

肿瘤病理分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002977

主细胞为主型胃泌酸腺肿瘤 9 例报道并文献复习

王 涛, 罗 华

(雅安市人民医院病理科, 雅安 625000)

【摘要】目的:探讨主细胞为主型胃泌酸腺肿瘤的临床病理特征。**方法:**收集雅安市人民医院 2017 年 12 月至 2020 年 7 月诊治的 9 例主细胞为主型胃泌酸腺肿瘤的临床病理资料,分析内镜特征、病理形态特征及免疫组织化学检测结果,并结合文献进行探讨。**结果:**9 例患者中 5 例为女性,4 例为男性,中位年龄 54 岁。其中胃底腺型胃癌(gastric adenocarcinoma of fundic gland type, GA-FG)6 例、泌酸腺腺瘤(gastric oxyntic gland adenoma, GOGA)3 例。最常见的症状是腹部隐痛(5/9)。胃镜提示胃体或胃底的浅表隆起型(8/9)或浅表平坦型病变(1/9),病灶最大直径 2~6 mm。GA-FG 及 GOGA 均以主细胞成分为主,伴有壁细胞和颈黏液细胞,细胞异型性小,排列成不规则的腺管状。GA-FG 中查见肿瘤周围间隙(5/6)及肿瘤周围纤维化(1/6)。免疫表型显示主细胞表达胃蛋白酶原 I、壁细胞表达 H⁺-K⁺-ATP 酶、颈黏液细胞表达黏蛋白 6。4 例患者获得 12~25 个月随访,均未见复发。**结论:**胃的主细胞为主型泌酸腺肿瘤是罕见且具有独特病理学特征的肿瘤,预后较好。

【关键词】胃泌酸腺肿瘤;泌酸腺腺瘤;胃底腺型胃癌

【中图分类号】R735.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-08-29

Gastric oxyntic gland tumour (chief cell predominant type): report of 9 cases and literature review

Wang Tao, Luo Hua

(Department of Pathology, Ya'an People's Hospital)

【Abstract】Objective: To assess the clinicopathological features of gastric oxyntic gland tumour chief cell predominant type (GOGT-CCPT). **Methods:** Clinicopathologic characteristics of 9 patients with GOGT-CCPT admitted to Ya'an People's Hospital from December 2017 to July 2020 were collected in the study. The endoscopic features, pathological features and immunohistochemical results were analyzed, and the relevant literatures were discussed. **Results:** Among the 9 patients, 5 were female and 4 were male, with a median age of 54 years, including 6 cases of gastric adenocarcinoma of fundic gland type (GA-FG) and 3 cases of gastric oxyntic gland adenoma (GOGA). The most common symptom was abdominal pain (5/9). Gastroscopy revealed an elevated (8/9) or flat (1/9) lesion in the gastric corpus and the gastric fundus, with a diameter of 2 to 6 mm. Clinicopathological examination showed that the tumor was mostly located in the lamina propria, and both GA-FG and GOGA were mainly composed of chief cells, but there were also scattered parietal cells and mucous neck cells, with mild atypia and arranged in irregular glandular patterns. Peritumor space (5/6) and fibrosis (1/6) could be found among GA-FG cases. Immunophenotype showed that pepsinogen I was expressed in chief cells, H⁺-K⁺-ATPase in parietal cells and mucin 6 in cervical mucous cells. Four patients had a follow-up for 12-25 months, without any recurrence. **Conclusion:** GOGT-CCPT is a rare tumor with a distinct clinicopathologic features and a favorable prognosis.

【Key words】gastric oxyntic gland tumour; gastric oxyntic gland adenoma; gastric adenocarcinoma of fundic gland type

胃泌酸腺肿瘤 (gastric oxyntic gland tumour, GOGT) 是胃泌酸腺来源的肿瘤, 病变包括胃底腺型

胃癌 (gastric adenocarcinoma of fundic gland type, GA-FG) 和泌酸腺腺瘤 (gastric oxyntic gland adenoma, GOGA), 肿瘤成分多以主细胞为主, 常发生在非萎缩的胃底腺黏膜处^[1]。据 2019 年世界卫生组织消化系统肿瘤分类将局限于黏膜内的泌酸腺肿瘤分类为 GOGA, 将伴有黏膜下浸润的泌酸腺肿瘤分类为

作者介绍: 王 涛, Email: wangtao4897@126.com,

研究方向: 肿瘤诊断。

通信作者: 罗 华, Email: Polowaluo@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220118.0934.006.html>

(2022-01-19)

GA-FG。此类疾病较少见,随着内镜诊断技术的提升,检出率逐渐增高。近年来,由于 GOGT 特殊的组织学形态特点及良好预后而逐渐受到关注。现报道雅安市人民医院诊治的 9 例主细胞为主型胃泌酸腺肿瘤(gastric oxyntic gland tumour chief cell predominant type, GOGT-CCPT),对其临床病理特征进行分析。

