

# 早期胃癌诊断研究现状与进展

邓长生

邓长生, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071  
通讯作者: 邓长生, 教授, 430071, 湖北省武汉市东湖路169号,  
武汉大学中南医院消化内科. dengcs06@yahoo.com.cn  
电话: 027-67813079  
收稿日期: 2011-08-02 修回日期: 2011-08-28  
接受日期: 2011-11-10 在线出版日期: 2011-11-18

## Advances in research and diagnosis of early gastric cancer

Chang-Sheng Deng

Chang-Sheng Deng, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China  
Correspondence to: Chang-Sheng Deng, Professor, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuhan 430071, Hubei Province, China. dengcs06@yahoo.com.cn  
Received: 2011-08-02 Revised: 2011-08-28  
Accepted: 2011-11-10 Published online: 2011-11-18

## Abstract

The overall prognosis of gastric cancer is generally poor due to late presentation and diagnosis. When detected early, the prognosis of gastric cancer is excellent, and curative endoscopic resection may be possible, without the need for surgery. Careful endoscopic examination is important so as to avoid missed lesions. Besides the endoscopic screening for gastric cancer, other screening methods are also used in different countries and areas. This also provides us different avenues for the diagnosis of early gastric cancer.

**Key Words:** Early gastric cancer; Diagnosis; Endoscopy; Biomarker

Deng CS. Advances in research and diagnosis of early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(32): 3309-3312

## 摘要

胃癌总体预后较差, 多与其病情已属晚期有关。如能早期诊断, 胃癌的预后是可以改善的。早期胃癌是指病灶局限且深度不超过黏膜下层, 不论有无淋巴结转移。广泛开展的内镜下

切除术, 甚至可以在早期取代外科手术。为了避免遗漏早期病变, 仔细的内镜检查是必要的。然而, 除了内镜之外, 胃蛋白酶原等作为胃癌的生物标志物的研究在不同国家和地区相继开展, 为我们早期胃癌的诊断另辟新径。

**关键词:** 早期胃癌; 诊断; 内镜; 生物学指针

邓长生. 早期胃癌诊断研究现状与进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(32): 3309-3312  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3309.asp>

## 0 引言

胃癌为全球第4大恶性肿瘤, 并在癌症死亡病因中名列第2<sup>[1]</sup>。中国男性的胃癌年龄标准率为21.4/10万, 女性约为其一半。在马来西亚及印度, 男女胃癌分别为6.6/10万、3.8/10万和7.8/10万、6.1/10万<sup>[2]</sup>。胃癌高危人群的定位为年龄标准率大于20/10万, 中国男性为胃癌发病的高危人群<sup>[1]</sup>。胃癌的总体生存率较低与其滞后的临床表现及诊断有关。欧洲人群胃癌的5年生存率约27%, 而在非洲撒哈拉地区为6%。在日本, 可提高到52%, 这与该国的早期胃癌诊断及广泛筛查等密切相关<sup>[1]</sup>。改善胃癌的预后, 我们通常的一个基本措施即幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的根除治疗, 而*H. pylori*被证实与60%-85%非贲门胃癌的发生有关<sup>[3]</sup>。亚太地区胃癌防治指南已经将*H. pylori*的筛查和根除列为胃癌高危地区防治的基本措施<sup>[4]</sup>。然而, 同样重要却往往被忽视的是胃癌的早期发现。事实上, 早期胃癌可通过内镜下黏膜切除(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)进行干预。这些内镜技术在日本较为成熟, 并被该国作为某些情况下代替外科手术的胃癌干预措施, 而且作为符合治疗标准患者的原则性治疗措施<sup>[5]</sup>。

## 1 早期胃癌的内镜诊断

高质量的内镜检查与活检是胃癌诊断的关键。钡餐检查是可供选择的另一手段, 但其敏感性

## ■背景资料

改善胃癌预后, 我们通常的一个基本措施, 即幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的根除治疗, 而*H. pylori*被证实与60%-85%非贲门胃癌的发生有关。亚太地区胃癌防治指南已经将*H. pylori*的筛查和根除列为胃癌高危地区防治的基本措施。然而, 同样重要却往往被忽视的是胃癌的早期发现。事实上, 早期胃癌可通过内镜下黏膜切除和内镜下黏膜剥离术进行干预。

## ■同行评议者

樊晓明, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

## ■研发前沿

一项关于双重对比钡餐及内镜的双盲随机交叉对照研究显示,其对于胃癌诊断的敏感性 & 特异性分别为92% vs 54%及100% vs 91%,钡餐检查对某些微小的黏膜损伤区域常被遗漏<sup>[6]</sup>。即使在大规模使用钡餐作为胃癌筛查的日本,其大多数早期胃癌病例仍是通过内镜检查得以发现的<sup>[7]</sup>。

