

肿瘤个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002939

腹膜后巨大胃肠间质瘤 1 例报告

任少雄¹, 李 涛², 郭怀斌¹, 彭彦辉¹

(1. 河北医科大学附属医院河北省人民医院肝胆外科, 石家庄 050051;

2. 河北北方学院附属医院河北省人民医院肝胆外科, 石家庄 050051)

A case report of giant extragastrointestinal stromal tumor behind peritoneum

Ren Shaoxiong¹, Li Tao², Guo Huaibin¹, Peng Yanhui¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Hebei General Hospital, Affiliated Hospital of Hebei Medical University; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Hebei General Hospital, Affiliated Hospital of Hebei North University)

【中图分类号】R604

【文献标志码】B

【收稿日期】2021-04-17

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GIST) 是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, 大多数病例具有 C-kit 或血小板源性生长因子受体 α 多肽 (platelet derived growth factor receptor- α , PDGFRA) 基因活化突变, 少数不存在 C-kit 及 PDGFRA 基因突变者称为野生型 GIST, 野生型胃肠间质瘤又分为 SDHB 缺陷型和非 SDHB 缺陷型。对于同时合并 C-kit 及 SDHB 基因缺陷的胃肠间质瘤鲜有报道, 现将 1 例 C-kit 及 SDHB 基因缺失突变 GIST 病例报道如下, 以期提高诊疗水平。

1 临床资料

患者女性, 66 岁, 主因持续黑便 1 个月、恶心呕吐 4 d 于 2020 年 11 月 5 日急诊入院。患者 1 个月前无明显诱因出现黑便, 柏油样, 未予重视。黑便症状持续不缓解, 并伴有乏力症状, 4 d 前出现恶心呕吐, 遂来院就诊。

体格检查: 贫血貌, 口唇及眼睑黏膜苍白, 急性面容, 指甲未见变脆及“反甲”症状。腹部外形稍膨隆, 腹软, 右上腹肋下 4 指可触及包块, 质韧, 活动度可, 有压痛, 无反跳痛及肌紧张。

既往“高血压”病史 20 余年, 控制良好; “糖尿病”病史 10 余年, 口服二甲双胍肠溶片治疗, 血糖控制情况不详。3 个月前查心电图提示“心律不齐”, 早、晚分别口服倍他乐克 25 mg, 诉近期未出现心前区不适。家族中无恶性胃肠疾病史。

辅助检查: 血液分析结果显示, 红细胞计数 2.13×10^{12} 个/L, 血红蛋白 59 g/L, 血小板计数 255×10^9 个/L。生化全项: 总蛋白 49 g/L, 白蛋白 28.9 g/L。凝血五项: 凝血酶原时间 10.6 s, 凝血酶原时间活动度 108.7%, 凝血酶原国际标准化比率 0.93, 纤维蛋白原含量 4.29 g/L, D-二聚体定量 0.52 mg/L FEU。女性肿瘤全项: 甲胎蛋白 1.04 ng/mL, 癌胚抗原 1.31 ng/mL, 糖类抗原 19-9: 1.78 U/mL, 铁蛋白 65.21 ng/mL。粪便常规: 潜血阳性。

腹部、盆腔 CT 提示: 右上腹部肝脏下缘恶性占位性病变; 其周 2 处淋巴结影, 不排除转移; 肝内多发类圆形稍低密度影, 转移瘤可能; 肝周椭圆形低密度影, 假性黏液瘤不排除。右中腹部结节状软组织密度影, 建议定期复查。胆囊结石 (图 1A)。腹部增强 CT: 右上腹部肝脏下方不规则形肿块, 考虑小肠恶性间质瘤可能性大, 肝右叶受侵可能。肝内小囊肿 (图 1B)。

