

• 综述 •

提高胃镜下活检发现早期胃癌的准确性

赵倩¹ 杨爱华² 苗向阳¹ 薛会光¹

(青岛大学附属医院,山东 青岛 266100 1 消化内科; 2 检验科)

[摘要] 胃癌的患病率、死亡率居于消化道肿瘤首位,其预后与分期密切相关,早期胃癌预后良好,进展期胃癌预后较差,因此提高早期胃癌检出率是提高胃癌患者生存率的关键。胃镜检查联合胃镜下取活检进行组织病理学检查仍是诊断早期胃癌的金标准。多项研究提出,内镜活检存在漏诊误诊情况。本文主要针对胃镜下活检误差原因进行分析,并总结提高早期胃癌检出准确性的措施。

[关键词] 胃肿瘤;癌症早期检测;胃镜检查;活组织检查;综述

[中图分类号] R730.4;R735.2

[文献标志码] A

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率居高不下,严重威胁着人类的生命健康。究其原因,主要是许多胃癌在诊断时已经是进展期,失去了最佳治疗时机。日本学者在 1962 年首次提出了早期胃癌(EGC)的概念,其定义为病变局限于黏膜或黏膜下层,无论病灶大小及是否局部有淋巴结转移^[1]。这被看作胃癌诊断和治疗发展历程中的里程碑事件,EGC 概念的提出使得胃癌达到临床治愈成为可能。随着对于 EGC 的研究逐步深入,目前证实 EGC 预后良好,而进展期胃癌预后较差。因此提高 EGC 的诊治率,是提高胃癌患者生存率的关键。然而,我国 EGC 的检出率与国外仍有较大差距,尚不能满足诊治需求。目前我国检出 EGC 的方法是首先对患者进行普通白光内镜(WLE)检查,观察到可疑病变后钳取标本并经由组织病理学检查确诊。其缺点是 WLE 对 EGC 细微的病理变化分辨率较低,不能准确识别病灶,往往容易造成误诊或漏诊,且在没有靶向定位的胃镜下,常规活检并不能提高早期胃癌的检出率^[2]。因此,提高胃镜下活检的准确性是提高胃镜下 EGC 检出率的首要任务,本文将就胃镜下活检准确性低的原因以及如何提高胃镜下检出 EGC 的可能性及准确性进行分析阐述。

1 胃镜下活检准确性低的可能原因

1.1 不能正确识别 EGC

1.1.1 胃镜观察视野受限 ①行胃镜检查前准备工作不充分,不使用祛泡剂,或祛泡效果较差,导致胃腔黏膜附着有黏液,胃镜观察直观性受限;或者胃镜检查过程中未使用解痉剂松展胃腔,因胃痉挛收缩,

胃镜下无法清晰展现全部胃黏膜,妨碍黏膜的观察易导致漏诊。②胃镜观察角度受限,如贲门等部位需倒镜观察,胃体部至胃窦部后壁在观察时可能处于切线方向,在插入探头时需将胃镜向后壁方向晃动,以上情况均可使胃镜观察的角度和范围受到限制,视野始终难以全面直观地覆盖病变全貌,容易漏诊。③充气量调整不当,胃镜检查时要注意根据观察部位调整空气进入量,如胃窦部大弯可能存在横向皱襞,空气量大时不易观察,而胃体部大弯应充分充气使黏膜皱襞展开便于观察,以免漏诊^[3]。

1.1.2 对 EGC 病变的多样性缺乏认知 操作医师对于 EGC 内镜下表现缺乏认识,不能正确识别病灶,使得活检有一定的盲目性,不能做到精准活检、靶向活检。EGC 在 WLE 下表现多种多样,缺乏特异性,易与胃炎等良性病变混淆,或病变隐匿不易发觉,产生漏诊。根据 2005 年 Paris 分型,EGC 内镜下表现可分为以下几种类型:Ⅰ型(隆起型)、Ⅱa 型(浅表隆起型)、Ⅱb 型(浅表平坦型)、Ⅱc 型(浅表凹陷型)、Ⅲ型(凹陷型)^[4]。相较而言,由于病变的特性,Ⅱa 型和Ⅱc 型病变较易在内镜下检出,而Ⅱb 型病变不易发觉,较易漏诊。所以,如果在内镜检查过程中遇到异常的黏膜糜烂、红晕、褪色现象,尤其是病变显示有清晰的边界线,或者皱襞变形、僵硬时,均需进一步排查是否存在 EGC 的可能。

