

·病例报道·

特殊黏液分型的早期分化型胃型腺癌 1 例

沈凯¹ 徐静²¹浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化内科, 杭州 310016; ²浙江大学医学院附属邵逸夫医院病理科, 杭州 310016

通信作者: 沈凯, Email: kingknightsk@zju.edu.cn

【提要】 黏液分型为胃型的早期胃癌具有内镜下易漏诊、病理诊断难、鉴别困难等特点。随着对胃型肿瘤认识的加深, 临床上逐渐发现了一些未能分类的胃型早期胃癌。本文报道了 1 例较为特殊的近端胃早期分化型胃型腺癌, 肿瘤长在正常黏膜表面, 模拟小凹上皮分化, 并伴随模拟胃底腺分化, 最终经 3 家省级医院病理科讨论后考虑为未能分类的胃型早期胃癌。

【关键词】 胃肿瘤; 早期胃癌; 黏液分型; 胃型

A case of differentiated type early gastric adenocarcinoma with unclassified gastric type mucin expression

Shen Kai¹, Xu Jing²¹Department of Gastroenterology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China; ²Department of Pathology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China

Corresponding author: Shen Kai, Email: kingknightsk@zju.edu.cn

患者男, 58 岁, 因“反复上腹痛 5 年”来我院就诊。其父 80 多岁时因胆管癌去世, 其次子因乙型肝炎肝硬化并发肝癌去世。门诊胃镜诊断反流性食管炎(LA A 级)、慢性非萎缩性胃炎, 于胃底近贲门见一处直径约 1 cm 的 II a 型病灶(图 1), 活检病理示胃体黏膜、局灶腺体轻度异型增生(图 2), 免疫组化提示 Muc-5AC(+), Muc-6(+), Pepsinogen I(-), H⁺/K⁺-ATPase(+), Muc-2(-), CD10(-), P53(野生型)、MLH1(+), Ki-67(分布紊乱)。结合免疫组化考虑胃型肿瘤, 建议 ESD 治疗。入院后查¹³C 呼气试验、腹部 CT 增强、肿瘤标志物、肠镜等无特殊发现。肺部 CT 提示双肺多发小结节, 建议随访。靛胭脂染色+窄带光成像放大内镜(narrow band imaging-magnifying endoscopy, NBI-ME)观察: 病灶表面散在裂隙样改变, 部分边界欠清楚, 表面隐窝开口、窝间距、隐窝边缘上皮等微结构扩张, 形成点状、线状、椭圆、叶片状等多种形态, 部分腺体结构融合, 微血管异型明显(图 3)。ESD 术后病理回报: 病变大小 1.1 cm×0.9 cm, 周切缘及基底切缘阴性(图 4); 免疫组化: Muc-5AC(+), Muc-6(+), CD10(-), Muc-2(-), Pepsinogen I(-), H⁺/K⁺-ATPase(+), Ki-67(增殖带消失)、P53(野生型)、

MLH1(+)(图 5)。本例肿瘤较为特殊, 是在正常上皮上长出了模拟小凹上皮分化并伴随模拟胃底腺分化的肿瘤, 故不能归类于小凹上皮型胃癌; 另外, 模拟胃底腺分化的肿瘤细胞仅局限在表层, 而正常黏膜固有层的胃底腺结构大致正常, 也不能诊断为胃底腺型胃癌。经 3 家省级医院病理科讨论后考虑为未能分类的胃型早期胃癌。

讨论 既往对胃癌的分型多基于形态学, 比如中村分型、WHO 分型、Lauren 分型等。中村分型根据有无腺管结构形成, 将胃癌分成分化型和未分化型。但相同分化类型和分期的胃癌, 其预后和对化疗的敏感性等存在较大差异。之后研究发现, 胃黏膜的黏蛋白在各种肿瘤中表达的类型、数量、结构以及功能会有一定区别, 对肿瘤的诊断和预后判断有一定帮助^[1-2]。在此基础上, 日本学者经过多年研究, 提出了黏液分型理论, 即根据癌细胞的黏蛋白表达情况, 将胃癌分为胃型、肠型、混合型和未分类型^[3-4]。

研究表明, 早期胃癌分化类型多为分化型, 随着肿瘤进展(>1 cm), 逐渐出现混合型和未分化型^[5]。而黏液分型在微小胃癌(≤1.4 mm)中以未分类型为主, 随着肿瘤增大(>1.4 mm)变为胃型为主^[6]。之后肿瘤进一步进展, 胃肠混合

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220117-00032

收稿日期 2022-01-17 本文编辑 顾文景

引用本文: 沈凯, 徐静. 特殊黏液分型的早期分化型胃型腺癌 1 例[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(6): 493-495. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220117-00032.