2 治疗经过

给予患者悬浮红细胞输注, 纠正贫血, 血红蛋白水平可达 82 g/L, 停止输血 1 d, 复查血常规示血红蛋白水平为 75 g/L, 患者持续黑便, 完善胃镜及肠镜检查, 胃镜通过十二指肠球部时, 球腔前壁可见外压致管腔变形, 镜身无法通过, 肠镜未见出血点 (图 2)。

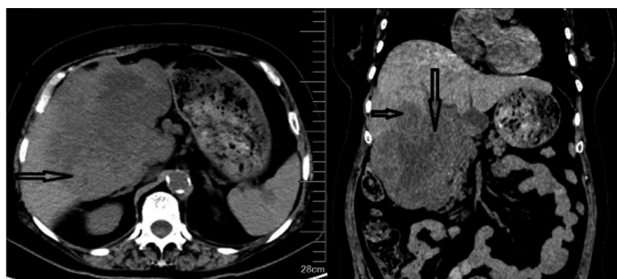
作者介绍: 任少雄, Email: rdw12345@qq.com,

研究方向: 普通外科。

通信作者: 彭彦辉, Email: yhpeng1858@sina.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20211206.1516.018.html>

(2021-12-08)

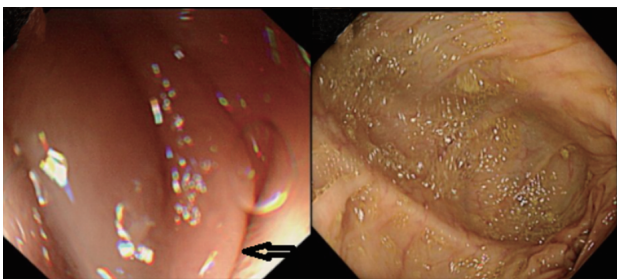


A. 平扫 CT 可见肝下缘巨大高低混杂密度肿物, 肝内可见类圆形多发稍低密度影(箭头)



B. 增强 CT 腹腔肿块不均匀强化, 肝内肿物未见强化(箭头)

图 1 术前 CT 显示腹腔肝下巨大占位



A. 胃镜下十二指肠腔前壁被肿物外压致管腔变形(箭头), 镜身无法通过

B. 肠镜探查未见出血点

图 2 术前胃肠镜检查

患者腹腔巨大占位, 胃肠间质瘤可能性大, 尚不能完全除外腹膜假黏液瘤、胃肠道平滑肌瘤/肉瘤等其他腹腔占位, 经全科讨论评估, 可彻底完整切除肿瘤及其转移灶, 于 2020 年 11 月 14 日行手术治疗。开腹探查可见右侧膈肌 1 个大小约 3 cm × 2 cm × 2 cm 中等肿瘤, 大网膜可触及 1 个大小约 1.0 cm × 1.0 cm × 1.0 cm 结节, 肝左叶 S3 膈面近镰状韧带处可触及 1 个大小约 1.0 cm × 1.0 cm × 1.0 cm 结节, 肝右叶脏面与肿瘤紧密粘连, 胃远端及十二指肠球部与肿瘤紧密粘连, 右上腹肿瘤呈菜花状, 大小约 20.0 cm × 18.0 cm × 15.0 cm, 位于腹膜后, 突破后腹膜, 部分后腹膜已撕裂, 肿瘤将结肠肝曲及升结肠向下、向右推压, 将肝右叶向上推挤并侵及肝右叶脏面, 将胃窦部、十二指肠及胰头向左下推挤, 将肝十二指肠韧带向左上推挤, 胆囊与肿瘤粘连紧密。将肿瘤自肝右叶脏面分离下来, 肿瘤未侵及肝右叶脏面, 见肝 S5 转移瘤突出于脏面, 大小约 5.0 cm × 2.0 cm。分离肿瘤与结肠粘连, 肿瘤未侵及结肠。分离肿瘤与肝十二指肠韧带, 逆行切

