

·综述·

胃底腺型胃癌的研究进展

李文洁 夏培晨 陈哲 李璇 张国新

南京医科大学第一附属医院消化内科, 南京 210029

通信作者: 张国新, Email: guoxinz@njmu.edu.cn

【摘要】 胃底腺型胃癌(gastric adenocarcinoma of the fundic gland type, GA-FG)是近年来发现的一种罕见的高分化型胃腺癌,起源于胃底腺区的黏膜,不伴有慢性胃炎或肠上皮化生,易侵犯黏膜下层,但很少有淋巴或血管浸润,恶性程度较低。目前关于 GA-FG 的大样本研究较少,以个案报道为主,且大部分病例来自日本和韩国。GA-FG 虽有特异的内镜、临床及病理表现,但由于其罕见性以及临床医师对其形态学特征等的认知不足,目前仍存在诊断困难及漏诊等情况。本文就 GA-FG 的内镜、病理特征及临床诊治进行了综述,以期提高临床医师对 GA-FG 的诊断率,从而能够及早干预治疗、改善患者预后。

【关键词】 胃肿瘤; 胃底腺型胃癌; 临床特征; 内镜特征; 病理特征; 治疗; 预后

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81970499, 81770561);医学创新团队(CXTDA2017033)

Progress in research of gastric adenocarcinoma of the fundic gland type

Li Wenjie, Xia Peichen, Chen Zhe, Li Xuan, Zhang Guoxin

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhang Guoxin, Email: guoxinz@njmu.edu.cn

胃底腺型胃癌(gastric adenocarcinoma of the fundic gland type, GA-FG)是近年来发现的一种较为罕见的胃癌组织学类型。Tsukamoto 等^[1]于 2007 年首次报道了胃底腺癌的主细胞分化现象,2010 年 Ueyama 等^[2]记录了 10 例并将其正式命名为胃底腺型胃癌。GA-FG 的内镜表现、临床及病理特征与传统胃腺癌不同,传统胃腺癌的肠型常起源于慢性胃炎或肠化生黏膜,而 GA-FG 起源于胃底腺区的胃黏膜,通常不伴有慢性胃炎或肠化生^[3]。GA-FG 具有轻度非典型增生、很少伴有淋巴及血管浸润、增殖活性低、无 p53 过表达及无复发等特征。然而,随着 GA-FG 报道的不断增多,已有病例报道发现呈高度非典型性和高度恶性的 GA-FG^[2,4-6]。但目前仍存在临床医师对 GA-FG 的形态学特征、病理特征等认知不足,导致诊断困难及漏诊等情况发生。本文通过对 GA-FG 的内镜、病理特征以及临床诊治等进行综述,旨在加深临床医师对 GA-FG 的认识,以期提高诊断率。

一、发病机制

目前关于 GA-FG 的发病机制尚未明确,可能与质子泵抑制剂使用导致的胃酸变化、胃底腺黏膜急性损伤导致主细胞

向黏液细胞分化有关^[7-8],分子机制如甲基化介导的 Wnt/ β -catenin 信号通路途径的激活可能与 GA-FG 进展有关,Wnt/ β -catenin 信号通路中的基因如 APC、SFRP1 和 AXIN2 等的突变,可能导致 β -catenin 的过度累积和核转位,进而导致癌变^[9-10]。最近的研究表明,部分 GA-FG 可能发生 HT-GNASK 突变,作为激活 Wnt/ β -catenin 信号通路的另一种机制^[11]。

二、临床特征

目前 GA-FG 的病例数仍较少,约占胃癌总数的 1.6%^[12],且绝大多数病例报道来自日本和韩国,以老年人多见,平均发病年龄 66 岁,男女比例约为 2.2:1^[13]。Chiba 等^[14]对 20 例 GA-FG 分析后发现,患者年龄(68.8±2.0)岁,16 例(80%)为男性。GA-FG 可与其他疾病同时存在,如 GA-FG 合并印戒细胞癌^[15]、GA-FG 合并传统胃腺癌^[16]、凹陷型 GA-FG 伴腺癌细胞周围胃底腺增生^[17]等。

