

不同胃癌筛查方案在早期胃癌诊断中的应用价值

张朋悦¹, 朱振¹, 许婷婷¹, 冯慧¹, 李杨¹, 蔡轶¹, 何佳慧², 王亚雷¹

摘要 目的 比较《中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(2017年,上海)》中提出的流行病学调查、新型胃癌筛查评分系统和《京都胃炎分类》提出的胃癌风险内镜评分三种筛查方案的检验效能,验证不同方案对早期胃癌患者风险评估的准确性。方法 纳入行早期胃癌内镜黏膜下剥离术并经病理证实的患者为胃癌组,连续纳入同期非胃癌患者为对照组,入组患者行问卷调查及血清学检测,胃镜检查过程中按照京都胃炎分类记录内镜下表现。评估不同筛查方案各危险分层胃癌患者比例,绘制不同方案单独诊断及联合诊断胃癌的受试者工作曲线(ROC),使用ROC曲线下面积评估不同方案检验效能。结果 共纳入研究对象204例,其中胃癌患者84例,非胃癌120例,三种筛查方案中,京都胃癌风险内镜评分诊断价值最高(AUC=0.79),其灵敏度和特异度分别为72.6%和79.1%,不同方案联合诊断未明显提高早期胃癌检验效能;在新型胃癌评分系统划定的中高危险人群中,京都胃癌风险内镜评分更有鉴别价值。结论 京都胃癌风险内镜评分在早期胃癌诊断中有较高临床价值,可与新型胃癌筛查评分系统联合用于早期胃癌风险评估。

关键词 早期胃癌;京都胃炎分类;新型胃癌筛查评分系统中图分类号 R 735.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)03-0510-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.03.028

胃癌是常见的消化道肿瘤,发病率和病死率均位列全球前五^[1]。其预后与肿瘤分期紧密相关,早期胃癌预后较好。中国早期胃癌检出率远低于日本和韩国^[2],发现时多处于进展期,因而早诊早治对降低病死率具有重要意义^[3]。

胃癌的筛查方法包括流行病学调查、血液学、影像学及内镜等。根据2017年制定的《中国早期胃癌筛查流程专家共识意见》^[4],使用年龄、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)、家族史等因素划定目标人

群。基于胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素-17(gastrin-17, G-17)等制定了新型胃癌筛查评分,用于我国高危人群风险分层。此外,外周血中性粒细胞/淋巴细胞比、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen 125, CA125)等因简便易行也被用于初筛^[5]。日本《京都胃炎分类》也提出了胃癌风险内镜评分^[6]进行危险分层,其临床价值已得到证实^[7]。目前尚缺乏不同筛查方案比较和整合,该研究通过评估不同方案的检验效能,探讨其在早期胃癌诊断中的临床价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 本研究为单中心研究,纳入2021年10月—2022年5月于安徽医科大学第一附属医院消化内科因早期胃癌拟行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)患者为胃癌组,连续纳入同期在院非胃癌患者(包括因腹痛、腹胀等上腹部不适拟行内镜检查)为对照组。排除标准:①患者2周内明确质子泵抑制剂等抑酸剂用药史;②严重的脏器功能不全或出血倾向,不适合行内镜下活组织检查;③既往行胃部外科手术、ESD术、内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)等;④临床资料不全者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》中涉及人类受试者医学伦理原则,获得医院伦理委员会审批(Quick-PJ-2022-11-22),且经过患者或家属书面知情同意。

1.2 检测及评估方案

1.2.1 流行病学调查 流行病学调查采用当面询问、实时记录方式进行,使用安徽医科大学统一编制的结构化调查问卷,调查员为课题组统一培训合格成员。调查内容主要为:①基本信息,包括性别、年龄、婚姻、住址、文化程度、联系方式等;②健康状况,包括基础疾病(高血压、糖尿病、脑梗塞等)、既往病史(慢性萎缩性胃炎、胃息肉、胃溃疡等)、家族史(食管、胃恶性肿瘤史等)、近期用药情况;③生活习惯,包括吸烟史、饮酒史、高盐饮食(>10 g/d)等。参照共识意见,划定胃癌筛查目标人群,即≥40岁,且满足以下任何一项:胃癌高发区、Hp感染史、

