

胃肝样腺癌 14 例临床病理分析并文献复习

Clinicopathological Study on Hepatoid Adenocarcinoma in Stomach: A Report of 14 Cases and Literature Review // SUN Fan, ZHOU Shao-fei, SUN Kai-li

孙 凡¹, 周少飞¹, 孙凯丽²

(1. 青岛市市立医院, 山东 青岛 266071; 2. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044)

摘要: [目的] 探讨胃肝样腺癌(HAS)临床病理特点、诊断、治疗及预后。[方法] 回顾性收集青岛市市立医院 2009 年 1 月至 2017 年 12 月期间收治的 14 例经外科手术切除标本并经病理证实为 HAS 患者的临床资料。分析其临床特点、危险因素及预后。[结果] 14 例胃肝样腺癌患者均行 D2 胃癌根治术, 初诊时均伴有周围淋巴结转移, 4 例术前伴有肝转移, 5 例术前 AFP 升高。化疗可改善患者预后。[结论] HAS 是一种特殊类型的少见胃癌, 诊断主要依据病理组织学, 预后差, 根治性手术切除是主要治疗手段。

关键词: 胃肝样腺癌; 临床病理; AFP; 预后

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2019)08-0763-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.08.B017

胃肝样腺癌 (hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS) 是指临床上原发于胃的黏膜且同时具有腺癌和肝细胞癌样分化特征的少见的一种特殊型胃癌 (Figure 1)。截至目前, 国内外有关 HAS 的病例报道仅百余篇, 且均为个案及小样本报道。HAS 的发生率较低, 中国病例报道又较国外少, 分析其原因可能为我们对其认识不足所致: 在临床工作中, 对胃癌患者血清甲胎蛋白 (Alpha-fetoprotein, AFP) 的检测没有普及; 在病理诊断中, 忽视了胃癌中具有肝细胞样分化特征的结构 (Figure 2), 将其看作低分化腺癌。因此, 本研究回顾性分析 14 例胃肝样腺癌患者的临床病理特点, 并结合文献复习, 总结并分析其临床病理特征, 旨在为该病的诊断及预后判断提供依据。

1 临床资料

1.1 一般资料

回顾性分析青岛市市立医院 2009 年 1 月至 2017 年 12 月期间收治的 14 例经外科手术切除标本并经病理证实为 HAS 患者的临床资料, 占同期我院手术确诊胃癌总数的 0.24% (14/5885)。所有患者

通信作者: 周少飞, 副主任医师, 博士; 青岛市市立医院普外科, 山东省青岛市市南区东海中路 5 号 (266071); E-mail: shaofeiz@sina.com
收稿日期: 2018-05-08; **修回日期:** 2018-07-28

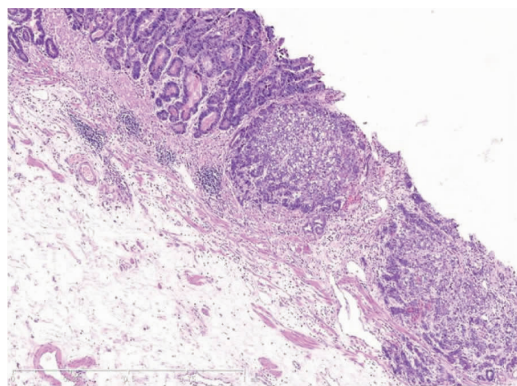


Figure 1 The neoplasm has two lesions, the common adenocarcinoma region and the hepatocellular carcinoma-line differentiation zone, and the two migrate to each other (HE-staining, low magnification of 40 times)