1.2 取材不当

胃镜下活检受取样标本的量及范围限制,无法对病灶及周围组织作全面取样分析,病变部位的出血、炎症反应也会影响胃镜观察,从而导致所取活检标本不能完全代表病变的实际情况^[5]。病灶中仅有部分区域发生癌变时,若不能靶向活检,即使精准钳取癌变组织行病理学检查,也易误诊成良性病变,造

成 EGC 的漏诊。另外由于一些病灶各个部位的病理类型和分化程度并不完全相同,胃镜下取活检仅能取出部分区域少量组织,不能代表整体病变性质,也会导致难以准确判断病情。例如对于肿瘤细胞分化差的 EGC 病灶,活检时容易遗漏分化差的部位,而将其单纯归纳为分化型的 EGC,造成误诊。最后,由于不同类型的病变都具有自己独特的特点,导致镜检时难以取到真正的癌变组织,造成漏诊。例如印戒细胞癌恶性程度高,肿瘤生长迅速,病变中央容易出血坏死,在此处取到癌变组织较难^[5];又例如溃疡样 EGC 病灶由于其病灶表面常有纤维索、白细胞等渗出物,底部常为肉芽组织及坏死组织,如在这些部位取材,常无法取到真正癌变组织,影响诊断准确性,造成误诊或漏诊^[6]。

2 提高胃镜下活检准确性的措施

2.1 提高专业人员素质

有学者提出部分医院不同胃镜操作者在不同时期的 EGC 检出率差异显著,说明缺乏经验的操作者存在大量漏诊 EGC 的情况^[7]。EGC 镜下表现隐匿,特征并不十分明显,因此应提高临床内镜医生对 EGC 的警惕性,培养小心谨慎的态度,在胃镜检查前,详细了解病史,对病人的疾病进行初步诊断,有助于在胃镜检查过程中有的放矢;还要培养扎实的基本功,提高胃镜下的识别技能,提高定性诊断能力。赖跃兴等^[8]的一项关于 EGC 检出率的研究显示,在经过有关提高医师对于内镜下 EGC 表现认识的培训后,EGC 检出率(31.48%)明显高于专项培训前(16.43%)。

2.2 借助先进技术设备正确识别 EGC 并靶向活检

EGC 诊断强调内镜精确检查,即在良好的常规 WLE 检查基础上,利用染色、放大等辅助技术进行观察,并针对病灶进行靶向活检病理检查。窄带成像内镜、荧光内镜等是近年来发展起来的新型内镜技术,经多项研究证明,均可提高 EGC 的诊断水平,其识别 EGC 病灶的优势恰好可以用来指导活检前病灶定位,以便更精确地指导活检。

2.2.1 染色内镜(Chromoendoscopy) 包括化学染色内镜和电子染色内镜。EGC 病变黏膜可表现为黏膜色泽或凹凸改变,化学染色内镜通过将色素导入黏膜表面,使这种改变与周围正常黏膜对比更明显,进而确定病变的大小、形状和边缘^[9],提高黏膜病变的检出率以及指导活检。染料包含以下 3 种类型:对比染料(突出特征和对比)、吸收性或活性染料

(被特定上皮细胞吸收)、反应性染料(促进与特定上皮分泌细胞的化学反应)。在胃部,最常用的染料是靛胭脂、亚甲蓝和刚果红。刘云云等^[10]的研究显示,在 EGC 诊断中靛胭脂染色内镜诊断病变的灵敏度、特异度、准确率均高于白光下诊断,靛胭脂染色后病变黏膜的褪色变化可以明显提高 EGC 检出率,从而指导活检。一项针对 752 例患者的研究证明,应用醋酸-美蓝醋酸-卢戈碘液双重染色内镜检查可明显提高 EGC 的检出率,进而指导靶向活检,具有较高的临床应用价值^[11]。乙酸-靛蓝胭脂红(AI)染色内镜检查常用于确定 EGC 的水平边界。研究显示 AI 染色内镜下分化型癌的边界区分率显著高于常规内镜,但对未分化型 EGC 的水平边界勾画没有效果^[12]。这一特性可用于确定 EGC 的范围,指导活检钳准确钳取活检部位,提高活检的阳性率。

