



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.013
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(2):242-251.

· 临床研究 ·

中国294例胃肝样腺癌临床数据荟萃分析

王康韬^{1,2}, 田梦翔^{1,2}, 葛鹤铭^{1,2}, 艾则孜·麦麦提^{1,2}, 宋堃^{1,2}, 邓静³, 陈鹤^{1,2}, 裴海平^{1,2}, 谭风波^{1,2}

[1. 中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008; 2. 国家老年疾病临床医学研究中心 (湘雅医院), 湖南 长沙 410008; 3. 中南大学 湘雅公共卫生学院, 湖南 长沙 410078]

摘要

背景与目的: 胃肝样腺癌 (HAS) 是一种罕见的特殊类型胃癌, 大样本研究极少。本研究检索相关文献报道, 通过临床数据荟萃方法分析近年中国 HAS 现状。

方法: 检索中英电子期刊数据库, 包括万方期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、PubMed 数据库, 筛选并提取中国 HAS 临床数据进行生存分析。

结果: 将 2014 年 1 月—2021 年 1 月文献报道的总计 294 例 HAS 纳入地域分析, 发现 86.4% 的病例主要分布在北京和部分沿海地区。其中有效统计的 95 例患者中男性 77 例 (81.1%), 女性 18 例 (18.9%), 年龄跨度为 40~79 岁。血清 AFP 升高患者 70 例 (73.7%), 其中 47 例 (49.5%) 血清 AFP>500 ng/mL。确诊时 TNM 分期为 III 期及 IV 期为 74 例 (77.9%), 且 30 例 (31.6%) 出现肝转移。中位生存期仅 11 个月, 3 年累积生存率为 12.4%。女性相对男性 ($HR=2.472$, $95\% CI=1.247\sim4.904$, $P=0.010$), AFP>500 ng/mL ($HR=1.987$, $95\% CI=1.073\sim3.677$, $P=0.029$), 姑息性手术或未手术患者相对于根治性手术 ($HR=0.223$, $95\% CI=0.099\sim0.500$, $P<0.001$) 为 HAS 预后的独立危险因素。

结论: 中国 HAS 病例主要分布在北京及部分沿海地区, 内陆报道少见。HAS 以中老年男性多见, 但女性预后更差, 血清 AFP>500 ng/mL 是 HAS 独立危险因素。HAS 诊断时多为晚期, 常见肝脏转移, 整体预后差, 但积极的根治性手术可能带来生存获益。

关键词

胃肿瘤; 肝样腺癌; 预后; Meta 分析

中图分类号: R735.2

Meta-analysis of 294 cases of gastrohepatoid adenocarcinoma in China

WANG Kangtao^{1,2}, TIAN Mengxiang^{1,2}, GE Heming^{1,2}, AIZEZI·Maimaiti^{1,2}, SONG Kun^{1,2}, DENG Jing³, CHEN Ling^{1,2}, PEI Haiping^{1,2}, TAN Fengbo^{1,2}

[1. Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. the National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya Hospital), Changsha 410008, China; 3. Department of Epidemiology and Health Statistics, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China]

Abstract

Background and Aims: Hepatoid adenocarcinoma of the stomach (HAS) is a special and rare type of

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81702956); 湖南省自然科学基金资助项目 (2020JJ4903; 2020JJ5920); 湖南省重点研发计划基金资助项目 (2018SK2129)。

收稿日期: 2021-05-12; **修订日期:** 2021-08-20。

作者简介: 王康韬, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤研究。

通信作者: 谭风波, Email: fengbotan@csu.edu.cn

gastric cancer, and there are very few studies on HAS with enough sample size. This study collected the relevant literature reports and analyzed the current status of HAS in China in recent years through a Meta-analysis of clinical data.

Methods: Chinese and English electronic journal databases were searched, including Wanfang Journal Full-text Database, China Biomedical Literature Database (CBM), Chinese Science and Technology Journal Database (VIP), PubMed Database. The clinical data of HAS in China were screened and extracted, and survival analysis were performed.

Results: A total of 294 cases of HAS reported in the literature from January 2014 to January 2021 were included in the regional analysis, and it was found that 86.4% of the reported cases were distributed in Beijing and some of the coastal areas. Among the 95 cases with complete data, 77 were males (81.1%) and 18 were females (18.9%), with an age span of 40–79 years. There were 70 patients (73.7%) with elevated serum AFP, of whom 47 cases (49.5%) had serum AFP>500 ng/mL. At the time of diagnosis, the TNM stages in 74 case were classified as stage III or IV, and 30 (31.6%) of them had liver metastases. The median survival time was only 11 months, and the 3-year cumulative survival rate was 12.4%. Women relative to men ($HR=2.472$, 95% $CI=1.247-4.904$, $P=0.010$), AFP>500 ng/mL ($HR=1.987$, 95% $CI=1.073-3.677$, $P=0.029$), palliative surgery or no versus radical surgery ($HR=0.223$, 95% $CI=0.099-0.500$, $P<0.001$) were independent risk factors for the prognosis of HAS.

Conclusion: HAS cases in China are mainly reported in Beijing and some of the coastal areas, and are rare in inland regions. HAS is more common in middle aged and elderly men, but the prognosis in women is worse. Serum AFP>500 ng/mL is an independent risk factor for HAS. HAS is often diagnosed at an advanced stage, liver metastases are common and the overall prognosis is poor, but aggressive radical surgery may yield survival benefits.

