

提高结直肠息肉检出率的新型内镜研究进展

李政奇 陈志浩 王贵齐

根据最新的病流行病学调查,全球结直肠癌的发病率位

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.07.018

基金项目:“十三五”国家重点研发计划项目(重大慢性非传染性疾病防控研究)(2016YFC1302800);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-001)

作者单位:100021 北京,国家癌症中心 中国医学科学院 北京协和医学院肿瘤医院腔镜科

通信作者:王贵齐,Email: wangguiq@126.com

于男性恶性肿瘤发病率的第 3 位,女性恶性肿瘤发病率的第 2 位^[1]。结直肠腺瘤和息肉是结直肠癌的癌前病变,如能早期筛查和切除可有效减少结直肠癌死亡率。传统前视(traditional forward-viewing, TFV)内镜只能提供 140°~170°视野,退镜观察时,息肉或腺瘤在肠壁褶皱、肠曲及回盲瓣等部位显示不佳,高达 22%~26% 的结直肠息肉可被漏诊^[2]。为提高结直肠息肉的检出率,新型内镜技术得到了广泛发展,其主要从增加内镜视野、辅助展平肠道黏膜、增加内镜放大倍数三个方面对内镜进行改进,综述如下。

一、增加内镜视野的新型内镜

1. 广角内镜: 该内镜在传统内镜头端安装一颗直径 13.9 mm、可提供 140°~232°侧后方视野的镜头, 其镜头凸出于镜身, 工作时普通镜头和广角镜头采集的图像经过合成处理后展示在屏幕上。Uraoka 等^[3]设计的多中心临床研究让 47 名患者同时接受传统内镜和广角内镜检查, 研究结果表明, 广角内镜比 TFV 内镜有着更短的盲肠插入时间和退镜时间[(6.4±4.9) min 比 (8.6±4.2) min]。该实验发现的息肉中有 29 枚(61.7%)是通过广角内镜首先发现的, 且广角内镜未对患者产生不良事件, 此结果与早先使用肠息肉模型的实验结果一致^[4]。

2. 330°全谱内镜(full spectrum endoscope, FUSE): FUSE 平台通过使用内置于镜头前方、两侧方, 共 3 台镜头成像, 在肠镜检查时提供 330°的环周视野, 使临床医生能看到侧方消化道的褶皱和弯曲。FUSE 还可实现与普通内镜相同的翻转范围, 其工作通道与现有的常用内镜设备兼容, 包括息肉圈套、活检钳、热探头、止血夹、注射针、带结扎装置, 以及息肉(异物)回收工具等, 在内镜检查 and 内镜下操作方面有广阔的应用前景, 且已获得美国、欧盟、日本等国的销售许可^[5]。

Gralnek 等^[6]首先使用肠道模具进行了一项前瞻性的多中心随机对照研究, 证明该内镜的模拟息肉发现率高于 TFV 内镜(85.7% 比 52.9%, $P < 0.001$)。Papanikolaou 等^[2]采用背靠背比较研究方法, 随机将 220 名行结肠镜检查的患者分为两组, 分别接受 FUSE 和 TFV 内镜检查。检查由 5 名有经验的内镜医师执行, 其研究结果表明 FUSE 和 TFV 内镜的退镜时间无差异(7.7 min 比 7.6 min), FUSE 的息肉漏诊率显著低于 TFV 内镜(10.9% VS 33.7%), 且不会对患者产生新的不良事件, 该结果与其他临床研究相符^[7]。2015 年一项关于 FUSE 花费-效益分析研究评估了 FUSE 在人群筛查与随访监测中的影响, 结果显示 FUSE 有着更高的腺瘤检出率, 可将肿瘤预防率从 58% 提高到 74%^[8]。预防率的提高, 使得癌症照料的花费从 9 千万美元减少到 5 千 7 百万美元。当筛查人数推算至全美人口, 使用 FUSE 会比使用传统内镜每年节省 3 亿美元。然而 Hassan 等^[9]开展的多中心平行随机对照研究表明, 对于粪便检测阳性的患者, FUSE 与 TFV 内镜在息肉检出率上并无明显差异。其原因可能是内镜医生在单人操作过程中未必能同时关注 FUSE 三块显示屏的图像, 因此要求检查者在检查手法和观察习惯上要有所提高, 或安排其他医生协助观察。

