

clinical case [J]. Surg Endosc, 2013, 27 (7): 2630. DOI: 10.1007/s00464-013-2818-6.

[27] Spaun GO, Zheng B, Martinec DV, et al. Bimanual coordination in natural orifice transluminal endoscopic surgery: comparing the conventional dual-channel endoscope, the R-Scope, and a novel direct-drive system[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69(6): e39-45. DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.239.

[28] Swanström L, Swain P, Denk P. Development and validation of a new generation of flexible endoscope for NOTES[J]. Surg Innov, 2009, 16(2): 104-110. DOI: 10.1177/1553350609334344.

[29] Shang Y, Guo H, Zhang D, et al. An application research on a novel internal grasper platform and magnetic anchoring guide system (MAGS) in laparoscopic surgery[J]. Surg Endosc, 2017, 31(1): 274-280. DOI: 10.1007/s00464-016-4968-9.

[30] Kume K, Sakai N, Goto T. Development of a novel endoscopic manipulation system: the Endoscopic Operation Robot ver. 3 [J]. Endoscopy, 2015, 47(9): 815-819. DOI: 10.1055/s-0034-1391973.

[31] Takeshita N, Ho KY, Phee SJ, et al. Feasibility of performing esophageal endoscopic submucosal dissection using master and slave transluminal endoscopic robot [J]. Endoscopy, 2017, 49 (Suppl 1): E27-28. DOI: 10.1055/s-0042-121486.

[32] Lehman AC, Dumpert J, Wood NA, et al. Natural orifice cholecystectomy using a miniature robot [J]. Surg Endosc, 2009, 23(2): 260-266. DOI: 10.1007/s00464-008-0195-3.

[33] Thakkar S, Awad M, Gurram KC, et al. A novel, new robotic platform for natural orifice distal pancreatectomy [J]. Surg Innov, 2015, 22(3): 274-282. DOI: 10.1177/1553350614554232.

(收稿日期:2017-09-18)
(本文编辑:朱悦)

幽门螺杆菌根除后胃早癌的特点

胡世裕 翟惠虹 徐瑞 孟凡冬

流行病学及动物实验研究已证实幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *HP*) 与胃癌发生相关^[1-2], 因此 1994 年, 世界卫生组织下属国际肿瘤研究机构把 *HP* 定义为胃癌的一级致癌物^[3], 提出 *HP* 感染是胃腺癌发生最重要的感染因素, 可使胃黏膜逐步损伤炎性化, 最终导致胃癌^[1]。日本胃病学会的研究则指出根除 *HP* 可以减少 30% 左右的胃癌^[4]。但在临床实践中, 还发现一些 *HP* 成功根除后的胃癌病例, 有报道称成功根除 *HP* 后胃癌的发病率仍可达到每年 0.24%^[5], 内镜下切除胃早癌的患者成功根除 *HP* 后异时性胃癌的发生率亦有 2.3%~9.8%^[4,6-10]。随着现阶段 *HP* 根除治疗患者数量的增加, 尤其是我国抗生素滥用比较严重, 导致 *HP* 根除患者的人群基数有所增加, 此类人群发生胃癌的数目也相应增加。*HP* 根除后胃黏膜的炎症消失, 背景黏膜的改变使得此类胃癌也发生了相应改变。本篇文章对 *HP* 根除后胃癌的形态、病理学改变进行概述。

一、*HP* 根除后胃癌的白光内镜下特点

Ito 等^[10] 在 2005 年研究了短时间内根除 *HP* 对胃肿瘤形态学的影响, 在 *HP* 成功根除一个月后, 33% 的病变发生了较大的形态学变化, 表现为表面隆起型病变平坦化, 内镜下病变边界更为模糊, 肿瘤表面覆盖正常上皮, 这些都导致 *HP* 根除后肿瘤的内镜下检出率降低。在 2015 年一项关于 *HP* 长时间根除 (中位时间 19.9 个月) 对胃腺瘤形态学变化影

响的研究也得出了类似的结论^[11]。Matsuo 等^[12] 于 2012 年再次发表关于 *HP* 根除后胃早癌的临床及生物学特征, 研究纳入 *HP* 根除后、现症 *HP* 感染及无 *HP* 感染的胃早癌患者, 并对年龄、性别、病变部位等因素进行匹配; 研究发现 *HP* 根除后胃早癌形态上多为扁平凹陷型, 类似于无 *HP* 感染胃早癌, 明显区别于现症 *HP* 感染胃早癌, 从而得出结论: *HP* 根除可缓和胃早癌的大体形态学及组织学表现。2016 年 Hori 等^[13] 从形态上进一步描述了 *HP* 根除后胃腺癌的变化, 发现 *HP* 根除组的形态更为扁平, 该研究进一步提出了 *HP* 根除可使胃癌病变的发白区域更为模糊的新观点。与此同时, 二村聪等^[14] 发现 *HP* 根除后胃早癌直径多 < 20 mm。