Key words

Stomach Neoplasms; Hepatoid Adenocarcinoma; Prognosis; Meta-Analysis

CLC number: R735.2

胃肝样腺癌 (hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS) 是一种罕见且预后差的胃癌类型, 研究显示 HAS 患者约占同期胃癌患者总人数的 0.17%, 我国 HAS 发病率占同期胃癌患者的 3.7%~15%^[1-2]。HAS 于 1985 年首次由 Ishikura 等^[3]报道, 相较于一般胃腺癌, HAS 常伴有血清甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 的升高, 出现肝脏和淋巴结转移概率更高, 预后更差, 且易漏诊及误诊。目前研究发现这可能与胃和肝脏拥有相同的胚胎起源, 因此 HAS 组织形态学特征与肝细胞癌有相似之处, 文献报道常见的 HAS 的免疫组化标志物包括 AFP、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (glypican-3, GPC-3)、人类婆罗双树样基因 4 (sal-like protein 4, SALL4) 等可以对两者进行辅助诊断^[1,4-5]。然而因 HAS 发病率极低, 缺乏大样本多中心研究, 有关于其发病特点、临床病理特征、高危风险因素仍不明确。

目前 HAS 的文献报道主要为少量病例及单一

机构报道, 尤其和相关地域发病情况研究较少。基于此, 本研究拟利用文献荟萃方法, 收集近年在国内外数据库发表关于中国 HAS 的文献资料, 筛选并分析临床数据, 探讨中国 HAS 患者的发病地域特点、疾病临床特点及预后危险因素, 拟对 HAS 在我国的临床发病特点、诊治及预后进行探讨, 提高对中国临床一线工作者对于 HAS 的认识, 促进中国 HAS 患者的治疗规范性并提高患者的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准: 2014 年 1 月—2021 年 1 月收录于国内外医学杂志上中国 HAS 临床研究的中英文文献, 排除重复内容、综述、会议摘要、评论及信息不全的文献。结合文献报道, 不以患者血清中是否有 AFP 升高为依据, 仅以病理结果发现肝样分化

区的胃癌为诊断标准^[6-7]。

1.2 检索方法

检索中南大学图书馆电子期刊数据库, 包括中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方期刊全文数据库和PubMed数据库。检索词: 胃肝样腺癌; 肝样腺癌; HAS; Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach; HAC等。

由2名研究人员分别进行文献检索及筛选, 提取文献数据, 后行交叉核对。遇到分歧时, 进行标记并讨论, 咨询此领域的相关专家, 最终得出统一意见。文献筛选时, 先阅读标题和摘要, 排除明显与该研究不符的文献后, 再仔细阅读文献全文, 最后收集详细临床信息。将所纳入文献中相关研究信息制作成表, 包括“病例数”、“病例来源省市, 地区”、“性别”、“年龄”、“血清AFP浓度”、“TNM分期”、“肿瘤转移”、“药物治疗方式”、“手术治疗情况”、“患者预后”等, 进而分析我国HAS地域分布情况。进一步将完整有效病例数据纳入生存分析, 分析影响HAS预后的相关临床病理因素。

1.3 统计学处理及图像绘制

采用SPSS 22.0软件对结果进行统计分析, 临床病理因素基于Kaplan-Meier检验方法分析并采用GraphPad Prism 9绘制变量的生存曲线。多因素生存分析采用Cox多因素风险回归模型, 以生存分析中 $P < 0.10$ 作为多因素分析纳入标准。所有检验均以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准。中华人民共和国自然资

源部网站 (<http://bzdt.ch.mnr.gov.cn>) 制图工具绘制疾病分布相关地图。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索中文、英文相关文献总量分别为717篇、87篇, 排除重复报道, 非中国数据, 综述文献, 信息缺失等, 最后纳入研究的文献为32篇^[8-39], 其中中文文献28篇, 英文文献4篇, 文献筛选流程及结果见图1与表1。总计纳入地域分析病例294例, 纳入生存及相关分析的有效病例95例。

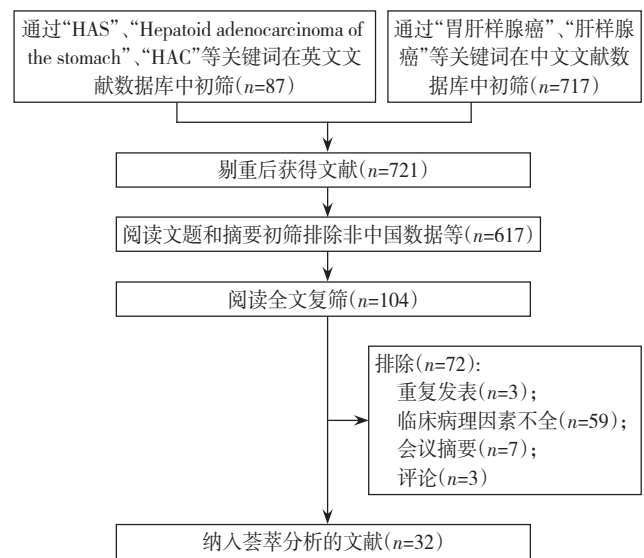


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening process and results

表1 294例HAS基本临床病理信息

Table 1 General clinicopathologic information of the 294 HAS patients

作者及发表年限	病例数(n)	地区	性别(男/女)	年龄(岁)	AFP(升高/正常)	TNM(I/II/III/IV)	预后(死亡/存活)
陈昊, 等 ^[8] 2014	25	上海	8/17	65(31~79)	20/5	1/9/7/8	20/5
邓卫东, 等 ^[9] 2014	3	湖北	3/0	67(60~70)	2/1	0/0/1/2(数据缺失)	3/0
黄明敏, 等 ^[10] 2014	2	江苏	2/0	64(55~74)	1/1	0/0/0/2(数据缺失)	2/0
张迎东, 等 ^[11] 2014	1	江苏	男	43	升高	III	存活
叶民峰, 等 ^[12] 2014	6	浙江	4/2	56(51~74)	5/1	1/0/3/2	5/1
陈金文, 等 ^[13] 2015	21	福建	3/18	61(28~86)	12/9	1/8/5/7	15/6
郑黎明, 等 ^[14] 2015	12	江苏	8/4	68.5±5.6	10/2	1/2/5/4	8/4
魁国菊, 等 ^[15] 2015	1	福建	男	43	升高	III	存活
肖诚 ^[16] 2015	9	浙江	8/1	63(47~76)	3/6	1/1/7/0	9/0

