

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.23.009
网络首发 https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230904.1112.002(2023-09-04)

20 例原发性胃腺鳞癌临床病理学特征分析*

何亚运,史晓辰,高依莎[△]
(海军军医大学第一附属医院病理科,上海 200433)

[摘要] **目的** 探讨原发性胃腺鳞癌的临床表现、病理诊断、治疗方法及预后。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月 1 日至 2022 年 11 月 30 日于该院接受手术治疗的 20 例原发性胃腺鳞癌患者的临床资料,分析其临床病理学特征及预后。**结果** 20 例患者中男 14 例,女 6 例,中位年龄 59(36,74)岁。患者以上腹部不适、疼痛和体重减轻为主要临床症状,部分患者血清糖类抗原 19-9(CA19-9)水平升高,影像学检查提示胃占位。20 例患者中肿瘤最常见于胃下 1/3(14 例),其次是上 1/3(1 例)和中 1/3(5 例),组织形态学上胃肿瘤细胞中包含腺癌、鳞状细胞癌 2 种成分,鳞状细胞癌所占肿瘤细胞比例>25%。免疫组织化学显示,腺癌部分肿瘤细胞表达 CK8/18,鳞状细胞癌部分肿瘤细胞表达 p40。20 例患者均行手术治疗,仅 6 例生存,其余均死于肿瘤复发或转移。鳞状细胞癌占比、Ki-67 与胃腺鳞癌患者预后相关($P<0.05$)。Kaplan-Meier 法构建生存曲线显示,鳞状细胞癌占比>35%时,患者预后较好。**结论** 以腺癌为主的原发性胃腺鳞癌可能与更高的转移风险相关。
[关键词] 胃肿瘤;腺鳞癌;生存分析;增殖指数;预后
[中图法分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)23-3572-05

Analysis of clinicopathological characteristics in 20 cases of primary gastric adenosquamous carcinoma*

HE Yayun,SHI Xiaochen,GAO Yisha[△]
(Department of Pathology,First Affiliated Hospital of Naval Military Medical University,Shanghai 200433,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical manifestations,pathological diagnosis,treatment method and prognosis of primary gastric adenosquamous carcinoma.**Methods** The clinical data of 20 patients with primary gastric adenosquamous carcinoma receiving the treatment in this hospital from January 1,2013 to November 30,2022 were retrospectively analyzed,and their clinicopathological characteristics and prognosis were analyzed.**Results** Among the 20 patients,14 cases were male and 6 cases were female,with a median age of 59 (36,74) years old. Upper abdominal discomfort,pain and weight loss were the main clinical symptoms. Serum carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) levels were elevated in some patients. The image examination indicated the gastric occupation. Among 20 cases,the tumors were most common in the lower third of the stomach (14 cases),followed by the upper third (1 case) and the middle third (5 cases). The most common tumors were in the lower one-third (14 cases) of the stomach,followed by the middle one-third (5 cases) and upper one-third (1 case). In histomorphology,the gastric tumor cells contained two components,adenocarcinoma and squamous cell carcinoma,and squamous cell carcinoma accounted for more than 25% of tumor cells. Immunohistochemistry showed that the partial tumor cells of adenocarcinoma expressed CK8/18 and partial tumor cells of squamous cell carcinoma expressed p40. All 20 cases performed the surgical treatment. Only 6 cases survived and the others died of tumor recurrence or metastasis. The adenosquamous carcinoma proportion and Ki-67 were correlated with the prognosis in the patients with gastric adenosquamous carcinoma ($P<0.05$). The survival curve constructed by the Kaplan-Meier method showed that when the proportion of squamous carcinoma was more than 35%,the prognosis of the patients was good.**Conclusion** Primary gastric adenosquamous carcinoma,mainly composed of adenocarcinoma,may be correlated with a higher risk of metastasis.
[Key words] gastric tumor;adenosquamous cell carcinoma;survival analysis;value-added index;prognosis

