

重视根除幽门螺杆菌治疗后胃癌的内镜诊断

曹丽¹ 王莹² 刘梅¹

华中科技大学同济医学院附属同济医院 ¹ 消化内科; ² 病理科, 湖北武汉 430030

摘要 幽门螺杆菌(Hp)根除后早期胃癌由于胃黏膜炎症消退以及背景黏膜的改变,与传统的早期胃癌(EGC)的内镜特征和组织病理有所不同,诊断也更为困难。提倡进行窄带光谱成像(NBI)或蓝激光成像技术(BLI)的放大内镜随访,以帮助准确识别 Hp 根除后早期胃癌,提高诊断准确率,减少漏诊和误诊。

关键词 幽门螺杆菌; 胃癌; 内镜; 诊断

中图分类号 R735.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240103

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)被认为是胃癌的第 1 类致癌物^[1, 2]。研究证实根除 Hp 能够有效降低胃癌发病的风险^[3, 4]。然而,根除 Hp 并不能完全阻止胃癌的发生发展,已发现接受除菌治疗后的胃癌病例不少见^[5]。TAKE 等^[6]报道根除 Hp 后胃癌的发病率为每年 0.3%,成功除菌后仍需要强调细致的内镜随访。除菌后胃癌的内镜下特点包括病灶凹陷、“胃炎样”外观、边界不清晰等。这些特征与被称为“非肿瘤上皮”的组织学特征相近,导致除菌后胃癌的内镜诊断变得困难。本文报告 1 例根除 Hp 后胃癌的内镜诊治过程。

患者女,70 岁。2021 年 1 月因腹痛在华中科技大学同济医学院附属同济医院门诊行胃镜检查,提示胃窦区糜烂性炎症,行碳 13 尿素呼气试验结果示 Hp+,予根除 Hp 治疗。后患者分别于 2022 年 6 月、2023 年 6 月来门诊复查胃镜,示胃窦-幽门前区多发糜烂性病变,幽门前壁活检病理示黏膜呈慢性糜烂性炎症伴局灶腺上皮低级别上皮内瘤变(图 1A,B,C)。2023 年 10 月 24 日患者因再发上腹胀痛 2 个月入院,不伴反酸、呕吐、腹泻、便秘、黑便等症状,既往患主动脉粥样硬化 5 年,间断口服阿司匹林治疗。

入院时复查碳呼气试验阴性,体格检查无特殊,行三大常规、凝血功能、癌胚抗原等肿瘤标记物检查无异常。放大胃镜(Olympus GIF-H260Z)行胃镜检查,见胃体黏膜稍粗糙,未见规则排列的集合细静脉(regular arrangement of collecting venules, RAC),大弯侧皱襞增粗不明显,粘液湖清亮;胃窦黏膜红白相间,以白相为主,四壁可见多发斑片状及地图样发红,见图 2A。白光中景观察:于幽门前壁及小弯侧可见一 0-IIa + IIc 病变,中心凹陷,颜色略发红,约 1.5cm × 2.5cm,表面覆白苔和分泌物,边界欠清晰,见图 2B。白光近景观察:隆起表面凸凹不平,颜色略发红,中心覆白苔,光泽消失,边界欠清晰,见图 2C。空气变形实验:病灶处胃壁蠕动可,病灶较柔软,伸展度良好,见图 2D。窄带光谱成像(narrow band imaging, NBI)模式观察:病灶呈浅茶色背景,隆起病变轮廓更加凸显,中心凹陷,表面覆白苔,与周边背景黏膜边界不清,见图 2E。靛胭脂喷洒染色模式观察下,隆起型病变表面颜色发红,呈乳头状改变,结构轮廓更加清晰,但边界仍显示不清,见图 2F。NBI 弱放大近景观察隆起胃窦前壁隆起区域:病灶呈浅茶色改变,隆起病灶与周围背景黏膜无明显

