

一种罕见的胃癌-胃肝样腺癌

朱宇, 应力

朱宇, 大连市第五人民医院窥镜室 辽宁省大连市 116000

应力, 大连医科大学附属第二医院消化内科 辽宁省大连市 116000

朱宇, 住院医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 朱宇与应力对此文所作贡献均等; 此课题由朱宇、应力设计; 本论文写作由朱宇完成, 应力审核.

通讯作者: 应力, 主任医师, 116000, 辽宁省大连市沙河口区中山路467号, 大连医科大学附属第二医院消化内科. yingli0209@163.com

收稿日期: 2024-03-25

修回日期: 2024-05-02

接受日期: 2024-05-22

在线出版日期: 2024-06-28

Hepatoid adenocarcinoma of the stomach

Yu Zhu, Li Ying

Yu Zhu, Endoscopy Room of Dalian Fifth People's Hospital, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Li Ying, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Corresponding author: Li Ying, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, No. 467 Zhongshan Road, Shahekou District, Dalian 116000, Liaoning Province, China. yingli0209@163.com.

Received: 2024-03-25

Revised: 2024-05-02

Accepted: 2024-05-22

Published online: 2024-06-28

Abstract

Different from common gastric cancer, hepatoid adenocarcinoma of the stomach (HAS) is highly malignant, invasive, and prone to liver metastasis, lymphatic metastasis, and poor prognosis. The diagnosis, clinicopathologic features, and prognosis of HAS are still controversial. In order to help

clinicians understand this rare type of gastric cancer better, this paper systematically reviews the diagnosis, clinicopathological features, and prognosis of HAS from the origin of alpha-fetoprotein, so as to provide constructive suggestions for the clinical diagnosis and treatment of this special gastric cancer.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stomach tumor; Hepatoid adenocarcinoma; Alpha-fetoprotein; Clinical pathology; Diagnosis; Prognosis

Citation: Zhu Y, Ying L. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(6): 412-417

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/412.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i6.412>

摘要

胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS)是一种表现在肝脏外的罕见的特殊胃恶性肿瘤,与一般的胃癌不同, HAS的恶性程度高、侵袭性高,容易出现肝转移、淋巴转移、预后差,但是 HAS的诊断、临床病理特征和预后仍有较大的争论. 为了帮助临床医生更了解这种胃癌,本文从甲胎蛋白的起源开始对HAS的诊断、临床病理特征及其预后等进行系统综述,从而为这种特殊胃癌的临床诊治提供建设性的意见及帮助.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肿瘤; 肝样腺癌; 甲胎蛋白; 临床病理; 诊断; 预后

核心提要: 胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS)是一种罕见的原发性胃癌,组织病理学上具有肝样分化,其恶性程度高,进展快,易发生转移、复发,预后不佳. 临床表现缺乏特异性,因此早期诊断和早期治疗是提高HAS预后的关键.

文献来源: 朱宇, 应力. 一种罕见的胃癌-胃肝样腺癌. 世界华人消化杂志 2024; 32(6): 412-417

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i6/412.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i6.412>

0 引言

甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)最初在人类胎儿中发现, 通常在胎儿肝脏和卵黄囊中产生^[1], 出生后逐渐停止. Bourreille等^[2]于1970年首次报道了一例AFP升高并发肝转移的产AFP胃癌(alpha-fetoprotein producing gastric cancer, AFPGC). 1985年Ishikura等^[3]报道1例胃腺癌在组织病理学上具有肝细胞癌样分化, 并且AFP在血清和肿瘤中都得到了检测, 故后来命名为胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS), HAS是一种特殊的胃癌类型, 组织学上与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)相似, 是AFPGC的主要组织学类型. 由于其侵袭性行为, 尤其是易发生肝转移和预后不良而受到越来越多的关注, 潜在机制可能因肝脏和胃在胚胎时期均属于前肠器官, 细胞具有同源性有一定的关系, 但具体的发病机制尚不明确. 因此, 对于这种罕见肿瘤的正确识别、诊断以及改善不良预后的有效治疗, 对病理科及临床医生仍然是一个挑战.

1 AFP的起源

AFP是一种致癌糖蛋白, 最初于1956年在人类胎儿中发现, 主要在胎儿肝脏和卵黄囊中产生, 胎儿肝脏是AFP最主要的来源, 这种蛋白质一般从妊娠6周开始由发育中的肝脏合成, 最高血清浓度出现在妊娠12至15周之间, 但这种合成在出生时或接近出生时停止^[1]. 因此1岁以上患者血清AFP升高通常是肝脏疾病的指征. 在病理条件下, 在患有HCC、卵黄囊瘤和与肝再生相关的非癌性肝病(如肝硬化和肝炎)的成人血清中可检测到AFP被认为是肝早期分化的标志物质^[4-7]. 20世纪60年代AFP首次被作为HCC的血清学标志物引入, 被认为是世界范围内应用最广泛的HCC生物标志物^[8]. 目前, AFP作为筛选或监测HCC、性腺源性肿瘤或卵黄囊肿瘤的有用的肿瘤标记物被广泛应用于临床中.

