

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.046

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.046>

原发性胃肠外间质瘤 5 例临床病理分析

郭艳敏¹, 周梅香¹, 石瑞芳²

(1. 上海市宝山区中西医结合医院病理科, 上海 201900; 2. 新乡市第一人民医院病理科, 河南 新乡 453000)

[摘要] 通过临床及病理观察、免疫组织化学检测、肿瘤危险度评估及生存状态分析对5例原发性胃肠外间质瘤(extragastrointestinal stromal tumour, EGIST)病例进行临床病理分析及生物学行为观察。5例EGIST患者, 男2例, 女3例, 平均年龄53岁; 肿瘤原发部位分别为大网膜、腹膜后、腹股沟、盆腔直肠阴道隔; 肿瘤平均直径12.6 cm; 组织学类型梭形细胞型3例, 上皮样型1例, 混合型1例; 2例核分裂象>10个/50 HPF, 2例>5个/50 HPF, 1例<5个/50 HPF; 肿瘤破裂2例, 肿瘤坏死3例; CD117阳性5例, DOG1阳性5例, CD34阳性3例; 肿瘤危险度评估高危5例; 3例复发/转移, 1例带病生存, 2例无病生存, 平均生存时间40.2个月。EGIST是一种罕见肿瘤, 可原发于腹股沟软组织等极罕见部位; 肿瘤平均直径大于10 cm, 多为高度危险, 复发/转移风险较高; 组织学类型以梭形细胞型为主, CD117, DOG1有助于EGIST的诊断和鉴别诊断。

[关键词] 胃肠外间质瘤; 临床病理特征; 危险度分级; 诊断; CD117; DOG1

Clinicopathological analysis of primary extragastrointestinal stromal tumor: 5 case reports

GUO Yanmin¹, ZHOU Meixiang¹, SHI Ruifang²

(1. Department of Pathology, Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Baoshan District, Shanghai 201900; 2. Department of Pathology, Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang Henan 453000, China)

Abstract Clinical data, pathological histology, immunohistochemistry, tumor risk assessment and survival status analysis were used to analyze the clinicopathologic features and biologic behavior of primary extragastrointestinal stromal tumors. There were 5 patients with extragastrointestinal stromal tumour (EGIST), 2 males and 3 females, with an average age of 53 years. The original sites of the tumor were omentum, retroperitoneum, groin, rectovaginal septum and the average diameter of the tumor was 12.6 cm; spindle type were 3 cases, epithelioid type was 1 case and mixed type was 1 case; 2 cases of mitotic index more than 10/50 HPF, 2 cases more than 5/50 HPF, 1 case less than 5/50 HPF, 2 cases with tumor rupture, 3 cases with tumor necrosis, 5 cases with CD117 positive, 5 cases with DOG1 positive, 3 cases with CD34 positive. Five cases of tumors were all high risk, 3 cases of recurrence/metastasis, 1 case of disease survival, 2 cases of disease-free survival; the average over survival time was 40.2 months. Extragastrointestinal stromal tumor is a rare tumor, it can be found in the rare part of the inguinal soft

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-31

通信作者 (Corresponding author): 周梅香, Email: 15692132980@163.com

tissue. The average diameter of the tumor is more than 10 cm, which is mostly high risk and the risk of recurrence/metastasis is high. The histology type is mainly spindle cells, CD117 and DOG1 are helpful for the diagnosis of extragastrointestinal stromal tumors.

Keywords extragastrointestinal stromal tumor; clinical pathological features; risk classification; diagnosis; CD117; DOG1

原发性胃肠外间质瘤(extragastrointestinal stromal tumour, EGIST)是指发生于胃肠道外的间叶组织源性肿瘤,并且与GIST具有类似的组织学特征和相似的免疫学表型,最早由Miettinen等^[1]于1999年报道。由于临床少见,文献上对于EGIST的报道多为单个病例报告,缺乏大规模病例研究,对其临床病理特征了解不足,没有独立的危险度评估标准,生物学行为亦不明确。因此本研究对5例EGIST患者进行临床病理特征的分析,以提高临床及病理医师对EGIST的认识,更好地将EGIST与其他类型软组织肿瘤相鉴别。

1 临床资料

1.1 病例资料

选取2010年3月至2018年3月上海市宝山区中西医结合医院收治的经临床及病理确诊为EGIST患者的临床资料(表1),根据Fletcher等^[2]的诊断标准筛选出诊断明确的病例共5例进行研究;临床病史及影像学资料来自本院电子病历系统。5例EGIST患者,男2例,女3例,年龄53(40~64)岁;肿瘤原发部位:盆、腹腔大网膜各1例,腹膜后1例,腹股沟软组织1例,盆腔直肠阴道隔1例(图1),