1 材料与方法

1.1 一般资料

9 例患者年龄 48~65 岁,中位年龄 54 岁,其中女性 5 例,男性 4 例,腹部隐痛为主要症状(5/9),余为体检偶然发现(4/9)。

1.2 方法

查阅 9 例患者临床及病理资料,依据 2019 世界卫生组织分类标准将病例分为 GOGA 和 GA-FG。其中内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)标本 5 例,内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection,EMR)标本 3 例,活检钳取 1 例。术后标本经 10%中性福尔马林固定,行 HE 染色及免疫组织化学(immunohistochemical,IHC)检测。IHC 使用的抗体胃蛋白酶原 I 小鼠单克隆抗体、H⁺-K⁺-ATPase 小鼠单克隆抗体采买于 Abcam 公司,黏蛋白 6 小鼠单克隆抗体采买于福州迈新生物技术开发有限公司。

2 结果

2.1 内镜检查

内镜检查发现,6 例 GA-FG 中,5 例表现为浅表隆起型(0~ⅡA),1 例表现为浅表平坦型(0~ⅡB),3 例位于胃底部,3 例位于胃体部。3 例 GOGA 均表现为浅表隆起型(0~ⅡA),均位于胃底部。GA-FG 及 GOGA 病灶最大径均为 2~6 mm

(表 1)。白光下均呈现白色调(图 1A),放大内镜+内镜窄带成像术显示病灶表面血管扩张,腺体开口不规则扭曲,窝间部扩大,边界稍模糊(图 1B)。

2.2 病理检查

9 例患者中,肿瘤均位于黏膜固有层,其中 6 例 GA-FG 出现黏膜下浸润现象,均未见脉管侵犯,3 例 GOGA 无黏膜下浸润。GA-FG 与 GOGA 在细胞形态及组织结构上表现相似,肿瘤均以主细胞成分为主,约占肿瘤细胞比例的 70%,细胞呈柱状,胞质均质略嗜碱性,细胞核位于基底,极性紊乱,核浆比轻度增加,核仁偶见,未查见核分裂象;伴有少量壁细胞(约 15%),细胞较大,椭圆或圆锥形,胞质嗜酸,核居中深染;并伴有少量颈黏液细胞(约 15%)。3 种光镜可识别的肿瘤细胞分布无显著规律。肿瘤细胞混杂排列呈腺管状,均伴有不同程度的腺体分支、扩张或吻合,均未累及表面被覆小凹上皮。另于 GA-FG 中发现肿瘤周围间隙(5/6)及肿瘤周围轻度纤维化(1/6)(图 1C)。

2.3 免疫表型

GOGA 和 GA-FG 肿瘤内主细胞成分表达主细胞特异性标识胃蛋白酶原 I,壁细胞成分表达壁细胞特异性标识 H⁺-K⁺-ATP 酶,颈黏液细胞成分表达黏蛋白 6,3 种标识阳性信号均定位于细胞质(图 1D~F)。

2.4 治疗及随访

9 例患者中 5 例行 ESD 治疗,3 例行 EMR 治疗,1 例为活检钳夹取,均完整切除肿瘤。3 例 GA-FG 患者获得随访,随访时间 12~25 个月,未见复发。1 例 GOGA 患者获得随访,随访时间 12 个月,未见复发(表 1)。

3 讨论

GOGT 是近些年讨论热点之一,该类肿瘤相对少见,在国内的报道案例亦极少。过去曾以主细胞增殖、胃底腺息肉的变异型、分化良好的胃固有腺癌、

表 1 9 例患者临床病理特征

病例编号	诊断	部位	肿瘤最大径/mm	内镜分型	黏膜下浸润	周边萎缩及肠化	手术方式	随访时间/月
1	GA-FG	胃体	3	0~ⅡA	是	无	ESD	-
2	GA-FG	胃底	6	0~ⅡA	是	无	ESD	25
3	GA-FG	胃体	3	0~ⅡA	是	无	ESD	-
4	GA-FG	胃底	2	0~ⅡB	是	无	EMR	12
5	GA-FG	胃底	4	0~ⅡA	是	无	EMR	12
6	GA-FG	胃体	6	0~ⅡA	是	无	ESD	-
7	GOGA	胃底	6	0~ⅡA	否	无	ESD	12
8	GOGA	胃底	3	0~ⅡA	否	无	活检	-
9	GOGA	胃底	2	0~ⅡA	否	无	EMR	-

