

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.06.030

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190128.1745.035.html>(2019-1-29)

消化道早癌筛查技术的研究进展

夏佳薇 综述,何 松[△] 审核

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

[摘要] 我国是消化系统肿瘤高发地,对消化道肿瘤高危人群进行筛查诊断及监测是一项非常有意义的工作。消化道内镜检查是消化道早癌筛查、诊断最有效的方法。随着对早癌重视程度的提高及内镜技术的快速发展,各种新型内镜诊断技术不断出现并逐渐普及。在白光内镜的基础上,出现了色素内镜、电子染色内镜、超声内镜、显微内镜、光学相干断层成像术等技术,使得消化道早癌的检出率得到了很大的提高。本文对各项内镜技术在消化道早癌筛查、诊断中的应用进行综述,以帮助内镜医师全面的了解各项内镜技术的特点,有效、合理地来制订消化道早癌筛查、诊断方案。

[关键词] 胃肠道;早癌;内窥镜检查;筛查;诊断

[中图法分类号] R573.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)06-1014-04

我国是消化系统肿瘤高发地,胃癌、结直肠癌及食管癌位居我国恶性肿瘤发病率前 5 位。由于早期消化道肿瘤缺乏特异的临床表现,大多数患者在就诊时已处于晚期,预后较差。而对高危人群进行筛查和监测以提高消化道早癌及癌前病变的检出率,患者的 5 年生存率有显著改善^[1]。因此,对消化道肿瘤高危人群进行筛查诊断及监测是一项非常有意义的工作。

消化道内镜检查是消化道早癌筛查、诊断最有效的方法。近年来,随着内镜技术的快速发展,在白光内镜(WLE)的基础上,出现了色素内镜(CE)、电子染色内镜、超声内镜(EUS)、显微内镜、光学相干断层成像术(DCT)等技术,使得消化道早癌的检出率得到了很大的提高。现对各种内镜技术在消化道早癌筛查、诊断中的应用进行综述,以帮助制定合适的消化道早癌筛查、诊断方案。

1 WLE

WLE 被用作标准内镜检查,是目前消化道疾病最常用的内镜检查技术。常规 WLE 可以发现肿瘤病变的明显形态学改变,但由于消化道早癌及癌前病变病灶通常比较微小,且表现不具有明显的特征性,大多数情况下很难准确诊断,影响活检的准确性,导致一些早癌及癌前病变的漏诊。因此,在 WLE 的基础上,常需结合 CE、电子染色内镜及其他精度较高的新型内镜成像技术,来提高病变的检出率。

2 CE

CE 技术通过内镜下在黏膜表面喷洒各种物质对其染色来增强内镜对病变细节的识别能力,使病灶与正常消化道黏膜的分界显示更为清晰,提高消化道早癌诊断的阳性率^[2]。因其简单、方便、便宜,已被临床

广泛应用。目前临床上使用的染色剂以卢戈氏碘、亚甲蓝、醋酸、靛胭脂较为常见,可单一染色,也可联合应用。

2.1 卢戈氏碘 目前碘染色内镜检查在临床中是食管早癌及癌前病变的主要检查方式。食管黏膜碘染后,能将早癌及微小病灶的大小轮廓、边界、分布范围、数量清晰地显示出来,以便于有针对性地取检,提高了早癌的检出率,并且可对手术范围的划定提供帮助。通过病灶的着色程度、粉红色征标志,可初步预测组织学结果^[3]。碘染色操作简单、价格便宜,且诊断的灵敏度及特异度较高,是目前内镜筛查早期食管癌可靠易行的方式。但需注意的是,碘溶液对黏膜有刺激性,在使用之后尽量对食道进行冲洗,且碘过敏、甲亢患者不能使用。2014 年我国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见推荐:内镜下食管黏膜碘染色加指示性活检的组合操作技术是我国现阶段最实用有效的筛查方法。

