

## 255 例早期胃癌临床病理及蓝激光成像结合放大内镜下的特征分析

商倩 张诗彤 邱志兵 邱冬妮 钟良 丁伟群

**【摘要】 目的** 探讨早期胃癌的临床生物学特点及蓝激光成像结合放大内镜(BLI-ME)的诊断价值。**方法** 2014年1月到2017年1月,复旦大学附属华山医院手术病理确诊的255例早期胃癌病例纳入回顾性研究,包括33例手术前行BLI-ME精查者。依据日本胃癌学会2010年指南将胃癌病理组织学分为分化型和未分化型早期胃癌,比较分析其临床特点、内镜下特征、病理分型、淋巴结转移情况及BLI-ME下的病变特点。**结果** 255例早期胃癌中,男164例(63.31%),>40岁者242例(94.90%),分化型182例(71.37%),病变位于胃窦93例(36.47%),内镜下0-IIc型92例(36.08%);发生淋巴结转移37例(14.51%),对比分析发现,淋巴结转移率黏膜内癌明显低于黏膜下癌[5.04%(7/139)比25.86%(30/116), $\chi^2=22.109, P=0.000$ ],分化型癌明显低于未分化型癌[9.89%(18/182)比26.03%(19/73), $\chi^2=10.938, P=0.002$ ],病灶最大径 $\leq 2.0$  cm明显低于>2.0 cm[9.88%(16/162)比22.58%(21/93), $\chi^2=7.687, P=0.009$ ]。33例行BLI-ME精查者中,分化型早期胃癌以FNP(13.64%,3/22)、ILL-1(59.09%,13/22)、ILL-2(22.73%,5/22)为主,未分化型早期胃癌可见ILL-2(45.45%,5/11)、CSP(54.55%,6/11)。**结论** 早期胃癌发病率男性多于女性,大多数患者年龄在40岁以上,好发于胃窦部,内镜下形态以0-IIc型居多。病灶>2.0 cm或侵及黏膜下层,以及未分化型癌易发生淋巴结转移。临床行BLI-ME精查,对黏膜异常微血管形态及异常微腺管结构进行观察,有助于判断早期胃癌的病理分型。

**【关键词】** 回顾性研究; 早期胃癌; 蓝激光成像结合放大内镜检查; 病理分型

**Features of clinicopathology and blue laser imaging combined with magnification endoscopy of patients with early gastric cancer** Shang Qian, Zhang Shitong, Qiu Zhibing, Qiu Dongni, Zhong Liang, Ding Weiqun. Department of Gastroenterology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Ding Weiqun, Email: dingweiqun@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the clinical and pathological characteristics of early gastric cancer (EGC) and to evaluate the value of blue laser imaging combined with magnification endoscopy (BLI-ME) in the diagnosis of EGC. **Methods** A retrospective study was conducted on data of 255 patients with EGC diagnosed in Huashan Hospital from January 2014 to January 2017, including 33 cases of preoperative BLI-ME intensive examination. According to the Japanese classification of gastric carcinoma of Japanese Gastric Cancer Association, the EGCs were histopathologically divided into differentiated and undifferentiated subtypes. Clinical characteristics, endoscopic features, pathological type, lymph node metastasis, and lesion characteristics of BLI-ME were analyzed. **Results** Among the 255 cases of EGC, 164 cases (63.31%) were male, 242 cases (94.90%) were over 40 years old, 182 cases (71.37%) belonged to differentiated type, 93 cases (36.47%) were located in gastric antrum, 92 cases (36.08%) were type 0-IIc under endoscopy, and 37 cases (14.51%) had lymph node metastasis. Comparative analysis showed that the lymph node metastasis rate was significantly lower in mucosal carcinoma compared to submucosal carcinoma[5.04%

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.10.010

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院消化内科[商倩(保定市第一医院进修医生)、张诗彤(承德市中心医院进修医生)、邱志兵、邱冬妮、钟良、丁伟群]