电子染色内镜包括窄带成像内镜(NBI)、智能电子分光技术(FICE)以及高清智能电子染色(I-Scan)。NBI 是利用滤光器过滤掉内镜光源所发出的红蓝绿光波中的红光,仅留下蓝光和绿光,从而将黏膜表层的毛细血管和黏膜表面腺管开口形态显示出来的一种内镜检查技术。NBI 技术是第一代商业化的电子染色内镜技术,由于不同病变中黏膜血管的改变有所差异,NBI 在胃镜检查时可以更加清楚地显示黏膜表层血管形态,从而诊断胃黏膜的表浅病变,这是目前国际研究的热点。EZOE 等^[12]的研究提出 NBI 下 EGC 具有以下特点:①存在不规则的微血管模式,并有分界线;②存在不规则表面微结构,带有分界线。近年来有研究发现癌性胃上皮在 NBI 下存在一个小的、白色的球状病变^[13],并将此内镜检查结果称为“白色球形外观(WGA)”,其鉴别 EGC 和低度腺瘤的特异度(100%)和阳性预测值(100%)极高,可能是放大内镜联合 NBI(ME-NBI)下诊断 EGC 时一种新的内镜标记物。但 NBI 的缺点在于视野较暗,远端病变的分辨率低,在空间范围较大的器官如胃中的应用仍受到一定的限制。

FICE 是通过对在白光下获得的内窥镜图像进行实时算术处理,生成 FICE 图像,再重建形成虚拟图像,可以观察胃黏膜以及其表面微血管的精细结构^[14]。因为该技术具有较高强度的光源,可以更加方便地获得不同黏膜病变的最优图像。OSAWA 等^[15]将 FICE 技术应用到细口径胃镜并与常规细口径胃镜比较,得出 FICE 图像中癌性病灶与正常黏膜的色差更大,有助于诊断 EGC,提高活检的准确率。王中良等^[16]的研究发现,ME-FICE 诊断 EGC

的灵敏度为 94.44%，有较高的临床价值，可以用来在内镜下发现病灶并指导活检，提高 EGC 检出率。

I-Scan 包含 3 种不同的图像增强模式：表面增强、对比度增强及色调增强。其在观察血管形态和细微组织、判定病灶边缘以及对腺管开口形态进行分类等方面的性能出众。同时，I-Scan 的 3 种模式可互相转换，减少了染色和活检次数，也减少了患者的不适感^[17]。I-Scan 可以强调黏膜内血管走向和癌变黏膜与周围正常黏膜间的差异对比，并且可以针对不同部位黏膜特点进行多通道颜色比对，更好地显示病灶和周围正常组织之间的界线，尤其对于 WLE 下难以发现的病灶，这种诊断技术可以发挥靶向活检的作用，从而提高诊断正确率。

2.2.2 放大胃镜(ME) ME 可将胃黏膜表面放大几十倍甚至上百倍，对于微小、浅表的 EGC 的诊断具有独特的优势，尤其是与染色内镜相结合，可以观察病变边界线是否清晰、黏膜表面微结构是否规整以及黏膜表面微血管网的形态特征等，从而精确识别 EGC 病变部位及其范围，指导靶向活检。在诊断准确性方面，根据前瞻性盲法研究，当 ME 下病灶与周围黏膜没有分界时，排除癌的阴性预测值非常高。这可以避免对非癌病变灶进行多次不必要的活检。当病变内存在不规则微血管模式时，对癌的阳性预测价值也很高。因此，ME 对操作医师决定在哪里进行目标活检具有非常重要的参考价值。同时，在常规内镜检查中，ME 可以在病灶非常小且平坦的情况下，针对强烈怀疑有癌变的部位进行组织病理学检查。一项 Meta 分析研究显示，ME-NBI 在区分胃癌和非癌病变方面具有高度的准确性和一致性(诊断的灵敏度和特异度分别为 88%、96%)^[18]，这在取活检时可以起到指向性的作用，提高活检的准确率，进而提高 EGC 的检出率。检查过程中通常将 ME 与 NBI 结合起来，可以明显提高对胃黏膜血管病变的判断，提高 EGC 在内镜下的检出率，指导靶向活检。

2.2.3 超声胃镜(EUS) EUS 是将超声探头与普通胃镜相结合，胃镜检查的同时进行超声扫描，得到胃壁全层的组织学特征及周边脏器、淋巴结的超声图像，从而准确诊断胃壁黏膜与黏膜下病变的性质、位置、浸润深度以及生长范围，具有更高的诊断能力^[19]。EGC 在 EUS 下主要表现为不规则低回声，黏膜或黏膜下层增厚、中断或缺损，但肿瘤和纤维化病变均表现为低回声区时，EUS 尚无法分辨，仍需活检确诊^[20]。EUS 能够诊断 EGC 黏膜下的浸润

