

胃上皮异型增生的新概念

李凯, 唐志鹏, 戴彦成

李凯, 唐志鹏, 戴彦成, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科上海市 200032

唐志鹏, 博士, 主任医师, 主要从事中医药治疗、胃肠病及肝病方面的研究。

通讯作者: 唐志鹏, 200032, 上海市, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科. zhipengtang@sohu.com

电话: 021-64385700-3925

收稿日期: 2007-02-01 接受日期: 2007-03-06

Updated diagnostic criteria on gastric epithelial dysplasia

Kai Li, Zhi-Peng Tang, Yan-Cheng Dai

Kai Li, Zhi-Peng Tang, Yan-Cheng Dai, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Zhi-Peng Tang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China. zhipengtang@sohu.com

Received: 2007-02-01 Accepted: 2007-03-06

Abstract

Large discrepancies exist between Eastern and Western countries in the diagnostic criteria for gastric epithelial dysplasia. With the purpose of a worldwide-accepted terminology and classification of precancerous lesions, Padova and Vienna classifications are established and reach a consensus that epithelial dysplasia is the earliest visible manifestation of neoplasia and the stage at which invasion has not yet occurred. So the primary term 'dysplasia' is confusing and misleading as gastric precancerous lesion. With more insight into dysplasia, new directions will be found to explore the pathogenesis, reversibility and therapy of dysplasia.

Key Words: Gastric epithelial dysplasia; Gastric precancerous lesion; Gastric cancer; Diagnostic criteria; Vienna classification

Li K, Tang ZP, Dai YC. Updated diagnostic criteria on gastric epithelial dysplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(11):1181-1184

摘要

关于异型增生的诊断标准,在东西方国家的胃

肠病学术界存在着很大差异,曾一度导致诊断上的混乱。鉴于此,国际上制定了帕达瓦和维也纳新分类系统,对异型增生的诊断标准提出全新的概念,明确将高级别胃上皮异型增生作为胃癌最早期的镜下可见阶段,只是尚未发生浸润。因此,异型增生作为胃癌前病变这一描述已不再准确。深化对胃上皮异型增生的认识与理解,加强对其形成机制、可逆性和治疗方面的研究,是当前重要的研究课题。

关键词: 胃上皮异型增生; 胃癌前病变; 胃癌; 诊断标准; 维也纳分类系统

李凯, 唐志鹏, 戴彦成. 胃上皮异型增生的新概念. *世界华人消化杂志* 2007;15(11):1181-1184

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1181.asp>

0 引言

胃上皮异型增生(gastric epithelial dysplasia)曾经被认为是胃癌发病过程中的次末级阶段,亦即通常所说的胃癌前病变。但国际上新制定的维也纳诊断标准中,已明确将胃上皮异型增生视为最早期胃癌。自从异型增生与胃癌发病的密切关系得以明确,其临床重要性日益得到重视,深化对异型增生发病机制的研究,规范异型增生的诊断标准变得十分必要。然而,至今仍有许多问题亟待解决。我们从胃上皮异型增生的概念、流行病学、东西方诊断分歧到国际上新采用的诊断标准和分级等诸方面作一系统阐述。

1 胃上皮异型增生的研究背景

1.1 胃上皮异型增生作为胃癌前病变的概念解析 异型增生(dysplasia)是组织病理学家先前用于描述胃肠道系统癌前病变的术语。胃的异型增生同消化道其他部分的异型增生一样,被定义为癌瘤形成过程中的非浸润性上皮改变。早在一个世纪前,人们就对胃癌前病变进行了观察,但直到内镜技术被广泛应用于临床后,他的重要性才得以强调。1960年代初至1970年代末,纤维内镜被应用于临床。日本的Nakamura和Nagayo首次利用其活检取样,以证实可能存在

■背景资料

胃上皮异型增生曾经被认为是胃癌发病过程中的次末级阶段,亦即通常所说的胃癌前病变,是与胃癌的发生紧密联系的病理改变,其临床重要性日益得到重视。关于异型增生的诊断标准,东西方国家存在着很大差异,曾一度导致诊断上的混乱。深入对胃上皮异型增生的认识与理解,规范胃上皮异型增生的诊断标准,是当前胃肠病学研究领域的一项重要课题。

