

Systematic Selective Sampling of Cholecystectomy Specimens Is Adequate to Detect Incidental Gallbladder Adenocarcinoma

汇报人：郭歌
指导老师：贾旭春

目录

CONTENTS

1

背景知识

2

材料和方法

3

组织学分析

4

结果

5

讨论

背景知识——胆囊腺癌 (AC)

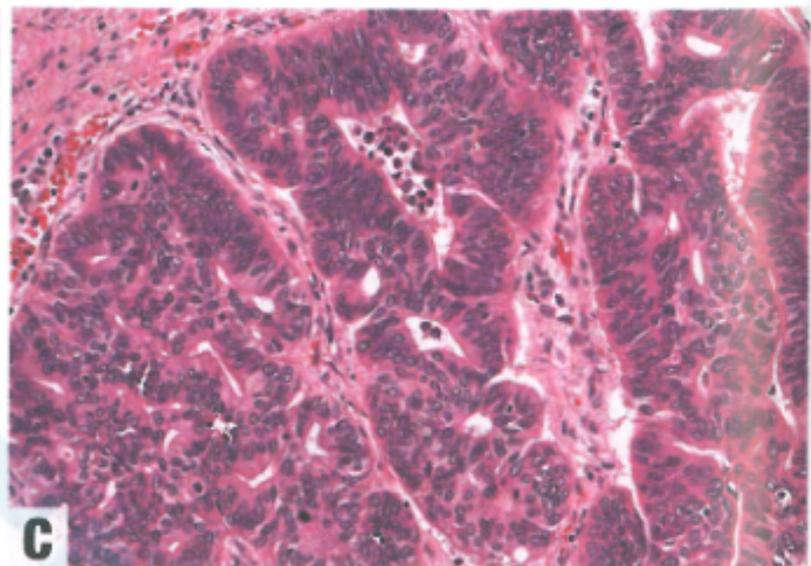
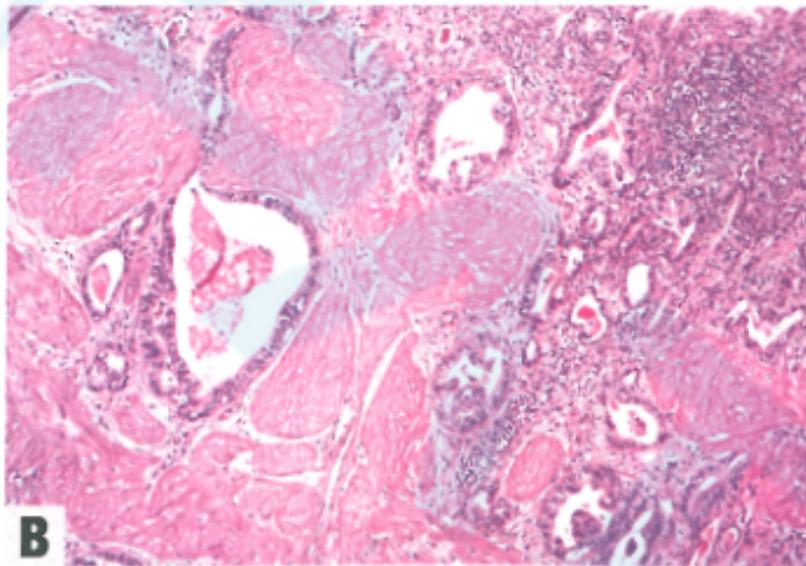
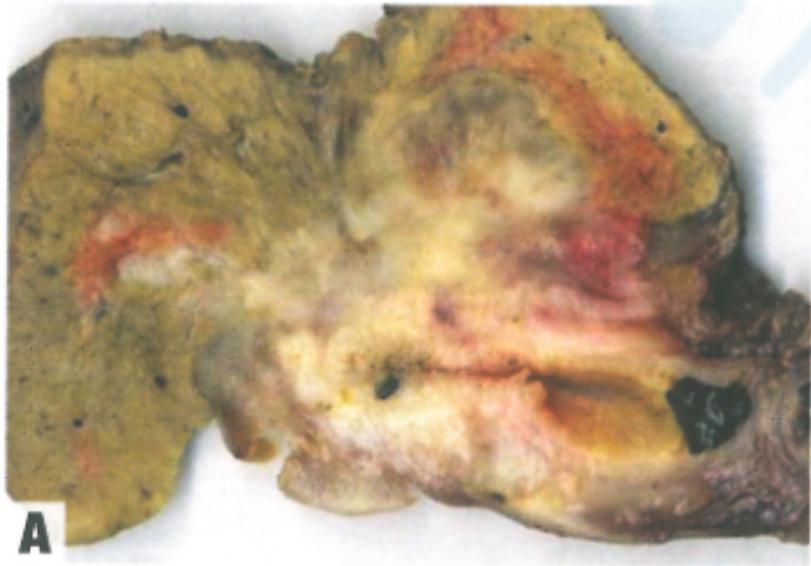
➤ 流行病学

胆囊腺癌 (AC) 是一种罕见但具有侵袭性的恶性肿瘤，在美国其发病率仅为1.1/10万，但总体5年生存率<10%。尽管认识及成像方法较以前有所提高，但仍有50%以上的胆囊腺癌在以胆囊炎和胆石症为手术指征的胆囊切除标本中偶然发现，而且多为晚期病变。其症状和体征均不特异，常类似于慢性胆囊炎。

➤ 大体表现

胆囊癌呈浸润性的灰白色肿块。一些癌可能导致整个胆囊壁弥漫增厚和僵硬。胆囊可由于肿瘤而扩张，或由于颈部、胆囊管梗阻而萎缩。当肿瘤发生于体部导致周围囊壁缩窄时，也可呈沙漏样畸形。

