

英国胃肠病学会关于胃癌风险患者的诊断和管理指南



Matthew Banks ,David Graham ,Marnix Jansen ,Takuji Gotoda ,Sergio Coda ,Massimiliano di Pietro ,Noriya Uedo ,Pradeep Bhandari ,D Mark Pritchard ,Ernst J Kuipers ,Manuel Rodriguez-Justo ,Marco R Novelli ,Krish Ragunath ,Neil Shepherd ,Mario Dinis-Ribeiro

【摘要】 胃癌预后较差,部分原因在于诊断较晚。胃癌的危险因素包括幽门螺杆菌(*H. pylori*, HP)感染和胃癌家族史,尤其是遗传性弥漫性胃癌和恶性贫血。胃癌发展的阶段包括慢性胃炎、胃黏膜萎缩(GA)、胃黏膜肠化生(GIM)和异型增生。胃癌早期发现和提生存率的关键是在内镜检查前以非侵入性方式识别高危人群。然而,尽管生物标志物可能有助于检测慢性萎缩性胃炎,但尚无足够的证据支持其用于人群筛查。高质量内镜检查是胃癌早期发现的重要组成部分,图像增强内镜结合组织病理学活检是GA和GIM最佳的诊断方法,并能准确进行风险分层。按照悉尼标准从胃窦、角切迹、小弯和大弯进行活检,既能明确诊断,也能对胃癌进行风险分层。理想状态应当是在高质量内镜检查中对GA或GIM区域活检。英国属于低危地区,可根据需要接受常规诊断性胃镜检查,但没有足够证据支持筛查,对于广泛GA或GIM的患者,每3年检查内镜。对于胃异型增生和早期癌,只要满足标准,内镜下黏膜切除术或内镜黏膜下剥离术的治疗有效,成功率高,复发率低。

概述

胃癌是全球常见的死亡病因,在英国最常见的癌中排第16位。进展为胃癌的最常见阶段是胃黏膜萎缩(gastric atrophy, GA)和胃黏膜肠化生(gastric intestinal metaplasia, GIM),它们统称为慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG),主要由HP感染引起,很少由自身免疫性胃炎引起。准确识别高危人群并进行有效干预是影响胃癌预后和经济负担的关键,干预方式包括内镜下切除治疗。英国胃肠病学会(British society of gastroenterology, BSG)内镜委员会制定标准,对胃癌前病变和早期胃癌的发生率、风险、诊断、治疗、监测和筛查提供建议。重点人群是GA、GIM、胃异型增生或局限于黏膜或黏膜下浅层的早期胃癌患者。指南适用于消化科医师、胃肠外科医师、病理学家、内镜医师和全科医师。我们遵循《研究和评价指南的评估》(appraisal of guidelines for research and evaluation, AGREE II)的工具,并根据“推荐评估、发展和评价的分级”(grading of recommendations assessment,

development and evaluation, GRADE)系统对证据质量进行评估。

我们提出系列的陈述、推荐和建议,确保临床实践的规范统一,为胃癌前病变和早期胃癌患者提供最佳治疗方案。具体建议:

1. 推荐根除HP,以降低GA患者发生胃癌的风险(证据水平:高质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

2. 建议HP相关GIM、异型增生或胃癌的患者根除治疗,可能有助于降低胃癌发生风险(证据水平:高质量;推荐等级:弱;同意水平:100%)。

3. 不推荐在英国等胃癌低危地区使用生物标志物进行筛查(证据水平:低质量;推荐等级:弱;同意水平:93%)。

4. 推荐胃癌高危因素患者,包括GA和GIM,接受规范的内镜检查,并保留清晰的内镜和病理图像。推荐的内镜最短检查时间为7分钟(证据级别:中等质量;推荐级别:强;同意水平:100%)。

5. GA和GIM可以通过白光内镜(white light endoscopy, WLE)检出,但准确性差,因此,不推荐仅使用WLE进行诊断或风险分层(证据水平:中等质量;推荐等级:强;同意水平:93%)。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2020.02.001

译者单位:100191 北京 北京大学第三医院消化科

通信作者(译者):丁士刚, Email: dingshigang222@163.com

6. 推荐图像增强内镜检查 (image-enhanced endoscopy ,IEE) 作为 GA 或 GIM 诊断和风险分层的最佳方法 (证据水平: 中等质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

7. 推荐 WLE 发现 GA 或 GIM 时 ,进行 IEE 检查 ,若条件允许 ,应用放大内镜检查 (证据级别: 低质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

8. 推荐应用图像清楚记录 GA 或 GIM 的位置和范围。内镜分级应记录病变累及胃远端 (胃窦或角切迹——低风险) 或胃近端 (胃体 ,伴或不伴胃窦和角切迹——高风险) (证据水平: 低质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 93%)。

9. 推荐 WLE 观察有异型增生和早期胃癌表现 (颜色差异、血管消失、轻度隆起或凹陷、结节、增厚、异常皱襞或扁平化) 时 ,行 IEE 检查 ,若条件允许 ,应用放大内镜检查 (证据水平: 低质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

10. 推荐 IEE 作为胃异型增生和早期胃癌精确诊断和分期的最佳影像学检查方法 (证据水平: 中等质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

11. 我们推荐对 IEE 提示的 CAG 活检明确诊断 ,活检在悉尼标准规定范围内显示为 GIM 的区域定向获取 ,活检样本收集在单独的容器中 ,并标记为“定向”或“随机”以进行内镜分期评估 (证据水平: 低质量; 推荐级别: 强; 同意水平: 93%)。

12. 建议 ≥ 50 岁的恶性贫血患者常规检查内镜和病理。恶性贫血定义为维生素 B₁₂ 缺乏、壁细胞或内因子抗体阳性。由于 GA 累及恶性贫血患者的胃体部黏膜 ,因此 ,应从胃大弯和胃小弯取活检。 (证据水平: 低质量; 推荐等级: 弱; 同意水平: 93%)。

13. 推荐胃黏膜广泛 GA 或 GIM 患者每 3 年检查内镜,“广泛”定义为 GA 或 GIM 累及胃窦和胃体。 (证据水平: 低质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

14. 不推荐局限于胃窦的 GA 或 GIM 监测内镜 ,但如果存在其他危险因素 ,如胃癌家族病史或 HP 感染 ,则推荐每 3 年检查内镜 (证据水平: 低质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 93%)。

15. 推荐内镜不可见的低级别异型增生 (low-grade dysplasia ,LGD) 复查内镜 ,行 IEE 和广泛黏膜活检 ,如仍未发现可见肿瘤 ,则 1 年再次复查内镜。如果不可见的 LGD 持续存在 ,每年复查内镜 (证据水平: 低质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

16. 推荐内镜不可见的高级别异型增生 (high-grade dysplasia ,HGD) 立即复查内镜 ,并行 IEE 和广泛黏膜活检。我们推荐每 6 个月检查内镜 ,监测持续存在的、内镜不可见的 HGD。HGD 应进行胃肠道肿瘤多学科团队讨论 ,并由经验丰富的医师评估 (证据水平: 低质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

17. 推荐整块切除所有的胃异型增生和早期胃癌 (内镜下黏膜切除术 (endoscopic mucosal resection ,EMR) 能整块切除直径 ≤ 10 mm 的病变 ,内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection ,ESD) 能整块切除 > 10 mm 的病变) 。 (证据水平: 高质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

18. 推荐异型增生和早期胃癌的内镜治愈性切除 (R0) 标准: (1) LGD; (2) HGD; (3) 无论病变大小 ,不伴溃疡的高分化或中分化黏膜内癌; (4) 伴有溃疡的 < 3.0 cm 的高分化或中分化黏膜内癌; (5) < 3.0 cm ,黏膜下浅层浸润 (Sml; 即从黏膜肌层最深处沿直线测量 $< 500 \mu\text{m}$ 的黏膜下浸润) 的高分化或中分化黏膜下癌; (6) ≤ 2.0 cm 的低分化黏膜内癌。 (证据水平: 中等质量; 推荐等级: 强; 同意水平 93%)。

19. 早期胃癌内镜切除术后 ,具有较高淋巴结转移 (lymph node metastasis ,LNM) 风险的病理特点: (1) 低分化黏膜下癌 ,与黏膜下浸润深度无关; (2) 印戒细胞癌; (3) 淋巴和血管浸润; (4) 黏膜下层浸润深度 $\geq 500 \mu\text{m}$ 。 (证据水平: 中等质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 93%)。

20. 不推荐使用非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs ,NSAID) 或环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2 ,COX-2) 抑制剂降低胃癌前病变进展的风险 (证据级别: 中等质量; 推荐等级: 强; 同意水平 100%)。

21. 不推荐使用抗氧化剂降低胃癌前病变的发病率 (证据级别: 中等质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

22. 建议年龄 ≥ 50 岁且有多种胃癌危险因素 (男性、吸烟、恶性贫血) 的患者筛查内镜 ,尤其是有胃癌一级亲属的患者。 (证据水平: 低质量; 推荐等级: 弱; 同意水平: 100%)。

23. 不推荐英国人群进行胃癌的内镜筛查。 (证据水平: 低质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

24. 推荐详细记录胃息肉的数目 (或估计数

目)、位置和最大息肉的直径(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

25. 推荐对胃底腺息肉(fundic gland polyps, FGPs)以外的胃息肉进行病理评估。(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

26. 推荐图像记录所有息肉,数量较多的情况下记录形态典型的息肉。(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

27. 推荐腺瘤或增生性息肉患者通过内镜检查评估背景黏膜是否存在 GA、GIM、HP 感染和同时性胃癌。(证据水平:中等质量;推荐等级:强;同意水平:100%)

28. 推荐在临床允许且安全的情况下切除所有腺瘤。(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

29. 推荐内镜完全切除腺瘤后 1 年复查胃镜,此后每年在合适的时机复查胃镜。(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:93%)。

30. 建议切除 > 1 cm 的增生性息肉、带蒂息肉以及引起症状(梗阻、出血)的息肉。如果存在 HP 感染,应在内镜治疗前根除 HP。(证据水平:低质量;推荐等级:弱;同意水平:100%)。

31. 建议 WLE 难以明确性质的胃息肉使用 IEE 评估。(证据水平:低质量;推荐等级:弱;同意水平:93%)。

已经建立的 CAG、异型增生和胃息肉管理途径

(图 1A ~ C)。

背景

胃癌是全球癌症死亡的主要原因之一^[1-3]。2016 年,英国有 5 314 例胃癌,发病率已经随 HP 感染率的下降而降低。尽管过去 50 年来胃癌发病率有所下降,但研究表明,美国年轻人胃癌的发病率正在增加,同时瑞典的研究表明,35 ~ 44 岁的成年人胃癌前病变的发病率也在增加^[4-5]。上述研究表明,呈下降趋势的胃癌发病率可能会发生变化。胃癌在英国最常见的癌中排第 16 位,在欧洲排第 6 位,在全球范围内排第 5 位^[1-3],更重要的是,除日本和韩国外,全球大多数胃癌是在晚期诊断的,因此预后较差,平均 5 年生存率仅为 29%^[3,6]。英国胃癌患者的 5 年生存率为 18%,而 1A 期胃癌的 5 年生存率为 80%^[3]。在日本,胃癌早期诊断后的 5 年生存率显著提高,提示胃癌早期诊断和治疗的必要性,能够改善晚期胃癌较差的预后^[7]。

准确识别高危人群并进行有效干预(包括内镜下切除)是影响胃癌预后和经济负担的关键。胃癌进展的典型模型是 Correa 分级,阐述了从慢性胃炎到 GA、GIM、异型增生和癌的逐步线性进展过程^[8]。此后,模型修改了 HP 作为主要致病因子的相关内容^[9],并从此成为主导模型。诊断和监测模型途径中的高危人群,已经成为降低胃癌发病率和死亡率的策略。

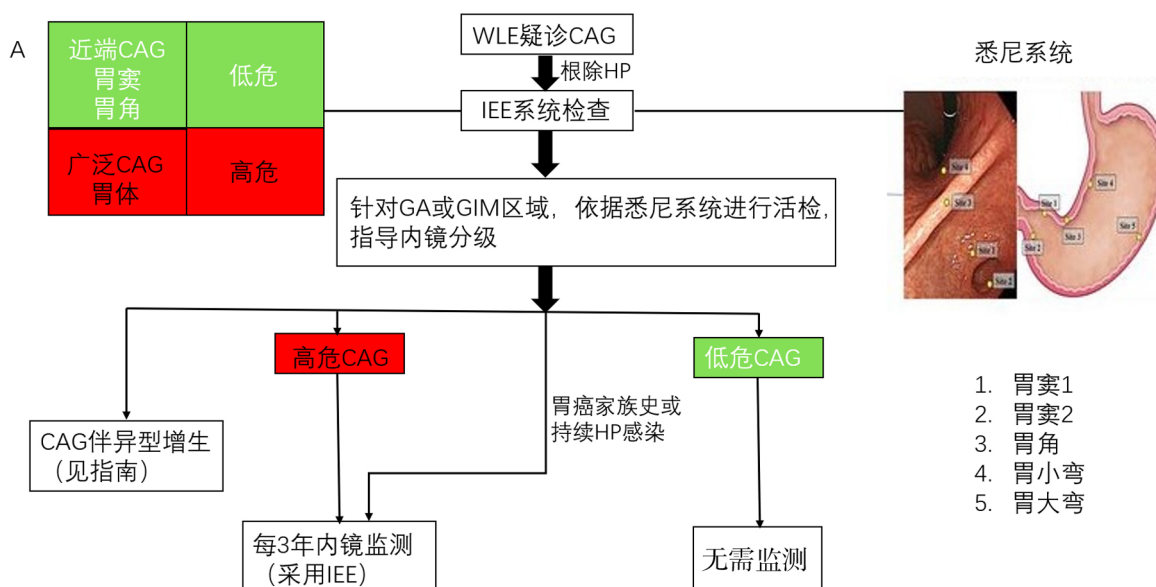


图 1A BSG 指南对 CAG 的管理

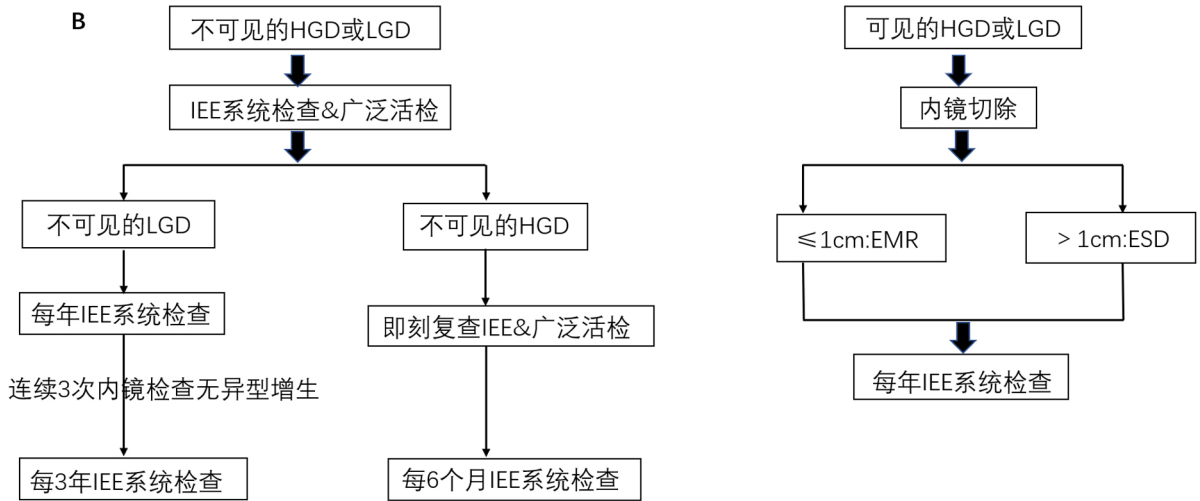


图 1B BSG 指南对异型增生的管理

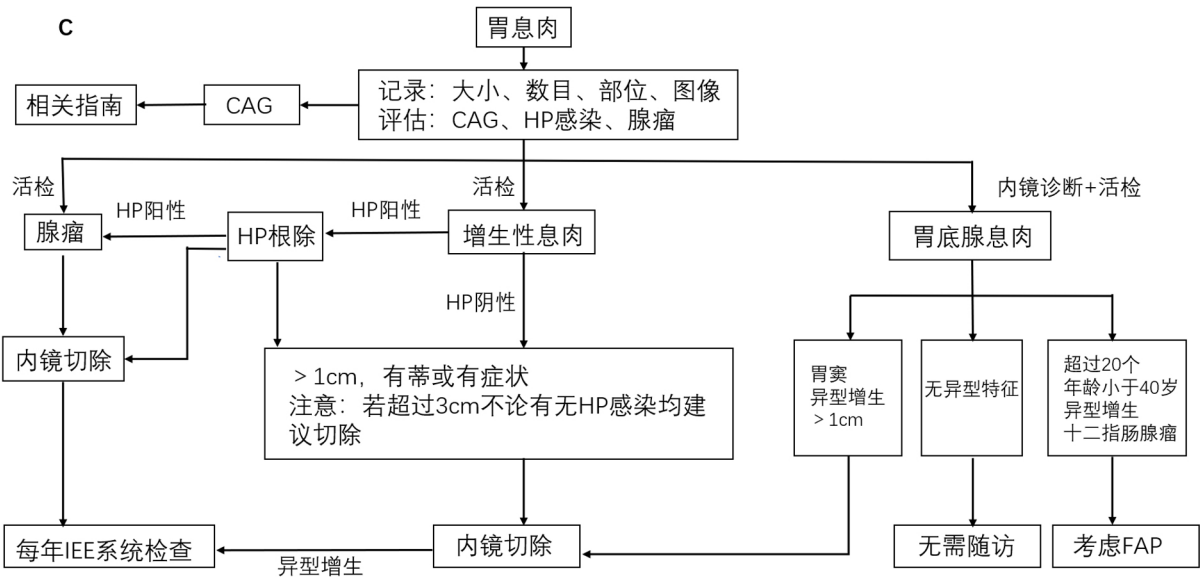


图 1C BSG 指南对胃息肉的管理

国际标准制定小组于 2012 年首次发布了胃癌前病变和胃癌的管理标准 (MAPS) [10], 目前尚未修订。英国不同地区对胃癌前病变和早期胃癌的管理存在显著差异 部分原因在于很少有内镜医师遵循 MAPS。

目的

本指南旨在总结现有证据 对胃癌前病变和早期胃癌的诊断、危险因素和管理提供建议, 主要包括 GA、GIM、异型增生和早期胃癌。主要针对英国人群。

方法

本指南由 BSG 于 2015 年 5 月委托编写并由临床标准和服务委员会批准。根据 BSG 指南流程制定 [11]。指南的目的是指导医疗专业人员制定胃癌高

危人群的诊治计划, 包括消化科医师、胃肠外科医师、病理学家、内镜医师和全科医师。AGREE II (2009 年 5 月) [12] 作为指导工具。主席 (MB) 召集指南制定小组 (guideline development group, GDG) 由具有相关疾病诊治经验或管理经验的临床医师组成。为确保相关专业机构和专家的代表性, GDG 包括消化科医师、胃肠外科医师和病理学家, 并且小组成员必须声明没有任何的利益冲突。GDG 于 2015 年 7 月 20 日召开第一次共识会议, 初步讨论指南的范围和目的, 提出关键性问题, 并将关键性问题划分为不同的临床专业亚组, 包括诊断、治疗、监测、筛查和研究 (表 1)。然后, GDG 对每个关键性问题与指南的相关性进行匿

名投票,排除同意水平低于 75% 的问题。GDG 于 2015 年 9 月 17 日在伦敦举行第二次共识会议,讨论商定的关键性问题,就方法论达成一致,并为每个问题分配组长和亚组。各组长和亚组使用 PICO (patients, interventions, controls and outcomes) 系统制定与关键问题相关的临床问题,并尽可能精确地定义 PICO 的 4 个关键组成部分。各亚组 PICO 结果的重要性按 1~9 分级(7~9: 关键; 4~6: 重要; 1~3: 重要性有限)。≤3 的 PICO 结果被排除。

文献检索、证据整合和证据分级

所有亚组均使用提前拟定的检索词、确定的电子数据库(PubMed、Embase、Cochrane 和 Medline) 和明确的时间段进行文献检索。在合适的条件下,若会议摘要具有足够的科学严谨性,可使用会议摘要制定推荐意见。

使用 PICO 指导证据检索,优先考虑最高质量的研究。首选系统评价或荟萃分析。如果缺乏系统评价、荟萃分析或经过严格评估的文章,再选择较低质量的证据。如果使用低质量的研究,举例来说,Spence 等^[13]的综述使用小样本的单中心队列研究,具有高异质性,此类研究将在证据回顾中讨论,并在证据列表中突出显示。使用大型数据库的大规模研究权重高,也更加准确。检索按照从上(高质量)到下(低质量)的金字塔结构进行,顺序为:最新发表的纳入随机对照试验(randomised controlled trials, RCTs) 或观察性研究的系统回顾, RCTs, 如果在研究范围内缺乏上述高质量证据,则选择观察性研究。选定的研究进行列表分类,内容包括:研究设计、干预/临床问题、受试者/人群、文献引用标准、结果和结论/评论。

表 1 关键问题、组长和亚组成员

问题	组长	亚组
诊断: 概述		
胃癌前病变是什么? 其在英国的患病率如何? 它们的风险有哪些?	Dr David Graham	Matthew Banks, Ernst Kuipers, Mario Dinis-Ribeiro, Marnix Jansen, Marco Novelli, Manuel Rodriguez-Justo, Neil Shepherd
是否存在已知的胃癌高危人群(无癌前病变),例如家族史、种族、基因型和表型?	Dr Massimiliano Di Pietro	Matthew Banks, Sergio Coda, David Graham, NoriyaUedo
哪类人群应筛查 HP 以减少胃癌? 如何筛查? 根除 HP 能否预防进展为胃癌?	Professor Mark Pritchard	Matthew Banks, TakujiGotoda, Ernst Kuipers, David Graham
哪些血液化验有助于胃癌前病变的诊治? 是否可以用于人群筛查、高危人群监测或已知病变人群的监测?	Dr David Graham	Matthew Banks, Mario Dinis-Ribeiro, Mark Pritchard
诊断: 内镜		
在英国指南推荐的内镜质量控制外,对于胃癌前病变或早期胃癌,是否有其他的检测和诊断建议?	Professor TakujiGotoda	Matthew Banks, KrishRagunath, David Graham, Sergio Coda
如何报告癌前病变或早期胃癌,并在报告中准确记录? 基于工作站的方法是否有益,能否留存病变可识别的黏膜特征(包括识别黏膜的萎缩边界)?	Mr Sergio Coda	Matthew Banks, TakujiGotoda, NoriyaUedo, Pradeep Bhandari, KrishRagunath, David Graham
胃癌前病变或早期胃癌的活检如何采样和报告? 所有常规内镜检查均活检,还是特定人群活检?	Dr Marnix Jansen	Matthew Banks, David Graham, Sergio Coda, Marco Novelli, Manuel Rodriguez-Justo, Neil Shepherd
对于胃癌前病变和早期胃癌的分期,建议采用何种组织病理学和影像学模式?	Mr Sergio Coda	Marnix Jansen, Matthew Banks, David Graham, Sergio Coda, Marco Novelli, Manuel Rodriguez-Justo, Neil Shepherd
监测		
胃癌前病变是否需要监测? 如果需要,监测的建议是什么?	Dr Matthew Banks	Mario Dinis-Ribeiro, David Graham, Massimiliano di Pietro, Ernst Kuipers
治疗: 内镜		
哪些病变需要内镜下切除? 切除方法如何选择? 是否有组织病理学标准用于明确预后和随访策略?	Professor Pradeep Bhandari	Matthew Banks, KrishRagunath, TakujiGotoda, NoriyaUedo, David Graham
治疗: 药理		
药物治疗是否有益? 例如,COX-2 抑制剂和抗氧化剂? 筛查	Dr David Graham	Matthew Banks
是否有证据支持人群筛查胃癌? 胃息肉	Dr Matthew Banks	Mark Pritchard, David Graham
胃息肉是什么? 如何处理? 研究	Dr Matthew Banks	Sergio Coda, Mark Pritchard, Pradeep Bhandari
关于胃癌前病变或早期胃癌,针对诊断和治疗的研究有何建议?	Dr Matthew Banks	Marnix Jansen, David Graham

尽管 RCTs 被认为是评估干预有效性最合适的研究类型 ,仍然纳入了其他类型的研究 ,例如临床注册研究。如果研究证据不充分或自相矛盾 ,则检索其他来源的证据 ,以确定证据一致或自相矛盾(检索三角关系) 。检索包括所有可用的阴性结果的研究。亚组讨论研究的外部有效性以及研究结果是否适用于指南的目标人群。文献检索是公开且可重复的 ,以减少“传播偏差”。

所有证据和参考文献共享到参考文献管理器 (F1000Workspace) 中 ,GDG 成员均可访问。定稿前夕 ,我们进行了深入的文献检索。根据 GRADE 术语 ,使用表 2 评估证据质量^[14]。证据被分为高、中、低和极低质量(表 2) 。

推荐

由于很多问题的证据质量低 ,鉴于证据的局限性 ,许多推荐基于 GDG 的共识制定。

亚组根据 PICO 制定推荐建议 ,并进行推荐强度分级。推荐强度的制定依据如下: (1) 良好效果和不良影响间的平衡(不考虑成本) ; (2) 关键/重要结果的证据质量; (3) 患者的价值观和选择; (4) 成本(资源使用) 。

推荐强度分两个等级: 强 ,收益明显大于风险和负担(使用“推荐”); 弱 ,利益与风险/负担相平衡(使用“建议”) 。

建议由亚组达成共识 ,通过 GDG 匿名投票获得评价。同意水平分五级: 强烈同意、同意、不确定、不同意和强烈不同意。在适当情况下 ,所有意见均可用于修改建议 ,并对修改进行第二轮投票。所有结果和评价匿名提交 GDG 主席。

强烈同意和同意水平的建议 如果 GDG 的一致性低于 90% ,且经三轮投票始终低于 90% ,则建议被排除。

陈述、推荐和建议总结

胃癌前病变和早期胃癌的发病机制、诊断和流行病学

胃癌前病变和早期胃癌的发病机制和流行病学
胃癌前病变是什么? 其在英国的患病率如何?
存在哪些风险?

