

乳头状胃腺癌 138 例回顾性分析

王昕宇, 赵巍, 顾鹏飞, 邓靖宇, 梁寒

作者单位: 300060 天津, 天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心

作者简介: 王昕宇(1995-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 胃部肿瘤的诊治。E-mail: wangxy95324@163.com

通讯作者: 邓靖宇(1977-), 男, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 胃癌淋巴结转移的分子机制和临床诊治。E-mail: dengery@126.com



邓靖宇, 主任医师, 医学博士, 博士研究生导师。天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科主诊医师。日本东京大学附属病院访问学者。国际胃癌协会会员, 中国抗癌协会胃癌专业青委会副主任委员, 中华医学会肿瘤学分会胃癌学组委员, 中华全科医师协会全国贲门癌专业委员会副主任委员, 中国医师协会内镜医师分会腹腔镜青年医师委员会副主任委员, 中国医师协会肿瘤外科医师委员会委员, 科技部消化道恶性肿瘤精准诊治新团队成员。2006年毕业于四川大学华西医学中心(原华西医科大学), 获外科学博士学位。2015年于日本东京大学附属病院胃食管外科访问研修, 导师为濑户泰之教授。一直从事胃癌临床和基础研究, 主要致力于

胃癌发生进展中分子调控、胃癌淋巴结转移机制和胃癌淋巴结清扫的研究工作。先后作为主要研究者参与国家973计划子课题和国家精准医学计划子课题, 并主持国家自然科学基金、天津市自然科学基金等科研项目10余项。获省部级科研进步奖3项, 在SCI收录杂志上发表论文70余篇, 累计影响因子超过200分。

[摘要] **目的** 回顾性分析乳头状胃腺癌的临床病理学特征及预后。**方法** 研究收集了138例乳头状胃腺癌案例相关临床病理学特征资料并完成随访。采用SPSS23.00软件进行数据统计分析。**结果** 在手术时年龄、肿瘤部位、分化程度等因素上, 乳头状腺癌优势组的表现总体上与乳头状腺癌的总特征相似。乳头状腺癌优势组患者术后生存时间明显短于非优势组。肿瘤病理类型及pTNM分期是乳头状腺癌患者生存的独立影响因素。多因素生存分析中, 病理类型为乳头状腺癌优势组可能与患者死亡有关。**结论** 乳头状胃腺癌被认为是预后较差的胃癌分型, 其临床病理特征及预后需要进行多案例、多中心的临床研究, 根据病理类型为患者提供更精准、有效的医疗服务。

[关键词] 胃癌; 乳头状腺癌; 临床病理特征; 预后

[中图分类号] R 735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)11-1151-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.01

Papillary gastric adenocarcinoma—an retrospective analysis of 138 cases WANG Xin-yu, ZHAO Wei, GU Peng-fei, et al. Department of Gastric Oncology, the Affiliated Tumor Hospital of Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Clinical Medicine Research Center for Malignant Tumors, Tianjin 300060, China

[Abstract] **Objective** To retrospectively analyze the clinicopathological characteristics and prognosis of papillary gastric adenocarcinoma (PGC). **Methods** One hundred and thirty-eight cases of PGC were collected and followed up. SPSS23.00 software was used for analyzing the related clinicopathological data. **Results** In age at surgery, tumor location, differentiation degree and other factors, the advantage PGC group showed generally similar features to those of papillary adenocarcinoma. The postoperative survival time of the advantage PGC group was significantly shorter than that of the non-advantage PGC group. Pathological types and pTNM stages were the independent factors of survival for the patients with PGC, and the advantage PGC group might be associated with death in the patients with PGC in a multifactorial survival analysis. **Conclusion** PGC is considered to have a poor prognosis among gastric

cancer types. Its clinicopathological characteristics and prognosis need to be studied in multiple cases and centers. More accurate and effective medical services should be provided for PGC patients according to their pathological types.

[Key words] Gastric carcinoma; Papillary adenocarcinoma; Clinicopathological characteristics; Prognosis

