doi:10.11659/jjssx.03E022039

·病例报道·

胃底腺型腺癌的临床病理分析

张 艳[1],吴 强[2],王 丹[1],谭 力[1],李 彦[2],李华强[3] (1.重庆市开州区人民医院病理科,重庆 405400;2.重庆市开州区人民医院消化科,重庆 405400;3.重庆市巴南区人民医院病理科,重庆 401320)

Clinicopathologic analysis of gastric adenocarcinoma of fundic gland type

ZHANG Yan[1],WU Qiang[2],WANG Dan[1],TAN Li[1],LI Yan[2],LI Hua-qiang[3] (1.Department of Pathology,People's Hospital of Chongqing Kaizhou District,Chongqing 405400,China;2.Department of Gastroenterology,People's Hospital of Chongqing Kaizhou District,Chongqing 405400,China;3.Department of Pathology,People's Hospital of Chongqing Banan District,Chongqing 401320,China)

[关键词] 胃底腺型腺癌;胃腺癌;免疫组织化学
[中图分类号] R735.2 [文献标识码] B [收稿日期] 2022-03-08

胃腺癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,临床常需行胃癌根治术及术后辅助放化疗,患者预后较差[1-4]。胃底腺型腺癌(gastric adenocarcinoma of fundic gland type,GA-FG)于2007年由Tsukamoto等[2]首次报道,GA-FG不同于普通型胃腺癌,其病理组织学具有胃底腺特有特征,由主细胞和壁细胞构成的腺体结构复杂,互相吻合,连绵不断,病变虽常常侵及黏膜下层,但其预后良好,少有淋巴结及脉管侵犯,一般只需内镜下局部切除,而普通型胃腺癌常常需行胃癌根治术治疗,所以对GA-FG的准确诊断尤其重要。随着内镜技术的发展及病理医生对该肿瘤的进一步认识,GA-FG的检出率逐渐升高。但目前国内对GA-FG的相关报道较少,临床对其鉴别诊断尚缺乏参考资料。现回顾性分析我院6例GA-FG患者的临床特点、内镜特征及病理学资料,旨在加强对GA-FG的准确认识,为其诊治提供相关参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2021年9月至2022年3月重庆市开州区人民医院经内镜黏膜下剥离切除术(endoscopic submucosal dissection,ESD)或经内镜下活检病理诊断为GA-FG的6例患者的临床资料,其中男4例,女2例,年龄55~80岁,平均68.8岁;5例以腹胀、腹痛等上腹部不适就诊,1例常规体检发现;2例患者既往有幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori,HP)感染史。所有患者病理诊断经上级医院消化系统病理专家会诊确诊。

1.2 方法

患者内镜图像资料由重庆市开州区人民医院内镜中心2名副主任医师依据2012年巴黎分型标准[5],通过普通白光内镜、放大内镜及特殊染色等方法观察病变部位、大小、肉眼分型、色泽、质地及周围胃黏膜情况。

标本均经10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,常规脱水、切片,行HE及免疫组织化学染色。所用抗体MUC6、MUC5AC、MUC2、Syn、CgA、CDX-2、P53、Ki-67、β-catenin均购自福州迈新生物技术开发公司。

2 结果

2.1 内镜特征

白光内镜检查显示,6例患者中5例为单发,1例为多发(2个病灶),病灶长径4~12 mm。7处病灶活检均质软,色红2处,褪色调5处,病灶形态:浅表隆起型(0-Ⅱa型)6处(图1a),平坦型(0-Ⅱb型)1处。患者病变部位、大小、浸润深度等见表1。

6例患者经电子胃镜窄谱成像(narrow band imaging,NBI)及光电复合染色成像技术(versatile intelligent staining technology,VIST)检查显示,表面可见树枝样血管7处,窝间部增宽5处,见图1b。

1例患者行超声内镜检查,结果显示为低回声,累及黏膜下层,见图1c。

2.2 病理特征

巨检:病例1为胃底近贲门ESD标本,组织大小30 mm×26 mm,中央可见6.0 mm×6.0 mm隆起病灶,高于黏膜2.0 mm,切面灰白,质稍硬;病例4为胃体小弯上部ESD标本,组织大小8.0 mm×6.0 mm×2.0 mm,中间可见一直径4.0 mm×2.0 mm的灰白病变区,切面灰白;病例6为胃底黏膜组织一块,大小22 mm×20 mm,中央可见12 mm×8.0 mm隆起病灶,高于黏膜2.0 mm,切面灰白;病例2、3、5均为活检标本,病例2、5直径均为4 mm,病例3的2个病灶直径均为3 mm。

