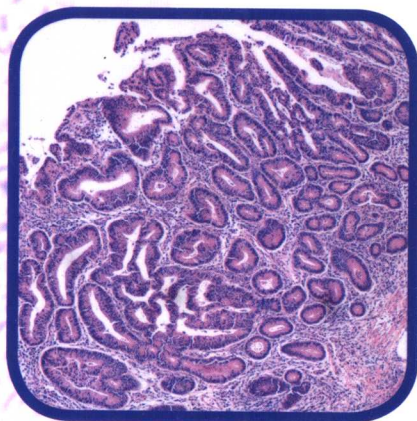
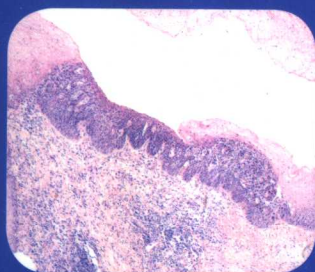


Intraepithelial Neoplasia 上皮内瘤变

主编 来茂德



高等教育出版社
Higher Education Press

上皮内瘤变

Intraepithelial Neoplasia

主编 来茂德

编者 (以姓氏笔画为序)

王国凤(浙江大学医学院附属第二医院)

王照明(浙江大学医学院附属第一医院)

任国平(浙江大学医学院附属第一医院)

来茂德(浙江大学医学院病理学与病理生理学系)

陈 俭(浙江大学医学院病理学与病理生理学系)

陈晓端(浙江大学医学院附属妇产科医院)

赵仲生(浙江省人民医院)

滕晓东(浙江大学医学院附属第一医院)



高等教育出版社

Higher Education Press

内容简介

本书系统介绍了上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IEN)的概念以及其在呼吸系统、消化道、胰腺及胆管、乳腺、前列腺、泌尿系统、女性生殖系统和皮肤等器官组织肿瘤诊断中的应用,在国内外尚属第一次。通过大量的图片和翔实的文字叙述,梳理了以往模糊易混淆的论述,为肿瘤早期诊断和研究提供了参考。

本书可作为国内病理医师和肿瘤医师的专业指导书,为日常的病理诊断工作提供参考,同时作为肿瘤早期诊断研究的专著,可供相关研究领域的专业人员和学生参考。

图书在版编目(CIP)数据

上皮内瘤变/来茂德主编. —北京:高等教育出版社,
2007.3

ISBN 978 - 7 - 04 - 020851 - 1

I. 上… II. 来… III. 上皮组织瘤 - 诊断
IV. R730.261.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 021696 号

策划编辑 瞿德竑 责任编辑 孙葵葵 封面设计 张楠 责任绘图 朱静
版式设计 王艳红 责任校对 刘莉 责任印制 韩刚

出版发行	高等教育出版社	购书热线	010 - 58581118
社 址	北京市西城区德外大街 4 号	免费咨询	800 - 810 - 0598
邮政编码	100011	网 址	http://www.hep.edu.cn
总 机	010 - 58581000		http://www.hep.com.cn
		网上订购	http://www.landaco.com
经 销	蓝色畅想图书发行有限公司		http://www.landaco.com.cn
印 刷	北京汇林印务有限公司	畅想教育	http://www.widedu.com
开 本	787×960 1/16	版 次	2007 年 3 月第 1 版
印 张	22	印 次	2007 年 3 月第 1 次印刷
字 数	410 000	定 价	98.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 20851 - 00

前言

PREFACE

恶性肿瘤已是全球第二位死亡原因。癌症统计资料表明,癌症已经超过心血管疾病成为美国第一位死亡原因。我国是新发癌症患者最多的国家,恶性肿瘤是我国现阶段第二位死亡原因。全世界对恶性肿瘤的防治研究投入了大量的人力和物力,尽管在某些肿瘤的防治上以及肿瘤发生机制的阐明取得了很大进步,但对大多数实体瘤来说,预后并无实质性改善。因此,解决早期诊断和有效治疗问题是恶性肿瘤的最重要问题。