胃癌在消化道肿瘤中较为常见,从世界范围来看,胃癌是世界第四大恶性肿瘤,位列导致癌症相关死亡肿瘤的第二位^[1~3]。近年来,胃癌也逐渐年轻化,且年轻人胃癌以进展期胃癌为主^[4]。在亚洲范围内,胃癌发病率在包括中国、日本、韩国等在内的东亚地区较高,并且由于早期胃癌症状不典型、早期筛查未普及等原因,胃癌的诊断往往处于晚期,即使通过联合手术、化疗等治疗方式,生存率也较其他肿瘤低^[5]。根据世界卫生组织对消化道肿瘤的分类(2010版),将胃腺癌分为乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌、差黏附性癌(包括印戒细胞癌及其变异型)以及混合型腺癌^[6,7]。日本胃癌分类(第3版)将常见型胃癌分为乳头状腺癌、管状腺癌、低分化腺癌、印戒细胞癌、黏液腺癌^[8]。在病理学表现上,乳头状腺癌具有分化良好的结构,通常由轻度非典型细胞组成,胞浆嗜酸性,细胞核呈极化,由上皮瘤细胞、中心为纤维血管结构凸起呈乳头状^[6,9,10]。多个临床研究发现胃乳头状腺癌多发生在高龄人群、胃上1/3,并好发肝转移,预后较其他病理类型差。本研究通过对本中心诊疗的乳头状胃腺癌病例进行回顾性分析,进一步研究其临床病理学特征及预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取天津医科大学肿瘤医院于2003-01~2011-12进行胃癌根治术治疗、术后病理诊为乳头状胃腺癌且临床资料和随访资料完善的138例患者。我们根据临床观察定义单纯病理类型为乳头状腺癌及首要病理类型(标本中病理类型所占比例最高的病理类型)为乳头状腺癌案例为乳头状腺癌优势组(简称优势组),定义次要病理类型(标本中病理类型所占比例非最高的病理类型)包含乳头

状腺癌案例为乳头状腺癌非优势组(简称非优势组)。其中优势组85例(61.6%),非优势组53例(38.4%)。

1.2 方法 采用回顾性分析方法对138例患者的临床病理特征资料包括患者性别、手术时年龄、病理学类型、病理分化程度、肿瘤部位、肿瘤最大径、pT分期、pN分期、pTNM分期等进行分析。病理分型以日本胃癌分类(第3版)为标准,临床分期以美国癌症联合委员会第8版胃癌TNM分期为标准。

1.3 随访情况 根据病历记载随访情况,以电话随访方式完善随访,以患者死亡为随访终点,最后随访时间为2019-07-09。

1.4 统计学方法 应用SPSS23.00统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组t检验,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料的组间比较采用秩和检验。采用Cox回归分析患者预后的影响因素。采用Kaplan-Meier生存曲线计算进行患者远期生存率分析,利用Long-rank检验比较组间生存情况。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳头状腺癌优势组与非优势组临床病理特征分析结果 在138例患者中,优势组平均手术时年龄(65.25 ± 10.64)岁, ≥ 65 岁为50例(58.8%),非优势组平均手术时年龄(62.87 ± 8.83)岁, ≥ 65 岁为24例(45.3%)。肿瘤部位在胃上1/3的案例在优势组与非优势组分别为55例(64.7%)和26例(49.1%)。优势组病理中度分化及低度分化分别为33例(70.2%)和7例(14.9%),非优势组病理中度分化及低度分化分别为26例(68.4%)和11例(28.9%)。见表1。

表1 乳头状腺癌优势组与非优势组临床病理特征分析结果[n, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	性别		年龄(岁)	手术时年龄(岁)		肿瘤部位				肿瘤最大径(cm)
		男	女		<65	≥ 65	胃上1/3	胃中1/3	胃下1/3	超过2/3胃	
优势组	85	65	20	65.25 ± 10.64	35	50	55	5	14	11	5.85 ± 2.10
非优势组	53	41	12	62.87 ± 8.83	29	24	26	5	14	8	5.67 ± 2.58
$t/\chi^2/Z$	-	0.014		1.361	2.407			3.631			94.092
P	-	0.904		0.176	0.121			0.304			0.668

组别	例数	肿瘤最大径(cm)		分化程度*			pT分期				pN分期				pTNM分期			
		<4	≥ 4	高分化	中分化	低分化	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	I	II	III	IV
优势组	85	15	70	7	33	7	1	12	15	57	30	18	23	14	7	30	43	5
非优势组	53	13	40	1	26	11	0	6	11	36	22	14	12	5	3	24	26	0
$t/\chi^2/Z$	-	0.956		2.178				0.257			0.107				0.934			
P	-	0.328		0.029				0.798			0.213				0.351			

注: * 因病历时间早,当时病理诊断不完善,有些病例未报病理分化程度

2.2 乳头状腺癌优势组与非优势组生存分析结果
 在未失访案例中,我们比较了乳头状腺癌优势组和非优势组的预后情况(见图1)。乳头状腺癌优势组平均术后生存时间为22.5(17.3,27.6,CI=95%)月,非优势组平均术后生存时间为33.2(26.6,39.7,CI=95%)月,差异有统计学意义($\chi^2=4.384,P=0.036$)。

