

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.047

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.047

## 胃肠道间质瘤术后继发腹内型纤维瘤病 1 例

娄丽萍<sup>1</sup>, 张文迪<sup>2</sup>

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 1. 病理研究所; 2. 儿科, 武汉 430030)

**[摘要]** 侵袭性纤维瘤病(aggressive fibromatosis, AF)是一种肌纤维母细胞性肿瘤, 其中腹内型纤维瘤病(intra-abdominal aggressive fibromatosis, IAF)较罕见。胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)切除术后出现的IAF病例更加罕见, 此时临床与病理均易误诊为复发性GIST。

**[关键词]** 腹内型纤维瘤病; 复发性GIST; 伊马替尼

## Intra-abdominal fibromatosis secondary to gastrointestinal stromal tumor: A case report

LOU Liping<sup>1</sup>, ZHANG Wendi<sup>2</sup>

(1. Institute of Pathology; 2. Department of Pediatrics, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

**Abstract** Aggressive fibromatosis (AF) is a myofibroblastic tumor, of which intra-abdominal antifibrosis (IAF) is rare. The incidence of IAF after gastrointestinal stromal tumor (GIST) resection is even rarer. At this time, both clinical and pathological findings are easily misdiagnosed as recurrent GIST. This article is dedicated to a case report designed to provide some experience for future clinical and pathological diagnosis.

**Keywords** intra-abdominal fibromatosis; gastrointestinal stromal tumor recurrence; imatinib

GIST起源于胃肠道间叶组织, 该病占胃肠道恶性肿瘤的1%~3%, 年发病率约为10~20/100万。GIST大部分发生在胃(50%~70%)和小肠(20%~30%), 少数发生于结直肠(10%~20%)和食道(0~6%), 而肠系膜、网膜及腹腔后发生较罕见。GIST患者初诊时约已有11%~47%发生转移, 主要转移部位是肝和腹腔。GIST高危患者术后复发转移率高(55%~90%), 80%的高危患者术后1~2年内有近75%局部复发<sup>[1-2]</sup>。AF是一种以局部侵袭性生长为特征的成纤维细胞源性低度恶性肿瘤, 依据解

剖部位分为腹外型、腹壁型和腹内型, 其中腹内型尤为少见。GIST切除术后出现的腹内型纤维瘤病(intra-abdominal aggressive fibromatosis, IAF)较罕见, 在临床与病理上均易误诊为复发性GIST, 本文就华中科技大学同济医学院附属同济医院(以下简称我院)收治的1例特殊病例报告如下。

### 1 临床资料

患者, 女, 47岁, 因“胃间质瘤术后2年, 发

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-10

通信作者 (Corresponding author): 张文迪, Email: wdzhang@outlook.com

现复发10个月”入院。患者2年前因黑便至我院就诊,影像学胃部CT增强示:胃底占位(图1),遂于2017年4月6日全麻下行腹腔镜胃大部切除术。术后病理检查确诊为胃间质瘤,术后行格列卫(甲磺酸伊马替尼)400 mg/d口服治疗,后定期在我院复查。于2018年8月30日(术后16个月)复查时行小肠结肠双期增强,考虑胃底部术后改变、胰尾前方结节;后多次复查提示胰尾结节进行性增大。2019年5月14日复查MRI提示胰尾部上方异常强化结节(2.8 cm×2.6 cm),较前增大(图2)。入院查体:脐周痛,肝脾未及重大,腹水征(-),肠鸣音正常。初步诊断:腹部肿物,间质瘤复发。鉴别诊断:结合患病史及相关辅助检查,目前诊断腹腔间质瘤较明确。完善相关检查后于2019年6月6日行腹腔病灶切除术,术后予抗感染、补液、镇痛、对症支持等处理。术后门诊复查继续给予格列卫(甲磺酸伊马替尼)400 mg/d口服治疗。



图1 胃部CT增强:胃底部可见一软组织肿块影向外突出于胃轮廓外,边界清楚,其内可见较大溃疡,增强扫描呈中度较均匀强化

**Figure 1 Gastric CT enhancement: a soft tissue mass appears on the bottom of the stomach and protrudes outward from the outline of the stomach; the boundary is clear, and a large ulcer is visible in the stomach; the enhanced scan is moderately uniform**

