

- [21] 顾天玉,刘麟,陈金凤.改良超滤在婴幼儿体外循环中的临床应用[J].重庆医学,2010,39(8):985-1002.
- [22] 黄辉,王世端,柴洁,等.超滤对婴幼儿体外循环围术期肾小球功能的影响[J].青海医药杂志,2008,38(6):5-8.
- [23] 黄辉,李筱琴,袁莉,等.改良超滤术对婴幼儿体外循环围手术期肾小管功能的影响[J].山东医药,2008,48(8):54-56.
- [24] Alkan T, Akcevin A, Undar A, et al. Benefits of pulsatile perfusion on vital organ recovery during and after pediatric open heart surgery[J]. ASAIO J, 2007, 53(6): 651-654.
- [25] 周灵飞,鲜渝斌,马双慰,等.体外循环心内直视手术 16 例报道[J].重庆医学 2009,38(9):1140.
- [26] Székely A, Sápi E, Breuer T, et al. Aprotinin and renal
- 综 述 ·

dysfunction after pediatric cardiac surgery[J]. Paediatr Anesth, 2008, 18(2): 151-159.

- [27] Guzzetta NA, Evans FM, Rosenberg ES, et al. The impact of aprotinin on postoperative renal dysfunction in neonates undergoing cardiopulmonary bypass: A retrospective analysis[J]. Anesth Analg, 2009, 108(2): 448-455.
- [28] Hall RI, Smith MS, Rocher G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations [J]. Anesth Analg, 1997, 85(4): 766-782.
- [29] Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period [J]. Br J Anaesth, 2005, 95(1): 20-32.

(收稿日期:2010-10-18 修回日期:2010-12-03)

Barrett 食管相关腺癌的组织病理学诊断

张亚飞¹, 王 鹏²综述, 房殿春^{1△}审校

(第三军医大学西南医院:1. 消化内科;2. 病理科, 重庆 400038)

关键词: Barrett 食管; 腺癌; 组织病理学诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.10.046

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)10-1031-03

Morson 和 Belcher 等于 1952 年报道了首例起源于 Barrett 食管(Barrett's esophagus, BE)的食管腺癌。1959 年, Adl 和 Rodriguez 进一步明确了 BE 与食管腺癌发生间的关系。自此, 大量研究证实, 食管腺癌可发生于 BE 上皮, 支持由 BE 到异型增生、原位癌、最后发展为浸润性腺癌的病理过程。目前的数据显示, BE 患者食管腺癌发生的危险性是正常人的 30~40 倍, 而在食管腺癌中, 约 50% 来自 BE^[1]。

1 BE 相关腺癌的组织病理学概论

1.1 组织学定义 BE 相关腺癌的病理诊断依赖组织学证据^[2]; 若腺癌组织完全位于 BE 化生上皮中, 则可确诊为 BE 相关腺癌(definite Barrett's adenocarcinoma); 若腺癌组织与 BE 上皮化生连接而非被完全环绕, 则诊断为不确定性 BE 相关腺癌(indefinite Barrett's adenocarcinoma)。

1.2 组织学表现 在组织学表现上, BE 相关腺癌与胃及肠道来源腺癌没有明显差异, 都可分为乳头状腺癌、管状腺癌、印戒细胞癌等几种类型。此外, BE 相关腺癌组织中还可可见内分泌细胞、潘氏细胞及鳞状上皮细胞等。继发于 BE 的腺癌多呈高或中等分化, 表现为形态较好的管状或乳头状结构。由于 BE 黏膜常存在不规则且分散的腺体, 所以高分化腺癌活检标本可能在诊断上存在问题, 因为很难辨认浸润程度。低分化腺癌中仅见少许腺体结构, 未分化癌中则没有腺体成分。

1.3 组织学来源 BE 由来的腺癌大多出现在靠近食管胃连接处, 腺癌周围的异型增生病灶非常多见, 而且也可以见到腺癌的多中心发育。在 BE 相关腺癌的切除标本中, 异型增生的检出率为 70%~100%。而随访研究显示, 异型增生是 BE 相关腺癌发生的先兆, 是癌前病变, 其与发生程度及范围有关。Reid 等^[3]报道, 高度异型增生若为弥漫或多灶性, 其癌变概率达 59%; 而若为局灶性, 其癌变概率为 31%。肠上皮化生作为 BE 相关腺癌的癌前病变目前尚存争议。有多篇报道显示, BE 相关腺癌发生与肠上皮化生密切相关。如 Ruol 等^[4]报道, 超