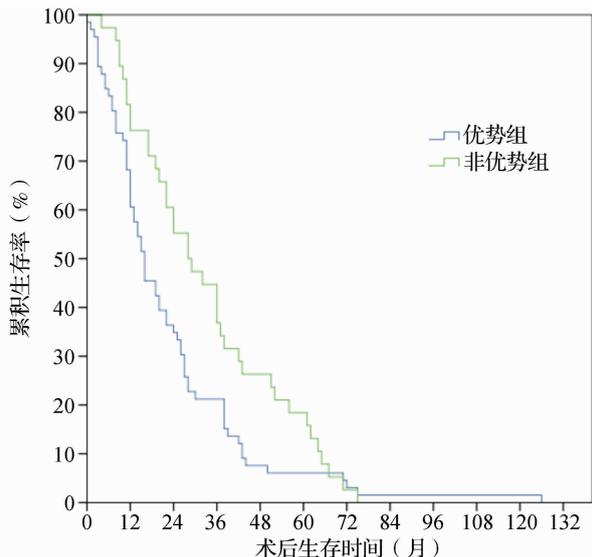


图1 乳头状腺癌优势组与非优势组生存分析函数比较

2.3 乳头状胃腺癌患者术后生存时间相关临床病理特征单因素及多因素分析结果
 对乳头状腺癌患者术后生存时间相关单因素分析显示,病理类型及pTNM分期是患者术后生存时间的影响因素,即乳头状腺癌优势组患者术后生存时间较短。见表2。将单因素分析中对患者术后生存时间可能有影响的临床病理特征($P < 0.100$)纳入多因素分析中,分析结果显示,病理类型可能为乳头状腺癌优势患者术后生存时间的影响因素($P = 0.050$)。见表3。

表2 乳头状胃腺癌患者术后生存时间相关临床病理特征单因素分析结果

影响因素	HR	95% CI	P
病理类型(非优势组/优势组)	0.658	0.438 ~ 0.987	0.043
手术时年龄	1.015	0.683 ~ 1.509	0.940
性别	0.725	0.461 ~ 1.139	0.163
肿瘤部位	1.058	0.712 ~ 1.573	0.780
肿瘤最大径	0.999	0.611 ~ 1.632	0.996
分化程度	0.669	0.366 ~ 1.224	0.190
pT分期	1.367	0.709 ~ 2.637	0.351
pN分期	1.512	0.994 ~ 2.299	0.053
pTNM分期	1.502	1.003 ~ 2.250	0.048
肝转移	2.513	0.904 ~ 6.988	0.077

表3 乳头状胃腺癌患者术后生存时间相关临床病理特征多因素分析结果

影响因素	HR	95% CI	P
病理类型(非优势组/优势组)	0.662	0.438 ~ 1.001	0.050
pN分期	1.204	0.568 ~ 2.551	0.627
pTNM分期	1.270	0.614 ~ 2.627	0.519
肝转移	1.818	0.641 ~ 5.151	0.261

3 讨论

3.1 乳头状腺癌在胃癌病理类型中相对较少,对其临床病理特征及预后研究相对其他病理类型较少^[1]。
 在病理学表现上,乳头状腺癌具有分化良好的结构,通常由轻度非典型细胞组成,胞浆嗜酸性,细胞核呈极化,由上皮瘤细胞、中心为纤维脉管结构凸起呈乳头状^[6,9,10]。

3.2 Yasuda等^[1]研究显示乳头状腺癌特征包括患者高龄、近端胃生长、局部浸润、浆膜层浸润较少、肝转移较多。浆膜层下浸润为主的特征同样被发现在Lee等^[11]的研究中,浆膜层下浸润患者在乳头状腺癌中占71%,在非乳头状腺癌中占44%。Sekiguchi等^[12]的研究报道了乳头状腺癌有较高的淋巴结转移率,同样的特征被多次发现^[9,13]。在我们所比较项目中,乳头状腺癌优势组的年龄较大,肿瘤多生长在胃上1/3,肿瘤的分化程度多为高、中度分化。虽没有具有统计学意义的项目,但在手术时年龄、肿瘤部位、分化程度等因素上,乳头状腺癌优势组表现出与乳头状腺癌相关报道所描述的特征相似,而乳头状腺癌非优势组表现与非乳头状腺癌临床病理特征相似。

3.3 在预后生存分析方面,Yasuda等^[1]研究显示乳头状腺癌患者预后较差,伴随肝转移患者往往预后更差。这与多个研究结果一致^[10,14,15]。即使在胃镜下切除了早期胃癌标本,仍需要仔细辨认其病理类型,因为若病理类型为乳头状腺癌,同样可能出现进展期胃癌常见的淋巴结转移及肝转移等现象^[11,12,16]。这也是导致乳头状腺癌患者即使在TNM分期较早但生存时间仍短于其他类型患者的原因。在我们的研究中,乳头状腺癌优势组术后生存时间明显短于非优势组,与报道的乳头状腺癌术后生存时间短类似^[1]。在对乳头状腺癌患者术后生存时间进行单因素生存分析中,病理类型及pTNM分期是其独立影响因素。多因素分析结果显示,病理类型为乳头状腺癌优势组生存时间的影响因素。我们可以推论,乳头状腺癌患者生存时间短,单纯及首要病理类型为乳头状腺癌的患者生存时间更短。虽然临床病