2023-02-17 接收

基金项目:国家重点研发计划项目(编号:2016YFC1302802)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹ 消化内科、² 病理科,合肥 230022

作者简介:张朋悦,男,硕士研究生;

王亚雷,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: alei416@163.com

一级亲属胃恶性肿瘤史、既往癌前疾病(包括慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、胃息肉等)、其他风险因素(高盐饮食、吸烟、酗酒等),依据调查结果,将纳入研究对象划分为目标人群及非目标人群。

1.2.2 新型胃癌筛查评分系统 晨空腹抽取患者静脉血 5 ml 左右,离心后分离血清标本,使用必欧瀚生物技术公司提供的试剂盒,以酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 PG I、PG II 和 G-17 水平,胶体金法测定血清 Hp 尿素酶抗体,所有检测均按照试剂盒说明书进行。按照共识意见推荐的新型胃癌评分,对纳入对象的年龄、性别、Hp 抗体、G-17 及血清 PG I / II 分别赋分(表 1),并计算出所有纳入患者新型胃癌风险评估的总分,按照总得分进行风险分层:0 ~ 11 分为低危组,12 ~ 23 分为中高危组。

表 1 新型胃癌评分系统

变量	分值
年龄(岁)	
40 ~ 49	0
50 ~ 59	5
60 ~ 69	6
> 69	10
性别	
女性	0
男性	4
Hp 抗体	
无	0
有	1
PG I / II	
≥ 3.89	0
< 3.89	3
G-17(pmol/L)	
< 1.5	0
1.5 ~ 5.7	3
> 5.7	5

1.2.3 内镜检查及京都胃癌风险评分 本研究所有胃镜检查均由从事内镜诊疗工作 5 年以上,单独操作超 1 000 例的高年资内镜医师完成,均使用奥林巴斯 290 内镜系统。依据《京都胃炎分类》中胃癌风险评估(表 2),实时观察、客观记录白光胃镜下背景黏膜表现:萎缩、肠上皮化生、皱襞肿大、鸡皮样改变、弥漫发红、黏液湖浑浊、地图样发红、黄斑瘤、集合静脉规则排列(regular arrangement of collecting venules, RAC)情况等。按照其程度或范围进行评分,并记录总分,研究中将总分 < 4 分划定为低分组,≥ 4 分为高分组^[7]。

1.2.4 病理学检查 患者在接受胃镜检查时,对可

表 2 京都胃炎胃癌风险评估

变量	分值
萎缩	
C0 - C1	0
C2 - C3	1
O1 - O3	2
肠化	
无	0
胃窦	1
胃窦、胃体	2
弥漫发红	
无(RAC 清晰)	0
轻度(部分 RAC)	1
重度(RAC 消失)	2
皱襞肿大	
无	0
有	1
鸡皮样改变	
无	0
有	1

疑病变部位进行活组织检查,组织在 10% 甲醛溶液中固定,石蜡包埋,苏木精 - 伊红(HE)染色后由 2 位病理医师进行独立阅片诊断,若诊断不一致,由第 3 位病理医师得出最终病理诊断。行 ESD 术患者,将术后病理诊断作为诊断标准。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 26.0 及 MedCalc 20.0 处理数据,定量资料符合正态分布使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布采用中位数及四分位数间距表示,组间比较采用秩和检验,计数资料以 *n*(%) 表示,组间比较使用 χ^2 检验,使用 Kappa 一致性检验(Kappa < 0.4 为一致性差;0.4 ~ 0.7 为一致性中等, > 0.7 为一致性好)及受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)评估不同筛查方案的检验效能,曲线下面积(area under curve, AUC) 大于 0.75 诊断价值较高。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 研究共纳入 204 例受试者(表 3),其中胃癌组 84 例(均为早期胃癌,含高级别上皮内瘤变 6 例及重度异型增生 5 例),非胃癌组 120 例;男性共 134 例,女性 70 例,年龄(62.95 ± 9.58)岁。所有研究对象均完成问卷调查、新型胃癌评分及京都胃炎胃癌风险评估,胃癌组年龄高于非胃癌组(*P* = 0.001),PG I / II 低于非胃癌组(*P* < 0.05),两组性别、吸烟史、饮酒史、高盐饮食、家族史、Hp 抗体及肿瘤标志物(CEA、CA125、CA199)等差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表3 纳入患者临床资料分析 [M(P₂₅ P₇₅)]

