

结直肠上皮内瘤变内镜黏膜下剥离术前后病理结果比较分析

杜晓华, 牟娜娜, 董杏梅, 罗碧怡, 杨海峰*

广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院) 病理科, 广东 广州 510120

【摘要】 目的 比较结直肠上皮内瘤变患者肠镜活检病理与内镜黏膜下剥离术(ESD)标本的病理诊断结果符合率,总结引起差异的相关因素,以期指导活检标本的病理诊断及评价ESD效果。**方法** 回顾性分析广东省中医院病理科经肠镜活检诊断为肠上皮内瘤变,并行ESD治疗的患者390例,对比分析肠镜活检病理结果与ESD标本病理结果差异。统计两者的诊断符合率,以及肠镜活检病理较ESD标本病理结果诊断不足率和过度诊断率。**结果** 肠镜活检病理与ESD标本病理诊断符合率为77.4%(302/390)。肠镜活检病理为低级别上皮内瘤变(LGIN)和高级别上皮内瘤变(HGIN)的符合率分别为76.1%(222/292)和81.6%(80/98),差异无统计学意义($P>0.05$)。但诊断不足,即术后病理级别升高占20.8%(81/390),诊断过度,即术后病理级别降低占1.8%(7/390)。活检病理为LGIN者,ESD标本病理级别升高占24.0%(70/292),活检病理为HGIN者,ESD标本病理级别降低占11.2%(11/98)。**结论** 肠镜活检病理与ESD标本病理结果有较高的一致性,但活检病理不能完全反映病变的程度,主要为诊断不足,临床及内镜医生应充分了解引起差异的影响因素。ESD有很好的诊断与治疗价值,能相对客观地评价病理性质,并为进一步治疗提供依据。

【关键词】 上皮内瘤变; 活检; 病理; 内镜下黏膜剥离术

Comparison of the pathological changes of colorectal intraepithelial neoplasia before and after endoscopic submucosal dissection

Du Xiaohua, Mu Nana, Dong Xingmei, Luo Biyi, Yang Haifeng*

Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine), Guangzhou 510120, Guangdong, China

*Corresponding author: Yang Haifeng, E-mail: yang_hf@126.com

【Abstract】 Objective To compare the pathological diagnosis differences between preoperative endoscopic biopsy and endoscopic submucosal dissection (ESD) in patients with colorectal intraepithelial neoplasia. **Method** A total of 390 patients with colorectal intraepithelial neoplasia treated by ESD were enrolled and the differences of pathological findings between preoperative endoscopy and postoperative ESD were compared and analyzed. **Result** The overall coincidence rate of pathological diagnosis was 77.4% (302/390) in preoperative endoscopy and postoperative ESD. The complete coincidence rates of LGIN and HGIN were 76.1% (222/292) and 81.6% (80/98) respectively, but the difference was not statistically significant. The overall postoperative pathologic degree higher than preoperative endoscopy (underdiagnosis) was accounted for 20.8% (81/390), whereas lower than preoperative endoscopy (overdiagnosis) was 1.8% (7/390). The postoperative pathologic degree was 24.0% (70/292) higher than preoperative endoscopy with LGIN, while postoperative pathologic degree was 11.2% (11/98) higher than preoperative endoscopy with HGIN. **Conclusion** Preoperative pathological biopsy is a good indicator for the diagnosis of gastroesophageal intraepithelial neoplasia. However, there are some differences between preoperative biopsy and postoperative pathology, clinical endoscopists should fully understand the influencing factors of the differences, and fully evaluate the intraepithelial neoplasia. Preoperative biopsy pathology could not completely reflect the degree of

*通信作者: 杨海峰, E-mail: yang_hf@126.com

pathological changes. Fully evaluation of intraepithelial neoplasia and active ESD treatment could obtain pathological diagnosis accurately.

