doi:10.11659/jjssx.06E024081

·胃肠肝胆专栏·

胃鳞状细胞癌发生来源及机制研究进展

姚仕伟,余 晗 (梅州市人民医院胃肠外科,广东 梅州 514031)

[摘 要] 胃鳞状细胞癌是一种罕见的胃恶性肿瘤,由于其早期症状不明显,发现时多已处于晚期,因此其治疗效果欠佳、预后相对较差。虽然该疾病目前有明确的诊断标准,但是对于其发生来源和机制尚无明确统一的认识。目前关于胃鳞状细胞癌的发生机制,多数学者相对认可胃黏膜上皮鳞状细胞化生这一学说,其他学说如多能干细胞的转化、异位鳞状细胞、腺癌向鳞状细胞分化及其他原因引起的鳞状细胞癌发生等则仍需要更多的研究来进一步证明。本文主要对上述学说的发生来源和机制进行阐述总结,以期为后续的研究提供参考。

[关键词] 胃癌;鳞状细胞癌;发生来源;机制
[中图分类号] R656.6 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-06-20

Research progress on the origin and mechanism of gastric squamous cell carcinoma

YAO Shi-wei, YU Han (Department of Gastrointestinal Surgery, Meizhou People's Hospital, Meizhou Guangdong 514031, China)

Abstract: Gastric squamous cell carcinoma is a rare gastric malignant tumor. Due to its unclear early symptoms, it is often discovered in the late stage, resulting in poor treatment outcomes and relatively poor prognosis. Although there are clear diagnostic criteria for the disease, there is no clear consensus of its source and mechanism. At present, regarding the pathogenesis of gastric squamous cell carcinoma, most scholars relatively agree with the theory of gastric mucosal squamous cell metaplasia. Other theories, such as pluripotent stem cell transformation, ectopic squamous cell differentiation, adenocarcinoma into squamous cell differentiation, and the occurrence of squamous cell carcinoma caused by other reasons, still need more research to further confirm. This paper mainly expounds and summarizes the origin and mechanism of the above theories, in order to provide reference for the subsequent research.

Keywords: gastric cancer; squamous cell carcinoma; occurrence source; mechanism

胃鳞状细胞癌(gastric squamous cell carcinoma,GSCC)是最早由Rolleston等[1]于1905年描述的一种罕见胃恶性肿瘤,迄今为止全球报道不超过200例。GSCC发病率占胃癌发病率的0.04%~0.07%,其中男性发病率是女性的4倍,好发于胃上部[2]。GSCC的病理学诊断标准包括:癌细胞边界清楚且呈镶嵌排列,出现早期癌珠或细胞角化(团);可见细胞间桥;免疫组化提示存在角蛋白[3],至少必须具有其中一条,才可以诊断。1967年Parks[4]进一步完善了GSCC的临床诊断标准,提出肿瘤不能发生在心脏、不能延伸至食管,其他器官如肺、子宫等没有鳞状细胞癌的证据才能确诊。2011年日本胃癌分类标准对GSCC的诊断做出了更加严格的限定:胃癌中所有肿瘤细胞均为鳞状细胞癌成分,任何部位均不含腺癌成分;有充分的证据表明鳞状细胞癌起源于胃黏膜[5]。虽然GSCC的诊断有明确的标准,但是欧洲肿瘤学会和美国国家综合癌症网络对于GSCC没有提出具体的治疗指导建议[6],尤其是在病因和发病机制上无相关阐述。目前报道的关于GSCC的发病机制主要包括:①胃黏膜上皮鳞状细胞化生;②多能干细胞的转化;③异位鳞状细胞;④腺癌向鳞状细胞分化,以及其他原因引起的鳞状细胞癌等[7]。但是上述观点均没有详细阐明其发生机制,因此本文主要对GSCC的发生来源和发病机制进行总结,为后续研究GSCC提供参考。

[基金项目] 梅州市社会发展科技计划项目(2022C0301027)