总之, FUSE 较 TFV 内镜增加了结直肠腺瘤检出率, 可为社会带来良好的经济效益, 但还需对内镜医生进行检查手法和观察习惯上的训练, 才能更好地发挥 FUSE 的优势。

3. 第三只眼反转结肠镜(third eye retroscope, TER): 通过工作通道送入一小内镜装置, 这种装置在肠道内可自动回转 180°成 J 状, 面向内镜远端并锁定, 使内镜医生能够在退镜时同时观察远端、近端结肠壁。早期使用结肠模型进行的实验表明, 第三只眼全景内镜的“息肉”检出率为 81%, 而对照

组使用传统内镜的息肉检出率为 12% ($P < 0.001$)^[10]。

Siersema 等^[11]进行的一项多中心随机对照研究将 345 名患者随机分为两组, 一组同一天先接受 TFV 内镜检查, 再接受 TER 检查, 另一组则相反。研究结果显示, TER 较 TFV 内镜能将腺瘤检测率提高 23.2%, 且不会增加并发症发生的风险^[12]。进一步的多中心临床试验表明, 无论在近端结肠还是远端结肠, TER 的息肉漏诊率均低于 TFV 内镜(19% 比 26%, 17% 比 35%); 按息肉大小进一步分类, TER 对于 <5 mm 的息肉漏诊率为 22%, 5~10 mm 的息肉漏诊率为 14%, >10 mm 的息肉漏诊率为 0, 均低于 TFV 内镜(28%、45%、13%)^[13]。

TER 在提高腺瘤检出率方面有很好的效果, 但其占用了肠镜的工作通道, 若要进行活检等操作需要将小内镜装置取出, 再放置操作设备, 会增加操作时间。

二、装有辅助展平肠道黏膜装置的新型内镜

1. 透明帽辅助肠镜: Rastogi^[14]的回顾性文章指出, 透明帽辅助肠镜简单、实用、价格低廉, 可以辅助展平肠道黏膜皱褶、并使镜头与肠黏膜始终保持一定距离, 因而可提高位于肠黏膜褶皱、黏膜近端弯曲处息肉的发现率。透明帽还有利于加快肠镜盲肠插管速度和减少肠镜检查时患者的不适; 在切除肠息肉、治疗憩室出血方面有助于发现病灶、辅助治疗。

最新的 Cochrane 荟萃分析表明, 透明帽辅助结肠镜检查可以显著提高早癌的检出率。Kim 等^[15]设计了一项前瞻性的临床随机对照实验, 发现无论是对于初学者(46.7% 比 39.7%, $P = 0.040$) 还是专家组(42.1% 比 27.0%, $P = 0.035$), 透明帽辅助肠镜结肠盲肠插入时间明显较传统肠镜增加, 早癌检出率也显著提高。然而, 另外一项双中心临床随机对照试验纳入了 1 113 名患者, 发现透明帽辅助肠镜并不能显著提高早癌检出率(0.89 比 0.82, $P = 0.432$), 但其回肠插入率(93% 比 89%, $P < 0.028$)、操作时间(4.9 min 比 5.8 min, $P < 0.001$), 较传统内镜仍有提高^[16]。

2. EndoCuff: EndoCuff 是另一种安装在镜头前端的辅助工具。其外周有两排、每排 8 个弹性软性塑料做成的手指样“翅膀”, 在退镜时可以辅助展平肠道, 同时辅助固定内镜头端, 提供相对稳定的视野, 有利于更好地发现肠道皱褶中的息肉^[17]。该设备前端不凸出于镜身, 因而不会影响吸引、冲洗及活检操作。

2014 年, Lenze 等^[18]发表了一篇使用 EndoCuff 内镜的大型病例研究论文, 提示使用 EndoCuff 的盲肠插入率为 98%, 到达盲肠的平均时间为 6 min, 随机人群的结肠早癌检出率为 41%, 高于使用 TFV 内镜(19.4%)。2015 年, Biecker 等^[19]完成的两项大型临床随机对照试验证明 EndoCuff 的腺瘤检出率(56%) 高于 TFV 内镜(42%)。Chin 等^[20]的荟萃分析筛选并研究了 9 项实验(包含 5 624 名患者), 发现与 TFV 内镜相比, EndoCuff 的腺瘤发现率($OR = 1.49$, 95% CI : 1.23~1.80, $P = 0.03$) 及无蒂锯齿状腺瘤发现率($OR = 2.34$, 95% CI : 1.63~3.36, $P < 0.001$) 更高, 且其盲肠插入率与 TFV

