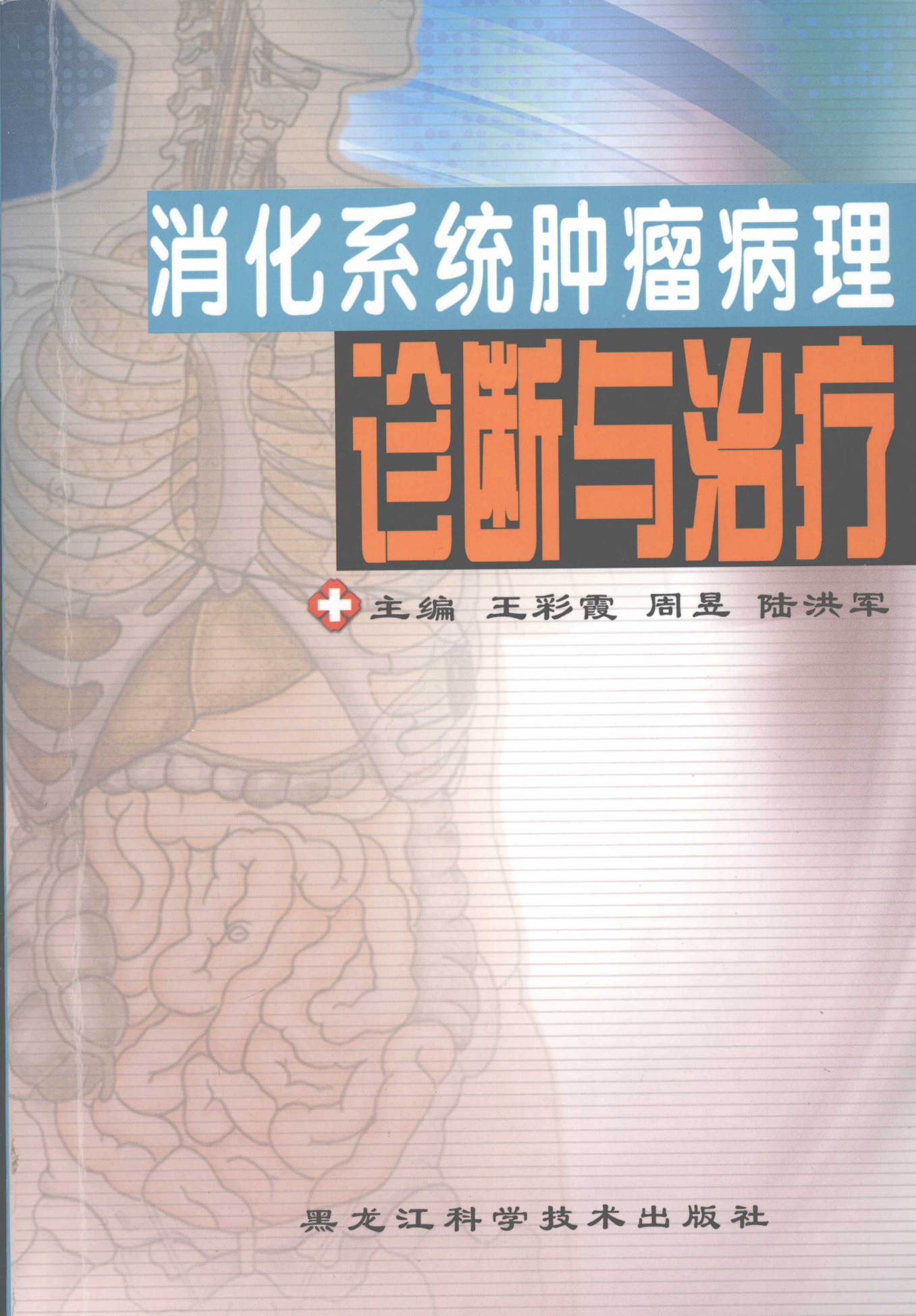




消化系统肿瘤病理

诊断与治疗



主编 王彩霞 周昱 陆洪军

黑龙江科学技术出版社

消化系统肿瘤病理诊断与治疗

主 编 王彩霞 周 昱 陆洪军

黑龙江科学技术出版社
中国·哈尔滨

图书在版编目 (CIP) 数据

消化系统肿瘤病理诊断与治疗/王彩霞等主编. —哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 2007. 5

ISBN 978 - 7 - 5388 - 5421 - 3

I. 消… II. 王… III. 消化系统疾病: 肿瘤—诊疗
IV. R735

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 070767 号

责任编辑 李欣育

封面设计 洪 冰

消化系统肿瘤病理诊断与治疗

主 编 王彩霞 周 昱 陆洪军

出 版 黑龙江科学技术出版社

(150001 哈尔滨市南岗区建设街 41 号)

电话 (0451) 53642106 电传 53642143 (发行部)

