

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.01.010

· 临床研究 ·

65例胃肝样腺癌临床病理特征及免疫微环境分析

钱煜平, 张正委, 刘艳芳(海军军医大学第一附属医院 病理科, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 探讨胃肝样腺癌(HAS)的临床病理特征与免疫微环境异质性, 筛选预后标志物, 阐释其高侵袭性与疗效差的机制, 为精准诊疗策略提供理论依据。 **方法:** 回顾性收集2013年1月至2025年5月期间海军军医大学第一附属医院与第二附属医院收治的65例HAS患者的临床信息及病理资料。采用免疫组织化学技术检测HAS肝样分化标志物、神经内分泌标志物等分子表达情况, 通过Kaplan-Meier生存分析法明确与预后相关的靶点。利用多色免疫荧光技术鉴定肿瘤区域内免疫细胞亚群分布情况, 以阐明其免疫微环境特征。 **结果:** 65例患者中, 男性54例(83.1%), 女性11例(16.9%), 中位年龄68岁。肿瘤好发于贲门(40%), 其次为胃窦(32.3%)和胃体(27.7%)。中位随访时间23.18个月, 15例患者死亡, 46例生存, 4例失访。HAS的胃镜及手术标本大体观呈灰白色实质性硬肿物, 镜下可见中低分化胃腺癌与肝细胞癌(HCC)样分化区交错分布。表达神经内分泌相关分子的HAS患者呈现出更多的淋巴结转移数量及更短的总生存期。免疫微环境解析显示, HAS总体缺乏免疫细胞浸润, 呈现“冷肿瘤”特征; 免疫细胞主要聚集于胃癌腺体周围区域, 而在HCC样分化区域罕见淋巴细胞浸润。 **结论:** HAS侵袭性强, 根治性手术是主要治疗手段; 神经内分泌转化提示不良预后, 是个体化治疗的关键标志; 免疫细胞浸润缺乏, 可能是其免疫治疗响应不佳的原因。

[关键词] 胃肝样腺癌; 免疫微环境; 免疫组织化学; 病理; 预后

[中图分类号] R735.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026)01-0077-07

Clinicopathological characteristics and immune microenvironment analysis of hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a study of 65 cases

QIAN Yuping, ZHANG Zhengwei, LIU Yanfang (Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinicopathological characteristics and heterogeneity of the tumor immune microenvironment in hepatoid adenocarcinoma of the stomach (HAS), identify prognostic biomarkers, and elucidate the mechanisms underlying its aggressive phenotype and poor therapeutic response in order to provide a rationale for developing improved diagnostic and therapeutic strategies. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on clinical information and pathological specimens from 65 HAS patients treated at the First Affiliated Hospital of Naval Medical University and the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University between January 2013 and May 2025. Immunohistochemistry was employed to detect the expression patterns of molecules, such as hepatoid differentiation markers and neuroendocrine markers. Prognosis-related targets were identified using Kaplan-Meier survival analysis. Multispectral immunohistochemistry was utilized to characterize the spatial distribution of immune cell subsets within tumor regions, thereby elucidating the distinctive features of HAS immune microenvironment. **Results:** Among the 65 patients (male: 54 [83.1%]; female: 11 [16.9%]; median age: 68 years), tumors predominantly occurred in the gastric cardia (40%), followed by the antrum (32.3%) and the gastric body (27.7%). The median follow-up time was 23.18 months. Fifteen patients died; 46 survived and 4 were lost to follow-up. On pathological examination, the tumor specimens collected in gastric endoscopy and surgery presented mainly as firm, grayish-white masses which, under microscope, appeared to have intertwining distribution of moderately-to-poorly differentiated gastric adenocarcinoma and hepatocellular carcinoma (HCC)-like differentiation regions. Patients with neuroendocrine differentiation demonstrated higher lymph node involvement and shorter overall survival. Immune microenvironment analysis demonstrated that HAS, with sparse immune infiltration, presented a "cold tumor" phenotype. Immune cells were primarily localized at the periphery of gastric adenocarcinoma glands and lymphocyte infiltration was rarely seen within HCC-like differentiation regions. **Conclusion:** HAS exhibits highly aggressive biological behavior. Radical resection is the main therapy. Neuroendocrine differentiation

[基金项目] 国家自然科学基金优秀青年科学基金(82222054)

[作者简介] 钱煜平, 硕士, 主治医师、讲师

[通信作者] 刘艳芳(扫码获取作者通信方式)



suggests poor prognosis and is a key biomarker for personalized therapy. Deficient immune cell infiltration may correlate with its poor response to immunotherapy.

