

食管乳头状瘤的研究现状

储效梅¹ 综述 刘晓昌², 梅 俏² 审校

摘要 食管乳头状瘤(EP)是位于食管的良性病变,可发生于食管全程的任意位置,临床表现常不典型。基于国内外EP的研究现状,综合评述食管乳头状瘤的流行病学、病因及发病机制、组织病理学、侵袭与复发、内镜所见、诊断和治疗等内容。

关键词 食管乳头状瘤; 内镜表现; 诊断与治疗

中图分类号 R 730.261

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)01-0166-03

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.01.033

食管乳头状瘤(esophageal papilloma, EP)是位于食管的一种良性病变。自1959年Adler et al^[1]首次报道并通过病理证实以来,逐渐受到临床医师的关注。EP起源于食管鳞状上皮,多数呈现为息肉样隆起,可发生于食管的任何位置^[2]。目前其发病原因及发病机制尚不十分明确^[3]。通常起病隐匿,以上腹部症状居多,缺乏特异性的临床表现。瘤体大多比较小,多数为良性。随着内镜技术的发展,近年来,也有较大瘤体被报道,并有少数发生恶变^[4]。有报道统计,在我国,其发病率为0.05%~0.25%,女性发病率要略高于男性^[5]。对于EP的治疗,根据瘤体的大小选用不同的治疗方法。内镜治疗凭借其操作简单、费用低等优势成为主要治疗方法,治疗后有小部分EP在食管原病变不同位置复发^[2]。

1 流行病学

EP在临床上较少见,且无特异性的临床表现,以往常常被漏诊,但随着内镜诊疗技术的不断发展和广泛应用,检出率较前明显提高。文献^[6-9]表明,各个国家EP内镜检出率不同:匈牙利的研究中检

出率为0.26%,意大利有2项研究的检出率分别约为0.35%和0.45%,日本为0.2%,在我国为0.144%。另有研究^[10]总结了广东省内约10年EP的病例,指出其在10年内的检出率为0.24%。提示EP的发病与地理因素、环境因素存在某些方面的关联。EP在男女中均可发病,在西方国家EP总体发病率,男性高于女性。而在我国EP总体发病率,女性高于男性,EP的发病年龄多在14~79岁,平均年龄为50岁,但也有儿童EP病例的报道^[11]。

2 病因及发病机制

2.1 食管的慢性刺激和致使食管损伤的机械操作

EP的发病机制目前尚不十分明确。有学者总结了1979—2012年发表的中文文献,1585例来自于44家医院的EP患者被纳入该研究^[10]。其中292例患者伴有食管反流病,食管黏膜的慢性刺激致使EP发生被国内外多数学者认同。另外,食管异物堵塞、狭窄食道反复地探条扩张、食管支架置入、食管静脉曲张的硬化剂治疗等,导致食管损伤的机械操作也可诱发EP^[10]。

2.2 感染因素 因EP的外观和组织变化与尖锐湿疣相似,表现为增生的乳头状结构,部分还检测出挖空细胞、双核细胞,故有学者推测人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的感染可能是EP的病因。在我国,仅有2例EP经免疫组化证实HPV阳性^[12]。英文文献报道与EP有关的HPV有多种类型,比如HPV6、HPV11、HPV42、HPV43、HPV44^[13]。有学者通过免疫组化表明多发性EP存在低危型HPV表达^[14],并通过PCR技术检测出HPV DNA的存在^[15]。由此认为HPV与EP的发生具有相关性。但另有研究^[16-17]检测EP患者的HPV DNA阴性。针对这些相反的结论,Syrjanen et al^[18]通过Meta分析总结了427例来自不同地域的EP患者,其中有132例(30.9%)被检测出HPV DNA阳性。经研究分析,这一阳性检出率与所使用的HPV检测方法及病例所在的区域地理位置无显著关系性,提示EP与HPV感染的关系尚不能十分

2020-06-09 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81500403)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院¹ 全科医学科、² 消化内科, 合肥 230022

作者简介: 储效梅,女,硕士研究生;