印 刷 哈尔滨市动力区哈平印刷厂

发 行 黑龙江科学技术出版社

开 本 787 × 1092 1/16

印 张 22.5

字 数 501000

版 次 2007 年 5 月第 1 版 2007 年 5 月第 1 次印刷

印 数 1 - 1000

书 号 ISBN 978 - 7 - 5388 - 5421 - 3/R · 1354

定 价 38.00 元

《消化系统肿瘤病理诊断与治疗》编委会

主 编：王彩霞 周 昱 陆洪军

副主编：王 晓 王 毅 辛国荣 金明哲

编 委：房殿吉 王本材 朱晓萍 孔繁秋

吴庆田 聂美楠 李坤欣 冯恩航

编委会成员

主 编：王彩霞（佳木斯大学附属第一医院 副主任医师）

周 昱（佳木斯大学附属第一医院 副主任医师）

陆洪军（佳木斯大学附属第一医院 副主任医师）

副主编：王 晓（佳木斯大学附属第一医院 主任医师）

王 毅（佳木斯大学附属第一医院 副主任医师）

辛国荣（佳木斯大学附属第一医院 副主任医师）

金明哲（佳木斯大学附属第一医院 副主任医师）

编 委：房殿吉（佳木斯大学附属口腔医院 主治医师）

王本材（佳木斯大学附属口腔医院 主治医师）

朱晓萍（依兰县人民医院 主治医师）

孔繁秋（佳木斯市传染病院 主治医师）

吴庆田（佳木斯大学基础医学院 讲师）

聂美楠（佳木斯大学附属第一医院 医师）

李坤欣（黑龙江省林业卫生学校 副教授）

冯恩航（黑龙江省医院 主治医师）

目 录

第一章 食管肿瘤	(1)
WHO 食管肿瘤组织学分类	(1)
食管癌 TNM 分类	(1)
第一节 食管上皮性肿瘤	(2)
第二节 食管内分泌肿瘤	(22)
第三节 食管淋巴瘤	(23)
第四节 食管间叶性肿瘤	(24)
第五节 食管继发性肿瘤	(26)
第二章 食管胃交界腺癌	(28)
第三章 胃肿瘤	(33)
WHO 胃肿瘤组织学分类	(33)
胃癌 TNM 分类	(33)
第一节 胃上皮性肿瘤	(34)
第二节 胃内分泌肿瘤	(52)
第三节 胃淋巴瘤	(57)
第四节 胃间质性肿瘤	(63)
第五节 胃继发性肿瘤	(68)
第六节 胃癌样病变	(69)
第四章 小肠肿瘤	(74)
WHO 小肠肿瘤组织学分类	(74)
小肠癌 TNM 分类	(75)
第一节 小肠上皮性肿瘤	(76)
第二节 小肠内分泌肿瘤	(81)
第三节 小肠淋巴瘤	(88)
第四节 小肠间叶性肿瘤	(95)
第五节 继发性肿瘤	(96)
第五章 阑尾肿瘤	(99)
WHO 阑尾肿瘤组织学分类	(99)
阑尾腺癌 TNM 分类	(100)
第一节 阑尾上皮性肿瘤	(100)
第二节 阑尾内分泌肿瘤	(104)
第三节 阑尾杂类肿瘤	(107)
第六章 结肠和直肠肿瘤	(108)
WHO 结肠、直肠肿瘤组织学分类	(108)
结肠、直肠癌 TNM 分类	(109)
第一节 恶性上皮性肿瘤	(110)

第二节	良性上皮性肿瘤及瘤样病变	(136)
第三节	结肠和直肠内分泌肿瘤	(149)
第四节	结肠和直肠淋巴瘤	(151)
第五节	结肠及直肠间叶性肿瘤	(153)
第七章	肛管肿瘤	(156)
WHO 肛管肿瘤组织学分类		(156)
肛管癌 TNM 分类		(156)
第一节	肛管常见肿瘤	(157)
第二节	瘤样病变	(164)
第八章	肝和肝内胆管肿瘤	(166)
WHO 肝和肝内胆管肿瘤组织学分类		(166)
肝和肝内胆管肿瘤 TNM 分类		(167)
第一节	上皮性肿瘤	(168)
第二节	肝淋巴瘤	(197)
第三节	肝间叶性肿瘤	(198)
第四节	肝继发性肿瘤	(206)
第九章	胆囊和肝外胆管肿瘤	(212)
WHO 胆囊和肝外胆管肿瘤组织学分类		(212)
胆囊癌 TNM 分类		(213)
肝外胆管癌的 TNM 分类		(214)
Vater 壶腹癌 TNM 分类		(215)
第一节	上皮性肿瘤	(215)
第二节	胆囊和肝外胆管内分泌肿瘤	(223)
第三节	神经和间叶性肿瘤	(225)
第四节	胆囊淋巴瘤	(225)
第五节	继发性肿瘤及恶性黑色素瘤	(225)
第十章	胰腺肿瘤	(227)
WHO 胰腺外分泌肿瘤组织学分类		(227)
胰腺癌 TNM 分类		(228)
第一节	上皮性肿瘤	(228)
第二节	胰腺内分泌肿瘤	(256)
第三节	胰腺间叶性肿瘤	(259)
第四节	胰腺淋巴瘤	(259)
第五节	胰腺继发性肿瘤	(260)
第十一章	涎腺肿瘤	(262)
WHO 涎腺肿瘤组织学分类		(262)
涎腺癌的 TNM 分类		(263)
第一节	涎腺肿瘤概述	(264)
第二节	涎腺肿瘤的诊治原则	(269)
第三节	涎腺肿瘤的手术治疗	(272)

第四节	涎腺恶性肿瘤	(281)
第五节	涎腺良性肿瘤	(319)
第六节	软组织肿瘤	(339)
第七节	涎腺淋巴瘤	(340)
第八节	继发性肿瘤	(343)
第九节	涎腺瘤样病变	(344)

内容说明:

1. 国际疾病肿瘤分类 (ICD - O) 和系统医学术语 (<http://snomed.org>) 的形态学编码。/0 为良性肿瘤, 1/ 为交界性或生物学行为未定肿瘤, /2 为原位癌或上皮内瘤变Ⅲ级, /3 为恶性肿瘤。

