

# 胃肝样腺癌 1 例并文献复习



成志锋<sup>1,2</sup>, 吴延海<sup>2</sup>, 韩仕瑶<sup>2</sup>, 张必翔<sup>2</sup>, 朱鹏<sup>2</sup>

1. 荆州市中医医院普外科, 湖北 荆州 434300; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心, 湖北 武汉 430030

**[摘要]** **目的** 探讨胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS)病例的特点, 总结 HAS 病人的治疗方法, 提高诊治水平。**方法** 对 2022 年 6 月 19 日收入华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心的 1 例 60 岁女性罕见 HAS 病人诊治资料进行总结分析, 并结合文献进行复习。**结果** 病人因“上腹部胀痛不适半年, 体检发现肝占位 3 d”入院, 上腹部增强 CT: 肝左叶及右叶团块灶, 多考虑肿瘤性病变, 转移瘤不排除。胃大弯侧胃壁团块灶, 考虑肿瘤性病变可能。无痛电子胃镜示: 胃窦后壁新生物。于 2022 年 6 月 27 日在全身麻醉下行剖腹探查, 行肝左外叶切除术 + 肝 S6、S7 段部分切除术 + 胃癌根治术(D<sub>2</sub>) + 毕 II 式胃肠吻合术 + 空肠侧侧吻合术 + 腹腔淋巴结清扫术。术后病理: 考虑为 HAS 合并肝转移, 免疫组织化学确诊 HAS; 术后恢复良好, 第 10 天痊愈出院。术后 1 个月复诊甲胎蛋白降至正常范围内(4.3 μg/L)。**结论** (1) HAS 是一类特殊的原发性胃癌, 是同时具有腺癌和肝细胞癌分化特征的胃恶性肿瘤。(2) 大多数病例合并甲胎蛋白升高, 且其预后较普通胃癌差, 平均生存期为 10~18 个月, 1、3、5 年生存率分别为 37.5%、12.5% 和 8.3%。(3) 早期治疗主张根治性手术, 中晚期以化疗 + 介入治疗等个体化综合治疗为主; 结合国内外研究结果, 目前化疗方案多种: 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 + 表阿霉素 + 顺铂、紫杉醇联合氟尿嘧啶、紫杉醇联合替吉奥、紫杉醇等, 具有一定临床效果; 但鲜有术后靶向及免疫治疗相关研究, 可参考胃腺癌靶向及免疫治疗方案。

**[关键词]** 胃肝样腺癌; 临床特点; 诊疗; 预后

**[中图分类号]** R656.6 **DOI:** 10.3969/j.issn.1003-5591.2023.01.015

**[文献标识码]** A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS)是临床罕见的消化系统恶性肿瘤, 其发病特点主要表现为好发于中老年, 男性发病多于女性, 且疾病进展快, 预后差, 常需手术联合序贯治疗; 病理特点主要表现为同时具有腺癌和肝细胞癌样分化特点, 是临床上罕见的一种原发性胃癌。笔者近期收治 1 例 HAS 病人, 对其临床资料进行总结分析, 旨在提高对该疾病的认识, 进一步了解 HAS, 为该病临床诊治提供一定的参考。

## 临床资料

### 一、一般资料

病人: 女性, 60 岁, 因“上腹部胀痛不适半年, 体检发现

肝占位 3 d”于 2022 年 6 月 19 日收入华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心。入院体检: 生命体征平稳, 腹平软, 剑突下轻度压痛, 无反跳痛, 余无特殊。否认既往慢性肝炎等病史。本病案报道临床资料已取得病人知情同意。

