

原文題目(出處)：	Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. Head & Neck Oncology 2009, 1:11
原文作者姓名：	Fleskens S, Slootweg P
通訊作者學校：	Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, University Medical Center St Radboud, Department of Pathology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands
報告者姓名：	R1謝牧諺
報告日期：	98/11/13

內文：

Abstract

✚ 頭頸部 dysplasia 的 grading，一直都是一個爭議的主題，因為缺乏完善的 morphological criteria 和 biological nature，而且沒有一致性所以目前有好幾個系統。

✚ 本篇 review 的目的：

1. 強調 dysplasia 的定義，以及建立一個有公信力的評估頭頸部 dysplasia 的方法的重要性
2. Review 不同的 system
3. 討論 grading system 的基本要件

✚ Conclusion：近期最常採用的為 WHO classification，system 之間很少有確切的 overlapping，之後的 study 應該趨向於發展一個比 WHO classification 好的 universal system。

Introduction

✚ 頭頸部的 SCC 是最常被遇到的癌症，預後很不好，為了增進存活率，獲得適當的診斷及治療是相當重要的。

✚ Upper aerodigestive tract (上呼吸消化道，特指口腔咽部) 區域的 dysplasia 被認為和 cancer 是有關係的，證據指出越嚴重的 dysplasia 轉變成癌症的機率越高，但是沒有 dysplasia 的 lesion 也有轉變成癌症的可能。所以，dysplasia 的出現及嚴重程度不能作為治療可靠的 guide。

✚ 頭頸部 dysplasia 的 grading 是近來熱烈爭辯的議題，它是主觀的而且缺乏觀查者間 (intra- and inter-) 的可重複性，而且因為不適當的 morphological criteria 和 biological nature，而且缺少一致性，所以有好幾個系統。

✚ 用光學顯微鏡看 hematoxylin & eosin-stained 的片子儘管有缺點，但還是目前最常被用來評估癌前病變的方法。目標是對於缺少顯著癌前表徵的 case 有合適的治療，以降低發展成 invasive disease，及減少 radical surgery 的需要性，增加存活率，並且避免不必要的 follow-up。

Grading systems: overview

✚ 最近十年來，有超過 20 種的 dysplasia 的 grading system，因為不同的 histopathological 分類和不一致的 histological criteria，會對 long-term risk 的評估造成牽制，所以一致性的分類方法是相當需要的。

✚ 現在 WHO 的分類和 uterine cervix 的相似，包括 low, moderate and severe dysplasia and carcinoma in situ (CIS)。

✚ Ljubljana classification，是 1971 年喉病理科醫師開始使用的

1. 單純的增生性病灶 (simple or abnormal hyperplasia)：不需要密集的回診

2. 輕微非典型(atypical or ‘risky’ hyperplasia)：要密集的回診，觀察病程進展是否變成嚴重非典型
3. 嚴重非典型(atypical or carcinoma in situ)：需要開刀或電療

Table 1: Classification systems that categorize intraepithelial head and neck lesions.[3,11]

2005 WHO Classification	Squamous Intraepithelial Neoplasia (SIN)	Ljubljana Classification Squamous Intraepithelial Lesions (SIL)
squamous cell hyperplasia		squamous cell (simple) hyperplasia
mild dysplasia	SIN 1	basal/parabasal cell hyperplasia*
moderate dysplasia	SIN 2	atypical hyperplasia**
severe dysplasia	SIN 3***	atypical hyperplasia**
carcinoma in-situ	SIN 3***	carcinoma in-situ

* basal/parabasal cell hyperplasia may histologically resemble mild dysplasia, but the former is conceptually benign lesion and the latter the lower grade of precursor lesions.

** 'risky epithelium'. The analogy to moderate and severe dysplasia is approximate.

*** the advocates of SIN combine severe dysplasia and carcinoma in-situ.

Quality requirements for grading systems

- ✚ 組織病理學系統和臨床上的治療，通常是互相影響的，尤其是針對一些狀況特殊的病人。
- ✚ 有些人認為病理科醫師只要做出診斷，提供治療意見供參考。不過有些人認為病理科醫師應該盡其可能獲取臨床的information，並且杜絕無關的一些雜音。

Reproducibility

- ✚ 假設一個scoring system在臨床上要是有用的，它要在相同(intraobserver)或不同(interobserver)的觀察員診斷下要有可重複的特性。
- ✚ Kappa value
 - 1：perfect agreement
 - 0：represents the level of agreement expected by chance alone
- ✚ 1975年，Pindborg等學者確定了第一份oral epithelial dysplasia的criteria。Fischer等學者認為，發炎、lesion的位置、biopsy的方式(punch and wedge)都會影響口腔組織病理病灶的可靠性，臨床的資訊不見得可以增加診斷的準確性和一致性。
- ✚ Reproducibility for the larynx
 - Kappa value：WHO(0.15~0.59)，two grade system(0.52)
 - Agreement：WHO(35.8%~92.8%)，binary system(74.3%)

Table 2: Observer variability in head and neck lesions.

