

食管癌、胃癌均高发地区应用内镜对上消化道癌筛查的探讨

The Screening Value of Endoscopy for Upper Digestive Tumor in High-Incidence Area of Esophageal and Gastric Carcinoma

ZHANG Zhi-yi, WU Zheng-qi, LU Lin-zhi, et al.

张志镒, 吴正奇, 卢林芝, 赵光源, 刘金殿, 李世华, 王希萍, 张丽萍, 卢翠玲, 吴翠花
(甘肃省武威肿瘤医院, 甘肃 武威 733000)

摘要: [目的] 探讨在食管癌、胃癌均高发地区采用内镜对上消化道癌(食管癌、胃癌)联合筛查的价值。[方法] 采用流行病学调查、血清胃蛋白酶原(PG)检测、内镜活检和病理检查同时进行的方法,对武威市凉州区40~69岁无症状、有上消化道病史、食管癌和胃癌家族史志愿者进行上消化道癌筛查。[结果] 共筛查2 005人,上消化道癌检出率0.65%(13/2005),其中食管癌0.15%(3/2005),胃癌0.50%(10/2005);早期食管癌检出率100.00%(3/3),早期胃癌检出率30.00%(3/10),进展期胃癌为70.00%(7/10);食管重度异型增生/原位癌、中度异型增生检出率分别为0.15%(3/2005)、0.20%(4/2005);胃高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、肠上皮化生及萎缩性胃炎检出率分别为0.20%(4/2005)、12.62%(253/2005)、10.92%(219/2005)和19.50%(391/2005)。以 $PG\ I \leq 70ng/ml$, $PG\ I/II \leq 7.0$ 作为PG单筛胃癌临界值,PG阴性1 280人(63.84%),阳性725人(36.16%);PG阳性者中胃癌检出率0.69%(5/725),高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、肠上皮化生及萎缩性胃炎检出率分别为0.28%(2/725)、16.69%(121/725)、16.00%(116/725)、22.34%(162/725);PG阴性者胃癌检出率0.39%(5/1280),高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、肠上皮化生及萎缩性胃炎检出率分别为0.16%(2/1280)、10.31%(132/1280)、8.05%(103/1280)、17.89%(229/1280)。PG阳性与PG阴性的胃癌及其癌前病变检出率有显著性差异($P < 0.01$)。PG阴性1 280人中,检出食管癌2例,重度异型增生/原位癌1例;PG阳性725人中,检出食管癌1例,重度异型增生/原位癌2例。[结论] 在食管癌、胃癌高发区直接应用内镜对上消化道癌进行筛查,能最大限度降低上消化道癌的漏诊,使设备、技术、经费及卫生资源得到充分利用。

关键词: 食管癌;胃癌;癌前病变;胃蛋白酶原类;病理学;筛查

中图分类号: R730.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)12-0906-04

2004~2005年甘肃省武威市凉州区进行了恶性肿瘤发病登记工作,登记资料结果显示:食管癌、胃癌平均粗发病率分别为47.84/10万和105.49/10万,平均粗死亡率为23.79/10万和90.87/10万,属上消化道癌(食管癌、胃癌)高发区^[1]。上消化道癌筛查是在人群中早期发现食管癌、胃癌的最有效方法之一。传统的上消化道癌普查多以钡剂—X线检查作为初筛手段,此法存在放射线暴露、检查费用高、不够简

便易行等问题。近10年来,国内外在食管癌高发区及食管癌高危人群中直接应用内镜下碘染色及指示性活检开展食管癌筛查,以早期发现癌前病变和早期癌。胃癌高发区应用血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG) I、PG II检测为初筛方法筛查胃癌高危人群,再辅以内镜及病理检查进行精筛的序贯筛查法,取得了一定的效果^[2-5],但仍有一部分食管癌、胃癌病例被漏诊。本研究对食管癌、胃癌高发区武威市凉州区部分自然人群直接应用内镜技术进行上消化道癌筛查,取得了较好的效果。

