DOI:10.16016/j.1000-5404.201411198

论著

智能分光比色技术结合放大内镜与超声微探头判断早期食管癌浸润深度的对比研究

易 楠[1],周 航[1],刘邦伦[1],王江红[1,2] (400030 重庆,重庆市肿瘤研究所内镜诊疗科[1];530021 南宁,广西医科大学研究生学院[2])

[摘要] **目的** 研究智能分光比色技术(fuji intelligent chromoendoscopy,FICE)判断早期食管癌浸润深度的诊断价值。**方法** 2011年1月至2014年5月重庆市肿瘤医院胃镜检查发现224例食管黏膜病变,分别用FICE结合放大内镜以及超声微探头(miniature ultrasonic probe,MPS)判断病灶性质及病变浸润深度,最终以病理结果作为诊断金标准进行对比分析。**结果** FICE结合放大内镜在判断早期食管癌浸润深度方面准确率高于MPS($P<0.05$),与术后病理结果达到中度一致($P<0.01$);FICE结合放大内镜判断癌组织是否突破食管黏膜下层中1/3(sm2)有较高的灵敏度和特异度。**结论** FICE技术操作简单、图像直观,结合放大内镜诊断食管疾病真实性较好,在判断早期食管癌浸润深度方面有较高的诊断价值。

[关键词] 智能分光比色技术;食管肿瘤;腔内超声检查;内镜黏膜下剥离术
[中图法分类号] R573;R30.2;R735.1 [文献标志码] A

Fuji intelligent chromoendoscopy combined with magnifying endoscopy *vs* miniature ultrasonic probe prediction for invasion depth of early esophageal carcinoma

Yi Nan[1], Zhou Hang[1], Liu Banglun[1], Wang Jianghong[1,2] ([1]Department of Endoscopy, Chongqing Cancer Institute, Chongqing, 400030; [2]College of Postgraduate, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region, 530021, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the value of Fuji intelligent chromoendoscopy (FICE) in the prediction of the depth of invasion in early esophageal carcinoma. **Methods** Totally 224 patients with esophageal mucosa lesions admitted in Chongqing Cancer Hospital from January 2011 to May 2014 were enrolled in this study. They all underwent FICE combined with magnifying endoscopy and miniature ultrasonic probe (MPS) to detect the lesions and the depth of invasion. The obtained results were compared with histopathological results. **Results** The correct rate of FICE combined with magnifying endoscopy was significantly higher than MPS in evaluation of early esophageal cancer invasion depth ($P<0.05$), and was consistent to the results of postoperative pathological examination ($P<0.01$). FICE combined with magnifying endoscopy had high sensitivity and specificity in the judgement of whether cancer breakthrough in the middle of 1/3 of esophageal submucosa (sm2). **Conclusion** FICE is simple, intuitionistic to display images, and of good visualization when combined with magnifying endoscopy. So it has a real good authenticity in diagnosis of the depth of invasion of esophageal diseases.

[**Key words**] fuji intelligent chromoendoscopy; esophageal neoplasms; endosonography; endoscopic submucosal dissection

Supported by the General Program of Medical Scientific Research of Chongqing Municipal Commission of Health and Family Planning (2013-2-199).
Corresponding author: Wang Jianghong, E-mail: win@sina.com

[基金项目] 重庆市卫计委医学科研面上项目(2013-2-199)
[通信作者] 王江红,E-mail:win@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150310.1704.020.html(2015-03-10)

早期食管癌的定义是癌组织局限于食管黏膜下层以内,未累及肌层,且无淋巴结转移。临床上根据癌组织的浸润深度,将早期食管癌分为黏膜内癌(m癌)和黏膜下癌(sm癌):前者又可分为癌局限于上皮层

(m1)、癌局限于黏膜固有层(m2)、癌达黏膜肌层(m3);后者又可分为sm1、sm2和sm3(即癌组织分别浸润至黏膜下层上、中、下的1/3)。我国消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见[1],认为食管高级别上皮内瘤以及局限于m1、m2、m3或sm1且临床没有血管和淋巴管侵犯证据的高、中分化鳞癌,是内镜下治疗的适应证,癌组织浸润深度超过sm2淋巴结转移率较高,需外科手术治疗。因此准确鉴别m3/sm1癌与sm2癌是判断早期食管癌能否行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)的关键。