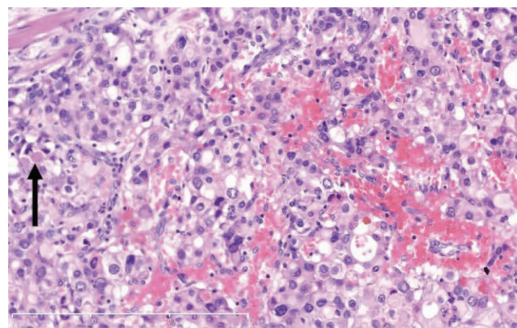


Figure 2 The hepatocyte-like differentiation zone is bulky, rich in cytoplasm, acidophilic or transparent, showing eosinophils (arrows), nuclear round or irregular (HE-staining, high magnification of 400 times)

术前均进行甲胎蛋白(AFP)检测以及胃镜和影像学检查(强化CT或B超等),AFP升高(AFP>5.8IU/ml)患者均排除肝癌、肝硬化及内胚瘤等疾病。其中男性13例,女性1例,患者平均年龄63.1(52~75)岁。见附录表1。

1.2 临床表现及术前肿瘤学指标

全组HAS患者有9例(64.3%)因上腹部疼痛不适为首发临床症状就诊,4例(28.6%)因呕血、黑便首发临床症状就诊。1例(7.1%)无明显不适查体发现胃癌就诊,术前血清AFP水平升高者5例(35.7%)。

1.3 手术方式

14例胃肝样腺癌患者均行手术治疗。所有患者均行D2胃癌根治术(近端、远端及全胃切除),其中2例患者术中发现肝转移,行根治术全胃切除术+食管空肠Y式吻合术+肝部分切除,1例患者术中探查发现肿瘤侵及胰腺中段,脾区横结肠系膜及肝右叶,行根治性全胃切除术+胰体尾切除+脾切除+横结肠部分切除+肝部分切除术,1例患者术中发现肿瘤侵犯横结肠血管遂行根治性远端胃切除术+Roux-en-Y吻合+横结肠部分切除术,1例术中发现胆囊粘连严重行根治性远端胃切除术+毕Ⅱ式胃空肠吻合术+空肠Braun式吻合术+胆囊切除术。

1.4 术后病理

胃窦部8例(57.1%)、贲门部3例(21.4%)、胃体部3例(21.4%);肿瘤最大直径≥5cm者10例,平均肿瘤最大径6.64cm。术后TNM分期:ⅢA期2例,ⅢB期4例,ⅢC期8例;淋巴结转移: N_{1-3} 14例(100%);低分化肿瘤9例(64.3%),中-低分化肿瘤4例(28.6%),中分化肿瘤1例(7.1%);有脉管内癌栓形成13例(92.6%)。见附录表2。

1.5 术后治疗

4例HAS患者术后进行了辅助化疗,1例行免疫治疗,2例行新辅助化疗,其中1例术后单纯进行放疗,1例术后出现肝转移进行化疗+靶向治疗,2例术后未进行辅助治疗,4例失访术后治疗不详。

1.6 随访结果

采用电话、门诊等途径对患者进行随访,随访截至2017年1月或患者死亡,生存时间为患者从手术至患者死亡或随访截止时间。全组共随访3~52(中位9.5)个月,共6例患者死亡;4例仍存活,4例失

访。4例存活患者中1例术后行6次SOX方案化疗,1例术后行增强免疫治疗,1例术前行新辅助化疗、术后行25次放射治疗,1例术后出现肝转移行化疗+靶向治疗。

2 讨论

1970年Bourreille等^[1]首次报道1例AFP阳性、并伴有肝转移的胃癌。1985年Ishikura等^[2]根据上述特征、首次单独提出HAS诊断。1986年,HAS的概念扩大到血清AFP正常、组织学存在肝样分化结构的原发性胃癌。