### 二、辅助检查

入院检查甲胎蛋白(稀释后)16 818.0 μg/L(正常范围 0~7 μg/L), 糖类抗原 19-9(CA19-9)27.32 kU/L, 癌胚抗原(CEA)2.45 μg/L, 异常凝血酶原 1 467.27 Au/L(正常范围 0~40 Au/L)。乙型肝炎三系阴性、HBV-DNA 未检出。上腹部增强 CT(图 1): 肝左叶及右叶团块灶(大小分别为 9 cm × 5 cm × 4 cm、6 cm × 5 cm × 5 cm), 多考虑肿瘤性病变, 转移瘤不排除。胃大弯侧胃壁团块灶, 考虑肿瘤性病变可能, 伴局部胃底静脉曲张形成。无痛电子胃镜示: 胃窦后壁可见一大约 1.5 cm × 2.0 cm 的新生物, 中间凹陷, 呈环堤状, 苔污秽, 触之易出血(图 2)。内镜下活检: 镜下见几小片胃黏膜组织呈慢性炎症(急性活动期)改变, 局灶区域见极少许

作者简介: 成志锋, 主治医师, 主要从事肝胆疾病的基础与临床研究, Email: 549987142@qq.com; 成志锋为华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心进修医生

通信作者: 朱鹏, Email: 17263706@qq.com

异型细胞团,疑为癌(图 3),免疫组织化学:磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PCK)(+),E-钙黏蛋白(E-Cadherin)为(+),P53(大部分中等~强+),CEA(-),Ki-67(LI 约 30%)。

### 三、术后检查

术后病理:送检胃肿物为结节样,大小为 6 cm×5 cm×4 cm,上附有少许胃黏膜,结节切面灰白质中,与周围组织界清,部分可见坏死,镜下诊断为胃低分化癌(图 4),符合肝样腺癌,癌组织侵及胃壁浆膜下,两端切缘阴性,可见脉管侵犯,位于黏膜下及固有肌层,未见神经侵犯。淋巴结:胃周淋巴结 12 枚、“第 8、9、10、12a 组”淋巴结 6 枚、“第 7、11 组”淋巴结 8 枚,均未见癌。送检肝左外叶肿物:大小为 9.0 cm×5.5 cm×4.0 cm,灰白结节,紧邻肝被膜,距肝切缘约 0.6 cm。送检肝右后叶肿物:大小为 6.0 cm×5.5 cm×5.0 cm,灰白结节,与周围组织界限较清,距肝切缘 3 cm,结节内可见大量坏死,未见明显卫星灶。肝脏两处肿物镜下均可见癌组织,考虑为 HAS 并肝转移。免疫组织化学:其中,肝细胞癌特征的有:PCK、E-Cadherin 均(+),上皮细胞膜抗原(EMA)(少许+),细胞角蛋白(CK)8/18(+),CK19(+),甲胎蛋白(+),Arginase-1(+),Glypican-3(+),GS(+),SALL4(+),INSM1(部分+),SSTR2(少许+),P53(大部分中等~强+),INI1(+),SMARCA4/BRG1(+),MLH1(+),PMS2(+),MSH2(+),MSH6(+),CD31(血管+),Ki-67(LI 热点区约 90%);胃腺癌特征的有:OCT3/4(-),SOX2(-),CD30(VENTANA)(-),CD30(阳性对照)(+),CD117(c-kit9.7)(-),CD117(阳性对照)(+),Hepatocyte、CK7、ICD56、突触素(Syn)、铬粒素(CgA)、Claudin18.2 均(-),Her-2(4B5)(0),Her-2(阳性对照)(+),CK20(-);CD31(血管+),CDX2(+),Villin(+);PCK(+),Glypican-3(+),Arginase-1(+),甲胎蛋白(散在+),Hepatocyte(灶+),CD34(血管+),CK19(+),Ki-67(LI 约 80%)。