型和肠型的比例增大,但以胃型为主(胃型和胃肠混合型)的比例依然占大部分,这期间黏液分型的转变早于肿瘤分化类型的改变^[7-8]。无论早期癌还是进展期癌,胃型为主的胃癌容易向未分化癌转化,容易发生浸润、脉管及淋巴结转移,预后差,可能原因:胃型胃癌起源于腺颈部的未分化干细胞,具有多向分化潜能;胃型胃癌更容易出现高甲基化错配修复基因 hMLH1 启动子、微卫星不稳定以及 P53 基因、细胞周期蛋白 A 和 D1 过表达等异常。

胃型肿瘤属于低异型度分化型癌,无论内镜还是病理,诊断难度均较大,容易轻判。Minematsu 等^[9]研究发现,活检病理提示为胃型的腺瘤性病灶(日本分型 Group 3),术后病理容易升级为癌(日本分型 Group 5)。本例也符合这一特点。Kolodziejczyk 等^[3]长期随访发现,活检病理提示为胃型的 Group 3 病灶,更容易进展成 Group 5。因此,对于临床上诊断有困难的活检病理,建议积极作黏液分型检测,如为胃型的 Group 3 病灶,建议密切随访或内镜下切除。

胃型肿瘤好发于萎缩程度较高的胃中,但其背景黏膜的萎缩肠化程度往往较轻。内镜下胃型肿瘤较肠型肿瘤褪色发生率更高,颜色相对更为均匀,凹陷性病灶更多见,边缘欠清晰、非波浪型改变多见,且胃小区变不明显、表面光泽度好、无溃疡、多位于 F 线口侧;而肠型分化型癌多呈红色,边缘隆起,边界清晰,多位于 F 线肛侧。放大内镜下胃型肿瘤表面微结构多呈卵圆形或管状腺管开口,表面微血管如出现乳头或颗粒样结构内祥状血管(intralobular loop, ILL)的病例,大部分为胃型或胃肠混合型(92.3%),部分病例容易出现螺丝样血管;内镜下所见的白色不透明物质(white opaque substance, WOS)和亮蓝嵴(light blue crest, LBC)、类圆形或管状腺管结构伴随的网格样血管(fine network pattern, FNP)等结构,大部分以肠型为主(84.6%);而居于两者形态之间的中间型,大部分为胃肠混合型(73.5%);病理上,胃型肿瘤微乳头状结构比例更高,锯齿状变化多,小的腺体结构更多^[10-13]。