刘晓昌,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: liuchenzhaochang@163.com

明确。*H. pylori* 全球总感染率大于 50%^[19],是人类细菌感染最常见的致病菌之一。它被认为是慢性胃炎、胃溃疡、胃癌等疾病的致病因素之一,但是,关于它与 EP、GERD 的关系目前尚无明确的定论。有学者将慢性浅表性胃炎作为对照,比较 EP 与 *H. pylori* 感染率,EP 组 HP 的感染率为 21.95%,对照组为 67.4%^[9]。除外年龄及性别等无关变量后,推测 HP 感染与 EP 的发病存在反作用。其机制尚不清楚。

2.3 癌前病变 EP 可生长于食管全程,是起源于食管鳞状上皮组织的息肉样良性肿瘤,外生型生长,多局限,无明显突破基底层向深层浸润的表现。我国文献^[20]中有 19 例 EP 患者被报道有轻至中度异型增生,1 例 7 cm 的巨大 EP 病灶发生恶变。国外文献^[21]中 1 例恶变的 EP 患者,病灶直径约 8 cm。由此,巨大 EP 有发生恶变的可能,对于体积较小的单发病灶尚无恶性报道^[10]。因此,EP 是否为癌前病变仍需要进一步研究。

3 EP 的组织病理学

EP 是发生于食管黏膜鳞状上皮的肿瘤,外生型生长多见,次之为内生型,峰型最少见^[9]。体积常比较小^[9],多单发且常局限,无明显突破基底层向深层浸润的表现^[22]。组织学上呈现乳头状结构,轴心为血管结缔组织,部分上皮内可见挖空细胞,表面被覆增生成熟的鳞状上皮,鳞状上皮保持了正常的细胞极性和分化,无分化不良。镜下形态多样,大部分为宽基或广基,少数呈亚蒂,多数为白色或灰白色息肉样隆起,也可表现为球形或半球形隆起、分叶状、羽毛状等形态,大部分柔软、弹性较好^[12]。

4 侵袭与复发

EP 外生型生长多见,较多局限,直径常较小,但国外有直径达到 8 cm 的 EP 报道^[20]。无明显突破基底层向深层浸润的表现^[22]。内镜下治疗安全有效,后期随访鲜少复发。曾有学者选取当地某三甲医院 2014 年 9 月—2016 年 9 月收治的 75 例 EP 患者进行研究,内镜下一次性治疗成功率 100%,术后随访 1 年,内镜证实仅有 2 例复发,复发率 2.66%^[2],并且复发部位并不是在原始发病部位。

5 临床症状及伴随疾病

既往 EP 因缺乏特异性临床表现常被漏诊,被认为是罕见的消化系统疾病,随着内镜技术的发展,EP 逐渐被更多学者关注。有研究^[10]对 1 585 例 EP

患者进行分析,有 1 000 例患者提及临床症状,465 例表现为上腹痛或上腹不适,187 例出现反酸、烧心、胸骨后等不适的表现,173 例主诉咽部异物感、吞咽梗阻感,91 例消化不良,黑便、呕血有 45 例,恶心、呕吐 8 例,口臭 1 例。常见的伴随疾病:EP 合并慢性胃炎 489 例,反流性食管炎 292 例,消化性溃疡 89 例,十二指肠炎 75 例,食管裂孔疝 11 例,黄色瘤 7 例,Barrett 食管 5 例,贲门炎 3 例,其他疾病 3 例。

6 内镜所见

EP 病变可发生于食管全程,多位于食管中下段。单发多见,偶有多发,甚至覆盖食管全程^[23-24];病变多为球形或半球形广基底息肉样隆起,也可出现其他分叶、羽毛等形态。除个别单发病灶直径较大外,其他直径多在 5 mm 以下,5 mm 以上少见^[25],大多质地软,个别质地中或较脆。色泽呈灰白色,偶可见略发红或鲜红病例。胃镜检查时,EP 常可发现合并慢性胃炎、胃溃疡、食管中下段炎症等疾病。

