

研究生论文集

(第一集)

河南医学院

目 录

1981年

食管鳞状上皮增生的病理形态学研究·····	陈全录
食管腺体增生与癌变的观察·····	侯兆晨
84例早期食管癌变病理形态观察·····	田德发
酮体对离体大鼠膈肌蛋白质分解代谢的影响·····	李永德
郑州地区中华按蚊种群动力学的实验研究·····	曲传智
马来丝虫成虫间接荧光抗体 (IFA) 试验诊断丝虫病的研究·····	冯祖梅
卡那霉素耳蜗中毒的实验研究·····	于德林
庆大霉素对内耳毒性的实验研究·····	董明敏
庆大霉素中耳部局部应用耳蜗毒性的实验研究·····	李宝树
极度血液稀释体外循环心内直视手术中氧运输和氧耗量的研究·····	鄧兴义
玻璃体切除在眼内异物摘出手术中的应用·····	李贺敏
缺血性完全性卒中体感诱发电位的临床研究·····	徐国本
眼内异物摘出手术的术中辅助定位法·····	张金嵩

几种辅助定位方法的探讨

眼内异物方格定位摘出法的探讨·····	殷振坤
眼内异物摘出术后远期效果观察·····	褚卓云
无创性左心功能测定方法诊断冠心病价值的探讨——超声心动图、心阻抗图微分波、 心缩间期评定左心功能对比研究·····	赵孟嘉
透明质酸酶治疗急性心肌梗塞的临床观察·····	沈玉祥
心电图胸壁标测评价心肌梗塞面积的临床应用·····	刘福喜
多巴胺及酚妥拉明治疗急、慢性心力衰竭的疗效观察·····	段温泉
极度血液稀释体外循环心内直视手术前后血清钾的变化·····	王 钢

食管鳞状上皮增生的病理形态学研究

病理解剖学专业 导师 沈 琼
研究生 陈全录

近些年来,许多学者的工作已经确立了癌前(Precancer)的概念⁽¹⁻⁵⁾。这一概念把人们的注意力集中到在癌前阶段阻断癌的发生,而不是象传统的那样,等到发展成为浸润癌才着手治疗,尽管付出巨大代价也不能收到满意的效果。因此,Sporn⁽⁵⁾把癌前问题的探讨称为癌症研究的全新的领域。

在我国华北食管癌高发区,我们正是通过普查的办法来发现和治疗癌前患者,以期降低该疾病的发病率。现场的诊断,随访观察和疗效评价,迫切需要了解食管增生上皮的病理形态及其演变规律,并有一个细胞学与组织学相结合的分级标准。而在这一方面,文献尚无报导。本文通过对下述材料的观察,试图对这两个问题有一个详细的论述。

材料和方法

本文所用的材料是(1)河南省肿瘤防治研究队和林县人民医院等单位1973—1980年的84例早期食管鳞癌手术标本。患者年龄为36~68岁。(2)120例纤维导光镜下的食管细胞刷片标本。其中90例采自林县食管癌高发区,正常、轻增和重增各30例。其余30例为食管癌低发区人群的正常食管刷片标本。(3)是来自广西医学院的20例正常食管标本,均为非食管癌死者的尸解材料。年龄为16~73岁。19例为广西人,1例为福建人。

术后的食管标本,铺在一块小木板上,并用大头针将肌层和外膜与木板钉固,置于10%的福马林溶液中固定。取材之前先照大标本相,尔后进行详细的测量和肉眼形态描述,绘制轮廓图并图示病变。标本作全长系列组织切块,每块宽0.4厘米。常规脱水包埋,每一组织块作一张石蜡大切片,HE染色。组织学检查之后,每一例都绘制病变分布图。在大切片中,每一级病变随机地选择30个中浅层细胞,用测微尺测量其胞核的面积并与正常者对照统计。

正常食管标本的大体形态检查后,只在其正中取一条,制成石蜡大切片,HE染色。

结 果

一、正常食管鳞状上皮(图1)(见扉1)

20例尸检食管标本的组织学检查发现,5例(25%)上皮有单纯性增生节段,最多的细胞层数为31层,上皮厚350微米。4例(20%)上皮有萎缩节段,最少的细胞层数为6层,上皮厚50微米。1例(5%)上皮中二者兼有。在每一例中,选择细胞层数介于二者之间的上皮节段作为正常上皮,进行观察和测量。

初步认为,我国成人正常食管鳞状上皮的厚度为150~255微米,细胞层数为17~25层。

固有膜乳头的高度为上皮的度厚 $\frac{1}{5} \sim \frac{1}{2}$, 平均 $1/2.78$ 。

正常食管鳞状上皮,依其细胞形态一般分为底、中、表三层结构。底层包括基底层和付基层。基底层为附于基底膜上的一层排列整齐的细胞,低柱状,与基底膜垂直排列。细胞直径(长径,下同)平均9.9微米,胞浆嗜硷性。核为圆形或卵圆形,直径(长、短径的平均值,下同)平均6.36微米,染色质呈匀细的颗粒,着色较深,核膜薄且厚度均匀。很小的核仁常被染色质淹没而模糊不清。偶尔可见核的有丝分裂。付基层细胞1~4层,圆形、卵圆形或小多角形细胞呈水平或倾斜地排列于基底细胞上方。细胞直径平均12.63微米,胞浆微嗜硷性,胞膜境界清楚,少数情况下(7例,35%)细胞间桥隐约可见。圆形或卵圆形的核,直径平均7.33微米,染色质数量、分布及核膜与基底细胞相似。小的核仁隐约可见。

上皮的中层为10~20层多角形细胞构成,水平排列,细胞界限清楚。中深层细胞直径平均18.62微米,胞浆较为稀薄。胞核多为圆形,其体积是上皮层中最大者,直径平均8.18微米。均匀的细颗粒状染色质分布疏松,因此1~2个核仁显现出来,与细胞核体积相对应,本层核仁体积也为全层中之最大者,直径1~2微米,平均1.57微米。中浅层细胞直径26微米,胞浆淡染。核多为卵圆形,直径平均6微米,染色质颗粒和分布同中深层,只是数量较少,2~3个染色质中心常遮盖了变小的核仁,菲薄的核膜呈均匀平滑的细线。用高倍镜检查中层细胞连接,8例(40%)只在中深层见到细胞间桥,1例(5%)整个中层可见,11例(55%)则看不到细胞间桥。