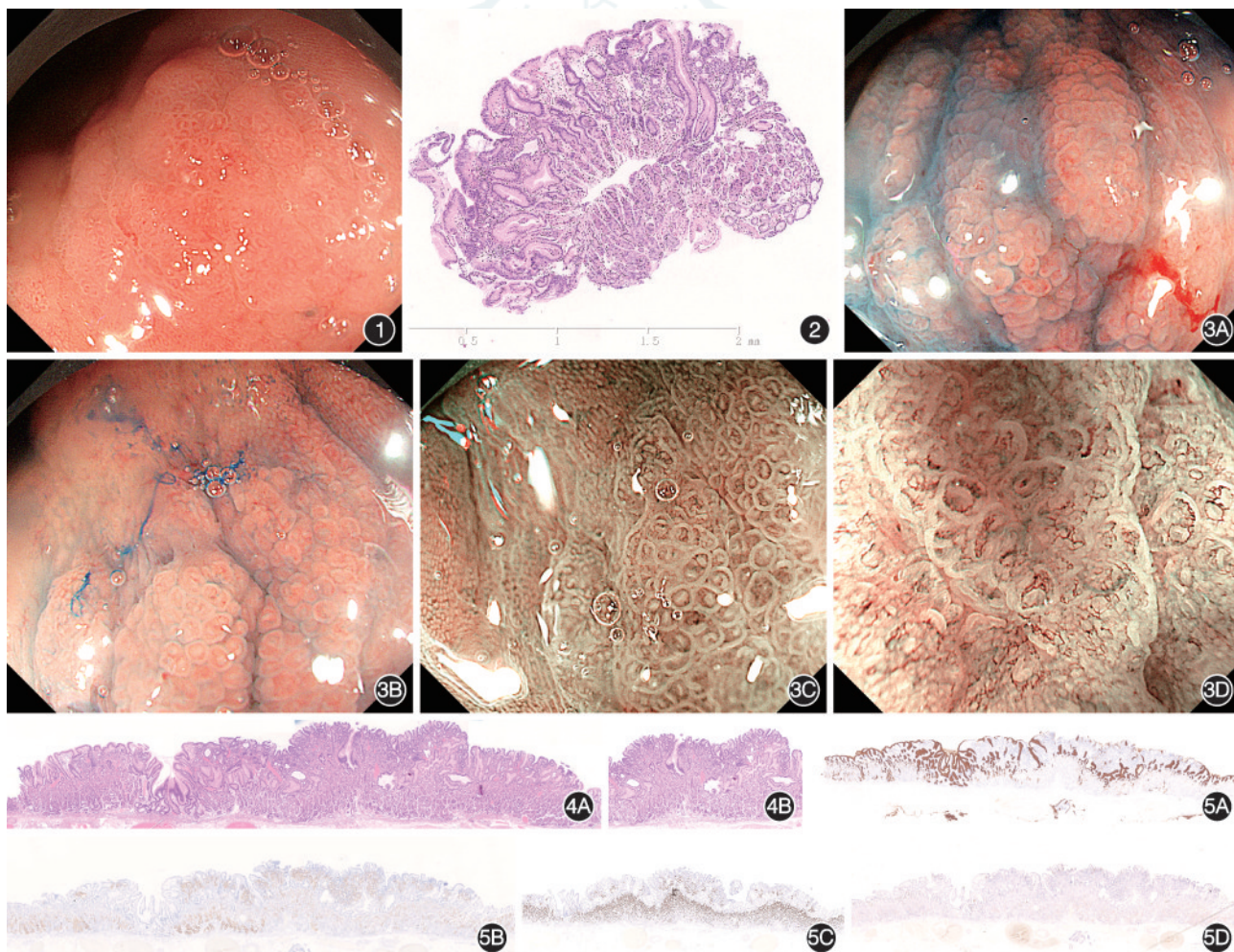


图1 白光内镜下见胃底Ⅱa型病灶,呈同色调,边界欠清楚 图2 活检病理示部分腺体轻度异型增生 HE ×100 图3 靛胭脂染色+放大内镜观察 3A:病灶表面结构异型明显,病灶表面微结构扩张,存在椭圆、杆状、叶片状等多种形态,部分腺体结构融合;3B:病灶口侧部分呈渐进改变;3C:病灶口侧部分表面腺体结构异型明显,部分微血管异型明显;3D:强放大模式下观察,病灶中央腺管结构呈卵圆形、管状等,表面微血管呈祥状血管改变 图4 术后病理 4A:第6条组织条,左侧凹陷为活检后改变,见肿瘤组织和正常组织边界明显 HE ×20;4B:中央隆起最高处见表面部分肿瘤核浆比增高、结构异型明显,符合高分化腺癌,而黏膜中下层为正常 HE ×100 图5 术后免疫组化(×20) 5A:Muc-5AC(+);5B:Muc-6(+);5C:H⁺/K⁺-ATPase(+);5D:Ki-67(增殖带消失)

本例内镜表现需要鉴别小凹上皮型胃癌和胃底腺型胃癌。小凹上皮型胃癌有 3 种形态:第一种呈绒毛状或乳头状的规整外观的病灶,可伴有结构内的不规则血管;第二种呈侧向发育型生长的发白或褪色病灶;第三种为表面发红的呈树梅样外观的病灶。病理上表面可见异型的胞浆丰富的柱状细胞,表面为乳头或绒毛状结构的模拟小凹上皮分化的肿瘤细胞;表面扩张的腺体由非肿瘤细胞推挤出肿瘤性的上皮构成,一般肿瘤只位于表面,呈低异型度的高分化癌,免疫组化染色肿瘤组织仅有 Muc-5AC 阳性^[14]。本例内镜形态虽然类似小凹上皮型胃癌的第二种外观,但其颜色并非白色和褪色调,且病理上除了肿瘤性的小凹上皮外,还有下方的表达胃底腺标记物(Muc-6、H⁺/K⁺-ATPase)的肿瘤腺体,故无法归类于小凹上皮型胃癌。

胃底腺型胃癌内镜形态多样,多为 II a 等隆起形态,也有 II c、II b 等平坦型,边界往往不清楚,多位于胃体上部,背景黏膜多无萎缩。因肿瘤来源于固有层深层,早期生长较快、并从下往上挤压表面正常黏膜及血管,导致乏血供和静脉回流障碍,故常呈褪色调并伴表面集合静脉扩张,放大内镜下可见表面隐窝开口、窝间距等微结构扩张。病理上肿瘤模拟胃底腺分化,核异型度低,结构异型为主;当伴有模拟小凹上皮分化的肿瘤细胞时诊断为胃底腺黏膜型,后者可分为 3 型,其中 I 型的肿瘤组织和正常黏膜固有腺组织分为两层,肿瘤仅位于黏膜表层^[15]。本例内镜下也有表面微结构的扩张、边界欠清楚、背景黏膜无萎缩等特点,病理上也可见分层结构,故需要怀疑胃底腺黏膜型胃癌 I 型。但本例无胃底腺型胃癌那样从下往上的挤压效应,所以内镜下肿瘤表面并未呈现褪色调和集合静脉扩张,加之肿瘤下方是正常的黏膜表层及固有腺组织,故不符合胃底腺黏膜型胃癌的定义。当然,不排除本例远期会向另一种胃型胃癌(如胃底腺黏膜型胃癌)转化的可能。