### 1.1 初诊术后病理资料

肉眼观:部分胃7 cm×4 cm×2 cm,切开见胃黏膜有直径3 cm的溃疡型肿块,其下见6.0 cm×4.5 cm×4.0 cm的灰白结节状物,切面灰白质软似编织状。镜下观:肿瘤最大径6 cm,细胞梭形,核分裂>5个/50 HPFs(图3)。免疫组织化学结果:DOG1(+),CD117(+),SDHB(弱+),CD34(+),SMA(-),DES(-),Caldesmon(+),

S-100(-),SOX10(-),Ki-67增殖指数约8%(图4)。分子病理检测:c-Kit基因11号外显子p.S51P-S54E del(c.1651-1662 del),c-Kit基因(外显子9,12,13,14,17和18)与PDGFRA基因(外显子12,14和18)序列均未检测到突变。病理诊断:(胃底)GIST。

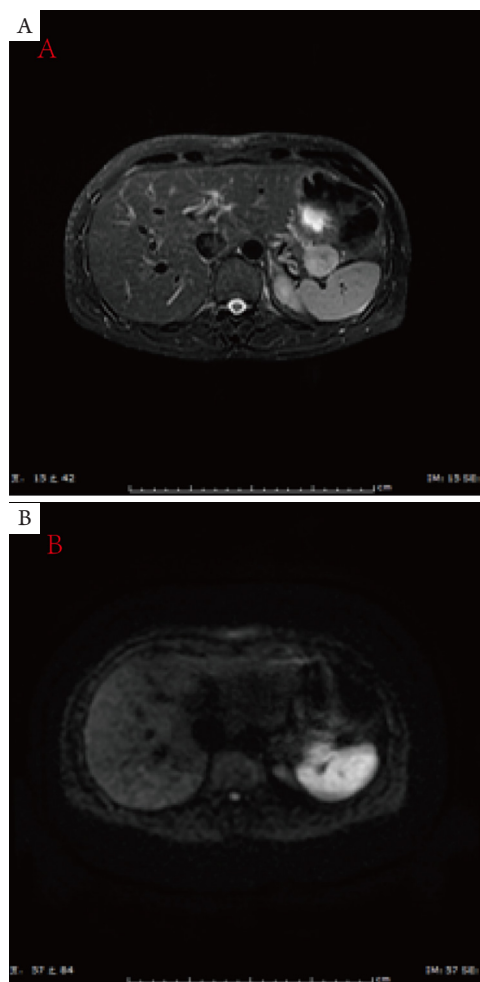


图2 胰腺MRI(A: T2WI; B: DWI)显示胰腺尾部上方可见一类圆形肿块,呈稍长T2信号, DWI上呈高信号

**Figure 2 Pancreatic MRI (A: T2WI; B: DWI) showed a type of round mass above the tail of the pancreas, and a slightly longer T2 signal and a high signal on DWI**

### 1.2 继发肿瘤术后病理资料

肉眼观:灰红灰黄脂肪5 cm×4 cm×2 cm,其内可触及直径3 cm结节,多切面切开,切面灰红灰白质中。镜下观:形态较为一致的长梭形细胞排列成束状或编织状结构,周围伴有丰富的胶原纤维束,细胞异型不明显,核分裂象少见。肿瘤最大径3 cm,核分裂<5个/50 HPFs(图3)。免疫组织化学结果:DOG1(弱+),CD117(-),

SDHB(+), CD34(-), SMA(-), DES(-), Caldesmon(-), S-100(-), SOX10(-), Ki-67增殖指数约1%(图4)。初步病理诊断:(腹腔)考虑为GIST, 结合临床病史, 符合肿瘤复发。分子病理检测: c-Kit基因(外显子9, 11, 12, 13, 14,

17和18)与PDGFRA基因(外显子12, 14和18)序列均未检测到突变。补充免疫组织化学结果:  $\beta$ -catenin(+)(图5)。最终病理诊断: 结合分子病理检测及补充免疫组织化学结果, 符合(腹腔)侵袭性纤维瘤病(invasive aggressive fibromatosis, IAF)。