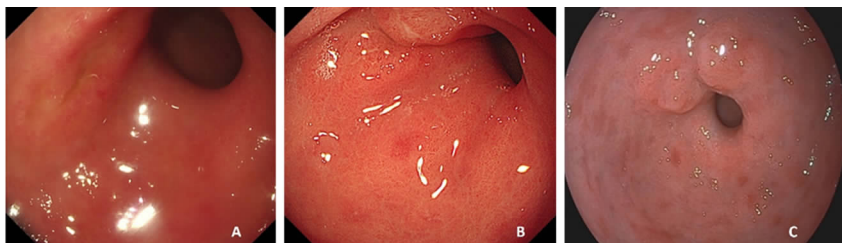


图 1 既往胃镜检查内镜下表现 A 为 2021 年 1 月;B 为 2022 年 6 月;C 为 2023 年 6 月

显边界(demarcation line,DL),中心覆白苔。微表面结构与周围相比,局灶形态大小不一,排列稍紊乱,但极性存在;微血管(microvascular pattern,MV)增粗、扭曲,见图2G。NBI强放大观察:分布稍密集的异常微表面结构改变,以及扩张、扭曲的MV,呈loop pattern微血管改变,图2H,I。NBI弱放大近景观察隆起胃窦小弯侧隆起区域:病灶呈浅茶色改变,隆起病灶与周围背景黏膜无明显DL,见图2J。中心凹陷区域隐窝边缘上皮(marginal crypt epithelium,MCE)延长,形态大小不等,排列稍紊乱;MV增粗、扭曲。NBI强放大观察:排列紊乱的异常微表面结构改变,以及扩张、增粗的MV包绕在白区内,见图2K,L。

给予该患者内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)治疗,NBI模式下显示幽门前壁及小弯侧病变呈浅茶色,边界欠清,见图3A,Dual刀环周标记病变,见图3B,黏膜下注射后沿病变周边行环周黏膜切开,见图3C,后沿着黏膜下层逐步切开,直至完整切除病灶,见图3D、E,ESD标本大小22mm×35mm,见图3F。术后病理标本连续改刀,共切10条组织,见图4。第4、5和7条组织病理显示管状腺癌。其中,以表现典型的第5条组织为例,显示高中分化管状腺癌,见图5A。高倍视野内显示高分化和中分化的管状腺癌组织上方(图5B、C中黑色箭头)表面有接近正常形态或低异型性的黏膜上皮覆盖(图5B、C中红色箭头)。这些呈灶样聚集的癌腺管之间混杂非癌性腺管。ESD术后

病理显示病变范围镜下最大径约8mm×14mm,组织类型为胃黏膜高中分化管状腺癌,癌瘤局限于黏膜固有层,水平及垂直切缘干净,未见明确脉管侵犯,肿瘤出芽:Bd1,免疫组化结果:MUC6散在+,PCK+,CDX2+。MUC2-,MUC5AC-,CD10-,P53野生型,Ki67LI约60%,周围黏膜组织伴重度萎缩型胃炎和肠上皮化生,并符合除菌后胃黏膜改变。出院诊断:胃恶性肿瘤(高中分化腺癌,M2,Ly/V-,HMO/VMO)。术后根据eCura评分系统,该病变为eCuraA级,需术后3、6、12个月复查胃镜和腹部CT。

讨论 日本学者八木一芳等^[7]首次提出“除菌后胃癌”这个概念,是指Hp根除1年后被发现的胃癌,包括除菌后发生的胃癌以及除菌前发生但在除菌后被发现的胃癌。在除菌后1年内发现的胃癌可能是漏诊病例。即使在每年常规内镜随访的情况下,除菌后胃癌的黏膜下侵犯发生率仍明显高于Hp感染相关胃癌。

内镜筛查是发现早期胃癌(early gastric cancer,EGC)的重要手段,但成功除菌后由于黏膜炎症的减退以及胃内pH值的变化,肿瘤的形态会有较明显的改变,比如变得平坦、凹陷,轻度发红、胃炎样外观、边界不清等^[8],与胃炎除菌后的地图样或斑驳样凹陷发红的黏膜非常相似,难以识别,使得除菌后胃癌的内镜诊断变得困难^[9]。多篇文献指出,除菌后肿瘤形态变平坦,其原因推测是根除Hp会直接抑制胃肿瘤的向上(扩张)生长。Maehata等^[10]报

