

· 论著 ·

结直肠肿瘤 JNET 分型病理改变基础的初步研究

朱晓荣¹ 许良璧¹ 项一宁² 杨浩羿¹ 籍原雪¹ 张珈璐¹¹贵州医科大学附属医院内镜中心, 贵阳 550001; ²贵州医科大学附属医院病理科, 贵阳 550001

通信作者: 许良璧, Email: gzxl@sina.com

【摘要】 目的 探讨结直肠肿瘤 JNET 分型的病理改变基础。方法 收集贵州医科大学附属医院内镜中心 2015 年 1 月—2018 年 6 月行窄带光成像放大内镜检查并取得术后病理标本的结直肠肿瘤患者资料, 对其内镜 JNET 分型及病理特征(表面小凹上皮脱落、表面黏膜坏死结构、表面黏膜筛网状结构、纤维组织反应增生、黏膜肌无残留、癌性间质反应)进行回顾性分析。结果 共纳入 81 例结直肠肿瘤患者, 病变长径均 >1.5 cm, 其中内镜治疗 74 例, 外科治疗 7 例。表面黏膜筛网状结构出现频率为 JNET 2A 型(2.78%) < 3 型(20.00%) < 2B 型(42.80%), 组间比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05); 纤维组织反应增生、黏膜肌无残留、癌性间质反应出现频率均为 2A 型、2B 型 < 3 型, 3 型与 2A 型、2B 型比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。表面小凹上皮脱落、表面黏膜坏死结构在 JNET 分型与病理诊断相符组与不符组间出现频率差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。结论 JNET 分型中 2B 型提示病理特征为黏膜表面筛网状结构, 3 型提示病理特征为纤维组织反应增生, 黏膜肌无残留, 癌性间质反应。表面小凹上皮脱落、表面黏膜坏死结构可能是影响 JNET 分型诊断准确性的病理干扰因素。

【关键词】 结直肠肿瘤; 病理学; 窄带光成像; 放大内镜; JNET 分型

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20191216-00429

Pathological changes of JNET classification of colorectal tumors

Zhu Xiaorong¹, Xu Liangbi¹, Xiang Yining², Yang Haoyi¹, Ji Yuanxue¹, Zhang Jialu¹¹Endoscopy Center, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China;²Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China

Corresponding author: Xu Liangbi, Email: gzxl@sina.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the pathological changes of JNET classification of colorectal tumors. **Methods** Data of patients with colorectal neoplasms who underwent narrow-band imaging combined with magnifying endoscopy, and whose postoperative pathological specimens were obtained at the endoscopy center of the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from January 2015 to June 2018 were analyzed retrospectively. The endoscopic JNET diagnosis and pathological features (surface pit epithelial exfoliation, surface mucosal necrosis structure, surface mucosal ethmoid reticular structure, fibrous tissue reactive hyperplasia, mucosa muscle without residual and carcinomatous interstitial reaction) were analyzed. **Results** A total of 81 patients with colorectal neoplasms (diameter >1.5 cm) were enrolled with 74 cases receiving endoscopic treatment and seven cases receiving surgical treatment. The frequency of surface mucosal sieve reticular structure in type 3 of JNET (20.00%) was lower than that in type 2B (42.86%), which was in turn higher than that in type 2A (2.78%), with significant differences ($P < 0.05$). The frequencies of fibrous tissue reactive proliferation, no residual mucosal muscles, and carcinomatous interstitial reaction in type 2A and 2B were lower than that of type 3, with significant differences (all $P < 0.05$). There were significant differences in the consistency group and inconsistency group of JNET classification and pathological diagnosis in surface pit epithelial exfoliation and surface mucosal necrosis (all $P < 0.05$). **Conclusion** Type 2B of JNET classification indicates that the pathological features may be the surface mucosal reticular structure; type 3 indicates reactive hyperplasia of fibrous tissue, no residual

mucosal muscles and cancerous interstitial reaction. The exfoliation of the surface pit epithelium and the necrosis of the surface mucosa may be the pathological interference factors affecting the accuracy of JNET classification diagnosis.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Pathology; Narrow-band imaging; Magnifying endoscopy; JNET classification

