

胃癌篩檢和預防的最新進展

鄭修琦

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部
臨床醫學研究所 分子醫學研究所

摘要

胃癌是世界上十大好發和死亡的癌症之一。雖然相對發病率和死亡率在下降，但由於全球人口成長和老化，胃癌的絕對數目與死亡率仍逐年上升。一級預防是減少風險因子，增加保護因子。根除幽門桿菌可以降低47%的胃癌發生率和39%的死亡率。成人幽門桿菌盛行率從1990年代前的52.6%下降到2015年至2022年間的43.9%，而全球胃癌發生率也呈現下降趨勢。保護因子為蔬菜、水果、穀物纖維和魚類；風險因子為吸煙、酗酒、高鹽食物以及紅肉或加工肉類。二級預防是早期發現、診斷、治療。在胃癌高發生率國家如日本和韓國，大規模內視鏡或上消化道攝影篩檢達到40%的胃癌死亡相對風險下降。在胃癌中高發生率國家，有胃癌危險因子者建議接受篩檢。篩檢的方法主要是血清胃蛋白酶原I/II比值、內視鏡檢查併切片，影像增強內視鏡檢查。對於具高風險之胃癌前病變者，如胃蛋白酶原I/II比值 < 3 、OLGA或OLGIM分期III-IV期，建議規則地接受內視鏡監測。目前仍需要一個全球胃癌預防策略，來提高一級和二級預防之效益。

關鍵詞：胃癌 (gastric cancer)
幽門桿菌 (*Helicobacter pylori*)
預防 (prevention)
篩檢 (screen)
監測 (surveillance)

引言

胃癌 (gastric cancer) 是全球十大好發與死亡的癌症之一。在2000年，全球有880,000人罹患胃癌，在2018年有1,033,701人，到了2020年增加到1,089,103人，佔新發生癌症第六位。其中768,793人死亡，佔癌症死亡第四位¹。雖然胃癌相對發生率與死亡率有下降趨勢，不

過隨著全球總人口的成長，人口老化等因素，全球新發生胃癌之絕對數目與死亡率仍逐年上升。近年來年輕之胃癌病人有增加之趨勢，顯示可能還有其他病因會造成胃癌。而全世界胃癌發病率和死亡率的統計結果顯示現代篩檢和診斷技術的實施仍待各方面的努力。

胃癌預防可分為一級預防，二級預防和三級預防。一級預防是減少風險因子，增加保護

因子，來降低胃癌的發生與死亡。二級預防是早期發現、早期診斷、早期治療胃癌。三級預防是指發生胃癌發生後，如何降低失能、死亡等傷害。本篇將著重於一級預防和二級預防的探討。

一級預防

1980年之前，胃癌是全球癌症死亡重要原因，但近40年，胃癌發生率逐年下降，主因是幽門桿菌的盛行率下降。已經證實幽門桿菌感染是胃癌發生的主因，而系統性回顧與統合分析證實幽門桿菌除菌治療可以降低47% (95% CI 36%-56%)的胃癌發生率²和39% (95% CI 8%-60%)的死亡率³。幽門桿菌在成年人的盛行率，從1990年代之前的52.6% (95% CI 49.6%-55.6%)，下降到2015至2022年間的43.9% (95% CI 42.3%-45.5%)，而全球胃癌的發生率也隨著時代呈現下降趨勢。在幽門桿菌盛行率下降的國家，胃癌的發生率也都下降，包括在胃癌高風險國家，如中國，日本，韓國等，和中低風險國家，如台灣，美國，英國等⁴。研究也顯示大規模的幽門桿菌篩檢和治療 (mass screening and treatment) 來預防胃癌防治也具成本效益 (cost-effectiveness)^{5,6}。在馬祖等地方的經驗，證實以大規模的幽門桿菌篩檢和治療計畫做為政府擬定降低胃癌發生的政策是可行的^{6,7}。近年來，幽門桿菌抗藥性增加，因此選用適當的處方便相當重要。第一線幽門桿菌的治療，選用的除菌處方，最好是能達到90%以上的除菌成功率，如14天的序列療法 (91.3% [95% CI 87.4%-94.1%])⁸，10天的鉍劑四合一 (92.4% [95% CI 88.2%-96.5%])⁹，14天的混合式療法 (97.4% [95% CI 94.5%-100%])¹⁰。

