

季加孚在柳叶刀、科学杂志刊文：中国八成胃癌患者诊断时已为晚期 高危人群早期筛查或为关键

▲ 本报记者 龚洁



季加孚 教授

呼吁钡餐造影与内镜检查纳入医保

季加孚教授在《柳叶刀》杂志发文指出，2015 年中国约有 498 000 人死于胃癌，平均每天就有近 1364 例患者死亡。我国胃癌发病率、死亡率形式严峻，由于人口老龄化、环境污染（例如空气污染）和生活方式（如慢性感染、吸烟、饮酒、缺乏运动和高热量饮食），我国的癌症死亡率下降缓慢。

其他东亚地区如日本、韩国，胃癌同样是高发疾病。然而，这些国家的政府能够很好地资助钡餐造影或内镜胃癌早期筛查项目。因此，2009 年日本和韩国早期胃癌的发现率已升至 50%，患者的 5 年生存率也较高，分别为 64.6% 和 71.5%。

现在中国政府应该加大财政投入，将钡餐造影或内镜检查纳入医保。为促进中

近期，北京大学肿瘤医院院长季加孚教授在《柳叶刀》杂志发表一篇《中国早期胃癌筛查的挑战》，文章指出，随着胃癌病例的大幅增长，中国必须采取有效措施，来应对这类常见疾病，以避免落后于其他国家（Lancet.2016 年 11 月 26 日在线版）。

无独有偶，2017 年 1 月，《科学》刊发了中国精准医学增刊中，季加孚教授发表《中国迫切需要实施胃癌的精准治疗》一文，介绍了胃癌的解剖学、组织学和分子分型，与胃癌精准治疗现状。

国民众的健康水平，政府已启动 3 种不同的社会健康保险项目。在 2013 年，政府为社会健康项目投入 157.6 亿美元。然而，无论是保险制度，还是社会健康项目，均未覆盖成人常规体检中钡餐造影或是内镜筛查的费用。

中国 40 岁以上成年人患胃癌的风险显著提高，这使得高危人群的早期筛查尤为重要。然而，中国 40 岁以上人群占人群总数的 45.2%，早期筛查将为中国政府带来巨大的财政负担。幽门螺杆菌（I 类致癌物）已被证实与胃癌的发生密切相关，40 岁以上人群可通过检查幽门螺杆菌感染实行进一步分类。财政资源更精准地针对高危人群（如幽门螺杆菌阳性人群）进行钡餐造影或内镜筛查。

此外，公众教育也是提

高早期胃癌发现率的关键因素。中国人传统上讳疾忌医，因此即使没有太多经济负担，让他们在常规体检中接受内镜筛查也需要展开一些教育活动。而且许多人对于侵入性内镜操作带来的身体不适有所顾虑。为了减轻公众对内镜检查的恐惧，应着重宣传其早期发现胃癌的有效性，并尽量缓解检查操作引起的不适感。

2014 年，癌症基因组图谱（TCGA）项目对原发性胃腺癌的遗传、表观遗传、蛋白质组学和组织学特征的综合分析，引入了新的胃癌分子分型（表 1），该分子分型更有利于个体化治疗。

背景资料

过去几十年，尽管胃癌的发病率和死亡率持续下降，但却是全球第五大常见的恶性肿瘤，死亡率高居第三。2012 年，全球约有 100 万新发病例和 72.3 万例死亡病例，其中近一半发生在中国。

据全国调查，2015 年中国新增胃癌病例数为 67.9 万例，死亡 49.8 万例，成为继肺癌后第二大癌症死亡原因。超过 80% 的胃癌患者在诊断时就已经处于晚期，导致其 5 年生存率很低。

中国胃癌精准治疗的现状

季加孚教授在《科学》中指出，2015 年 3 月，中国科技部启动全国精准医疗保健计划，预计在未来 15 年（2016-2030 年）投资 9.2 亿美元。短期目标是在最初 5 年（2016-2020 年）将精准医学的概念纳入复杂疾病（如癌症、代谢疾病和心脑血管疾病）的标准治疗。

