

# 胃腺癌新亚型：异时性混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌

张一帆<sup>1</sup> 王心烁<sup>1</sup> 范广琰<sup>1</sup> 周成军<sup>2\*</sup>

1 山东大学，山东济南，250012；

2 山东大学第二医院，山东济南，250033；

**摘要：**一位 64 岁男性在因同时性多发性早期胃癌(SMEGC)接受内镜下粘膜剥离术(ESD)后，在常规胃镜复查中发现贲门处出现新的浅表隆起型病变。该病变的镜下病理特征与内镜特征高度一致，且具有独特的消化内镜、组织病理学和免疫组化特征。形态学上，病变显示出向小凹上皮、胃底腺和幽门腺分化的趋势，而且病变表面可见乳头状结构。免疫组化结果显示，小凹型腺癌对 MUC5AC 呈阳性反应；胃底腺型腺癌(GA-FG)对 pepsinogen-I 和 MUC6 呈阳性反应；幽门腺型腺癌(GA-PG)对 MUC6 呈阳性反应。此外，组织学和血清学检测均未发现幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染。我们首次报道了 1 例 *H. pylori* 阴性的伴随型同时性多发性早期胃癌伴发异时性混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌病例。

**关键词：**早期胃癌；胃型；异时性胃癌；同时性多发性早期胃癌；混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌

DOI:10.69979/3029-2808.24.11.040

## 引言

近年来，日本学者 Kenshi Yao 等人提出了一种新的胃腺癌亚型，即混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌。该病变被定义为由分化为小凹型腺癌、胃底腺型腺癌(GA-FG)和幽门腺型腺癌(GA-PG)的肿瘤细胞组成的病变。迄今为止，该病变仅在两篇英文文献中被报道<sup>[1, 2]</sup>。由于其发病率较低，这些胃型腺癌的临床内镜表现和病理诊断标准尚不明确。

异时性胃癌(MGC)是指胃癌术后 1 年以上，在初始病变部位以外新发生的胃癌<sup>[3]</sup>。Kwon 等人的研究表明持续性 *H. pylori* 感染是 MGC 的独立危险因素<sup>[4]</sup>。

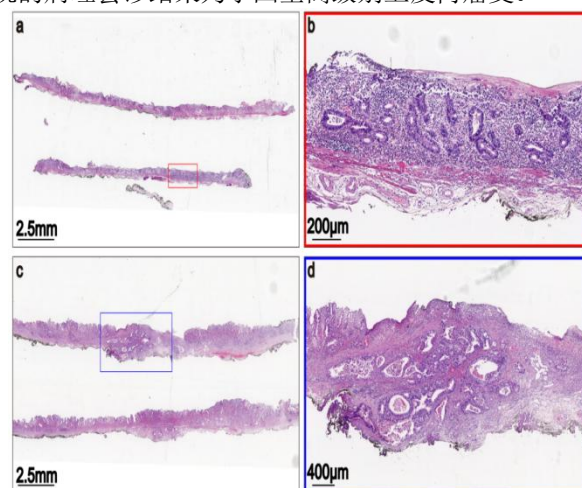
同时性多发性早期胃癌(SMEGC)是一种相对少见类型的胃癌，指同时存在 2 个或 2 个以上的早期癌灶，或术后 12 个月内随访时在不同部位再次发现早期癌灶。此外，同时性癌症分为伴随型癌症与漏诊型癌症。伴随型癌症被定义为在首次 ESD 之前已经被检测和诊断的多种癌症，漏诊型癌症被定义为在 1 年内被检测到，但在首次 ESD 时未被检测到的癌症。<sup>[5]</sup>

我们课题组首次报道了一例 *H. pylori* 阴性的伴随型同时性多发性早期胃癌伴发异时性混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌病例。此病例具有独特的内镜及临床病理特征，显示了一种新的胃腺癌组织学亚型。

## 1 病例报告

一名 64 岁老年男性，在外院行胃镜检查时，发现胃角及胃窦多发性早期胃癌(SMEGC)。主要病变为低分化腺癌，次要病变为粘膜内高分化腺癌(补充图 1)。两年零三个月后，患者在当地医院复查胃镜，查见贲门病

变。随后，患者被转至我院进行进一步诊断和治疗。我院的病理会诊结果为小凹型高级别上皮内瘤变。



补充图 1：同时性多发性早期胃癌的病理组织学图像。低倍视野(a、c)和高倍视野(b、d)的苏木精-伊红染色标本图像。标尺分别代表 2.5 毫米、400 微米和 200 微米。在胃窦部，可见黏膜内高分化腺癌，如图 S1a 和图 S1b 所示。在胃角部，可见低分化腺癌，如图 S1c 和图 S1d 所示。