2 AFPGC与HAS的关系

一些研究表明, 其他肿瘤也可以产生AFP如肺癌、膀胱癌、直肠癌、胆囊癌、胰腺癌等^[9], 胃是肝样腺癌最常见的部位^[10]. 关于AFPGC有许多不同的定义, Bourreille等^[2]于1970年首次报道了一例AFP升高并发肝转移的胃癌. 后来一些研究人员在光学显微镜下观察到肿瘤中某些病变模仿肝细胞样形态, 特别是在这些血清AFP水平高的AFPGCs中, 细胞由大的多角形细胞组成, 含有丰富

的嗜酸性细胞质^[11], 将AFPGC定义为“免疫组织化学中AFP阳性”. 1981年, Kodama等^[12]通过免疫组织化学证实了AFP在胃癌中的表达, 并建立了“产生AFP的胃癌”的概念, 命名为AFPGC. 也有一些研究者将AFPGC定义为“血清和免疫组织化学中AFP均为阳性”. Motoyama等^[13]将AFPGC的组织学类型分为三类, 即肝样型、卵黄囊瘤样型和胎儿胃肠型. 1985年Ishikura等^[3]报道1例胃腺癌在组织病理学上具有肝细胞癌样分化, 并且在血清和肿瘤中都检测到了AFP, 故后来命名为HAS. AFPGC和HAS是胃癌的两种特殊亚型, 许多研究表明, AFPGC和HAS具有更强的侵袭性生物学行为, 并且由于晚期、易复发和频繁的肝和淋巴结转移, 通常预后不良. 二者之间既有相关性也有差异性, HAS是AFPGC的一种独特亚型, 是一种比较罕见的类型, HAS的主要特征是组织学上具有肝细胞样分化, 大多数HAS血清AFP水平具有不同程度的升高. Motoyama等^[13]报道肝样腺癌是最常观察到的AFPGC的组织学类型. 但盖娜等指出^[14], 胃肝样腺癌的诊断不依赖于是否产生AFP, 认为基于典型的组织学特征进行诊断更好. 很多患者被诊断为HAS时, 血清AFP水平有着不同程度的升高, 肝样细胞成分的比例越高, 则分泌的AFP越多. 但也有一些HAS患者的血清AFP水平在正常范围内. 因此目前HAS主要以病理组织学具有肝细胞样分化的特征为诊断依据, 无论血清AFP水平是否升高. HAS和AFPGC都是胃癌的特殊亚型, 但由于二者的罕见性及组织学重叠性, 它们之间的临床病理学差异还有待进一步深入研究.

3 HAS的发生机制

对于HAS的发生机制目前仍不明确, 有一种潜在机制认为与肝脏和胃在胚胎时期均属于前肠器官, 细胞具有同源性有关. 癌症基因组图谱研究网络将胃恶性肿瘤的主要基因型定义为爱泼斯坦-巴尔病毒阳性、微卫星不稳定、基因组稳定肿瘤和染色体不稳定肿瘤, 由于HAS的稀少性和地理分布特征, 被排除在这些肿瘤之外^[15]. 研究发现, HAS组织的发生发展, 仅在侵袭性病变中观察到肝细胞样分化, 表明胃癌黏膜的进展, 在肿瘤侵袭和增殖过程中分化为HAS, 获得了产生AFP的能力, 所以往往伴有血清AFP升高. AFP的出现导致胃腺癌中的肝样病灶, 可能是癌细胞去分化为HAS祖细胞的结果. 获得AFP表型表达的HAS可通过遗传分化等进化成各种微观组织学形态, 包括肠母细胞癌和低分化髓样癌^[16]. Tatematsu和他的同事^[17]研究表明, 人类胃癌的表型有可能从胃型转变为肠型, HAS是转分化的结果, 从肠型转变为肝型. 发现管状腺癌区癌细胞的细胞表型与肝样分化区癌细胞的细胞表型相同, 表明两者是同一克隆起源. 进一步对腺癌分泌的粘液进行研究发现大部分的管状