[Key words] hepatoid adenocarcinoma of the stomach (HAS); immune microenvironment; immunohistochemistry; pathology; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(1): 77-83. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.01.010]

胃肝样腺癌 (hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS) 是胃癌的一种罕见亚型, 占有胃癌病例的 0.38%~1%^[1]。自 1970 年首例伴甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 升高的胃腺癌报道以来, 其独特的生物学特征逐渐受到关注^[2]。1985 年, ISHIKURA 等^[3]首次明确定义了具有肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 样组织学特征的胃腺癌亚型, 并命名为“肝样腺癌”, 同时指出该类肿瘤常伴随血清 AFP 显著升高。由于 HAS 的临床表现缺乏特异性, 影像学检查难以明确诊断, 胃镜下亦不易与普通胃癌相区分, 需依赖病理组织学检查及免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 检测确诊。HAS 在显微镜下的典型病理特征为胃腺癌与 HCC 样分化共存。虽然肿瘤 AFP 表达及血清 AFP 升高具有一定的提示意义, 但并非诊断的金标准。值得注意的是, HAS 患者预后普遍不良, 即使接受根治性手术, 仍面临高转移率与高复发风险^[4]。目前, 临床对 HAS 的认识尚显不足。既往研究多为零散的病例报告与小样本回顾性分析, 缺乏系统性的多中心研究, 这导致对其发病机制、免疫微环境异质性, 以及有效的诊疗策略的探索尚处于初步阶段, 尤其缺乏对免疫微环境的系统性解析, 且可靠的预后预测标志物体系也尚未建立。本研究回顾性收集 65 例 HAS 患者的完整临床及病理资料, 包括病史、影像学与实验室检查、手术方案及预后随访信息。通过 IHC 技术筛选与 HAS 预后相关的关键分子标志物, 并进一步结合多色免疫荧光染色法对肿瘤微环境中免疫细胞亚群进行空间分布图谱构建, 以全面刻画 HAS 的免疫细胞组成与分布特征。通过整合分析免疫细胞在组织中的空间构型与临床病理参数, 进一步揭示其与“冷肿瘤”表型及免疫治疗耐药之间的潜在关联。本研究旨在为阐释 HAS 免疫抑制微环境的形成机制提供理论依据, 并为后续个体化预后评估与靶向治疗策略的开发奠定基础。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月至 2025 年 5 月期间在海军军医大学第一附属医院手术切除的 44 例 HAS 患者的组织标本及临床资料; 同时, 收集在海军军医大学第二附属医院手术切除的 21 例 HAS 患者的组织标本及

临床资料。回顾性分析 65 例患者的临床资料及病理学、IHC 法染色特点, 并收集患者的随访信息。病例纳入标准: (1) 所有患者均经影像学及病理 H-E 染色、IHC 法证实为 HAS; (2) 患者无胃癌、肝癌家族史; (3) 可获得完整临床病理数据及随访资料。病例排除标准: (1) 有肝硬化、乙型肝炎、丙型肝炎病毒感染; (2) 同时伴有其他器官的恶性肿瘤; (3) 仅有组织学切片而无组织蜡块可供分析。本研究获得长海医院医学伦理委员会批准 (伦理审批号: CHEC2024-109)。

1.2 主要试剂

实验用即用型一抗 AFP、Hep1、GPC3、SALL4、Ki-67、Syn、CgA、CD56, 以及超敏酶标山羊抗小鼠/兔 IgG 聚合物均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 IHC 法检测 HAS 组织中 AFP、Hep1、GPC3、SALL4、Ki-67、Syn、CgA 和 CD56 的表达

