

胃食管反流病、Barrett 食管和食管胃 交界腺癌病理诊断共识

中华医学会病理学分会消化病学组筹备组

通信作者：张祥宏，河北医科大学第二医院病理科，Email：
zhangxianghong2008@163.com

出处：中华病理学杂志, 2017,46(02): 79-83.

近几十年来,随着经济社会发展和人民生活水平不断提高及生活习惯的改变,胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease)、Barrett食管(Barrett's esophagus)和食管胃交界腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction)的发病率均有明显上升趋势,3种疾病共同特点是发生于食管胃交界部位,且必须依靠充分的临床信息才能做出准确诊断,因而成为病理诊断工作所面临的新挑战。国内消化界临床专家对这3种疾病非常重视,但病理学界对其认识不够充分,相关研究也较少。为提高病理学界同仁对上述3种疾病的认识,规范病理诊断行为,中华医学会病理学分会消化病学组组织相关专家进行多次专题讨论,形成如下共识意见。

一、胃食管反流病

1. 定义：胃食管反流病是指胃或十二指肠内容物反流入食管，引起不适症状和/或并发症的一种疾病。特征性的症状为胃灼热及反酸，还可出现咳嗽、喉炎、哮喘等食管外症状。胃或十二指肠内容物对食管黏膜的损伤作用是其病理变化的基础。

2. 临床诊断：目前，胃食管反流病的临床诊断尚无公认的金标准。胃食管反流病患者症状的严重程度与食管黏膜损伤及炎性病变程度不完全一致，而不同检查方法得到的结果也往往不相吻合。因此，往往需要综合症状和内镜检查、pH 监测、组织学等多种检查结果做出胃食管反流病的诊断。一般情况下，只要患者有典型的胃食管反流症状，对质子泵抑制剂诊断性治疗反应良好，不需要进行其他检查即可做出临床诊断。

3. 病理变化：胃或十二指肠内容物对食管黏

膜的损伤作用是胃食管反流病的病理基础。胃食管反流病的病理变化主要是食管黏膜的炎性损伤和愈合过程，表现为反流性食管炎。反流性食管炎的内镜下改变与病变程度相关。依据病变程度不同，可表现为糜烂性食管炎(erosive esophagitis)或非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease)。大部分病例表现为糜烂性食管炎，早期可见食管黏膜充血，呈红斑和红色条纹改变，进一步发展出现食管黏膜糜烂和溃疡。病变部位以食管远端为主。病变严重、病程较长者炎性改变从黏膜累及食管肌壁，并可发生环状纤维化伴有食管狭窄、食管炎性息肉或 Barrett 食管。少部分反流性食管炎病例胃镜检查无食管黏膜损伤的表现，称作非糜烂性反流病，诊断比较困难，需通过组织病理学检查辅助诊断。(1)糜烂性食管炎。镜下可见食管黏膜上皮坏

死、炎性细胞浸润、黏膜糜烂及溃疡形成(图 1)。食管黏膜溃疡表面为中性粒细胞和嗜酸性粒细胞为主的炎性渗出物及坏死组织,溃疡基底部为肉芽组织,可见淋巴细胞以及浆细胞浸润,溃疡边缘可见鳞状上皮再生。(2)非糜烂性反流病。食管黏膜的病理变化主要包括:①食管鳞状上皮基底细胞增生:在能够显示食管黏膜上皮全层、切面方向正确的情况下,正常食管鳞状上皮基底细胞层不超过鳞状上皮全层厚度的 15%(图 2),如果超出上皮厚度的 15%,即可认为是基底细胞增生。基底细胞层上限确定的标准是细胞核间距大于细胞核的直径处,即大多数上皮细胞核之间的距离大于 1 个细胞核直径处即为基底细胞层最上限(图 3)。应当特别注意的是基底细胞增生和基底细胞层厚度的确定应当避开固有膜乳头处。②食管鳞状上皮固有膜乳头

