

胃肠道活检标本诊断中病理诊断术语与认识的进展

王鲁平, 虞积耀

王鲁平, 北京军区总医院病理科 北京市 100700
虞积耀, 海军总医院病理科 北京市 100037
通讯作者: 王鲁平, 100700, 北京市, 北京军区总医院病理科. bzwp@yaho.com
电话: 010-66721576 传真: 010-88551277
收稿日期: 2005-05-08 接受日期: 2005-06-08

摘要

胃肠道上皮性肿瘤既往由于缺乏统一的国际病理分类, 同一病例的病理诊断在西方和日本不同病理学家之间会出现很大分歧. 因此急需统一的国际分类, 本文介绍 1998 年 Vienna 国际胃肠上皮性肿瘤分类、2000 年 WHO 胃肠上皮性肿瘤诊断分类的新标准, 以及根据上述分类原则修改的 2002 年 Vienna 分类方案, 介绍新诊断术语的定义、标准和与旧术语的关系, 应用新分类在结肠黏膜活检中可能出现结肠癌诊断不足的问题及建议.

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(16):2007-2009
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2007.asp>

0 引言

胃肠道上皮性肿瘤(gastrointestinal epithelial neoplasia, GEN)既往缺乏统一的国际病理分类分级, 近年来这方面有较大进展. Podova, Vienna(1998) 国际会议及新版 WHO(2000) 的分类, Vienna(2002) 的修订分类使这一领域认识的混乱取得了某种一致性^[1-4]. 一个成功的疾病病理分类应能正确表达疾病的自然过程和临床本质, 对临床治疗有明确的指导意义, 尽可能广泛的为临床医师理解和应用, 本文旨在介绍新的国际分类原则, 并就应用中遇到的问题进行讨论.

1 消化道上皮性肿瘤及相关病变新旧病理诊断术语的基本概念

1.1 上皮内肿瘤(intraepithelial neoplasia, IN) IN 是指基底膜以上上皮内的一种非浸润肿瘤性改变, 属癌前病变, 形态上表现为结构和细胞学的异常. 病变源于基因的克隆性转变. 易发展为浸润和转移. IN 是异型增生(dysplasia) 的同义语, 并逐渐取代异型增生. 消化道 IN 分为 2 级. 低级别 IN 相当于轻、中度异型增生, 高级别 IN 相当于重度异型增生, 原位癌^[3].

1.2 黏膜内肿瘤(intramucosal neoplasia) 2002 年 Vienna 国际修订分类提出这一新诊断术语. 分为低级别黏膜内肿瘤, 包括轻、中度异型增生; 高级别黏膜内肿瘤, 包括重度异型增生, 原位癌, 可疑黏膜内浸润癌, 黏膜内癌,

高级别黏膜内肿瘤上皮细胞及腺体有明显异型性, 但没有发生黏膜肌以下浸润. 结直肠的黏膜内肿瘤没有发生转移的潜能. 按 WHO 定义不能诊断癌. 提倡应用“黏膜内肿瘤”取代黏膜内癌, 以避免临床的过度治疗^[3-4].

1.3 不肯定肿瘤(indefinite neoplasia) 组织学不能确定病是肿瘤性还是非肿瘤性. 一般是由于活检材料提供的不充分, 或是由于结构畸变、细胞核非典型性的出现, 对增生细胞是否有异型增生产生怀疑. 这种情况下需要再次活检并取得充分的活检组织, 或将可能引起细胞增生或非典型性的原因去除, 如幽门螺杆菌或非甾体抗炎药物(NSAIDs)^[3].

1.4 非典型性(atypical hyperplasia) 病变由反应性和再生性上皮构成, 可有细胞核增大, 染色质增生, 胞质黏液减少. 一般由炎症性病变引起, 本质可能为非肿瘤性反应性增生. 与不肯定肿瘤意义近似, 不应将此与 IN 等同.

1.5 异常增生隐窝灶(aberrant crypt foci, ACF) 2000 年新版 WHO 将其列入癌前病变. 1987 年首先应用于诱发癌变的鼠大肠黏膜, 随后应用于人类. 组织学特征是一组隐窝直径变大, 细胞增生, 上皮增厚的病变. 上皮没有明显异型增生. 这类患者被证实有 APC 基因的染色体突变及 Ras 癌基因的突变. 一般认为 ACF 是腺瘤的前期病变, 可发展为腺瘤, 进而发展为腺癌^[9].