石蜡切片经脱蜡、水化后, 采用 pH = 9.0 的 EDTA 抗原修复液进行抗原修复。随后, 经 3% H₂O₂ 溶液室温处理 10 min, 以阻断内源性过氧化物酶活性。滴加即用型一抗 AFP、Hep1、GPC3、SALL4、Ki-67、Syn、CgA 和 CD56, 于 4 °C 湿盒中处理过夜。次日, 切片恢复至室温, 滴加超敏酶标山羊抗小鼠/兔 IgG 聚合物, 室温下处理 30 min。DAB 溶液显色后, 苏木精复染、脱水、透明并封片。以已知阳性组织切片作为阳性对照, 以 PBS 替代一抗作为阴性对照, 以确保实验结果的可靠性。镜下观察, 组织无着色, 与背景无异评为 0 分; 弱阳性, 呈淡黄色评为 1 分; 中等阳性, 呈棕黄色评为 2 分, 强阳性, 呈深棕黄色评为 3 分。

1.4 多色免疫荧光染色法检测 HAS 组织中 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞及 B 细胞的数量与空间定位

使用 3 μm 厚的石蜡包埋组织切片, 经过标准脱蜡、水化及抗原修复处理, 暴露待测抗原。采用酪胺信号放大技术, 按顺序进行“一抗孵育 → HRP 标记二抗结合 → 荧光酪胺标记”的循环, 每轮标记一种蛋白后使用特殊缓冲液洗脱抗体复合物, 再进行下一轮染色。所有染色完成后, 用 DAPI 复染细胞核, 最后用抗淬灭封片剂封片, 避光保存以待扫描。使用 TissueFAXS Spectra 多光谱荧光扫描系统对整张切片进行高速、全自动扫描, 捕获高分辨率多通道图像。通过 HALO 数字病理图像分析工作站自动进行光谱解卷积, 分离重叠的荧光信号, 根据 DAPI 通道精确

识别并分割每一个细胞核及细胞轮廓。根据预设的荧光标志物共表达规则对每个被分割的细胞进行自动分类和计数。计算不同细胞亚群的组织分布、密度及它们之间的邻近关系或共定位情况,从而量化免疫微环境的空间结构特征。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件对数据进行处理。淋巴结转移数量呈非正态分布,采用Mann-Whitney U检验比较伴与不伴神经内分泌转化(neuroendocrine differentiation, NED)两组的中位数差异;生存分析用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并以Log-rank检验比较;两组脉管癌栓构成比差异则以 χ^2 检验评估。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HAS患者临床病理特征及随访结果

本研究共纳入65例HAS患者,其中男性54例(83.1%),女性11例(16.9%),中位年龄68岁(范围:47~86岁),患者的临床病理特征见表1。所有患者入院后经系统性影像学 and 血液检查,排除急、慢性肝炎,原发性肝癌,生殖系统肿瘤及其他部位恶性肿瘤,同时排除合并其他器官肝样腺癌的情况。CT平扫检查显示,患者普遍存在胃壁增厚,增强MRI进一步提示病变区域呈不均匀强化,符合胃部原发性恶性肿瘤影像学特征,并排除肝原发肿瘤胃转移可能。其中,31例患者术前血清AFP水平升高($> 20 \mu\text{g/L}$)。65例患者均接受胃癌根治术治疗。术后通过电话及门诊进行随访,随访截止时间为2025年7月15日。65例患者中4例失访,其余61例患者中,15例死亡,46例存活。

2.2 HAS的部位分布、病理形态学特征及转移模式分析

肿瘤发生部位统计显示:贲门26例(40%),胃窦21例(32.3%),胃体18例(27.7%)。

HAS的胃镜和手术标本大体切面呈灰白色质硬实性肿块,部分患者可见肿瘤浸润胃壁全层。H-E染色结果(图1A)显示,肿瘤组织同时具有胃腺癌和HCC样分化两种成分,两者比例不定。腺癌区多为分化较差的弥漫分布或筛孔状分布的低至中分化腺癌,而HCC样分化区组织结构、排列方式和细胞形态皆与典型的HCC表现相似,肿瘤细胞核大、深染、异型明显,细胞质丰富呈嗜酸性,部分胞质透亮,呈梁状或实片状浸润性生长。

18例(27.7%)患者的肿瘤仅有单纯的HCC样成分,而无胃腺癌成分。38例(58.5%)见广泛脉管内癌栓,43例(66.2%)可见淋巴结转移,4例(6.15%)可见肝转移。