■相关报道

日本与欧美国家在异型增生诊断标准上存在明显分歧。对此问题, Schlemper的研究显示, 日本病理学家是基于细胞形态学改变和腺体结构改变作为诊断癌的依据, 而产生分歧的关键原因在于各国对异型增生与癌的界定上无统一标准。

的胃癌前病变, 并拟定了多种异型增生[(在日本则称之为不典型上皮(atypical epithelium))的分类方案。而在西方, 1975年Grundmann首次将“异型增生(dysplasia)”一词专门用于描述胃癌前病变。之后不久, WHO委员会批准使用该词, 并详细描述了基于非典型性细胞、变异性细胞与异型增生细胞的区别以及组织结构变化上的诊断原则。起初, 一些病理学家把异型增生理解为被以后证实为细胞再生所引起的改变。后来, 通过组织形态学把异型增生与浸润性癌以及细胞再生改变区别开来, 提出异型增生是一种良性的肿瘤上皮损伤即癌前病变^[1]。

但准确区分异型增生与上述病理改变并非易事。最近, 一项利用细胞内生物标记物(Ki-67, PCNA)的变化, 对异型增生、反应性增生以及非确定性异型增生生物学特性进行区分的研究报道指出, 异型增生(尤其是高级别)在一定程度上具备了肿瘤的生物学特性, 而后两者仅显示出增生特性^[2]。随着研究和认识的深入, 普通意义上的胃上皮异型增生作为胃癌前病变这一描述已不准确, 国际上新制定的维也纳胃肠肿瘤诊断标准已明确把胃上皮异型增生作为胃癌最早期镜下可见阶段, 详细内容见本文的维也纳诊断标准一节。

1.2 胃上皮异型增生与胃癌的发病关系 由Correa^[3]所作的流行病学和组织病理学研究显示, 肠型胃癌的演变过程可以描述为一个连续的组织学事件, 即慢性弥漫性炎症-黏膜萎缩-肠化生(完全和/或不完全)-异型增生-浸润性癌的模式。按照此模式, 胃上皮异型增生与胃癌的发病具有密切相关性。针对胃切除术患者进行回顾性分析, 对认识胃上皮异型增生和胃腺癌的关系, 以及了解胃上皮异型增生作为胃癌前病变的致病作用是很有帮助的。早期胃癌中, 有40%-100%与中度到重度胃上皮异型增生相关; 而在早期腺癌中, 有5%-80%与其相关。这提示了胃上皮异型增生能够直接导致胃癌的形成^[4-5]。Sarela *et al*^[6]对高级别胃上皮异型增生患者预后的最新随访研究显示, 高级别异型增生患者最终有67%发展为浸润性癌而死亡。另外, *H pylori*感染与胃癌前病变以及胃癌发病的密切关系已得到高度重视。美国临床研究学会的一份最新相关回顾性研究指出, 全球近半数人群感染*H pylori*。*H pylori*可作为致病菌诱导胃黏膜慢性炎症, 继而促进肠上皮化生、黏膜萎缩、异型增生和胃癌的发生^[7]。

1.3 胃上皮异型增生的流行病学 不同文献中引证的胃上皮异型增生的流行病学数据存在很大差异。其原因, 一方面是由于研究的种群不同, 另一方面则是由于对异型增生的概念上持有不同的理解, 对异型增生的定义不一致。据报道, 西方国家异型增生的发病率在0.5%-3.75%之间, 但在胃癌高发的国家如哥伦比亚和中国, 发病率介于9%-20%之间; 慢性萎缩性胃炎、消化性溃疡以及胃切除术后患者的胃上皮异型增生的发病率则介于4%-30%之间, 而有恶性贫血的患者其发病率可达40%^[1]。尽管异型增生发病率的报道不尽相同, 但是应用组织学分类方法对异型增生发病率进行研究或许可以解释存在这种差异的原因。在一项针对异型增生发病率为20%的人群调查中, 92%的胃上皮异型增生患者被划归为轻度异型增生, 而有学者认为这只是一细胞再生过程, 并非是细胞异型增生。尤其是对肠化生(完全性和不完全性)中所出现的再生改变与异型增生的区别, 医学界对此表述不清, 认识也不够^[8]。