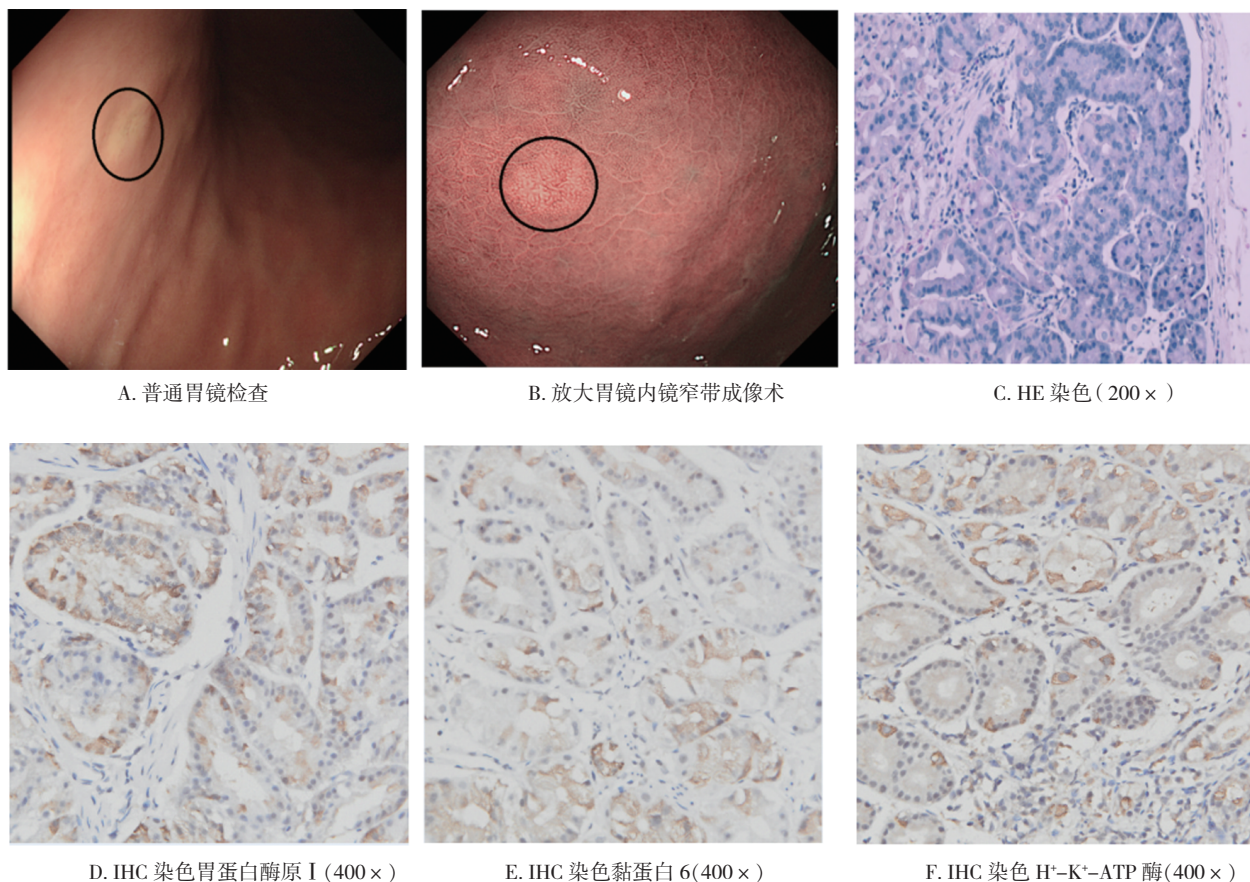


图 1 GOGT 的内镜特征、组织学形态和免疫表型

泌酸腺腺瘤、胃底腺瘤^[2-3]等名称描述这类肿瘤。随着研究的深入,2019 年世界卫生组织消化系统肿瘤分类中将 GOGT 进行区分,同时保留了 GOGA 和 GA-FG 2 种命名。认为这 2 种病变均由胃底腺细胞成分组成,可以是主细胞优势型,也可以是壁细胞优势型,或颈黏液细胞优势型,或混合型,3 种细胞成分占比变化可较大,免疫组化染色方法可协助判断细胞类型,主细胞表达胃蛋白酶原 I,壁细胞表达 $H^{+}-K^{+}-ATP$ 酶,颈黏液细胞表达黏蛋白 6。肿瘤常位于黏膜层下部,细胞异型性小,似完全正常的胃底腺细胞或仅有轻度不典型性,核分裂少见,而结构异型性变异较大,从管状、成角到融合、牵手现象均可出现,常不累及表面小凹上皮。以是否存在黏膜下浸润区分为 GOGA 和 GA-FG。推测 GOGA 可能是 GA-FG 的前驱病变^[4]。临床特征方面,大部分患者无特殊临床表现,或表现为上腹部隐痛,常由体检或胃镜无意间发现,多位于胃的上 1/3,其他部位少见,单发多见,多发少见^[5]。肉眼常无特殊表现,似正常