1 胃黏膜上皮鳞状细胞化生

胃黏膜上皮鳞状细胞化生是指胃黏膜层中的柱状上皮层完全被鳞状上皮所取代。胃癌发生的基本病理过程都是从胃炎到胃上皮萎缩,再到上皮化生,然后变成上皮层异型增生,最后发展为癌。目前大部分学者比较赞同胃黏膜上皮鳞状细胞化生引起GSCC这一说法。Iwata等[8]对1例61岁胃食管反流病患者进行了13年的随访,发现其位于贲门小弯侧一处的10 mm病灶增大至15 mm,病理检查提示无异形的鳞状上皮,由此观察到胃内无肿瘤情况下出现的胃黏膜鳞状细胞化生现象。美国圣保罗医院对1例乳糜泻患儿进行长期随访研究,在其18岁时的一次内镜检查意外发现萎缩性胃炎和肠化生,22岁时确诊GSCC,由此

可推断GSCC是由胃黏膜肠化生引起[9]。日本学者Onon等[10]报道了1例由胃鳞状上皮细胞化生引起的GSCC,并且成功地对该案例进行内镜下黏膜剥离切除(endoscopic submucosal dissection,ESD)治疗。Wang等[11]报道了1例合并幽门螺旋杆菌感染的GSCC患者。幽门螺旋杆菌毒力诱导了肠化生所必需的尾端型同源蛋白盒转录因子CDX1和CDX2的表达,而CDX2存在于肠道的肠上皮细胞核中,CDX2 mRNA表达高度局限于肠上皮,也表达于肠化生中[12-13];在CDX1和CDX2的作用下,胃黏膜上皮层逐渐肠化,最终发展成鳞状细胞癌[14]。汪潇等[7]的病例报道中,GSCC患者的免疫组化显示CK5/6、p63、p40呈阳性,且其胃黏膜呈萎缩性改变伴肠化生;CK5/6、p63为鳞状细胞癌的标志物,其中p63的敏感度可达90%以上[15],由此推测肿瘤来源于肠化生。Yamagata等[16]报道了1例60岁的GSCC患者,其病理免疫组化显示p40呈阴性;而p40是p63的扩增异构体,主要分布于皮肤、食道、阴道宫颈等正常上皮基底细胞核中,在鳞状细胞癌中具有高度的特异性[17],因此,猜测该患者的鳞状细胞癌并非由来自于胃黏膜基底细胞分化成的鳞状细胞引起,同时该患者的CDX2呈阳性,更进一步推断其鳞状细胞癌可能由肠上皮化生引起[3]。

2 多能干细胞的转化

干细胞是一类具有自我复制能力的多潜能细胞,在一定条件下可以分化成各种组织器官。根据不同分化潜能,可分为全能干细胞(胚胎干细胞)、多能干细胞(间充质干细胞)、单能干细胞(上皮组织基底层的干细胞)。人体胃内存在多能干细胞,有学者认为其在一定条件下可转化为鳞状细胞,在转化过程中若受到刺激因素影响,导致分化不完全,则会发展为胃鳞状细胞癌[18-19]。也有学者认为胃内的异位鳞状细胞巢也可能由胃的多能干细胞产生,有发生癌变可能[20]。刘馨等[21]观察1例胃窦鳞状细胞癌的组织病理切片,未发现有正常的鳞状上皮和鳞状上皮化生现象,但是存在细胞间桥、细胞角化和癌珠诊断鳞状细胞癌的依据,因此推测GSCC的产生来自于胃内的多能干细胞。曲国建等[22]报道了1例诊断为胃底鳞状细胞癌的患者,在其病理组织切片中见到低分化鳞状细胞癌,但是未发现异位鳞状上皮和鳞状上皮化生组织,因此其推测GSCC的发生可能源自于胃内的多能干细胞。卢腾飞等[23]在1例胃底贲门混合性鳞状细胞神经内分泌癌患者的胃镜活组织病理检查中发现同时存在小细胞神经内分泌癌成分和低分化鳞状细胞癌成分,这可能是来自胃内的多能干细胞分化所致。但是到目前为止,并未有进一步研究证实多能干细胞是如何转化为鳞状细胞,进而发展成癌的。因此,针对多能干细胞转化为鳞状细胞,进而发展为癌的说法,目前仅是猜测,尚无确切的数据证实。

