

消化内镜评估早期胃癌水平边界的应用

邱盼盼*

南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023

【摘要】 目前全球胃癌的发病率和死亡率仍位居恶性肿瘤的高位, 而我国也是胃癌的高发区, 大多数发现时已是胃癌晚期, 对人民的生命健康造成了极大的威胁。现阶段我国早期胃癌的检出率仍然不高, 但随着内镜技术的发展, 不仅提高了早期胃癌的诊断率, 而且内镜下切除早期胃癌的适应证也不断扩大。各种消化内镜和人工智能在内镜下切除前可以有效地评估早期胃癌的水平边界, 而且准确地评估癌灶水平边界并标记切除范围对于早期胃癌的完全切除至关重要。因此, 本文旨在总结不同消化内镜和人工智能评估早期胃癌水平边界的有效性。

【关键词】 消化内镜; 早期胃癌; 水平边界; 人工智能

Application of digestive endoscopy in evaluating the horizontal margins of early gastric cancer

Qiu Panpan*

First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu, China

*Corresponding author: Qiu Panpan, E-mail: 826101@njucm.edu.cn

【Abstract】 At present, the incidence and mortality of gastric cancer are among the highest in the world, and China is also a high incidence area of gastric cancer. Most patients are found to be in the advanced stage of gastric cancer, which poses a great threat to people's life and health. At present, the detection rate of early gastric cancer in China is still not high, but with the development of endoscopic technology, it not only improves the diagnosis rate of early gastric cancer, but also expands the indications of endoscopic resection of early gastric cancer. In recent years, a large number of studies have shown that a variety of digestive endoscopes and artificial intelligence technology can effectively evaluate the horizontal margins of early gastric cancer before endoscopic resection, and accurately evaluating the horizontal margins of early gastric cancer and marking the extent of resection are very important for the complete resection of early gastric cancer. Therefore, the purpose of this paper is to summarize the effectiveness of different digestive endoscopes and artificial intelligence technology in evaluating the horizontal margins of early gastric cancer.

【Key words】 Digestive endoscopy; Early gastric cancer; Horizontal margins; Artificial intelligence

胃癌是指源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤, 目前全球胃癌发病率和癌症相关死亡率仍然居高不下, 而我国也是胃癌高发国家之一。早期胃癌(early gastric cancer, EGC)是指局限于黏膜层或黏膜下层的浸润性癌, 无论有无淋巴结转移。而我国 EGC 的诊治率不足 10%, 远低于日韩两国, 大多数患者发现时已是进展期, 长期生存率低以及生活质量差。随着消化内镜的发展与普及, EGC 检出率提升的同时内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)也成为了 EGC 的标准疗法。但是内镜下评估 EGC 水平边界不准确可能导致癌组织不完全切除, 水平切缘呈阳性, 这也是肿瘤局部复发的重要危险因素^[1]。因此, 准确评估 EGC 水平边界是治疗成功的关键, 国内外文献已有各

种消化内镜评估 EGC 边界的相关报道。本文总结了介绍临床上几种消化内镜评估 EGC 水平边界的应用。

1 消化内镜的概述

白光内镜(white light endoscopy, WLE)是临床上最常用的胃镜检查, 常用于 EGC 大规模筛查。但其清晰度和分辨率不高, 而放大内镜(magnifying endoscopy, ME)、染色内镜以及共聚焦显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)可提高其清晰度和分辨率。其中染色内镜分为化学染色内镜和电子染色内镜, 化学染色内镜通过喷洒染料使病灶更明显, 常用的染料有靛胭脂、醋酸、亚甲蓝等。而电子染色内镜则是通过电子信号获取图像并加以处理分析使病灶更凸显, 如窄带成像(narrow-band imaging, NBI)、蓝激光成像(blue laser imaging, BLI)、智能电子分光技术(fuji intelligent

*通信作者: 邱盼盼, E-mail: 826101@njucm.edu.cn

chromoendoscopy, FICE)、联动成像(linked color imaging, LCI)、高清智能电子染色内镜等。随着各种消化内镜的问世,研究发现相比于外科手术,ESD也成为了治疗EGC的一种有效且安全的方法^[2]。因此,临床实践中消化内镜常联合使用,以及近年来人工智能(artificial intelligence, AI)结合消化内镜的应用,能更好地诊断EGC以及ESD术前准确评估病灶的水平边界。

