

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2014.06.14

光学活检与组织病理对胃黏膜上皮内瘤变的诊断价值

郭玉飞, 余晓云, 汪毅, 屈银宗, 余贻汉, 陈婕

(湖北省新华医院 消化科, 湖北 武汉 430022)

摘要:[目的]了解共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy,CLE)对胃黏膜低级别上皮内瘤变的应用前景及诊断价值。[方法]对 195 例隆起糜烂性胃炎伴黏膜粗糙患者进行分组,分别采取普通内镜下活检及 CLE 指导活检,比较 2 组的诊断率,病理诊断为金标准对共聚焦结果进行评价。[结果]CLE 组诊断率明显高于常规内镜组($P<0.05$),对比病理检查共聚焦诊断的敏感性为 86.36%,特异性为 95.83%。[结论]CLE 在胃黏膜低级别上皮内瘤变诊断中具有重要价值,为提高诊断效率提供了新方法。

关键词:共聚焦激光内镜;胃黏膜上皮;低级别上皮内瘤变

中图分类号:R573

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2014)06-0329-03

在我国,胃肠道肿瘤发生率居高不下,病死率也在逐年上升,早期的诊断和治疗可有效提高患者的存活率。据相关文献报道,我国早期胃癌的内镜诊断率不足 10%^[1],因此,如何及时准确的诊断胃肠道肿瘤是近年来的研究热点。胃黏膜病变的增长已经成为近年胃癌发病率大幅提高的直接原因。上皮内瘤变是临床上明确的癌前病变,又分为低级别上皮内瘤变及高级别上皮内瘤变。高级别上皮内瘤变明由低级别转化而来,故而低级别上皮内瘤变的早期诊治对胃癌的防治显得意义尤为突出。共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy,CLE)是一项新近应用于临床的检查技术,在进行内镜检查的同时对黏膜细胞进行表面下的活体细胞实时成像,其原理被誉为“光学活检”。其对消化道的临床应用目前多处于探索发展阶段^[2-5],对胃黏膜的各种病变的研究亦有文献报道。

本研究使用 CLE 对隆起糜烂性胃炎伴黏膜粗糙患者的胃黏膜上皮可疑瘤变部位进行观察诊断、指导定位活检,与相应部位活检的病变组织的病理学结果进行比较分析,探讨 CLE 对诊断胃黏膜低级别上皮内瘤变的可行性和准确度。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 5 月~2012 年 5 月在武汉市协和医院进行普通胃镜下诊断隆起糜烂性胃炎伴黏膜粗糙者 195 例,随机分为 2 组,其中常规内镜组 106 例,男 56 例,女 50 例,年龄 16~68 岁,平均 (48.2 ± 4.5) 岁,病程 7 d~11 年,平均 (1.6 ± 0.7) 年;CLE 活检组 89 例,其中男 49 例,女 40 例,年龄 17~70

岁,平均 (49.6 ± 4.1) 岁,病程 3 d~10 年,平均 (1.5 ± 0.8) 年。

排除标准:食管癌、急性胃肠道出血、凝血功能障碍、怀孕期与哺乳期妇女、对荧光素钠过敏者以及非胃肠道原发恶性肿瘤等。

1.2 仪器与材料

富士 Cellvizio GastroFlex UHD 型 pCLE 探头,PANTAXISC-100 共聚焦主机、EC3870 共聚焦内镜。10%荧光素钠注射液。

1.3 检查方法

所有患者先行常规胃镜检查,观察病灶。然后注射荧光素钠 0.02 g(2%)进行静脉试验,无过敏者静脉注射 10%荧光素钠 5 ml,30 s 内可见胃肠道黏膜色泽变黄,行 CLE 检查。经内镜活检孔道插入富士 Cellvizio GastroFlex UHD 型 pCLE 探头,将探头置于病灶表面对黏膜层组织进行扫描成像。探头成像速率 12 帧/s,扫描深度 55~65 μm 。放大倍数 1 000 倍。通过共聚焦扫描观察黏膜小凹及微血管形态,并对病灶部位进行靶向活检。活检组织用甲醛固定后石蜡包埋,4 μm 厚度连续切片,苏木精-伊红染色后进行组织病理学检查^[6-9]。