腺癌属于肠型, 由此提出了胃肝样腺癌是由肠型腺癌转化而来的假说. Wang等^[18]的一项研究使用基于483个癌症相关基因的靶向测序确定了HAS中的几个高度突变的基因, 如TP53和CEBPA. Akazawa等^[19]的另一项研究表明, HAS与肠母细胞分化的胃腺癌具有重叠的组织学特征, 并且HAS可能是肠母细胞分化的胃腺癌的一个亚群. 这两项研究都为HAS的分子病理特征提供了比较有意义的见解. 与癌症基因组图谱数据库一致, 以前的报告也发现HAS和胃癌中最常见的基因突变是TP53^[17-19]. 除了基因突变, HAS是一种拷贝数增长(copy number gains, CNGs)显著增加的肿瘤. 患有CNGs的患者位于染色体的20q11.21-13.12, 具有血清AFP浓度增加的趋势, 与不利的生物行为相关, 包括低分化、更多的神经和血管侵犯、更显著的肝转移, 并与更差的预后相关. Liu等^[20]揭示了HAS的单克隆来源, 并发现HAS表现出高水平的干细胞和蛋氨酸代谢活性, 并且该途径中的两种关键酶MAT2A和AHCY可能是HAS治疗的新靶点.

4 HAS的特点

4.1 HAS的组织病理学特征 HAS是一种十分罕见的胃癌, 缺乏明确的认识可能会导致HAS的误诊. 病理学是诊断HAS的“金标准”. 目前, HAS有肝样型、肠母细胞分化型、以及其他缺乏肝细胞或肠母细胞分化的形态学特点的肿瘤, 表现为普通腺癌特征的肿瘤类型. 宏观上, HAS的病理类型主要是Borrmann II型和Borrmann III型, 腺癌主要表现为管状和乳突状. 显微镜下, 组织由管状部分和肝样部分组成, 但是管状部分与肝样部分的关系仍不清楚. 苏木精-伊红染色显示HAS主要由与HCC形态相似的大型嗜酸性粒细胞组成, 其胞浆清澈丰富, 部分细胞中央可见多形性和深染的核仁. 细胞表现为小梁状或实性巢状排列, 由窦状血管通道分隔, 还可见到不同程度的类似胚胎前肠上皮的透明细胞分化^[21-23]. 在肝样细胞和腺癌细胞中偶尔发现胞浆内透明小球, 经高碘酸-希夫染色, 抗淀粉酶消化, 肿瘤的某些区域可见出血和坏死. 进一步的免疫组化染色显示大多数HAS在肝细胞癌样细胞中显示AFP阳性, 检测值高或极高于正常值^[24]. Yan等^[25]进一步研究, 在电镜下, 肿瘤细胞呈立方或多边形, 呈片状排列, 胞浆嗜酸性或透明, 偶见透明小球, 细胞核大, 椭圆形, 核仁突出, 通常含1-2个核仁. 肿瘤细胞的细胞质丰富, 含有丰富的内质网、核糖体和大量圆形致密电子颗粒. 此外, 在两个肿瘤细胞的连接处可见桥粒. HAS也可呈现巢状或带状, 容易与腺癌相混淆^[26]. 目前组织学上具有肝样分化可诊断为胃肝样腺癌的观点被大多数学者所认可, 然而血清学和免疫组化中AFP阳性并不作为诊断的必备条件. 所以对于HAS的明

确诊断需要临床及病理医生的充分重视.

4.2 HAS的临床特征 HAS的发病率仅占普通胃癌的0.17%-15.0%^[27]. HAS大多数好发于中年男性, 男女比例为2.3:1. 和普通胃癌一样, 没有特殊的消化道症状, 主要表现包括反酸嗝气、恶心呕吐、腹胀腹痛、体重减轻等, 也有少数患者以黑便、呕血为主要特征. 有些患者以肝区疼痛为首发症状而就诊, 有些则是体检时才发现. 因此从临床症状很难做出诊断. 病变部位主要在胃窦部, 约占45.7%-67.5%, 其次是胃体部, 贲门部少见, 胃镜下则以溃疡型病变为主. 大多数患者血清AFP升高, 范围从小于1.0到475000 ng/mL^[28]. HAS疾病进展迅速, 恶性程度高, 侵袭性强, 部分HAS在刚确诊时会发现已经出现了转移, 常见的转移部位是淋巴结和肝脏, 同时也可转移至肺、脑、脾脏、胰腺.