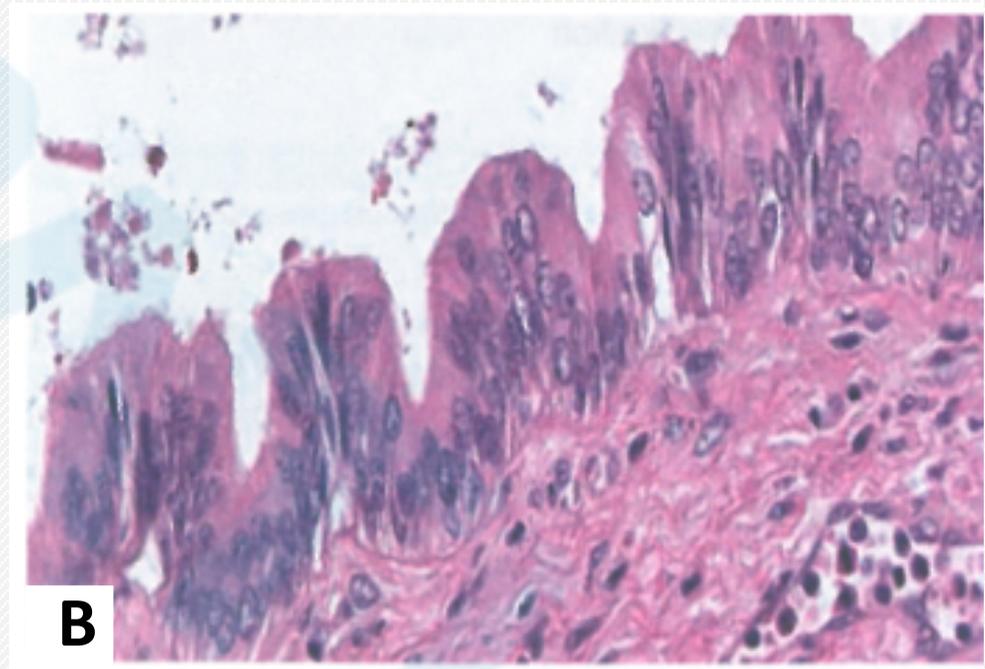
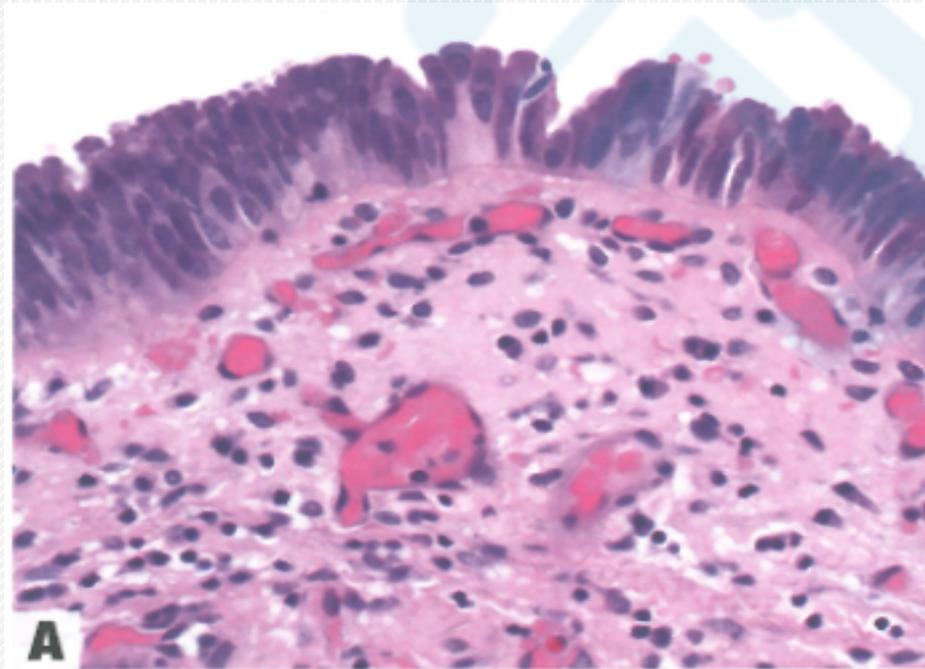
背景知识——胆囊腺癌 (AC)



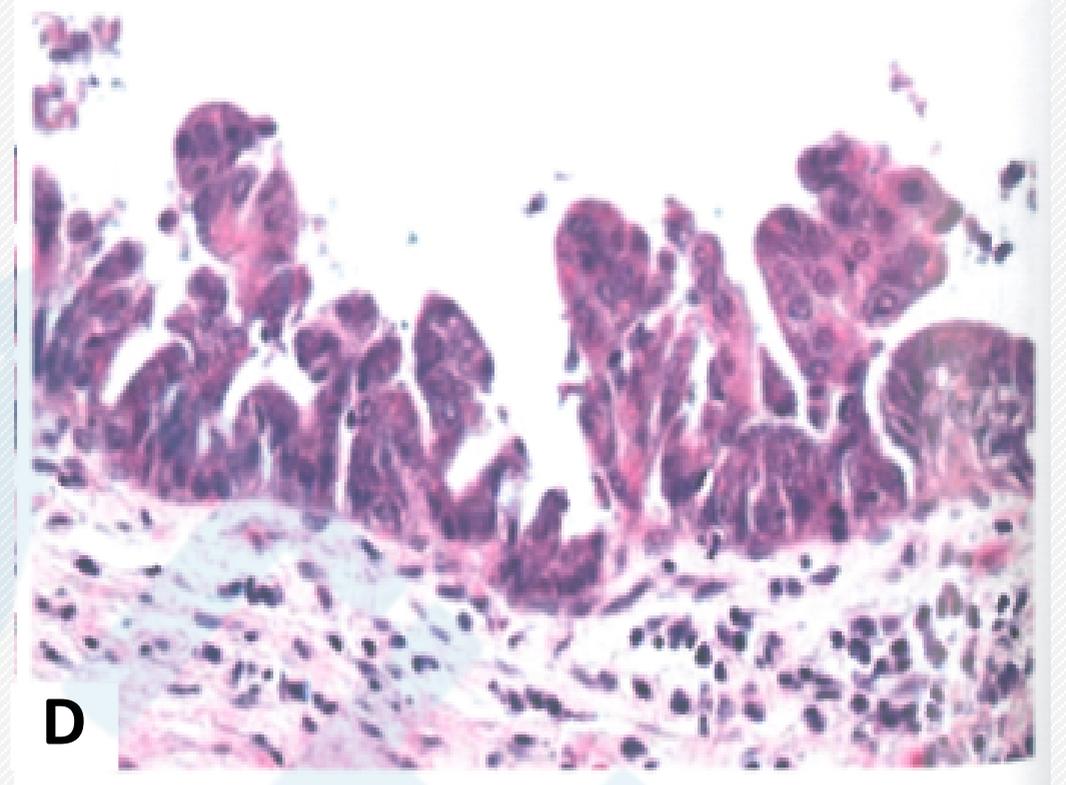
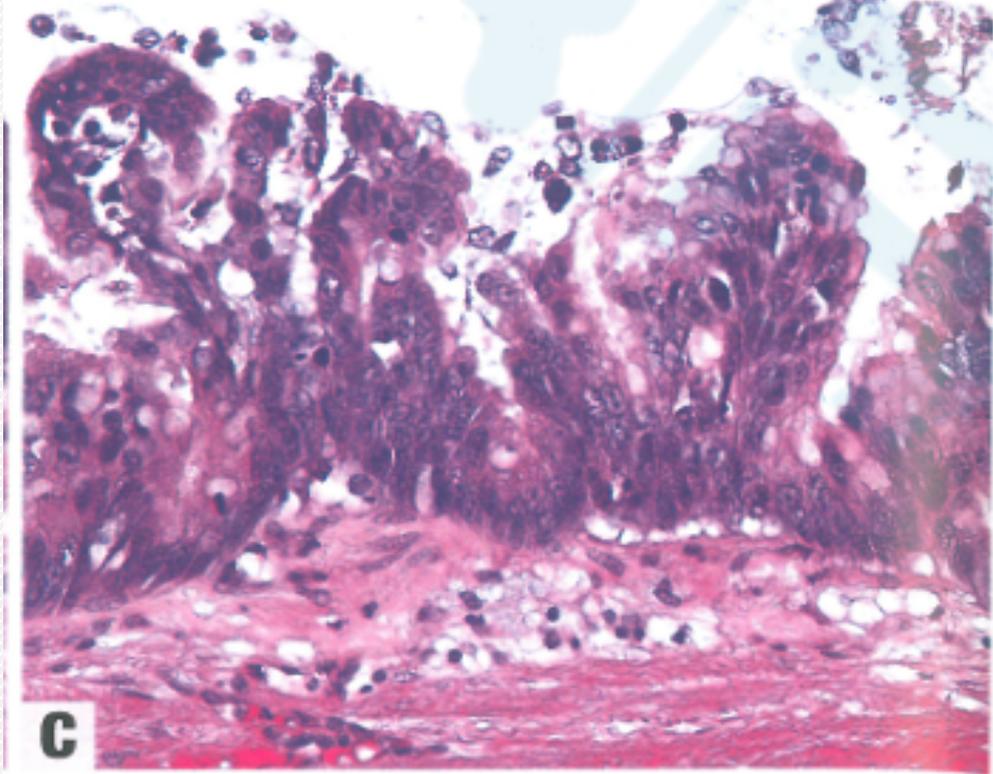
背景知识——胆道上皮内瘤变 (BillNs)