在日本,应用内镜技术以期发现早期胃癌是每位内镜医生的必备训练,其内镜技术在全球处于领先地位。西方内镜技术,包括日本以外的亚洲某些地区,强调内镜下对于大体损伤部位的排查,而并不大注重对颜色、血管分布、质地等微小变化的观察,而这些往往是早期胃癌的特征性病变。日本的内镜中心通过规范的基本操作,就能在内镜检查过程中有所发现。如在内镜的每个环节使用酒精清洁内镜镜头,以清除其上的残余物,从而提高画面的质量。又如给予每个患者使用某些混合试剂消除胃内泡沫等,亦可提高内镜的可视度。在进镜及退镜过程中,系统的内镜检查应注意适量的空气注入及足量的图片采集,同时还应系统的记录异常的解剖部位。大约有10%的早期胃癌存在非典型内镜下特征,可被误诊为胃炎或溃疡等。内镜医生具有娴熟的操作技巧,建立系统完善的活检及内镜图片体系是非常重要的。恰当的运用如美蓝等对比染色剂可以提高对于微小损伤的检出率<sup>[8]</sup>。新的内镜成像技术如窄带成像内镜、固有荧光成像内镜、结晶紫染色内镜、放大色素内镜、超声内镜、共聚焦激光显微内镜等<sup>[9,10]</sup>,均可能获得较高的早期胃癌检出率并正逐步应用于临床。

尽管内镜技术在全球范围内广泛使用,除了日本与韩国,其在早期胃癌诊断的普及率仍不高。一项研究显示其普及率仅有1%<sup>[11]</sup>,尽管另有报道可达15%<sup>[12]</sup>-27%<sup>[13]</sup>。来自新加坡的报道指出75%的胃癌被检出时TNM已处于Ⅲ期甚至Ⅳ期<sup>[14]</sup>。年龄40岁以上居民广泛使用内镜进行筛查的日本,其在早期胃癌的普及率至少为53%<sup>[13]</sup>,甚至可高达77%<sup>[15]</sup>-89%<sup>[16]</sup>。需要指出的是,由于多数早期胃癌的临床症状不突出<sup>[7,15]</sup>,通过监测及筛查发现亦为偶然事件。目前除了日本及韩国,其他国家均将内镜作为大面积筛查手段使用。新加坡的研究显示,对于构成高危人群的中国50-70岁男性进行胃镜筛查,应该具有较好的成本-效益比<sup>[17]</sup>。从一个独立的层面来说,内镜的使用应关注胃癌的危险因素,比如肠型化生、异性增生、胃溃疡、恶性贫血和胃癌

瘤息肉等<sup>[18]</sup>。胃癌诊断的延迟除了与胃癌症状出现较晚有关外,与内镜检查遗漏某些部位有关。业已证实的胃癌可早期诊断时间为2-3年<sup>[19]</sup>,一个进展型胃癌可在3年内通过普通内镜被确诊,其必然存在一个可被发现更早期的曾被遗漏的病变。已有报道指出胃镜检查的遗漏率为4.6%<sup>[20]</sup>-19%<sup>[21]</sup>。前面曾提到的某些措施或许可降低内镜检查的遗漏率。

一旦发现病变,我们应尽量将其描述准确。日本内镜学会将早期胃癌分为3型,并依据其深度不同又分为不同亚型。准确地掌握分型,对于内镜下早期胃癌描述及决定内镜或外科手术治疗措施选择的重要性毋庸置疑<sup>[23]</sup>。

## 2 早期胃癌诊断的其他手段

除了内镜检查,日本、韩国及中国台湾开展某些肿瘤标志物的广泛监测。胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是其中一个重要的指标。对于胃蛋白酶原的研究各国差异很大,早在1990年前,日本就有关于将血清学PG I 和PG II 及其比值作为胃癌的重要筛查指标,而韩国直至2008年才有关于PG的第一例研究报道。在发展成为胃癌之前,胃黏膜存在一系列的癌前状态,如胃萎缩、胃息肉、胃溃疡、残胃炎、肠化和异型增生等<sup>[24]</sup>。*H. pylori*定植于胃黏膜并引发一系列的炎症反应,成为萎缩性胃炎的重要因素<sup>[24]</sup>。与*H. pylori*相关的萎缩性胃炎通常始于胃窦并逐渐延伸至胃贲门部<sup>[25]</sup>,造成胃分泌功能下降的同时,导致胃基底腺黏膜体积的变小。萎缩性胃炎的病理学诊断依赖于内镜下活检,因为萎缩性胃炎尤其是其早期通常是一个多病灶发展的过程<sup>[26]</sup>。血清PG被发现是评价胃黏膜状态,包括黏膜萎缩的重要指标<sup>[27,28]</sup>。低PG I 及PG I / II 水平与严重的胃萎缩有关,并通常发生在胃癌患者<sup>[24,28-33]</sup>。日本除了内镜以外,PG I、PG II 水平检测是作为胃癌筛查的一个无创性手段而被采用<sup>[30]</sup>。与日本的研究报道不同,近年韩国的研究显示,PG II 对于发现胃癌的敏感性 & 特异性均较低<sup>[34]</sup>。这些研究结果提示PG试验的诊断价值,可能在不同的地区 & 种族需区别对待,且具有局限性。

