

肝样腺瘤的临床特征和预后影响因素： 基于 SEER 数据库的研究

张晓杰, 赵东兵*

国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
胰胃外科, 北京 100021

【摘要】 **目的** 探讨肝样腺瘤的临床特征和预后的影响因素。**方法** 研究对象来自于美国国立癌症研究所数据库 (Surveillance, Epidemiology and End Result database, SEER 数据库) 的肝样腺瘤病例。分析患者的基本临床特征和预后影响因素。主要结局是总生存期 (overall survival, OS), 次要结局是癌症特异性生存期 (cancer specific survival, CSS)。**结果** 共有 139 例肝样腺瘤患者被纳入研究。肝样腺瘤主要分布在男性 (55.4%)、老年人 (62.8%)、肺部 (41.7%) 和消化系统 (39.6%)。所有患者的中位生存时间为 4 个月。1 年和 3 年的 OS 和 CSS 分别为 32.9%、36.1% 和 14.7%、17.3%。多变量分析显示远处转移 ($HR=2.477$, 95% CI : 1.091~5.622, $P=0.030$), 高 T 分期 (T_2 , $HR=4.444$, 95% CI : 1.014~19.466, $P=0.048$; T_4 , $HR=3.341$, 95% CI : 1.007~11.080, $P=0.049$) 是 OS 不良的独立影响因素, 而原发部位手术治疗 ($HR=0.580$, 95% CI : 0.345~0.975, $P=0.040$) 是 OS 的独立保护性因素。此外, 高 T 分期 (T_2 , $HR=8.058$, 95% CI : 1.645~39.481, $P=0.01$; T_4 , $HR=4.022$, 95% CI : 1.052~15.375, $P=0.042$) 是 CSS 的独立危险因素, 而原发部位手术治疗 ($HR=0.556$, 95% CI : 0.322~0.960, $P=0.035$) 是 CSS 的独立保护因素。**结论** 肝样腺瘤在老年人、男性、肺部和消化系统中更为常见。高 T 分期、远处转移和手术治疗是影响预后的独立因素。

【关键词】 肝样腺瘤; SEER 数据库; 预后

The clinicopathological features and prognostic factors of hepatoid adenocarcinoma: a SEER population-based study

Zhang Xiaojie, Zhao Dongbing*

Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical and prognostic characteristics of hepatoid adenocarcinoma (HAC). **Methods** HAC cases from SEER databases were included in the study. The basic clinical characteristics and prognosis of the patients were analyzed. The primary outcome was overall survival (OS), and the secondary outcome was cancer-specific survival (CSS). **Results** A total of 139 HAC patients were eventually included in the study. Generally, HAC is mainly distributed in the males (55.4%), elderly (62.8%), lungs (41.7%) and digestive system (39.6%). All patients had a median survival time of 4 months. Specifically, the OS and CSS at 1 and 3 years were 32.9%, 36.1%, 14.7%, and 17.3%, respectively. Multivariate analysis showed distant metastasis ($HR=2.477$, 95% CI : 1.091-5.622, $P=0.030$), advanced T stage (T_2 , $HR=4.444$, 95% CI : 1.014-19.466, $P=0.048$; T_4 , $HR=3.341$, 95% CI : 1.007-11.080, $P=0.049$) were independent risk factors for poor OS, while primary site surgery ($HR=0.580$, 95% CI : 0.345-0.975, $P=0.040$) was protective factor of OS. In addition, advanced T stage (T_2 , $HR=8.058$, 95% CI : 1.645-39.481, $P=0.01$; T_4 , $HR=4.022$, 95% CI : 1.052-15.375, $P=0.042$) was independent unfavorable factor of CSS, while primary site surgery ($HR=0.556$, 95% CI : 0.322-0.960, $P=0.035$) was a favorable one. **Conclusion** HAC is more common in the elderly, males, lungs, and digestive system. Advanced T stage, distant metastasis, and surgical treatment are independent factors for prognosis.

