

위암 선별검사 현황

고신대학교 의과대학 내과학교실

김성은

Current Status of Gastric Cancer Screening

Sung Eun Kim

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Gastric cancer is the fifth most common malignancy in the world and still remains the third and fifth leading cause of cancer death in male and female, respectively. In terms of the cancer survival, the survival of gastric cancer is low in the West with showed 5-year survival rates of 10-30%, whereas the survival rates in Asia is more than 50%. The reason of the higher survival rate from gastric cancer in Asia partially related with the availability of gastric cancer screening programs, however, the population-based screening for gastric cancer has been conducted just in Korea and Japan. Therefore, more effective method for detecting the gastric cancer is needed for countries without a population-based gastric cancer screening. Endoscopy is the most effective method for diagnosis of gastric cancer however, it requires a large infrastructure including a large number of endoscopic equipment and well-trained endoscopists. To overcome these problems, several noninvasive methods (such as serologic markers, biomarkers, cancer autoantibodies, and exhaled breath analysis) for diagnosis of gastric cancer screening are suggested. This review addresses the conventional methods and the emerging methods for gastric cancer screening.

Key Words: Tomach; Neoplasms; Mass screening; Endoscopy; Serologic tests

서론

2012년을 기준으로 위암은 전세계에서 5번째로 많은 암이며, 암 사망률에 있어서도 남성에서는 3번째, 여성에서는 5번째를 차지하고 있다.^{1,2} 한국의 경우, 남성에서 위암의 발생은 인구 100,000명 당 61명, 사망은 100,000명 당 24명으로 발생률 1위, 사망률 3위를 보이며, 여성에서 위암의 발생은 인구 100,000명 당 25명, 사망은 약 8명으로 발생률 4위, 사망률 3위를 기록하고 있다.³

위암의 유병률은 나라마다 매우 다양하게 보고되는데,

그 중에서도 한국, 일본, 중국, 몽골 등의 아시아 지역은 그 유병률이 높은 것으로 알려져 있고, 북미와 아프리카 지역은 위암의 유병률이 낮은 것으로 보고된다. 이와는 반대로 암 생존율의 경우에는 유병률이 높은 아시아 지역에서는 조기위암의 진단율이 거의 50% 이상에 육박하고, 5년 생존율이 69%까지 보고되지만, 유병률이 낮은 서구에서는 전체 위암의 약 25% 만이 조기위암으로 진단되고, 5년 생존율은 10-30% 정도로 알려져 있다.⁴

나라별로 위암의 생존율에 있어 차이가 나는 이유에는 여러가지 요인이 있겠으나, 그 중에서도 한국 및 일본에서 시행되고 있는 국가적인 위암 선별검사 프로그램이 위암의 생존율을 감소시키는데 있어 중요한 역할을 하고 있다고 판단되며, 같은 맥락에서, 국가 차원의 위암 선별검사 프로그램이 없는 나라에서도 대규모 인구집단을 대상으로 시행할 수 있는 보다 효과적이고 효율적인 선별검사 방법들의 필요성이 요구되는 바이다.⁵

Received: November 30, 2016
Accepted: December 23, 2016
Corresponding author: **Sung Eun Kim**, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: +82-51-990-5205, Fax: +82-51-990-5055
E-mail: solefide@hanmail.net

이에 본 원고에서는 현재 시행되고 있는 다양한 위암의 선별검사 방법에 대해 기술하고자 한다.

본 론

1. 위장조영술

위장조영술은 초창기부터 시행된 위암의 선별검사 방법으로, 위내시경 검사에 비해 검사 중 환자의 불편감이 적다는 장점이 있어, 위내시경 검사와 더불어 국내에서도 위암 검진의 방법으로 사용되고 있다. 일본에서는 위장조영술을 통해 암 사망률을 낮추는 효과가 있음을 확인하였으나,⁶ 위장조영술의 여러가지 부작용 및 한계점으로 인해 예전에 비해 임상적 유용성이 감소하고 있는 것이 사실이다. 위장조영술의 부작용 발생률은 0.116-0.042%였는데, 대표적인 부작용으로는 바륨 흡입, 방사선 노출(한국 6 mSv, 일본 0.6 mSv), 과민증, 구역, 구토, 검사 중 낙상의 위험성, 변비(6%) 등이 있고, 드물지만 보다 심각한 부작용으로는 장폐색, 장천공, 계실염 등이 보고되었다.