胃上皮异型增生患者以男性多见, 女性与男性比率介于1:3到1:3.9之间^[1]。发病年龄多在50-70岁。一项调查研究显示^[9], 年龄<60岁、男性、重度萎缩性胃炎, 是异型增生进程中的独立危险因素。

各种胃上皮异型增生皆好发于胃窦和胃角, 内镜下可见异型增生的各种异常改变^[1]。

1.4 胃上皮异型增生的东西方分歧问题 多年来, 胃上皮异型增生一直被视为胃癌前病变, 一种镜下直观可见并能进行分级的胃黏膜表型变化。然而, 欧洲和北美的研究者注意到, 日本胃癌患者的生存率要比西方国家高很多。通过对二者诊断标准上的对比研究后发现, 西方与日本的诊断体系在概念、术语、定义上存在着很大的差异^[10-16]。日本病理学家广泛接受由日本胃癌研究学会所制定的异型增生分类标准, 欧美各国由于缺乏异型增生的统一分类标准, 因而造成了诊断上的混乱局面。日本通常把西方病理学界所诊断的异型增生视为腺癌。在一大规模胃镜活检调查研究中发现, 由日本确诊为腺癌的患者中, 有16%被西方病理学界报道为异型增生^[10]。而在同一个调查研究中发现, 由西方国家确诊为高级别异型增生的患者中, 有90%被日本病理学界视为癌。

Schlemper *et al*^[11]的研究清楚地显示了日本病理学家是基于细胞形态学改变(胞核大小

■创新盘点

关于胃上皮异型增生的相关研究报道和综述屡见不鲜, 但针对胃上皮异型增生与胃癌的界定及诊断标准问题进行的专题报道则较少。有鉴于此, 本文从胃上皮异型增生的概念、流行病学、东西方诊断分歧到国际上最新采用的诊断标准和分级等诸方面进行系统阐述, 以期让读者能够全面了解这一研究领域的最新进展。

不均一、极性丢失、核仁明显)和腺体结构改变(分枝增多、出芽、腺体背对背生长)作为诊断癌的依据。东西方国家对异型增生的诊断产生分歧的原因可归纳如下: (1)日本病理学家通常使用“黏膜癌(mucosal carcinoma)”这一术语, 而不考虑是否存在黏膜固有层的浸润。而在这种情况下, 西方病理学家则可能对此作出异型增生(低级别或者高级别)的诊断, 他们诊断癌症的必要条件是要观察病变侵犯到黏膜固有层或以下; (2)日本在较低级别异型增生与周围正常组织的分界和压迫特征的认识上也与西方存在分歧; (3)一些日本病理学家认同上皮内癌(intraepithelial carcinoma)这一概念, 而西方病理学家则不接受这一提法^[1]。

2 胃上皮异型增生的维也纳诊断标准

由于东西方各国病理学家采用不同的形态学标准诊断异型增生而引发的分歧, 对异型增生与癌的界定造成了很大的麻烦。有鉴于此, 1998-04在意大利帕达瓦召开了关于胃肠道肿瘤分级与分类标准的国际共识会议。该会议共由8位全球知名专家进行标准的拟定^[17-18]。同年9月, 来自亚、欧、北美12国的31位胃肠病理学家(其中包括参与制订帕达瓦标准的7位专家)在维也纳举行了规模庞大的第二次国际共识会议^[18-19], 进一步完善了新、旧悉尼标准对异型增生的认识^[20-21]。会议指出, 所拟定的任何一种分类系统都必须适用于整个胃肠道体系, 并且具有能够潜在解决临床和研究中实际问题的能力。该会议所设计的维也纳标准, 一方面保持了目前各国仍在沿用的分类体系, 同时也体现出存在于组织学以及临床征象上的变化。