上皮表层为2~7层水平排列的扁平细胞构成。核固缩,可呈圆形、长梭形或不规则形状。窄而长的胞浆中可见角质颗粒,但无角化现象。

正常食管鳞状上皮的有关数据列于表1。

表1 我国成人正常食管鳞状上皮的有关数据

		细胞层数		细胞直径(μ)		细胞核直径(μ)	
		范围	平均	范围	平均	范围	平均
底层	基底层		1	8.75~10.3	9.9	5.25~7	6.36
	付基底	1~4	2.7	11.25~13.75	12.63	6.5~7.75	7.33
中层	中深层	10~20	14.4	15~22.5	18.62	7.25~8.75	8.18
	中浅层			20~27.5	25.62	6~6.75	6.32
表层		2~7	4	25~32.5	30.62	4.5~5.5	5.14

20例正常食管的粘膜固有膜中,均有零散的淋巴细胞分布,并见淋巴细胞灶性分布者6例(30%),腺导管旁查见淋巴滤泡者2例(10%)。

为了探求我国成人正常食管鳞状上皮的组织结构,我们研究了上述20例尸检食管标本,所得结论与教科书⁽⁶⁾的论述基本一致。然而由于例数太少,而且只是我国南方地区的材料,

所以尚欠代表性,有待进一步充实完善。

二、食管鳞状上皮增生的病理形态

(一)大体形态

未经固定的新鲜标本,增生部位的粘膜呈灰白颜色,弥漫增厚,其与正常粘膜的红润及原位癌的轻微凹陷或表浅糜烂或隆起成具体的斑块形成对照。固定后的标本,增生部位的粘膜愈显得灰白无华,或形成粗大而紊乱的横行皱襞,或平坦无襞,有的则为细致而密集的波纹状横襞,彼此相互移行,没有明显的界限(图2)(见扉1)。横行皱襞为固定过程中标本收缩所形成,粗大者主要分布在癌的周围,也可见于与癌灶不相连的数个区域,其与平坦的粘膜或细波纹状横襞相间存在。

84例早期食管鳞癌旁增生上皮未见有境界分明的白斑形成。

(二)组织学变化

1. 上皮细胞数量增加

正常食管的复层鳞状上皮,其底、中、表层细胞代表正常新生、成熟和衰老演变的各个阶段。基底细胞具有分裂增殖能力,每次分裂时,子细胞之一留在原位,另一个逐步向上推移,表层细胞则不断衰老脱落。上皮赖于这些细胞克隆的代谢维持其正常结构(图4)。

上皮增生时,细胞数量明显增加。首先表现为细胞层数的增多,因而上皮增厚。每一例切片都选择上皮最厚处,在基底膜到表面的一条垂线上计算细胞层数。84例中,最多的层数为65层,最少者26层。本文将细胞层数分成5组,连同其所占有的病例数列于表2。

表2 食管增生上皮的细胞层数及其所占有的病例数

层	数	例	数
	26~29		9
	30~39		42
	40~49		23
	50~59		7
	60~65		3

除了细胞层次增多之外,上皮细胞由正常与表面平行排列改为直立,以适应细胞数量的增加,直立细胞多呈柳叶状,胞浆减少,核变成长圆形或梭形。这种排列方式始于底层,逐渐向上部发展,其所达到的高度与上皮增生的程度相一致。84例中,全部上皮均有或轻或重的垂直排列者34例(40.5%),上皮的一部分呈垂直排列者44例(52.4%),无垂直排列者6例(7.1%)。

84例中有14例(16.66%)在增厚的上皮之间见有变薄的上皮节段。较厚者12层细胞,最薄者只有5层,细胞数量明显减少。变薄的上皮多数可见或轻或重的不典型性。

2. 上皮的不典型性

上皮的不典型增生是出现在弥漫的单纯性增生背景上的灶性病变。其不典型性主要表现为细胞核的变化, 诸如染色质增多, 胞核体积增大, 大小不等, 核浆比增大; 核仁增大及数量增加; 核分裂象增多, 位置上移, 偶尔可见异常核分裂等。细胞形状及大小也呈现出不同程度的差异。还有细胞极性趋于紊乱, 正常上皮的那种三层结构不清, 上皮脚下延等结构的改变。

不典型增生主要分布在癌旁, 也有远离癌灶多点发生的, 其间有单纯性增生上皮隔开(图3)(见扉1)。本组病例中之49例(58.33%)可见不典型增生的多点起源, 病灶数目与其所占有的例数见表3。

表3 不典型增生的病灶数及其所占有的病例数

病 灶 数	2	3	4	5	6	7	8
例 数	16	14	9	4	4	1	1

49例(58.33%)

将组织学与大体形态相对照, 可见食管粘膜横行皱襞粗大紊乱处绝大多数为不典型增生, 其与单纯性增生部位之粘膜所表现的平坦或细波纹状皱襞明显不同(图4)(见扉1)。

3. 角化不全、角化和角化不良

本组病例中之56例(66.66%)增生上皮查见有角化不全(Parakeratosis), 3~7层层细胞的胞浆浓密红染, 显示角质形成, 残留的胞核固缩变形, 或为细长梭形, 或为棒状, 或扭曲而不规则(图5)(见扉2)。在角化不全的病例中, 有6例(7.14%)并见角化(Keratosis), 11例(13.09%)并见角化不良(dyskeratosis)。前者表现为上皮表层细胞胞核及胞膜完全消失, 只剩一深嗜伊红的角质带; 后者则表现为, 上皮的非表层部位出现单个细胞的角化或有角化珠形成(图6)(见扉2)。11例角化不良中之4例, 角化不良与癌邻接, 2例距癌2毫米, 2例距癌3毫米, 距癌4毫米、6毫米和8毫米者各1例。