表 1 294 例 HAS 基本临床病理信息 (续)

Table 1 General clinicopathologic information of the 294 HAS patients (continued)

作者及发表年限	病例数(n)	地区	性别(男/女)	年龄(岁)	AFP(升高/正常)	TNM(I/II/III/IV)	预后(死亡/存活)
鲁葆春,等 ^[17] 2015	1	浙江	男	43	升高	III	存活
肖华,等 ^[18] 2016	13	江苏	9/4	65(48~74)	11/2	0/0/6/7	3/10
任为正,等 ^[19] 2016	25	北京	6/19	61(48~74)	14/11	数据缺失	9/16
周少飞,等 ^[20] 2016	8	山东	6/2	64(54~71)	6/2	0/0/5/3	6/2
张嵘嵘,等 ^[21] 2016	9	贵州	8/1	61(51~74)	7/2	0/2/3/4	7/2
戴伟钢,等 ^[22] 2017	15	广东	12/3	58.7±9.29	13/2	2/4/8/1	12/3
刘鑫,等 ^[23] 2017	6	广西	3/3	60(48~70)	4/2	0/0/4/2	6/0
赵亚楠,等 ^[24] 2017	1	浙江	男	72	升高	IV	数据缺失
张云丽,等 ^[25] 2017	6	北京	5/1	61(40~78)	6/0	数据缺失	4/2
赵荣飞,等 ^[26] 2017	24	北京	5/19	55(31~72)	10/14	1/7/14/2	8/16
李军,等 ^[27] 2018	6	四川	5/1	59(48~71)	4/2	0/2/2/2	5/1
王闫飞,等 ^[28] 2018	30	北京	8/22	58(27~75)	9/7(数据缺失)	0/6/16/7(数据缺失)	10/20
孙凡,等 ^[29] 2019	14	山东	1/13	63(52~75)	5/8(数据缺失)	0/0/10/4	6/4(数据缺失)
季长风,等 ^[30] 2019	10	江苏	9/1	60(39~70)	8/2	0/0/4/3(数据缺失)	数据缺失
牟安娜,等 ^[31] 2019	1	四川	女	40	升高	IV	死亡
高虎云,等 ^[32] 2019	1	浙江	男	61	升高	IV	死亡
胥子玮,等 ^[33] 2019	9	江苏	7/2	63(45~79)	6/3	0/3/6/0	5/4
杨琛轩,等 ^[34] 2020	1	北京	女	61	升高	III	存活
于丽丽,等 ^[35] 2020	10	浙江	8/2	66(58~75)	数据缺失	2/3/4/1	8/2
Xiao,等 ^[36] 2015	9	浙江	8/1	63(47~76)	8/1	1/1/7/0	1/8
Liu,等 ^[37] 2015	1	吉林	男	47	升高	II	存活
Li,等 ^[38] 2018	1	吉林	男	60	升高	II	存活
Zhang,等 ^[39] 2020	13	安徽	10/3	65(54~85)	数据缺失	1/3/8/1	5/8

2.2 地域分析

国内 HAS 相关的报道及研究主要集中于北京及部分沿海地区,占比为 86.4% (图 2)。沿海地区对 HAS 报道更密集,一方面提示 HAS 可能与高糖高脂饮食,经济发展及城镇化率相关。另提示沿海地区对罕见病例关注程度更高,内陆对 HAS 的认识尚不足,大量 HAS 病例可能被误诊为普通胃腺癌或未进行报道。

2.3 95 例 HAS 临床病理特征

294 例病例中筛选出 95 例有效病例 (表 2),其中男性 77 例 (81.1%),女性 18 例 (18.9%),男女比例为 4.28:1。患者年龄 40~79 岁,其中 60 岁及以上的患者 60 例,占总例数的 63.2%。在诊断方面 95 例患者中有 70 例 (73.7%) 血清 AFP 升高,血清

AFP>500 ng/mL 的病例数为 47 (49.5%),最高超过 80 000 ng/mL。TNM 分期采用 UICC/AJCC 第八版分期标准:I、II、III、IV 期患者分别为 6 例 (6.3%)、15 例 (15.8%)、51 例 (53.7%)、23 例 (24.2%)。在 35 例远处转移患者中,30 例为肝转移,2 例为肝肺、腹腔多发转移。在治疗方面,95 例有效统计病例中行根治性手术 81 例 (85.3%) (含 7 例新辅助治疗后),另 5 例行姑息性手术,9 例未进行手术。在化学药物治疗方面,72 例 (75.8%) 患者接受化疗,17 例患者仅进行支持治疗。结果提示 HAS 病例以老年男性为主,患者血清 AFP 多升高并且部分患者血清 AFP 升高明显,HAS 发现时多为肿瘤晚期,最常见肝脏转移,治疗方式以手术,化学药物治疗为主。

