

被误诊的阴道直肠隔胃肠外间质瘤 1 例报告并文献复习

刘胜楠¹, 哈菲扎², 张俊洁^{1*}

1. 第二军医大学长海医院妇产科, 上海 200433
2. 新疆额敏县人民医院妇产科, 新疆 834600

[关键词] 女性生殖器肿瘤; 胃肠外间质瘤; CD117; 伊马替尼

[中图分类号] R 735.4 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2017)04-0524-03

Misdiagnosis of extragastrointestinal stromal tumor in rectovaginal septum: a case report and review of literature

LIU Sheng-nan¹, HA Fei-zha², ZHANG Jun-jie^{1*}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Emin County, Emin 834600, Xinjiang, China

[Key words] female genital neoplasms; extragastrointestinal stromal neoplasms; CD117; imatinib

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(4): 524-526]

1 病例资料 女性患者, 58岁, 因“下腹坠胀伴尿频、尿急、尿不尽半年”于2015年10月7日收入院。患者已绝经7年, 绝经后未口服激素类药物, 绝经后无阴道流血流液。近半年自觉下腹部坠胀, 伴尿频、尿急、尿不尽感, 偶有腰酸、乏力, 无畏寒、发热等不适。2015年9月23日于外院行阴道超声检查示: 宫颈处见范围8.9 cm×8.2 cm低回声区。盆腔CT提示盆腔占位97 mm×89 mm。10月8日于第二军医大学长海医院经腹部B超提示子宫形态不规则, 肌层回声不均匀, 宫腔见范围1.9 cm×1.0 cm无回声区, 节育器距离宫底2.3 cm, 宫体下段见范围9.5 cm×9.0 cm实性低回声结节, 边界不清, 内回声不均, 双侧卵巢未显示。患者否认高血压、糖尿病、冠心病病史; 无肝炎、结核等传染病; 否认手术史; 否认药物过敏史。15岁初潮, 5~6/30~31 d, 51岁绝经; 25岁结婚, 1-0-2-1, 1981年顺产一女, 宫内节育器避孕, 配偶及子女健康状况良好。入院体检: 生命体征平稳, 心肺听诊未及明显异常, 腹软, 腹部未触及明显包块, 无压痛、反跳痛。四肢活动正常, 未见明显肿胀。妇科检查: 外阴正常, 阴道通畅, 宫颈光滑, 子宫后方可触及一直径约10 cm肿物, 质硬,

向阴道突出, 活动度差, 双侧附件未扪及。初步诊断: 宫颈肌瘤? 子宫后壁肌瘤? 术前相关检查未见明显异常。于2015年10月9日择期手术, 全麻下术中探查见盆腔淡黄色积液约50 mL, 子宫萎缩, 双侧附件外观未见异常, 包块来源于子宫直肠凹阴道直肠隔内, 直径约10 cm, 质硬, 向阴道后壁突出, 遂行全子宫+双附件+阴道后壁肿物切除术。术中沿穹窿切除全子宫时宫腔内流出黄色黏稠脓液。于肿物突出处切开阴道后壁, 肿瘤组织实性, 质脆, 取出过程中肿瘤破碎, 检查创面基本无肿瘤残留后间断缝合囊腔及创面。切除过程中出血偏多, 术中出血约3 500 mL。术中输红细胞悬液1 800 mL, 血浆600 mL。术后病理标本镜检示: 肿瘤细胞梭形, 呈束状及交织状排列, 核卵圆及杆状, 紧密排列, 可见重叠现象, 核分裂象4~6/50 HP(图1)。免疫组化示 SMA(+), ER(+), C-Kit(+), S-100(-), ABC(-), Ki-67(5%), PR(-), Dog-1(+), CD34(+), NGFR(-), SOX-10(-), CALP(-), Des(-), EZH2(5%), TLE-1(-), P16(-)。C-Kit、PDGFRA基因突变检测报告示: C-Kit第9、11和PDGFRA第12、18号外显子全长序列发现C-Kit第