延长: 正常食管黏膜固有膜乳头基底到上皮表面的距离不超过上皮厚度的三分之二, 如果超过三分之二即为固有膜乳头延长(图 4)。固有膜乳头长度应在可以观察乳头基底的视野进行评价, 固有膜乳头的长度以上皮乳头内血管壁上限为界。③食管鳞状上皮内炎性细胞浸润: 食管鳞状上皮内的炎性细胞浸润, 是胃食管反流病的一个重要病理变化, 浸润的炎性细胞主要为嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞(图 5)。嗜酸性粒细胞和中性粒细胞浸润的特异性比较差, 其中嗜酸性粒细胞浸润需要与嗜酸性粒细胞性食管炎、感染和药物性食管炎进行鉴别, 而中性粒细胞浸润需要除外感染和药物性食管炎。④食管鳞状上皮细胞间隙扩张: 光镜观察糜烂性和非糜烂性食管炎中均可见到食管鳞状上皮细胞间隙扩张改变, 表现为鳞状上皮细胞之间的间隙不规则扩

大；或呈气泡状，表现为不规则的圆形扩张；或呈梯状，表现为细胞之间的间隙普遍增宽(图 6，图 7)。⑤食管鳞状上皮乳头血管湖：食管上皮乳头毛细血管扩张和出血，形成血管湖(图 7)。

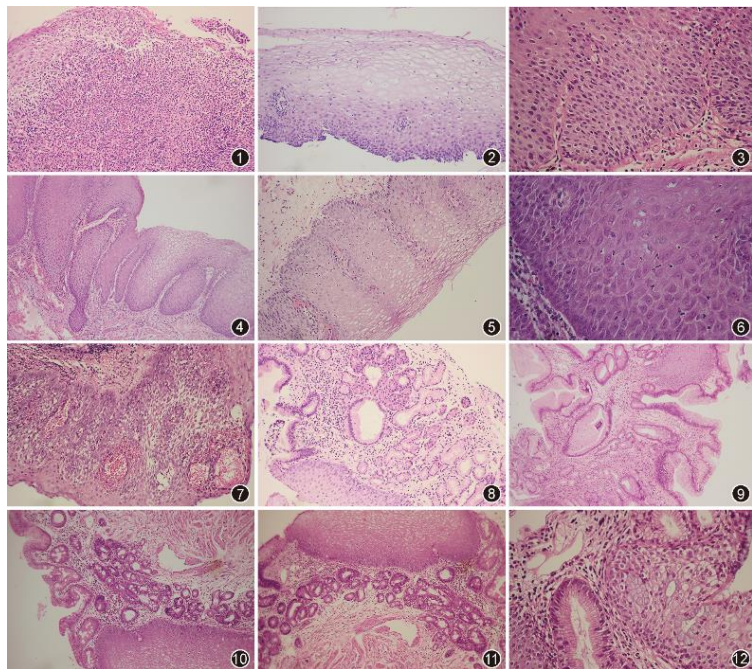


图 1 食管黏膜溃疡 HE 中倍放大

图 2 正常食管黏膜，鳞状上皮基底层 2~3 层 HE 中倍放大

图 3 胃食管反流病病理变化，示食管鳞状上皮基底细胞明显增生，部分区域>10 层 HE 中倍放大

图 4 胃食管反流病病理变化，示食管鳞状上皮乳头明显延长 HE 中倍放大

图 5 胃食管反流病，示食管鳞状上皮内炎性细胞浸润 HE 中倍放大

图 6 胃食管反流病，示食管下段鳞状上皮细胞间隙增宽，形成梯状结构 HE 高倍放大

图 7 食管上皮乳头毛细血管扩张和出血，形成血管湖，鳞状上皮细胞间隙增宽，形成空泡状结构 HE 中倍放大

图 8 Barrett 食管，示胃底型上皮 HE 中倍放大

图 9 Barrett 食管，示贲门型上皮 HE 中倍放大

图 10 Barrett 食管，示肠化型上皮 HE 中倍放大

图 11 Barrett 食管，示肠上皮化生，隐窝上覆盖鳞状上皮 HE 中倍放大

图 12 Barrett 食管多层上皮现象 HE 高倍放大

4. 胃食管反流病的类型及病理诊断原则：一般将胃食管反流病分为糜烂性食管炎、非糜烂性反流病和 Barrett 食管 3 种类型。由于反流性食管炎食管黏膜病理变化缺乏特异性，在反流病史明确，