HAS是一类少见疾病,发病率低,国外有学者报道占同期胃癌的0.17%~0.73%^[3],我国报道占同期胃癌的0.37%~0.73%^[4],结果较为一致。本组14例HAS占同期胃癌的0.24%,与文献报道情况相似。Qu等^[5]总结了180例文献报道的中国肝样腺癌患者,发现以男性多见(男女比例为3.39:1),中位年龄61.0岁;其好发于胃窦部,其次为胃底及贲门部。HAS以浸润溃疡型为主,临床症状无特异性,多以上腹部隐痛不适、腹胀或黑便等消化道症状为主,就诊时多数患者已属中晚期。本组男性13例,女性1例,比例与文献不符合,可能与本研究病例数较少有关,平均年龄63.1岁,临床表现为上腹部不适伴黑便,与文献报道一致;14例肿瘤中胃窦部8例(57%)、贲门部3例(21.5%)、胃体部3例(21.5%),比例略低于文献报道,HAS病理多为低分化腺癌,恶性程度高,有明显的侵袭性,预后很差,平均生存期为6~17个月^[6],1、3、5年生存率分别为30%、13%、9%^[7]。

血清AFP升高是HAS的一个特征性表现,但并非所有病例均会出现,阳性率大约为70%~80%,并且其水平高低与疾病发展变化相关,可以用来评估手术和术后化疗的效果^[8]。本研究血清AFP升高者占35.7%(5/14),低于先前研究数据。原因可能与研究病例数较少有关,其中1例失访,4例术后AFP均明显降低,其中1例术后单纯行放射治疗,效果好,现仍存活,1例术前行新辅助化疗,术后继续多方案化疗,存活52个月,1例术后身体条件差,术后未能行化疗存活3个月,1例术后行FOLFOX化疗方案,存活7个月。由此可见,血清AFP的检测对于

HAS 的诊断及治疗效果的评估有一定意义。HAS 的另一个重要特点为容易发生脉管侵犯、淋巴结转移及肝转移。原因可能为肿瘤组织产生的 AFP、 α 1-AAT(α 1 抗胰蛋白酶)、 α 1-ACT(α 1 抗糜蛋白酶)等是血清蛋白酶抑制因子,其属于肿瘤生长促进因子,从而使 HAS 具有更大的侵袭性,这些预示着 HAS 较差的预后^[9]。本研究中,ⅢA 期 2 例(14.3%),ⅢB 期 4 例(28.6%),ⅢC 期 8 例(57.1%);患者淋巴结转移 N₁₋₃ 期 14 例(100%);肿瘤直径偏大,肿瘤最大直径 ≥ 5 cm 者 10 例(71.4%),平均肿瘤最大径 6.64cm。HAS 行免疫组化检查发现大多数患者癌细胞分化程度低,低分化肿瘤 9 例(64.3%),中-低分化肿瘤 4 例(28.6%),中分化肿瘤 1 例(7.1%);有脉管内癌栓形成 13 例(92.6%)。也有文献报道^[10],与肝转移最相关的基因是 *c-Met*,*c-Met* 基因的扩增与肿瘤的浸润深度及淋巴结转移有关,并且其表达的 Met 蛋白是肝细胞生长因子的受体,其在胃腺癌中的阳性表达率为 18.0%~71.1%,而在 HAS 中有更高的表达率。

HAS 目前尚无标准的治疗指南,主要治疗方式还是参考胃癌,临床治疗原则主要是手术切除为主辅以全身化疗。临床根治性手术切除是延长患者生存时间、改善生活质量的最好治疗方法^[11]。即使出现肝转移,手术切除仍有积极的意义。HAS 就诊时大多已属晚期,手术根治率较低,化疗是重要的治疗手段,但目前尚无针对 HAS 的标准性化疗方案。本研究中 4 例存活患者中 1 例术后行 6 次 SOX 方案化疗,1 例术后行增强免疫治疗,1 例术前行 TP 方案新辅助化疗术后行 25 次放射治疗,1 例术后行 3 周期 SOX 方案后发现肝脏转移灶后行 3 周期脂质体紫杉醇+氟尿嘧啶方案治疗,转移灶无明显减小后加用阿帕替尼靶向治疗,效果良好。本研究中存活时间最长达 52 个月,该患者术前发现肝转移灶,行 3 周期奥沙利铂+替吉奥+多西他赛+安维汀方案新辅助化疗,术后行 1 周期 FOLFIRI+3 周期伊立替康+替吉奥+2 周期奥沙利铂+伊立替康治疗,提示术后积极的化疗仍是可取的。伴随着分子生物学的发展,更多的分子标志物被发现,这些分子标志物可能会对胃肝样腺癌的诊断及治疗提供更多的方向,如血管内皮生长因子(VEGF),在 AFP 阳性的胃癌高达 90.5%,但目前缺乏更详细的研究;另外针对 *Her-2* 基因扩增的胃癌,曲妥珠单抗在 3 期大规模临床研