5 胃肝样腺癌的诊断

HAS由于没有特异的临床表现以及与HCC有着相似的临床病理特征, 因此难以区分, 甚至血清AFP水平的升高会是医生误诊为HCC. HAS的诊断主要通过影像学及病理组织学的综合检查进行确诊, 进一步鉴别诊断则依赖于特征性的免疫组化染色. 钡餐检查可见病灶外充盈缺损, 腹部计算机断层扫描检查可见胃壁偏心性增厚, 磁共振成像可能有助于提供更具体的诊断, 胃镜检查 and 活检对准确诊断特别有帮助. HAS的病理学诊断基于类似HCC的组织学特征, 对组织学肝样分化的诊断没有定量要求, 对部分有局灶样肝分化的病例也可诊断HAS^[29]. 此外, 循环生物标志物可以促进癌症的筛查, 因为它们容易获得且无创^[8]. 免疫组织化学染色可以阐明HAS和HCC之间的差异, 但至今还没有单一的免疫组织化学染色可以区别二者. 在两种肿瘤中AFP、Her-Par 1和磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3基本都呈阳性, 癌胚抗原和细胞角蛋白19只在HAS中阳性表达, 而在HCC中不表达. 大部分患者通过活检被诊断为HAS, 如果使用IHC染色, 准确率会更高^[24]. 先前的研究已经确定了HAS的几种免疫组织化学标记, 包括AFP、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3、Hep Par1和多克隆CEA(p-CEA)^[30-35]. 由于这四种标志物在HAS和HCC中均可表达, 它们对HAS的诊断显示出良好的敏感性, 但相对特异性较低, 因此这4种标记物在二者的鉴别诊断中意义不大. SALL4是一种是调控胚胎腹部运动神经元发育的重要转录因子. 在胚胎干细胞及原始生殖细胞中, SALL4通过与SOX2结合共同结合于OCT3/4的启动子区域调控其转录活性, 从而调控胚胎干细胞多向分化潜能及原始生殖细胞的分化及发育, 它的异常表达往往暗示着原发性生殖细胞肿瘤的发生. Ushiku等^[36]首次报道了SALL4在原发性HAS的表达, 在他们的研究中

SALL4在89%的原发性胃肝样癌中呈阳性. 随后的两项研究进一步证实了SALL4染色对原发性HAS的诊断价值, 其敏感性分别为95%和47%^[31,37]. SALL4已显示在产生AFP的原发性HAS中高度表达, 而在非HAS或HCC中很少表达^[31,36,37]. LIN28是一种用于区分HAS和HCC的特异性标记物, 虽然它的敏感性不如SALL4, 但它具有较高的特异性. 而且联合使用LIN28和SALL4可以进一步提高区分经典型HAS和HCC的灵敏度^[26]. 但是, 目前对LIN28在HAS的诊断中的作用还没有充分的研究. 目前有很多关于HAS的研究, 但大多数的研究都是病理报道, 由于缺乏对HAS的认识, 它的诊断、治疗仍然都是不规范的, 误诊的比率也是很高的, 经常导致错误的治疗, 因此精确的诊断和合理的治疗对于延长生存时间和带来更高质量的生活是非常重要的. 在今后的发展中, 能够更广泛地发现新的、非侵入性的生物标记物, 将成为HAS的一个重要发展方向.

6 胃肝样腺癌的治疗

对于HAS的治疗, 手术是较好的选择, 但由于对本病的认识不足, HAS的诊断经常被延迟, 至少一半的患者在诊断时已经是晚期疾病. 且由于疾病本身容易转移的特点, 根治性手术结合辅助化疗被认为是最佳的治疗方法, 也是改善病人预后的关键治疗方法, 辅助化疗也是较好预后的独立因素之一, 尤其是对诊断为淋巴结转移或/和远处器官转移的HAS患者^[38,39]. 有远处转移的HAS患者可行根治性手术切除联合术后辅助化疗, 或先行新辅助化疗减小癌灶, 再行姑息性手术切除及术后辅助化疗, 必要时可考虑靶向治疗, 如曲妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂、雷莫芦单抗和索拉菲尼等^[40-42]. 采用了辅助化疗的患者需要表明应该使用哪种药物或药物组合, 但基于有限的临床经验, 证据的说服力还不够^[24,43,44]. 对于新辅助化疗和姑息全身治疗也是如此^[45,46]. 目前化疗方案多采用以铂类、紫杉醇类以及氟尿嘧啶类为主的联合化疗方案^[47]. 以顺铂为基础的化疗方案被认为是转移性HAS的一线治疗方案^[48], 其他方案如奥沙利铂、伊立替康、吉西他滨和5-FU, 作为一线或二线治疗, 单独或联合用于晚期HAS情况的有效性仍然不清楚^[49]. 尽管常规外科及全身化学疗法都能提高HAS患者的预后, 但其疗效并不理想. 随着进一步的研究进展, 免疫检查点抗体已被批准用于多数肿瘤, 包括肺癌、肝癌、食道癌、肾癌和胃癌, 但目前免疫疗法应用于HAS的报道很少. 免疫疗法作为一种可能的治疗手段, 有待于在HAS患者中进一步探索和临床实验中得到验证^[50].

