



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250049
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250049
China Journal of General Surgery, 2025, 34(4):787-795.

· 文献综述 ·

胃黏液腺癌的临床特征、分子机制及诊疗进展

罗雨琛, 黄秋林

(南华大学附属第一医院 胃肠外科, 湖南 衡阳 421000)

摘要

胃黏液腺癌(MGC)是胃癌中一种独特但研究不足的亚型,约占胃癌的2.2%~6.8%,特征为肿瘤组织中细胞外黏液含量 $\geq 50\%$ 。尽管被国际分类标准认定为独立亚型,但MGC在定义标准、临床预后和治疗策略上长期存在争议。本文系统综述MGC的流行病学特征、组织学演变、分子机制及影像学表现,重点分析当前在定义分歧、预后评估矛盾与治疗困境中的关键问题。可为优化临床诊疗提供参考,有助于推动MGC的个体化治疗,为全球胃癌诊疗差异改善提供理论支持。

关键词

胃肿瘤; 腺癌, 黏液; 预后; 综述

中图分类号: R735.2

Clinical characteristics, molecular mechanisms, and progress in diagnosis and treatment of mucinous gastric adenocarcinoma

LUO Yuchen, HUANG Qiulin

(Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421000, China)

Abstract

Mucinous gastric adenocarcinoma (MGC) is a distinct but under-researched subtype of gastric cancer, accounting for approximately 2.2% to 6.8% of all cases. It is characterized by the presence of $\geq 50\%$ extracellular mucin within the tumor tissue. Although recognized as an independent subtype by international classification standards, significant controversies persist regarding the definition criteria, clinical prognosis, and treatment strategies of MGC. This article systematically reviews the epidemiological features, histological evolution, molecular mechanisms, and imaging characteristics of MGC, with a particular focus on the key issues related to definitional discrepancies, prognostic contradictions, and therapeutic challenges. Addressing these issues may provide references for optimizing clinical diagnosis and treatment, promote the development of individualized therapeutic strategies for MGC, and offer theoretical support for reducing global disparities in gastric cancer management.

Key words

Stomach Neoplasms; Adenocarcinoma, Mucinous; Prognosis; Review

CLC number: R735.2

基金项目: 湖南省卫生健康高层次人才重大科研专项基金资助项目(20231526)。

收稿日期: 2025-01-26; 修订日期: 2025-04-10。

作者简介: 罗雨琛, 南华大学附属第一医院硕士研究生, 主要从事胃黏液腺癌和单细胞测序方面的研究。

通信作者: 黄秋林, Email: 2018011993@usc.edu.cn

胃黏液腺癌 (mucinous gastric adenocarcinoma, MGC) 是一种具有独特生物学行为的胃癌亚型, 其定义为肿瘤组织中细胞外黏液占比 $\geq 50\%$, 自1974年 Brander 等^[1-4]提出形态学标准以来, MGC 虽被世界卫生组织 (WHO) 及日本胃癌协会确认为独立亚型, 但其研究长期面临定义分歧、预后矛盾及治疗困境三大挑战。近年来, 分子病理学进展揭示了更深层矛盾: 一方面, 黏蛋白 2 (MUC2) / B3GNT6 等黏液相关基因的高表达提示 MGC 与肠型胃癌的关联, 但2023年 Jeong 等^[5-6]提出的胃癌分子分型中 MGC 未被纳入单一亚型, 凸显组织学与分子特征的分裂; 另一方面, 临床预后评估呈现显著异质性—传统观点认为 MGC 预后较差, 而2024年 Caspers 等^[7]指出, 在控制肿瘤分期和淋巴结转移后, MGC 患者5年生存率反而优于非黏液腺癌, 这一矛盾提示现有预后评价体系可能存在混杂偏倚^[8-9]。治疗领域同样陷入双重困境: 针对 MGC 新靶点的研究仍处于临床前阶段。本文系统综述 MGC 的临床病理特征、分子机制及诊疗进展, 旨在解决“定义-预后-治疗”的三重脱节问题: 通过整合既往研究数据, 批判性分析定义分歧的分子基础, 评估影像组学的诊断潜力, 并提出基于多组学的精准分型框架, 以推动个体化诊疗策略的制定, 为改善全球胃癌诊疗差异提供理论依据。

1 MGC 的流行病学与临床特征

MGC 在所有黏液腺癌中占比仅 2.9%^[10], 在胃癌中也相对罕见, 仅占 2.2%~6.8%^[8,10]。其临床表现缺乏特异性, 与常见胃部疾病症状相似, 以上腹部疼痛最为常见, 疼痛性质多样, 包括隐痛、胀痛、刺痛及烧灼样痛等, 疼痛程度因人而异, 这使得早期诊断面临较大困难。

在发病年龄和性别分布上, MGC 与胃癌相似, 多见于老年男性^[10-11]。从发病部位来看, MGC 更倾向于发生在胃中下段^[8,12]。与非黏液性胃腺癌 (non-mucinous gastric carcinoma, NMGC) 相比, MGC 具有显著不同的临床特点。MGC 患者初次诊断时肿瘤体积往往更大, 临床分期更晚, 淋巴结转移和远处转移的发生率更高, 且更易发生局部复发及腹膜转移^[12-15]。这可能与 MGC 的侵袭性生长方式有关, 在肿瘤生长过程中, 瘤体产生的大