项目	胃癌(n = 84)	非胃癌(n = 120)	统计量	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$ 岁)	65.40 ± 9.42	61.16 ± 9.37	-3.27	0.001
性别(n)			0.06	0.805
男	56	78		
女	28	42		
吸烟史(n)			0.45	0.504
无	57	76		
有	27	44		
饮酒史(n)			0.48	0.487
无	51	67		
有	33	53		
高盐饮食(n)			3.58	0.058
无	37	69		
有	47	51		
癌前疾病(n)			0.36	0.549
无	68	101		
有	16	19		
家族史(n)			2.58	0.108
无	59	96		
有	25	24		
Hp 抗体(n)			0.003	0.954
无	62	89		
有	22	31		
G-17(pmol/L)	4.31	3.73	-1.02	0.309
	(2.02 ~ 11.79)	(2.00 ~ 9.69)		
PG I / II	12.92 ± 5.31	14.59 ± 5.58	1.99	0.048
CEA(ng/ml)	1.60	1.74	-1.16	0.245
	(1.06 ~ 2.37)	(1.11 ~ 2.78)		
CA199(U/ml)	7.34	6.86	-0.30	0.767
	(4.69 ~ 12.94)	(4.49 ~ 13.33)		
CA125(U/ml)	9.04	9.27	-0.40	0.690
	(6.16 ~ 12.41)	(6.76 ~ 11.68)		

2.2 京都胃炎胃癌风险评估与新型胃癌评分间关系 将研究对象依据新型胃癌评分划分为低危组和中高危组,中高危组京都胃炎胃癌风险评估高于低危组,差异有统计学意义($Z = -2.61, P = 0.009$),两评分危险分层具有一致性,但一致性较差($Kappa = 0.12, P = 0.048$)。新型胃癌评分划定的低危组中,胃癌组与非胃癌组京都胃炎胃癌风险评估差异有统计学意义($P < 0.05$),而在中高危组中,这种差异更为明显($P < 0.001$) (图1)。

2.3 不同筛查方案的危险分层 按照不同方法对纳入的204例研究对象进行胃癌风险分层(表4),流行病学调查共识别152例目标人群,其胃癌占比高于非目标人群,但差异无统计学意义($44.74\% vs 30.77\%, P = 0.077$)。依据新型胃癌评分系统,中高危风险患者中胃癌有65例,低危组中胃癌19例,中高危组胃癌患者比例高于低危组($P < 0.01$)。按照京都胃炎胃癌风险评估对患者胃镜下表现进行记

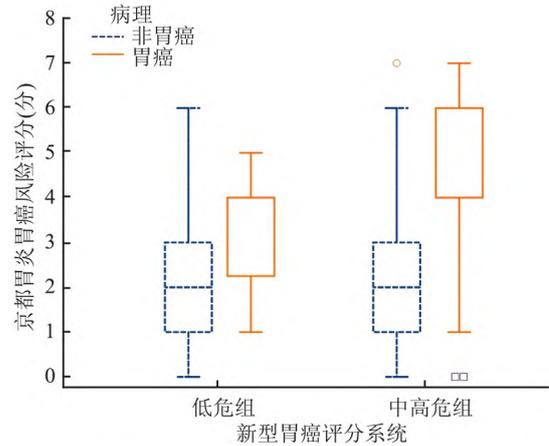


图1 新型胃癌评分不同危险分层的京都胃炎胃癌风险评估

表4 不同筛查方案危险分层及胃癌百分比 [n(%)]