위장조영술의 주요한 한계점은 위내시경 검사에 비해 상대적으로 민감도와 특이도가 낮다는 것이다. 위암의 선별검사 방법으로 위장조영술을 시행하였을 경우, 평균적으로 검사 대상의 약 10%에서 추가적인 위내시경 검사를 받아 볼 것을 권유 받게 된다. 그러나, 이들 10%의 추가 검진 대상자들 중 약 1.5%에서 만이 위암으로 진단받게 되므로,⁵ 위장조영술 후의 위내시경 검사의 비용, 위내시경을 시행하는 의료인력의 수급 및 소요시간 등을 고려하면, 위장조영술의 임상적인 효용성이 상대적으로 낮음을 알 수 있다. 따라서, 위장조영술은 대규모 인구집단을 대상으로 한 공공선별검사 (mass screening) 방법으로는 고려할 수는 있으나, 체중감소, 복통 등의 경고 증상이 있는 환자들에서의 검사 방법으로는 적합하지 않다고 하겠다. 국내의 보고에 따르면, 위암 검진 코호트의 환자와 대조군을 비교한 연구에서 위장조영술은 사망률을 낮추는 경향[odds ratio (OR)=0.93, 95% confidence interval (CI)=0.89-0.96]을 나타내기는 하였으나, 명확한 임상적인 의미를 가지지는 못하였다.⁷

2. 위내시경 검사

위장조영술의 한계점으로 지적되는 부분들은 위내시경 검사를 통해 보완될 수 있는데, 위내시경 검사의 장점은 위암이 의심되는 병변을 발견하였을 때, 병변의 확인과 동시에 조직학적 검사를 통한 진단까지 가능하다는 것이다. 이

뿐만 아니라, 위암 진단에 대한 민감도와 특이도의 측면에서도 위내시경 검사의 우수성이 확인되었는데, 2,690,731명의 국가암검진 프로그램 데이터베이스를 바탕으로 한 국내에서 시행된 코호트 연구 결과에서 위내시경 검사의 위암 진단에 대한 민감도와 특이도는 69.0% (95% CI, 66.3-71.8)와 96.0% (95% CI, 95.8-96.2)로 보고하였고,⁸ 일본에서 위암 선별검사를 받은 56,676명을 대상으로 시행한 환자 대조군 연구에서 위내시경 검사의 위암 진단에 대한 민감도와 특이도는 95.5% (95% CI, 87.5-99.1)와 85.1% (95% CI, 84.3-85.9)로 평가되었다.⁹ 위의 두 연구들은 모두 위내시경 검사와 위장조영술 각각에 대해 위암 진단의 민감도와 특이도를 분석하였는데, 한국의 경우 위장조영술의 위암 진단의 민감도는 36.7% (95% CI, 34.6-38.7), 특이도는 96.1% (95% CI, 95.9-96.2)로 위내시경 검사의 민감도가 유의하게 높았던 반면, 일본의 경우 위장조영술의 위암 진단의 민감도는 89.3% (95% CI, 71.8-97.7), 특이도는 85.6% (95% CI, 84.6-86.5)로 두 검사 사이의 통계적으로 유의한 차이는 없었으나, 위내시경 검사의 민감도가 위장조영술에 비해 높은 경향을 보였다.

이와 같이, 위암의 선별검사로서 위내시경 검사의 유용성은 점차 강조되고 있으며, 한국의 경우 2011년을 기준으로 살펴보면, 전체 위암 검진 대상자의 약 70% 이상에서 위내시경 검사를 위암 선별검사로 선택하여 수검하였다.¹⁰ 하지만, 위내시경 검사에서도 여러 부작용이 보고되고 있음을 인지해야 하는데, 주요한 부작용으로 진정제로 인한 호흡억제, 생검 후 출혈, 전처치 약제 관련 부작용, 검사 중 낙상의 위험성 등이 있다. 따라서, 위내시경 검사 중 및 검사 전후 과정에서 의료인들의 지속적인 주의가 필요하다.