量纤维组织会推动黏液组织和癌细胞向外扩张, 从而增加了转移的风险。

2 MGC 的组织学特征

MGC 的肿瘤细胞具有显著的形态学特点, 细胞质内富含黏液, 恶性上皮细胞在黏液中呈肺泡状、条索状或单个分散分布^[16]。根据 WHO 的定义, 肿瘤间质中需存在黏蛋白池 ($\geq 50\%$), 且有多黏蛋白池形成, 才能诊断为 MGC; 若黏液占肿瘤总体积的比例 $< 50\%$, 则不能被定义为 MGC^[2]。

Kim 等^[17]提出了 LEMPC (黏蛋白池占比 $< 50\%$ 的腺癌) 的概念。他们对 40 例 LEMPC 患者的临床病理特征进行研究后发现, 随着癌症的进展, 黏蛋白池占比才有可能超过 50%, 进而转变为 MGC。这表明 LEMPC 可能是 MGC 形成之前的一个阶段, 也意味着临床上 MGC 的诊断可能多集中在癌症晚期阶段。

既往研究^[12,18-19]还发现, 部分典型胃腺癌在发展过程中会逐渐获得黏液性特征, 进而转变为 MGC。在此过程中, 内分泌黏蛋白分泌减少, 而黏蛋白沉积增加。当肿瘤发生侵袭后, 黏液蛋白会在胃壁不断积累^[20-22]。这些现象进一步支持了 LEMPC 作为 MGC 过渡阶段的观点, 同时也与相关报道中胃癌病情进展导致黏蛋白池数量增多的结论相契合。

然而, 目前对 MGC 组织学的研究面临诸多困难。早期建立的相关细胞系, 如日本学者 Uesugi 等^[23]建立的 KE-97 细胞系, 最初被认为源自 MGC, 但后来证实是一种 B 淋巴母细胞样细胞系^[24]。国内曾使用的 MGC-803 细胞系^[25-27], 近期研究也指出其实际上是源自 HeLa 的杂交细胞系, 并不具备 MGC 的特性^[28-29]。这些细胞系来源和特性的争议, 使得对 MGC 的研究主要依赖临床样本, 严重限制了对其组织学特征的深入探究。

3 MGC 的相关分子机制

MGC 发病原因复杂, 受限于缺少细胞系, MGC 细胞的组织学类型、黏液量和黏液面积比难以确定, 并且尚未建立完整的分子谱和治疗靶点, MGC 相关分子机制的研究仍存在一定的局限性且

数量较少。目前MGC的研究主要围绕在差异表达和分子表型。

MUC2在MGC的发生发展中起着关键作用^[30-31]。它在MGC中呈现高表达状态,在正常胃组织中几乎不表达,却在肠化生和胃癌进程中表达上调,并且在多种黏液性癌中均高表达^[32-33]。这意味着MUC2可能参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等过程,影响肿瘤的生物行为。B3GNT6和SPINK4是MGC的特异性基因,与MUC2的表达高度相关^[8]。B3GNT6编码的酶参与核心3型O-聚糖结构的形成,而黏蛋白型糖蛋白对维持肿瘤细胞的结构和功能意义重大,因此B3GNT6可能参与了MGC的发生和发展^[34]。SPINK4与丝氨酸型内肽酶抑制活性相关,主要在肠道杯状细胞中表达,通过抑制丝氨酸型内肽酶的活性影响细胞内蛋白质代谢平衡,进而可能参与MGC的发生发展^[35]。值得一提的是,在结直肠癌研究中,B3GNT6和SPINK4与良好的预后相关^[36-37],鉴于MGC与结直肠癌在某些生物学特性上的相似性,它们有望成为MGC治疗的潜在靶点。

在分子层面,MGC与微卫星不稳定高(microsatellite instability high, MSI-H)呈正相关^[8]。MSI-H是由于DNA错配修复(mismatch repair, MMR)系统存在缺陷,使得肿瘤具有高突变负荷的特征^[38],同时它也是林奇综合征相关癌症的代表性分子表型之一^[38-39]。虽然黏液性结直肠癌与MSI-H及林奇综合征的关联已有报道^[39],但MGC与林奇综合征之间的关系尚不明确,有待大样本队列研究来进一步验证。EB病毒(EBV)相关性胃癌约占所有胃癌的10%,其组织学特征表现为宿主细胞免疫反应,主要类型为淋巴细胞丰富的淋巴上皮瘤样癌,与MGC富含黏蛋白的组织学特征明显不同^[40]。研究^[40-41]显示MGC中黏蛋白相关基因的表达在EBV相关性胃癌中最低,表明MGC和EBV的发病机制差异显著。

目前MGC相关的临床研究数据多为回顾性队列研究,存在固有缺陷,且胃癌组织学分类源于报告结果,缺乏集中审查,可能导致MGC与NMGC混淆。基因组分析依赖公共数据库,MGC样本量较少,难以按微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)状态或Lauren分类对MGC亚型深入比较,新发现有限。

4 MGC的影像学特征

4.1 形态和结构特征

MGC在CT影像上常呈现出胃壁增厚的特征,且增厚程度显著超过NMGC。Zhao等^[16]表明,MGC的胃壁厚度平均值为 (1.75 ± 0.52) cm,而NMGC仅为 (1.35 ± 0.37) cm。这种胃壁增厚主要是由于肿瘤细胞的浸润以及大量黏液的积聚,胃壁增厚的程度和范围对于判断肿瘤的分期和可切除性至关重要^[42]。如果胃壁增厚范围广泛且程度较深,往往意味着肿瘤已经侵犯到胃壁的深层结构,甚至可能超出胃壁,极大地影响手术切除的可行性和患者的预后^[43]。