我院的白光内镜显示贲门有一处粗糙、发红、轻度隆起(0-IIa 型)病变(图 1a)。背景粘膜呈橙红色，光滑，可见排列规则的集合静脉，这是非萎缩性胃粘膜的特征。窄带成像放大内镜(M-NBI)显示病变区域边界清晰，表面边缘隐窝上皮包围的区域内微血管呈现扭曲的多边形形态(图 1b)。此外，还观察到了不规则的微血管模式和不规则的微表面模式，局部腺体中具有乳头状结构(图 1c)。肿瘤细胞局部侵犯了食管固有层(图 1d)。

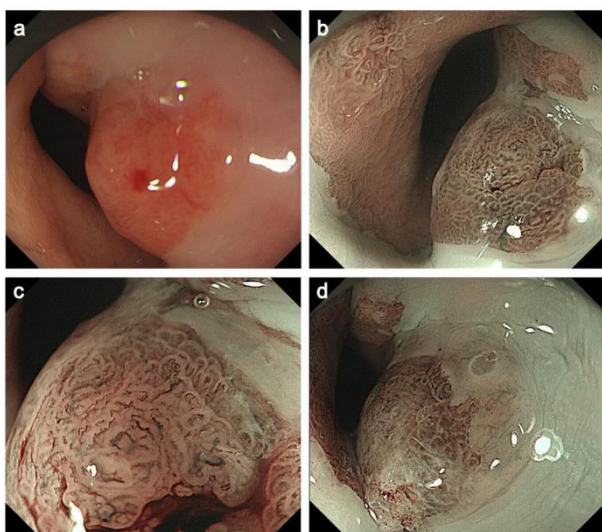


图 1:内镜图像。

(a) 内镜检查显示贲门有一处粗糙、发红、轻度隆起的病变,面积为  $1.5 \times 1.0$  cm。(b) 窄带成像放大内镜(M-NBI)显示病变轻度隆起,边界清晰。(c) M-NBI 显示病变表面存在不规则的微血管模式和不规则的微表面模式,且病变的浅表部分可见乳头状结构。(d) 窄带成像(NBI)显示病变区域侵犯了食管固有层,并具有鳞状上皮覆盖

镜下观察发现,大多数肿瘤细胞侵犯至粘膜下层(S M1, 肿瘤侵入粘膜下层的深度  $< 500$   $\mu\text{m}$ ,从粘膜肌层算起),未发现血管或淋巴管侵犯,背景粘膜未见肠上皮化生或萎缩。此外,组织学和血清学检测均未发现 H. pylori 感染。

该病变是一种含有三种肿瘤成分的早期胃癌。如图 2a 所示,第一种成分位于病变表层。HE 染色切片显示肿瘤由类似于胃小凹上皮的密集的乳头状和管状结构组成,胃小凹上皮样细胞的异型性较低(图 2b)。组织学特征表明其小凹型乳头状腺癌。第二种肿瘤成分主要位于病变的中层和深层(图 2a)。如图 2b 所示,肿瘤显示出高度的结构异型性,腺体不规则分支和扩张。然而,此种肿瘤成分的细胞异型性非常低。病理特征与 GA-FG 一致。第三种肿瘤成分也位于病变的中层和深层(图 2c),可见小叶状增生的幽门腺样腺泡结构,腺体结构不规则,有腔内乳头样增生,异型性明显(图 2d)。此种肿瘤成分主要由胞浆淡染的高分化柱状细胞组成,未见主细胞或壁细胞分布。因此,病理诊断为幽门腺型腺癌,局部侵犯食管固有层(图 2e)。