高塩飲食會增加癌前病變的風險，如在萎縮性胃炎 (atrophic gastritis) 併有胃黏膜腸化生 (intestinal metaplasia)，勝算比 (odds ratio) 為2.87 (95% CI 1.34-6.14)。在長期幽門桿菌感染下，高塩飲食會增加再生不良或胃癌的進展風險，風險比 (risk ratio) 1.49 (95% CI 1.09-2.05)。其他風險因子發生胃癌的風險比，抽菸 1.6 (95% CI

1.41-1.80)，大量地喝酒 1.13 (95% CI 1.06-1.21)，食用紅肉 1.41 (95% CI 1.21-1.66)，食用加工肉品 1.57 (95% CI 1.37-1.81)。相反地，食用白肉會降低風險，風險比 0.8 (95% CI 0.69-0.92)¹¹。此外也可以透過增加保護因子來預防胃癌的發生¹¹。歐洲癌症與營養前瞻性調查 (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC) 顯示健康的生活型態，如地中海飲食，維持正常體重與身體質量指數 (body mass index)，不抽菸，可以預防 10.2% (95% CI 16.4%-33.0%) 的非贛門胃癌 (non-cardiac gastric cancer) 的發生。地中海飲食包括水果，蔬菜，豆類，魚 (新鮮或冷凍，但不含加工或保存)，穀物纖維等，適量的紅酒 (每天女性 5-25 克，男性 10-50 克)，橄欖油，低至中量的乳製品，較少紅肉與加工肉品。然而，生活方式、飲食等其他因素在胃癌發生中的作用仍有些爭議¹¹。

二級預防

二級預防是篩檢胃癌高危險群，以發現早期胃癌。早期胃癌經手術後，5年存活期為89%-90%，高於第三或第四期胃癌的59%-60%¹²。然而，在歐洲不到20%的胃癌診斷時是早期癌。為了提高早期胃癌診斷率，首先要先找出罹癌高危險群。在胃癌高發生率國家，日本與韓國，是目前全球唯二有國家支持的胃癌大規模篩檢計畫 (population-based screening)。經由大規模篩檢，將近60%以上的胃癌屬於早期。統合分析顯示，在亞洲國家的內視鏡篩檢，可以達到40% (95% CI 27%-51%) 胃癌死亡相對風險的下降¹³。

在台灣，建議對具胃癌風險病人進行篩檢，風險因子包括年齡 > 45 歲，男性，抽菸，幽門桿菌感染史，胃潰瘍史，胃手術史，胃癌病人一等親。篩檢方法包括以血清胃蛋白酶原 (pepsinogen, PG) I 值和 I/II 比率，內視鏡檢查加上胃竇和胃體的切片，或是內視鏡檢查時對胃竇和胃體的黏膜詳細檢查，來篩檢出罹癌高風險病人。血清胃蛋白酶原 -I 值 ≤ 70 ng/mL 和 PG I/II 比值 < 3 的敏感性、特異性、診斷勝算比

和曲線下面積，分別在慢性萎縮性胃炎為 59% (95% CI 38%-78%)、89% (95% CI 70%-97%)、12 (6-25) 和 0.81 (0.77-0.84)，在胃癌為 59% (95% CI 50%-67%)、73% (95% CI 64%-81%)、4 (3-6) 和 0.7 (0.66-0.74)¹⁴。胃竇和胃體的整體性切片，將萎縮性胃炎以 operative link for gastritis assessment (OLGA) 分期，胃黏膜腸化生以 operative link on gastric intestinal metaplasia assessment (OLGIM) 分期，能準確地預測將來胃癌之風險。OLGA 和 OLGIM 第三和四期之病人，比起第 0 和二期的胃癌風險，胃癌風險勝算比分別為 2.64 (95% CI 1.84-3.79) 和 3.99 (95% CI 3.05-5.21)。在台灣，將 OLGA 和 OLGIM 兩種分期合併，在第 0 期，第一和二期，第三和四期，再生不良，發展成胃癌之風險，分別是每 1000 人年是 0，4.61，11.13，76.41¹⁵。因為具有胃癌前病變的病人在幽門桿菌除菌後仍有風險惡化成胃癌，如萎縮性胃炎和胃黏膜腸化生進展成胃癌之機會是每 1000 人年分別為 2.25 和 7.58，因此當篩檢發現病人具有胃癌前病變，則建議要規則監測 (surveillance)。對於廣泛的胃萎縮或腸黏膜化生病人，每二到三年追蹤一次胃鏡是具有成本效益¹⁶。而腸黏膜化生之 OLGIM 第二期之病人每五年追蹤一次胃鏡，而第一期或沒有腸黏膜化生之病人，有症狀時再追蹤胃鏡¹⁶。