除胆囊, 肿瘤未侵及肝十二指肠韧带及胆囊。十二指肠球部受侵, 切除受侵的十二指肠球部部分管壁, 球部断端 3-0 可吸收缝线横行连续全层缝合+连续浆肌缝合。沿右肾脂肪囊将肿瘤剥除, 移出肿瘤, 清扫 13 组淋巴结, 自右肾静脉水平向上, 紧贴下腔静脉, 清除腹膜后组织至肝下缘, 见小网膜囊内多发淡黄色转移瘤, 直径约 1.5 cm, 清除, 见小网膜及肝十二指肠韧带左侧小转移瘤, 完整切除 S3 转移瘤, 完整切除大网膜转移瘤。彻底探查腹腔内无转移瘤, 温蒸馏水冲洗腹腔后, 逐层缝合切口, 关闭腹腔。术毕检查标本, 腹膜后肿瘤包膜完整, 切除的各个转移瘤包膜完整, 腹膜后肿瘤剖面呈出血与鱼肉样组织相间, 其余转移瘤切面呈鱼肉样。术后病理回报: ①(腹腔巨大肿物、肝十二指肠韧带肿物、膈肌肿物、肝脏肿物、网膜肿物)梭型细胞肿瘤, 结合免疫组化染色, 支持胃肠间质瘤, 高度危险程度(核分裂象 16 个/50 HPF)。免疫组化染色: CD117(+), DOG-1(+), CD34(部分+), Ki-67(活跃区约 15%+), S100(-), SMA(部分+), Desmin(-), Actin(-)。②区域淋巴结见肿瘤转移 6/7: (食管弯) 1/1; (胃小弯) 3/3; (13 组) 2/3(图 3)。基因检测内容: 15 个基因包括 11 个基因全部外显子, 1 个基因用药相关的热点区域和 3 个基因重排分析。突变形式包括点突变、小片段插入缺失、拷贝数变异以及融合。

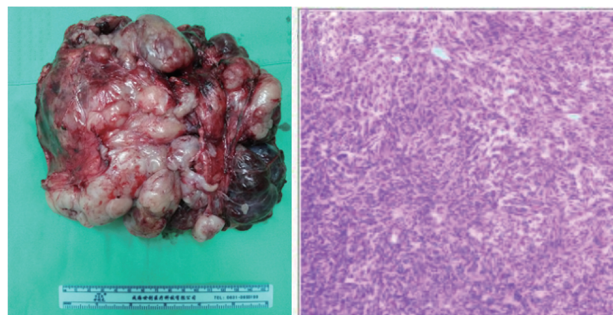


图 3 菜花样肿物及病理切片

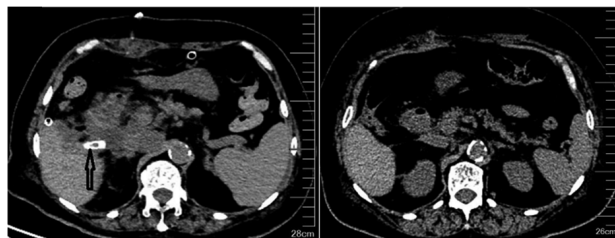
基因检测结果(江苏先声医学诊断有限公司): ①kit 第 11 号外显子缺失突变, kit p.V559_E561del; 突变导致 559 位氨基酸到 561 位氨基酸缺失。突变形式: exon11 c.1676_1684 delTTGTTGAGG p.V559_E561del. 突变丰度 37.98%。②SDHB 缺失。③可能获益药物: 瑞戈非尼、伊马替尼。

剩余检测的 BRAF、FGFR1、kit 第 9、12、13、14、17、18、KRAS、NF1、NRAS、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRA、PIK3CA、SDHA、SDHC、SDHD 未见变异。

患者术后恢复良好, 第 4 天出现排气, 第 5 天开始进食, 第 6 天开始下床活动。复查血常规: 血红蛋白: 128.00 g/L。腹部 CT: 腹腔肿物切除术后, 胆囊切除术后改变; 腹腔少量积液, 肝右叶下方囊状低密度影, 包裹性积液? 肝左叶、尾状叶及尾状叶周围多发异常密度(图 4A)。