2. ICD - O 中没有上皮内肿瘤的总编码。ICD - O 编码仅在下列病变中适用, 分类为Ⅲ级的腺上皮内肿瘤 (8148/2)、Ⅲ级鳞状上皮内肿瘤 (8077/2) 以及原位鳞状细胞癌 (8070/2)。

第一章 食管肿瘤

在世界上的许多地区，食管癌给公众医疗健康提出了相当大的挑战。食管癌的主要类型在形态学和病原学上存在差异。

鳞状细胞癌

在西方国家，具有鳞状细胞分化的食管癌发生于那些有多年吸烟史和酗酒史的患者。它们常伴有 TP53 基因的突变。其他原因还包括热饮料和营养不良所造成的慢性黏膜损伤。但是伊朗和一些非洲、亚洲地区的高发病率依然无法解释。

腺癌

具有腺体分化的食管癌位于食管远端，主要发生于发达国家的男性白人，且其发生率呈明显增高趋势。最重要的病原学因素是慢性胃-食管返流所导致的食管下段黏膜弥漫性肠上皮化生（Barrett食管），它是腺癌最常见的癌前病变。

WHO 食管肿瘤组织学分类

上皮性肿瘤		其他	
鳞状细胞乳头状瘤	8052/0	类癌	
上皮内肿瘤		非上皮性肿瘤	
鳞状上皮		平滑肌瘤	8890/0
腺性(腺瘤)		脂肪瘤	8850/0
癌		颗粒细胞瘤	9580/0
鳞状细胞癌	8070/3	胃肠间质瘤	8936/1
疣状(鳞)癌	8051/3	良性	8936/0
基底细胞样鳞状细胞癌	8083/3	不确定的恶性潜能	8936/1
梭形细胞(鳞)癌	8074/3	恶性	8936/3
腺癌	8140/3	平滑肌肉瘤	8890/3
腺鳞癌	8560/3	横纹肌肉瘤	8900/3
黏液表皮样癌	8430/3	卡波西肉瘤	9140/3
腺样囊性癌	8200/3	恶性黑色素瘤	8720/3
小细胞癌	8041/3	其他	
未分化癌	8020/3	继发性肿瘤	

食管癌 TNM 分类

TNM 分类

T 原发癌

TX 原发癌无法评估			M0 无远处转移
T0 无原发癌的证据			M1 远处转移
Tis 原位癌			胸部下段食管癌
T1 癌浸润固有层或黏膜下层			M1a 腹腔淋巴结转移
T2 癌浸润肌层			M1b 其他远处转移
T3 癌浸润外膜层			胸部上段食管癌
T4 癌浸润邻近结构			M1a 颈部淋巴结转移
N 区域性淋巴结			M1b 其他远处转移
NX 区域性淋巴结无法评估			胸部中段食管癌
N0 无区域性淋巴结转移			M1a 无适用点
N1 区域性淋巴结转移			M2b 无区域性淋巴结
M 远处转移			或其他远处转移
MX 远处转移无法评估			
按组分期			
0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
II A 期	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
II B 期	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
III 期	T3	N1	M0
	T4	任何 N	M0
IV A 期	任何 T	任何 N	M1a
IV B 期	任何 T	任何 N	M1b

(王彩霞)

第一节 食管上皮性肿瘤

一、食管鳞状细胞癌

(一) 定义

食管的鳞状细胞癌是一种具有鳞状细胞分化的恶性上皮性肿瘤，其显微镜下特点表现为角质细胞样细胞之间存在细胞间桥，或伴有角化。

(二) 流行病学

食管鳞状细胞癌在发生率、死亡率和性别比率上均显示了极大的地域差异。在西方国家的大部分地区，鳞状细胞癌每年的标准年龄发病率，男性小于 5/10 万，女性小于 1/10 万。然而，也有几个比较明确的高危地区，比如法国西北部的诺曼底和卡巴度思以及意大利北部，那里的发病率男性高达 30/10 万，女性为 2/10 万。这种癌在东方国家及许多发展中国家发病率更高。目前已经确认的高发区有伊朗、中国中部、南非以及巴西南部。在中国河南省省会郑州市，男性死亡率大于 100/10 万，女性大于 50/10 万。

无论高危还是低危地区，这种癌极少发生在 30 岁以下患者，男性及女性发病的平均年龄为 65 岁，多发生于 50~60 岁，男女比约 2:1。最近，法国统计资料显示出分布方式上的变化，鳞状细胞癌的发病率在低危地区呈现稳步上升的趋势，尤其是在女性中，然而在高危地区却略微有些降低。在美国，对于军队老兵住院记录的研究显示，鳞状细胞癌在黑人中的发病率要高于亚洲人、白人和美国本土人的 2~3 倍。

（三）病原学

1. 烟草和酒精

在西方国家，大约 90% 的鳞状细胞癌要归因于烟草和酒精的危害，每种危害因素的影响方式不同。至于烟草，长时间中等量吸入比短时间大量吸入危害性要大。而酒精则相反。如果两种因素结合起来，即便少量饮酒，都会起到倍增效果。在法国西北部及意大利北部这样的高危地区，当地人常饮酒可以部分解释鳞状细胞癌的高发率。日本酒精中毒者中，编码乙醛脱氢酶 2 的基因显示有多态性，这个基因与包括鳞状细胞癌在内的多种上消化道肿瘤有明显关联。这项观察提示，在食管癌的发生过程中，乙醛是酒精的一个重要致癌性代谢产物。

2. 营养

在世界其他地区其他危险因素甚至比烟草和酒精扮演着更重要的角色。在中国的高危区，有人提出了食物中缺乏特定的微量元素，以及吃腐烂变质的食物（产生亚硝胺的潜在根源）等因素。