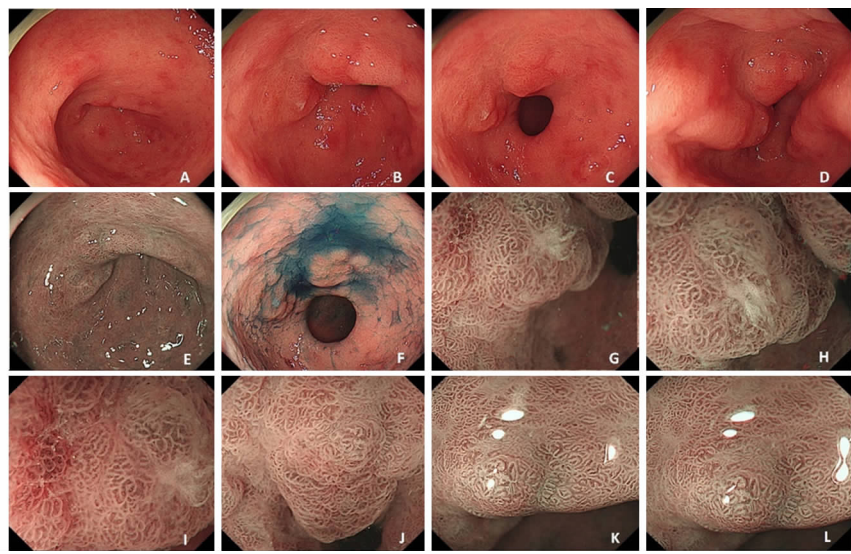


图2 2023月10月胃内病变内镜下表现 A-C为白光远景、中景、近景;D为吸气后表现;E为NBI模式远景;F为靛胭脂喷洒近景;G为幽门前壁病灶NBI近景弱放大;H,I为NBI强放大;J为幽门小弯侧病灶NBI近景弱放大;K,L为NBI强放大

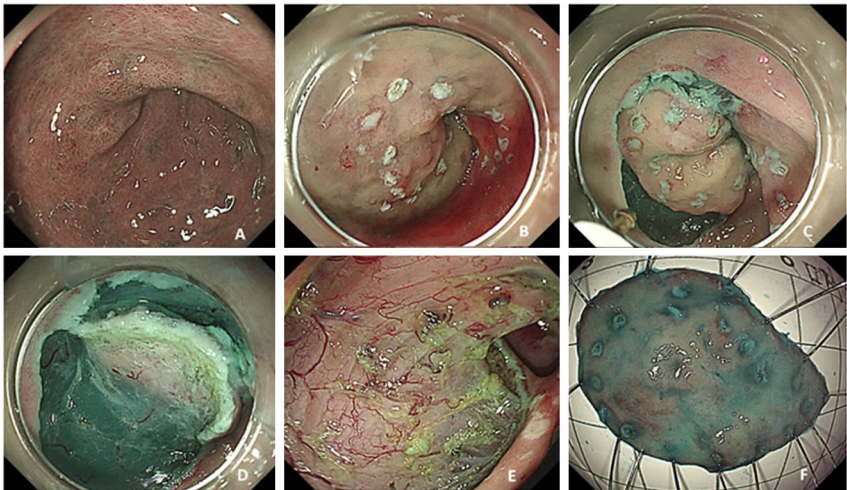


图3 ESD术完整切除病灶 A为NBI观察病灶;B为病灶环周标记;C为病灶环周黏膜切开;D为病灶黏膜下剥离;E为ESD术后创面;F为ESD标本(靛胭脂染色后)

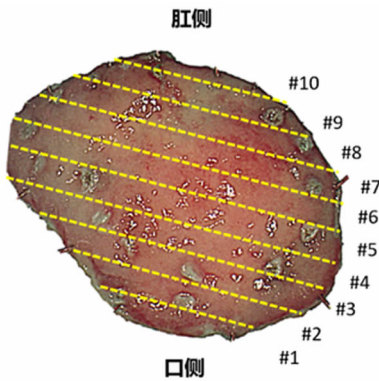


图4 ESD术后标本改刀获取组织条示意图

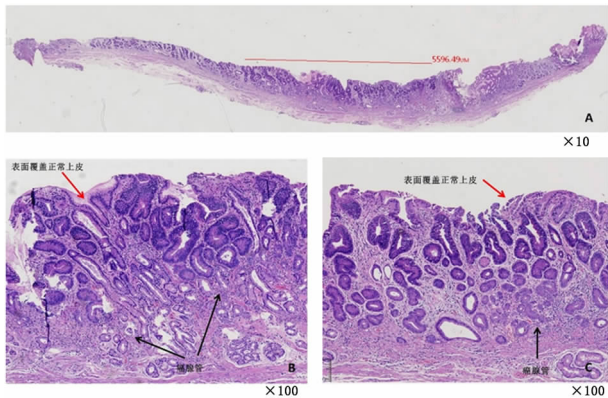


图5 ESD标本第5条组织条的病理 A为第5条组织条全景(红线范围区域为病变处);B为高倍镜下观察可见腺癌组织(高分化管状腺癌)位于正常腺管下方;C为高倍镜下观察可见腺癌组织(中分化管状腺癌)位于正常腺管下方。