维也纳分类标准的一个显著特点在于把高级别异型增生、非浸润性原位癌[上皮内癌(intraepithelial carcinoma)]和可疑浸润性癌作为三个亚型列于同一个大型即非浸润性肿瘤(高度)之下^[19]。这种分层方法并没有减少参照生物学可疑变化进行诊断所提供的价值。相反, 将原位癌再次引入形态学, 与高级别异型增生归属于同一类型, 这样可以大大降低临床上由于对原位癌的理解偏差而造成的漏诊机会。因此, 按照帕达瓦^[17]和维也纳^[19]分类标准得出的结论是: 异型增生不是癌前病变, 而是癌瘤最早的直观可见阶段, 只是尚未发生浸润而已^[22]。2000年版的WHO肿瘤新分类中是在维也纳分类标准的基础上, 引入了上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia)

的名称。其实上皮内瘤变是异型增生的同义词。主张对低级别上皮内瘤变患者应当进行随访, 必要时行内镜下切除; 而对高级别上皮内瘤变患者应进行内镜下切除或手术切除。

3 胃上皮异型增生(腺瘤型)的分级

根据组织学异常的严重程度, 胃上皮异型增生分级包括轻度、中度、重度异型增生的三级分级法和低级别、高级别异型增生的两级分级法两种^[6,23]。1984年Ming和一个国际专家小组鉴于中度和重度异型增生难以区分, 提议将两者合二为一, 划归同一级。而这种情况同样存在于轻度和中度异型增生上, 若采用低级别异型增生这一概念取代轻、中度异型增生似乎更具合理性^[1]。鉴于两级分级法具有较好的可重复性, 且使用更加简便, 故目前国际上对异型增生的分级多倾向于采用此种方法。

3.1 低级别异型增生 其形态学特点表现为核变长圆, 位于细胞基底侧, 排列较密集, 浓染, 若有假分层现象, 核仍可具有极性。此型细胞核局限于细胞基底1/2或2/3处, 而“中度”异型增生的胞核位于基底上2/3。因此, 将中度异型增生划归为低级别异型增生是具有说服力的。低级别异型增生较难准确地与非典型再生上皮细胞相区别开来。后者为发育未成熟的上皮细胞, 形似立方, 胞质呈嗜碱性, 核增大呈囊泡状, 黏液分泌减少或缺如, 大小一致或不同, 位于基底侧或中央, 细胞可排成一列。由于低级别异型增生与反应性增生/再生在组织学上具有相似性, 这一现象或许提示, 低级别异型增生可能具有可逆性。一个真正需要解释的问题是, 关于“非确定性异型增生(indefinite for dysplasia)”这一概念。实际上, “非确定性异型增生”是基于对以下两个问题之一作出否定回答而得出的排除性诊断: “该上皮确定是非异型增生吗?” “该上皮就是异型增生吗?”^[1-2]。

3.2 高级别异型增生 其形态学在腺瘤样异型增生中表现为胞核排列紊乱, 位于细胞的腔面。可见增大的核仁以及有丝分裂, 极性部分或完全丧失。高级别异型增生与原位癌均为非浸润性变, 因为真正的浸润性变只见于浸润性癌。较少有文献报道胃上皮异型增生能直接导致形态学意义上的浸润性癌, 而这种可能性发生在低级别异型增生中的几率则更小。另外, 有时区分高级别异型增生与黏膜内癌瘤并非易事。大量的小腺体从黏膜固有层以出芽形式生长出, 这很

■名词解释

胃黏膜上皮异型增生: 又称为不典型增生, 系指胃黏膜的结构和上皮偏离了正常状态, 形态学上表现为细胞的异性和腺体结构的紊乱, 但尚不具备恶性特征。异型增生可发生于肠化生或非肠化生的胃黏膜, 故有肠型和胃型之分。