胃黏膜,部分可表现为局部黏膜发红、糜烂。消化道内镜检查常表现为局部发白,多呈黏膜下肿瘤形态(60%),其次为平坦或凹陷形态(40%),表面血管扩张伴有分支结构约见于 50% 的病例、背景黏膜常无萎缩改变,具有相对独特的内镜特征^[6]。肿瘤病灶常常较小,大于 10 mm 者罕见,脉管侵犯罕见,未见坏死相关的报道。

目前文献报道的 GOGT 病例中,肿瘤多为主细胞为主型,分化良好,少有复发和转移^[4]。仅少部分病例报道以壁细胞为主的肿瘤分化较差,出现深部浸润及转移现象^[7]。本报道 9 例病例均为主细胞为主型,其中 4 例患者获得 12~25 个月随访,均未见复发和转移,支持其整体预后良好。但基于 WHO 2019 版对 GOGA 与 GA-FG 的区分标准确立时间尚短,整体报道病例数量较少,GOGA 与 GA-FG 的预后是否存在差异仍需大量病例积累和进一步探索。本次报道中发现 GA-FG 病例中出现肿瘤周围轻度纤维化及肿瘤周围间隙,与 Ueyama H 等^[1]研究

相似,而在 GOGA 中则不明显。肿瘤周围纤维化及肿瘤周围间隙是否有助于区别 2 组病变亦需进一步探讨。

目前 GOGT 的发病机制尚不明确,据报道,发病年龄以 40~60 岁多见,男女性别无差异。不同于胃的分化型腺癌,GOGT 常不伴有肠上皮化生及幽门螺杆菌感染^[4]。与其相关的分子改变研究数据有限,Wnt/ β -catenin 信号通路或 ERK1/2/MAPK 通路的激活被认为在肿瘤的发生中起一定作用^[8],GNAS 基因突变可能与肿瘤出现黏膜下浸润和肿瘤体积增大有关^[9]。

鉴别诊断时,需特别注意与胃底腺息肉及早期分化型胃腺癌进行区别。在胃底腺息肉中,主细胞、壁细胞等常以正常比例出现,细胞及组织结构均无异型性,不出现黏膜下层浸润现象。早期分化型胃腺癌常不具备正常的小凹上皮,不具有主细胞、壁细胞等混杂的特点,不表达胃蛋白酶原 I、 $H^+-K^+-ATPase$ 等特异标志物,而表达肠道上皮相关表型如绒毛蛋白、癌胚抗原等。治疗方面,多主张参考消化道早癌治疗方案,初步行 ESD 手术,据浸润深度决定是否补充外科手术切除。本组 9 例患者中 5 例采取 ESD 治疗,3 例采取 EMR 手术治疗,1 例为活检钳夹取,其中 4 例获得随访,随访 12~25 个月均未见复发,提示以上能完整切除肿瘤的方法已可满足治疗需要。

总之,以主细胞为主型的胃泌酸腺肿瘤是一种预后较好的肿瘤,肿瘤体积小,病理检查细胞异型性小,存在较高的黏膜下浸润可能,易漏诊,且其发病机制及预后均不同于传统的早期分化型胃腺癌,有单独区分的必要。GOGA 与 GA-FG 的区分有利于提高临床诊断统一性。但该类疾病报道数量尚较少,对其发病机制、淋巴结转移情况,以及 GOGA 与 GA-FG 区分的意义等尚需进一步研究。

特别感谢:雅安市人民医院消化内科邵泽勇博士在胃镜检查专业知识方面的指导帮助!

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Müller-Höcker J, Rellacke P. Chief cell proliferation of the gastric mucosa mimicking early gastric cancer;an unusual variant of fundic gland polyp[J]. Virchows Arch, 2003, 442(5):496-500.
- [3] Yu YN, Yin XY, Sun Q, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type after *Helicobacter pylori* eradication;a case report[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(13):1696-1702.
- [4] 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.
- [5] Chen O, Shao ZY, Qiu X, et al. Multiple gastric adenocarcinoma of fundic gland type;a case report [J]. World J Clin Cases, 2019, 7(18):2871-2878.
- [6] 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.
- [7] Yang GY, Liao J, Cassai ND, et al. Parietal cell carcinoma of gastric cardia:immunophenotype and ultrastructure[J]. Ultrastruct Pathol, 2003, 27(2):87-94.
- [8] Nomura R, Saito T, Mitomi H, et al. GNAS mutation as an alternative mechanism of activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in gastric adenocarcinoma of the fundic gland type[J]. Hum Pathol, 2014, 45(12):2488-2496.
- [9] Matsubara A, Sekine S, Kushima R, et al. Frequent GNAS and KRAS mutations in pyloric gland adenoma of the stomach and duodenum [J]. J Pathol, 2013, 229(4):579-587.

(责任编辑:冉明会)