

有关早期胃癌诊断的研究进展

孙福田^{1,2} 吴贵恺^{2,1*}

1 华北理工大学 2 唐山市工人医院

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5453

[摘要] 在全球范围内,胃癌是最为常见的恶性肿瘤之一,严重威胁人类健康问题。根据2018年有关报告显示,全球胃癌新发病例1,033,701,发病率排名第5,而死亡782,685例,死亡率排名第3^[1]。随着经济发展、生活条件改善以及根除幽门螺杆菌治疗等预防措施的进步,在全球范围内,尤其是西欧、北美等发达国家呈下降趋势^[2,3],但在东亚、东欧、拉丁美洲等地区胃癌的防治形势依然严峻。我国近年来胃癌的发病率呈下降趋势,但死亡率下降趋势并不明显,导致死亡率下降趋势并不明显的原因之一为大部分患者错失早期胃癌的诊断时机,疾病已经发展到中晚期。在我国消化系统恶性肿瘤中,胃癌发病率最高,一项研究表明在我国农村地区胃癌发病率几乎是城市地区的二倍^[4]。由于早期胃癌无明显的临床表现、筛查机制不完善等种种原因,大部分患者在出现明显的身体不适时就诊,导致错过早期胃癌的诊断机会。手术切除是临床实际工作中最为常用的治疗手段,确诊为早期胃癌根据患者病情制定手术方案,患者治疗效果及预后较好。因此,提高早期胃癌的确诊率做到早发现、早治疗,提高患者生存率。

[关键词] 胃癌; Hp; 肿瘤标记物; HER-2; 早期诊断

中图分类号: R44 文献标识码: A

Progress in the Diagnosis of Early Gastric Cancer

Futian Sun^{1,2} Guikai Wu^{2,1*}

1 North China University of Science and Technology 2 Tangshan Workers' Hospital

[Abstract] Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world, which seriously threatens human health. According to the relevant report in 2018, there were 1,033,701 new cases of gastric cancer, ranking fifth in incidence, and 782,685 deaths, ranking third in mortality^[1]. With economic development, improvement of living conditions, and progress in preventive measures such as Helicobacter pylori eradication treatment, there is a downward trend globally, especially in developed countries such as Western Europe and North America^[2,3], but in East Asia, Eastern Europe, and Latin America and other regions, the prevention and treatment situation of gastric cancer is still grim. In recent years, the incidence of gastric cancer in China has shown a downward trend, but the decline in mortality is not obvious. One of the reasons for the insignificant decline in mortality is that most patients miss the diagnosis of early gastric cancer, and the disease has developed to the middle and late stages. Among the malignant tumors of the digestive system in China, the incidence of gastric cancer is the highest, and a study shows that the incidence of gastric cancer in rural areas in China is almost twice that in urban areas^[4]. Due to various reasons such as no obvious clinical manifestations of early gastric cancer and imperfect screening mechanism, most patients seek medical attention when they experience obvious physical discomfort, which leads to missed opportunities for diagnosis of early gastric cancer. Surgical resection is the most commonly used treatment method in clinical practice. If a patient is diagnosed with early gastric cancer, a surgical plan is formulated according to the patient's condition, and the patient's treatment effect and prognosis are better. Therefore, improving the diagnosis rate of early gastric cancer can achieve early detection and early treatment, and improve the survival rate of patients.

[Keywords] gastric cancer; Hp; tumor markers; HER-2; early diagnosis

引言

目前,胃癌是国内外共同关注的话题之一,由于早期胃癌确

诊率低,导致胃癌死亡率较高。胃癌发病机制是相对复杂,在Hp感染、环境、饮食习惯等多种因素作用下共同导致的。近年来,随着有关学者对胃癌的不断研究、临床技术的快速发展、人们对身体健康重视程度的提高、医务工作者对健康查体的宣传,使得部分患者及时发现疾病,得到恰当及时的治疗方案,使早期胃癌患者的生存率有所提高。早在许多年前就有学者发现Hp和胃癌的发生有着一定的关系,近些年,通过有关学者的不断深入研究,这一观点逐步得到证实,因此有效根除Hp感染是十分有必要的。肿瘤标记物虽然早已应用于临床,当时研究较少,给临床提供的价值较低。随着对肿瘤标记物的不断研究,逐渐发现了与胃癌相关的肿瘤标记物,并在早期胃癌诊断上加以应用。随着临床检验设备的进步及研究者的不断研究,在胃癌的研究方面逐渐过渡到基因分子层面,免疫组织化学法在国内外得到大量应用,因此HER-2检测在胃癌的早期诊断上提供了重要的参考价值。在临床实际工作中,对胃癌患者进行分析发现,大部分患者在初次就诊时已经错过了早期胃癌的确诊时机,导致早期胃癌的检出率低,因此本文探究Hp、肿瘤标记物、HER-2在早期胃癌中的诊断价值。