对于判断食管黏膜病变浸润深度常用的检查手段是超声微探头(miniature ultrasonic probe,MPS)。但MPS在实际操作中局限性较多,例如检查过程中需要向食管内充满水,误吸风险大;检查时间长;对操作者要求高等。智能分光比色技术(fuji intelligent chromoendoscopy,FICE)是近年来在内镜检查中的一项热门技术,它能够显著地提高食管黏膜毛细血管形态的对比度,清晰地对食管黏膜病变微血管形态的改变进行可视化分析[2]。本研究共收集了224例食管黏膜病变,分别使用FICE加放大内镜及MPS进行检查诊断,并以病理结果作为金标准进行对比,探讨FICE结合放大内镜在判断早期食管癌浸润深度的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

重庆市肿瘤医院内镜诊疗科2011年1月至2014年5月行胃镜检查的门诊及住院患者共计224例,其中男性159例,女性65例,年龄22~78岁,平均53.2岁。本研究获得重庆市肿瘤医院伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。纳入标准:患者无严重心、脑、肺、肾功能障碍以及精神疾患等胃镜检查禁忌证,符合胃镜检查发现有食管黏膜粗糙、糜烂、颜色改变或平坦、隆起、凹陷型病变。排除标准:食管静脉曲张、进展期食管癌、食管黏膜下肿瘤以及由于消化道出血或明显胃潴留等可能对检查结果造成影响的患者;ESD或外科手术后病理无法判断浸润深度的病例。

1.2 检查设备

Fujinon VP-4500主机,EG-590ZW电子胃镜,SP-702超声发生器,超声微探头P2615、PL2620。

1.3 研究方法

由具有10年以上工作经验的两位内镜医师进行以下操作,常规观察模式下经口进镜,进镜至十二指肠降段,再缓慢退镜观察。发现食管病灶后,按序进行:①高清放大内镜观察记录病变的部位、大小、边界、形态。②保持视野固定,把白光切换成FICE模式,使用R=500 nm、G=480 nm,B=420 nm的波段组合,观察食管黏膜表面细微结构及上皮乳头内毛细血管袢(intra-epithelial papillary capillary loop,IPCL)形态,根据Inoue[3]报道的分型标准进行分型,判断病变性质及病变浸润深度。③把FICE模式转换为白光模式,在病变处注入脱气水后顺着内镜活检钳通道插入超声微探头,应用水浸泡法、接触法和体位变换法行超声微探头检查,判断病变浸润深度。④对病变进行靶向活检。⑤完成检查后,所有的图像存档,并且由固定的2位高年资内镜医师分别对操作医师拍摄的FICE图像、MPS图像及相应的判读结果进行审核。⑥活检结果证实为早期食管癌者择期行ESD或外科手术切除,切下的病变由同一位资深病理科医师进行病理组织学检查。⑦以病理结果作为诊断金标准,将FICE结合放大内镜以及MPS预测早期食管癌浸润深度的结果与病理结果比较。

1.4 IPCL分型判定

食管黏膜微血管IPCL的形态分型的判定标准按Inoue的标准:Ⅰ型,正常的IPCL呈光滑走向的小毛细血管;Ⅱ型,IPCL轻度扩张和延长;Ⅲ型,IPCL呈现微小变化;Ⅳ型,IPCL不规则程度增加,扩张、蛇形、口径不同、形态不均的4种变化中可见2~3种;Ⅴ1型,IPCL扩张、蛇形、口径不同、形态不均4种变化均可见到;Ⅴ2型,较Ⅴ1型延伸;Ⅴ3型,IPCL明显破坏;ⅤN型,IPCL几乎完全破坏消失,出现异常的肿瘤血管。

1.5 病理结果判断

根据WHO肿瘤组织学分类[4],上皮内瘤变具有组织结构异型性和细胞学异型性。低级别上皮内瘤变是指异型性局限于上皮下1/2,包括轻、中度异性增生;高级别上皮内瘤变异型性累及了上皮的上1/2包括重度异型增生和原位癌(即m1癌)。

1.6 统计学分析

采用SPSS 18.0软件进行统计处理。定量资料采用t检验;定性资料采用χ^2检验及Kappa检验。$K\geq0.75$一致性极佳,$0.4<K<0.75$中度一致,$K\leq0.4$一致性差。

2 结果

2.1 黏膜微血管形态与组织病理学的关系

将FICE加放大模式下观察到的IPCL形态按Inoue的分型标准进行分型,如果同一病例观察到多种IPCL形态,则选取最高级别的形态分型。将其与患者靶向活检、ESD或外科手术切除的组织的病理结果进行对比。对比结果见表1、图1。食管炎组中IPCLⅡ型占83.6%(56/67);低级别上皮内瘤变组中IPCLⅢ型占76.6%(36/47);高级别上皮内瘤变-重度异型增生组中IPCLⅣ型占64.5%(20/31);高级别上皮内瘤变-m1癌组中IPCLⅤ1型占72.2%(13/18);m2癌组