钙化在MGC中相对较为常见,而在NMGC中则极为罕见。研究^[16]显示,MGC的钙化发生率为33.3%,其钙化形态多样,有点状、片状或不规则状,且大多位于肿瘤的中、外层,即黏蛋白池部位。Font等^[44]指出,MGC的CT图像中能够观察到大量壁内钙化,这与肿瘤的黏液成分密切相关。碱性黏蛋白可能促进了黏蛋白池内钙盐的沉积,使得钙化成为MGC的一个重要影像学特征,有助于与其他类型的胃癌进行鉴别诊断^[16]。

4.2 增强扫描特征

MGC的增强模式以分层增强为主,在MGC病例中,这一增强模式的占比高达83.3%,而在NMGC中仅占12.8%^[16]。在增强CT图像上,分层增强呈现出高-低或高-低-高的强化模式,这与MGC的病理结构密切相关。肿瘤内大量的黏液成分影响了造影剂的分布和扩散,从而形成了这种特有的强化模式^[45]。通过观察增强模式,能够更准确地判断肿瘤的性质,区分MGC与其他类型胃癌,为临床治疗提供可靠的依据,在影像学鉴别诊断中具有重要意义。

在强化程度方面,MGC与NMGC存在显著差异^[16]。这种差异源于MGC的黏液成分以及肿瘤细胞和血管的分布特点。肿瘤强化程度的不同能够反映其血供和微血管情况的差异,对于评估肿瘤的恶性程度具有重要的参考价值。一般来说,强化程度较高的区域提示肿瘤细胞代谢较为活跃,血供丰富,恶性程度相对较高;而强化程度较低的区域则表示肿瘤组织血供较差,细胞代谢相对不活跃。

能谱CT能够提供更多反映肿瘤内部特征的参

数。有研究^[46]表明,黏液腺胃癌患者在静脉期和实质期的碘浓度和碘浓度比低于非黏液性胃癌患者。陈丽红等^[47]发现,不同病理类型胃癌的能谱曲线存在差异,黏液癌与非黏液癌在40~140 keV的11个单能CT值差异均有统计学意义,且能量越低CT值差别越大。这些参数的变化反映了肿瘤的血供和微血管情况,有助于进一步鉴别MGC和其他类型胃癌,为能谱CT在MGC诊断中的应用提供了更多的理论依据。

4.3 MRI影像学特征

在常规MRI表现方面,MGC在T1WI上多呈等信号或稍低信号,T2WI上因富含黏液成分常呈高信号,但这些表现不具特异性^[43]。在功能MRI表现中,扩散加权成像(DWI)方面,郑国淀等^[48]发现胃癌组织表现弥散系数(ADC)值低于正常胃壁且不同分化程度有差异,但MGC的ADC值特征尚未完全明确,有研究认为黏液成分会影响水分子扩散进而影响ADC值测量。动态对比增强MRI(DCE-MRI)中, Ma等^[49]研究显示黏液腺癌具有较高的细胞外血管外容积分数(V_e)和较低的容积转移系数(K_{trans}),且 K_{trans} 值与血管内皮生长因子(VEGF)表达相关,反映了其相对较低的血管生成活性。

4.4 超声影像学特征

常规超声检查时,MGC表现缺乏特异性,且易受胃内气体干扰,诊断准确率低,一般不首选^[42]。造影增强超声(DCEUS)方面,鄢曹鑫等^[50]发现胃癌新辅助化疗后,通过DCEUS测量的肿瘤灌注参数如峰值强度(PE)、达峰时间(TP)等在黏液癌组和非黏液癌组存在差异,DCEUS结合三维伪彩色定量分析能更直观反映肿瘤灌注状态,对评估MGC新辅助化疗疗效有一定价值,但在诊断MGC方面的特异性影像学特征还需进一步研究。

4.5 PET/CT影像学特征

PET/CT在MGC诊断中存在一定局限性。Maman等^[51]研究显示,氟代脱氧葡萄糖(FDG)-PET/CT对原发性胃癌检测敏感度为87%,但在黏液腺癌和印戒细胞癌等特殊病理类型中FDG摄取较低,易出现假阴性结果。Debiec等^[52]也指出非肠道型组织学类型或印戒/黏液癌患者PET/CT检测远处转移的假阴性概率较高。因此,在评估MGC时,需结合其他影像学检查进行综合判断,以提高诊断的准确性。

4.6 临床选择建议

CT作为首选初筛工具,能清晰显示胃壁增厚[平均 (1.75 ± 0.52) cm]及特征性钙化(发生率33.3%),增强扫描的分层强化模式(高-低或高-低-高)可有效区分MGC与NMGC,且能谱CT通过碘浓度、单能CT值等参数提升鉴别能力,但其对早期病变敏感度较低,黏液成分可能干扰增强判断。MRI通过T2WI高信号提示黏液存在,结合DWI(ADC值评估水分子扩散)和DCE-MRI(K_{trans} 、 V_e 量化血管生成)可分析肿瘤微环境,无辐射优势适合随访,但常规MRI特异性不足且费用较高。超声虽无创、低成本,但常规检查易受气体干扰,诊断价值有限;而造影增强超声(DCEUS)通过血流灌注参数(如PE、TP)可动态评估化疗疗效,需依赖操作者经验。PET/CT在评估远处转移方面具有优势,但因MGC的FDG摄取低(假阴性率高),需联合增强CT/MRI以提高准确性。临床应用建议以CT为初筛基础,MRI补充评估微环境及分期,超声监测疗效,PET/CT用于晚期转移排查,多模态联合可优化诊断效能,结合影像组学探索黏液定量特征,为精准诊疗提供支持。