GA 和 GIM 的胃癌风险增加。GA 的严重程度和 GIM 的病变范围与胃癌风险的增加相关(证据水平: 中等质量; 一致性: 100%) 。

可见的 LGD 增加 HGD 和胃癌的风险(证据水平: 低质量; 一致性: 100%) 。

不可见的 LGD 增加胃癌的发生风险 ,但风险程度未知(证据水平: 低质量; 一致性: 93%) 。

HGD 存在进展为胃癌的显著风险(证据水平: 中等质量; 一致性: 100%) 。

GA、GIM 和异型增生

本指南中 ,GA 和 GIM 统称为 CAG。制定胃癌前病变的组织病理学标准对理解癌的发展过程和内镜表现至关重要。正常的胃黏膜分为两个部分 ,包括胃窦分泌胃泌素和粘液的腺体以及胃体分泌酸和胃蛋白酶原的腺体。GA 被定义为胃黏膜固有腺体消失。GA 的两个特征性变化包括固有层纤维化导致的腺体功能丧失 ,以及胃腺被肠化生或假幽门腺取代。

Correa 进程描述了前期病变向肠型胃癌的逐步发展^[9]。HP 感染启动非萎缩性慢性胃炎、CAG、GIM 和异型增生的级联反应^[15]。

表 2 证据水平

证据水平	
高质量	一个或多个设计、执行良好的 RCTs ,具有一致且可以直接应用的结果。该水平意味着进一步的研究极不可能改变评估结果。
中等质量	具有明显局限性的 RCTs(例如 ,对治疗效果的偏见 ,后续治疗的大量损失 ,盲目性 ,无法解释的异质性) ,来自相似(但不相同) 人群研究的间接证据 ,以及病例有限的 RCTs 或观察事件。 还包括精心设计的非随机化的对照试验、队列研究或病例对照分析研究 ,以及多时间段(有或没有干预) 的证据。该水平意味着进一步的研究可能会对评估结果产生重大影响 ,并且可能会修改。
低质量	由于偏倚风险 ,观察性研究通常被评为低质量* 。 该水平意味着进一步的研究很可能会对评估结果产生重大影响 ,并且可能会修改。
极低质量 †	证据冲突 ,质量低劣或缺乏证据 ,无法确定利弊的平衡。该水平由于没有证据或无法得出结论 ,因此任何评估结果都非常不确定。

注: * 观察性研究的证据质量可能被评定为中等质量或更高 ,取决于观察性研究的证据获取情况。证据质量提高的因素包括: 观察到的效应结果程度显著 ,观察到剂量-反应的相关性 ,存在混杂因素降低观察效应的情况下仍观察到效应结果。† 缺乏足够的证据支持或反对常规处理。

GA

组织病理学通过两个特征诊断 GA: 存在慢性炎症细胞, 包括使固有层扩大的淋巴细胞和浆细胞, 以及胃黏膜固有腺体的消失。

病理学家对 GA 的组织病理学诊断和严重程度评估不完全一致, 因此根据悉尼系统活检并使用可操作的与胃癌风险联系的胃炎评估(operative link on gastritis assessment, OLGA) 分期系统^[16-17]对 GA 进行分期时, 病理学家之间的一致性较低。然而, 最新研究表明, 内镜对 GA 严重程度的准确分期与胃癌风险密切相关, 经验丰富的医师对内镜下 GA 严重程度评估的一致性为中等至极好^[16, 18]。

全球范围内 CAG(包括 GA) 的患病率与 HP 相关性胃炎的患病率有关, 随年龄增长, 且男性多见, 通常由胃镜和血清胃蛋白酶原确定。西方人群 CAG 的患病率从 0 到 8.3% 不等, 具体取决于年龄^[4, 19-21]。日本和中国等高危地区的 CAG 患病率为 33% ~ 84%^[20, 22-23]。

有关 CAG 进展为胃癌的研究认为, 无论研究人群来自高危地区还是低危地区, 进展风险为 0 ~ 10%, 年发生率(人·年) < 1% (范围为 0 ~ 1.2%)^[13, 24], 与消化道其他癌前病变大致相当, 例如 Barrett 食管和结肠腺瘤性息肉, 均已建立监测指南。瑞典基于人群的观察性队列研究回顾了 1979 年至 2011 年间 405 172 例患者的活检样本, 结果表明, 每 50 例 GA 中有 1 例在 20 年内发展为腺癌(年进展风险为 0.1%)^[15]。荷兰的研究追踪了 22 365 例 CAG 患者, 胃癌的年发生率为 0.1%^[25], 在诊断后的 5 年内, GIM 增加 0.25%、LGD 增加 0.6%、HGD 增加 6%。近期系统回顾显示, 多数研究显示 CAG 进展为胃癌的年发生率为 0.1% ~ 0.5%, 由于研究间存在显著异质性(12.94%)^[13], 未进行汇总分析, 显著异质性的部分原因可能是证据来自单中心的小规模研究, 质量低。通过内镜分级, 日本研究显示没有或轻度 GA 的患者, 胃癌的 5 年累积发生率为 0.7%、GA 为 1.9%、重度 GA 为 10%^[26]。

GIM

接受诊断性胃镜检查的患者, 尤其是 HP 现症或既往感染者, GIM 较为普遍。HP 感染、年龄、吸烟和一级亲属胃癌家族史的 GIM 患病率增加。在欧洲, 常规内镜检查中 GIM 的患病率为 13.8% ~ 19%^[27-28]。特别需要指出, 欧洲人群不能代表英国人

群。例如, Olmez 等^[29]研究的人群来自土耳其东部的胃癌高发地区。荷兰研究发现, 接受内镜检查的消化不良患者中有 25.3% 存在 GIM。HP 感染者的 GIM 患病率为 33.9%, 而未感染者为 15.2%。研究还指出, 55% 的胃溃疡和 100% 的肠型胃癌患者存在 GIM。欧洲多中心研究发现, HP 感染患者的 GIM 患病率为 31.4%^[30]。在日本和中国等高发地区, HP 感染者的 GIM 患病率分别为 37% 和 29.3%^[31]。在未感染人群中, 仅 2% 发现 GIM^[15, 32]。

GIM 发生胃癌的风险增加。研究显示, 每 39 例 GIM 患者中有 1 例在 20 年内发展为腺癌^[15], De Vries 等^[25]研究得到相似的结果, 随访 5 年的胃癌年发病率为 0.25%。Zullo 等^[32]在 2000 年发表的荟萃分析显示, GIM 进展为胃癌的风险为 0 ~ 10%, 该范围是由于样本量和随访时间不同所致。Spence 等^[13]的系统回顾发现, 大多数研究中 GIM 进展为胃癌的年发病率在 0.15% ~ 0.4%。

胃癌的发生风险和 GIM 的类型及严重程度有关。GIM 有三种组织学类型, 其中, “I”型或称“小肠型”称为“完全 IM”; II型、III型称“结肠型”称为“不完全 IM”。与“完全 IM”相比, “不完全 IM”的癌症风险更高^[32-34]。葡萄牙的研究表明, “不完全 IM”发生 LGD 和 HGD 的概率分别为 31% 和 6.9%, 而“完全 IM”发生 LGD 的比例只有 8%^[35]。因此, 尽管只有少数侵袭性胃癌的患者具有“不完全 IM”, 但组织学亚型可能影响胃癌的发生风险。需要指出, “完全 IM”或“不完全 IM”的传统诊断标准, 是依靠组织化学染色, 诊断结果高度依赖病理医师的评估, 具有不可重复性。因此, GDG 未将组织亚型纳入指南。

GIM 的分布范围很重要, 包括 4 种^[36]: (1) “局灶型”GIM, 由分散的病灶组成, 大部分在小弯和角切迹; (2) “胃窦型”GIM, 累及胃窦大部 and 角切迹, 这两种类型的 GIM, 胃黏膜受累少, 几乎全部属于“完全 IM”; (3) “路径型”GIM, 沿胃小弯侧自贲门至幽门分布, 也可累及胃窦大弯; (4) “弥漫型”GIM, 累及胃底区域外的全胃黏膜, 这两种广泛分布的类型中, “不完全 IM”为主。

多项研究表明, 广泛 GIM 与胃癌风险的增加相关^[32, 36-38]。哥伦比亚的研究发现, 与“局灶型”或“胃窦型”GIM 相比, “路径型”GIM 的胃癌风险增加 5.7 倍, 而“弥漫型”(累及胃窦和胃体) GIM 增加 12.2 倍。意大利的研究显示, 超过 20% 的胃黏膜出

现 GIM 是胃癌的危险因素^[32]。日本研究发现,没有 GIM 的患者,胃癌的 5 年累积发病率是 1.5%,胃窦 GIM 和胃窦、胃体同时存在 GIM,胃癌的 5 年累积发病率分别是为 5.3% 和 9.8%^[26]。

与 OLGA 不同,可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估 (operative link on gastric intestinal metaplasia, OLGIM) 分期系统已被证明是具有可重复性的评价标准,医师之间的一致性高,且与 OLGA 密切相关^[39-40]。尽管研究显示 OLGIM 具有临床适用性,但 GDG 不建议临床常规使用 OLGIM。

胃镜检查中贲门 GIM 的发生率为 5% ~ 25%^[41-42],可能导致异型增生和癌变风险增加,但增加的比例尚不明确。Sharma 等^[43]在 76 例贲门 GIM 患者中,发现 1 例 LGD,定义为胃-食管交界区 GIM,而 177 例 LGD 和 HGD 患者中 20 例伴有短节段 (<3 cm) Barrett 食管。

胃异型增生

西方国家胃异型增生的内镜检出率为 0.5% ~ 3.7%,胃癌高发地区则为 9% ~ 20%^[44-47]。胃异型增生诊断时,内镜医师应警惕同时性胃癌。研究表明,胃异型增生伴有同时性胃癌的发生率高达 30%^[44]。

回顾胃异型增生的自然病史,在中位时间 4 ~ 48 个月期间,HGD 进展为胃癌或伴有同时性胃癌的发生率为 60% ~ 85%^[44]。Song 等^[15]的观察性研究发现,19 例异型增生患者,1 例在 20 年内发展为胃癌,LGD 和 HGD 无差异。de Vries 等^[25]指出 5 年内 HGD 的胃癌年发病率为 6%。值得注意的是,组织病理学很难根据小的活检样本区分 HGD 和胃癌。

LGD 进展的风险尚不清楚。有证据表明,38% ~ 75% 的 LGD 会自行消退,并有 19% ~ 50% 持续存在。已发表的文献中,随访超过 10 ~ 48 个月,持续存在的 LGD 发生恶性进展的比例为 0 ~ 23%^[44]。de Vries 等^[25]报道,诊断后 5 年内 LGD 进展为胃癌的年发病率为 0.6%。

内镜下可见的 LGD,包括 <1 cm 的病变,在切除后病理级别提升的比例为 25% ~ 35%,腺癌的比例为 6.9%^[44]。因此,我们认为内镜下可见的 LGD 病变存在 HGD 或胃癌的风险更高。尽管内镜下不可见 LGD 的自然演变尚不明确,但有证据表明其进展速度加快,加速程度尚不清楚。

胃癌风险的汇总(表 3)。

表 3 GA 和 GIM 的癌症风险

	胃癌的 5 年发病率(%)	年发病率(%)
全部的 GA	1.9	0.1 ~ 0.5
轻度 GA	0.7	
重度 GA	10	
全部的 GIM		0.15 ~ 0.4
		0.25
胃窦 GIM	5.3	
胃窦和胃体 GIM	9.8	
	间隔 4 ~ 48 个月	
LGD	0 ~ 23	0.6
HGD	60 ~ 85	6

胃癌的危险因素

是否存在已知的胃癌高危人群(无癌前病变)?

部分人群(HP 感染者除外)的胃癌风险增加。

其中,最强的危险因素包括胃癌家族史和伴有 GA 的恶性贫血。其他危险因素包括非白人、超过 15 年的胃部良性疾病手术史、45 岁以上、男性、高盐饮食和吸烟(证据水平:低质量;一致性:93%)。

多种因素会增加胃癌发生风险,评估个体筛查时应予考虑,同时,这些危险因素可能有助于制定更大规模的筛查标准。危险因素涉及多个亚类,包括人口统计学和流行病学因素,以及个人史、既往史、社会史和家庭史。然而,关于危险因素与胃癌发展相关性的证据等级很低,普遍来自回顾性研究或观察性研究,以及来自这些研究的荟萃分析。工作组根据现有文献分析了 11 种危险因素的相关证据。

家族史是相关性最强的危险因素之一。三项病例对照研究(日本、波兰和韩国)共包括 1 024 例胃癌病例,结果显示,有一级亲属胃癌家族史的患者,罹患胃癌的 OR 值为 2.3 ~ 3.5^[47-50]。另一项美国人群的病例对照研究中,有两个或更多家庭成员患有胃癌的受试者,胃癌的风险较高(OR = 5 ~ 12.1, 95% CI: 1.35 ~ 108.5)。另有两项研究表明,具有早发胃癌家族史(<50 岁)的患者风险更高,发病年龄更低^[51-52]。此外,一项针对患有 GIM 的美国退伍军人的回顾性队列研究显示^[53],胃癌家族史与胃癌发生的 HR 为 3.8(95% CI: 1.5 ~ 9.7)。与没有患胃癌的双胞胎相比,患有胃癌的单卵和双卵双胞胎,胃癌的风险分别高 9.9 倍和 6.6 倍^[54]。家族聚集性发生在约 10% 的病例中,在胃癌低发国家可能与遗传性致病性突变有关。真正的遗传性病例约占所有胃癌的 1% ~ 3%,主要包括三种类型:遗传性弥漫性胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)、家族性肠型胃癌和其他增加胃癌风险的单基因综合征^[55]。单基因综合征包括胃癌和近端胃息肉

病^[56-57]、Li-Fraumeni 综合征、家族性腺瘤性息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP)、Peutz-Jeghers 综合征、幼年性息肉病、Cowden 综合征/ PTEN 错构瘤综合征 (PTHS) 和 Lynch 综合征^[58]。PTEN 突变的人群中,至少接受 1 次胃镜或肠镜检查的患者,超过 90% 能发现息肉^[59]。息肉的组织病理学表现多样,包括:神经节神经瘤性息肉、错构瘤性息肉、幼年性息肉和腺瘤性息肉。胃癌与 FAP 的相关性主要基于个案报道,证据较弱。

尽管本指南未包括 HDGC 的治疗,但重要的是掌握如何准确采集家族史,以评估 HDGC 及寻求遗传咨询。除了专业的遗传咨询,评估还需要三代家族谱系。在临床实践中,重点评估一级亲属(父母、子女和兄弟姐妹)和二级亲属(祖父母、姑姑/叔叔、舅妈/叔伯、侄女/侄子)即可满足个体的风险评估^[60]。相互影响的亲属应来自同一谱系(母系或父系),并且彼此是一级亲属。记录诊断的年龄、胃癌组织学类型(如果可能)、胃肠道息肉和其他癌症(包括结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌和胰腺癌)。遗传咨询的标准见框 1^[61-62]。需要注意,最新临床指南对 HDGC 的临床诊断标准有放宽,乳腺癌史对家族性胃癌的临床疑诊极为重要,因为在 HDGC(小叶型)和其他家族性癌综合征(包括 Peutz-Jeghers 和 Cowden)中,胃癌和乳腺癌之间存在聚集性^[61, 63]。符合家庭聚集标准的可疑家族性胃癌患者,如果没有确定的突变基因,可以考虑内镜检查。由于缺乏确诊证据,在理想情况下,胃镜应作为临床诊断的部分依据。在缺少确诊证据的情况下,建议每 3 年复查内镜,同时建议高清内镜和图像增强检查。英国遗传中心的详细信息可以在英国遗传医学会网站(<https://www.bsgm.org.uk>)找到。

框 1 遗传咨询的标准概述

遗传咨询的标准
疑似家族性胃癌
✓ 1 名家庭成员在 40 岁之前患胃癌。
✓ 或 2 名一级/二级亲属患胃癌,且其中 1 名在 50 岁之前诊断*。
✓ 或与年龄无关的 3 名一级/二级亲属患胃癌*。
疑似 HDGC
✓ 1 名家庭成员在 40 岁之前患弥漫性胃癌。
✓ 或与年龄无关的 2 名一级/二级亲属患胃癌,至少 1 名为弥漫性胃癌*。
✓ 或 50 岁前有弥漫性胃癌或小叶性乳腺癌的个人史和家族史。
✓ 个人或家族史的弥漫性胃癌患者伴有唇腭裂。
✓ 胃活检组织中,原位印戒细胞或湿疹样癌细胞呈弥漫分布。

注:* 为证实特征性的家族史,受累的亲属应在家族中同系(母系或父系)。

许多遗传多态性已被证明与胃癌风险增加有关,特别是与炎症反应有关的基因,例如白介素、白介素受体和肿瘤坏死因子^[64]。不符合家族性胃癌的患者,没有足够的证据推荐常规 DNA 基因分型作为临床决策依据^[55]。此类疾病的详细讨论超出本指南范围。

恶性贫血是胃癌的另一个主要危险因素。Vannella 等^[65]进行的系统回顾显示,恶性贫血合并胃癌的发生率为每年 0.27%,相对风险(RR)为 6.8(95% CI: 2.6 ~ 18.1)。近期基于人群的病例对照研究发现,138 390 例癌与 100 000 例对照相比,恶性贫血患者的胃癌和胃神经内分泌肿瘤的 ORs 分别为 2.18(95% CI: 1.94 ~ 2.45)和 11.4(95% CI: 8.9 ~ 14.7)^[66]。由于人群的恶性贫血诊断未经确证,因此,结果可能明显低估明确恶性贫血患者的癌症风险。然而,确诊恶性贫血较困难,巨幼细胞性贫血和维生素 B12 缺乏可见于多种临床疾病,且自身抗体的诊断准确性低(抗壁细胞抗体的特异性低,抗内因子抗体的敏感性低)^[67-68],因此,为了癌症风险分层,必须获得自身免疫性萎缩性胃炎的组织病理学证据,并且结果支持血清学诊断。

胃良性疾病手术史是胃癌的危险因素。三项早期回顾性队列研究表明,与一般人群相比,胃良性疾病手术史人群的胃癌风险增加^[69-71],但一项病例对照研究并未得到类似结论^[72]。差异通过近期一项大规模回顾性研究得到解决,研究发现,残胃的胃癌风险在胃手术 30 年后才会增加,OR 为 2.29(95% CI: 1.38 ~ 3.57)^[73]。因此,术后 15 年内残胃癌的发生风险不会显著增加。但其中可能存在 HP 感染状态的混杂。

种族与胃癌的发病风险密切相关。在美国和英国人群中进行的回顾性队列研究表明,白人受试者的风险低于亚洲受试者(发病率高 2.1 倍)、黑人受试者(发病率高 1.7 倍)和拉美裔受试者(发病率高 1.7 倍)^[74-78]。亚洲人群中,中国和韩国胃癌前病变的风险最高,OR 分别为 4.77(95% CI: 4.54 ~ 5.01)和 7.39(95% CI: 7.06 ~ 7.73)^[21]。差异的产生一定程度上源于 HP 感染率、HP 亚型和宿主基因型差异。

有证据表明,高龄是胃癌的危险因素,反映了 HP 相关胃炎的持续时间。不同研究报告了不同年龄段的相关性,例如 45 岁、50 ~ 75 岁,因此,很难确

定年龄的临界点来指导临床决策^[25 79-80]。然而,有三项研究表明,年龄 >45 岁与胃癌前病变的进展显著相关,OR 值 1.92 ~ 3.1^[25 81-82]。因此,将 45 岁作为潜在筛查策略的阈值是合理的。

与女性相比,男性的胃癌风险更高。两项队列研究和一项病例对照研究证实了不同程度的相关性,男性发病率是女性的 1.3 ~ 3 倍^[74 79]。结论不适用于 40 岁前发生的胃癌,原因可能在于遗传背景在早发性胃癌中起主导作用^[55 83]。

吸烟是胃癌的另一个危险因素,尤其是贲门癌。吸烟在胃癌风险中所占比重约 18%^[84],与不同研究中吸烟使胃癌风险升高 1.45 ~ 2 倍相关^[85-86]。然而,荟萃分析显示,仅在现症吸烟者中,胃癌风险有增加的趋势,但无统计学意义(OR = 1.49; 95% CI: 0.99 ~ 2.225)^[87]。

工作组评估的其他危险因素包括:饮酒、糖尿病、肥胖和使用质子泵抑制剂(protein pump inhibitor, PPI)^[88-90]。对于上述因素与胃癌的相关性,现有的证据相互矛盾,或缺乏明确相关性。特别是对于肥胖症,有足够的证据指出,肥胖与贲门癌的风险有关,但与非贲门癌无关^[91]。近期许多研究探讨了 PPI 和胃癌的相关性。Cheung 等^[92]对 HP 治疗后患者进行的研究表明,在香港人群中, PPI 与胃癌存在相关性,风险增加 2.44 倍。未发现 H2 受体拮抗剂的胃癌风险增加,病例大多为非贲门癌。这项研究存在重大缺陷,其中,最重要的是 PPI 组比非 PPI 组平均年龄高 10 岁,随年龄增长,胃癌风险会增加,预计该组的风险会更高。瑞典的一项研究显示,使用 PPI 的人群中,其胃癌发病率有相似的升高,其中,年轻男性的风险最高。但是,美国一项关于泮托拉唑的研究未发现这种差异。可以得出结论,尽管 PPI 与胃癌存在相关性,但尚无明确的因果关系。此外,这种相关性可能仅限于特定人群和已根除 HP 的人群^[93-94]。我们参考了 BSG 的声明^[95],建议:如果根除 HP 后需要抑酸治疗,首先使用 H₂ 受体拮抗剂,无效者,将上述信息告知患者后,再使用 PPI。其他人群中,没有证据禁止 PPI 作为一线药物短期使用。若长期使用,应说明上述风险。

HP 和胃癌

哪些人群应该检查和治疗 HP 以降低胃癌风险?