道除菌后 EGC 中 81% 为凹陷型病变,这种形态更容易出现黏膜下浸润;而边界难以确定的原因,主要包括肿瘤组织覆盖或混合有非肿瘤上皮 (nonneoplastic epithelium, NE)、肿瘤的“表面分化”和具有低度异型性上皮^[11]。除菌后 EGC 呈现“胃炎样”外观最早由 Kobayashi 等^[12]报道,并发现 82% 病变可观察到具有低度异型细胞和非典型性结构的高分化腺癌 (即 tub1-low)。Kitamura 等^[13]进一步研究发现在根除治疗后的短期随访期间,在胃腺瘤的病例中发现腺瘤组织表面覆盖正常的小凹上皮,而在腺癌病变表面覆盖轻度非典型性的上皮,但不同于炎症或正常黏膜,后续研究将其命名为低度异型性上皮 (epithelial with low-grade atypia, ELA)。ELA 是通过肿瘤细胞分化而成,无过表达 p53, Ki-67 指数较低,因此具有较低的侵袭性。

此外,八木一芳从组织学特点上将除菌后胃癌病理特征总结为以下几点:①表层癌上皮和非癌上皮像马赛克一样混在一起,病理特征性表现为腺窝之间非癌,腺窝处是癌,并且表层部分被非癌上皮所覆盖,非癌上皮下可见癌腺管;②黏膜深部存在的非癌腺管伸长到表层;③非癌上皮完全覆盖表层上皮,癌向深部发展。

本例患者有 Hp 感染史以及除菌治疗史,除菌后在 1 个月内行胃镜检查,发现幽门前区糜烂炎症性病灶,应属于除菌治疗前即已发生的胃癌。该病变的内镜和病理表现与除菌后胃癌的特点基本相符:白光内镜下观察,该例胃癌呈略发红的浅隆起病

灶,高低差易见,与除菌后胃癌最常见的凹陷型类型有所不同;病变表面呈胃炎样改变,表面微结构和微血管缺乏明显异型性,界限不清,影响了胃癌的早期内镜诊断效能。病理组织学上,该例病变大部分病灶表面被 ELA 覆盖,局部区域癌腺管与肠化腺管混杂出现形成“马赛克”样分布,造成该病变在较长的随访时间内多次活检仅提示低级别上皮内瘤变,影响了对该病变准确的病理诊断,从而可能延误最佳的内镜治疗时机。

笔者对本院近 3 年内 55 例除菌后胃癌病例做了初步统计,结果发现,符合白光内镜下凹陷型特点者为 65%,有胃炎样外观、边界不清者为 76%,病理表现为上述 3 种特征者分别为:癌上皮和非癌上皮呈现马赛克样改变为 24%,非癌上皮伸长为 12%,有非肿瘤性上皮覆盖者为 38%,Ki-67、MUC2、Wnt5a 阳性表达率更低,且以肠型胃癌多见,与文献报道结论一致^[14,15]。而这些特点均导致除菌后胃癌通过常规的内镜筛查难以发现。系统评价表明约 10% 接受根除治疗后的患者被诊断为晚期胃癌而失去治愈性手术机会,因此,掌握除菌后胃癌内镜特征将有助于提升除菌后患者的胃癌检出率,提高生存率^[16]。研究提示 NBI 放大内镜引导下活检确诊为癌的阳性预测值远高于白光内镜^[16],因此对于除菌后胃癌提倡进行 NBI 或蓝激光成像技术(blue laser imaging,BLI)下的放大内镜随访。此外,由于严重的胃黏膜萎缩、不完全肠化生和地图样发红是除菌后 EGC 发生的独立危险因素^[16,18,19],因此对于高危患者,每隔 1 年进行内镜和病理随访有利于除菌后 EGC 的早期发现和诊断^[20]。