5 MGC的治疗

目前,MGC的治疗主要参照胃癌的治疗方案,以外科手术切除为首选治疗手段,但在实际治疗过程中仍面临诸多挑战。一方面,MGC的准确诊断存在困难,其黏液成分在活检时可能因取材问题导致诊断不准确,影响后续治疗决策^[7]。例如,MGC的黏蛋白池主要位于胃壁深层,这可能导致活检样本中黏液含量低于50%,从而影响MGC的准确诊断。另一方面,目前对MGC的分子生物学特征了解不够深入,这限制了靶向治疗和免疫治疗等精准治疗手段的发展^[53-54]。

5.1 手术治疗

手术是MGC的重要治疗基石。对于可切除的MGC,胃次全切除术并联合相应的淋巴结清扫是主要术式^[55-56]。对于早期MGC,联合使用内镜黏膜下剥离术与腹腔镜前哨淋巴结切除术治疗往往能取得较好的疗效,是一种安全有效的治疗方式^[57-58]。然而,MGC患者接受根治性手术或内镜黏膜下层剥离术的比例相对较低^[15]。这主要是由于

MGC 确诊时多处于晚期,浸润范围广,常累及重要血管、器官,增加了手术切除的难度和风险;同时,肿瘤位置特殊,如位于胃食管交界处等部位,也会影响手术的可行性和根治性切除率^[59]。

5.2 化疗

化疗在 MGC 治疗体系中具有关键地位,新辅助化疗与术后化疗形成协同作用。新辅助化疗通过术前应用以 EOX/FLOT 为主的方案,可使 38% 测试队列和 44% 验证队列的 MGC 患者达到近完全缓解,其核心价值体现在缩小原发灶体积(尤其适用于肿瘤较大或位置特殊的病例)、降低临床分期以提高 R₀ 切除率,同时能抑制循环肿瘤细胞及微转移灶^[60-62]。值得注意的是,新辅助化疗可能通过改变肿瘤细胞生物学行为(如降低侵袭转移能力)来改善预后,这种机制在联合靶向/免疫治疗时疗效更显著^[63-64]。术后化疗则基于患者病理分期、体质及新辅助化疗反应综合制定方案,主要针对残留癌细胞进行持续清除,但单纯术后化疗的临床获益仍需更多证据支持^[8,56,62,65]。当前数据显示,新辅助联合术后化疗的序贯模式在降低复发风险、提高生存率方面具有明确优势。

5.3 放疗、靶向治疗和免疫治疗

放疗在 MGC 治疗中的应用相对复杂,其效果受到多种因素的影响。对于局部晚期 MGC 患者,术前放疗可使肿瘤缩小,降低肿瘤分期,提高手术切除的彻底性^[66]。然而,由于 MGC 的黏液成分可能影响放疗的敏感性,且放疗可能对周围正常组织造成一定损伤,限制了其广泛应用。随着精准医学的发展,靶向治疗和免疫治疗为 MGC 的治疗带来了新的方向,但目前相关研究仍处于探索阶段。在其他胃肠道癌症中,靶向治疗和免疫治疗已取得一定进展,但 MGC 在这些方面的应用效果和特点仍有待更多研究探索。

6 MGC 患者的预后

关于 MGC 患者的预后情况,目前在医学研究领域存在诸多争议。多个研究^[10,12,64]表明,直接对比 MGC 患者与 NMGC 患者,MGC 患者在总生存期、无病生存期及肿瘤特异性生存期等关键生存指标上的数据均低于胃癌。然而,当考虑淋巴结转移、肿瘤分期及肿瘤分化程度等公认的影响患者预后的危险因素时,多因素分析结果呈现出较大差

异^[67-69]。大多数研究^[64,70-72]结果倾向于认为 MGC 并不能被视为一个独立的预后因素。但也有部分研究^[10]提出不同观点,认为在排除其他干扰预后的因素后,MGC 患者的预后仍然较差。更有研究^[8-9]指出,在最小化临床病理变量等潜在混杂效应后,MGC 实际上是一种预后较好的肿瘤。当前预后争议的核心在于混杂因素的干扰,这一矛盾提示黏液含量本身并非独立预后因素,而是需结合肿瘤分期、分子亚型(如 MSI 状态)及治疗反应综合评估。在 MGC 的临床管理中,病理诊断的标准化是首要前提,需严格遵循黏液成分占比≥50%的组织学标准,必要时采用阿尔新蓝等黏液染色技术进行定量分析,以减少与 NMGC 的误诊风险。针对不同患者群体,需实施分层治疗策略:对于黏液含量高且分期较晚(如 III/IV 期)的患者,推荐强化新辅助化疗(如 FLOT 方案),以缩小原发灶、降低肿瘤分期并提高 R₀ 切除率;而对 MSI-H 的患者,可探索免疫检查点抑制剂(如 PD-1 抑制剂)的潜在治疗价值。此外,预后评估需整合多维度指标,包括黏液含量、分子分型(如 MUC2/B3GNT6 表达水平及 MSI 状态)及治疗反应,构建个体化预后模型,以指导随访策略的制定。未来需通过多中心研究进一步验证上述策略的临床效能,同时结合影像组学与液体活检技术动态监测黏液相关分子变化,为优化 MGC 的精准诊疗提供循证依据。

