌尤其是胃、食管连接处肿瘤的发生关系密切。

三、感染因素

1. Hp 感染 Hp 感染是引发胃癌的主要因素之一。Hp 感染与胃癌具有共同的流行病学特点，胃癌高发区人群 Hp 感染发生率高；Hp 抗体阳性人群胃癌的发病率高于阴性人群。一项包含 1228 例胃癌患者的荟萃分析显示，Hp 抗体阳性者胃癌发生率至少高于阴性者 6 倍。根除 Hp 可以降低胃癌发病风险，提示其在胃癌防治中起重要作用。1994 年 IARC 将 Hp 感染定为人類胃癌的 I 类致癌原。

Hp 感染的致癌机制复杂，多数学者认为 Hp 感染主要作用于“慢性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生”的癌变起始阶段，具有启动因子作用。Hp 致癌可能的机制是：① Hp 感染后产生氨，可中和胃酸以利于胃内促使硝酸盐转化为亚硝酸盐及亚硝胺的细菌的生长；② Hp 感染后产生的代谢产物包括一些酶和毒素，如细胞毒素相关基因 A 蛋白、空泡毒素基因 A 蛋白等，可直接损伤胃黏膜；③ Hp 感染引起的炎症反应导致胃黏膜上皮细胞过度增生，形成高活性氧和活性氮的微环境，引起 DNA 损伤和诱发体细胞突变；④ Hp 引起遗传和表观遗传的改变，导致胃黏膜上皮细胞的遗传不稳定性，具体机制包括诱导多个 CpG 岛甲基化（尤其是编码肿瘤抑制因子如 E-cadherin 的区域）、刺激胞苷脱氨酶产生、诱导 DNA 双链断裂以及改变 microRNA 的表达等，从而增加遗传不稳定性。

我国 2012 年《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》指出，根除 Hp 可预防胃癌，根除的最佳时机是胃黏膜萎缩、肠上皮化生发生前。同年马斯特里赫特 IV/佛罗伦萨共识会议同样指出，有强力证据表明根除 Hp 可降低胃癌发生风险，胃癌高发社区应进行 Hp 的筛查和治疗。2014 年《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识意见》指出，根

除 Hp 可降低胃癌发生风险,其风险降低程度取决于根除治疗时胃黏膜萎缩的严重程度和范围。根除治疗时未发生胃黏膜萎缩者,根除 Hp 后几乎可以完全预防肠型胃癌的发生;对已有胃黏膜萎缩者则预防效果降低或明显降低。也就是说,根除 Hp 作为降低胃癌发生风险的一级预防措施并不能消除已有胃黏膜萎缩或肠上皮化生者的胃癌发生风险,这些患者需要进行二级预防,即随访和处理。

2. EBV 感染 EBV 感染见于 9% 胃癌细胞中,EBV 与未分化胃癌尤其是淋巴上皮样癌关系密切,其淋巴转移率低。多数学者认为 EBV 感染促进胃癌的机制为导致肿瘤相关基因启动子区域的 DNA 异常甲基化,从而下调相关基因表达。EBV 相关胃癌预后较好,这可能有赖于人体感染 EBV 后的免疫反应,其机制尚不明确。