[通信作者] 李华强,E-mail:346151245@qq.com

镜检:肿瘤组织主要位于黏膜固有层,呈浸润性生长,表面被覆正常胃小凹上皮,肿瘤颜色稍显蓝色,与周围正常组织对比明显(图2a)。腺体结构复杂,互相吻合,连绵不断,无筛状结构,可见腺体囊性扩张,部分囊腔内可见均质淡棕黄色色素,无腺腔内坏死。本组6例患者均以主细胞为主(呈柱状,胞浆嗜碱性),同时可见少许壁细胞(呈立方或三角形,胞浆嗜伊红)。与正常细胞相比,肿瘤细胞体积稍增大,异型小,分化好,密度增高,可复层或多层,核从基底部上移,核分裂罕见。4例经ESD切除见肿瘤穿透黏膜肌侵及黏膜下层(图2b),无明显促纤维反应,肿瘤周围为疏松黏液样间质(图2c)。6例患者均无脉管侵犯。2例肿瘤背景胃黏膜呈萎缩肠化改变,其余4例肿瘤背景胃黏膜均似正常胃黏膜组织。

肿瘤组织免疫组织化学检测:β-catenin 膜(+)、MUC6(+)、Syn(弱+)、MUC5AC(-)、MUC2(-)、CDX-2(-)、P53(野生型+)、CgA(-)、Ki-67(<10%),见图3。

病理诊断:病例1、4、6病理诊断为GA-FG,侵及黏膜下层,周围及基底切缘干净,未见明显脉管侵犯。病例2、3、5于外院行ESD,病例2、3肿瘤位于黏膜内,病理诊断为GA-FG(日本标准)/泌酸腺腺瘤(2019WHO标准)[17];病例5肿瘤侵及黏膜下层,病理诊断为GA-FG。

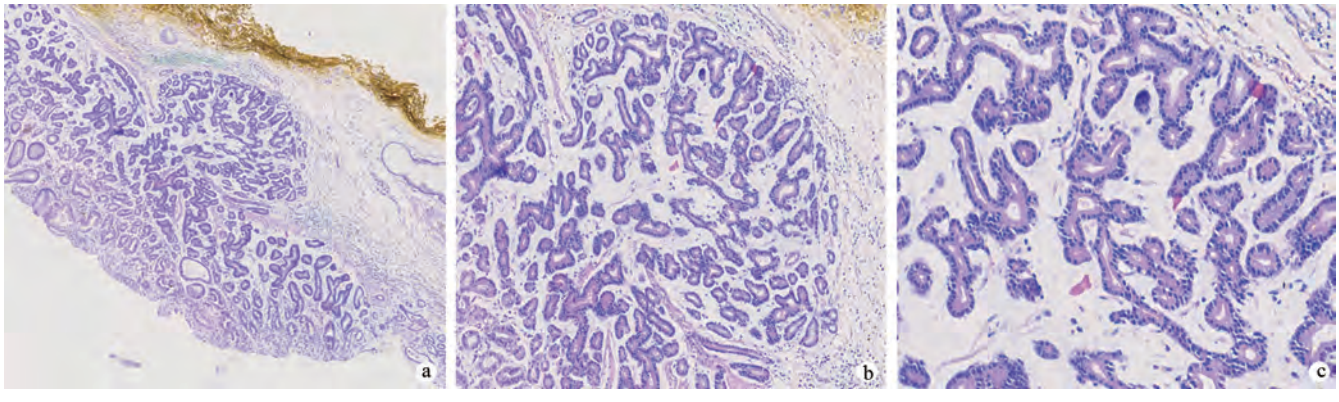
表1 患者临床特征及内镜特征

病例	性别	年龄/岁	病变部位	病灶数量	病灶最大径及形态	伴有胃底腺息肉	HP感染情况	浸润深度	治疗方式
1	女	67	胃底近贲门	1	10 mm Ⅱa	否	无	黏膜下	ESD
2	女	58	胃底近贲门	1	4 mm Ⅱa	是	无	黏膜内	活检及外院ESD
3	男	80	胃体上部和大弯中部	2	4 mm、10 mm Ⅱa	是	无	黏膜内	活检及外院ESD
4	男	74	胃体小弯上部	1	5 mm Ⅱb	否	既往感染	黏膜下	活检及ESD
5	男	79	胃体上部大弯	1	4 mm Ⅱa	是	无	黏膜下	活检及外院ESD
6	男	55	胃底	1	12 mm Ⅱa	否	既往感染	黏膜下	活检及ESD