3. 조직학적 검사

위 점막의 병리학적 소견에 따른 operative link for gastritis assessment (OLGA)와 operative link for gastric intestinal metaplasia (OLGIM) 체계는 향후 위암으로의 진행 가능성에 대한 위험성을 반영하는 데에 있어 유용한 방법으로 알려져 있고, 유럽에서 제안한 위의 전암성 병변에 대한 가이드라인에서도 위암의 위험도 예측에 있어 OLGA와 OLGIM은 유용할 수 있다고 제시하였다.¹¹ OLGA 병기 체계(staging system)는 위를 전정부와 체부로 나누어 각 부위의 위 점막에 조직검사를 시행한 후, Sydney 점수 체계를 이용하여 점막의 위축을 정도에 따라 0-3점으로 나누어 stage 0에서 stage IV로 분류한 다음, 그 stage에 따라 위암의 위험도를 평가하는 것이고,

OLGIM 체계 역시 같은 방법으로 조직검사를 시행한 후, Sydney 점수 체계에 따라 위 점막의 장상피화생을 0-3점으로 분류한 뒤, stage를 0-IV까지 나누어 위암의 위험도를 확인하는 것이다.¹² 최근 중국에서 시행된 전향적 연구에서 71명의 조기위암 환자와 156명의 대조군을 대상으로 OLGA와 OLGIM 병기를 분류하여 평가하였을 때, 조기위암 환자군에서는 OLGA 병기가 유의하게 높음을 확인하였고, 따라서 위암의 발생을 예측하는 데 있어 OLGA가 유용함을 보고하였다.¹³ 474명의 위암 환자와 같은 수의 대조군을 대상으로 한 국내 연구 결과에서도 OLGA와 OLGIM의 병기가 높을수록 위암의 위험도가 유의하게 증가하였다.¹⁴ 또한, 위암의 형태에 따라 나누어 분석하였을 때에는 미만형 위암에 비해 장형 위암에서 OLGA와 OLGIM과의 연관성이 높음을 확인하였다.

하지만, OLGA와 OLGIM 체계는 기존의 Sydney 체계와 마찬가지로 환자 한 명당 적어도 5곳(전정부 대만, 전정부 소만, 위각부, 체부 대만, 체부 소만)에서 조직검사를 시행하여야 병기 평가가 가능하다는 점 및 이로 인한 시간, 비용 등의 이유 때문에, 공공 선별검사 방법으로는 적합하지 못하다는 한계가 있다.¹⁵

4. 혈청학적 검사

1) 펩시노겐(Pepsinogens)

펩시노겐(이하 PG)은 펩신의 효소전구체(pro-enzymes)로서, 혈청 또는 혈장의 PG은 위의 분비능을 반영한다. PG I은 대부분 위저부와 체부의 주세포(chief cell) 및 점액세포(mucous neck cell)에서 만들어지고, PG II는 주세포와 점액세포를 포함한 위낭문샘(pyloric gland)과 브루너샘(Brunner's gland)에서도 만들어진다. 위염이 진행될 때, 초기에는 PG I과 II는 모두 증가하지만, 염증이 심해질수록 주세포는 위낭문샘으로 대체되며, 이로 인해 PG II는 증가하고 PG I은 감소하게 된다.¹⁶ 따라서, 위염이 진행될수록 PG I/II ratio 역시 감소하게 되는데, 감소된 PG I 및 PG I/II ratio는 위축성 위염을 반영하는 표지자가 될 수 있다는 것이다.¹⁷

Kitahara 등은 혈청 PG 수치와 위내시경 검사를 이용하여 위암 진단에 대한 민감도와 특이도를 연구하였는데, PG I <70 ng/mL, PG I/II ratio <3을 기준으로 하였을 때 민감도는 84.6%, 특이도는 73.5%로 확인하여,¹⁸ 이후 일본의 많은 병원들에서는 위암 진단을 위한 절단값(cutoff value)으로 PG I <70 ng/mL, PG I/II ratio <3을 기준으로 하여 사용하고 있다. 최근 31개의 연구(위암 환자=1,520명, 위축성위염

환자=2,265명)를 이용한 메타분석 연구에서도 위암의 선별검사 목적으로 PG을 이용하였을 때 민감도는 0.69 (95% CI, 0.60-0.76), 특이도는 0.73 (95% CI, 0.62-0.82)로 평가되었고, PG I과 PG I/II ratio을 조합을 이루어 하위그룹 분석(subgroup analysis)을 하였을 때 위암 선별검사에 대한 민감도는 0.70 (95% CI, 0.66-0.75), 특이도는 0.79 (95% CI, 0.79-0.80)로 확인되어 비침습적인 위암 선별검사의 도구로 PG은 유용한 방법임을 주장하였다.¹⁹ 하지만, PG을 이용한 다른 연구들에서는, 위축성 위염에 대한 PG 검사의 민감도와 특이도는 66.7-84.6%와 73.5-87.1%로 비교적 높게 확인되었으나, 같은 절단값을 사용하였을 때 위암 진단에 대해서는 민감도가 36.8-62.3%로 낮게 나타나기도 하였는데, 이런 부분들이 결국 위암 진단에 대한 PG 검사의 한계점으로 지적된 바가 있어,^{20,22} 공공 선별검사로서의 PG의 유용성에 대해서는 향후 대규모의 잘 계획된 연구가 필요할 것으로 생각된다.

