

结直肠高级别上皮内瘤变的临床分析38例

钟晓刚, 黄顺荣, 殷舞, 麦威, 秦千子

■背景资料

WHO肿瘤新分类中把上皮内瘤变概念引入胃肠道肿瘤的诊治, 便于规范和交流, 防止临床过度治疗。高级别瘤变相当于重度异常增生和原位癌。临床医生如何认识“高级别上皮内瘤变”病理诊断和合理制定该类患者的处理策略值得探讨。

钟晓刚, 黄顺荣, 麦威, 秦千子, 广西壮族自治区人民医院胃肠外科 广西南宁市 530021

殷舞, 广西壮族自治区人民医院病理科 广西南宁市 530021
通讯作者: 钟晓刚, 530021, 广西南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院胃肠外科. zhongxiaogang@csc.org.cn
电话: 0771-2186306

收稿日期: 2007-02-09 接受日期: 2007-03-07

Clinicopathologic characteristics of high-grade colorectal intraepithelial neoplasia: analysis of 38 cases

Xiao-Gang Zhong, Shun-Rong Huang, Wu Yin, Wei Mai, Qian-Zi Qin

Xiao-Gang Zhong, Shun-Rong Huang, Wei Mai, Qian-Zi Qin, Department of Gastrointestinal Surgery, Guangxi People's Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Wu Yin, Department of Pathology, Guangxi People's Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Xiao-Gang Zhong, Department of Gastrointestinal Surgery, Guangxi People's Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhongxiaogang@csc.org.cn

Received: 2007-02-09 Accepted: 2007-03-07

Abstract

AIM: To reveal the clinicopathological features of high-grade colorectal intraepithelial neoplasia and discuss treatment strategy.

METHODS: Thirty-eight cases of high-grade colorectal intraepithelial neoplasia diagnosed by colonoscopy biopsy were treated and followed up for 3 to 36 months. A retrospective review of clinical findings, endoscopic and histopathological features, and prognosis was used to determine appropriate treatment and follow-up for high-grade colorectal intraepithelial neoplasia.

RESULTS: Among the 38 patients, 17 underwent a preoperative endoscopic biopsy and agreed to a surgical operation; lesions in 19 cases were endoscopically resected, while the remaining 2 cases just agreed to being followed-up. Seventeen cases were diagnosed with a malignant carcinoma, and 21 eventually showed

high-grade colorectal intraepithelial neoplasia. Pathological diagnosis pre- and post-treatment showed poor consistency; the Kappa value was 0.376, and in the cases of endoscopic clamping biopsy it was 0.580. Of the patients undergoing surgical or endoscopic treatment, one with malignant carcinoma had liver metastasis, and one suffered a recurrence 11 months later. One case with high-grade colorectal intraepithelial neoplasia was found to have an adenocarcinoma at a previous endoscopic resection site after 3 months. There were no new tumors in the other cases during 3 years of follow-up. In accordance with the characteristics of carcinoma cases, cancer risk appears related to tumor size, endoscopic features, severity of clinical symptoms, the villous morphology of biopsy pathology, and a high level of CEA or CA19-9.

CONCLUSION: Close attention needs to be paid when using the WHO's new diagnostic standards of high-grade intraepithelial neoplasia instead of the prestige of tumors of the digestive system. Clinicians should be careful when choosing treatment for high-grade intraepithelial neoplasia, especially in cases of endoscopic clamping biopsy.

Key Words: Intraepithelial neoplasia; Colorectum; Carcinoma; Treatment

Zhong XG, Huang SR, Yin W, Mai W, Qin QZ. Clinicopathologic characteristics of high-grade colorectal intraepithelial neoplasia: analysis of 38 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(17):1968-1971

摘要

目的: 研究结直肠高级别上皮内瘤变的临床病理特征, 探讨临床合理治疗决策。

方法: 回顾性总结38例经内镜检查和病理初步诊断为结直肠高级别上皮内瘤变患者的临床资料, 分析其临床表现、内镜形态学、组织病理学特点、预后等, 随访观察3-36 mo。