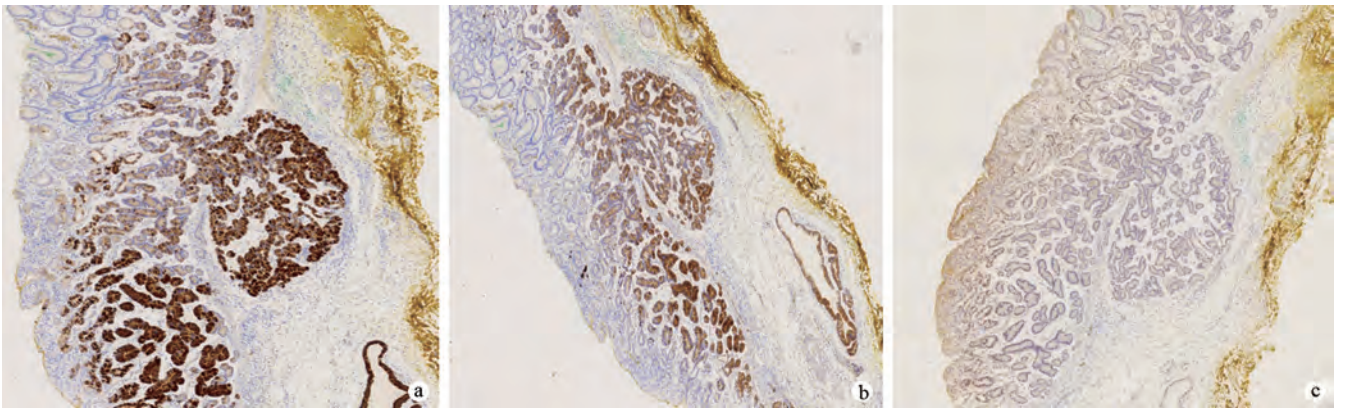
a:白光内镜下0-Ⅱa型病灶;b:NBI放大内镜;c:超声内镜

图1 内镜特征



a:肿瘤与周围正常组织对比(×20);b:肿瘤穿透黏膜肌(×40);c:腺体结构复杂,互相吻合,疏松黏液样间质(×200)

图2 常规病理



a:MUC6(+);b:SYN 弱(+);c:P53(野生型+)

图3 肿瘤组织免疫组织化学检测结果(×20)

3 讨论

GA-FG 是2019 版 WHO 消化系统肿瘤新增组织学类型,属特殊类型的胃癌[6]。该肿瘤主要起源于胃底腺主细胞,少数来源于壁细胞,目前其发病机制不详,不同于慢性胃炎—萎缩—肠上皮化生—异型增生—肠型胃癌的组织学进展过程[7],内镜下该肿瘤具有独特的表现,好发于胃体上部,多为单发,少数多发;主要为隆起型病变,也可以为平坦型或凹陷型病变;病变质软,常为褪色调,也可发红;NBI 放大表面可见树枝样血管,窝间部增宽;超声内镜下病变表现为低回声,累及黏膜下层等特点。GA-FG 好发于老年人,男女比例差别不明显[8]。本组6 例患者平均年龄68.8 岁,男女比例2∶1,6 例均发生于胃体上部及胃底部,5 例为隆起型,1 例为平坦型,与文献报道相符[9-10]。

