

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

消化系统肿瘤

(2000)

735

诊断病理学杂志社

2005年6月

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

消化系统肿瘤

(2000)

诊断病理学杂志社

2005 年 6 月

(内部读物)

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

消化系统肿瘤

(2000)

主 编 Stanley R. Hamilton
Lauri A. Aaltonen

食管、胃、肠、肛管肿瘤

编 译 宁浩勇(海军总医院病理科)
王鲁平(北京军区总医院病理科)
虞积耀(海军总医院病理科)

肝、胆管、胆囊、胰外分泌腺肿瘤

编 译 崔全才(北京协和医院病理科)
梁智永(北京协和医院病理科)
刘建平(北京协和医院病理科)
贾 永(北京协和医院病理科)
常晓燕(北京协和医院病理科)

前 言

2000 年诊断病理学杂志社组织有关专家编译了 WHO 肿瘤组织学分类(第二版),这些学习材料对推动国内诊断病理学(特别是肿瘤病理学)的发展起到了积极的作用。近几年 WHO 肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)陆续出版,分类内除重点介绍各系统肿瘤病理组织学分类/分型外,对免疫组织化学和分子遗传学问题有了更多的表述,而且更加强调和临床的联系。根据专家的建议,以及许多病理工作者的要求,诊断病理学杂志社再次组织有关专家对 WHO 肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)进行了编译,旨在促进我国的肿瘤病理学诊断进一步与国际接轨,使病理诊断名词术语更加标准和规范。和第二版 WHO 肿瘤组织学分类一样,WHO 肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)虽然尽可能将不同观点体现出来,但仍可能存在某些有争议的问题和不足,有待进一步的完善。WHO 肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)的编译得到许多病理学专家的大力支持和帮助,在此特向参加编译工作的专家教授表示衷心的感谢。由于编译时间仓促,难免会存在一定的问题,希望读者提出宝贵意见。

诊断病理学杂志社

2005 年 5 月

诊断名词和定义¹

上皮内肿瘤² 是一种以组织结构发生改变、细胞及其分化出现异常等多种形态学改变为特点的病变。病变源于基因的克隆性转变,易进展为浸润和转移。

高级别上皮内肿瘤 黏膜在细胞学及结构特点上有恶性改变,但无间质浸润。该类包括重度异型增生和原位癌两种病变。

息肉 该名词通常用来表示任何赘生物或生长于黏膜表面的突出物。息肉可以有蒂或者无蒂,肉眼或常规内窥镜下很容易观察到。

腺瘤 一种局限性的良性病变,可有管状或绒毛状结构,显示为上皮内肿瘤。肿瘤的上皮细胞不成熟,具有典型增大的、强嗜碱性和复层排列的核。

管状腺瘤 一种由固有层间质围绕分支导管所形成的腺瘤,此成分至少占该肿瘤的80%。

绒毛状腺瘤 这种腺瘤由固有层间质被覆异型增生的上皮形成叶状或指状突起,此成分至少占该肿瘤的80%。

管状绒毛状腺瘤 同时具有管状和绒毛状结构的腺瘤,每种成分均超过肿瘤的20%。

锯齿状腺瘤 由锯齿状腺体组成的腺瘤。

上皮内肿瘤(异型增生)伴慢性炎性病变 具有慢性炎性肠病的患者所发生的一种肿瘤性腺上皮增生。其肉眼和镜下特点与腺瘤不同,如异型增生呈斑片状分布并且缺乏明确界限。

Peutz-Jepfers 息肉 是一种错构瘤性息肉。由成束分支排列的平滑肌、其外被覆似正常的

或增生的固有腺体所组成。

幼年性息肉 是一种错构瘤性息肉。息肉头部呈球形,由被覆正常上皮的腺管和囊腔生长于大量的固有层间质中而形成。在幼年型息肉病中,息肉常呈多小叶乳头状外观,腺体多于固有层间质。