* 基金项目:海军军医大学第一附属医院医学基础研究专项青年培育项目(2021JCQN05)。 作者简介:何亚运(1992—),住院医师,硕士,主要从事头颈部肿瘤及消化系统疾病研究。 [△] 通信作者,E-mail:241177536@qq.com。

胃癌是全球第五大常见癌症^[1],其中胃腺鳞癌是一种由腺癌和鳞状细胞癌两种成分组成的原发性胃恶性肿瘤,鳞状细胞癌占肿瘤的比例需>25%。胃腺鳞癌最常见于胃下1/3,其次是上1/3和中1/3(不包括胃-食管交界处),占胃癌的0.25%,男性多见,中位年龄60岁^[2-3]。关于胃腺鳞癌的研究大多为病例报道,大样本量的胃腺鳞癌研究仍然缺乏,其组织发生、临床病理特征、最佳治疗策略和预后仍不甚明确^[4]。本研究回顾性分析原发性胃腺鳞癌患者的临床病理学特征、治疗及预后,以期为其诊治提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2013年1月1日至2022年11月30日于本院接受手术治疗的20例原发性胃腺鳞癌患者的临床资料。参考最新第五版消化系统世界卫生组织分类,由两名病理科主治及以上职称的医师重新评估切片。对患者进行电话随访,随访截止时间为2022年11月30日,以患者死亡作为随访的终点。

1.2 方法

1.2.1 标本处理

标本经10%中性甲醇固定,常规取材,经过脱水、石蜡包埋、切片、苏木素-伊红(HE)染色,镜下观察。免疫组织化学采用En Vision两步染色法染色。所用抗体及试剂盒,均购自福州迈新公司和中杉金桥公司,严格按照试剂盒说明书步骤进行操作。

1.2.2 观察指标

观察肿瘤细胞表达细胞角蛋白CK8/18、p63、p40表达情况,其中CK8/18的染色定位为细胞质,p63和p40的染色定位为细胞核。

1.3 统计学处理

采用SPSS27.0软件进行数据分析,计量资料以 $M(Q_1,Q_3)$ 表示,比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier法构建生存曲线图,Cox比例风险模型回归分析危险因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃腺鳞癌患者临床资料

20例患者中男14例,女6例,中位年龄59(36,74)岁。以上腹部不适、疼痛和体重减轻为主要临床症状,部分患者血清糖类抗原19-9(CA19-9)水平升高,影像学检查提示胃占位。20例患者中肿瘤最常见于胃下1/3(14例),其次是上1/3(1例)和中1/3(5例),组织形态学上胃肿瘤细胞中包含鳞状细胞癌、腺癌2种成分,鳞状细胞癌所占肿瘤细胞比例高于25%;11例以腺癌为主,9例以鳞状细胞癌为主;16例发生淋巴结转移,且其中14例转移成分为腺癌,12例发生远处转移,7例检出癌结节,见表1。