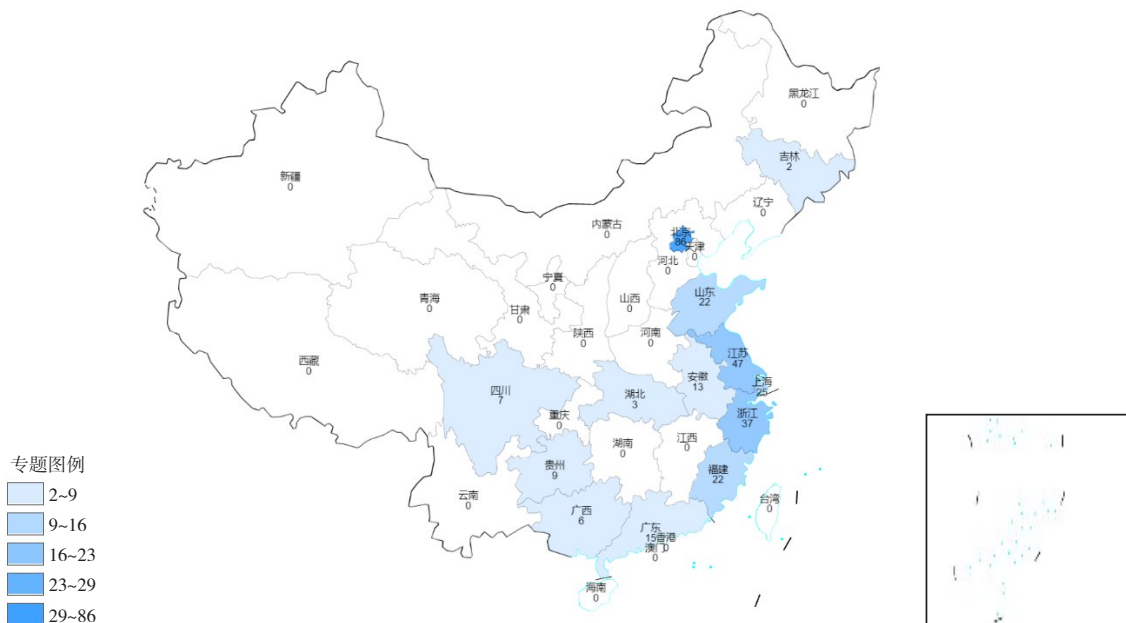


图 2 294 例 HAS 报道病例地区分布图
Figure 2 Regional distribution of the 294 HAS cases

表 2 95 例 HAS 患者的临床病理特征及 Kaplan-Meier 生存分析

Table 2 The clinicopathologic features and Kaplan-Meier survival analysis of 95 HAS patients

参数	n (%)	总生存期[月(95% CI)]	P	参数	n (%)	总生存期[月(95% CI)]	P	
性别				N 分期				
女	18(18.9)	13.68(5.84~21.52)	0.015	N0	12(12.6)	31.78(20.05~43.51)	0.485	
男	77(81.1)	26.98(21.43~32.53)		N1	12(12.6)	17.20(11.41~23.00)		
年龄(岁)				N2	18(18.9)	21.42(13.19~29.65)		
<60	35(36.8)	25.69(17.52~33.87)	0.719	N3	53(55.9)	23.01(16.50~29.53)		
≥60	60(63.2)	23.85(17.73~29.97)		M 分期				
AFP 水平				M0	60(63.2)	28.10(21.64~34.56)	0.045	
正常	25(26.3)	33.01(22.76~43.27)	0.060	M1	35(36.8)	18.29(11.86~24.71)		
AFP 分组(ng/mL)					肝转移			
升高	70(73.7)	20.97(16.06~25.88)		无	65(68.4)	33.28(25.91~40.65)	<0.001	
≤500	48(50.5)	30.47(23.32~37.62)	0.008	有	30(31.6)	16.34(9.93~22.76)		
>500	47(49.5)	16.42(11.96~20.88)			APF 免疫组化			
TNM 分期				阴性	17(17.9)	28.82(17.06~40.59)	0.880	
I~II	21(22.1)	32.17(21.43~42.91)	0.038	阳性	42(44.2)	31.20(23.45~38.95)		
III~IV	74(77.9)	22.28(16.69~27.68)		未报道	36(37.9)	—		
分化程度				手术治疗				
低分化	48(50.5)	23.42(17.08~29.76)	0.551	根治性手术	81(85.3)	27.64(22.25~33.04)	<0.001	
高分化	10(10.5)	12.31(8.34~16.29)			姑息性手术或未手术	14(14.7)		6.72(3.68~9.75)
未报到	37(39.0)	—			化学治疗			
T 分期				化疗	72(75.8)	25.94(20.48~31.40)	0.089	
T1~T2	12(12.6)	35.25(17.42~53.08)	0.279	其他治疗	23(24.2)	13.81(8.64~18.97)		
T3	13(13.7)	15.68(9.53~21.83)			结局			
T4	70(73.7)	23.50(18.18~28.82)			死亡	53(55.8)	25.94(20.48~31.40)	—
				存活	42(44.2)	13.81(8.64~18.97)	—	

2.4 预后分析

患者中位生存期为11个月,死亡53例(55.8%),最短生存期为1个月,最长生存期为52个月,3年累积生存率仅为12.4%。经过Kaplan-Meier生存分析发现性别、AFP>500 ng/mL、TNM分期、M分期特别是肝脏转移为预后不良因素(表2)(图3)。

手术治疗特别是根治性手术能够显著延长患者生存期。结果提示HAS患者预后整体较差特别是女性,并随着TNM分期,血清AFP升高而降低,随着采取积极治疗措施如根治性手术切除而明显降低,而随着远处转移特别是肝转移死亡风险明显升高。

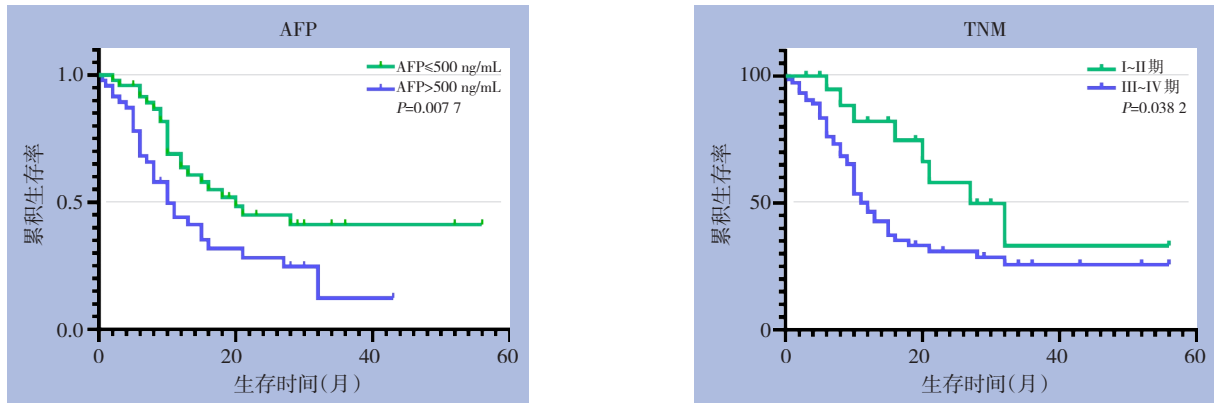


图3 不同AFP水平与不同TNM分期HAS患者的生存曲线

Figure 3 Survival curves of HAS patients with different AFP levels and TNM stages