特征	Low-grade BillN (BillNs-1/2)	High-grade BillN (BillNs-3)
组织学	扁平假乳头状/微乳头 核深染 核浆比增高 保持极向	扁平假乳头状/微乳头 核深染、不规则 核浆比增高，多形、奇异的核 极向紊乱
胆囊粘膜受累	相对小灶、局限	相对广泛
Ki67增殖指数	弱-中升高	明显升高
P53	-	+

背景知识——胆道上皮内瘤变 (*BillNs*)



背景知识——胆道上皮内瘤变 (*BillNs*)



➤ 临床治疗

- 局限在固有层的浅表浸润癌——胆囊切除术
侵犯肌层或远处的癌——再次手术切除邻近的肝实质+门静脉淋巴结清扫术，
辅助化疗
- 确定**隐匿性胆囊腺癌**至关重要，以便患者接受**适当的后续治疗**。
- 对于胆囊异型增生患者，**只要胆囊管边缘不存在异型增生，就可以治愈。**

案例选择

通过回顾阿尔伯特·爱因斯坦医学院病理库的胆囊切除标本：

- 以（2014年6月1日至2016年7月31日）为期26个月的病例作为**测试组**
- 以（2016年8月1日至2018年8月1日）24个月内的病例作为**验证组**

研究对象

原始切片中**存在肠上皮化生（IM）或异型增生**的病例。

但不包括以下病例：

- ①临床或影像学高度怀疑肿物或仅通过大体检查发现多个独立肿物存在。
- ②镜下为反应性不典型增生而非真正的异型增生

测试组

- 1.初步常规检查的取材：1个胆囊管切缘、2个随机的全层；
- 2.当发现肠上皮化生（IM）时，需额外提供5个随机切片
3. 当发现异型增生时，需将标本全部取材。

验证组

- 1.初步常规检查的取材：1个胆囊管切缘、2个随机的全层
- 2.当发现LGD时，
 - 1)如存在肉眼可见的病变，应将这些区域取完；
 - 2)如果没有，按标本最大径每一厘米取一张。
 - 3)再将标本剩余组织全部取材，以确定有无更严重病变。
- 3.在肠上皮化生（IM）的病例额外提交的5个切片
如发现LGD时，则需遵循LGD方案取材。