1.6 腺瘤(adenoma) 组织学特征为上皮内肿瘤. 大体常表现为息肉样, 大肠黏膜表面局部突起的病变均被称为息肉, 息肉是一临床术语, 可以是炎症性、错构瘤性、增生性及肿瘤性. 只有通过组织学检查才能明确其性质. 大多数息肉不是腺瘤. 腺瘤组织学分为管状腺瘤、绒毛管状腺瘤、绒毛状腺瘤, 2000 年 WHO 增加一个新类型为锯齿状腺瘤^[3].

腺瘤也可以不表现为息肉样病灶, 包括 (1) 扁平腺瘤: 在内窥镜和肉眼下多数为比周围正常黏膜增厚一些, 少数为突出于黏膜表面的扁平息肉状. 扁平腺瘤的高度不应超过直径的一半. (2) 凹陷型腺瘤: 周围黏膜还要薄. 属于扁平腺瘤的一种类型. (3) 微小腺瘤: 肉眼黏膜表现正常或是异常增生隐窝灶, 组织学有 IN 改变. (4) 单管腺瘤: 仅表现为镜下单个腺管的 IN, 有人认为是所有类型腺瘤前期病变. 有人提出 De novo 癌可能来自单管腺瘤^[5-6].

1.7 原位癌(carcinoma *in situ*) 上皮细胞重度异型, 正常极性消失, 腺体出现背靠背及筛状排列的结构异常, 但病变没有突破基底膜进入固有膜, 而局限于隐窝及腺体. 原位癌不易与重度异型增生区别, 一些作者认为二者相等. 这一病变没有浸润, 故不发生转移. WHO 提议应用“高级别上皮内肿瘤”更为恰当, 以避免过度治疗^[3].

1.8 黏膜内癌(intramucosa carcinoma) 癌组织已突破基底膜浸润至固有膜,但仍位于黏膜内,没有浸润黏膜肌.结直肠黏膜内腺癌在行手术切除后确实没有转移的危险.WHO提倡应用“黏膜内肿瘤”取代“黏膜内癌”,不用“结直肠黏膜内癌”这一诊断术语.

1.9 浸润性癌 癌组织浸润至肠壁的黏膜下或更深.浸润癌具有通过血管、淋巴管转移的能力.并可直接浸润邻近器官.

2 胃肠道上皮性肿瘤诊断及认识的不统一性

在胃肠道从轻度、中度、重度异型增生发展为黏膜内癌、浸润癌这一系列过程中,由于西方及日本等各国分类方法的不统一,同一病例的诊断结果会出现很大差别.在1998年维也纳的国际胃肠道肿瘤早期研讨会上,来自12个国家的31位有影响的胃肠病理学家对35例胃,20例结直肠,21例食管的病理切片进行独立病理诊断,写出各自报告.对欧美和日本病理专家报告的结果分别用kappa统计分析,结果胃、结直肠、食管诊断结果的一致性分别为37%,45%,和14%,35例胃切片中日本病理学家诊断29例为癌,而欧美病理学家只诊断癌10例.同样20例大肠诊断癌的比例为10:3;21例食管诊断癌的比例为19:3,可见分歧很大^[2, 7].

3 胃肠道癌前病变诊断分歧的主要原因

胃肠道癌前病变诊断分歧的主要原因是西方学者与日本学者观点的差别.日本学者认为对癌的诊断主要是根据细胞学及结构变化,不需要固有膜及黏膜肌的浸润.而欧美学者认为诊断癌除细胞学和结构的变化外,必须要有浸润.食管、胃浸润到固有膜方可诊断为癌,结直肠必须浸润到黏膜下层才能诊断为癌.因为欧美学者认为原位癌、黏膜内癌不发生转移等恶性生物学行为,不必诊断为癌.这种病变通过局部切除可以达到治疗效果,可诊断高度异型增生,以避免给患者带来过重的压力及临床过度治疗.诊断标准的不同,使日本和西方在胃肠道癌的临床及研究领域出现混乱,资料缺乏可比性(表1).我国受西方和日本的双重影响,没有统一诊断标准.从表1可以看出,当欧美