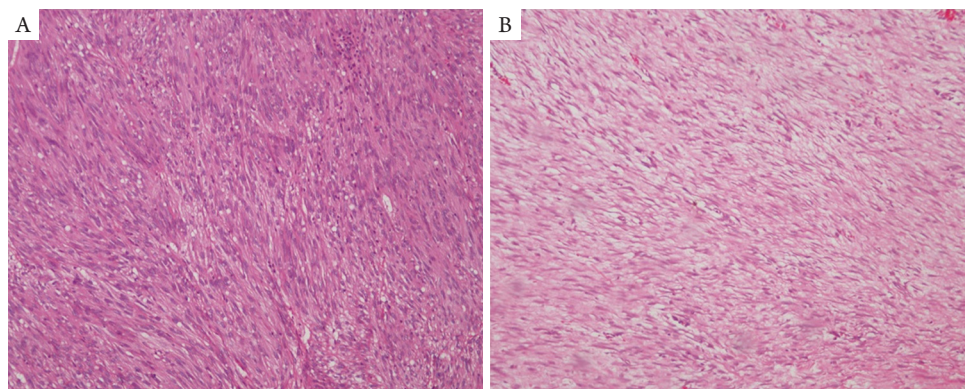


图3 HE染色结果( $\times 200$ )

Figure 3 HE staining results ( $\times 200$ )

(A)初诊术后HE染色; (B)继发术后HE染色。

(A) HE staining for first surgery; (B) HE staining for second surgery.

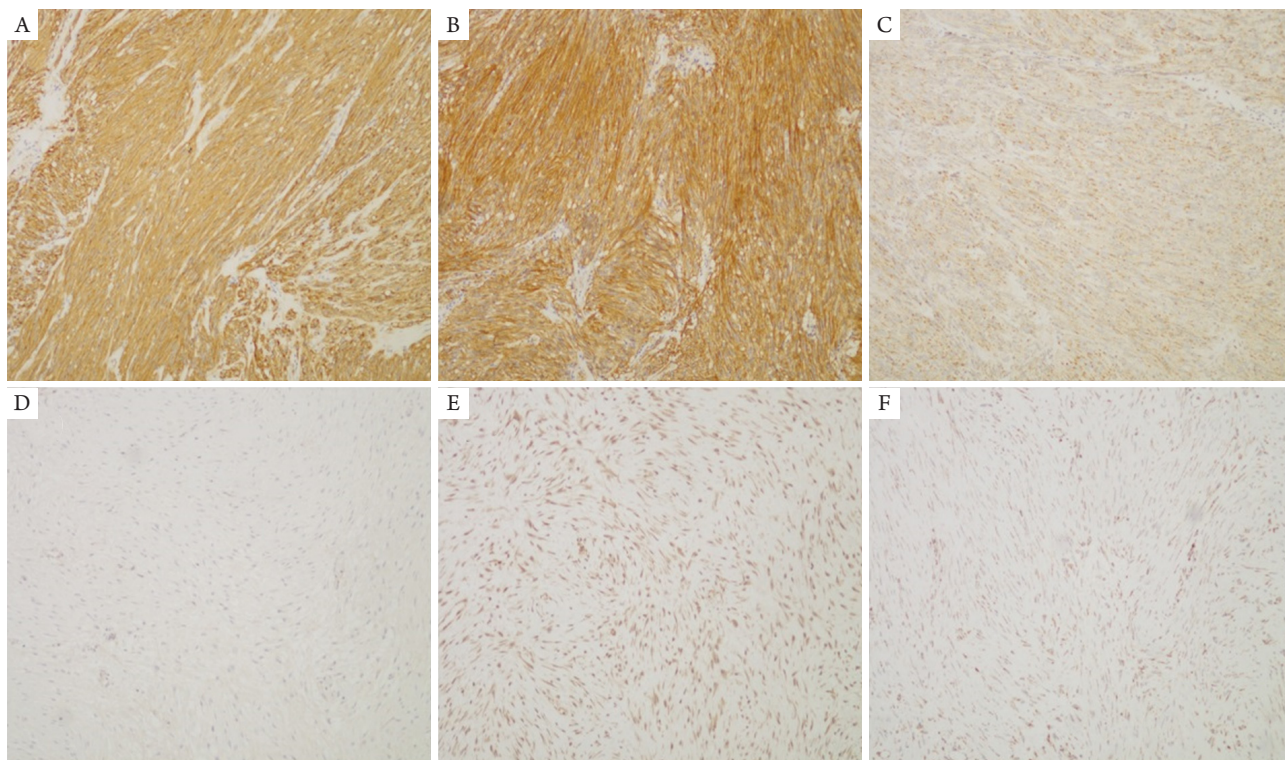


图4 免疫组织化学染色结果( $\times 200$ )