- **测试组** 四名胃肠道病理专家审核了初始切片。
根据最新的组织学分类标准，将病例分为：IM，LGD，
HGD和AC。

- **验证组** 两名病理专家审核了：
 - (1) 初始切片，
 - (2) 每1厘米取一张的切片；
 - (3) 剩余组织切片。

- ※ 两个组病例的诊断均为在多头显微镜下达成共识。

- ※ 癌症分期:AJCC，第8版。

结果——测试组的临床和病理特征

回顾了**4059例**连续性胆囊切除术标本的病理报告（男性/女性：970/3089；平均年龄48.4y [范围：3周至100岁]）。

- 在常规组织学检查中偶然发现**3例AC**。

在AC患者中，2例肉眼病变不明显为局部黏膜隆起或颗粒状，剩下1例无明显异常。

3例AC在背景黏膜中均发现了HGD。

- 48个病例（1%）**符合入选标准。

结果——测试组的临床和病理特征

TABLE 1. Clinical and Pathologic Features of Test Cohort

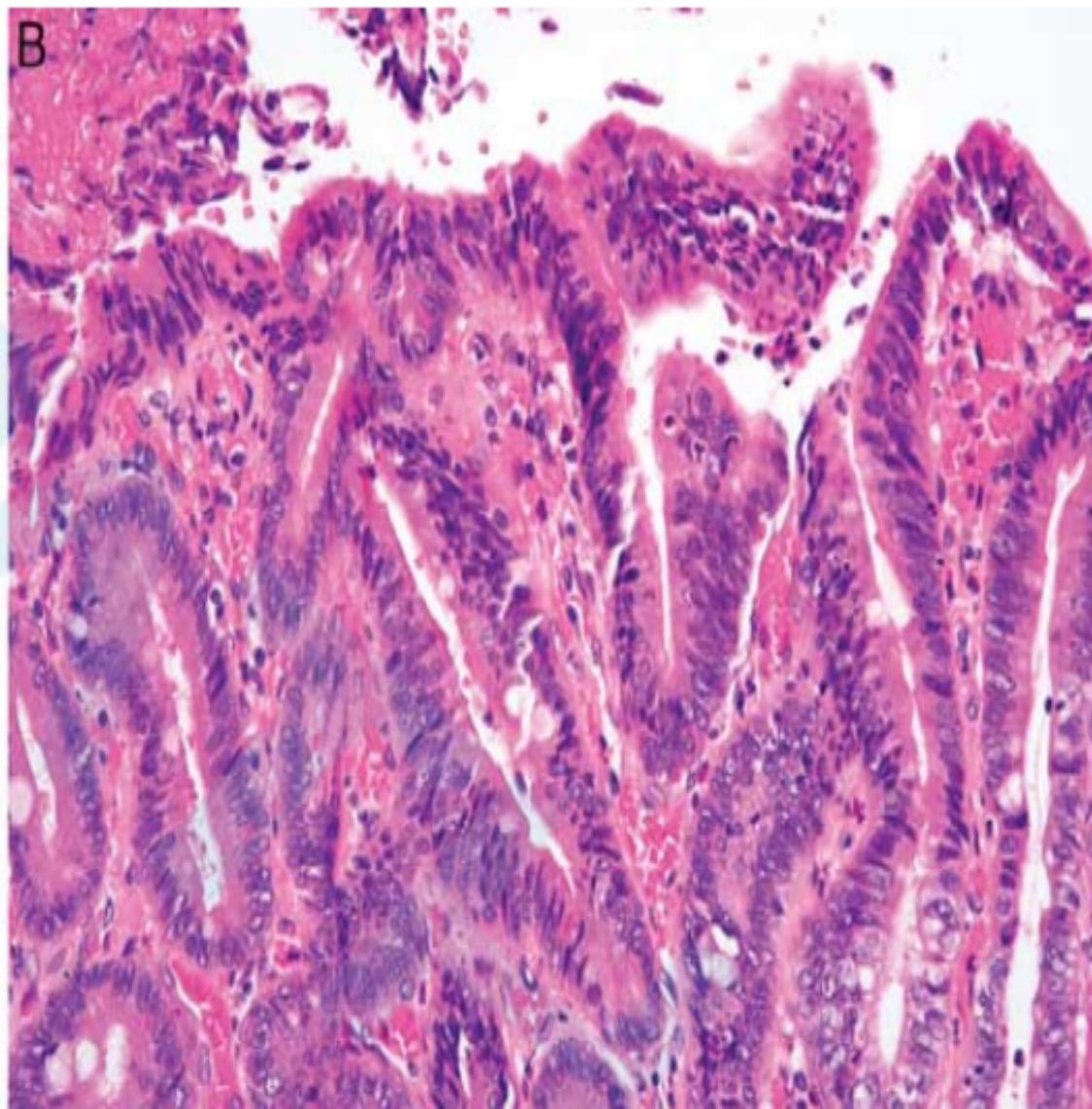
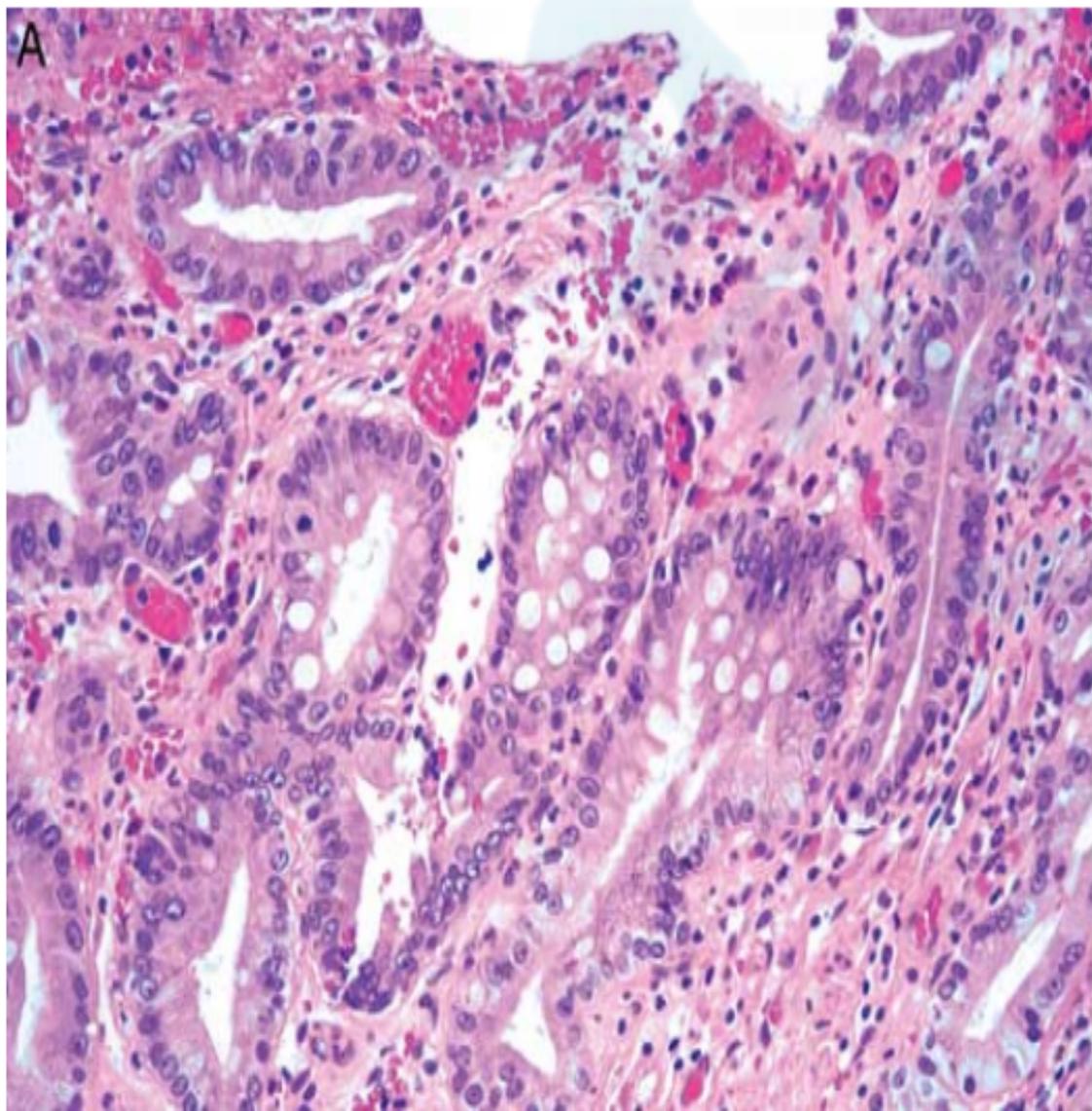
Features	N = 48, n (%)
Age, mean \pm SD (range) (y)	54.5 \pm 15.9 (14-86)
Male/female	9/39 (19/81)
Indications for surgery	
Cholecystitis with cholelithiasis	46 (96)
Cholecystitis	2 (4)
Histologic findings	
Background gallbladder	
Chronic cholecystitis	48 (100)
Acute cholecystitis	5 (10)
Initial diagnoses	
IM	28 (58)
LGD	18 (38)
HGD	2 (4)
Final diagnoses	
IM	18 (38)
LGD	24 (50)
HGD	4 (8)
AC	2 (4)

结果——测试组的临床和病理特征

TABLE 2. Cases With Additional Findings in Subsequent Sections of Test Cases

N = 16, n (%)	Original Diagnosis	Final Diagnosis
10 (20)	IM	LGD
4 (8)	LGD	HGD
2 (4)	HGD	Gallbladder carcinoma