7 诊断

EP 发病隐匿,20 世纪 70 年代多在尸检时被发现,随着内镜技术的发展,该病的检出率较前明显提高,但内镜下需与食管息肉、黏膜白斑、食管糖原棘皮病、寻常疣、疣状鳞癌等相鉴别。因此,内镜下发现可疑瘤体,需行病理检查明确诊断。

8 治疗

目前临床上普遍认为 EP 单纯药物治疗难以奏效,主要采用内镜下治疗。根据 EP 瘤体直径或者其长度的大小,分别选择不同的内镜治疗措施。常选用的内镜治疗方案有:内镜下微波凝固或冷冻治疗^[26]、热活检钳灼除、高频电圈套器切除术等。无论哪种方法均可一次性完成治疗,成功率 100%,术后极少复发,疗效甚为显著。针对于直径 < 3 mm 的 EP,多采用微波凝固,内镜下取活检的同时可以将可能残余的病灶清除,避免二次复发;直径 3~5 mm 可采用热活检钳除; > 5 mm 可选用圈套器将病灶完整切除,同时回收切除病灶送病理检查^[5]。内镜下治疗时,需注意术中精细操作,避免食管黏膜较大撕裂及穿孔。必要时抑酸及保护黏膜治疗。

9 内镜治疗后随访

目前普遍认为单纯药物治疗 EP 的效果不确切,内镜下治疗安全有效。唐兴俊等^[5]曾对 67 例

EP 患者进行内镜治疗后随访研究,在术后 1 月复查胃镜时发现 63 例 EP 患者,原始病灶全部脱落、基底膜干净、黏膜修复均正常;另外 4 例 EP 病灶虽脱落,但基底表现为浅溃疡。3 月后复查,所有 67 例病例局部黏膜修复正常。12 月后复查胃镜,无一例复发。刘辉等^[10]通过文献的荟萃分析,总结 878 例 EP 患者的治疗,在随访 1 月~5 年期间,仅有 8 例被报道治疗后复发。

10 总结

EP 是位于食管的良性病变,可发生于食管全程的任意位置,临床表现常不典型。病因及发病机制尚不十分明确,食管的慢性刺激和使食管损伤的机械操作致病被多数学者认可,HPV、HP 感染所致 EP 的发生依据不足。因 EP 组织学异型增生少见,且瘤体多较小,也有少数较大瘤体癌变,EP 是否为癌前病变需大样本临床数据进一步验证。目前内镜及病理是诊断及治疗 EP 的金标准。

参考文献

[1] Adler R H , Carberry D M , Ross C A . Papilloma of the esophagus: association with hiatal hernia [J]. *J Thorac Surg* ,1959 ,37 (5) : 625 - 35 .

[2] 邹伟清,吴建维,薛立峰,等. 食管乳头状瘤应用内镜活检钳除术的临床分析[J]. *中国医学创新* 2018 ,15(19) : 105 - 7 .

[3] 陈文科,邹兵. 食管乳头状瘤 121 例临床分析[J]. *黑龙江医药* 2019 ,32 (4) : 960 - 3 .

[4] Cho J Y , Cheung D Y , Kim T J , et al . A Case of esophageal squamous cell carcinoma in situ arising from esophageal squamous papilloma [J]. *Clin Endosc* 2019 ,52 (1) : 72 - 5 .

[5] 唐兴俊,陈大勇,罗春梅. 微波、热活检及高频电切治疗食管乳头状瘤 67 例疗效观察及随访[J]. *临床医学* 2015 ,35 (10) : 25 - 6 .

[6] Szántó I , Szentirmay Z , Banai J , et al . Squamous papilloma of the esophagus. Clinical and pathological observations based on 172 papillomas in 155 patients [J]. *Orv Hetil* 2005 ,146 (12) : 547 - 52 .

[7] Talamini G , Capelli P , Zamboni G , et al . Alcohol , smoking and papillomavirus infection as risk factors for esophageal squamous cell papilloma and esophageal squamous cell carcinoma in Italy [J]. *Int J Cancer* 2000 ,86 (6) : 874 - 8 .

