

· 菁英论坛 ·

胃“爬行型”腺癌研究进展

宋世义¹ 王雷² 常廷民¹¹新乡医学院第一附属医院消化内镜科 河南省消化道肿瘤防治医学重点实验室, 卫辉 453100; ²南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科, 南京 210008

通信作者: 常廷民, Email: ctminmail@163.com

【提要】 胃“爬行型”腺癌是早期胃癌的一种特殊类型, 组织病理学上表现为在胃固有腺增殖带附近出现不规则腺体融合且呈现水平扩展趋势, 但细胞异型性低。因腺管横行扩张融合似牵手状, 又名“牵手癌”。由于病变在增殖带水平进展, 表面覆盖非癌上皮, 导致病变与正常黏膜对比度差, 内镜诊断有一定难度。就现有文献对胃“爬行型”腺癌相关研究进展进行阐述, 以期提高临床医师对该病的认知。

【关键词】 胃肿瘤; 胃爬行型腺癌; 临床特点; 内镜特点; 病理特点

基金项目: 江苏省科技计划专项资金(重点研发计划社会发展)项目(BE2023655)

Research progress of gastric "crawling-type" adenocarcinoma

Song Shiyi¹, Wang Lei², Chang Tingmin¹¹Department of Digestive Endoscopy, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University; Key Laboratory of Gastrointestinal Tumor Prevention and Treatment of Henan Province, Weihui, 453100, China;²Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Chang Tingmin, Email: ctminmail@163.com

胃癌指原发于胃的上皮源性肿瘤, 在世界范围内, 胃癌是排名第五的常见恶性肿瘤, 致死率在恶性肿瘤中排名第三^[1]。胃“爬行型”腺癌(“crawling-type” adenocarcinoma, CTAC)首先是由日本学者提出, 其特点是低异型性细胞和明显的结构异型, 倾向于黏膜内横向扩展, 形成不规则分支、相互融合、由稀疏的嗜酸性细胞构成的囊性扩张腺管, 腺体基底膜不连续、不圆滑, 向间质融入, 而众多特点中, 不规则融合的腺体是诊断的重要线索^[2]。由于病变在增殖带水平进展, 表面覆盖非癌上皮, 难以分清边界, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的完整切除会有一定困难, 这可能也是导致CTAC水平切缘阳性率明显高于普通型分化癌的原因^[3-4]。有学者认为CTAC属于超高分化型腺癌的一种亚型, 预后较好^[5-6]。但有文献报道, 黏膜下层的浸润性CTAC常合并低分化成分的癌, 因此恶性程度有可能被低估^[7]。因此, CTAC真正的生物学行为尚不完全清楚, 而且其占比仅占早期胃癌的2%~3%^[7-8], 想要了解接近真实世界的临床病理特点、生物学行为、分子表达特点

会比较困难。本篇从临床特点、内镜特点、病理特点等对CTAC相关研究进展进行阐述, 以期提高临床医师对CTAC的认知。

一、临床特点

不同文献报道的CTAC发病年龄相差较大, Okamoto等^[7]报道中位发病年龄61岁(40~84岁), 而Fujita等^[3]报道中位发病年龄71岁(39~86岁)。虽然文献报道发病年龄不一, 可能跟病例数量少造成的偏倚有关, 但总体而言, 相比于分化型胃癌, CTAC的发病年龄较早^[3-4, 7-9]。性别占比方面, CTAC与分化型胃癌基本一致, 男性占比较高(61.7%~84%)^[4, 7, 9]。

二、内镜特点

源自日本的研究发现CTAC多位于中1/3胃体, 占比62.8%~76%^[3, 7], 源自韩国的研究则提示其发生位置多位于下1/3胃体, 占比58.8%~59.6%^[4, 9]。这提示CTAC发生的位置存在区域差别, 而我国目前尚缺乏相关文献报道。现有文献报道CTAC内镜下巴黎分型基本一致, 没有区域差别,

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230104-00574

收稿日期 2023-01-04 本文编辑 朱悦

引用本文: 宋世义, 王雷, 常廷民. 胃“爬行型”腺癌研究进展[J]. 中华消化内镜杂志, XXXX, XX(XX): 1-3.

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230104-00574.



多表现为平坦型,其中72.5%~84%表现为0-IIc型,其次是0-IIb型^[3,5-7]。内镜下CTAC病变范围明显小于术后病理的病变范围[(11.0±5.9)mm比(29.0±24.6)mm]^[4],提示内镜下范围判断困难。文献报道术后标本的病变范围区间较大,范围约8~185mm,平均33mm^[3-7]。内镜下色泽表现相比于周围背景黏膜变化不明显,略呈退色调改变,如图1。这些特点都导致CTAC内镜下诊断困难。另外CTAC与幽门螺杆菌的关系尚无相关文献报道。