7 胃肝样腺癌的预后

值得注意的是HAS不良的预后, 大部分患者的总生存期

不到1年^[51]. HAS病人的生存率和非疾病生存率都低于其它类型的病人. 血清AFP表达水平较高患者的OS明显较低^[11]. 正如Ishikura等^[52]在1986年首次描述该肿瘤时所述, 不良的预后可能归因于观察到的腺癌病灶和肝样区的混合, 以及AFP的产生和 α -1抗胰蛋白酶和 α -1抗糜蛋白酶的存在, 它们具有免疫抑制和蛋白酶抑制的特性. 这种胃癌亚型的不良预后和侵袭性生物学行为也可以通过在AFP阳性胃癌中比AFP阴性胃癌具有更高的恶性潜能来进行解释. 手术彻底性是预后好坏的关键, 即使已经有肝转移但仍有积极手术的价值, 尽管HAS恶性程度高, 但经过积极手术结合全身化疗和局部介入治疗, 仍有治疗有效且长期生存的病例. 对于术中冰冻病理发现肝样分化癌细胞积极切除原发癌灶, 并尽可能行肝转移灶切除及周围淋巴清扫, 无法切除转移灶者, 应积极给予术后介入化疗, 结合全身化疗. 术前、术后血清AFP的变化与手术的彻底性有很大关系, 所以要在术后进行血清动态监测, 以掌握疗效. 此外, 由于术后易出现肝转移及远处转移, 因此需要对患者进行密切观察和长期随访.

8 结论

HAS是一种罕见的原发性胃癌, 组织病理学上具有肝样分化, 其恶性程度高, 进展快, 易发生转移、复发, 预后不佳. 临床表现缺乏特异性, 常伴有血AFP升高, 病理检查是HAS诊断和鉴别诊断的金标准, 免疫组化检查在其中具有重要的作用. 目前, 没有针对HAS的指南作为诊疗依据, 疾病的诊治过程中主要参照胃癌的相关原则开展临床实践, 手术和化疗是HAS的主要治疗手段, 靶向治疗等方法为晚期患者提供了更多的选择. 早期诊断和早期治疗是提高HAS预后的关键. 相较其他常见肿瘤, 我们对HAS的了解仍很有限, 如何有效的防治仍需要更多中心、更大样本、更加深入细致的研究, 同时随着基因表达调控、免疫微环境等研究在肿瘤领域的开展, 相信我们对HAS的认识会更加的深入, 对于恶性肿瘤的正确诊断、肿瘤类型的精确分类和疾病的适当分期都是提供合适的和个性化的外科或肿瘤治疗以改善预后和患者护理的重要因素. 胃肠病学家、肝病学家、内镜学家、胃肠外科医生、病理学家、放射科医生和肿瘤学家都应该引起他们对这种疾病的注意, 以达到正确的诊断, 从而可以进行适当的治疗, 以改善患者护理和这种病理学的不良预后.

9 参考文献

- 1 Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956; 8: 174 [PMID: 13351554 DOI: 10.3109/00365515609049266]
- 2 Bourreille J, Metayer P, Sauger F, Matray F, Fondimare A. [Existence of alpha feto protein during gastric-origin secondary