理特征所展现的相似趋势无统计学意义,但不得不考虑乳头状腺癌非优势组患者受乳头状腺癌这一病理类型影响较小,而表现出其主要病理类型的临床病理特征。乳头状腺癌所占病理类型比例对胃癌患者临床病理特征及预后的影响程度是否成正比,以及对非单一乳头状腺癌病理类型患者的诊疗是否需要综合考虑多种病理类型治疗方式是值得继续进行研究的问题。

综上所述,在手术时年龄、肿瘤部位、分化程度等因素上,乳头状腺癌优势组表现出与乳头状腺癌总体特征上的相似趋向,而乳头状腺癌非优势组表现出与非乳头状腺癌临床病理特征上的相似趋向。在预后生存分析方面,乳头状腺癌优势组明显差于非优势组,这种预后分析与乳头状腺癌预后较差类似。我们可以推论,乳头状腺癌患者预后差,单纯及首要病理类型的乳头状腺癌患者预后更差。病理类型及 pTNM 分期是乳头状腺癌患者生存的独立影响因素。多因素生存分析中,乳头状腺癌优势组可能与死亡有关。本研究中,乳头状腺癌案例较少,这需要更多的临床案例进行分析,才能对患者预后具有指导性意义。同时,本研究中选择案例诊治时间较久远,随访完善的同时也忽略了当前乳头状胃腺癌的临床病理特征变化及治疗方式改变,案例数量较少,病理诊断按照术时标准,存在一部分偏倚。乳头状胃腺癌被认为是预后较差的胃癌分型,其临床病理特征及预后需要多案例、多中心进行研究,根据病理类型为患者提供更精准、有效的医疗服务。

参考文献

- 1 Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Papillary adenocarcinoma of the stomach[J]. *Gastric Cancer*, 2000, 3(1):33-38.
- 2 Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2012, 3(3):251-261.
- 3 Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:239-248.
- 4 张雯,崔成旭,王金万. 142例青年人胃癌临床病理特征及预后因素分析[J]. *中国医药导刊*, 2015,17(4):325-327.
- 5 Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia; current evidence and practice[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3):279-287.
- 6 于颖彦,朱正纲. 2010版WHO胃肿瘤临床病理学分类及分期解读[J]. *外科理论与实践*, 2011,16(5):508-512.
- 7 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumours of the digestive system [M/OL]// WHO classification of tumours of the digestive system /. 2010.
- 8 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):101-112.
- 9 Uesugi N, Sugai T, Sugimoto R, et al. Clinicopathological and molecular stability and methylation analyses of gastric papillary adenocarcinoma[J]. *Pathology*, 2017, 49(6):596-603.
- 10 Uefuji K, Ichikura T, Tamakuma S. Clinical and prognostic characteristics of papillary clear carcinoma of stomach[J]. *Surg Today*, 1996, 26(3):158-163.
- 11 Lee HJ, Kim GH, Park DY, et al. Endoscopic submucosal dissection for papillary adenocarcinoma of the stomach: is it really safe? [J]. *Gastric Cancer*, 2017,20(6):978-986.
- 12 Sekiguchi M, Kushima R, Oda I, et al. Clinical significance of a papillary adenocarcinoma component in early gastric cancer: a single-center retrospective analysis of 628 surgically resected early gastric cancers[J]. *J Gastroenterol*,2015,50(4):424-434.
- 13 叶兴安. 胃癌病理分型与预后相关性分析[J]. *国际医药卫生导报*, 2012, 18(20):3009-3011.
- 14 Eom DW, Kang GH, Han SH, et al. Gastric micropapillary carcinoma: A distinct subtype with a significantly worse prognosis in TNM stages I and II [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(1):84-91.
- 15 Zhang Q, Ming J, Zhang S, et al. Micropapillary component in gastric adenocarcinoma: an aggressive variant associated with poor prognosis[J]. *Gastric Cancer*,2015, 18(1):93-99.
- 16 Min BH, Byeon SJ, Lee JH, et al. Lymphovascular invasion and lymph node metastasis rates in papillary adenocarcinoma of the stomach: implications for endoscopic resection [J]. *Gastric Cancer*, 2018,21(4):680-688.

[收稿日期 2019-09-23][本文编辑 吕文娟 余军]