项目	胃癌(n = 84)	非胃癌(n = 120)	比例(%)
流行病学调查			
目标人群	68	84	44.74
非目标人群	16	36	30.77
新型胃癌评分			
中高危(12 ~ 23 分)	65	72	47.45
低危(0 ~ 11 分)	19	48	28.36
京都胃炎胃癌风险评估			
高分(4 ~ 8 分)	61	26	70.11
低分(0 ~ 3 分)	23	94	19.66

录,高分组中胃癌占比明显高于低分组,差异有统计学意义($70.11\% vs 19.66\%, P < 0.01$)。

2.4 ROC 曲线评估不同筛查方案对胃癌诊断价值

分别以不同筛查方案为检验变量,将是否为胃癌作为状态变量,绘制 ROC 曲线,结果显示流行病学调查、新型胃癌评分、京都胃炎胃癌风险评估诊断胃癌的 AUC 分别为 0.56、0.62、0.79(表5)。京都胃炎胃癌风险评估检验效能高于流行病学调查($Z = 5.34, P < 0.01$)和新型胃癌评分($Z = 3.64, P < 0.01$)。三种筛查方案联合诊断的比较分析显示,京都胃炎胃癌风险评估联合新型胃癌评分与以上三种方案联合诊断 AUC 均为 0.80,略高于单独使用

表5 不同筛查方案诊断效能

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数	AUC(95% CI)
流行病学筛查	80.9	30.0	0.11	0.56(0.48 ~ 0.62)
新型胃癌评分	69.1	53.3	0.22	0.62(0.55 ~ 0.68)
京都胃炎胃癌风险评估	72.6	79.1	0.52	0.79(0.73 ~ 0.84)
流行病学调查 + 新型胃癌评分	57.1	60.0	0.17	0.61(0.54 ~ 0.68)
新型胃癌评分 + 京都胃炎胃癌风险评估	73.8	80.8	0.55	0.80(0.74 ~ 0.85)
三者联合	72.6	80.8	0.54	0.80(0.74 ~ 0.85)