腺癌 具有腺体分化的恶性上皮性肿瘤。

黏液腺癌 肿瘤中存在大量细胞外黏液(超过肿瘤的50%)的腺癌。需要注意的是“产生黏液”与黏液性一词意思并不相同。

印戒细胞癌 主要成分(超过肿瘤的50%)由孤立的、包含有细胞内黏液的恶性细胞所组成的一种腺癌。

鳞状细胞癌 具有鳞状细胞分化的恶性上皮性肿瘤。

腺鳞癌 同时具有明确腺体和鳞状细胞分化的恶性上皮性肿瘤。

小细胞癌 在形态学、免疫组化、临床行为上都与肺的小细胞癌相似的一种恶性肿瘤。

髓样癌 一种恶性上皮性肿瘤。肿瘤细胞排列成实性片状,有丰富的嗜酸性胞质,并有核仁明确的囊状大胞核。上皮内淋巴细胞浸润是其特征。

未分化癌 一种没有腺体结构或其他可以明确提示其分化特点的恶性上皮性肿瘤。

类癌 一种分化好的、由弥散性内分泌系统发生的肿瘤。

1 所列名词建议应用于整个消化系统,反映了1999年11月6~9日工作组于里昂所汇集的观点。术语学随科学的进步而进展;这里列出的名词反映了对目前消化道恶性转化过程的理解。工作组期望能对整个消化系统的诊断名词更进一步的汇集。

2 工作组采用名词“上皮内肿瘤”来表示上皮浸润前期的肿瘤性改变,尝试来解决围绕在名词“异型增生”、“原位癌”及“不典型”之间混淆关系。这个诊断不排除同时存在癌的可能。由于存在反应性或再生性改变,所以上皮内肿瘤不应应用于对上皮异常的普遍描述。

目 录

诊断名词和定义		小肠间叶性肿瘤	(62)
第1章 食管肿瘤	(1)	小肠及大肠继发性肿瘤	(63)
食管肿瘤组织学分类	(1)	第5章 阑尾肿瘤	(65)
食管肿瘤 TNM 分类	(2)	阑尾肿瘤组织学分类 ¹	(65)
食管鳞状细胞癌	(2)	阑尾肿瘤 TNM 分类	(66)
食管腺癌	(8)	阑尾腺癌	(66)
食管内分泌肿瘤	(13)	阑尾内分泌肿瘤	(69)
食管淋巴瘤	(14)	阑尾杂类肿瘤	(71)
食管间叶性肿瘤	(14)	第6章 结肠和直肠肿瘤	(72)
食管继发性肿瘤和恶性黑色素瘤	(16)	结肠、直肠肿瘤组织学分类 ¹	(72)
第2章 食管胃交界肿瘤	(17)	结肠、直肠肿瘤 TNM 分类	(73)
食管胃交界腺癌	(17)	结肠、直肠癌	(74)
第3章 胃肿瘤	(22)	家族性腺瘤性息肉病	(82)
胃肿瘤组织学分类 ¹	(22)	遗传性非息肉病性结肠癌	(86)
胃肿瘤 TNM 分类	(23)	幼年性息肉病	(90)
胃癌	(23)	Cowden 综合征	(91)
胃内分泌肿瘤	(32)	增生性息肉	(94)
胃淋巴瘤	(36)	结肠和直肠内分泌肿瘤	(95)
胃间质性肿瘤	(40)	结肠和直肠 B 细胞淋巴瘤	(97)
胃继发性肿瘤	(43)	结肠及直肠间叶性肿瘤	(99)
第4章 小肠肿瘤	(45)	第7章 肛管肿瘤	(101)
小肠肿瘤组织学分类 ¹	(45)	肛管肿瘤组织学分类	(101)
小肠肿瘤 TNM 分类	(46)	肛管肿瘤 TNM 分类	(101)
小肠癌	(47)	肛管肿瘤	(102)
Peutz-Jepers 综合征	(50)	第8章 肝和肝内胆管肿瘤	(109)
小肠内分泌肿瘤	(52)	肝和肝内胆管肿瘤组织学分类	(109)
小肠 B 细胞淋巴瘤	(56)	肝和肝内胆管肿瘤 TNM 分类	(110)
肠 T 细胞淋巴瘤	(60)		

肝细胞癌	(111)	胆囊淋巴瘤	(149)
肝内胆管细胞癌	(120)	继发性肿瘤及恶性黑色素瘤	(149)
混合型肝细胞癌和胆管细胞癌	(125)		
胆管囊腺瘤和囊腺癌	(125)	第 10 章 胰腺外分泌肿瘤	(151)
肝母细胞瘤	(126)	胰腺外分泌肿瘤组织学分类	(151)
肝淋巴瘤	(130)	胰腺外分泌肿瘤 TNM 分类	(152)
肝间叶性肿瘤	(131)	胰腺导管腺癌	(152)
肝继发性肿瘤	(135)	胰腺浆液性囊性肿瘤	(161)
		胰腺黏液性囊性肿瘤	(163)
第 9 章 胆囊和肝外胆管肿瘤	(139)	胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤	(165)
胆囊和肝外胆管肿瘤组织学分类 ..	(139)	腺泡细胞癌	(168)
胆囊肿瘤 TNM 分类	(140)	胰母细胞瘤	(170)
肝外胆管肿瘤的 TNM 分类	(140)	实性-假乳头状瘤	(172)
肝外胆管肿瘤 TNM 分类	(141)	其他胰腺癌	(174)
胆囊和肝外胆管癌	(142)	胰腺间叶性肿瘤	(175)
胆囊和肝外胆管内分泌肿瘤	(147)	胰腺淋巴瘤	(175)
神经和间叶性肿瘤	(149)	胰腺继发性肿瘤	(175)