内镜无统计学差异 ($OR = 1.26, 95\% CI: 0.70 \sim 2.27, I^2 = 0\%, P = 0.44$)。并发症方面, EndoCuff 会导致肠表面黏膜的损伤, 但通常不会引起肠穿孔。然而最近发表的随机对照试验表明, 与 TFV 内镜相比, EndoCuff 并没有显著提高腺瘤检出率^[21], 其可能的原因: (1) 该实验中所选患者腺瘤发病率只有 52%; (2) 传统内镜在操作过程中, 退镜时间高于 EndoCuff 辅助内镜。

3. EndoRings: EndoRings 为安装在内镜前端的两排高分子聚合物环, 该设备已获得 FDA 批准, 在美国上市。其原理与 EndoCuff 相同, 在退镜过程中可以将结肠展平, 并能起到固定内镜镜头处于肠腔中央的作用, 方便操作者观察肠黏膜内的情况。2015 年一项由 Dik 等^[22]设计的多中心随机配对实验结果提示, 使用 EndoRings 的腺瘤漏诊率 (15%) 明显低于传统内镜 (48%), 而平均盲肠插入时间和退镜时间没有明显差异。

EndoRings 与 EndoCuff 的有效性还需要进一步的实验验证, 但比起 EndoRings, EndoCuff 操作起来更容易, 回肠插管率更高 (97.8%)^[23]。

4. G-EYE 气囊内镜: 该设备是在传统的结肠镜柔性端永久性地集成一个可充气、可重复使用的气囊。在肠镜退镜操作时, 将球囊充气, 起到辅助展平肠皱襞的作用, 以提高腺瘤检出率。该气囊由生物相容性材料制成, 处于收缩状态时, 肠镜的周径较普通肠镜增加不超过 0.1 mm, 气囊最大展开直径为 60 mm。充气压力由操作者根据肠道解剖腔直径而设定并由内置的控制系统维持。Gralnek 等^[10]单中心前瞻性队列研究首次将 G-EYE 应用于临床, 其研究结果表明气囊内镜安全且易于操作, 不会较传统内镜增加并发症的发生。Rey 等^[24]将患者随机分为 2 组, A 组先进行 TFV 内镜检查, 然后再接受气囊内镜检查, B 组则相反; 同时, 每一组的内镜操作都先由内镜初级医师完成再由内镜专家完成。结果发现, TFV 内镜的腺瘤漏诊率为 44%, 气囊内镜的腺瘤漏诊率为 17% ($P < 0.045$), 且两种内镜在平均操作时间上无差异, 气囊内镜不会造成额外不良事件的发生。

三、增加内镜放大倍数的新型内镜

1. 细胞内镜: 该内镜是在传统内镜前端安装了一个小型显微镜系统, 放大倍数可达 380~450 倍。最新型号的细胞内镜图像可连续光学快速放大到 500 倍, 加上数字放大的 1.8 倍, 放大能力可达 900 倍。内镜头端配有物镜、工作通道、注气或喷水管和光源。因此, 在检查中不仅可从组织结构上观察病变, 还可从细胞学水平对病变进行观察, 了解病变微血管或腺管开口的情况, 发现异常细胞和病变对周围组织的破坏, 从而实现在不需要组织学活检的情况下进行病理诊断。另外, 细胞内镜的镜身较传统内镜细, 可减轻受检者检查时的痛苦。

Kumagai 等^[25]发现细胞内镜对肠道黏膜下浸润癌的鉴别诊断敏感度可达 83.3%, 特异度可达 97.8%, 因此细胞内镜被认为是下一代“光学活检”技术。Nakamura 等^[26]的研

究将细胞内镜技术与窄带成像技术 (narrow-band image, NBI) 相结合, 结果显示两项技术结合实现了对肠道超放大微血管的形态学评估, 有助于提高深层黏膜浸润癌的诊断准确度。