在切片标本中, 增生上皮的角化只在少数病例查见, 而刷片标本的结果则大为不同。作者检查120例细胞刷片, 每例一张, 均经全片查阅以累计角化细胞总数, 根据角化细胞数目的多少分为三组, 各组所占有的例数见表4。

表4 120例刷片中角化细胞的检出情况

一张涂片中					
角化细胞数		1~4	5~9	10~	
高 发 区	重 增 (30)	13 (43.33%)	7 (23.33%)	1 (3.33%)	21 (70%)
	轻 增 (30)	10 (33.33%)	7 (23.33%)	1 (3.33%)	18 (60%)
	正 常 (30)	6 (20%)	3 (10%)	0	9 (30%)
低 发 区 正 常 (30)		0	0	0	0

表中可见,在食管癌高发区的30例重增刷片中,有21例查见角化细胞(图7)(见扉2),占70%;30例轻增中,角化细胞的检出率为60%(18例);30例细胞核在正常范围的刷片,只在少数(9例,20%)有明显炎症表现的标本中查见为数不多的角化细胞。食管癌低发区的30例正常细胞刷片,无一例查见角化细胞。

4. 棘皮症

84例中之47例(55.95%),增生上皮见有棘皮症(Acanthosis)。表现为棘层增厚,棘细胞间隙增宽及细胞间桥明显(图8)(见扉2)。我们把上述病变不及增生上皮一半厚度者称为轻度棘皮症,占31例(36.9%);超过一半者为重度,占16例(19.05%)。一般说来,棘皮症的程度与增生的重度相一致。

在30例(35.71%)中,棘皮症和角化不全并见。

5. 固有膜的改变

上皮增生时,其下方的固有膜也相应发生一系列变化,主要表现是淋巴细胞为主的炎性细胞浸润。在所有病例,均见淋巴细胞增多,其中35例(41.66%)显著增多,46例(54.76%)有淋巴滤泡形成。其它还有浆细胞(60例,71.42%)、单核细胞(30例,35.71%)、嗜酸性白细胞(24例,28.57%)、中性分叶核白细胞(18例,21.42%)等炎性细胞浸润。此外,47例(55.95%)可见小血管和毛细血管的增多,其中8例明显增多。固有膜的胶原纤维也呈不同程度的增生(38例,45.23%),其中2例增生明显。固有膜的上述变化,与上皮增生的程度基本一致。

三、食管鳞状上皮增生的分级

1. 单纯性增生(图9)(见扉3)

显微镜下,单纯性增生的最突出表现是细胞层数的增多,因而上皮全层变厚。本组病例平均细胞层数为40层。增生的付基底细胞常可达上皮的 $\frac{3}{4}$ ~ $\frac{1}{2}$,一部分病例(37例,44%)增生细胞呈垂直排列,而在多数病例(47例,56%)则不见垂直排列。单纯性增生上皮的表面,多呈花蕾样或驼峰样突起,在其底部未见一例上皮脚向固有膜生长。固有膜乳头常呈不同程度的增高,多数在上皮层的 $\frac{1}{2}$ 高度左右,也有高达 $\frac{3}{4}$ 的。单纯性增生的上皮,各层细胞比正常稍大,但大小、形态一致,成熟良好。经实际测量,中浅层细胞核的平均面积是正常同层者的2.4475倍。核染质略增多,呈细颗粒状均匀分布,核膜不增厚。核分裂象只在基层偶尔查见。核浆比无改变。

组织学的单纯性增生,在细胞学被称为轻度增生,简称轻增。

2. 不典型增生一级(图10)(见扉3、4)

不典型增生根据上皮不典型性的程度分为两级。不典型增生一级上皮常呈中等度增厚,本组病例平均33层。不典型细胞超过上皮全层的一半或充满全层,绝大多数病例(75例,89.29%)细胞呈不同程度的垂直排列,少部分病例(9例,10.71%)垂直排列不明显。但无论在哪一种情况,上皮细胞的成熟倾向依然可见,三层结构容易辨认。上皮表面多呈波浪样,少数为驼峰样,个别为花蕾样。一部分病例(25例,29.76%)上皮脚显示向下生长的倾向。固有膜乳头常达上皮层的一半以上高度。不典型增生一级上皮的各层细胞,大小不等,但悬殊不大。细胞形态也呈现出差异,可呈圆形、卵圆形、多角形,直立部位的细胞则多呈柳叶形。细胞核的增大更加明显,测量结果表明,中浅层细胞核的平均面积是正常同层者

的3.3732倍。核的形态呈现出大小略为不等的圆形、椭圆形或长梭形。核染色质数量明显增加,呈较粗的颗粒均匀分布,核膜略显增厚。核的有丝分裂可在上皮中部见到,异常核分裂象少见。核浆比明显增大。各层细胞之胞界分明。

组织学的不典型增生一级,在细胞学被称为重度增生一级,简称重一。

3. 不典型增生二级(图11)(见扉4)

不典型增生二级与不典型增生一级相比,主要的区别在于上皮的层数略少而不典型性加重的趋势。上皮平均层数为30层,不典型细胞达上皮层的 $\frac{2}{3}$ 以上或充满全层。66例可见不典型增生二级上皮的标本中,细胞的排列有四种形式:直立25例(37.87%)、直立为主并见极性紊乱27例(40.9%)、水平2例(3.03%)、水平为主并见极性紊乱12例(18.18%)。排列紊乱程度较轻,且只为上皮的一部分,多在 $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{2}$,最多达 $\frac{2}{3}$ 。病例之一半,上皮的三层结构勉强可辨,另一半则难以辨别。不典型增生二级上皮的表面多为低平的波浪样,其底部的上皮脚较不典型增生一级明显地增多、伸长,并有分叉。固有膜乳头一般在上皮层的 $\frac{1}{2}$ 高度左右,但也有正常水平和接近上皮表面者。不典型增生二级上皮的各层细胞,其大小悬殊和形态差异比不典型增生一级更为显著。细胞大小不等,大者可是小者的二、三倍。中浅层胞核的平均面积是正常同层者的4.4095倍。染色质异乎寻常地增多,并呈明晰的粗颗粒,但颗粒大小较为一致,分布仍较均匀。核膜明显增厚,但仍然一致。有丝分裂及偶尔的异常核分裂象,可在上皮的一半以上高度见到,但从未见出现在它的表层。胞浆幅员更窄,核浆比增到接近于 $\frac{1}{2}$ 。约有一半病例,各层细胞的界限依然分明;而在另一半,不典型细胞之间的界限模糊不清。