早期胃癌的淋巴结转移率约为8%-20%<sup>[35-37]</sup>。如果没有淋巴结转移,外科手术治疗可能避免。有研究显示淋巴结转移是早期胃癌患者评价生存率的重要因素<sup>[38,39]</sup>并通常作为决定是否选择外科或内镜手术的分水岭指标。由于淋巴结大小并不是作为判断是否有转移的可靠参数,内

镜超声影像检查或X线检查并不能证实是否有淋巴结转移<sup>[35,36]</sup>。不少有关早期胃癌的回顾性研究建立了内镜治疗<sup>[40]</sup>的衡量指标及判断淋巴结转移的内镜下肿瘤组织学特征。黏膜层胃癌淋巴结转移率为2.6%-4.8%，而黏膜下层转移率为16.5%-23.6%。一项研究指出，癌肿侵犯黏膜下层，且大小 $\geq 2$  cm并有淋巴浸润表现，可作为早期胃癌淋巴结转移的评价指标。而经过仔细筛查没有淋巴结转移表现的早期胃癌患者，可将内镜治疗作为治疗选择之一。

此外，2011年国人一项研究发现，早期胃癌与再生基因4(REG4)的浓度有相关性，REG4可作为判断早期胃癌及其预后的一个遴选指标。研究指出，胃癌患者REG4表达上调及高表达与弥漫性、低分化、淋巴结转移、远处转移及TNM III期或IV期胃癌有关。在TNM I、II期，REG4血清阳性率显著高于CA199。REG4不仅可作为胃癌预后判断的指标，与CA199相比，可能更适合作为早期胃癌诊断的血清标志物而令人关注<sup>[41]</sup>。2011年意大利学者研究还发现，上皮细胞钙粘蛋白可作为早期胃癌的遗传学筛查指标<sup>[42]</sup>。

### 3 结论

早期胃癌的发现仍是专科医生面临的挑战，其对改善胃癌的预后无疑非常关键。内镜下切除术，尤其是内镜下黏膜剥离术，已被越来越多的国家作为标准的早期胃癌的干预措施。与外科手术相比，其有较低的术后复发率且对器官保护性更强，长期预后可与外科手术相当。而内镜之外的其他无创性筛查手段，应注意由于其敏感性、特异性的差异，在不同的地区及种族其应用性的差别。血清学筛查指标是近年研究热点，在应用时有一定的局限性，若配合内镜检查使用，对早期胃癌的诊断可能相得益彰。

### 4 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- 2 Seow A, Koh WP, Chia KS, Shi LM, Lee HP, Shanmugaratnam K. Trends in Cancer Incidence in Singapore, 1968-2002 [Registry Report No.6] 2004
- 3 Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-353
- 4 Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone RK, Solano J. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 351-365
- 5 Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 1-11
- 6 Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE, Eliasoph J, Colletti PM, Halls JM, Weiner JM. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101: 538-545
- 7 Suzuki H, Gotoda T, Sasako M, Saito D. Detection of early gastric cancer: misunderstanding the role of mass screening. *Gastric Cancer* 2006; 9: 315-319
- 8 Dinis-Ribeiro M. Chromoendoscopy for early diagnosis of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 831-838
- 9 Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy* 2004; 36: 1080-1084
- 10 Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, Yamada T, Ogiyama H, Imanaka K, Sugimoto N, Higashino K, Ishihara R, Narahara H, Ishiguro S. A novel videoendoscopy system by using autofluorescence and reflectance imaging for diagnosis of esophagogastric cancers. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 521-528
- 11 Eckert MW, McKnight CA, Lee JA, Araya J, Correa P, Cohn I, Levine EA. Early gastric cancer and Helicobacter pylori: 34 years of experience at Charity Hospital in New Orleans. *Am Surg* 1998; 64: 545-550; discussion 550-551
- 12 Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IG, Dixon MF, Lansdown MR, McMahon MJ, Axon AT. Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ* 1993; 307: 591-596
- 13 Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Motohashi H, Karpeh MS, Brennan MF. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000; 89: 2237-2246
- 14 Koong HN, Chan HS, Nambiar R, Soo KC, Ho J, Ng HS, Ng EH. Gastric cancers in Singapore: poor prognosis arising from late presentation. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 813-815
- 15 Kubota H, Kotoh T, Masunaga R, Dhar DK, Shibakita M, Tachibana M, Kohno H, Nagasue N. Impact of screening survey of gastric cancer on clinicopathological features and survival: retrospective study at a single institution. *Surgery* 2000; 128: 41-47
- 16 Matsumoto S, Yamasaki K, Tsuji K, Shirahama S. Results of mass endoscopic examination for gastric cancer in Kamigoto Hospital, Nagasaki Prefecture. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4316-4320
- 17 Dan YY, So JB, Yeoh KG. Endoscopic screening for gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 709-716
- 18 Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA, Qureshi WA, Rajan E, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Baron TH, Faigel DO. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 570-580
- 19 Fujita S. Biology of early gastric carcinoma. *Pathol Res Pract* 1978; 163: 297-309
- 20 Voutilainen ME, Juhola MT. Evaluation of the diagnostic accuracy of gastroscopy to detect gastric tumours: clinicopathological features and prognosis of patients with gastric cancer missed