【Key words】 Intraepithelial neoplasia; Biopsy; Pathology; Endoscopic submucosal dissection

2000年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)^[1]首次提出上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IEN)用于消化道肿瘤的病理诊断,代替了既往的异型增生与不典型增生。IEN是指黏膜上皮的肿瘤性非浸润性病变,以形态学改变为主要特征,包括组织结构异型和细胞形态异型。WHO和中国胃肠道病理诊断共识^[1-2]根据黏膜上皮的异型性程度和/或累及黏膜层的深度分为低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)和高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN),其中LGIN相当于轻度、轻-中度及中度异型增生,而HGIN包括中-重度、重度异型增生和黏膜内癌。

既往公认结肠镜检查加内镜下活检是诊断大肠黏膜病变的金标准,结肠镜检查可观察病变的位置、形态、大小,亦可初步做出内镜下诊断,而活检组织进行病理学检查是对病变性质进行定性诊断,此病理诊断结果是指导临床医生选择内镜下治疗方法的重要依据。但目前有研究发现有一部分黏膜病变经内镜切除后的病理诊断与活检病理之间存在差异,进而出现了过度治疗或治疗不足的问题,治疗不足者甚至需要追加外科手术。与以往的外科手术相比,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)具有创伤小、费用低、并发症少、操作时间短等优势,ESD不仅是治疗手段,也是一种诊断方法,可对切除病变再次进行病理学检查,进一步明确病变性质。

本文筛选广州中医药大学第二附属医院病理科2019年1月至2021年6月送检的结直肠上皮内瘤变患者标本,通过回顾性分析活检病理与活检后ESD标本的病理结果,探讨两者的一致性,以及差异的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)2019年1月至2021年6月病理科肠镜活检诊断为肠上皮内瘤变并行ESD治疗的患者390例,其中男性258例,女性132例,年龄33~85岁,平均61岁。纳入标准:肠镜活检病

理诊断为上皮内瘤变,且进行后续内镜下ESD治疗的患者。排除标准:活检诊断为肠炎、增生性息肉、既往肠癌病史者。活检及ESD取样范围包括结肠和直肠,排除小肠取材部位。

1.2 病理学诊断标准 肠镜活检和ESD标本均按照2019年第五版WHO肿瘤新分类的标准^[3],根据细胞异型和结构紊乱程度分为LGIN和HGIN。LGIN病理表现为:组织结构呈管状或绒毛状,细胞排列假复层化,细胞核卵圆形或杆状,细胞核上移不超过整个上皮层高度的3/4。HGIN表现为:异型增生腺体结构紊乱,出现共壁及筛状结构,细胞失去柱状形态,细胞变圆,排列紊乱,细胞核具有明显异型性,极性丧失,细胞核出现在整个上皮层。核分裂象多见,可见病理性核分裂象。日本腺癌(黏膜内癌)诊断标准为:腺体筛孔状结构、腺腔内坏死、腺体融合及间质中单个或簇状细胞。所有病理切片均由广东省中医院2名资深病理医生进行阅片,有异议的诊断由科室高年资病理医生共同表决决定。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行统计学处理,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对390例标本进行显微镜下病理诊断。LGIN的肿瘤腺体排列规则、细胞核呈杆状(图1A),而HGIN的肿瘤腺体排列常拥挤、紊乱,细胞核呈圆形伴有核仁和核分裂象的增多(图1B)。部分HGIN病理表现为腺体呈筛状或共壁结构,伴有高级别的核形(图1C及图1E),根据日本标准可诊断为腺癌(黏膜内癌)。

2.2 统计结果显示,活检标本与ESD标本病理诊断符合率为77.4%(302/390)。活检病理为LGIN和HGIN的符合率分别为76.1%(222/292)和81.6%(80/98),差异无统计学意义($P > 0.05$)。但诊断不足,即术后病理级别升高占20.8%(81/390),诊断过度,即术后病理级别降低占1.8%(7/390)。活检病理为LGIN者,ESD病理级别升高占24.0%(70/292),活检病理为HGIN者,ESD病理级别降低占

11.2%(11/98)。见表1。

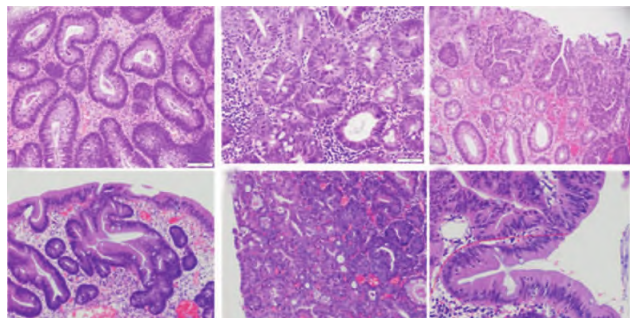


图1 典型上皮内瘤变病理切片

注:A,低级别上皮内瘤变显微镜下形态,规则的腺体及杆状的细胞核(100倍);B,高级别上皮内瘤变显微镜下形态,拥挤的腺体,细胞层次增多,核呈圆形并可见明显的核仁及增多的核分裂象(100倍);C,同一病理形态,WHO病理标准诊断为高级别上皮内瘤变,而日本的病理标准诊断为腺癌(40倍);D,活检诊断为低级别上皮内瘤变(100倍);E与D为同一病例,而内镜黏膜下剥离术标本证实为高级别上皮内瘤变(100倍);F,红线上方为高级别上皮内瘤变,红线下方为低级别上皮内瘤变(200倍)。以上均为苏木精-伊红染色