- cancer of the liver]. *Presse Med* (1893) 1970; 78: 1277-1278 [PMID: 5426134]
- 3 Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. *Cancer* 1985; 56: 840-848 [PMID: 2410093 DOI: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<840::aid-cncr2820560423>3.0.co;2-e]
 - 4 Purves LR, Bersohn I, Geddes EW. Serum alpha-feto-protein and primary cancer of the liver in man. *Cancer* 1970; 25: 1261-1270 [PMID: 4987264 DOI: 10.1002/1097-0142(197006)25:6<1261::aid-cncr2820250603>3.0.co;2-j]
 - 5 Breborowicz J, Mackiewicz A, Breborowicz D. Microheterogeneity of alpha-fetoprotein in patient serum as demonstrated by lectin affino-electrophoresis. *Scand J Immunol* 1981; 14: 15-20 [PMID: 6171874 DOI: 10.1111/j.1365-3083.1981.tb00179.x]
 - 6 Ezaki T, Yukaya H, Ogawa Y, Chang YC, Nagasue N. Elevation of alpha-fetoprotein level without evidence of recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1880-1883 [PMID: 2451558 DOI: 10.1002/1097-0142(19880501)61:9<1880::aid-cncr2820610926>3.0.co;2-s]
 - 7 Ganjei P, Nadji M, Albores-Saavedra J, Morales AR. Histologic markers in primary and metastatic tumors of the liver. *Cancer* 1988; 62: 1994-1998 [PMID: 2458825 DOI: 10.1002/1097-0142(19881101)62:9<1994::aid-cncr2820620920>3.0.co;2-0]
 - 8 Luo P, Wu S, Yu Y, Ming X, Li S, Zuo X, Tu J. Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage. *Pathol Oncol Res* 2020; 26: 599-603 [PMID: 30661224 DOI: 10.1007/s12253-019-00585-5]
 - 9 Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Ono R, Noguchi M, Yoda H, Naruke T. AFP-producing squamous cell carcinoma of the lung in an adolescent. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26: 103-106 [PMID: 8609692 DOI: 10.1093/oxfordjournals.jjco.a023181]
 - 10 Li N, Bai C, Zhang R, Ma L, Ren X, Zhang J, Fu Z, Zhao L. Efficacy and safety of apatinib for the treatment of AFP-producing gastric cancer. *Transl Oncol* 2021; 14: 101004 [PMID: 33383486 DOI: 10.1016/j.tranon.2020.101004]
 - 11 Chen EB, Wei YC, Liu HN, Tang C, Liu ML, Peng K, Liu T. Hepatoid Adenocarcinoma of Stomach: Emphasis on the Clinical Relationship with Alpha-Fetoprotein-Positive Gastric Cancer. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 6710428 [PMID: 31915699 DOI: 10.1155/2019/6710428]
 - 12 Kodama T, Kameya T, Hirota T, Shimosato Y, Ohkura H, Mukojima T, Kitaoka H. Production of alpha-fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: histologic and immunohistochemical analyses of 35 cases. *Cancer* 1981; 48: 1647-1655 [PMID: 6169423 DOI: 10.1002/1097-0142(19811001)48:7<1647::aid-cncr2820480729>3.0.co;2-v]
 - 13 Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H, Fukase M, Saito K. alpha-Fetoprotein producing gastric carcinomas: a comparative study of three different subtypes. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 654-661 [PMID: 7508672 DOI: 10.1111/j.1440-1827.1993.tb02549.x]
 - 14 Nagai E, Ueyama T, Yao T, Tsuneyoshi M. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Cancer* 1993; 72: 1827-1835 [PMID: 7689918 DOI: 10.1002/1097-0142(19930915)72:6<1827::aid-cncr2820720606>3.0.co;2-8]
 - 15 Tang X, Hu Y. The role of TCGA molecular classification in clear cell endometrial carcinoma. *Front Oncol* 2023; 13: 1147394 [PMID: 37456263 DOI: 10.3389/fonc.2023.1147394]
 - 16 Fujii H, Ichikawa K, Takagaki T, Nakanishi Y, Ikegami M, Hirose S, Shimoda T. Genetic evolution of alpha fetoprotein producing gastric cancer. *J Clin Pathol* 2003; 56: 942-949 [PMID: 14645355 DOI: 10.1136/jcp.56.12.942]