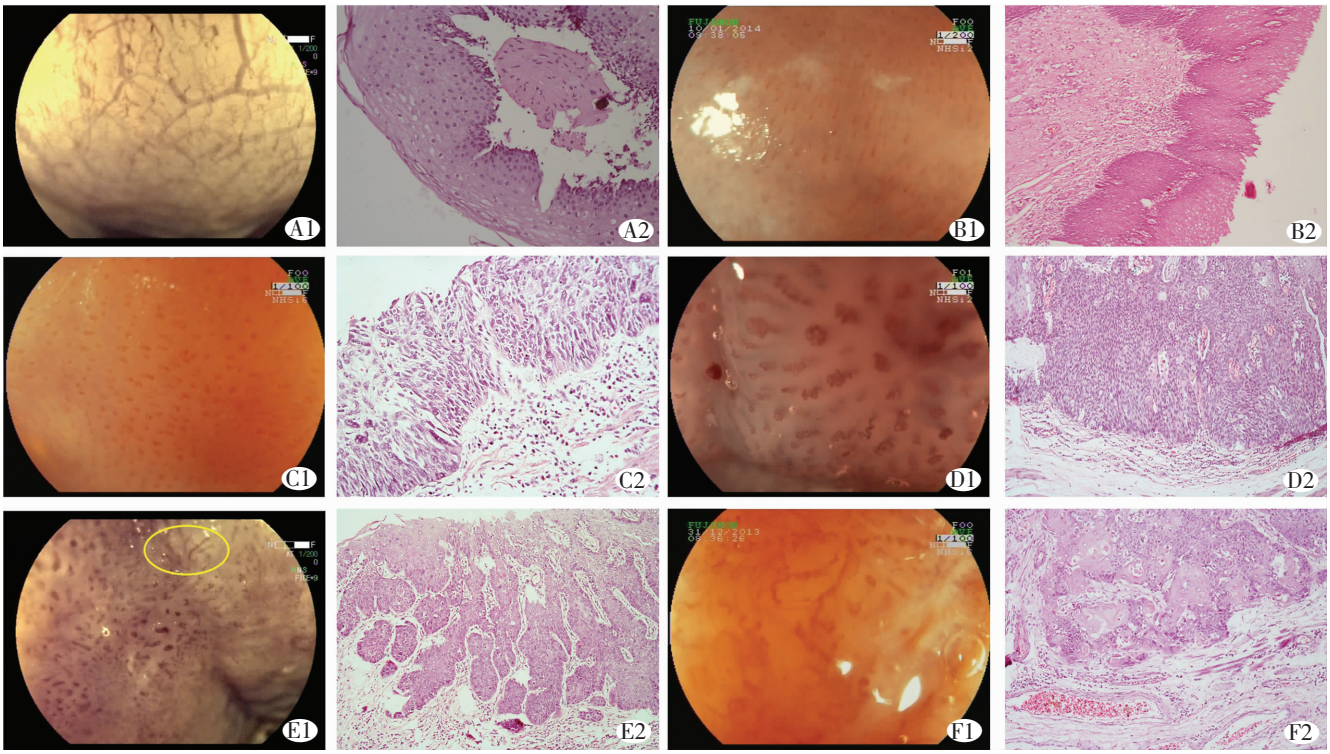
中 IPCL Ⅴ2 型占 62.5%(10/16);m3·sm1 癌组 IPCL Ⅴ3 型占 64.3%(9/14);sm2·sm3 癌组中 IPCL Ⅴ N 型占 83.9%(26/31)。FICE 技术结合放大内镜通过观察 IPCL 分型诊断食管疾病的真实性较好,与病理结果相符合的程度较高。