[8] Takeshita K , Murata S , Mitsufuji S , et al . Clinicopathological characteristics of esophageal squamous papillomas in Japanese patients with comparison of findings from Western countries [J]. *Acta Histochem Cytochem* 2006 ,39 (1) : 23 - 30 .

[9] 丘延俊,叶惠惠,张凌云,等. 幽门螺杆菌感染与食管乳头状瘤

的相互关系[J]. *世界华人消化杂志* 2014 ,22 (25) : 3881 - 6 .

[10] 刘辉,王芳薇. 中国食管乳头瘤临床特点分析[J]. *临床荟萃* 2015 ,30 (3) : 241 - 5 .

[11] 王玲,刘海峰,顾竹珺. 儿童食管乳头状瘤合并喉乳头状瘤 1 例[J]. *中华消化内镜杂志* 2019 ,36 (1) : 49 - 50 .

[12] 郑震唐,彭志娟,吴成志. 食管鳞状上皮乳头状瘤 3 例报告[J]. *中国实用内科杂志* ,1996 ,16 (7) : 430 - 1 .

[13] Singhal S , Baker R D , Khan A , et al . A rare case of esophageal papilloma due to human papillomavirus with uncommon presentation of dysphagia in a 2-year old child [J]. *Clin Pediatr (Phila)* 2016 ,55 (12) : 1168 - 70 .

[14] 雷复华. 食管多发鳞状上皮乳头状瘤[J]. *中华消化内科杂志* , 2011 ,31 (9) : 634 .

[15] Barbaglia Y , Jiménez F , Tedeschi F , et al . Esophageal papilloma: case report , molecular identification of human papillomavirus and literature review [J]. *Acta Gastroenterol Latinoam* ,2013 ,43 (3) : 231 - 4 .

[16] Park S H , Bang B W , Kim H G , et al . A case of esophageal squamous papillomatosis [J]. *Korean J Intern Med* 2012 ,27 (2) : 243 .

[17] 邱延俊,叶惠惠,关伟群,等. 幽门螺杆菌感染可抑制食管乳头状瘤发病的临床意义探讨[J]. *中华胃食管反流病电子杂志* , 2015 ,2 (4) : 221 - 3 .

[18] Syrjänen K , Syrjänen S . Detection of human papillomavirus in esophageal papillomas: systematic review and meta-analysis [J]. *APMIS* 2013 ,121 (5) : 363 - 74 .

[19] Cui R , Zhou L . Helicobacter pylori infection: an overview in 2013 focus on therapy [J]. *Chin Med J (Engl)* 2014 ,127 (3) : 568 - 73 .

[20] 何明,白世祥,张明道,等. 食管乳头瘤癌变 1 例[J]. *中华胸心血管外科杂志* ,1999 ,15 (5) : 302 .

[21] Van custem E , Snoeck R , Van ranst M , et al . Successful treatment of a squamous papilloma of the hypopharynx-esophagus by local injections of (S) -1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) [J]. *J Med Virol* ,1995 ,45 (2) : 230 - 5 .

[22] 韩渭丽,汤萨,姬玲粉,等. 1 058 例食管良性肿瘤临床病理特征[J]. *中国肿瘤临床* 2016 ,43 (10) : 424 - 8 .

[23] Makise S , Hiraka K , Watanabe H , et al . Multiple esophageal squamous papillomas [J]. *ACG Case Rep J* 2019 ,6 (9) : e00180 .

[24] Gençdal G , Degirmencioglu S , Akyıldız M . Diffuse esophageal squamous papillomatosis covering the entire esophagus [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 ,16 (6) : A28 .

[25] Tabatabaei S A , Moghadam N A , Ahmadinejad M , et al . Giant esophageal squamous papilloma: a case report [J]. *J Dig Dis* 2009 ,10 (3) : 228 - 30 .

[26] Alomari M , Wadhwa V , Bejarano P , et al . Successful treatment of extensive esophageal squamous papillomatosis with cryotherapy [J]. *ACG case Rep J* 2019 ,6 (3) : 1 - 4 .