【Key words】 Hepatoid adenocarcinoma; Surveillance, Epidemiology, and End Results; Prognosis

* 通信作者: 赵东兵, 主任医师, E-mail: dbzhao@cicams.ac.cn

肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma, HAC)是一种罕见的肿瘤类型,预后较差。HAC通常在组织学上类似于肝细胞癌,并且大多数具有高甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)表达。因此,需要多种免疫组织化学标志物来确定诊断^[1]。自从1970年首次报道胃癌中AFP含量高以来,连续有病例报道这种特殊类型的肿瘤^[3]。目前,HAC在胃中最常见,并且在肺、胰腺、胆囊、膀胱、卵巢、子宫和其他一些器官中也有报道^[4,5]。

尽管先前报道的大多数研究都是病例,但我们仍然可以发现,HAC中常见淋巴结转移和远处转移。在预后方面,其预后通常比相同位置的其他类型的肿瘤差。但是,由于缺乏足够的样本,我们仍然缺乏有关HAC的临床特征和预后的足够知识。

因此,我们尝试使用美国国立癌症研究所数据库(Surveillance, Epidemiology and End Result database, SEER数据库)的数据来分析HAC的临床特征和预后,希望为理解这种特殊类型的肿瘤提供一些支持。

1 资料和方法

1.1 伦理声明 SEER数据库是公开可用的,对SEER数据库的研究被美国人类研究与保护办公室认为是非人类学研究。因此,它不需要任何机构审查委员会的批准。通过签署SEER数据研究协议,可以根据该协议使用SEER数据库。签署研究协议后,我们使用参考号10977-Nov2018来访问SEER信息并进行了这项研究。

1.2 研究对象 使用SEER数据库获得患者数据,并使用SEER * State v8.3.5工具进行筛查。选择项目包括:①肿瘤类型为肝样腺癌;②种族和诊断年龄明确;③诊断时间为1975—2016年;④肿瘤部位是所有部位。获取信息后,我们再次进行筛选以获得最终数据。二次筛查的主要排除标准:①非原发肿瘤;②组织病理未明确。

1.3 协变量 协变量包括:①性别(男/女);②诊断时的年龄(<60岁,≥60岁且<80岁,≥80岁);③种族/民族(白人、黑人、黄种人);④位置(消化系统、肺、泌尿生殖系统等);⑤分化程度(高分化、中分化、低分化、未分化、未知);⑥AJCC T分期(T₀和T₁、T₂、T₃、T₄、T_x);⑦淋巴结转移(否/是);⑧远处转移(否/是);⑨肿瘤大小(≤3 cm、>3 cm且≤5 cm、>5 cm);⑩原发部位手术治疗(否/是)。

主要终点是总生存(overall survival, OS),其定义为从诊断到最近的随访日期或死亡日期的时间间隔。第二个终点是癌症特异性生存期(cancer specific survival, CSS),其定义为从诊断到最近的随访日期或由HAC导致死亡的时间间隔。

1.4 统计分析 使用软件程序IBM SPSS statistics 21(IBM Corp, Armonk, NY, USA)进行数据分析。用对数秩检验的Kaplan-Meier方法进行估计单变量分析。此后,将Cox比例风险模型用于多因素生存分析,以确定预后影响因素。Graphpad Prism 8.0.2用于制作生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征 共检索了194例HAC患者。经过二次筛选后,将139例患者纳入研究。在纳入的人群中,男性略多于女性(55.4%比44.6%)。诊断时的中位年龄为63(18~96)岁,其中老年人占多数。60岁以上的人口比例为62.8%,但80岁以上的人口比例仅为10.8%。从肿瘤的原发部位主要集中在肺部(41.7%)和消化系统(39.6%),其中消化系统肿瘤在胰腺(21.8%)、胃(30.9%)和肝脏(16.4%)中更为常见。在分化程度方面,有84.1%的肿瘤呈低分化。此外,淋巴结和远处转移是相对常见的。淋巴结检查阳性率为87.8%,远处转移主要集中在肺(17/75)、脑(9/76)、骨(16/76)和肝(16/77)。其中,骨转移多见于肺原发(13/16),脑转移集中于消化系统原发(9/9),肝转移多见于消化系统原发(12/16),肺转移多见于肺原发(11/17)。根据AJCC分期,大多数患者为IV期(65.6%)。在所有入组患者中,只有36.7%的患者接受了原发肿瘤的手术切除。