第1章 食管肿瘤 (tumours of the oesophagus)

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。食管癌两种主要类型在形态学上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典型地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 G: C > T: A 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典型位于食管远端,主要发生于发达国家的男性白人中,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 Barrett 型黏膜化生,它是腺癌最常见的癌前病变。

食管肿瘤组织学分类

上皮性肿瘤		类癌	8240/3
鳞状细胞乳头状瘤	8052/0 ¹	非上皮性肿瘤	
上皮内肿瘤 ²		平滑肌瘤	8890/0
鳞状上皮		脂肪瘤	8850/0
腺性(腺瘤)		颗粒细胞瘤	9580/0
癌		胃肠间质瘤	8936/1
鳞状细胞癌	8070/3	良性	8936/0
疣状(鳞)癌	8051/3	不确定的恶性潜能	8936/1
基底细胞样鳞状细胞癌	8083/3	恶性	8936/3
梭形细胞(鳞)癌	8074/3	平滑肌肉瘤	8890/3
腺癌	8140/3	横纹肌肉瘤	8900/3
腺鳞癌	8560/3	卡波西肉瘤	9140/3
黏液表皮样癌	8430/3	恶性黑色素瘤	8720/3
腺样囊性癌	8200/3	其他	
小细胞癌	8041/3	继发性肿瘤	
未分化癌	8020/3		
其他			

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)。

食管肿瘤 TNM 分类

TNM 分类 ¹		按组分期			
T	原发肿瘤	M1b	其他远处转移		
TX	原发肿瘤无法评估		胸部上段食管肿瘤		
T0	无原发肿瘤的证据	M1a	颈部淋巴结转移		
Tis	原位癌	M1b	其他远处转移		
T1	肿瘤浸润固有层或黏膜下层		胸部中段食管肿瘤		
T2	肿瘤浸润肌层	M1a	无适用点		
T3	肿瘤浸润外膜层	M2b	无区域性淋巴结或其他远处转移		
T4	肿瘤浸润邻近结构				
N	区域性淋巴结				
NX	区域性淋巴结无法评估				
N0	无区域性淋巴结转移				
N1	区域性淋巴结转移				
M	远处转移				
MX	远处转移无法评估				
M0	无远处转移				
M1	远处转移				
	胸部下段食管肿瘤				
	M1a 腹腔淋巴结转移				
		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

1 此分类仅适用于癌。

1 食管鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of the oesophagus)

1.1 定义

食管的鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of the oesophagus, SCC)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。

1.2 流行病学(图 1.1,1.2)

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,男性为<5 人/10 亿,女性<1 人/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,那里的发病率高达 30 人/10 万,女性为 2 人/

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 >100 人/10万,女性 >50 人/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。最近法国显示出分布方式上的变化,SCC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,SCC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。

1.3 病原学

1.3.1 烟草和酒精 在西方国家,大约90%的SCC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SCC的高发率。日本酒精中毒者中,编码乙醛脱氢酶2的基因ALDH2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。

1.3.2 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。

1.3.3 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。

1.3.4 HPV 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,文献中提到和食管癌相关的病变还有食管失弛缓症、普-文综合征、乳糜泻以及肝脾形成(灶状非表皮松懈性手掌足底部皮肤角化病)。

1.4 部位

食管SCC主要发生于食管中段以及下1/3处,仅有10%~15%发生于食管上1/3处。

1.5 临床特点

1.5.1 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SCC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。

1.5.2 内窥镜和活体染色(图1.5) 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。肉眼观察,分为3种类型:扁平型,息肉样型和溃疡型。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。

1.5.3 超声波内窥镜检查术(图1.4) 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犯周围组织,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。

1.5.4 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SCC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。

1.6 肉眼观察(图1.3,1.6)

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SCC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SCC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。

1.7 肿瘤的扩散和分期(图1.7,1.8)

