

胃底腺癌 11 例临床病理分析*

张 静 刘 鑫 张贺军 丁士刚**

(北京大学第三医院消化科, 北京 100191)

【摘要】 目的 探讨胃底腺癌(gastric adenocarcinoma of the fundic gland type, GA-FG)的临床特点、内镜特征、病理学特点。**方法** 回顾性分析我院 2016 年 3 月~2019 年 3 月 11 例胃底腺癌的临床内镜病理资料。临床特点包括性别、年龄、症状等;内镜特征包括部位、内镜下长径、色泽和形态等;病理资料包括长径、浸润深度、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染等。**结果** 以 60 岁以上的老年人(8/11)居多,无特异临床表现。病灶多为位于胃上部(8/11)的隆起型病灶(10/11),长径均 ≤ 1 cm。4 处病灶浸润黏膜下层。多数(9/11) Ki67 $\leq 10\%$,大部分(10/11) HP 阴性。**结论** 胃底腺癌是一种罕见的肿瘤,临床症状不典型,内镜见胃上部隆起型小病灶时需考虑该病可能,确诊需要依靠病理检查。

【关键词】 胃底腺癌; 内镜特征; 病理特点

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2020)04-0296-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2020.04.003

Clinical and Pathological Analysis of 11 Patients With Gastric Adenocarcinoma of the Fundic Gland Type Zhang Jing, Liu Xin, Zhang Hejun, et al. Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
Corresponding author: Ding Shigang, E-mail: dingshigang222@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical, endoscopic and pathological features of gastric adenocarcinoma of the fundic gland type (GA-FG). **Methods** The clinical, endoscopic and pathological data of 11 patients with GA-FG in our hospital from March 2016 to March 2019 were retrospectively analyzed. Clinical features included gender, age, symptoms and so on. Endoscopic features included location, endoscopic long diameter, color, morphology and so on. Pathological features included pathologic long diameter, depth of infiltration, *Helicobacter pylori* (HP) infection and so on. **Results** The majority of the patients were elderly people over 60 years old (8/11) without specific clinical manifestations. The lesions were mostly elevated lesions (10/11) located in the upper part of the stomach (8/11) with long diameter no more than 1 cm. A total of 4 lesions infiltrated in the submucosa. The Ki67 $\leq 10\%$ accounted for most patients (9/11) and negative HP infection accounted for most patients (10/11). **Conclusions** GA-FG is a rare tumor with atypical clinical symptoms. The possibility of this disease should be considered when endoscopy finds small elevated lesions in the upper part of the stomach. The diagnosis of this disease should rely on pathological examination.

【Key Words】 Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type; Endoscopic feature; Pathological feature

胃底腺癌(gastric adenocarcinoma of the fundic gland type, GA-FG)由日本肿瘤病理学者 Tsukamoto 等^[1]于 2007 年首次报道,日本消化学者 Ueyama 等^[2]于 2010 年建议单独列为胃腺癌中的一种新类别。胃底腺癌作为一种罕见的泌酸黏膜肿瘤,具有特殊的临床病理特征,国内报道很少。胃底腺癌的诊断有赖于组织病理学,治疗尚无统一意见,大多数病灶行内镜下切除即可,也有进展为具有转移潜能的侵袭性肿瘤的个案报道^[3],因此,临床上需要增加对该类肿瘤的认识。2016 年 3 月~2019 年 3 月,我院经内镜黏膜下剥离切除术(endoscopic

submucosal dissection, ESD)病理诊断胃底腺癌 11 例,本研究回顾性分析此 11 例临床特点及内镜病理特征。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本组 11 例,男 4 例,女 7 例。年龄 55~80 (63.9 \pm 8.0)岁。体检行白光内镜检查发现 4 例,腹痛 2 例,上腹不适 2 例,纳差 1 例,烧心暖气 2 例。1 例有胃癌家族史。腹部查体 1 例有剑突下轻压痛,余均正常。

* 基金项目:科技部国家重点研发计划(2017YFC0109503)

** 通讯作者, E-mail: dingshigang222@163.com

血红蛋白 121 ~ 149 (138.2 ± 9.3) g/L (0 例 < 120 g/L), 白蛋白 38.6 ~ 48.4 (43.5 ± 2.5) g/L (1 例 < 40 g/L); 甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 1.99 ~ 5.64 (3.51 ± 1.26) ng/ml (0 例 > 20 ng/ml), 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 0.95 ~ 4.66 (2.53 ± 1.22) ng/ml (0 例 > 5 ng/ml), 糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 0.60 ~ 35.23 (11.83 ± 10.89) U/ml (0 例 > 39 U/ml), 7 例女性的糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 7.54 ~ 14.04 (10.62 ± 1.99) U/ml (0 例 > 35 U/ml)。