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20191216-00429

结直肠癌的发病率逐年升高,已跃居至国内第 3~5 位^[1],其预后与早期诊断密切相关,多数早期结直肠癌可以治愈。内镜是早期诊断的主要手段,窄带光成像放大内镜(maganifying endoscopic-narrow-band imaging, ME-NBI)通过更加清楚地观察病变表面微小结构,从而更加准确地判断病变性质及浸润深度^[2]。目前基于 ME-NBI 已形成了多个结直肠肿瘤病变分型系统,这些分型系统在临床应用中各有其优势及不足之处。因此,日本窄带光成像专家组(Japan NBI Expert Team, JNET)于 2016 年发布了 JNET 分型,综合考虑了病变内镜下形态、表面结构及微血管形态,以期成为国际统一的 NBI 分型标准^[3]。JNET 内镜分型与病变的病理结构改变的相关研究未见报道,因此我们对比分析 81 例结直肠肿瘤病变 JNET 分型诊断结果与病理特征,初步探讨结直肠肿瘤 JNET 分型病理改变基础,以期了解 JNET 诊断标准的诊断效能。

资料与方法

1.研究对象:本研究通过贵州医科大学医学伦理委员会批准(文件批号:2019003K)。回顾性收集贵州医科大学附属医院内镜中心 2015 年 1 月—2018 年 6 月行 ME-NBI 检查并取得术后病理标本的结直肠肿瘤性病变患者 386 例,除外直径<1.5 cm 者 195 例、图像质量欠佳者 70 例、资料不全者 40 例,最终 81 例纳入研究,其中行内镜黏膜下剥离术(ESD)52 例、内镜黏膜切除术(EMR)22 例、外科手术 7 例。纳入标准:(1)签署手术知情同意书;(2)ME-NBI 图像清晰可以完成 JNET 诊断;(3)病变能取得完整术后标本;(4)病变长径>1.5 cm。排除标准:(1)有家族史的大肠腺瘤病患者;(2)有炎症性肠病病史者;(3)患者一般情况差、不能进行 ME-NBI 检查,如有急性消化道出血、凝血功能障碍等者;(4)肠道准备不佳,影响进镜观察者;(5)图像质量差,影响判断结果者。

2.病理特征记录:调取纳入研究的 81 例结直肠肿瘤性病变存档组织病理 HE 切片,由贵州医科大学附属医院同一副高级职称病理医师,根据 2010 年消化系统肿瘤 WHO 分类第 4 版及维也纳分

类标准完成病理分组:腺瘤 I 级、II 级为低级别上皮内瘤变组;腺瘤 III 级、黏膜高级别异型增生、原位腺癌、黏膜内癌为高级别上皮内瘤变组;黏膜下浸润深度<1 000 μm 为 SM-1 组,黏膜下浸润深度≥1 000 μm 为 SM-D 组。并记录有无以下病理特征:表面小凹上皮脱落、表面黏膜坏死结构、表面黏膜筛网状结构、纤维组织反应增生、黏膜肌无残留、癌性间质反应。各病理特征见图 1。