2.2 胃腺鳞癌患者病理检查结果

免疫组织化学显示,腺癌部分肿瘤细胞表达CK8/18,鳞状细胞癌部分肿瘤细胞表达p40,见图1。

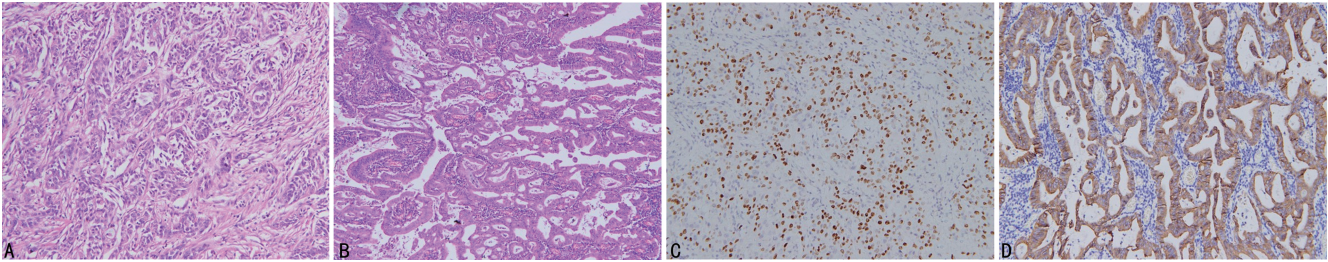
表1 20例胃腺鳞癌患者的临床资料

序号	性别	年龄(岁)	临床症状	肿瘤部位	肿瘤最大直径(cm)	淋巴结转移	癌结节	鳞状细胞癌占比(%)	远处转移	TNM分期 ^a	Ki-67(%)
1	男	74	食欲下降	胃体小弯	4.0	无	无	45	无	T3N0M0	60
2	男	36	上腹部疼痛	胃体至胃角小弯	3.0	腺癌	无	30	肝	T4aN3aM1	60
3	男	64	上腹不适	胃窦后壁	1.0	鳞状细胞癌	无	80	肝	T3N1M1	70
4	男	64	上腹部疼痛	幽门小弯	4.0	鳞状细胞癌	无	85	无	T3N1M0	65
5	男	56	体重减轻	胃窦大弯	3.0	腺癌	无	35	无	T3N1M0	40
6	男	74	无	胃体	4.0	无	腺癌	40	腹腔系膜	T3N0M1	40
7	女	50	上腹不适	胃体	7.0	腺癌	无	30	骨、肺	T4aN3bM1	80
8	男	54	上腹不适	胃窦小弯	2.5	无	无	85	无	T3N0M0	30
9	女	57	上腹不适	胃窦小弯	3.0	无	无	70	无	T3N0M0	50
10	女	52	上腹不适	胃体、胃窦小弯	11.0	腺癌	腺癌	30	无	T4aN3bM0	60
11	男	62	上腹不适	胃窦小弯	4.5	腺癌	腺癌	55	无	T3N3M	55
12	女	66	上腹不适	胃窦小弯	7.0	腺癌	腺癌	85	肠系膜	T4aN1M1	60
13	男	63	上腹不适	胃角	2.0	腺癌	腺癌	60	腹腔	T4aN3aM0	55
14	男	58	上腹不适	胃角	1.5	腺癌+鳞状细胞癌	无	80	肺、肝、骨	T2N3aM1	70
15	男	60	上腹疼痛、黑便	胃窦小弯	4.0	腺癌	腺癌	30	肺	T4aN2M1	60

续表 1 20 例胃腺鳞癌患者的临床资料

序号	性别	年龄 (岁)	临床症状	肿瘤部位	肿瘤最大 直径(cm)	淋巴结 转移	癌结节	鳞状细胞癌 占比(%)	远处转移	TNM 分期 ^a	Ki-67 (%)
16	男	61	上腹不适	胃窦小弯	3.5	腺癌	无	85	肝	T3N3aM1	90
17	女	58	无	胃底	5.7	腺癌	无	55	肝	T3N2M1	60
18	女	49	上腹不适	胃体大弯	6.7	腺癌	腺癌	30	腹膜	T4bN3aM1	80
19	男	67	上腹不适	胃窦小弯	3.5	腺癌	无	30	多处	T3N3aM1	95
20	男	60	上腹不适	胃角	7.2	腺癌	无	55	无	T3N3aM0	60

^a:参考第 8 版美国癌症联合委员会(AJCC)癌症分期手册。



A:胃腺鳞癌中鳞状细胞癌区域的肿瘤细胞呈巢团状结构排列(HE,200×);B:胃腺鳞癌中腺癌区域的肿瘤细胞呈腺管状、筛孔状结构(HE,200×);C:鳞状细胞癌区域表达 p40(免疫组织化学染色,200×);D:腺癌区域表达 CK8/18(免疫组织化学染色,200×)。

图 1 病理切片

2.3 治疗及预后

20 例患者均行手术治疗,其中 6 例行全胃切除术,14 例行远端胃切除术,2 例术前接受化疗,3 例术后接受细胞程序性死亡-配体 1(PD-L1)抑制剂免疫治疗,其余病例均在术后接受化疗。随访 3~103 个月,仅 6 例生存,其余均死于肿瘤复发或转移。