我们不建议英国等低发病率地区为了降低胃癌发病率而检测和治疗 HP(证据水平: 高质量; 推荐

等级: 高; 同意水平: 100%)。

几项啮齿类动物的研究,支持根除 HP 能阻断胃癌的结论^[96-97]。然而,在动物模型中,疾病自然病程后期根除 HP 的获益减少。目前已完成多项队列研究和 RCTs, 评估无症状人群 HP 检测和治疗是否可降低胃癌发病率。至少三个独立研究小组对这些研究进行了系统回顾和荟萃分析, 结论是检查和根除 HP 可以降低健康无症状感染者的胃癌发病率。取得获益需要治疗的人群中,中国男性最少,为 15 例; 美国女性最高,为 245 例^[98-100]。根除胃癌的获益随基线胃癌发病率的变化而变化,但与研究设计、性别或随访期基线风险无关^[101]。

因此,有力的证据表明,根除 HP 有效降低胃癌发生风险。但在胃癌低或中等发病率地区,如英国,该策略不具有成本效益。然而,正如 O'Connor 等^[102]最近指出的,根除 HP 可能获得额外获益,如减少消化性溃疡和消化不良,并未被纳入经济模型。在评估策略的风险与获益时,应考虑大范围根除 HP 的其他潜在后果,包括可能出现的耐药菌株和治疗相关副作用,其中某些副作用虽然罕见,但较为严重,如艰难梭菌感染^[102]。

因此,尽管根除 HP 是可行、有效且具有潜在成本效益的策略(至少在某些特定人群中如此),可降低胃癌发生风险,但尚未在全球范围内被采用。一项涉及 18 万余例参与者的大型中国试验,其最终结果将在未来几年内公布,可能影响未来的公共卫生政策,特别是东亚国家^[103]。但是,目前在英国等胃癌低发病率地区,尚不能建议将人群检测和治疗 HP 作为预防胃癌的策略。

根除 HP 是否可以预防癌症发展?

建议根除 HP,以降低 HP 相关 CAG 的胃癌发生风险(证据水平: 高质量; 推荐等级: 高; 同意水平: 100%)。

建议患有 HP 相关肠化生、异型增生或癌症的患者根除 HP,有助于降低胃癌发生风险(证据水平: 高质量; 推荐等级: 弱; 同意水平: 100%)。

虽然有充分证据表明根除 HP 可降低胃癌发生风险,但据推测,癌前级联反应中可能存在“不可逆点”。许多研究对此进行了评估,近期两项独立系统回顾和荟萃分析及一项大型 RCT 即以此为主题。

Chen 等^[104]对 8 项 RCTs 中的 10 项研究结果进行了荟萃分析,共包括 7 955 名参与者,根据基线诊

断将参与者分组,比较了非 GIM 组(正常、非萎缩性胃炎、GA)和 GIM(GIM 或异型增生),证实根除 HP 显著降低胃癌发生风险,总 RR 为 0.64(95% CI: 0.48~0.85)。根据非萎缩性胃炎和 CAG 分组,得到相似的结果(RR = 0.25, 95% CI: 0.08~0.81)。但是,在 GIM 或异型增生分组中未发现差异(RR = 0.88, 95% CI: 0.59~1.31)。由此得出结论,如果患者出现 GIM 或异型增生,根除 HP 不再降低胃癌的发生风险。

Rokkas 等^[105]发表了第 2 篇独立的荟萃分析,分析了 26 项研究(10 项 RCTs 和 16 项队列研究),共包括 52 363 名受试者。成功根除 HP 的患者,胃癌发生风险显著低于对照组(总 RRs 0.56(95% CI: 0.48~0.66), $Z = -7.27$, $P = 0.00001$)。然而,癌前病变的亚组分析显示,非萎缩性胃炎或 CAG 可以从根除 HP 中获益,降低胃癌发生风险,而 GIM 或异型增生则没有获益。近期一项大型随机安慰剂对照试验显示,根除 HP 组中,内镜切除黏膜内癌和 HGD 后,胃癌发病率显著降低(13.4% vs 7.9%; $P = 0.03$)^[106]。此外,胃体 GA 和 GIM 的严重程度发生了逆转,但胃窦 GA 没有。

因此,当前的高质量证据表明,根除 HP 可降低非萎缩性胃炎或 CAG 发生胃癌的风险,但在 GIM、异型增生或癌症患者中无此获益。但是,已发表的荟萃分析未评估 GIM 或异型增生的组织学类型、严重程度和部位的影响。虽然早期研究结果不完全支持 GIM、异型增生或胃癌患者根除 HP,但上述 RCT 为治疗胃癌或 HGD 提供了证据。

虽然大多数已发表的研究来自远东地区,但没有证据表明胃癌发生的基本过程受地理位置影响。已发表的研究表明,根除 HP 可以预防某些 CAG 向胃癌发展。尽管英国和欧洲缺乏相关研究,但根除 HP 很可能使欧洲的 CAG 患者受益,并且导致严重不良事件的风险非常低。在修订指南时,需要在欧洲人群中进一步研究,以增加影响此建议的证据。

根除 HP 可阻止癌前病变向胃癌发展,但明显受根除成功率的影响。根除方案的选择超出了指南范围,但其有效性受到监测。可能需要采用传统三联疗法以外的方案,特别是在已知的 HP 高耐药地区。

除了传统的 Correa 途径外,其他胃部疾病也可能与胃癌的发生风险有关,特别是某些胃息肉^[107]。尽管有充分的证据表明根除 HP 会导致胃增生性息

肉的消退,但尚无研究分析是否会影响随后发生胃癌的风险^[108-110]。关于根除 HP 对胃腺瘤患者影响的研究过少,尚不能得出有效结论^[111]。

生物标志物和胃癌

哪些生物标志物可用于胃癌前病变及早期胃癌的管理?

能否应用于筛查人群筛查、监测高危人群或已知病变人群?

检测血清胃蛋白酶原 I 和血清胃蛋白酶原 I / II 比值,或联合 HP 血清学及/或胃泌素-17 检测,可鉴别广泛萎缩性胃炎(证据级别:低质量;推荐等级:弱;同意水平:93%)。

不推荐胃癌低发病率地区(如英国)使用生物标志物作为筛查工具(证据水平:低质量;推荐等级:弱;同意水平:100%)。

CAG、异型增生和胃癌

胃蛋白酶原 I (Pepsinogen I, PG I) 主要由胃底主细胞和颈粘液细胞分泌,而胃蛋白酶原 II (Pepsinogen II, PG II) 还可由幽门和十二指肠布氏腺分泌。血清中可发现约 1% 的胃蛋白酶原,其血清水平被认为是胃黏膜形态和功能状态的标志^[110, 112-113]。血清 PG I 和 PG II 水平在胃黏膜炎症中均增加,随着 GA 发展和特定细胞丢失,PG I 和 PG II 的水平下降,通常 PG I 下降更为明显,导致血清 PG I 降低和 PG I / II 比值降低^[114]。

联合血清 PG I 和 PG I / II 比值是公认的胃癌前病变和胃癌的有效生物标志物^[112]。有研究证实,胃蛋白酶原可用于筛查无症状人群,阳性者继续胃镜检查。这一方案被无症状人群所接受,胃蛋白酶原阳性患者超过 60% 接受了内镜检查^[115-116]。

CAG、异型增生和胃癌的生物标志物检测

针对不同的国家和人群,许多研究对血清胃蛋白酶原检测 CAG、异型增生和胃癌进行了探索。多数研究来自胃癌发病率高于英国的国家。对于发病率与英国相似的国家,Broutet 等^[118]在 2003 年进行的研究评估了 14 个欧洲国家的血清胃蛋白酶原检测,并确定 PG I/II 比值可作为筛查工具。但多数研究的胃蛋白酶原阳性阈值和研究结果,反映的是非英国人群特点。此外,许多研究使用不同阈值,使对比变得困难。研究最常用的阈值是 PG I < 70 ng/mL、PG I/II ≤ 3^[112]。数值可能会受到实验方法和人群特征影响,如果用于英国人群,可能需要调整。

Huang 等^[112]的荟萃分析发现,血清胃蛋白酶原检测对胃癌诊断的敏感性和特异性分别为 69% 和 73%,对 CAG 诊断的敏感性和特异性分别为 69% 和 88%。该分析包括了 13 个国家的 3 万多例研究对象,并由胃镜检查 and 活检确诊。Dinis-Ribeiro 等^[117]在 2004 年进行的荟萃分析包括约 30 万例研究对象,使用 PG I < 50 ng/mL 和 PG I / II ≤ 3 的阈值,检测异型增生的敏感性和特异性分别为 65% 和 74% ~ 85%。Terasawa 等^[119]在 2014 年的荟萃分析,纳入约 32 000 例研究对象,前瞻性随访 3.9 ~ 14 年,发现胃蛋白酶原试验阳性对胃癌的敏感性为 57%、特异性为 76%。

生物标志物的人群筛查

尽管胃蛋白酶原检测已被证实可作为高危地区人群筛查的有效工具,但在英国等低风险地区的应用尚未得到确定^[116,119-120]。特别需要考虑胃蛋白酶原检测的中等敏感性和特异性对于低发病率的无症状人群筛查是否具有成本效益。Yeh 等^[113]在 2015 年进行的研究,使用数学模拟模型计算生物标志物和内镜对美国低危人群(定义为年龄标准化率(Age-Standardised Rate, ASR) < 10/100 000)筛查的成本效益,研究发现,尽管在 50 岁时进行血清胃蛋白酶原检测可以预防 1/4 的男性胃癌,但对改善癌症预后的价值不高。但是,对于 50 岁以上的男性吸烟者这一高危人群,可能是降低胃癌死亡率的经济有效的方法。这种筛查模型需要进一步研究。

HP 血清学检测已被广泛研究,既可以作为单独的筛查工具,也可以作为“检测和治疗”策略的一部分,还可以与胃蛋白酶原检测结合使用。虽然在胃癌高发地区(定义为 ASR > 20/100 000)作为筛查工具或用于“检测与治疗”策略可能具有优势,但特异性低和低风险人群抗生素耐药性的缺点,使其应用受限^[121]。HP 血清学与胃蛋白酶原联合使用更准确。血清 HP-IgG 抗体阴性伴胃蛋白酶原阳性提示广泛的 GA,此类人群的胃癌风险最高^[10,121]。在高风险人群中,ABCD 法在胃癌高风险人群中检测高风险个体已被广泛研究。该方法根据 HP 血清学(HP)和血清 PG I/PG II(sPG)比值分为低风险(A: HP- sPG-),中等风险(B: HP + 和 sPG-)和高风险(C: HP + 和 sPG +; D: HP- sPG +)。尽管一项随访 20 年的前瞻性研究结果显示,与 A 级相比, D 级发生胃癌的 HR 为 15^[122],但仍需进一步的证据来

支持其在低风险人群中的使用。

“胃检测板”结合了 PGI、PGII、胃泌素-17 和 HP 血清学。近期的荟萃分析评估了此项血清组合试验在 4241 例受试者中诊断 CAG 的作用,敏感性为 74.7% (95% CI 62% -84.3%),特异性为 95.6% (95% CI 92.6% -97.4%),CAG 的中位患病率为 27%,阴性预测值为 91%,阳性预测值为 86%^[123]。因此,尽管目前的研究已经显示出它的前景,但是有效性的结果仍相互矛盾,没有证据支持它的使用^[124-126]。最后,我们还关注了与胃癌检测有关的呼出气体中挥发性有机物检测的研究^[127]。

胃癌前病变或早期胃癌的内镜诊断 确保高质量的内镜评估

在英国指南推荐的内镜质量控制外,对于胃癌前病变或早期胃癌,是否有其他的检测和诊断建议? 基于工作站式的方法是否有益?

推荐胃癌高危患者完善内镜检查,包括 GA 和 GIM,并保留清晰的内镜和病理图像。我们推荐胃镜检查的最短时间为 7 min(证据级别:中等质量;推荐级别:强;同意水平:100%)。

鉴于内镜检查后胃癌的发生率为 11.3%^[128],内镜检查必须高质量,以检测异型增生和早期胃癌。在英国,识别和确定患有 GA 和 GIM 的胃癌高危患者,可能是提高胃癌检出率和生存率的最有效方法。胃镜检查包括三项基本原则,也是常规操作的部分内容,包括:胃黏膜清洁、适当充气扩张胃壁和观察全胃。

虽然关于平滑肌松弛剂和黏膜清洁技术的证据很少,但根据最新的 BSG 上消化道内镜检查质量标准,“适当的黏膜影像应通过充分的充气、抽吸和黏膜清洁技术相结合来实现”^[129]。推荐此标准应用于 GA 和 GIM 检查。

目前缺乏完整的评估内镜检查的证据。尚无临床试验直接阐明提高胃癌检测的关键性指标或质量保证(quality assurance, QA),也没有研究探索胃镜系统筛查的方案。欧洲胃肠内镜协会(European society of gastrointestinal endoscopy, ESGE)的胃镜检查性能评估显示,从插镜到拔镜,对食道、胃和十二指肠的检查至少持续 7 分钟^[130]。该建议基于 Teh 等^[131]的回顾性队列研究,研究包括 837 例无胃癌病史的有症状患者的内镜检查,旨在确定早期胃癌的诊断率,研究发现“慢速”内镜医师(检查时间 > 7 min)检出高危病变(即活检为 GA、GIM、异型增生或癌)的比例是

“快速”内镜医师(检查时间 < 7 min) 的 2 倍, 检出异型增生或癌的比例是 3 倍^[131-132]。

图像可能是间接的质量指标。操作时间较长的内镜医师, 能拍摄四张以上的图片, 能发现更多的病变^[132]。ESGE 建议对胃的 5 个区域进行图像记录, 包括反转胃镜时的贲门和胃底, 前视时包含小弯的胃体, 后视时包含大弯的胃体, 部分反转时的角切迹, 以及胃窦。图像可用于病例讨论、患者管理和组织学对比学习。

日本制定了系统的上消化道筛查方案, 但方案对于常规临床实践过于复杂^[133]。日本胃肠道肿瘤筛查学会进行了修订, 在保留详尽内容的前提下精简^[134]。Yao^[135]近期将其简化并提出“胃部系统检查方案”, 作为最低要求的质量标准。这是基于工作站的方法, 以顺时针或逆时针方向观察和拍摄胃的各个区域。22 张图片按照程序的顺序排列, 另有病变部位的照片(图 2)。中国的最新研究发现, 包括 20 张照片的系统检查方案, 早期胃癌的检出率从 0.2% 提高到 2.3%^[136]。

已经开发了电子学习模块(即 GUP 系统)用于指导内镜医师根据炎症性病变、溃疡性病变和息肉

样病变的特征来诊断早期胃癌^[137-138]。GUP 系统已经由 RCT 进行评估, 涉及 27 个国家的 332 名内镜医师, 电子学习组的平均改善率高于非电子学习组^[138]。进一步的研究证明, 电子学习系统能有效提高内镜医师应用放大窄带成像技术诊断早期胃癌的能力^[139]。经过验证的培训模块可以纳入胃癌诊断的未来质量改进(quality improvement, QI) 计划。

建议 WLE 识别出 GA 或 GIM 时, 对胃进行全面系统的内镜检查, 检查时间不低于 7 min, 完整记录胃窦、幽门、角切迹、小弯、大弯、胃底和贲门的图像。对于没有已知胃癌危险因素的患者, 推荐英国高质量上消化道内镜声明中的标准化高质量内镜检查。

光学内镜诊断胃癌前病变或早期胃癌

如何识别癌前病变或早期胃癌, 并在报告时准确记录? 是否有黏膜特征用以识别病变(包括识别萎缩的边界)?

胃癌前病变和早期胃癌分期的组织学和影像学的建议是什么?

GA 和 GIM 可以通过 WLE 检测, 但准确性差。因此, 不推荐仅使用 WLE 诊断或风险分层(证据水平: 中等质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 93%)。

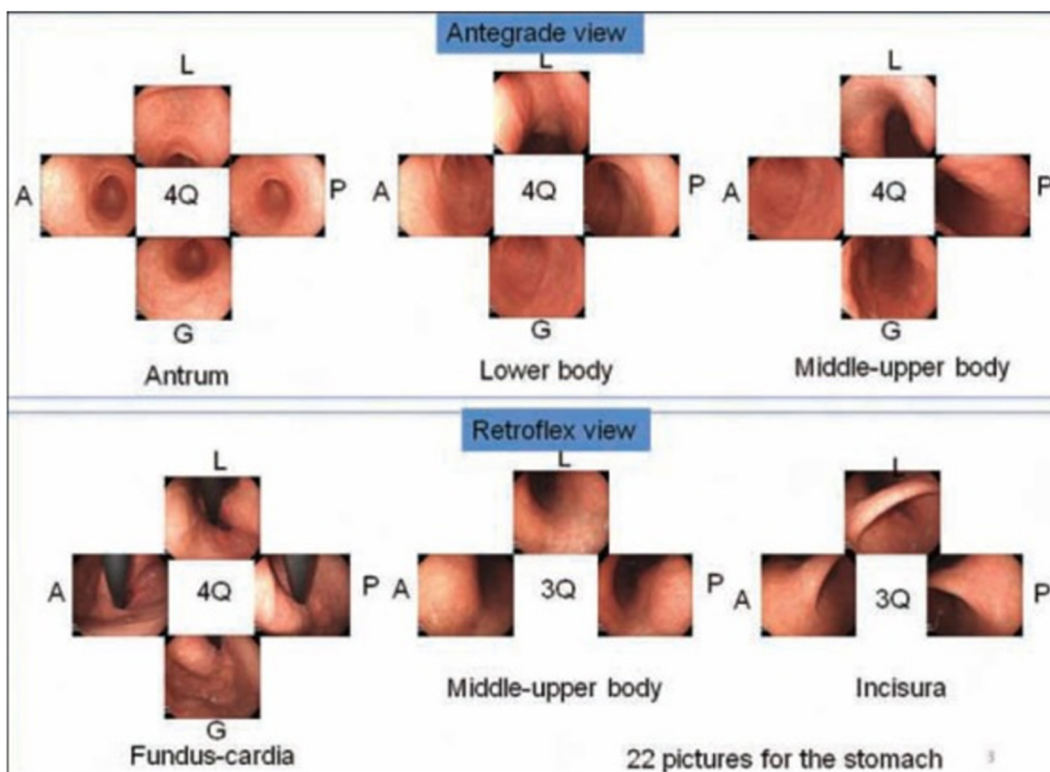


图 2 胃部系统检查方案。基于定位点的方法, 以顺时针或逆时针方向观察和拍摄胃的每个区域。22 张图片按照程序顺序排列。Q: 象限; L: 胃小弯; A: 前壁; G: 胃大弯; P: 后壁; SSS: 胃部系统筛查方案

推荐 IEE 作为准确检测 GA 和 GIM 并进行风险分层的最佳影像方式(证据水平:中等质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

推荐 WLE 提示 GA 或 GIM 时,进行 IEE 检查,若条件允许,则应用放大内镜检查(证据级别:低质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

推荐使用图像清晰记录 GA 和 GIM 的位置和范围。内镜分级应记录为胃远端(累及胃窦或角切迹—低风险)或胃近端(累及胃体,无论是否累及胃窦和角切迹—高风险)。(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:93%)。

推荐 WLE 观察到异型增生和早期胃癌的内镜表现(颜色差异、血管消失、轻微隆起或凹陷、结节样不平、黏膜增厚、黏膜皱襞异常聚集或变浅)时,使用 IEE 检查,情况允许时应用放大内镜检查。(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

推荐 IEE 作为异型增生和早期胃癌准确诊断和分期的最佳影像学方法。(证据水平:中等质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

通过高分辨率 WLE,可以检测 GA、GIM 和异型增生并分期,并由 IEE 和放大内镜优化。胃内不同黏膜形态的 WLE 图像、IEE 图像和放大内镜图像将在后续详细阐述,包括正常胃窦和胃体,也包括 GA 和 GIM。

WLE

当胃腔无内容物且没有扩张时,正常的胃黏膜表面几乎都是皱褶,也称胃皱襞,皱襞形态取决于内镜检查时的充气程度。正常的胃底和胃窦黏膜是光滑的。正常的胃黏膜色泽与全胃肠道相似,是柔和带有光泽的暗玫瑰色或红色,伴有集合小静脉的规则排列,通常在正常胃体部可见红色的蜘蛛状血管^[140-143]。集合小静脉的存在是无 HP 感染的正常胃黏膜特征(敏感性 93%、特异性 48%)^[140, 144-145]。目前的高分辨 WLE 不需要放大或增强就可以看到胃体圆形的“小凹形态”和胃窦长型的“小凹形态”(图 3)。

放大和增强内镜

放大内镜的特征性黏膜征象包括表面结构和血管结构。

胃体黏膜具有直行或管状的腺体及圆形的“CO”^[146],深色的圆形小凹被浅色的 MCE 和深色的圆形 SECN 围绕,形成典型的小凹结构,其中,深色区域(毛细血管)围绕浅色区域(腺体)^[147-149]。黏膜外观与组织学的管状腺体结构相对应(图 3)。

窄带成像(narrow band imaging, NBI)中,“伴有圆形黏膜的规则血管”结构与正常的组织学相关(准确性为 83%;95% CI 75%~90%)^[150]。

与胃体相反,胃窦腺体倾斜且有分支,深色的“小凹开口”有凹槽。亮脊或绒毛状上皮(MCE)围绕深色的卷曲血管形成的 SECN(图 3)。这种黏膜外观被称为“凹槽型结构”^[147-148],在组织学上对应胃窦黏膜的乳头状表面结构(图 3)。

慢性 HP 相关性胃炎

内镜表现为集合小静脉缺失、胃窦棘皮样外观、胃皱襞粗大、黏膜腺体扩大或破坏、黏液粘稠、胃液浑浊和黄色瘤^[140-142]。集合小静脉和毛细血管结构丢失与慢性炎症和炎症活动有关,随黏膜 GA 进展,内镜下可见不规则的集合静脉^[151]。