2.5 多因素Cox回归分析

为了进一步探究独立危险因素,将Kaplan-Meier生存分析中有临床意义($P<0.1$)的因素纳入多因素Cox回归分析,结果显示,女性相对男性($HR=2.472$, $95\% CI=1.247\sim4.904$, $P=0.010$),AFP>500 ng/mL($HR=1.987$, $95\% CI=1.073\sim3.677$, $P=0.029$),姑息性手术或未手术相对于根治术手术患者($HR=0.223$, $95\% CI=0.099\sim0.500$, $P<0.001$)为HAS独立危险因素。结果说明,调整了其他因素后,女性死亡风险约为男性的1倍;AFP>500 ng/mL是HAS患者死亡的危险因素,其死亡风险是AFP≤500 ng/mL患者的1.987倍,根治术手术是患者死亡的保护因素,其风险仅为非根治术手术患者(姑息性手术或未手术)的0.223倍(表3)。

表3 95例HAS患者多因素Cox回归分析

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of 95 HAS patients

因素	n(%)	HR(95% CI)	P
性别			
男	77(81.1)	1	0.010
女	18(18.9)	2.472(1.247~4.904)	
AFP分组(ng/mL)			
≤500	48(50.5)	1	0.029
>500	47(49.5)	1.987(1.073~3.677)	
T分期			
T1~T2	12(12.6)	1	—
T3	13(13.7)	2.328(0.465~11.668)	0.304
T4	70(73.7)	1.235(0.306~4.985)	0.767
N分期			
N0	12(12.6)	1	—
N1	12(12.6)	0.648(0.156~2.686)	0.550
N2	18(18.9)	1.324(0.420~4.177)	0.632
N3	53(55.9)	1.234(0.425~3.577)	0.699
肝转移			
无	65(68.4)	1	0.317
有	30(31.6)	1.414(0.718~2.783)	
手术治疗			
根治性手术	81(85.3)	1	<0.001
姑息性手术或未手术	14(14.7)	0.223(0.099~0.500)	
化学治疗			
化疗	72(75.8)	1	0.102
其他治疗	23(24.2)	0.557(0.277~1.124)	

3 讨论

本研究纳入了2014年1月—2021年1月发表于中外文献数据库报道的所有胃肝样腺癌病例报道,并进行了临床数据的荟萃分析。据报道我国2015年胃癌发病例数为40.3万例,结合HAS发病率约为3.7%~15%,预估我国HAS年发病例数为1490~2940例^[7,40]。本研究的统计分析发现绝大部分病例报道于沿海地区,这可能与沿海地区医疗和经济水平相对更高,医师交流更为频繁相关,使HAS诊断率更高。由于病例较少,也不排除环境污染、生活习惯改变等因素,导致HAS在这些地区有较高的发病率。但目前还没有找到任何证据证明HAS与已知的常见胃腺癌风险因素之间存在关系,因此HAS的发病原因以及发病机制仍需进一步研究。

本研究中发现HAS患者血清AFP大部分有升高,AFP>500 ng/mL患者占49.5%,这类患者预后更差,转移率更高。Yang研究^[41]指出AFP升高与肝细胞癌样组织分化区生物学行为类似肝癌细胞相关,HAS更易发生血道转移,脉管内癌栓发生率更高。AFP可作为免疫抑制因子,减弱机体抗肿瘤免疫效应,进而促进肿瘤的生长及转移^[7]。因此对于普通胃腺癌患者血清异常AFP增高要引起重视,考虑HAS的可能性并积极采取治疗。Cox回归结果也显示,调整其他因素后,AFP>500 ng/mL患者的预后仍然较差,死亡风险是AFP≤500 ng/mL的1.978倍。

在临床实践中,HAS极易被误诊为普通胃腺癌,免疫组化可以较好地鉴别诊断^[42]。但我们的研究中37.9%的患者未进行免疫组化,在进行免疫组化的患者中AFP阳性占有绝大部分,另外新近发现的标志物检测将有助于对HAS进行鉴别诊断。肝细胞癌样分化区白蛋白mRNA以及GPC-3在HAS中呈100%阳性^[4]。还可采用干细胞标志物SALL4,其在产生AFP的HAS中高表达,而在普通胃腺癌及肝细胞癌中少见表达^[43]。

另外超过30%的病例存在肝转移,概率远高于普通胃腺癌。除HAS外,胃腺癌可能存在肠母细胞样分化亚型(gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiat, GAED),甚至两种亚型同时存在,这与其组织学和胚胎学上高度同源自原肠相关^[44]。因此,由于HAS与肝细胞癌的相似性,临床上经常会出现将HAS肝转移误诊为肝癌胃转