结果: 38例患者中, 最终确诊17例为结直肠癌, 21例仍为高级别上皮内瘤变。治疗前后诊断一致性较差(Kappa值为0.376)。结直肠高级别

■研发前沿

结直肠高级别上皮内瘤变临床病理诊断的适用性、临床医生如何合理制定治疗策略以及其癌变的化学预防是目前研究的热点和难点。

上皮内瘤变合并癌的高危因素包括: 肿瘤大小、内镜形态特点、症状严重、绒毛状腺瘤合并高级别上皮内瘤变、CEA或CA19-9增高等。

结论: 使用WHO新的诊断结直肠高级别上皮内瘤变需引起临床医生重视, 特别是对于内镜下单纯活检病例, 应当谨慎选择治疗方式和随访时间。

关键词: 上皮内瘤变; 结直肠; 肿瘤; 治疗

钟晓刚, 黄顺荣, 殷舞, 麦威, 秦千予. 结直肠高级别上皮内瘤变的临床分析38例. 世界华人消化杂志 2007;15(17):1968-1971
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1968.asp>

0 引言

结直肠癌前病变在临床中倍受关注, 但表述众多、易于混淆, WHO肿瘤新分类中把上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia)概念引入胃肠道肿瘤的诊断, 便于规范和交流。上皮内瘤变分为低级别和高级别, 高级别指结构和细胞学异常扩展到上皮上半部, 乃至全层, 相当于重度异常增生和原位癌^[1], 是具有恶性特征的黏膜病变, 但无浸润间质证据, 而病理诊断结直肠癌必须存在浸润穿透黏膜肌层进入黏膜下层的依据^[2]。因此临床医生如何认识“高级别上皮内瘤变”病理报告, 如何合理制定该类患者的处理策略值得探讨。现总结分析正式使用这一病理诊断以来, 我科诊治的38例结直肠高级别上皮内瘤变患者临床和随访资料, 为临床合理处置提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 2003-10/2006-10广西壮族自治区人民医院收治结直肠高级别上皮内瘤变38例, 经电子肠镜和病理活检初步诊断。其中男22例, 女16例, 年龄26-84(中位58)岁, 随访时间3 mo-3 a。临床主要症状包括: 便血21例, 大便性状改变7例, 腹痛5例, 腹块2例, 贫血或消瘦3例。肿瘤部位: 右半结肠7例, 左半结肠10例, 直肠21例, 其中距肛缘5 cm以上15例, 距肛缘5 cm以下6例。肿瘤直径0.7-6.5 cm, 18例 ≥ 2 cm, 20例 < 2 cm。多原发肿瘤4例, 高级别瘤变合并同时癌变6例。

1.2 方法

38例患者接受术前肠镜检查49次, 病理检查49次, 其中29次为单纯肠镜下活检, 20次为肠镜下肿瘤切除活检; 19例接受肠镜下肿瘤切除, 17例接受外科手术治疗, 2例因故未做特殊治疗, 全部病例均接受临床随访。31例患者在接受治疗后, 进行了第2次肠镜复查。手术治疗方式包括:

局部肿瘤切除、局部肠段切除、(腹腔镜或开放)根治性、姑息性切除手术。治疗前后肿瘤标本行病理检查进行比较分析; 对症状、CEA、CA19-9等肿瘤标志物、肠镜及病理特征以及预后情况作总结分析, 采用信访、电话和门诊随访等方式随访, 临床相关资料见表1。

统计学处理 数据用SPSS13.0统计软件分析, Kappa或 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 临床与病理诊断 初诊38例高级别瘤变患者中17例接受手术, 19例接受肠镜下肿瘤切除, 最后诊断以术后病理和随访结果做出。手术组: 术后病理结果14例为癌, 其余3例仍为高级别瘤变, 术前首次即明确合并癌变者6例, 术前反复内镜检查和病理活检最终明确为癌者3例, 术后病理才明确为癌者5例, 内镜治疗组: 共3例确诊癌。浸润癌所占总体比例为44.7%(17/38), 高级别瘤变诊断符合率为65.63%(21/32), 总体诊断一致性Kappa值为0.376。初诊38例高级别瘤变患者, 治疗前肠镜下单纯病理钳夹活检29次, 其中癌性病变接受活检共15次, 仅8次病理报告为癌, 诊断一致性Kappa值为0.580, 内镜切除肿瘤后病理结果与最后诊断及随访结果比较, 诊断一致性Kappa值为0.643(表2)。