收稿日期:2012-07-09;修回日期:2012-09-03
E-mail: zlyzyzy@163.com

1 资料与方法

1.1 筛查人群选择

筛查范围涉及武威市凉州区双城镇中的 9 个自然村, 自然人口约 2.0 万, 受检者为 40~69 岁无症状, 有上消化道病史、食管癌和胃癌家族史志愿者。

1.2 方 法

1.2.1 筛查程序

(1)受检者签署知情同意书。(2)由专人负责对接受检者进行流行病学调查, 填写调查表、登记表及信息核对。(3)对受检者进行常规体检。(4)按照要求对受检者进行血样采集、血样分离及病毒指标检测, 并按照 PG 检测的要求处理血样, 留取 500 μ l 以上血清样本送 PG 检测。(5)受检者接受内镜检查, 操作者按筛查方案要求完成染色、黏膜活检与病理检查, 经内镜观察和常规碘染色后食管未发现可疑病灶, 不取活检。如果发现阳性或可疑病灶, 在相应区域咬取活检, 咬取活检的块数视病灶大小及多少而定。在胃部常规取材包括胃窦小弯、胃窦大弯、胃体小弯、胃体大弯、胃角各取 1 块, 病灶处 2~3 块, 同时在食管、胃内关键部位行图像采集。

1.2.2 血清学检测

以酶联免疫吸附测定法(ELISA) 定量检测血清 PG I、PG II 水平。PG I、PG II ELISA 试剂盒购自芬兰 Biohit 公司, 操作程序严格按照说明书进行。

武威地区 PG 单筛胃癌的临界值为 PG I $\leq$ 70 ng/ml, PG I/II $\leq$ 7.0^[6]。

1.2.3 标本处理与病理诊断

活体标本离体后, 立即将活检组织展平, 使黏膜的基底层面贴附在滤纸上。标本组织放置于 40g/L 甲醛脱水固定, 常规石蜡制片, 行 HE 与 Gimsa 染色, 由经验丰富的 3 名病理医师诊断, 以 2/3 医师取得同一诊断为最后诊断。

食管病理诊断标准: (1)基底细胞增生: 上皮基底细胞层增生厚度 $\geq$ 上皮全层的 15%, 细胞核增大, 但无显著异型性; (2)轻度异型增生: 异型增生的细胞主要分布在上皮基底层或 $\leq$ 上皮全层的 1/3; (3)中度异型增生: 异型增生的细胞达到上皮中层或 $\leq$ 上皮全层 2/3; (4)重度异型增生/原位癌: 上皮全层被异型增生细胞所取代, 上皮基底膜结构完整清晰; (5)黏膜内癌: 癌细胞侵入黏膜固有层, 局限于

黏膜基层以内; (6)黏膜下癌: 癌细胞侵透黏膜基层, 达到黏膜下层, 未侵及固有肌层; (7)早期食管癌: 包括黏膜内癌和黏膜下癌, 无淋巴结及远处转移证据^[7]。

病理诊断标准: (1)萎缩性胃炎: 内镜活检标本中有任何一块组织出现胃黏膜固有腺体萎缩即可诊断为萎缩性胃炎; (2)肠上皮化生: 内镜活检标本中有任何一块组织出现胃黏膜肠上皮化生即可诊断为胃黏膜肠上皮化生^[8]; (3)低级别上皮内瘤变: 胃黏膜上皮轻—中度异型增生; (4)高级别上皮内瘤变: 胃黏膜重度异型增生; (5)早期胃癌: 癌组织局限于黏膜内及黏膜下层; (6)晚期胃癌: 癌组织侵透黏膜下层^[9]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS18.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 受检人群状况

接受内镜检查者共 2 005 人, 其中男性 996 人, 占 49.68%; 女性 1 009 人, 占 50.32%; 男女比例为 1:1.01。40~60 岁 1 652 人, 占检查人数的 82.39%。见表 1。

表 1 受检人群年龄分布状况

年龄组(岁)	男性	女性	合计
40~	397(19.80)	479(23.89)	876(43.69)
50~	415(20.70)	361(18.00)	776(38.70)
60~69	184(9.18)	169(8.43)	353(17.61)
合计	996(49.68)	1009(50.32)	2005(100.00)

注: 括号内为百分比。

2.2 内镜病理诊断结果

受检 2 005 人, 检出上消化道癌 13 例(0.65%, 13/2005), 其中食管癌 3 例(均为早期癌), 胃癌 10 例(3 例早期, 7 例晚期)。3 例食管癌均为鳞状细胞癌(Ⅱ级), 10 例胃癌中黏膜内腺癌 1 例, 高分化腺癌 2 例, 中分化腺癌(进展期)1 例, 低分化腺癌(进展期)4 例, 黏液腺癌 1 例, 黏液细胞癌 1 例。食管重度异型增生/原位癌、中度异型增生检出率分别为 0.15%(3/2005)、0.20%(4/2005); 胃高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、肠上皮化生及萎缩性胃炎检