GA

Nakayama、Uedo 和 Yao 等^[152-154]描述了胃黏膜 GA 的四个主要内镜下特征:黏膜苍白、胃皱襞消失、血管显露和萎缩性边界(图 4)。血管显露的敏感性为 48%、特异性 87%。皱襞消失的敏感性为 67%、特异性 85%^[155]。

长期队列研究显示,木村-竹本(Kimura-Takemoto)分期是预测胃癌发展的有效风险分层评估工具^[26, 31, 156]。本质上,该分类根据 GA 边界(黏膜苍白和正常红色胃黏膜间的边界)的范围对 GA 进行风险分层(图 4)。英国和日本的横断面整体抽样研究显示,内镜分级与组织病理分级相似,可以正确预测组织病理学意义的 GA,假阴性结果很少^[157-158]。结论需要在日本以外的更多地区确认。木村-竹本分期经简化形成改良分期系统,其中包括仅有胃窦(胃窦)、胃窦至角切迹(胃窦占优势)、胃窦至小弯(胃体占优势)以及胃窦、小弯、大弯(广泛萎缩)。该分期系统整合了稍后将要讨论的悉尼活检系统(图 5)。GDG 同意根据 GA 和 GIM 的范围分为低风险(胃窦和角切迹)或高风险(仅胃体受累或胃体、胃窦和角切迹均受累)。

GIM

WLE

GIM 的典型表现是灰白色的隆起性结节,被分布不均匀的粉红色和苍白色黏膜所形成的不规则粗糙黏膜围绕(图 6A)。斑片状分布的红斑也与 GIM 有关^[159]。但是,仅依靠标准内镜(非高分辨 WLE 或 IEE)的诊断不可靠^[160-165]。

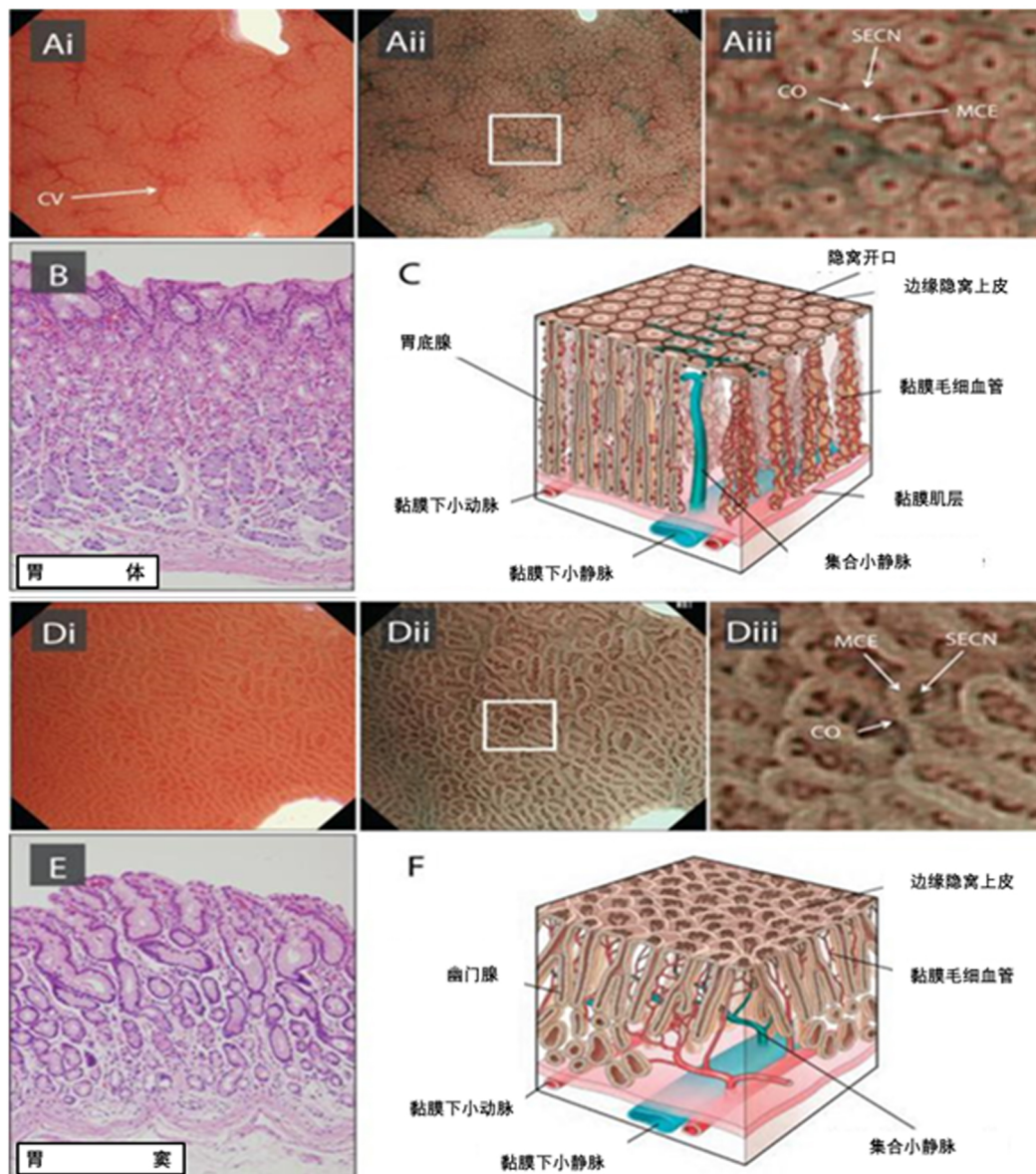


图 3 WLE、IEE 和放大内镜下正常胃体、胃窦黏膜的表面形态。无需放大或增强即可看到胃体 (Ai) 的圆形“小凹形态”和胃窦 (Di) 的长型“小凹形态”。胃体 (Ai) 有明显的红色集合小静脉 (collecting venules, CV) 以及圆形的暗红色隐窝开口 (crypt openings, CO)。NBI (Aii & Dii) 所见血管结构更明显。放大 NBI 可见的结构包括深褐色的“CO”, 深褐色的上皮毛细血管网 (sub-epithelial capillary network, SECN) 和浅褐色的边缘隐窝上皮细胞 (marginal crypt epithelia, MCE)。胃体黏膜深色的圆形“CO”, 被较浅的 MCE 包围, 再外层是较暗的圆形 SECN (Aii 和 Aiii)。相比之下, 胃窦黏膜深色斜行的“CO”具有凹槽结构, 亮脊或绒毛状上皮 (MCE) 包绕深色的 SECN, 称为“凹槽型结构” (Dii 和 Diii)。胃体 (B 和 C) 和胃窦 (E 和 F) 显示了对应的组织病理结构

放大内镜和 IEE

随着 GIM 的发展, 胃体的直行/管状腺体会拉伸, 与胃窦“凹槽样结构”或肠绒毛状结构 (图 6C、D) 类似。尽管高分辨 WLE 和 IEE 能通过此类结构变化区分病变和正常黏膜, 但由于病变结构与胃窦的正常黏膜结构相似, 均有斜行腺体和凹槽样结构, 导致胃窦 GIM 难以鉴别^[148, 166]。GIM 的其他特征包括 LBC 和 MTB^[167], 以及白色不透明物质 (脂肪滴) 覆盖上皮毛细血管^[168]。LBC 是 NBI 观察到的上

皮表面脊部的蓝白色线, 是 GIM 的高度特异性标志^[166, 169] (图 6E、F)。MTB 是黏膜表面的白色混浊带, 提示早期 GIM, 而 LBC 则随着 GIM 的进展而出现, 但可重复性尚不确定。

GA 和 GIM 检测和分类的最佳技术

多数研究表明, 对于 GA、GIM、异型增生及胃癌的分类和检测, IEE 和放大内镜的准确性高于 WLE^[150, 162-163, 165, 170-171]。表 4 概述不同形式的增强影像检查及特性。

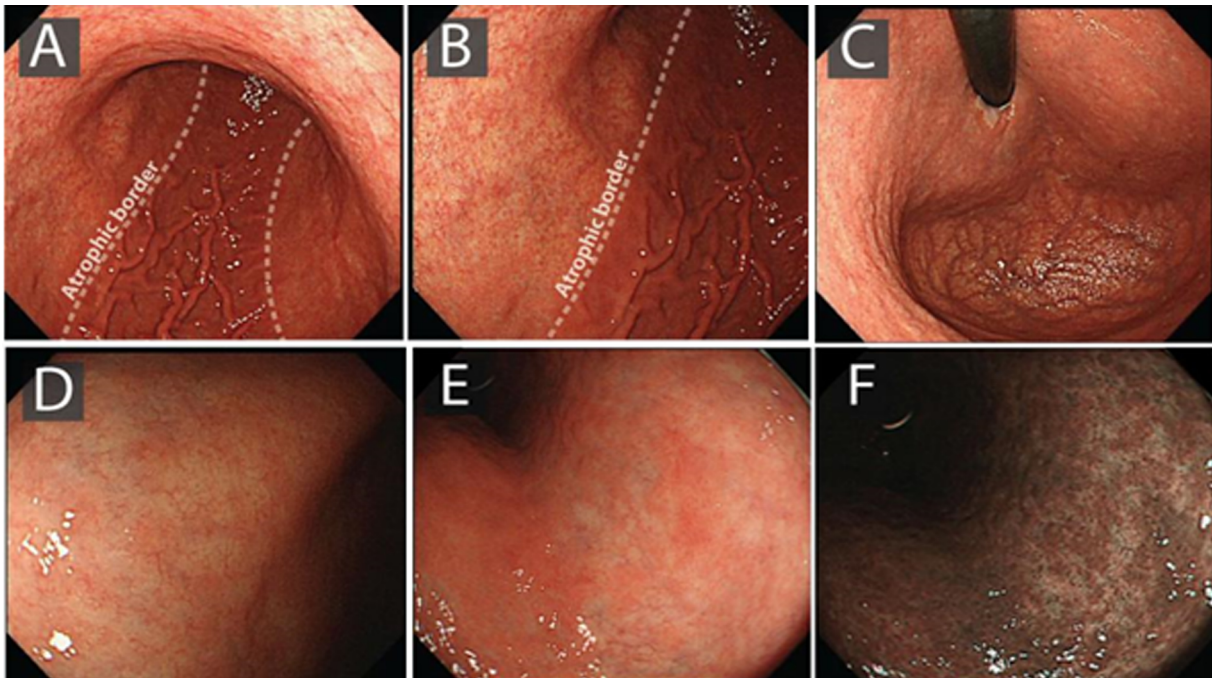


图 4 CAG 和萎缩性边界的 WLE 和 IEE 图像。CAG 的四个内镜特征: 黏膜苍白(A , B , C , D 和 E) , 皱襞消失(A , B , C , D 和 E) , 血管显露(A , B , C 和 D) 和萎缩性边界(A 和 B)。IEE 观察 GA 的黏膜苍白同样很明显(F)。

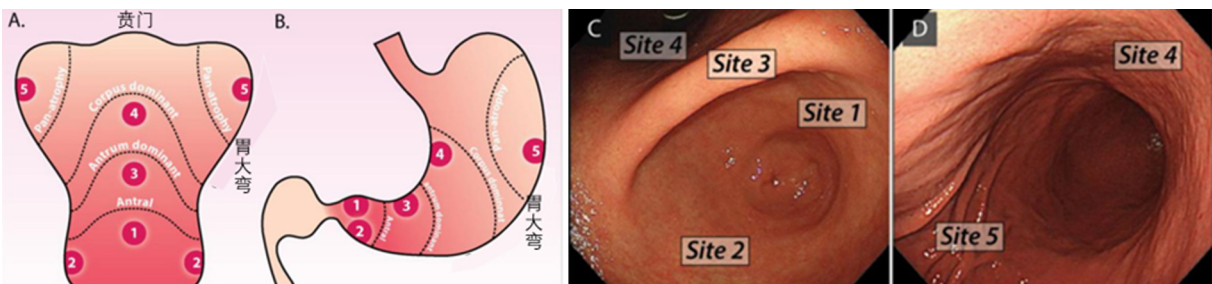


图 5 改良木村(Kimura)分期 & 悉尼活检系统。改良木村分期根据 GA 范围分为仅有胃窦(胃窦)、胃窦至角切迹(胃窦占优势)、胃窦至小弯(胃体占优势)以及胃窦、小弯、大弯(广泛萎缩)。该系统集成了悉尼活检系统, 取胃窦(部位 1 和 2)、角切迹(部位 3)、小弯(部位 4)和大弯(部位 5)。胃 CAG 在剖开(A)和冠状位(B)截面的边界和活检部位。内镜活检部位(C)和前视图(D)

Pimentel-Nunes 等^[150] 研究证明,使用非放大 NBI 的简化分类系统对 GIM 和异型增生的诊断是准确可靠的。在确证性研究中,管状绒毛状黏膜结构与 GIM 相关(准确性 84%) ,不规则的血管和黏膜结构与异型增生有关(准确性为 95%) ,LBC 对 GIM 的诊断具有中等可靠性($k = 0.49$) ,但非常特异(96%)。Kanemitsu 等^[168] 的近期研究显示 ,LBC 对组织学意义的 GIM 的敏感性和特异性分别为 62.5% 和 93.8%。白色不透明物质的敏感性和特异性分别为 50% 和 100% (95% CI: 85% ~ 100%)。LBC 与白色不透明物质结合可以提高灵敏度,敏感性和特异性分别为 87% 和 93.8%。

另有前瞻性多中心研究将 WLE 与 WLE 联合

NBI 进行了比较^[162]。NBI 与组织病理学诊断高度吻合,优于标准 WLE。但需要注意的是,研究仅评估了 WLE 联合 NBI 而非单独评估 NBI。虽然高分辨率 WLE 对病理诊断的整体敏感性为 85% ,但对于 GIM 却降至 53%。NBI 联合 WLE 显著提高诊断 GIM 的敏感性(87% vs 53%; $P < 0.001$) 和异常增生的敏感性(92% vs 74%)。研究表明,仅依靠 WLE 不足以准确诊断 GIM。类似结果在近期的前瞻性盲法试验中得到证实^[165]。

据报道,白光内镜在胃窦组织诊断胃黏膜萎缩的敏感性和特异性分别为 61.5% 和 57.7% ,在胃体组织诊断胃黏膜萎缩的敏感性和特异性分别为 46.8% 和 76.4%^[170]。

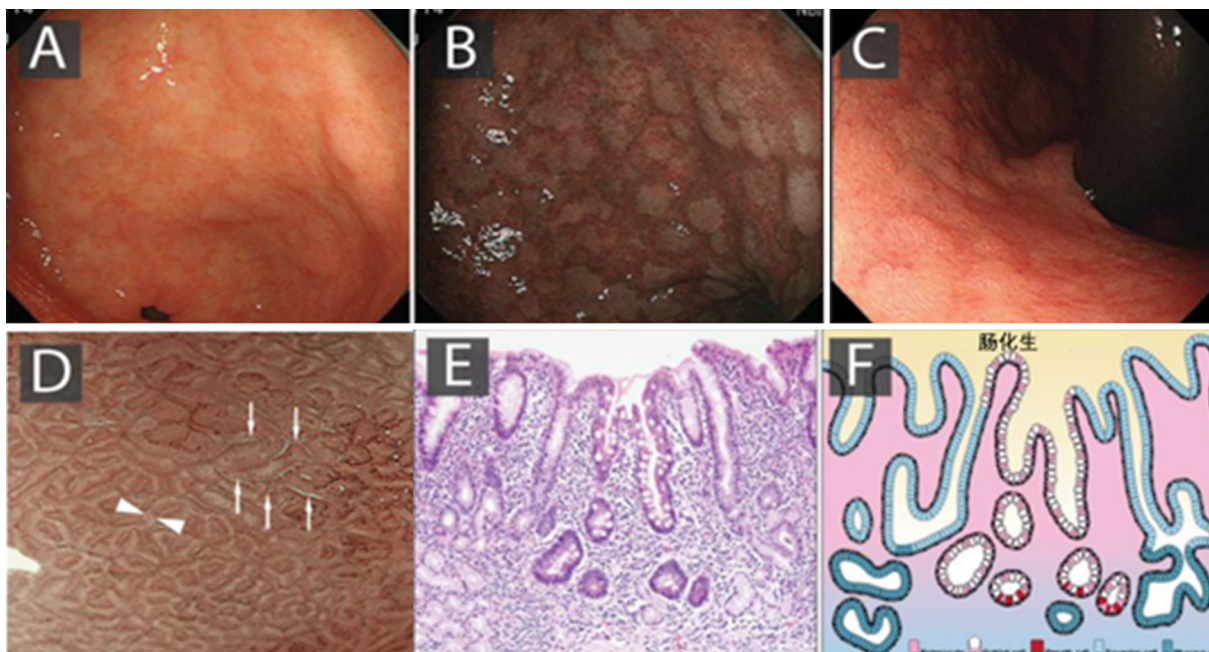


图6 WLE、IEE 和放大内镜的 GIM 图。GIM 的典型表现是灰白色的隆起性结节 被分布不均匀的粉红色和苍白色黏膜所形成的不规则粗糙黏膜围绕(A); IEE 图像更明显(B); 胃体 GIM 通过类似于胃窦的“凹槽状结构”或肠的绒毛样结构与正常的直行/管状腺体区分, 高分辨率 WLE 观察更明显(C); 胃窦的正常腺体是斜行的, 因此, 很难描述胃窦的 GIM。有助于诊断胃窦 GIM 的结构包括亮蓝脊(Light Blue Crest, LBC)和边缘混浊带(Marginal Turbid Band, MTB)(D); LBC 是 NBI 观察到的上皮表面背部一条细的蓝白色线(D 图中细箭头所示)。粗箭头之间可见 MTB。大量的杯状细胞是 GIM 的特征(E 和 F)

除了 WLE, NBI 结合放大内镜也可以有效诊断早期胃癌^[171]。

总之, GDG 认为仅依靠 WLE 不足以准确诊断 GA 或 GIM, 应使用增强光学技术诊断和分期。

有研究创建了 NBI 对 GIM 的分期量表, 对于弥漫 GIM, WLE 的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.98, 其次是 NBI^[162]。外部验证显示, 对于 OLGIM III/VI, AUC 为 0.96(95% CI 为 0.93 ~ 0.98)。如果以 >4 作为临界值, 分期量表对中-重度 GIM 风险分层的敏感性为 89%, 特异性为 95%^[172]。在此基础上, 可以认为高分辨率 WLE 联合 NBI 内镜对诊断和分期具有足够的准确性。这是有前景且有待进一步研究的领域。

胃异型增生和早期胃癌

众所周知, 胃异型增生和早期胃癌在 WLE 下缺乏特点, 并且通常只有细微改变, 检出比较困难。常见但不仅限于此的描述包括: 颜色差异(更显著的红色或苍白)、血管消失、轻微隆起或凹陷、结节、黏膜增厚以及褶皱异常集中或变平, 均非详细的特征性改变^[173-174]。

因此, 彻底清除粘液和分泌物对于连续、细致地观察异于周围黏膜的区域至关重要^[175-176]。

靛胭脂溶液(0.2%)染色或电子色素内镜(NBI、FICE、i-Scan 蓝激光成像)可以增强关注区域或异常黏膜的可视性和对比度。异型增生可发生于全胃黏膜, 胃窦和小弯处略常见, 病变大小可以从数毫米到数厘米。

胃异型增生在形态学上可分为腺瘤(肠)型、小凹型(胃型)和混合型^[47, 177], 其中腺瘤型包括腺瘤性息肉。与腺瘤型相比, 小凹型与高级别异型增生的相关性更高^[47, 178]。根据巴黎分型, 病变的内镜下形态通常为 0-Is、0-IIa 或 0-IIc^[175]。

腺瘤性异型增生多发生于胃体和胃小弯, 而小凹型异型增生多发生于胃窦和角切迹。此外, 与腺瘤型相比, 小凹型病变更小, 通常呈淡红色, 形态多平坦或凹陷^[47]。

胃癌前病变诊断和风险分层的活检策略

胃癌前病变或早期胃癌的活检如何取材和报告? 常规内镜检查均活检, 还是特定人群活检?