对于SCC的分期,国际抗癌联合会(UICC)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。

1.7.1 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。

1.7.2 管壁内转移 食管SCC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。

1.7.3 第二个原发性SCC 另外,在14%~31%的病例中存在多个互为独立的SCC。第二个肿瘤多为原位癌和浅表性癌。

1.7.4 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)只能才用姑息式治疗方法。局限于黏膜层的食管SCC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>30%,行内窥镜治疗就无意义。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。

1.8 肿瘤的扩散(图1.7,1.8)

食管SCC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%,浸润至黏膜下层癌的淋巴结转移率>30%,侵犯邻近器官或组织的癌其淋巴结转移率>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,有人利用免疫染色方法证实,40%的食管SCC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。

1.9 组织病理学

食管SCC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

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已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 SCC 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,有些典型食管 SCC 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。

1.9.1 疣状癌(图 1.9) 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,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。

1.9.2 梭形细胞癌(图 1.10) 这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。

1.9.3 基底细胞样鳞状细胞癌(图 1.11) 这种肿瘤少见,却是食管 SCC 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 SCC 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 SCC。基底细胞样鳞状细胞癌具有凋亡发生率高的特点,预后与普通食管 SCC 没有明显区别。

1.10 癌前病变(图 1.12,1.13)

在发生食管 SCC 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 SCC 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 SCC。

1.10.1 上皮内肿瘤 本病在 SCC 的高危区比低危区高出 8 倍之多,常见于侵袭性 SCC 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,核分裂象增多。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 SCC 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。

1.10.2 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。

1.10.3 鳞状细胞乳头状瘤(图 1.14) 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(HPV)感染在病变中的病原学作用, 但是没有结论性结果。恶变为 SCC 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。

1.11 分级(图 1.15)

传统上对于食管 SCC 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。

1.11.1 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 SCC 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。

1.11.2 低分化癌 主要由基底型细胞组成, 核分裂率很高。

1.11.3 中分化癌 是最常见的类型, 介于高

分化和低分化之间, 大约占食管 SCC 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 SCC 的分级的判定变化不一。

1.11.4 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。

1.12 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(胼胝形成或 NEPPK)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(TOC)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 envoplakin(EVPL)、 $\beta 4$ 整合素(ITGB4)以及盘状球蛋白被排除在 TOC 基因之外。通过杂合子缺失研究方法对包含有 TOC 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。

1.13 遗传学(图 1.16 ~ 1.21, 表 1.1)

SCC 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 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 SCC 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 SCC 中可见细胞周期蛋白 D1 (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。CDKN2A 的灭活本质是由于纯合子缺失或重新甲基化,并似乎与进展期癌相关联。其他重要的遗传改变包括:FHIT 基因(脆性组胺三联体,一种推测性肿瘤抑制因子,位于 3p14)通过 5 CpG 岛甲基化而转录灭活,以及胍胍形成性食管癌基因(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-1 中缺失)。尽管 DLC1 基因的功能仍需澄清,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 SCC 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 SCC 顺序的依然只是推测。

表 1.1 食管鳞状细胞癌的遗传学改变

基 因	位 置	肿瘤异常表现	功 能
TP53	17p13	点突变、杂合子丢失	G1 抑制、凋亡、遗传稳定
P16、P15、ARF/CDKN2	9p22	纯合子丢失启动子甲基化	CDK 抑制子(控制细胞循环)
CyclinD1	11q13	扩增	控制细胞循环
EGFR	17p13	扩增、过表达	信号传导(膜 Tyr 激酶)
c-myc	8q24.1	扩增	翻译因子
Rb	13q25	杂合子丢失不表达	控制细胞循环
TOC	17q25	杂合子丢失	肿瘤抑制
FEZ1	8p22	翻译终止	翻译因子
DLC1	3p21.3	翻译终止	生长抑制

1.14 预后和预测因素

大体说来,食管 SCC 预后差,文献中记录的 5 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。

1.14.1 形态学因素 食管 SCC 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。

1.14.2 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。

1.14.3 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。

1.14.4 淋巴细胞浸润 淋巴细胞对肿瘤的反应强烈则预后较好。

1.14.5 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 PCNA 或 Ki-67/MIB-1。然而,增殖指标并不是一个独立的预后因素。

1.14.6 DNA 倍体型 流式细胞仪或图像分析发现 55% ~ 95% 的食管 SCC 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。

1.14.7 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,术前行化

疗可能减少局部复发。

1.14.8 分子学 35% ~ 80% 食管 SCC 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、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 SCC 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。