表1 65例HAS患者的临床病理特征

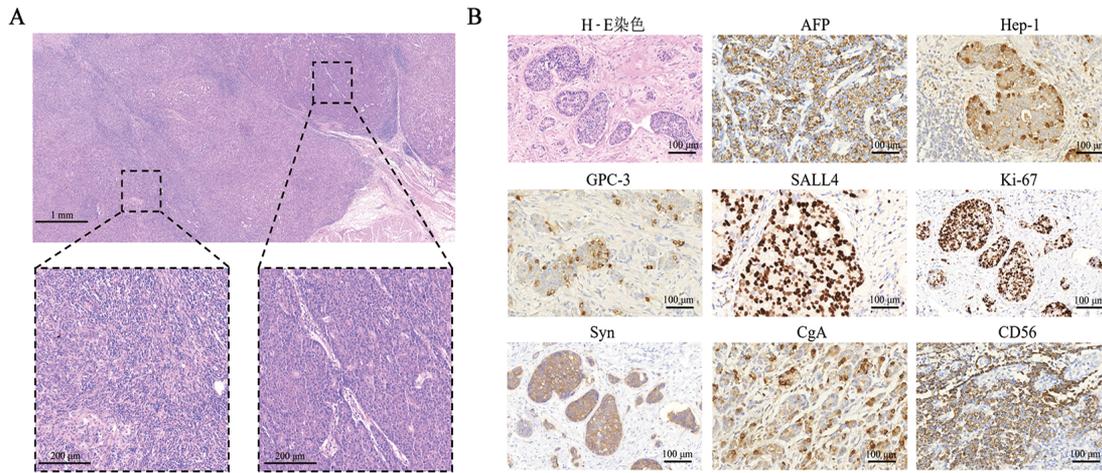
临床病理特征	OS \leq 15个月 (n)	OS $>$ 15个月 (n)	χ^2	P
年龄/岁			0	1
≤ 60	5	10		
> 60	14	32		
性别			1.07	0.301
女	5	5		
男	14	37		
发生部位			0.119	0.942
贲门	8	16		
胃窦	6	15		
胃体	5	11		
成分			2.502	0.114
纯肝样腺癌	8	8		
混合癌	11	34		
T分期			0.007	0.932
T1 + T2	7	15		
T3 + T4	12	27		
N分期			0.135	0.713
N0	5	13		
N1~N3	14	29		
M分期			1.962	1.161
M0	16	41		
M1	3	1		
血液AFP浓度			0.132	0.717
$< 20 \mu\text{g/mL}$	10	20		
$\geq 20 \mu\text{g/mL}$	9	22		
肿瘤AFP表达			0.189	0.664
阴性	6	11		
阳性	13	31		
脉管癌栓			1.097	0.295
无	9	14		
有	10	28		
神经侵犯			0.377	0.539
无	7	19		
有	12	23		
NED			0.189	0.664
无	13	31		
有	6	11		

2.3 基于IHC的HAS分子标志物特征与病理诊断依据

IHC法染色结果(图1B)显示,多种HCC相关标志物在HAS呈高表达。AFP阳性率为70.8%(46/65),其表达与血清AFP水平升高及肝转移倾向密切相关^[5]。肝细胞石蜡抗原(hepatocyte paraffin1, Hep1)阳性率为43.1%(28/65),为肿瘤的肝样分化提供了组织学证据^[6]。磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypican-3, GPC3)阳性率为49.2%(32/65),该分子通过Wnt/ β -catenin信

号通路促进肿瘤侵袭和转移^[7]。同时,干细胞相关标志物婆罗双树样基因4(spalt like transcription factor 4, SALL4)阳性率为44.6%(29/65),表明肿瘤细胞具有干性特征,可能与化疗抵抗及复发风险增加有关^[8]。此外,40%的病例呈现高增殖活性(Ki-67阳性

率 > 80%),提示肿瘤具有较强的增殖能力。本研究纳入的病例中,结合形态学及IHC染色结果均可确诊为HAS,这一综合诊断策略显著提高了诊断准确性,并为预后评估提供了分子依据。