2.2 亚甲蓝 又称美兰,为吸收性染料,临床上可用于食管、胃和肠道染色。亚甲蓝可被腺上皮细胞吸收呈蓝色,不被鳞状上皮细胞吸收,从而检出 Barrett 食管及食管腺癌。正常胃黏膜不吸收亚甲蓝着色,而肠上皮化生(IM)、不典型增生和肿瘤病灶可吸收亚甲蓝呈蓝色,且肿瘤病变的着色程度深于 IM 和不典型增生。已有研究表明^[4],亚甲蓝染色可以提高早期胃癌及癌前病变的检出率,并指导内镜下活检。KOWAL-CZYK 等^[5]发现亚甲蓝染色相比 WLE 更容易识别异常隐窝病灶(结直肠癌癌前病变早期识别病灶),因此考虑亚甲蓝能提高早期结直肠癌的检出率。

2.3 醋酸 醋酸染色内镜(AAC)主要用于胃和食管

黏膜染色,目前多用于胃黏膜染色,是评估黏膜病变的范围和程度的一种实用且经济的方法。喷洒醋酸后,通过轻微改变 pH 或通过可逆地改变上皮细胞的蛋白架构来改变上皮细胞的光学性质,突出了柱状上皮细胞,使白光从黏膜表面反射。KYUNG 等^[6]研究表明,醋酸染色胃镜的总体诊断准确率较高,当 AAC 代替 WLE 时,广泛 IM 的检出率明显提高。另外,COLETTA 等^[7]实验显示,AAC 在 Barrett 食管患者中检测早癌具有较高的诊断准确率。AAC 是明确胃黏膜癌前病变及其范围的有效、和可重复的工具,对于胃癌高发国家,可以作为筛查胃癌高风险人群的实际方法。

2.4 靛胭脂 靛胭脂染色可用于胃和肠道,最常用于胃部病变染色。靛胭脂是一种对比染色剂,使用靛胭脂溶液染色后,可将病变的范围及表面形态清楚的显示出来,根据黏膜着色情况、胃小区腺体开口形态、毛细血管网络情况,来作出镜下诊断。已有许多研究证明,内镜下靛胭脂染色可提高早期胃癌及结直肠癌的检出率,有助于病灶边界和性质的判断,并且靛胭脂费用便宜、安全性较高,因而可用于早期筛查、诊断^[8]。

3 电子染色内镜

随着内镜设备的不断发展,出现了电子染色内镜。电子染色内镜比 WLE 更能清楚地显示病变范围、病变部位及病变表面结构,弥补了 CE 的染色剂不良反应及染色耗时长等不足,减少了操作时间和患者的痛苦。电子染色内镜单独使用或结合放大内镜,对早期黏膜病变、消化道肿瘤表面微血管形态模式及炎症性胃肠黏膜损伤等病灶的显示有较好的评价效果^[9-11]。近年来,电子染色技术结合放大内镜越来越受到内镜医生的青睐,并逐步成为临床诊断的有利工具。但电子染色内镜操作相对较复杂,技术要求相对较高。

3.1 窄带成像技术(NBI) NBI 是目前临床上常用的电子染色技术,其使用蓝色和绿色窄带光在表面黏膜中产生表面结构和血管结构的良好对比度,不仅能够精确观察黏膜上皮形态,还可以观察上皮血管网的形态,有利于发现和诊断早癌及癌前病变。窄带成像结合放大内镜(ME-NBI)可使黏膜表面的微观形态更加清晰,实现基于胃肠道癌症的 MS 和 MV 模式的癌症特异性改变的内镜诊断,帮助内镜医生更加准确地判断病变性质^[12-14]。ME-NBI 可通过观察食管上皮乳头内毛细血管袢(IPCL)和黏膜微细结构,更好地区分病变黏膜及正常黏膜,成为早期食管癌精查的重要手段。对于 NBI 和碘染色筛查早期食管癌的推荐说法不一。目前亚太地区经验丰富的内镜专家推荐