2.2 外科治疗和随访 17例接受外科手术, 14例恶性肿瘤中行根治术12例, 术中配合肠镜定位者2例, 术中冰冻为癌做局部切除加根治者1例, 1例术中发现肝转移, 术后病理明确已有淋巴结转移8例, 术后临床病理分期如下: Dukes' A期1例(7.14%), Dukes' B期5例(35.71%), Dukes' C期6例(42.86%), Dukes' D期2例(14.29%), 淋巴结转移比例为57.14%(8/14)。随访结果提示14例接受手术的恶性患者无死亡, 随访最长者无瘤存活已32 mo, 1例术后11 mo出现局部肿瘤复发, 总体预后与目前报道结直肠癌相当。

2.3 内镜治疗和随访 内镜下圈套器热凝切除或黏膜下局部切除(EMR)19例, 其中浸润癌2例, 但未接受进一步手术治疗。另17例高级别瘤变者中有13例在3 mo内接受了肠镜复查, 发现异常者1例, 病理诊断为浸润癌, 后手术治疗。此例患者在第一次肠镜时病变即大于3 cm, 无蒂, 曾临床疑癌, 但两次活检不支持, CEA和CA19-9无增高, 患者不愿外科手术, 行肠镜下瘤体切除。肠镜下局部切除的高级别瘤变患者已接受为期5-36 mo随访, 目前尚未出现癌变, 仍继续接受1 a 1次的肠镜随访, 未进行药物干预。2例因故从未

■创新盘点

本文全面的总结分析诊治的结直肠高级别上皮内瘤变病例的临床、病理特征, 并进行较长期的随访观察, 对高级别上皮内瘤变诊断适用性、治疗合理选择、癌变的高危因素、诊治后随访等临床问题作出客观的评价, 为临床诊治提供参考。

■应用要点

正确理解上皮内瘤变概念和临床应用的适用性,合理的决定治疗策略。

表 1 结直肠高级别上皮内瘤变外科手术和内镜治疗及随访结果

项目		外科手术		内镜治疗	
		<i>n</i>	比例(%)	<i>n</i>	比例(%)
术后病理	高级别瘤变	3	17.65	17	89.47
	浸润癌	14	82.35	2	10.53
随访诊断	前后一致(3 mo内)	17	100.00	18	94.73
	前后不一致(3 mo内)	0	0.00	1	5.27
最后诊断	高级别瘤变	3	17.65	16	84.21
	浸润癌	14	82.35	3	15.79
手术方式	外科局部肠段切除	1	5.88		
	外科局部肿瘤切除	2	11.67		
	局切后补根治手术	1	5.88		
	根治性手术	11	64.71		
	姑息性手术	2	11.76		
内镜治疗	圈套器热凝切除或EMR			19	
肿瘤标志物	CEA升高	6	42.86	2	10.53
	CA19-9升高	4	28.57	0	0.00
淋巴结转移	有	8	57.14	0	0.00
浸润癌预后	复发/转移	2	14.29	0	0.00
	无瘤生存	12	85.71	3	100.00

进行治疗者,分别随访8, 15 mo, 接受了肠镜复查,病理不支持癌变。

2.4 癌变相关高危因素 全部17例恶性肿瘤中, 10例肿瘤直径超过2 cm(58.82%), 21例上皮内瘤变直径超过2 cm仅8例(38.10%), 经 χ^2 检验两组间差异有统计学意义($P<0.01$, 表3)。17例恶性肿瘤中, 治疗前临床或肠镜诊断疑癌者11例(68.75%), 初次病理为绒毛状腺瘤伴高级别瘤变6例, 4例最终诊断为癌(66.67%), 6例恶性肿瘤CEA增高, 4例恶性肿瘤CA19-9增高, 出现明显梗阻症状或消瘦3例患者, 术后病理均为癌。