1.2 方法

查阅 11 例 ESD 内镜图像资料: ①由一名副主任医师依据 2002 年巴黎分型^[4]明确病灶形态, 将胃底腺癌形态分为 I 型、II a 型、II b 型。其中 I 型指隆起型病灶且高度超过闭合的活检钳 (2.5 mm), II a 型指浅表隆起型病灶且高度小于闭合的活检钳 (2.5 mm), II b 型指浅表平坦型病灶。②记录白光内镜下病灶部位、长径、色泽、质地 (活检钳触碰病灶) 等情况。③记录超声内镜下病灶回声和来源。④记录富士公司智能分光比色内镜 (Fuji intelligent chromo endoscopy, FICE) 下小凹结构。

依据内镜下切除术后病理诊断结果, 将胃底腺癌分为黏膜内癌和黏膜下层癌。记录长径、有无幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染、Ki67 等情况。

2 结果

2.1 内镜特征 (图 1)

2.1.1 白光内镜 病灶均为单发, 长径 6 ~ 10 (7.9 ± 1.1) mm。病灶位于贲门 2 例, 胃底 6 例, 胃体 1 例, 胃角 1 例, 胃窦 1 例。质软 8 例, 质硬 2 例, 1 例质地不详。色泽同周围黏膜 3 例, 色红 6 例, 苍白 2 例。黏膜表面光滑 4 例, 不平 7 例 (2 例绒毛状不平)。病灶形态 I 型 3 例, II a 型 7 例, II b 型 1 例。

2.1.2 超声内镜 5 例行超声内镜检查。低回声 3 例, 中低回声 2 例。累及黏膜层 4 例, 累及黏膜下层 1 例。

2.1.3 FICE 8 例行 FICE 检查。小凹规整 2 例, 不规整 6 例。

2.2 病理特征 (图 2)

11 例胃底腺癌均在我院行 ESD 及病理诊断。长径 3 ~ 7 (4.7 ± 1.7) mm。病灶类型: 主细胞样细胞增多 2 例, 主细胞样腺瘤性增生 1 例, 主细胞癌 1 例, 余 7 例不详。浸润深度: 累及黏膜层 5 例, 累及黏膜下层 4 例, 2 例不详。HP 阴性 10 例, 阳性 1 例。Ki67 极少数 (+) 1 例, 5% (+) 3 例, 10% (+) 5 例, 20% (+) 1 例, 40% (+) 1 例。

3 讨论

胃癌是我国常见的恶性肿瘤, 其发病率在男性中居第 2 位、女性中居第 3 位, 其病死率在男性和女性中均居第 2 位^[5]。随着免疫组化等技术的发展, 对肿瘤细胞表型分类的划分更为精细。Tsukamoto 等^[1]于 2007 年报道了第 1 例具有主细胞表型的胃腺癌, Ueyama 等^[2]于 2010 年建议将胃底腺癌作为一种新的胃癌类型。按照泌酸腺体的分化特征, 胃底腺癌可分为三类: 主细胞为主型、壁细胞为主型和混合型, 且对主细胞为主型 (gastric adenocarcinoma of the fundic gland chief cell predominant type, GA-FG-CCP) 报道最多。目前国外对于胃底腺癌的独特临床病理特征已有报道^[1,2,6-9] (表 1), 国内尚缺乏相关研究。本文通过回顾性收集我院胃底腺癌的资料, 结合相关文献, 以期增加临床医师对该疾病的认识。

胃底腺癌的发病机制不详。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^[10], 胃底腺癌更多源自非萎缩、无慢性炎症的深层胃黏膜, 而且与幽门螺杆菌感染无明显关系。在分泌性卷曲相关蛋白 (secreted frizzled-related protein, SFRP) 等相关基因甲基化的介导下, Wnt/β - 连环蛋白信号通路的异常激活被认为与胃底腺癌的形成有关。正常情况下, β - 连环蛋白在含糖原合成酶激酶 3b (glycogen synthase kinase 3β, GSK3b)、轴抑制蛋白 (axis inhibition protein, AXIN) 的复合物作用下发生磷酸化并被蛋白酶体降解, 当 Wnt 与细胞表面受体结合并活化时, GSK3b 会从该复合物中分离, 使 β - 连环蛋白聚集并转移至细胞核内启动靶基因的转录。SFRP 通过与 Wnt 竞争结合受体来下调 Wnt 信号。甲基化使该拮抗功能丧失, 利于 β - 连环蛋白的积聚, 使大量靶基因不适当转录进而易于形成肿瘤^[6]。Hidaka 等^[11]观察到 AXIN 和 CTNNB1 在胃底腺癌中更易出现错义突变或无义突变, 提示 Wnt/β - 连环蛋白通路激活。此外, GNAS 突变也可以作为一种替代机制引起 Wnt/β - 连环蛋白信号激活^[7]。