2.2 总生存和预后因素 所有患者的中位生存时间为4个月(范围为0~139个月)。1年和3年OS率为32.9%和14.7%。OS和CSS的生存曲线如图1所示。单因素分析显示年龄($P=0.014$)、分化程度($P=0.006$)、T分期($P=0.007$)、淋巴结转移($P < 0.001$)、远处转移($P < 0.001$)和原发肿瘤手术($P < 0.001$)是OS的潜在预测指标。这些变量的生存曲线如图2所示。此后,Cox多因素分析显示远处转移($HR=2.477$, 95%CI: 1.091~5.622, $P=0.030$)、高T分期(T₂, $HR=4.444$, 95%CI: 1.014~19.466, $P=0.048$; T₄, $HR=3.341$, 95%CI: 1.007~11.080, $P=0.049$)是

OS 不良的独立危险因素, 而原位手术 ($HR=0.580, 95\%CI:0.345\sim0.975, P=0.040$) 是保护性因素(表 1)。

2.3 癌症特异性生存时间和预后因素 1 年和 3 年 CSS 率分别为 36.1% 和 17.3%。在单因素分析下, 年龄 ($P=0.02$)、分化程度 ($P=0.006$)、T 分期 ($P=0.008$)、淋巴结转移 ($P<0.001$)、远处转移 ($P=0.001$) 和原发肿瘤手术 ($P<0.001$) 是 CSS 的预测指标。多变量分析时, 仅高 T 分期 ($T_2, HR=8.058, 95\%CI:1.645\sim39.481, P=0.01; T_4, HR=4.022, 95\%CI:1.052\sim15.375, P=0.042$) 是 CSS 的独立危险因素, 而原发部位手术 ($HR=0.556, 95\%CI:0.322\sim0.960, P=0.035$) 是 CSS 的独立保护因素(表 2)。

3 讨论

本研究发现男性 HAC 的发生率稍高(55.4%), 诊断年龄通常超过 60 岁(62.8%)。原发部位主要是肺(41.7%)和消化系统(39.6%)。HAC 的分化等级主要是 G3。淋巴结转移率达 87.8%。在远处转移的分析中, 骨转移和肺转移的共同主要部位是肺, 而脑转移和肝转移的共同主要部位是消化系统。在生存分析中, 第 1 年和第 3 年的 OS 率和 CSS 率分别为 32.9%、36.1% 和 14.7%、17.3%。多因素分析表明, 远处转移, 晚期 T 期和原发部位手术是 OS 的独立预后因素, 后两者也是 CSS 的独立因素。

HAC 主要在胃中最常见, 但是本研究发现, HAC 在肺中更常见。近年来, 肺中 HAC 的报道病例数逐渐增加, 这也可能与对其生物学标志物认识的提高有关。肝细胞抗原 (hepatocyte paraffin, Hep Par-1) 是在肝癌中表达的标志物, 在肝外转

移性癌症中很少表达。研究发现在 HAC 患者中 Hep Par 1 集中表达 [6]。此外, 一项针对 29 例胃 HAC 患者的研究发现 AFP, 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (glypican-3) 和婆罗双树样基因 4 (sal-like 4, SALL4) 中的至少一种为阳性。glypican 3 最敏感 (83%), 其次是 SALL4 (72%) 和 AFP (45%) [7]。在结肠直肠研究中, 除上述标志物外, 还发现 CK18、CK19 和 CEA 呈阳性 [8]。Haninger 等 [9] 在肺中使用了一组抗体来检测 5 例 HAC 和肝细胞癌患者的免疫组织化学特征。该研究发现只有肝细胞癌患者表达了天冬氨酸蛋白酶 A (Napsin A) 和上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)。越来越多的标志物的发现为准确诊断 HAC 提供了基础。但是, 我们仍然不能忽略的问题是, 我们对 HAC 的生物学行为了解得还不够。