过 95% 的 BE 相关腺癌可于癌旁组织中发现肠化生上皮(杯状细胞)。2005 年, 中华医学会重庆会议形成了中国 BE 诊治共识(草案), 其中也明确指出 BE 伴肠上皮化生者属于食管腺癌的癌前病变^[5]。然而, 新近的研究显示, 肠上皮化生可能并非食管腺癌发生的危险因素, 如 2007 年, 英国学者 Kelty 等^[6]报道了一项对 700 多例 BE 患者进行为期 12 年的随访结果, 显示有肠上皮化生与无肠上皮化生者食管腺癌发生率没有明显差异。

1.4 鉴别诊断 发生于食管胃连接处的腺癌可源于 BE 或者胃贲门黏膜及食管贲门腺等。由于此区域腺癌难以判定其组织来源, 因而有学者建议将之统称为食管胃交界部腺癌(esophagogastric junction adenocarcinoma)。但在临床上, 由于不同类型腺癌的淋巴转移模式有所不同, 因此有必要进一步分型。根据发生部位, Siewert 等^[7]将发生于胃食管连接处的腺癌分为三型: I 型, 远端食管腺癌, 多与 BE 有关; II 型, 贲门腺癌, 发生于食管胃交界部的贲门黏膜; III 型, 贲门下胃癌。

明确食管胃连接处对 BE 及相关腺癌的诊断具有重要意义。目前多将胃皱襞近侧端作为食管胃连接处的解剖位置。约 30% 的食管胃连接处活检组织标本单纯依靠病理诊断可以确认其取材位置, 但剩下的 70% 病例, 单纯依靠病理难以判断其组织来源(远端食管还是近端胃贲门), 这时就需内镜医师提供取材的精确位置, 即明确取材是位于食管胃连接处之上还是之下^[8]。据此, 病理医师可判定所查柱状上皮是 BE 上皮还是单纯胃贲门柱状上皮, 并确诊 BE 相关腺癌。

食管贲门腺(esophageal cardiac glands)位于食管黏膜固有层中, 为分支管状腺体, 其分泌物类似胃上皮细胞所分泌的黏液。食管贲门腺的多少个体差异较大, 有时可以完全缺如。目前有多篇报道显示远端食管腺癌可起源于食管贲门腺, 其往往覆盖正常鳞状上皮。在食管胃连接处, 柱状上皮上覆鳞状上皮并不罕见, 但其长度一般不超过 12 mm。发生于此区域的腺

癌一般被认为是起源于食管贲门腺而非 BE^[9]。食管黏膜下层中也分布着一些分泌黏液的小型黏液腺,称为食管本腺(esophageal glands proper),目前也有少数几例起源于食管本腺的腺癌报道^[9]。

1.5 淋巴结转移 对于 BE 相关腺癌,根据其浸润程度可分为黏膜内腺癌和黏膜下腺癌。目前多数研究显示 BE 相关黏膜内腺癌发生淋巴结转移的概率极低,如 Rice(1997, $n=29$)、Hölscher(1997, $n=10$)、Roul(1997, $n=4$)、van Sandick(2000, $n=12$)、Stein(2000, $n=38$)、Liu(2005, $n=30$)、Westerterp(2005, $n=54$)以及 Bollschweiler(2006, $n=14$)等在共 191 例行手术切除的 BE 相关黏膜内腺癌患者中仅发现 2 例淋巴结转移(1.0%)^[10-11]。而同样的 8 篇报道中,黏膜下腺癌的淋巴结转移发生率为 26.7%(68/255)。Vieth 和 Stolte^[10] 对行内镜下黏膜切除术 BE 相关腺癌患者切除标本淋巴管浸润情况进行了分析,结果显示,黏膜内腺癌淋巴管浸润率为 1.0%(2/207),而黏膜下腺癌淋巴管浸润率为 16.9%(11/65)。

