

增生性息肉与锯齿状腺瘤研究现状

尹淑华 王付军

(日照市中医院, 山东日照 276800)

关键词 息肉; 锯齿状腺瘤

中图分类号: R361 文献标志码: A 文章编号: 1000-9760(2011)04-142-03

从广义上讲, 凡是肠道黏膜局限性隆起并向腔内突起的病变即称息肉。但一般所指息肉为黏膜局限性隆起, 不包括明显的进展期癌和黏膜下肿瘤^[1]。结肠、直肠息肉, 尤其是腺瘤性息肉, 被认为是大肠癌的癌前病变。研究直、结肠息肉的病理学特征, 对指导其防治, 降低直、结肠癌的发病率有重要意义^[2]。大肠癌绝大多数是由息肉恶变而来, 早期发现大肠息肉恶变, 是改善大肠癌预后的有效途径^[3]。增生性息肉和锯齿状腺瘤在形态和结构上都有具有一定程度上的相似性, 临床上极易误诊, 现对其进行综述。

1 定义

增生性息肉(HP), 又称化生性息肉, 较小, 直径大多小于 5mm, 全结肠分布, 以直肠、乙状结肠多见^[4-5]。其发生随年龄的增大而增加, 在 50 岁以上的无症状人群, 最高发病率达 30%^[6]。

锯齿状腺瘤(SA), 是一种具有增生性息肉锯齿状组织结构特征和腺瘤的细胞学特征的肿瘤性病变。低倍镜下表现为增生性息肉的特点, 高倍镜下腺管上皮有明显的上皮内瘤变存在^[7]。分为传统锯齿状腺瘤(TSA)和无蒂锯齿状腺瘤(SSA), 其中, 无蒂锯齿状腺瘤极易与增生性息肉相混淆。

2 内镜下表现

内镜下增生性息肉呈分叶状或结节状, 形态不规则, 有亚蒂或短粗蒂, 底部宽, 移动性差, 表面粗糙不平, 呈颗粒状, 伴糜烂、出血, 颜色暗红^[8]。

小息肉状的 SA 内镜下有时很难与 HP 区分, 较大的息肉状 SA 可表现为传统腺瘤样外观。SA 常见于直肠及乙状结肠。pit 分型后发现 IV 型息肉多由绒毛状腺体组成, III L 型息肉多由管状腺体组

成; IV 型较 III L 型 pit SA 表现为异型性更大的息肉。比较有趣的是有 40% 平均大小为 6mm 的 SA 表现为增生性息肉样 II 型 pit, 此与传统腺瘤迥异, 这与其镜下锯齿状管状结构及轻度不典型增生有关。由于这类小的 II 型 pit SA 内镜下形态类似增生性息肉而容易漏检, 因此内镜下见到增生性形态的病变不要轻易放过, 因为它们可能是 SA^[9]。

3 组织病理学表现

增生性息肉的组织学表现为腺体延长, 腺上皮增生向腔内突出形成细小、缺乏间质的小乳头。上皮细胞嗜酸性明显, 散在杯状细胞, 可分为 3 型: 微小囊泡型、杯状细胞型和黏蛋白缺乏型。其中微小囊泡型多伴有 BRAF 突变和 DNA 甲基化, 可能为锯齿状腺瘤的前期病变^[10]。此外, 上皮细胞具有不明显的位于基底的细胞核, 胞质丰富, 充满黏液。随着息肉体积的增大, 出现结构和分泌的改变, 伴有 CEA 分泌增加、血型抗原表达改变、涎黏蛋白分泌减少, 并出现局部腺瘤性改变^[11]。传统上认为增生性息肉是增生性而非肿瘤性病变。但近年研究发现增生性息肉与结直肠癌具有统计学相关性, 尤其是直肠癌^[12]。4

锯齿状腺瘤(SA)虽然可见于结肠的任何节段, 但好发于右半结肠^[13]。典型组织学表现为隐窝沿黏膜肌层呈水平状扩张, 上皮细胞增生明显, 呈锯齿状向腺腔内突出, 腺体上皮细胞成熟异常, 可见异型增生, 杯状细胞发育不良, 细胞质明显红染, 细胞质和腺腔内含多量黏液^[14]。SA 均有一定程度的类似于 HP 腺管形态的锯齿状腺体^[15]。SA 有丝分裂活性在隐窝基底部普遍高, 与 HP 不同, 72% 有丝分裂已延伸到隐窝上部区域; 与管状腺瘤相似, 98% 含有轻度至显著核分层, 多数情况下核

浆比介于 HP 和传统腺瘤(AP)之间;核可为卵圆形(42.7%)、杆状(50.9%)或圆形(<10%);较 HP 或 AP 有高比例的嗜酸性核仁;含有正常(40%)、过度成熟(28%)及不成熟(32%)的杯状细胞;没有上皮下胶原床的增厚^[16]。