参 考 文 献

- 陈灏珠,林果为.2013.实用内科学.14版.北京:人民卫生出版社,1923-1924.
- 陈万青,郑荣寿,张思维,等.2016.2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析.中国肿瘤,25(1):1-8.
- 葛云叶,杨晓辉,蔡慧珍,等.2011.回、汉族饮食习惯与胃癌关系的对比研究.国家老年保健医学,9(4):13-15.
- Abe S,Oda I,Suzuki H,et al.2013.Short-and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer.Endoscopy,45(9):703-707.
- Ahn JY,Jung HY,Choi KD,et al.2011.Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications.Gastrointest Endosc,74(3):485-493.
- Ajani JA,Bentrem DJ,Besh S,et al.2013.Gastric cancer,version 2.2013:featured updates to the NCCN Guidelines.J Natl Compr Canc Netw,11(5):531-546.
- Baptista V,Singh A,Wassef W.2012.Early gastric cancer:an update on endoscopic management.Curr Opin Gastroenterol,28(6):629-635.
- Camargo MC,Kim WH,Chiaravalli AM,et al.2014.Improved survival of gastric cancer with tumor Epstein-Barr virus positivity:an international pooled analysis.Gut,63(2):236-243.
- Dixon M,Seevaratnam R,Wirtzfeld D,et al.2013.A RAND/UCLA appropriateness study of the management of familial gastric cancer.Ann Surg Oncol,20(2):533-541.
- Fitzgerald RC,Hardwick R,Huntsman D,et al.2010.Hereditary diffuse gastric cancer:updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research.Med Genet,47(7):436-444.
- Graham DY.2015.Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy and possible benefits.Gastroenterology,148(4):719-731.
- Hartgrink HH,Jansen EP,van Grieken NC,et al.2009.Gastric cancer.Lancet,374(9688):477-490.
- Japanese Gastric Cancer Association.2011.Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010(ver.3).Gastric Cancer,14(2):113-123.
- Jasperson KW,Tuohy TM,Neklason DW,et al.2010.Hereditary and familial colon cancer.Gastroenterology,138(6):2044-2058.
- Kim JH,Kim YH,Jung da H,et al.2014.Follow-up outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer with undifferentiated histology.Surg Endosc,28(9):2627-2633.
- Liu WZ,Xie Y,Cheng H,et al.2013.Fourth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection.J Dig Dis,14(5):211-221.

- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. 2012. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV /Florence Consensus Report. *Gut*, 61(5): 646-664.
- Min YW, Min BH, Lee JH, et al. 2014. Endoscopic treatment for early gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 20(16): 4566-4573.
- Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. 2015. Global burden of gastric cancer attributable to *pylori*. *Int J Cancer*, 136(2): 487-490.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. 2015. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 64(9): 1353-1367.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer Clin*, 65(2): 87-108.

(赵芯梅 李爱民)

早期胃癌筛查与内镜精查

胃癌是来源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤，在消化道恶性肿瘤中发病率占第一位。早期胃癌是指癌组织仅局限于胃黏膜层或黏膜下层，不论有无淋巴结转移。需要注意的是，早期胃癌还有一些特殊类型：微小胃癌，病灶直径 $\leq 5\text{ mm}$ ；小胃癌，病灶直径 $> 5\sim 10\text{ mm}$ 。此外还需要注意胃黏膜活检局灶可见癌组织，但手术切除标本找不到癌组织的一点癌。

胃癌的预后与诊断时机密切相关，进展期胃癌即使接受了以外科手术为主的综合治疗，5年生存率仍低于30%，且生活质量低，为国家和家庭带来沉重的负担；而大部分早期胃癌在内镜下即可获得根治性治疗，5年生存率超过90%，大大节约了医疗资源。但目前我国早期胃癌的诊治率低于10%，远低于日本（70%）和韩国（50%）。

多项队列研究表明，以高危人群为基础的癌症筛查计划，可明显降低癌症死亡率。日本是最早在全国范围内进行早期胃癌筛查计划的国家，早在1960年就启动了上消化道钡餐检查的早期胃癌筛查方案，2000年统计数据显示通过筛查方案的胃癌检出率（42%~58%）明显高于有症状人群检出率（15%~30%）；5年生存率也提高了15%~30%。韩国在1999年开始推行国家早癌筛查计划，即对40岁以上人群推荐每两年进行1次内镜或上消化道造影检查，到2009年筛查人群中胃癌检出率为0.44%，其中80%为早期胃癌。

一、筛查对象

根据筛查途径可分为自然人群普查、门诊机会性筛查及高危人群筛查。

1. 自然人群普查 自然人群普查为对大规模无症状人群进行的早期胃癌筛查。日本是普查早期胃癌最为成功的国家之一，自20世纪60年代初以来，日本政府就开展了以气钡双重对比造影结合内镜检查的全民普查方法，每年普查人数维持在300万~500万，胃癌检出率约为0.12%，其中早期胃癌约占50%。自然人群普查需要相关机构有序的组织及足够的经济条件及医疗资源支持才能实现。我国的医疗资源严重缺乏，无法在全国范围内进行普查。取而代之的方法为在胃癌高发区进行对高危人群的选择性筛查。