出率分别为 0.20% (4/2005)、12.62% (253/2005)、10.92% (219/2005) 和 19.50% (391/2005)。见表 2。

表 2 受检人群内镜病理诊断结果

部位	病种及组织学所见	检出人数	检出率(%)
食管	炎症	21	1.05
	轻度异型增生	21	1.05
	中度异型增生	4	0.20
	重度异型增生/原位癌	3	0.15
	黏膜内癌	2	0.10
	黏膜下癌	1	0.05
胃	浅表性胃炎	716	35.71
	胃溃疡	46	2.29
	胃息肉	59	2.94
	萎缩性胃炎	391	19.50
	肠上皮化生	219	10.92
	低级别上皮内瘤变	253	12.62
	高级别上皮内瘤变	4	0.20
	早期胃癌	3	0.15
	晚期胃癌	7	0.35

2.3 血清 PG 检测对胃癌筛查价值

2.3.1 PG 检测的评价

将 PG I ≤70ng/ml, PG I / II ≤7.0 作为 PG 单筛胃癌临界值,其灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 50.00%、63.94%、97%和 99.45%。

2.3.2 PG 与病理结果

受检 2 005 人,其中 PG 阴性者 1 280 人 (63.84%);PG 阳性者 725 人 (36.16%),其中男性 354 人 (48.83%),女性 371 人 (51.17%),男女比例基本相近。PG 阳性者胃癌检出率 0.69% (5/725),高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、肠上皮化生及萎缩性胃炎检出率分别为 0.28% (2/725)、16.69% (121/725)、16.00% (116/725)、22.34% (162/725);PG 阴性者胃癌检出率 0.39% (5/1280),高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、肠上皮化生及萎缩性胃炎检出率分别为 0.16% (2/1280)、10.31% (132/1280)、8.05% (103/1280)、17.89% (229/1280)。PG 阳性与 PG 阴性者胃癌及其癌前病变检出率有显著性差异 (P<0.01)。见表 3。

表 3 PG 与胃癌病理结果

PG 状态	正常	浅表性胃炎	萎缩性胃炎	肠上皮化生	低级别上皮内瘤变	高级别上皮内瘤变	早期胃癌	进展期胃癌	合计
阴性	361(28.20)	448(35.00)	229(17.89)	103(8.05)	132(10.31)	2(0.16)	1(0.08)	4(0.31)	1280
阳性	51(7.03)	268(36.97)	162(22.34)	116(16.00)	121(16.69)	2(0.28)	2(0.28)	3(0.41)	725
合计	412(20.55)	716(35.71)	391(19.50)	219(10.92)	253(12.62)	4(0.20)	3(0.15)	7(0.35)	2005

注:括号内数字为百分比。

2.4 血清 PG 检测与食管癌

PG 阴性 1 280 人中,检出食管癌 2 例,重度异型增生/原位癌 1 例。PG 阳性 725 人中,检出食管癌 1 例,重度异型增生/原位癌 2 例。

3 讨论

大量的筛查实践及临床观察都支持在食管癌高发区及食管癌高危人群中开展食管癌的筛查,以早期发现癌前病变和早期癌。筛查方法采用内镜下碘染色及指示性活检,该方法敏感度高、特异性强、技术要求较高,但效果好,可同时完成筛查及诊断,可以查出不同程度的癌前病变和早期食管癌,很少漏诊^[7]。本组中我们利用此方法检出食管癌 3 例,重度异型增生/原位癌 3 例。PG 是胃黏膜特异性功能酶——胃蛋白酶的无活性前体,根据生化和免疫活性特征,可分为 PG I 和 PG II 两种亚群。血清 PG I 或 PG I / PG II 水平不仅反映了胃体黏膜腺体和细胞的数量,也间接反映了黏膜萎缩的程度,因此血清 PG 的变化是胃癌前兆的亚临床指标。在胃癌高发区利用血清 PG 检测初筛胃癌高危人群,再辅以胃镜及病理检查的序贯法进行胃癌筛查已在一些欧洲国家和日本实行多年。由于不同地区人群胃黏膜的疾病构成不同,血清 PG 水平可以有所差别,故人群血清 PG 的判别值有一定差异,不同地区应用此方案,应该明确适合本地人群的血清 PG 临界值。国内外不同地区血清 PG 临界值联合胃镜检查,筛查胃癌的灵敏度在 35.60%~86.00%之间,特异性在 43.40%~85.69%^[5-6,10-14]之间。本组统计结果显示,PG 筛查胃癌的灵敏度为 50.00%,特异性为 63.94%。PG 检测阳性者中只包含 35%~80%胃癌,尚有部分胃癌不能检出,提示本法筛查胃癌会出现一定假阴性。本组统计显示,PG 阳性者 725 例,占总检查人数的 36.16%。全组总的胃癌检出率 0.50% (10/2005),其中 PG 阳性者癌及高级别上皮内瘤变检出率分别为