推荐 CAG 患者进行活检以确认内镜诊断。活检应在悉尼活检系统规定的区域内, 定向选择 IEE 显示 GIM 的部位。活检样本收集在单独的容器中, 并标记为“定向”或“随机”以证实内镜分期评估。(证据水平: 低质量; 推荐级别: 强; 同意水平: 93%)

表 4 胃萎缩和肠化诊断中的内镜成像模式及性能特点

作者(年)	地点	患者	研究设计	内镜模式	灵敏度(%)	特异性(%)	病变
Dinis-Ribeiro 等 ^[290] (2003)	葡萄牙	136	前瞻	ME MB	76.4	86.6	GIM
Redeen 等 ^[155] (2003)	瑞典	488	前瞻	WLE	67-90(皱襞消失) 48-80(胃体血管显露) 14(胃窦血管显露)	85-84(皱襞消失) 87-87 (胃体血管显露) 91(胃窦血管显露)	AG
Uedo 等 ^[166] (2006)	日本	107	前瞻	NBI ME	89	93	GIM
Anagnostopoulos 等 ^[149] (2007)	英国	95	前瞻	ME	90(胃体 4 型)	96(胃体 4 型)	AG
Bansa 等 ^[147] (2008)	美国	47	试点可行性	NBI	80(脊状/绒毛状结构)	100(脊状/绒毛状结构)	GIM
Guo 等 ^[291] (2008)	中国	53	前瞻	WLE CLE	36.88(WLE) 98.13(CLE)	91.59(WLE) 95.33(CLE)	GIM
Tahara 等 ^[292] (2009)	日本	106	前瞻	ME NBI(体)	73.3(3 型 NBI IM) 50(3 型 NBI AG) 66.7(WLE 开放型)	95.6(3 型 NBI IM) 96.3(3 型 NBI AG) 72(WLE 开放型)	GIM AG
Capelle 等 ^[293] (2010)	荷兰	43	前瞻	NBI WLE	71(NBI) 51(WLE)	58(NBI) 67(WLE)	GIM
Eshmuratov 等 ^[170] (2010)	韩国	1330	多中心前瞻	WLE	61.5(胃窦) -46.8(体)	57.7(胃窦) -76.4(体)	AG
Kawamura 等 ^[294] (2011)	日本	EGC n = 95 伴活动性 DU (n = 24), 弥漫型 (n = 24), 肠型 (n = 47)	观察	ME NBI	A-1 型和 A-2 型(改进 Yagi A-B 分级系统) 肠型 EGC 在小弯可见严重 AG-IM(未提供准确数字)		AG GIM
Rerknimitr 等 ^[295] (2011)	泰国	38(I 监测) 26(II 监测)	前瞻	NBI	78.8/91.3(I/II 监测) 3 个标准: LBC ,VP 和 LLC	82.5/89.1(I/II 监测) 3 个标准: LBC ,VP 和 LLC	GIM
Pimentel-Nunes 等 ^[150] (2012)	欧洲	85	多中心确证	NBI	89(管状绒毛状) 48(LBC)	90(管状绒毛状) 96(LBC)	GIM
Dutta 等 ^[296] (2013)	印度	200	随机前瞻交叉	NBI WLE	NBI 优于 WLE(未提供准确数据)	AG IM	
An 等 ^[167] (2012)	韩国	47	前瞻	ME NBI	100(MTB) 72(LBC)	66(MTB) 96(LBC)	GIM
Kanzaki 等 ^[297] (2012)	日本	50 ECG 和 CAFG	横断面	AFI + ME NBI 体小弯, 凹槽型 VS 小凹型	凹槽型的 AG-IM 的级别比小凹型更高(未提供准确度数据)	GIM AG	
Savarino 等 ^[298] (2013)	意大利	100	前瞻	NBI ME	80	96	GIM
Fukuta 等 ^[299] (2013)	日本	163	多中心前瞻	WLE IC	WLE: 94.6(胃窦) - 86.1(胃体) IC: 78.4(胃窦) - 86(胃体)	WLE: 69.1(胃窦) - 65.9(胃体) IC: 57.9(胃窦) - 82.6(胃体)	GIM
Lim 等 ^[160] (2013)	韩国	1333	前瞻	WLE	GIM: 24(胃窦) - 24.2(胃体) AG: 61.5(胃窦) - 46.8(胃体)	GIM: 91.9(胃窦) - 88(胃体) AG: 57.7(胃窦) - 76.4(胃体)	GIM AG
Pittayanon 等 ^[300] (2013)	泰国	45	前瞻	ME FICE + PCLE	ME FICE: 95.6 ME FICE + pCLE: 96.5	ME FICE: 79.2 ME FICE + pCLE: 90.5	GIM
Xirouchakis 等 ^[301] (2013)	希腊	119	前瞻开放	WLE-USP NBI	AG: 86(WLE-USP) 62(NBI) GIM: 80(WLE-USP) - 72(NBI)	AG: 100(WLE-USP) 97(NBI) IM: 100(WLE-USP) 93(NBI)	AG IM
Nomura 等 ^[302] (2014)	日本	275	多中心前瞻	WLE + IC	77(胃体) -64 胃窦	79(胃体) -54(胃窦)	AG
Panteris 等 ^[161] (2014)	希腊	234	前瞻横断面	WLE	74.6	94	GIM
Kikuste 等 ^[163] (2014)	拉脱维亚	126	队列	FICE	60(诊断) -71(OLGIM III-IV)	87(诊断) -87(OLGIM III-IV)	GIM

续表

Ang 等 ^[164] (2015)	亚太	579	MC 前瞻 随机对照	WLE NBI	59.1(WLE) - 92.3(NBI)	98.6(WLE) - 94.3 (NBI)	GIM
Pimentel-Nunes 等 ^[162] (2016)	欧洲、 美国	238	MC 前瞻	WLE NBI	53(WLE) - 87(NBI)	98(WLE) - 97(NBI)	GIM
Sha 等 ^[303] (2017)	中国	132	队列	AA-NBI NBI vs WLE	vs 33.3(WLE) 66.7(NBI) 87.9 (AA-NBI)	28.8(WLE) 68.2(NBI) 68.2(AA-NBI)	GIM

注: AA-NBI, 乙酸窄带成像; AFI, 自动荧光成像; AG, 萎缩性胃炎; CAFG, 慢性萎缩性胃底胃炎; CLE, 共聚焦激光内镜; DU, 十二指肠溃疡; EGC, 早期胃癌; FICE, 电子染色技术; IM, 肠化生; IC, 色素内镜; LBC, 亮蓝脊; LLC, 粗大的长脊; MB, 亚甲基蓝; MC, 多中心; ME, 放大内镜; MTB, 边缘混浊带; NBI, 窄带成像; OLGIM, 胃黏膜肠化生操作评估系统; pCLE, 探针共聚焦激光内镜; USP, 更新的悉尼协议; VP, 绒毛样结构; WLE, 白光内镜。

推荐年龄 ≥ 50 岁并有恶性贫血检验证据(维生素 B₁₂ 缺乏、壁细胞抗体或内因子抗体阳性)的患者活检, 因为恶性贫血的 GA 影响胃体, 因此应从胃大弯和胃小弯上取活检(证据水平: 低质量; 推荐级别: 弱; 同意水平: 93%)。

内镜疑诊 GA、GIM 或早期胃癌, 应进行活检。

根据最新的悉尼活检标准, 目前的监测方案规定在指定区域进行随机活检(图 5)。然而, 随机活检不能可靠地提高内镜和组织病理学结果的相关性, 并有抽样误差的风险。相比之下, 更新的悉尼活检方案中, 对黏膜可疑的 GIM 病灶“定向”活检将推动质量控制, 并最终推动内镜引导的分期和风险分层。这种有针对性的活检策略将内镜 GIM 诊断与成熟的 OLGIM 组织病理学分类相关联。前面所述 GIM 分期的内镜数值分类系统已被证明与 OLGIM 分级和 GIM 范围有强相关性^[150], 并得到临床实践支持。对于 OLGA 或 OLGIM 是否应该常规使用, GDG 没有达成一致, 主要原因在于缺乏足够的专业知识或能力常规开展工作, 个别单位可以选择这种风险分层方式。

监测

胃癌前病变是否需要监测?

推荐广泛的 GA 或 GIM, 即胃窦和胃体受累, 每 3 年内镜监测。(证据水平: 低质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

不建议局限于胃窦的 GA 或 GIM 内镜随访, 如果存在胃癌家族史或持续 HP 感染的危险因素, 每 3 年内镜监测(证据水平: 低质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 93%)。

建议不可见的 LGD 进行 IEE 检查并广泛活检, 如果没有发现可见肿瘤, 则 1 年复查内镜。如不可见的 LGD 持续存在, 每年内镜监测(证据水平: 低质

量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

建议对不可见的 HGD 立即复查 IEE 并广泛活检。如不可见的 HGD 持续存在, 每 6 个月内镜监测。HGD 应该由上消化道肿瘤的 MDT 小组中讨论, 并由经验丰富的临床医师指导(证据级别: 低质量; 推荐级别: 强; 同意水平: 100%)。

CAG 的监测

胃癌历经 HP 相关性胃炎、GA、GIM、异型增生的过程^[179], 因此, 对高危人群的内镜监测可能及早发现早期胃癌。此外, 内镜技术(如 ESD)的发展, 使 5 年无复发生存率达 99%^[180], 更支持通过监测来发现早期胃癌。

GA 和 GIM 的程度以及胃癌家族史影响胃癌的发生风险。胃癌家族史是指一级亲属或 ≥ 2 个二级亲属有组织学证实的胃癌。胃窦和胃体 GIM 属于胃癌高风险, 胃癌的 5 年发病率为 9.8%^[26]。

内镜监测癌前病变的结果

GIM 监测的相关获益只有观察性研究, 没有 RCTs。英国的小规模研究评估了 12 年内每 6 ~ 12 个月对 GIM(特别是 III 型, 不完全 GIM) 进行内镜监测的结果。26 例患者中 11 例发生胃癌, 监测过程中发现的胃癌, 病变局限于黏膜或黏膜下层。尽管有 4 例患者失访, 但内镜监测发现早期胃癌的比例明显升高^[181]。

另有研究对 10 年间的 166 例 GIM、异型增生、GA、溃疡或息肉患者进行随访, 并与 1 753 例开放式内镜检查患者进行比较。与开放组相比, 监视组的 I/II 期胃癌更多(76% VS 23%), 5 年生存率明显提高(50% VS 10%)。监测组中, 93 例 GIM 中的 10 例发生胃癌, GA 和 GIM 发生胃癌的风险为 11%^[182]。但是, 上述研究是在高分辨率内镜和 IEE

出现前开展的,因此,很难准确推断目前情况。

北欧针对胃癌低发地区的研究随访了 279 例 GA、GIM 和异型增生的患者,平均随访时间为 57 个月。其中 1.4% (4 例) 患者出现 HGD 或胃癌,2 例行 ESD 成功治疗、2 例行胃切除术成功治疗。4 例患者的 OLGIM 分期均为广泛 GIM。局限性 GA 或 GIM 无进展。病变发生胃癌的总体风险是每年 0.3%^[183]。

多项研究评估了恶性贫血和胃体为主 CAG 的监测结果。只有一项研究发现了病变进展为胃癌,首次内镜检查 3 年后 56 例患者中 2 例发生胃癌。

2012 年发布的 MAPS 指南建议,广泛 GA 和/或广泛 GIM 每 3 年随访内镜^[10],局限于胃窦的轻至中度 GA 或 GIM 不需要随访。

内镜监测癌前病变的成本效益

早期 CAG 内镜监测的成本效益研究结果相互矛盾,原因在于患病率和进展风险存在广泛差异。Yeh 等^[184]在 2010 年对美国人群进行建模发现,尽管连续 10 年对 GIM 每年随访的每质量校正生存年 (quality-adjusted life-year, QALY) 为 544 500 美元,但 50 岁以上的异型增生 EMR 术后的男性患者,每年监测内镜具有成本效益(每 QALY 为 39 800 美元)。近期针对 50~75 岁欧洲人群的研究使用马尔科夫模型评估内镜监测癌前病变的成本-效益^[185],主要比较每 3 年内镜监测与无监测的增量成本-效益比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。每 3 年内镜监测的 ICER 为 18 336 欧元,远低于 36 575 欧元的阈值(对应指南推荐的 50 000 美元限额)。此外,稳健性分析证实,78% 的监测情况下,该模型具有成本效益。研究发现每 3 年监测比每 5~10 年监测更具成本效益。利用马尔科夫模型和成本-效益分析,对新加坡的低危和中危人群进行了两项研究,尽管未分析每 3 年监测的成本,但每 1 年和每 2 年监测具有成本效益^[186-187]。综上所述,成本-效益模型支持低-中风险的 CAG 每 1~3 年内镜监测。上述模型虽然没有探讨广泛 CAG 患者,但这些患者的胃癌风险更高,可能更具成本效益。

由于贲门局限性 GIM 的癌症风险不明,且明显低于短节段 Barrett 食管,因此不推荐监测^[43]。

总结

尽管缺乏 GIM 监测的生存获益证据,但已经有研究获得癌前病变(尤其是广泛 GIM)发生胃癌的动态数据,提供了中等证据,成本-效益的可信度水

平较高。然而,与 Barrett 食管的监测相似,我们认为对 GA 和 GIM 的监测仍存在争议。对于广泛的 GA 或 GIM(累及胃窦和胃体),建议每 3 年监测。但是,监测可能不适用于所有广泛 GA 和 GIM 的患者,尤其是高龄和合并基础疾病的患者,其监测获益可能被内镜风险抵消。对于合并其他危险因素(如胃癌家族史、持续 HP 感染)的胃窦局限性 GA 或 GIM,建议每 3 年监测。持续 HP 感染指药物难以根除的 HP 感染。在条件允许的情况下,建议内镜监测参考 Barrett 食管的监测模式,建立专用监测列表。指南不包括遗传性弥漫性胃癌^[63]。

异型增生的监测

不同研究中,异型增生发生胃癌的风险不同,但 HGD 比 LGD 风险更高。HGD 在 5 年内发生胃癌的比例为 30%~85%,估计年进展率为 6%^[25,44]。LGD(轻-中度异型增生)在 66 个月随访期的总体胃癌发生风险为 0~33%^[188-194]。两项观察性研究结果为 3%~9%^[190-191]。

随机活检发现的异型增生会增加胃癌风险,约每年增加 6%^[15,25]。需要注意的是,随机活检发现的 HGD 或胃癌,80% 能够在即刻复查的电子染色内镜检查中发现明确病变^[195]。胃异型增生可伴发同时性胃癌,报道显示的伴发率高达 30%^[196]。

活检组织病理诊断不能代表最终病理分级,结论已被包括 16 项研究、3 000 多例患者的荟萃分析证实。活检诊断的 LGD,25% 在内镜切除后病理分级升高^[197],其中,16.7% 为 HGD,6.9% 为癌。韩国的系列研究显示 18.7% 的 LGD 病理诊断升级^[198],因此,漏诊率较高。但此结论与 LGD 的胃癌进展率(9%)不符。研究发现,>2 cm、表面凹陷、无白色变、自发出血和结节样外观的内镜下形态与较高的组织病理学分级有关^[197-198]。内镜和活检监测的初步诊断准确性没有明显提高^[199-200]。

不确定的异型增生可能存在低估或高估,其中,高达 25% 的病变确诊为异型增生或癌^[201-202]。因此,建议不确定的异型增生由专业病理学家复片,并复查 IEE。

根据现有研究,有明确证据支持内镜下切除存在明显病变的 LGD 和 HGD,出于健康原因的考虑,内镜下切除是首选方案,承担相应的风险是合理的。只有在病变不能切除、异型增生病变的内镜表现不明显或患者拒绝的情况下,才建议内镜监测。对于接受监测

的 LGD 建议每年监测高质量内镜。如果连续 3 次内镜检查的病理结果均未见异型增生,可每 3 年内镜监测。对于接受监测的 HGD,建议即刻复查高质量内镜,此后每 6 个月监测。所有内镜下可见病变的异型增生都应该在合适的时机切除。目前尚无 HGD 和 LGD 内镜监测的成本-效益研究,内镜监测的持续时间亦不明确。对于没有内镜下可见病变、由随机活检发现的异型增生,建议即刻复查 IEE。

异型增生和早期胃癌在 EMR 和 ESD 术后的监测

ESD 或 EMR 术后出现复发、同时性胃癌或异时性胃癌的风险较高,约 10%~20%^[203-206]。因此,必须监测内镜,以尽早发现早期胃癌并内镜治疗。关于随访时间的研究较少,但多数胃癌复发出现在术后 1 年内^[203, 207-210]。因此,建议胃癌 ESD 或 EMR 术后 6 个月第 1 次复查内镜,如果未发现病变,则每年复查内镜。这与日本和欧洲胃肠道内镜学会的指南一致^[211-213]。

治疗: 内镜治疗

哪些病变需要内镜下切除? 切除方法如何选择? 是否有明确预后和随访的组织病理学标准?

建议所有异型增生和早期胃癌整块切除(EMR 对 ≤ 10 mm 的病灶可整块切除,ESD 对 > 10 mm 的病灶可整块切除)(证据等级: 高质量; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

建议内镜下完全切除(R0)的异型增生和早期胃癌,具有以下特征者为治愈性切除: (1) LGD; (2) HGD; (3) 中分化或高分化黏膜内癌,不论病灶大小和有溃疡; (4) 中分化或高分化黏膜内癌,有溃疡,大小 < 3.0 cm; (5) 中分化或高分化黏膜下癌,大小 < 3.0 cm,侵犯黏膜下浅层(Sm1,黏膜下侵犯最深处至黏膜肌层的直线距离 < 500 μm); (6) 低分化黏膜内癌,大小 ≤ 2.0 cm。(证据水平: 中等质量; 推荐强度: 强; 同意水平: 93%)

内镜切除后,LNM 高风险的早期胃癌组织病理学特征: (1) 低分化黏膜下癌,与黏膜肌层下浸润深度无关; (2) 印戒细胞癌; (3) 淋巴管浸润; (4) 黏膜下浸润深度 ≥ 500 μm 。(证据水平: 中等质量; 推荐强度: 强; 同意水平: 93%)

建议条件允许的情况下,所有考虑内镜下切除的病例都应该进行 MDT 讨论,MDT 应包括病理学家和内镜医师。如果没有相应专家,则应该转诊。在进行任何治疗前,应与患者讨论内镜下切除手术的风险和获益,以便于患者做出决定。

建议适用于 Lauren 分类定义的肠型胃癌^[214-215]。相比之下,弥漫性胃癌的预后更差,且与 T 和 N 分期无关^[215]。

LNM 风险评估是内镜下治疗的基础,必须与外科手术的发病率和死亡率的显著风险进行权衡。胃浅表性肿瘤病变的 LNM 风险低,首选内镜下切除。远东地区的大规模研究中,Gotoda 等^[216]回顾了 5 265 例胃切除术患者的 LNM 情况,在多因素分析中 979 个非溃疡性病变没有 LNM,此外,145 例病变 < 30 mm 的高-中分化腺癌、黏膜下浸润 < 500 μm (Sm1) 和无淋巴管浸润的患者,均无 LNM。支持日本早期胃癌内镜切除指南的治疗标准,包括肠型胃癌、经内镜诊断的黏膜内癌、病变 ≤ 20 mm 和无溃疡的病变^[212]。另外的大规模研究中,Hirasawa 等^[217]回顾了 3 843 例胃切除联合淋巴结清扫术的低分化腺癌患者。多因素分析发现,病变 > 20 mm、淋巴管浸润、黏膜下层受累是 LNM 的独立危险因素。

总之,早期胃癌内镜下切除的两项大规模研究表明,符合以下标准的病变,LNM 的风险很小($< 1\%$): (1) 无溃疡的高分化或中分化黏膜内癌,与大小无关; (2) 高分化或中分化黏膜内癌,如有溃疡,病变大小应 ≤ 3.0 cm; (3) 黏膜下癌,大小 < 3.0 cm,侵犯黏膜下浅层(Sm1,黏膜下侵犯 < 500 μm : 从黏膜肌层最深处开始,以直线方式测量); (4) 低分化黏膜内癌, < 2.0 cm。

上述结论导致 ESD 治疗早期胃癌的适应症扩大。但是,扩大适应症的标准不应被视为绝对适应症,尤其是在手术风险和获益的权衡结果不确定的情况下。早期胃癌的定义最初由日本胃肠内窥镜学会于 1971 年制定,定义为局限于黏膜和/或黏膜下层的癌,而无论是否存在 LNM。该定义最近引起很大争议,因为早期胃癌的生存率与 LNM 风险密切相关。因此,我们采用了局限于黏膜和黏膜下浅层癌的定义(Sm1, < 500 μm) 因为可以内镜下切除。

近期来自远东地区和西方国家的两项系列研究评估了扩大适应症。Hasuike 等^[218]的研究包括了 470 处病灶,其中整块切除 466 处病灶(99.1%) 治愈性切除率为 67.4%。西方国家的研究报告了 91 处病灶的治疗结果,整块切除病灶 81 处(89%) 治愈性切除 67 处(73.6%)^[219]。两项系列研究的手术穿孔风险高达 2.6%,西方组的延迟出血风险较低(2.2% vs 6.2%)。尽管纳入的病例较少,但西方国家治疗组具

有较高的治愈率和较低的延迟出血率。

患者意愿是早期胃癌 ESD 治疗良好预后的关键。胃 ESD 术后不符合扩大适应症者需追加外科手术根治性手术。在一项多中心回顾性研究中, Hatta 等^[220]对 1 101 例不符合早期胃癌内镜治疗标准而行胃癌根治术的患者进行了多因素 logistic 回归分析, 建立了风险评估系统。然后在另外 905 例患者中验证了评估系统。被称为 eCura 系统的评估系统(表 5) 预测患者的癌特异性生存率。该评分系统很有发展前景, 但需要在其他的研究中心进一步验证。

表 5 eCura 系统

风险因素的加权评分			
风险因素	分数		
淋巴浸润	3		
病变 > 30 mm	1		
阳性基底切缘	1		
静脉浸润	1		
黏膜下浸润 ≥ 500 μm	1		
LNM 风险	分数	LNM 风险 (%)	癌特异性 5 年生存率 (%)
低	0 ~ 1	2.5	99.6
中	2 ~ 4	6.7	96.0
高	5 ~ 7	22.7	90.1

EMR(辅助透明帽) 是最早用于胃浅表肿瘤切除的技术, 但不能有效切除 > 10 mm 的病灶。最近的荟萃分析比较了胃 ESD 和 EMR 的治疗效果, EMR 整块切除率和治愈性切除率分别为 51.7% 和 42.4%^[221], 并有高达 30% 的局部复发率^[180 203 207 222-225]。病变 < 10 ~ 15 mm 的亚组分析中, 无论采用何种内镜治疗方法, 患者生存率没有差异。

ESD 是为克服 EMR 的缺点而开发的技术, 能整块切除 > 10 mm 的病变。远东地区的 1 033 例早期胃癌病变中, Oda 等^[226]报道的整块切除率为 98%, 治愈性切除率为 93%。三项比较 EMR 和 ESD 结果的荟萃分析显示, ESD 具有更高的整块切除率(92% vs 52%; OR = 9.69, 95% CI 7.74 ~ 12.13)、病理学意义的完全切除率(82% vs 42%; OR = 5.66, 95% CI: 2.92 ~ 10.96) 和低复发率(1% vs 6%; OR = 0.10, 95% CI: 0.06 ~ 0.18)^[221 227-228]。

目前, 日本胃肠内镜学会和欧洲胃肠内镜学会的指南推荐 ESD 作为多数胃浅表肿瘤性病变的首选治疗方法^[211 229]。但在西方, ESD 尚处于起步阶段, 早期应用过程中的并发症发生率可能更高。75 例接受 ESD 的欧洲患者, 整块切除率为 85.3%,

治愈性切除率为 84%, 但包括迟发性出血和穿孔在内的并发症发生率高达 24%^[230]。最后指出, 目前指南不建议内镜下切除印戒细胞癌, 但是, 很快将有针对病灶 < 20 mm 的 ESD 治疗的前瞻性研究, 其结果可能会改变治疗策略。

综上所述, 我们建议根据日本指南的扩大适应症评估病变, 并将 ESD 作为早期胃癌的首选治疗方式, 更倾向于 ESD 而非 EMR 的原因在于其对较大病变的治愈性切除率。只有当内镜下难以治愈性切除或者患者选择外科手术方案时, 才进行外科手术。

治疗: 药物治疗

药物治疗(例如 COX 抑制剂和抗氧化剂) 是否有用?

不推荐使用 NSAIDs 或 COX-2 抑制剂降低胃癌前病变的进展风险(证据水平: 中度; 推荐等级: 强; 同意水平: 100%)。

不推荐使用抗氧化剂减少胃癌前病变的发生率(证据级别: 中度; 推荐级别: 强; 同意水平: 100%)。

NSAIDs、阿司匹林和 COX-2 抑制剂

有大量慢性炎症导致癌症发展的先例。荟萃分析和回顾性研究表明, 长期、规律服用 NSAIDs(包括阿司匹林) 可降低胃癌发病率^[231-233]。其可以通过抑制癌症相关的前列腺素、细胞因子和血管生成因子来降低发病率, 但是, 它们的应用受到胃肠道相关副作用的限制, 并且缺乏高质量的前瞻性研究确定它们对癌前病变进展的抑制效果。

COX-2 抑制剂受到广泛关注, 特别是罗非考昔、依托度酸和塞来昔布的应用。然而, 由于胃癌高发国家的研究质量较低, 证据有限。已经完成的随机安慰剂对照试验, 探索了罗非考昔在根除 HP 的人群中逆转 GIM 的作用。结果表明, 没有证据证实罗非考昔能在 2 年内逆转 GIM^[234]。在一项低质量研究中, 使用依托度酸治疗内镜下早期胃癌切除术后的患者, 其异时性癌的发生率比使用 COX-2 抑制剂治疗的患者更高^[235]。只有塞来昔布被认为可以引起胃癌前病变的逆转, 然而, 研究仅限于短时间内的少量患者^[236-238]。针对瑞典人群的病例对照研究纳入了 567 例胃癌和 1 165 例对照, 发现服用阿司匹林能降低贲门癌和非贲门癌的风险(OR = 0.7; 95% CI: 0.6 ~ 1.0) 但未发现 NSAIDs 的保护作用^[239]。近期包括 24 项研究的文献综述表明, 阿司匹林和 NSAIDs 均可降低胃癌的发生风险, RR 分别为 0.7(95% CI:

0.62~0.80) 和 0.86(95% CI: 0.80~0.94)^[240]。剂量反应分析表明,两种药物增加剂量后 2 年内的胃癌风险分别降低了 11% 和 5%。

毋庸置疑,塞来昔布、阿司匹林和 NSAIDs 对胃癌前病变的预防作用尚需深入研究,尤其需要在胃癌低风险人群中精心设计随机长期随访的研究。任何获益都必须与阿司匹林和 NSAIDs 已知的胃肠道副作用进行权衡。

抗氧化剂

探索抗氧化剂在胃癌前病变预防作用的研究有限,已经进行的三项研究均针对胃癌高发人群。Correa 等^[241]证明抗坏血酸和 β-胡萝卜素使用 6 年后对组织病理学结果有改善,但改善效果在 12 年后消失。另外两项研究显示抗氧化剂在预防进展或逆转胃癌前病变方面无任何获益^[242-243]。

胃癌的内镜筛查

是否有证据支持人群筛查胃癌?