### ■应用要点

一项研究指出，癌肿侵犯黏膜下层，且大小 $\geq 2$  cm并有淋巴浸润表现，可作为早期胃癌淋巴结转移的评价指标。而经过仔细筛查没有淋巴结转移表现的早期胃癌患者，可将内镜治疗作为治疗选择之一。

# 同行评价

本文科学性较好,较全面综述了家族性胃癌的研究进展,对临床有指导意义。

- on endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1345-1349
- 21 Hosokawa O, Tsuda S, Kidani E, Watanabe K, Tanigawa Y, Shirasaki S, Hayashi H, Hinoshita T. Diagnosis of gastric cancer up to three years after negative upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 1998; 30: 669-674
- 22 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma -2nd English Edition-. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24
- 23 Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37: 570-578
- 24 Parsonnet J, Samloff IM, Nelson LM, Orentreich N, Vogelstein JH, Friedman GD. Helicobacter pylori, pepsinogen, and risk for gastric adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 461-466
- 25 Kimura K. Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 1972; 63: 584-592
- 26 Kuipers EJ. Review article: Relationship between Helicobacter pylori, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12 Suppl 1: 25-36
- 27 Miki K, Ichinose M, Kawamura N, Matsushima M, Ahmad HB, Kimura M, Sano J, Tashiro T, Kakei N, Oka H. The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 111-114
- 28 Samloff IM, Varis K, Ihama K, Siurala M, Rotter JI. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982; 83: 204-209
- 29 Aromaa A, Kosunen TU, Knekt P, Maatela J, Teppo L, Heinonen OP, Härkönen M, Hakama MK. Circulating anti-Helicobacter pylori immunoglobulin A antibodies and low serum pepsinogen I level are associated with increased risk of gastric cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 142-149
- 30 Watanabe Y, Kurata JH, Mizuno S, Mukai M, Inokuchi H, Miki K, Ozasa K, Kawai K. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. A nested case-control study in a rural area of Japan. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1383-1387
- 31 Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999; 44: 693-697
- 32 Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, Yoshikawa A, Yanaoka K, Arii K, Tamai H, Shimizu Y, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109: 138-143
- 33 Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, Doi H, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54: 764-768
- 34 Nomura AM, Kolonel LN, Miki K, Stemmermann GN, Wilkens LR, Goodman MT, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori, pepsinogen, and gastric adenocarcinoma in Hawaii. *J Infect Dis* 2005; 191: 2075-2081
- 35 Kikuchi S, Katada N, Sakuramoto S, Kobayashi N, Shimao H, Watanabe M, Hiki Y. Survival after surgical treatment of early gastric cancer: surgical techniques and long-term survival. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 69-74
- 36 Borie F, Plaisant N, Millat B, Hay JM, Fagniez PL. Appropriate gastric resection with lymph node dissection for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 512-517
- 37 Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, Shimada H. Surgical outcomes for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 15-19
- 38 Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3: 219-225
- 39 Gunji Y, Suzuki T, Hori S, Hayashi H, Matsubara H, Shimada H, Ochiai T. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in early gastric cancer. *Dig Surg* 2003; 20: 148-153
- 40 Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg* 1992; 79: 241-244
- 41 Tao HQ, He XJ, Ma YY, Wang HJ, Xia YJ, Ye ZY, Zhao ZS. Evaluation of REG4 for early diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Hum Pathol* 2011; 42: 1401-1409
- 42 Corso G, Pedrazzani C, Pinheiro H, Fernandes E, Marrelli D, Rinnovati A, Pascale V, Seruca R, Oliveira C, Roviello F. E-cadherin genetic screening and clinico-pathologic characteristics of early onset gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47: 631-639

编辑 李军亮 电编 闫晋利