5例均为单发结节,肿瘤破裂2例,肿瘤平均直径12.6(4.0~17.0)cm;除腹股沟1例外,其余4例肿瘤与周围组织分界尚清。

1.2 病理组织学观察

对所有存档蜡块行4 μm切片进行HE染色,观察细胞形态,组织学类型(参考GIST细胞类型分类标准,大于50%的肿瘤细胞类型即为该肿瘤的组织学类型),有无坏死,核分裂指数及肿瘤周围组织的浸润情况。肿瘤切面均呈灰白色,质脆,3例切面伴有坏死,2例伴出血囊性变;镜下见肿瘤大部分边界尚清,腹股沟软组织内1例肿瘤边界不清,肿瘤细胞浸润至周围脂肪组织内(图2A);组织学类型梭形细胞型3例(图2B),细胞排列成席纹状或旋涡状,局部有类似于神经鞘瘤样的栅栏样结构,细胞间分界不清,可见淋巴细胞及浆细胞浸润;混合型1例(图2C),为梭形细胞及上皮样混合型,梭形区与上皮样区无明显移行,两种细胞类型分界较明显;上皮样型1例(图2D),细胞密度较大,细胞质丰富、红染,血管丰富;3例肿瘤镜下可见肿瘤性坏死(图2E);2例核分裂象>10个/50 HPF(图2F),2例>5个/50 HPF,1例<5个/50 HPF,可见较多病理性核分裂象。

表1 5例EGIST的临床及病理特征

Table 1 Clinical and pathological features of 5 patients with EGISTs

性别	年龄/岁	肿瘤原发部位	肿瘤大小/cm	核分裂象(/50 HPF)	坏死	肿瘤破裂	组织学类型	CD117	DOG1	CD34	危险度	复发/转移	总生存期/月
女	40	大网膜	15.5	>10	有	无	梭形细胞型	+	+	+	高度	是	23
女	52	腹膜后	13.5	>5	无	无	梭形细胞型	+	+	-	高度	否	55(无病生存)
男	49	大网膜	17.0	>10	有	有	混合型	+	+	+	高度	是	41
女	64	腹股沟	4.0	>5	无	无	上皮样型	+	+	-	高度	否	68(无病生存)
男	60	直肠阴道隔	13.0	<5	有	有	梭形细胞型	+	+	+	高度	是	14(带病生存)

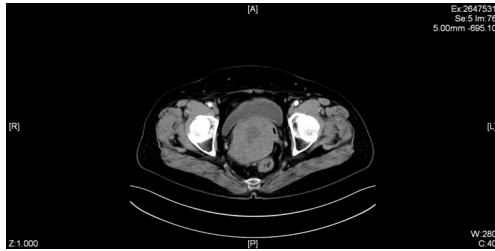


图1 位于阴道直肠隔的EGIST MRI表现

Figure 1 MRI images of EGIST in the vaginal and rectal septum

MRI示肿瘤位于直肠阴道隔, 术中见肿瘤与阴道前壁关系密切
MRI shows that the tumor is located in the rectovaginal septum, and the tumor is closely related to the anterior wall of the vagina during surgery

1.3 免疫组织化学染色

对所有存档蜡块行3 μm 切片, 采用SP法进行免疫组织化学染色。抗体包括CD117, DOG1, CD34等, 一抗试剂均购自上海基因科技生物技术有限公司。用已知的阳性切片做阳性对照, 省去一抗试剂做为阴性对照, 通过DAB显色。阳性着色部位为细胞膜/细胞质, 超过10%的肿瘤细胞呈棕黄色着色视为阳性。免疫组织化学结果: CD117阳性5例(100%)(图2G), DOG1阳性5例(100%)(图2H), CD34阳性3例(60%), CD117和DOG1均为弥漫强阳性, CD34阳性病例中包括2例强阳性(图2I)和1例弱阳性。