2) 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 혈청 검사

위축성 위염과 장상피화생의 가장 중요한 요인이 헬리코박터 파일로리의 감염이라는 것은 이미 잘 알려져 있고, 헬리코박터 파일로리의 CagA, VacA 등의 독성인자가 위축성 위염, 장상피화생, 그리고 위암의 발생까지 연관되어 있음도 밝혀져 있다. 하지만, 헬리코박터 파일로리의 지속적인 감염으로 인해 위 점막이 파괴되면 최종적으로는 헬리코박터 파일로리가 생존할 수 없는 환경이 된다. 그러므로, 진행된 위축성 위염과 장상피화생이 있는 환자에서 헬리코박터 파일로리 혈청 검사를 시행하여 음성으로 확인되었다는 것은 위축성 위염과 장상피화생이 그만큼 심하다는 것은 의미하는 것이라 하겠다. 이러한 점을 이용하여, PG과 헬리코박터 파일로리 혈청 검사를 이용하여 위암의 고위험군을 선별하는 방법이 제시되었다.

4,655의 무증상의 정상인을 대상으로 PG과 헬리코박터 파일로리 혈청 검사를 시행한 후, 16년 동안 경과 관찰을 하면서 위암의 발생률을 확인하였을 때, PG를 이용한 선별검사서 음성과 혈청 헬리코박터 파일로리 음성인 환자들과 비교하여서 PG를 이용한 선별검사서 음성과 혈청 헬리코박터 파일로리 양성인 환자들의 위험비(hazard ratio, 이하 HR)는 8.9 (95% CI, 2.7-54.7), PG를 이용한 선별검사 양성 과 혈청 헬리코박터 파일로리 양성인 환자들의 HR는 17.7 (95% CI, 5.4-108.6), 그리고 PG를 이용한 선별검사 양성 과 혈청 헬리코박터 파일로리 음성인 환자들의 HR는 69.7

(95% CI, 13.6-502.9)로 확인되었다.²³ 최근에 보고된 연구 결과에서도 PG과 헬리코박터 파일로리 혈청 검사의 조합으로 위암 선별검사를 시행하는 것은 공공 선별검사로 고려될 만큼 효과적임을 보여주었고, 비용적인 측면에서도 위장조영술과 비교하였을 때 50% 이상 절약할 수 있어서,²⁴ PG과 헬리코박터 파일로리 혈청 검사의 조합을 이용하는 것은 대규모 인구집단을 위한 공공 선별검사로써 효과적인 검사 방법으로 고려된다.

3) 가스트린(Gastrin-17)

위의 위축 정도를 평가할 수 있는 또 다른 표지자로는 가스트린(이하 G-17)이 있는데, G-17은 대부분 위 전정부의 G세포에서 분비되기 때문에 이를 통해 위의 위축 정도를 파악할 수 있다는 주장이다. 유럽에서는 PG I, PG II, 헬리코박터 파일로리 IgG 항체 검사와 G-17을 세트로 묶은 Gastro Panel[®]이라는 검사를 임상에서 사용하기도 한다.²⁵ 현재까지 위축성 위염과 관련하여 GastroPanel[®]의 유용성을 확인한 연구들은 있으나, 위암과 관련하여 GastroPanel[®]의 임상적 유용성을 확인한 연구는 거의 없는 실정이고, 위축성 위염에 대한 연구들에서도 PG과 비교하여 G-17은 위축성 위염을 더 잘 반영하지는 못하였다.²⁶ 이론적으로는 PG과 G-17을 조합으로 하여 평가를 하면, 위의 상태에 대해 매우 잘 반영할 것으로 생각되었지만, 기대하였던 것에 비해 혈장의 G-17이 약물, 식사, 염증 등 여러가지 환경적 요인에 영향을 많이 받는 것이 밝혀져서 실제 임상에서 널리 사용되기에는 좀 더 보완되어야 할 측면이 있는 것으로 생각된다.²⁵