恶性肿瘤是一个多因子作用、多基因改变、多步骤(阶段)发展,较长期的进行性过程。绝大多数上皮性恶性肿瘤有癌前期病理变化。国内外教科书一般用癌前病变来描述癌前期病理变化。“癌前病变是指某些具有癌变潜在可能性的病变,如长期存在即有可能转变为癌”是中文病理学教科书对癌前病变的界定。英文则表述为“A premalignant lesion is an identifiable local abnormality associated with an increased risk of a malignant tumor developing at that site”。这个定义理论上不能涵盖肿瘤的所有癌前期病理变化,同时也将一些非肿瘤性、不会进展为癌的良性病变也包含在其中。在实际病理诊断中,不典型增生、异型增生等用来描述癌前期各种形态学变化,并且又有三个等级,因而导致病理医师诊断的非“一致性”。上皮内瘤变(intraepithelial neoplasia, IEN)概念的引入为解决诊断中的问题提供了可能,也为实施预防干预和正常的临床治疗提供了基础。

上皮内瘤变最早由 Richart 于 20 世纪 60 年代用于宫颈上皮异型增生的描述,以后应用于许多器官系统的上皮性浸润前病变。Neoplasia 英文有明确的界定,但中文不同的作者给予不同的译名,有上皮内瘤、上皮内肿瘤和上皮内瘤变等。Neoplasia 英文的解释是 tumor formation(肿瘤形成),与 neoplasm(tumor, new growth 肿瘤,新生物)不同。Abbas(2005)对 neoplasia 和 neoplasm 的表述如下:Neoplasia literally means the process of “new growth”, and a new growth is called a neoplasm. 因此,我们认为译为上皮内瘤变较为合适。

上皮内瘤变概念的引入至少有三方面的意义。首先,认为上皮内瘤变呈一个连续谱的动态变化(process)。其次,解决了多个病理名词应用紊乱的问题。以往同一病变不同的病理医师可以给予不同的诊断名称,临床医师可以对其进行不同的理解;同样,同一名称可以用于不同的病变。最后,将上皮内瘤变分为低级别和高级别两级在病理医师诊断间有很好的 consistency,同时也比较好地区别了两级病变的不同生物学行为。

尽管在 WHO 专家组中,由不同的专家对不同系统肿瘤进行分类,但基本上将上皮内瘤变界定为仅应用于肿瘤性病变,不能用于因反应性/再生性改变所致的上皮异常。而传统所用的异型增生(dysplasia)、不典型增生(atypical hyperplasia)可以是肿瘤性也可以是反应性改变。目前比较接受的概念是:上皮内瘤变是一种以形态学改变为特征的上皮性病变,包括组织结构和细胞形态学改变,伴随细胞增殖动力学和细胞分化的异常。大多数学者将上皮内瘤变视为异型增生的同义词,将不典型增生限于描述炎症等损伤后,上皮修复过程中所出现的形态学改变,其本质为非肿瘤性(有不同意见)。可以根据程度的不同将上皮内瘤变分为低级别和高级别上皮内瘤变。

低级别上皮内瘤变是一种较轻度的上皮异常,对应于 I ~ II 级上皮异型增生。高级别上皮内瘤变是其细胞学和组织结构具有恶性(malignancy)特征的病变,但没有任何浸润间质的证据,包括重度(III级)异型增生和原位癌,但是在不同的器官定义并不完全一致,如口腔黏膜病变低级别指 I 级异型增生,II 级以上归入高级别。根据 Bethesda 分级系统,低级别鳞状上皮内病变(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)指宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I 级,高级别鳞状上皮内病变(HSIL)包括 CIN II 级和 III 级。子宫颈腺上皮内瘤变不包括原位腺癌。基于上皮内瘤变的定义,应该理解为上皮内瘤变与以前的癌前病变不同。上皮内瘤变已将炎性修复性病变划出,仅指肿瘤性增生性病变;高级别上皮内瘤变大多数包含了原位癌,因此已不仅是癌前病变,还包括了在生物学上还未浸润但形态学上已有恶性特征的一些病变。因此,将上皮内瘤变理解为浸润前病变(preinvasive lesion 或 noninvasive lesion)可能更为恰当。这类病变呈现与正常不同的改变,其高级别与相应浸润性癌有类似的细胞形态学和分子遗传学改变。当然,也有不少学者对用浸润前病变不赞同,因为低级别上皮内瘤变不论从形态学还是从分子生物学角度看都与浸润性病变有很大的差异,且低级别病变并不一定都发展为浸润性病变。绝大多数上皮性恶性肿瘤均经过上皮内瘤变阶段,但进展缓慢,至少几年、十几年,甚至几十年才会发展成浸润性癌。因此,正确认识这类病变、积极干预对降低恶性肿瘤的发生率意义重大。