三、病理特点

CTAC的典型病理特点是发生在增殖带附近,肿瘤腺管具有低度异型的细胞和明显的结构异型,其中腺体的横向发展和不规则融合是诊断的重要线索。为了引起大家对此类异型腺体的重视,减少因细胞低度异型导致的漏诊或诊断过低,Kato等^[10]将这些特征性的肿瘤腺管结构比作字母“WHYX”,因此,病理诊断时,需对此类病变格外关注,避免过低诊断或漏诊,如图2。

分化癌的p53一般存在过表达^[11],而CTAC的p53类似于低分化癌,基本不存在过表达^[12]。Woo等^[9]研究发现,CTAC的MMR、HER2、MET、PTEN分子表达方式和分化癌组存在明显区别,分化型癌中常见的HER2过表达和PTEN表达缺失,在CTAC中基本不存在,而MET过表达率明显降低(4.4%比19.4%, $P=0.004$),MMR表达缺失率低于分化癌组(0%比5.6%, $P=0.036$);然而CTAC的这些分子表达方式和低分化癌组表达方式较为一致,MMR、PTEN正常表达率及HER2阴性率均接近100%,MET过表达率也基本一致(4.4%比2.8%, $P=0.695$)。黏膜下层的浸润性CTAC常合并低分化成分。然而文献未对黏膜内爬行癌和黏膜下层浸润部分癌的MMR、HER2、MET、PTEN表达方式是否存在差异进行研究说明,未来需进一步研究阐明。所以尽管有腺管形成,但是CTAC和低分化腺癌的诸多分子表达特点更相似,应引起关注。

Ushiku等^[6]研究发现52%(11/21)的CTAC黏液质分型为肠型,48%(10/21)为混合型,其中肠型标志物MUC2、CDX-2、CD10阳性率分别为100%、90%、86%,胃型标志物MUC5AC、MUC6阳性率分别为48%、42%,4例黏膜下层或更深浸润的癌中只有1例出现黏液表型的变化,其余3例黏液质表型未发生变化。而且该研究发现低分化成分只出现在黏液表型为混合型的CTAC病例中,提示黏液质表型为混

合型的CTAC更具侵袭性。而另一项研究提示CTAC在黏液质分型方面,混合型比例明显高于分化型腺癌和低分化腺癌的混合型比例($P<0.001$)^[7]。

Okamoto等^[7]以25例早期CTAC为研究对象,发现64%(16/25)的病例中发现印戒细胞,76%(19/25)的病例黏膜内存在低分化成分,所有9例黏膜下浸润的CTAC,其黏膜下层癌成分均合并有低分化腺癌成分,富含间质,并呈浸润性生长,其中33.3%(3/9)出现淋巴结转移,明显高于黏膜下层浸润的混合性胃癌淋巴结转移率25.7%(43/167)^[13]。Okamoto等^[7]还分析了黏膜下浸润及淋巴结转移的预测因素,研究发现黏膜内Ki-67阳性细胞占比大于50%以上的组别中,黏膜下浸润风险显著增加,且仅在该组病例中存在淋巴结转移,黏膜内低分化成分直径小于20mm的病例中,均未发生淋巴结转移,而黏膜内低分化成分直径大于20mm的病例中33%(4/12)发生了淋巴结转移。所以,对于内镜切除的病变,术后应重点关注Ki-67阳性细胞占比及黏膜内低分化成分的直径,以评估淋巴结转移风险,为后续治疗提供依据。

由于CTAC的肿瘤腺体位于增殖带,表面覆盖正常上皮,这些特点使得内镜下性质诊断及范围诊断都比较困难^[14],因此内镜检查中在中、下1/3胃体见到0-IIc或IIb型较周边黏膜稍褪色病变时,要考虑到CTAC的可能,且因其特有的病理表现,要尽量多地取全黏膜层的活检组织,避免组织量少造成诊断不足。范围诊断可以借助化学染色如靛胭脂、靛胭脂联合醋酸等增强对比度的染色技术进行病变范围判断,必要时可以阴性活检技术。遇到此类病变时,内镜医师和病理医师需加强沟通以作出正确的诊断。

病理诊断时,形态学上一旦看到增殖带区域腺管细胞异型不明显,但存在明显的腺体结构异型时,需考虑到CTAC的可能,避免误诊为肠上皮化生造成过低诊断,如果还能观察到囊状扩张的腺管和(或)灶性印戒细胞,则更加支持CTAC的诊断。

淋巴结转移是患者预后最重要的预测指标,目前满足内镜治疗的早期癌,都满足没有淋巴结转移或者淋巴结转移风险极低的基本条件。对于术前诊断不明确,内镜手术标本术后病理提示CTAC的病例,须仔细评估水平切缘、Ki-67阳性细胞占比、黏膜内低分化成分的直径、有无黏膜下浸润情况,以评估淋巴结转移风险^[7]。目前CTAC能否进