除外药物因素和感染的情况下,如果发现食管黏膜糜烂、坏死、溃疡等病变,可诊断反流性食管炎。如果反流病史明确,食管黏膜活检虽然没有糜烂、溃疡,但可见基底细胞增生、上皮乳头延长、鳞状上皮内炎性细胞浸润、上皮细胞间隙扩张及食管鳞状上皮乳头血管湖等病理变化,满足 2 条或以上则可诊断为病变符合非糜烂性反流病。

5. 胃食管反流病活检食管黏膜取材部位: 不同部位食管黏膜活检提供的信息对组织学诊断的价值不同,齿状线(Z 线)处活检可明显增加诊断的敏感性,但降低特异性。因此,推荐在 Z 线上 2 cm 以内活检。活检组织块应不少于 4 块。

6. 胃食管反流病的鉴别诊断: (1)嗜酸性粒细胞性食管炎: 从嗜酸性粒细胞数量上,反流性食管炎嗜酸性粒细胞的数量一般 <5 个/高倍视野;而嗜酸细

胞性食管炎中，浸润的嗜酸性粒细胞数量多，一般>20 个/高倍视野，甚至形成嗜酸性脓肿，这是二者的主要区别。从部位上，反流性食管炎主要累及食管远端，近端不受累。而嗜酸细胞性食管炎可累及食管任何部位。(2)嗜酸性胃肠炎：嗜酸性胃肠炎食管病变时一般嗜酸性粒细胞浸润管壁较深。

二、Barrett 食管

1. 定义：食管远端黏膜的鳞状上皮被化生的柱状上皮替代即为 Barrett 食管。化生的单层柱状上皮可为胃型上皮也可为伴有杯状细胞的肠型上皮，伴有肠上皮化生者进展为腺癌的风险明显提高。目前，各国学者对 Barrett 食管定义有明显分歧。美国和德国学者坚持只有食管远端组织活检有肠化生柱状黏膜存在时，方可诊断为 Barrett 食管，而英国和日本很多学者不主张限定只有发现肠上

皮化生才诊断为 Barrett 食管,认为活检检出肠上皮化生的假阴性率很高,且严格限定只有肠上皮化生才诊断 Barrett 食管不能反映习惯使用的 Barrett 食管所包含的范围。按照中华医学会消化病学分会 Barrett 食管诊治共识建议,消化病理学组达成共识,即以食管远端存在柱状上皮化生作为 Barrett 食管的定义和诊断标准,诊断报告必须详细注明柱状上皮化生组织学类型和是否存在肠上皮化生及异型增生。

2. 内镜下表现及分型: Barrett 食管内镜下表现为食管远端胃食管交界上方灰白色食管鳞状上皮处出现橘红色(或)伴有栅栏样血管表现的柱状上皮区域,柱状上皮区呈天鹅绒样,形成环形、岛状以及指状或舌状突起。Barrett 食管内镜下分型方法有 3 种:(1)按化生柱状上皮长度分型:可

分为长段和短段 Barrett 食管。长段 Barrett 食管为化生柱状上皮累及食管全周且长度 ≥ 3 cm者；短段 Barrett 食管为化生柱状上皮未累及食管全周或虽累及全周但长度 < 3 cm者。(2)按内镜下形态分型：Barrett 食管可分为全周型(锯齿状)、舌型和岛状。(3)按布拉格 C&M 分类方法分型：根据化生黏膜累及食管全周和化生最大长度判断 Barrett 食管的累及范围。以 C(circumferential metaplasia) 代表全周型化生黏膜的长度；M(maximal proximal extent of the metaplastic segment) 代表化生黏膜的最大长度。如 C3—M5 表示食管圆周段柱状上皮为 3 cm，非圆周段或舌状延伸段在结合部上方 5 cm；C0—M3 表示无全周段化生，舌状伸展为胃食管交界上方 3 cm。此分级对 > 1 cm 化生黏膜有较高的敏感性，而对 < 1 cm 者