7 小结与展望

MGC 的定义在近年来也存在争议。有研究^[73]提出将黏液含量>90% 的 MGC 定义为纯黏液腺瘤,认为这样的分类更具意义。还有学者^[74]根据黏液分泌情况,将胃癌分为黏液分泌性腺瘤(gastric mucus-secreting adenocarcinoma, GMA)及非黏液分泌性腺瘤(gastric non-mucus-secreting adenocarcinoma, GNMA)。在结直肠黏液腺瘤的研究中,更是提出区分黏液腺瘤的截断值应为 24.1%^[75]。这些新观点为 MGC 的研究提供了不同视角,但也反映出当前在 MGC 定义和分类上尚未达成统一标准,这不仅给研究结果的比较和整合带来困难,也影响了对 MGC 的深入理解和临床诊疗的规范化。

MGC 的诊疗仍面临定义分歧、预后矛盾与治疗困境三大挑战,但近年技术革新为破解这些难题提供了全新视角。通过整合单细胞测序、空间

转录组技术及影像组学，未来研究可深入解析MGC中黏液分泌细胞的异质性，精准定位MUC2/B3GNT6等关键基因的时空表达模式，为靶向药物开发提供方向。基于深度学习的影像组学能定量分析CT/MRI中黏蛋白池分布、钙化特征及强化模式，结合能谱CT的碘浓度参数，实现无创亚型鉴别与腹膜转移预测；液体活检（如ctDNA监测黏液相关基因突变）则可动态评估治疗响应，突破组织取材局限。未来需依托多中心协作建立全球统一的诊断标准（如黏液含量阈值与分子分型整合），并推动靶向黏液分泌通路（如MUC2糖基化修饰、B3GNT6介导的耐药性）的小分子抑制剂研发，联合免疫治疗突破化疗耐药瓶颈。同时，前瞻性临床试验验证影像组学指导的手术规划、腹腔热灌注化疗对腹膜转移的防控价值，以及免疫治疗在MSI-H亚型中的疗效。通过构建跨国多模态数据库（整合基因组、影像及治疗反应数据），人工智能辅助的预后模型将动态优化诊疗策略，最终实现从“经验驱动”到“数据驱动”的转型。技术的深度融合与跨学科协作将重塑MGC研究范式，为患者带来更高效的生存希望。本文系统综述了MGC的临床病理特征与诊疗进展，填补了该领域在定义标准化、分子机制解析及精准治疗策略方面的研究空白。

作者贡献声明：黄秋林负责文章总体构思与设计，组织文章结构，进行文章最终审核与修订；罗雨琛负责收集并筛选文献，撰写主要内容。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Brander WL, Needham PR, Morgan AD. Indolent mucoid carcinoma of stomach[J]. *J Clin Pathol*, 1974, 27(7):536-541. doi: 10.1136/jcp.27.7.536.
- [2] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2):182-188. doi:10.1111/his.13975.
- [3] 李增山, 李青. 2010年版消化系统肿瘤WHO分类解读[J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40(5):351-354. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.05.019.
- [4] Li ZS, Li Q. The latest 2010 WHO classification of tumors of digestive system[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2011, 40(5): 351-354. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2011.05.019.
- [5] Hamiiton SR, Aaltonen LA. Pathology And Genetics Of Tumours Of The Digestive System[A]//KleihuesP, SobinLH. World Health Organization Classification of Tumours[M]. Lyon: IARC Press, 2000.
- [6] Jeong YS, Eun YG, Lee SH, et al. Clinically conserved genomic subtypes of gastric adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 147. doi: 10.1186/s12943-023-01796-w.
- [7] 沈慧, 金木兰, 周成军. 早期胃癌黏液表型及相关临床病理组织学分型[J]. *诊断病理学杂志*, 2022, 29(2):185-186. doi:10.3969/j.issn.1007-8096.2022.02.026.
- [8] Shen H, Jin ML, Zhou CJ. Mucous phenotype and related clinicopathological classification of early gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2022, 29(2): 185-186. doi: 10.3969/j.issn.1007-8096.2022.02.026.
- [9] Caspers IA, Biesma HD, Wiklund K, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the histopathological classification of gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2024, 27(1): 102-109. doi: 10.1007/s10120-023-01442-w.
- [10] Lee JE, Choi YY, An JY, et al. Clinicopathologic and genomic characteristics of mucinous gastric adenocarcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(4):697-711. doi:10.1007/s10120-022-01295-9.
- [11] Ma Y, Zhang S, Wang Y, et al. Comparison of clinicopathological features and prognosis of mucinous gastric carcinoma and other gastric cancers: a retrospective study of 4, 417 patients[J]. *J Gastrointest Surg*, 2023, 27(11):2352-2364. doi: 10.1007/s11605-023-05853-z.
- [12] Benesch MGK, Mathieson A. Epidemiology of mucinous adenocarcinomas[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3193. doi: 10.3390/cancers12113193.
- [13] Xie GD, Liu YR, Jiang YZ, et al. Epidemiology and survival outcomes of mucinous adenocarcinomas: a SEER population-based study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6117. doi: 10.1038/s41598-018-24540-7.
- [14] Komori K, Kano K, Ando S, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of mucinous gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(6): 2865-2871. doi: 10.21873/anticancer.16456.
- [15] Isobe T, Hashimoto K, Kizaki J, et al. Characteristics and prognosis of mucinous gastric carcinoma[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(1):44-50. doi:10.3892/mco.2014.447.
- [16] Yin C, Li D, Sun Z, et al. Clinicopathologic features and prognosis analysis of mucinous gastric carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 864-870. doi:10.1007/s12032-011-9825-z.
- [17] Yuan Y, Chen Z, Chen J, et al. Mucinous gastric carcinoma: an update of clinicopathologic features and prognostic value from a