究中取得了阳性的结果,但对于胃肝样腺癌中未有进一步研究,另外还有一些药物如阿帕替尼、索拉非尼在胃肝样腺癌有一定的临床应用价值,但目前仍没有针对胃肝样腺癌多研究中心的临床试验报告,有待进一步研究。

HAS 是一种罕见的特殊类型胃癌,病理为其诊断的金标准,患者往往伴有 AFP 高表达,易发生肝转移和淋巴结转移。早发现、早诊断、早治疗,患者的治疗效果会明显改善。因此,建议临床医生对于内镜提示胃癌的患者,常规进行血清 AFP 检测,可能有助于 HAS 的早期检出;对于以肝脏为首发症状的患者,若诊断 HCC 证据不足时,应考虑到 HAS 转移的可能,及时行胃镜检查明确原发灶,避免误诊及漏诊。随着对 HAS 的分子层面与免疫组化方面的研究,将来有望出现对应的靶向药物,从而更加合理、规范的治疗 HAS,从而改善其预后。

参考文献:

- [1] Bourreille J, Metayer P, Sauger F, et al. Existence of alpha fetoprotein during gastric-origin secondary cancer of the liver[J]. *Presse Med*, 1970, 78(28): 1277-1278.
- [2] Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, et al. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report[J]. *Cancer*, 1985, 56(4): 840-848.
- [3] Sun KB, Han SW, Oh DY, et al. Clinicopathologic characteristics and treatment outcomes of hepatoid adenocarcinoma of the stomach, a rare but unique subtype of gastric cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11(1): 1-7.
- [4] Li XY, Zhong DR, Liu HF, et al. Hepatoid adenocarcinoma of stomach; a report of 11 cases[J]. *Oncology Progress*, 2012, 10(2): 182-186. [李小毅, 钟定荣, 刘洪沅, 等. 胃肝样腺癌 11 例分析[J]. *癌症进展*, 2012, 10(2): 182-186.]
- [5] Qu BG, Bi WM, Qu BT, et al. PRISMA-compliant article: clinical characteristics and factors influencing prognosis of patients with hepatoid adenocarcinoma of the stomach in China[J]. *Medicine*, 2016, 95(15): e3399.
- [6] Yang J, Wang R, Zhang W, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of hepatoid adenocarcinoma of the stomach[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 2014: 140587.
- [7] Liu X, Sheng W, Wang Y. An analysis of clinicopathological features and prognosis by comparing hepatoid adenocarcinoma of the stomach with AFP-producing gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(3): 299-303.
- [8] Osada M, Aishima S, Hirahashi M, et al. Combination of

hepatocellular markers is useful for prognostication in gastric hepatoid adenocarcinoma[J]. Hum Pathol,2014,45(6):1243-1250.

[9] Jin X,Hua R,Cao H.Clinical characteristics of hepatoid adenocarcinoma of the stomach [J]. Journal of Surgery Concepts & Practice,2009,14(3):374-376.[金鑫,花荣,曹晖. 胃肝样腺癌临床特点与诊治分析[J]. 外科理论与

实践,2009,14(3):374-376.]

[10] Amemiya H,Kono K,Mori Y,et al. High Frequency of c-Met expression in gastric cancers producing alpha-fetoprotein[J]. Oncology,2000,59(2):145-151.