4 分子生物学表现

增生性息肉与锯齿状腺瘤在分子生物学上有很多的相似处与不同之处,尤其有抑癌基因与控癌基因的表的不同与相似之处,现将其综合分析。

PTEN 是迄今为止发现的第1个具有磷酸酶活性的抑癌基因,定位于10q23.3,PTEN 蛋白主要定位于大肠组织上皮细胞的胞质。PTEN 蛋白在正常大肠黏膜和增生性息肉中呈高表达或强阳性,在腺瘤组织中表达逐渐降低,尤其是锯齿状腺瘤^[17]。

BRAF 基因与 ARAF、RAF1 基因同属 RAF 家族,命名为鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1,位于 7q34,大约 190kb。O'Brien MJ 等^[18]研究发现除锯齿状腺瘤外,锯齿状增生的畸形隐窝灶、增生性息肉同样有较高的 BRAF 突变,认为 BRAF 突变可能是锯齿状腺瘤成癌途径的早期生物学事件。

增殖细胞核抗原(PCNA)是存在于细胞核内的一种蛋白质,PCNA 主要定位于细胞核,阳性反应表现为胞核棕褐色,增生性息肉 PCNA 阳性细胞数增多,分布于腺瘤区,其 LI 为 (55.15 ± 11.64)%,大肠 SA 中 PCNA 阳性细胞数明显增多,染色深,分布均匀,其 LI 为(78.33 ± 13.37)%。经统计学分析,增生性息肉和 SA 中的 PCNA 表达均明显高于正常大肠黏膜($P < 0.01$),大肠 SA 高于增生性息肉($P < 0.05$)。

Bcl-2 基因是首先在滤泡性淋巴瘤中发现的癌基因,它位于 18q21.3 编码 26K pa,分别位于线粒体核膜和内质网^[19]。Bcl-2 表达在锯齿状腺瘤和增生性息肉为腺隐窝的基底部,SA 的 Bcl-2 表达介于增生性息肉和腺瘤之间,具有明确细胞增生的特征^[20]。

抑癌基因 p53 蛋白定位于 17p13.1 是由 393 个氨基酸残基组成的一种参与细胞周期相关的蛋白,主要具有控制转录因子的生化功能。许多学者认为,p53 突变是 SA 最具特征性的基因突变,且参与肿瘤发生的早期阶段,这显然不同于传统腺瘤癌变或错配修复基因突变所致的癌,在 SA 可以

检测到高频率的表达,且随着不典型增生程度增加而增加,在伴轻度不典型增生者突变率即达 50%^[21]。

总之,内镜医师如在年轻患者的直乙结肠部位发现息肉,且高倍镜下表现明显上皮内瘤变的,均应当警惕锯齿状腺瘤可能,但确诊须依靠病理诊断。锯齿状腺瘤和增生性息肉在分子生物学上有很多相似和不同之处,例如抑癌基因:PTEN、p53 在锯齿状腺瘤和增生性息肉的表达依次降低,致癌基因:BRAF、PCNA、Bcl-2 在锯齿状腺瘤和增生性息肉的表达依次升高。今后应当统一该病理诊断标准,提高临床医生的认识,同时应围绕有关的一系列问题如分子机制、表达物改变、快速检测继续研究,为结肠癌的防治提供一条新的思路。

参考文献:

- [1] Melton SD, Genta RM. Gastric cardiac polyps: a clinicopathologic study of 330 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 12: 1792-1797.
- [2] 许良璧, 车筑萍, 谭庆华, 等. 大肠息肉 1461 例临床分析[J]. 贵阳医学院学报, 2009, 34: 87-90.
- [3] Tsuji Y, Ohata K, Ito T, et al. Serrated adenoma of the inverted vermiform appendix showing a gigantic pedunculated polyp-like appearance[J]. Dig Endosc, 2011, 23(2): 205.
- [4] 贾兴芳, 刘成霞. 结直肠锯齿状病变特征的研究进展[J]. 山东医药, 2008, 48: 110-111.
- [5] Ayoub J, Granado B, Mhanna Y, et al. SVM based colon polyps classifier in a wireless active stereo endoscope[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2010, 1: 5585-5588.
- [6] Ignjatovic A, Burling D, Ilangoan R, et al. Flat colon polyps: what should radiologists know? [J]. 2010, 12: 958-966.
- [7] Wilsher MJ. Adenocarcinoma arising in a traditional serrated adenoma of the rectosigmoid colon with osseous metaplasia[J]. Pathol Int, 2011, 61(4): 239-242.
- [8] Patel VG, Darko ND, Martin DM, et al. Serrated adenoma of the colon: an under-recognized premalignant variant of adenomatous polyp[J]. Am Surg, 2010, 76(9): 190-192.
- [9] 张婉雯, 任宝军, 童华生, 等. 71 例结直肠锯齿状腺瘤内镜与病理学特征[J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(3): 205-252.
- [10] Tannapfel A, Neid M, Aust D, et al. The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions[J]. Dtsch Arztebl Int, 2010, 43: 760-766.
- [11] Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, et al. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(1): 42-46.
- [12] Pai RK, Hart J, Noffsinger AE. Sessile serrated adenomas

strongly predispose to synchronous serrated polyps in non-syndromic patients[J]. *Histopathology*, 2010, 56(5): 581-588.