NBI 用于早期胃癌的检测^[15]。另外,NBI 也是区分肿瘤性和非肿瘤性结直肠病变的便利工具。

3.2 蓝激光成像技术(BLI) BLI 是电子染色技术中较新也较常用的图像增强内镜系统,其拥有白光、BLI、BLI-bright 3 种模式。白光模式可用于观察病变的外部结构;BLI 模式用于观察近端病变或放大病变的详细血管形态;BLI-bright 模式可以提供更亮的视野,适用于较远病变的观察及更精细的放大观察。KANEKO 等^[16]对比了 BLI、BLI-bright、NBI 的亮度、对比度及观察距离的区别,结果表明,只有 BLI-bright 模式在距离病变 40 mm 时可以保持足够亮度,且有更远的观察距离,在上消化道病变的观察与诊断中能够发挥更好的作用。在下消化道,有研究显示与 WLE 相比,BLI 的系统改善了腺瘤病变的检测^[17]。另外,BLI 结合光学放大镜可以诊断病变的良恶性,并且帮助判断浸润深度。因此,BLI 系统可以有效用于消化道病变的观察与诊断,在消化道早癌诊断方面具有好的临床应用前景。

3.3 智能电子染色内镜技术(i-Scan) i-Scan 是一种新型内镜技术,具有表面增强(SE)、对比增强(CE)和色调增强(TE)3 种光学后处理功能,在观察血管形态和细微组织、判断病灶边缘及腺管开口形态进行分类等方面的性能大为提高。i-Scan 对于早期胃癌及其癌前病变的诊断价值明显优于 WLE^[18],并且对于病灶边界及性质的判断更佳。使用 i-Scan 相比普通电子结肠镜,可以检测出更多的结直肠肿瘤,且预测最终组织学精确度很高。相比于目前临床使用较多的 NBI,i-Scan 有针对食管、胃、肠的多种模式,有利于发现早癌。虽然 i-Scan 目前并未在临床广泛应用,但具有其独特的优势。

3.4 智能电子分光技术(FICE) FICE 也是目前电子染色内镜中一项较新的内镜诊断工具,更侧重于早癌的精查。FICE 可在远视的情况下具有较高的色彩对比度,对黏膜浅表血管或黏膜组织状态进行构造强调,获得不同黏膜病变的最佳图像,从而发现白光下难以察觉的早期病变。FICE 对消化道肿瘤性病变诊断的灵敏度、特异度均较高,且与病理组织学结果具有高度一致性^[19]。研究显示,FICE 在胃黏膜 IM 的内镜检查中具有良好的特异性^[20]。FICE 联合放大内镜诊断早期胃癌的准确率明显优于单纯放大内镜,与靛胭脂染色放大内镜相近,但前者受胃黏液的影响较小,且无需喷洒化学染料。

4 超声内镜(EUS)

EUS 可用于评估病变层次、浸润深度及有无淋巴结转移,是消化道肿瘤局部分期的精确方法,并帮助决定早癌患者的治疗^[21-22]。EUS 常用以区分黏膜层

和黏膜下层病灶。消化道早癌在 EUS 下主要表现为黏膜层增厚,黏膜层次紊乱、中断及各层次分界消失,局限于黏膜层的低回声病灶。EUS 是目前能够客观显示黏膜层次结构的主要检查手段,对于判断早癌的准确性较高。

5 显微内镜

显微内镜是一种短焦距超高倍放大内镜,可在活体组织内实现微观水平的实时细胞成像,是一项新兴的内镜成像技术。目前相关应用及相关报道很少。

5.1 细胞内镜 细胞内镜能够在胃肠道内将黏膜图像连续光学快速放大数百倍至千倍,在使用染料(常使用亚甲蓝和结晶紫)对胃肠道黏膜进行染色后,得到与 HE 染色后光镜下相近的细胞图像,从而判断病变的良恶性。其最终目标是在内镜检查时,实时建立肿瘤的组织学诊断,最大限度地减少活检误差及活检数量,减少活检并发症。KAISE 等^[23] 研究表明了细胞内镜在鉴别早期胃癌和非肿瘤病变中的有效性,对早期胃癌诊断的灵敏度较高,特异度甚至达到了 100%。