3. 热饮料

在世界范围内，一个普遍的高危因素就是饮用滚烫的饮料（如南美洲的巴拉圭茶）。这就造成了食管的热损伤，导致慢性食管炎发生并最终发展成为癌前病变。

4. 人乳头状瘤病毒

感染因素对于此肿瘤发生所起到的作用是有争议的，这些感染因素包括人乳头状瘤病毒的感染。在中国鳞状细胞癌的高发区，尽管人乳头状瘤病毒的 DNA 持续检出率为 20%~40%，但在西方国家此癌患者却普遍检测不到。

另外和食管癌相关的病变还有食管失弛缓症、普-文综合征、乳糜泻以及胼胝形成（灶状非表皮松解性手掌足底部皮肤角化病）。

（四）癌前病变

在发生食管鳞状细胞癌的高危地区，尤其是在伊朗和中国北方，开展了大量对于癌前病变的研究。但没有证据表明它与低危地区有什么本质不同。食管鳞状细胞癌的发展经过多个时期的转换，首先由正常的鳞状上皮转变为基底细胞增生，然后发展到上皮内肿瘤（异型增生和原位癌），并最终成为侵袭性鳞状细胞癌。

1. 上皮内肿瘤

本病在鳞状细胞癌的高危区比低危区高出 8 倍之多，常见于侵袭性鳞状细胞癌旁。上皮内肿瘤的形态学特点包括结构和细胞学的异常。结构异常的特点表现为上皮结构破坏，失去正常的细胞极向。细胞学异常表现有细胞不规则，核深染，胞核和胞质的比例增加，核分裂像增多。异型增生常分为低度或高级别。低度异型增生中的异常细胞常局限于上皮的下半部，而高级别异型增生中的异常细胞则出现在黏膜的上半部并有更高的不典型性。原位癌中不典型细胞存在于整个上皮层，表层上皮缺乏成熟证据。在两级系统里，重度不典型增生和原位癌都包括在高级别上皮内肿瘤里，两者具有相同的临床意

义。

流行病学随访研究发现,发展成为侵袭性鳞状细胞癌的危险度是逐渐递增的。基底细胞增生相对危险度为2.1,低度不典型增生为2.2,中度不典型增生为15.8,高级别不典型增生为72.6,原位癌为62.5。

2. 基底细胞增生

组织结构上,该病变表现为存在很厚的基底层,结构同正常的鳞状上皮不同,其厚度超过整个上皮层的15%,但未向固有层延伸。在大部分病例中,基底细胞增生是食管炎患者上皮的一种反应性增生病变,常见于食管癌高危人群。

3. 鳞状细胞乳头状瘤

鳞状细胞乳头状瘤少见,常不引起特殊症状。它是一种良性肿瘤,由增生的鳞状上皮被覆表面,轴心来源于浅表固有层,并形成指样突起。息肉样病变界限清楚、平滑,最大直径常为5mm或更小。巨大乳头状瘤曾有极个别报道。大部分鳞状上皮乳头状瘤呈单一孤立性病变,一般位于远段食管和食管的中1/3。病变也可多发。

组织学上,轴心为纤维血管组织,被覆复层鳞状上皮。多项研究调查了人乳头状瘤病毒感染在病变中的病原学作用,但是没有结论性结果。恶变为鳞状细胞癌则极为少见。

在日本,食管鳞状细胞癌的诊断主要以细胞核为尺度,而在西方这些病例被判定为无浸润的上皮内肿瘤(异型增生)。这种诊断上的差异可能促成了日本所报道的相对较高的肿瘤发生率,以及浅表性鳞状细胞癌预后好的情况。

(五) 部位

食管鳞状细胞癌在部位分布上大多数国家的报告较一致,主要发生于食管中段以及下1/3处,以中段食管者多,约占50%,下段者约占30%,仅有10%~15%发生于食管上1/3处。手术切除病例大多数为中晚期癌,临床主诉吞咽困难,瘤长径多超过4cm,而10cm以上的病例也不少见。吞咽困难程度与癌侵犯食管周径的范围关系密切,而与瘤长径关系较小。

(六) 临床特点

1. 症状和体征

进展期食管癌患者最普遍的症状表现为吞咽困难、体重减轻、胸骨后或上腹部疼痛、以及由于肿瘤生长造成的管腔狭窄所引发的反胃。浅表性鳞状细胞癌往往没有特殊症状,但有时会有刺痛感,也因此会在胃肠上段的内窥镜检查中偶尔得以发现。

2. 内窥镜和活体染色

相对于进展期食管癌来讲,浅表性食管癌仅有非常小的形态学变化,表现为黏膜表面的轻微隆起或浅凹陷。喷洒甲苯胺蓝或卢格尔碘溶液进行内窥镜染色检查有一定的诊断价值。甲苯胺蓝是噻嗪类的一种异染性染料,对于RNA和DNA具有特殊亲和性,富含核的区域着色重于正常黏膜。卢格尔碘溶液可以与正常鳞状上皮中的糖原发生特殊反应,而癌前病变、癌、炎症区以及异位的胃组织均不能着色。单纯用内窥镜很难看清楚那些仅限于黏膜内的浅表扩张性癌。

3. 超声波内窥镜检查术

超声波内窥镜检查术被用来评估早期和进展期肿瘤的浸润深度,以及食管旁淋巴结的受累情况;高频超声波内窥镜被用来评估肿瘤的浸润深度。一般来讲,超声波内窥镜

观察下，食管癌局限性或弥漫性的管壁增厚表现为明确的低回声或回声不均。如果肿瘤浸润性生长穿透管壁并且侵及周围组织，那么在超声波内窥镜下就能看出食管的管壁层次结构已被破坏。