项目的最终目标是提高疾病诊断水平、发现更好的靶向治疗，以更好地实施公共卫生管理。目前，有 20 家顶级公立癌症医院和第三方医学实验室被选为试点中心，通过高通量测序鉴定新的生物标志物，提供更准确的诊断和指导后续治疗。这项大规模人群研究将是开发新治疗策略的重要数据。

目前，在东亚地区，新辅助化疗和术后化疗被认为是晚期胃癌 D2 亚组淋巴结清扫术后的标准疗法，一些检测结果用于预测化疗的敏感性、毒性和预后。为进一步规范治疗，2015 年下半年成立的中国精准医学临床研究与应用联盟，致力于临床药物基因组学的研究。

此外，《中国精准药物手册》将于近期发布，其中收录了遗传药理学和基因组药理学数据库（Pharm-GKB）中列出的 110 种药物类型，详细说明了临床基因检测的标准，其中包括胃癌的检

测流程。中国胃癌患者中，13%~16% 会发生 HER2 基因扩增和蛋白质过表达，尤以肠型发生率较高。

除 HER2 异常之外，胃癌的分子生物标志物为个体化治疗提供了更多的潜在选择。这些标志物包括表皮生长因子受体（EGFR，8%）、成纤维细胞生长因子受体 2（FGFR2，9%）、间充质-上皮转换因子扩增（MET，4%）和 V-Ki-Ras2 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物扩增（KRAS，9%）。最近我国学者发现了一些新的分子标记，但仍需临床验证。

新一代基因测序技术已广泛应用于医院，以便肿瘤分型和指导靶向治疗。基因面板通过排列几个到数百个基因，可用于分析循环肿瘤 DNA（ctDNA），快速冷冻组织、福尔马林固定或石蜡包埋的样品。因此，晚期或转移性胃癌患者的组织可用于诊断和寻找药物靶点。ctDNA 的分离和测试可作为术前评估和实时监测预后的有效方法。

大多数胃癌与病原体感染有关，尤其是幽门螺杆菌。此外，根据 TCGA 的分子分型，9% 的患者是 EB 病毒（EBV）阳性，其中 22% 具有微卫星不稳定性。因此，约 1/3 患者可利用 T 细胞免疫作为靶标表达抗原。

胃癌的新分子分型推动个体化诊疗

季加孚教授在《科学》中介绍了胃癌的三种亚型，分型基于解剖学和组织学。其分别为肠型（分化良好，占总胃癌患者的 74%），弥漫型（未分化，占 16%）和其他（占 10%）。其中，肠

型预后更好。然而，单独的组织学分类不能为选择最佳化疗方案提供足够的指导。

随着肿瘤遗传学和基因组测序技术的进步，多项研究表明，胃癌的分型用于个体化治疗显示出极大潜力。

表 1 由癌症基因组图谱引入的胃癌新分子分型

胃癌分子亚型	分子特征
EBV 阳性型	PIK3CA 突变；PD-L1 / 2 过表达；CDKN2A 基因不表达；EBV-CpG 甲基化表型（CIMP）；和免疫细胞信号转导
微卫星不稳定（MSI）型	微卫星不稳定突变；胃型 CIMP；MLH1 基因沉默；有丝分裂途径
基因稳定（GS）型	弥漫型；CDH1 和 RHOA 基因突变；CLDN18-ARHAGP 融合；细胞黏附
染色体不稳定（CIN）型	肠型；TP53 突变；和 RTK-Ras 激活

中国面临精准医学的挑战

季加孚教授表示，我国实施癌症的精准医疗得到医生的广泛认同，这可以为患者提供更好的医疗服务。临床医生需要共同努力，将精准医学转化到临床。达成这一目标需要高质量的组织样本、更高要求的生物信息学分析能力和对复杂组学数据的临床解读。

由于胃癌的异质性和缺乏靶

向治疗，需要设计更多创新的临床试验来探索每一类肿瘤分子分型的治疗方案。例如美国国家癌症研究所的治疗选择分子分析（NCI-MATCH）精准医学临床试验。

季加孚教授呼吁，医生和研究人员应倾力合作，推动精准医学的临床应用，从而为中国胃癌患者带来更好的临床获益。