2 白光内镜评估早期胃癌水平边界

WLE可观察胃黏膜形态(凹陷或隆起)和颜色(红色或白色)的显著改变,进而识别出异常黏膜。研究报道WLE评估EGC水平边界的准确率为50.0%~66.9%^[3-5],其中Lee等^[3]发现WLE下易低估EGC范围,特别是识别微小、平坦型和未分化型EGC边界时准确率明显降低。虽然喻杨等^[6]回顾分析WLE下130例EGC特征时发现121例具有清晰边界(占93%),但病理显示130例EGC约90%为分化型癌。上述研究提示WLE下描绘EGC边缘时,受病灶大小、形态、颜色以及病理分型的影响较大,导致判断边界的准确率不高。若WLE下直接进行ESD切除病灶,术后切缘阳性的可能性很大。因此,WLE常用于大规模筛查EGC,快速识别可疑病变黏膜后,进一步活检以及应用其他内镜技术进行诊疗。

3 染色内镜评估早期胃癌水平边界

3.1 化学染色内镜

化学染色内镜是指局部喷洒染料使WLE下难以发现的病灶凸显,同时能观察到病变黏膜与背景黏膜的分界线。靛胭脂染料不被胃黏膜吸收,喷洒后正常黏膜不着色而是沉积于黏膜皱襞沟纹间,显示出黏膜的凹凸变化,使病变黏膜的形态和颜色更加明显。醋酸则使胃黏膜发生白色化现象,并且癌变黏膜白色化时间显著短于非癌变黏膜,根据黏膜白色化时间可以判断病灶范围。临床上常用化学染色内镜评估EGC水平边界,联合染色(靛胭脂加醋酸)时判断EGC分界线的准确率更高。

靛胭脂染色内镜(indigocarmine chromoendoscopy, IC)

判断EGC水平范围的准确率为75.9%~85.7%^[4,7-10],相比于WLE准确率显著提高。同时研究分析了IC难以准确勾勒病灶边缘的相关临床病理因素,包括病灶的大小、颜色、宏观形态、病理分型等。当病灶>20 mm、形态为平坦型(特别是0~II_b型)、黏膜颜色正常、低分化或未分化癌时,IC判断病灶边界的准确率明显下降。因为平坦型EGC黏膜表面无明显隆起或凹陷只有轻微不规则变化,或者癌变黏膜表面颜色与周围正常黏膜无差异时,靛胭脂难以显示黏膜的不规则表面和颜色差异,所以无法描绘癌变的实际范围。而联合染色(醋酸+靛胭脂)可描绘出84.1%~90.7%EGC的范围^[4-5],比靛胭脂染色勾勒癌变范围更加有效。因为联合染色中醋酸的作用,平坦型EGC的范围也可清晰显现。但未分化型癌侵袭至黏膜下方时,癌变范围则显示不清,正

确率只有70%~76.2%^[4-5]。虽然联合染色可清晰描绘平坦型癌边界,但评估未分化型癌边界时效果欠佳。化学染色内镜为ESD术前确定癌变范围提供了一种安全、廉价、省时的方法,临床上沿用至今。当其无法准确描绘实际癌变区域时,还需进一步联合ME、电子染色内镜等协助诊断。

3.2 电子染色内镜

3.2.1 窄带成像 NBI

常与ME(NBI-ME)联合使用,可以将图像放大80~100倍观察病变微表面(microsurface, MS)和微血管(microvascular, MV)结构,Yao等^[11]因此建立了VS分类系统和EGC诊断标准:不规则的MV和/或MS,清晰的边界线。研究报道NBI-ME识别EGC水平边界的准确率高达88.0%~97.4%^[7-9,12],其中Nagahama等^[7]发现IC无法判断边界时,再用NBI-ME可清晰描绘72.6%的病灶,但未分化型癌成功率为0。NBI-ME评估EGC水平边界的准确率相对于IC显著提高,但它描绘未分化型癌边界的能力仍然有限,这可能是未分化型癌侵入黏膜下扩散生长而黏膜表面还未发生癌变所致。未分化型EGC的研究发现NBI-ME能描绘出81.6%~88.9%病灶的水平边界^[13-15],说明其评估未分化型癌边界的准确率较高,这可能是不同研究间病灶的大小、评估EGC边界的标准、操作者经验、研究病例等差异所致。如果NBI-ME无法准确判断EGC范围,为确保水平切缘阴性,应在ESD术前行多点靶向活检,以保证ESD术后切缘病理结果无癌细胞侵犯。