记录内容包括:①临床资料(年龄、性别、病程);②胃镜检查记录活检的准确部位、病灶位置;③CLE 检查的总部位数、诊断瘤变数;④病理诊断;⑤记录患者检查后的不良反应。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件进行数据统计分析。以病理诊断作为金标准,计算 CLE 诊断黏膜上皮内瘤变的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。 χ^2 检验及 McNemar 检验比较实验组和对照组 2 者之间的差异,并在实验组内比较 CLE 和病理检查 2 种诊断方法的一致性;kappa 值 <0.4 表示 2 种诊断方

法一致性较差;kappa 值在 0.4~0.75 之间表示二者一致性较好;kappa 值 >0.75 表示 2 种方法具有非常好的一致性^[10]。t 检验比较年龄及病程与瘤变发生相关性。

2 结果

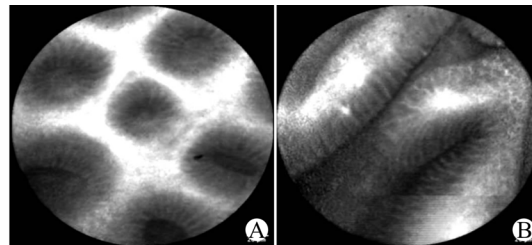
2.1 一般情况

CLE 检查平均时间为 18(13~35) min。检查后所有患者均出现皮肤黄染和尿黄现象,平均分别于 1.5(0.8~3.0) h 及 26.5(19.2~31.6) h 后消失,无其他不良反应。

2.2 常规内镜组和 CLE 组图像特点分析

普通内镜下可见胃黏膜粗糙,见充血、水肿及隆起糜烂。CLE 下正常胃体、胃窦黏膜特点:正常胃窦的胃小凹呈卵石样排列,表面覆盖柱状上皮细胞,腺腔开口呈裂隙状,上皮固有层见微血管网;胃体和胃底的胃小凹呈圆形或椭圆形结构,表面覆盖柱

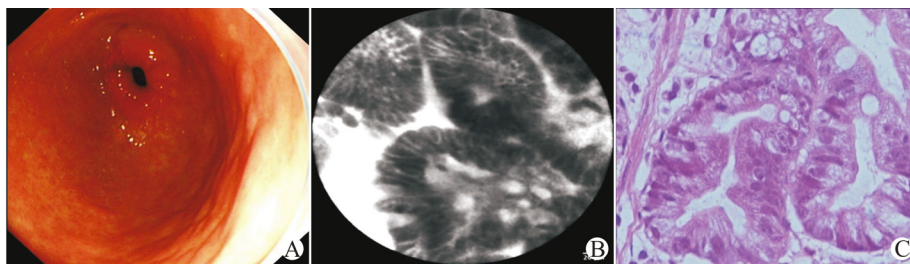
状上皮细胞,腺腔开口位于中央,呈圆形或类圆形,上皮固有层见微血管网;贲门处见胃小凹结构及表面覆盖的柱状上皮细胞,腺腔开口呈圆形或线形,可见柱状上皮和食管鳞状上皮分界的齿状线(见图 1)。



A:胃体;B:胃窦

图 1 CLE 下胃体与胃窦小凹及微血管形态($\times 1\,000$)

CLE 下低级别上皮内瘤变部位的特点:胃黏膜小凹形态不规则,可见较多大小不等、排列不均的黑染细胞(见图 2)。



A:普通内镜见胃窦黏膜隆起,浅表糜烂、充血及水肿,局部黏膜纠集,局部蠕动差;B:CLE 见胃小凹开口形态不规则,呈延长或扭曲的树枝样,上皮厚薄不均,排列紊乱,并可见大小不等的黑染细胞;C:组织学染色见腺体极性异常,大小不规则,上皮厚度呈厚薄不均,细胞极性异常,层次增多,排列紊乱