通信作者:丁伟群,Email: dingweiqun@163.com

(7/139) VS 25.86% (30/116),  $\chi^2 = 22.109$ ,  $P = 0.000$ ], lower in differentiated carcinoma compared to undifferentiated carcinoma [9.89% (18/182) VS 26.03% (19/73),  $\chi^2 = 10.938$ ,  $P = 0.002$ ], and lower in tumors with maximum diameter of lesion  $\leq 2.0$  cm compared to maximum diameter of lesion  $> 2.0$  cm [9.88% (16/162) VS 22.58% (21/93),  $\chi^2 = 7.687$ ,  $P = 0.009$ ]. Among the 33 cases undergoing BLI-ME, differentiated EGC was mainly fine-network pattern (13.64%, 3/22), intralobular loop pattern (ILL)-1 (59.09%, 13/22) and ILL-2 (22.73%, 5/22), whereas undifferentiated subtype patients were characterized as ILL-2 (45.45%, 5/11) and corkscrew pattern (54.55%, 6/11). **Conclusion** The incidence of EGC is higher in male with age over 40 years. Gastric lesions occur most frequently in the antrum, and the most common microscopic morphology is 0-II c type. Tumor  $> 2.0$  cm or invasion of submucous layer, and undifferentiated carcinoma are prone to lymph node metastasis. The assessment of mucosal microvascular pattern and micro surface structure under BLI-ME facilitate to determine the pathological type of EGC.

**【Key words】** Retrospective studies; Early gastric cancer; Blue laser imaging combined with magnification endoscopy; Pathological type

蓝激光成像(blue laser imaging, BLI)结合放大内镜(BLI-ME)是近年来内镜检查中的一项新技术,较第一代 IEE (image enhanced endoscopy) 具有更明亮的图像、更高的分辨率。本研究中,我们对近几年收治的 255 例早期胃癌病例进行了总结,并对其中有 BLI-ME 资料的 33 例的内镜下特征进行了分析,旨在初步探讨我国分化型和未分化型早期胃癌的临床生物学特点,并评估 BLI-ME 诊断早期胃癌的应用价值。

## 资料与方法

### 一、病例资料

2014 年 1 月到 2017 年 1 月,在复旦大学附属华山医院治疗,并经手术病理确诊的胃癌病例 1 296 例,其中早期胃癌 255 例 (19.68%),符合胃癌组织仅局限于黏膜或黏膜下层,不论有无淋巴结转移的诊断标准<sup>[1]</sup>。当中有 33 例早期胃癌病例在手术前进行了 BLI-ME 精查。

### 二、研究方法

回顾性分析分化型、未分化型早期胃癌的临床特点、白光内镜下特征、病理分型、淋巴结转移情况,及其中 33 例在 BLI-ME 下的黏膜病变特点。

1. 临床特点分析:总结 255 例早期胃癌患者的性别、发病年龄等临床特征。

2. 白光内镜下特征分析:统计分析 255 例早期胃癌的镜下形态、病灶大小、分布部位。依据巴黎分型标准<sup>[2]</sup>,将早期胃癌内镜下形态分为 0-I 型 (0-I p, 0-I s), 0-II 型 (0-II a, 0-II b, 0-II c), 0-III 型。将早期胃癌按病灶大小(如为多发病灶,则取

病理最高诊断的病灶的最大径)分为微小胃癌(最大径  $\leq 0.5$  cm),小胃癌 (0.5 cm  $<$  最大径  $\leq 1.0$  cm),其他胃癌(最大径  $> 1.0$  cm,其中又细分为 1.0 cm  $<$  最大径  $\leq 2.0$  cm、2.0 cm  $<$  最大径  $\leq 3.0$  cm、最大径  $> 3.0$  cm)。

3. BLI-ME 下的黏膜病变特点:采用单盲法分析 33 例早期胃癌 BLI-ME 图片,并对微血管形态及微腺管结构进行分型,比较分化型与未分化型早期胃癌在 BLI-ME 下黏膜微细构造的不同表现特点。根据 Yao 等<sup>[3]</sup>提出的 VS 诊断标准,将观察到的有分界线,同时伴有不规则微血管结构和(或)不规则微表面黏膜结构的病灶定义为内镜下的癌性病灶。黏膜异常微血管形态及异常微腺管结构依据 Yokoyama 等<sup>[4]</sup>提出的分类方法进一步分为 4 型: FNP (Fine-network Pattern),表现为微血管呈不规则的网格状环绕腺管开口; ILL-1 (Intralobular Loop Pattern 1),为绒毛状腺管结构内祥微血管; ILL-2 (Intralobular Loop Pattern 2),可见断裂的绒毛状腺管结构; CSP (Corkscrew Pattern),几乎所有的腺管结构消失,及可见螺旋状血管。