因為胃黏膜腸化生和再生不良有特殊的窄頻內視鏡影像特徵，因此以窄頻影像內視鏡 (narrow-band imaging) 比白光內視鏡 (white light) 更能發現胃癌前病變，整體診斷正確性較高 (94% vs 83%, $p < 0.001$)，對胃黏膜腸化生 (87% vs. 53%, $p < 0.001$) 和再生不良 (92% vs. 74%) 診斷都有較高的敏感性。依木村·竹本分類 Kimura-Takemoto classification，將胃腺體萎縮分為閉鎖型 (closed type) 和開放型 (open type) 兩型，開放型 (open type) 比起閉鎖型 (closed type)，胃癌或腫瘤風險比為 8.02 (95% CI 2.39-26.88)。依 Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM) 判斷胃黏膜腸化生，EGGIM 與 OLGIM 一樣，在胃竇和胃體分別評估，而 EGGIM > 4 預測 OLGIM stages III-IV 的

敏感性是 0.89 (95% CI 0.77-0.97)，特異性是 0.95 (95% CI 0.91-0.97)，ROC 曲線下的面積是 0.96 (95% CI 0.93-0.98)。內視鏡影像之 EGGIM，已經證明與 OLGIM stages 具有相關性，雖然尚未成為標準，但若在專門的內視鏡中心使用，應同樣與組織學檢查納入內視鏡報告中¹⁶。

未來展望

衛生福利部 110 年癌症登記報告，我國十大癌症發生率，胃癌在男性排名第七名，在女性排名第九名。2022 年國民健康署制定專業版與民眾版之「胃幽門螺旋桿菌篩檢指引」，對醫療專業人員進行繼續教育，對民眾推廣醫藥知識。2024 年國民健康署開始試辦 50-74 歲糞便幽門桿菌抗原篩檢計畫，健保署並於 2024 年通過所有幽門桿菌感染病人，皆可以健保進行除菌治療。這些措施都是要進一步降低國人胃癌之發生。此外，對已經具有胃癌前病變之高風險群，也需要擬定將來定期監測的追蹤計畫，以診斷出早期胃癌，降低胃癌死亡率。

一級與二級預防能否有效執行，與是否具有成本效益以及是否有足夠的專業人員有關。開發物美價廉，方便使用的檢測工具，進而提高診斷量能，會是未來的目標。最近一篇研究將糞便幽門桿菌抗原檢測與糞便潛血反應結合，若幽門桿菌抗原檢測陽性後接受除菌治療，在校正追蹤時間長短等干擾因子後發現，比起只接受糞便潛血反應者，有較低的胃癌發生率 (0.79, 95% CI 0.63-0.98)¹⁷。在繁忙的臨床工作中，內視鏡醫師平均在 3-7 分鐘內要完成胃鏡檢查，因此若能以人工智慧輔助判讀，找出有胃癌前病變的病人並評估其嚴重程度，會對臨床工作有幫忙¹⁸。除幽門桿菌以外，研究其他新興病因，如口腔菌 *Streptococcus anginosus* 等¹⁹，以及其他病因，結合一級和二級預防以提高胃癌預防的效果²⁰會是將來研究之方向。

結論

降低胃癌死亡率最好的方法是減少胃癌的發生，次之是提高早期胃癌的診斷率。篩檢和治療幽門桿菌，多蔬菜水果，戒菸與戒酒，減

少食用鹽漬與煙燻食物，可以預防胃癌的發生。以血清胃蛋白酶原，上消化道攝影或是影像增強內視鏡檢查來診斷早期胃癌在胃癌高發生率國家可以降低胃癌死亡的相對風險，而對罹癌高危險群實施監測性胃鏡檢查，具有成本效益。目前仍需要一個全球胃癌預防策略，來進一步改進現有的一級和二級預防方法之效益。