2. 门诊机会性筛查 门诊机会性筛查是目前发展中国家提高胃癌筛查率及覆盖率的切实可行的方法。我国尚无正规早期胃癌筛查实施方案，胃癌的检出大部分依赖于门诊机会性筛查。2007年对上海交通大学医学院附属瑞金医院等上海市早期胃癌临床协作组所属的10个医疗机构门诊接受电子内镜检查患者的胃癌筛查结果进行回顾性分析，

显示 10 个医疗机构共进行内镜检查 241 782 例, 经活检共检出胃癌 4 892 例, 检出率 2.02%, 不同机构中胃癌检出率最高为 3.13%, 最低为 0.65%。4 892 例胃癌中早期胃癌 470 例, 占胃癌总数的 9.61%, 远远低于日韩水平。

门诊机会性筛查属于被动性筛查, 即将日常的医疗服务与目标疾病患者的筛查结合起来, 在患者就医过程中, 对具有高危因素的人群进行筛查。该策略的优点是经济、无须额外的花费、患者顺应性好。且选择性地在高风险人群中进行机会性筛查, 可以节约医疗资源, 发挥较好的社会效益。在许多国家疾病预防中已经显示出了其优越性。

3. 高危人群筛查 高危人群主要指癌前疾病和癌前病变的患者。癌前疾病指与胃癌相关的胃良性疾病, 包括慢性萎缩性胃炎、胃息肉、残胃炎和胃溃疡等。癌前病变指易转变成癌组织的病理组织学变化, 如低级别及高级别上皮内瘤变等。

胃癌的发病率随年龄增长而升高, 40 岁以下人群发病率较低。我国 40 岁以上人群胃癌发病率明显上升, 因此, 建议以 40 岁为胃癌筛查的起始年龄。约半数患者可无报警症状, 45 岁以下患者发生报警症状的比例更低, 因此, 不应因无报警症状而排除筛查对象。约 10% 的胃癌表现为家族聚集性, 胃癌患者亲属胃癌发病率较无胃癌家族史者高 4 倍。

《中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014 年, 长沙)》建议, 符合以下第 1 条和 2~6 中任一条者均应列为胃癌高危人群, 建议作为筛查对象: ①年龄 40 岁以上, 性别不限; ②胃癌高发地区人群; ③幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染者; ④既往患有慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、胃息肉、手术后残胃炎、肥厚性胃炎、恶性贫血等胃癌前疾病; ⑤胃癌患者一级亲属; ⑥存在胃癌其他高危因素(高盐、腌制饮食、吸烟、重度饮酒等)。

二、筛查方法

1. 血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)检测 人体内表达两种 PG 同工酶, PG I 和 PG II, PG I 由胃底腺主细胞及颈黏液细胞分泌, PG II 则由全胃腺及十二指肠布氏腺细胞分泌。大部分 PG 进入胃腔转化为胃蛋白酶, 仅 1% 的 PG 透过胃黏膜毛细血管进入血液循环中, 可反映胃的功能状态。血清 PG 检测用于胃癌初筛具有敏感度高、易于接受、成本低等优势, 适用于大面积人群普查, 对于提高胃癌早期诊断准确率具有重要意义。血清 PG 的下降可提示萎缩性胃炎的进展程度, 但在炎症状态下 PG 水平可升高。为了排除假阴性即分辨萎缩与 Hp 感染共存, 临床上多采用血清 PG I 浓度联合 PG I / PG II 比值对萎缩性胃炎的程度进行评估, 具体见表 2-0-1。

表 2-0-1 血清 PG I 浓度联合 PG I / PG II 比值评估萎缩性胃炎程度

状态	参考值
临界值	50 g/L < PG I ≤ 70 g/L, PG I / PG II ≤ 3.0
中度阳性	30 g/L < PG I ≤ 50 g/L, PG I / PG II ≤ 3.0
强阳性	PG I ≤ 30 g/L, PG I / PG II ≤ 2.0