Studies/References	Localisation	Number of slides	Histopathological classification	Number of examiners	Agreement	Kappa value
Abbey et al. 1995	oral cavity/oropharynx	120	WHO ^o	6	35.8–57.5%	0.15–0.41
Fischer et al. 2004 ¹	oral cavity/oropharynx	87	WHO ^o	24		0.59 (95% CI: 0.45–0.72) 0.70 (95% CI: 0.56–0.84) ²
Karabulut et al. 1995	oral cavity/oropharynx	100	WHO ^o	4	49–69%	27–45% ³
Tabor et al. 2003	oral cavity/oropharynx	43	WHO	3	53%	0.58
Abbey et al. 1998	oral cavity/oropharynx	120	WHO ^o	6	38.5%	0.17 ⁴
Brothwell et al. 2003	oral cavity/oropharynx	64	WHO ^o	3	51%	0.37
Kujan et al. 2006 ¹	oral cavity/oropharynx	68	WHO and binary system ("low-risk" or "high-risk")	4	WHO: 37.7% (unweighted) 92.8% (weighted) Binary system: 74.3%	WHO: 0.22 (95% CI: 0.11–0.35 unweighted) 0.63 (95% CI: 0.42–0.78 weighted) Binary system: 0.50
McLaren et al. 2000	larynx	100	WHO and two-grade (low and high grade)	13		WHO: 0.32 Two-grade: 0.52

^o = WHO is not explicitly stated, but terms are in agreement with this system.

¹ = The unweighted kappa considers all disagreements to be equally important, while the weighted kappa (Kw) yields a higher reliability when disagreements between raters are small compared with when they are large.

² = the pathologic diagnoses are restricted to three categories ('no abnormality/hyperkeratosis', 'mild, moderate, or severe dysplasia', 'carcinoma in situ/carcinoma').

³ = when comparing the kappa values between the two pairs of pathologists with the same education, these values did not diverge from the general level of kappa values, indicating that the interobserver variability was due to individual differences rather than to educational background.

⁴ = Clinical information submitted with biopsy. Same population as [37].

Prognostic and predictive value

Malignant progression of intraepithelial laryngeal lesions

- WHO classification
 - Hyperplasia 0-3%
 - Mild dysplasia 0-30%
 - Moderate dysplasia 0-44%
 - Severe dysplasia 20-57%
- SIN classification
 - SIN I 5%
 - SIN II 25%
 - SIN III 11-25%
- Ljubljana classification
 - Simple 0.7%
 - Abnormal 1.0%
 - atypical hyperplasia 9.5%

有 moderate or severe epithelial dysplasia 的 leukoplakia 會比沒有的有更高的機率變成 carcinoma。

病理切片的組織，通常 biopsy 下來之後都只有一小塊，不過 lesion 的 size 也是 malignant transformation 很重要的一環。

分子生物學方面引起 premalignancies to carcinoma 的原因目前還是未知。

通常單純的白斑malignant transformation的機率較低，紅白病灶稍高，而紅斑的機率最高。

Evaluation

- ✚ Histological dysplasia system要有以下兩點條件
 1. 要是一個日常很routine隨時可以做的檢查，而且不管是同一個或不同個觀察者都沒有很大的影響
 2. 需要治療跟不需要治療的病人之間，要能有很清楚的區隔
- ✚ 雖然 WHO classification 和 Ljubljana system 是經相同的 architectural 和 cytological changes觀察得來，但是兩個系統之間重疊性很少
- ✚ Gale等學者比較了討論的三個系統，認為在未來幾年不太可能會有整合

題號	題目
1	下列不是WHO classification的分類？ (A) Squamous cell hyperplasia (B) Mild dysplasia (C) Atypical hyperplasia (D) Carcinoma in situ
答案()	出處：Head and Neck Oncology 2009, 1:11
題號	題目
2	下列何者不是dysplastic epithelium的特徵？ (A) Bulbous or tear drop-shaped rete ridges (B) Loss of polarity(lack of progressive maturation toward the surface) (C) Keratin or epithelial pearls (D) Typical epithelial cell cohesiveness
答案(D)	出處：