A: HAS病灶多含有胃腺癌和HCC样分化两种成分,左:胃腺癌,右:HCC样分化区域;B: HAS代表性H-E染色及AFP、Hep1、GPC3、SALL4、Ki-67、Syn、CgA、CD56的IHC染色。

图1 HAS的病理特征

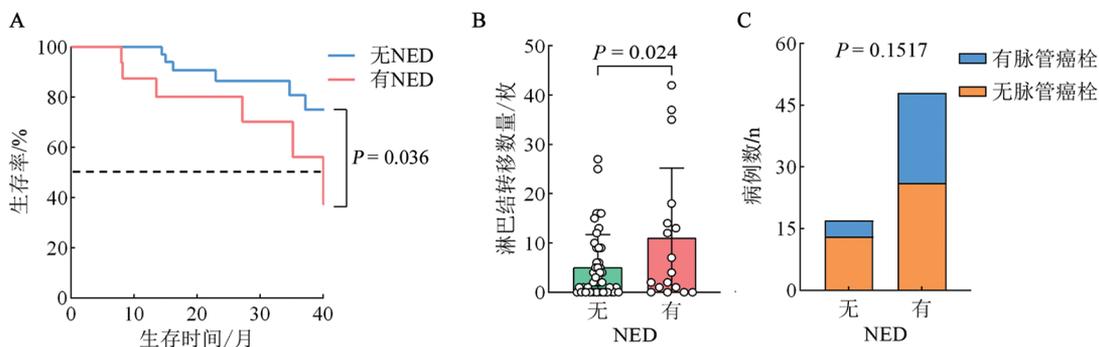
2.4 HAS伴NED的预后价值、转移特征及相关分子机制

神经内分泌标志物突触生长蛋白(synaptophysin, Syn)、嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)及CD56的表达是肿瘤发生NED的病理学证据,提示其生物学行为更具侵袭性,并与患者对常规治疗方案抵抗及不良预后密切相关^[9]。本研究通过对65例HAS组织的IHC染色结果分析发现,17例(26.2%)患者发生NED(图1B)。

进一步对患者预后进行分析发现,有NED组患者($n = 17$)中位生存时间为40个月,而无NED组

($n = 48$)在本项研究随访期间未达到中位生存期($P = 0.036$,图2A)。有NED组患者淋巴结转移数量较无NED组更多(11.06枚 vs 5.04枚, $P = 0.024$;图2B),表明NED是HAS侵袭性进展及不良预后的独立风险因子。

值得关注的是,HAS发生NED与脉管癌栓形成无显著相关性($P = 0.617$,图2C),提示NED可能通过淋巴道转移或神经浸润等非血管依赖机制促进肿瘤扩散。



A~C:有NED和无NED的HAS患者预后差异(A)、转移淋巴结数量差异(B)以及有、无脉管癌栓构成比的差异(C)。

图2 NED与HAS患者预后、转移淋巴结数量、脉管癌栓的关系

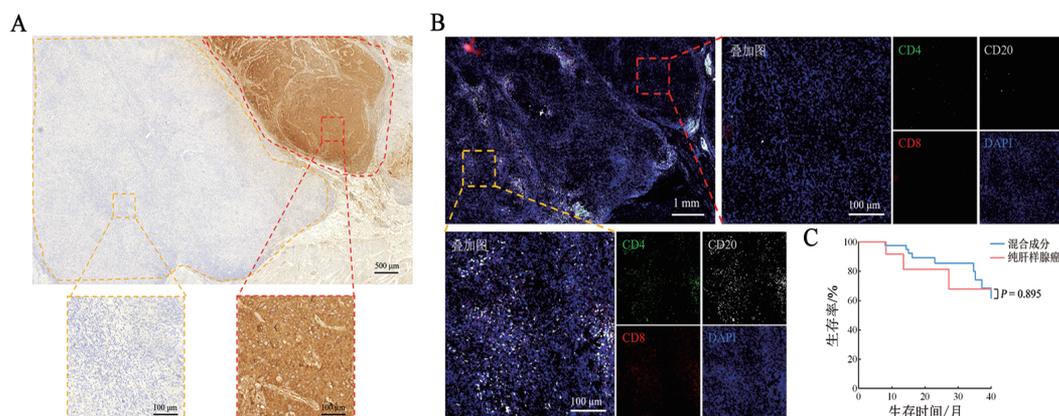
2.5 HAS内部免疫细胞分布特征

实体瘤的免疫微环境特征可通过肿瘤浸润免疫细胞程度划分为“热肿瘤”(高浸润)与“冷肿瘤”(低浸润)。

评估肿瘤免疫微环境对于治疗方式的选择有一定的指导作用^[10]。多色免疫荧光染色定量分析结果显示,在纯肝样腺癌成分的肿瘤中,CD4⁺ T、CD8⁺ T细胞及B细胞