建议 50 岁以上合并多种胃癌危险因素(男性、吸烟、恶性贫血、一级亲属罹患胃癌)的人群筛查内镜(证据水平:低质量;推荐等级:弱;同意水平:100%)。

不推荐英国人群进行胃癌的内镜筛查(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

日本和韩国(分别为 29.9 和 41.3)通过高危人群(定义为 ASR > 20/100000)研究评估内镜筛查对胃癌预防的有效性证据^[244]。研究包括 5 项队列研究和 3 项病例对照研究。虽然没有 RCTs,但现有研究结果表明,筛查人群的胃癌死亡率降低。近期日本地区的队列研究显示,经过 5 年和 6 年随访,胃癌死亡率(以标准化死亡率或校正 RR 计算)分别降低 57% 和 67%^[245-247]。日本和中国的早期队列研究受年龄分布和匹配不佳的队列限制,说服力较弱^[248-249]。病例对照研究的结果不同,日本和韩国胃癌高危人群死亡率降低 20%~80%^[250-251]。基于上述结果,建议胃癌高发地区人群筛查内镜。

已有 4 项研究阐述了内镜筛查的检查特性。Hosokawa 等^[252]通过比较癌症登记处筛选的胃癌发病率,发现内窥镜检查的敏感性为 78%。日本和韩国的其他癌症登记处发现了类似的敏感度,分别为 69% 和 89%^[253-255]。胃癌内镜筛查的检出率为 2.61/1000 例,特异性为 96%^[253]。

2 项研究评估了胃癌低发地区(定义为 ASR < 10/100000)内镜筛查的成本效益,如美国(3.9/100000)。

50 岁普通人群单次内镜筛查的费用为每 QALY 115 664 美元,不具有成本效益^[184, 256]。高发地区的成本效益分析表明,每 1 年和每 2 年筛查内镜的 ICER 分别为每 QALY 44 098 美元和 25 949 美元^[186]。台湾对 50 岁以下 PG I 低水平(<30 ng/mL)患者的内镜筛查进行了研究,每 QALY 的 ICER 为 29 741 美元^[257]。

50~75 岁中危人群(20/100000 人 > ASR > 10/100000 人)内镜筛查的马尔科夫模型显示,胃镜联合肠镜筛查(每 10 年或每 5 年)的 ICER 分别为每 QALY 15 407 欧元和 30 908 欧元^[258]。单独胃镜筛查(每 5 年)的 ICER 为每 QALY 70 693 欧元,而胃蛋白酶原检查的 ICER 为每 QALY 143 344 欧元。研究表明,东欧或葡萄牙等中等胃癌风险国家,定期的胃镜和肠镜筛查可能具有成本效益。上述结果表明,结直肠癌内镜筛查项目的配给资源,可以用于广泛癌前病变的高危人群和早期胃癌的患者。

尽管缺乏低危人群筛查的足够证据,Shawihdi 等^[259]研究表明,普通医疗人群选择胃镜检查的比例存在很大差异。胃镜检查率低的食管癌患者预后不良的风险增加。如果将推荐等级由弱提高到中等,推算每个生存年节省成本是 140 000 英镑,远高于建议的 25 000 英镑的阈值。因此,尽管结果较差,但考虑到费用高昂,基层医生应遵循限制性转诊的处理方案。

近期,台湾的回顾性区域队列研究评估了非筛查性胃镜检查对胃癌相关死亡率的影响,结果显示,胃癌诊断前 5 年内接受胃镜检查的胃癌患者,比从未接受胃镜检查或诊断前胃镜检查超过 5 年的患者的生存期更长。如果近期接受内镜检查,胃癌可能被早期发现。该研究对象是胃癌低-中风险人群。这是首次有研究证实,近期内镜检查在胃癌低-中发病率地区的胃癌患者中具有显著的生存优势^[260]。

根据“胃癌的危险因素”一节所述,除了胃癌前病变,还有其他因素增加胃癌发病风险。包括家族史,特别是一级亲属的患癌家族史;未经证实的恶性贫血患者的胃癌年发病率为 0.27%;高龄;男性和吸烟。种族也与胃癌患病风险增加有关,但可能是由于 HP 感染率高所致。对于有其他危险因素的胃癌低危人群,内镜筛查可能很有价值。

综上所述,我们建议具有多种胃癌危险因素的人群从 50 岁开始筛查胃镜。如果胃镜结果正常,不建议进一步检查。CAG 的诊断遵循本指南的前述内容。

胃息肉的诊断与治疗

什么是胃息肉？应如何处理？

推荐清楚记录胃息肉的数目(或估计数目)、位置和最大息肉的大小(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

推荐除胃底腺息肉外,对其他胃息肉活检和组织病理学评估(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

推荐图像记录所有息肉或有代表性的息肉(息肉很多的情况下)(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

推荐如果存在腺瘤性或增生性息肉,需要对背景胃黏膜进行检查,以确定是否存在 GA、GIM、HP 感染和同时性胃癌(证据水平:中等质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

推荐在病情允许且安全的情况下切除所有的腺瘤性息肉(证据水平:低质量;推荐等级:强;同意水平:100%)。

推荐腺瘤性息肉内镜切除后 1 年复查,然后每年复查胃镜(证据水平:低质量;推荐级别:强;同意水平:93%)。

推荐切除 >1cm、有蒂及引起梗阻、出血症状的增生性息肉。如存在 HP 感染,应根除治疗后再内镜评估(证据水平:质量低;推荐等级:弱;同意水平:100%)。

推荐 WLE 诊断息肉存在不确定性时,使用 IEE 评估胃息肉特征(证据水平:低质量;推荐等级:弱;同意水平:93%)。

该指南的范围仅限于胃上皮内息肉,不包括神经内分泌肿瘤和上皮下息肉。胃上皮息肉主要分为 3 类:胃底腺息肉、增生性息肉和腺瘤性息肉。

胃底腺息肉

胃底腺息肉是最常见的息肉类型(13% ~ 77%)^[261-262]。通常多发且体积小(<1 cm),位于胃

底和胃体,呈苍白、光滑、玻璃状、透明或半透明外观(图 7)。颜色与周围黏膜相同或较浅。透过半透明表面可以看到网状血管,表面有细小灰色圆点结构。增强成像如 NBI、FICE 或 i-Scan 表面结构显示更加明显。除非是 FAP,否则胃底腺息肉通常不增加患癌风险。但是较大的胃底腺息肉(>1 cm)已显示出 1.9% 的异型增生,还包含 1.9% 的局灶性癌。胃底腺息肉与长期使用 PPI 有关,并且停用 PPI 后自发消失^[263],与 HP 感染或胃炎无关。

胃底腺息肉的管理

应记录息肉的数量、位置、形态和最大息肉的大小,并拍摄代表性息肉的图片。息肉性质通过内镜表现很容易做出诊断,但如果有疑问,应活检确认。大量息肉(>20 个)、年轻(<40 岁)、伴有异型增生表现(典型的息肉表面形态和血管结构发生不规则改变)和十二指肠腺瘤应排除 FAP^[107]。胃底腺息肉除非具有不典型的外观,否则不需要切除。>1 cm、胃窦息肉、溃疡或伴异常外观应质疑胃底腺息肉的诊断并切除^[264]。如果不切除,应靶向活检,并重新评估长期 PPI 患者的 PPI 适用性、剂量和替代治疗^[263]。除 FAP 外,胃镜监测对胃底腺息肉没有任何作用^[107]。

增生性息肉

增生性息肉占有所有胃息肉的 18% ~ 70%,通常单发或数个,多见于胃窦或溃疡、造口及胃切除吻合口部位,呈光滑、红色、有白色的渗出物(纤维蛋白)的圆顶状外观(图 7)。通常体积较小(0.5 ~ 1.5 cm),但也可有较大体积,呈分叶状和带蒂隆起,表面有糜烂。通常与 HP 相关性胃炎(25%)、GA 和 GIM 有关。在根除 HP(高达 70%)后可出现逆转^[108]。

胃增生性息肉可发生异型增生(1.9% ~ 19%)和癌变(0.6% ~ 2.1%)^[265-267],尤其是息肉 >1 cm 和残胃^[267-270]。伴有异型增生的增生性息肉,周围黏膜发生同时性癌的风险增加,大约 6%^[271-277]。

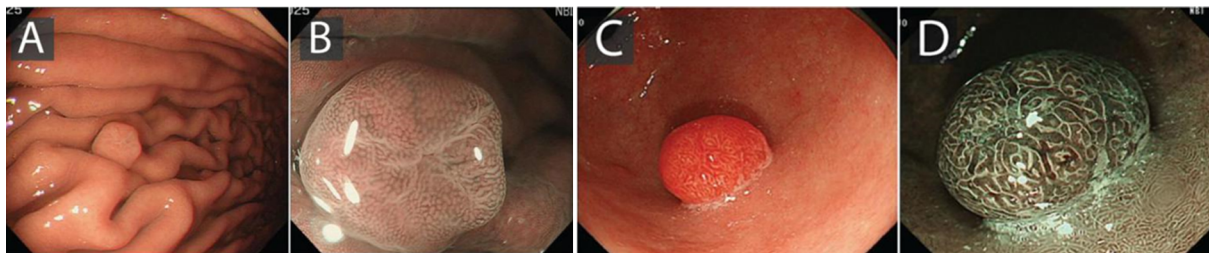


图 7 胃底腺息肉和增生性息肉。(A) 胃体可见胃底腺息肉。颜色比周围黏膜更浅或相同。(B) 近景观察,通过图像增强,可以从半透明的表面看到血管,并且表面可见细小灰色圆点。(C) 增生性息肉表面呈光滑的红色,带有白色渗出液(纤维蛋白),圆顶状。表面血管形态在图像增强(D)时更明显

基底部小而平的白色平坦斑块具有伴小凹结构的增生性息肉表现,但属于局部小凹增生区域,确切地说,是小凹上皮增生^[278]。此类病变被称为多发性白色扁平样病变(multiple white flat lesions, MWFLs),在服用 PPIs 的患者中更常见。组织学上, MWFLs 的活检标本包括胃底腺壁细胞突出和泌酸腺扩张,没有 GIM 的证据^[279]。

增生性息肉的治疗

增生性息肉和异型增生的诊断需要组织学证实。应评估胃息肉以外的黏膜是否伴有同时性胃癌、GA 和 HP 感染,以及病变的程度和范围。由于根除 HP 后许多胃息肉会自行消退,任何情况下,内镜切除息肉前均应根除 HP,根除后 3~6 个月复查内镜^[108]。>1 cm 的息肉、带蒂息肉或有症状息肉(梗阻、出血)应全部切除^[268, 280]。即使存在 HP 感染,>3 cm 的息肉也应切除,因为其发生异型增生和癌的风险高^[267, 280]。如果存在异型增生、GA 或 GIM 的证据,建议内镜监测,监测的时间间隔应根据 CAG 分期确定。

腺瘤性息肉

腺瘤性息肉通常为单发(82%),体积较小(<2 cm),位于胃窦和角切迹。内镜下呈粉红色、绒毛样、分叶状外观,可以无蒂或有蒂。西方国家的患病率为 0.5%~10%^[264, 281],背景胃黏膜通常为 GA 或 GIM。高达 30% 的腺瘤性息肉合并同时性胃癌。此外,>2 cm 的腺瘤性息肉有 50% 含有癌灶^[196, 282]。

胃腺瘤的治疗

胃腺瘤具有发展成胃癌的显著风险,应进行切除。治疗前根据组织学确认腺瘤诊断和异型增生程度,并仔细检查全胃黏膜以评估同时性癌(30%)、GA 和 GIM。内镜切除是首选治疗方式。对于>15 mm 的无蒂型息肉,由于侵袭性癌变风险较高,建议 ESD 整块切除^[211];与 EMR 相比,ESD 可降低复发风险。内镜切除后 6~12 个月复查胃镜,并根据息肉数量、大小和异型增生严重程度,每年复查胃镜。

胃息肉的光学内镜诊断

使用带或不带近焦或放大倍数的 NBI(奥林巴斯公司,日本)、i-Scan(Pentax)和 FICE(Fujinon)技术进行光学增强,可以评估黏膜表面结构模式和血管结构。胃底腺息肉的特征是小圆形的小凹形态和蜂窝状的微血管结构(敏感性为 94.7%、特异性为

97.4%),增生性息肉具有长的或绒毛状的小凹形态和密集的血管结构(敏感性为 93.6%、特异性为 91.6%)^[283]。腺瘤性息肉的 NBI 特征尚不明确,但常可观察到相对于背景黏膜较浅的颜色、裂隙状的隐窝开口和规则的白色不透明物质,该物质与吸收的上皮下脂肪颗粒相关,NBI 的褐色外观是上皮下血管所致,而上皮下血管被聚集在其上方的脂肪颗粒遮盖,与结肠腺瘤一样,可观察到管状、绒毛状或脊状黏膜结构^[153, 284-285]。

根据美国国家健康与保健研究所对结肠息肉的分类验证,2 名专家在回顾性评价中提出改进的 NBI 分类系统,能可靠诊断低风险息肉(胃底腺息肉或增生性息肉<1 cm),从而降低活检需求^[286]。相对于背景黏膜,息肉分为两组:

1. 较浅或同样的颜色;
2. 较深的颜色。

“较浅或相同颜色”的息肉按血管网分型如下:

- a. 孤立的血管;
- b. 无血管;
- c. 棕色血管包绕白色结构。

息肉颜色与背景胃黏膜相同或较浅、无血管结构或有孤立性花边样血管,97% 为胃底腺息肉。息肉颜色与背景胃黏膜相同或较浅,表面形态均匀且存在无结构区,94%~100% 为胃底腺息肉。对于花边样血管,光学内镜诊断胃底腺息肉的敏感性和特异性分别为 61%~66% 和 93%~96%。如果病变有孤立的带状血管或均匀的无结构区,腺瘤性息肉或胃癌的阴性预测值为 100%。与背景黏膜颜色相同或较浅的阴性预测值为 96%~97%。与背景黏膜颜色相同或较浅,但>1 cm、或棕色血管包绕白色结构、或颜色较深的息肉,需要活检。尽管改良的 NBI 辅助系统对辅助决策有益,但尚需进一步的研究和验证。

所有息肉,若黏膜结构混乱、不规则或缺乏(无定形),需警惕癌变。同样,强化或不规则的血管是可疑病变,应针对性活检。

总之,IEE 改善了胃息肉的可视化水平,可用于诊断胃底腺息肉,对增生性息肉和腺瘤性息肉的诊断尚不明确,但可能有助于诊断 HGD 或癌。因此,建议所有息肉使用 IEE 辅助诊断和活检。

必须强调,胃息肉的检测、表面结构特征及处理证据是使用低分辨率内镜得到的,因此,需要进一步

的研究明确新型内镜在光学观察和靶向组织学诊断的准确性。目前,有相关研究证据支持内镜下息肉切除,而不是活检,因为非胃底腺息肉有潜在腺瘤性息肉的可能性^[287]。但是要考虑与胃息肉切除术相关的出血风险。

教育、审核、基准和研究问题

审核和基准

欧洲消化不良患者内镜发现 GIM 的患病率高达 25%。GIM 患病率受种族、HP 感染率、年龄和胃癌家族史的影响,且 GIM 存在于 100% 的肠型胃癌中。因此,GIM 检测对识别胃癌风险至关重要,可能是上消化道内镜检查质量的标准。如前所述,西方人群 GA 患病率低于 GIM,为 0~8%,因此,建议存在上消化道症状的胃镜检查人群,GIM 和 GA 的检出率基准为 10%。

教育

胃镜检查中胃癌的漏诊率很高,对癌前病变中 GA 和 GIM 的内镜特点了解程度很低。建议将病理学知识纳入新的国家胃肠病学课程,以便对消化科医师、外科医师和病理医师进行更高层次的培训。

指南对实践和成本的影响

尚未对指南进行广泛评估。我们对采用指南意见可能产生的额外工作进行了评估。如前所述,西方人群(欧洲和美国)年轻男性和女性(<55岁)的 CAG 总体患病率为 0~8.3%。另据报道,高龄(>55岁)群体患病率高达 13%^[20],而 EUROGAST 研究中的患病率 <5%^[19]。在 55~64 岁人群中的患病率为 5.3%。英国每年进行 170 万例内镜检查,约 40% 是胃镜^[288]。因此,每年完成 10 000 例内镜检查的医疗机构,将有 4 000 例是胃镜检查,其中大约 200 例 CAG。假设内镜诊断的准确性为 100%,CAG 的患病率为 5%,同时假设医疗机构既往从未对 CAG 进行活检,根据本指南,将另外产生 200 例符合悉尼活检标准的组织标本。初次胃镜检查无法进行图像增强的部分患者,可能需要复查。CAG 患者中没有明确数据显示需要内镜监测的广泛 CAG 所占比例,根据我们的经验,比例可能达到 40%。我们估计,每个机构在 1~3 年内,将有 130 例患者需要监测胃镜。

未来相关研究

指南旨在提高胃癌高危患者管理的规范化。希望提高内镜质量、检测 CAG 和早期胃癌,通过有针

对性的监测改善胃癌的预后。然而,指南对全国胃癌生存率的影响可能很小,主要原因在于只有小部分胃癌患者会在早期通过内镜检查被发现。因此,低成本、无创、以普通人群为基础的筛查研究应该成为未来 5~7 年的重点。另一个重点是胃镜检查质量的显著提高。

质量标准(quality standards,QA)和质量改进(quality improvement,QI)

◆建议引导和评估胃镜检查的改进,并作为优先研究事项,以提高早期胃癌和癌前病变(GA 和 GIM)的诊断率。

◆建议的质量控制指标是系统性胃镜监测和图像记录。

筛查和监测

◆建议优先进行基于人群的非侵入性胃癌筛查策略的研究。

◆建议进行胃镜联合肠镜筛查的成本效益研究。

◆建议进行评估 CAG 最佳随访策略的研究。

诊断和分期

◆建议进行多中心评估内镜光学诊断 GA 和 GIM 准确性和可重复性的研究。

◆建议进行针对 OLGA 和 OLGIM 确定的 CAG 严重程度和分布范围对随访中胃癌风险评估的准确性的研究。

◆细胞微结构已被证实可用于检查贲门部 GIM^[289],但是否可作为内镜诊断贲门 GIM 的分类标准尚有待研究。

◆建议进行组织学和血清学证实的恶性贫血患者胃癌风险的研究。

◆建议进行内镜下可见和不可见 LGD 自然病史和进展风险的研究。

流行病学

◆建议根据欧洲内镜检查进行准确评估 GIM 患病率和地区差异的研究。

计划评审日期

该指南应在提交出版之日起 5 年内审查,预计出版日期 2023 年 11 月。

作者单位:

1 伦敦大学学院医院,伦敦大学学院医院 NHS 基金会,伦敦,英国;2 目标干预研究部,伦敦大学学院,伦敦,英国;3 外科与介入科学部,伦敦大学学院生物科学部,伦敦,英国;4 病理学系,伦敦大学学院,伦敦,英国;5 消化科,日本大

学医学院医学研究所,板桥区,东京,日本;6 内镜,健康集团,伦敦,英国;7 医学研究委员会癌症中心,剑桥大学,剑桥,英国;8 消化科,剑桥大学医院 NHS 基金会,剑桥,英国;9 胃肠肿瘤科,内镜训练和学习中心,大阪癌症及心血管疾病医学中心,大阪,日本;10 胃肠病学,朴茨茅斯大学,朴茨茅斯,英国;11 转化医学研究所,利物浦大学,利物浦,英国;12 伊拉斯谟大学医学中心,鹿特丹,荷兰;13 诺丁汉消化疾病中心,诺丁汉大学医院,诺丁汉,英国;14 格洛斯特郡大学细胞病理实验室,切尔滕纳姆综合医院,切尔滕纳姆,英国;15 消化科,波尔多葡萄牙肿瘤学研究所,波尔多,葡萄牙

(乌雅罕 张冬雪译;牛占岳 刘鑫 丁士刚校)

参 考 文 献

- [1] Amiri M, Janssen F, Kunst AE. The decline in stomach cancer mortality: exploration of future trends in seven European countries [J]. *Eur J Epidemiol* 2011 26(1): 23-28.
- [2] Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA. Characteristics of gastric cancer in Asia [J]. *World J Gastroenterol* 2014 20(16): 4483-4490.
- [3] Cancer Research UK. Stomach cancer statistics | Cancer Research UK [Internet]. 2016. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer> (cited 14 Mar 2018).
- [4] Song H, Held M, Sandin S, et al. Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in northern Sweden between 1990 and 2009 [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 13(9): 1592-1600.
- [5] Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults [J]. *JAMA* 2010 303(17): 1723-1728.
- [6] Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol* 2008 14(8): 1149-1155.
- [7] Matsuda T, Saika K. The 5-year relative survival rate of stomach cancer in the USA, Europe and Japan [J]. *Jpn J Clin Oncol* 2013 43(11): 1157-1158.
- [8] Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology [J]. *Lancet* 1975 2(7924): 58-60.
- [9] Correa P. A human model of gastric carcinogenesis [J]. *Cancer Res* 1988 48(13): 3554-3560.
- [10] Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) [J]. *Endoscopy* 2012 44(1): 74-94.
- [11] Tham TC, Gleeson D, Greenfield SM, et al. British Society of Gastroenterology policy and processes for the development of guidelines [J]. *Gut* 2015 64(7): 1184-1185.
- [12] Appraisal of guidelines for research & evaluation II. The AGREE Research Trust. Update: September 2013. www.agreertrust.org.
- [13] Spence AD, Cardwell CR, McMenamin JC, et al. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: a systematic review [J]. *BMC Gastroenterol* 2017 17(1): 157.
- [14] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ* 2008 336(7650): 924-926.
- [15] Song H, Ekheden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population [J]. *BMJ* 2015, 351: h3867.
- [16] Miwata T, Quach DT, Hiyama T, et al. Interobserver and intraobserver agreement for gastric mucosa atrophy [J]. *BMC Gastroenterol* 2015 15: 95.
- [17] Leja M, Funka K, Janciauskas D, et al. Interobserver variation in assessment of gastric premalignant lesions: higher agreement for intestinal metaplasia than for atrophy [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 25(6): 694-699.
- [18] Toyoshima O, Yamaji Y, Yoshida S, et al. Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Surg Endosc* 2017 31(5): 2140-2148.
- [19] Webb PM, Hengels KJ, Møller H, et al. The epidemiology of low serum pepsinogen A levels and an international association with gastric cancer rates. EUROGAST Study Group [J]. *Gastroenterology* 1994 107(5): 1335-1344.
- [20] Weck MN. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15(6): 1083-1094.
- [21] Choi CE, Sonnenberg A, Turner K, et al. High prevalence of gastric preneoplastic lesions in East Asians and Hispanics in the USA [J]. *Dig Dis Sci* 2015 60(7): 2070-2076.
- [22] Namekata T, Miki K, Kimmei M, et al. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection among Japanese Americans in Seattle [J]. *Am J Epidemiol* 2000 151(8): 820-830.
- [23] Adamu MA, Weck MN, Gao L, et al. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies [J]. *Eur J Epidemiol* 2010 25(7): 439-448.
- [24] Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal [J]. *World J Gastroenterol* 2012 18(12): 1279-1285.
- [25] de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands [J]. *Gastroenterology* 2008 134(4): 945-952.
- [26] Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Gastrointest Endosc* 2016 84(4): 618-624.
- [27] Eriksson NK, Kärkkäinen PA, Färkkilä MA, et al. Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes [J]. *Dig Liver Dis* 2008 40(5): 355-360.
- [28] Olmez S, Aslan M, Erten R, et al. The prevalence of gastric intestinal metaplasia and distribution of *Helicobacter pylori* infection, atrophy, dysplasia, and cancer in its subtypes [J]. *Gastroenterol Res Pract* 2015 2015: 1-6.
- [29] Eid S, Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis [J]. *Scand J Gastroenterol* 1994 29(7): 607-610.
- [30] Tulassay Z, Stolte M, Engstrand L, et al. Twelve-month endoscopic and histological analysis following proton-pump inhibitor-based triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients with gastric ulcers [J]. *Scand J Gastroenterol* 2010 45(9): 1048-1058.
- [31] Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer [J]. *N Engl J Med Overseas Ed* 2001 345(2): 784-789.
- [32] Zullo A, Hassan C, Romiti A, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: when, how and why [J]. *World J Gastrointest Oncol* 2012 4(3): 30-36.
- [33] Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer [J]. *J Cancer*