2.2 FICE 结合放大内镜与 MPS 两种方法判断早期食管癌浸润深度与病理结果比较

病理活检证实为早期食管癌的 79 例患者,术前均行 FICE 加放大和 MPS 检查。最终以患者 ESD 或外科手术的组织病理结果作为金标准进行对比。如表 2 所示,配对 χ^2 检验(McNemar 检验),差异无统计学意义($P=0.999\ 9$),可以认为两种方法的检查结果相同。经 Kappa 检验,$K=0.71$,$P<0.01$,可以认为 FICE 及病理两种方法诊断结果的一致性达到中度一致。FICE 加放大内镜预测 m·sm1 癌及 sm2·sm3 癌的总体准确率为(42+26)/79=86.08%。如表 3 所示,配对 χ^2 检验(McNemar 检验),差异有统计学意义($P=0.042\ 8$),可以认为两种方法的检查结果不同。MPS 预测 m·sm1 癌及 sm2·sm3 癌的总体准确率为(39+10)/79=62.03%。

表 1　224 例病变 FICE 结合放大模式下观察到的 IPCL 分型

病理结果	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ1	Ⅴ2	Ⅴ3	Ⅴ N	合计
食管炎	7	56	4	0	0	0	0	0	67
低级别上皮内瘤变	0	5	36	6	0	0	0	0	47
高级别上皮内瘤变-重度异型增生	0	0	0	20	9	2	0	0	31
高级别上皮内瘤变-m1 癌	0	0	0	3	13	2	0	0	18
m2 癌	0	0	0	0	2	10	2	2	16
m3·sm1 癌	0	0	0	0	0	1	9	4	14
sm2·sm3 癌	0	0	0	0	1	1	3	26	31
合计	7	61	40	29	25	16	14	32	224



A1:Ⅰ型 IPCL,正常食管黏膜 IPCL 呈均匀圆点状散在派生于树枝状血管,正常时不明显,勉强可以辨认;A2:病理诊断为正常食管黏膜(HE ×100);B1:Ⅱ型 IPCL,IPCL 延伸(充血)但方向均匀一致,考虑食管炎;B2:病理诊断为食管炎(HE ×100);C1:Ⅳ型IPCL,数目明显增多,毛细血管环扩张,考虑高级别上皮内瘤变;C2:病理诊断为食管鳞状上皮高级别上皮内瘤变(HE ×200);D1:Ⅴ2 型 IPCL,可见 IPCL 呈螺旋状,管径扩张、形态不均且有延伸,考虑 m2 癌;D2:病理诊断为食管鳞状细胞高级别上皮内瘤变,灶性区域癌变(原位癌)(HE ×100);E1:Ⅴ3 型 IPCL,图片上方 IPCL 结构破坏消失,圆圈内可见肿瘤血管形成,考虑 m3 或 sm1 癌;E2:病理诊断为早期食管癌,侵及黏膜肌层,部分侵及黏膜下层浅层(HE ×100);F1:Ⅴ N 型 IPCL,IPCL 几乎完全破坏消失,图片中央可见肿瘤血管直径明显粗大,考虑肿瘤浸润至 sm2 及以下;F2:病理诊断为食管癌,侵及固有肌层(HE ×100)

图 1　FICE 结合放大模式下观察不同 IPCL 形态与病理变化

表2 FICE结合放大内镜与病理结果比较

FICE	病理		合计
	m·sm1癌	sm2·sm3癌	
m·sm1癌	42	5	47
sm2·sm3癌	6	26	32
合计	48	31	79

表3 MPS与病理结果比较

MPS	病理		合计
	m·sm1癌	sm2·sm3癌	
m·sm1癌	39	21	60
sm2·sm3癌	9	10	19
合计	48	31	79

2.3 FICE结合放大内镜与MPS判断早期食管癌浸润深度的准确率比较

79例早期食管癌,FICE加放大技术预测m·sm1癌及sm2·sm3癌的总体准确率(86.08%)高于MPS预测m·sm1癌及sm2·sm3癌的总体准确率(62.03%)。两种方法经配对χ^2检验(MN检验),得出$P=0.040\ 9$,可以认为两种方法有统计学差异。见表4。

表4 FICE结合放大与MPS比较

MPS	FICE		合计
	m·sm1癌	sm2·sm3癌	
m·sm1癌	36	24	60
sm2·sm3癌	11	8	19
合计	47	32	79

2.4 FICE结合放大诊断sm2·sm3癌灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值比较

79例早期食管癌用FICE结合放大内镜诊断sm2·sm3癌的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别83.9%、87.5%、81.3%、89.4%,见表5。