[收稿日期] 2016-08-01 [接受日期] 2016-11-14

[作者简介] 刘胜楠, 住院医师. E-mail: liushengnan227@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31162044, E-mail: zhangjj910@163.com

11号为突变型,而*C-Kit*第9和*PDGFRA*第12、18号外显子均为野生型。故病理诊断为阴道直肠隔胃肠外间质瘤(EGIST),倾向高危型。患者术后恢复好,于10月15日出院。出院后开始服用伊马替尼(格列卫)治疗至今,400 mg/d口服,随访5个月无复发迹象。

2 讨论 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,在人群中发病率约十万分之一到十万分之二^[1]。GIST可以起源于胃肠道的任何部位,其中最常发生的部位是胃(60%)和小肠(30%),其次好发的部位包括十二指肠(4%~5%)、直肠(4%)、结肠和阑尾(1%~2%)以及食管(1%)^[1]。还有一部分起源于消化道外(网膜、肠系膜、后腹膜等)的间质瘤被称之为EGIST,其病例较为少见,而原发于女性生殖系统的EGIST十分罕见。

国内外近年来相关报道也较少,根据报道总结相关病例资料见表1。

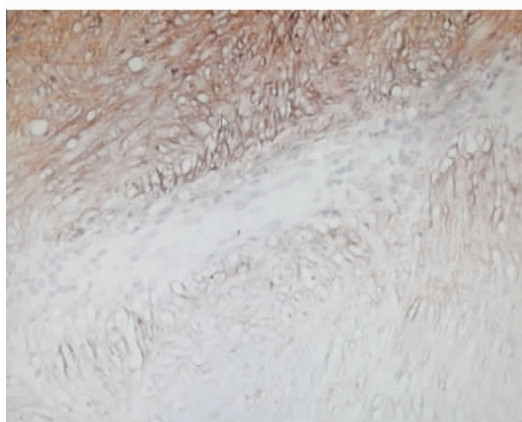


图1 术后病理结果

C-Kit免疫组化染色。Original magnification: ×200

表1 国内外报道的EGIST发生于阴道或直肠阴道的病例资料

作者(发表时间)	年龄(岁)	肿瘤部位	肿瘤大小d/cm	治疗方式	核分裂象(/50 HP)	CD117	CD34	Ki-67(%)	C-Kit突变	随访时间
Nasu等(2004) ^[2]	54	直肠阴道	8.5	手术	1~2	+	+	ND	ND	13个月
Ceballos等(2004) ^[3]	75	阴道后壁	4.5	手术	12~15	+	+	ND	ND	7.5年
Weppler和Gaertner(2005) ^[4]	66	直肠阴道	8	伊马替尼	>5	+	+	ND	ND	ND
Takano等(2006) ^[5]	38	阴道	7	手术	1~2	+	+	ND	ND	1年
Lam等(2006) ^[6]	36	阴道	4	ND	15	+	+	ND	第9号	2年
Lam等(2006) ^[6]	48	阴道	6	ND	12	+	+	ND	第11号	10年
Lam等(2006) ^[6]	61	阴道	8	ND	16	+	+	ND	第11号	ND
Nagase等(2007) ^[7]	42	直肠阴道	3.5	手术	<1	+	+	20~30	ND	4年
Nagase等(2007) ^[7]	66	阴道	5	手术+伊马替尼	2~3	+	+	30	ND	6个月
Zhang等(2009) ^[8]	42	直肠阴道	8	手术	10	+	+	3	ND	11个月
Molina等(2009) ^[9]	56	直肠阴道	5	手术+放疗	>25	+	+	ND	ND	ND
Vázquez等(2012) ^[10]	29	直肠阴道	7	手术+伊马替尼	10	+	+	ND	第11号	2年
Meléndez等(2014) ^[11]	80	直肠阴道	6	手术+伊马替尼	5	+	+	ND	ND	22个月
本例	58	直肠阴道	10	手术+伊马替尼	4~6	+	+	5	第11号	至今