比例极低,显著低于对照组胃恶性肿瘤(图3A)。在胃腺癌与肝样分化区共存的混合癌中,淋巴细胞主要聚集于胃腺癌区域,HCC分化区域则罕见淋巴细胞浸润(图3B)。这一空间异质性证实HAS呈现典型的

“冷肿瘤”表型,而肝样腺癌占肿瘤总体比例可能与免疫治疗响应程度有关。然而,队列中单纯肝样腺癌与混合癌患者的生存率并未见明显差异($P=0.895$,图3C)。



A: IHC 染色提示胃腺癌(左)和肝样分化(右)区域共存;B: 免疫细胞主要存在于胃腺癌(左)区域,肝样分化(右)区域罕见淋巴细胞浸润;C: HAS 混合癌与纯肝样腺癌患者的预后分析。

图3 多色免疫荧光染色分析HAS的免疫微环境

3 讨论

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其组织学类型复杂多样,HAS是其中一种罕见且具有独特临床病理学特征的亚型^[1]。目前的研究^[12-13]表明,相较于胃腺癌,HAS恶性程度更高,患者确诊时多进展至中晚期,且侵袭性高,常发生淋巴结转移、脉管侵犯和远器官转移,5年生存率及中位总生存时间明显短于胃腺癌患者。

HAS患者无特殊临床体征,CT常提示胃壁增厚和浸润性病变,部分患者可见肿瘤侵犯浆膜外脂肪。增强CT常呈持续和渐进性强化。影像上可见淋巴结转移、肝内转移和肝门静脉肿瘤血栓^[4]。关于其起源,目前普遍认为HAS可能起源于胃黏膜中具有多向分化潜能的原始干细胞,这些细胞能够同时向腺癌和HCC样方向分化^[5]。从发生部位上看,HAS多见于胃窦,胃体等其他部位亦有报道。在本研究中纳入的65例HAS患者,病灶最常见于贲门。术前血液检验常提示患者血清AFP水平显著升高,这在胃癌中具有相对特异性,是重要的临床提示^[15]。

在病理诊断方面,HAS的诊断依赖于形态学观察和IHC法染色。HAS在镜下表现为典型的“双相性”特征:一部分区域呈现普通胃腺癌形态,另一部分区域则由体积较大、多角形的肿瘤细胞构成,细胞界限相对清楚,细胞质丰富嗜酸性,排列成梁状、小巢状或片状,形态学上高度类似于HCC^[16]。癌细胞

内及细胞间可出现淡嗜酸性均质玻璃样小体。电镜下见肿瘤细胞间形成毛细胆管样结构,腔面可见微绒毛,管腔纵轴两侧细胞间具有紧密连接和桥粒^[17]。因此,病理诊断的关键在于识别这种HCC样分化区域。由于形态上类似HCC,鉴别诊断需首要考虑转移性HCC。鉴别要点在于寻找是否存在胃原发的腺癌成分、临床病史及IHC结果。此外,还需与其他含有透明或嗜酸性细胞质的胃癌相鉴别。常见的IHC标志物对诊断与鉴别诊断至关重要。AFP作为经典的肝癌标志物,在HAS的肝样分化区域细胞质中呈阳性表达,其表达与血清AFP水平升高显著相关,且多项研究^[5]证实,AFP阳性与肝转移风险增加有关,可能通过调节细胞增殖与迁移途径促进肿瘤进展。Hep1在癌细胞细胞质中呈现弥漫性颗粒状染色,是肝样分化的可靠组织学证据,其阳性支持HAS的诊断,并有助于排除其他腺癌亚型^[6]。GPC3在细胞质中阳性表达,对HCC样分化具有高度特异性。作为Wnt/ β -catenin信号通路的核心调控因子,GPC3过表达可增强肿瘤细胞侵袭性与转移能力,是HAS恶性表型的重要驱动机制^[18-19]。SALL4介导肿瘤干细胞维持,与多药耐药及复发风险升高相关,其在肝样分化区域呈核阳性表达,具有一定的预后价值^[16]。精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1)是一种肝特异性酶,属于尿素循环的关键组分,催化精氨酸水解为尿素和鸟氨酸,主要表达于肝细胞质中^[20]。在病理学中,Arg-1被广泛认可为HCC的特异性IHC标志物,其表达与肝