3.2.2 智能电子分光技术 FICE

可增强癌变黏膜与背景黏膜的颜色差异,提高图像对比度。Osawa等^[16-17]的前瞻性研究发现,FICE可识别96%凹陷型EGC的边界,当图像放大40倍时能达到100%;而相比于WLE,FICE无论放大与否,描绘隆起型EGC水平范围的能力显著提升。而且他们发现FICE观察到凹陷型EGC黏膜呈红色或白色(少数)而周围黏膜呈黄色^[18];隆起型EGC黏膜呈黄色与周围黏膜易区分;平坦型EGC则有不规则表面和血管而周围黏膜无此结构;当低倍率放大时可清晰看到EGC的不规则MV和MS结构,相比于NBI同一视野下能观察到更广泛的癌性和周围非癌性黏膜区域。FICE可以识别大多数EGC水平范围且不受病理分型的影响^[18],但少数边界不清可能与病灶>20 mm、癌变黏膜与周围黏膜结构相似、癌组织水平侵袭生长有关。FICE不仅可以提高癌性与周围黏膜颜色的对比度,低倍率放大时还能同一视野显示癌变黏膜的MV、MS和非癌变黏膜,这一特点有助于确定EGC的范围。

3.2.3 蓝激光成像 BLI

虽然能清楚地观察MV和MS,但图像较暗不能观察大范围病变;FICE视野广且图像对比度高,但放大倍率低,结构显示不清。BLI克服了二者的局限可使图像更明亮、更清晰,清楚地观察到MV、MS和大范围病变。Dohi等^[19]发现104例平坦型EGC,BLI-ME和NBI-ME下97.1%和98.1%的病例具有清晰的分界线。另一项研究表明经验丰富和经验不足的内镜医生用BLI-ME分别能确定99%和98%EGC的分界线^[20]。Kitagawa等^[21]用BLI-ME

和 NBI-ME 观察 820 例边界清晰的分化型 EGC 并标记边界,病理结果提示边界描绘准确率为 99.6%(817/820),并指出边界描绘不准的重要独立危险因素是幽门螺杆菌根除后、病灶>20 mm 和 中度分化。由此可见 BLI-ME 观察到 EGC 清晰边缘时,其评估边缘的能力可能替代组织活检。而未分化型 EGC 在根除幽门螺杆菌后,病变表面黏膜被正常黏膜覆盖则无法区分癌变与非癌变区域。目前 BLI 判断 EGC 边界的研究多为单中心、回顾研究,仍需大规模的前瞻性研究探究其价值。

3.2.4 其他电子染色内镜 LCI 是在 BLI 明亮模式下获得图像,凸显病变黏膜与周围正常黏膜的色彩差异。LCI 远近距离都可观察病灶的色彩变化,并能让红色或白色病变黏膜显得更红或更白,图像明亮且清晰。Fukuda 等^[22]研究发现无论病灶形态如何,LCI 都能准确评估 EGC 边界,且病理结果提示切缘阴性。高清智能电子染色内镜也是一种图像增强技术,无放大情况下可获得更明亮清晰的图像。Nagao 等^[23]报道相比于 WLE 高清智能电子染色内镜提高了评估 EGC 边界的准确性;新的一项研究发现高清智能电子染色内镜描绘 EGC 边缘的能力与 IC 具有等效性,这一结果提示高清智能电子染色内镜可代替 IC 评估 EGC 边缘^[24]。目前 LCI 和高清智能电子染色内镜主要用于诊断 EGC,评估 EGC 边界的研究很少,二者描绘 EGC 边缘的潜力有待进一步发掘。

4 共聚焦显微内镜评估早期胃癌水平边界

CLE 是电子内镜和共聚焦激光显微镜的结合,可对活体组织放大 1000 倍观察组织细胞,被誉为“光学活检”。目前有两种类型的 CLE:基于内镜的 CLE(endoscopy-based CLE, ECLE)和基于探针的 CLE(probe-based CLE, PCLE)。Park 等^[25]的一项前瞻性随机对照研究首次用 PCLE 评估 EGC 边界,PCLE 相比于 IC 能更精确地描绘平坦型(0~II b 型)EGC 边缘,但研究病例仅限于分化型 EGC。另一项研究发现 PCLE 对根除幽门螺杆菌后的 EGC 水平边缘的诊断准确率显著高于 NBI-ME(92% 比 70%, $P=0.0159$)^[26],这可能是根除幽门螺杆菌后非肿瘤性再生上皮覆盖于 EGC 边缘而非病灶中间所致。CLE 可在细胞水平上实时观察上皮结构并描绘病灶边界,可能有助于评估根除幽门螺杆菌后被非癌性上皮覆盖的 EGC 边缘,无需进一步活检来确定 EGC 边界,从而降低内镜下活检率。将来 CLE 有望在 ESD 治疗过程中实时描绘癌灶的水平范围,提高 EGC 切缘阴性率,避免二次 ESD 或额外的手术。