移的情况。文献^[35]报道可以通过SALL4及Lin28蛋白免疫组化联合阳性证明为HAS肝转移。此外,组织学上GAED是一种分化良好的胃腺癌的变体,表现为管状乳头状生长模式,以透明细胞和腔内嗜酸性分泌物为主。在GAED中,实区则是由核深染的大细胞和丰富的透明胞浆和胞浆内过碘酸希夫反应阳性液滴组成,与HAS的透明肝样区非常相似。因为它们的组织学特征有诸多重叠,这导致GAED和HAS之间的诊断区别是相对困难的。但新近发现,SALL4在HAS中呈弥散性强阳性,而在GAED中呈异质性表达。综上AFP,SALL4,LIN28等免疫组化指标有助于HAS的鉴别诊断^[44-45]。在治疗方面,我们研究发现根治性手术治疗可以延长患者生存时间,降低死亡风险。虽然目前HAS临床资料较少,但结合胃癌肝转移相关研究,根治性手术存在一定的选择偏倚,如选择肿瘤负荷小,更年轻的或者拥有其他更有利的特征患者进行手术,导致最终的结果可能更偏向于手术组^[46]。但我们认为具有手术条件患者应当积极手术,同时伴随着积极化疗应当是能够带来生存获益。

HAS是一种罕见特殊类型胃癌,本研究对近年我国HAS文献报道的地域特点、疾病临床病理因素、治疗预后进行了荟萃分析。HAS多被我国沿海地区报道,可能与地区发病存在差异、地区诊断水平及报道率有关。HAS常伴有血清AFP水平增高,高血清AFP浓度患者易发生远处特别是肝脏的转移,预后差。因此早发现、早治疗以及提高对胃癌患者血清AFP浓度对于改善HAS预后具有重要意义,对于有条件的患者应当行根治性手术治疗。然而本研究仍有不足,因病例数少,文献报道具有选择偏倚,不同的研究者对病例随访时间不一,治疗方案可能也存在差异,这些都是本研究无法避免的缺陷。综上HAS的发生发展机制、多学科综合诊断方案以及治疗研究上仍具有大量空白,值得进一步研究。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 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.

- [2] 姚鲁田,徐惠绵.胃肝样腺癌的临床特征与预后[J].中华胃肠外科杂志,2014,17(2):196-200. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.02.023.
- Yao LT, Xu HM. Clinical characteristics and prognosis of hepatoid adenocarcinoma of the stomach[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2014, 17(2):196-200. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.02.023.
- [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-cnrcr2820560423>3.0.co;2-e.
- [4] Zhao M, Sun L, Lai J Z, et al. Expression of RNA-binding protein LIN28 in classic gastric hepatoid carcinomas, gastric fetal type gastrointestinal adenocarcinomas, and hepatocellular carcinomas: An immunohistochemical study with comparison to SALL4, alpha-fetoprotein, glypican-3, and Hep Par1[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(10):1707-1712. doi:10.1016/j.prp.2018.07.037.
- [5] Liu X, Sheng W, Wang Y. An analysis of clinicopathological features and prognosis by comparing hepatoid adenocarcinoma of the stomach with AFP-producing gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2012, 106(3):299-303. doi:10.1002/jso.23073.
- [6] 茅翔,罗奋,陈宗祐,等.提高对胃肝样腺癌和产甲胎蛋白胃癌的认识[J].中华肿瘤杂志,2015,(6):401-403. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.06.001.
- Mao X, Luo F, Chen ZY, et al. Improving the understanding of gastric hepatoid adenocarcinoma and α -fetoprotein producing gastric cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2015, (6):401-403. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.06.001.
- [7] Wang N, Kong R, Han W, et al. Aberrant beta-catenin Activity in Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach[J]. Curr Mol Med, 2021, 21(8):655-664. doi:10.2174/0929867327666200522215607.
- [8] 陈昊,沈丹平,刘佳骅,等.胃肝样腺癌的临床病理特征及预后[J].广东医学,2014,35(14):2248-2251. doi:10.3969/j.issn.1001-9448.2014.14.042.
- Chen H, Shen DP, Liu JY, et al. Clinicopathologic features and prognosis of gastric hepatoid adenocarcinoma[J]. Guangdong Medical Journal, 2014, 35(14):2248-2251. doi:10.3969/j.issn.1001-9448.2014.14.042.
- [9] 邓卫东,李永红,高卉,等.胃肝样腺癌三例报告并文献复习[J].临床外科杂志,2014,22(4):284-287. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2014.04.023.
- Deng WD, Li YH, Gao H, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: three cases report and review of the literatures[J]. Journal of Clinical Surgery, 2014, 22(4):284-287. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2014.04.023.
- [10] 黄明敏,郭爱斌,陈晓琳,等.肝样腺癌4例[J].中国医药导报,2014,11(33):99-102.
- Huang MM, Guo AB, Chen XL, et al. Four cases of hepatoid adenocarcinoma[J]. China Medical Herald, 2014, 11(33):99-102.
- [11] 张迎东,许腾,宋军,等.胃肝样腺癌1例报道并文献复习[J].中国肿瘤外科杂志,2014,6(1):61-62. doi:10.3969/j.issn.1674-4136.2014.01.020.
- Zhang YD, Xu T, Song J, et al. Gastric hepatoid adenocarcinoma: a case report and literature review[J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2014, 6(1):61-62. doi:10.3969/j.issn.1674-4136.2014.01.020.
- [12] 叶民峰,陶锋,徐关根,等.胃肝样腺癌临床病理分析[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(7):532-534. doi:10.3969/j.issn.1673-5269.2014.07.011.
- Ye MF, Tao F, Xu GG, et al. Clinicopathological study of hepatoid adenocarcinoma of stomach[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2014, 21(7):532-534. doi:10.3969/j.issn.1673-5269.2014.07.011.
- [13] 陈金文.胃肝样腺癌临床病理特征、诊治与预后分析[D].福州:福建医科大学,2015.
- Chen JW. Clinicopathologic Characteristics, Diagnosis, Treatment and Prognostic Analysis of Hepatoid Adenocarcinoma of The Stomach[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2015.
- [14] 郑黎明,蒋松松,陈刚,等.老年胃肝样腺癌患者临床及病理特征分析[J].老年医学与保健,2015,21(6):362-365. doi:10.3969/j.issn.1008-8296.2015.06.010.
- Zheng LM, Jiang SS, Chen G, et al. Clinical and pathological characteristics of hepatoid adenocarcinoma of the stomach in elderly patients[J]. Geriatrics & Health Care, 2015, 21(6):362-365. doi:10.3969/j.issn.1008-8296.2015.06.010.
- [15] 魁国菊,杨立民,孟加裕.胃肝样腺癌1例报道[J].山西医科大学学报,2015,46(11):1151-1152. doi:11.13753/j.issn.1007-6611.2015.11.026.
- Kui GJ, Yang LM, Meng JR. Gastric hepatoid adenocarcinoma: a case report[J]. Journal of Shanxi Medical University, 2015, 46(11):1151-1152. doi:11.13753/j.issn.1007-6611.2015.11.026.
- [16] 肖诚.9例胃肝样腺癌病例报告[D].杭州:浙江大学,2015.
- Xiao C. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach :9 cases report[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2015.
- [17] 鲁葆春,沈志宏,余建华.胃肝样腺癌伴原发性胃癌一例[J].中华全科医师杂志,2015,14(2):145-146. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2015.02.019.
- Lu BC, Shen ZH, Yu JH. Gastric hepatoid adenocarcinoma with primary gastric cancer: a case report[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2015, 14(2):145-146. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2015.02.019.
- [18] 肖华,施雪松,马宁,等.胃肝样腺癌13例诊治分析[J].中国现代