Figure 4 Immunohistochemistry staining results ( $\times 200$ )

(A~C)CD117, DOG1为阳性染色, SDHB为弱阳性染色; (D~F)CD117为阴性染色, DOG1和SDHB为弱阳性染色。

(A~C) CD117, DOG1 were positive staining and SDHB were weakly positive staining; (D~F) CD117 was negative staining while DOG1 and SDHB were weakly positive staining.

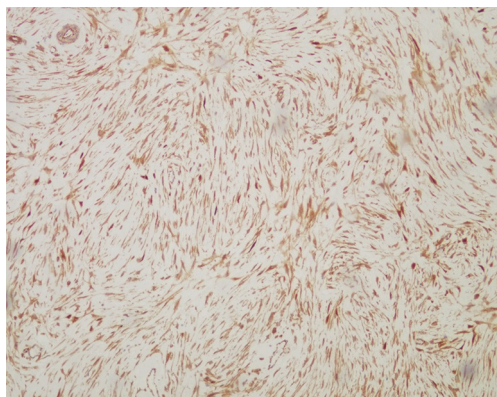


图5继发术后组织细胞核 $\beta$ -catenin表达强阳性(EnVision,  $\times 200$ )

Figure 5  $\beta$ -catenin was strongly positive staining in the nuclei of tumor for second surgery (EnVision,  $\times 200$ )

## 2 讨论

GIST是胃肠道最常见的间叶组织肿瘤,起源于Cajal间质细胞,其发生主要源自c-Kit和PDGFRA基因突变<sup>[1]</sup>。GIST多发生于中老年患者,40岁以下较少见。该肿瘤临床行为变化较大,主要取决于肿瘤大小、有丝分裂率和病灶部位。部分患者可表现为无症状,肿瘤为偶然发现。多数患者早期症状非特异,比如腹部不适和腹胀,后期可能出现消化道出血、腹痛、肿块或肠梗阻等。其标准治疗方法为手术切除,对于转移或无法手术切除的患者,使用靶向激酶抑制剂伊马替尼可以显著提高生存率<sup>[2-3]</sup>。研究<sup>[4-5]</sup>表明:伊马替尼可以控制疾病长达6年。

AF非常罕见,发病率为(2~4)/100万<sup>[6]</sup>,起源于深部软组织纤维母细胞、肌纤维母细胞单克隆增生性病变,局部复发率高,但很少发生远处转移<sup>[7]</sup>,一直被认为是具有恶性倾向的良性病变<sup>[8]</sup>。目前该病的具体发病原因及机制尚未证明,主要易感因素可归纳为:家族性腺瘤性息肉病史、遗传性肠息肉综合征(Gardner综合征)病史、创伤史、女性<sup>[9]</sup>。AF患者中30%的患者有创伤史。Stoeckle等<sup>[10]</sup>研究发现:21.7%的肿瘤来自于切口瘢痕,68%~86%的腹部或腹腔内的侵袭性纤维瘤病出现在腹部手术后的5年以内。同时也有学者<sup>[11]</sup>推测可能是手术后破坏了肌肉纤维,局部出血、血肿为肿瘤的发生、发展提供了有利条件。激活Wnt信号通路可能是在分子水平揭示了该病的发病机制,Lips等<sup>[12]</sup>发现AF特征性出现Wnt信号通路中的腺瘤样结肠息肉基因(APC)突变失活,或者相关

编码基因突变,从而导致 $\beta$ -catenin异常高表达。同时Alman等<sup>[13]</sup>发现无论是否合并APC基因突变,AF患者均表现为 $\beta$ -catenin表达水平升高,这也许是AF的一个重要的发病原因。目前为止,AF还没有非常有效的治疗方案。研究<sup>[14]</sup>表明:与安慰剂相比,索拉菲尼治疗AF无进展生存率高。