程度，可以增加胃镜下发现 EGC 病灶的概率，这是 EUS 独有的功能。一项 Meta 分析研究指出，EUS 对胃癌 TN 分期具有较高的诊断价值，尤其是 T1 和 T4 期，可以为临床提供指导。徐瑶等^[21]的一项纳入 170 例患者的研究发现，EUS 对 EGC 浸润深度诊断的总体准确率为 74.1%，对黏膜层和黏膜下层病变诊断的准确率分别为 95.9% 和 20.4%，有一定的临床指导价值，可以提高 EGC 的检出率，同时指导靶向活检，并有助于评估 EGC 内镜下治疗的指征，有利于 EGC 的诊治。

2.2.4 蓝激光成像(BLI) BLI 是近年来发展起来的一项新技术，其以激光作为光源，兼具白光观察及窄波段观察功能，共有白光、BLI 和蓝激光成像亮度(BLI-Bright)3 种观察模式，与放大胃镜结合应用时，可以更清晰地观察黏膜微血管和表面微结构，进而判断病变性质^[22]。BLI 内镜观察病变时一般采用以下顺序：首先使用正常放大倍数的白光模式对病变进行全面观察，再用 BLI-bright 模式观察病变表面血管和微结构，明确病变的边界范围，最后在 BLI 模式下聚焦于病变区域来获取黏膜表面的放大图像^[23]。EGC 表现为黏膜表面微结构不规则，与周围黏膜存在明显分界^[24]。BLI 结合 ME 可提高胃镜下诊断 EGC 及癌前病变的准确性。与白光单独放大比较，BLI 放大镜下和 BLI-bright 放大镜下诊断与病理诊断的一致性明显升高；在诊断高级别上皮内瘤变或 EGC 时，BLI 放大镜下和 BLI-bright 放大镜下诊断与病理诊断的一致性较白光单独放大明显地提高。DOHI 等^[25]进行的一项研究显示，BLI-bright 的 EGC 实时检出率明显高于白光检查，并建议 EGC 高危患者在复查胃镜时施行 BLI-bright 检查。总的来说，BLI 可以提高识别 EGC 病灶的准确性，并指导进行高精度的靶向活检，进而提高胃镜下活检发现 EGC 的准确性。

2.2.5 其他新兴技术设备 激光共聚焦显微内镜(CLE)是近年来发展起来的一种内镜成像技术。这种新设备可以在常规内镜检查中提供实时、高倍的胃肠上皮横截面图像。CLE 最大的优点是放大近 1 000 倍，便于检查单个细胞。EGC 的共聚焦图像常表现为胃小凹结构消失，微血管管径增大、数目增多及出现扭曲现象。联动成像(LCI)作为近年新兴起的新型内镜成像技术，能显著提高对胃黏膜病变的诊断效率和活检的准确率。以上胃镜检查相关的新兴技术均可以提高识别 EGC 病灶的准确率，进而指导对病灶的靶向活检，提高诊断的精准性。

2.3 合理取材

胃镜操作过程中,活检标本的取材是否合理对病变诊断的正确率影响较大。为提高活检准确性,在精确发现 EGC 病灶的基础上,需要把握靶向取材、精准活检的原则,采取多点取材、深度取材的方法。并且胃镜活检中第 1 块活检应取准,否则会因出血而影响以后取材的准确性;溃疡病灶要避免表面覆盖的苔,取溃疡隆起边缘的内侧。活检组织取得太浅或者取于糜烂、溃疡边缘的黏膜等均可影响病理诊断。对于隆起型 EGC,应对病灶基底四周及顶部活检;针对凹陷型胃癌,应取溃疡周围和邻近病变部位的黏膜组织活检;若为黏膜下病变,则应取黏膜中间凹陷处相关组织进行活检。因此,应尽量把握以上活检方法,以减少因活检不当造成的漏诊、误诊。

综上,普通 WLE 下筛查病灶并取组织行病理学检查仍是诊断 EGC 的重要方法,但其准确性尚有待提高。导致胃镜下所取活检病理组织学结果与手术后大体病理组织学结果不一致的原因很多,如胃镜本身的限制,或者 EGC 病变在普通胃镜下不易被发现等,均可导致活检盲目。近年胃镜检查相关新兴设备及技术可以有效提高 EGC 病灶的检出率,指导靶向活检;同时把握多点活检、深度活检的方法,可以有效提高活检的准确性,明显提高 EGC 检出率,为 EGC 早期诊断、早期治疗提供重要参考。