2 食管腺癌(adenocarcinoma of the oesophagus)

2.1 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。

2.2 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。

2.3 病原学

2.3.1 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肠上皮化生(Barrett 食管)相符合。不管 Barrett 食管肠上皮化生有多长,它已经被认定是食管远端腺癌最重要而且是唯一的癌前病变和致病因素。

2.3.1.1 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 Z 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 >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。

2.3.1.2 慢性胃-食管返流 是导致黏膜反复损伤的常见潜在因素,并在愈合过程中提供了一个异常的环境,从而易发生肠上皮化生。瑞典资料显示,存在复发性返流症状的腺癌患者与无此症状腺癌患者的比率是 7.7。

伴有更为频繁、严重、以及长久返流症状的患者,其患癌的危险性就越高。那些有持久且严重返流症状的患者,其患腺癌的比率为 43.5。根据这些资料可以假定,胃-食管返流这种最常见的良性消化道紊乱与腺癌之间存在着密切关系并可能是因果关系。

胃-食管返流患者发展为 Barrett 食管和腺癌的易患因素包括,由于下段食管括约肌缺乏屏障功能以及管腔清洁能力较差,从而使得食管对胃和十二指肠内容物的暴露时间显著增加。实验和临床数据显示,食管暴露于混合性胃酸及十二指肠内容物(胆酸和胰酶)中比单独暴露于胃液或十二指肠内容物中的危害性要大。混合性返流被认为是通过促进细胞增殖,并通过暴露食管上皮于潜在具有基因毒性的胃和十二指肠内容物(如亚硝酸胺)中,从而增加了癌变的危险性。

2.3.2 烟草 吸烟已被证实是另一种引发食管腺癌的危险因素。早期曾被这种致癌物影响的病例可能占 40%。

2.3.3 肥胖 在瑞典一项基于人口的对比研究发现,肥胖会增加发生食管腺癌的危险性。此研究中体重指数(BMI)最高人群的校正后比率是 7.6,这个数是指数最低人群的 4 倍。肥胖人($BMI \geq 30\text{kg/m}^2$)相对于瘦人($BMI \leq$

22kg/m^2)的比率是 16.2。与肥胖相关腺癌的发病学基础仍需加以阐明。

2.3.4 酒精 与食管鳞状细胞癌相比,饮酒和食管腺癌之间没有很强的关联。

2.3.5 幽门螺杆菌 这种感染并不是远端食管肠上皮化生和腺癌发生的易感因素。据最近研究发现,胃感染幽门螺杆菌甚至还能起到保护作用。

2.4 部位

腺癌可以发生在任何黏膜存在柱状上皮化生(Barrett 食管)的部位,但它最多发生于 Barrett 食管的近端边缘。短型 Barrett 食管中的腺癌易被误认为是贲门腺癌。由于起源于远端食管的腺癌可以浸润到胃贲门,而胃贲门癌及贲门下癌也可生长至远端食管,所以这些病变经常很难辨别(参看第 2 章食管胃交界肿瘤)。另外,腺癌也可发生在食管的中、上 1/3 处,后者常起源于先天异位的柱状黏膜岛(这种异位存在于 10% 的人群中)。

2.5 Barrett 食管

2.5.1 症状与体征 Barrett 食管是腺癌的癌前病变,90% 的病例无临床表现。但当 Barrett 食管存在临床症状时,那是胃-食管返流的症状。在这种状况下,可以看到早期肿瘤(上皮内肿瘤和黏膜内肿瘤)。

2.5.2 内窥镜 内窥镜分析鳞状-柱状上皮交界的目的是检测远端食管的柱状上皮化生情况。内窥镜下,鳞-柱交界(Z 线)位于胸腔,就在食管过膈肌的狭窄段之上。这个区域的解剖学界标将在食管胃交界肿瘤一章中进行论述。

如果远端食管柱状上皮片段的长度 $\geq 3\text{cm}$,就被命名为长型 Barrett 化生。 $< 3\text{cm}$ 的为短型。柱状黏膜的单发或多发指状突起被分类为短型。有报道称,短片段 Barrett 食管发展成腺癌的危险性要小于长片段 Barrett 食管。