与报道的结果相似, 在 HAC 中淋巴结和远处转移更为常见。造成这种情况的主要原因可能是分化较差。大多数 HAC 是 G3/G4, 这也表明其恶性程度更高。从转移趋势分析, 远处淋巴结转移远不及远处器官转移, 这也可能预示着早期血液转移的可能性。值得注意的是, 在表皮生长因子受体野生型肺 HAC 的情况下。单药索拉非尼总体上导致疾病稳定, 在无法切除的 IV 期中获得了最长的报道生存期 [10]。在胰腺 HAC 中也有报道, 患者在接受索拉非尼治疗后获得了 8 个月的无进展生存期 [11]。也许抗肿瘤血管生成靶向药物将在 HAC 中发挥重要作用。

本研究发现 OS 率和 CSS 率在 1 年之内不到 40%, OS 率和 CSS 率在 3 年之内不到 20%。2 项研究报道胃 HAC 的 3 年生存率分别为 17.2% [12] 和 22.6% [13], 与本研究结果相似。如此差的预后的主

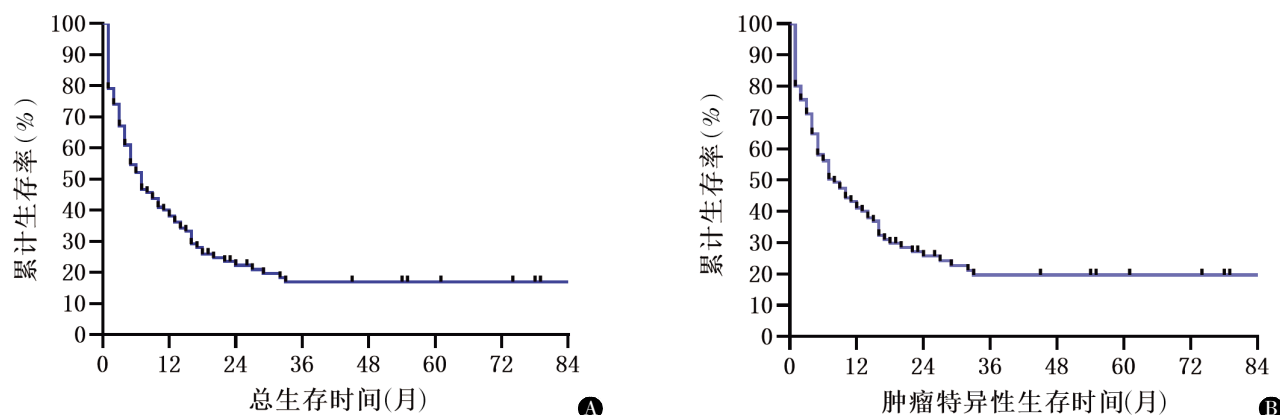


图 1 肝样腺癌患者生存曲线

注: A 为总生存时间; B 为肿瘤特异性生存曲线。

要原因是肿瘤进展迅速且诊断延迟。在一项研究中,5年总生存率为34%^[14]。然而,这项研究分析了手术治疗后的生存数据,在某种程度上并不代表该疾病的总体预后。手术对HAC的作用已广

为人知,本研究还发现,接受手术的患者预后明显优于不进行手术的患者($P<0.05$)。Liu等^[15]研究发现,胃HAC伴有肝转移的诊断时间明显短于无肝转移的胃HAC的诊断时间。这也说明了延迟诊