### 四、诊治经过

病人于 2022 年 6 月 19 日入院后完善相关术前检查,无明显手术禁忌证,充分术前准备后于 2022 年 6 月 27 日在全身麻醉下行剖腹探查术,术中探查见腹腔少量淡黄色腹水,结肠、膀胱及双侧卵巢未及明显结节,无腹膜播散;肝脏颜色红润,质地柔软;肝左外叶表面可见一大小约为 6.0 cm×6.0 cm 肿块,边界不清,质硬,色灰暗;肝右后叶 S6、S7 段交界处表面可见一大小约为 4.0 cm×5.0 cm 肿块,边界不清,质硬,色灰暗。探查胃窦可及一大小约为 5.0 cm×4.0 cm 肿块,未及浆膜层,质硬,不易推动,边界不清。肝门部及胃小弯处可见数个大小不等淋巴结。因病人术前胃镜下病理不能肯定为恶性,故术中决定先行远端胃大部分切除,送术中快速冰冻切片:胃低分化癌。遂行肝左外叶切除术+肝 S6、S7 段部分切除术+胃癌根治术(D<sub>2</sub>)+毕 II 式胃肠吻合术+空肠侧侧吻合术+区域淋巴结清扫术,术后标本见图 5。病人术后恢复良好,术后第 10 天痊愈出院;术后 1 个月复诊甲胎蛋白降至正常范围内(4.3 μg/L)。

## 讨 论

HAS 是同时具有腺癌和肝细胞癌样分化特点的一种原发性胃癌,属于胃癌的一种罕见类型,其最大特点为大多数此类病例可合并血清甲胎蛋白的升高<sup>[1]</sup>。HAS 最早于 1970 年由 Bourreille 等<sup>[2]</sup>首先报道,但当时报道病例为 1 例伴有血清甲胎蛋白升高和肝转移的胃腺癌病人,并没有病理学证据支持,故仅称为“产生甲胎蛋白的胃癌”。直到 1985 年, Ishikura 等<sup>[3]</sup>报道了 1 例病理学上既有腺癌分化,又有肝细胞癌分化的病例,故首次提出 HAS 的概念。截至目前,我国文献报道 HAS 病例数在 300 例左右<sup>[4]</sup>。研究显示 HAS 发病率占同期胃癌病人总数的 0.17%<sup>[5]</sup>。HAS 和产甲胎蛋白胃癌的概念既有重叠又有区别,实际上可以分为 3 种类型:不产甲胎蛋白的 HAS、产甲胎蛋白的 HAS 和产甲胎蛋白但无肝细胞癌样分化的胃癌。HAS 的组织学特征为髓样型,是其肿瘤细胞呈现多形性,出现了肝细胞癌样分化,肿瘤细胞的形态特征及排列类似于肝癌细胞,细胞较大,不规则,呈梁索状或巢样排列,血窦丰富,核仁大,居中,可见核分裂象,巨核或畸形核,肿瘤细胞周围可见胆汁样物质。产甲胎蛋白只是 HAS 的一个重要特点,不是必要条件,因为肠化的胃黏膜能像胚胎性肠黏膜一样产生甲胎蛋白,许多胃癌产生甲胎蛋白仅仅表明胃黏膜肠上皮化生,而不是肝样分化。甲胎蛋白阴性的 HAS 可产生其他正常的肝细胞产物,如白蛋白、α<sub>1</sub>-抗胰蛋白酶、凝血素、异常凝血酶原、铁蛋白及转铁蛋白等。本病例异常凝血酶原出现升高,亦证明胃癌细胞发生肝样分化时除产生甲胎蛋白外,亦可以产生其他肿瘤相关蛋白<sup>[6-7]</sup>。