4. 计算机断层扫描 (CT) 和核磁共振成像 (MRI)

在进展期癌，CT 和 MRI 可以为鳞状细胞癌的局部生长和全面扩散情况提供信息。肿瘤生长特征性地表现为食管壁肿胀、浸润或未浸润周围的器官。可看到颈部、腹部及纵隔的增大淋巴结。三维 CT 和 MRI 的成像效果可能与内窥镜相近，可以有效地展示 T2 ~ T4 期的病变，T1 期效果不好。

(七) 大体形态

在早期或者是在进展期进行检查决定了本病的大体外观。早期鳞状细胞癌被描述为息肉样，斑块样，隐伏型及扁平型 4 种。对于进展期食管鳞状细胞癌的肉眼分类，Ming 推荐了 3 种方式：蕈伞型、溃疡型和浸润型。蕈伞型的特点是明确的外生性生长；而溃疡型肿瘤主要是管壁内生长，具有溃疡中心和隆起的溃疡边缘；浸润型是最少见的一种，也主要表现为管壁内生长，但仅导致很小的黏膜缺损。肉眼观察生长方式相似的类型在《日本社会的食管病变分类》一书中有详细说明。日本食道癌研究会最新版分为隆起型、表浅型及溃疡型三型。国内根据 X 线所见结合病理形态提出分为四型，其肉眼特征如下：

1. 蕈伞型

瘤体向食管腔内呈无蒂蘑菇片样扁平、卵圆形隆起，有时表面似菜花样。边缘外翻，与周围食管黏膜境界清楚。瘤体表面多见深浅大小不一的溃疡，其底部凹凸不平，常见灰褐色炎性渗出物。虽生长到相当大体积如 8 ~ 10cm，或更大，多数瘤块仅占食管周径的一部或大部，累及食管全周者少见。切面可见瘤块主要向食管腔内生长，向下多侵及深肌层，但癌组织界限常较清楚。侵及深肌层者常见纤维膜处有厚薄不等的致密瘢痕样纤维组织增生，可达 1cm 以上。

2. 髓质型

瘤块呈大小不一卵圆形隆起，边缘多不外翻而呈坡形。偶而也见一侧瘤体呈乳头状外翻，表面常见深浅不一、形状不规则的溃疡。瘤体大多数累及食管全周或大部分周径。切面瘤组织灰白色、质密、均匀，侵及肌层深部时多与肌层界限不清，瘤前缘多不整齐。瘤体较蕈伞型者稍小，但侵犯更深，且少见纤维膜处纤维性增厚。

3. 溃疡型

主要表现在黏膜面有稍隆起的瘤块，其中心为深陷、边缘较平整、大小不一的溃疡。溃疡底部凹凸不平，常覆以污褐色坏死组织或渗出物。溃疡均达肌层，甚至侵透达食管周围组织。瘤体多仅占食管周径一部分。切面癌组织较薄，界限不清。溃疡边缘黏膜微隆起，有的呈悬空状。

4. 缩窄型

瘤块不明显，病变食管黏膜呈环状或放射状狭窄，累及全周而癌与周围食管黏膜不见明显分界。黏膜皱襞集中于狭窄部位而呈放射状，其上端食管显著扩张。切面瘤组织较硬，致密，灰白，与食管壁组织界限不清，有的可见细小灰白色条纹，向周围扩展。

四型中以蕈伞型和髓质型最多，溃疡型较少，缩窄型最少。蕈伞型与髓质型均呈隆起性肿块，只是其边缘隆起形态不同，偶见一侧外翻、一侧坡形，似两者的过渡形态。

因此国内不同作者报告的四型比例并不相同。但髓质型较多则一致。除上述四型之外，还可将带蒂呈息肉状向食管腔内突出生长者命名为息肉型。

(八) 组织病理学

食管鳞状细胞癌与其他常见部位的鳞状细胞癌在组织形态上并无根本的区别，大多数为中等度分化。但也有角化明显，浸润性较低的高分化鳞状细胞癌和分化程度甚差，癌细胞小，胞浆少，弥漫排列，间质甚少而似肉瘤样形态的鳞状细胞癌。

食管鳞状细胞癌表现为肿瘤性鳞状上皮穿透鳞状上皮基底膜并延伸到固有层或更深的层次。浸润一般始于原位癌中的肿瘤性网状上皮突出物的增生，推进到固有层后分散成为小的癌细胞簇。在肿瘤细胞垂直向下浸润时，水平生长则逐渐破坏肿瘤边缘的正常黏膜。在早期病变中，癌组织就可能已经侵犯到管壁内的淋巴管和静脉血管。随着浸润深度的增加，淋巴管和血管被浸润的概率也在增大。有时可能发现位于淋巴管和血管内的肿瘤细胞以远离肿瘤主体几个厘米远。癌组织侵犯肌层，进入疏松的纤维性外膜并且可能超出外膜，累及邻近器官或组织，最常见的是气管和支气管，并最终形成食管气管瘘或食管支气管瘘。

镜下，食管鳞状细胞癌具有不同的侵犯方式，有“膨胀式”和“浸润式”两种。前者的特点是具有宽广而平滑的浸润边缘，仅有少量或无散在肿瘤细胞。而浸润式则表现为有不规则的浸润边缘以及明显的散在肿瘤细胞。结缔组织生成、炎症间质反应、核多形性及角化程度变化非常大。另外，有些典型鳞状细胞癌可能存在小灶状腺性分化，表现为管状腺体的形成或肿瘤细胞产生黏液。