表1 肝样腺癌患者总生存时间单因素及多因素分析

临床病理特征	数量 [例(%)]	单因素 分析 P值	多因素分析		
			HR	95%CI	P值
年龄		0.014			0.138
<60岁	52(37.4)		参考		
≥60且<80岁	72(51.8)		1.429	(0.905~2.256)	0.125
≥80岁	15(10.8)		1.918	(0.929~3.961)	0.078
性别		0.448			
男	77(55.4)				
女	62(44.6)				
种族		0.61			
白种人	107(77.0)				
黑种人	17(12.2)				
黄种人	15(10.8)				
肿瘤部位		0.255			
消化系统	55(39.6)				
肺	58(41.7)				
泌尿生殖系统	6(4.3)				
其他	20(14.4)				
分化程度		0.006			0.162
中高分化	6(4.3)		参考		
低分化	53(38.1)		3.316	(0.408~24.077)	0.125
未分化	4(2.9)		8.066	(0.860~75.692)	0.078
未知	76(54.7)		2.733	(0.361~20.679)	0.330
肿瘤大小		0.062			0.500
≤3cm	19(13.7)		参考		
>3cm且≤5cm	21(15.1)		0.682	(0.289~1.612)	0.383
>5cm	32(23.0)		0.790	(0.365~1.707)	0.549
未知	67(48.2)		1.100	(0.544~2.224)	0.792
第7版AJCC		0.007			0.291
T分期					
T ₀ 和T ₁	12(8.6)		参考		
T ₂	7(5.0)		4.444	(1.014~19.466)	0.048
T ₃	16(11.5)		2.838	(0.840~9.583)	0.093
T ₄	14(10.1)		3.341	(1.007~11.080)	0.049
T _x	90(64.7)		3.272	(0.917~11.673)	0.068
淋巴结转移		<0.001			0.099
阴性	17(12.2)		参考		
阳性	122(87.8)		2.216	(0.861~5.702)	
远处转移		<0.001			0.083
否	21(15.1)		参考		
是	40(28.8)		2.477	(1.091~5.622)	0.030
未知	78(56.1)		1.925	(0.698~5.309)	0.206
原发部位		<0.001			0.040
否	88(63.3)		参考		
是	51(36.7)		0.580	(0.345~0.975)	

表2 肝样腺癌患者肿瘤特异性生存时间单因素及多因素分析

临床病理特征	单因素分析 P值	多因素分析		
		HR	95%CI	P值
年龄	0.020			0.223
<60岁		参考		
≥60且<80岁		1.512	(0.936~2.444)	0.091
≥80岁		1.477	(0.666~3.278)	0.337
性别	0.501			
男				
女				
种族	0.807			
白种人				
黑种人				
黄种人				
肿瘤部位	0.345			
消化系统				
肺				
泌尿生殖系统				
其他				
分化程度	0.006			0.380
中高分化		参考		
低分化		2.880	(0.368~22.538)	0.314
未分化		6.573	(0.645~67.035)	0.112
未知		2.721	(0.355~20.873)	0.336
肿瘤大小	0.059			0.357
≤3cm		参考		
>3cm且≤5cm		0.523	(0.208~1.315)	0.168
>5cm		0.851	(0.390~1.854)	0.684
未知		1.040	(0.507~2.133)	0.916
第7版AJCC分期	0.008			0.140
T ₀ 和T ₁		参考		
T ₂		8.058	(1.645~39.481)	0.010
T ₃		3.516	(0.902~13.715)	0.070
T ₄		4.022	(1.052~15.375)	0.042
T _x		4.120	(0.997~17.029)	0.051
淋巴结转移	<0.001			0.057
阴性		参考		
阳性		2.982	(0.970~9.169)	
远处转移	0.001			0.180
否		参考		
是		2.164	(0.934~5.012)	0.072
未知		1.742	(0.613~4.954)	0.298
原发部位	<0.001			0.035
否		参考		
是		0.556	(0.322~0.960)	