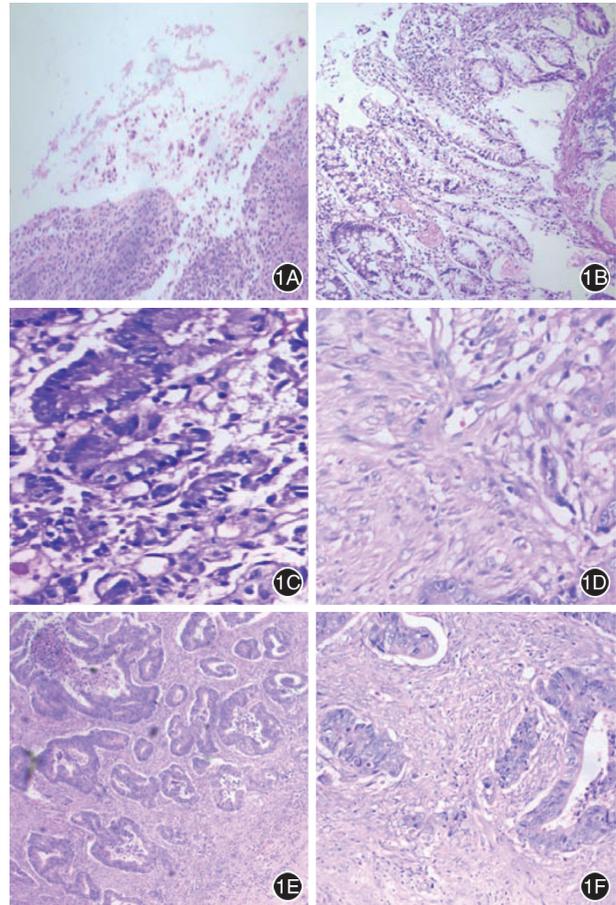


图 1 结直肠肿瘤性病变的多种病理特征 1A:表面黏膜坏死结构 HE ×40;1B:表面小凹上皮脱落 HE ×40;1C:表面黏膜筛网状结构 HE ×100;1D:纤维组织反应增生 HE ×100;1E:黏膜肌无残留 HE ×40;1F:癌性间质反应 HE ×40

3.JNET 分型诊断:调阅纳入研究的 81 例结直肠肿瘤性病变内镜图片,由 2 名具有丰富 ME-NBI

诊断经验(操作超过 500 例患者)的医师独立按 JNET 分型诊断标准完成诊断。如诊断意见不一致,通过协商后得出最后诊断。本次研究对象均为结肠直肠肿瘤性病变,所以未纳入 1 型结构。JNET 分型各型内镜图片及对应病理图片见图 2~5。

4. 统计学分析:应用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计分析,计数资料采用频数、百分比表示,多组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;计量资料先行正态分布检验,符合正态分布的计量资料以 Mean±SD 表示,多组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料:81 例患者中男 46 例、女 35 例,年龄(63.5±10.2)岁(23~87 岁)。病变部位为直肠

31 例、左半结肠 20 例、横结肠 9 例、右半结肠 21 例。病变长径(2.73±1.36)cm。病理诊断:低级别上皮内瘤变 34 例,高级别上皮内瘤变 32 例,SM-1 组 4 例,SM-D 组 11 例(有淋巴结/脉管/神经侵犯 1 例),具体见表 1。

2. JNET 分型诊断准确情况:JNET 分型与病理诊断结果的相关情况见表 2, JNET 分型与病理诊断结果相符者 66 例,不符者 15 例。JNET 分型各型诊断结肠直肠肿瘤性病变的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率:2A 型为 82.2%、87.2%、83.3%、91.1%、87.7%, 2B 型为 77.8%、84.4%、80.0%、82.6%、81.5%, 3 型为 72.7%、97.1%、80.0%、95.8%、93.8%。