1. 疣状癌

食管疣状癌这种少见的鳞状细胞癌亚型在组织学上与其他部位产生的疣状癌类似。大体检查，其外观呈外生性、疣状、菜花样或乳头状。可见于食管任何部位。组织学上，定义为一种恶性的乳头状肿瘤。组织学上呈乳头状向食管腔内生长为主，浸润一般较浅，生长缓慢，由高分化及角化鳞状上皮构成，上皮细胞有微小不典型性，常呈膨胀式而非浸润式生长。食管的疣状癌生长缓慢且局部浸润、转移能力非常低。

2. 梭形细胞癌

食管梭形细胞癌是一种罕见的恶性肿瘤，定义为具有不等量肉瘤样梭形细胞成分的鳞状细胞癌。也有其他一些名字，包括癌肉瘤、假肉瘤样鳞状细胞癌、息肉样癌以及具有梭形细胞成分的鳞状细胞癌。大体观察，肿瘤具有特征性的息肉样生长方式。梭形细胞或许能够转化形成骨、软骨和骨骼肌。另外，肿瘤可以具有多形性，就像恶性纤维组织细胞瘤。显微镜观察发现，大部分病例中癌和肉瘤成分存在不同程度的转化。免疫组化和电子显微镜观察表明肉瘤性梭形细胞存在不同程度的上皮分化。因此，肉瘤成分可能是化生来的。然而，最近在对一例梭形细胞癌的病例进行的分子学分析发现，肿瘤中的癌和肉瘤成分具有不同的基因变换，因此考虑两者分属两种独立的恶性细胞株。

3. 基底细胞样鳞状细胞癌

这种肿瘤少见，是食管鳞状细胞癌的另一种亚型。结构上同呼吸道的基底细胞样鳞状细胞癌完全相同。组织学上，肿瘤细胞排列紧密，核深染，有少量嗜碱性胞质。生长方式呈实性、小腺腔样、灶状粉刺样坏死。基底细胞样鳞状细胞癌可合并上皮内肿瘤、侵袭性鳞状细胞癌或基底样细胞内鳞状分化岛。本肿瘤的增生活性要高于典型鳞状细胞癌。基底细胞样鳞状细胞癌具有凋亡发生率高的特点，预后与普通鳞状细胞癌没有

明显区别。

(九) 分级

传统上对于食管鳞状细胞癌的分级是按照核分裂活性、细胞核大小不等情况以及分化程度来定。

1. 高分化癌

在细胞学和组织学上同正常的食管鳞状上皮相似。高分化食管鳞状细胞癌中大部分细胞为大的、分化好的、角化细胞样的鳞状细胞，少部分为小的基底型细胞，这些小细胞位于癌细胞巢的边缘。尽管正常的食管鳞状上皮不发生角化，但角化的存在可看作是分化的标志。

2. 低分化癌

主要由基底型细胞组成，核分裂率很高。

3. 中分化癌

这种癌是最常见的类型，介于高分化和低分化之间，大约占食管鳞状细胞癌的 2/3。然而，由于没有普遍可以被大家接受的标准对不同的分化参数进行评分，所以病理医师对鳞状细胞癌的分级的判定变化不一。

4. 未分化癌

为光镜下缺乏明确分化特点的癌。然而，对光镜下所定的未分化癌进行超微观察或免疫组化检查可以显示鳞状细胞的分化特点。

(十) 鉴别诊断

食管鳞状细胞癌一般容易诊断。如活检组织小又为高分化的鳞癌，需注意与高度鳞状上皮增生和异型增生区别，因癌浅部细胞异型性不显著，核虽增大但染色质常不似深层细胞粗及深染而误认为是反应性或轻度异型增生，若有角化不全，或漩状角化物质堆积，棘细胞层细胞间界限模糊，散在个别细胞角化，应考虑是高分化的鳞状细胞癌。组织取到黏膜下，而上皮脚向下延伸的形状，由细到宽的杵状、棒槌形及边缘基底细胞层次减少而不是增多等，均倾向于高分化鳞癌，有时在延伸的上皮脚内可见角化珠，更增加鉴别根据。真角化珠应在其周围见不到角质透明颗粒。至于分化很差的鳞癌，尽管细胞以梭形、圆形或卵圆形为主，但仔细观察仍可见到团、索样结构，不明显的漩状细胞排列及隐约可见的细胞间桥，有些鳞癌团索中细胞结合不紧密而出现腺样腔隙，其周围见退变的鳞癌细胞，这是和腺鳞癌的区别。

(十一) 肿瘤的扩散和分期

1. 分期

对于食管癌的分期，国际抗癌联合会建立的 TNM 分期方式被广泛应用。它对于建立肿瘤治疗计划很有用，并且对于预测肿瘤的预后也很有效。

(1) 浅表性食管癌。浅表性食管癌一词用来表示当肿瘤仅限于黏膜层或黏膜下层，不管有否区域性淋巴结转移。在中国和日本，早期食管癌一词常限定用来表示肿瘤浸润深度未超过黏膜下层；并且没有转移。日本的一些研究发现，所有切除的癌中有 10%~20% 的浅表性癌，而在西方国家里，很少有浅表性癌的报道。大约 5% 固有层被侵犯的浅表性癌可见淋巴结转移，而浸润黏膜下层的癌的淋巴结转移率大约是 35%。肿瘤浸润深度如果超过了黏膜下层，则用进展期食管癌一词。