与普通型胃腺癌不同,GA-FG 患者少有 HP 感染,背景胃黏膜多正常,无明显炎症、肠化及萎缩改变[11-12]。GA-FG 来源于胃底腺,其组织学分为三型:主细胞为主型(占绝大多数)、壁细胞为主型和混合型[13-14]。肿瘤组织显微镜下类似胃底腺腺体,主要位于黏膜固有层,呈浸润性生长,腺体结构复杂,互相吻合,连绵不断,一般无筛状结构,无腺腔内坏死,常可侵及黏膜下层,但无纤维结缔组织反应及脉管侵犯,肿瘤表面被覆正常胃小凹上皮,肿瘤细胞异型性小,核分裂象罕见。免疫组织化学结果显示,肿瘤组织以主细胞分化时 pepsinogen-1 阳性,壁细胞分化时 H/K-ATPase 阳性,MUC6(+)、Syn(弱+)、MUC5AC(-)、MUC2(-)、CDX-2(-)、P53(野生型+)、CgA(-)、β-catenin 膜(+)、Ki-67(<10%),与普通型胃腺癌明显不同。

GA-FG 的日常病理诊断需要与胃的其他上皮源性肿瘤相鉴别,如胃底腺息肉、幽门腺腺瘤、胃高分化普通型腺癌(牵手癌/爬行癌)、低级别神经内分泌肿瘤、胃底腺黏膜型腺癌等。①胃底腺息肉常为息肉样外观,胃底腺无序增生,腺体囊性扩张,腺体结构简单,无互相吻合、交通等复杂结构,细胞由主细胞、壁细胞正常分布排列[15]。胃底腺息肉可与 GA-FG 伴随发生,本研究中有2 例患者伴发胃底腺息肉。但胃底腺息肉是否为 GA-FG 前驱病变,尚需进一步研究。②幽门腺腺瘤好发于胃体,由大量密集排列的幽门腺管构成,腺体结构单一,无复杂吻合,胞浆丰富、淡粉染、呈毛玻璃样,细胞核圆形、小、无核仁,常位于基底,背景胃黏膜呈明显萎缩肠化改变,常发生于自身免疫性 A 型胃炎患者。而 GA-FA 类似胃底腺,胞浆嗜碱或嗜酸,腺体结构复杂,互相吻合。③胃高分化普通型腺癌(牵手癌/爬行癌)常发生在明显炎症肠化萎缩的背景黏膜中,肿瘤位于腺体增殖带,早期沿增殖带呈带状分布,腺体明显不规则(分支、出芽、成角、相互吻合),细胞异型性小,可见单个细胞或小簇状细胞侵及间质,可见呈囊性扩张的嗜酸性变腺体,常伴 HP 感染,内镜下常为Ⅱb 型,按 WHO 诊断标准属中分化腺癌。而 GA-FA背景无明显炎症肠化,常表现为隆起样病变,无单个细胞或小簇状细胞浸润。④低级别神经内分泌肿瘤排列呈梁状、巢团、器官样或弥漫分布,细胞形态单一,细胞大小均匀,胞浆中等量,呈核圆形或卵圆形,染色质呈颗粒椒盐样,肿瘤常位于黏膜内或黏膜下,临床上容易与 GA-FA 混淆。GA-FA 可见两种细胞成分(以主细胞为主,常可见少量壁细胞),免疫组织化学中二者均表达 Syn,但 GA-FG 只是局部弱表达,不表达 CgA,特异性表达 MUC6 及 pepsinogen-1 等。⑤胃底腺黏膜型腺癌文献报道较少,与 GA-FG 不同的是该肿瘤表面被覆的胃小凹上皮有异型性,属于肿瘤性病变,且特异性表达 MUC5AC[16]。

研究报道,60% 的 GA-FG 常伴有黏膜下层的侵

犯,但无明显促纤维结缔组织反应,罕见脉管浸润和淋巴结转移[17],一般只需做内镜下局部完整切除,定期随访。本组4例侵及黏膜下层,2例局限于黏膜内,均无脉管侵犯,行内镜局部切除,切缘及基底净,常规随访,未见肿瘤复发和转移。

2019版WHO标准认为,若肿瘤位于黏膜肌以上则定义为泌酸腺腺瘤,若肿瘤侵及黏膜肌以下则定义为GA-FG[6]。而日本标准则认为,不管肿瘤位于黏膜内还是黏膜下均应定义为GA-FG[18]。阿克曼第11版则重新将该肿瘤命名为泌酸腺腺瘤[19]。针对此肿瘤的命名一直存在争议,个人认为,不管采用哪种标准命名,最重要的是病理医生、内镜医生及外科医生加强对该肿瘤的认识,达成共识,采取最适当的治疗方式,避免治疗不足或治疗过度。

综上所述,GA-FG是一种较少见的肿瘤,随着内镜医生及病理医生对该肿瘤的认识,其检出率会逐渐升高。由于GA-FG与普通型胃腺癌的预后及临床治疗显著不同,对此病变的准确诊断尤为重要。因此,对于老年患者,无HP感染、无明显萎缩肠化的隆起型病变要警惕GA-FG发生的可能性。

[参考文献]

[1] 国家卫生健康委员会.胃癌诊疗规范(2018年版)[J/CD].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(3):118-144. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.03.008.