3. 病理特征在 JNET 分型各型中出现的情况: JNET 各分型中出现的病理特征见表 3, 由表 3 可

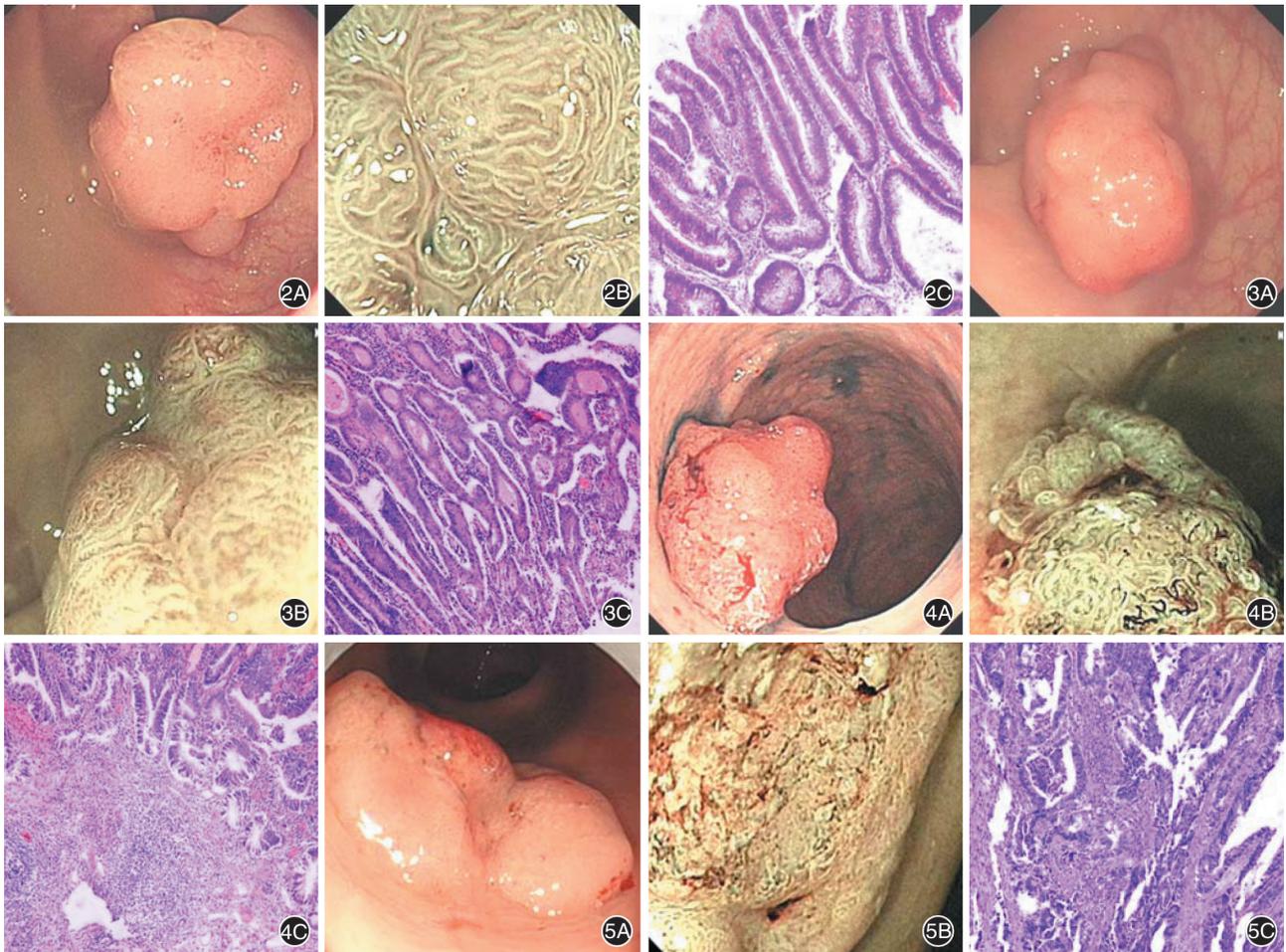


图 2 升结肠 I_s 型隆起病变 2A:白光镜下升结肠 I_s 型隆起;2B:JNET 分型诊断为 2A 型;2C:病理检查示绒毛状腺瘤Ⅲ级 HE ×100
 图 3 直肠 I_s 型隆起病变 3A:白光镜下直肠 I_s 型隆起;3B:JNET 分型诊断为 2B 型;3C:病理检查示高级别上皮内瘤变 HE ×100
 图 4 乙状结肠 I_{sp} 型隆起病变 4A:白光镜下乙状结肠 I_{sp} 型隆起;4B:JNET 分型诊断为 2B 型;4C:病理检查示高级别上皮内瘤变局灶高分化腺癌,浸润深度黏膜下约 800 μm(SM-1) HE ×100 图 5 直肠 I_s 病变 5A:白光镜下直肠 I_s 病变;5B:JNET 分型诊断为 3 型;5C:病理检查示中分化腺癌,浸润深度深肌层(SM-D) HE ×100

表 1 不同病理诊断的结直肠肿瘤性病变患者一般临床资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, Mean±SD)	病变长径 (cm, Mean±SD)	病变部位(例)			
					直肠	左半结肠	横结肠	右半结肠
低级别上皮内瘤变组	34	15/19	62.00±9.85	2.60±0.69	7	9	5	13
高级别上皮内瘤变组	32	21/11	59.47±10.44	2.65±0.78	16	8	4	4
SM-1 组	4	3/1	70.75±12.89	2.15±0.60	2	2	0	0
SM-D 组	11	7/4	61.09±11.40	3.66±2.63	6	1	0	4
统计量		$\chi^2=3.872$	$F=1.475$	$F=2.860$			-	
P 值		0.278	0.228	0.042			-	

注:SM-1 指黏膜下浸润深度<1 000 μm;SM-D 指黏膜下浸润深度≥1 000 μm;“-”代表未行统计分析

表 2 结直肠肿瘤性病变患者 JNET 分型与病理诊断结果的相关情况(例)

JNET 分型	例数	低级别上 皮内瘤变	高级别上 皮内瘤变	SM-1	SM-D
2A 型	36	30	6	0	0
2B 型	35	4	26	2	3
3 型	10	0	0	2	8

