

引用本文:张佳佳,李国胜.发生于直肠及前列腺间并精囊侵犯后2次手术的胃肠间质瘤1例[J].安徽医药,2023,27(4):716-719.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.018.

◇临床医学◇



发生于直肠及前列腺间并精囊侵犯后2次手术的胃肠间质瘤1例

张佳佳^a,李国胜^b

作者单位:贵州医科大学附属医院,^a普外科,^b肛肠外科,贵州 贵阳 550025

通信作者:李国胜,男,副主任医师,硕士生导师,研究方向为肛肠外科,Email:liguoshengliushu@163.com

基金项目:贵州省科技厅基金资助项目(黔科合LH字[2016]7231号)

摘要: **目的** 报告发生于直肠及前列腺间的胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)1例。**方法** 对贵州医科大学附属医院2021年11月收治的1例54岁男性GIST病例进行报道并对文献复习。**结果** 在外院被诊断为前列腺原发GIST,随后该院影像学显示该肿块与直肠前壁关系密切,并侵犯精囊,且肠镜及直肠指检提示肿块向肠腔突出,提示直肠原发肿瘤可能性大,但病人有排尿困难症状,且术中发现肿瘤与前列腺剥离困难,不排除前列腺原发可能性。**结论** 发生于直肠及前列腺间的GIST,主要通过结合临床表现、影像学、病理结果及免疫组化等判断原发部位,最后可进行术中探查后综合考虑;针对此类肿瘤的治疗方案仍然以手术为主,靶向治疗提高病人无复发生存率。

关键词: 胃肠道间质肿瘤(GIST); 直肠; 前列腺; 甲磺酸伊马替尼

Gastrointestinal stromal tumor occurred between rectum and prostate with seminal vesicle invasion after two operations: a case report

ZHANG Jiajia^a, LI Guosheng^b

Author Affiliations:^aGeneral surgery, ^bColorectal Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550025, China

Abstract: **Objective** To report a case of gastrointestinal stromal tumor (GIST) which occurred between rectum and prostate. **Methods** A case of GIST in a 45-year-old man admitted to the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University in November 2021 was reported and the literature was reviewed. **Results** The primary prostate GIST was diagnosed and subsequently imaged. The tumor was closely related to the anterior wall of rectum and invaded the seminal vesicle, and colonoscopy and digital rectal examination revealed a protrusion into the intestinal cavity, suggesting that the primary tumor was likely of rectal origin. However, the patient presented with symptoms of dysuria and during resection the tumor was difficult to peel off from the prostate during operation. Therefore, the possibility of a primary prostate malignancy could not be ruled out. **Conclusions** The primary site of GIST between rectum and prostate can be judged by combining clinical manifestation observations, imaging, pathological results and immunohistochemistry, and finally comprehensive insight can be gained from intraoperative exploration. The treatment plan for this type of tumor is still surgery-based, and targeted therapy can improve the recurrence-free survival rate of patients.

Key words: Gastrointestinal stromal tumors (GIST); Rectum; Prostate; Imatinib mesylate

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是一种发病率较低的肿瘤,起源于胃肠道间质组织,主要由梭形细胞、上皮样细胞和多形性细胞组成。好发于胃肠道,前列腺原发极其少见,现将1例考虑前列腺原发的以胃肠道症状为主的胃肠间质瘤病人临床资料报告如下。

1 病历资料

男,52岁,因“胃肠间质瘤术后2年余,肛门胀痛4月余”就诊。2年前病人因“反复大便次数增多3月”于外院行直肠彩超提示:直肠占位性病变:间质

瘤?肿物突破固有肌层,1点位置疑似侵犯左前方精囊腺,约6 mm。前列腺彩超提示:前列腺增大,前列腺内低回声团块,前列腺内光斑。前列腺MR提示:前列腺增大伴异常信号;直肠下段管壁增厚、水肿。肠镜提示:肛门直肠包块考虑起源于肠腔外可能。前列腺包块(穿刺活检病理)提示:胃肠间质瘤,梭形细胞型。免疫组化:波形蛋白(Vim,+)、CD117(+)、DOG-1(+)、CD34(+)、钙调结合蛋白(Caldemon,+)、平滑肌肌动蛋白(SMA,部分+)、结蛋白(-)、S-100(-)、BCL-1(-)、Ki-67(约5%),建议