4. 病理分析:统计分析 255 例早期胃癌的术后病理分型、浸润深度及淋巴结转移情况。所有手术切除标本的组织学诊断参照世界卫生组织 2000 版病理学分类。依据胃癌诊断维也纳修订标准,在本研究中高级别上皮内瘤变(C4)定义为胃癌,低级别上皮内瘤变(C3)定义为非癌性病变<sup>[5]</sup>。将早期胃癌按日本胃癌学会 2010 年指南分为分化型(中-高分化的管状腺癌、乳头状腺癌)和未分化型(低分化腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌)<sup>[6]</sup>。如为多发病灶,

则取病理最高诊断的病灶。

### 三、统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件,计数资料 2 组间比较行卡方检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、临床特点

255 例早期胃癌中,男 164 例、女 91 例,>40 岁者 242 例(94.90%)、≤40 岁者 13 例(5.10%),分化型 182 例(71.37%)、未分化型 73 例(28.63%)。分化型早期胃癌患者中,男 128 例,女 54 例,比例为 2.37:1;年龄 31~86 岁,中位年龄 62 岁,>40 岁者 179 例,≤40 岁者 3 例,比例为 59.67:1。未分化型早期胃癌患者中,男 36 例,女 37 例,比例为 0.97:1;年龄 22~78 岁,中位年龄 58 岁,>40 岁者 63 例,≤40 岁者 10 例,比例为 6.30:1。

### 二、白光内镜下特征

1.病灶大小:(1)分化型早期胃癌:病灶大小 4~80 mm,中位大小 19 mm。微小胃癌 11 例(6.04%),小胃癌 32 例(17.58%),1.0 cm<最大径≤2.0 cm 的胃癌 74 例(40.66%),2.0 cm<最大径≤3.0 cm 的胃癌 37 例(20.33%),最大径>3.0 cm 的胃癌 28 例(15.38%)。(2)未分化型早期胃癌:病灶大小 5~60 mm,中位大小 15 mm。微小胃癌 1 例(1.37%),小胃癌 23 例(31.51%),1.0 cm<最大径≤2.0 cm 的胃癌 21 例(28.77%),2.0 cm<最大径≤3.0 cm 的胃癌 19 例(26.03%),最大径>3.0 cm 的胃癌 9 例(12.32%)。

2.分布部位:(1)分化型早期胃癌:胃窦 70 例(38.46%),胃角 53 例(29.12%),胃体 22 例(12.09%),贲门 21 例(11.54%),胃底 7 例(3.85%),2 个及以上部位 9 例(4.94%)。(2)未分化型早期胃癌:胃窦 23 例(31.51%),胃角 21 例(28.77%),胃体 20 例(27.40%),贲门、胃底各 1 例(1.37%),2 个及以上部位 7 例(9.58%)。

3.内镜下形态:分化型中最常见的依次是 0-IIc、0-IIb 和 0-IIa+IIc 型,未分化型中最常见的依次是 0-IIc、0-IIa+IIc 和 0-IIb,详见表 1。

### 三、淋巴结转移率

255 例早期胃癌中,发生淋巴结转移 37 例(14.51%)。数据分析结果显示,黏膜内癌淋巴结转移率明显低于黏膜下层癌,分化型癌淋巴结转移率明显低于未分化型癌,最大径≤2.0 cm 癌的淋巴

结转移率明显低于最大径>2.0 cm 者,具体见表 2。

表 1 255 例早期胃癌的白光内镜下分型与病理分型关系 [例(%)]

| 白光内镜下分型       | 病理分型       |            |
|---------------|------------|------------|
|               | 分化型(n=182) | 未分化型(n=73) |
| 0-I 型         | 15(8.24)   | 2(2.74)    |
| 0-II a 型      | 11(6.04)   | 2(2.74)    |
| 0-II b 型      | 45(24.73)  | 18(24.66)  |
| 0-II c 型      | 65(35.71)  | 27(36.99)  |
| 0-III 型       | 7(3.85)    | 1(1.37)    |
| 0-II a+II b 型 | 7(3.85)    | 2(2.74)    |
| 0-II a+II c 型 | 32(17.58)  | 21(28.76)  |