GA-FG 患者早期通常无明显临床症状,或仅有轻微的胃部不适、反流等^[18-19],且消化道常见肿瘤标志物如癌胚抗原、糖类抗原等常无明显异常^[20]。GA-FG 常发生在无幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染、无萎缩的黏膜上,但也

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210528-00345

收稿日期 2021-05-28 本文编辑 顾文景

引用本文:李文洁,夏培晨,陈哲,等.胃底腺型胃癌的研究进展[J].中华消化内镜杂志,2022,39(9):752-755. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210528-00345.



有研究发现发生于有 *HP* 根除史或 *HP* 阳性患者的非萎缩黏膜上的病例以及胃黏膜呈萎缩性变化的病例^[4,14]。

三、内镜特征

胃镜是诊断 GA-FG 的重要手段,随着 GA-FG 病例的逐渐增多以及对 GA-FG 研究的深入,GA-FG 的内镜特征也逐渐明确。GA-FG 好发于胃上 1/3, Benedict 等^[13] 在 111 例病例中发现 89 例(80%)位于胃的上 1/3,病灶较小,多数长径 < 1 cm,根据日本胃癌分类^[21], 0-II a 型(隆起型)、0-II b 型(平坦型)和 0-II c 型(凹陷型)分别占 60%、25% 和 15%。GA-FG 内镜特征较稳定, Sato 等^[22] 在 12 年的随访病例中未观察到患者肿瘤形态学的明显改变。GA-FG 具有明显的内镜特征,特别是在形状、颜色、血管和背景黏膜方面,常见的特征是黏膜下肿瘤样隆起(60%)、白色或褪色调(70%)、扩张血管呈分支状(50%)和背景黏膜无萎缩性变化(90%)^[23]。病变表面通常可见紊乱的白色绒毛,与周围黏膜均较粗糙,但无 *HP* 感染征象^[24]。肿瘤褪色的外观是由癌小管上方的小凹上皮萎缩所引起,而并非周围黏膜萎缩引起;肿瘤表面的血管扩张则可能是由肿瘤组织移位所引起^[25]。超声内镜下表现为局灶黏膜层增厚、偏低回声^[26]。Miyazawa 等^[25] 认为,GA-FG 与黏膜下肿瘤大体形态相似,其可能原因是 GA-FG 起源于胃黏膜的深层,其可能垂直生长于黏膜下层,并向周围组织侧向生长。

窄带光成像(narrow band imaging, NBI)增强了黏膜血管的可视性,可发现 GA-FG 中微血管的异质性,可明确观察到 GA-FG 表面扩张和分支血管的存在。Yao 等^[27] 提出的 VS 分类系统是诊断早期胃癌的重要手段,对放大的 NBI 图像进行评估,VS 分型系统包括三个指标:(1)分界线(DL),即肿瘤与周围黏膜的边界;(2)微表面结构(MSP),即肿瘤表面的微结构模式(如边缘隐窝上皮);(3)微血管结构(MVP),即肿瘤表面的血管构筑模式(如上皮下毛细血管)。通过 NBI 发现 GA-FG 通常不符合 VS 分类系统诊断标准,即在 GA-FG 中可能无法发现 DL、不规则的 MVP 和 MSP,而这些往往是传统胃癌的特征。由于 GA-FG 位于黏膜深层,不暴露于表层黏膜,呈黏膜下肿瘤样隆起,缺乏典型的早期胃癌 NBI 特征。用放大 NBI 可以观察到 GA-FG 有以下特征:(1)病灶与周围黏膜之间界限模糊;(2)MSP 及 MVP 无明显异质性;(3)表面可见分支的扩张血管^[3]。此外, Fan 等^[17] 使用联动成像和蓝光成像系统的放大内镜观察到相对规则的 MSP,以及血管生长呈现扩张的口径和分支结构。