2.4 生存分析

鳞状细胞癌占比、Ki-67 与胃腺鳞癌患者预后相关($P<0.05$),见表 2。再根据鳞状细胞癌占比分为两组,利用 Kaplan-Meier 法构建生存曲线图,结果显示鳞状细胞癌占比 $>35\%$ 时,患者预后明显更好,见图 2。

表 2 Cox 回归单因素分析

项目	HR	95%CI	P
性别(男 vs. 女)	0.63	0.18~2.28	0.49
年龄(岁)	1.04	0.36~3.02	0.94
胃切除范围(全胃 vs. 远端胃)	0.41	0.11~1.55	0.19
浸润深度(未突破浆膜层 vs. 突破浆膜层)	1.83	0.63~5.32	0.27
淋巴结转移(无 vs. 有)	3.08	0.67~14.16	0.15
癌结节(无 vs. 有)	0.64	0.21~1.93	0.42
胃外转移(无 vs. 有)	1.78	0.55~5.73	0.34
鳞状细胞癌占比($\leq 35\%$ vs. $>35\%$)	0.26	0.09~0.81	0.02
TNM 分期(Ⅱ vs. Ⅲ vs. Ⅳ)	1.55	0.60~4.00	0.37
肿瘤最大直径(≤ 5 cm vs. >5 cm)	1.07	0.30~3.90	0.92
Ki-67($\leq 60\%$ vs. $>60\%$)	1.05	1.01~1.09	0.01

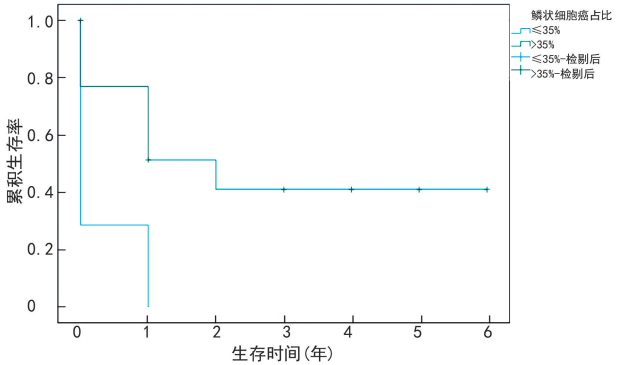


图 2 胃腺鳞癌中鳞状细胞癌占比与患者预后的生存曲线图

3 讨论

腺鳞癌是一种由腺癌和鳞状细胞癌构成的恶性肿瘤,在乳腺^[5-6]、胰腺^[7-8]、肺^[9]、结直肠^[10]等均较罕见,原发性胃腺鳞癌是一种组织学特殊类型的胃癌^[11-12]。目前关于原发性胃腺鳞癌中的鳞状细胞癌成分的来源尚存在争议,主要有以下几种学说^[13-15]:(1)胃黏膜异位的鳞状上皮癌变;(2)胃黏膜内腺上皮发生鳞化后癌变;(3)胃干细胞直接转化为腺癌和鳞状细胞癌;(4)向鳞状细胞癌分化的胃血管内皮细胞;(5)胃腺癌发生鳞化。目前大多数学者的观点支持第 5 种假说^[16]。

胃腺鳞癌在组织学形态上强调鳞状细胞癌占肿瘤的比例 $>25\%$ ^[2],且具有碰撞癌特点,即腺癌和鳞状细胞癌两种成分之间存在明显界限,分化较差者,需依靠免疫组织化学辅助诊断,腺癌成分表达 CK8/