3 异位鳞状细胞

胃腔黏膜层主要由单层柱状上皮细胞和腺体细胞构成,不存在鳞状细胞。一些学者认为胃腔黏膜层出现的鳞状细胞是由其他组织器官的鳞状细胞移行至胃内而来。有学者在1例GSCC胃腔外生长肿瘤的患者行近端胃部分切除术后打开胃腔寻找病灶黏膜,却未检查出任何问题,由此考虑肿瘤细胞来源于胃黏膜下层或由其他层异位鳞状细胞发展而来[24]。Boswell等[3]在1例死于急性胃溃疡的新生儿的胃小弯上部发现多处鳞状细胞巢,而正常胃小弯黏膜为腺体细胞,因此推测GSCC是由异位鳞状细胞移行发展而来。Altshuler等[25]在1例胃癌患者尸体解剖时发现,鳞状细胞癌组织周围存在一片正常的鳞状上皮组织,而其他部位的胃黏膜均为正常黏膜,同时在与肿瘤相邻的鳞状上皮下未发现多能干细胞,由此得出此肿瘤起源于异位的鳞状上皮。虽然部分学者认为GSCC是由异位鳞状细胞引起,但是截至目前,尚无足够有力的证据证明异位鳞状细胞是从何而来,因此异位鳞状细胞来源这一学说仍然需要更多的相关研究进一步证实。

4 腺癌向鳞状细胞分化

部分学者认为GSCC最开始是由胃的腺癌细胞在特定条件下向鳞状细胞分化引起,最终发展成为鳞状细胞癌。CK7是移行上皮及腺上皮中的碱性角蛋白,通常在腺癌中呈阳性表达,在鳞状细胞癌中呈阴性表达[26]。p63是p53基因家族的转录因子,由位于3q28号染色体上的TP63基因编码,可参与调节外胚层和衍生组织生长发育的基因活性,通常在鳞状上皮基底细胞层细胞核中表达[27-28],并且在鳞状细胞起源的良恶性肿瘤中均可呈阳性表达。He等[29]在空肠的腺鳞癌病理组织切片中发现鳞状细胞和腺体细胞成分混合存在,形态学明显转变,且鳞状细胞成分的p63和细胞角蛋白CK呈强阳性表达,由此推断鳞状细胞癌成分也是由腺癌鳞状化生引起。Saito等[30]在胃腺鳞癌的病理学研究中发现,腺癌位于肿瘤表层,而鳞状细胞癌位于肿瘤深部浸润部位,且腺癌成分中的CK7与鳞状细胞癌成分中的CK7均呈阳性,由此推断鳞状细胞癌是由先前存在的腺癌鳞状化生引起。这2篇文献报道

均支持鳞状细胞起源于腺癌的假设。然而Chen等[31]在7例原发性胃腺鳞癌免疫组化的研究中发现,腺癌成分中的CK7全部为阳性表达,而在鳞状细胞癌成分中仅有3例患者的CK7为弱阳性表达;由此说明这3例胃腺鳞癌患者中的鳞状细胞癌成分起源于腺癌,但是另外4例胃腺鳞癌患者的鳞状细胞癌成分却无法证实起源于腺癌。由此,我们可以看出仅仅通过免疫组化无法完全证明胃鳞状细胞癌起源于腺癌的假设;后续仍需要寻求更精确的检测方法来进一步证明,如基因层面上的检测方法等。尽管上述文献支持腺癌向鳞状细胞分化学说,但是限于当前的技术手段和认识水平,我们只能认为该学说具有一定的理论支持,后续需要更严谨的相关实验进一步证实。

5 其他原因引起的鳞状细胞癌发生

有研究显示,EB病毒的感染可能引起GSCC的发生,但其具体发生机制目前仍未有进一步的阐明[32]。Lu等[33]在1例胃腺鳞癌患者中发现,鳞状细胞癌的组织成分中EB病毒呈阳性,但其腺癌组织成分中EB病毒却呈阴性;由此认为EB病毒与鳞状细胞癌的发生密切相关,但是具体发生机制仍需进一步证实。邱泽兵等[34]认为GSCC的发生可能与HPV病毒感染有关。也有学者认为GSCC是由胃的血管内皮细胞变异引起[35-36]。虽然上述研究阐述了GSCC发生的相关原因,但其发生过程及机制尚不清楚,仍需大量研究证实。

6 总结

综上所述,对于GSCC的发生,多数学者更认可胃黏膜上皮鳞状细胞化生来源学说;多能干细胞转化和腺癌向鳞状细胞分化理论上猜测是合理的,但是缺乏实验数据证明,未来可进行干细胞转化和腺癌细胞分化鳞癌细胞实验,得出有力数据支持后方可证明上述理论的合理性;而异位鳞状细胞学说目前则需要更充分的临床证据证明,但是限于该疾病的发病率低,临床上难以获取足够的样本进行相关检测分析,进行多中心研究或许可以加快研究进程。至于其他原因如EB病毒、HPV感染和血管内皮细胞变异等引起的GSCC发生的学说,目前的研究资料太少,仅有一些个案报道,其说服力有限。

[参考文献]

[1] Rolleston HD, Trevor RS. A case of columnar-celled carcinoma of the stomach showing squamous-celled metaplasia [J]. J Pathol Bacteriol, 1905,10(4):418-422. doi:10.1002/path.1700100412.