另外,黏液分型可以预测早期胃癌在内镜治疗后的局部复发情况,Muc-5AC(+)与较高的复发率相关,胃肠混合型的分型是局部复发的危险因素^[16]。患者目前虽然属于治愈性切除,但远期复发、淋巴结转移率比肠型胃癌高,故临床需要更为严密的随访。本例不足之处在于患者拒绝进一步行高通量基因测序。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 赵倩, 杨晓燕, 甘润良. 胃癌的分子分型研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(10): 737-741. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.10.020.
- [2] Machado JC, Nogueira AM, Carneiro F, et al. Gastric carcinoma exhibits distinct types of cell differentiation: an immunohistochemical study of trefoil peptides (TFF1 and TFF2) and mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6)[J]. J Pathol, 2000, 190(4): 437-443. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200003)190:4<437::AID-PATH547>3.0.CO;2-1.
- [3] Kolodziejczyk P, Yao T, Oya M, et al. Long-term follow-up study of patients with gastric adenomas with malignant transformation. An immunohistochemical and histochemical analysis[J]. Cancer, 1994, 74(11): 2896-2907. DOI: 10.1002/1097-0142(19941201)74:11<2896::aid-cncr2820741103>3.0.co;2-p.
- [4] Sepulveda AR, Wu L, Ota H, et al. Molecular identification of main cellular lineages as a tool for the classification of gastric cancer[J]. Hum Pathol, 2000, 31(5): 566-574. DOI: 10.1053/hp.2000.6684.
- [5] Saito A, Shimoda T, Nakanishi Y, et al. Histologic heterogeneity and mucin phenotypic expression in early gastric cancer[J]. Pathol Int, 2001, 51(3): 165-171. DOI: 10.1046/j.1440-1827.2001.01179.x.
- [6] Kawachi H, Takizawa T, Eishi Y, et al. Absence of either gastric or intestinal phenotype in microscopic differentiated gastric carcinomas[J]. J Pathol, 2003, 199(4): 436-446. DOI: 10.1002/path.1323.
- [7] Nakamura T, Yao T, Kabashima A, et al. Loss of phenotypic expression is related to tumour progression in early gastric differentiated adenocarcinoma[J]. Histopathology, 2005, 47(4): 357-367. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02242.x.
- [8] Yoshikawa A, Inada KI, Yamachika T, et al. Phenotypic shift in human differentiated gastric cancers from gastric to intestinal epithelial cell type during disease progression[J]. Gastric Cancer, 1998, 1(2): 134-141. DOI: 10.1007/s101200050007.
- [9] Minematsu H, Saito Y, Kakinoki R, et al. Evaluation of mucin expression patterns in gastric borderline (group III) lesions[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(6): 547-553. DOI: 10.1007/s00535-006-1798-x.
- [10] Higuchi K, Nishikura K, Ajioka Y, et al. Macroscopic findings and mucous phenotypes of early gastric depressed type carcinomas[J]. Acta Medica et Biol, 2006, 54: 9-20.
- [11] Yoshino T, Shimoda T, Saitoh A, et al. Macroscopic features of differentiated adenocarcinoma with gastric or intestinal phenotype expression in early gastric cancer[J]. Stomach and Intestine, 1999, 34(4): 523-524.
- [12] Oda I, Gotoda T, Hasuike N, et al. Endoscopic features of differentiated-type early gastric carcinoma with gastric mucin phenotype[J]. Stomach and Intestine, 2003, 38(5): 684-692.
- [13] Kobayashi M, Takeuchi M, Ajioka Y, et al. Mucin phenotype and narrow-band imaging with magnifying endoscopy for differentiated-type mucosal gastric cancer[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(9): 1064-1070. DOI: 10.1007/s00535-011-0418-6.
- [14] Yatagai N, Ueyama H, Ikemura M, et al. Clinicopathological and endoscopic features of raspberry-shaped gastric cancer in Helicobacter pylori-uninfected patients[J]. Digestion, 2020; 1-8. DOI: 10.1159/000511907.
- [15] Ueyama H, Yao T, Akazawa Y, et al. Gastric epithelial neoplasm of fundic-gland mucosa lineage: proposal for a new classification in association with gastric adenocarcinoma of fundic-gland type[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(9): 814-828. DOI: 10.1007/s00535-021-01813-z.
- [16] Hondo FY, Kishi H, Safatle-Ribeiro AV, et al. Characterization of the mucin phenotype can predict gastric cancer recurrence after endoscopic mucosal resection[J]. Arq Gastroenterol, 2017, 54(4): 308-314. DOI: 10.1590/S0004-2803.201700000-38.