 - 17 Akiyama S, Tamura G, Endoh Y, Fukushima N, Ichihara Y, Aizawa K, Kawata S, Motoyama T. Histogenesis of hepatoid adenocarcinoma of the stomach: molecular evidence of identical origin with coexistent tubular adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2003; 106: 510-515 [PMID: 12845645 DOI: 10.1002/ijc.11246]
 - 18 Wang Y, Sun L, Li Z, Gao J, Ge S, Zhang C, Yuan J, Wang X, Li J, Lu Z, Gong J, Lu M, Zhou J, Peng Z, Shen L, Zhang X. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a unique subgroup with distinct clinicopathological and molecular features. *Gastric Cancer* 2019; 22: 1183-1192 [PMID: 30989433 DOI: 10.1007/s10120-019-00965-5]
 - 19 Akazawa Y, Saito T, Hayashi T, Yanai Y, Tsuyama S, Akaike K, Suehara Y, Takahashi F, Takamochi K, Ueyama H, Murakami T, Watanabe S, Nagahara A, Yao T. Next-generation sequencing analysis for gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: emphasis on the relationship with hepatoid adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2018; 78: 79-88 [PMID: 29751042 DOI: 10.1016/j.humpath.2018.04.022]
 - 20 Liu Z, Wang A, Pu Y, Li Z, Xue R, Zhang C, Xiang X, E JY, Bu Z, Bai F, Ji J. Genomic and transcriptomic profiling of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Oncogene* 2021; 40: 5705-5717 [PMID: 34326469 DOI: 10.1038/s41388-021-01976-2]
 - 21 Zhou K, Wang A, Ao S, Chen J, Ji K, He Q, Ji X, Wu X, Zhang J, Li Z, Bu Z, Ji J. The prognosis of hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a propensity score-based analysis. *BMC Cancer* 2020; 20: 671 [PMID: 32680468 DOI: 10.1186/s12885-020-07031-9]
 - 22 Liu XM, Chen GQ, Li SL, Zai TS. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: A case report and literature review. *Exp Ther Med* 2015; 9: 2133-2136 [PMID: 26136947 DOI: 10.3892/etm.2015.2393]
 - 23 Zhang JF, Shi SS, Shao YF, Zhang HZ. Clinicopathological and prognostic features of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 1470-1476 [PMID: 21740800]
 - 24 Yang J, Wang R, Zhang W, Zhuang W, Wang M, Tang C. Clinicopathological and prognostic characteristics of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 140587 [PMID: 24669215 DOI: 10.1155/2014/140587]
 - 25 Yan XY, Ju HY, Hou FJ, Li XT, Yang D, Tang L, Wang YK, Li ZW, Sun YS, Gao SY. Analysis of enhanced CT imaging signs and clinicopathological prognostic factors in hepatoid adenocarcinoma of stomach patients with radical surgery: a retrospective study. *BMC Med Imaging* 2023; 23: 167 [PMID: 37884901 DOI: 10.1186/s12880-023-01125-z]
 - 26 Zhao M, Sun L, Lai JZ, Shi H, Mei K, He X, Jin X, Lai J, Cao D. 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. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 1707-1712 [PMID: 30196987 DOI: 10.1016/j.prp.2018.07.037]
 - 27 Xia R, Zhou Y, Wang Y, Yuan J, Ma X. Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach: Current Perspectives and New Developments. *Front Oncol* 2021; 11: 633916 [PMID: 33912455 DOI: 10.3389/fonc.2021.633916]
 - 28 Su JS, Chen YT, Wang RC, Wu CY, Lee SW, Lee TY. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 321-327 [PMID: 23372352 DOI: 10.3748/wjg.v19.i3.321]
 - 29 Liu X, Cheng Y, Sheng W, Lu H, Xu X, Xu Y, Long Z, Zhu H, Wang Y. Analysis of clinicopathologic features and prognostic factors in hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1465-1471 [PMID: 20871221 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f0a873]
 - 30 Arora K, Bal M, Shih A, Moy A, Zukerberg L, Brown I, Liu X, Kelly P, Oliva E, Mullen J, Ahn S, Kim KM, Deshpande V. Fetal-type gastrointestinal adenocarcinoma: a morphologically distinct entity with unfavourable prognosis. *J Clin Pathol* 2018; 71: 221-227 [PMID: 28814568 DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204535.]