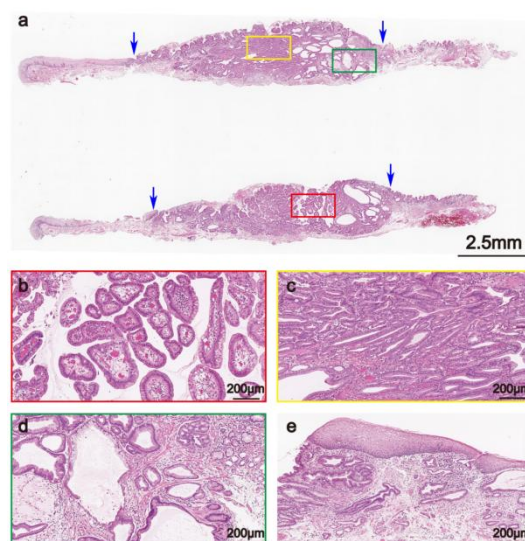


图 2:切除标本的病理组织学图像

低倍视野(a)和高倍视野(b-e)的苏木素-伊红染色标本图像。(a)比例尺分别代表 2.5 mm 和 200  $\mu\text{m}$ 。蓝色箭头显示肿瘤的边界。红色框、黄色框和绿色框分别指示小凹型腺癌、胃底腺型腺癌(GA-FG)和幽门腺型腺癌(GA-PG)。肿瘤细胞分别类似于胃底腺细胞(b)、胃小凹上皮细胞(c)和幽门腺细胞(d),细胞异型性较低,但结构异型性明显。(e)病变区域侵犯食管固有层

与形态学表现一致,免疫组化结果显示小凹型乳头状腺癌对 MUC5AC 呈阳性反应, Ki-67 指数较高(约 30%, 图 3)。pepsinogen-I 和 MUC6 在 GA-FG 中呈阳性反应, Ki-67 指数较低(约 1%, 图 3)。GA-PG 对 MUC6 呈阳性反应, Ki-67 指数也非常低(约 1%, 图 3)。该肿瘤的三种成分的 P53 均为野生型表达(图 3)。综上所述,最终病理诊断为 0-IIa 型、 $1.4 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm}$  的混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌, pT1b1, Ly0, V0, pHM0, pVM0(图 4)。截至投稿时,在随访中未发现疾病进展。

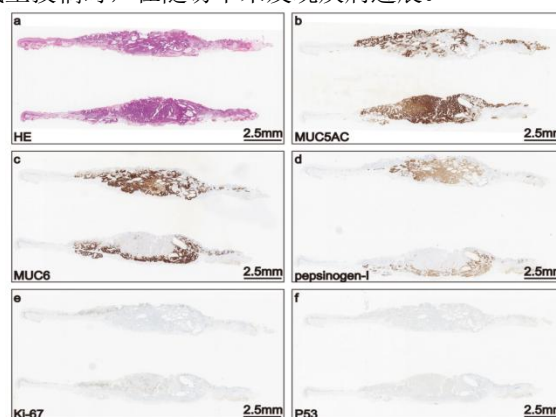


图 3:免疫组化染色显示 MUC5AC、MUC6、pepsinogen-I、Ki-67 和 P53 的表达

比例尺为 2.5 mm。表面的小凹型乳头状腺癌对 MUC 5AC 呈阳性反应。深层的幽门腺型腺癌对 MUC6 呈阳性反

应。深层胃底腺型腺癌对 pepsinogen-I 和 MUC6 呈阳性反应。Ki-67 在表面的小凹型乳头状腺癌中表达较高,而在深层胃底腺型腺癌和幽门腺型腺癌中表达较低。P53 均呈野生型表达。

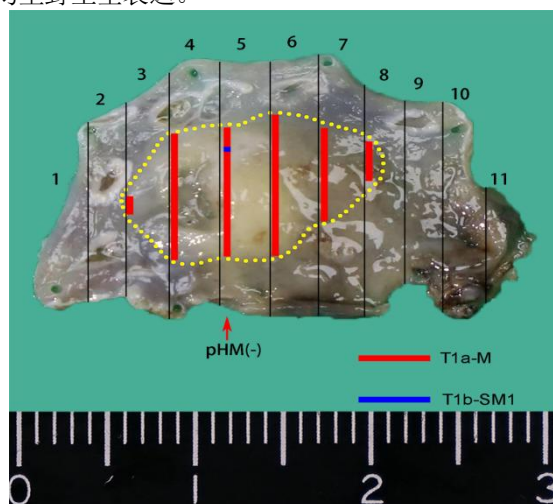


图 4: 病理复原图

混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌, pT1b1, Ly0, V0, pHM0, pVM0。标本大小为  $2.8 \times 2.0$  cm, 病变类型为 0-IIa, 癌灶大小为  $1.4 \times 1.0$  cm, 癌灶在黄色圈以红色和蓝色标记。

## 2 讨论

这是首例 *H. pylori* 阴性的 SMEGC 伴异时性混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌的病例报告, 展示了一种独特的胃腺癌组织学亚型。