表1 西方、日本病理学家对胃肠上皮病变诊断术语的差异^[7]

西方	日本
无异型增生	无肿瘤
反应性再生性增生	反应性再生性增生
不肯定异型增生	可疑腺瘤或管状腺瘤
低度异型增生(规则腺体,雪茄样核,保留极性)	腺瘤
低度异型增生(规则腺体,增大的核缺乏极性)	腺癌
高度异型增生	腺癌
可疑浸润癌	腺癌
浸润癌	腺癌

病理学家诊断低度异型增生,细胞核增大失去极性时,日本病理学家已诊断为癌^[7].

由于GEN分类的混乱,给实际工作带来很大困难,基于以下原因,必须有国际统一分类:(1)从流行病学角度考虑,一个统一的国际分类标准是对流行病学资料进行比较的前提;(2)癌变过程中不同表型的统一分类是了解表型与遗传学变化关系的必要前提;(3)统一分类可有效指导GEN的临床防治.

4 国际统一分类

由于上述原因,1998年维也纳国际研讨会上与会东西方专家提出了一个国际统一的胃肠上皮性肿瘤分类标准建议(表2).这个分类有如下特点(1)既往的隆起性病变腺瘤、扁平及凹陷性病变异型增生同属于上皮内肿瘤(IN).(2)对于一些容易引起分歧的不能肯定是增生还是异型增生的病变,即肿瘤还是非肿瘤性病变,采用第二类诊断,即不能确定肿瘤/异型增生,对这类患者进行观察随访,使肿瘤性病变的诊断较为慎重.(3)对高级别腺瘤/异型增生、非浸润性癌(原位癌),可疑浸润癌这3种十分容易引起争议的病理诊断统一归入第四类诊断,非浸润性高级别上皮内肿瘤,因为这三者在生物学行为和形态学上差别不大,但名称有癌和高级别腺瘤/异型增生之分,易给临床造成不必要的误解.

以上述新的分类为诊断依据,欧美和日本专家重新对原来的35例胃、20例结直肠和21例食管病理切片进行诊断,胃、结直肠、食管诊断结果的一致性由原来的37%,45%和14%提高为71%,65%及62%^[2].

5 WHO对结直肠癌的新定义及Vienna胃肠上皮性肿瘤分类的修订方案

新版2000年WHO对结直肠癌做了新的定义,提出一种

表2 胃肠上皮性肿瘤的Vienna分类及其修订方案2002^[2, 4]

分类	诊断		临床处理
	Vienna分类(1998)	Vienna修订方案(2002)	
1	无肿瘤/异型增生	无肿瘤	选择性随访
2	不能确定肿瘤/异型增生	不能确定肿瘤	随访
3	非浸润性低级别肿瘤 低级别腺瘤 低级别异型增生	黏膜内低级别肿瘤 低级别腺瘤 低级别异型增生	内镜镜切除 或随访*
4	非浸润性高级别肿瘤 高级别腺瘤/异型增生 非浸润性癌(原位癌) 可疑浸润癌	黏膜内高级别肿瘤 高级别腺瘤/异型增生 非浸润性癌(原位癌) 可疑浸润癌 黏膜内癌	内镜镜或 外科手术局 部切除*
5	浸润性肿瘤 黏膜内癌 黏膜下层或更深浸润	黏膜下层浸润癌	外科手术切除*

结直肠的恶性上皮性肿瘤, 只有肿瘤通过黏膜肌层, 穿透到黏膜下层时才是恶性. 浸润是诊断癌的必要条件, 在结直肠必须浸润到黏膜下时才属癌. 上述定义的解剖学及肿瘤生物学基础: 结直肠中固有层存在淋巴管, 但肿瘤浸润不超过黏膜下层不转移^[3].

在1998年Vienna分类及2000年WHO新定义的基础上, 2002年对Vienna分类进行了部分修定调整表2.

