

·专家笔谈·

消化系统肿瘤一些诊断术语的演变 及其临床意义

朱雄增

规范消化系统肿瘤诊断术语和诊断标准对临床治疗和预后具有重要意义。在临床实践中,加强临床医师与病理医师的沟通将能大大提高诊治水平。

一、癌前病变

1. 诊断术语的演变:癌前病变是恶性肿瘤发生前的一个特殊阶段。在消化系统中,正常上皮在致癌因素刺激下,通过一系列形态和分子上的异常变化,包括增生(proliferation)、非典型增生(atypical proliferation, atypia)、异型增生(dysplasia)、原位癌(carcinoma in situ),最终发展为浸润性癌(invasive carcinoma)。病理医师和临床医师在理解和应用这些术语时互不相同,常相互混淆,从而对相同病变使用不同的诊断术语和作出不同的处理。

非典型增生是指细胞学上的异常,表现为细胞,尤其细胞核的不规则性,这种异常既可出现于肿瘤细胞,也可出现于炎性反应或损伤修复中,不同于正常细胞,但还没有达到真正肿瘤组织学标准的再生细胞。异型增生是指没有浸润证据、但组织学上是明确的肿瘤性上皮,表现为以细胞学和结构异常为特征的癌前病变,依据异常程度可分为轻度、中度和重度异型增生。原位癌是指细胞学和结构异常,具有所有恶性肿瘤的特点,但尚未突破上皮基底膜的肿瘤,又称为上皮内瘤(intraepithelial carcinoma)或非浸润性癌(non-invasive carcinoma)。

2000 年第 3 版消化系统肿瘤 WHO 分类试图解决围绕非典型增生、异型增生和原位癌这些术语上的混淆,工作小组采用了“上皮内瘤变”(intrapithelial neoplasia, IN)这一术语来表示上皮的浸润前肿瘤的改变,将上皮内瘤变定义为“一种以包括改变了的结构和在细胞学和分化上异常的形态学变化为特征的病变,它是基因克隆性改变的结果,具有进展为浸润和转移的倾向”;该分类还将腺瘤(adenoma)定义为“一种显示上皮内瘤变,由管状和(或)绒毛状结构组成的境界清楚的良性病变”^[1]。在慢性炎性肠病中,有时可发生腺上皮肿瘤性增生的上皮内瘤变(异型增生)。

上皮内瘤变分为低级别(low-grade)和高级别(high-grade)两种,高级别上皮内瘤变(HGIN)的黏膜改变具有恶性肿瘤的细胞学和结构特点而无间质浸润的证据,该术语包括了重度异型增生和原位癌。上皮内瘤变与异型增生的

含义非常近似,前者涵盖的范围比异型增生广些,还包括原位癌。此外,上皮内瘤变更强调肿瘤形成的过程,而异型增生则更强调形态学的改变。对于胃,当肿瘤细胞突破基底膜,侵犯黏膜固有层(黏膜内癌)或侵犯黏膜和黏膜下层,此时不论有无淋巴结转移,都称为早期胃癌。然而,对于结直肠癌,肿瘤细胞只有通过黏膜肌层侵犯到黏膜下层才诊断为结直肠癌。具有肿瘤形态特征的病变,如限于上皮或仅侵犯固有膜而没有通过黏膜肌层侵犯黏膜下层,实际上没有转移的危险。因此,HGIN 这一术语比“原位癌”恰当,“黏膜内病变”比“黏膜内肿瘤”恰当。WHO 分类建议使用这些术语的目的是有助于临床避免过度治疗。

2000 年,一组胃肠病理学家在维也纳召开了会议,提出一个新的异型增生分类系统,其目的是缩小病理学家之间对癌前病变认识上的不一致性,以达到命名上的共识。维也纳分类推荐用“上皮内瘤变”代替“异型增生”。由于癌前病变是一个连续发展的过程,增生细胞和肿瘤细胞的形态特点互相重叠,且不同解剖部位和器官的癌前病变具有特殊的细胞学和结构异常。因此,世界各国病理学家,尤其欧美与日本学者之间对癌前病变认识上存在很大差异。欧美病理学家继续使用“异型增生”,而日本和我国病理学家则使用“上皮内瘤变”。