综上, *HP* 根除后胃早癌的形态学变化为病变直径多 < 20 mm、发白区域更为模糊、趋向扁平-凹陷并且与周围黏膜界线模糊化。

二、*HP* 根除后胃癌的放大内镜下特点

放大内镜联合窄带成像技术 (magnifying endoscopy with narrow band imaging, ME-NBI) 能增强对胃黏膜表面微血管及微腺管的结构观察, 更好地检查出肿瘤表面上皮的变化。Kobayashi 等^[15] 对 *HP* 根除后胃癌在 ME-NBI 下的表现做了较为细致及详尽的研究, 提出其在 ME-NBI 下“胃炎样改变” (gastritis-like appearance) 的特点: 具有规整的乳头状或管状上皮分布并伴白区, 有规则或模糊的微血管结构, 与周围非肿瘤黏膜边界不清。该团队先对 50 处 *HP* 根除后及 50 处未根除 *HP* 的黏膜内癌及早期黏膜下分化型腺癌进行对照研究, 发现胃炎样改变在根除组的发生率为 44% (22/50), 明显高于对照组的 4% (2/50); 并提出这种表面成熟的胃炎样改变的组织学及微结构变化至少需要在 *HP* 根除后 6 个月才能完

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.05.023

作者单位: 100050 北京, 国家消化系统疾病临床研究中心 首都医科大学附属北京友谊医院消化内科 (胡世裕、翟惠虹、孟凡冬), 病理科 (徐瑞)

通信作者: 翟惠虹, Email: zhaihuihong@263.net

全展现,HP 成功根除后患者若 ME-NBI 表现为胃炎样表现需要警惕其为覆盖轻度异型增生的分化型腺癌可能^[15]。

其后该团队进一步研究了 HP 根除后形成胃炎样改变的影响因素,单因素分析表明这种改变与组织学的萎缩程度 ($P=0.003$)及肠上皮化生 ($P<0.001$) 相关;多因素分析发现其与内镜下重度萎缩的比值比为 0.25 (95% CI: 0.10~0.61, $P=0.002$),即重度萎缩可减少胃炎样改变的发生。该研究认为,HP 根除后的胃癌患者 ME-NBI 下胃炎样改变与轻中度萎缩及肠化相关,若此类患者在 ME-NBI 下有胃炎样改变并且内镜下为轻中度萎缩及肠化,则需要更为仔细地排除胃癌的发生^[16]。该团队还对 HP 根除后胃早癌在 ME-NBI 下的腺管微结构表现进行了进一步研究,显示乳头状结构因常有胃炎样表现而更难辨认;甚至提出当 HP 根除后短时间内 ME-NBI 提示病变乳头状改变,需要考虑内镜下切除治疗^[17]。

2016 年藤崎顺子等^[18]就 166 例 HP 根除后胃早癌病例(多为凹陷型及高分化型腺癌)中的 144 例病变进行了 ME-NBI 检查,胃癌表面的胃炎样表现在 5 年内、5~10 年、10 年以上的发现率分别为 43%、34%、52%,从而得出结论:在 HP 根除后的相当长时间仍可观察到胃炎样表现。

综上,HP 根除后胃癌在 ME-NBI 下表现为“胃炎样改变”,胃炎样改变与轻中度萎缩及肠化关系较紧密;黏膜表面成熟的胃炎样改变的的组织学及微结构变化至少需要在 HP 根除后 6 个月才能完全展现,短时间内病变在 ME-NBI 下可能为上皮的乳头状改变。

三、HP 根除后胃癌的病理学特点

日本广岛大学附属医院在 2005 年研究发现,尽管 HP 根除后胃癌深部仍有特异性表达单链 DNA 的肿瘤组织,但其表面覆盖了正常柱状上皮^[10]。2012 年研究提出 HP 根除后胃早癌的组织细胞学类型多为肠化型;MUC2 和 Wnt5a 表达明显降低^[12]。其后,该团队又专注于研究 HP 根除后胃癌上皮的细胞学改变,并提出其改变为上皮轻度不典型增生 (epithelium with low-grade atypia)。此类上皮轻度不典型增生的定义包括:① 在胃癌组织上皮出现;② 具有梭状或椭圆形细胞核的柱状上皮;③ 细胞核极性符合上皮轻度不典型增生;④ 与周围非肿瘤黏膜有区分。其上皮组织还具有一系列不同于肿瘤组织的生物学特征,如高表达胃黏蛋白,免疫组化无 P53, Ki67 阳性表达。文章提出,此种上皮轻度不典型增生有可能由肿瘤细胞发展而来,并经常出现在 HP 成功根除的肿瘤上皮,可能会掩盖肿瘤的典型表面结构并影响胃癌的内镜下发现^[19]。