[2] Tsukamoto T,Yokoi T,Maruta S,et a1. Gastric adenocarcinoma with chief cell differentiation[J]. Pathol Int,2007,57(8):517-522. doi:10.1111/j.1440-1827.2007.02134.x.

[3] Ueyama H,Yao T,Naksahima Y,et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type): proposal for a new entity of gastric adenocarcinoma[J]. Am J Surg Pathol,2010,34(5):609-619. doi:10.1097/PAS.0b013e3181d94d53.

[4] Benedict MA,Lauwers GY,Jain D. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type:update and literature review[J]. Am J Clin Pathol,2018,149(6):461-473. doi:10.1093/ajcp/aqy019.

[5] Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1,2002[J]. Gastrointest Endosc,2003,58(6 Suppl):S3-43. doi:10.1016/s0016-5107(03)02159-x.

[6] Nagtegaal ID,Odze RD,Klimstra D,et al. The 2019 WHO classification of tumors of digestive system[J]. Histopathology,2020,76(2):182-188. doi:10.1111/his.13975.

[7] Correa P. Human gastric carcinogenesis:a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention[J]. Cancer Res,1992,52(24):6735-6740.

[8] 邹 钰,张 黎,杨叶琳,等.胃底腺型腺癌3例并文献复习[J].诊断病理学杂志,2019,26(9):604-606. doi:10.3969/j.issn.1007-8096.2019.09.013.

[9] 孙玮玮,张 黎,顾敏敏,等.胃底腺型腺癌六例临床病理学特征[J].中华病理学杂志,2020,49(4):343-347. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20190720-00404.

[10] 傅 静,杨旭丹,李 娟,等.胃底腺型腺癌2例并并文献复习[J].临床与实验病理学杂志,2020,36(4):455-457. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2020.04.019.

[11] Kino H,Nakano M,Kanamori A,et al. Gastric adenocacinoma of fundic giand type after endoscopic therapy for metachronous gastrix cancer[J]. Intern Med,2018,57(6):795-800. doi:10.2169/internalmedicine.9359-17.

[12] Kushima R,Sekine S,Matsubara A,et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type shares common genetic and phenotypic features with pyloric gland adenoma[J]. Pathol Int,2013,63(6):318-325. doi:10.1111/pin.12070.

[13] Tohda G,Osawa T,Asada Y,et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type:endoscopic and clinicopathological features[J]. World J Gastrointest Endosc,2016,8(4):244-251. doi:10.4253/wjge.v8.i4.244.

[14] Murakami T,Mitomi H,Yao T,et al. Epigenetic regulation of Wnt/β-catenin signal-associated genes in gastric neoplasia of the fundic gland (chief cell-predominant) type[J]. Pathol Int,2017,67(3):147-155. doi:10.1111/pin.12509.

[15] Chen O,Shao ZY,Qiu X,et al. Multiple gastric adenocarcinoma of fundic gland type:a case report[J]. World J Clin Cases,2019,7(18):2871-2878.

[16] 郑 炜,夏志伟,金 珠,等.良性胃息肉检出率变化及临床特点分析[J].中国微创外科杂志,2014,14(8):686-691. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2014.08.005.

[17] 张丽华,王 硕,李 义,等.胃底腺粘膜型腺癌一例报道并文献复习[J].中华消化病与影像学杂志,2020,10(6):279-282.

[18] Kenno S,Takahashi S,Tanaka Y,et al. Laparoscopic gastrectomy for gastric adenocarcinoma of the fundic gland type[J]. Gan To Kagaku Ryoho,2019,46(2):303-305.

[19] Imamura K,Yao K,Nimura S,et al. Characteristic endoscopic findings of gastric adenocarcinoma of fundic-gland mucosa type[J]. Gastric Cancer,2021,24(6):1307-1319. doi:10.1007/s10120-021-01208-2.

(编辑:魏 源)