修改的Vienna胃肠上皮性肿瘤分类有以下特点(1)将“上皮内肿瘤”改称为“黏膜内肿瘤”. 分为低级别黏膜内肿瘤及高级别黏膜内肿瘤. (2)将黏膜内癌从浸润性肿瘤中归入“高级别黏膜内肿瘤”, 以避免临床过度治疗. 因为黏膜内癌没有黏膜肌浸润, 很少发生血管淋巴管转移. (3)诊断癌必须有黏膜下浸润, 与WHO定义一致. (4)新分类进一步强调GEN各类病变的临床处理, 应结合临床、X光、内窥镜、影像学及患者自身体质. 食管、胃和无息肉的结直肠高中分化癌, 若只有黏膜下微小浸润, 而无淋巴管受累, 局部切除即可; 结直肠息肉样癌, 基底或蒂黏膜下有较深浸润, 但无血管或淋巴管浸润, 也可做局部扩大切除^[4].

6 应用中存在的问题及建议

在实际应用中我们发现如下问题: (1) WHO及Vienna新分类特别强调诊断结直肠癌必须有黏膜肌以下肿瘤的浸润, 在结直肠活检标本中没有见到明确的黏膜肌浸润, 尤其是内窥镜下有明确肿物或病变时如何报告? (2) 结直肠“高级别黏膜内肿瘤”的含义是病变局限于黏膜, 不够诊断癌. 因此在结肠活检中怎样应用这一诊断术语更为合适, 临床、病理应如何沟通和取得默契.

虞积耀 *et al*^[8]通过对1 215例结肠直肠、活检诊断癌的标本进行回顾性阅片, 确定癌侵及黏膜下层的标准, 并与相应的手术切除标本病理诊断进行对照, 进行手术前后的病理诊断分析. 1 215例标本中1 173例活检诊断结肠癌, 其中不能肯定癌侵及黏膜下层者742例(63.3%), 手术后标本均为浸润癌, 42例为腺瘤癌变, 手术后标本有3例癌局限在黏膜内. 建议在结肠活检癌的病理诊断

中对不能确定癌侵及黏膜下层的病例不使用黏膜内肿瘤诊断, 因为事实上这些病例绝大多数已是浸润癌. 黏膜内肿瘤诊断主要应用于腺瘤及腺瘤癌变.

目前, 国际国内尚无对结直肠黏膜活检诊断癌的统一标准. 很显然, 在黏膜活检中没有见到黏膜肌浸润并不等于高级别黏膜内肿瘤, 我们将慎用“高级别黏膜内肿瘤”这一诊断名词, 结合内窥镜所见, 尽量明确报告. 在排除黏膜下浸润, 手术大体标本可准确应用“高级别黏膜内肿瘤”这一术语. 应用“高级别黏膜内肿瘤”时将旧诊断名词附后. 请内窥镜医生、外科医生尽量深取材, 临床、病理医生间增加沟通.

7 参考文献

- 1 Ruge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, Riddell RH, Sipponen P, Watanabe H. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:167-176
- 2 Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Flejou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255
- 3 World Health Organization classification of tumor. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. *IARC Press* 2000:105-118
- 4 Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130-131
- 5 Owen DA. Flat adenoma, flat carcinoma, and de novo carcinoma of the colon. *Cancer* 1996;77:3-6
- 6 Watanabe T, Muto T, Sawada T, Miyaki M. Flat adenoma as a precursor of colorectal carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;77:2646
- 7 Riddell RH, Iwafuchi M. Problems arising from eastern and western classification systems for gastrointestinal dysplasia and carcinoma: are they resolvable? *Histopathology* 1998;33: 197-202
- 8 虞积耀, 丁华野, 丁彦青, 陆江阳, 郭端峰, 黄勇, 王仰坤, 王嘉玲, 陆平, 宁浩勇, 杨光之, 芮海陶, 郝艳, 陈建, 李宏伟. 结肠、直肠癌活检病理诊断的探讨. *诊断病理学杂志* 2005;12:8-11
- 9 Young G P, Rozen P, Levin B. Prevention and early detection of colorectal cancer. *Houston WB Saunders Company Ltd* 1996: 45-103

编辑 王谨晖 审读 张海宁