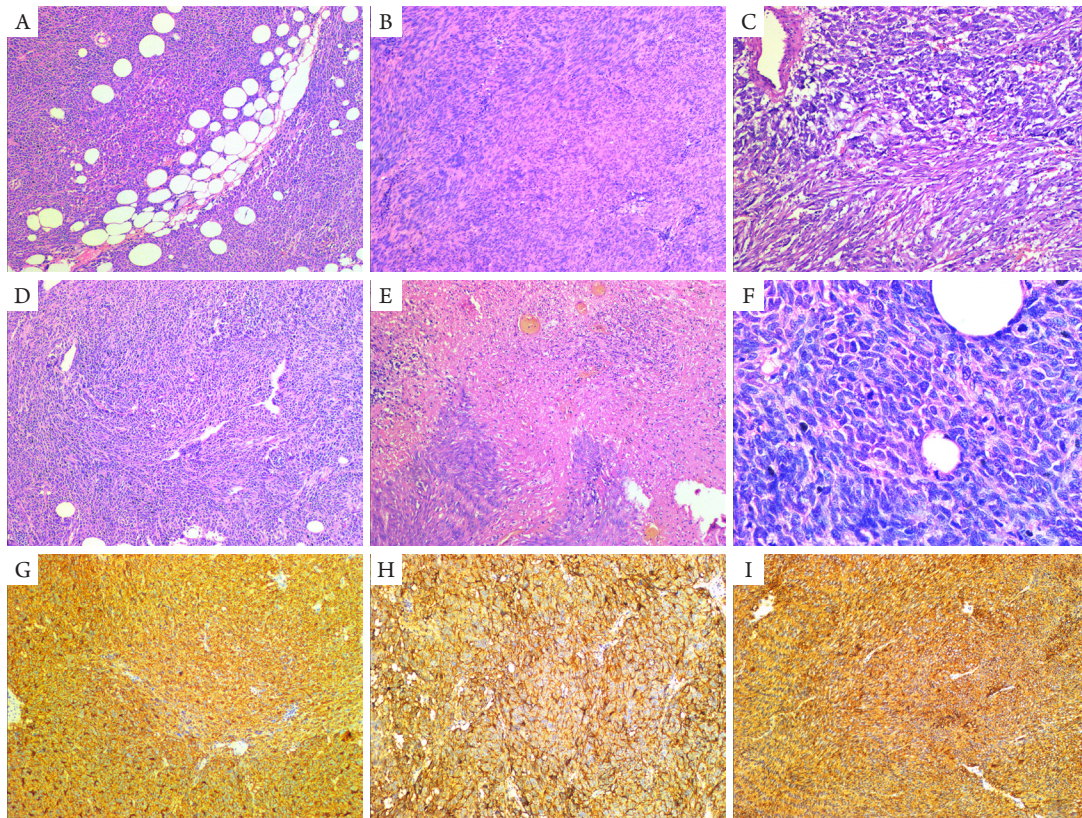


图2 5例EGIST的组织学及免疫组织化学特征

Figure 2 Histological and immunohistochemical characteristics of 5 patients with EGIST

(A)位于腹股沟的EGIST边界不清, 肿瘤细胞浸润至周围脂肪组织(HE, $\times 100$); (B)梭形细胞型EGIST, 细胞密度大, 但细胞形态较温和, 核分裂小于5个/50 HPF(HE, $\times 40$); (C)混合型EGIST, 上皮样区与梭形细胞区无移行, 细胞异型性大(HE, $\times 200$); (D)上皮样型EGIST, 细胞质红染(HE, $\times 40$); (E)位于梭形细胞区的肿瘤性坏死(HE, $\times 40$); (F)高倍镜下核分裂象大于10个/50 HPF(HE, $\times 400$); (G)CD117在EGIST中呈阳性表达(SP, $\times 40$); (H)DOG1在EGIST中呈阳性表达(SP, $\times 100$); (I)CD34在EGIST中呈阳性表达(SP, $\times 40$)。

(A) The EGIST boundary in the groin is unclear, and tumor cells infiltrate into adipose tissue (HE, $\times 100$); (B) EGIST of spindle cells type, cells density is high, cells morphology is mild, mitoses are less than 5/50 HPF; (C) EGIST of mixed type, epithelial and spindle has no transition, and cells have large atypicality (HE, $\times 200$); (D) EGIST of epithelioid type, cytoplasmic is red (HE, $\times 40$); (E) Tumor necrosis in the spindle cells (HE, $\times 40$); (F) mitoses are more than 5/50 HPF under high magnification (HE, $\times 400$); (G) CD117 is positive in EGIST (SP, $\times 40$); (H) DOG1 is positive in EGIST (SP, $\times 100$); (I) CD34 is positive in EGIST (SP, $\times 40$).