BE 相关腺癌位于体内两个重要体腔的交叉处,淋巴引流可有两个不同方向,近心方向向纵膈引流,而远心方向向腹腔淋巴引流。因此,BE 相关腺癌除向腹腔淋巴结转移外,也可向纵膈淋巴结转移,如 Schröder 等^[12] 报道,在 28 例 pN1 期 BE 相关腺癌中,有 7 例(25.0%)存在上纵膈淋巴结转移。是否具有淋巴结转移是肿瘤患者治疗方案选择及预后判定的重要依据。从以上数据来看,BE 相关腺癌,尤其是黏膜内腺癌,其发生淋巴结转移的概率显著低于黏膜下腺癌及食管鳞癌。因而部分学者认为,若 BE 相关黏膜内腺癌呈高或中等分化、未见淋巴管浸润、肿瘤小于 2 cm,内镜下局部切除即已足够^[10]。对于内镜下黏膜切除术后病理诊断为黏膜下腺癌者,应追加外科手术。

2 高度异型增生诊断存在的争议

高度异型增生与 BE 相关腺癌发生密切相关已无可争议。然而,高度异型增生与早期癌的鉴别诊断有时比较困难。2005 年,中华医学会重庆会议形成了中国 BE 诊治共识(草案),其中也给出了高度异型增生病理诊断的标准^[5]。然而,经过几年的临床实践发现,依据目前的标准,部分高分化食管黏膜内腺癌甚至早期浸润癌也会被误诊为高度异型增生。高度异型增生与早期癌的鉴别一直是病理诊断的难点,甚至在 2000 年 WHO 提出的消化系统肿瘤新分类原则中,对第 23 页图 1.25A 的病理诊断也有很大争议,其图释为 BE 高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia in Barrett esophagus),然而,有部分学者认为其已完全达到诊断浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma)的标准^[10,13]。

Montgomery 等^[14] 的研究显示,因确诊高度异型增生而行食管切除术的 BE 病例,术后切除标本中有高达 50% 已存在腺癌,而浸润性腺癌的检出率也可达 13%。因此,病理学者提出,是否还有必要诊断高度异型增生? 在中国以及多数西方国家,高度异型增生指未见基质浸润者,若异型增生细胞已穿透黏膜基层层侵及黏膜固有层,称之为浸润性黏膜内腺癌;在日本,高度异型增生均被诊断为黏膜内腺癌,而无论其是否具有基质浸润。此外,也有研究显示,高度异型增生者组织基因型及恶性转化分子标志物多数已经显现异常。

2000 年,WHO 提出了消化系统肿瘤新的分类原则,该分类原则在 2002 年维也纳国际会议上经过了最终修订和完善,其中将高度异型增生与原位癌及黏膜内癌一起归入高级别上皮内瘤变。从临床医师的角度而言,不论高度异型增生是否具有早期癌的组织学证据,均建议立即行内镜下黏膜切除术或食管

切除术。因此,诊断高度异型增生与黏膜内腺癌并无差异。

3 BE 恶性转化的预警标志

3.1 相关分子表达水平改变 持续性氧化损伤可能是 BE 向腺癌转化的促发因素。pGPx 与 GI-GPx 是新近发现的食管黏膜中的谷胱甘肽过氧化物酶,对氧化损伤起保护作用,研究发现,BE 中 pGPx mRNA 水平下调,而 GI-GPx mRNA 水平增加,这一变化可能与 BE 对氧化损伤的敏感性增强有关^[15]。谷胱甘肽 S-转移酶(GST)能够保护细胞免受致癌剂的氧化损伤,研究发现,BE 上皮 GST 表达水平下降则提示有癌变危险^[15]。

c-myc 基因是调控细胞增殖与分化的癌基因,其与人类多数肿瘤的发生、发展密切相关。Tselepis 等^[16] 发现 c-myc 在 BE 异型增生及相关腺癌组织中表达水平显著高于 BE 柱状化生上皮,并且 c-myc 在化生上皮中主要表达于细胞核,而在异型增生及腺癌组织中不但表达于细胞核还表达于胞浆,尤其以腺癌细胞胞浆内表达更为显著。