表 2 早期胃癌淋巴结转移的单因素分析

| 影响因素       | 例数  | 淋巴结转移 [例(%)] | 卡方值    | P 值   |
|------------|-----|--------------|--------|-------|
| 浸润深度       |     |              | 22.109 | 0.000 |
| 黏膜内        | 139 | 7(5.04)      |        |       |
| 黏膜下层       | 116 | 30(25.86)    |        |       |
| 病理分型       |     |              | 10.938 | 0.002 |
| 分化型        | 182 | 18(9.89)     |        |       |
| 未分化型       | 73  | 19(26.03)    |        |       |
| 肿瘤大小       |     |              | 7.687  | 0.009 |
| 最大径≤2.0 cm | 162 | 16(9.88)     |        |       |
| 最大径>2.0 cm | 93  | 21(22.58)    |        |       |

### 四、BLI-ME 下特征

手术前行 BLI-ME 精查的 33 例早期胃癌病例中,分化型早期胃癌 22 例,未分化型早期胃癌 11 例。黏膜异常微血管形态及异常微腺管结构分型结果显示:FNP 3 例,均为分化型早期胃癌(13.64%,3/22);ILL-1 13 例,均为分化型早期胃癌(59.09%,13/22);ILL-2 10 例,其中分化型早期胃癌 5 例(22.73%,5/22),未分化型早期胃癌 5 例(45.45%,5/11);CSP 7 例,其中分化型早期胃癌 1 例(4.54%,1/22),未分化型早期胃癌 6 例(54.55%,6/11)。典型图例见图 1~4。

## 讨 论

早期胃癌的及时检出、正确识别、准确判断病变范围,关系到治疗方法的合理选择及疾病预后,而其中淋巴结转移是关系到预后的最重要因素。近年来,ESD 成为早期胃癌的重要治疗手段,但 ESD 本质上属于局部切除,不能完成胃周围淋巴结的清

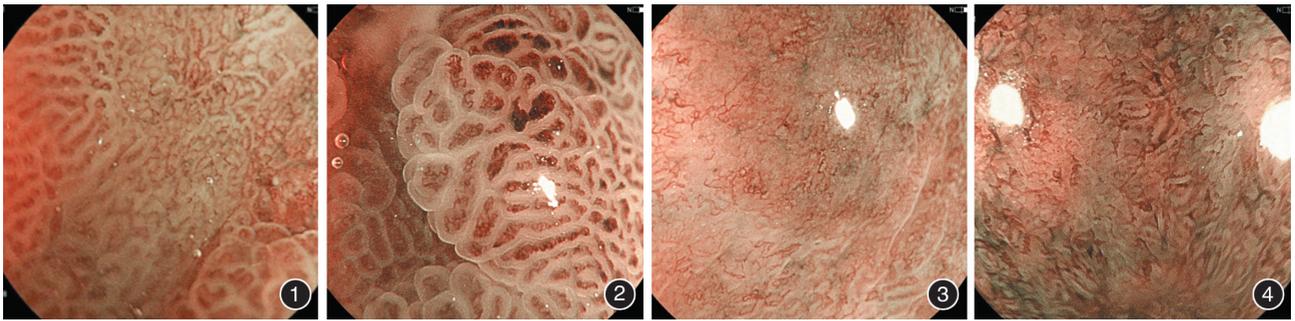


图 1 FNP(Fine-network Pattern),病理示高级别上皮内瘤变,来源于黏膜层,无淋巴结转移 图 2 ILL-1(Intralobular Loop Pattern1),病理示高分化腺癌,侵及黏膜下层,无淋巴结转移 图 3 ILL-2(Intralobular Loop Pattern 2),病理示黏液腺癌,侵及黏膜下层,无淋巴结转移 图 4 CSP(Corkscrew Pattern),病理示印戒细胞癌,侵及黏膜下层,伴淋巴结转移