结果——验证组的临床和病理特征

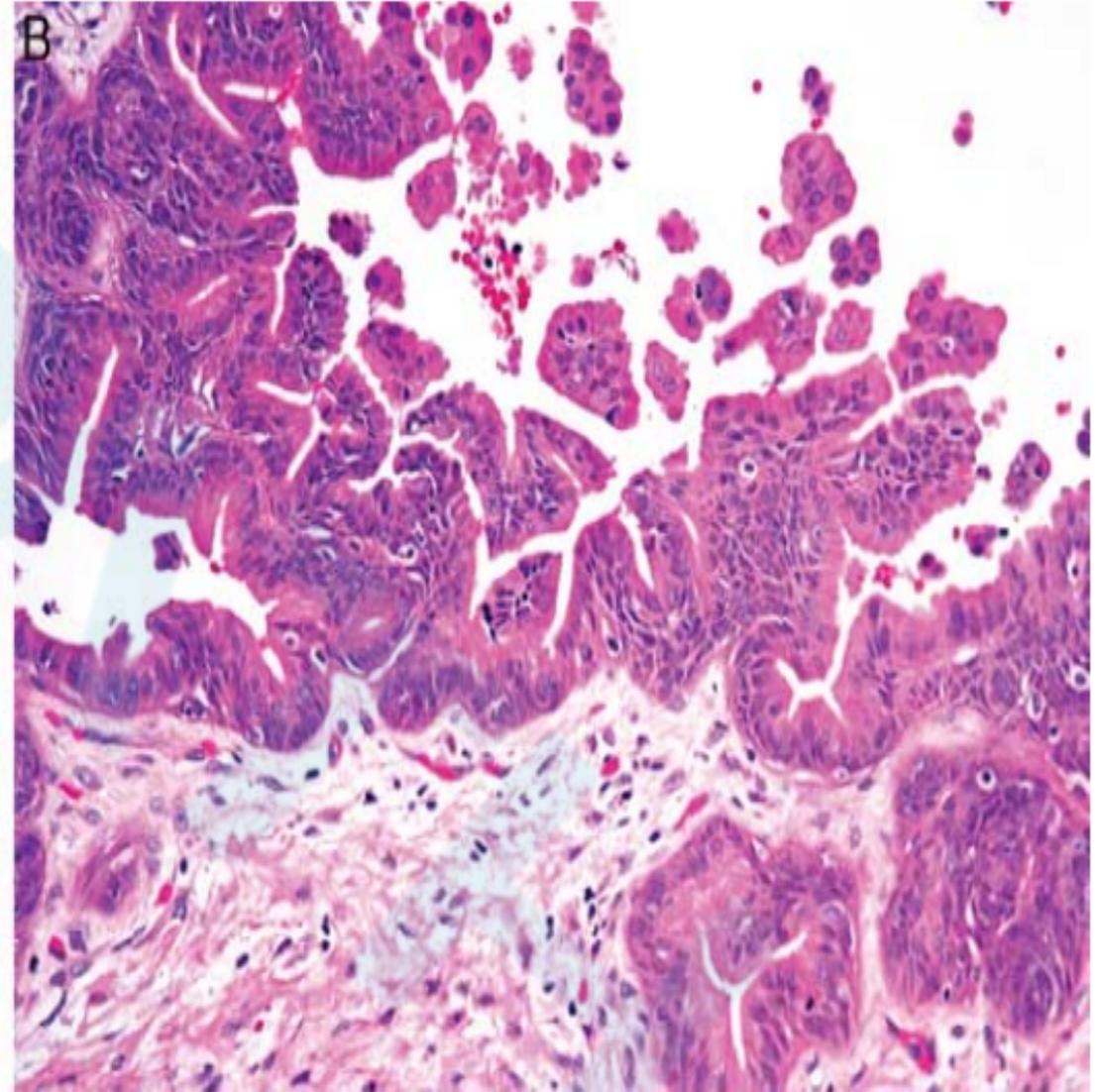
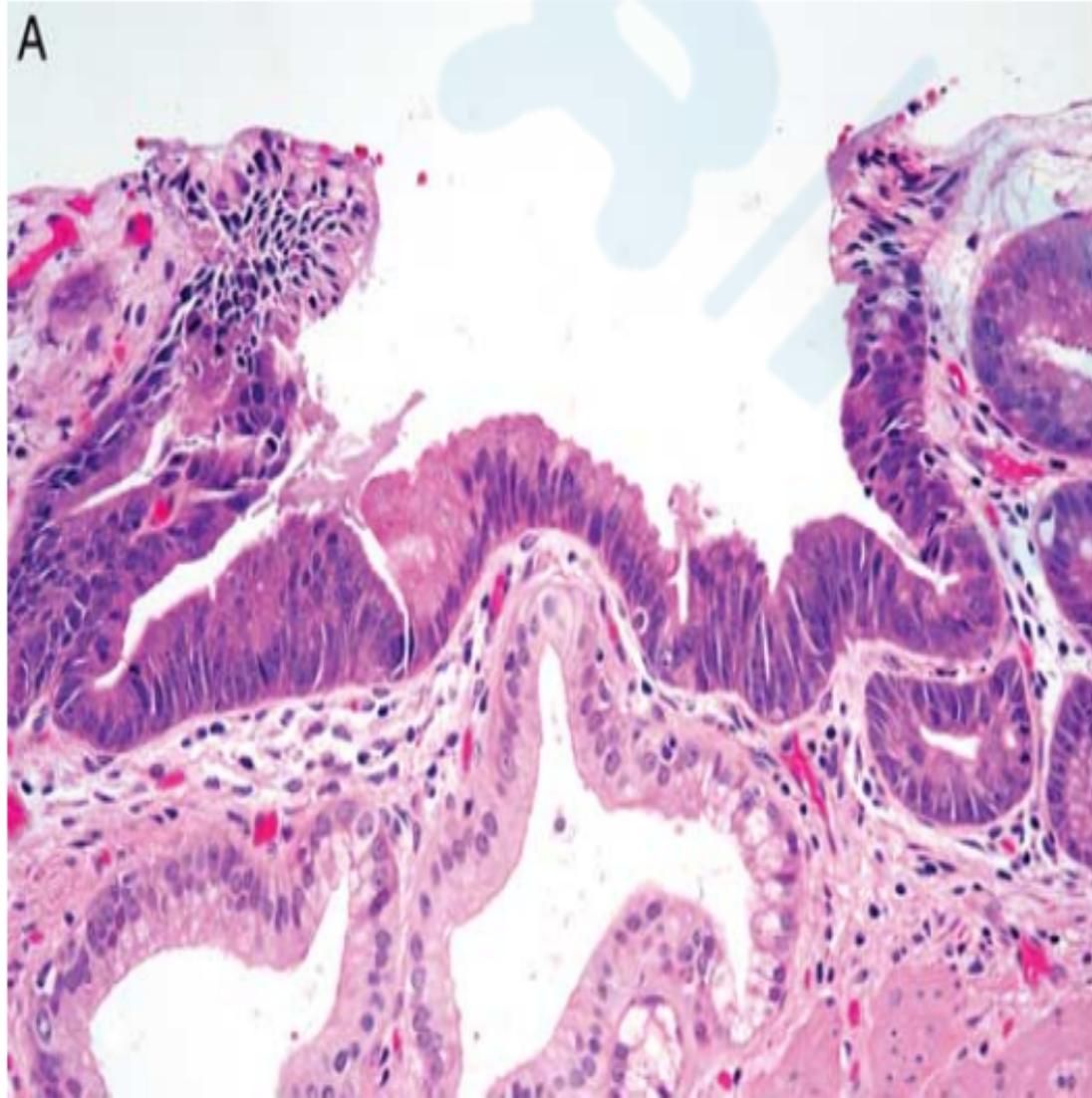