由于 Barrett 食管限定为由组织学证实存在肠上皮化生的病例,所以需要足够的组织。

2.5.3 组织病理学(图 1.23) Barrett 上皮以

存在两种不同的细胞为其特征,这两种细胞为杯状细胞和柱状细胞,Barrett 上皮也被称为“特殊性”、“独特性”或 Barrett 化生。杯状细胞在 pH 值较低时 AB 染色呈阳性。化生上皮的表面平坦或呈绒毛状,这与胃的不完全型肠上皮化生(Ⅱ型或Ⅲ型)相同。极少数情况下可见到灶状完全型肠上皮化生(Ⅰ型),化生上皮内存在吸收细胞和潘氏细胞。黏液腺位于表面上皮下方,腺窝中也可能存在化生的上皮。最近研究认为,化生的柱状上皮是起源于位于食管腺中原有的多潜能细胞。

2.6 Barrett 食管上皮内肿瘤

2.6.1 大体观察 上皮内肿瘤一般无显著的大体特点,可通过系统性取材在扁平状的 Barrett 黏膜中检出。受累部位是可变的,存在多个异型增生病灶是很常见的。有些病例中的上皮内肿瘤就象无蒂的腺瘤一样,以一个或数个结节状的肿块形式存在。少数异型增生病变被看作是真正腺瘤,呈扩张性但局限性生长,与周围组织之间界限清楚。

2.6.2 显微镜观察(图 1.24,1.25) 根据为溃疡性结肠炎不典型性所设计的系统来对 Barrett 黏膜上皮的不典型性进行评定,分为阴性、阳性或不确定性上皮内肿瘤。如果上皮内肿瘤存在的话,它应该被分类为低度(轻度、中度异型增生)或高级别上皮内肿瘤(重度不典型增生和原位癌)。这个标准是从细胞学及结构特点上对上皮内肿瘤进行分级的。

2.6.3 上皮内肿瘤阴性 Barrett 黏膜的固有层内常存在少量炎症性单核细胞浸润。可能反应不强烈,如核增大且深染,核仁明显,以及腺体下部偶见轻度核复层。然而,上皮表面却是成熟的,仅有少量异常或无异常。这些改变符合上皮内肿瘤阴性的标准,常能与低度上皮内肿瘤区分开。

2.6.4 可疑上皮内肿瘤 对于病理医师来说,区分 Barrett 食管内的上皮内肿瘤与反应性或再生性上皮改变是其主要挑战之一。如果存在糜烂或溃疡的话,它们的区分极其困难,有时甚

至是不可能的。邻近糜烂和溃疡的地方,化生上皮会表现为表面小凹的绒毛状增生,伴有细胞不典型性和结构紊乱。这些异常往往要比在上皮内肿瘤中所看到的更温和。再生性上皮的基底复制区存在正常扩张,而上皮内肿瘤的增生移到腺体更表浅地方。如果对一个活检标本存在疑问,不能确定反应性和再生性改变还是上皮内肿瘤的话,那就适宜将其分类为可疑上皮内肿瘤,经内科抑酸治疗控制返流,或抗返流治疗后再进行二次活检来明确诊断。

2.6.5 低级别和高级别上皮内肿瘤 Barrett 化生黏膜内的上皮内肿瘤被定义为局限于上皮内的肿瘤过程。它约占 Barrett 黏膜的 10%,仅由肠型化生上皮发展而成。

细胞学异常典型地延伸至黏膜表面。在低级别上皮内肿瘤,黏液分泌减少,核呈假复层且位于上皮的下 1/2,核分裂象偶见,轻度多形性,仅有极少的结构改变。

高级别上皮内肿瘤则有明显的多形性,黏液分泌减少,核分裂象多见,复层核已延伸至细胞和腺体的上部,并且具有明显的结构畸变。最严重的结构变化是形成筛状结构,这是上皮内肿瘤在肿瘤性腺体的基底膜尚未破坏时的一个特点。上皮内肿瘤诊断的重复性很难做到一致,观察者间存在着显著不同。

2.7 腺癌

2.7.1 症状和体征 吞咽困难常是进展期食管腺癌患者的首发症状,还可能合并胸骨后疼痛、上腹部疼痛及恶病质。

2.7.2 内窥镜 早期肿瘤内窥镜检查可表现为小的息肉样腺瘤样病变,但更多呈扁平状、凹陷形、隆起状或隐伏型。存在高级别上皮内肿瘤的区域常为多中心型和隐伏型。因此当大体检查没有明确异常时推荐进行系统性组织活检。内窥镜下,进展期肿瘤的常见方式为轴向生长,常造成食管远端 1/3 紧缩及狭窄;息肉样肿瘤可发生接触性出血。

2.7.3 放射学 不便行内窥镜检查时,放射学诊断方法仍被建议用作食管癌的主要诊断方