细胞分化和功能密切相关^[21]。HAS虽呈现肝样分化特征,但Arg-1阳性率通常较低,这反映了HAS的肝样分化的异质性起源^[22]。这些IHC标志物是目前诊断HAS的重要依据。

NED是指肿瘤细胞获得神经内分泌表型,主要特征为表达特异性分子标志物(如CgA、Syn及CD56),并可能分泌5-羟色胺、胃泌素等生物活性肽,通过自分泌或旁分泌机制调控肿瘤生物学行为^[23]。NED在消化道肿瘤中并非罕见,其发生可能与多能干细胞分化异常或表观遗传调控相关。从分子机制看,NED阳性细胞可通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路及上调抗凋亡蛋白表达,促进肿瘤细胞增殖、侵袭及治疗抵抗^[24]。本研究发现,NED阳性患者中位总生存期显著缩短至40个月,且淋巴结转移率升高,提示NED可能是HAS侵袭性进展的重要驱动因素,其通过多通路介导治疗抵抗与预后不良。

HAS作为一种罕见且高度侵袭性的胃癌亚型,其免疫微环境特征长期以来缺乏系统研究。既往研究多局限于H-E染色和单标志物免疫组化等传统病理学方法,仅能提供有限的免疫细胞浸润信息,无法解析空间分布异质性。这些方法难以全面揭示HAS的免疫微环境特性,导致对免疫治疗抵抗机制的理解存在显著空白。本研究创新性地采用多色免疫荧光技术,首次实现对HAS肿瘤微环境中免疫细胞亚群的空间定位与定量分析。通过同步检测T细胞、B细胞的表达,本研究系统绘制了免疫细胞在肿瘤核心区、侵袭前沿及肝样分化区的分布图谱。结果揭示,HAS存在明显的免疫分布异质性:淋巴细胞主要聚集于腺癌分化区域,而在肝样分化区呈现“免疫荒漠化特征”,这种空间隔离现象需要进一步探索其机制。未来研究需进一步整合单细胞测序与空间转录组学,以深化对HAS免疫逃逸机制的认知^[5]。

综上所述,HAS是一种特殊类型的胃癌,具有独特的病理形态、免疫表型及临床表现。HAS恶性程度高,易发生早期血管侵犯和肝转移,患者的预后显著差于同级别普通胃癌;即使行根治性手术,术后复发和转移率也较高,成为其预后不良的关键因素。然而,由于HAS发病率低、病例数有限,其发生、发展机制尚不完全明确,驱动基因突变、表观遗传调控及免疫微环境交互作用等领域仍存在大量空白,利用全外显子测序、单细胞RNA测序等多组学技术有助于解析HAS的分子发病机制,为开发个体化治疗策略提供依据。

[参考文献]