1 Hp与胃癌的研究进展

早在约40年前,就有相关学者发现了Hp与胃炎有着一定关联,由于公共卫生防控不到位,加之Hp具有一定传染性,导致Hp感染普遍化,导致人们对Hp高度重视,因此随着对Hp的进一步研究发现,在胃癌的发生发展过程中,Hp起着一定的作用。幽门螺杆菌(Hp)感染作为胃癌的高风险因素之一,1994年WHO的国际癌肿研究机构将Hp感染定位人类I类(即肯定的)致癌原^[5-6]。在Hp感染、环境、饮食习惯等多种因素作用下,使胃逐渐由慢性非萎缩性胃炎-慢性萎缩性胃炎-癌变演变。根据流行病学研究,Hp感染者患胃癌的风险较高。Hp感染导致胃癌的发病机制尚不明确,大概有以下原因:幽门螺杆菌可产生尿素酶和空泡毒素,尿素酶可分解尿素产生氨,使胃内酸性程度减弱,这样的微环境有利于Hp的生存和繁殖;空泡毒素是Hp分泌的蛋白酶,通过一系列机体反应,可能诱导机体原癌基因或抑癌基因激活与突变,最终导致细胞凋亡;Hp自身抗原引起机体免疫反应,上述原因致使细胞增殖与凋亡失衡,最终导致癌变。因此,准确有效的检测Hp对胃癌的预防提供重要作用。目前实际临床工作中,Hp的诊断主要采用操作简便、不依赖内镜、病人依从性好、不易导致交叉感染,不受胃内Hp分布不均的影响,准确率达95%的非侵入性检测^[7]。侵入性检测主要采用快速尿素酶试验,但一般不用于临床常规诊断,多用于科研。Hp根治后的复查首选碳14或碳13呼气试验,在此之前,应至少停用抑酸药2周、停用抗菌素1月,否则易造成结果假阴性。由于碳14呼气试验具有一定放射性,对于一些特殊人群比如(妊娠及哺乳期妇女),建议采用碳13呼气试验。

2 肿瘤标记物与胃癌的研究进展

在临床实际工作中,经病史采集发现,大部分患者在疾病初期没有明显临床症状,加之大部分人群对早期胃癌缺乏认识,导致早期胃癌的确诊率低,疗效和预后往往较差。近年来由于电子

胃镜的广泛应用,并且胃镜可以比较直观地发现病灶,能够对早期胃癌的诊断提供不可替代的作用,由于内镜检查为人为操作,可能存在误诊、漏诊的可能性,但目前在胃癌的诊断上,较为常用的方法为内镜下取活检,然后做病理学检查,病理为诊断胃癌的金标准。由于胃镜检查存在一些弊端比如检查过程中给患者带来的恶心、呕吐、呛咳等不适感、可能诱发大出血、穿孔、心脑血管意外甚至猝死等并发症、误诊漏诊等可能行,导致部分患者难以接受。而血清肿瘤标记物即可通过化验外周血完成检测,虽然肿瘤标记物检查无法代替病理学检查,但作为肿瘤筛查的一项重要检测手段,未来会发现越来越多的肿瘤标记物应用于实际临床工作当中,为早期胃癌的诊断提供重要的临床意义。肿瘤标记物检查具有操作简单、费用适当、可观察动态变化等优点,因此,血清肿瘤标记物作为目前临床工作中常用的肿瘤筛查方式之一。但肿瘤标记物也存在一定的弊端,比如针对某一肿瘤特异性相对较差,因为某一种肿瘤标记物可在多种恶性肿瘤中表达,有些良性病变也可表达、某一种恶性肿瘤可表达多种肿瘤标记物等。根据最新研究发现,目前已知与胃癌相关的血清肿瘤标记物主要包括有癌胚抗原(CEA)、糖链抗原19-9(CA19-9)、糖链抗原72-4(CA72-4)等^[8]。CEA在肿瘤标记物中发现最早,随着对CEA的研究,发现CEA在多种细胞中均有表达,CEA目前主要用于诊断胃癌、肠癌、胰腺癌等,由于在一些良性肿瘤中也有表达,对疾病诊断的特异性较差。随着越来越多的研究发现,CEA的表达水平与肿瘤的分化程度呈正相关^[9]。目前CEA也作为临床上恶性肿瘤治疗疗效与预后判断的一项指标。人体内具备分泌功能的腺上皮细胞几乎均可分泌CA19-9,由此可见CA19-9并不是肿瘤细胞所特有的,因而不具有诊断恶性肿瘤的特异性^[10]。部分研究发现,CA19-9作为胃肠癌中的一种抗原,约40-60%的胃癌、肠癌等恶性肿瘤患者中高表达。因此对胃癌的诊断、预后等提供一定的临床意义。CA72-4为一种糖类抗原,在正常人组织中没有检测到CA72-4^[11],虽然CA72-4为非特异性肿瘤标记物,但与CEA、CA19-9相比,CA72-4在诊断胃癌的灵敏度和特异性方面均高于其它肿瘤标记物,因此CA72-4作为诊断胃癌的首选肿瘤标记物。近些年有相关研究表明CA72-4是胃癌血清标记物中最敏感的。研究发现CA72-4的表达水平与恶性肿瘤的分化程度、恶性程度、淋巴结转移程度、TNM和Duke分期等有关,与性别、年龄、病理类型等无关^[12]。据有关研究表明肿瘤标记物联合检测可提高胃癌诊断率。