2016 年发表的一项研究提出非肿瘤上皮 (non-neoplastic epithelium) 在 HP 根除后胃癌中更为常见^[20]。其团队同二村聪等^[14]就 34 例 HP 根除后的胃腺癌病理学特征进行了表述:成熟的分化型癌上皮被混合多变的胃肠表型不典型增生替代,分化型黏膜内癌的表面常出现可标示 MUC5AC 的非肿瘤上皮细胞;癌组织背景黏膜固有层有散在的浆细胞,其特点为慢性非活动萎缩性胃炎及不完全肠上皮化生。

Kobayashi 等^[15]研究称 HP 根除后黏膜内及早期黏膜下分化型腺癌患者中,18 处 (81.8%, 18/22) 胃炎样改变病变的上皮为轻度异型增生,3 处为正常上皮。Hori 等^[13]研究称 HP 根除促使非肿瘤上皮对肿瘤组织的覆盖。八木一芳等^[21]最新的论著总结 HP 根除后胃早癌表面上皮为覆盖有一定细胞异型性的非癌上皮,或癌与非癌上皮成马赛克样交错覆盖。

对于 HP 根除后胃癌上皮的病理学描述,各家说法不同,有正常柱状上皮、轻度不典型增生、非肿瘤上皮、混合多变的胃肠表型不典型增生、轻度异型增生、正常上皮等多种描述。但各家统一意见为由于上述上皮对肿瘤组织的覆盖,使得胃癌在内镜检查中更难被辨认。

四、HP 根除后胃癌发生的高危因素

Takata 等^[22]对 101 例根除 HP 的萎缩性胃炎患者平均随访 63 个月,其中 8 例 (7.9%) 发生了除菌后胃癌,胃癌组根除 HP 的平均年龄高于非胃癌组。同样类似的一项前瞻性研究对 131 例消化道溃疡患者进行平均 3.9 年 (最长 9 年) 观察,除菌组中 0.94% (9/953) 患者发生胃癌,而 HP 持续感染组为 2.24% (4/178);HP 持续感染、胃黏膜严重萎缩程度及 HP 根除时患者的年龄较大是消化道溃疡患者发生胃癌的高危因素^[23]。另外,2010 年有研究对 1 674 名 HP 根除后的患者进行了长达 14 年的随访观察 (平均 5.6 年),最终 28 例患者发生胃癌,研究发现,除菌时胃黏膜的萎缩程度与胃癌的发生相关,胃黏膜萎缩程度较严重的患者发生胃癌的比例更高^[24]。

Kamada 等^[5]对 1 787 例 HP 根除后患者进行随访,提出胃溃疡及内镜切除术后是 HP 根除后胃早癌的高危因素,研究中十二指肠溃疡患者均未发生胃癌。另一项研究对 21 例 HP 根除后胃癌患者的背景黏膜根据最新的悉尼分类标准进行分析,对病变的萎缩、炎症、肠化等进行评价,其中胃窦部萎缩、胃体部炎症、胃体部肠上皮化生是胃癌发生的高危因素,进一步的 Logistic 分析提示胃体大弯侧肠化更有意义;同时该研究对病变进行了 OLGA (operative link for gastritis assessment) 分期的评价,提示分期 III~IV 期是胃癌的高危因素^[25]。

综上,高龄、胃黏膜萎缩肠化程度、胃溃疡、内镜切除术后、胃体部胃炎、OLGA 分期 III~IV 期为除菌后胃癌发生的高危因素。

五、总结

HP 根除后胃癌的内镜下表现为病变变小、趋向扁平-凹陷并且与周围黏膜界线模糊化,出现类似胃炎样表现;组织学上在胃癌组织表层有一层异型性很低的上皮覆盖,因此在观察时应当给予注意。发生上述改变的原因国际上尚无明确的理论阐述,也无相应的实验支持,笔者考虑可能与 HP 根除后机体自身对病变部位黏膜炎症的再修复有关。随着 HP 根除适应证的扩大,今后对 HP 的内镜检查应当分为 3 类:HP 阴性组,HP 现症感染组及 HP 既往感染组,并有区别地对其内镜下表现进行观察。在临床工作中,我们应当向患者说明除菌后仍有发生胃癌的风险,需要定期随访,另外对于除菌后内镜下及组织学特点具有高危因素的患者,更应当予以注意。