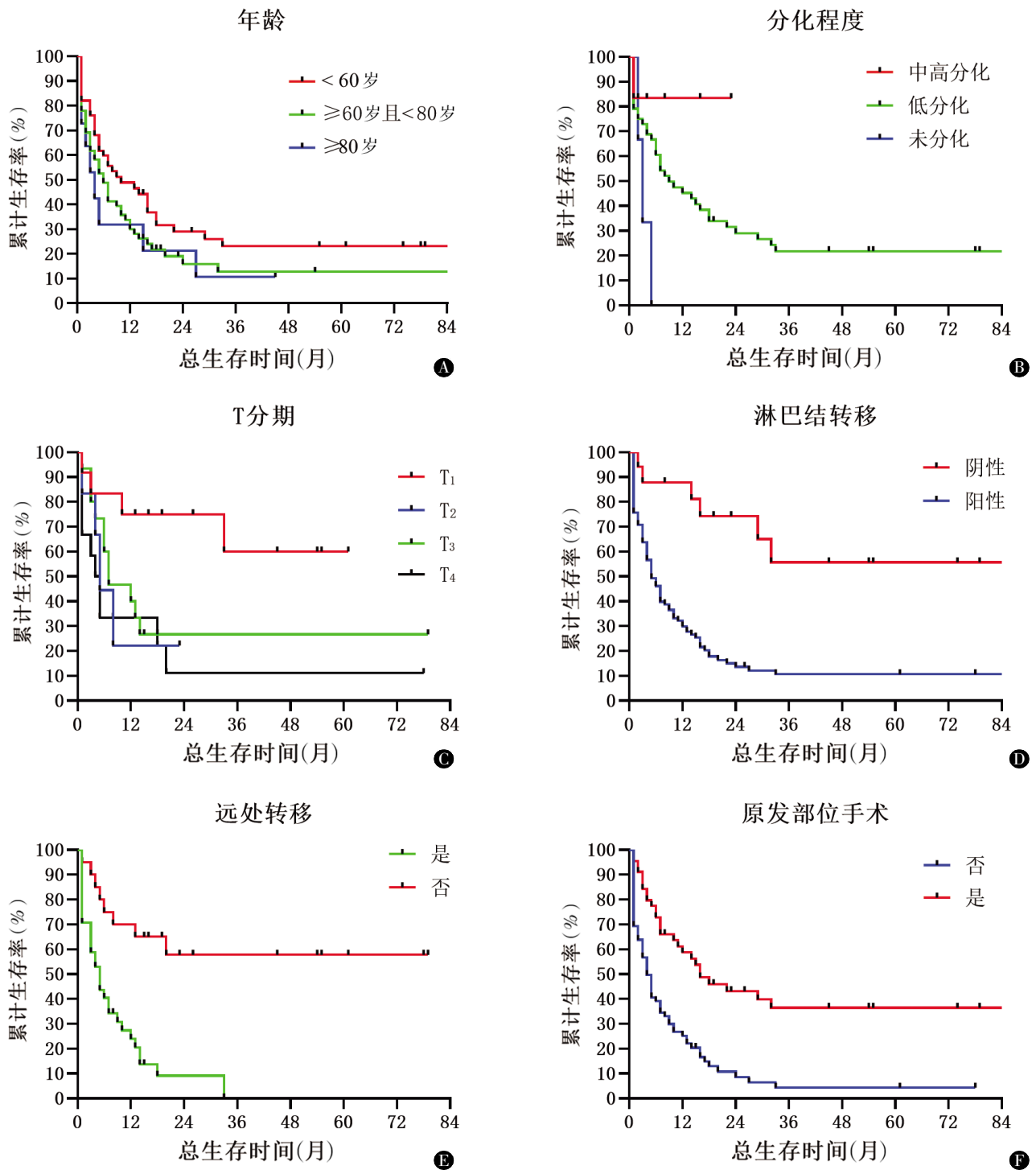


图3 单因素分析肝样腺癌患者总生存时间影响因素生存曲线

注: 单因素分析肝样腺癌患者总生存时间影响因素生存曲线:(A) 患者年龄;(B) 肿瘤分化程度;(C) AJCC 肿瘤 T 分期;(D) 是否发生淋巴结转移;(E) 是否发生远处转移;(F) 肿瘤原发部位是否手术。