4) Trefoil Factor 3

Trefoil factors (TFFs)는 TFF1, TFF2, TFF3로 구성되어 있으며, 점액분비세포가 있는 조직에서 많이 발견되는데, 점막보호, 종양의 성장 및 전이와 관련하여 조직을 유지하는데 중요한 역할을 한다.²⁷ 그 중에서도 TFF3은 위의 장상피화생을 포함하여 소장과 대장의 술잔 세포(goblet cell)에서 발견되는데, 위암을 예측할 수 있는 biomarker로서 주목 받고 있다. 우선 TFF3의 장점으로서는 몇몇의 연구들에서 보고된 바와 같이 환자의 나이, 헬리코박터 파일로리의 유무, 제균 치료 등의 요인에 크게 영향을 받지 않는다는 점이다.^{28,29} 183명의 위암 환자와 280명의 대조군에서 PG, 헬리코박터 파일로리 IgG 항체, TFF1, TFF2, TFF3를 측정 후 위암 선별검사로써의 유용성 여부를 연구하였을 때, TFF3은 절단값: 3.6 ng/mL를 기준으로 위암 환자들에서 OR이 18.1 (95%

CI, 11.2-29.2)로 통계적으로 의미 있게 증가하였고, TFF3의 민감도는 80.9%, 특이도는 81.0%로 확인되었다. 이 연구에서 TFF3의 OR는 PG (OR=5.61, 95% CI, 3.53-8.91)에 비해 통계적으로 의미 있게 높았으며, TFF3과 PG의 조합은 PG 단독 검사에 비해서 위암 선별에 있어 좋은 결과를 나타내었다.²⁹ 또 다른 연구에서도 192명의 위암 환자와 1,254명의 대조군을 대상으로 TFF와 다른 여러 혈청학적 검사들을 비교하였을 때, TFF3의 ROC curve 아래의 면적(area under the ROC curve, 이하 AUC)은 0.812 (95% CI, 0.777-0.848)로 PG의 AUC인 0.823 (95% CI, 0.791-0.855) 보다 낮았으나, TFF3과 PG의 조합은 AUC가 0.883 (95% CI, 0.856-0.909)로 확인되었다.³⁰ 이러한 연구들을 살펴볼 때, 위암 선별검사 중 TFF3과 PG의 조합은 향후 공공 선별검사로써의 역할이 기대되고 있다.

5) 기타

그 외에도 위암을 선별하기 위한 여러 biomarker들이 연구되고 있으며, 그 중에는 monoclonal gastric cancer 7 antigen (MG7-Ag), 특정 암 자가항체(specific cancer autoantibody) 등이 있다. MG7-Ag은 위암과 연관된 항원으로서 위암 조직과 혈청에서 높게 측정되는데,³¹ 최근에 발표된 메타분석 연구(7개 연구, N=652)에 따르면, 위암에 대한 MG7-Ag의 민감도와 특이도는 0.73 (95% CI, 0.63-0.82), 0.91 (95% CI, 0.84-0.94)로 보고되어, 위암 진단을 위한 biomarker로의 가능성을 확인할 수 있었다.³² 자가항체 영역에서는 45-autoantibody signature를 이용하였을 때, 정상 대조군과 비교하여 위암 환자에서 59%의 민감도와 90%의 특이도를 나타내어,³³ 앞으로 보다 높은 민감도를 가지는 암 자가항체들에 대한 연구의 필요할 것으로 생각된다.

5. 마이크로 RNA (microRNA)

마이크로 RNA (microRNA, 이하 miRNA)는 약 22개의 뉴클레오타이드(nucleotide)로 구성되어 있는 non-coding RNA로서 유전자 발현을 조절하는 역할을 하며, 높은 안정성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.³⁴ 위암을 포함한 여러 암들의 진단과 예후에 도움이 될 수 있는 특정 miRNA를 찾기 위한 노력들이 계속되고 있는데, Tsujura 등의 연구에 따르면 69명의 위암 환자와 30명의 건강 대조군에서 혈장의 miRNA를 비교하였을 때, miR-17-5p (p=0.05), miR-21 (p=0.006), miR-106a (p=0.008), miR-106b (p<0.001)는 위암 환자들에서 높게 발현된 반면, let-7a (p=0.002)는 위암 환자들에서

낮게 발현되었고,³⁵ 이를 통해 miRNAs를 비침습적으로 위암을 진단하는데 있어 도움이 될 수 있는 방법으로 제시하였다. 이 외에도 위암의 진단을 위해 miR-206,³⁶ miR-26a³⁷ 등 여러 miRNAs가 보고되었으며, 앞으로도 당분간은 위암에 의미 있는 miRNAs를 찾기 위한 연구가 이루어질 것으로 생각된다.