18 等腺上皮标记,鳞状细胞癌部分肿瘤细胞表达 p40、p63、CK5/6。有研究发现,原发性胃腺鳞癌的恶性生物学行为主要由腺癌成分决定^[17]。而有研究表明,鳞状细胞癌的占比是预后的独立危险因素,且当鳞状细胞癌的比例>35%提示预后更差^[18-19]。基于此,本研究将患者分为鳞状细胞癌占比≤35%及>35%两组,绘制生存曲线,结果显示鳞状细胞癌占比>35%,患者预后明显更好,这与 LI 等^[18]研究结果相悖,分析原因考虑本研究纳入的患者数量较少,因而在鳞状细胞癌占比是否为胃腺鳞癌患者预后因素的观点上缺乏足够的证据。CHEN 等^[14]研究表明,腺癌和鳞状细胞癌成分都可能导致远处转移。FENG 等^[15]对 120 例胃腺鳞癌患者进行数据分析,发现腺癌和鳞状细胞癌成分同样都发生了转移。本研究中,14 例淋巴结转移患者中近 90%转移成分为腺癌,但差异无统计学意义($P>0.05$)。提示病理医师发现胃腺癌中存在鳞状细胞癌成分时,要进行肿瘤的充分取材或全部取材,淋巴结或癌结节要做到尽可能多的取材,明确原发灶及转移灶中腺癌和鳞状细胞癌成分各自所占比例,避免漏诊,或可有助于判断预后、指导治疗。

胃腺鳞癌在临床上较为罕见,发现时多为进展期病例,易发生淋巴结及远处转移,与腺癌相比,胃腺鳞癌预后更差^[17,20-24]。一项回顾性研究发现,在Ⅰ期和Ⅱ期癌症患者中,胃腺鳞癌的预后可能不如胃印戒细胞癌^[25]。本研究中 16 例(80%)患者发生淋巴结转移,12 例(60%)发生远处转移,仅 6 例(30%)存活。目前诊疗指南中无明确的治疗方案,根治性手术切除是治疗的主要手段,参照胃腺癌的治疗原则,确定患者手术方式,根据肿瘤部位和对周围组织器官的侵犯情况决定手术切除范围及淋巴结清扫,辅助治疗方式尚存在争议,GE 等^[17]研究提示化疗或可提高患者生存率,CHEN 等^[14]建议对鳞状细胞癌占比高的胃腺鳞癌患者行辅助放疗,可提高生存时间^[26-27]。总之,应依据患者的实际情况,确定最佳的综合治疗方案。

本研究存在一定局限性:(1)样本量较少导致研究结果缺乏强有力的证据;(2)相关临床数据仍不完整,如在化疗药物选择等方面仍有进一步完善的空间。今后将继续收集信息、扩充病例数进行相关研究,以了解更多关于这种罕见疾病的信息,为胃腺鳞癌的研究提供线索。

参考文献

- [1] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2): 167-192.
- [2] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRAD, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. Histopathology, 2020, 76(2): 182-188.
- [3] CHEN Y, ZHU H, XU F, et al. Clinicopathological characteristics, treatment, and prognosis of 21 patients with primary gastric squamous cell carcinoma [J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016: 3062547.
- [4] LI H S, HE T, YANG L L. Adenosquamous carcinoma of the digestive system: a literature review [J]. Scand J Gastroenterol, 2020, 55(11): 1268-1276.
- [5] XU C, GU Z, LIU J, et al. Adenosquamous carcinoma of the breast: a population-based study [J]. Breast Cancer, 2021, 28(4): 848-858.
- [6] PRIYADARSHINI S, SINGH N, ALI H, et al. Adenosquamous carcinoma of the breast: case report and literature review [J]. Cureus, 2022, 14(6): e25940.
- [7] PARAMYTHIOTIS D, KYRIAKIDIS F, KARLAFTI E, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: two case reports and review of the literature [J]. J Med Case Rep, 2022, 16(1): 395.
- [8] XIONG Q, ZHANG Z, XU Y, et al. Pancreatic adenosquamous carcinoma: a rare pathological subtype of pancreatic cancer [J]. J Clin Med, 2022, 11(24): 7401.
- [9] LI C, ZHENG X, LI P, et al. Heterogeneity of tumor immune microenvironment and real-world analysis of immunotherapy efficacy in lung adenosquamous carcinoma [J]. Front Immunol, 2022, 13: 944812.
- [10] LU S B, GE F S, LIU C, et al. Adenosquamous carcinoma of sigmoid colon in an adolescent: a case report and literature review [J]. Asian J Surg, 2022, 45(4): 1055-1056.
- [11] VAILAS M G, SYLLAIOS A, HASEMAKI N, et al. A type of neoplasia deadlier than gastric adenocarcinoma? Report of a case of primary gastric squamous cell carcinoma [J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1): 113.
- [12] LIU C Y. Understanding gastric adenosquamous