注:SM-1 指黏膜下浸润深度<1 000 μm;SM-D 指黏膜下浸润深度≥1 000 μm

见,JNET 分型 2A 型组、2B 型组、3 型组之间表面黏膜筛网状结构、纤维组织反应增生、黏膜肌无残留、癌性间质反应阳性率差异有统计学意义(P 均<0.05)。表面黏膜筛网状结构出现频率为 2A 型(2.78%)<3 型(20.00%)<2B 型(42.86%),2A 型、2B 型、3 型组间比较差异均有统计学意义(P 均<0.05);纤维组织反应增生、黏膜肌无残留、癌性间质反应出现频率均为 2A 型、2B 型<3 型,3 型与 2A 型、2B 型比较差异均有统计学意义(P 均<0.05),2A 型与 2B 型间差异无统计意义($P>0.05$)。

4.病理特征在 JNET 分型与病理诊断是否一致

中出现的情况:由表 4 可见,表面小凹上皮脱落、表面黏膜坏死结构在 JNET 分型与病理诊断一致组及不一致组间差异有统计学意义($P<0.05$);而表面黏膜筛网状结构、纤维组织反应增生、黏膜肌无残留、癌性间质反应在 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

5.JNET 分型与病理诊断不符者内镜特征:对 JNET 分型与病理诊断不符的 15 例病变进行内镜特征分析,发现病变长径(2.78±0.23)cm,5 例呈隆起性病变,3 例出现表面黏膜出血、坏死、炎性渗出,3 例出现黏膜紧满感,3 例出现白色不透明物质,其中 1 例为不规则。

讨 论

随着内镜下治疗结直肠肿瘤技术的提高,精确的术前诊断显得尤为重要。现有多个内镜诊断分型系统,如应用较为广泛的 Snao 分型、Pit 分型等,各有优缺点。目前普遍认为 Pit 分型判断恶性病变及是否有深部浸润依然是最经典的方法,但 Pit 分

表 3 结直肠肿瘤性病变患者各 JNET 分型出现的病理特征情况[例(%)]

JNET 分型	例数	表面小凹上皮脱落	表面黏膜坏死结构	表面黏膜筛网状结构	纤维组织反应增生	黏膜肌无残留	癌性间质反应
2A 型	36	14(38.89)	12(33.33)	1(2.78)	0	10(27.78)	0
2B 型	35	22(62.86)	20(57.14)	15(42.86) ^{bc}	1(2.86) ^c	13(37.14) ^c	1(2.86) ^c
3 型	10	6(60.00)	5(50.00)	2(20.00) ^b	6(60.00) ^b	8(80.00) ^b	7(70.00) ^b
P 值 ^a		0.13	0.12	<0.01	<0.01	0.01	<0.01

注:^a 使用 Fisher 确切概率法;与 2A 型比较,^b $P<0.05$;与 3 型比较,^c $P<0.05$

表 4 结直肠肿瘤性病变患者各病理特征在 JNET 分型与病理诊断相符及不符者中出现的情况[例(%)]

病理特征	例数	诊断相符(n=66)	诊断不符(n=15)	χ^2 值	P 值
表面小凹上皮脱落	42	30(45.45)	12(80.00)	5.842	0.016
表面黏膜坏死结构	37	26(39.39)	11(73.33)	5.674	0.017
表面黏膜筛网状结构	18	14(21.21)	4(26.67)	0.210	0.646
纤维组织反应增生	7	6(9.09)	1(6.67)	0.091	0.763
黏膜肌无残留	31	27(40.91)	4(26.67)	1.049	0.306
癌性间质反应	8	7(10.61)	1(6.67)	0.213	0.644

型需要染色操作,观察部位需要反复冲洗,耗时较长^[4]。2014 年日本发布结直肠 NBI 放大内镜分类系统,以便于临床应用。

绝大多数直径较小的结直肠肿瘤性病变诊断简单,对治疗决策的选择影响不大。直径较大的结直肠肿瘤性病变,相应诊断难度加大,并且涉及治疗方案的选择。故本次研究纳入对象为病变长径>1.5 cm,对于这部分病变诊断的深入认识,更有利于内镜治疗决策的选择。