3 讨论

“上皮内瘤变”诊断的引入应用于界定胃肠肿瘤性病变, 目的有利于统一, 避免临床过度治疗^[3], 2002年Vienna分类又将“上皮内瘤变”称为“黏膜内肿瘤”^[4]。但与此同时如临床医生不能正确理解和认识此诊断, 合理处置, 则可能延误病情。分析我院收治的38例高级别瘤变患者, 治疗后病理诊断结合随访, 确诊为癌共17例, 其中术前即合并有癌的6例, 病理仍为高级别瘤变的21例, 病理诊断的一致性较差, 尤以肠镜下单纯病理活检明显, 但多次活检可提高准确率, 完整切除肿瘤后病理结果与最后诊断及随访结果较一致。全部病例总体诊断一致性Kappa值为0.376。诊断的一致性较差, 其原因与内镜下病理取材有关, 因此对不是完整切除瘤体后的病理, 需持谨慎态度。

上皮内瘤变更强调肿瘤的演进过程, 病理医生诊断浸润前病变, 特别是高级别上皮内瘤

表 2 诊断一致性Kappa分析(*n*)

诊断	总体病例		单纯活检病例		切除活检病例	
	初诊	确诊	初诊	确诊	初诊	确诊
高级别瘤变	32	21	21	14	19	18
癌	6	17	8	15	1	2
Kappa值	0.376		0.580		0.643	

表 3 结直肠肿瘤大小与诊断结果的比较(*n*)

肿瘤大小	诊断		合计
	高级别瘤变	癌	
≥2 cm	8	10	18
<2 cm	13	7	20
合计	21	17	38

$P<0.01$.

变, 并不排除该病灶同时存在癌的可能, 临床医师应当改变肿瘤非良性即恶性的简单概念。分析原诊断结直肠高级别上皮内瘤变, 最后诊断为癌或者随访期间明确为癌者的相关因素, 发现可能高危因素包括: (1)临床和肠镜特点高度疑癌; (2)患者症状重, 特别是有消瘦表现; (3)CEA或CA19-9明显增高; (4)肿瘤直径大于2 cm($P<0.01$), 特别是大于3 cm病变; (5)临床出现不全梗阻或表现为腹块者; (6)绒毛状腺瘤伴高级别瘤变等。因此对于结直肠单纯活检中应用这一诊断术语, 如果具有上述危险因素者, 提倡积极处理, 但尚需要进一步扩大病例准确分

■名词解释

上皮内瘤变, 是一种以形态学改变为特征的上皮性病变, 既包括组织结构和细胞形态学改变, 也包括增殖动力学和细胞分化的异常。大多数学者将其视为异常增生的同义词。

析合并癌变的高危因素以指导临床. 文献报道超声内镜和染色内镜能提高诊断准确率^[5], 临床可加强应用总结.

从解剖学及肿瘤生物学基础分析, 结直肠中黏膜固有层存在淋巴管, 但肿瘤浸润不超过黏膜下层不转移^[6]. 本组手术病例中恶性者淋巴结转移比例已达57.14%(8/14), 其中Dukes' C期6例, Dukes' D期2例, 1例已有肝脏转移, 如不及时治疗, 可能延误病情. 因此应结合临床、X光、内窥镜、患者自身体质以及有无癌变的高危因素等多因素来决定治疗方案. 尤其对于临床或内镜下诊断疑癌者, 虽然病理诊断高级别瘤变, 不支持癌, 临床医生应当多次肠镜下活检病理确诊, 必要时积极的手术处理. 对于直肠高级别瘤变, 特别是近肛缘的病变, 由于涉及能否保留肛门, 需慎重决定手术方式^[7]; 应当在作好根治手术准备的情况下, 扩肛后局部完整切除, 由冰冻或最终的石蜡病理切片结果再决定术式. 当然, 在某些微创手术医疗中心, 开展腹腔镜内镜配合手术或经肛内镜微创手术不失为处理结直肠高级别瘤变较好的微创方式^[8].