IAF与GIST之间可能是存在联系的。Dumont等<sup>[15]</sup>评估了美国、澳大利亚及欧洲共10家机构中的28名伴有GIST的AF患者,75%的患者是先诊断GIST后诊断AF,21%的患者是伴随发生,仅1例患者先诊断AF后诊断GIST。说明GIST与AF并非随机关联,GIST患者可能较易发生AF。本例组织为形态较为一致的长梭形细胞排列成束状或编织状结构且DOG-1弱阳性,加上患者之前有GIST病史,极易误诊为GIST复发。而由于两者生物学行为和治疗方法均不同,因此准确区分这两种疾病至关重要。IAF需与GIST、软组织肉瘤、淋巴瘤、孤立性纤维性肿瘤等相互鉴别。尤其是在GIST方面:首先两者发病人群不同,GIST好发于中老年人群,AF可以发生于任何年龄段,GIST多有囊变、坏死及钙化等,大多数与肠腔相通,增强扫描明显强化。同时免疫组织化学方面,GIST的CD34,DOG-1,CD117表现阳性,这也不失为一种较为有效的鉴别诊断方法。在术后发生的情况下,IAF病应区别原发肿瘤复发或进展。

综上所述,IAF和GIST肿瘤均比较罕见,而两者在临床表现、形态和免疫组织化学方面均存在交叉,因此IAF很容易被误诊为GIST。当GIST术后患者出现新的病灶时,无论病灶位置或是否正在接受伊马替尼用于姑息治疗或辅助治疗,亦都应当始终考虑到继发肿瘤的可能性,临床与病理诊断均需更加慎重。

## 参考文献

1. Li GZ, Raut CP. Targeted therapy and personalized medicine in gastrointestinal stromal tumors: drug resistance, mechanisms, and treatment strategies[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 5123-5133.
2. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(7): 472-480.
3. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(23): 4342-4349.
4. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in

- gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9440): 1127-1134.
5. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4): 620-625.
  6. Häyry P, Reitamo JJ, Tötterman S, et al. The desmoid tumor. II. Analysis of factors possibly contributing to the etiology and growth behavior[J]. *Am J Clin Pathol*, 1982, 77(6): 674-680.
  7. Kasper B, Ströbel P, Hohenberger P. Desmoid tumors: clinical features and treatment options for advanced disease[J]. *Oncologist*, 2011, 16(5): 682-693.
  8. 赵峻榕, 周爽, 刘影, 等. 腹膜透析置管并发腹壁侵袭性纤维瘤病1例[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(8): 1853-1856.  
ZHAO Junrong, ZHOU Shuang, LIU Ying, et al. Aggressive fibromatosis of the abdominal wall after peritoneal dialysis catheterization: A case report[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2019, 39(8): 1853-1856.
  9. 李舒, 方志伟. 硬纤维瘤治疗研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(17): 1391-1395.  
LI Shu, FANG Zhiwei. Research advances of treatment for desmoid tumor[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2010, 17(17): 1391-1395.
  10. Stoeckle E, Coindre JM, Longy M, et al. A critical analysis of treatment strategies in desmoid tumours: a review of a series of 106 cases[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(2): 129-134.
  11. Paradol PO, Toussoun G, Delbaere M, et al. Extra-abdominal desmoid tumor in a scar of donor-site of a latissimus dorsi flap: case report[J]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2008, 53: 63-69.
  12. Lips DJ, Barker N, Clevers H, et al. The role of APC and beta-catenin in the aetiology of aggressive fibromatosis (desmoid tumors)[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(1): 3-10.
  13. Alman BA, Li C, Pajerski ME, et al. Increased beta-catenin protein and somatic APC mutations in sporadic aggressive fibromatoses (desmoid tumors)[J]. *Am J Pathol*, 1997, 151(2): 329-334.
  14. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25): 2417-2428.
  15. Dumont AG, Rink L, Godwin AK, et al. A nonrandom association of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and desmoid tumor (deep fibromatosis): case series of 28 patients[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1335-1340.

**本文引用:** 娄丽萍, 张文迪. 胃肠道间质瘤术后继发腹内型纤维瘤病1例[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(11): 3078-3082. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.047

**Cite this article as:** LOU Liping, ZHANG Wendi. Intra-abdominal fibromatosis secondary to gastrointestinal stromal tumor: A case report[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(11): 3078-3082. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.047