四、病理特征

虽然详细的内镜检查可明显提高 GA-FG 的诊断率,但最终确诊 GA-FG 需要进行组织病理学检查。根据泌酸腺体的分化特征,GA-FG 可分为以下 3 类:主细胞为主型(约占报道病例的 99%)、壁细胞为主型和混合型^[13]。临床上,根据免疫组织化学进一步具体分型,如:胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG-I) 阳性提示主细胞型, H⁺/K⁺-ATP 酶(H⁺/K⁺-ATPase) 阳性提示壁细胞型, PG-I 和 H⁺/K⁺-ATPase 均阳性则提示混合型^[2]。研究表明,胃底腺型向多个方向

分化的胃腺癌比向主细胞分化的胃腺癌具有更高的恶性程度^[28]。免疫组化检查对 GA-FG 的诊断至关重要,常用到的免疫标记包括 MUC5AC、MUC6、CD10、PG-I、RUNX3 和 H⁺/K⁺-ATPase 等,如主细胞分化的标记物(PG-I)和壁细胞分化的标记物(RUNX3、H⁺/K⁺-ATPase、PDFRA-α)具有重要参考意义^[13]。根据 CD10(肠刷状缘)、MUC2(杯状细胞)、MUC5AC(小凹细胞)和 MUC6(颈黏液细胞、幽门腺)的表达,将 GA-FG 表型分为 4 类:肠(I)型可表达 CD10 或 MUC2,但不表达 MUC5AC 或 MUC6;胃肠(GI)型除了表达 MUC5AC 或 MUC6 外,还可表达 CD10 或 MUC2;胃(G)型表达 MUC5AC 或 MUC6,但不表达 CD10 或 MUC2;非分类(U)型不表达 CD10、MUC2^[2]。GA-FG 较为典型的免疫组化标记是 PG-I 和 MUC6 染色呈强阳性,一项研究中,100% 和 90% 的 GA-FG 病例分别观察到 PG-I 和 MUC6 染色阳性^[14]。值得注意的是,随着肿瘤进展,癌组织分化可以从胃底腺向胃小凹转变,而表现为 MUC5AC 阳性^[2]。无论是否存在黏膜下浸润,GA-FG 通常被认为具有较低的恶性程度,因为尚无报道显示 GA-FG 存在 p53 或 Ki-67 的高表达^[25]。

GA-FG 的组织学常表现为分化良好的肿瘤,尤其是混合型,组织学表现与胃底腺息肉或幽门腺肿瘤很相似^[29]。该肿瘤呈低度恶性,起源于固有层黏膜深层,呈隆起形态,病变区域与周边正常胃体腺有明显分界,可伴黏膜下浸润,浸润深度一般为 80~1 230 μm(平均 620 μm),大部分表面覆盖无异型的胃小凹上皮,而在病灶较深的部分,具有各种细胞类型,病变内部腺体拥挤、排列紊乱、形态各异,高倍镜下观察病变区域内部腺体细胞胞质丰富,核异型性不明显,背景间质可能正常或出现水肿、黏液样改变或结缔组织增生,无明显淋巴和血管浸润^[13,25,29]。此外, Uchida 等^[5] 报道了胃底腺黏膜型胃腺癌,表现为向胃底腺和小凹上皮分化的非典型细胞,免疫组化显示 MUC5AC 阳性,浸润黏膜下层,且预后可能比典型的 GA-FG 差。

五、鉴别诊断

鉴于 GA-FG 的罕见性以及早期病变的不典型性,常需要和以下疾病进行鉴别。

1. 神经内分泌肿瘤:GA-FG 的内镜及组织学特征与神经内分泌肿瘤相似,两种肿瘤均由小而圆的肿瘤细胞组成,起源于深层,常规的 HE 染色对两种肿瘤的鉴别有一定困难。但两者也有一定区别,神经内分泌肿瘤呈黄色,肿瘤表面血管稀少,呈实性外观,而 GA-FG 呈黏膜下肿瘤样隆起,呈白色,肿瘤表面血管扩张或有分支血管,外观柔软^[23]。Ueyama 等^[2] 提出这两种肿瘤可以通过使用 CgA 的免疫组织化学染色加以区分,神经内分泌肿瘤 CgA 常呈阳性。此外,免疫组化标记 PG-I、MUC6 阳性是 GA-FG 的特异性表现。