HAS 的另一个特征是肝转移率高,本病例即为同期发现肝多发转移的 HAS 病人。HAS 的预后一般比普通胃癌差,其血管淋巴管浸润、淋巴结转移率更高,尤其是肝转移率高达 75.6%,其他常见转移部位有肺及胰腺,5 年生存率仅为 9%。肝转移是 HAS 病人死亡的主要原因<sup>[8]</sup>。HAS 病人的 1、3、5 年生存率分别为 37.5%、12.5%和 8.3%,而普通胃癌病人的肝转移率为 11.5%,1、3、5 年生存率分别为 95%、57%和 38%。目前认为,与肝转移最相关的基因是 c-Met 基因,其表达产生的 Met 蛋白是肝细胞生长因子的受体,在胃腺癌中的阳性率为 18.0%~71.1%。c-Met 基因的表达与肿瘤的浸润深度和淋巴结转移有关,而且 Met 蛋白更倾向在侵袭浆膜或发生转移的晚期病人肿瘤组织中表达。产甲胎蛋白胃癌比甲胎蛋白阴性胃癌有更高的 Met 蛋白阳性表达率<sup>[9]</sup>。因此我们认为,很可能是由于 Met 蛋白高表达后所致的胃癌细胞与肝细胞相似,导致其易于在肝细胞组织中存活,故 HAS 比普通胃癌更易出现肝转移,这也为 HAS 的精准靶向治疗提供了可选择的靶点。

HAS 的诊断金标准应该为病理组织学上同时具有腺癌和肝细胞癌分化的原发性胃肿瘤。由于 HAS 与肝细胞癌有许多相似性,临床上可能会将 HAS 肝转移误诊为肝癌胃转移,因而进行鉴别诊断、避免漏诊及误诊至关重要。首先

确定肿瘤原发部位,往往原发性胃癌的病人既往无肝炎、肝硬化病史,而原发性肝细胞癌病人大多合并慢性肝炎、肝硬化等情况。其次,对于同时发现胃肿瘤和肝肿瘤的病人,我们通常应采用一元论来解释,而肝癌胃转移实属罕见,但胃癌出现肝转移的发生率很高。尤其是对于一些肝脏多发灶的病例,更应该考虑 HAS 合并肝转移。本例病人门诊首发肝脏肿瘤,入院后完善胃镜检查同时发现胃肿瘤,且病人否认既往合并慢性肝炎病史,如图 1 所示,病人肝脏肿瘤为多发。结合病人甲胎蛋白异常升高,故术前应考虑病人为 HAS 合并肝多发转移可能。

HAS 合并肝转移的病人唯一能取得潜在治愈效果的方法是通过外科手术彻底切除胃癌原发灶和肝转移灶。早期治疗仍主张根治性手术治疗,中晚期以化疗+介入治疗等个体化综合治疗为主<sup>[10]</sup>。本例病人由于术前的正确诊断,加之手术达到根治性目的,故病人远期生存率得以保证。但要想达到根治性切除目的,需满足以下 3 个条件:(1)原发胃癌病灶可行 D<sub>2</sub>根治性切除;(2)无广泛腹腔种植转移和其他肝外转移;(3)肝脏转移灶均可达到 R0 切除,且剩余肝体积有保障。若达不到 D<sub>2</sub>根治术,则不建议行肝转移灶切除。若无肝外转移,胃大部分切除也能提高病人生存期。如存在肝外转移、腹腔种植等情况,胃大部分切除术则不能提高病人生存期<sup>[11]</sup>,这时只能采用系统化疗、介入治疗、射频消融等综合治疗方法。HAS 对于化疗药物敏感性较差,目前该病的化疗方案存在多种,有研究表明 FLEP 方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+表阿霉素+顺铂)对此类病人相对敏感,能有较好的生存获益。Takeyama 等<sup>[12]</sup>报道了 1 例 HAS 合并肝多发转移病人接受紫杉醇联合氟尿嘧啶、紫杉醇联合替吉奥、紫杉醇方案,肝转移病灶缩小,影像学完全缓解,甲胎蛋白水平恢复正常,明显提高了病人的生活质量。但关于 HAS 的介入治疗目前国内外鲜有报道,需待进一步大样本、多中心研究。