1.4 肿瘤危险度评估

EGIST因发病率过低, 目前并无独立的危险度评估标准, 本研究参考原发性胃肠道间质瘤切除术后危险度分级^[3](美国国立卫生研究院2008改良版中国共识2017修改版)标准, 这也是我国对GIST危险度评估标准的共识。根据此标准评估, 5例EGIST均为高度危险。

1.5 随访

通过与患者的电话沟通进行随访。随访截止日期为2019年4月30日, 随访时间14~68个月, 随访内容主要包括患者发病时间、复发/转移情况, 生存时间及死亡原因。总生存期(overall survival, OS)定义为GIST确诊到死亡或最后一次随访的日期, 转移定义为复发的肿瘤距离原肿瘤一定距离/肿瘤复发为多发病灶。3例患者术后发生复发/转移, 1例患者带病生存, 2例患者无病生存, 生存时间为14.0~68.0(平均40.2)个月。

2 讨论

GIST是胃肠道内最多见的间叶组织源性肿瘤, 在胃肠道肿瘤中的比例为1%^[2], 而EGIST则比较少见, 仅占有GIST的5%^[4]。据报道EGIST原发部位最多的为腹腔的肠系膜或大网膜, 占78.6%, 其次为腹膜后^[5], 除常见的盆腹腔、脏器原发部位以外, 有文献报道过罕见的发生于腹部皮下组织的EGIST^[6]。本组5例EGIST中的3例都原发于常见部位盆腹腔大网膜和腹膜后, 其余2例分别位于腹股沟软组织和盆腔直肠阴道隔, 都是极罕见的发病部位, 原发于腹股沟软组织的EGIST至今未见文献报道。EGIST与GIST虽然原发部位不同, 但同样显示卡哈尔间质细胞(Cajal interstitial cells, ICC)分化。关于EGIST的细胞来源, Povstyan等^[7]在兔门静脉内的皮下和深部肌肉内检测到2层ICC, 证实在血管组织中也存在ICC; Ciontea等^[8]使用免疫组织化学方法也证实了ICC在子宫肌层中的存在, 提示GIST和EGIST可能来自相同或相似的细胞, 这些都可能是EGIST来源的解剖学基础。

关于EGIST的临床病理特征, 有较大样本量的研究^[9-10]显示: EGIST平均发病年龄为58岁, 且女性多于男性, 肿瘤直径2.1~32.0 cm, 平均直径>10 cm。本研究的5例病例平均发病年龄53岁, 肿瘤平均直径12.6 cm, 与上述研究结果相似。另外, 因本研究样本量过小, 发病人群的性别无

明显。EGIST与GIST同样也具有相似的组织学特征, 本研究中EGIST组织学类型分别为3例梭形细胞型, 1例混合型, 1例上皮型, 其中2例梭形细胞型、1例混合型及1例上皮型, 都显示出较高的细胞密度和高的细胞核浆比, 核分裂象全部大于5个/50 HPF, 局部区域见肿瘤性坏死, 加上肿瘤破裂, 这些都呈高危型表现; 1例核分裂指数较低的EGIST显示出较温和的梭形细胞, 但因肿瘤直径较大(13.5 cm), 肿瘤危险度评估依然为高度危险。Reith等^[9]研究发现EGIST的组织学模式和预后结果无关, 但是因这方面研究较少, EGIST的组织学类型与预后的关系并不明确。

EGIST同大多数GIST一样具有c-kit基因与血小板衍生的生长因子受体- α (PDGFRA)基因的突变, 并且这种突变可促进肿瘤的发生^[11], 虽然突变模式与GIST基本相似^[12], 但是原发性EGIST患者中c-kit和PDGFRA基因的突变率明显较低。从分子遗传学的角度上来看, 有人把EGIST归类为GIST的一种特殊的亚型。在免疫组织化学表达上, 绝大部分GIST表达c-kit蛋白(CD117)和DOG1, DOG1在GIST中的表达率达到98.2%^[13]。我们此次的免疫组织化学检测在5例EGIST中检测了DOG1, CD117, CD34的表达, 结果发现: 5例EGIST中, CD117, DOG1的阳性表达率都是100%, CD34表达率60%。DOG1, CD117在EGIST中的表达同样具有特异性, 联合使用DOG1, CD117检测在EGIST与其他类型胃肠外软组织的鉴别诊断中具有重要作用^[3], 在未做基因突变检测的前提下, 免疫组织化学可作为最方便的鉴别方法。