5 人工智能识别评估早期胃癌水平边界

AI 是以计算机科学为基础,通过计算机程序来模拟人类智能的技术。其中深度学习是 AI 机器学习的一个重要分支,它是基于人工神经网络模拟人类神经元架构的一种算法。深度学习结构包括深度神经网络、深度置信网络、

卷积神经网络等,其中卷积神经网络处理识别图像和语音更佳,已广泛用于医学图像识别领域^[27]。

近年来,AI 已被应用于胃镜检查,并在 EGC 检出和性质判断方面取得了一定的进展。2018 年 Kanesaka 等^[28]首次使用 AI 结合 NBI-ME 图片来划定 EGC 的水平边界,该系统评估癌变范围的准确率为 73.8%,同时诊断 EGC 的准确率高达 96.3%。虽然研究的样本量小且病灶均为 ≤ 10 mm 的凹陷型 EGC,对于符合 ESD 适应证的 EGC 来说该研究纳入的病例较为局限,但研究结果表明 AI 辅助描绘 NBI-ME 图像中 EGC 水平边界具有无限的潜力和临床价值。An 等^[29]开发了 IC 或 WLE 下描绘 EGC 切除边缘的深度学习模型,IC 或 WLE 下该模型描绘 EGC 水平边界的效能相似,准确率分别为 85.7%和 88.9%。虽然 AI 评估 IC 和 WLE 下 EGC 水平边界的准确率较高,但研究排除了未分化型 EGC,此型胃癌在 WLE 或 IC 下难以准确描绘癌灶边缘,相关研究前文已阐述。而研究结果也表明内镜医生进行 ESD 时,AI 可能有助于在 IC 或 WLE 下快速、准确地划定 EGC 的切除范围。同时,AI 辅助 IC 和 WLE 评估 EGC 水平边界相比于操作要求高、耗时长久的 NBI-ME 来说,可能使内镜医生的操作更简单、更省时省力。Ling 等^[30]则用 AI 建立了 EGC 分化程度判断模型,准确率为 83.3%;同时也建立了 EGC 水平边界预测模型,研究结果显示准确率超过 80.0%,且描绘分化型和未分化型 EGC 边界的准确率分别为 82.7%和 88.1%。而另一项多中心回顾性研究发现,AI 辅助 NBI-ME 早期胃癌边界识别模型只能准确描绘 70%病灶的边界^[27]。这些结果都证明了 AI 结合 NBI-ME 评估 EGC 病变边界的可行性,而准确率有所差别,可能是纳入研究的病例选择偏差以及研究结果评价方式不同所致。

上述 AI 结合消化内镜图像描绘 EGC 水平边界的研究显示,AI 逐渐渗入到 EGC 的诊疗中,建立的模型可以预测以及验证 AI 能识别早癌、判断性质、描绘边缘等,更利于 EGC 的早发现、早诊断、早治疗。这也表明 AI 在评估 EGC 水平边界方面具有巨大的潜力,将来可能帮助低年资内镜医生在 ESD 时更快、更准确地识别评估切除范围,利于内镜医生实时识别以及更精准地评估癌灶的水平、垂直范围,避免 ESD 术后追加化疗或外科手术。但目前 AI 评估 EGC 水平边界的研究不多,大多数是单中心、回顾性、样本量不大以及评价标准不同的研究,将来仍需大样本、多中心、前瞻性的研究进一步验证 AI 的可行性。

6 结论

EGC 术前准确评估水平边界对于 ESD 的完全切除和减少肿瘤复发意义重大。目前,临床上各种染色内镜评估 EGC 水平边界的准确率较高,为术前标记切除范围提供了重要的参考。但对于未分化型、根除幽门螺杆菌后、大小>20 mm 的 EGC,无论哪种内镜技术都难以准确描绘肿瘤边缘。因此,ESD 术前应多位点靶向活检,以病理结果来确定