6. 호기 분석(Exhaled breath analysis)

암을 찾기 위해 새롭게 떠오르고 있는 비침습적인 검사로는 날숨에 섞여 있는 휘발성 유기 화합물(volatile organic compounds, 이하 VOCs)을 분석하는 방법이 있는데, 이러한 호기 분석법은 폐암, 유방암, 대장암 및 위암에 대해서도 연구가 이루어졌다.^{38,39} 99명의 위암 환자를 포함한 484명의 환자들에서 968번의 호기 샘플을 이용하여 검사를 시행하였고, nanoarray 분석법을 이용하였을 때, 대조군과 비교하여 위암 환자들에서 73%의 민감도, 98%의 특이도, 92%의 정확도를 보이는 것을 확인할 수 있었다.³⁹ 또한, OLGIM 병기에 따라 나누어 확인하였을 때에도, 위암과 OLGIM 0-II 사이에서는 97%의 민감도, 84%의 특이도, 87%의 정확도를, 위암과 OLGIM III-IV 사이에서는 93%의 민감도, 80%의 특이도, 90%의 정확도를 나타내어, nanoarray를 이용한 호기 분석법의 효과를 보고하였다. 하지만, VOCs는 지리학적, 환경, 생활습관 등에 따라 차이가 날 수 있다고 하고,⁴⁰ 아직까지는 일부 국가에 한정되어 시행되었기 때문에 향후 여러 국가에서 시행한 대규모 후속 연구들이 필요하다.

결론

위암은 지금도 전세계적으로 높은 유병률과 사망률을 보이고 있으며, 위암 선별의 표준이 될 수 있는 검사를 찾기 위한 연구들은 지속적으로 이루어지고 있다. 위내시경은 위암을 진단하기 위한 가장 효과적이고 중요한 검사이지만, 한국, 일본 등 소수의 아시아 국가들을 제외하고는 대규모 인구집단에서 시행하기에는 현실적으로 어려움이 있는 것이 사실이다. 하지만, 우리나라와 같이 국가암검진 프로그램이 있는 경우에는 위암 선별을 위해 위내시경 검사를 적극적으로 활용하는 것이 유익할 것이다. 위암의 공공 선별검사를 위해 제안되는 여러 가지 혈청학적 검사 중에서, 검사의 타당성과 유효성 등을 고려할 때 PG과 헬리코박터 파일로리 혈청 검사의 조합은 임상에서도 적용하기에 유용할 것으로 생각되고, TFF3도 후보 biomarker의 가능성이 있을 것으로

보인다. 최근에 보고되고 있는 호기 분석법은 위암 선별검사로써 획기적이기는 하지만, 실제적인 역할을 감당하기 위해서는 더 많은 연구 결과들이 축적되어야 할 것이다. 더 효과적인 위암 선별검사를 찾기 위해, 향후 잘 설계된 대규모의 연구들의 필요성이 제기된다.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386.
2. Suh YS, Yang HK. Screening and early detection of gastric cancer: East versus West. *Surg Clin North Am* 2015;95:1053-1066.
3. Shim BY. Cancer screening guidelines in Korea. *Korean J Med* 2016;90:224-230.
4. Choi KS, Jun JK, Suh M, et al. Effect of endoscopy screening on stage at gastric cancer diagnosis: results of the National Cancer Screening Programme in Korea. *Br J Cancer* 2015;112:608-612.
5. Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:895-905.
6. Mizoue T, Yoshimura T, Tokui N, et al. Prospective study of screening for stomach cancer in Japan. *Int J Cancer* 2003;106:103-107.
7. Cho BR. Evaluation of the validity of current national health screening program and plan to improve the system. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention 2013.
8. Choi KS, Jun JK, Park EC, et al. Performance of different gastric cancer screening methods in Korea: a population-based study. *PLoS One* 2012;7:e50041.
9. Hamashima C, Okamoto M, Shabana M, et al. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. *Int J Cancer* 2013;133:653-659.
10. Lee S, Jun JK, Suh M, et al. Gastric cancer screening uptake trends in Korea: results for the National Cancer Screening Program from 2002 to 2011: a prospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e533.
11. 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 (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44:74-94.
12. Ruge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007;56:631-636.
13. Zhou Y, Li HY, Zhang JJ, et al. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:3670-3678.
14. Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, et al. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM stag-