随着目前我国根除 Hp 治疗的广泛推行,接受除菌治疗人群越来越多,根除 Hp 后胃癌需要得到更多的重视。除菌后胃癌的内镜下特点,包括病灶凹陷、“胃炎样”外观、边界不清晰等,增加了除菌后胃癌的内镜诊断难度。对临床内镜医生而言,充分了解除菌后胃癌的内镜下特点,有助于早期发现和诊治,降低其黏膜下浸润的风险,提高患者的生存期和生活质量。

参考文献

1 Melit LE, Marginean CO, Borka Balas R. The Most recent insights into the roots of gastric cancer[J]. Life (Basel), 2024, 14(1): 95.
2 Hatakeyama M. Impact of the Helicobacter pylori Oncoprotein CagA in Gastric Carcinogenesis[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2023, 444: 239-257.
3 Shichijo S, Uedo N, Michida T. Detection of early gastric cancer after

helicobacter pylori eradication[J]. Digestion, 2022, 103(1): 54-61.
4 Hu Z, Liu Z, Li W, et al. Health economic evaluation on population-based Helicobacter pylori eradication and endoscopic screening for gastric cancer prevention[J]. Chin J Cancer Res, 2023, 35(6): 595-605.
5 Nakano T, Dohi O, Takagi T, et al. Characteristics of gastric mucosa-associated microbiota in patients with early gastric cancer after successful helicobacter pylori eradication [J]. Dig Dis Sci, 2023, 68(12): 4398-4406.
6 Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of Helicobacter pylori[J]. J Gastroenterol 2011; 46(3): 318-324.
7 八木一芳, 味冈洋一. H. pylori 除菌后发现胃癌的内镜诊断[M]. 宫健, 刘石, 译. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2017.
8 Ito M, Tanaka S, Takata S, et al. Morphological changes in human gastric tumours after eradication therapy of Helicobacter pylori in a short-term follow-up[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(5): 559-566.
9 Koyama Y, Kawai T, Yamanishi F, et al. Unique endoscopic and histological findings of early gastric cancer with surrounding map-like redness detected 10 years after successful Helicobacter pylori eradication [J]. Endoscopy, 2023, 55(S 01): E394-E396.
10 Maehata Y, Nakamura S, Esaki M, et al. Characteristics of primary and metachronous gastric cancers discovered after helicobacter pylori eradication: a multicenter propensity score-matched study[J]. Gut Liver, 2017, 11(5): 628-634.
11 Sun XY, Li J, Yue B, et al. Pathological features of early gastric cancer and its background mucosa after eradication of Helicobacter pylori and their implications for biopsy diagnosis[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2023, 52(5): 460-465.
12 Kobayashi M, Hashimoto S, Nishikura K, et al. Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after Helicobacter pylori eradication [J]. J Gastroenterol, 2013, 48(12): 1332-1342.
13 Kitamura Y, Ito M, Matsuo T, et al. Characteristic epithelium with low-grade atypia appears on the surface of gastric cancer after successful Helicobacter pylori eradication therapy [J]. Helicobacter, 2014, 19(4): 289-295.
14 Shichijo S, Hirata Y. Characteristics and predictors of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(20): 2163-2172.
15 Liu X, Wang X, Mao T, et al. Characteristic analysis of early gastric cancer after Helicobacter pylori eradication: a multicenter retrospective propensity score-matched study [J]. Ann Med, 2023, 55(1): 2231852.
16 Wei Y, Min C, Zhao C, et al. Endoscopic characteristics and high-risk background mucosa factors of early gastric cancer after helicobacter pylori eradication: a single-center retrospective study[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1272187.
17 Kotachi T, Ito M, Boda T, et al. Clinical significance of reddish depressed lesions observed in the gastric mucosa after helicobacter pylori eradication[J]. Digestion, 2018, 98(1): 48-55.
18 Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after Helicobacter pylori eradication[J]. J Gastroenterol, 2020, 55(3): 281-288.
19 Wei Y, Jiang C, Han Y, et al. Characteristics and background mucosa status of early gastric cancer after Helicobacter pylori eradication: A narrative review [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(48): e31968.
20 Shahini E, Maida M. Surveillance strategies for precancerous gastric conditions after Helicobacter pylori eradication: There is still need for a tailored approach[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(46): 8033-8039.