5.2 共聚焦激光显微内镜(CLE) CLE 是对形态学和组织病理学同时诊断的技术,一般用于发现可疑病灶后的精细观察,是消化道早癌内镜精查技术的一次飞跃。目前有整合式共聚焦激光显微内镜(eCLE)和探头式共聚焦激光显微内镜(pCLE)两种类型。目前,pCLE 是日本唯一的商用 CLE 系统。一项多中心随机对照试验显示,与标准活组织检查相比,实时 pCLE 提高了胃肠上皮化生、胃上皮内瘤变及早期胃癌的诊断率^[24],且仅需要前者约一半的活检数量。pCLE 对于诊断和鉴别早期食管鳞状细胞肿瘤也具有高度特异性^[25]。CLE 是目前最有希望单纯依靠内镜检查即可实时获得病理学结果的技术。不过,该技术仍存在局限性,如在胃内使用显微镜观察不够稳定、CLE 诊断仅依赖于结构异型性等,目前尚不能成为替代常规活检的可行方案。

6 OCT

OCT 成像原理与超声相似,不同之处在于将声波转换为光波,其轴向分辨率为超声内镜的 10~25 倍,虽扫描深度不及 EUS,但成像范围亦可覆盖黏膜层及黏膜下层。OCT 作为一种新型疾病诊断模式,相关研究报道较少,目前在消化系统内应用研究最多的是食管。OCT 对 Barrett 食管和 IM 的诊断有较高的准确性,对癌前病变的诊断与监测有较大的意义。与目前广泛应用的 EUS 相比,具有高分辨率及准确度,在黏膜层病变的诊断上更有优势,可利用 OCT 来评估浅表食管鳞癌的浸润深度。但是因组织结构、黏膜厚度及对组织施加的压力不同,会使得穿透深度、

成像效果受到影响,对胃的检测存在较大困难,目前可作为常规内镜的补充检查手段,不适用于常规检查。

7 总 结

目前消化内镜是消化道早癌筛查的最主要手段,随着对早癌重视程度的提高,内镜技术水平取得了很大的进展。WLE 仍是目前早癌筛查最常用的内镜检查技术,是其他内镜技术的基础。在 WLE 的基础上,内镜医生可使用 CE 及电子染色内镜来增强对病变细节的识别能力,进一步明确病变表面结构及病变范围。对于病变深度的判断,通常使用 EUS,OCT 对于病变浸润深度的判断也有一定的帮助。另外,作为新一代内镜技术,显微内镜有望在不依赖组织活检的情况下,实时获取可靠的病理结果。作为内镜医生,应该全面地了解各项内镜技术的特点及优势,有效、合理地使用这些技术来实现消化道早癌的筛查诊断。

参考文献

- [1] HIGA J T, HWANG H. Gastric intestinal metaplasia: An irreversible risk factor for gastric cancer? [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(4): 625-627.
- [2] ZHAO Z W, YIN Z F, WANG S Q, et al. Meta-analysis: the diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(9): 1539-1545.
- [3] SHIMIZU Y, OMORI T, YOKOYAMA A, et al. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: High-grade intra-epithelial neoplasia turns pink within a few minutes [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 23(2008): 546-550.
- [4] ZHANG Y T, CAO J W, JI M Y, et al. Diagnostic Value of chromoendoscopy in early gastric cancer and precancerous lesions [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 25(5): 513-516.
- [5] KOWALCZYK M, SIEMONTOWSKI P, MUCHA D, et al. Chromoendoscopy with a standard-resolution colonoscope for evaluation of rectal aberrant crypt foci [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): 1-7.
- [6] KYUNG H S, JEONG A H, SUN M K, et al. Acetic acid chromoendoscopy for determining the extent of gastric intestinal metaplasia [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(2): 349-356.
- [7] COLETTA M, SAMI S S, NACHIAPPAN A, et al. Acetic acid chromoendoscopy for the diagnosis of early neoplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(1): 57-67.
- [8] YEP-GAMARRA V, DÍAZ-VÁLEZ C, ARAUJO I, et al. Usefulness of systematic chromoendoscopy with a double