扫,因而术前准确评估病变发生淋巴结转移的风险对患者的预后至关重要。日本学者把印戒细胞癌、低分化腺癌和黏液腺癌均归类于未分化型胃癌,许多文献证实这类胃癌淋巴结转移率高,预后差,是内镜切除的相对或绝对禁忌证<sup>[7]</sup>。目前,传统白光胃镜筛查是发现早期胃癌最常用也是最直接的方法。虽然传统白光镜对病变性质、组织学类型及病灶范围的准确评估存在局限性,但是内镜医生通过普通白光内镜进行观察,及时发现可疑病灶并初步判断病变的性质、大小仍然是早期胃癌规范化诊治基础和前提。本研究总结我院分化型、未分化型早期胃癌的临床、白光内镜下特点,旨在进一步提高对不同分化类型的早期胃癌在传统白光镜下的认识。

在所收集的 255 例早期胃癌患者中,男性患者 164 例,女性 91 例,男性患者占比高于女性。其中,分化型早期胃癌中男性患者明显高于女性,比例为 2.37:1;而未分化型早期胃癌中男女占比接近,男比为 0.97:1。从发病年龄来看,分化型早期胃癌的平均发病年龄高于未分化型(62 岁比 58 岁),分化型早期胃癌中 >40 岁患者占绝大多数(98.35%, 179/182),40 岁以下患者在未分化型早期胃癌中所占比例高于在分化型早期胃癌中所占比例[13.70%(10/73)比 1.65%(3/182)],提示未分化型早期胃癌发病年龄偏小。

从病灶大小来看,分化型早期胃癌的最大径平均值大于未分化型早期胃癌,分化型早期胃癌以 1.0 cm<最大径≤2.0 cm 的胃癌最多见,而未分化型早期胃癌以小胃癌(0.5 cm<最大径≤1.0 cm)最多见,无论分化型还是未分化型早期胃癌中,微小胃癌(最大径≤0.5 cm)均最少见。从发病部位来

看,无论分化型癌还是未分化型癌,均以分布于胃窦者最多见,其次为胃角,而分布于贲门者,在分化型癌中所占比例(11.54%)高于未分化型癌中的比例(1.37%)。至于内镜下形态,无论分化型早期胃癌或未分化型早期胃癌,均以 0-II 型为主,其中 0-II c 型最多,0-II a 型最少;未分化型早期胃癌 0-I 型及 0-III 型仅占 4.11%(3/73),而分化型早期胃癌中 0-I 型及 0-III 型占 12.09%(22/182)。

我们统计分析发现,虽然未分化型胃癌较分化型胃癌发病年龄更轻,女性更常见,但传统白光镜下,无论分化型胃癌或未分化型胃癌均以胃窦分布为主,0-II c 居多。而内镜下切除治疗主要用于淋巴结转移风险低且可能完整切除的胃癌病变,且淋巴结的转移风险与分化程度、病灶大小及浸润深度相关。本组 255 例早期胃癌中淋巴结转移率为 14.51%,与文献报道相似<sup>[7]</sup>。经统计分析发现,浸润深度、病理分型、肿瘤大小均为淋巴结转移的危险因素,其中未分化型早期胃癌淋巴结转移率明显高于分化型早期胃癌,这与 Gotoda 和 Nomura 等<sup>[7-8]</sup>的报道相一致。因此,我们认为对于术前活检病理或 ESD 后病理为未分化型患者,术前评估及术后随访更需密切关注淋巴结转移情况。

有研究指出,胃黏膜在发生恶性转化的过程中黏膜微腺管及微血管形态均会发生变化,所以借助电子染色结合放大内镜对病变进行精查,可以进一步判断病变的性质和分化程度。第一代图像增强内镜在近 10 年的临床应用中显示了强大的优势,但也存在局限性,如亮度低,胃内空间大,从而视野较暗,影响中远距离发现观察病变。而 BLI 作为第二代 IEE,采用波长(410±10)nm 及(450±10)nm 的激光作为光源,具有白光、BLI-bright、BLI-contrast 及