组织学的不典型增生二级,在细胞学被称为重度增生二级,简称重二。

增生上皮一经发生“底层细胞癌变”,癌组织上方的异常增生上皮,因其不同于不典型增生二级上皮的形态,其细胞又不具备恶性特征,本文另命为近癌组织(图14)。其除了具备不典型增生二级上皮的构造之外,不同的是,它的胞核比不典型增生二级者为大,其平均面积是正常中浅层者的5.3292倍。单凭核的大小,易与癌细胞相混淆。但其染色质颗粒不及癌细胞的粗,而且分布也较为均匀。核膜虽然明显增厚,但较为规则,不象癌细胞的那样明显的不规则增厚。胞浆也比癌细胞者宽阔。

讨 论

食管鳞状上皮增生时,粘膜白斑的有无及其与癌的关系,文献意见颇不一致。Sarp⁽⁷⁾介绍4例食管白斑,其中2例死于食管癌,认为白斑与食管癌有一定关系。Kolycheva⁽⁸⁾内镜和组织学检查227例食管鳞癌,发现癌旁有粘膜白斑者占68.7%(151例)。杨简等观察302例正常食管尸检标本,发现62例(20.5%)有粘膜白斑。但他指出,食管粘膜白斑与容易癌变的宫颈和口腔粘膜白斑的性质可能有所不同。Ackerman⁽¹⁰⁾认为,食管的许多病变诊断为“白斑”,实际上与口腔通常所见的白斑在组织学上并无相似之处,它们代表局灶性上皮增厚及糖元成份的增多。我们观察的本组病例,未见一例有境界分明的粘膜白斑,而只表现为粘膜弥漫的灰白增厚。其组织学改变为上皮细胞数量增多、细胞和组织的不典型性、角化不全并见角化或角化不良、棘皮症及上皮下结缔组织纤维化和淋巴细胞为主的炎性细胞浸

润。关于食管鳞状上皮增生的病理形态,上述作者们的报告所以截然不同,可能与地理环境及饮食习惯的差别有关,也可能是由于各自掌握的标准不同,而把粘膜的灰白增厚及皱襞的粗大隆起看成是白斑。根据我们的观察,食管增生上皮的大体形态和组织学表现与Чепкaccуку(11)所描述的喉部上皮增生的病理形态——弥漫性厚皮症(Пaxуrepma)——相一致,因此,我们认为,食管增生上皮的病理形态也采用这一术语来描述更为切实。

在本组手术病例中,11例增生上皮的角化不良均与癌灶相毗邻,未见1例是远离于癌灶的。因此,倘若在食管的活检标本中发现角化不良,应联想到癌的存在的可能。但角化不良一定是癌的象征与否,还需进一步观察。

在增生组病例的刷片中,角化细胞的检出率分别是轻增60%,重增70%,而在切片中只有7.14%的病例查见角化,这表明,食管增生上皮的角化主要是表浅角化。与增生刷片作对照的30例食管癌低发区正常刷片,无一例查见角化细胞。另外30例高发区“正常”刷片,只在少数病例,为数不多的角化细胞与炎性细胞并见。食管炎与表浅角化是否有关,还不能作出肯定的回答。

本文将食管鳞状上皮的增生分为单纯性增生和不典型增生。不典型增生在弥漫的单纯性增生的基础上灶性发生,这种性质的增生是食管的癌前增生。Napunolob(1959)(1)把癌前区分为临床概念之癌前和解剖概念之癌前。Shabad(1973)(3)也把癌前分为两种:只以有限的百分率转变为癌者,为条件性癌前(facultative Precancer),必然转变为癌者,为难免癌前(obligate precancer)。根据食管上皮增生与癌变的具体情况,我们把不典型增生一级假定为条件性癌前,不典型增生二级假定为难免癌前。上述分级只是形态学上的描述,还要经过更多病例的细胞学随访得到验证,从而进一步明确增生上皮的病理形态与其生物学行为之间的关系。

根据我们的观察,凡底层细胞癌变时,其上方的组织中往往可查见近癌细胞。鉴于该组织学特点,在食管细胞涂片中,近癌细胞便具有特殊的诊断意义。一经查见近癌细胞,就意味着一定有癌,提示重复检查的必要;如果复查阴性,那么密切的随访就成为必需。

随着增生的升级,代表上皮病变加重的一个最重要的指标乃是上皮细胞核的增大。通过实际测量,细胞核面积的增大倍数与我们在细胞学检查中所应用的数字相一致。细胞核面积的增大与增生各级呈正相关;相临两级之间,细胞核面积均具有显著性差异(表5)。

表5 增生各级的细胞核面积及与正常者的比相临两级之间细胞核面积的显著性检验

	面 积 (μ^2)	与正常者的比	t 检 验
正 常	32.2530		
单纯性增生	78.9321	2.4475 : 1	$P < 0.001$
不典型增生 I	108.7838	3.3732 : 1	$P < 0.001$
不典型增生 II	142.2042	4.4095 : 1	$P < 0.001$
(近 癌)	171.8642	5.3292 : 1	$P < 0.001$

一般而论,上皮细胞核的增大程度足以代表上皮增生的程度,这就是从涂片中的细胞形态推断上皮组织改变的依据。加之细胞学检查简单、安全、易接受、准确率高,因此在食管癌防治工作中越来越显示其优越性。食管上皮的组织标本检查,也必须坚持细胞学和组织学的统一,尤其在小块活检中对付那种模棱两可的交界性病变,二者的结合就更显得重要。