- 普通外科进展, 2016, 19(11):854-857. doi: 10.3969/j.issn.1009-9905.2016.11.004.
- Xiao H, Shi XS, Ma N, et al. Analysis of diagnosis and treatment of the hepatoid adenocarcinoma of the stomach[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2016, 19(11):854-857. doi: 10.3969/j.issn.1009-9905.2016.11.004.
- [19] 任为正, 苏茂生, 杜晓霞, 等. 胃肝样腺癌 25 例[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(10): 665-667. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.10.005.
- Ren WZ, Su MS, Du XX, et al. Gastric hepatoid adenocarcinoma: a report of 25 patients[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2016, 22(10): 665-667. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.10.005.
- [20] 周少飞, 常成, 苗蕾, 等. 胃肝样腺癌八例临床分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(3): 341-342. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.03.025.
- Zhou SF, Chang C, Miao L, et al. Clinical analysis of 8 cases of gastric hepatoid adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2016, 19(3):341-342. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.03.025.
- [21] 张峥嵘, 武健. 胃肝样腺癌的九例临床分析[J]. 遵义医学院学报, 2016, 39(3):310-313.
- Zhang ZR, Wu J. Hepatoid adenocarcinoma of stomach: A report of 9 cases[J]. Journal of Zunyi Medical University, 2016, 39(3): 310-313.
- [22] 戴伟钢, 刘大伟, 吴晖, 等. 胃肝样腺癌临床病理特征及预后分析[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(1):11-15. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2018.01.004.
- Dai WG, Liu DW, Wu H, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in gastric hepatoid adenocarcinoma[J]. Zhong Hua Pu Tong Wai Ke Za Zhi, 2018, 33(1):11-15. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2018.01.004.
- [23] 刘鑫, 温宗华, 张国, 等. 胃肝样腺癌 6 例临床资料分析[J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(3):155-158. doi:10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.03.08.
- Liu X, Wen ZH, Zhang G, et al. Clinical data analysis of 6 cases with gastric hepatoid adenocarcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical Gastroenterology, 2017, 29(3):155-158. doi:10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2017.03.08.
- [24] 赵亚楠, 徐永远, 黄品同. 胃肝样腺癌肝转移误诊为原发性肝细胞肝癌分析 1 例[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(4):311-312. doi: 10.3969/j.issn.1002-0101.2017.04.009.
- Zhao YN, Xu YY, Huang PT. Liver metastasis of gastric hepatoid adenocarcinoma misdiagnosed as primary hepatocellular carcinoma: analysis of 1 case[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2017, 33(4): 311-312. doi: 10.3969/j.issn.1002-0101.2017.04.009.
- [25] 张云丽, 李娟. 胃肝样腺癌 6 例报告并文献复习[J]. 中国实用医药, 2017, 12(16): 152-153. doi: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.16.082.
- Zhang YL, Li J. Report of 6 cases with hepatoid adenocarcinoma of the stomach and literature review[J]. China Practical Medical, 2017, 12(16):152-153. doi:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.16.082.
- [26] 赵荣飞, 王鑫鑫, 蓝忻, 等. 胃肝样腺癌临床病理特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(9):1035-1039. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.09.016.
- Zhao RF, Wang XX, Lan X, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of gastric hepatoid adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2017, 20(9): 1035-1039. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.09.016.
- [27] 李军, 岳俊刚, 卢萍. 6 例胃肝样腺癌患者血清 AFP、 α 1-AAT 及 α 1-AAG 指标临床分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(11):1406-1408. doi:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.039.
- Li J, Yue JG, Lu P. Clinical analysis of serum AFP, α 1-AAT and α 1-AAG in 6 patients with gastric hepatoid adenocarcinoma[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2018, 39(11): 1406-1408. doi:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.039.
- [28] 王闰飞, 赖玉梅, 寇芙蓉, 等. 30 例胃肝样腺癌患者临床病理特点及预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(7):355-361. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.07.101.
- Wang YF, Lai YM, Kou FR, et al. The clinicopathological characteristics and prognosis of 30 patients with hepatoid adenocarcinoma of stomach[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2018, 45(7):355-361. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.07.101.
- [29] 孙凡, 周少飞, 孙凯丽. 胃肝样腺癌 14 例临床病理分析并文献复习[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(8): 763-766. doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.08.B017.
- Sun F, Zhou SF, Sun KL. Clinicopathological Study on Hepatoid Adenocarcinoma in Stomach: A Report of 14 Cases and Literature Review[J]. Journal of Chinese Oncology, 2019, 25(8):763-766. doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.08.B017.
- [30] 季长风, 刘松, 郑重, 等. 10 例胃肝样腺癌的增强 CT 特征分析[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(24):9-13. doi:10.3969/j.issn.2096-3807.2019.24.006.
- Ji CF, Liu S, Zheng Z, et al. The contrast-enhanced CT features of 10 cases of hepatoid adenocarcinoma of the stomach[J]. Journal of Imaging Research and Medical Applications, 2019, 3(24):9-13. doi: 10.3969/j.issn.2096-3807.2019.24.006.
- [31] 牟安娜, 王婷. 胃肝样腺癌影像学表现 1 例[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(6):959. doi:10.13929/j.1003-3289.201808032.
- Mou AN, Wang T. Imaging characteristics of stomach hepatoid adenocarcinoma: Case report[J]. Chinese Journal of Medical