- [13] Shimomura T, Hiyama T, Tanaka S, et al. Synchronous and subsequent lesions of serrated adenomas and tubular adenomas of the colorectum[J]. *Pathobiology*, 2010, 77(5): 273-277.
- [14] Lee EJ, Park CK, Kim JM, et al. Deletion mutation of BRAF in a serrated adenoma from a patient with familial adenomatous polyposis[J]. *APMIS*, 2007, 115(8): 982-986.
- [15] Yantiss RK. Serrated colorectal polyps and the serrated neoplastic pathway: Emerging concepts in colorectal carcinogenesis[J]. *Current Diagnostic Pathology*, 2007, 13(6): 456-466.
- [16] Schneikert J, Behrens J. The canonical Wnt signaling pathway and its APC partner in colon cancer development[J]. *Gut*, 2007, 56(3): 417-425.

- [17] 田华, 孙焜, 谢晓云, 等. PTEN 在大肠癌变过程中的表达及意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2009, 18(6): 542-545.
- [18] O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007, 36(4): 947-968.
- [19] Fujita K, Yamamoto H, Matsumoto T, et al. Sessile serrated adenoma with early neoplastic progression: a clinicopathologic and molecular study[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(2): 295-304.
- [20] Kim SW, Cha JM, Cha JM, et al. A significant number of sessile serrated adenomas might not be accurately diagnosed in daily practice[J]. *Gut Liver*, 2010, 4(4): 498-502.
- [21] Fujita K, Hirahashi M, Yamamoto H, et al. Mucin core protein expression in serrated polyps of the large intestine[J]. *Virchows Arch*, 2010, 4: 443-449.

(收稿日期 2011-03-01)

(上接第 141 页)

- [12] Park SE, Rhee EJ, Lee WY, et al. The role of serum adipocyte fatty acid-binding protein on the development of metabolic syndrome is independent of pro-inflammatory cytokines[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 12(24): 1118-23.
- [13] Furuhashi M, Fucho R, Gorgun CZ, et al. Adipocyte/macrophage fatty acid-binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(7): 2640-50.
- [14] Lamounier-Zepter V, Look C, Alvarez J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease[J]. *Circ Res*, 2009, 105(4): 326-34.
- [15] Koh JH, Shin YG, Nam SM, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 147-52.
- [16] Layne MD, Patel A, Chen YH, et al. Role of macrophage-expressed adipocyte fatty acid-binding protein in the development of accelerated atherosclerosis in hypercholesterolemic mice[J]. *FASEB*, 2001, 15(14): 2733-2735.
- [17] Boord JB, Maeda K, Makowski L, et al. Combined Adipocyte-Macrophage Fatty Acid-Binding Protein Deficiency Improves Metabolism, Atherosclerosis, and Survival in Apolipoprotein E-Deficient Mice[J]. *Circulation*, 2004, 110: 1492-1498.
- [18] Miyoshi T, Onoue G, Hirohata A, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is independently associated with coronary

atherosclerotic burden measured by intravascular ultrasound[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1): 164-9.

- [19] Rhee EJ, Lee WY, Park CY, et al. The association of serum adipocyte fatty acid-binding protein with coronary artery disease in Korean adults[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(2): 165-172.
- [20] Yoo HJ, Kim S, Park MS, et al. Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Is Associated Independently with Vascular Inflammation: Analysis with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(3): E488-92.
- [21] HE Agardh, L Folkersen, J Ekstrand, et al. Expression of fatty acid-binding protein 4? aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis[J]. *J Intern Med*, 2011, 269(2): 200-10.
- [22] Wouter Peeters, Dominique P. V. de Kleijn, Aryan Vink, et al. Adipocyte fatty acid binding protein in atherosclerotic plaques is associated with local vulnerability and is predictive for the occurrence of adverse cardiovascular events[J]. *European Heart Journal*, 2010, 11(8): 1-11.
- [23] Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2[J]. *Nature*, 2007, 447(7147): 959-65.
- [24] 杜克伟, 吴洁, 谷祥任, 等. 阿托伐他汀对血脂异常兔血清和脂肪组织分泌脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2009, (05): 371-374.

(收稿日期 2011-03-12)