JNET 分型是一种基于 ME-NBI 技术将病变表面结构与血管形态综合考虑,并结合病变内镜下改变(息肉样隆起/非息肉样隆起)的分型系统。现有关于 JNET 分型的研究报道较少,其中 Sumimoto 等^[5]研究认为 2B 型的敏感度、特异度远低于其他 3 型。本研究 JNET 分型中 2B 型诊断的特异度、阴性预测值、准确率稍低于其他两型。考虑可能为本次研究纳入对象均为肿瘤性病变,且病变长径均>1.5 cm 有关。2B 型结构对应的病理诊断涵盖从腺瘤到黏膜下深层浸润癌,这样的结果显然不利于做出合理的内镜诊疗决策。如何对 JNET 分型中 2B 型结构进行亚分类具有重要的临床意义。

研究表明,结直肠黏膜发生恶性转化的过程中,黏膜表面结构及血管形态会发生改变,而这也是进行精细放大内镜诊断结直肠病变性质及浸润深度的基础^[6]。既往研究发现,当肿瘤发生后表面 Pit 的形态及包绕的微血管均会发生改变^[7]。本次研究发现,表面黏膜筛网状结构出现频率在 2B 型与 2A、3 型间比较,差异均有统计学意义;纤维组织反应增生、黏膜肌无残留、癌性间质反应出现频率在 3 型与 2A、2B 型间比较,差异均有统计学意义。JNET 分型中 2B 型提示病理出现筛网状结构,推测出现筛网状结构时,病变结构变得密集复杂,围绕的微血管也变得密集复杂,因此可能会出现内镜下不规则结构及血管。JNET 分型中 3 型提示病理出现纤维组织反应增生、黏膜肌无残留、癌性间质反应,推测出现纤维组织反应增生、黏膜肌无残留、癌性间质反应时一些区域癌性间质增多,占据位置;同时另一些区域癌性腺体结构增生复杂,因此可能会出现内镜下乏血管区域或粗大血管中断,表面结构被破坏而出现无定型区域。

本项研究发现表面小凹上皮脱落、表面黏膜坏死结构在 JNET 分型与病理诊断相符组与不符组间差

异有统计学意义,提示结直肠肿瘤病变小凹上皮脱落、表面黏膜坏死会影响 JNET 诊断。诊断不符组的黏膜紧满感、白色不透明物质、表面黏膜出血、坏死、炎性渗出、病变长径、发育形态等内镜特征与诊断相符组间差异无统计学意义,考虑可能与本次纳入研究的观察对象较少有关。在今后的研究中需重视 JNET 诊断不符病例的内镜及病理特征总结,不断完善 JNET 诊断,甚至为 JNET 亚分类提供依据。

总之,我们初步研究了 JNET 分型的病理改变基础,但由于样本量较小,未能按病变发育形态进行亚分组,而不同发育形态的结直肠肿瘤发生、生长方式可能是不一样的,因此未来仍需进行大样本、多中心的随机对照研究,以深入探究 JNET 分型的病理改变基础,指导制定合理有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 赖华生,林志昭,孟琰,等. 结直肠癌早期筛查技术研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(5): 752-756. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159. 2017. 05. 051.
- [2] Sakata S, Kheir AO, Hewett DG. Optical diagnosis of colorectal neoplasia; A Western perspective [J]. Dig Endosc, 2016, 28(3): 281-288. DOI: 10.1111/den. 12625.
- [3] Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team [J]. Dig Endosc, 2016, 28(5): 526-533. DOI: 10.1111/den. 12644.
- [4] Wada Y, Kashida H, Kudo SE, et al. Diagnostic accuracy of pit pattern and vascular pattern analyses in colorectal lesions [J]. Dig Endosc, 2010, 22(3): 192-199. DOI: 10.1111/j.1443-1661. 2010. 00983. x.
- [5] Sumimoto K, Tanaka S, Shigita K, et al. Clinical impact and characteristics of the narrow-band imaging magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team [J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85(4): 816-821. DOI: 10.1016/j.gie. 2016. 07. 035.
- [6] Tajiri H, Matsuda K, Eujisaki J. What can we see with the endoscope? Present status and future perspectives [J]. Dig Endosc, 2002, 14(4): 131-137. DOI: 10.1046/j. 0915-5635. 2002. 00191. x.
- [7] Matsumoto K, Nagahara A, Terai T, et al. Evaluation of new subclassification of type V(I) pit pattern for determining the depth and type of invasion of colorectal neoplasm [J]. J Gastroenterol, 2011, 46(1): 31-38. DOI: 10.1007/s00535-010-0300-y.

(收稿日期:2019-12-16)

(本文编辑:周昊)