■同行评价

本文题目较准确反映了研究工作的科学问题和特定内容,作者在参阅多篇文献的基础上综述胃上皮异型增生诊断新进展。文章的科学性、创新性和可读性能较好的反映我国胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

难与浸润相鉴别。先前提出的“突破基底膜”这一概念,理论上讲得通,但是很难甚至不可能在苏木青-伊红染色切片上加以识别,而实际上多以细胞轮廓不规则和黏膜固有层不规则浸润作为判断标准而使用^[1,24]。

总之,胃上皮异型增生是与胃癌的发生紧密联系的病理改变。随着对其研究的逐渐深入,胃上皮异型增生作为胃癌前病变这一描述已不准确,国际上最新制定的维也纳诊断标准已明确把胃上皮异型增生(高级别)作为胃癌最早期镜下可见阶段。胃上皮异型增生的两级分级法由于简便易行、可重复性好,国际上多采用此种分级。维也纳诊断标准亦采用的是两级分级方法。目前我国对于胃上皮异型增生无论是在概念界定,还是在诊断分级上,都滞后于国际上对其研究的更新与认识,这无疑会延误胃上皮异型增生与胃癌的诊断和治疗。因此,深化对胃上皮异型增生的认识与理解,加强对其形成机制、可逆性和治疗方面的研究,是当前重要的研究课题。

4 参考文献

- Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut* 1999; 45: 784-790
- Dong B, Xie YQ, Chen K, Wang T, Tang W, You WC, Li JY. Differences in biological features of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminant analysis of these lesions. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3595-3600
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560
- Siddiqui NH. Tumors of the esophagus and stomach (CD-ROM). *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1242
- Oehlert W, Keller P, Henke M, Strauch M. Gastric mucosal dysplasia: what is its clinical significance? *Front Gastrointest Res* 1979; 4: 173-182
- Sarela AI, Scott N, Verbeke CS, Wyatt JI, Dexter SP, Sue-Ling HM, Guillou PJ. Diagnostic variation and outcome for high-grade gastric epithelial dysplasia. *Arch Surg* 2005; 140: 644-649
- Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 60-69
- You WC, Blot WJ, Li JY, Chang YS, Jin ML, Kneller R, Zhang L, Han ZX, Zeng XR, Liu WD. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1317-1321
- Rugge M, Leandro G, Farinati F, Di Mario F, Sonogo F, Cassaro M, Guido M, Ninfo V. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. *Cancer* 1995; 76: 376-382
- Lauwers GY, Shimizu M, Correa P, Riddell RH, Kato Y, Lewin KJ, Yamabe H, Sheahan DG, Lewin D,

Sipponen P, Kubilis PS, Watanabe H. Evaluation of gastric biopsies for neoplasia: differences between Japanese and Western pathologists. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 511-518

- Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, Sipponen P, Stolte M, Watanabe H, Takahashi H, Fujita R. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet* 1997; 349: 1725-1729
- Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, Sipponen P, Stolte M, Watanabe H. Differences in the diagnostic criteria used by Japanese and Western pathologists to diagnose colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 60-69
- Schlemper RJ, Dawsey SM, Itabashi M, Iwashita A, Kato Y, Koike M, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, Sipponen P, Stolte M, Watanabe H. Differences in diagnostic criteria for esophageal squamous cell carcinoma between Japanese and Western pathologists. *Cancer* 2000; 88: 996-1006
- 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
- Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VM, Pennelli G, Farinati F. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003; 52: 1111-1116
- Genta RM. Dysplasia east and west. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 465-470
- Rugge 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
- Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131
- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchart 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
- Aruin LI. A new international morphologic classification of gastritis (modification of the Sydney system). *Arkh Patol* 1997; 59: 3-7
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181
- Genta RM. One more dysplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1411-1414
- de Dombal FT, Price AB, Thompson H, Williams GT, Morgan AG, Softley A, Clamp SE, Unwin BJ. The British Society of Gastroenterology early gastric cancer/dysplasia survey: an interim report. *Gut* 1990; 31: 115-120
- Rubio CA. Gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2003; 52: 455-456

电编 张敏 编辑 张焕兰