【参考文献】

- [1] SANO T, SASAKO M, KINOSHITA T, et al. Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature[J]. Cancer, 1993,72(11):3174-3178.
- [2] ANG T L, FOCK K M, TEO E K, et al. The diagnostic utility of narrow band imaging magnifying endoscopy in clinical practice in a population with intermediate gastric cancer risk [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012,24(4):362-367.
- [3] 小山恒男编. 王亚雷,王川,金仁德译. 早期胃癌内镜诊断的方法与策略[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2017:50-51.
- [4] ENDOSCOPIC CLASSIFICATION REVIEW GROUP. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract[J]. Endoscopy, 2005,37(6):570-578.
- [5] 王卫,郭珊岚. 胃癌患者术前胃镜活检与外科术后病理的对比研究[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(1):80-82.
- [6] 孙鹤,黄体政,李洪德. 胃镜活检与外科病理检查对早期胃癌的诊断价值比较[J]. 实用癌症杂志,2018,33(1):106-108,112.
- [7] 吴云林. 提高早期胃癌诊断水平的几项关键点[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2008,17(3):175-176.
- [8] 赖跃兴,徐萍,徐凯,等. 胃镜精查提高早期胃癌检出率的研究

- [J]. 胃肠病学和肝病杂志,2019,28(1):29-33.
- [9] 田敏秀,沈磊. 早期胃癌的临床诊断进展[J]. 医学综述,2020,26(10):1946-1950,1955.
- [10] 刘云云,王玉欣,赵成光,等. 靛胭脂染色内镜在早期胃癌诊断中临床价值[J]. 临床军医杂志,2019,47(8):871-872.
- [11] 汪望月,叶洁桐,叶国良. 双重染色内镜应用于消化道早癌的诊断价值[J]. 中华全科医学,2018,16(5):768-770.
- [12] EZOE Y, MUTO M, UEDO N, et al. Magnifying narrow-band imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer[J]. Gastroenterology, 2011,141(6):2017-2025.e3.
- [13] DOYAMA H, YOSHIDA N, TSUYAMA S, et al. The “white globe appearance” (WGA): A novel marker for a correct diagnosis of early gastric cancer by magnifying endoscopy with narrow-band imaging (M-NBI) [J]. Endosc Int Open, 2015,3(2):E120-E124.
- [14] 金雷,张敏玲,古骏,等. 内镜智能分光比色技术在幽门螺杆菌胃炎中的诊断价值[J]. 中国临床保健杂志,2018,21(4):525-527.
- [15] OSAWA H, YAMAMOTO H, MIURA Y, et al. Diagnosis of depressed-type early gastric cancer using small-caliber endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement[J]. Dig Endosc, 2012,24(4):231-236.
- [16] 王中良,许贺春,白洁. 放大内镜结合窄带成像与智能分光比色技术在消化道早期癌变诊断中的应用价值[J]. 新乡医学院学报,2019,36(9):875-878,882.
- [17] 龚航,刘先丽,胡珍. 电子染色内镜在上消化道中的临床应用现状[J]. 浙江医学,2021,43(1):112-115.
- [18] ZHOU F, WU L C, HUANG M W, et al. The accuracy of magnifying narrow band imaging (ME-NBI) in distinguishing between cancerous and noncancerous gastric lesions: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018,97(9):e9780.
- [19] 程灿昌. 超声内镜对消化道早期癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志,2016,31(1):114-116.
- [20] PARK J S, KIM H, BANG B, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography for diagnosing ulcerative early gastric cancers [J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(30):e3955.
- [21] 徐瑶,王志洋,罗凌玉,等. 超声内镜对早期胃癌浸润深度的诊断价值及影响因素分析[J]. 实用临床医学,2020,21(4):5-9.
- [22] 刘鑫,闵敏,沈伟,等. 蓝激光内镜在消化道黏膜病变中的应用现状[J]. 中华消化内镜杂志,2017,34(1):72-73.
- [23] TOGASHI K, NEMOTO D, UTANO K, et al. Blue laser imaging endoscopy system for the early detection and characterization of colorectal lesions: A guide for the endoscopist[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2016,9(1):50-56.
- [24] 王曼彤,陶丽莹,王宏光. 蓝激光内镜在消化道早癌精准诊断中的进展[J]. 中国内镜杂志,2018,24(6):88-92.
- [25] DOHI O, YAGI N, NAITO Y, et al. Blue laser imaging-bright improves the real-time detection rate of early gastric cancer: A randomized controlled study[J]. Gastrointest Endosc, 2019,89(1):47-57.

(本文编辑 耿波 厉建强)