cell carcinoma: insights from immunoprofiling [J]. J Chin Med Assoc, 2023, 86(9): 780.

[13] AKCE M, JIANG R, ALESE O B, et al. Gastric squamous cell carcinoma and gastric adeno-squamous carcinoma, clinical features and out-comes of rare clinical entities: a National Canc-er Database (NCDB) analysis[J]. J Gastroint-est Oncol, 2019, 10(1): 85-94.

[14] CHEN H, SHEN C, YIN R, et al. Clinicopatho-logical characteristics, diagnosis, treatment, and outcomes of primary gastric adenosquamous carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 136.

[15] FENG F, ZHENG G, QI J, et al. Clinicopatho-logical features and prognosis of gastric adeno-squamous carcinoma[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4597.

[16] 李斌, 梁寒. 原发性胃腺鳞癌的研究进展[J]. 腹部外科, 2022, 35(2): 77-80.

[17] GE Y, LIN L, MA X, et al. Adenosquamous carcinoma of the stomach: a population-based study from the SEER database[J]. J Cancer, 2019, 10(23): 5705-5713.

[18] LI H S, CHEN Y, ZHANG M Y, et al. Increased proportion of the squamous cell carcinoma component is associated with worse survival in resected gastric adenosquamous carcinoma: a STROBE compliant cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(36): e21980.

[19] WU C H, LAI C L, TENG C J, et al. Immuno-profile of adenosquamous carcinoma in gastric cancer[J]. J Chin Med Assoc, 2023, 86(6): 542-548.

[20] LI H S, LIU X, ZHANG M Y, et al. Clinico-pathologic characteristics, survival, and treat-ments for gastric adenosquamous carcinoma: a population-based study[J]. Curr Oncol, 2020, 27(6): e527-536.

[21] ALY R, GUPTA S, GUPTA S, et al. Primary gastric adenosquamous carcinoma: a case report [J]. Gastroenterol Res, 2020, 13(4): 155-157.

[22] LU C, FENG J, YAO Z, et al. Case report: gas-tric adenosquamous carcinoma with EBV-posi-tive component of squamous cell carcinoma mixed with gastric carcinoma with lymphoid stroma: a novel case report and literature re-view[J]. Pathol Oncol Res, 2023, 29: 1610902.

[23] CAO F, YAN Y, NIU D, et al. Epstein-Barr vi-rus-associated gastric adenosquamous carcino-ma with concurrent gastric carcinoma with lymphoid stroma: a case report and review of the literature[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 346.

[24] FUKAI H, KOIDE N, YANAGISAWA N, et al. A case report of adenosquamous carcinoma of the esophagogastric junction[J]. Surg Case Rep 2022, 8(1): 82.

[25] CHU Y X, GONG H Y, HU Q Y, et al. Adeno-squamous carcinoma may have an inferior prognosis to signet ring cell carcinoma in pa-tients with stages I and II gastric cancer[J]. World J Gastrointest Oncol, 2020, 12(1): 101-112.

[26] 李旸, 王自强, 罗凤鸣. 胃腺鳞癌的临床病理特-点和生存状况研究[J]. 中国临床研究, 2018, 31(6): 738-740.

[27] CHENG C, LUO Z, XIONG W, et al. Epidemi-ology and survival outcomes in adenosquamous carcinoma: a population-based study[J]. Int J Colorectal Dis, 2022, 37(7): 1581-1592.

(收稿日期: 2023-01-06 修回日期: 2023-08-20)
(编辑: 袁皓伟)