(2) 管壁内转移。食管鳞状细胞癌的一个特殊点在于可以发生管壁内转移，这见

于11%~16%的食管切除标本中。转移方式考虑是经由管壁内的淋巴管扩散而致，这样就为继发性管壁内肿瘤提供了落脚点。管壁内转移意味着肿瘤已到了进展期，患者的生存时间将缩短。

(3) 第二个原发性鳞状细胞癌。另外，在14%~31%的病例中存在多个互为独立的鳞状细胞癌。第二个肿瘤多为原位癌和浅表性癌。

(4) 治疗组。根据临床分期，患者被分为两组：那些仅有一处病变的患者其肿瘤是可能被治愈的（如通过手术、放疗、多方式治疗）；那些处于进展期的患者（肿瘤外存在转移或侵犯了气道）才只能用姑息式治疗方法。局限于黏膜层的食管鳞状细胞癌由于仅存在非常低的淋巴结转移的危险性，所以可采用内窥镜下黏膜切除术。此术式也可用于高级别上皮内肿瘤。已经浸润至黏膜下层的肿瘤或进展后期肿瘤的淋巴结转移率大于30%，行内窥镜治疗就无意义了。另外，应用临床分期的目的也是为了判定治疗的成功性，比如在放疗和/或化疗后。

2. 肿瘤的扩散

食管鳞状细胞癌最常见的转移部位是区域淋巴结。黏膜内癌的淋巴结转移率大约是5%，浸润至黏膜下层的癌的淋巴结转移率大于30%，侵犯邻近器官或组织的癌其淋巴结转移率大于80%。食管上1/3癌最常转移至颈部和纵隔淋巴结；中1/3癌常转移至纵隔、颈部及胃上部淋巴结；下1/3癌常转移至下纵隔淋巴结和腹腔淋巴结。血源性转移最常见的部位是肺和肝。相对少见的部位是骨、肾上腺和脑。最近，有人利用免疫组化染色方法证实，40%的食管鳞状细胞癌患者的骨髓中存在扩散的肿瘤细胞。食管切除后癌的复发可以是局部的或是远处的，两者发生的概率相近。

(十二) 遗传易感性

除了食管癌相关灶状非表皮松解性手掌足底部皮肤角化病（胼胝形成）外，对其他食管癌家族易感性的研究较少。这是一种常染色体显性遗传病，手掌和足底皮肤表面以及食管癌被分成3个谱系，前两个发病较广。原因性基因位点已经被指定为胼胝形成性食管癌基因，基因图位于无名的微卫星标志物D17S1839和D17S785之间的17q25。认为遗传缺陷存在于一个分子中，这个分子涉及层状鳞状上皮的物理结构、基因功能的丧失由此可能会改变食管的整体性，从而使食管更容易受到环境突变物的影响。

综合这个区域的遗传及物理图谱来看，一些结构候选基因如 $\beta 4$ 整合素以及盘状球蛋白被排除在胼胝形成性食管癌基因之外。通过杂合子缺失研究方法对包含有胼胝形成性食管癌基因的基因组区域与散发性鳞状细胞癌、食管Barrett腺癌及原发性乳腺癌的关联性进行了研究，显示此基因对于多数人群的重要性要高于患有家族性病变的人群。

(十三) 遗传学

鳞状细胞癌中编码调节因子的基因常发生改变，这些调节因子作用于细胞周期中G1期到S期的转换。TP53基因的突变考虑是一种早期变化，有时可在上皮内肿瘤中检出。基因一个区域到另一个区域的突变频率和类型存在变化，这提示一些TP53基因突变可能是由于暴露在了具有区域特异性外源性危险因素中所造成的。然而在西欧的鳞状细胞癌中，TP53的突变谱并未显示出同肺癌相似的烟草相关性突变。20%~40%的鳞状细胞癌中可见细胞周期蛋白D1（cyclinD1）（11q13）增多，并常能在癌中检出仍存在Rb蛋白表达，这些发现与这两种因子在相同信号级联中共同作用的观点相似。其他重要的遗传改变包括：脆性组胺三联体，一种推测性肿瘤抑制因子，位于3p14、通过

5CpG 岛甲基化而转录灭活, 以及胍胝形成性食管癌基因 (位于 17q25) 的缺失。此外, 对于 3p21.3 位点的克隆分析显示, 食管癌中此处经常发生杂合子缺失, 最近证实存在一个名叫 DLC1 的新基因 (在肺和食管癌中缺失)。尽管 DLC1 基因的功能仍需澄清, 原位多聚酶链反应 (RT-PCR) 实验显示 33% 的肺癌和食管癌完全缺乏 DLC1 转录或无功能性 DLC1mRNA 水平增多。最新证据提示, 多数鳞状细胞癌中存在一个新推测的位于 5p15 的肿瘤抑制基因位点, 它可以发生杂合子丢失。也有个别原癌基因存在扩增 (HST-1、HST-2、EGFR、MYC) 的报道。这些多种不同的遗传因素与表型变化之间如何关联, 以及它们是如何共同协作最终进展为鳞状细胞癌顺序的依然只是推测。

(十四) 预后和预测因素

大体说来, 食管鳞状细胞癌预后差, 文献中记录的五年生存率为 10% 左右。早期发现的浅表性癌可以治愈。生存率依赖于以下几个方面, 包括肿瘤诊断时的分期、所接受的治疗、患者的一般身体状况、肿瘤的形态学特点以及分子学特点。过去对于预后指标的研究大部分都集中在那些接受过外科手术的患者, 极少研究接受过放疗或多方式治疗的患者。