本组胃底腺癌女性稍多 (7/11), 年龄 (63.9 ± 8.0) 岁。缺乏特异性临床表现, 以体检偶然发现居多 (4/11), 营养指标和肿瘤标志物无异常。Ueyama 等^[2]报道 GA-FG-CCP 以男性居多 (6/10), 平均年龄 65.5 岁, 随访至少 10 个月未出现死亡。Chiba 等^[8]同样指出 GA-FG-CCP 以男性患者居多, 占 80% (16/20), 年龄 (68.8 ± 2.0) 岁。可见, 胃底腺癌好发于中老年人, 预后好。分析性别不同的原因, 可能与胃底腺癌罕见而致样本量少有关。

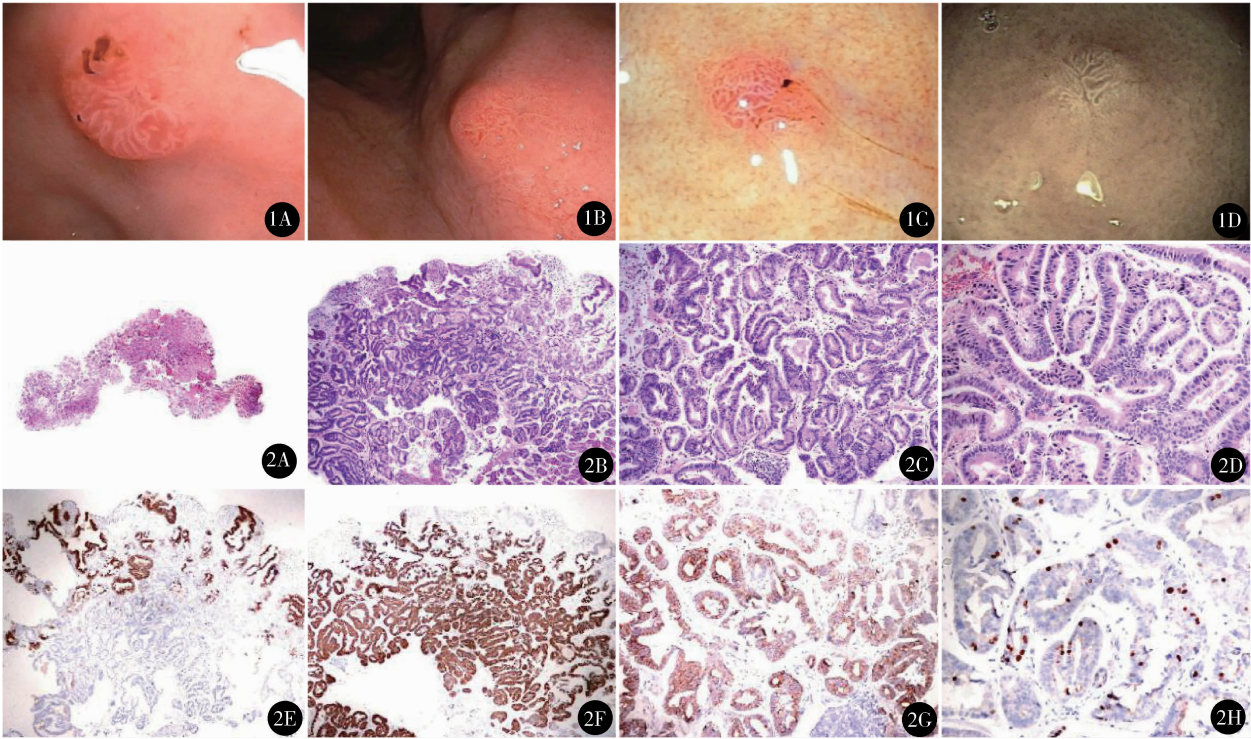


图 1 胃底腺癌的内镜表现:A. 贲门下穹窿部可见Ⅱa型病变,类圆形,大小约 0.6 cm,色偏红,表面欠光整,小凹结构规整,活检质软,易出血;B. 贲门下方小弯前壁侧见Ⅱa型病变,0.6 cm×0.8 cm,表面不平,上皮结构略不规则,未见血管扭曲;C. 胃底穹窿部可见Ⅱa型病变,中心略凹陷(活检后改变),1.0 cm×0.8 cm,蓝激光内镜观察迂曲扩张的血管显露,局部表面结构消失,小凹结构欠清晰、略紊乱;D. 胃体下部前壁可见Ⅱa型病变,中心浅糜烂(既往活检所致),0.8 cm×0.7 cm,FICE 可见表面增粗树枝状血管 图 2 胃底腺癌的病理表现:A~D. HE 染色(A. ×40, B. ×100, C. ×200, D. ×400),组织内见胞浆弱嗜酸性,核核稍增大、大小略不一致、核浆比增大的上皮细胞增生,可见假复层结构,所构成的腺体排列密集、形态不规则,结构紊乱较明显,黏膜肌内可见肿瘤细胞,病变符合胃底腺型胃癌表现,病变光镜下最长径约 7 mm;E~H. 免疫组化(E. ×100, F. ×100, G. ×200, H. ×400),E. Muc-5AC(-), F. Muc-6(+), G. Syn 弱(+), H. Ki67 阳性率约 10%

表 1 文献报道的胃底腺癌特征

第一作者	例数	年龄(岁)	性别		部位			形态(例)	大小(mm)	浸润深度	
			男	女	上	中	下			黏膜层	黏膜下层
Tsukamoto ^[1]	1	82	0	1	1	0	0	隆起型	16	1	0
Ueyama ^[2]	10	65.5±12.2	6	4	10	0	0	Ⅱa 5, Ⅱc 5	8.6±4.9	1	9
Murakami ^[6]	26	67.6±7.5	19	7	20	6	0	Ⅱa 17, Ⅱb 5, 混合 4	10.6±8.0	11	15
Nomura ^[7]	26	66.2±8.2	22	4	23	3	0	Ⅱa 15, Ⅱc 5, 混合 6	15.3±16.4	0	26