则敏感性较差。

3. Barrett 食管病理诊断：(1)化生上皮的组织学类型：Barrett 食管化生上皮有如下三种组织学类型。胃底型：与胃底上皮相似，可见主细胞和壁细胞(图 8)；贲门型：与贲门腺相似，有胃小凹和黏液腺，无主细胞和壁细胞(图 9)；肠化型：为化生肠型黏膜，表面有微绒毛和隐窝，杯状细胞是特征性细胞(图 10)。(2)Barrett 食管异型增生：从组织学类型上 Barrett 食管异型增生可以分为腺瘤样异型增生(adenomatous dysplasia)和小凹型异型增生(foveolar dysplasia, non adenomatous dysplasia)两种主要类型。腺瘤样异型增生的形态学特点与结直肠腺瘤的异型增生一致，增生细胞形成腺管或绒毛状结构，被覆高柱状细胞，细胞核复层、深染，细胞质红染。腺腔缘锐

利,可见杯状细胞和潘氏细胞;免疫组织化学具有肠型上皮的特点, MUC2、CDX-2 和 Villin 呈阳性表达。而小凹型异型增生的细胞呈立方或柱状,细胞质透明或嗜酸性,细胞核圆形或卵圆形,部分细胞可见核仁;腺体趋向于比腺瘤样异型增生更小,关系更紧密,腺腔缘不太清楚,无杯状细胞和潘氏细胞。免疫组织化学 MUC2、CDX-2 和 Villin 均为阴性表达,而 MUC5AC 多为阳性表达。从病变程度上 Barrett 食管异型增生可分为低级别异型增生和高级别异型增生,其分级方法按胃肠道黏膜异型增生的分级进行[按 WHO 消化系统肿瘤分类异型增生 (dysplasia) 和上皮内瘤变 (intraepithelial neoplasia) 可以作为同义词应用,本文采用异型增生]。(3)活检取材:参照中华医学会消化病学分会 Barrett 食管诊治共识建议的四象限活检法。(4)

食管肠上皮化生与胃黏膜肠上皮化生的鉴别：Barrett 食管有时需要与贲门部位胃黏膜肠上皮化生鉴别，从形态学特点角度，Barrett 食管比较特异的变化有肠上皮化生腺体隐窝上被覆鳞状上皮(图 11)，肠上皮化生区域发现食管腺或腺体导管，黏液性的贲门型腺体表层出现杯状细胞而形成的肠和胃贲门型嵌合性腺体。另外，腺体排列紊乱或萎缩、多层上皮现象(图 12)、不完全性肠上皮化生及弥漫性肠上皮化生超过活检组织面积一半以上均有助于 Barrett 食管的诊断。

三、食管胃交界腺癌

1. 定义：食管胃交界腺癌是指发生于食管胃交界区域的腺癌，从解剖学的角度包括了食管远端腺癌和胃贲门腺癌，两种腺癌发生部位接近、生物学行为相似、预后均比较差。食管胃交界腺癌是一

独特的临床病理类型。需明确指出的是：食管胃交界腺癌定义中食管胃交界区域指解剖交界，即食管纵行黏膜皱襞与放射状胃黏膜皱襞的交界（贲门的上界、腹膜反折、食管下括约肌的下缘），不是食管胃的组织学上的鳞柱上皮交界（Z 线），Z 线可因炎性病变、食管胃反流病而明显上移。

2. 分类：目前，有关食管胃交界腺癌的分类主要有两种，一种是 Siewert 分类，另一种为 WHO 分类，两种分类均为解剖学分类，尚没有基于病因学、分子生物学特点的分类方法。Siewert 分类：Siewert 等将食管胃交界区域近侧和远侧 5 cm 之内的腺癌称作食管胃交界腺癌，并提出了相应的局部解剖学分型（图 13）。目前，此分型已在世界范围内得到广泛接受和应用。（1）Siewert I 型：为远端食管腺癌，来源于 Barrett 食管；（2）Siewert