1. 形态学因素

食管鳞状细胞癌的扩散范围是影响预后的最重要因素。TNM 分类是目前应用最广的分期系统。

2. 分期

所有研究都表明肿瘤的浸润深度、是否存在淋巴结转移和远处转移是影响生存率的独立的预见指标。特别是不管原发肿瘤的大小如何, 如果存在淋巴结转移, 肿瘤的预后就差。最近, 在对一些判断肿瘤扩散情况的复杂方法所具有的诊断意义进行评估, 这些方法包括切除淋巴结的转移率、免疫组化判断淋巴结的微小转移及骨髓中的微小转移。然而, 目前的资料依然过少, 其预后价值还不能最终定论。

3. 分化

肿瘤的分化对预后影响的意义还很不明确, 这可能是由于肿瘤分级系统的标准化较差以及肿瘤分期较好的预后参照力。尽管有些研究认为肿瘤的分级对于生存率有很大的影响, 但大部分研究结果是否定的。其他与预后差相关的组织病理学特点包括是否存在血管和/或淋巴管受累, 以及原发肿瘤的浸润方式。

4. 淋巴细胞浸润

淋巴细胞对肿瘤的反应强烈则预后较好。

5. 增殖

已有大量免疫组化方法检测癌细胞增殖指标的研究报告, 所用抗体如增殖细胞核抗原 Ki-67。然而, 增殖指标并不是一个独立的预后因素。

6. DNA 倍体型

流式细胞仪或图像分析发现 55% ~ 95% 的食管鳞状细胞癌中的癌细胞存在非整倍性。至于对预后的影响方面, 具有二倍体的肿瘤患者一般要比那些非整倍体患者存活长。然而, 仅见到的两项研究提出, 它对预后的影响独立于肿瘤分期以外, 而大部分研究没有证实此发现。因此, 目前认为判断肿瘤的 DNA 倍体型并不能对 TNM 系统的预后提供更多信息。

7. 切除范围

原发肿瘤到近端切缘的距离与局部复发的频率关系不明显,术前进行化疗可能减少局部复发。

8. 分子学

35%~80%食管鳞状细胞癌中的TP53基因存在突变。一些研究表明肿瘤细胞核中P53蛋白的积聚对预后起负面影响,其他研究却没有观察到免疫表达P53蛋白或TP53基因突变具有任何预后意义。其他一些潜在的预后因素包括生长因子及其受体、原癌基因(包括c-erbB-2和int-2)、细胞循环调节因子、肿瘤抑制基因、氧化还原反应防御系统成分(如金属硫蛋白和热休克蛋白)以及基质蛋白酶。食管鳞状细胞癌中这些因素的变化可能会增加肿瘤细胞的增殖、浸润以及转移的潜能,因此可能与生存率有关。但至今对这些因素的检测还未进入临床应用。

二、食管腺癌

(一) 定义

一种具有腺性分化的食管恶性上皮性肿瘤,肿瘤主要起源于食管下1/3的Barrett黏膜。食管上段的异位胃黏膜、黏膜腺体和黏膜下腺体也可发展成腺癌,但罕见。

(二) 流行病学

在发达国家,食管腺癌的发病率和流行情况显著增加。在美国和一些欧洲国家,对人口情况进行统计研究时发现,从20世纪70年代早期到80年代晚期,食管腺癌的发生率已经提高了2倍,并且还保持在每年5%~10%的递增。它同胃贲门和贲门下腺癌的发生率呈平行增长。估计在过去的10年间,美国的食管腺癌及食管胃交界腺癌的增长率超过任何其他类型的癌。90年代中期,美国和一些欧洲国家食管腺癌的发生估计是每年1~4人/10万,也因此达到或超过了这些地区的鳞状细胞癌发生率。在亚洲和非洲,食管腺癌并不多见,但也有发生率增长的报道。

除了发病情况的增长外,食管腺癌以及食管胃交界腺癌还共同存在一些流行病学特点,这些特点与食管鳞状细胞癌以及远端胃腺癌明显不同。这些特点包括男性显著高发(男女之比为7:1),白人及那些在诊断时已平均年龄在65岁左右的患者发生率更高。

(三) 病原学

1. Barrett食管

远端食管腺癌和食管胃交界腺癌的流行病学特点与已知的存在于患者食管远端的弥漫性肠上皮化生(Berrett食管)相符合。不管Berrett食管肠上皮化生有多长,它已被认定是食管远端腺癌最重要的而且是唯一的癌前病变和致病因素。

(1) 肠上皮化生是指食管的正常鳞状上皮在黏膜反复损伤并恢复过程中被柱状上皮取代形成,多与胃食管返流性病变有关。80%以上的食管远端腺癌患者可检查出肠上皮化生。一系列对于食管远端存在肠上皮化生患者的前瞻性内窥镜定点调查显示,多年随访食管腺癌的发生率大约为1%。这些患者一生患食管腺癌的危险度大约为10%。一些作者认为食管肠化生部分的长度、存在溃疡以及狭窄形成是发展成为食管腺癌的更为危险的因素,但这些观点并没有被其他人证实。

所谓的超短Barrett食管或仅位于正常鳞柱交界线以下的肠上皮化生的生物学意义已经被完全澄清。贲门腺癌或贲门下腺癌同贲门处或紧邻贲门下方的灶状肠上皮化生是否相关将在食管胃交界肿瘤一章中讨论。尽管广泛倡导对已知的Barrett食管患者进行内窥镜监督,但大于50%的食管腺癌患者在发病时就已经存在局部进展或转移了。