上皮内瘤变概念的应用引起了不少争议,包括临床医师对病理医师的微词,

但总体上上皮内瘤变概念在实际病理诊断中的应用是个趋势。为了适应这种趋势并能积极应对、深入研究,完善在不同器官系统中应用的范围,我们编写了这本书。这本书编写的目的主要是梳理目前文献上的概念并加以系统论述。由于上皮内瘤变概念还未达到成熟,且有的系统还未很好提出和应用,因此本书着力于“抛砖”,希望引起中国病理医师和肿瘤临床医师的重视,来讨论研究这个话题。本书图片都是国人材料,作者虽做了一些工作,但由于缺乏系统的研究,有些图片质量并不令人满意。由于有些概念是首次提出的,肯定会存在问题,我们希望引来批评和讨论。只有学术争鸣才会有科学的进步。中国有最大的患者群体,不应该总是跟在人家后面,应该在学习的基础上研究,提出供他人借鉴的概念和标准。我相信只要我们踏实工作,这一天总会来到。

来茂德

2006年9月

目 录

CONTENTS

1

呼吸系统上皮内瘤变

1.1 上呼吸道上皮内瘤变	1
1.1.1 概述	1
1.1.2 病理学特征	2
1.1.3 分子病理学改变	20
1.1.4 演化生物学	20
1.2 下呼吸道和肺上皮内瘤变	21
1.2.1 概述	21
1.2.2 病理学特征	22
1.2.3 演化生物学	47
参考文献	50

2

消化道上皮内瘤变

2.1 口腔黏膜上皮内瘤变	56
2.1.1 概述	56
2.1.2 病理学特征	56
2.1.3 演化生物学	63
2.2 食管上皮内瘤变	64
2.2.1 概述	64
2.2.2 食管鳞状上皮内瘤变	64
2.2.3 Barrett 食管	70
2.3 胃黏膜上皮内瘤变	79
2.3.1 概述	79
2.3.2 病理学特征	80
2.4 结直肠黏膜上皮内瘤变	87

2.4.1 概述	87
2.4.2 病理学特征	88
2.4.3 演化生物学	98
2.4.4 小肠黏膜上皮内瘤变	100
参考文献	101

3

胰腺和胆管上皮内瘤变

3.1 胰腺上皮内瘤变	104
3.1.1 概述	104
3.1.2 病理学特征	106
3.1.3 演化生物学	127
3.2 胆管上皮内瘤变	128
3.2.1 概述	128
3.2.2 病理学特征	130
3.2.3 诊断及鉴别诊断	140
3.2.4 演化生物学	144
3.3 胆囊上皮内瘤变	146
3.3.1 概述	146
3.3.2 病理学特征	147
3.3.3 演化生物学	159
参考文献	161

4

乳腺上皮内瘤变/肿瘤

4.1 乳腺小叶瘤变/肿瘤及导管上皮内瘤变/肿瘤概述	167
4.2 乳腺小叶上皮内瘤变/肿瘤	169
4.2.1 乳腺小叶上皮内瘤变/肿瘤的病理学特征	169
4.2.2 LIN 演化生物学	177
4.3 乳腺导管上皮内瘤变/肿瘤	178
4.3.1 病理学特征	178
4.3.2 演化生物学	201
参考文献	202