临床上对GIST的危险度评估标准的完善经历了相当长的时间, 其中包括Fletcher分级^[2]、Miettinen(美国武装部队病理研究所)标准^[14], 以及改良的Fletcher(美国国立卫生研究院)分级标准^[3], 而EGIST因发病率过低, 目前的危险度评估标准均参考GIST, 即只提肿瘤复发危险度而不直接诊断肿瘤良恶性^[3], 危险度的评估主要通过肿瘤的大小、核分裂指数、肿瘤坏死以及是否有肿瘤破裂等参数来确定, 除肿瘤直径小于2 cm的EGIST以外, 大多数EGIST病例具有恶性风险。我们此次的研究因为标本量有限, 所以只对肿瘤患者的预后进行客观描述而不进行统计学评估, 但是此次观察的5例EGIST患者肿瘤平均直径大于10 cm, 均为高度危险型, 术后有3例患者出现了复发/转移, 平均总生存时间为40.2个月, 说明EGIST发病时肿瘤体积越大, 复发/转移风险越高, 这与其他研究^[15-16]结果一致。我们认为EGIST

预后差可能也与EGIST的发病部位多位于腹腔, 早期症状不典型, 发现时肿瘤体积较大有关; 1例原发于腹股沟的肿瘤因位置相对表浅, 被发现时肿瘤直径只有4 cm, 完整切除以后随访结果显示患者预后良好, 至今无病生存。由于目前缺乏对EGIST的大规模研究及长期随访, EGIST的生物学行为及预后因素均不明确, 使用GIST的评估方法进行肿瘤危险度评估是否合理等问题也需要长期验证。

参考文献

- Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 1999, 23(9): 1109-1118.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 459-465.
- 王坚, 朱雄增, 郑杰, 等. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗专家共识(2017年版)病理解读[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(1): 2-6. WANG Jian, ZHU Xiongzheng, ZHENG Jie, et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2018, 47(1): 2-6.
- Monabati A, Safavi M, Solhjoo F. Extragastrintestinal stromal tumor presenting as omental cyst[J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(6): 1275-1277.
- Kim KH, Nelson SD, Kim DH, et al. Diagnostic relevance of over expressions of PKC- θ and DOG-1 and KIT/PDGFR α gene mutations in extragastrintestinal stromal tumors: a Korean six-centers study of 28 cases[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(3): 923-937.
- He X, Chen N, Lin L, et al. Extragastrintestinal stromal tumor of the abdominal subcutaneous tissue: report of a very rare case at an unusual site[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(3): 1273-1278.
- Povstyan OV, Gordienko DV, Harhun MI, et al. Identification of interstitial cells of Cajal in the rabbit portal vein[J]. *Cell Calcium*, 2003, 33(4): 223-239.
- Ciontea SM, Radu E, Regalia T, et al. C-kit immunopositive interstitial cells (Cajal type) in human myometrium[J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(2): 407-420.
- Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, et al. Extragastrintestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome[J]. *Mod Pathol*, 2000, 13(5): 577-585.
- Gaopande VL, Joshi AR, Bhayekar PD, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumor (ten cases) and extragastrintestinal stromal tumor (six cases) with review of literature[J]. *J Curr Res Sci Med* 2016, 2(2): 84-91.
- Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, et al. c-kit and PDGFRA mutations in extragastrintestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue)[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(4): 479-488.
- Du CY, Shi YQ, Zhou Y, et al. The analysis of status and clinical implication of KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumor (GIST)[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(3): 175-178.
- 王智辉, 张涛. DOG1在胃肠道间质瘤中的表达及意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(5): 1336-1338. WANG Zhihui, ZHANG Tao. Discovered on gastrointestinal stromal tumor DOG1 expression in gastrointestinal stromal tumors and significance[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2016, 33(5): 1336-1338.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130(10): 1466-1478.
- Zhou J, Yan T, Huang Z, et al. Clinical features and prognosis of extragastrintestinal stromal tumors[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(8): 16367-16372.
- Yi JH, Park BB, Kang JH, et al. Retrospective analysis of extragastrintestinal stromal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(6): 1845-1850.

本文引用: 郭艳敏, 周梅香, 石瑞芳. 原发性胃肠外间质瘤5例临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(7): 1912-1916. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.046

Cite this article as: GUO Yanmin, ZHOU Meixiang, SHI Ruifang. Clinicopathological analysis of primary extragastrintestinal stromal tumor: 5 case reports[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(7): 1912-1916. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.046