- dye staining technique for the detection of dysplasia in patients with premalignant gastric lesions[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2016, 39(2):49-54.
- [9] NISHISAKI H, YAHATA S, FUJII Y. Magnifying NBI endoscopy is useful for detection of small early gastric cancer and lateral extent diagnosis of flat early gastric cancer before endoscopic submucosal dissection[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(58):AB466.
- [10] BUXBAUM J L, 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.
- [11] YAO K. Clinical application of magnifying endoscopy with narrow-band imaging in the stomach[J]. *Clin Endosc*, 2015, 48(6):481-490.
- [12] KAISE M. Advanced endoscopic imaging for early gastric cancer[J]. *Best Prac Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29(4):575-587.
- [13] ZHU L L, QIN J Y, WANG J, et al. Early gastric cancer: current advances of endoscopic diagnosis and treatment [J]. *Gastroenterol Res Prac*, 2016(1):9638041.
- [14] HU Y Y, LIAN Q W, LIN Z H, et al. Diagnostic performance of magnifying narrow-band imaging for early gastric cancer; a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(25):7884-7894.
- [15] ASGE. Electronic chromoendoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81, (2):249-261.
- [16] KANEKO K, OONO Y, YANO T, et al. Effect of novel bright image enhanced endoscopy using blue laser imaging (BLI) [J]. *Endosc Int Open*, 2014, 2(4):E212-219.
- [17] IKEMATSU H, SAKAMOTO T, TOGASHI K, et al. Detectability of colorectal neoplastic lesions using a novel endoscopic system with blue laser imaging; a multicenter randomized controlled trial [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(2):386-394.
- [18] SHANG H H, SONG W X, CHEN X. Application of i-Scan staining in gastrointestinal endoscopy [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 23(8):975-977.
- [19] SUBRAMANIAN V, RAGUNATH K. Advanced endoscopic imaging; a review of commercially available technologies [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(3):368-376.
- [20] BINICIER O, TOPALAK O. Assessment of gastric mucosa structure with high resolution magnifying endoscopy (HRME) and flexible spectral imaging color enhancement (FICE) [J]. *Endoscopy*, 2018, 50(4):S182-183.
- [21] MUKAE M, KOBAYASHI K, SADA M, et al. Diagnostic performance of EUS for evaluating the invasion depth of early colorectal cancers [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(3):682-690.
- [22] CHENG J Y, WU X, YANG A M. A new model combining of endoscopy and endoscopic ultrasound for predicting the invasion depth of early gastric cancer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(5S):AB474.
- [23] KAISE M, OHKURA Y, IIZUKA T, et al. Endocytoscopy is a promising modality with high diagnostic accuracy for gastric cancer [J]. *Endoscopy*, 2015, 47:19-25.
- [24] ZUO X L, LI Z, LI C Q, et al. Probe-based endomicroscopy for in vivo detection of gastric intestinal metaplasia and neoplasia; a multicenter randomized controlled trial [J]. *Endoscopy*, 2017, 49(11):1033-1042.
- [25] GUO J, LI C Q, LI M, et al. Diagnostic value of probe-based confocal laser endomicroscopy and high-definition virtual chromoendoscopy in early esophageal squamous neoplasia [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81(6):1346-1354.

(收稿日期:2018-10-18 修回日期:2018-12-02)

(上接第 1013 页)

- [20] SU Y Y, FAN L L, ZHANG Y Z, et al. Improved neurological outcome with mild hypothermia in surviving patients with massive cerebral hemispheric infarction [J]. *Stroke*, 2016, 47(2):457-463.
- [21] GOYAL M, MENON B K, VAN ZWAM W H, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke; a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials [J]. *Lancet*, 2016, 387(10029):1723-1731.
- [22] GALIMANIS A, JUNG S, MONO M L, et al. Endovascular therapy of 623 patients with anterior circulation stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43(4):1052-1057.
- [23] VAN DE GRAAF R A, CHALOS V, DEL ZOPPO G J, et al. Periprocedural antithrombotic treatment during acute mechanical thrombectomy for ischemic stroke; a systematic review [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:238.
- [24] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke; a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [J]. *Stroke*, 2018, 49(3):e46-110.

(收稿日期:2018-10-22 修回日期:2018-12-06)