研究表明,端粒酶作为肿瘤无限增殖的必要条件,在绝大部分恶性肿瘤中表达,而在正常体细胞中,除少数增生旺盛的细胞及干细胞有少量表达外,其余均为阴性。研究发现,端粒酶逆转录酶蛋白(hTERT)在 BE 化生上皮、异型增生及腺癌组织中表达水平逐次增高,提示端粒酶活性也可作为 BE 恶性转化的预警分子^[17]。

黏附分子 E-cadherin 对维持细胞形态、细胞运动及黏附功能具有重要作用。近年的研究显示,E-cadherin 在正常上皮中呈强阳性表达,而在大多数肿瘤组织中表达降低,甚至表达缺失,并且表达强度往往随着肿瘤分化程度下降而下降。研究显示,E-cadherin 在 BE 上皮中表达水平显著低于正常上皮,并随化生、异型增生、腺癌序列演变逐次降低,提示 E-cadherin 表达水平持续下降可作为 BE 恶性变的标志^[18]。而 Jethwa 等^[19] 报道,转录抑制因子 Slug 表达上调也与 BE 相关腺癌发生有关,其可通过抑制 E-cadherin 表达而促进 BE 的恶性变。

由 PAM-1 修饰的富半胱氨酸的成纤维细胞生长因子受体 1(CFR-1/PAM-1)是近期发现的一种新的上皮组织癌前病变预警指标,在 BE 化生上皮、异型增生及相关腺癌组织中表达逐次增强,因而其可作为 BE 恶性转化的一个诊断标记^[15]。金属硫蛋白(metallothionein)是一种小分子蛋白,能够保护细胞免于凋亡,从而促进细胞恶性转化,而在 BE 恶性转化过程中,有研究显示其表达水平也是逐渐增强^[15]。

3.2 相关染色体改变 BE 相关腺癌染色体变化主要表现为 2q、7p、13q 等的扩增及 17p 等的缺失。研究发现,异型增生 7q33-q35 缺失概率增高,应用等位基因分析方法对 7q32.3-q36.1 区分析结果表明,在肠化生、低度异型增生、高度异型增生及腺癌中等位基因失衡的概率分别为 7%、10%、75% 及 65%,提示在该区域内寻找标记,有望用于 BE 的诊断,以确定临床积极治疗的界线。9p 和 17p 分别含有 p16 和 p53 肿瘤抑制基因,其杂合性缺失多发生于肿瘤前期,在 BE 中常提示恶性转化倾向^[15]。在 BE 化生、异型增生、腺癌序列演变过程中,定位于 13q 的 Rb 抑癌基因杂合性缺失比率也逐渐增加,提示其也可以作为 BE 恶性变的一个标志^[15]。

3.3 DNA 倍体型改变 细胞核 DNA 倍体型是肿瘤恶性程度的一个重要的生物学指标。研究表明,BE 上皮 DNA 倍型异常提示其进展至异型增生及腺癌的概率显著增加。而 Reid 等^[20] 进行的一系列随访研究表明,DNA 四倍体型和非整倍体型是极为可靠的 BE 恶性变指标,其研究发现,病理诊断未见异型增生者,若四倍体型或非整倍体型检测阳性,5 年内其进展至腺癌的概率为 28%,而检测阴性者,其概率为 0%。由此,

Reid 等美国学者建议,在 BE 患者随访过程中,应将 DNA 倍体型作为一项常规检测。

3.4 内镜下改变 对于病理报道提示存在异型增生的 BE 病例,临床医师应结合内镜报道综合分析。异型增生内镜下很难察觉,但有时会表现出一些可见的黏膜形态异常,如小的结节、息肉、斑块,以及溃疡或大的损伤等^[21]。多项研究显示,BE 的癌变概率与内镜下黏膜形态异常有着密切的关系。Hillman 等^[22]的研究显示,镜下可见黏膜形态异常的 BE 病例高度异型增生和腺癌发生概率远高于镜下未见黏膜形态异常者。Montgomery 等^[23]发现,病变食管处存在溃疡与高度异型增生及腺癌发生密切相关。Buttar 等^[24]也报道,BE 确诊异型增生者,若镜下可见结节,60%已经癌变,而未见结节者,仅 23%癌变。