患者生命体征平稳, 恢复正常饮食后, 给予 2 次腹腔蒸

留水热灌注治疗后于 2020 年 11 月 30 日出院。嘱患者出院后口服伊马替尼 400 mg/d。患者出院后每月规律返院复查,未见复发转移表现。2021 年 5 月 11 日腹部 CT 结果提示:恶性胃肠道间质性瘤术后改变;尾状叶周围多发异常密度影,较前(2021 年 4 月 9 日)无明显变化(图 4B)。



A. 术后腹腔引流管位置良好 (箭头), 肿物彻底切除 B. 患者术后半年复查腹部 CT 未见复发迹象

图 4 术后 9 d CT 及术后 6 个月随访 CT

3 讨论

本报道中的间质瘤起源于十二指肠起始段与球部结合部位,其血供来源于十二指肠附近血管,向腹膜后浸润生长,且突破后腹膜,其多发转移特性需与腹膜假黏液瘤相鉴别。术前腹部 CT 可起到初步鉴别作用,腹腔黏液瘤在 CT 下有以下特点^[1-2]: ①腹腔弥漫积液,肝脾边缘病灶 CT 值明显高于腹盆腔病灶。②肝脾边缘“扇贝样”压迹。③腹、盆腔散在点状、不规则索条状钙化灶。④可发生肝脾转移,以脾脏转移多见。⑤腹膜后不受累及。根据腹膜假黏液瘤的典型特征可帮助临床医生进行及时准确的诊断。

根据间质瘤与肠壁关系,可将其分为腔内生长型、腔外生长型及混合生长型(跨壁生长型),其中后两者较腔内生长型危险程度高^[3-4]。该病例腔外生长型,术后病理提示高度危险程度(核分裂象 16 个/50 HPF),这与其突变基因有密切关系。该患者经过基因检测发现 kit 第 11 号外显子缺失突变及 SDHB 缺失,根据已有的分类^[5],其属于 C-kit 变异的胃肠间质瘤,合并 SDHB 缺失的情况指南中并未提及;依据最新的基因分类^[6],其属于 SDH 缺失类型,然而此类别中又没有 C-kit 突变的亚组,其分类不能明确。临床呈现肝、膈肌、大网膜的多发转移,恶性程度较高。kit 基因所编码的酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor, RTK)在细胞增殖和分化中起重要作用,其突变或上调导致 TK 持续激活,影响细胞内信

号转导级联,如 Ras/Raf/MAPK 和 PI3K/Akt 通路,并导致持续的自我激活,进而产生不受控制的增殖和凋亡抑制。有研究证实 C-kit 基因突变患者中核分裂象 $<5/50$ HPF 的比例低于 PDGFRA 基因突变型 GIST 及野生型 GIST,提示 C-kit 突变较 PDGFRA 突变与野生型患者预后更差^[7]。并且 kit 外显子 11 基因缺失的 GIST 比替换的 GIST 更具临床侵袭性^[8]。微小的、生物学特征表现为惰性的 GIST 往往不存在 kit 突变,高危、明显恶性的 GIST 最常见的是在 kit 基因第 11 外显子缺失。kit 外显子 11 缺失与胃肠道间质瘤高风险评分显著相关。而且除肿瘤大小及增殖指数外,kit 外显子 11 缺失是一个独立的不良预后因素。SDHB 基因突变可能是胚系突变的结果^[9],SDHB 基因缺失影响 SDHB 亚基表达,而 SDHB 亚基单位的缺陷将导致 SDH 复合物不稳定,从而影响 SDH 复合物的功能,诱发伪缺氧途径及影响基因的甲基化,并且 SDH 功能障碍会导致 IGF1R 过度表达,促进肿瘤的发生发展^[10],SDHB 突变被视为肿瘤恶性和复发的高危因素。本例间质瘤为女性患者,生长呈多发性结节,符合 SDH 缺乏的野生型 GIST 普遍特点,然而其对伊马替尼治疗反应良好,多发侵袭生长的特点又与 SDH 缺乏的野生型 GIST 相区别,可能是因为同时存在 kit 基因突变所造成的差异。本病例 kit 基因及 SDHB 基因都有缺失,恶性程度较高,呈现出 1+1>2 的效应,其机制有待进一步研究探讨。