[11] Zhang JF,Shi SS,Shao YF,et al. Clinicopathological and prognostic features of hepatoid adenocarcinoma of the stomach[J]. Chin Med J(Engl),2011,124(10):1470-1476.

附录

表 1 14 例 HAS 患者临床特征、治疗方法及预后特点

序号	年龄(岁)/性别	病史	术前 AFP (0~5.8 IU/ml)	术前肝转移	术前治疗	治疗情况	术后治疗	治疗后 AFP(IU/ml)	存活时间 (月)
1	52/男	进食后反酸、胀痛不适 3 月余	2.42	无	无	手术	化疗	1.84	12
2	69/男	腹胀纳差 8 月,呕血 2 次	2.65	无	无	手术	增强免疫治疗	1.87	10
3	69/男	查体发现胃癌 5 天	不详	有	无	手术	不详	不详	不详
4	66/男	上腹部饱胀不适伴明显消瘦 1 个半月	175.4	无	无	手术	不详	不详	不详
5	75/男	上腹部饱胀不适伴黑便 20 余天	2.19	无	无	手术	支持治疗	不详	7
6	68/男	间断黑便 2 年,恶心呕血 6 天	1.58	无	无	手术	不详	不详	不详
7	65/男	反复上腹痛半年余	3.32	无	无	手术	不详	不详	不详
8	66/男	上腹胀痛不适 3 月余	47.05	有	化疗	手术	化疗	9.82	52
9	54/男	呕血黑便 6 天	3.43	有	无	手术	化疗	1.72	15
10	61/男	腹痛腹胀 1 月余	658.7	无	无	手术	化疗	222.2	7
11	67/男	上腹胀痛不适 3 月余	4.75	有	化疗	手术	放疗	不详	34
12	52/男	上腹胀痛 3 月,加重半月	3.09	无	无	手术	化疗	3.27	9
13	58/女	上腹胀痛不适 7 月余	139.4	无	无	手术	化疗+靶向	11.55	9
14	61/男	阵发性上腹痛 20 余天	36.73	无	无	手术	支持治疗	不详	3

表 2 14 例 HAS 肿瘤特点

序号	原发部位	形态	分化情况	肿瘤直径	TNM 分期	病理分期
1	胃窦	溃疡	中-低分化	4	T _{4a} N ₂ M ₀	Ⅲ A
2	胃底贲门	溃疡	低分化	7	T ₂ N _{3a} M ₀	Ⅲ A
3	胃底贲门、胃体、胃窦	溃疡	低分化	3	T _{4a} N _{3a} M ₁	Ⅲ B
4	胃窦幽门	浸润溃疡	中-低分化	7	T _{4b} N _{3b} M ₀	Ⅲ C
5	胃窦	溃疡	低分化	6	T _{4a} N _{3b} M ₀	Ⅲ C
6	胃窦胃体	溃疡	低分化	9	T _{4a} N _{3a} M ₀	Ⅲ B
7	胃体下部小弯侧	蕈伞型	低分化	7	T _{4b} N ₂ M ₀	Ⅲ B
8	胃底贲门	弥漫浸润	低分化	13	T _{4b} N _{3a} M ₁	Ⅲ C
9	胃体小弯侧	溃疡	低分化	7	T _{4b} N _{3b} M ₁	Ⅲ C
10	胃窦体交界	溃疡	低分化	4.5	T _{4b} N _{3a} M ₀	Ⅲ C
11	胃体胃窦	弥漫浸润	低分化	3	T _{4a} N _{3b} M ₀	Ⅲ C
12	胃体小弯侧	浸润溃疡	中-低分化	6	T _{4b} N ₂ M ₀	Ⅲ B
13	胃窦	溃疡	中分化	7.5	T _{4b} N _{3a} M ₀	Ⅲ C
14	胃窦、角、体大弯侧	溃疡	中-低分化	9	T _{4b} N _{3a} M ₁	Ⅲ C