LCI 四种观察模式,提供更亮、对比度更强、分辨率更高的清晰图像,同时满足较远病变的筛查及近距离的精细放大观察。早期胃癌演变时因肿瘤细胞的生长和新生血管形成,使微血管密度改变,所以依据微血管形态变化诊断早癌是十分重要的。Nakayoshi 等<sup>[9]</sup>对凹陷性早癌微血管形态进行分析研究,发现 66.1% 的分化型呈 FNP 形态,而 85.7% 的未分化型呈 CSP。Yokoyama 等<sup>[4]</sup>根据早癌的微血管形态分为四型,发现几乎所有的未分化型早癌表现为 ILL-2 和 CSP (分别为 41.2% and 58.2%)。本研究中 33 例早期胃癌在 BLI-ME 观察下,22 例分化型早期胃癌中,FNP、ILL-1、ILL-2、CSP 均可见到,但其中 CSP 仅有 1 例,大部分表现为其他三型,其中 ILL-1 和 ILL-2 占 81.82% (18/22);而在 11 例未分化型早期胃癌中,我们只能看到 ILL-2 和 CSP,这提示在 BLI-ME 观察下,我们看到 FNP、ILL-1 可以初步判断为分化型早期胃癌,而看到 CSP 可初步判断为未分化型早期胃癌,ILL-2 则两者都有可能。根据 BLI-ME 下病变黏膜微血管形态和表面细微结构的病理性表现提供我们有价值的信息,有助于我们预测恶性病变的病理组织学分化程度。虽然 ESD 前活组织检查是确定组织学类型的金标准,但由于未分化型早期胃癌的特殊生长方式,目前即使电子染色放大内镜依然很难准确判断病变的范围,而确定病变范围是 ESD 前的重要环节。因此,当我们在 BLI-ME 初步判断可能为未分化型胃癌时,除需对病变黏膜进行定向活检,以提高诊断准确率之外,尚需对病变周围镜下观察正常黏膜取病理活检即“阴性活检”,最后根据病理组织学结果决定 ESD 切除范围。由此可见,运用 BLI 成像结合放大内镜可以指导我们靶向活检策略及界定 ESD 切除范围,以期达到治愈性切除。

综上,本研究显示,早期胃癌发病率男性多于女性,大多数患者年龄在 40 岁以上,好发于胃窦部,内镜下形态以 0-IIc 型居多。癌灶 >2.0 cm 或侵及黏膜下层,以及未分化型癌易发生淋巴结转移。临床行 BLI-ME 精查,对黏膜异常微血管形态及异常微腺管结构进行观察,有助于判断早期胃癌的病理分型。但本研究仍存在一定的局限和不足之处。首先,本研究是单中心、基于手术切除结果的一项

回顾性分析;其次,在于由于纳入 BLI-ME 观察样本量小,故无法对各分型的淋巴结转移率进行差异分析研究;同时,由于随访时间有限,故本研究未对再手术率、5 年生存期进行对比分析。因此,BLI-ME 下不同病理分型早期胃癌的表现仅为初步探讨,今后仍需不断扩大样本并行随机对照研究来进一步证实 BLI-ME 对早期胃癌的诊断价值。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Association JGC. Japanese Classification of Gastric Carcinoma-2nd English Edition-[ J ]. Gastric Cancer, 1998, 1 ( 1 ): 10-24. DOI: 10.1007/s101209800016.
- [ 2 ] The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002 [ J ]. GastrointestEndosc, 2003, 58 ( 6 Suppl ): S3-43.
- [ 3 ] Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer [ J ]. Endoscopy, 2009, 41 ( 5 ): 462-467. DOI: 10.1055/s-0029-1214594.
- [ 4 ] Yokoyama A, Inoue H, Minami H, et al. Novel narrow-band imaging magnifying endoscopic classification for early gastric cancer [ J ]. Dig Liver Dis, 2010, 42 ( 10 ): 704-708. DOI: 10.1016/j.dld.2010.03.013.
- [ 5 ] Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia [ J ]. Gut, 2000, 47 ( 2 ): 251-255.
- [ 6 ] Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 ( ver. 3 ) [ J ]. Gastric Cancer, 2011, 14 ( 2 ): 113-123. DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4.
- [ 7 ] Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers [ J ]. Gastric Cancer, 2000, 3 ( 4 ): 219-225.
- [ 8 ] Nomura S, Kaminishi M. Surgical treatment of early gastric cancer [ J ]. Dig Surg, 2007, 24 ( 2 ): 96-100. DOI: 10.1159/000101895.
- [ 9 ] Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, et al. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology ( including video ) [ J ]. Endoscopy, 2004, 36 ( 12 ): 1080-1084. DOI: 10.1055/s-2004-825961.

(收稿日期:2018-01-22)

(本文编辑:顾文景)