5

前列腺上皮内瘤变

5.1 概述	204
5.2 病理学特征	205

5.2.1 正常前列腺的组织学特点	205
5.2.2 PIN 的分布	206
5.2.3 组织病理学	207
5.2.4 播散方式	220
5.2.5 治疗后 PIN 的形态学改变	222
5.2.6 鉴别诊断	222
5.3 高级别 PIN 的分子遗传学	227
5.4 演化生物学	228
参考文献	229

6

泌尿系统浅表性肿瘤

6.1 概述	231
6.2 泌尿系统浅表性肿瘤病理学特征	231
6.2.1 尿路上皮增生	232
6.2.2 尿路上皮异型增生	233
6.2.3 反应性不典型增生	234
6.2.4 意义不明的不典型增生	235
6.2.5 尿路上皮原位癌	235
6.2.6 低度恶性潜能的乳头状尿路上皮肿瘤	240
6.2.7 尿路上皮乳头状瘤	245
6.2.8 低级别乳头状尿路上皮癌	245
6.2.9 高级别非浸润性乳头状尿路上皮癌	251
6.3 非浸润性尿路上皮肿瘤的分子遗传学	253
6.4 演化生物学	254
参考文献	255

7

女性生殖系统上皮内瘤变

7.1 宫颈鳞状上皮内瘤变	257
7.1.1 概述	257
7.1.2 病理学特征	261
7.1.3 演化生物学	290
7.2 宫颈腺上皮内瘤变及原位腺癌	291
7.2.1 概述	291
7.2.2 病理学特征	292
7.2.3 演化生物学	304
7.3 外阴鳞状上皮内瘤变	304

7.3.1 概述	304
7.3.2 病理学特征	305
7.3.3 演化生物学	314
7.4 阴道上皮内瘤变	315
7.4.1 概述	315
7.4.2 病理学特征	316
7.4.3 演化生物学	319
参考文献	320

8

皮肤上皮内瘤变

8.1 日光性角化病	325
8.1.1 概述	325
8.1.2 病理学特征	325
8.1.3 演化生物学	331
8.2 Bowen 病	331
8.2.1 概述	331
8.2.2 病理学特征	332
8.2.3 演化生物学	338
参考文献	339

呼吸系统上皮内瘤变

1.1 上呼吸道上皮内瘤变

1.1.1 概述

头颈部癌的发生是一个复杂的多步骤发展过程。上皮细胞在癌变前,首先发生不同程度的异型增生,并伴有分子水平的改变。上皮细胞癌变前的这种形态学上的异常伴分子水平的改变称为上皮内瘤变。流行病学调查表明,鼻腔鼻窦癌在某些职业人群中,如镍矿工人以及木材加工工人中有较高的发病率。对这些人群的病例对照研究表明,镍矿工人以及木材加工工人中鼻腔黏膜上皮鳞状细胞异型增生有较高的发生率,并且与职业暴露的时间有关,大气污染也与上呼吸道上皮异型增生有关^[1-7],提示鳞状细胞异型增生为鼻腔黏膜的上皮内瘤变。镍矿工人以及木材加工工人鼻腔黏膜活检材料中还可见到黏膜上皮的其他类型病变,如黏膜上皮细胞纤毛脱落消失、杯状细胞增生、鳞状细胞化生等,这些上皮病变较轻微,细胞异型性较小,可能属于一种早期轻微的鼻腔鼻窦上皮内瘤变^[4]。

发生于鼻腔及鼻窦的内翻性乳头状瘤是一种良性肿瘤,但是容易复发,部分内翻性乳头状瘤细胞有异型增生,且可以发生恶变,因此认为属于鼻腔鼻窦部黏膜上皮的上皮内瘤变性病变。

喉鳞状上皮可以发生增生以及不同程度的异型增生。喉鳞状上皮增生或异型增生均可伴随角化过度、不全角化或角化不良,在喉镜下表现为病变区域黏膜外观色白、增厚,临床上称其为黏膜白斑。临床随访结果表明,这些鳞状上皮的异型增生或黏膜白斑经过数月或数年后,可能进一步进展为鳞状细胞癌。因此,喉的鳞状上皮异型增生或黏膜白斑是一类喉的上皮内瘤变。