需要注意的是,PG检测受性别、年龄、肿瘤组织类型、病变部位、浸润深度影响,并且不同国家和地区其检测胃癌的敏感度、特异度亦不同,有待进行大样本研究来设定各地区的参考标准,提高PG检测胃癌的效力。

Hp是公认的胃癌致病菌,是非贲门胃腺癌的独立致病因素,其致癌作用取决于Hp的毒力因子,主要有细胞毒素相关基因A蛋白和空泡毒素基因A蛋白。Hp感染使胃黏膜经历炎症、萎缩、肠上皮化生、异型增生,进而演变为癌。

根据血清Hp抗体检测和PG检测结果可以有效对患者的胃癌患病风险进行ABC分组(ABC法),并决定进一步检查策略:A组[A级, Hp(-)、PG(-)]可不进行内镜检查;B组[B级, Hp(+)、PG(-)]胃癌发生率约为0.21%,如无症状,可每3年行1次内镜检查;C组[C级, Hp(+)、PG(+)]属于胃癌中危人群,胃癌发生率约为0.6%,建议每两年行1次内镜检查;D组[D级, Hp(-)、PG(+)]属于胃癌高危人群,建议每年进行1次内镜检查。

2007年至2009年,日本东京对48 073人进行了ABC方法分组筛查,对不同组别人群进行不同周期的内镜检查,最终3年内有3 921(8%)人接受内镜检查,23人诊断为胃癌(检出率0.05%,高危人群检出率0.59%),其中早期胃癌18例(78%);值得注意的是A组人群的比例每年增加3%左右,而B组人群的比例则每年减少3%左右。

2. 胃泌素 17(Gastrin-17, G-17) 当萎缩局限于胃窦时,PG I及PG I/II比值可正常,因此,需要更多的标志物来增加检查的准确性。另一种可以反映胃窦部黏膜萎缩情况的血清学标志物为血清G-17。血清G-17仅由胃窦G细胞分泌,其分泌水平受胃内pH值影响。餐前和餐后G-17联合检测,可全面反映胃窦部位(萎缩时G-17水平降低)和胃体(萎缩时G-17水平升高)的黏膜萎缩状态。因此,联合检测血清G-17、PG I、PG I/PG II比值及Hp抗体,可增加评估胃黏膜萎缩范围及程度的准确性。

Biohit 生物科技公司(芬兰)开发的胃黏膜血清监测试剂盒GastroPanel(包括PG I、PG II、G-17、及Hp抗体)已在欧洲广泛推行,用于无症状人群胃癌风险筛查。然而,拉脱维亚共和国的一项研究分别比较了欧洲人和中国台湾人血清中餐前、餐后及高蛋白饮食刺激后G-17波动情况并对其评估萎缩程度的准确性进行分析,结果显示亚洲人血清G-17的敏感度、特异度、饮食刺激波动度均低于白种人。血清G-17也同样受性别、年龄、种族、部位、浸润深度影响,有待进行大样本研究来设定各地区的参考标准。我国2015年引进了GastroPanel试剂盒,并陆续在基层医疗单位开展了筛查工作。

2015年1月,中国消化内镜学会举办的“中国早期胃癌筛查方案”国际研讨会结合国内外文献依据,初步制定了我国内镜精查的血清学临界值:PG I $\leq$ 70 μ g/L, PG I/II $\leq$ 7.0, 且G-17 $\leq$ 1 pmol/L或 $\geq$ 15 pmol/L。

3. 上消化道钡餐 气钡双重对比造影是在普通钡餐造影的基础上进一步改进而来。基本原理是口服少量高浓度低黏稠度的硫酸钡后,通过胃管注入适量的空气或口服产泡剂,注入的空气(或产生的气体)使胃腔充盈扩张,胃壁舒展,此时钡剂均匀分布在胃黏膜上。由于钡剂不能透过X线,而空气对X线通过良好,在荧光屏或X线上就可形成气钡双重对比图像。目前各医院应用的基本方法大致相同:检查前准备少量温开水,