“腺瘤-癌序列”已为多数病理和临床医师所认可, 肿瘤性息肉从理论上讲有癌变可能^[9, 10], 因此结直肠高级别上皮内瘤变如何随访、如何干预, 值得临床思考. 文献报道, 内镜下切除肿瘤患者中20%或更多患者1 a后结肠镜检可以发现新肿瘤病灶^[11], 而未经治疗的腺瘤性息肉经过5-10 a可发现同位置癌变, 但对于高级别上皮内瘤变随访时间如何确定尚无统一标准^[12]. 本组多数患者接受内镜切除术后3 mo、术后1 a肠镜复查, 未出现穿孔等并发症, 3 mo内发现1例患者为癌, 给予了及时治疗. 目前一般认为不到3 mo内发现浸润性癌, 表明最初活检时已存在癌. 参考既往对结直肠腺瘤治疗随访指南, 对于高级别上皮内瘤变, 接受术后3 mo近期肠镜复查和每12 mo复查一次肠镜可能是临床获益的, 特别如有临床疑癌等高危因素, 建议多次取材, 以排除第一次肠镜取材小、表浅或在病灶边缘取材等误差所导致信息量不足. 肿瘤标志物如CEA, CA19-9以及大便隐血等客观指标也是随访观察的重要内容. 当然, 能否借助肿瘤恶变过程中更特异的分子标记等来协助诊断值得期待^[13], 如何防止高级别瘤变癌变的药物化学预防也有待研究^[14], 这些必将对临床选择产生重要影响.

4 参考文献

- Hamilton SR, Altonen LA. World Health Organization classification of tumor. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press 2000: 105-118
- 来茂德. WHO新的结直肠肿瘤分类的特点. 中华病理学杂志 2003; 32: 170-172
- 吕福东, 刘复生. 胃肠道上皮性肿瘤的分类及诊断存在的问题. 癌症进展杂志 2005; 3: 87-91
- Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131
- Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Garofano ML, Piscopo R, de Gregorio A, Baron L, Orsini L, Cipolletta L. Predictive value of magnification chromoendoscopy for diagnosing invasive neoplasia in nonpolypoid colorectal lesions and stratifying patients for endoscopic resection or surgery. *Endoscopy* 2006; 38: 470-476
- 王鲁平, 虞积耀. 胃肠道活检标本诊断中病理诊断术语与认识的进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2007-2009
- Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intraepithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006; 76: 715-717
- Cocilovo C, Smith LE, Stahl T, Douglas J. Transanal endoscopic excision of rectal adenomas. *Surg Endosc* 2003; 17: 1461-1463
- Joyce T, Pintzas A. Microarray analysis to reveal genes involved in colon carcinogenesis. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 895-900
- Luebeck EG, Moolgavkar SH. Multistage carcinogenesis and the incidence of colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 15095-15100
- Fornasari M, Valentini M, Poletti M, Carbone A, Bidoli E, Sozzi M, Cannizzaro R. Evaluation of the risk for metachronous colorectal neoplasms following intestinal polypectomy: a clinical, endoscopic and pathological study. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1565-1572
- Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, Lieberman DA, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Kirk L, Thorson A, Simmang C, Johnson D, Rex DK. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 143-59; quiz 184-185
- Yantiss RK, Bosenberg MW, Antonioli DA, Odze RD. Utility of MMP-1, p53, E-cadherin, and collagen IV immunohistochemical stains in the differential diagnosis of adenomas with misplaced epithelium versus adenomas with invasive adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 206-215
- Kelloff GJ, Lippman SM, Dannenberg AJ, Sigman CC, Pearce HL, Reid BJ, Szabo E, Jordan VC, Spitz MR, Mills GB, Papadimitrakopoulou VA, Lotan R, Aggarwal BB, Bresalier RS, Kim J, Arun B, Lu KH, Thomas ME, Rhodes HE, Brewer MA, Follen M, Shin DM, Parnes HL, Siegfried JM, Evans AA, Blot WJ, Chow WH, Blount PL, Maley CC, Wang KK, Lam S, Lee JJ, Dubinett SM, Engstrom PF, Meyskens FL Jr, O'Shaughnessy J, Hawk ET, Levin B, Nelson WG, Hong WK. Progress in chemoprevention drug development: the promise of molecular biomarkers for prevention of intraepithelial neoplasia and cancer--a plan to move forward. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3661-3697

■同行评价

本文属于回顾性的临床总结, 临床病理资料较齐全, 结合目前的病理概念讨论了结直肠高级别上皮内瘤变的临床处理, 外科治疗的注意点, 有一定的临床参考价值.

电编 何基才 编辑 张焕兰