Chiba ^[8]	20	68.8±2.0	16	4	14	6	0	Ⅱa 12, Ⅱb 5, Ⅱc 3	<10	2	8*
Tohda ^[9]	4	53.5±9.3	2	2	3	1	0	Ⅱb 2, SMT 样 2	4.0±1.4	2	2
本研究	11	63.9±8.0	4	7	8	2	1	I 3, Ⅱa 7, Ⅱb 1	7.9±1.1	5	4**

* 该研究中仅有 9 例 10 处病灶行 ESD, 余者定期内镜随访

** 本研究 2 例病灶的浸润深度不详

SMT: 黏膜下肿物

在内镜特征方面,本组胃底腺癌均为单发,绝大多数位于贲门(2 例)和胃底部(6 例),胃镜下肿瘤小(≤1 cm),以隆起型病灶最为多见。Chen 等^[12]报道 1 例罕见的多发胃底腺癌,其临床病理特征与单发病灶基本一致。Ueyama 等^[2]报道 2004~2009 年东京顺天堂大学附属医院 10 例 GA-FG-CCP, 病灶全部位于胃上部,肿瘤平均 8.6 mm,Ⅱa 型与Ⅱc

型各 5 例。Tohda 等^[9]报道 2010~2014 年胃底腺癌 4 例,其中 3 例位于胃上部,内镜下长径<5 mm,2 例呈黏膜下肿物(submucosal tumor, SMT)样,2 例Ⅱb 型。Chiba 等^[8]报道 2011~2014 年日本胃癌协会 20 例 GA-FG-CCP, 70% (14 例)位于胃上部,60% (12 例)呈Ⅱa 型,其中 10 例拒绝 ESD 而行定期内镜随访(17.3±1.9)月,未见病灶形态有明显

变化。综合上述研究,胃底腺癌多数位于胃上部,常见隆起型形态,体积小且生长相对缓慢。此外,由于肿瘤细胞定位于黏膜深层,其上覆盖有非肿瘤性上皮细胞,所以病灶色泽多与周围黏膜相同,也可呈褪色样改变。

当内镜下见有上述特征的病灶时,需要鉴别其他疾病:对于褪色病变,需要鉴别未分化腺癌、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、萎缩性胃炎;对于 SMT 样病变,需考虑类癌的可能性。在良性胃息肉样病变中,增生性息肉和炎症性息肉倾向于胃内各部分均匀分布^[13],其发生可能与 HP 相关的炎症有关,而胃底腺息肉的多发比例高于增生性息肉^[13],其发生与质子泵抑制剂的长期应用和胃泌素升高有关。对于胃底腺癌与传统胃腺癌的鉴别,需要免疫组化的结果进行区分,如主细胞表达胃蛋白酶原 I,壁细胞表达 H^+/K^+-ATP 酶 α 亚基,黏液颈细胞和幽门腺表达 MUC6 等,尤以胃蛋白酶原 I 对胃底腺癌诊断相对特异且在胃癌中表达较少^[2]。