1.1.2 病理学特征

1.1.2.1 临床所见

正常时黏膜表面光滑,随着黏膜上皮内瘤变(异型增生)的出现,首先黏膜色泽改变。如果上皮内瘤变伴角化过度,则黏膜色变白,称为黏膜白斑。黏膜白斑喉镜下表现为黏膜面粗糙,随着病变的进展,病变处黏膜面粗糙明显,高出黏膜表面(图1-1~图1-4),甚至表现为浅表糜烂,此时提示可能已经发生癌变。活检时病变处黏膜质地脆,易出血。

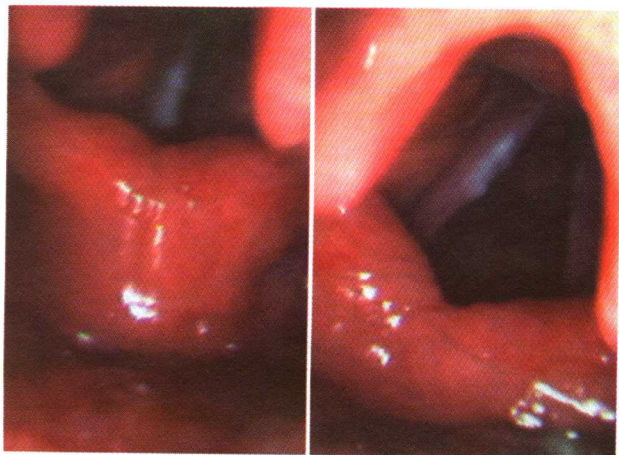


图1-1 左声带中1/3处黏膜白斑
病变色白,略高出黏膜表面

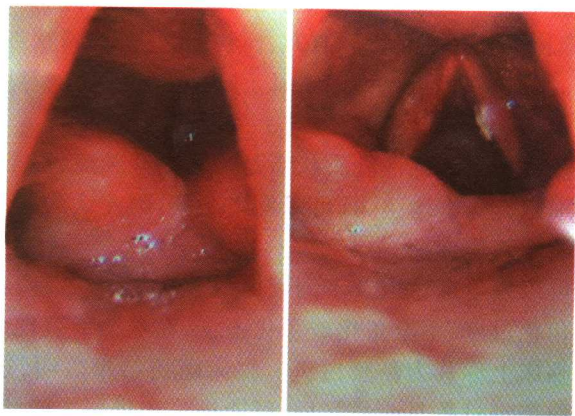


图1-2 右声带中1/3处黏膜白斑
病变色白,高出黏膜表面

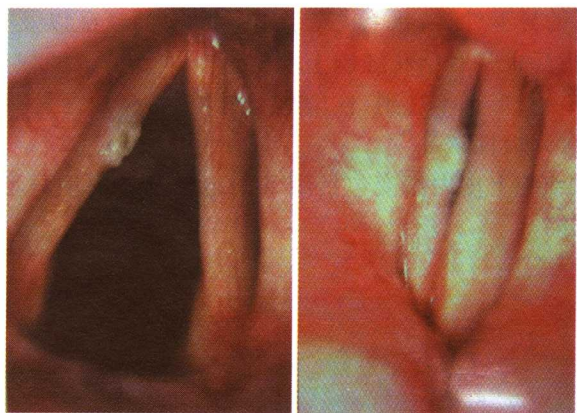


图 1-3 左声带前、中 1/3 交界处黏膜白斑
病变色白,高出黏膜表面,伴浅表糜烂

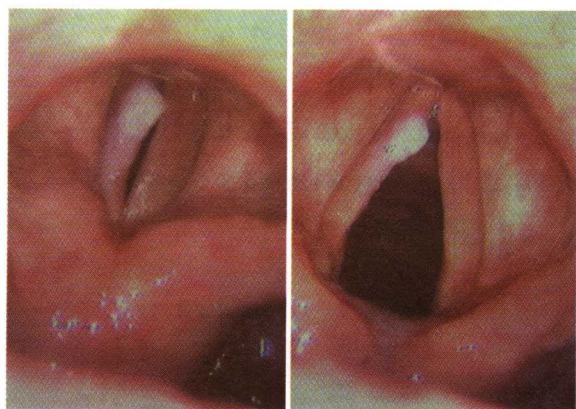


图 1-4 左声带前 1/3 处黏膜白斑
病变色白,高出黏膜表面

鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤呈息肉样生长,突出于鼻腔鼻窦黏膜表面,黏膜表面可呈细乳头样改变,外观黏膜表面呈粉红色、棕红色或苍白,半透明,质中等。