2010 年第 4 版消化系统肿瘤 WHO 分类对癌前病变的术语重新作了讨论和定义^[2]。上皮内瘤变用来描述通常表现为细胞学和结构改变的病变,这种改变被认为是可导致浸润性癌的分子异常所引起的,然而,分子改变并不总是反映这种细胞学或结构的非典型。因此,“上皮内瘤变”包括形态学上可识别这种非典型的病变(如炎性肠病相关的异型增生)和没有这种非典型的病变(如无蒂锯齿状腺瘤或息肉)。上皮内瘤变的类型以及与浸润性癌前病变相关的形态学特征在每个器官中互不相同,该定义的关键点在于所有这些病变在形态学上可识别,具有转变为恶性的潜能和非浸润性。异型增生的定义没有改变,它与上皮内瘤变的区别是前者都存在细胞学或结果异常的形态学特征。2010 年 WHO 分类中的食管、胃和结直肠癌前病变,上皮内瘤变和异型增生可以互换使用;但对肛管病变只使用上皮内瘤变;而在胰腺,有些病变使用“上皮内瘤变”,有些病变则使用“异型增生”(黏液性囊性肿瘤和导管内乳头状黏液性肿瘤)。

上皮非典型(epithelial atypia)作为一个诊断术语,在病理医师之间缺乏一致的共识,临床医师也认为其含义模糊不清。WHO 分类提出在消化道和肝、胆、胰病理学中避免使

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.01.007

作者单位:200032 上海,复旦大学附属肿瘤医院病理科

Email:xiongzengzhu@yahoo.com.cn

用这一术语，在胃肠道用“不确定异型增生(上皮内瘤变)”[indefinite for dysplasia (intraepithelial neoplasia)]来代替“非典型”(atypia)。对于“原位癌”尤其“原位腺癌”，这一术语也不主张使用，因为具有这些形态特点的病变已经包含在“高级别异型增生”(或“高级别上皮内瘤变”)中，这些病变都缺乏浸润性生长，且临床意义和治疗方法也都相似。唯一的例外是在遗传性弥漫性胃癌背景上发生的一种癌前病变，还采用“原位印戒细胞癌”这一术语。

黏膜内肿瘤(intramucosal adenocarcinoma)是指组织学上显示浸润到固有膜或黏膜肌层，但没有到黏膜下层的病变。有时很难确定高级别异型增生(上皮内瘤变)是否侵犯固有膜，病理医师之间观察的差异很大。因此，日本病理医师将只要显示“癌”的细胞学和(或)结构特点而不论是否侵犯固有膜的病变命名为“非浸润性癌(noninvasive carcinoma)”。

2. 临床意义：消化系统癌前病变的诊断术语采用“上皮内瘤变”或“异型增生”，按细胞学和结构的异常程度可再分3类：(1)不确定IN(异型增生)；(2)低级别IN(异型增生)和高级别IN(异型增生)，包括黏膜内癌。这一分类有助于临床作出恰当的处理；见表1。对于表1中3、4和5类的治疗选择需依据患者年龄、一般情况、病变大小和深度来决定。在食管、胃和非息肉样结直肠的高、中分化癌，仅显示微小黏膜下浸润，而无淋巴管累及，局部切除已足够。息肉样结直肠癌在其蒂(底)部深及黏膜下浸润而无淋巴管或血管累及，恰当的治疗是局部完整切除。

表1 胃肠道上皮内瘤变的Vienna分类(2002年)和临床处理原则^①

类别	诊断	临床处理
1	无上皮内瘤变	选择性随访
2	不确定上皮内瘤变	随访
3	低级别上皮内瘤变	内镜切除或随访
	低级别腺瘤	
	低级别异型增生	
4	高级别上皮内瘤变	内镜或手术局部切除
4.1	高级别腺瘤(异型增生)	
4.2	非浸润性癌(原位癌)	
4.3	可疑浸润癌	
4.4	黏膜内癌	
5	黏膜下浸润性癌	手术切除

注：诊断术语按2010年消化系统肿瘤WHO分类稍作修改

非典型(atypia)这一术语不但能用于描述肿瘤细胞，也可用于描述非肿瘤性增生细胞，因此，不宜用于消化系统癌前病变诊断术语。原位癌因其在形态学上与HGIN或异型增生互相重叠，临床处理也相似，而且“原位癌”这一术语易引起患者对疾病的恐惧，也可能带来不必要的过度治疗。所以，“原位癌”这一术语尽管从生物学观点看是有依据的，在其他系统或器官(如乳腺)中仍继续使用，但在胃肠道癌前病变不主张用这一术语。