小 结

本文通过对84例早期食管鳞癌旁上皮的观察,认为食管鳞状上皮增生时,粘膜的病理形态不是白斑,而是弥漫性厚皮症。

食管鳞状上皮的增生被分为三级,即单纯性增生、不典型增生一级和不典型增生二级。不典型增生为食管的癌前增生。本文还阐明了近癌细胞在细胞学诊断中的意义,认为它是癌的象征。

与增生上皮作对照的是20例食管癌低发区成人正常食管标本,其上皮的组织结构和有关数据可暂作为我国成人正常食管鳞状上皮的标准。

参考文献

1. Ларионов ЛФ, Предрак как патоморфологический Процесс, Архив Пат, 3 : 3 ~ 9, 1959
2. Гош ТЕи Гольберм ЗВ, Морфологическая Характеристика *in situ* шейки Матки, Вопр Онкол том VII 8 : 35~41, 1962
3. Shabad L M, Precancerous morphologic lesions, Journal of the National Cancer Institute, Vol 50 No6 1421~1428, 1973
4. Friedell G H, Carcinoma, carcinoma *in situ*, and "early lesions" of the uterine cervix and the urinary bladder: introduction and definitions, Cancer Research, Vol36 No7 2482~2484, 1976
5. Sporn M B, Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period, Cancer Research, Vol 36 No7 2699~2702, 1976
6. Maximow A A and Bloom W, A Textbook of Histology, W B Saunders Company, sixth edition 359~362, 1952
7. Sharp G S, Leukoplakia of the esophagus, Am J Cancer, 15 : 20, 1931
8. 李铭新整理,有关食管癌的研究概况,国外医学参考资料,肿瘤分册, 1 : 33~34 1979
9. 杨简 陈妙兰, 302例尸检食管粘膜早期病理形态学的初步观察,中华病理学杂志, 3 : 157~164, 1963
10. Ackerman L V〔美〕, 外科病理学, 重庆医学院等译, P99, 1979
11. Церкасский Л А, К вопросу о морфологии рака Гортани. (Ca *in situ* Вопр Онкол Том VII 8 : 29~34, 1962

食管腺体增生与癌变的观察

导师 沈 琼

病理解剖学专业

研究生 侯兆晨

原发性食管腺癌是一少见病理类型⁽³⁾。这方面的文献以个案报告居多^(1.2.7~12.19.23.24)，且多属晚期病例^(4~6.13.23.28)，因此难以追溯其组织发生。在我国林县食管癌手术切除标本中，食管腺癌的检出率为3%，文献上所报道者亦差异很大，最低者为1%^(3.10)，最高者为10%^(2.6.10.27)。有作者认为⁽⁵⁾，所以有这样的差异也与食管腺癌的组织发生不明确，而造成诊断标准不一致有关。为此，我们就现有的材料对食管腺癌的组织发生作一初步研究与探讨，同时对食管腺体（着重食管固有腺）的正常结构及其在增生癌变过程中的一些变化与了进一步观察^(14~16.18)。

材料与方法

本文研究材料包括：

1. 自广西医学院（食管癌低发区）提供的32例非食管疾患死亡的尸检食管中，选用23例成人食管作为观察我国成人食管腺的正常结构的应用。

2. 以林县人民医院、河南省肿瘤防治队，林县城关医院及安阳十三医院收验的早期食管鳞状细胞癌84例手术切除标本，作为观察腺体增生癌变的材料。

3. 上述单位收验标本中的早期食管腺癌4例和晚期腺癌3例作为观察其组织发生的材料。

材料“1”仅在标本全长正中取一块组织作大切片一张；材料“2”采用标本全长系列组织块大切片，对有腺体明显增生或腺管癌变者绘出病变腺体分布图；材料“3”则用连续切片以追溯其组织发生。除常规苏木素—伊红染色外，用PAS胭脂红染色以显示癌组织的粘液成份。

观察结果

一、食管固有腺的正常结构

食管固有腺为粘液腺，是由腺管及腺泡组成的管泡状腺。腺泡分泌部分位于粘膜下层，腺细胞呈高柱状。腺管行程较长，其自腺泡上行，通过粘膜肌层、粘膜固有层、粘膜上皮层开口粘膜表面。与腺泡连接的为细腺管（或称小腺管），多数小腺管汇入中段腺管，后者在粘膜上皮处变为上段腺管。腺泡分泌的粘液经腺管引流至上皮表面，以保护粘膜。小腺管由

1~2层立方形或低柱状细胞围绕而成；中段腺管的管壁细胞为2—3层，这些细胞为椭圆形或多角形，胞浆嗜酸性，有明显核仁，称之移行细胞，意指介于鳞状细胞与柱状细胞之间；上段腺管的细胞为鳞状细胞，层次为3—4层。细胞较表面上皮者小，其面积仅是后者的三分之一或四分之一。腺管开口处的上皮细胞变得狭长或扁平，其细胞长轴与腺管走向平行。

二、食管腺腺管的增生和癌变

84例早期鳞癌切片中可见食管腺体表现不同程度的增生。上、中段腺管细胞尤为明显，主要表现为管壁上皮细胞的层数增多。我们将细胞增生达10层以下，细胞排列规整、核大小一致者定为轻度增生；达15层以上或有不同程度异型性者定为重度增生。据此标准，本组病例中腺体大致正常者7例（8.3%）；轻度增生者21例（25%）；重度增生者40例（47.6%）；腺管的增生方式或为管壁的环形增生，或一侧增生为主，横切面观呈半月状。有时增生细胞将管腔闭锁，使之成一实性细胞团，其下段腺管因堵塞每呈扩张，亦有囊肿形成者。有时扩张的管腔内增生之腺管细胞连其下的结缔组织一起形成具有纤维血管束的乳头伸入管腔。

一般说来，上段腺管的增生程度与粘膜上皮增生程度相一致。但有时中段腺管重度增生时，其对应粘膜上皮仅为单纯性增生；有时增生之腺管开口处的粘膜上皮较远离开口处者增生明显。