- Prev 2015 20(1):25-40.
- [34] González CA ,Sanz-Anquela JM ,Companioni O ,et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study [J]. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 31(5):953-958.
- [35] Dinis-Ribeiro M ,Lopes C ,da Costa-Pereira A ,et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia [J]. *J Clin Pathol* 2004 57(2):177-182.
- [36] Cassaro M ,Rugge M ,Gutierrez O ,et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer [J]. *Am J Gastroenterol* , 2000 95(6):1431-1438.
- [37] Vannella L ,Lahner E ,Osborn J ,et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis [J]. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 31(9):1042-1050.
- [38] Lahner E ,Bordi C ,Cattaruzza MS ,et al. Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 22(5):471-481.
- [39] Rugge M ,Fassan M ,Pizzi M ,et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment [J]. *World J Gastroenterol* 2011 17(41):4596-4601.
- [40] Capelle LG ,de Vries AC ,Haringsma J ,et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis [J]. *Gastrointest Endosc* 2010 71(7):1150-1158.
- [41] Weston AP ,Krpotic P ,Makdisi WF ,et al. Short segment Barrett's esophagus: clinical and histological features ,associated endoscopic findings , and association with gastric intestinal metaplasia [J]. *Am J Gastroenterol* ,1996 91(5):981-986.
- [42] Johnston MH ,Hammond AS ,Laskin W ,et al. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy [J]. *Am J Gastroenterol* ,1996 91(8):1507-1511.
- [43] Sharma P ,Weston AP ,Morales T ,et al. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia [J]. *Gut* 2000 46(1):9-13.
- [44] Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia [J]. *Korean J Intern Med* 2016 31(2):201-209.
- [45] Lauwers GY ,Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia [J]. *Gut* , 1999 45(5):784.
- [46] Kim JW ,Jang JY. Optimal management of biopsy-proven low-grade gastric dysplasia [J]. *World J Gastrointest Endosc* 2015 7(4):396-402.
- [47] Baek DH ,Kim GH ,Park DY ,et al. Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization [J]. *BMC Gastroenterol* 2015 15:17.
- [48] Shin CM ,Kim N ,Yang HJ ,et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer [J]. *J Clin Gastroenterol* 2010 44(2):e34-39.
- [49] Lissowska J ,Groves FD ,Sobin LH ,et al. Family history and risk of stomach cancer in Warsaw ,Poland [J]. *Eur J Cancer Prev* , 1999 8(3):223-227.
- [50] Nagase H ,Ogino K ,Yoshida I ,et al. Family history-related risk of gastric cancer in Japan: a hospital-based case-control study [J]. *Jpn J Cancer Res* ,1996 87(10):1025-1028.
- [51] Jiang X ,Tseng CC ,Bernstein L ,et al. Family history of cancer and gastroesophageal disorders and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas: a case-control study [J]. *BMC Cancer* ,2014 , 4:60.
- [52] Kwak HW ,Choi IJ ,Kim CG ,et al. Individual having a parent with early-onset gastric cancer may need screening at younger age [J]. *World J Gastroenterol* 2015 21(15):4592-4598.
- [53] Reddy KM ,Chang JI ,Shi JM ,et al. Risk of gastric cancer among patients with intestinal metaplasia of the stomach in a US integrated health care system [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 2016 14(10):1420-425.
- [54] Lichtenstein P ,Holm NV ,Verkasalo PK ,et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer analyses of cohorts of twins from Sweden ,Denmark ,and Finland [J]. *N Engl J Med Overseas Ed* 2000 343(2):78-85.
- [55] Oliveira C ,Pinheiro H ,Figueiredo J ,et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility ,pathology , and implications for management [J]. *Lancet Oncol* 2015 16(2):e60-e70.
- [56] Rudloff U. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives [J]. *Clin Exp Gastroenterol* 2018 11:447-459.
- [57] Repak R ,Kohoutova D ,Podhola M ,et al. The first European family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: case report and review of the literature [J]. *Gastrointest Endosc* 2016 84(4):718-725.
- [58] Capelle LG ,Van Grieken NC ,Lingsma HF ,et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands [J]. *Gastroenterology* 2010 138(2):487-492.
- [59] Heald B ,Mester J ,Rybicki L ,et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers [J]. *Gastroenterology* ,2010 ,139(6):1927-1933.
- [60] Syngal S ,Brand RE ,Church JM ,et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes [J]. *Am J Gastroenterol* ,2015 ,110(2):223-262.
- [61] Kluij I ,Sijmons RH ,Hoogerbrugge N ,et al. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis , treatment and periodic surveillance [J]. *Fam Cancer* 2012 11(3):363-369.
- [62] van der Post RS ,Vogelaar IP ,Carneiro F ,et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers [J]. *J Med Genet* ,2015 52(6):361-374.
- [63] Fitzgerald RC ,Hardwick R ,Huntsman D ,et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research [J]. *J Med Genet* , 2010 47(7):436-444.
- [64] Persson C ,Canedo P ,Machado JC ,et al. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: a HuGE systematic review and metaanalyses [J]. *Am J Epidemiol* 2011 173(3):259-270.
- [65] Vannella L ,Lahner E ,Osborn J ,et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia [J]. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 37(4):375-382.
- [66] Murphy G ,Dawsey SM ,Engels EA ,et al. Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 13(13):2282-2289.
- [67] Rusak E ,Chobot A ,Krzywicka A ,et al. Anti-parietal cell antibodies diagnostic significance [J]. *Adv Med Sci* ,2016 61(2):175-179.
- [68] Minalyan A ,Benhammou JN ,Artashesyan A ,et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives [J]. *Clin Exp Gastroenterol* 2017 10:19-27.
- [69] Fisher SG ,Davis F ,Nelson R ,et al. A cohort study of stomach cancer risk in men after gastric surgery for benign disease [J]. *J Natl Cancer Inst* ,1993 85(16):1303-1310.
- [70] Tersmette AC ,Goodman SN ,Offerhaus GJ ,et al. Multivariate analysis of the risk of stomach cancer after ulcer surgery in an Amsterdam cohort of postgastrectomy patients [J]. *Am J Epidemiol* ,1991 134(1):14-21.

- [71] Viste A, Bjørnstad E, Opheim P, et al. Risk of carcinoma following gastric operations for benign disease. A historical cohort study of 3470 patients [J]. *Lancet*, 1986, 2(8505): 502-505.
- [72] Schafer LW, Larson DE, Melton LJ, et al. The risk of gastric carcinoma after surgical treatment for benign ulcer disease. A population-based study in Olmsted County, Minnesota [J]. *N Engl J Med*, 1983, 309(20): 1210-1213.
- [73] Lagergren J, Lindam A, Mason RM. Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6): E1048-E1052.
- [74] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2006, 56(2): 106-130.
- [75] Ali R, Barnes I, Cairns BJ, et al. Incidence of gastrointestinal cancers by ethnic group in England, 2001-2007 [J]. *Gut*, 2013, 62(12): 1692-1703.
- [76] Lui FH, Tuan B, Swenson SL, et al. Ethnic disparities in gastric cancer incidence and survival in the USA: an updated analysis of 1992-2009 SEER data [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(12): 3027-3034.
- [77] Jin H, Pinheiro PS, Xu J, et al. Cancer incidence among Asian American populations in the United States, 2009-2011 [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(9): 2136-2145.
- [78] Dong E, Duan L, Wu BU. Racial and ethnic minorities at increased risk for gastric cancer in a regional US population study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(4): 511-517.
- [79] Pérez-Rodríguez M, Partida-Rodríguez O, Camorlinga-Ponce M, et al. Polymorphisms in HLA-DQ genes, together with age, sex, and *Helicobacter pylori* infection, as potential biomarkers for the early diagnosis of gastric cancer [J]. *Helicobacter*, 2017, 22(1): e12326.
- [80] Lee TY, Wang RC, Lee YC, et al. The incidence of gastric adenocarcinoma among patients with gastric intestinal metaplasia: a long-term cohort study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(7): 532-537.
- [81] Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Gut*, 2004, 53(9): 1244-1249.
- [82] You WC, Li JY, Blot WJ, et al. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 1999, 83(5): 615-619.
- [83] Theuer CP, de Virgilio C, Keese G, et al. Gastric adenocarcinoma in patients 40 years of age or younger [J]. *Am J Surg*, 1996, 172(5): 473-477.
- [84] Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(18): 1404-1413.
- [85] Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(1): 128-132.
- [86] Nomura AMY, Wilkens LR, Henderson BE, et al. The association of cigarette smoking with gastric cancer: the multiethnic cohort study [J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(1): 51-58.
- [87] Morais S, Rodrigues S, Amorim L, et al. Tobacco smoking and intestinal metaplasia: systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(11): 1031-1037.
- [88] Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 12: CD010623.
- [89] Ge Z, Ben Q, Qian J, et al. Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Eur J Gastroenterol, Hepatol*, 2011, 23(12): 1127-1135.
- [90] Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(1): 28-36.
- [91] Lin XJ, Wang CP, Liu XD, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(9): 783-791.
- [92] Brusselselaers N, Wahlin K, Engstrand L, et al. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(10): e017739.
- [93] Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population based study [J]. *Gut*, 2018, 67(1): 28-35.
- [94] Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(1): 73-82.
- [95] BSG Position Statement - Proton pump inhibitors (PPIs) and the risk of gastric cancer [Internet]. <https://www.bsg.org.uk/resource/bsg-position-statement-proton-pumpinhibitors-ppis-and-the-risk-of-gastric-cancer.html> (cited 27 Jan 2019).
- [96] Cai X, Carlson J, Stoicov C, et al. *Helicobacter felis* eradication restores normal architecture and inhibits gastric cancer progression in C57BL/6 mice [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7): 1937-1952.
- [97] Lee CW, Rickman B, Rogers AB, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(9): 3540-3548.
- [98] Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2014, 348: g3174.
- [99] Ford AC, Forman D, Hunt R, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7: CD005583.
- [100] Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(9): djw132.
- [101] Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1113-1124.
- [102] O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(4): 230-240.
- [103] Pan KF, Zhang L, Gerhard M, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication [J]. *Gut*, 2016, 65(1): 9-18.
- [104] Chen HN, Wang Z, Li X, et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1): 166-175.
- [105] Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer [J]. *Ann Gastroenterol*, 2017, 30(4): 414-423.
- [106] Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer [J]. *N Engl J Med Overseas Ed*, 2018, 378(12): 1085-1095.

- [107] Goddard AF ,Badreldin R ,Pritchard DM ,et al. British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps [J]. *Gut* , 2010 ,59(9) : 1270-1276.
- [108] Ohkusa T ,Miwa H ,Hojo M ,et al. Endoscopic , histological and serologic findings of gastric hyperplastic polyps after eradication of *Helicobacter pylori*: comparison between responder and non-responder cases [J]. *Digestion* 2003 ,68(2-3) : 57-62.
- [109] Ohkusa T ,Takashimizu I ,Fujiki K ,et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized ,clinical trial [J]. *Ann Intern Med* ,1998 ,129(9) : 712-715.
- [110] Ji F ,Wang ZW ,Ning JW ,et al. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *Helicobacter pylori*: a randomized ,controlled trial [J]. *World J Gastroenterol* ,2006 ,12(11) : 1770-1773.
- [111] Ljubicic N ,Banic M ,Kujundzic M ,et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* infection on the course of adenomatous and hyperplastic gastric polyps [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* ,1999 ,11(7) : 727-730.
- [112] Huang YK ,Yu JC ,Kang WM ,et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and metaanalysis [J]. *PLoS One* 2015 ,10(11) : e0142080.
- [113] Yeh JM ,Hur C ,Ward Z ,et al. Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: a cost-effectiveness analysis [J]. *Gut* ,2016 ,65(4) : 563-574.
- [114] Kuipers EJ. In through the out door: serology for atrophic gastritis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 ,15(8) : 877-879.
- [115] Lomba-Viana R ,Dinis-Ribeiro M ,Fonseca F ,et al. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* ,2012 ,24(1) : 37-41.
- [116] Miki K ,Fujishiro M ,Kodashima S ,et al. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population [J]. *Dig Endosc* 2009 ,21(2) : 78-81.
- [117] Dinis-Ribeiro M ,Yamaki G ,Miki K ,et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma ,dysplasia or chronic atrophic gastritis screening [J]. *J Med Screen* ,2004 ,11(3) : 141-1417.
- [118] Broutet N ,Plebani M ,Sakarovitch C ,et al. Pepsinogen A , pepsinogen C and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics [J]. *Br J Cancer* ,2003 ,88(8) : 1239-1247.
- [119] Terasawa T ,Nishida H ,Kato K ,et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One* 2014 ,9(10) : e109783.
- [120] Yamaguchi Y ,Nagata Y ,Hiratsuka R ,et al. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* igG antibody and serum pepsinogen levelstheabc method [J]. *Digestion* 2016 ,93(1) : 13-18.
- [121] Lansdorp-Vogelaar I ,Kuipers EJ. Screening for gastric cancer in Western countries [J]. *Gut* 2016 ,65(4) : 543-544.
- [122] Ikeda F ,Shikata K ,Hata J ,et al. Combination of *Helicobacter pylori* antibody and serum pepsinogen as a good predictive tool of gastric cancer incidence: 20-year prospective data from the Hisayama study [J]. *J Epidemiol* 2016 ,26(12) : 629-636.
- [123] Zagari RM ,Rabitti S ,Greenwood DC ,et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen ,gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis [J]. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ,46(7) : 657-667.
- [124] McNicholl AG ,Forné M ,Barrio J ,et al. Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014 ,26(9) : 941-948.
- [125] Masci E ,Pellicano R ,Mangiavillano B ,et al. GastroPanel? test for non-invasive diagnosis of atrophic gastritis in patients with dyspepsia [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol* ,2014 ,60(1) : 79-83.
- [126] Compare D ,Rocco A ,Nardone G. Screening for and surveillance of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol* ,2014 ,20(38) : 13681-13691.
- [127] Amal H ,Leja M ,Funka K ,et al. Detection of precancerous gastric lesions and gastric cancer through exhaled breath [J]. *Gut* 2016 ,65(3) : 400-407.
- [128] Menon S ,Trudgill N. How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis [J]. *Endosc Int Open* 2014 ,2(2) : E46-50.
- [129] Beg S ,Ragunath K ,Wyman A ,et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS) [J]. *Gut* 2017 ,66(11) : 1886-1899.
- [130] Bisschops R ,Areia M ,Coron E ,et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative [J]. *Endoscopy* 2016 ,48(9) : 843-864.
- [131] Teh JL ,Tan JR ,Lau LJ ,et al. Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 2015 ,13(3) : 480-487.
- [132] Teh JL ,Hartman M ,Lau L ,et al. Mo1579 duration of endoscopic examination significantly impacts detection rates of neoplastic lesions during diagnostic upper endoscopy [J]. *Gastrointest Endosc* 2011 ,73(4) : AB393.
- [133] Taga S. Endoscopy technique. Observation by panendoscopy. In: Tada M , Maruyama M ,Fujino M ,eds. 1 to Cho Handbook. Tokyo: Igakushoin ,1992: 132-139.
- [134] JSGCS. The committee for standardizing screening gastroscopy. Gastric cancer screening techniques. Handbook. 1st ed. Tokyo: Igakushoin 2010.
- [135] Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer [J]. *Ann Gastroenterol* 2013 ,26(1) : 11-22.
- [136] Zhang Q ,Chen Z ,Chen C ,et al. Training in early gastric cancer diagnosis improves the detection rate of early gastric cancer [J]. *Medicine (Baltimore)* 2015 ,94(2) : e384.
- [137] Yao K ,Uedo N ,Muto M ,et al. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection [J]. *Gastric Cancer* 2017 ,20(Suppl 1) : 28-38.
- [138] Yao K ,Uedo N ,Muto M ,et al. Development of an e-learning system for the endoscopic diagnosis of early gastric cancer: an international multicenter randomized controlled trial [J]. *EBioMedicine* 2016 ,9: 140-147.
- [139] Nakanishi H ,Doyama H ,Ishikawa H ,et al. Evaluation of an e-learning system for diagnosis of gastric lesions using magnifying narrow-band imaging: a multicenter randomized controlled study [J]. *Endoscopy* 2017 ,49(10) : 957-967.
- [140] Yagi K ,Aruga Y ,Nakamura A ,et al. Regular arrangement of collecting venules (RAC) : a characteristic endoscopic feature of *Helicobacter pylori*-negative normal stomach and its relationship with esophago-gastric adenocarcinoma [J]. *J Gastroenterol* , 2005 ,40(5) : 443-452.
- [141] Yagi K ,Honda H ,Yang JM ,et al. Magnifying endoscopy in gastritis of the corpus [J]. *Endoscopy* 2005 ,37(7) : 660-666.
- [142] Yagi K ,Nakamura A ,Sekine A. Comparison between magnifying

- endoscopy and histological culture and urease test findings from the gastric mucosa of the corpus [J]. *Endoscopy* 2002, 34(5): 376-381.
- [143] Cho JH, Chang YW, Jang JY, et al. Close observation of gastric mucosal pattern by standard endoscopy can predict *Helicobacter pylori* infection status [J]. *J Gastroenterol Hepatol* 2013, 28(2): 279-284.
- [144] Na S, Chung JW, Park HJ, et al. The usefulness of the regular arrangement of collecting venules pattern for the determination of *Helicobacter pylori* Infection [J]. *Korean J Gastroenterol* 2011, 58(5): 252.
- [145] Machado RS, Viriato A, Kawakami E, et al. The regular arrangement of collecting venules pattern evaluated by standard endoscope and the absence of antrum nodularity are highly indicative of *Helicobacter pylori* uninfected gastric mucosa [J]. *Dig Liver Dis* 2008, 40(1): 68-72.
- [146] Muto M, Yao K, Kaise M, et al. Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G) [J]. *Dig Endosc* 2016, 28(4): 379-393.
- [147] Bansal A, Ulsarac O, Mathur S, et al. Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial [J]. *Gastrointest Endosc* 2008, 67(2): 210-216.
- [148] Uedo N. Advanced imaging in the diagnosis of gastric intestinal metaplasia: the expert's approach [J]. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy* 2013, 1(1): 112-114.
- [149] Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy [J]. *Endoscopy* 2007, 39(3): 202-207.
- [150] Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB, et al. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions [J]. *Endoscopy* 2012, 44(3): 236-246.
- [151] Gonen C, Simsek I, Sarioglu S, et al. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in routine clinical practice: a prospective study [J]. *Helicobacter* 2009, 14(1): 12-21.
- [152] Uedo N, Yao K. Endoluminal diagnosis of early gastric cancer and its precursors: bridging the gap between endoscopy and pathology [J]. *Adv Exp Med Biol* 2016, 908: 293-316.
- [153] Yao K, Iwashita A, Tanabe H, et al. White opaque substance within superficial elevated gastric neoplasia as visualized by magnification endoscopy with narrow band imaging: a new optical sign for differentiating between adenoma and carcinoma [J]. *Gastrointest Endosc* 2008, 68(3): 574-580.
- [154] Nakayama Y, Horiuchi A, Kumagai T, et al. Discrimination of normal gastric mucosa from *Helicobacter pylori* gastritis using standard endoscopes and a single observation site: studies in children and young adults [J]. *Helicobacter* 2004, 9(2): 95-99.
- [155] Redén S, Petersson F, Jönsson KA, et al. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample [J]. *Endoscopy* 2003, 35(11): 946-950.
- [156] Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis [J]. *Endoscopy* 1969, 1: 87-97.
- [157] Naylor GM, Gotoda T, Dixon M, et al. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients [J]. *Gut* 2006, 55(11): 1545-1552.
- [158] Kono S, Gotoda T, Yoshida S, et al. Can endoscopic atrophy predict histological atrophy? Historical study in United Kingdom and Japan [J]. *World J Gastroenterol* 2015, 21(46): 13113-13123.
- [159] Nagata N, Shimbo T, Akiyama J, et al. Predictability of gastric intestinal metaplasia by mottled patchy erythema seen on endoscopy [J]. *Gastroenterology Res* 2011, 4(5): 203-209.
- [160] Lim JH, Kim N, Lee HS, et al. Correlation between endoscopic and histological diagnoses of gastric intestinal metaplasia [J]. *Gut Liver* 2013, 7(1): 41-50.
- [161] Panteris V, Nikolopoulou S, Lountou A, et al. Diagnostic capabilities of highdefinition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014, 26(6): 1-601.
- [162] Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions [J]. *Endoscopy* 2016, 48(8): 723-730.
- [163] Kikuste I, Stima D, Liepniece-Karele I, et al. The accuracy of flexible spectral imaging colour enhancement for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia: do we still need histology to select individuals at risk for adenocarcinoma? [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014, 26(7): 704-709.
- [164] Ang TL, Pittayanon R, Lau JY, et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015, 27(12): 1473-1478.
- [165] Buxbaum JL, Hormozdi D, Dinis-Ribeiro M, et al. Narrow-band imaging versus white light versus mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial [J]. *Gastrointest Endosc* 2017, 86(5): 857-865.
- [166] Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy [J]. *Endoscopy* 2006, 38(8): 819-824.
- [167] An JK, Song GA, Kim GH, et al. Marginal turbid band and light blue crest, signs observed in magnifying narrow-band imaging endoscopy, are indicative of gastric intestinal metaplasia [J]. *BMC Gastroenterol* 2012, 12: 169.
- [168] Kanemitsu T, Yao K, Nagahama T, et al. Extending magnifying NBI diagnosis of intestinal metaplasia in the stomach: the white opaque substance marker [J]. *Endoscopy* 2017, 49(6): 529-535.
- [169] Wang L, Huang W, Du J, et al. Diagnostic yield of the light blue crest sign in gastric intestinal metaplasia: a meta-analysis [J]. *PLoS One* 2014, 9(3): e92874.
- [170] Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy [J]. *Dig Dis Sci* 2010, 55(5): 1364-1375.
- [171] Zhang Q, Wang F, Chen ZY, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Gastric Cancer* 2016, 19(2): 543-552.
- [172] Libânio D, Braga V, Ferraz S, et al. Prospective comparative study of endoscopic submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients' perspectives [J]. *Endoscopy* 2019, 51(1): 30-39.
- [173] Axon A. Symptoms and diagnosis of gastric cancer at early curable stage [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006, 20(4): 697-708.
- [174] Coda S, Lee SY, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection as treatments for early gastrointestinal cancers in Western countries [J]. *Gut Liver* 2007, 1(1): 12-21.
- [175] Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive

- tract [J]. *Endoscopy* 2005 37(6) : 570-578.
- [176] Veitch AM , Uedo N , Yao K , et al. Optimizing early upper gastrointestinal cancer detection at endoscopy [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 12(11) : 660-667.
- [177] Lauwers GY. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia , atrophy , dysplasia , and gastric adenocarcinoma [J]. *J Clin Gastroenterol* 2003 36(5 Suppl) : S37-43.
- [178] Park DY , Srivastava A , Kim GH , et al. Adenomatous and foveolar gastric dysplasia: distinct patterns of mucin expression and background intestinal metaplasia [J]. *Am J Surg Pathol* 2008 , 32(4) : 524-533.
- [179] Correa P , Haenszel W , Cuello C , et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up [J]. *Cancer Res* 1990 50(15) : 4737-4740.
- [180] Uedo N , Iishi H , Tatsuta M , et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer [J]. *Gastric Cancer* 2006 9(2) : 88-92.
- [181] Rokkas T , Filipe MI , Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up [J]. *Gut* 1991 , 32(10) : 1110-1113.
- [182] Whiting JL , Sigurdsson A , Rowlands DC , et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions [J]. *Gut* 2002 50(3) : 378-381.
- [183] den Hollander WJ , Holster IL , den Hoed CM , et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions [J]. *Gut* 2019 68(4) : 585-593.
- [184] Yeh JM , Hur C , Kuntz KM , et al. Cost-effectiveness of treatment and endoscopic surveillance of precancerous lesions to prevent gastric cancer [J]. *Cancer* 2010 116(12) : 2941-2953.
- [185] Areia M , Dinis-Ribeiro M , Rocha Gon? alves F. Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions [J]. *Helicobacter* 2014 19(6) : 425-436.
- [186] Zhou HJ , Dan YY , Naidoo N , et al. A cost-effectiveness analysis evaluating endoscopic surveillance for gastric cancer for populations with low to intermediate risk [J]. *PLoS One* 2013 8(12) : e83959.
- [187] Wu JT , Zhou J , Naidoo N , et al. Determining the cost-effectiveness of endoscopic surveillance for gastric cancer in patients with precancerous lesions [J]. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016 12(4) : 359-368.
- [188] Di Gregorio C , Morandi P , Fante R , et al. Gastric dysplasia. A follow-up study [J]. *Am J Gastroenterol* 1993 88(10) : 1714-1719.
- [189] Fertitta AM , Comin U , Terruzzi V , et al. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group [J]. *Endoscopy* 1993 25(4) : 265-268.
- [190] Yamada H , Ikegami M , Shimoda T , et al. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia [J]. *Endoscopy* 2004 36(5) : 390-396.
- [191] Rugge M , Cassaro M , Di Mario F , et al. The long term outcome of gastric noninvasive neoplasia [J]. *Gut* 2003 52(8) : 1111-1116.
- [192] Park SY , Jeon SW , Jung MK , et al. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008 20(10) : 966-970.
- [193] Kakkola A , Haapiainen R , Laxén F , et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study [J]. *J Clin Pathol* 1996 49(12) : 979-984.
- [194] Rugge M , Farinati F , Baffa R , et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia [J]. *Gastroenterology* 1994 107(5) : 1288-1296.
- [195] Simone A , Casadei A , De Vergori E , et al. Rescue endoscopy to identify site of gastric dysplasia or carcinoma found at random biopsies [J]. *Dig Liver Dis* 2011 43(9) : 721-725.
- [196] Abraham SC , Park SJ , Lee JH , et al. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes [J]. *Mod Pathol* 2003 16(8) : 786-795.
- [197] Zhao G , Xue M , Hu Y , et al. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis [J]. *PLoS One* 2015 10(7) : e0132699.
- [198] Kim YJ , Park JC , Kim JH , et al. Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions [J]. *Endoscopy* 2010 , 42(8) : 620-626.
- [199] Nam KW , Song KS , Lee HY , et al. Spectrum of final pathological diagnosis of gastric adenoma after endoscopic resection [J]. *World J Gastroenterol* 2011 17(47) : 5177-83.
- [200] Jeon HK , Ryu HY , Cho MY , et al. A randomized trial to determine the diagnostic accuracy of conventional vs. jumbo forceps biopsy of gastric epithelial neoplasias before endoscopic submucosal dissection; open-label study [J]. *Gastric Cancer* 2014 17(4) : 661-668.
- [201] Goo JJ , Choi CW , Kang DH , et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia: who need en bloc resection? [J]. *Surg Endosc* 2015 29(12) : 3761-3767.
- [202] Raftopoulos SC , Kumarasinghe P , de Boer B , et al. Gastric intraepithelial neoplasia in a Western population [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012 24(1) : 48-54.
- [203] Pimentel-Nunes P , Mourão F , Veloso N , et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal [J]. *Endoscopy* 2014 46(11) : 933-940.
- [204] Pyo JH , Lee H , Min BH , et al. Long-term outcome of endoscopic resection vs. surgery for early gastric cancer: a non-inferiority-matched cohort study [J]. *Am J Gastroenterol* 2016 111(2) : 240-249.
- [205] Kosaka T , Endo M , Toya Y , et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a single-center retrospective study [J]. *Dig Endosc* 2014 26(2) : 183-191.
- [206] Kato M , Nishida T , Yamamoto K , et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group [J]. *Gut* 2013 62(10) : 1425-1432.
- [207] Horiki N , Omata F , Uemura M , et al. Risk for local recurrence of early gastric cancer treated with piecemeal endoscopic mucosal resection during a 10-year follow-up period [J]. *Surg Endosc* 2012 26(1) : 72-78.
- [208] Ahn JY , Jung HY , Choi JY , et al. Natural course of noncurative endoscopic resection of differentiated early gastric cancer [J]. *Endoscopy* 2012 44(12) : 1114-1120.
- [209] Odal , Gotoda T , Sasaki M , et al. Treatment strategy after non-curative endoscopic resection of early gastric cancer [J]. *Br J Surg* 2008 95(12) : 1495-1500.
- [210] Yoon H , Kim SG , Choi J , et al. Risk factors of residual or recurrent tumor in patients with a tumor-positive resection margin after endoscopic resection of early gastric cancer [J]. *Surg Endosc* 2013 27: 1561-1568.
- [211] Pimentel-Nunes P , Dinis-Ribeiro M , Ponchon T , et al.

- Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline [J]. *Endoscopy*, 2015, 47(9): 829-854.
- [212] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) [J]. *Gastric Cancer* 2011, 14(2): 113-123.
- [213] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) [J]. *Gastric Cancer* 2017, 20(1): 1-19.
- [214] Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, 64: 31-49.
- [215] Qiu MZ, Cai MY, Zhang DS, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China [J]. *J Transl Med* 2013, 11: 58.
- [216] Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers [J]. *Gastric Cancer* 2000, 3(4): 219-225.
- [217] Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2009, 12(3): 148-152.
- [218] Hasuike N, Ono H, Boku N, et al. A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607) [J]. *Gastric Cancer* 2018, 21(1): 114-123.
- [219] Probst A, Schneider A, Schaller T, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: are expanded resection criteria safe for Western patients? [J]. *Endoscopy* 2017, 49(9): 855-865.
- [220] Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. A scoring system to stratify curability after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: "eCura system" [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(6): 874-881.
- [221] Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a meta-analysis [J]. *World J Gastrointest Endosc* 2014, 6(11): 555-563.
- [222] Takekoshi T, Baba Y, Ota H, et al. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases [J]. *Endoscopy*, 1994, 26(4): 352-358.
- [223] Hiki Y, Shimao H, Mieno H, et al. Modified treatment of early gastric cancer: evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups [J]. *World J Surg*, 1995, 19(4): 517-522.
- [224] Nagano H, Ohyama S, Fukunaga T, et al. Indications for gastrectomy after incomplete EMR for early gastric cancer [J]. *Gastric Cancer* 2005, 8(3): 149-154.
- [225] Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a retrospective comparison with conventional endoscopic resection in a single center [J]. *Gastric Cancer* 2014, 17(1): 130-136.
- [226] Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series [J]. *Digestive Endoscopy* 2005, 17(1): 54-58.
- [227] Lian J, Chen S, Zhang Y, et al. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer [J]. *Gastrointest Endosc* 2012, 76(4): 763-770.
- [228] Park YM, Cho E, Kang HY, et al. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Surg Endosc* 2011, 25(8): 2666-2677.
- [229] Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer [J]. *Dig Endosc*, 2016, 28(1): 3-15.
- [230] Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development [J]. *Endoscopy*, 2011, 43(8): 664-670.
- [231] Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18): 2952-2957.
- [232] Tian W, Zhao Y, Liu S, et al. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer [J]. *Eur J Cancer Prev* 2010, 19(4): 288-298.
- [233] Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(23): 1784-1791.
- [234] Leung WK, Ng EK, Chan FK, et al. Effects of long-term rofecoxib on gastric intestinal metaplasia: results of a randomized controlled trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(15): 4766-4772.
- [235] Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, et al. Preventive effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a *Helicobacter pylori*-negative precancerous lesion [J]. *Int J Cancer* 2010, 126(6): 1467-1473.
- [236] Hung KH, Yang HB, Cheng HC, et al. Short-term celecoxib to regress long-term persistent gastric intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(1): 48-53.
- [237] Yang HB, Cheng HC, Sheu BS, et al. Chronic celecoxib users more often show regression of gastric intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(4): 455-461.
- [238] Zhang LJ, Wang SY, Huo XH, et al. Anti-*Helicobacter pylori* therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions [J]. *World J Gastroenterol* 2009, 15(22): 2731-2738.
- [239] Akre K, Ekström AM, Signorello LB, et al. Aspirin and risk for gastric cancer: a population-based case-control study in Sweden [J]. *Br J Cancer* 2001, 84(7): 965-968.
- [240] Huang XZ, Chen Y, Wu J, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs use reduce gastric cancer risk: a dose-response meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 4781-4795.
- [241] Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(23): 1881-1888.
- [242] You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(14): 974-983.
- [243] Plummer M, Vivas J, Lopez G, et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population [J]. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99(2): 137-146.
- [244] Ferlay J. Cancer incidence and mortality worldwide. Ervik M, ed. Lyon: France: International Agency for Research on Cancer 2013.

- [245] Hamashima C ,Ogoshi K ,Narisawa R ,et al. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol* 2015 21(8) : 2460-2466.
- [246] Hamashima C ,Shabana M ,Okada K ,et al. Mortality reduction from gastric cancer by endoscopic and radiographic screening [J]. *Cancer Sci* 2015 ,106(12) : 1744-1749.
- [247] Hosokawa O ,Shinbo T ,Matsuda K ,et al. Impact of opportunistic endoscopic screening on the decrease of mortality from gastric cancer[J]. *J Gastroint Cancer Screen* 2011 ,106: 401-407.
- [248] Riecken B ,Pfeiffer R ,Ma JL ,et al. No impact of repeated endoscopic screens on gastric cancer mortality in a prospectively followed Chinese population at high risk [J]. *Prev Med* 2002 34(1) : 22-28.
- [249] Matsumoto S ,Yamasaki K ,Tsuji K ,et al. Results of mass endoscopic examination for gastric cancer in Kamigoto Hospital ,Nagasaki Prefecture [J]. *World J Gastroenterol* 2007 ,13(32) : 4316-4320.
- [250] Matsumoto S ,Yoshida Y. Efficacy of endoscopic screening in an isolated island: a case-control study [J]. *Indian J Gastroenterol* , 2014 33(1) : 46-49.
- [251] Hamashima C ,Ogoshi K ,Okamoto M ,et al. A community-based ,case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan [J]. *PLoS One* , 2013 8(11) : e79088.
- [252] Hosokawa O ,Hattori M ,Takeda T ,et al. Accuracy of endoscopy in detecting gastric cancer [J]. *J Gastroenterol Mass Surv* 2004 , 14: 33-39.
- [253] Choi KS ,Jun JK ,Park EC ,et al. Performance of different gastric cancer screening methods in Korea: a population-based study [J]. *PLoS One* 2012 7(11) : e50041.
- [254] Hamashima C ,Okamoto M ,Shabana M ,et al. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method [J]. *Int J Cancer* 2013 ,133(3) : 653-659.
- [255] Otsuji M ,Kouno Y ,Otsuji A ,et al. Assessment of small diameter panendoscopy for diagnosis of gastric cancer: comparative study with follow-up survey date [J]. *Stomach Intest* ,1989 24: 1291-1297.
- [256] Gupta N ,Bansal A ,Wani SB ,et al. Endoscopy for upper GI cancer screening in the general population: a cost-utility analysis [J]. *Gastrointest Endosc* 2011 74(3) : 610-624.
- [257] Lee YC ,Lin JT ,Wu HM ,et al. Cost-effectiveness analysis between primary and secondary preventive strategies for gastric cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ,2007 ,16(5) : 875-885.
- [258] Areia M ,Spaander MC ,Kuipers EJ ,et al. Endoscopic screening for gastric cancer: a cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk [J]. *United European Gastroenterol J* 2018 6(2) : 192-202.
- [259] Shalihdi M ,Thompson E ,Kapoor N ,et al. Variation in gastroscopy rate in English general practice and outcome for oesophago-gastric cancer: retrospective analysis of Hospital Episode Statistics [J]. *Gut* 2014 63(2) : 250-261.
- [260] Leung WK ,Ho HJ ,Lin JT ,et al. Prior gastroscopy and mortality in patients with gastric cancer: a matched retrospective cohort study [J]. *Gastrointest Endosc* 2018 87(1) : 119-127.
- [261] Carmack SW ,Genta RM ,Graham DY ,et al. Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 6(6) : 331-341.
- [262] Evans JA ,Chandrasekhara V ,Chathadi KV ,et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach [J]. *Gastrointest Endosc* ,2015 ,82(1) : 1-8.
- [263] Graham JR. Gastric polyposis: onset during long-term therapy with omeprazole [J]. *Med J Aust* ,1992 ,157(9) : 287-288.
- [264] Chandrasekhara V ,Ginsberg GG. Endoscopic management of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Curr Gastroenterol Rep* , 2011 ,13(6) : 532-539.
- [265] Islam RS ,Patel NC ,Lam-Himlin D ,et al. Gastric polyps: a review of clinical , endoscopic ,and histopathologic features and management decisions [J]. *Gastroenterol Hepatol* 2013 9(10) : 640-651.
- [266] Han JS ,Jang JS ,Choi SR ,et al. A study of metachronous cancer after endoscopic resection of early gastric cancer [J]. *Scand J Gastroenterol* 2011 46(9) : 1099-1104.
- [267] Ahn JY ,Son DH ,Choi KD ,et al. Neoplasms arising in large gastric hyperplastic polyps: endoscopic and pathologic features [J]. *Gastrointest Endosc* 2014 80(6) : 1005-1013
- [268] Kang HM ,Oh TH ,Seo JY ,et al. Clinical factors predicting for neoplastic transformation of gastric hyperplastic polyps [J]. *Korean J Gastroenterol* 2011 58(4) : 184-189.
- [269] Daibo M ,Itabashi M ,Hirota T. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps [J]. *Am J Gastroenterol* ,1987 ,82(10) : 1016-1025.
- [270] Dirschmid K ,Platz-Baudin C ,Stolte M. Why is the hyperplastic polyp a marker for the precancerous condition of the gastric mucosa? [J]. *Virchows Arch* 2006 448(1) : 80-84.
- [271] Ginsberg GG ,Al-Kawas FH ,Fleischer DE ,et al. Gastric polyps: relationship of size and histology to cancer risk [J]. *Am J Gastroenterol* ,1996 91(4) : 714-717.
- [272] Rattan J ,Arber N ,Tiomny E ,et al. Gastric polypoid lesions—an eight-year study [J]. *Hepatogastroenterology* ,1993 40(2) : 107-109.
- [273] Hizawa K ,Fuchigami T ,Iida M ,et al. Possible neoplastic transformation within gastric hyperplastic polyp. Application of endoscopic polypectomy [J]. *Surg Endosc* ,1995 ,9(6) : 714-718.
- [274] Zea-Iriarte WL ,Sekine I ,Ituno M ,et al. Carcinoma in gastric hyperplastic polyps A phenotypic study [J]. *Dig Dis Sci* ,1996 , 41(2) : 377-386.
- [275] Cristallini EG ,Ascani S ,Bolis GB. Association between histologic type of polyp and carcinoma in the stomach [J]. *GastrointestEndosc* ,1992 38(4) : 481-484.
- [276] Harju E. Gastric polyposis and malignancy [J]. *Br J Surg* ,1986 , 73(7) : 532-533.
- [277] Markowski AR ,Markowska A ,Guzinska-Ustymowicz K. Pathophysiological and clinical aspects of gastric hyperplastic polyps [J]. *World J Gastroenterol* 2016 22(40) : 8883-8891.
- [278] Uedo N ,Yamaoka R ,Yao K. Multiple white flat lesions in the gastric corpus are not intestinal metaplasia [J]. *Endoscopy* , 2017 49(6) : 615-616.
- [279] Hasegawa R ,Yao K ,Ihara S ,et al. Magnified endoscopic findings of multiple white flat lesions: a new subtype of gastric hyperplastic polyps in the stomach [J]. *Clin Endosc* ,2018 ,51(6) : 558-562.
- [280] Han AR ,Sung CO ,Kim KM ,et al. The clinicopathological features of gastric hyperplastic polyps with neoplastic transformations: a suggestion of indication for endoscopic polypectomy [J]. *Gut Liver* 2009 3(4) : 271-275.
- [281] Stolte M ,Sticht T ,Eidt S ,et al. Frequency ,location and age and sex distribution of various types of gastric polyp [J]. *Endoscopy* , 1994 26(8) : 659-665.
- [282] Laxén F ,Sipponen P ,Ihamäki T ,et al. Gastric polyps: their morphological and endoscopical characteristics and relation to gastric carcinoma [J]. *Acta Pathol Microbio Immunol Scand A* , 1982 90(3) : 221-228.
- [283] Omori T ,Kamiya Y ,Tahara T ,et al. Correlation between magnifying narrow band imaging and histopathology in gastric protruding/or polypoid lesions: a pilot feasibility trial [J]. *BMC*

- Gastroenterol 2012 ;12: 17.
- [284] Kanesaka T ,Sekikawa A ,Tsumura T ,et al. Dense-type crypt opening seen on magnifying endoscopy with narrow-band imaging is a feature of gastric adenoma [J]. Dig Endosc 2014 , 26(1) : 57-62.
- [285] Yao K ,Iwashita A ,Nambu M ,et al. Nature of white opaque substance in gastric epithelial neoplasia as visualized by magnifying endoscopy with narrow-band imaging [J]. Dig Endosc 2012 24(6) : 419-425.
- [286] Colling C ,Asztalos I ,Buchner AM ,et al. Mo2037 narrow-band imaging classification system for gastric polyps may reduce the need for biopsies [J]. Gastrointest Endosc ,2017 ,85 (5) : AB531.
- [287] Muehldorfer SM ,Stolte M ,Martus P ,et al. Diagnostic accuracy of forceps biopsy versus polypectomy for gastric polyps: a prospective multicenter study [J]. Gut 2002 50(4) : 465-470.
- [288] Brown H ,Wyatt S ,Croft S , et al. An evaluation of endoscopycapacity across the NHS in England. London: Cancer Research UK 2015.
- [289] Ross-Innes CS ,Debiram-Beecham I ,O'Donovan M , et al. Evaluation of a minimally invasive cell sampling device coupled with assessment of trefoil factor 3 expression for diagnosing Barrett's esophagus: a multi-center case-control study [J]. PLoS Med 2015 ,12(1) : e1001780.
- [290] Dinis-Ribeiro M , da Costa-Pereira A , Lopes C , et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia [J]. Gastrointest Endosc , 2003 57(4) : 498-504.
- [291] Guo YT ,Li YQ ,Yu T ,et al. Diagnosis of gastric intestinal metaplasia with confocal laser endomicroscopy in vivo: a prospective study [J]. Endoscopy 2008 40(7) : 547-553.
- [292] Tahara T ,Shibata T ,Nakamura M ,et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis [J]. Gastrointest Endosc 2009 70(2) : 246-253.
- [293] Capelle LG ,Haringsma J ,de Vries AC ,et al. Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia during surveillance endoscopy [J]. Dig Dis Sci 2010 , 55(12) : 3442-3448.
- [294] Kawamura M ,Abe S ,Oikawa K ,et al. Topographic differences in gastric mucosal patterns observed by magnifying endoscopy with narrow band imaging [J]. J Gastroenterol Hepatol 2011 26 (3) : 477-483.
- [295] Rerknimitr R ,Imraporn B ,Klaikeaw N ,et al. Non-sequential narrow band imaging for targeted biopsy and monitoring of gastric intestinal metaplasia [J]. World J Gastroenterol 2011 ,17(10) : 1336-1342.
- [296] Dutta AK ,Sajith KG ,Pulimood AB ,et al. Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions: a randomized prospective crossover study [J]. Indian J Gastroenterol 2013 32(1) : 37-42.
- [297] Kanzaki H ,Uedo N ,Ishihara R , et al. Comprehensive investigation of area gastricae pattern in gastric corpus using magnifying narrow band imaging endoscopy in patients with chronic atrophic fundic gastritis [J]. Helicobacter ,2012 ,17 (3) : 224-231.
- [298] Savarino E ,Corbo M ,Dulbecco P ,et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy is accurate for detecting gastric intestinal metaplasia [J]. World J Gastroenterol 2013 ,19(17) : 2668-2675.
- [299] Fukuta N ,Iida K ,Kato T ,et al. Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia: a prospective multicenter study [J]. Dig Endosc 2013 25(5) : 526-534.
- [300] Pittayanon R ,Rerknimitr R ,Wisodapas N , et al. Flexible spectral imaging colorenhancement plus probe-based confocal laser endomicroscopy for gastric intestinal metaplasia detection [J]. J Gastroenterol Hepatol 2013 28(6) : 1004-1009.
- [301] Xirouchakis E ,Laoudi F ,Tsartsali L ,et al. Screening for gastric premalignant lesions with narrow band imaging ,white light and updated Sydney protocol or both? [J]. Dig Dis Sci ,2013 ,58 (4) : 1084-1090.
- [302] Nomura S ,Iida K ,Terao S ,et al. Endoscopic diagnosis of gastric mucosal atrophy: multicenter prospective study [J]. Dig Endosc , 2014 26(6) : 709-719.
- [303] Sha J ,Wang P ,Zhu B ,et al. Acetic acid enhanced narrow band imaging for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia [J]. PLoS One 2017 ,12: e0170957.

(收稿日期: 2020-02-10)

(本文编辑: 李祥英)

Matthew Banks ,David Graham ,Marnix Jansen , et al. 英国胃肠病学会关于胃癌风险患者的诊断和管理指南 [J/CD]. 中华胃肠内镜电子杂志 2020 7(2) : 49-83.