- Imaging Technology, 2019, 35(6): 959. doi: 10.13929/j. 1003-3289.201808032.
- [32] 高虎云,张永萍,晏耀文,等.胃肝样腺癌伴肝脾转移误诊为晚期肝癌一例[J].中华肝脏病杂志,2019,27(9):719-720. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.09.013.
- Gao HY, Zhang YP, Yan YW, et al. A case report of hepatoid adenocarcinoma of the stomach with liver and spleen metastasis misdiagnosed as advanced liver cancer[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2019, 27(9): 719-720. doi: 10.3760/cma. j. issn. 1007-3418.2019.09.013.
- [33] 胥子玮,黄远健,封益飞,等.肝样腺癌的临床及病理学特点分析[J].中华外科杂志,2019,57(2):139-141. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.02.013.
- Xu ZW, Huang YJ, Feng YF, et al. Analysis of clinical and pathological features of hepatoid adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Surgery, 2019, 57(2): 139-141. doi: 10.3760/cma. j. issn.0529-5815.2019.02.013.
- [34] 杨琛轩,陈革,王颖轶,等.以无症状性甲胎蛋白升高为表现的胃肝样腺癌[J].中华消化杂志,2020,40(3):199-201. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.03.012.
- Yang CX, Chen G, Wang YY, et al. gastric hepatoid adenocarcinoma with main manifestation of asymptomatic elevation of α -fetoprotein[J]. Chinese Journal of Digestion, 2020, 40(3):199-201. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.03.012.
- [35] 于丽丽,何向蕾,吴建宇,等. GPC3、HSP70、SALL4和AFP联合表达对胃肝样腺癌诊断的意义[J].浙江医学,2020,42(8):780-782. doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.8.2019-2525.
- Yu LL, He XL, Wu JY, et al. Expression of Glypican-3, HSP70, SALL4 and AFP in gastric hepatoid adenocarcinoma and its significance[J]. Zhejiang Medical Journal, 2020, 42(8): 780-782. doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.8.2019-2525.
- [36] Xiao C, Wu F, Jiang H, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: Nine case reports and treatment outcomes[J]. Oncol Lett, 2015, 10(3):1605-1609. doi:10.3892/ol.2015.3430.
- [37] Liu XM, Chen GQ, Li SL, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: A case report and literature review[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(6):2133-2136. doi:10.3892/etm.2015.2393.
- [38] Li T, Liu T, Wang M, et al. alpha-fetoprotein producing hepatoid gastric adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(37):e12359. doi:10.1097/MD.00000000000012359.
- [39] Zhang ZR, Wu J, Li HW, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: Thirteen case reports and review of literature[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(6):1164-1171. doi:10.12998/wjcc.v8.i6.1164.
- [40] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等.2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2019,28(1):1-11. doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
- Sun KX, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of Cancer Incidence and Mortality in Different Areas of China, 2015[J]. China Cancer, 2019, 28(1):1-11. doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
- [41] Wang Y, Sun L, Li Z, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a unique subgroup with distinct clinicopathological and molecular features[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(6):1183-1192. doi: 10.1007/s10120-019-00965-5.
- [42] Fakhruddin N, Bahmad HF, Aridi T, et al. Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach: A Challenging Diagnostic and Therapeutic Disease through a Case Report and Review of the Literature[J]. Front Med (Lausanne), 2017, 4: 164. doi: 10.3389/fmed.2017.00164.
- [43] Soreide JA, Greve OJ, Gudlaugsson E, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach--proper identification and treatment remain a challenge[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(6): 646-653. doi:10.3109/00365521.2015.1124286.
- [44] Ushiku T, Uozaki H, Shinozaki A, et al. Glypican 3-expressing gastric carcinoma: distinct subgroup unifying hepatoid, clear-cell, and alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas[J]. Cancer Sci, 2009, 100(4):626-632. doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01108.x
- [45] Supriatna Y, Kishimoto T, Uno T, et al. Evidence for hepatocellular differentiation in alpha-fetoprotein-negative gastric adenocarcinoma with hepatoid morphology: a study with in situ hybridisation for albumin mRNA[J]. Pathology, 2005, 37(3): 211-215. doi: 10.1080/00313020500099221.
- [46] 侯松林,谢兴江,彭强,等.基于SEER数据库的胃癌肝转移预后因素分析与预后模型构建[J].中国普通外科杂志,2020,29(10):1212-1223. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.10.008.
- Hou SL, Xie XJ, Peng Q, et al. Analysis of prognostic factors and construction of prognostic models for gastric cancer liver metastasis based on SEER database[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(10): 1212-1223. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2020.10.008.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: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. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.013

Cite this article as: Wang KT, Tian MX, Ge HM, et al. Meta-analysis of 294 cases of gastrohepatoid adenocarcinoma in China[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(2): 242-251. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2022.02.013