图 2 普通内镜、CLE 及组织学染色下瘤变部位特点

2.3 常规内镜组与 CLE 活检组结果比较

比较 CLE 组和常规内镜组,2 者在发病年龄和病程上差异无统计学意义($P>0.05$)。

常规组 106 例,共活检 521 个部位,其中病理诊断胃黏膜低级别上皮内瘤变 22 个,诊断率 4.22%;CLE 组共活检 286 个部位,其中病理诊断胃黏膜低级别上皮内瘤变 22 个,诊断率 7.69%; χ^2 检验 2 组结果比较差异有统计学意义($P<0.05$)。同时比较 2 组患者活检部位,常规内镜组平均每位患者检测(4.94 ± 1.45)个部位,CLE 组(3.21 ± 1.12)个部位,CLE 组平均每例患者活检部位明显少于对照组,t 检验 2 组结果比较差异有统计学意义($P<0.01$)。说明引入 CLE 技术在明显提高瘤变检出率的同时,能减少活检部位数,降低病患活检风险和痛苦。

2.4 CLE 图像诊断与组织病理学诊断比较

CLE 组 89 例胃镜下诊断隆起糜烂性胃炎伴黏膜粗糙者经过 CLE 检查,共扫描 286 个部位,发现 30 个瘤变部位,诊断率为 10.49%。经病理切片诊

断,发现胃黏膜低级别上皮内瘤变 22 个部位,诊断率为 7.69%。 χ^2 检验 2 种方法比较差异无统计学意义,kappa 值为 0.705,表示 2 种方法对上皮内瘤变的诊断具有较好的一致性。最后计算得敏感性为 86.36%、特异性 95.83%、阳性预测值 63.3%、阴性预测值 98.8%。

3 讨论

随着肿瘤发病率的逐年增加,恶性肿瘤的早期诊断、早期干预受到越来越多的重视,而胃癌则是消化系统最常见的肿瘤之一。胃癌癌前病变是胃癌发生和发展过程中的一个重要阶段,早期发现和干预是防控胃癌的重要手段。从正常组织到胃癌,往往要经过慢性胃炎、萎缩、肠上皮化生和上皮内瘤变等若干阶段,最后发展成胃癌^[11]。新修订的 Vienna 分类将胃肠道上皮性肿瘤分为 5 类^[12]:①无肿瘤或异型增生,包括正常黏膜、各种胃炎或胃病、肠上皮化生等;②不能确定有无肿瘤或异型增生,常用于不能确定病变是反应性或再生性或肿瘤性病变时,建

议随访;③黏膜低级别上皮内瘤变,包括低级别腺瘤和低级别异型增生,建议内镜切除或随访;④黏膜高级别上皮内瘤变,包括高级别腺瘤或异型增生、非浸润性癌或原位癌、可疑浸润性癌及黏膜内癌,建议内镜或手术局部切除;⑤浸润性癌,癌侵犯黏膜下层,建议手术切除。因此,胃黏膜低级别上皮内瘤变的发现对胃癌的早期防治,内镜下治疗和随访显得意义尤为重要。

对于胃黏膜病变,传统的方式是常规内镜检查,对黏膜可疑病灶进行多点和多部位的活检。因此,这种手段对医生的经验有很强的依赖性,为提高诊断效率常常存在盲目增加活检部位的现象,不仅增加了患者的痛苦和损伤,仍然还是存在一定的漏诊率^[13]。CLE检查可在常规内镜检查的同时得到放大1 000倍的胃肠黏膜和黏膜下的细胞水平的虚拟组织学图像。有类似研究表明:CLE能较好地诊断高级别上皮内瘤变及早期胃癌,在内镜检查过程中可指导活检。同时,亦有研究显示CLE在胃肠病变内镜下黏膜切除术(EMR)或内镜下黏膜剥离术(ESD)中能较好地指导切除范围,判断对病变有无完全切除^[14]。本研究通过比较发现,CLE能明显提高胃黏膜低级别上皮内瘤变的检出率,提高诊断效率,使得胃癌的早期病变能较早的被发现并有利于进行临床早期干预。通过比较还发现CLE在提高检出率的同时还能减少每例患者的活检次数,减轻患者的痛苦及负担。通过与病理金标准的比较显示对胃黏膜低级别上皮内瘤变的诊断二者差异无统计学意义,在诊断上有很高的准确度,并与国内外在CLE对胃肠癌前病变的诊断文献报道基本一致^[15-17]。说明探头式共聚焦对胃黏膜上皮低级别瘤变的诊断与病理具有较好的一致性,并具有较高的敏感度及特异度。总之,在临床上,CLE可以指导内镜下对胃黏膜低级别上皮内瘤变的精确定位活检甚至部分替代活体组织检查^[18],是一种有应用前景的临床检查手段。