综上所述,就 HAS 特点笔者总结如下:(1)HAS 病人往往以首发肝脏肿瘤入院,对于无慢性肝炎、肝硬化病史的病例,即使其血清甲胎蛋白升高,也不能确诊为肝细胞癌,需完善粪潜血试验、电子胃镜等检查,必要时应行肝穿刺活检以确诊。(2)血清甲胎蛋白升高是 HAS 的一个重要特点,若发现胃癌病人合并血清甲胎蛋白升高,应怀疑 HAS 可能;反之若发现病人血清甲胎蛋白升高,而又可排除肝细胞癌、肝母细胞癌、生殖细胞肿瘤及慢性肝炎等疾病时,应怀疑 HAS 的可能性。(3)HAS 病人确诊时多数合并有肝转移或淋巴结转移,肝转移灶为多发性。(4)HAS 病人预后较普通胃癌差,出现淋巴转移或肝转移可能性较普通胃癌大。(5)HAS 治疗的关键在于尽量根治性的手术切除加上后续的全身化疗,结合国内外研究结果,目前化疗方案多种:FLEP 方案、

紫杉醇联合氟尿嘧啶、紫杉醇联合替吉奥、紫杉醇方案等;根据我们经验,结合肿瘤生物学特性,靶向治疗可参考胃腺癌靶向治疗方案;综合个体化治疗以期达到最大治疗效果。

(本文图 1~图 5 见封三)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Gao YB, Zhang DF, Jin XL, et al. Preliminary study on the clinical and pathological relevance of gastric hepatoid adenocarcinoma[J]. J Dig Dis, 2007, 8(1): 23-28. DOI: 10.1111/j.1443-9573.2007.00279.x.
- [2] Bourreille J, Metayer P, Sauger F, et al. Existence of alpha feto protein during gastric-origin secondary cancer of the liver[J]. Presse Med, 1970, 78(28): 1277-1278.
- [3] Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, et al. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report[J]. Cancer, 1985, 56(4): 840-848. DOI: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<840:aid-cncr2820560423>3.0.co;2-e.
- [4] 王康韬, 田梦翔, 葛鹤铭, 等. 中国 294 例胃肝样腺癌临床数据荟萃分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(2): 242-251.
- [5] Lin CY, Yeh HC, Hsu CM, et al. Clinicopathological features of gastric hepatoid adenocarcinoma[J]. Biomed J, 2015, 38(1): 65-69. DOI: 10.4103/2319-4170.126860.
- [6] Nagai eishi, Ueyama T, Yao T, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis[J]. Cancer, 1993, 72(6): 1827-1835. DOI: 10.1002/1097-0142(19930915)72:6<1827:aid-cncr2820720606>3.0.co;2-8.
- [7] 刘佳, 白玉贤, 魏孝礼. 甲胎蛋白阳性胃癌相关基因及治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(6): 442-447. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.06.A008.
- [8] Chang YC, Nagasue N, Kohno H, et al. Clinicopathologic features and longterm results of a-fetoprotein-producing gastric cancer[J]. Am J Gastroenterol, 1990, 85: 1480-1485.
- [9] Amemiya H, Kono K, Mori Y, et al. High frequency of c-Met expression in gastric cancers producing alpha-fetoprotein[J]. Oncology, 2000, 59(2): 145-151. DOI: 10.1159/000012152.
- [10] 宋志远, 孔棣. 胃肝样腺癌的诊治研究进展[J]. 山西医药杂志(下半月刊), 2012, 41(8): 802-803. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2012.16.015.
- [11] 李汝东, 侯家晨, 崔晓哈, 等. 胃肝样腺癌诊疗现状及进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2017, 31(1): 53-56. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2017.01.011.
- [12] Takeyama H, Sawai H, Wakasugi T, et al. Successful paclitaxel-based chemotherapy for an alpha-fetoprotein-producing gastric cancer patient with multiple liver metastases[J]. World J Surg Oncol, 2007, 5: 79. DOI: 10.1186/1477-7819-5-79.

(收稿日期: 2022-08-26)