另外一个常见的情况是小腺管萎缩，腔内滞留的粘液因浓缩呈强嗜伊红染色，每压迫细胞使之成扁平状。

47.6%（40例）表现有腺泡增生，此时因小腺泡数目增多及伴随的小腺管数目增多，腺泡外形变得不规则，有时呈分枝状。增生腺细胞有两种形态。一是细胞的柱状变得明显，核增大离开基底部而趋向管腔；另一则因胞浆内粘液蓄积挤压细胞核成印戒状，核明显浓染。增生腺细胞常失去胞浆界限，整个腺泡犹如一个“粘液湖”，部分情况下见粘液进入间质，并有炎细胞浸润，甚至纤维组织增生。

本组病例中3例（3.6%）腺管癌变。癌变腺管管壁不规则，细胞层次增多，排列紊乱，细胞有明显异型性其细胞形态与粘膜上皮者不同。连续切片证明癌变腺管与粘膜上皮病变无连系，癌变腺管毗邻区域可见腺管细胞不典型性鳞状化生和不典型性增生。并见不典型化生和不典型性增生与腺管癌变的移行过渡。不典型性化生表现为腺管细胞呈多角形、胞浆强嗜伊红染色、可见细胞间桥及细胞核明显异型性。

2例（2.4%）粘膜上皮之癌组织沿腺管壁一侧向下伸展并达中段腺管以下，即原位癌累及腺体，在横切面上，被累及的腺管有部分正常管壁残留。癌细胞与粘膜者相似。受累及的腺管见于主癌下或主癌附近。我们曾做一例连续切片证实其与粘膜病变是联系的。

三、原发性食管腺癌

为说明原发性食管腺癌的组织发生，我们从检验过的食管腺癌中选取有代表性的早期癌4例及晚期癌3例，就其镜下组织形态重点描述如下。

早期原发性食管腺癌

例一，李××，男，50岁，病理号169。一九六五年普查时发现该患者的细胞涂片

(1795)中有少量癌细胞及多数腺管增生细胞。癌细胞较常见的鳞癌细胞小,胞浆红染或黄染,有一小核仁,并见一些癌细胞退变或肿胀或核固缩。肉眼见切除之上段食管标本上有1X1厘米稍隆起病变区域,局部粘膜粗糙。镜下见一上段腺管癌变伴少许粘膜肌层浸润。癌变的腺管内有脱落的癌细胞,这些细胞的形态与上述涂片所见者颇一致。与癌变腺管毗邻的粘膜仅呈不典型增生改变。病理诊断:食管固有腺上段腺管源性癌早期浸润。

例二,张××,男,54岁,病理号349,该患者因吞咽不畅数月于1975年8月行食管脱落细胞学检查。细胞涂片(75—3113)见成堆胞浆稀薄的癌细胞,核偏于胞浆之一侧,可见核仁。另见腺管及粘膜上皮重度增生细胞。大体见一直径1.5厘米的圆形结节状肿物突出于食管贲门交界线以上6.5厘米处。镜下瘤组织局限粘膜下层,其上被复粘膜除少许脱落外大部分变得菲薄。大小颇为一致的基底细胞样瘤细胞构成团块、条索和筛状的腺样结构,后者含有PAS阳性物质,可见这些物质绕以腺样结构周围或穿插于细胞巢团之间,瘤细胞胞浆稀少,界限不清,核仁明显,易见核分裂象。

萎缩的粘膜上皮与主癌之间有数个管壁多为一层细胞且含有PAS阳性物质的小腺管,管腔大小不一,腺管细胞有明显异型性,并且可见其与主癌移行过渡。另见癌旁腺管重度增生。病理诊断:食管囊性腺样癌。

例三,邢××,女病理号78~009,1978年普查时发现该患者的细胞涂片中除有多数鳞癌细胞外,还有散在的柱状腺癌细胞。有明显腺管细胞增生背景。癌细胞狭长的胞浆有时扭曲或褶皱,染色质呈粗颗粒状。大体见距标本上切端0.5厘米处有4×2厘米灰白色病变区域,几乎占食管周径,表面粗糙,不透亮。其上有多数隆起于表面0.1厘米的细颗粒。其余粘膜灰红色、半透亮。镜下见病变区域大部为鳞状上皮原位癌,相当于大体所见隆起颗粒处为分化很好的腺癌。癌细胞呈柱状,浆少核梭形或柱状,大小不一,拥挤紊乱,异型性显著。可见癌细胞形成乳头伸入腺腔,腔内有少许粘液及细胞碎屑,腺癌组织局限粘膜内,未见淋巴结转移。病理诊断:食管腺癌伴上皮原位癌。

例四,刘××,45岁,病理号329。患者于1975年6月因食物通过受阻感月余要求细胞学检查。涂片(75—2360)见多数单个分布的腺癌细胞、核靠一边,有双核及多核瘤巨细胞染色质颗粒粗大呈块状。虽见有成堆的贲门腺上皮但未见明显增生变化。大体见距食管贲门交界线3厘米处有3×3厘米病变区域,表面粘膜糜烂,呈地图样外观。镜下见癌组织为大小不等,充以多量粘液的腺腔结构。构成腺腔的瘤细胞呈柱状,胞浆丰富,明显的红色核仁十分注目。充盈于管腔内PAS阳性粘液有将上述细胞压成扁平状者。癌组织侵及粘膜下层,未见淋巴结内癌转移。

上皮与主癌连接处大致正常的粘膜有1厘米的三角形区域,该处两个明显的腺管口被一段粘膜上皮分开,沿此腺管向下,渐出现典型的腺癌细胞。癌旁腺体有重度增生改变。病理诊断:食管腺癌。

晚期食管腺癌

例一,×××,男,50岁,患者因胸骨后疼痛于1971年作细胞学检查。涂片(71—686)除有高柱状和印戒状腺癌细胞外,还见一些体积较常见鳞癌细胞小,有明显核仁,类似中段