表5 FICE加放大诊断sm2·sm3癌

FICE	病理		合计
	阳性	阴性	
阳性	26	6	32
阴性	5	42	47
合计	31	48	79

3 讨论

随着内镜技术的发展成熟,越来越多的早期食管癌可以通过内镜下EMR或ESD的方式完整切除[5-7]。内镜下治疗给患者带来的创伤小、并发症少,器官的完整性得以保留,在适应证范围内选择内镜下治疗可以大大提高患者的生活质量。但早期食管癌淋巴结转移率随肿瘤黏膜下浸润深度增加而增高[8],使得内镜下治疗受到限制。有关研究证实,m癌几乎没有淋巴结转移,是内镜下治疗的绝对适应证;sm1癌有10%~15%的淋巴结转移率,是内镜下治疗的相对适应证;而侵犯至sm2或以下淋巴结转移率超过50%,需外科手术治疗[9]。癌组织是否侵犯sm2及以下是早期食管癌能否行内镜治疗的分界线,这一共识受到国内外同行的普遍认同[1,9-10]。

近20年超声内镜在判断食管癌浸润深度方面起着非常重要的作用,通过观察食管壁层次的完整性以及病灶的起源层次、回声强弱等可初步判断病灶的性质和浸润深度,从而确定是否具有内镜下治疗的指征,但准确率各报道存在一定的差异[11-12]。MPS是消化道超声内镜检查中常用的设备,低频率的MPS(7.5~12 MHz)食管壁显示5~7层结构;而高频率的MPS(15~30 MHz)能够显示出食管壁9~11层结构,要判断癌组织是否侵犯或突破sm2,要求MPS至少能显示出食管壁的9层结构[13]。本研究使用的是Fujinon 20 Hz和15 Hz的高频率MPS,能显示出食管壁的9层结构。当病灶浸润深度为m3、sm1时,影像表现仅为黏膜第1、2层的异常增厚区域。而当病变浸润至黏膜下层的中sm2、sm3时,则可在9层结构的内侧的第3层中显示异常低回声区。此时对m3、sm1癌和sm2、sm3癌鉴别的关键是食管壁超声影像第9层结构中的第3层(黏膜肌层)是否完整。

对于内镜下病灶细微结构的判断、黏膜凹窝的分型以及肿瘤新生血管的研究,常规的白光内镜检查技术受到挑战,电子染色内镜应时而生,弥补了白光的不足。其中分光技术在消化内镜的应用已处于商品化阶段,代表产品为窄带成像技术(narrow band imaging,NBI)与富士能FICE。FICE技术的原理是将传统白光图像分解成诸多单一波长的分光图像,然后从中提取合适波长的图像加以合成,最终产生一幅实时重建图像,再现黏膜表面细微结构及毛细血管走向。FICE技术显著提高了食管IPCL与周围组织间的对比度,结合放大内镜能更清晰地观察到食管表面黏膜IPCL的分型及长度,从而有效预测病变的良恶性及推断恶性病变的浸润深度。Arima等[14]在此方面的研究已取得较好效果。

Lee等[15]的最新研究结果表明,NBI结合放大内镜与EUS两种方法均能较准确地预测食管鳞状细胞癌的浸润深度,但如果同时使用准确率可提高。而FICE相关的报道较少,因此我们将FICE与放大内镜结合,并与MPS进行对比,结果显示:①FICE结合放大内镜在判断早期食管癌浸润深度方面准确率高于MPS,且与最终的术后病理结果达到中度一致。②FICE结合放大内镜诊断sm2、sm3癌的有较高的灵敏度和特异度,能够比MPS更准确地判断出癌组织是否侵犯或突破sm2,为患者后续治疗方式的选择提供了依据。

本组有6例被过度评估为sm2及以下的癌,原因考虑可能与食管黏膜长期受到炎症刺激有关,因为炎症会引起再生性血管的变化,容易与肿瘤性血管引起混淆。而有5例被低估为m、sm1癌,考虑有可能是部分食管黏膜糜烂导致粗大的肿瘤血管破裂,改变了原有血管形态,使得IPCL分型不够准确。如何进一步提高FICE诊断的准确率还有待更多的研究总结。FICE技术操作简便,只需按动内镜手柄的一个按钮,即可随意切换白光和FICE模式。值得注意的是,内镜前端安装专用透明帽是很有必要的。因为高倍放大时要紧贴病灶才能准确对焦,安装后内镜前端镜面与病灶黏膜保持平行,且距离相对稳定,可有效降低呼吸、心脏搏动和蠕动的影响,避免接触性出血造成IPCL和肿瘤血管的人为破坏。FICE对于食管sm2癌的识别也比MPS更加直观,癌组织侵犯食管sm2及以下的时候,IPCL结构完全破坏呈ⅤN型,粗大管径的新生肿瘤血管呈水平方向分布[16],其直径较Ⅴ3型明显粗大,甚至可达10倍。FICE放大技术还可以进一步区分黏膜内癌(m癌)的浸润深度,这一点也是MPS无法做到的。