EGIST: 胃肠外间质瘤; ND: 未进行描述

EGIST早期多无明显症状,一般患者出现腹部包块、腹胀、尿频和便秘等压迫症状时才就诊。症状加重或包块生长迅速时往往可能出现肿瘤出血坏死,自发破裂时引起腹痛或发热。腹部检查及妇科检查可扪及实性包块,界限清楚,部分患者可触及压痛。当肿物位于阴道壁及阴道直肠间隔内时,可于阴道壁触及肿物。影像学上无特异性表现,B超也缺乏特异性图像,CT平扫可见圆形或椭圆形肿物影,边界不清,如有出血坏死图像上常可见肿物密度不均匀、高低密度混杂。强化后可见肿物周边实体强化明显。其表现易与子宫平滑肌瘤、附件肿瘤、阴道肿瘤等妇科肿瘤造成混淆。因EGIST临床表现无明显特点,且发生率极低,多数临床医生对该病认识欠缺,术前很难做出正确诊断,很容易漏诊或误诊。本例肿瘤直径约10 cm,为查阅到的至今报道的病例中肿瘤直径最大的。

EGIST诊断主要依靠临床病理检查及免疫组化结果。组织病理学上一般表现为梭形细胞和上皮样细胞,梭形细胞和上皮样细胞混合存在时,称为混合型。有时与平滑肌瘤很容易混淆。免疫组化CD117或CD34阳性对确诊有绝对意义,大多数病例具有*C-Kit*或*PDGFRA*活化突变^[12-13]。CD117是*C-Kit*基因的蛋白产物,PDGFRA是*PDGFRA*基因激活突变的产物。基因突变检测十分重要,对预测分子靶向治疗药物的疗效和指导临床治疗具有重要意义。

对于EGIST,外科手术仍为首选的治疗方式,手术治疗的彻底性与疾病预后密切相关,推荐行病灶的整块完整切除。在部分患者中,因周围组织广泛粘连或播散,有的也仅行姑息性手术以达到明确诊断或减瘤而缓解症状的目的。本例中,因术前考虑为宫颈肌瘤可能性大,腹腔镜操作困难,故采取开腹手术,考虑患

者 58 岁,拟行全子宫切除术。但术中肿瘤破裂,且出血较多,增加了医源性播散可能,故术前诊断或治疗对于 EGIST 显得尤为重要。必要时可在术前进行分子靶向药物治疗,以减小肿瘤体积,降低手术风险,可以减少术中破裂出血风险较大的患者发生医源性播散的可能性^[14]。

因 EGIST 病例较少,现无 EGIST 诊断与肿瘤恶性风险评估的统一标准,故 EGIST 的恶性风险评估比照 GIST 进行。本例患者肿瘤直径约 10 cm,镜下核分裂象 4~6/50 HP,发生在阴道直肠隔,根据 Joensuu^[15]对 GIST 切除后的危险度分级,本例属高危。中高危复发风险患者术后需辅助治疗。GIST/EGIST 对常规化疗不敏感。对于基因检测为基因突变的患者,术后辅助治疗获益较大。目前推荐伊马替尼作为辅助治疗的一线药物。伊马替尼属于苯胺嘧啶衍生物,为酪氨酸激酶抑制剂,通过抑制 *Kit* 的突变和 PDGFRA 而产生抗肿瘤细胞增殖的效应。伊马替尼除可抑制 EGIST 细胞的增殖外,还可促进 EGIST 细胞凋亡,抑制有丝分裂原激活的蛋白激酶以及 PI3K 信号转导通路。一般主张初始推荐剂量为 400 mg/d,持续用药 1 年并随访。因 EGIST 术后可出现腹膜和肝脏转移,中、高危患者应该每 3 个月进行 1 次 CT 或 MRI 检查,持续 3 年,然后每 6 个月 1 次,直至 5 年;5 年后每年随访 1 次。低危患者应每 6 个月进行 1 次 CT 或 MRI 检查,持续 5 年。由于肺部和骨骼转移发生率相对较低,建议至少每年 1 次胸部 X 线检查,在出现相关症状情况下推荐进行 ECT 骨扫描,必要时进行全身 PET/CT 检查^[14]。