腺管移行细胞的癌细胞。大体见距食管贲门交界处6厘米有一片状粘膜粗糙,组织学检查未见粘膜上皮癌变,癌组织为鳞癌成份,移行细胞集团及分化较好的腺泡型腺癌,后者细胞为高柱状,HE染色切片上着色很淡酷似食管腺粘液细胞。根据组织学及细胞学所见,我们认为,本例是腺管与腺泡同时发生了癌变,从而导致了类似粘液表皮样癌图像。

例二,未××,男,54岁,住院号1245患者自觉吃硬食梗噎三个月到医院求治。手术见肿瘤位于食管中三分之一段。其肉眼形态为境界清楚的圆形壁内结节状肿物。表面粘膜大部完整,少许脱落,糜烂。连续切片发现粘膜基底细胞向下直接演变为鳞状细胞,或渐过渡为含癌液的腺细胞,或染以中间类型的移行细胞。由三种细胞成份不同比例的组合形成团块、条索、腺腔及伸入腺腔内的乳头样结构,可见角化珠、PAS阳性粘液可见于细胞内。腺腔内和间质中。组织像与唾液腺的粘液表皮样癌类似。病理诊断:食管粘液表皮样癌

例三,×××,男性,56岁。该患者细胞涂片中见一些颇似中段腺管细胞的小鳞癌细胞,有一明显核仁,胞浆嗜酸性。手术切除标本未见具体肿物,仅见食管贲门交界线上6.6厘米处局限性管壁增厚、变硬。镜下未见粘膜上皮癌变。癌组织为分化不好的腺管结构,有的仅为单层或双层排列的细胞条索。这些瘤细胞大小颇一致,有明显核仁,与细胞涂片所见者类似。癌旁腺管呈重度增生改变,并且其与主癌的移行过渡。癌组织浸润肌层,未查及淋巴结癌转移。病理诊断:食管腺管癌。

讨 论

早期食管鳞状细胞癌的组织切片中常可见不同程度的腺管增生,并可见腺管癌变。癌变腺管毗邻区域的腺管有不典型增生现象,并见二者有移行过渡。这些现象说明腺管储备细胞在长期的致癌因素作用下,经历了化生、增生、不典型性增生过程,继而发展成癌。

我们所察见的食管固有腺病变一般伴有粘膜上皮的增生,且二者病变程度呈平行关系。但一部分上段腺管增生较重时,与该腺管相邻的粘膜上皮之增生病变比腺管细胞增生更明显。这些绕在腺管口的粘膜上皮细胞因增生而形成四周隆起中间凹陷的小结节,凹陷处恰为腺管开口所在;也有一些重度增生的腺管远离主癌,其对应粘癌仅表现单纯性增生;腺管癌变虽可见于主癌之下,但亦可见于距主癌较远的部位;腺管增生或癌变时,脱落细胞学有其特点。鉴于这些现象,本作者认为:食管腺体的病变应视为一独立的病理单元。

一般而论,从腺泡到腺管,愈近表面增生愈明显;虽然腺管增生较普遍,腺管癌变则相对较少。这些现象可能对食管癌的病因学和发病学研究有一定意义。

文献上对于原发性食管腺癌的组织起源大多为推测性的(1.4.10)。Azzopardi认为,既然有食管腺的存在就有发生食管腺癌的可能(6)。另外,食管的一些粘液表皮样癌和囊性腺样癌之组织结构类似唾液源性者,多数作者通过对后者较深入的研究认为这类肿瘤的起源是涎腺导管或粘膜的基底细胞(20.21.22.25)。但人们对食管中此类肿瘤的组织发生研究甚少。

本文作者根据前述病例观察分析,结合对所遇到的但未列入此研究材料的晚期食管腺癌复习认为:食管固有腺各部分都能生成一定类型的癌。上段腺管发生的癌同粘膜上皮者相似,如本文例一,镜下可见细胞间桥和角化珠。细胞涂片中较一般鳞癌细胞小的癌细胞有助于

诊断。中段腺管和小腺管发生的癌倾向于食管壁内生长,其上被复的粘膜病变较轻。源于中段腺管的腺管癌的组织学及细胞学都有一个明显的特点,即可见明显核仁。细胞涂片中癌细胞形态不同于鳞状细胞,也不同于腺癌细胞,而与中段腺管的移行细胞类似,本文晚期癌例三属此类型。前述早期癌例二可见小腺管与主癌移行过渡的现象表明,小腺管源性的癌可表现为囊性腺样癌。1980年Sweeney报告一例食管囊性腺样癌,其电镜观察结果也表明此瘤起源于固有腺的小腺管⁽²⁴⁾。象本文晚期癌那样,当腺管发生癌变,腺泡也发生癌变时,可表现为类似于粘液表皮样癌图像。

但是,粘膜上皮和腺管的基底细胞亦可是原发性食管腺癌的起源(如晚期例二、早期癌例四)。而且,粘膜上皮的基底细胞还可为囊性腺样癌的起源。我们所作上述囊性腺样癌的连接切片发现有基底细胞向下生长而形成腺管结构的图像。但这并不否定其小腺管起源,二者同时参与此瘤的形成是完全可能的。Azzopardo所报告的4例囊性腺样癌中有2例可见主癌与上皮相连⁽⁶⁾。Lucas在研究口腔涎腺囊性腺样癌样癌时也曾观察到此种现象⁽²⁶⁾。另外,一些晚期腺管癌中癌细胞呈基底细胞样有一明显核仁,故推测也可能直接来源于粘膜基底细胞。从理论上讲,在胚胎发育过程中正是粘膜上皮的基底细胞以导管形式向下生长而渐演成食管腺的各部分^(5,7)。假若粘膜基底细胞或腺管基底细胞发生癌变,其分化方向不同、分化程度不一,或朝某一方向分化为主将出现上述各种组织形态。

食管腺上段腺管的癌变多伴有粘膜上皮的癌变,二种病变进一步发展,势必交织在一起。要将混杂在一起的腺管病变和粘膜上皮病变区别开来,除了从发生学的观点进行分析,了解食管腺的病变特征外,需对标本全面检查,最好做大切片。倘若不是如此,必然导致此瘤检出率的差异。细胞涂片中腺管细胞增生的背景则有助于诊疗。