[2] Vasco SC, Filipa CC, Cristina MS, et al. Primary gastric squamous cell carcinoma: case report [J]. J Surg Case Rep, 2024, 1: 1-3. doi: 10.1093/jscr/rjad736.

[3] Boswell JT, Helwig EB. Squamous cell carcinoma and adenoacanthoma of the stomach. A clinicopathologic study[J]. Cancer, 1965, 18: 181-192. doi: 10.1002/1097-0142 (196502) 18: 2<181: : AID-CNCR 2820180209>3.0.CO;2-3.

[4] Parks RE. Squamous neoplasms of the stomach[J]. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1967, 101: 447-449. doi: 10.2214/ajr. 101. 2. 447.

[5] Sano T, Kodera Y. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. Gastric Cancer, 2011, 14: 101-112. doi: 10.1007/s10120-011-0041-5.

[6] Lange GD, Bouroumeau A, Coron E, et al. Gastric squamous cell carcinoma: a rare malignancy, literature review and management recommendations (review) [J]. Mol Clin Oncol, 2023, 19(4): 81. doi: 10.3892/mco.2023.2677. eCollection 2023 Oct.

[7] 汪 潇,席晓霞,陈永林. 伴HP感染的原发性胃鳞状细胞癌1例并文献复习[J]. 诊断病理学杂志, 2023, 30(7): 680-682. doi: 10.3969/j.issn.1007-8096.2023.07.014.

[8] Iwata E, Sugimoto M, Akimoto Y, et al. Gastric squamous metaplasia observed by image-enhanced endoscopy[J]. DEN Open, 2023, 3(1): e219. doi: 10.1002/deo2.219.

[9] Fernandes YR, Morais KB, Campos AC, et al. Primary squamous cell carcinoma of the stomach: a case report[J]. Cureus, 2024, 16(2): e54188. doi: 10.7759/cureus.54188. eCollection2024 Feb.

[10] Onon Y, Ku F, Nagahisa E, et al. Primary gastric squamous cell carcinoma in situ originating from gastric squamous metaplasia [J]. Endoscopy, 2010, 42(Suppl 2): E290-E291. doi: 10.1055/s-0030-1255807.

[11] Wang X, Xi XX, Chen YL. Primary squamous cell carcinoma of the stomach with HP Infection: a rare case report[J]. Asian J Surg, 2023, 46(3): 1286-1288. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.08.

[12] Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, et al. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas [J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(3): 303-310. doi: 10.1097/00000478-2003 03000-00003.

[13] Joo MK, Park JJ, Chun HJ, et al. Impact of homeobox genes in gastrointestinal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(37): 8247-8256. doi: 10.3748/wjg.v22.i37.8247.

[14] Chen HY, Hu Y, Lu NH, et al. Caudal type homeoboxes as a driving force in helicobacter pylori infection-induced gastric intestinal metaplasia[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1-12. doi: 10.1080/19490976.2020.1809331.

[15] 陈显文,罗爱华,曾洲红,等. CK5/6、P63、TTF-1和napsinA在腺癌及鳞状细胞癌鉴别诊断中的应用[J]. 中国医药科学, 2021, 11(10): 191-194. doi: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.10.049.

[16] Yamagata Y, Saito K, Ban B, et al. The origin of p40-negative and CDX2- positive primarysquamous cell carcinoma of the stomach: case report[J]. World J Surg Oncol, 2019, 17: 53. doi: 10.1186/s12957-019-1594-8.

[17] Nobre AR, Albergaria A, Schmitt F. p40: a p63 isoform useful for lung cancer diagnosis-a review of the physiological and pathological role of p63 [J]. Acta Cytologica, 2013, 57(1): 1-8. doi: 10.1159/000345245.