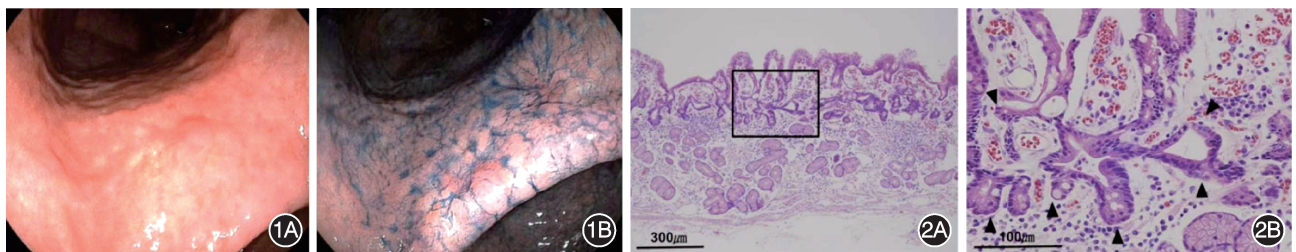


图1 胃“爬行癌”的内镜表现^[7] 1A:中部胃体小弯侧见褪色调表现为主的病变,病变偏后壁侧呈0-IIc型改变,偏前壁侧呈0-IIb型改变,边界欠清晰;1B:喷洒靛胭脂后,偏后壁侧浅表凹陷更加明显,但病灶整体边界欠清晰 图2 胃“爬行癌”的病理表现^[7] 2A:增殖带区域见腺体横向发展及不规则融合;2B:图2A中黑框放大观,见细胞异型不明显,腺体扭曲融合(黑色箭头所指)

行内镜下治疗尚无定论,未来需要更大样本、更长随访时间的研究进一步验证。

综上,CTAC 的内镜表现没有特异性改变,需结合病理综合诊断,对于位于胃体中、下 1/3 的 0-IIc 或 IIb 型病变,需考虑到该病变的可能。其特有的病理形态学改变及免疫组化改变,提示其属于胃癌的一种特殊类型,虽然有腺管形成,但结合其相关病理学特点,更倾向于具有较高侵袭性的生物学行为。今后需要更多地研究明确。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019,144(8):1941-1953. DOI: 10.1002/ijc.31937.
- [2] Takizawa TIY, Maeda Y, Arai K, et al. Pathological problems concerning how to determine the resection-lines during operations for gastric cancer (in Japanese with English abstract)[J]. *Stomach Intestine*, 1990, 25: 319-328.
- [3] Fujita Y, Uesugi N, Sugimoto R, et al. Analysis of clinicopathological and molecular features of crawling-type gastric adenocarcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1): 111. DOI: 10.1186/s13000-020-01026-7.
- [4] Kang KJ, Kim KM, Kim JJ, et al. Gastric extremely well-differentiated intestinal-type adenocarcinoma: a challenging lesion to achieve complete endoscopic resection [J]. *Endoscopy*, 2012, 44(10): 949-952. DOI: 10.1055/s-0032-1310161.
- [5] Yao T, Utsunomiya T, Oya M, et al. Extremely well-differentiated adenocarcinoma of the stomach: clinicopathological and immunohistochemical features[J]. *World J Gastroenterol*, 2006,12(16):2510-2516. DOI: 10.3748/wjg.v12.i16.2510.
- [6] Ushiku T, Arnason T, Ban S, et al. Very well-differentiated gastric carcinoma of intestinal type: analysis of diagnostic criteria[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(12): 1620-1631. DOI: 10.1038/modpathol.2013.98.
- [7] Okamoto N, Kawachi H, Yoshida T, et al. "Crawling-type" adenocarcinoma of the stomach: a distinct entity preceding poorly differentiated adenocarcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(2):220-232. DOI: 10.1007/s10120-012-0173-2.
- [8] Kushima R, Vieth M, Borchard F, et al. Gastric-type well-differentiated adenocarcinoma and pyloric gland adenoma of the stomach[J]. *Gastric Cancer*, 2006, 9(3): 177-184. DOI: 10.1007/s10120-006-0381-8.
- [9] Woo HY, Bae YS, Kim JH, et al. Distinct expression profile of key molecules in crawling-type early gastric carcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(4): 612-619. DOI: 10.1007/s10120-016-0652-y.
- [10] Kato Y, Yanagisawa A, Sugano H. Biopsy interpretation in diagnosis of gastric carcinoma[M]// Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, et al. *Gastric Cancer*. Tokyo: Springer, 1993: 133-150.
- [11] Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2006,12(2):192-198. DOI: 10.3748/wjg.v12.i2.192.
- [12] Tamura G, Sato K, Akiyama S, et al. Molecular characterization of undifferentiated-type gastric carcinoma[J]. *Lab Invest*, 2001, 81(4): 593-598. DOI: 10.1038/labinvest.3780268.
- [13] Hanaoka N, Tanabe S, Mikami T, et al. Mixed-histologic-type submucosal invasive gastric cancer as a risk factor for lymph node metastasis: feasibility of endoscopic submucosal dissection[J]. *Endoscopy*, 2009,41(5):427-432. DOI: 10.1055/s-0029-1214495.
- [14] Endoh Y, Tamura G, Motoyama T, et al. Well-differentiated adenocarcinoma mimicking complete-type intestinal metaplasia in the stomach[J]. *Hum Pathol*, 1999, 30(7): 826-832. DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90144-2.