2. 胃底腺息肉:是最常见的胃息肉病变,胃底腺息肉可分为散发性或家族性腺瘤息肉病。家族性腺瘤息肉病可伴有低级别瘤变甚至癌变,此时易误诊为 GA-FG。家族性腺瘤息肉病常与周围黏膜有相对清晰的界限,且在内镜检查中无黏膜下肿瘤样隆起的形状,异常增生的病变仅涉

及浅表的小凹上皮,但 GA-FG 病变则起源于深部胃底腺,易侵及黏膜下层^[30]。组织学研究也表明,胃底腺息肉异常增生倾向于累及小凹上皮,而不是胃底腺^[13,30-32]。大的胃底腺息肉很少会因局部创伤或扭转发生缺血,从而导致病变内出血、反应性上皮非典型性增生和腺体囊性扩张伴上皮脱落,而这些往往在肿瘤坏死时常见。

3. 深在性囊性胃炎:深在性囊性胃炎的特征是黏膜下层腺体囊性扩张,腺体无异型性且周围有正常外观的固有层,主要累及幽门腺。在内镜超声检查中,在黏膜下层发现低回声病变,这有助于区分具有黏膜下肿瘤样隆起形状的 GA-FG^[3,33]。

4. 类癌:类癌呈黄色,表面血管少,外观坚硬,而 GA-FG 则呈褪色或白色,外观柔软,有更多的分支血管,这些分支的血管位于黏膜层的深处,是 GA-FG 所特有的,也可用于区分 GA-FG 和其他黏膜下肿瘤^[23]。

5. 胃腺瘤:胃腺瘤包括幽门腺腺瘤和其他高分化的胃腺瘤。幽门腺腺瘤是一种罕见胃型分化腺瘤,被覆单层立方至低柱状上皮细胞,胞质淡染至嗜酸性^[34-35],且 MUC6、PG-I 染色也可能呈现阳性,与 GA-FG 很难鉴别^[11],往往需要内镜、病理等结合仔细鉴别。

6. 胃腺癌:胃腺癌向轻度嗜酸性小凹(MUC5AC 阳性)上皮或胃幽门(胃窦)腺谱系分化时,细胞异型性较轻,这与 GA-FG 相似,但缺乏主细胞或壁细胞的混合,具有明显的胃癌侵袭性生长模式^[34,36]。

7. 其他:黏膜相关淋巴组织淋巴瘤及伴有局灶性萎缩的正常胃黏膜与 GA-FG 内镜表现相似,形状平坦或凹陷,组织病理学检查对于鉴别诊断是必要的^[23]。

六、治疗及预后

目前的证据表明,大多数 GA-FG 局限于黏膜或黏膜下层浅层,侵袭性低于传统的肠型或弥漫型胃癌,呈低度恶性。鉴于以上特点,浅部黏膜下浸润性肿瘤可采用限制性胃切除或 ESD 治疗,而对于浸润较深或有淋巴结转移的病变,应行扩大胃切除术加淋巴结清扫^[6]。GA-FG 体积小,呈低度恶性,符合内镜下手术治疗的适应证,因此目前大多数 GA-FG 采用内镜下治疗。Fan 等^[17]对内镜下手术治疗的 GA-FG 患者随访 18 个月发现,术后未观察到任何不良症状。然而,根据 2010 年版日本胃癌治疗指南^[37],对于黏膜下浸润深度超过 500 μm 处的病变,仅内镜下切除是不符合治愈标准的,考虑到 GA-FG 黏膜下浸润发生率高,Kato 等^[38]提出了腹腔镜和内镜联合治疗的无暴露技术,该技术易于切除位于胃上 1/3 的肿瘤,同时还可以防止肿瘤细胞暴露在腹腔腔中。GA-FG 很少出现淋巴和血管浸润,预后相对较好,然而,由于目前报道的 GA-FG 病例数较少,黏膜下浸润患者的淋巴结转移率和长期生存率尚不清楚,仍需要大样本、长期的随访研究。