总之,FICE技术相比其他变革性新技术而言,其操作简单、图像直观、设备通用性好、便于临床推广,在消化内镜领域占有重要地位。FICE除了在食管方面有着重要的应用价值[17-18],Hirata等[19]通过多个前瞻性的研究表明,电子染色内镜可更清楚地标定早期胃癌的肿瘤边缘,也有利于鉴别结直肠的良性、恶性肿瘤。Pohl等[20]应用FICE技术结合变焦放大内镜观察结肠肿瘤表面的网状血管,可判断肿瘤浸润黏膜下层的深度是否超过1 000 μm。因此,FICE技术在胃、肠道的应用,以及FICE技术指导消化道肿瘤手术方式的选择对患者生存率的影响,将是我们进一步研究的方向。

参考文献:

[1] 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(5): 531-535.

[2] 张平, 董卫国, 汤绍迁. 电子内镜窄带成像技术与智能分光比色技术的对比研究[J]. 中国医疗设备, 2009, 24(11): 55-57, 61.

[3] Inoue H. Magnification endoscopy in the esophagus and stomach [J]. Digestive Endosopy, 2001, 13(Suppl 1): S40- S41.

[4] Bosman F T. 消化系统肿瘤WHO分类(上册)[M]. 崔全才, 译. 4版. 北京: 诊断病理学杂志社, 2012: 19.

[5] Sun F, Yuan P, Chen T, *et al*. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiothorac Surg, 2014, 9: 78.

[6] Yamada M, Oda I, Nonaka S, *et al*. Long-term outcome of endoscopic resection of superficial adenocarcinoma of the esophagogastric junction [J]. Endoscopy, 2013, 45(12): 992-996.

[7] 彭贵勇, 武育卫, 龙庆林, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗食管肿瘤的临床价值[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(16): 1527-1529.

[8] Bollschweiler E, Baldus S E, Schroder W, *et al*. High rate of lymph-node metastasis in submucosal esophageal squamous-cell carcinomas and adenocarcinomas[J]. Endoscopy, 2006, 38(2): 149-156.

[9] Fujishiro M, Kodashima S. Indications, techniques, and outcomes of endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Esophagus, 2009, 6(3): 143-148.

[10] 汪嵘, 陈星, 原丽莉. 内镜下治疗早期食管癌及其适应证的探讨[J]. 中华消化内镜杂志, 2007, 24(3): 187-189.

[11] Puli S R, Reddy J B, Bechtold M L, *et al*. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review [J]. World J Gastroenterol, 2008 Mar 14, 14(10): 1479-1490.

[12] 陈炳芳, 孙克文, 丁炎波, 等. 内镜下卢戈液染色联合超声微探头在早期食管癌及癌前病变诊治中的价值[J]. 中国内镜杂志, 2013, 19(9): 919-922.

[13] 诸琦. 超声内镜[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2009: 35-37.

[14] Arima M, Tada M, Arima M. Evaluation of microvascular patterns of superficial esophageal cancers by magnifying endoscopy[J]. Esophagus, 2005, 2(4): 191-197.

[15] Lee M W, Kim G H, I H, *et al*. Predicting the invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma: comparison of endoscopic ultrasonography and magnifying endoscopy [J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(7): 853-861.

[16] Cohen J. 消化内镜高清内镜和窄带成像综合图谱[M]. 黄志刚, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 42-43.

[17] Gomes Jr C A, Loucao T S, Carpi G, *et al*. A study on the diagnosis of minimal endoscopic lesions in nonerosive reflux esophagitis using computed virtual chromoendoscopy (FICE) [J]. Arq Gastroenterol, 2011, 48(3): 167-170.

[18] Li Y X, Shen L, Yu H G, *et al*. Fujinon intelligent color enhancement for the diagnosis of early esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesion[J]. Turk J Gastroenterol, 2014, 25(4): 365-369.

[19] Hirata I, Nakagawa Y, Ohkubo M, *et al*. Usefulness of magnifying narrow-band imaging endoscopy for the diagnosis of gastric and colorectal lesions[J]. Digestion, 2012, 85(2): 74-79.

[20] Pohl J, May A, Rabenstein T, *et al*. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus [J]. Endoscopy, 2007, 39(7): 594-598.

(**收稿**:2014-11-21;**修回**:2015-01-06)

(编辑 王 红)