0.69% (5/725)、0.28% (2/725);PG 阴性者癌及高级别上皮内瘤变检出率分别为 0.39% (5/1280)、0.16% (2/1280);PG 阳性者中早期胃癌检出率为 40.00% (2/5);与既往研究报道基本相符。尽管该方法简单、快捷、准确、稳定,但是本组结果显示,5 例胃癌和 2 例高级别上皮内瘤变患者的 PG 检测结果为阴性;同时 PG 阴性者中检出食管癌 2 例,重度异型增生/原位癌 1 例。因此单纯应用 PG 检测进行胃癌初筛可能会漏掉一部分食管癌和胃癌病例,在食管癌、胃癌高发区直接应用内镜对上消化道癌进行筛查,才能最大限度降低上消化道癌的漏诊。

在筛查中,除了检出食管癌、食管重度不典型增生、胃癌、高级别上皮内瘤变病例者,还筛查出一批不同类型的上消化道疾病患者,包括 Barrett 食管、食管轻—中度不典型增生、萎缩性胃炎、胃溃疡、胃息肉、肠上皮化生及上皮内瘤变等,为进一步有针对性地干预治疗打下了良好的基础。

参考文献:

- [1] 娄亚珍,罗好曾.武威市凉州区 2004~2005 年胃癌发病死亡分析[J]. 中国肿瘤,2012,21(1):18-21.
- [2] Koga M,Miyakawa K,Ikeda S. Annual Report of Gastroenterological Mass Survey in Japan 2002 [R]. Tokyo: Japanese Society of Gastroenterology Mass Survey,2004.
- [3] Kikuchi S,Kurosawa M,Sakiyama T,et al. Long-term effect of Helicobacter pylori infection on serum pepsinogens[J]. Jpn J Cancer Res,2000,91(5):471-476.
- [4] Miki K,Morita M,Sasajima M,et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method[J]. Am J Gastroenterol,2003,98(4):735-739.
- [5] 于中麟,冀明,杨迅,等.血清胃蛋白酶原胃癌普查筛查的价值探讨[J].中华消化内镜杂志,2008,25(10):512-515.
- [6] 张志镒,吴正奇,卢林芝,等.血清胃蛋白酶原和幽门螺杆菌 IgG 抗体检测在胃癌及其癌前病变筛查中的价值[J]. 中国肿瘤,2011,20(11):816-820.
- [7] 卫生部疾病预防控制局. 癌症早诊早治项目专家委员会.癌症早诊早治项目技术方案(2011 年版)[M].北京:人民卫生出版社,2011.1-39.
- [8] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学,2006,11(11):674-684.
- [9] Schlemper RJ,Riddell RH,Kato Y,et al.The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia [J]. Gut, 2000,47(2):251-255.
- [10] Miki K,Ichinose M,Ishikawa KB,et al.Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer[J]. Jpn J Cancer Res,1993,84(10):1068-1090.
- [11] 袁媛,张联.胃癌高发地区高危人群综合防治研究[J]. 中国肿瘤,2001,10(3):139-142.
- [12] 宫月华,孙丽萍,袁媛.血清胃蛋白酶原及骨桥蛋白联合筛查胃癌的应用价值 [J]. 中华肿瘤杂志,2006,28(9):691-693.
- [13] 柳冈公彦,冈政志,大畑博,等. 前癌状态としての慢性胃炎の評価と胃癌検診[J].消化器内視鏡,2006,28(4):463-468.
- [14] 张志镒,王贵齐,吴正奇,等.血清胃蛋白酶原检测在胃癌及其癌前病变筛查中的价值[J].世界华人消化杂志,2011,19(14):1511-1514.

志谢:感谢刘玉琴主任对本期专题报道组稿工作给予的大力支持!