- ing systems. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1292-1302.
15. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver* 2015;9:5-17.
 16. di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis* 2008;40:523-530.
 17. Brenner H, Rothenbacher D, Weck MN. Epidemiologic findings on serologically defined chronic atrophic gastritis strongly depend on the choice of the cutoff-value. *Int J Cancer* 2007; 121:2782-2786.
 18. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999;44:693-697.
 19. 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 meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0142080.
 20. Kikuchi S, Kato M, Katsuyama T, et al. Design and planned analyses of an ongoing randomized trial assessing the preventive effect of *Helicobacter pylori* eradication on occurrence of new gastric carcinomas after endoscopic resection. *Helicobacter* 2006;11:147-151.
 21. Kang JM, Kim N, Yoo JY, et al. The role of serum pepsinogen and gastrin test for the detection of gastric cancer in Korea. *Helicobacter* 2008;13:146-156.
 22. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, et al. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:13842-13862.
 23. Yoshida T, Kato J, Inoue I, et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer* 2014;134:1445-1457.
 24. Yamaguchi Y, Nagata Y, Hiratsuka R, et al. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels - the ABC method. *Digestion* 2016;93:13-18.
 25. Agreus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:136-147.
 26. Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM, et al. Invasive and non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis: a comparative study. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:297-301.
 27. Peterson AJ, Menheniott TR, O'Connor L, et al. *Helicobacter pylori* infection promotes methylation and silencing of trefoil factor 2, leading to gastric tumor development in mice and humans. *Gastroenterology* 2010;139:2005-2017.
 28. Kaise M, Miwa J, Fujimoto A, et al. Influence of *Helicobacter pylori* status and eradication on the serum levels of trefoil factors and pepsinogen test: serum trefoil factor 3 is a stable biomarker. *Gastric Cancer* 2013;16:329-337.
 29. Aikou S, Ohmoto Y, Gunji T, et al. Tests for serum levels of trefoil factor family proteins can improve gastric cancer screening. *Gastroenterology* 2011;141:837-845 e1-7.
 30. Kaise M, Miwa J, Tashiro J, et al. The combination of serum trefoil factor 3 and pepsinogen testing is a valid non-endoscopic biomarker for predicting the presence of gastric cancer: a new marker for gastric cancer risk. *J Gastroenterol* 2011; 46:736-745.
 31. Ren J, Chen Z, Juan SJ, et al. Detection of circulating gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using an established single determinant immuno-polymerase chain reaction technique. *Cancer* 2000;88:280-285.
 32. Zeng Z, Fu S, Hu P, et al. The diagnostic value of monoclonal gastric cancer 7 antigen: a systematic review with meta-analysis. *Clin Exp Med* 2014;14:337-343.
 33. Zayakin P, Ancans G, Silina K, et al. Tumor-associated auto-antibody signature for the early detection of gastric cancer. *Int J Cancer* 2013;132:137-147.
 34. Huang Y, Shen XJ, Zou Q, et al. Biological functions of microRNAs: a review. *J Physiol Biochem* 2011;67:129-139.
 35. Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer* 2010;102:1174-1179.
 36. Hou CG, Luo XY, Li G. Diagnostic and prognostic value of serum microRNA-206 in patients with gastric cancer. *Cell Physiol Biochem* 2016;39:1512-1520.
 37. Qiu X, Zhang J, Shi W, et al. Circulating microRNA-26a in plasma and its potential diagnostic value in gastric cancer. *PLoS One* 2016;11:e0151345.
 38. Peng G, Hakim M, Broza YY, et al. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors. *Br J Cancer* 2010;103:542-551.
 39. Amal H, Leja M, Funka K, et al. Detection of precancerous gastric lesions and gastric cancer through exhaled breath. *Gut* 2016;65:400-407.
 40. Amal H, Leja M, Broza YY, et al. Geographical variation in the exhaled volatile organic compounds. *J Breath Res* 2013; 7:047102.