1.1.2.2 病理学类型

上呼吸道上皮内瘤变主要表现为以下病理组织学类型。

(1) 鳞状细胞上皮内瘤变 鳞状细胞上皮内瘤变(鳞状细胞异型增生)是上呼吸道上皮内瘤变的主要组织学类型,主要见于喉,也见于鼻腔。参照其他系统的分级,上呼吸道鳞状细胞上皮内瘤变分为低级别和高级别上皮内瘤变。经

典的轻、中度异型增生列入低级别,重度异型增生和原位癌列入高级别。异型增生表现为细胞核的异型性、鳞状上皮分化成熟层次的紊乱以及异型细胞排列极性的紊乱,这些指标也是对鳞状细胞上皮内瘤变进行分级的依据。核异型表现为核增大,大小不一,形态不规则,核染色质增粗,染色加深,出现明显的核仁或多个核仁,细胞排列极性紊乱^[8]。

低级别鳞状细胞上皮内瘤变包括鳞状细胞轻度和中度异型增生(图1-5,图1-6右半部分)。



图1-5 上呼吸道(喉)鳞状细胞低级别上皮内瘤变

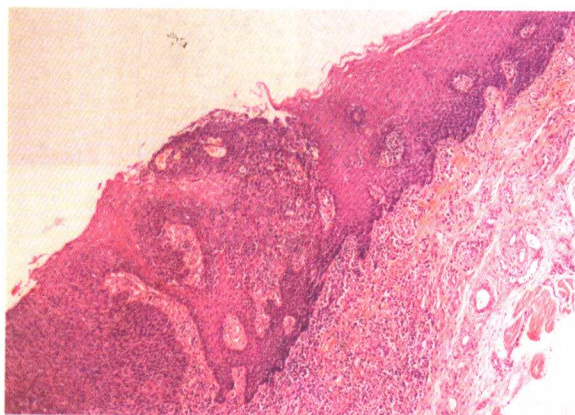


图1-6 上呼吸道(喉)鳞状细胞上皮内瘤变
左半高级别(原诊断为原位癌),右半低级别

轻度异型增生:核异型性小,异型细胞仅局限于上皮近基膜的 1/3,核分裂象少见,常伴有角化过度或上皮下炎症细胞的浸润。

中度异型增生:核异型较轻度者更明显,异型增生累及上皮的下 2/3,可以伴有角化过度。

高级别鳞状细胞上皮内瘤变包括鳞状细胞重度异型增生和原位癌(图 1-6 左半部分,图 1-7)。

重度异型增生:异型增生细胞几乎累及上皮全层,或仅表面一层细胞显示有正常分层现象(图 1-7 左半部分)。核异型显著:核染色深,核仁明显,多形性明显,甚至畸形核。核分裂象常见,上皮近表层细胞也可见核分裂象的存在。

鳞状细胞原位癌:理论上此时鳞状上皮细胞已经癌变为癌细胞,但是这些癌细胞尚局限于基膜上,即尚未突破基膜而呈浸润性生长。形态上鳞状细胞原位癌核异型及细胞排列极性紊乱更显著(图 1-6 左半部分,图 1-7 右半部分)。

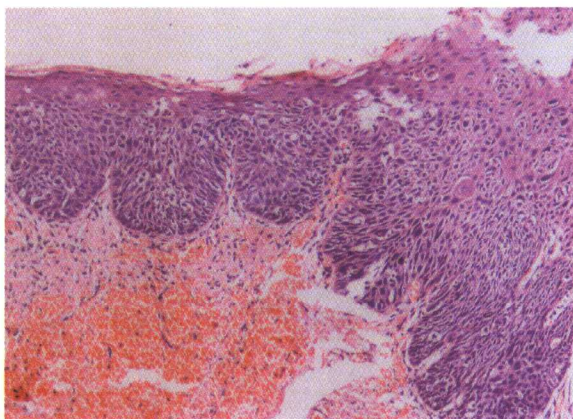


图 1-7 上呼吸道(喉)鳞状细胞高级别上皮内瘤变
(右半原诊断为原位癌)