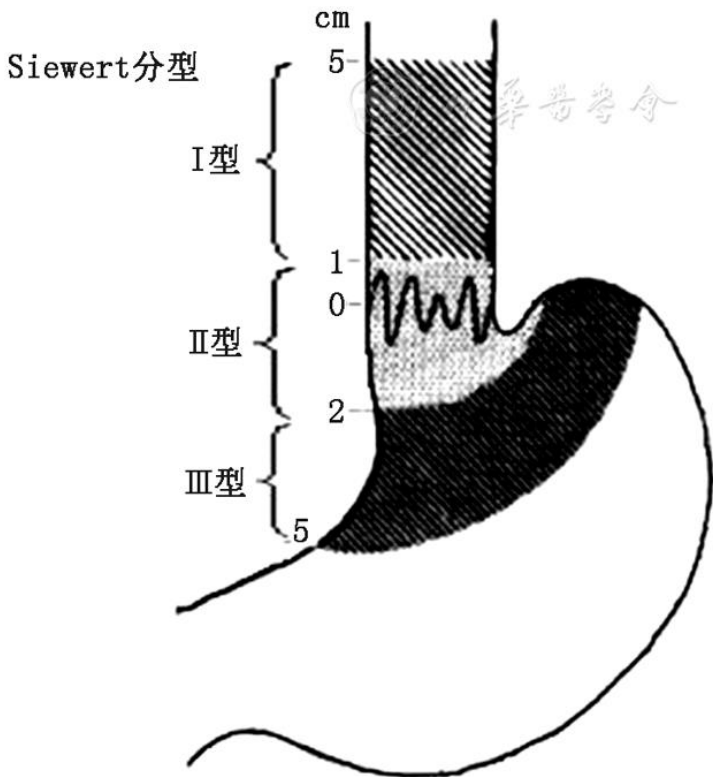


图 13 食管胃交界腺癌 Siewert 分型示意图

II型：为真正的贲门腺癌，指肿瘤中心位于距食管

胃交界区域近心侧 1 cm 和远心侧 2 cm 区域内的腺癌；(3) Siewert III型：为贲门下腺癌。WHO 分类：从 2000 年第 3 版开始，WHO 消化系统肿瘤病理学和遗传学分类中对食管胃交界区域腺癌分类标准如下：(1) 食管胃交界腺癌：不管肿瘤的主体在何处，穿过食管胃交界处的腺癌均称作食管胃交界腺癌；(2) 食管腺癌：腺癌完全位于食管胃交界上方且局限在其上方的腺癌应当看作是食管腺癌；(3) 近端胃腺癌：完全位于食管胃交界下方的腺癌应看作是原发于胃的腺癌。WHO 分类不主张使用模棱两可、常有误导作用的“胃贲门腺癌”这一术语。

3. 食管胃交界腺癌病理检查：(1) 食管胃交界腺癌大体类型：食管胃交界腺癌大体类型与胃癌相同。因此强调病理肉眼检查应详细报告肿瘤中心位置以及肿瘤中心距食管胃交界线的距离，这样即使

目前对其 TNM 分期仍存争议，病理医师可以客观报告数据，方便临床医师，也有利于收集数据供日后回顾研究。(2) 食管胃交界腺癌的常见病理类型：

①腺癌：食管胃交界部位发生的癌多数为腺癌，组织学类型包括乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌和印戒细胞癌。其中乳头状腺癌和管状腺癌较为常见。食管胃交界印戒细胞癌较远端胃少见。近年来也可见一些罕见类型腺癌(如伴有胰腺腺泡分化的腺癌等)的报道。