术前通过影像学检查高度怀疑胃肠间质瘤,考虑穿刺活检破裂出血、种植转移风险高,未取得病理结果,且患者黑便症状持续,贫血进行性加重,胃肠镜未能探查出血点,增强 CT 所示可彻底性切除肿物,遂行开腹探查,给予彻底切除肿物。腹腔间质瘤的主要治疗手段仍为手术根治性切除,随着腹腔镜技术的成熟,有学者提出腹腔镜微创切除肿瘤的方案,对于直径在 5 cm 以下的间质瘤可以采取这种做法,要做到切除的彻底性。该病例为腹腔巨大间质瘤,伴腹腔多脏器,多处转移,腹腔镜手术显然不适合,难以做到根治性切除,开放手术保证了切除的根治性。术后结合病理检测及基因检测,嘱患者口服伊马替尼 400 mg/d,随访 6 个月患者一般体征良好,复查腹部 CT 未见复发迹象。酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼可有效地选择性抑制 C-kit 酪氨酸激酶活化,阻断细胞增殖,从而达到抑制 GIST 细胞生

长的目的,在本病例中起到不错的效果,据此可以推测在 C-kit 基因突变和 SDHB 基因突变同时存在的情况下,C-kit 基因突变可能占据更为主导地位,其具体机制有待进一步研究证实。

腹腔热灌注化疗是一种近年来发展起来的新化疗技术,可有效提高局部区域的化疗药物浓度而提高化疗效果,已逐渐被应用于多种腹部肿瘤治疗,且具有良好的疗效而受到关注和重视^[1]。腹腔热灌注化疗已被广泛应用于胃癌治疗,可将紫杉醇等化疗药物送达腹腔内癌灶部位而发挥化疗药物对癌细胞的凋亡作用,有助于提高患者的治疗效果^[12-13]。而胃肠间质瘤对化疗药物不敏感,因而本次治疗并未应用化疗药物。单纯蒸馏水热灌注治疗利用物理温度的提升来杀伤肿瘤细胞,对腹腔微小的、肉眼不可见的转移肿瘤起杀灭作用,在本患者的治疗中起到良好的效果。

该患者 C-kit 基因及 SDHB 基因同时发生突变,此种情况较为罕见,这可能是造成其瘤体巨大和肝脏、网膜、淋巴结等多处转移生物学特性的原因;临床中面对腹腔巨大、多发转移的间质瘤,先口服靶向药物治疗后再手术治疗还是直接先手术治疗存在争议。本文通过实例证明在能够彻底切除肿瘤的情况下,先行手术切除瘤体可取得较好预后,随访 6 个月患者健康状况良好,证实该治疗方案安全可靠,但须做到仔细探查、彻底切除。对于腹腔多发转移的 GIST,术后应用腹腔热灌注治疗对预防其转移起到不错效果,为胃肠间质瘤多发腹腔转移的患者提供治疗新思路。