早期胃癌是指肿瘤限于黏膜内或黏膜和黏膜下层，而不管淋巴结有无转移。由于肿瘤在黏膜固有层内浸润，淋巴管侵犯和淋巴结转移的危险性增高，因此可以使用“黏膜内癌”这一术语来与上皮内瘤变(异型增生)区别。对于黏膜内癌，尤其小于2cm且分化较好时，可直接通过内镜切除病变，不需要开放式手术治疗。结直肠肿瘤只有通过黏膜肌层侵犯到黏膜下层才能诊断为癌，这是因为结直肠黏膜内无淋巴管，因此，组织学具有肿瘤特征的病变如限于黏膜层，即使存在黏膜内浸润，完全切除后则没有转移的危险。由于这些病变完整切除后能治愈，所以常使用“高级别异型增生”或“黏膜内癌”，以避免根治性手术所造成的过度治疗。需要强调的是，依据活检作出的病理诊断易受到取材表浅或取样误差的限制，因此，病理诊断为上皮内瘤变或异型增生、尤其高级别时，并不能排除同时存在浸润性癌的可能，最后诊断必须依据内镜或手术切除标本检查后才能作出。

胃肠道腺瘤和慢性炎性肠病(如溃疡性结肠炎和克罗恩病)中，黏膜上皮和腺体均可发生上皮内瘤变或异型增生，常可同时或异时存在腺癌。例如，大于2cm的胃肿瘤中有40%~50%的病例可发生恶变；扁平腺瘤进展为癌的概率更大；80%的胃上皮内瘤变可进展为浸润性癌。有研究报道了185例单发性腺瘤，其中30%同时存在癌；结直肠腺瘤大于2cm、多发性腺瘤大于5个，以绒毛状结构为主的肿瘤以及男性患者，更易同时或异时发生腺癌；有异型增生的溃疡性结肠炎或克罗恩病患者也常同时存在腺癌。因此，活检时病理报告存在上皮内瘤变或异型增生，尤其高级别病变时，临床医师不能因为未报告癌而不加处理，应仔细通过指检、内镜、影像学和腔内超声等检查明确病变性质和范围，制订有效的处理方案。

二、神经内分泌肿瘤

1. 诊断术语的演变：1907年，Oberndorfer^[4]报道了胃肠道的一种类似癌的上皮性肿瘤，其结构比癌单一，且侵袭性小，命名为类癌(carcinoid tumor)。1963年，Williams等^[5]按胚胎发生将类癌分为前肠(肺、胃、十二指肠、近端空肠和胰腺)、中肠(远端空肠、回肠、阑尾和盲肠)和后肠(结肠和直肠)3类。现已知类癌起自胃肠道和全身各处神经内分泌细胞，而“类癌”这一术语不准确地隐含着“良性”意思，但1980年，第1版内分泌肿瘤WHO分类仍将类癌(carcinoid)应用于除胰腺和甲状腺内分泌肿瘤、副神经节瘤、小细胞肺癌及皮肤Merkel细胞瘤以外的大多数神经内分泌肿瘤^[6]。

2000年，消化系统肿瘤WHO分类已认识到“类癌”这一术语的不准确性，分类中用“神经内分泌肿瘤”(“neuroendocrine neoplasm”)来代替“类癌”。由于该分类系统中加入了与分期相关的信息，成为复杂难懂的临床-病理分类体系，且列出临床医师难以接受的一类生物学行为不确定的类型。因而，该分类未被广泛接受，仍继续广泛使用“类癌”这一术语。

2009年，欧洲神经内分泌肿瘤协会(ENETS)就胃肠道神经内分泌肿瘤诊断标准及其预后分层达成共识^[7]。2010

年,欧美学者又对神经内分泌肿瘤诊断、治疗以及病理报告最低要求达成共识^[3-9]。2010 年第 4 版消化系统肿瘤 WHO 分类也对神经内分泌肿瘤的术语重新讨论和定义,将神经内分泌肿瘤分为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)。NET 定义为高分化神经内分泌肿瘤;NEC 定义为低分化高度恶性神经内分泌肿瘤,可由小细胞或大至中细胞组成。混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANAC) 定义为肿瘤由腺上皮和内分泌两种恶性成分组成,每种成分至少占 30%。肿瘤中亦可存在少量散在神经内分泌细胞,但不能归为 MANAC。神经内分泌肿瘤按核分裂数和(或)Ki67 指数分为 3 级:G1, 核分裂数小于 2 个/10 HPF 和(或)Ki67 小于或等于 2%;G2, 核分裂数 2~20 个/10 HPF 和(或)Ki67 3%~20%;G3, 核分裂数大于 20 个/10 HPF 和(或)Ki67 大于 20%。NET 按增殖活性和组织学特定分为 G1 和 G2 两级。见表 2。