阴道直肠隔的 EGIST 易被误诊为常见妇科肿瘤,因手术前评估不充分,术中易造成医源性播散,影响预后。希望通过本病例增加同行对此疾病的认识,尽量降低误诊率,使患者得到最大获益。

[参考文献]

[1] 郁雷,梁小波. 胃肠道间质瘤诊治指南解读[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志,2015,4:8-14.

[2] NASU K, UEDA T, KAI S, ANAI H, KIMURA Y, YOKOYAMA S, et al. Gastrointestinal stromal tumor arising in the rectovaginal septum[J]. Int J Gynecol Cancer, 2004, 14: 373-377.

[3] CEBALLOS K M, FRANCIS J A, MAZURKA J L. Gastrointestinal stromal tumor presenting as a recurrent vaginal mass[J]. Arch Pathol Lab Med, 2004, 128: 1442-1444.

[4] WEPPLER E H, GAERTNER E M. Malignant extragastrointestinal stromal tumor presenting as a vaginal mass: report of an unusual case with literature

review[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15: 1169-1172.

[5] TAKANO M, SAITO K, KITA T, FURUYA K, AIDA S, KIKUCHI Y. Preoperative needle biopsy and immunohistochemical analysis for gastrointestinal stromal tumor of the rectum mimicking vaginal leiomyoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16: 927-930.

[6] LAM M M, CORLESS C L, GOLDBLUM J R, HEINRICH M C, DOWNS-KELLY E, RUBIN B P. Extragastrointestinal stromal tumors presenting as vulvovaginal/rectovaginal septal masses: a diagnostic pitfall[J]. Int J Gynecol Pathol, 2006, 25: 288-292.

[7] NAGASE S, MIKAMI Y, MORIYA T, NIIKURA H, YOSHINAGA K, TAKANO T, et al. Vaginal tumors with histologic and immunocytochemical feature of gastrointestinal stromal tumor: two cases and review of the literature[J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17: 928-933.

[8] ZHANG W, PENG Z, XU L. Extragastrointestinal stromal tumor arising in the rectovaginal septum: report of an unusual case with literature review[J]. Gynecol Oncol, 2009, 113: 399-401.

[9] MOLINA I, SEAMON L G, COPELAND L J, SUAREZ A. Reclassification of leiomyosarcoma as an extra-gastrointestinal stromal tumor of the gynecologic tract[J]. Int J Gynecol Pathol, 2009, 28: 458-463.

[10] VÁZQUEZ J, PÉREZ-PENA M, GONZÁLEZ B, SÁNCHEZ A. Gastrointestinal stromal tumor arising in the rectovaginal septum[J]. J Low Genit Tract Dis, 2012, 16: 158-161.

[11] MELÉNDEZ M N, REVELLO R, CUERVA M J, DE SANTIAGO J, ZAPARDIEL I. Misdiagnosis of an extragastrointestinal stromal tumor in the rectovaginal septum[J/OL]. J Low Genit Tract Dis, 2014, 18: e66-e70. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182a72156.

[12] FLETCHER C D, BERMAN J J, CORLESS C, GORSTEIN F, LASOTA J, LONGLEY B J, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach[J]. Int J Surg Pathol, 2002, 10: 81-89.

[13] 贺慧颖,方伟岗,钟镐镐,李燕,郑杰,杜娟,等. 165 例胃肠道间质瘤中 *C-kit* 和 *PDGFRA* 基因突变的检测和临床诊断意义[J]. 中华病理学杂志,2006,35:262-266.

[14] 中国 CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013 年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2014,17:393-398.

[15] JOENSUU H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. Hum Pathol, 2008, 39: 1411-1419.