3 HER-2与胃癌的研究进展

人类表皮生长因子受体2(HER-2/ERBB2/c-erbB-2)作为信号转导作用的生长因子,具有酪氨酸激酶的活性,在胃癌、肠癌、乳腺癌中均有表达。HER-2基因作为一种原癌基因,正常状态下为沉默状态,当机体被致癌基因激活时,该基因通过突变、扩增等导致其活化,通过机体多种信号通路参与细胞的增殖与凋亡,最终导致肿瘤的发生。HER-2具有抑制肿瘤细胞的凋亡的作用。由于大部分患者确诊胃癌时已处于进展期胃癌,手术效果不理想,有部分学者对分子靶向药物治疗胃癌进行了深入研究,发现

HER-2不仅与胃癌的诊断密切相关,与胃癌的靶向治疗、预后等均有一定的相关性。胃癌的后期治疗无论手术、放疗还是靶向治疗,前提是确诊为胃癌,如何提高早期胃癌的检出率成为重中之重,HER-2可以对胃癌诊断起到参考价值。早在多年之前,由于临床设备、临床技术、相关技术人员的限制,大部分研究不能精细化,随着技术的发展、时代的进步、相关人才的培养以及大量的实验研究,在胃癌的研究方面已经开展到基因分子水平,在胃癌的诊断方面,HER-2得以广泛应用,使得在胃癌的早期诊断上又提供了一项保障。在国内外临床实际工作中免疫组织化学法是检测HER-2的检测方法是最常用的方法,其具有简便、易行、快速、费用相对低、易于保存、重复性较好、特异性好、在阅片时可进行组织学检查等优点。因此,该方法在国内外得到广泛应用,成为HER-2最常用的检测方法^[13]。根据染色程度的不同,分为IHC3+、IHC2+、IHC1+及0四个等级,其中,IHC3+为阳性,0与IHC1+级判读为阴性,IHC2+需进一步加作原位杂交检测^[14]。由于地区、生活习惯等不同造成HER-2在胃癌中的阳性表达率差异较大,我国学者的报道率大多在14%~25%左右,其中高中分化程度腺癌、肠型胃癌的HER-2阳性率较高^[15]。大部分学者研究发现患者HER-2与患者年龄、性别、TNM分期、肿瘤定位无相关性,与肿瘤的分化程度、临床分期、Lauren分型有相关性。但也有学者得出不同结论。