參考文獻

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
- Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;150(5):1113-24.e5
- Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7(7):CD005583.
- Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology* 2024;166(4):605-19.
- Cheng HC, Wang JD, Chen WY, Chen CW, Chang SC, Sheu BS. *Helicobacter pylori* test-and-treat program can be cost-effective to prevent gastric cancer in Taiwanese adults: Referred to the nationwide reimbursement database. *Helicobacter* 2015;20(2):114-24.
- Chiang TH, Cheng HC, Chuang SL, et al. Mass screening and eradication of *Helicobacter pylori* as the policy recommendations for gastric cancer prevention. *J Formos Med Assoc* 2022;121(12):2378-92.
- Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: A long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut* 2021;70(2):243-50.
- Liou JM, Chen CC, Fang YJ, et al. 14 day sequential therapy versus 10 day bismuth quadruple therapy containing high-dose esomeprazole in the first-line and second-line treatment of *Helicobacter pylori*: A multicentre, non-inferiority, randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(9):2510-8.
- Yang EH, Chen WY, Chiang HC, et al. 10-Day versus 14-day bismuth quadruple therapy for first-line eradication of *Helicobacter pylori* infection: A randomised, open-label, non-inferiority trial. *EClinicalMedicine* 2024;70:102529.
- Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: Proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter* 2011;16(2):139-45.
- Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(9):1495-502.
- Huang C, Liu H, Hu Y, et al. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: Five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2022;157(1):9-17.
- Zhang X, Li M, Chen S, et al. Endoscopic screening in Asian countries is associated with reduced gastric cancer mortality: A meta-analysis and systematic review. *Gastroenterology* 2018;155(2):347-54.e9.
- Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Prediction of chronic atrophic gastritis and gastric neoplasms by serum pepsinogen assay: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *J Clin Med* 2019;8(5):657.
- Cheng HC, Yang YJ, Yang HB, et al. Evolution of the Correa's cascade steps: A long-term endoscopic surveillance among non-ulcer dyspepsia and gastric ulcer after *H. pylori* eradication. *J Formos Med Assoc* 2023;122(5):400-10.
- Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al. RE.GA.IN.: the real-world gastritis initiative-updating the updates. *Gut* 2024;73(3):407-41.
- Lee YC, Chiang TH, Chiu HM, et al. Screening for *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: A pragmatic randomized clinical trial. *JAMA* ;332(19):1642-51.
- Jhang JY, Tsai YC, Hsu TC, Huang CR, Cheng HC, Sheu BS. Gastric section correlation network for gastric precancerous lesion diagnosis. *IEEE Open J Eng Med Biol* 2023;5:434-42.
- Fu K, Cheung AHK, Wong CC, et al. *Streptococcus anginosus* promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice. *Cell* 2024;187(4):882-96.e17.
- Farinati F, Pelizzaro F. Gastric cancer screening in Western countries: A call to action. *Dig Liver Dis* 2024;56(10):1653-62.

Update on the Screening and Prevention of Gastric Cancer

Hsiu-Chi Cheng

*Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital,
College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan;
Institute of Clinical Medicine, College of Medicine,
National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan;
Institute of Molecular Medicine, College of Medicine,
National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

Gastric cancer is one of the top ten most common and fatal cancers in the world. Although the relative incidence and mortality rates are decreasing, the absolute number and mortality worldwide are still increasing because of the growth and aging of the global population. Primary prevention is to reduce risk factors and increase protective ones. *Helicobacter pylori* eradication reduces gastric cancer incidence by 47% and mortality by 39%. The prevalence rate of *Helicobacter pylori* in adults has decreased from 52.6% before the 1990s to 43.9% between 2015 and 2022, while the global gastric cancer incidence rates has also shown a trend of decreasing. Protective factors include vegetables, fruit, cereal fiber, and fish; however, risk factors include smoking, heavy drinking, high salt foods, and red or processed meat. Secondary prevention is early detection, diagnosis, and treatment. In countries of high gastric cancer incidence, Japan and South Korea, population-based endoscopic screening achieves a 40% relative risk reduction in gastric cancer mortality. In countries of intermediate-high gastric cancer incidence, subjects who have risk factors of gastric cancer are suggested to receive screening. The main methodological approaches of screening are serological pepsinogen I/II ratio, endoscopy with topographic biopsy, and image-enhanced endoscopy with full mucosal visualization. Moreover, those who have high-risk gastric precancerous conditions, such as pepsinogen I/II ratio < 3, OLGA or OLGIM stages III-IV, are suggested to receive endoscopic surveillance at an optimal interval. A global gastric cancer prevention strategy is still needed to improve the effectiveness of primary and secondary prevention methods.