京都胃癌风险评估,但差异无统计学意义($Z = 1.06, P = 0.28$)。见图2、3。

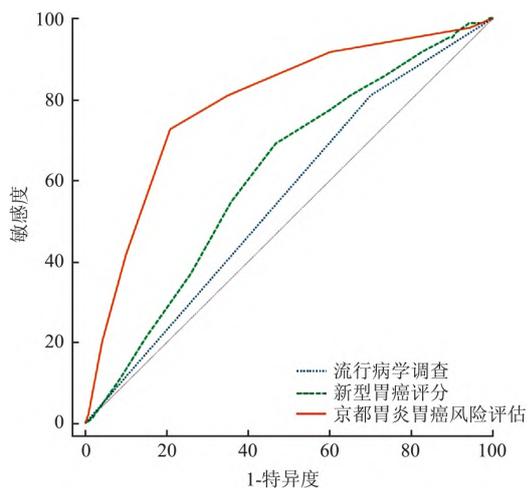


图2 不同筛查方案单独诊断胃癌效能

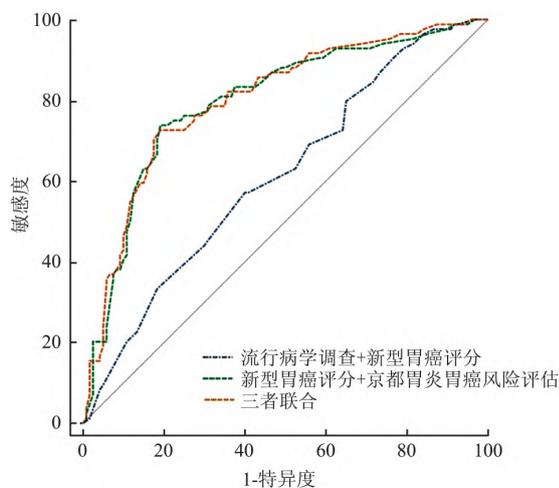


图3 不同筛查方案联合诊断胃癌效能

3 讨论

淋巴结转移风险极低的早期胃癌可通过以ESD术为代表的内镜下手术达到治愈性切除,临床预后较好^[8]。然而近一半的上消化道肿瘤早期缺乏明显症状,包括内镜、血清学检测在内的筛查方案可能是发现早期胃癌的关键。流行病学调查、新型胃癌评分系统、京都胃炎胃癌风险评估是目前较为认可的胃癌筛查方案,但由于缺乏有效评估整合,临床应用有待推广。本研究依次使用不同筛查方案进行危险分层,京都胃炎胃癌风险评估在早期胃癌中的诊断准确性优于流行病学调查及新型胃癌评分,联合使用京都胃炎胃癌风险评估和新型胃癌评分诊断价值最高($AUC = 0.80$)。对新型胃癌评分中中高危人群行京都胃炎胃癌风险评估更有助于提高早期胃癌

检出率。

胃癌发生与遗传基因、Hp感染、生活习惯等因素联系紧密。既往研究^[9]表明,吸烟、饮酒等不良习惯为胃癌发生的危险因素,由于本研究纳入对照组中有食管癌等其他消化系统恶性肿瘤,这些不良生活习惯也被认为是食管鳞癌发生的独立危险因素^[10]。因不同消化道肿瘤之间存在危险因素交叉,给流行病学调查的诊断特异度造成影响,这也进一步表明流行病学调查在胃癌危险分层中存在一定不足。

血清学检测具有简便、无创等特点,适合大规模人群筛查,一项多中心研究^[11]表明低PG I和PG I/II比值与胃癌检出有关,而G-17水平过低($< 0.5 \text{ pmol/L}$)或高($> 4.7 \text{ pmol/L}$)均与胃癌检出风险相关,以PG I、PG II、PG I/II、G-17、Hp抗体等构建的预测模型胃癌诊断价值较高($AUC = 0.80$, $95\% CI = 0.789 \sim 0.816$)。中国指南将以上胃功能指标量化赋分,结合性别、年龄等因素提出了新型胃癌评分,但本研究中其检验效能低于国内多中心研究^[12]($AUC: 0.62 \text{ vs } 0.76$),这可能与纳入人群特征有关。本研究纳入的部分患者入院前可能使用质子泵抑制剂等抑酸药物,流行病学调查时存在回忆偏倚,胃酸抑制状态下G-17、PG分泌受到影响,进而影响筛查试验准确性^[13]。

京都胃炎分类旨在通过内镜下表现判断Hp感染状态(现症感染、既往感染、未感染),进而评估胃癌发生风险。本研究结果显示,高分组(≥ 4 分)中早期胃癌占比显著高于低分组(< 4 分),差异有统计学意义。使用京都胃炎胃癌风险评估诊断早期胃癌检验效能($AUC = 0.79$)与日本多中心研究^[14]结果基本相似($AUC = 0.71$)。Fujimoto et al^[15]对早期胃癌患者2~3年前内镜下表现行京都胃炎胃癌风险评估,显示评分对胃癌发生有预测价值,根除Hp后萎缩严重患者发生胃癌的风险仍较高。将研究对象按照新型胃癌评分结果进行危险分层,不同分层内胃癌组京都胃炎胃癌风险评估均高于非胃癌组,尤其对于中高危组患者,基于内镜评分对胃癌的鉴别更有意义,其有望成为新型胃癌评分的重要补充,但由于该评分依靠内镜检查,人群对内镜接受度及成本效益比尚需进一步评估。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide

- for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–49.
- [2] Arnold M, Abnet C C, Neale R E, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 335–49.
- [3] Fan X, Qin X, Zhang Y, et al. Screening for gastric cancer in China: Advances, challenges and visions [J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(2): 168–80.
- [4] 杜奕奇, 蔡全才, 廖专, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案 2017年, 上海) [J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(2): 87–92.
- [5] 潘志鹏, 张黎, 王安琪, 等. 全血 MLR、NLR 及血清癌胚抗原在胃癌诊断中的价值 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(11): 1807–10.
- [6] Kamada T, Haruma K, Inoue K, et al. *Helicobacter pylori* infection and endoscopic gastritis—Kyoto classification of gastritis [J]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 2015, 112(6): 982–93.
- [7] Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H, et al. Efficacy of the Kyoto classification of gastritis in identifying patients at high risk for gastric cancer [J]. *Internal medicine (Tokyo, 1992)*, 2017, 56(6): 579–86.
- [8] Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Japanese gastric cancer association [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 1–19.
- [9] Guo Y, Li Z X, Zhang J Y, et al. Association between lifestyle factors, vitamin and garlic supplementation, and gastric cancer outcomes: A secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(6): e206628.
- [10] Prabhu A, Obi K O, Rubenstein J H. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(6): 822–7.
- [11] 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): 704–15.
- [12] Cai Q, Zhu C, Yuan Y, et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study [J]. *Gut*, 2019, 68(9): 1576–87.
- [13] Lundell L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(6): 649–63.
- [14] Kawamura M, Uedo N, Koike T, et al. Kyoto classification risk scoring system and endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia for gastric cancer: Multicenter observation study in Japan [J]. *Dig Endosc*, 2022, 34(3): 508–16.
- [15] Fujimoto Y, Katayama Y, Gytoku Y, et al. Predictive value of risk score using Kyoto classification of gastritis a few years prior to diagnosis of early gastric cancer [J]. *JGH Open*, 2021, 5(2): 280–5.

The value of different risk stratifications in the diagnosis of early gastric cancer

Zhang Pengyue¹, Zhu Zhen¹, Xu Tingting¹, Feng Hui¹, Li Yang¹, Cai Yi¹, He Jiahui², Wang Yalei¹

(¹Dept of Gastroenterology, ²Dept of Pathology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Hefei 230022)

Abstract Objective To compare the diagnostic efficacy of three screening methods, including the epidemiological survey and the new gastric cancer scoring system proposed in the Expert Consensus Opinion on Early Gastric Cancer Screening Process in China (Shanghai, 2017), and the Kyoto classification score for screening gastric in early gastric cancer diagnosis. **Methods** Patients who underwent endoscopic submucosal dissection and were pathologically confirmed were included in the gastric cancer group, patients with non-gastric cancer in the same period were consecutively included in the control group. Questionnaires and serological tests were performed in all enrolled patients, and the endoscopic presentations was recorded according to the classification of Kyoto gastritis during gastroscopy. The risk stratification and the detection rates of gastric cancer were estimated by different screening methods, and the receiver operating characteristic curve (ROC curve) of subjects diagnosed with each screening method alone and in combination were plotted to compare the area under the ROC curve (AUC) and the diagnostic efficacy. **Results** Among all participants, 84 were patients with gastric cancer and 120 were normal people without gastric cancer. The Kyoto risk score had the highest diagnostic value (AUC = 0.79) among the others, and its sensitivity and specificity were 72.6% and 79.1%, respectively, but the combined diagnosis of different methods did not significantly improve the diagnostic efficacy. The Kyoto risk score had a more discriminative value in the medium to high-risk group delineated by the new scoring system. **Conclusion** The Kyoto risk score has high clinical value in the diagnosis of early gastric cancer and can be used in conjunction with the new scoring system for early gastric cancer risk assessment.

Key words early gastric cancer; Kyoto gastritis classification; new gastric cancer scoring system