结果——测试组的临床和病理特征

TABLE 2. Cases With Additional Findings in Subsequent Sections of Test Cases

N = 16, n (%)	Original Diagnosis	Final Diagnosis
10 (20)	IM	LGD
4 (8)	LGD	HGD
2 (4)	HGD	Gallbladder carcinoma

结果——验证组的临床和病理特征

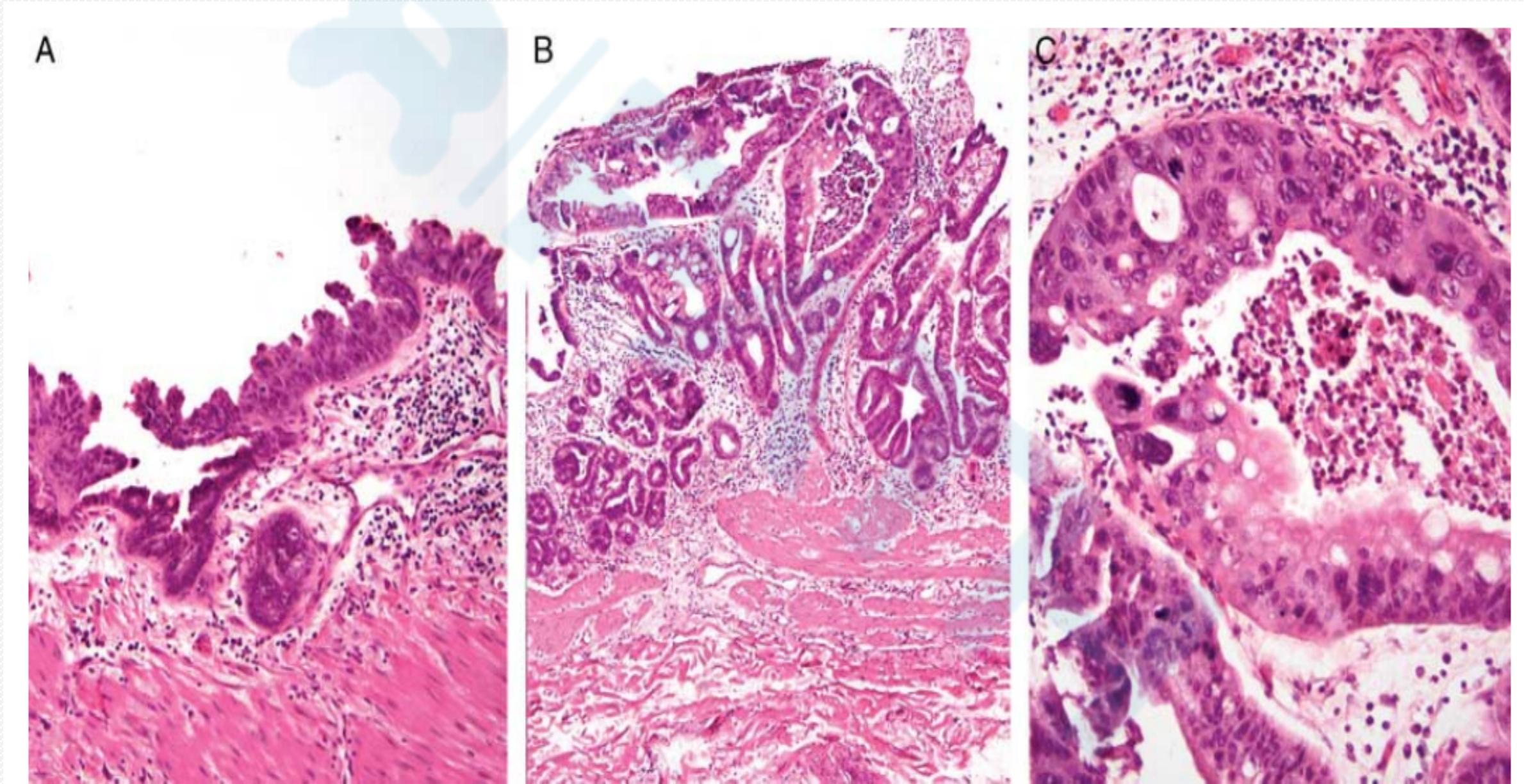


结果——测试组的临床和病理特征

TABLE 2. Cases With Additional Findings in Subsequent Sections of Test Cases

N = 16, n (%)	Original Diagnosis	Final Diagnosis
10 (20)	IM	LGD
4 (8)	LGD	HGD
2 (4)	HGD	Gallbladder carcinoma