- retrospective study of clinical series[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(2):813–821.
- [16] Zhao J, Ren G, Cai R, et al. Mucinous adenocarcinoma and non-mucinous adenocarcinoma: differing clinicopathological characteristics and computed tomography features in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45698–45709. doi: [10.18632/oncotarget.17389](https://doi.org/10.18632/oncotarget.17389).
- [17] Kim KH, Lee SH, Choi CW, et al. Effect of extramucin pools in gastric cancer patients[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 89(5): 254–260. doi: [10.4174/astr.2015.89.5.254](https://doi.org/10.4174/astr.2015.89.5.254).
- [18] Lim SW, Kim DY, Kim YJ, et al. Clinicopathologic features of mucinous gastric carcinoma[J]. *Dig Surg*, 2002, 19(4): 286–290. doi: [10.1159/000064583](https://doi.org/10.1159/000064583).
- [19] Ma J, De Boer WG, Nayman J. Intestinal mucinous substances in gastric intestinal Metaplasia and carcinoma studied by immunofluorescence[J]. *Cancer*, 1982, 49(8): 1664–1667. doi: [10.1002/1097-0142\(19820415\)49: 81664:: aid-cnrcr2820490822>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820415)49:81664::aid-cnrcr2820490822>3.0.co;2-o).
- [20] Choi MG, Sung CO, Noh JH, et al. Mucinous gastric cancer presents with more advanced tumor stage and weaker β -catenin expression than nonmucinous cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(11):3053–3058. doi: [10.1245/s10434-010-1184-z](https://doi.org/10.1245/s10434-010-1184-z).
- [21] Yasuda K, Shiraishi N, Inomata M, et al. Clinicopathologic characteristics of early-stage mucinous gastric carcinoma[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2004, 38(6):507–511. doi: [10.1097/01.mcg.0000128991.59549.9a](https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000128991.59549.9a).
- [22] Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, et al. Clinicopathologic study of early-stage mucinous gastric carcinoma[J]. *Cancer*, 2001, 91(4): 698–703.
- [23] Uesugi H, Atari E. Establishment and pathological study of a new poorly differentiated mucinous gastric cancer cell line[J]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, 1995, 92(1):19–25.
- [24] Tan KT, Ding LW, Sun QY, et al. Profiling the B/T cell receptor repertoire of lymphocyte derived cell lines[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):940. doi: [10.1186/s12885-018-4840-5](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4840-5).
- [25] 王凯华. 人体胃低分化粘液腺瘤细胞系 MGc80-3 的建立及其生物学特性的初步观察[J]. *分子细胞生物学报*, 1983, 16(3): 257–262.
- Wang KH. Establishment of a poorly differentiated human gastric mucinous adenocarcinoma cell line MGc80-3 and preliminary observation on its biological characteristics[J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 1983, 16(3):257–262.
- [26] Fu L, Yin F, Li XR, et al. Generation and characterization of a paclitaxel-resistant human gastric carcinoma cell line[J]. *Anticancer Drugs*, 2018, 29(6): 491–502. doi: [10.1097/CAD.0000000000000601](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000601).
- [27] Shi D, Xu Z, Cheng Y, et al. 124I-labeled immuno-PET targeting hTREM2 for the diagnosis of gastric carcinoma[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(4):2235–2244. doi: [10.1021/acs.molpharmaceut.3c00041](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00041).
- [28] Cao F, Sun H, Yang Z, et al. Multiple approaches revealed MGc80-3 as a somatic hybrid with HeLa cells rather than a gastric cancer cell line[J]. *Int J Cancer*, 2024, 154(1): 155–168. doi: [10.1002/ijc.34677](https://doi.org/10.1002/ijc.34677).
- [29] Yang M, He J, Xia S, et al. Investigation of the mixed origins of the MGC-803 cell line reveals that it is a hybrid cell line derived from HeLa[J]. *Hum Cell*, 2024, 37(2): 560–566. doi: [10.1007/s13577-023-01011-4](https://doi.org/10.1007/s13577-023-01011-4).
- [30] Boltin D, Niv Y. Mucins in gastric cancer-an update[J]. *J Gastrointest Dig Syst*, 2013, 3(123): 15519. doi: [10.4172/2161-069X.1000123](https://doi.org/10.4172/2161-069X.1000123).
- [31] Babu SD, Jayanthi V, Devaraj N, et al. Expression profile of mucins (MUC2, MUC5AC and MUC6) in Helicobacter pylori infected pre-neoplastic and neoplastic human gastric epithelium[J]. *Mol Cancer*, 2006, 5:10. doi: [10.1186/1476-4598-5-10](https://doi.org/10.1186/1476-4598-5-10).
- [32] Walsh MD, Clendenning M, Williamson E, et al. Expression of MUC2, MUC5AC, MUC5B, and MUC6 mucins in colorectal cancers and their association with the CpG island methylator phenotype[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(12):1642–1656. doi: [10.1038/modpathol.2013.101](https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.101).
- [33] Kim D, Jung WH, Koo JS. Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC5B in mucinous lesions of the breast[J]. *Pathobiology*, 2012, 79(3):144–153. doi: [10.1159/000334086](https://doi.org/10.1159/000334086).
- [34] Iwai T, Inaba N, Naundorf A, et al. Molecular cloning and characterization of a novel UDP-GlcNAc: GalNAc-peptide beta1, 3-N-acetylglucosaminyltransferase (beta 3Gn-T6), an enzyme synthesizing the core 3 structure of O-glycans[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(15):12802–12809. doi: [10.1074/jbc.M112457200](https://doi.org/10.1074/jbc.M112457200).
- [35] Metsis M, Cintra A, Solfrini V, et al. Molecular cloning of PEC-60 and expression of its mRNA and peptide in the gastrointestinal tract and immune system[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(28):19829–19832.
- [36] Ye J, Wei X, Shang Y, et al. Core 3 mucin-type O-glycan restoration in colorectal cancer cells promotes MUC1/p53/miR-200c-dependent epithelial identity[J]. *Oncogene*, 2017, 36(46): 6391–6407. doi: [10.1038/onc.2017.241](https://doi.org/10.1038/onc.2017.241).
- [37] Wang X, Yu Q, Ghareeb WM, et al. Downregulated SPINK4 is associated with poor survival in colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):1258. doi: [10.1186/s12885-019-6484-5](https://doi.org/10.1186/s12885-019-6484-5).
- [38] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517):202–209. doi: [10.1038/nature13480](https://doi.org/10.1038/nature13480).
- [39] Luo C, Cen S, Ding G, et al. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options[J]. *Cancer Commun*