- 31 Osada M, Aishima S, Hirahashi M, Takizawa N, Takahashi S, Nakamura K, Tanaka M, Maehara Y, Takayanagi R, Oda Y. Combination of hepatocellular markers is useful for prognostication in gastric hepatoid adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45: 1243-1250 [PMID: 24767858 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.02.003]
- 32 Kinjo T, Taniguchi H, Kushima R, Sekine S, Oda I, Saka M, Gotoda T, Kinjo F, Fujita J, Shimoda T. Histologic and immunohistochemical analyses of α -fetoprotein-producing cancer of the stomach. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 56-65 [PMID: 22173117 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31823aafec]
- 33 Ushiku T, Uozaki H, Shinozaki A, Ota S, Matsuzaka K, Nomura S, Kaminishi M, Aburatani H, Kodama T, Fukayama M. Glypican 3-expressing gastric carcinoma: distinct subgroup unifying hepatoid, clear-cell, and alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas. *Cancer Sci* 2009; 100: 626-632 [PMID: 19243386 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01108.x]
- 34 Hishinuma M, Ohashi KI, Yamauchi N, Kashima T, Uozaki H, Ota S, Kodama T, Aburatani H, Fukayama M. Hepatocellular oncofetal protein, glypican 3 is a sensitive marker for alpha-fetoprotein-producing gastric carcinoma. *Histopathology* 2006; 49: 479-486 [PMID: 17064293 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02522.x]
- 35 Terracciano LM, Glatz K, Mhawech P, Vasei M, Lehmann FS, Vecchione R, Tornillo L. Hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis mimicking hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1302-1312 [PMID: 14508391 DOI: 10.1097/0000478-200310000-00002]
- 36 Ushiku T, Shinozaki A, Shibahara J, Iwasaki Y, Tateishi Y, Funata N, Fukayama M. SALL4 represents fetal gut differentiation of gastric cancer, and is diagnostically useful in distinguishing hepatoid gastric carcinoma from hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 533-540 [PMID: 20182341 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181d1dcd1]
- 37 Ikeda H, Sato Y, Yoneda N, Harada K, Sasaki M, Kitamura S, Sudo Y, Ooi A, Nakanuma Y. α -Fetoprotein-producing gastric carcinoma and combined hepatocellular and cholangiocarcinoma show similar morphology but different histogenesis with respect to SALL4 expression. *Hum Pathol* 2012; 43: 1955-1963 [PMID: 22516245 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.11.022]
- 38 Zeng XY, Yin YP, Xiao H, Zhang P, He J, Liu WZ, Gao JB, Shuai XM, Wang GB, Wu XL, Tao KX. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach: Evaluation of a Pooled Case Series. *Curr Med Sci* 2018; 38: 1054-1061 [PMID: 30536069 DOI: 10.1007/s11596-018-1983-1]
- 39 Xiao C, Wu F, Jiang H, Teng L, Song F, Wang Q, Yang H. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: Nine case reports and treatment outcomes. *Oncol Lett* 2015; 10: 1605-1609 [PMID: 26622718 DOI: 10.3892/ol.2015.3430]
- 40 Søreide JA. Therapeutic Approaches to Gastric Hepatoid Adenocarcinoma: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 1469-1477 [PMID: 31920320 DOI: 10.2147/TCRM.S204303]
- 41 邓靖宇, 张楠楠. 临床非常见型胃癌的研究进展. *中华胃肠外科杂志* 2018; 21: 228-234 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.023]
- 42 俞程彬, 马贵亮, 毛伟征. 胃肝样腺癌的诊治现状. *中国普外基础与临床杂志* 2020; 27: 515-552 [DOI: 10.7507/1007-9424.201907070]
- 43 Baek SK, Han SW, Oh DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Clinicopathologic characteristics and treatment outcomes of hepatoid adenocarcinoma of the stomach, a rare but unique subtype of gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 56 [PMID: 21592404 DOI: 10.1186/1471-230X-11-56]
- 44 Velut G, Mar F, Wind P. Adjuvant chemotherapy by FOLFOX for gastric hepatoid adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2014; 12: 1135-1136
- 45 Kochi M, Fujii M, Kaiga T, Takahashi T, Morishita Y, Kobayashi M, Kasakura Y, Takayama T. FLEP chemotherapy for alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Oncology* 2004; 66: 445-449 [PMID: 15452373 DOI: 10.1159/000079498]
- 46 Nakao S, Nakata B, Tendo M, Kuroda K, Hori T, Inaba M, Hirakawa K, Ishikawa T. Salvage surgery after chemotherapy with S-1 plus cisplatin for α -fetoprotein-producing gastric cancer with a portal vein tumor thrombus: a case report. *BMC Surg* 2015; 15: 5 [PMID: 25591731 DOI: 10.1186/1471-2482-15-5]
- 47 刘巍, 吴志勇. 胃肝样腺癌. *中华外科杂志* 2007; 45: 1069-1070
- 48 Yoshizawa J, Ishizone S, Ikeyama M, Nakayama J. Gastric hepatoid adenocarcinoma resulting in a spontaneous gastric perforation: a case report and review of the literature. *BMC Cancer* 2017; 17: 368 [PMID: 28545511 DOI: 10.1186/s12885-017-3357-7]
- 49 Simmet V, Noblecourt M, Lizée T, Morvant B, Girault S, Soulié P, Capitain O. Chemotherapy of metastatic hepatoid adenocarcinoma: Literature review and two case reports with cisplatin etoposide. *Oncol Lett* 2018; 15: 48-54 [PMID: 29387209 DOI: 10.3892/ol.2017.7263]
- 50 Zou M, Li Y, Dai Y, Sun L, Huang T, Yuan X, Qiu H. AFP-producing hepatoid adenocarcinoma (HAC) of peritoneum and omentum: a case report and literature review. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 7649-7654 [PMID: 31571915 DOI: 10.2147/OTT.S216501]
- 51 Søreide JA, Greve OJ, Gudlaugsson E, Størset S. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach--proper identification and treatment remain a challenge. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 646-653 [PMID: 26728165 DOI: 10.3109/00365521.2015.1124286.]
- 52 Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Yamagiwa H, Itoh T, Aizawa M. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer* 1986; 58: 119-126 [PMID: 2423220 DOI: 10.1002/1097-0142(19860701)58:1<119::aid-cnrcr2820580121>3.0.co;2-u]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