断对不良预后的影响。

本研究发现高 T 分期、远处转移和手术是 OS 的独立影响因素。胃 HAC 的荟萃分析显示, 预后与转移有关, 而与性别、肿瘤部位和分化无关^[16]。但是, 在其他部位尚无 HAC 的临床研究可提供预

后因素的证据。在大多数肿瘤中, 淋巴结转移是不良预后的独立预测因子, 而在 HAC 中则不是。这可能是由于 HAC 淋巴结转移在早期并不是主要转移方式。

本研究基于 SEER 数据库, 一些数据存在丢

失,这将对分析过程产生一些影响。研究从整体上分析了 HAC,但由于肿瘤部位不同,可能会有一些差异。由于 HAC 的罕见性,缺乏足够的临床数据来证明研究结果,因此我们希望有更多研究为这种特殊类型的肿瘤的诊断和治疗提供基础。

HAC 是一种罕见的肿瘤类型,预后较差,主要分布在肺和消化系统中。高 T 分期和远处转移是不良预后的独立危险因素,而手术是改善预后的独立因素。

参考文献

- [1] ZHAO M, SUN L, LAI JZ, 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.
- [2] USHIKU T, SHINOZAKI A, SHIBAHARA J, et al. SALL4 represents fetal gut differentiation of gastric cancer, and is diagnostically useful in distinguishing hepatoid gastric carcinoma from hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010,34(4):533-540.
- [3] BOURREILLE J, METAYER P, SAUGER F, et al. Existence d'alpha foeto protéine au cours d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique [J]. *Presse Med*, 1970,78(28):1277-1278.
- [4] SU J S, CHEN Y T, WANG R C, et al. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review [J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(3):321-327.
- [5] METZGEROTH G, STRÖBEL P, BAUMBUSCH T, et al. Hepatoid adenocarcinoma - review of the literature illustrated by a rare case originating in the peritoneal cavity [J]. *Onkologie*, 2010,33(5):263-269.
- [6] MAITRA A, MURAKATA LA, ALBORES -SAAVEDRA J. Immunoreactivity for hepatocyte paraffin 1 antibody in hepatoid adenocarcinomas of the gastrointestinal tract [J]. *Am J Clin Pathol*, 2001,115(5):689-694.
- [7] MURAKAMI T, YAO T, MITOMI H, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: a study of 29 cases [J]. *Gastric Cancer*, 2016,19(2):498-507.
- [8] REMO A, FASSAN M, VANOLI A, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes [J]. *Cancers (Basel)*, 2019,11(7):1036.
- [9] HANINGER DM, KLOECKER GH, BOUSAMRA II M, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: report of five cases and review of the literature [J]. *Mod Pathol*, 2014,27(4):535-542.
- [10] GAVRANCIC T, PARK YH. A novel approach using sorafenib in alpha fetoprotein-producing hepatoid adenocarcinoma of the lung [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015,13(4):387-391.
- [11] PETRELLI F, GHILARDI M, COLOMBO S, et al. A rare case of metastatic pancreatic hepatoid carcinoma treated with sorafenib [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2012,43(1):97-102.
- [12] ZHANG JF, SHI SS, SHAO YF, et al. Clinicopathological and prognostic features of hepatoid adenocarcinoma of the stomach [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011,124(10):1470-1476.
- [13] YANG J, WANG R, ZHANG W, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of hepatoid adenocarcinoma of the stomach [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014,2014:140587.
- [14] INOUE M, SANO T, KUCHIBA A, et al. Long-term results of gastrectomy for alpha-fetoprotein-producing gastric cancer [J]. *Br J Surg*, 2010,97(7):1056-1061.
- [15] 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.
- [16] QU BG, BI WM, QU BT, et al. PRISMA-Compliant Article: Clinical Characteristics and Factors Influencing Prognosis of Patients With Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach in China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016,95(15):e3399.