- [1] WANG Y K, SUN L, LI Z W, 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.
- [2] BOURREILLE J, METAYER P, SAUGER F, et al. Existence of alpha feto protein during gastric-origin secondary cancer of the liver [J]. *Presse Med* (1893), 1970, 78(28): 1277-1278.
- [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] XIA R L, ZHOU Y W, WANG Y Q, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: current perspectives and new developments[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 633916. DOI: 10.3389/fonc.2021.633916.
- [5] ZHAO R J, LI H S, GE W T, et al. Comprehensive analysis of genomic alterations in hepatoid adenocarcinoma of the stomach and identification of clinically actionable alterations[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(16): 3849. DOI: 10.3390/cancers14163849.
- [6] KOMUTA M, SPEE B, VANDER BORGHT S, et al. Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin[J]. *Hepatology*, 2008, 47(5): 1544-1556. DOI: 10.1002/hep.22238.
- [7] XU C R, XU Z, ZHANG Y, et al. β -Catenin signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(4): e154515. DOI: 10.1172/JCI154515.
- [8] ZENG S S, YAMASHITA T, KONDO M, et al. The transcription factor SALL4 regulates stemness of EpCAM-positive hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1): 127-134. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.024.
- [9] SCIARRA A, UCCELLA S, HIROZ P, et al. Gastric amphicrine carcinoma showing neuroendocrine and pancreatic acinar cell differentiation. Lesson from a challenging case opening new perspectives in the diagnostic work-up of gastric neuroendocrine neoplasms[J]. *Endocr Pathol*, 2023, 34(3): 349-357. DOI: 10.1007/s12022-023-09773-1.
- [10] KHOSRAVI G R, MOSTAFAVI S, BASTAN S, et al. Immunologic tumor microenvironment modulators for turning cold tumors hot[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(5): 521-553. DOI: 10.1002/cac2.12539.
- [11] ZHANG Z R, WU J, LI H W, 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.
- [12] LING Q, LIU H L, HUANG S T, et al. Clinicopathological features of hepatoid adenocarcinoma and non-hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(16): e70130. DOI: 10.1002/cam4.70130.
- [13] QUINO-FLORENTINI M, GARCIA-ROJAS F, GUERRA-CANCHARI P, et al. Gastric hepatoid adenocarcinoma with multiple liver metastasis: a case report[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2021, 14(3): 281-285. DOI: 10.22037/GHFBB.V14I3.2155.
- [14] YANG Q, LIU Y L, ZHANG S X. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: CT findings[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1036763. DOI: 10.3389/fonc.2023.1036763.
- [15] GU X Y, RONG J, ZHU L, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: discrimination from conventional gastric adenocarcinoma with a computed tomography-based radiomics nomogram[J]. *J*

- Gastrointest Oncol, 2024, 15(5): 2041-2052. DOI: 10.21037/jgo-24-210.
- [16] ZHANG Y, HAN S L, LV L, et al. Case report: a rare case of hepatoid adenocarcinoma in stomach and duodenum simultaneously [J]. *Cancer Manag Res*, 2022, 14: 2185-2191. DOI: 10.2147/CMAR.S354869.
- [17] LI M, MEI Y X, WEN J H, et al. Hepatoid adenocarcinoma- Clinicopathological features and molecular characteristics[J]. *Cancer Lett*, 2023, 559: 216104. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216104.
- [18] PEZ F, LOPEZ A, KIM M, et al. Wnt signaling and hepatocarcinogenesis: molecular targets for the development of innovative anticancer drugs[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 1107-1117. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.001.
- [19] 龚福生, 陈珊珊, 郑秋红, 等. IL-7 的诱导表达增强靶向 GPC3 CAR-T 细胞的增殖及体外抗肿瘤活性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(10): 951-956. DOI: 10.3872/j. issn. 1007-385x.2024.10.002.
- [20] ZHANG H J, ZHU X D, FRIESEN T J, et al. Annexin A2/TLR2/ MYD88 pathway induces arginase 1 expression in tumor-associated neutrophils[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(22): e153643. DOI: 10.1172/JCI153643.
- [21] JEONG J M, CHOI S E, SHIM Y R, et al. CX3CR1⁺ macrophages interact with HSCs to promote HCC through CD8⁺ T-cell suppression [J]. *Hepatology*, 2025, 82(3): 655-668. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001021.
- [22] LU G L, TU J R, TU J M, et al. Case report: chemotherapy plus sintilimab for the treatment of gastroesophageal junction hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis: a case study with literature review[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1513604. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1513604.
- [23] WANG Y Z, WU N, LI J B, et al. The interplay between autophagy and ferroptosis presents a novel conceptual therapeutic framework for neuroendocrine prostate cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 203: 107162. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107162.
- [24] GU D Y, YE M J, ZHU G Q, et al. Hypoxia upregulating ACS2 enhances lipid metabolism reprogramming through HMGCS1 mediated PI3K/AKT/mTOR pathway to promote the progression of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 93. DOI: 10.1186/s12967-024-04870-z.

[收稿日期] 2025-08-05

[修回日期] 2025-12-02

[本文编辑] 党瑞山