切除范围,从而确保 EGC 达到完全切除。如今 AI 已用于胃镜检查以及 EGC 的诊疗,并在描绘 EGC 水平边界方面取得了一定的进展。但 AI 相关研究较少,临床上普遍应用有待进一步的研究验证。目前 AI 仍需要高质量的研究结果来提供大量的病变图像以及肿瘤的不同特征以提高其诊疗能力。未来 AI 诊断 EGC 及评估边界的能力可能等同于甚至高于经验丰富的医生。但现阶段仍需多中心前瞻性随机研究来制订不同内镜技术描绘 EGC 水平边界的操作流程及诊断标准,以提高 EGC 的完全切除率。

参考文献

- [1] TAKENAKA R, KAWAHARA Y, OKADA H, et al. Risk factors associated with local recurrence of early gastric cancers after endoscopic submucosal dissection [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68(5): 887-894.
- [2] 陆友祝, 余超, 孙玉立, 等. 内镜粘膜下剥离术后是否追加治疗对早期胃癌疗效的影响 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2019, 11(3): 277-281.
- [3] LEE JH, CHO JY, CHOI MG, et al. Usefulness of autofluorescence imaging for estimating the extent of gastric neoplastic lesions: a prospective multicenter study [J]. *Gut Liver*, 2008, 2(3): 174-179.
- [4] KAWAHARA Y, TAKENAKA R, OKADA H, et al. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers [J]. *Dig Endosc*, 2009, 21(1): 14-19.
- [5] LEE BE, KIM GH, PARK DY, et al. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type [J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10: 97.
- [6] 喻杨, 金鹏, 杨浪, 等. 早期胃癌 130 例的白光内镜下特征分析 [J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(3): 165-168.
- [7] NAGAHAMA T, YAO K, MAKI S, et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(6): 1259-1267.
- [8] ASADA-HIRAYAMA I, KODASHIMA S, SAKAGUCHI Y, et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is more accurate for determination of horizontal extent of early gastric cancers than chromoendoscopy [J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(6): E690-E698.
- [9] NAGAHAMA T, YAO K, UEDO N, et al. Delineation of the extent of early gastric cancer by magnifying narrow-band imaging and chromoendoscopy: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Endoscopy*, 2018, 50(6): 566-576.
- [10] YOSHINAGA S, ODA I, ABE S, et al. Evaluation of the margins of differentiated early gastric cancer by using conventional endoscopy [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7(6): 659-664.
- [11] YAO K, ANAGNOSTOPOULOS GK, RAGUNATH K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer [J]. *Endoscopy*, 2009, 41(5): 462-467.
- [12] HORII Y, DOHI O, NAITO Y, et al. Efficacy of Magnifying Narrow Band Imaging for Delineating Horizontal Margins of Early Gastric Cancer [J]. *Digestion*, 2019, 100(2): 93-99.
- [13] OKADA K, FUJISAKI J, KASUGA A, et al. Diagnosis of undifferentiated type early gastric cancers by magnification endoscopy with narrow-band imaging [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(8): 1262-1269.
- [14] HORIUCHI Y, FUJISAKI J, YAMAMOTO N, et al. Accuracy of diagnostic demarcation of undifferentiated-type early gastric cancer for magnifying endoscopy with narrow-band imaging: surgical cases [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(4): 1906-1913.
- [15] HORIUCHI Y, FUJISAKI J, YAMAMOTO N, et al. Accuracy of diagnostic demarcation of undifferentiated-type early gastric cancers for magnifying endoscopy with narrow-band imaging: endoscopic submucosal dissection cases [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2): 515-523.
- [16] OSAWA H, YOSHIZAWA M, YAMAMOTO H, et al. Optimal band imaging system can facilitate detection of changes in depressed-type early gastric cancer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(2): 226-234.
- [17] YOSHIZAWA M, OSAWA H, YAMAMOTO H, et al. Diagnosis of elevated-type early gastric cancers by the optimal band imaging system [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(1): 19-28.
- [18] OSAWA H, YAMAMOTO H, MIURA Y, et al. Diagnosis of extent of early gastric cancer using flexible spectral imaging color enhancement [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4(8): 356-361.
- [19] DOHI O, YAGI N, YOSHIDA S, et al. Magnifying Blue Laser Imaging versus Magnifying Narrow-Band Imaging for the Diagnosis of Early Gastric Cancer: A Prospective, Multicenter, Comparative Study [J]. *Digestion*, 2017, 96(3): 127-134.
- [20] YOSHIFUKU Y, SANOMURA Y, OKA S, et al. Clinical Usefulness of the VS Classification System Using Magnifying Endoscopy with Blue Laser Imaging for Early Gastric Cancer [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 3649705.
- [21] KITAGAWA Y, ISHIGAKI A, NISHII R, et al. Clinical outcome of the delineation-without-negative-biopsy strategy in magnifying image-enhanced endoscopy for identifying the extent of differentiated-type early gastric cancer [J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(9): 6576-6585.
- [22] FUKUDA H, MIURA Y, OSAWA H, et al. Linked color imaging can enhance recognition of early gastric cancer by high color contrast to surrounding gastric intestinal metaplasia [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(5): 396-406.