已有研究表明, 异时性胃癌在 ESD 术后的年平均发病率为 2.5% 至 3.5%<sup>[6]</sup>。本例异时性胃癌 (MGC) 发生在 SM EGC 行 ESD 术后 2 年零 3 个月。因此, ESD 术后及时进行胃镜复查对于预防多发性或异时性胃癌很有必要。Kwon 等人的研究认为持续的 *H. pylori* 感染是 MGC 的独立危险因素, 与其研究结果不同, 本例的组织学和血清学检测均未发现 *H. pylori* 感染。因此, *H. pylori* 感染与 MGC 之间的相关性, 以及 *H. pylori* 感染与混合胃底和幽门腺粘膜型腺癌之间的相关性需要进一步明确。

胃底腺型腺癌 (GA-FG) 最初由 H. Ueyama 等人作为一种新的胃腺癌亚型所报道<sup>[7]</sup>。而 Tanabe H 等人报道了一种具有小凹上皮分化的亚型, 称为“胃底腺粘膜型胃腺癌 (GA-FGM)”。上述两种肿瘤在组织和细胞形态上与混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌相似, 因此容易误诊。然而, GA-FG 仅具有胃底腺分化; GA-FGM 具有向胃底腺和小凹上皮两个方向的分化; 而混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌表现出向胃底腺、小凹上皮和幽门腺三个方向分化的特征。

小凹型腺癌是一种罕见的轻度异型性胃腺癌。研究表明, 小凹型腺癌的形态、好发部位和内镜表现均与增

生性息肉相似<sup>[8]</sup>。因此, 内镜医生容易将其误诊为非肿瘤性病变。而且, 由于小凹型腺癌的异型性较低, 病理医生也难以做出正确诊断, 这可能是小凹型腺癌与混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌罕见的原因之一。因此, 进一步研究小凹型腺癌的内镜特征和病理特征对于减少误诊漏诊具有重要意义。

幽门腺型腺癌 (GA-PG) 是一种罕见的低级别高分化胃型腺癌 (Low-grade well-differentiated gastric phenotype adenocarcinoma, LG-WDG)。目前, 关于 GA-PG 的英文病例报告仅有两篇<sup>[9, 10]</sup>。由于 LG-WDG 倾向于表现出破坏性生长模式, 这意味着 GA-PG 更容易发生侵袭、淋巴结转移或远处转移<sup>[11]</sup>。Hirata 等人报告了一例早期 GA-PG 病例, 发现其存在血管侵犯, 提示 GA-PG 具有较高的恶性潜能<sup>[9]</sup>。Mochizuki 等人报道了一例晚期 GA-PG 病例, 肿瘤侵犯至浆膜下层, 胃周 15 个淋巴结中有 10 个出现癌转移 (10/15, pN3a)<sup>[10]</sup>。因此, 混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌可能具有较高的恶性潜能, 术后应常规进行胃镜复查。

与非乳头状癌相比, 乳头状腺癌具有更高的恶性潜能和更高的肝转移及淋巴结转移率<sup>[12]</sup>。我们课题组曾经报道了一例极低分化的胃腺癌, 其乳头状腺癌成分在早期就表现出淋巴管侵犯<sup>[13]</sup>, 进一步证实了乳头状腺癌可能具有较高的恶性程度。本病例中包含乳头状腺癌成分, 因此可能具有较高的恶性潜能, 值得进一步关注。

综上所述, 我们对一例同时性多发性早期胃癌伴异时性混合型胃底腺幽门腺粘膜型腺癌的病例进行了回顾性分析。该病例具有以下临床和病理特征: (1) 发生在多发性早期胃癌 ESD 术后; (2) 无 *H. pylori* 感染; (3) 背景粘膜无萎缩性改变; (4) 向小凹上皮、胃底腺和幽门腺三个方向分化; (5) 包含乳头状腺癌、GA-FG 和 GA-PG 成分。深入研究该病例对于提高内镜医生和病理医生的诊断和鉴别诊断水平具有重要意义。此外, 对于 SMEGC 患者, ESD 术后应加强内镜随访。

## 参考文献

- [1] Kanesaka T, Uedo N, Yao K, Tanabe H, Yamasaki Y, Takeuchi Y, et al. New subtype of gastric adenocarcinoma: mixed fundic and pyloric mucosa-type adenocarcinoma. *Clinical journal of gastroenterology*. 2017;10(3):224-8. Epub 2017/03/05. doi: 10.1007/s12328-017-0727-2. PubMed PMID: 28258560.
- [2] Takahashi H, Yao K, Ueo T, Nagahama T, Imamura K, Chuman K, et al. Histological subtype of gastric adenocarcinoma: two cases of mixed fundic and pyloric mucosa-type adenocarcinoma.