上述几例食管腺的癌细胞学涂片与组织学对照显示,细胞涂片能很好反映组织学形态。一个明显的特点是这些癌细胞都有明显的核仁,核偏位,胞浆稀薄。癌细胞单个分布和无贲门腺上皮增生的背景可与贲门腺癌相区别。这几例腺癌的术前细胞学诊断皆为鳞癌。但本作者认为,一个重要的原因是大多伴有粘膜上皮的癌变,但随着对此瘤诊断经验的不断获得,仔细阅片,结合X线检查,正确诊断食管腺癌是完全可能的。

小 结

一、通过对非食管疾患尸检的“正常”食管观察,进一步阐述人体食管腺的正常结构,初步提出我国成人正常食管腺之标准。

二、食管早期癌的切片中可见食管腺各部分表现不同程度的增生,并见不典型性增生与癌变的移行过渡,并强调食管腺体的病变应视为一独立的病理单元。

三、食管腺各级腺管均能生成一定类型的癌。腺管和腺泡都癌变时可表现为粘液表皮样癌图像。粘膜上皮和腺管的基底细胞亦可是原发性食管腺癌的起源。

四、食管腺癌的脱落细胞学有其特点,细胞学可作为诊断食管腺癌的手段。

参考文献

1. Nelms, D. C, Luna, M, A. : Primary adenocystic carcinoma (cylind-

- romatous carcinoma) of the esophagus cancer: 29: 440-443, 1972.
2. Bosch, A, Frias, Z, et al: Adenocarcinoma of the esophagus cancer, 43 : 1557-1561, 1979.
3. Hawkins, J, Cole, F, Attar, s, Frost, J, McLaughlin, J, : Adenocarcinoma involving the esophagus. the Journal of Thoracic and cardiovascular surgery 68: 148-158, 1974.
4. Dodge, O. G: Castro-esophageal caninoma of mixed histological type. The Journal of pathology and Bacteriology, 81: 459-471, 1961.
5. Raphael, H. A, Ellis, F. H. Jr, Dockerty, M. B: primary adenocarcinome of the esophagus: 18 year Review and review of Literature. Annals of surgery 164: 758-796, 1966.
6. Azzopardi, J. G, Menzies, T: Primary esophageal aderocarcinoma. Confirmation of its existence by the finding of mucous gland tumours. The British Journal of surgery 49: 497-506, 1962.
7. Kabuto, T Taniguchi, K. et al: Primary adenoid cystic carcinome of the esophagus. Report of a case. Cancer, 43: 2452-2456, 1979.
8. Pourzand, A, Fream, L, Levin, R, Peabody, J, Absolon, K: Primary adenoid cystic carcinoma of the esophagus. Report of case and review of the literature. The Journal of Thoracic and cardiovascular surgery 69 : 785-789, 1975.
9. Osarnura, P. Y, Sato, S, Masahiko, M, Miwa, T: Mucoepidermoid carcinoma of the esophagus. The American Journal of Gastroenterology 69: 467-470, 1978.
10. Scichitano, L. P. and Camishion, R.C. : Primary adenocarcinoma of the esophagus. The American Journal of surgery 104: 531-532 1962.
11. Still man, A. E and Selwyn, J. L: primary adeno carcinoma of the esophagus arising in a columnar-lined Esophagus. The American Journal of digestive disease 20 (6) 577: 582, 1975.
12. 葛面森夫: 中部食道に原发た腺类癌, 腺癌の各一例, 癌の临床, 13(9): 700, 1967.
13. 中山恒明: 食道の原发性腺癌, 癌の临床, 10(1): 9, 1964.
14. 河南省肿瘤防治研究队等: 早期食管鳞状细胞癌的病理形态学研究, 肿瘤防治研究, 2 : 26~35, 1974.
15. 孙绍谦、古美慈、周良樾、刘复生、吴遐: 食管鳞状上皮癌旁上皮早期癌变的形态特点和病变范围的进一步研究, 中华病理学杂志, 9 : 239. 1965
16. 裘宋良、沈琼等: 食管鳞癌旁早期病变的观察、中华病理学杂志 8 : 186, 1964.
17. Ming, S-S. : Tumors of the esophagus and stomach Atlas of tumor pathology Second Series fascicle, 7. Wasnington, D. C, Armed. Forces

institute of pathology 1973. P. 47.

18. 河南省肿瘤防治研究队：食管癌的早期诊断：P. 30, 人民卫生出版社. 北京. 1973. 6
29. Benisch, B and Toker, C. : Esophageal carcinomas with adenoid cystic differentiation Archives of Otolaryngology. 96 : 260-263 1972.
10. Tandler, B. B. : Ultrastructure of adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin Laboratory Investigation 24 : 504-512, 1971.
21. Hubner, G. Klein, H. J, K Leinsasser, O and Schiefer, H. G. Role of myoepithelial cell in the development of salivary gland tumors. Cancer 27 : 1255-1261, 1971.
22. Eversole, I. R and ky, L : Histogenec classification of salivary tumors Archives of pathology 92 (5) : 133-443, 1971.
23. O. Sullivan, J. P, Cockburn, J. S, Drew, C. E. : A denoid cystic carcinoma of the esophagus. Thorax. 30 : 476-480, 1975.
24. Sweeney, E. C, Mrcpi, Mrcpath, and T. Cooney. Mrcpi. : Adenoid cystic carcinoma of the esophagus. A. Otssht and electron mioros copic study Cancer, 45 : 1516-1525, 1980.
25. 洗美生：涎腺粘液表皮样癌（附11例临床病理分析），中华病理学杂志，9（1）：24~27, 1965.
6. Lucas, R. B. : Pathology of tumors of the oral tissue. P 223. London. 1964.
27. Vantrappen, G. : Disease of the esophagus. P 456, Spring-Verlay, Berlin, Heidelberg, New York, 1974.
28. Lortat-Jacob, Maillard J. N. : Primary esophageal adenocarcinoma. Report of 16 cases. Surgery. 64 : 535-545, 1968.