参 考 文 献

- [1] 鲁少贝,张豫峰,陈壬寅,等. 腹膜假黏液瘤 6 例诊疗体会[J]. 河南外科学杂志,2019,25(1):18-20.
Lu SB,Zhang YF,Chen RY,et al. Diagnosis and treatment of 6 cases of Pseudomyxoma peritonei[J]. Henan J Surg,2019,25(1):18-20.
- [2] 赵琦,李燕,陈岳祥,等. 以大量腹水就诊的腹膜假黏液瘤一例[J]. 上海医学,2020,43(1):57-59.
Zhao Q,Li Y,Chen YX,et al. A case of pseudomyxoma peritoneum with massive ascites[J]. Shanghai Med J,2020,43(1):57-59.
- [3] 刘凯敏,钱仕东,陈刚. 巨大胃肠间质瘤 1 例 MDT 讨论[J]. 中国普外基础与临床杂志,2020,27(2):192-195.
Liu KM,Qian SD,Chen G. MDT discussion of a case of giant gastrointestinal stromal tumor[J]. Chin J Bases Clin Gen Surg,2020,27(2):192-195.
- [4] 黄坤. 腹腔巨大胃肠道外间质瘤 1 例[J]. 西南军医,2019,21(5):500-501.
Huang K. Giant extragastrointestinal stromal tumor in abdominal cavity: a case report[J]. J Mil Surg Southwest China,2019,21(5):500-501.
- [5] 沈琳,曹晖,秦叔逵,等. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2018,4(1):31-43.
Shen L,Cao H,Qin SK,et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor(2017)[J]. J Multidiscip Cancer Manag Electron Version,2018,4(1):31-43.
- [6] Brčić I,Argyropoulos A,Liegl-Atzwanger B. Update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors[J]. Diagnostics(Basel),2021,11(2):194.
- [7] 王梦莹,张军,吴星烨,等. 270 例胃肠间质瘤基因突变谱及与临床病理特征关系[J]. 重庆医科大学学报,2021,46(1):22-27.
Wang MY,Zhang J,Wu XY,et al. Gene mutation spectrum of 270 patients with gastrointestinal stromal tumor and its association with clinicopathological features[J]. J Chongqing Med Univ,2021,46(1):22-27.
- [8] Wozniak A,Rutkowski P,Piskorz A,et al. Prognostic value of KIT/PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish clinical GIST registry experience[J]. Ann Oncol,2012,23(2):353-360.
- [9] 李晓燕,蔡存伟,徐宝金,等. 胃肠道间质瘤的基因检测与临床、病理、影像的相关性研究[J]. 解剖科学进展,2020,26(6):693-696.
Li XY,Cai CW,Xu BJ,et al. The correlation between molecular types of gastrointestinal stromal tumors and clinicopathologic features and enhancement of MSCT[J]. Prog Anat Sci,2020,26(6):693-696.
- [10] 黄廷玉,肖秀丽. 琥珀酸脱氢酶相关肿瘤的临床病理特征[J]. 西南医科大学学报,2017,40(2):217-220.
Huang TY,Xiao XL. Clinicopathological features of succinate dehydrogenase related tumors[J]. J Southwest Med Univ,2017,40(2):217-220.
- [11] 毛丽伟,王阳,廖国清,等. 腹腔热灌注化疗对晚期胃癌患者外周血和腹水调节性 T 细胞的影响及意义[J]. 检验医学与临床,2016,13(17):2429-2431.
Mao LW,Wang Y,Liao GQ,et al. The effect of intraperitoneal circulatory thermochemotherapy on the percentage of regulatory T cell in peripheral blood and ascites of patients with advanced gastric cancer[J]. Lab Med Clin,2016,13(17):2429-2431.
- [12] 陈宓,贾霖,苏州. 紫杉醇联合顺铂腹腔热灌注化疗治疗胃癌恶性腹腔积液的临床研究[J]. 现代医药卫生,2016,32(22):3453-3455.
Chen M,Jia L,Su Z. Clinical research of paclitaxel plus cisplatin peritoneal heated perfusion chemotherapy in treating malignant ascites of gastric cancer[J]. J Mod Med Heal,2016,32(22):3453-3455.
- [13] Roth L,Eshmuminov D,Laminger F. Systemic inflammatory response after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): the perfusion protocol matters! [J]. Eur J Surg Oncol,2019,45(9):1734-1739.

(责任编辑:唐秋姗)