参考文献:

- [1] Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(26): 2548-2550.
- [2] Takubo K. Pathology of the esophagus; an atlas and textbook [M]. 2nd ed. New York; Springer, 2008; 203-217.
- [3] Reid BJ, Levine DS, Longton G, et al. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus; baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(7): 1669-1671.
- [4] Ruol A, Parenti A, Zaninotto G, et al. Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia[J]. *Cancer*, 2000, 88(11): 2520-2522.
- [5] 房殿春, 许国铭, 赵晶京. Barrett 食管诊治共识(草案)[J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(2): 138-140.
- [6] Kely CJ, Gough MD, Van-Wyk Q, et al. Barrett's oesophagus; intestinal metaplasia is not essential for cancer risk[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42(11): 1271-1273.
- [7] Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction; relevance of a topographic-anatomic subclassification[J]. *J Surg Oncol*, 2005, 90(3): 139-141.
- [8] Srivastava A, Odze RD, Lauwers GY, et al. Morphologic features are useful in distinguishing Barrett esophagus from carditis with intestinal metaplasia[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(11): 1733-1735.
- [9] Takubo K, Vieth M, Aida J, et al. Differences in the definitions used for esophageal and gastric diseases in different countries; endoscopic definition of the esophagogastric junction, the precursor of Barrett's adenocarcinoma, the definition of Barrett's esophagus, and histologic criteria for mucosal adenocarcinoma or high-grade dysplasia[J]. *Digestion*, 2009, 80(4): 248-250.
- [10] Vieth M, Stolte M. Pathology of early upper GI cancers [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005, 19(6): 857-859.
- [11] Horváth OP, Kalmár K. Early-stage adenocarcinoma in Barrett's esophagus; aspects of surgical therapies[J]. *Dig Dis*, 2009, 27(1): 45-47.
- [12] Schröder W, Mönig SP, Baldus SE, et al. Frequency of nodal metastases to the upper mediastinum in Barrett's cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9(8): 807-809.
- [13] Hamilton R, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumors of the digestive system: WHO classification of tumors[M]. World Health Organization, 2000; 23-34.
- [14] Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus; a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study[J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(4): 379-381.
- [15] Zagorowicz E, Jankowski J. Molecular changes in the progression of Barrett's oesophagus[J]. *Postgrad Med J*, 2007, 83(982): 529-532.
- [16] Tselepis C, Morris CD, Wakelin D, et al. Upregulation of the oncogene c-myc in Barrett's adenocarcinoma; induction of c-myc by acidified bile acid in vitro[J]. *Gut*, 2003, 52(2): 174-176.
- [17] Gertler R, Doll D, Maak M, et al. Telomere length and telomerase subunits as diagnostic and prognostic biomarkers in Barrett carcinoma[J]. *Cancer*, 2008, 112(10): 2173-2175.
- [18] Darlavoix T, Seelentag W, Yan P, et al. Altered expression of CD44 and DKK1 in the progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma [J]. *Virchows Arch*, 2009, 454(6): 629-631.
- [19] Jethwa P, Naqvi M, Hardy RG, et al. Overexpression of Slug is associated with malignant progression of esophageal adenocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(7): 1044-1046.
- [20] Reid BJ, Li X, Galipeau PC, et al. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma; time for a new synthesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(2): 87-89.
- [21] 王珏, 王江红. Barrett 食管的诊治进展[J]. *重庆医学*, 2010, 39(3): 362-365.
- [22] Hillman LC, Chiragakis L, Clarke AC, et al. Barrett's esophagus: Macroscopic markers and the prediction of dysplasia and adenocarcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(5): 526-528.
- [23] Montgomery E, Bronner MP, Greenson JK, et al. Are ulcers a marker for invasive carcinoma in Barrett's esophagus? Data from a diagnostic variability study with clinical follow-up[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(1): 27-29.
- [24] Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(7): 1630-1632.

(收稿日期:2010-10-13 修回日期:2010-11-27)