- (Lond), 2019, 39(1):13. doi:10.1186/s40880-019-0361-0.
- [40] Naseem M, Barzi A, Brezden-Masley C, et al. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 66: 15-22. doi:10.1016/j.ctrv.2018.03.006.
- [41] Cheng N, Hui DY, Liu Y, et al. Is gastric lymphoepithelioma-like carcinoma a special subtype of EBV-associated gastric carcinoma? New insight based on clinicopathological features and EBV genome polymorphisms[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(2): 246-255. doi:10.1007/s10120-014-0376-9.
- [42] Yu T, Wang X, Zhao Z, et al. Prediction of T stage in gastric carcinoma by enhanced CT and oral contrast-enhanced ultrasonography[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13:184. doi:10.1186/s12957-015-0577-7.
- [43] Kim AY, Han JK, Seong CK, et al. MRI in staging advanced gastric cancer: is it useful compared with spiral CT? [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2000, 24(3):389-394. doi:10.1097/00004728-200005000-00006.
- [44] Font AC, Albero Bosch C, Martin MV, et al. Radiological identification of the gastric carcinoma with mucinous component[J]. *Cir Esp (Engl Ed)*, 2024, 102(5):294. doi:10.1016/j.cireng.2023.09.008.
- [45] Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Clinicopathological characteristics and computed tomography features of mucinous gastric carcinoma[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(1): 291-301. doi:10.1177/147323001103900132.
- [46] Feng QX, Zhu ZN, Li Q, et al. Dual-energy CT quantitative parameters to evaluate occult peritoneal metastasis in advanced gastric cancer preoperatively[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2024, 49(10): 3309-3318. doi:10.1007/s00261-024-04303-x.
- [47] 陈丽红, 薛蕴菁, 段青, 等. 不同病理类型和分化程度胃癌宝石CT能谱曲线及CT值的比较[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(5):363-367. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.05.008.
- Chen LH, Xue YJ, Duan Q, et al. Comparison of gemstone spectral curve and CT value of gastric cancer with different pathological types and differentiation degrees[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(5): 363-367. doi: 10.3760/cma. j. issn. 0253-3766.2019.05.008.
- [48] 郑国淀, 程向东, 汪丽菁, 等. 胃腺癌磁共振扩散加权成像表观弥散系数与分子标记物 Ki-67 的相关性分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(7): 803-808. doi: 10.3760/cma. j. issn. 1671-0274.2017.07.019.
- Zheng GD, Cheng XD, Wang LJ, et al. Correlation of MRI apparent diffusion coefficient with molecular marker Ki-67 in gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2017, 20(7): 803-808. doi: 10.3760/cma. j. issn. 1671-0274.2017.07.019.
- [49] Ma L, Xu X, Zhang M, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of gastric cancer: Correlations of the pharmacokinetic parameters with histological type, Lauren classification, and angiogenesis[J]. *Magn Reson Imaging*, 2017, 37:27-32. doi:10.1016/j.mri.2016.11.004.
- [50] 鄢曹鑫, 黄品同, 申屠伟慧, 等. 双重造影增强超声 QontraXt 三维伪彩色定量分析评价进展期胃癌新辅助化疗疗效的价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(11):857-863. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.11.012.
- Yan CX, Huang PT, Shen TWH, et al. Value of double contrast-enhanced ultrasound QontraXt three-dimensional pseudocolor quantitative analysis to therapeutic effect evaluation of preoperative neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer patients[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2018, 40(11):857-863. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.11.012.
- [51] Maman A, Sahin A, Ayan AK. The relationship of SUV value in PET-CT with tumor differentiation and tumor markers in gastric cancer[J]. *Eurasian J Med*, 2020, 52(1): 67-72. doi: 10.5152/eurasianjmed.2019.19016.
- [52] Dębiec K, Wydmański J, d'Amico A, et al. The application of 18F-FDG-PET/CT in gastric cancer staging and factors affecting its sensitivity[J]. *Hell J Nucl Med*, 2021, 24(1): 66-74. doi:10.1967/s002449912308.
- [53] Choi JS, Seo J, Jung EJ, et al. C-MYC amplification in mucinous gastric carcinoma: a possible genetic alteration leading to deeply invasive tumors[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(11):5031-5037.
- [54] Biesma HD, Soeratrtram TTD, Sikorska K, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy and survival in molecular subtypes of resectable gastric cancer: a post hoc analysis of the D1/D2 and CRITICS trials[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(3): 640-651. doi: 10.1007/s10120-022-01280-2.
- [55] Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(5): 439-449. doi:10.1016/S1470-2045(10)70070-X.
- [56] Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5):616-628. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3.
- [57] Li H, Zhao LL, Zhang XC, et al. Combination of endoscopic submucosal dissection and laparoscopic sentinel lymph node dissection in early mucinous gastric cancer: Role of lymph node metastasis[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(16): 3474-3482. doi: 10.12998/wjcc.v8.i16.3474.
- [58] Zhu ZL, Shi HP, Beeharry MK, et al. Expanding the indication of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric

- cancer is safe or not?[J]. *Asian J Surg*, 2020, 43(4):526–531. doi: 10.1016/j.asjsur.2019.08.006.
- [59] Cai L, Li Y, Yang XW, et al. Prognostic significance of mucinous component in gastric adenocarcinoma after radical D2 gastrectomy[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:967–973. doi:10.2147/OTT.S152614.
- [60] Liu DHW, Šeřčovičová N, Emmerson J, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with oesophageal mucinous adenocarcinoma: Post-hoc analysis of the UK MRC OE02 and OE05 trials[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 170:140–148. doi: 10.1016/j.ejca.2022.04.026.
- [61] Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1697–1708. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
- [62] Caspers IA, Slagter AE, Vissers PAJ, et al. Histopathological response to chemotherapy and survival of mucinous type gastric cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2025, 117(2):253–261. doi:10.1093/jnci/djae227.
- [63] Ott C, Gerken M, Hirsch D, et al. Advanced mucinous colorectal cancer: epidemiology, prognosis and efficacy of chemotherapeutic treatment[J]. *Digestion*, 2018, 98(3): 143–152. doi: 10.1159/000487710.
- [64] Tseng CH, Fang WL, Huang KH, et al. The clinicopathological characteristics and genetic alterations of mucinous carcinoma of the stomach[J]. *J Chin Med Assoc*, 2020, 83(2):141–147. doi:10.1097/JCMA.000000000000232.
- [65] Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(10): 1005–1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.
- [66] National Health Commission Of The People's Republic Of China. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of cervical cancer 2018 (English version)[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(2):295–305. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.04.
- [67] Lu J, Chen Y, Liu Y, et al. Clinical significance of prognostic score based on age, tumor size, and grade in gastric cancer after gastrectomy[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4279–4286. doi: 10.2147/CMAR.S171663.
- [68] Yaprak G, Tataroglu D, Dogan B, et al. Prognostic factors for survival in patients with gastric cancer: Single-centre experience[J]. *North Clin Istanbul*, 2019, 7(2): 146–152. doi: 10.14744/nci.2019.73549.
- [69] Feng F, Liu J, Wang F, et al. Prognostic value of differentiation status in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 865. doi: 10.1186/s12885-018-4780-0.
- [70] Zhang M, Zhu GY, Zhang HF, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of mucinous gastric carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(1):64–67. doi:10.1002/jso.21533.
- [71] Hidaka S, Tanaka K, Takeshita H, et al. Clinicopathology and prognosis of mucinous gastric carcinoma[J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(82/83):791–794.
- [72] Ahn H, Chung WC, Kim YJ, et al. Clinical outcomes of mucinous gastric carcinomas compared with non-mucinous and signet ring cell carcinomas[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2020, 76(6):297–303. doi:10.4166/kjg.2020.098.
- [73] Meng NL, Wang YK, Wang HL, et al. Research on the histological features and pathological types of gastric adenocarcinoma with mucinous differentiation[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 829702. doi:10.3389/fmed.2022.829702.
- [74] 张原, 孙莲慧, 张鹏善, 等. 胃黏液分泌性腺癌: 胃腺癌病理分型再思考[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(8): 947–952. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.08.22.
- Zhang Y, Sun LH, Zhang PS, et al. Gastric mucus-secreting adenocarcinoma: rethinking of the pathological classification of gastric adenocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2024, 44(8): 947–952. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.08.22.
- [75] Zhao K, Wu L, Huang YQ, et al. Deep learning quantified mucus-tumor ratio predicting survival of patients with colorectal cancer using whole-slide images[J]. *Precis Clin Med*, 2021, 4(1):17–24. doi:10.1093/pcmedi/pbab002.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 罗雨琛, 黄秋林. 胃黏液腺瘤的临床特征、分子机制及诊疗进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(4): 787–795. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250049

Cite this article as: Luo YC, Huang QL. Clinical characteristics, molecular mechanisms, and progress in diagnosis and treatment of mucinous gastric adenocarcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(4): 787–795. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250049