4 小结

目前为止,在实际临床工作中,胃癌的检查方法有许多比如上消化道钡餐成像技术、气钡双重造影技术、超声检查等,由于这些检查方法存在弊端以及影响因素较多,目前应用较少,取而代之的为传统的患者易接受的外周血肿瘤标记物检查、更为直观的消化电子内镜检查、更加精细化的基因分子层面的免疫组织化学技术等检查方法,目的就是更加准确及时的确诊疾病,提高早期胃癌的检出率。检查手段多元化、检查技术精细化,为什么早期胃癌的发病率仍然呈上升趋势?通过对临床胃癌患者的分析发现,在疾病早期患者无明显不适,加之大部分人群缺乏对健康查体的认知、身体健康的重视程度,导致早期胃癌的确诊率极低,大部分患者只有在出现明显身体不适的情况下才去做检查,因此确诊时已经处于进展期胃癌,错过了诊断早期胃癌的时机,此时手术治疗效果差,5年生存率约7%-34%。这足以引起大家对胃癌的高度重视,那么对早期胃癌的诊断就显得尤为重要,如何发现早期胃癌、提高实际临床工作中早期胃癌的检出率,除了患者自身的因素外,作为医务工作者除了加强健康查体的宣传之外,还应对胃癌进行深入研究,不断摸索更加先进的检测方法,从而细致及时的对患者进行全面检查,比如(及早发现Hp感染并及时治疗根除Hp定期复查避免反复、在无任何身体不适的情况下定期复查肿瘤标记物发现某项肿瘤标记物升高后进行针对性的进一步检查等),这样有助于准确及时的发现疾病、诊断疾病,提高早期胃癌的检出率,降低胃癌的死亡率,有效提高患者的生存率,改善患者的生活质量。本研究通过对Hp、肿瘤标记物、HER-2三者的联合检测来探究其在胃癌中的诊断价值。

[参考文献]

- [1]陈万青,孙可欣,郑荣寿,等.2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(01):1-14.
- [2]Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:115-132.
- [3]石远凯,孙燕.临床肿瘤内科手册[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2015.
- [4]Park H, Uronis H, Kang YK, et al. Determinants of response of HER2+gastric cancer(GC)vs gastroesophageal junction adenocarcinoma(GEJ) to trastuzumab(T) plus pembrolizumab(P) post trastuzumab(T)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9):485.
- [5]KIM N. Chemoprevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication and its underlying mechanism[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(8):1287-1295.
- [6]GUO J X, TAO Q S, LOU P R, et al. miR-181b as a potential molecular target for anticancer therapy of gastric neoplasms[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5):2263-2267.
- [7]Tian XY, Zhu H, Zhao J, et al. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for Helicobacter pylori infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol*. 2012, 46(4):285-292.
- [8]Ghaderi Bayazid, Moghbel Hamoon, Daneshkhan Nasrin, et al. Clinical Evaluation of Serum Tumor Markers in the Diagnosis of Gastric Adenocarcinoma Staging and Grading[J]. *Journal of gastrointestinal cancer*, 2019, 50(3):525-529.
- [9]Spindler Blake A, Bergquist John R, Thiel Cornelius A, et al. Incorporation of CEA Improves Risk Stratification in Stage II Colon Cancer.[J]. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 2017, 21(5):770-777.
- [10]Jolanda Stikma, Diana C. Grootendorst, Peter Willem G. van der Linden. CA 19-9 As a Marker in Addition to CEA to Monitor Colorectal Cancer[J]. *Clinical Colorectal Cancer*, 2014, 13(4):239-244.
- [11]Lee Jai Hyuen. The Feasibility of Serum Multiple Tumor Markers Test Between Patients with Primary Pancreatic Cancer and Those with Benign Pancreatic Cystic Disease.[J]. *Clinical laboratory*, 2019, 65(10).
- [12]Wa Zhong, Zhong Yu, Jun Zhan, et al. Association of Serum Levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and Disease Characteristics in Colorectal Cancer.[J]. *Pathology & Oncology Research*, 2015, 21(1):83-95.
- [13]Neves Filho EHC, Pires APB, de Sant'Ana RO, et al. The association among HER2, MET and FOXP3 expression and tumor regression grading in gastric adenocarcinoma[J]. *Apmis*, 2018, 126(5):389-395.

[14]《胃癌HER检测指南》编写组.胃癌HER2检测指南[J].中华病理学杂志,2011,40(8):553-557.

[15]王昆宇.1363例胃癌 HER-2/neu表达临床流行病学研究[D].吉林大学,2013.

作者简介：

孙福田(1996--),男,汉族,河北省唐山市人,研究生在读,学生,研究方向：消化系病学。

通讯作者：

吴贵恺(1963--),男,汉族,山东人,教授,主任医师,研究方向：擅长脂肪肝、肝硬化及胃肠疾病、内窥镜诊治。。