表1 390例肠病变活检病理与ESD病理结果(例)

类型	活检病理结果	ESD病理结果		
		LGIN	HGIN	黏膜下癌
LGIN	292	222	66	4
HGIN	98	7	80	11

注:ESD,内镜黏膜下剥离术;LGIN,低级别上皮内瘤变;HGIN,高级别上皮内瘤变。

3 讨论

2018中国癌症统计报告显示,我国结直肠癌发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中分别位居第3位及第5位^[4]。结直肠癌大部分通过上皮内瘤变到癌的发展过程,因此通过肠镜筛查可以预防和早期诊断结直肠癌。在结直肠早癌的筛查方面,主要通过内镜活检以及后续的ESD治疗。而作为内镜ESD治疗重要依据的内镜活检,常常与后续的ESD标本病理结果不一致。

关于胃黏膜上皮内瘤变的活检标本与ESD病理标本诊断结果的对比研究,国内外的研究结果显示两者的完全一致率为43.9%~59.9%^[5]。而且国内对肠上皮内瘤变的对比研究相对较少,孟云超等^[6]回顾性分析了60例结直肠上皮内瘤变患者ESD/内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal

resection,EMR)的标本资料以及活检病理资料,结果显示活检与ESD病理的诊断符合率为66.7%(40/60)。Hah等^[7]的研究显示大肠黏膜上皮内瘤变内镜切除ESD的病理结果与活检病理间差异率40%~60%。Sung等^[8]研究显示大肠上皮内瘤变的病理诊断一致率为56.5%。虽然各项研究显示其诊断一致率有偏差,可能与病例数量有一定关系,但均证实活检病理与ESD病理之间确实存在一定的差异,结果亦提示活检病理往往容易出现低估实际病灶严重程度的情况。

这种差异的产生可能有诸多因素影响,既包括内镜医生操作的规范性和病理医生诊断水平的主观因素,也包括临床技术、病变本身等客观因素。总结如下:

(1)病理诊断标准的差异。国内大多数病理医生在肠上皮内瘤变的病理诊断标准上采用WHO标准。而依据该标准,只有肿瘤浸润至黏膜下层才能诊断为癌^[9]。即使为同一形态的HGIN(图1C),该标准仅诊断为HGIN,而日本标准将此种形态诊断为腺癌。而随着WHO第五版消化系统肿瘤分类的更新,2种标准将趋于一致,因为新版WHO标准指出HGIN包括了重度异型增生、原位癌及黏膜内癌。同时,考虑到三者在内镜下为同样的处理方式,建议以HGIN作为诊断名称来提高一致性,并指出HGIN是一个可以与上皮内瘤划等号的肿瘤。

(2)活检的局限性,主要有钳取表浅、活检数量少等。常规的活检钳仅能钳取黏膜肌层以上的病变,而ESD标本可清晰完整地显示黏膜层及黏膜下层,因此取材的深度不同,决定了ESD标本将更全面和直观,亦导致活检病理结果存在低估真实病变严重程度的风险。部分病例因取材表浅(图1D),活检诊断为LGIN,而ESD术标本证实为HGIN(图1E)。

(3)病灶本身的因素。按照传统的腺瘤到癌变的过程,病变肯定会有同时存在LGIN和HGIN的区域,且可能分布不均(图1F)。炎性、LGIN、HGIN和黏膜内癌中的2种或以上可同时出现,且病变越大,此种情况的发生率越高,进行活检时的位置选择更加重要,取材位置不准确直接影响活检的准确性,导致活检病理与切除ESD病理存在一定差异。Hah等^[7]对179例直径大于10mm肠息肉病变比较后显示两者完全一致率为57.3%,且其