在病理特征方面,本组胃底腺癌病灶多累及黏膜层(5/11)或黏膜下层(4/11),Ki67 指数低 [$\leq 10\%$ (+)占 9/11],大部分(10/11)无幽门螺杆菌感染。GA-FG-CCP 的肿瘤细胞源自主细胞,其主要位于胃底腺体底部,因此可在早期即浸润至黏膜下层,但病灶本身生长缓慢,极少侵犯淋巴血管发生转移^[14]。多项国外研究^[1,10,12]表明胃底腺癌 Ki67 在 10% 以内,提示生长缓慢、侵袭性小。然而,Okumura 等^[3]2018 年报道首例发生淋巴结转移的 GA-FG,证实 GA-FG 可能发展为具有转移潜能的侵袭性肿瘤。目前对于此类病灶的治疗尚无统一意见,单纯内镜随访可能存在肿瘤进展风险,大多数病灶可行内镜下切除,甚至极少数患者可能需要接受外科手术。此外,GA-FG 可产生自无 HP 感染的胃黏膜,也可产生自 HP 根除后的萎缩黏膜,这与肠型胃癌和弥漫型胃癌与 HP 感染的关系存在很大差别。Ishibashi 等^[15]的研究显示 HP 根除能通过使胃底腺数量减少、胃小凹上皮变薄进而影响 GA-FG 的外观,在放大内镜联合窄带成像下病灶呈现出枯树枝样锥形血管改变。

综上所述,胃底腺癌是一种罕见疾病,缺乏特殊的临床表现,多在胃镜体检时偶然发现。对于胃上部隆起型小病灶,需考虑到胃底腺癌的可能,进一步确诊需要依靠组织病理检查。总结现有文献资料,提示内镜下切除是治疗该疾病的有效方法,并建议定期内镜随访,目前尚无死亡病例报道。

参考文献

- 1 Tsukamoto T, Yokoi T, Maruta S, et al. Gastric adenocarcinoma with chief cell differentiation. *Pathol Int*, 2007, 57(8): 517–522.
- 2 Ueyama H, Yao T, Nakashima Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type): proposal for a new entity of gastric adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(5): 609–619.
- 3 Okumura Y, Takamatsu M, Ohashi M, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type with aggressive transformation and lymph node metastasis; a case report. *J Gastric Cancer*, 2018, 18(4): 409–416.
- 4 Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58(6 Suppl): S3–S43.
- 5 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- 6 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. *Pathol Int*, 2017, 67(3): 147–155.
- 7 Nomura R, Saito T, Mitomi H, et al. GNAS mutation as an alternative mechanism of activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in gastric adenocarcinoma of the fundic gland type. *Hum Pathol*, 2014, 45(12): 2488–2496.
- 8 Chiba T, Kato K, Masuda T, et al. Clinicopathological features of gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell predominant type) by retrospective and prospective analyses of endoscopic findings. *Dig Endosc*, 2016, 28(7): 722–730.
- 9 Tohda G, Osawa T, Asada Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type: endoscopic and clinicopathological features. *World J Gastrointest Endosc*, 2016, 8(4): 244–251.
- 10 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*, 1992, 52(24): 6735–6740.
- 11 Hidaka Y, Mitomi H, Saito T, et al. Alteration in the Wnt/ β -catenin signaling pathway in gastric neoplasias of fundic gland (chief cell predominant) type. *Hum Pathol*, 2013, 44(11): 2438–2448.
- 12 Chen O, Shao ZY, Qiu X, et al. Multiple gastric adenocarcinoma of fundic gland type: a case report. *World J Clin Cases*, 2019, 7(18): 2871–2878.
- 13 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. *中国微创外科杂志*, 2014, 14(8): 686–691.
- 14 Miyazawa M, Matsuda M, Yano M, et al. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell-predominant type): a review of endoscopic and clinicopathological features. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(48): 10523–10531.
- 15 Ishibashi F, Fukushima K, Ito T, et al. Influence of helicobacter pylori infection on endoscopic findings of gastric adenocarcinoma of the fundic gland type. *J Gastric Cancer*, 2019, 19(2): 225–233.

(收稿日期: 2019–12–16)

(修回日期: 2020–01–23)

(责任编辑: 王惠群)