下一步我们需要总结 *HP* 根除后胃癌在内镜下的形态学及组织学特征,建立相应的诊断体系,明确相关内镜检查方法,从而更有效地诊断这种新形式胃癌,并进一步探索这种改变形成的深层次原因,期待在更早期阶段发现及治疗此类患者。

参 考 文 献

- [1] Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (11): 784-789. DOI: 10. 1056/NEJMoa001999.
- [2] Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils [J]. *Gastroenterology*, 1998, 115 (3): 642-648.
- [3] IARC Working Group. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994 [J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 1994, 61: 1-241.
- [4] Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer; an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9636): 392-397. DOI: 10. 1016/S0140-6736(08)61159-9.
- [5] Kamada T, Hata J, Sugiu K, et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of Helicobacter pylori: results from a 9-year prospective follow-up study in Japan [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21 (9): 1121-1126. DOI: 10. 1111/j.1365-2036. 2005. 02459.x.
- [6] Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997, 6 (8): 639-642.
- [7] Seo JY, Lee DH, Cho Y, et al. Eradication of Helicobacter pylori reduces metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60 (124): 776-780. DOI: 10. 5754/hge12929.
- [8] Bae SE, Jung HY, Kang J, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109 (1): 60-67. DOI: 10. 1038/ajg.2013. 404.
- [9] Jung S, Park CH, Kim EH, et al. Preventing metachronous gastric lesions after endoscopic submucosal dissection through Helicobacter pylori eradication [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30 (1): 75-81. DOI: 10. 1111/jgh.12687.
- [10] 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. DOI: 10. 1111/j.1365-2036. 2005. 02360.x.
- [11] Suzuki S, Gotoda T, Suzuki H, et al. Morphologic and histologic changes in gastric adenomas after Helicobacter pylori eradication: a long-term prospective analysis [J]. *Helicobacter*, 2015, 20 (6): 431-437. DOI: 10. 1111/hel.12218.
- [12] Matsuo T, Ito M, Tatsugami M, et al. Gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication therapy: a new form of gastric neoplasia [J]. *Digestion*, 2012, 85 (1): 61-67. DOI: 10. 1159/000335260.
- [13] Hori K, Watari J, Yamasaki T, et al. Morphological characteristics of early gastric neoplasms detected after Helicobacter pylori eradication [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61 (6): 1641-1651. DOI: 10. 1007/s10620-015-3887-2.
- [14] 二村聡,坂暁子,八木一芳.除菌後発見胃癌の病理組織学的特徴 [J]. *胃と腸*, 2016, 51 (6): 742-749. DOI: 10. 11477/mf.1403200640.
- [15] 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. DOI: 10. 1007/s00535-013-0764-7.
- [16] Kobayashi M, Hashimoto S, Mizuno K, et al. Therapeutic or spontaneous Helicobacter pylori eradication can obscure magnifying narrow-band imaging of gastric tumors [J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4 (6): E665-672. DOI: 10. 1055/s-0042-105869.
- [17] 小林正明,橋本哲,水野研一,等.除菌後発見胃癌の内視鏡的特徴と病理像—拡大内視鏡を中心に [J]. *胃と腸*, 2016, 51 (6): 766-777. DOI: 10. 11477/mf.1403200643.
- [18] 藤崎順子,山口和久,山本智理子,等.除菌後発見胃癌の内視鏡的特徴と病理像—拡大内視鏡を中心に [J]. *胃と腸*, 2016, 51 (6): 778-787. DOI: 10. 11477/mf.1403200644.
- [19] 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. DOI: 10. 1111/hel.12132.
- [20] Saka A, Yagi K, Nimura S. Endoscopic and histological features of gastric cancers after successful Helicobacter pylori eradication therapy [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19 (2): 524-530. DOI: 10. 1007/s10120-015-0479-y.
- [21] 八木一芳,味岡洋一. 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.
- [22] Takata S, Ito M, Yoshihara M, et al. Host factors contributing to the discovery of gastric cancer after successful eradication therapy of Helicobacter pylori: preliminary report [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22 (4): 571-576. DOI: 10. 1111/j.1440-1746. 2006. 04776.x.
- [23] Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases [J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42 (Suppl 17): 21-27. DOI: 10. 1007/s00535-006-1924-9.
- [24] 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. DOI: 10. 1007/s00535-010-0347-9.
- [25] Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Histological characteristics of gastric mucosa prior to Helicobacter pylori eradication may predict gastric cancer [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48 (11): 1249-1256. DOI: 10. 3109/00365521. 2013. 838994.

(收稿日期:2017-10-19)

(本文编辑:朱悦)