结果——验证组的临床和病理特征



结果——验证组的临床和病理特征

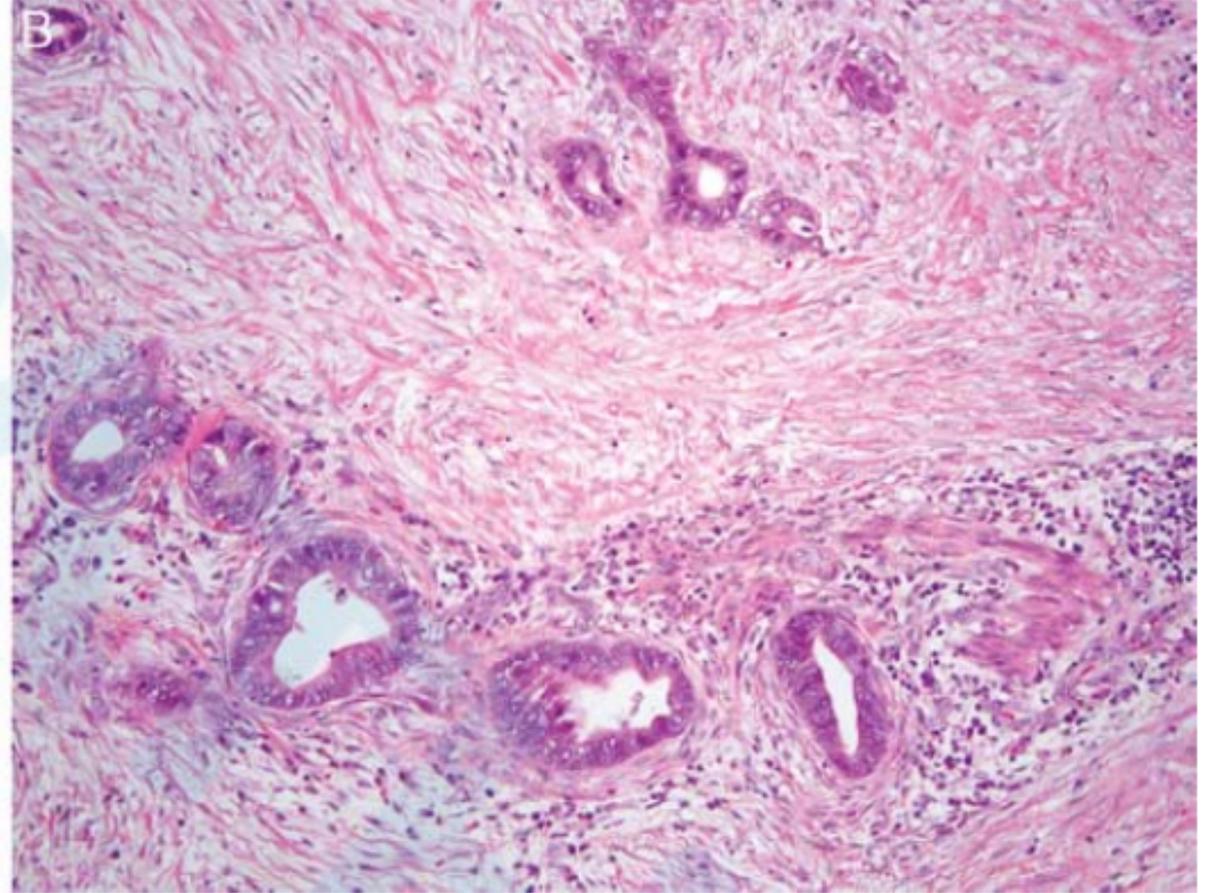
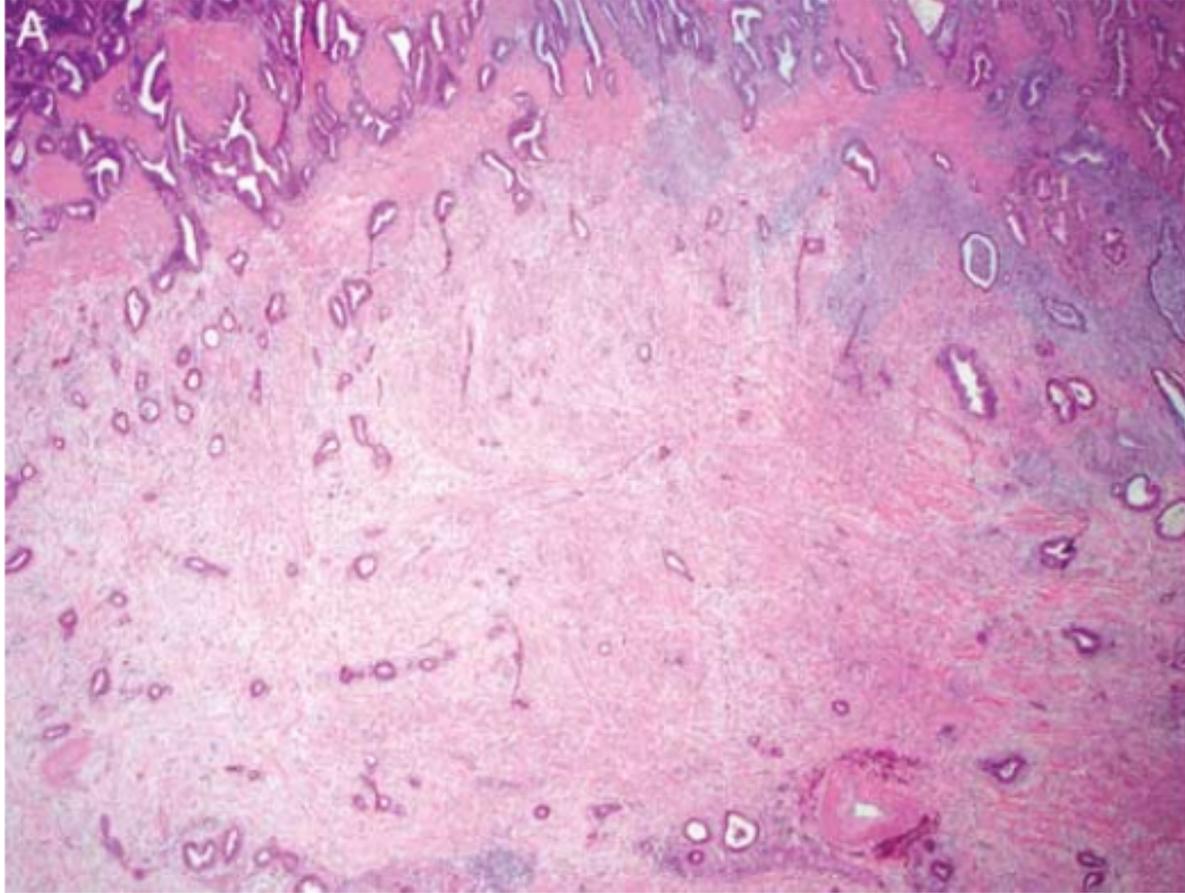
- 接受到**3133**例胆囊切除术标本（男性/女性：881/2252；平均年龄：48.4岁[范围：1.5至93岁]）。
- 常规切片时发现**两例AC**。
一列为pT2分期。另一个侵及肝脏，无法给出确定的分期（至少pT3）。
两例肉眼均可见不明显的突起。
- 39例**符合入选标准。