(下接 81 页)

- versus Ipilimumab in Advanced Melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521–2532.
- [41] HAMMERS HJ, PLIMACK ER, INFANTE JR, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3851–3858.
- [42] SUZMAN DL, PELOSOF L, ROSENBERG A, AVIGAN MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents [J]. *Liver Int*, 2018, 38(6): 976–987.
- [43] KARAMCHANDANI DM, CHETTY R. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective [J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(8): 665–671.
- [44] JOHNCILLA M, MISDRAJI J, PRATT DS, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic Characterization in a Series of 11 Cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(8): 1075–1084.
- [45] EVERETT J, SRIVASTAVA A, MISDRAJI J. Fibrin Ring Granulomas in Checkpoint Inhibitor-induced Hepatitis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(1): 134–137.
- [46] WANG W, LIE P, GUO M, HE J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of published data [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(5): 1018–1028.
- [47] HAANEN J, ERNSTOFF M, WANG Y, et al. Rechallenge patients with immune checkpoint inhibitors following severe immune-related adverse events: review of the literature and suggested prophylactic strategy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000604.
- [48] MENZIES AM, JOHNSON DB, RAMANUJAM S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 368–376.
- [49] BOWYER S, PRITHVIRAJ P, LORIGAN P, et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(10): 1084–1089.
- [50] POLLACK MH, BETOF A, DEARDEN H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 250–255.
- [51] ABU-SBEIH H, ALI FS, NAQASH AR, et al. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30): 2738–2745.
- [52] DOLLADILLE C, EDERHY S, SASSIER M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 865–871.
- [53] ALLOUCHERY M, LOMBARD T, MARTIN M, et al. Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade ≥ 2 immune-related adverse events in patients with cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8: e001622.

(上接 70 页)

- [23] NAGAO M, NISHIKAWA J, OGAWA R, et al. Evaluation of the Diagnostic Ability of Optical Enhancement System in Early Gastric Cancer Demarcation [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 2439621.
- [24] KOH M, LEE JY, HAN SH, et al. Comparison Trial between I-SCAN-Optical Enhancement and Chromoendoscopy for Evaluating the Horizontal Margins of Gastric Epithelial Neoplasms [J]. *Gut Liver*, 2022.
- [25] PARK JC, PARK Y, KIM HK, et al. Probe-based confocal laser endomicroscopy in the margin delineation of early gastric cancer for endoscopic submucosal dissection [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(5): 1046–1054.
- [26] HORIGUCHI N, TAHARA T, YAMADA H, et al. In vivo diagnosis of early-stage gastric cancer found after Helicobacter pylori eradication using probe-based confocal laser endomicroscopy [J]. *Dig Endosc*, 2018, 30(2): 219–227.
- [27] 唐德华. 人工智能在早期胃癌检出及性质判断中的临床研究 [D]. 南京大学, 2021.
- [28] KANESAKA T, LEE TC, UEDO N, et al. Computer-aided diagnosis for identifying and delineating early gastric cancers in magnifying narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* [J]. 2018, 87(5): 1339–1344.
- [29] AN P, YANG D, WANG J, et al. A deep learning method for delineating early gastric cancer resection margin under chromoendoscopy and white light endoscopy [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(5): 884–892.
- [30] LING T, WU L, FU Y, et al. A deep learning-based system for identifying differentiation status and delineating the margins of early gastric cancer in magnifying narrow-band imaging endoscopy [J]. *Endoscopy*, 2021, 53(5): 469–477.