Kudo 等^[27]基于细胞内镜下病变形态学特点, 提出了新的分型, 并进行了回顾性病例研究。结果提示该分型方法可提供有价值的诊断信息, 在判断手术指征、决定手术方式上有很高的参考价值。其最新研究采用活检标本病理验证的方法对细胞内镜下 8 种发现 (分支样腺腔、宽而不规则的腺腔、不清晰的腺腔、高度的细胞核扩大、多层细胞核、明显扩张的血管、明显的蠕动的血管、清晰的颗粒结构) 进行了评价, 结果表明不清晰的腺腔、高度的细胞核扩大、多层细胞核这三种镜下表现对于鉴别诊断轻微的黏膜下浸润癌及大量黏膜下浸润癌有显著意义, 其敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确性和阳性似然比都要优于 NBI 诊断分级和普通放大内镜下的腺管形态分级^[28]。

未来若能完善细胞内镜下形态学分级与病理学诊断的对应, 实现无需内镜下活检就能完成对病变手术指征的判断, 制定手术方案, 或可提高健康管理的成本效率。

四、小结

随着消化内镜技术的不断发展, 更多更先进的内镜在临床得到了应用, 这些新型内镜针对传统前视内镜的不足, 从增加内镜视野、安装辅助展平肠道黏膜的装置、增加内镜放大倍数三个方面进行改进, 有效地减少了结直肠息肉的漏诊率。

综合文献, 仍有部分学者认为 FUSE、TER、透明帽辅助肠镜、EndoRings、EndoCuff 没能有效提高息肉检出率。另外, TER 存在工作通道被占用的问题, EndoCuff 存在导致肠表面黏膜损伤的问题。因此, 未来仍需要进行更大样本的多中心临床试验进一步验证相关技术的有效性、安全性、患者的舒适度等相关指标; 并通过开展进一步的培训工作将这些新型内镜广泛地应用到早癌筛查工作中去, 实现对结直肠癌的早期诊断、早期治疗。

参 考 文 献

- [1] 陈科云, 吴进峰, 刘锦涛. 降低结直肠息肉漏诊率的新技术[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(7): 490-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.07.021.
- [2] Papanikolaou IS, Apostolopoulos P, Tziatzios G, et al. Lower adenoma miss rate with FUSE vs. conventional colonoscopy with proximal retroflexion: a randomized back-to-back trial[J]. Endoscopy, 2017, 49(5): 468-475. DOI: 10.1055/s-0042-124415.
- [3] Uraoka T, Tanaka S, Oka S, et al. Feasibility of a novel colonoscope with extra-wide angle of view: a clinical study[J]. Endoscopy, 2015, 47(5): 444-448. DOI: 10.1055/s-0034-1390870.
- [4] Uraoka T, Tanaka S, Matsumoto T, et al. A novel extra-wide-angle-view colonoscope: a simulated pilot study using anatomic colorectal models[J]. Gastrointest Endosc, 2013, 77(3): 480-

483. DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.037.
- [5] Gralnek IM. "Evaluation of the EndoChoice full spectrum endoscopy (Fuse) platform for upper endoscopy and colonoscopy" [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2016, 13 (4): 313-319. DOI: 10.1586/17434440.2016.1136559.
- [6] Gralnek IM, Carr-Locke DL, Segol O, et al. Comparison of standard forward-viewing mode versus ultrawide-viewing mode of a novel colonoscopy platform; a prospective, multicenter study in the detection of simulated polyps in an in vitro colon model (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 77 (3): 472-479. DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.011.
- [7] Gralnek IM, Siersema PD, Halpern Z, et al. Standard forward-viewing colonoscopy versus full-spectrum endoscopy: an international, multicentre, randomised, tandem colonoscopy trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (3): 353-360. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70020-8.
- [8] Hassan C, Gralnek IM. Cost-effectiveness of "full spectrum endoscopy" colonoscopy for colorectal cancer screening [J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(5):390-394. DOI: 10.1016/j.dld.2015.01.154.
- [9] Hassan C, Senore C, Radaelli F, et al. Full-spectrum (FUSE) versus standard forward-viewing colonoscopy in an organised colorectal cancer screening programme [J]. *Gut*, 2017, 66 (11): 1949-1955. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311906.
- [10] Gralnek IM. Emerging technological advancements in colonoscopy: Third Eye® Retroscope® and Third Eye® Panoramic(TM), Fuse® Full Spectrum Endoscopy® colonoscopy platform, Extra-Wide-Angle-View colonoscope, and NaviAid (TM) G-EYE (TM) balloon colonoscope [J]. *Dig Endosc*, 2015, 27(2):223-231. DOI: 10.1111/den.12382.
- [11] Siersema PD, Rastogi A, Leufkens AM, et al. Retrograde-viewing device improves adenoma detection rate in colonoscopies for surveillance and diagnostic workup [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(26):3400-3408. DOI: 10.3748/wjg.v18.i26.3400.
- [12] DeMarco DC, Odstreil E, Lara LF, et al. Impact of experience with a retrograde-viewing device on adenoma detection rates and withdrawal times during colonoscopy; the Third Eye Retroscope study group [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71 (3): 542-550. DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.021.
- [13] Brand EC, Dik VK, van Oijen MGH, et al. Missed adenomas with behind-folds visualizing colonoscopy technologies compared with standard colonoscopy: a pooled analysis of 3 randomized back-to-back tandem colonoscopy studies [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(2):376-385.e2. DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.025.
- [14] Rastogi A. Cap-assisted colonoscopy [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2013, 42(3):479-489. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.05.008.
- [15] Kim DJ, Kim HW, Park SB, et al. Efficacy of cap-assisted colonoscopy according to lesion location and endoscopist training level [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (20): 6261-6270. DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6261.
- [16] Pohl H, Bensen SP, Toor A, et al. Cap-assisted colonoscopy and detection of Adenomatous Polyps (CAP) study: a randomized trial [J]. *Endoscopy*, 2015, 47(10):891-897. DOI: 10.1055/s-0034-1392261.
- [17] Pioche M, Matsumoto M, Takamaru H, et al. Endocuff-assisted colonoscopy increases polyp detection rate: a simulated randomized study involving an anatomic colorectal model and 32 international endoscopists [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(1):288-295. DOI: 10.1007/s00464-015-4208-8.
- [18] Lenze F, Beyna T, Lenz P, et al. Endocuff-assisted colonoscopy: a new accessory to improve adenoma detection rate? Technical aspects and first clinical experiences [J]. *Endoscopy*, 2014, 46 (7): 610-614. DOI: 10.1055/s-0034-1365446.
- [19] Biecker E, Floer M, Heinecke A, et al. Novel endocuff-assisted colonoscopy significantly increases the polyp detection rate: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49 (5): 413-418. DOI: 10.1097/MCG.000000000000166.
- [20] Chin M, Karnes W, Jamal MM, et al. Use of the Endocuff during routine colonoscopy examination improves adenoma detection: A meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (43): 9642-9649. DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9642.
- [21] van Doorn SC, van der Vlugt M, Depla A, et al. Adenoma detection with Endocuff colonoscopy versus conventional colonoscopy: a multicentre randomised controlled trial [J]. *Gut*, 2017, 66(3):438-445. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310097.
- [22] Dik VK, Gralnek IM, Segol O, et al. Multicenter, randomized, tandem evaluation of EndoRings colonoscopy--results of the CLEVER study [J]. *Endoscopy*, 2015, 47 (12): 1151-1158. DOI: 10.1055/s-0034-1392421.
- [23] Jain D, Sandhu N, Singhal S. New Developments in mechanical enhancement of colonoscopy: cuffs, caps and rings [J]. *Digestion*, 2016, 93(3):234-247. DOI: 10.1159/000445108.
- [24] Rey JW, Dümcke S, Haschemi J, et al. G-EYE advanced colonoscopy for improved polyp detection rates—a randomized tandem pilot study with different endoscopists [J]. *Z Gastroenterol*, 2018, DOI: 10.1055/s-0043-124089.
- [25] Kumagai Y, Takubo K, Kawada K, et al. A newly developed continuous zoom-focus endocytoscope [J]. *Endoscopy*, 2017, 49 (2): 176-180. DOI: 10.1055/s-0042-119267.
- [26] Nakamura H, Kudo SE, Misawa M, et al. Evaluation of microvascular findings of deeply invasive colorectal cancer by endocytoscopy with narrow-band imaging [J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(12):E1280-1280E1285. DOI: 10.1055/s-0042-117629.
- [27] Kudo T, Kudo SE, Wakamura K, et al. Diagnostic performance of endocytoscopy for evaluating the invasion depth of different morphological types of colorectal tumors [J]. *Dig Endosc*, 2015, 27 (7): 754-761. DOI: 10.1111/den.12469.
- [28] Kudo T, Kudo SE, Mori Y, et al. Classification of nuclear morphology in endocytoscopy of colorectal neoplasms [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85 (3): 628-638. DOI: 10.1016/j.gie.2016.10.039.

(收稿日期:2017-12-24)

(本文编辑:周昊)