七、总结

虽然 GA-FG 很少见,但在胃腺癌中所占的比例呈逐年增加趋势。GA-FG 具有以下特点:(1)起源于胃底腺区胃黏膜,不伴慢性胃炎或肠化生;(2)黏膜下肿瘤样隆起病变,

被正常的有色黏膜或褪色的白色黏膜覆盖,肿瘤表面有血管扩张或分支血管;(3)黏膜下层侵犯,轻微组织异型性,罕见淋巴或血管侵犯;(4)MUC6、PG-I 等免疫组化标志物阳性;(5)复发风险低,预后良好。临床医师在常规诊疗中应时刻牢记 GA-FG 的临床及病理特征,尽量减少漏诊和误诊的发生。目前,GA-FG 的发病机制、复发率和未满足治愈标准切除后的生存率等尚未阐明,仍需要大样本病例资料分析研究,以期指导临床诊疗。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Tsukamoto T, Yokoi T, Maruta S, et al. Gastric adenocarcinoma with chief cell differentiation[J]. *Pathol Int*, 2007, 57(8): 517-522. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2007.02134.x.
- [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[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(5): 609-619. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181d94d53.
- [3] 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 [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(48): 10523-10531. DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10523.
- [4] Manabe S, Mukaisho KI, Yasuoka T, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type spreading to heterotopic gastric glands[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(38): 7047-7053. DOI: 10.3748/wjg.v23.i38.7047.
- [5] Uchida A, Ozawa M, Ueda Y, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland mucosa type localized in the submucosa: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(37): e12341. DOI: 10.1097/MD.00000000000012341.
- [6] Ueo T, Yonemasu H, Ishida T. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type with unusual behavior[J]. *Dig Endosc*, 2014, 26(2):293-294. DOI: 10.1111/den.12212.
- [7] Chan K, Brown IS, Kyle T, et al. Chief cell-predominant gastric polyps: a series of 12 cases with literature review[J]. *Histopathology*, 2016, 68(6):825-833. DOI: 10.1111/his.12859.
- [8] Imagawa A, Sano N. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland (chief cell predominant type) with brownish pigmentation [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(5): 1358-1359. DOI: 10.1016/j.gie.2017.10.016.
- [9] Lee SY, Saito T, Mitomi H, et al. Mutation spectrum in the Wnt/β-catenin signaling pathway in gastric fundic gland-associated neoplasms/polyps[J]. *Virchows Arch*, 2015, 467(1):27-38. DOI: 10.1007/s00428-015-1753-4.
- [10] 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.
- [11] Kushima R, Sekine S, Matsubara A, et al. Gastric adenocarcinoma of the 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.
- [12] 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[J]. *Hum Pathol*, 2013,