参考文献

- [1] 上海市早期胃癌临床协作组. 上海不同等级10个医疗机构早期胃癌的筛选结果比较[J]. 中华消化内镜杂志, 2007, 24(1):19-22.
- [2] 蔡盛健, 吴巍, 陈佩璐, 等. 共聚焦激光显微内镜对胃高级别上皮内瘤变的诊断价值[J]. 内科理论与实践, 2010, 5(3):243-245.
- [3] 李文波, 李延青. 共聚焦激光显微内镜对早期胃癌的识别和分类[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(12):3202-3207.
- [4] KIESSLICH R, HOFFMAN A, GOETZ M, et al. In vivo diagnosis of collagenous colitis by confocal endomicroscopy[J]. Gut, 2006, 55(4):591-602.
- [5] KANTSEVOY S V, ADLER D G, CONWAY J D, et al. Confocal laser endomicroscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 70(2):197-200.
- [6] 刘红, 李延青, 赵幼安, 等. 共聚焦内镜诊断 Barrett 食管初步研究[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(2):83-86.
- [7] 孙晓滨, 史维, 李宇, 等. 共聚焦内镜对上消化道黏膜病变诊断价值的初步研究[J]. 中国内镜杂志, 2008, 14(2):162-164.
- [8] 李政文, 吕黄勇, 尧登华, 等. 共聚焦内镜诊断食管胃黏膜异位症14例[J]. 西南国防医药, 2010, 20(11):1230-1232.
- [9] 谭东毅, 张国梁, 邴玉芝, 等. 内镜检查对食管胃黏膜异位的诊断意义[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(20):2048-2048.
- [10] TRAJMAN A, LUIZ R R. McNemar chi2 test revisited; comparing sensitivity and specificity of diagnostic examinations[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2008, 68(1):77-80.
- [11] CARNEIRO F, HUNTSMAN D G, SMYRK T C, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening[J]. J Pathol, 2004, 203:681-687.
- [12] STOLTE M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract; advantages and disadvantages[J]. Virchows Arch, 2003, 442:99-106.
- [13] RAFTOPOULOS S C, SEGARAJASINGAM D S, BURKE V, et al. A cohort study of missed and new cancers after esophagogastroduodenoscopy[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(6):1292-1297.
- [14] JI R, ZUO X L, LI C Q, et al. Confocal endomicroscopy for in vivo prediction of completeness after endoscopic mucosal resection[J]. Surg Endosc, 2011, 25(6):1933-1938.
- [15] KIESSLICH R, BURG J, VIETH M, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo[J]. Gastroenterology, 2004, 127(3):706-713.
- [16] HWANG J H. To perform a biopsy or not to perform a biopsy? Does confocal endomicroscopy provide the answer for surveillance in Barrett's esophagus[J]? Gastrointest Endosc, 2009, 70(4):655-657.
- [17] KITABATAKE S, NIWA Y, MIYAHARA R, et al. Confocal endomicroscopy for the diagnosis of gastric cancer in vivo[J]. Endoscopy, 2006, 38(11):1110-1114.
- [18] LI W B, ZUO X L, LI C Q, et al. Diagnostic value of confocal laser endomicroscopy for gastric superficial cancerous lesions[J]. 2011, 60:299-306.