(2) 黏膜白斑 黏膜白斑本质上是鳞状细胞增生或异型增生伴角化过度、角化不良或角化不全。喉镜下病变处黏膜色苍白,略显粗糙,明显区别于周边光滑黏膜^[8]。黏膜白斑可发生于鼻黏膜,但是声带为黏膜白斑好发部位。上皮内瘤变(异型增生)的诊断和分级标准同鳞状细胞上皮内瘤变的诊断和分级标准(图 1-8 ~ 图 1-20)。



图 1-8 鼻腔黏膜白斑伴低级别上皮内瘤变(一)

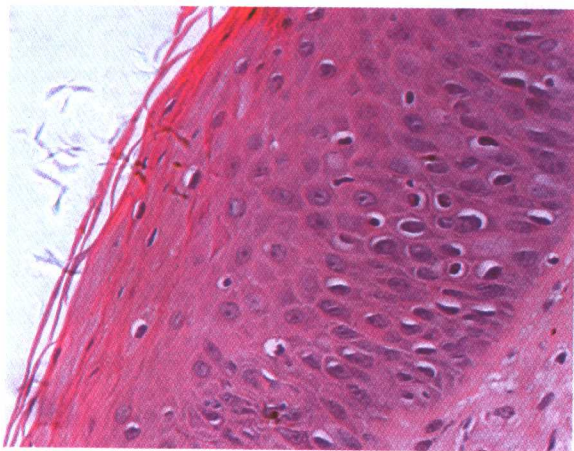


图 1-9 鼻腔黏膜白斑伴低级别上皮内瘤变(二)

为图 1-8 高倍观。核略增大,核仁可见,细胞大小较一致,
细胞极性存在,表层细胞分化成熟

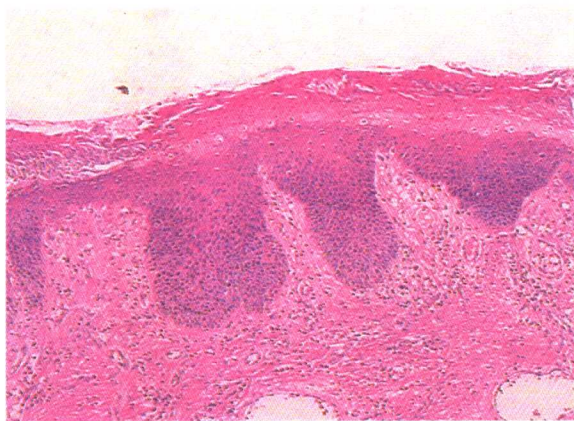


图 1-10 鼻腔黏膜白斑伴低级别上皮内瘤变(三)

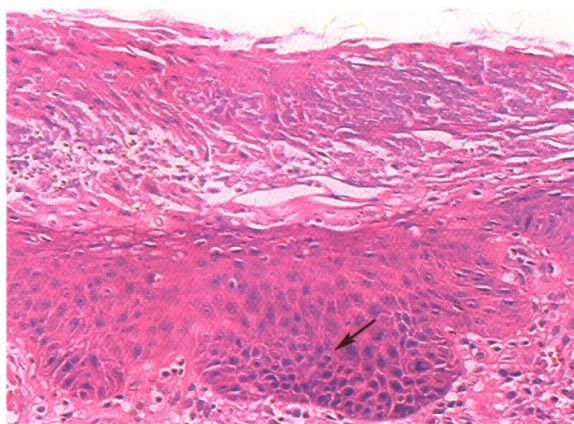


图 1-11 鼻腔粘膜白斑伴高级别上皮内瘤变
瘤变细胞几乎累及全层,核增大明显,核仁明显,
可见核分裂象(位于棘层)