- Ecancermedicallscience. 2020;14:1143. Epub 2020/12/22. doi: 10.3332/ecancer.2020.1143. PubMed PMID: 33343702; PubMed Central PMCID: PMCPC7738269.
- [3]Suzuki H, Nonaka S, Maetani I, Matsuda T, Abe S, Yoshinaga S, et al. Clinical and endoscopic features of metachronous gastric cancer with possible lymph node metastasis after endoscopic submucosal dissection and Helicobacter pylori eradication. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2023;26(5):743-54. Epub 2023/05/10. doi: 10.1007/s10120-023-01394-1. PubMed PMID: 37160633.
- [4]Kwon Y, Jeon S, Nam S, Shin I. Helicobacter pylori infection and serum level of pepsinogen are associated with the risk of metachronous gastric neoplasm after endoscopic resection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;46(8):758-67. Epub 2017/08/12. doi: 10.1111/apt.14263. PubMed PMID: 28799258.
- [5]Kato M, Nishida T, Yamamoto K, Hayashi S, Kitamura S, Yabuta T, et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut*. 2013;62(10):1425-32. Epub 2012/08/24. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301647. PubMed PMID: 22914298.
- [6]Lee MW, Kim GH. Metachronous Gastric Cancer: Another Hurdle for Successful Endoscopic Treatment for Early Gastric Cancer? *Gut and liver*. 2020;14(2):145-7. Epub 2020/03/17. doi: 10.5009/gnl20018. PubMed PMID: 32172548; PubMed Central PMCID: PMCPC7096229 was reported.
- [7]Ueyama H, Yao T, Nakashima Y, Hirakawa K, Oshiro Y, Hirahashi M, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type): proposal for a new entity of gastric adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(5):609-19. Epub 2010/04/23. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d94d53. PubMed PMID: 20410811.
- [8]Igarashi S, Hanabata N, Furusawa K, Suto S, Satake M, Shimaya K, et al. Morphological change of foveolar-type gastric adenocarcinoma after proton pump inhibitor discontinuation in a short time period: A case report. *DEN open*. 2024;4(1):e293. Epub 2023/09/04. doi: 10.1002/deo2.293. PubMed PMID: 37663228; PubMed Central PMCID: PMCPC10474311.
- [9]Hirata K, Yagi S, Miyazaki H, Yamada K, Akazawa N, Enomoto N, et al. A case of gastric adenocarcinoma with pyloric gland-type infiltrating submucosa. *Surgical case reports*. 2024;10(1):78. Epub 2024/04/07. doi: 10.1186/s40792-024-01835-8. PubMed PMID: 38583117; PubMed Central PMCID: PMCPC10999399.
- [10]Mochizuki K, Kondo T, Tahara I, Inoue T, Kasai K, Oishi N, et al. Gastric adenocarcinoma of pyloric gland type with high-grade malignancy. *Pathology international*. 2015;65(3):148-50. Epub 2014/12/20. doi: 10.1111/pin.12241. PubMed PMID: 25522773.
- [11]Lee J, Lee IS, Ahn JY, Park YS, Kim J. Extremely well-differentiated adenocarcinoma of the stomach: diagnostic pitfalls in endoscopic biopsy. *Journal of pathology and translational medicine*. 2022;56(2):63-72. Epub 2021/11/16. doi: 10.4132/jptm.2021.10.12. PubMed PMID: 34775732; PubMed Central PMCID: PMCPC8935003.
- [12]Nakashima Y, Yao T, Hirahashi M, Aishima S, Kakeji Y, Maehara Y, et al. Nuclear atypia grading score is a useful prognostic factor in papillary gastric adenocarcinoma. *Histopathology*. 2011;59(5):841-9. Epub 2011/11/19. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04035.x. PubMed PMID: 22092395.
- [13]Chen J, Cui X, Wu H, Zhou C. Case report: A rare case of very well-differentiated gastric adenocarcinoma of gastric type with a lymphovascular invasion. *Frontiers in oncology*. 2024;14:1396281. Epub 2024/05/10. doi: 10.3389/fonc.2024.1396281. PubMed PMID: 38725617; PubMed Central PMCID: PMCPC11079201.