- 44(11):2438-2448. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.002.
- [13] Benedict MA, Lauwers GY, Jain D. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: update and literature review[J]. *Am J Clin Pathol*, 2018,149(6):461-473. DOI: 10.1093/ajcp/aqy019.
- [14] 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[J]. *Dig Endosc*, 2016, 28(7): 722-730. DOI: 10.1111/den.12676.
- [15] Kai K, Satake M, Tokunaga O. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type with signet-ring cell carcinoma component: a case report and review of the literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2018,24(26):2915-2920. DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2915.
- [16] Kino H, Nakano M, Kanamori A, et al. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type after endoscopic therapy for metachronous gastric cancer[J]. *Intern Med*, 2018, 57(6):795-800. DOI: 10.2169/internalmedicine.9359-17.
- [17] Fan X, Yang XS, Bai P, et al. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(21):e20361. DOI: 10.1097/MD.00000000000020361.
- [18] 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.
- [19] Singhi AD, Lazenby AJ, Montgomery EA. Gastric adenocarcinoma with chief cell differentiation: a proposal for reclassification as oxyntic gland polyp/adenoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(7): 1030-1035. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825033e7.
- [20] 韩泽龙,陈振煜,罗晓蓓,等.国内首例胃底腺型胃癌病例报道[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2018,23(3):427-429. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2018.03.058.
- [21] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 101-112. DOI:10.1007/s10120-011-0041-5
- [22] Sato Y, Fujino T, Kasagawa A, et al. Twelve-year natural history of a gastric adenocarcinoma of fundic gland type[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2016, 9(6): 345-351. DOI: 10.1007/s12328-016-0680-5.
- [23] Ueyama H, Matsumoto K, Nagahara A, et al. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type (chief cell predominant type)[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(2): 153-157. DOI: 10.1055/s-0033-1359042.
- [24] 何妍君,何度,吴春成,等.胃底腺型胃癌2例[J]. *诊断病理学杂志*, 2020, 27(4): 269-270, 273. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2020.04.015.
- [25] Miyazawa M, Matsuda M, Yano M, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type: five cases treated with endoscopic resection[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(26): 8208-8214. DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.8208.
- [26] 王耀辉,韩梅,王洁,等.胃底腺型胃癌2例临床病理观察[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(6): 644-648. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2019.06.004.
- [27] Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer [J]. *Endoscopy*, 2009, 41(5): 462-467. DOI: 10.1055/s-0029-1214594.
- [28] Uozumi T, Seki H, Matsuzono E, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type arising from heterotopic gastric glands during a 19-year follow-up period[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2019,12(6):556-561. DOI: 10.1007/s12328-019-00989-5.
- [29] 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.
- [30] Jalving M, Koornstra JJ, Boersma-van Ek W, et al. Dysplasia in fundic gland polyps is associated with nuclear beta-catenin expression and relatively high cell turnover rates[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2003,38(9):916-922. DOI: 10.1080/00365520310005433.
- [31] Garrean S, Hering J, Saied A, et al. Gastric adenocarcinoma arising from fundic gland polyps in a patient with familial adenomatous polyposis syndrome[J]. *Am Surg*, 2008, 74(1): 79-83.
- [32] Stolte M, Vieth M, Ebert MP. High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: clinically relevant or not? [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15(11): 1153-1156. DOI: 10.1097/00042737-200311000-00001.
- [33] Machicado J, Shroff J, Quesada A, et al. Gastritis cystica profunda: endoscopic ultrasound findings and review of the literature[J]. *Endosc Ultrasound*, 2014, 3(2): 131-134. DOI: 10.4103/2303-9027.131041.
- [34] Joo M, Han SH. Gastric-type extremely well-differentiated adenocarcinoma of the stomach: a challenge for preoperative diagnosis[J]. *J Pathol Transl Med*, 2016, 50(1): 71-74. DOI: 10.4132/jptm.2015.07.14.
- [35] Mochizuki K, Kondo T, Tahara I, et al. Gastric adenocarcinoma of pyloric gland type with high-grade malignancy[J]. *Pathol Int*, 2015,65(3):148-150. DOI: 10.1111/pin.12241.
- [36] Khor TS, Alfaro EE, Ooi EM, et al. Divergent expression of MUC5AC, MUC6, MUC2, CD10, and CDX-2 in dysplasia and intramucosal adenocarcinomas with intestinal and foveolar morphology: is this evidence of distinct gastric and intestinal pathways to carcinogenesis in Barrett Esophagus? [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012,36(3):331-342. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31823d08d6.
- [37] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3)[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 113-123. DOI:10.1007/s10120-011-0042-4
- [38] Kato M, Uraoka T, Isobe Y, et al. A case of gastric adenocarcinoma of fundic gland type resected by combination of laparoscopic and endoscopic approaches to neoplasia with non-exposure technique (CLEAN-NET)[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2015,8(6):393-399. DOI: 10.1007/s12328-015-0619-2.