结果——验证组的临床和病理特征

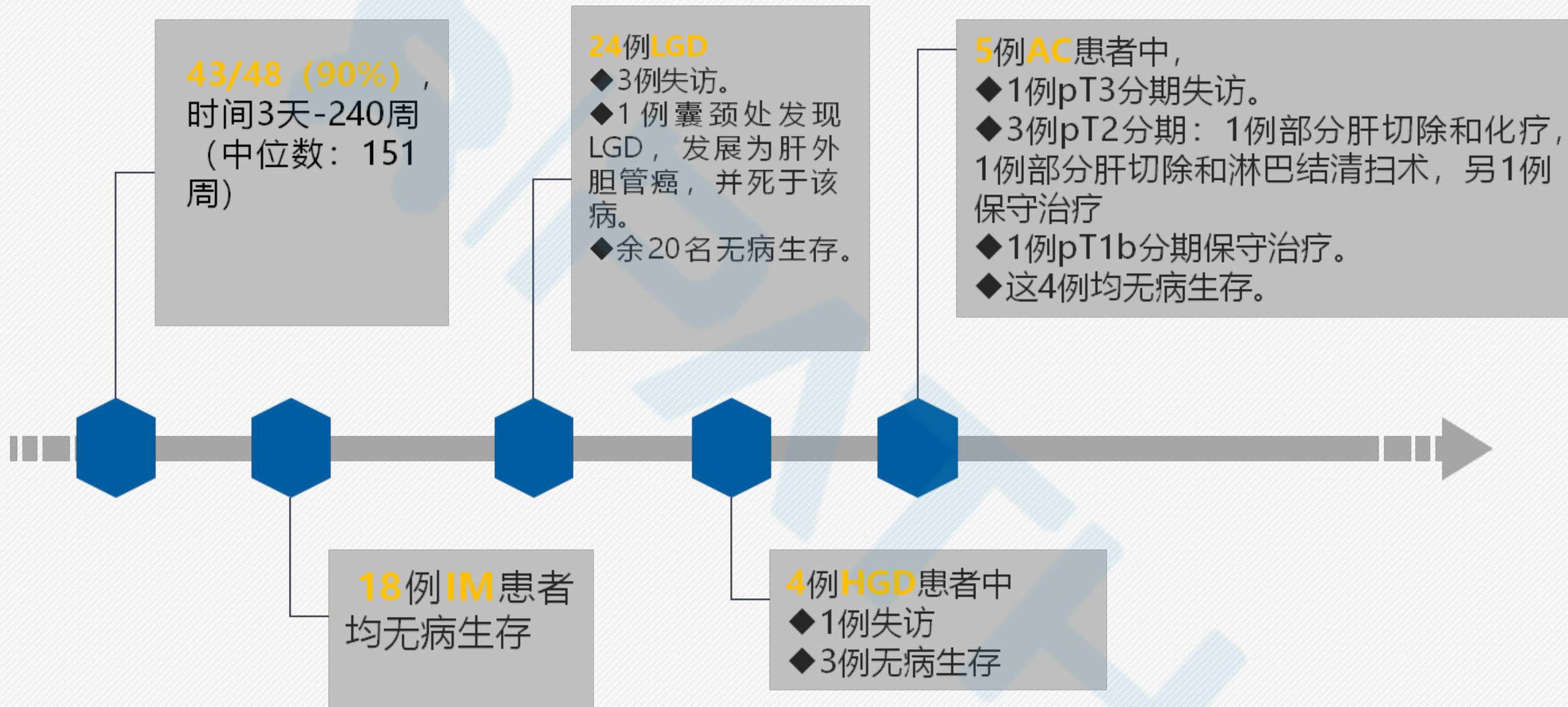
TABLE 3. Clinical and Pathologic Features of Validation Cohort

Features	N = 39, n (%)
Age, mean \pm SD (range) (y)	56.7 \pm 17.8 (23-86)
Male/female	10/29 (26/74)
Indication for surgery	
Cholecystitis with cholelithiasis	28 (72)
Cholecystitis	5 (13)
Pancreatitis	4 (10)
Abdominal pain	1 (2.5)
Benign biliary cyst	1 (2.5)
Histologic findings	
Background gallbladder	
Chronic cholecystitis	37 (95)
Acute cholecystitis	10 (26)
Initial diagnoses	
IM	24 (61)
LGD	12 (31)
HGD	3 (8)
Final diagnoses	
IM	24 (62)
LGD	11 (28)
HGD	4 (10)

结果——验证组的临床和病理特征



随访——测试组

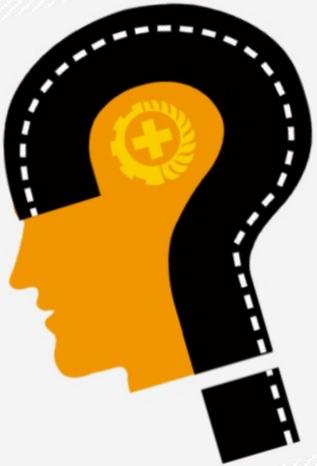


10名患者失访。

31，随访时间1至137周（中位数：69周）。

25例IM或LGD患者、
3例HGD患者均无病生存。

1例pT2 AC部分肝切除术、淋巴结清扫术及化疗，现无病生存。
另**1例AC**发生转移，接受了化疗（尚无进一步的随访）。



该研究的**目的**

探讨胆囊切除术标本初始切片中发现怎样的组织学特征，才需要更广泛的取材

1

一些人建议至少提交3个随机切片和胆囊管边缘，进行常规活检。
当在初次切片中发现HGD时，才需更广泛的取材。

2

7200，在59%的HGD和55%的LGD病例中进行了额外取材，仅在2例HGD中发现了AC，但在LGD病例中未发现。

➔ **在大体病变或者初始切片中发现HGD的区域，选择性额外取材就足够了**

3

16611例，发现了15例偶发AC

- 93%具有肉眼可见的异常，而LGD和HGD则大体检查正常。

- 在8例（89%）HGD和6例（38%）LGD病例中，将整个胆囊取材均未发现AC。

 **取材时应仔细检查标本，之后最多提供4个额外切片足以确定临床相关病变。**

5

4776例，发现12例偶然性AC，所有病例均有肉眼可见的异常。

6

4800例，发现了20例偶然性AC。

- 2/3有肉眼可见的异常（胆囊壁增厚和粘膜溃疡）
- 1/3异常不明显。

本文，最终发现7个偶然AC，

- 肉眼异常不明显
- 多数在初次检查时未被发现。

说明这些肿瘤的不易察觉的特性。

存在HGD标本，需将胆囊全部取材。

有人认为IM的病例也应全部取材以防遗漏

1. 尽管标本中经常发现IM与异型增生有关，但重要性的研究数据很少。
2. IM经常与局灶性LGD相关，这些病例最终均未发现存在HGD或AC，42例IM患者在随访时均未发现。
3. 实际上，尤其是囊颈未受累的情况下，无证据表明小灶LGD代表高风险病变。

存在IM的标本，只需常规取材

资源节约，步骤优化

建议1

**(1) 在常规取材中，
2至3个随机全层和1个囊
颈；
肉眼可见的异常病变应
全部取材；**

**(3) 如果发现LGD，
则以胆囊最大径每1厘米
取1张切片以检查
是否有HGD；**

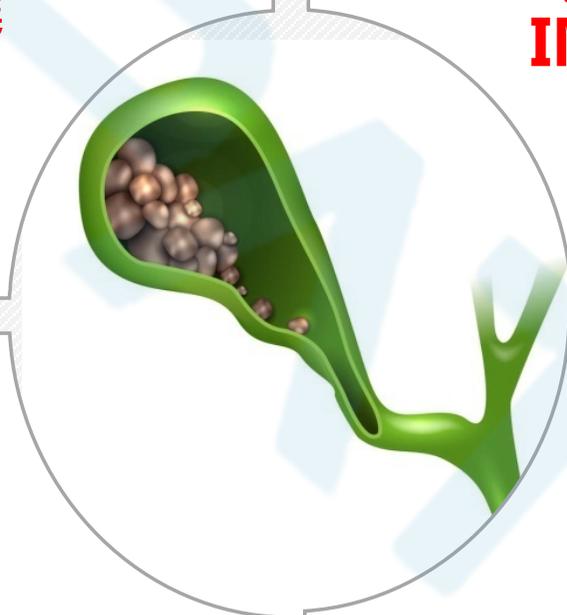
建议3

建议2

**(2) 在常规切片中仅发现
IM并不需要进一步取材；**

**(4) 发现有HGD的病例
应将整个胆囊全部取材以
检查是否有癌存在及进行
准确病理分期。**

建议4



谢谢聆听