认为直径 ≥ 30 mm是活检低估病变程度的独立预测因素。因此,对于直径大的病变,首先需要准确定位最严重位置,同时进行多点活检,从而尽可能降低差异率。

(4)病理医生的因素。病理诊断的过程不可避免受到主观或客观因素的影响。Plummer等^[10]一项研究发现,同一位病理医生在不同时间对同一个胃肠镜活检标本进行2次诊断,前后诊断结果也存在差异。因此,消化系统肿瘤病理诊断的专科化培训是必要的,也是必须的,这样才能做到诊断标准的统一性。

(5)活检后病变黏膜下纤维化等。因肠镜活检后可能导致黏膜下层的修复过程,引起黏膜下粘连,严重的纤维化可影响内镜下病变切除过程,增加手术难度,导致ESD病理结果的不准确。鉴于此种差异和活检的局限性,日本学者提出根据窄带成像(narrow band imaging, NBI)放大内镜判断病变性质和严重程度^[11],以避免单纯依靠活检病理选择治疗方案。

(6)药物治疗的因素。部分研究显示药物可影响上皮内瘤变的进程,使病变存在一定的可逆性^[8],因此存在ESD标本较活检诊断降低的可能。临床医生应充分了解患者的病情及用药情况。

(7)标本制作的因素。活检标本要注意包埋切面的完整性及连续性。要对黏膜剥离标本进行展平固定、脱水及包埋,防止皱缩影响观察并且产生误导作用。

(8)一点癌的可能性。一点癌指内镜活检病理报告诊断为癌,而术中及ESD标本连续切片病理检查未见癌。该现象发生原因可能是黏膜内微小癌灶,活检钳可将癌灶完全钳取,或者活检后的组织由于出血或缺血等原因导致残留癌组织坏死脱落,以致ESD标本未能发现癌残留。此种情况在结直肠较罕见,因肠早癌以隆起、息肉样病变为主,病变常较大。

另外,外院病理会诊是影响病理诊断不一致的另一因素。因各医院间的病理诊断标准不尽相同,外院会诊的病理结果可能不同,此可能导致临床医生对病理报告理解不同,进而引起内镜处理方式的差异。因此,对于会诊病例,建议在黏膜剥

离手术之前进行本院病理会诊,同时进行肠镜复查,以便明确病变性质和病变程度。

总之,活检诊断的准确性差异,会影响临床医生的治疗方案,同时使其需要更多的诊断证据来支持后续临床决策。肠镜活检病理是肠上皮内瘤变黏膜剥离治疗的重要依据,但活检病理不能完全反映病变的实际性质。对于上皮内瘤变应进行充分评估,ESD治疗不仅能切除病灶,更能为我们提供准确的病理诊断。充分认识到活检病理与ESD病理的差异性及影响因素,可进一步提高两者的一致性。

参考文献

- [1] RGGE M, CORREA P, DIXON MF, et al. Gastric dysplasia: the padova international classification [J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(2): 167-176.
- [2] 张祥宏, 崔晋峰等. 胃肠道腺瘤和良性上皮性息肉的病理诊断共识[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(1): 3-11.
- [3] WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO classification of tumours, 5th edn, Vol 1 Digestive system tumours [M]. IARC, Lyon, 2019: 158-163.
- [4] 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)专家组, 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(6): 521-525.
- [5] RUDY DR, ZDON MJ. Update on colorectal cancer [J]. *Am Fam Physician*, 2010, 61(6): 1759-1770.
- [6] 孟云超, 张启芳. 结直肠上皮内瘤变内镜切除前后病理观察对比分析[J]. *中国实用医药*, 2019, 12: 16-17.
- [7] HAH YJ, KIM ES, LEE YJ, et al. Predictors for underestimated pathology in forceps biopsy compared with resection specimen of colorectal neoplasia; focus on surface appearance [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(9): 3173-3181.
- [8] SUNG HY, CHEUNG DY, CHO SH, et al. Polyps in the gastrointestinal tract: discrepancy between endoscopic forceps biopsies and resected specimens [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21(2): 190-195.
- [9] STOLTE M. The new vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages [J]. *Virchows Arch*, 2003, 442(2): 99-106.
- [10] PLUMMER M, BUIATTI E, LOPEZ G, et al. Histological diagnosis of precancerous lesions of the stomach: a reliability study [J]. *Int J Epidemiol*, 1997, 26(4): 716-720.
- [11] SANO Y, TANAKA S, KUDO SE, et al. NBI magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team (JNET) [J]. *Dig Endosc*, 2016, 28(5): 526-533.