表 2 消化系统神经内分泌肿瘤 WHO 分类的演变

WHO 1980 年分类	WHO 2000 年分类	WHO 2010 年分类
I 类癌	1. 高分化神经内分泌瘤(WNET) 2. 高分化神经内分泌癌(WNEC) 3. 低分化神经内分泌癌/小细胞癌(PDEC)	1. 神经内分泌瘤(NET) G1 2. 神经内分泌癌(NET) G2 ^a 3. 神经内分泌癌(NEC) ^b
II 胃癌类癌	4. 混合性外分泌-内分泌癌(MEEC)	4. 混合性黏液-内分泌癌(MANEC)
III 混合性类癌-腺癌	-	-
IV 假留性病变	5. 肿瘤病变(TL)	5. 增生性和肿瘤前病变

注:^aNET G2 不能完全等同于 WHO 2000 年分类的 WDEC;^bNET G3 不推荐使用,因为 NET 被定义为高分化肿瘤

2. 临床意义:ENETS 和 2010 年 WHO 分类认识到,神经内分泌肿瘤的瘤细胞有不同分化程度,长期随访结果表明,作为一个类别的肿瘤,神经内分泌肿瘤具有恶行行为,因此可以按不同分化程度进行组织学分级。同时,不同部位神经内分泌肿瘤有其特殊的生物学行为,故可以按部位进行分期。例如,高胃泌素血症时胃的肠亲银细胞样细胞可通过增生、异型增生发展为 NET,当增生结节大于 0.5 mm 或侵犯黏膜下层,即可诊断为 NET。但对胰腺,需肿块大于 0.5 cm 时才能诊断为 NET,而小于 0.5 cm 的肿块则称为胰腺神经内分泌微腺瘤,其生物学行为良性。

临幊上,依据患者有无激素分泌过多产生相关症状将神经内分泌肿瘤分为功能性和无功能性两大类。只有出现临床综合征的病例才能诊断为功能性神经内分泌肿瘤,例如,出现低血糖症的胰岛 NET 可诊断为胰岛素瘤;出现难治性溃疡病的 NET 可诊断为胃泌素瘤。仅仅血清学或免疫组织化学检测到激素活性而无临床症状时,不能诊断为功能性神经内分泌肿瘤。因此,如在血清学或组织切片中检出胰岛素或胃泌素而无相应的低血糖症或溃疡病时,病理不能诊断为胰岛素瘤或胃泌素瘤,但可以报告为 NET,免疫组

织化学证实有胰岛素或胃泌素产物。神经内分泌肿瘤病理报告最低要求应包括肿瘤的部位和大小、切缘、肿瘤的类型(NET 或 NEC)、分级、相关的 TNM 分期、特殊要求的细胞类型和功能活性。临幊医师可以依据病理诊断的结果选择是否需要进一步处理的治疗方案。

在神经内分泌肿瘤诊断中,血浆嗜铬蛋白 A(CgA)、血清紧张素(5-HT) 和 24 h 尿 5-HIAA 有一定价值,但目前不是医院常规检测项目。生长抑素及其受体在神经内分泌肿瘤中高表达,可用于诊断和治疗。生长抑素受体闪烁显像(SRS)技术可检测绝大多数神经内分泌肿瘤,阳性患者可应用生长抑素类似物-奥曲肽(octreotide)治疗。目前对于复发性或转移性神经内分泌肿瘤除奥曲肽治疗外,mTOR 抑制剂雷帕霉素(rapamycin)的衍生物-依维莫司(everolimus)也是一个颇有希望的药物^[10]。

参 考 文 献

- Hamilton SR, Aitken LA. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press; Lyon, 2000.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. IARC Press; Lyon, 2010.
- Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. Gut, 2002, 51(1):130-131.
- Oberndorfer S. Karzinoid tumoren des dunndarms. Frankf Z Pathol, 1907, 1:426-432.
- Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. Lancet, 1963, 1(7275):238-239.
- Williams ED, Siebenmann RE, Sobin LH. Histologic Typing of Endocrine Tumours. World Health Organization; Geneva, 1980.
- Kloppel G, Couvelard A, Perren A, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors; towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. Neuroendocrinology, 2009, 90(2):162-166.
- Boudreux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. Pancreas, 2010, 39(6):753-766.
- Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. Am J Surg Pathol, 2010, 34(3):300-313.
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. J Clin Oncol, 2010, 28(1):69-76.

(收稿日期:2010-12-18)