②腺鳞癌：在食管胃交界部位仅次于腺癌，由腺癌和鳞状细胞癌混合组成。如果典型腺癌中存在小的化生性鳞状细胞灶不能诊断为腺鳞癌。腺鳞癌需与黏液表皮样癌鉴别。

③神经内分泌癌：多为大细胞神经内分泌癌，而小细胞癌罕见，也可发生混合性腺—神经内分泌癌或单纯性高级别神经内分泌癌。神经内分泌癌预后差。

4. 食管胃交界腺癌的扩散和 TNM 分期：由于食管胃交界腺癌位于体内两个重要体腔的交叉处，淋巴引流有两个不同方向，近心方向向纵隔引流，而远心方向向腹腔淋巴结引流，使得食管胃交界腺癌临床病理分期比较复杂。Siewert I 型食管胃交界腺癌除向腹腔转移外，更易于纵隔淋巴结转移，而 Siewert III 型食管胃交界腺癌更倾向于向腹腔淋巴结转移。2009 年版美国癌症联合会 (AJCC) / 国际抗癌联盟 (UICC) 癌症分期手册已经就胃食管交界癌的归属与分期达成一致，即食管胃交界腺癌没有单独的 TNM 分期，肿瘤完全位于食管胃交界区域以上者按食管下段腺癌 TNM 分期，肿瘤双向侵犯食管胃交界区域者按食管下段腺癌 TNM 分期，肿瘤完全位于食管胃交界区域以下者按胃癌 TNM 分期。目前，随着对中国食管胃交界腺癌患者研究

的深入,发现中国食管胃交界腺癌与西方国家相比在病因和临床病理等特征之间存在很大差异,因此中国食管胃交界腺癌患者能否完全采用西方食管胃交界腺癌患者的 TNM 分期方法开始出现一定争议。

5. 食管胃交界腺癌预后影响因素: (1) 淋巴扩散: 是最重要的预后因素。淋巴结被膜侵犯和微转移均为独立预后因素。有淋巴管侵犯的食管腺癌预后较差,但血管侵犯和神经侵犯的预后意义有待进一步研究。(2) 肿瘤发生部位: 发生于食管者(Siewert I 型)预后较好。可能与易于早期发现有关。(3) 肿瘤大小及浸润深度: 肿瘤的长度及浸润深度与患者预后呈负相关。(4) 肿瘤分化: 肿瘤分化程度越低, 预后越差。

胃食管反流病、Barrett 食管和食管胃交界腺

癌是一组发生于食管胃交界部位的疾病,其共同的特征是需要充足的临床信息才能做出准确的诊断,本文在形成过程中虽然有临床医师的参与,但侧重点还在病理诊断方面。病理医师在胃食管反流病、Barrett 食管和食管胃交界腺癌的诊断实践中应充分与临床医师沟通,尊重临床发现,病理临床密切合作,做出正确诊断。

编写组成员中的病理专家(按单位名称汉语拼音顺序排列)安徽医科大学(秦蓉);北京大学医学部(石雪迎);北京大学肿瘤医院(李忠武);重庆医科大学(王娅兰);第二军医大学附属长海医院(陈颖、朱明华);第二军医大学附属东方肝胆医院(丛文铭);东南大学附属中大医院(张丽华);复旦大学附属中山医院(侯英勇);复旦大学附属肿瘤医

院(盛伟琪); 河北医科大学第二医院(李月红、王媛、吴文新、张祥宏); 华中科技大学同济医学院附属协和医院(郑丽端); 解放军陆军总医院(王鲁平); 第四军医大学西京医院(李增山); 南方医科大学广州南方医院(丁彦青); 南京大学医学院附属鼓楼医院(樊祥山); 南通大学附属肿瘤医院(何松); 山东省临沂市人民医院(战雪梅); 首都医科大学附属北京朝阳医院(金木兰); 四川大学华西医院(李甘地); 武汉大学附属中南医院(杨桂芳); 浙江大学医学院附属第一医院(李君); 浙江省台州医院(甘梅富); 郑州大学附属第一医院(李珊珊); 中国药科大学(来茂德); 中国医科大学附属第一医院(邱雪杉); 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(陈杰、周炜洵); 中国医学科学院肿瘤医院(吕宁); 中南大学湘雅医院(李景和); 中山大学附

属第一医院(薛玲)

编写组成员中的临床专家(按单位名称汉语拼音顺序排列)河北医科大学第二医院(姜慧卿);河北医科大学第四医院(田子强);四川大学华西医院(陈龙奇)

参考文献(略)