转院治疗。外院考虑诊断:前列腺原发 GIST 并直肠、精囊腺侵犯。遂转至贵州医科大学附属医院,入院后详细问病史,除有消化道症状外,伴有排尿困难,无尿液变细、尿等待及血尿等情况。行胸部 CT 提示:右肺中叶结节。全腹增强 CT 提示:前列腺左侧-直肠左前方占位,建议 MRI+DWI+增强检查,但是病人拒绝。直肠指检:前列腺 I° 增大,质韧,距肛缘 3 cm 处 12 点到 2 点方向可扪及一大小约 6 cm×5 cm 包块,基底部较宽,质硬,活动度差,触痛明显,表面不光滑,退出后指套无血染。考虑到肿瘤较大,且肿瘤、直肠前壁和前列腺三者边界不清,伴有精囊侵犯,有明显肠道表现,建议行甲磺酸伊马替尼治疗缩小肿瘤再行手术治疗,但是病人及近亲属拒绝化疗方案,遂拟行“腹腔镜下直肠 GIST 根治术(Miles)+肿瘤剥除术”,术中不排除行前列腺部分切除术,但病人及近亲属考虑到手术创伤较大,要求进行经直肠局部切除手术治疗缓解症状,充分告知病人及近亲属局部切除可能再次复发,病人及其近亲属仍要求手术治疗,完善术前准备后遂行“经肛门直肠间质瘤大部分切除术”,术中扩阴器充分暴露视野,可见齿状线上方约 2 cm 直肠前壁及两侧壁肿块。术后病理提示:直肠梭形细胞瘤,CD117(+)、DOG-1(+)、CD34(+)、结蛋白(-)、S100(+,个别),Ki-67(阳性率约 1%),诊断为直肠 GIST,中度危险性(肿瘤长径 6 cm,核分裂像<5 个/50 HPF)。术后自诉排尿困难缓解,继续建议病人行甲磺酸伊马替尼治疗,病人及近亲属拒绝。

现病人因“肛门胀痛 4 月余”再次入院,4 月余前病人无明显诱因出现肛门胀痛,腹泻与便秘交替,大便不成形,最多约 6 次/天,小便正常,无尿液变细、尿频、尿急、尿等待、尿不尽、血尿等症状。直肠指检:前列腺 I° 增大,质韧,距肛缘 3 cm 处直肠左前壁手术瘢痕局部扪及质硬包块,约 2.0 cm×1.0 cm 大小,活动度差,表面不光滑,退出后指套无血染。胸部 CT 提示:右肺中叶结节同前无变化。全腹部增强 CT 提示:直肠间质瘤术后改变,直肠与前列腺分界不清。直肠 MR 平扫+DWI 扫描可见前列腺左侧-直肠末端前方见多个小结节状长 T1 稍长 T2 信号影,边界尚清,DWI 信号增高,矢状位显示病灶大者约 13 mm×15 mm,前列腺及精囊左份信号欠均匀,结果:前列腺左侧-直肠末端前方多发结节灶,弥散受限,前列腺左侧信号欠均匀,左前方精囊腺信号欠均匀,建议增强 MRI 检查,但是病人及近亲属拒绝盆腔增强 MRI 检查。病人此次因为术后局部复发再次入院,且肠道症状较前加重,与病人及近亲属商议后,完善术前肠道准备,行“腹腔镜下直肠 GIST

根治术(Miles)+肿瘤剥离术+乙状结肠造口术”,术中可见肿瘤与前列腺关系密切,质韧,边界不清,伴有组织水肿,伴精囊侵犯。术后大体标本:距肛门 2.5 cm 处左侧壁可见溃疡型肿块约 3.0 cm×2.5 cm,质硬,侵及全层;距肿瘤近切端 3 cm 可见数个浆膜面灰白结节,长径约 1.3 cm;肛门内括约肌及肛纵肌内可见数个梭形细胞瘤。病理回示:数个结节均是直肠梭形细胞瘤,免疫组化:Vim(+)、DOG-1(+)、CD117(+)、CD34(+)、细胞角蛋白(CK,-)、结蛋白(-)、SMA(+)、Caldemon(+)、S100(-)、sox-10(-)、Ki-67(热点区约 10%),诊断为:直肠 GIST,中度危险性(肿瘤长径 0.5 cm,核分裂像 6 个/50 HPF)。术后恢复可,考虑到病人为局部复发,且伴有局部侵犯,中度危险性,有较高远处转移风险,应予以甲磺酸伊马替尼 400 mg 化疗,但是病人及近亲属拒绝。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或其近亲属对研究方案签署知情同意书。

2 讨论

GIST 是胃肠道最常见的间叶性瘤,起源于 Cajal 的胃肠间质细胞^[1]。据文献记载,它的发病率在 0.01%~0.15%。大多数 GIST 原发于胃肠道内,最常见于胃(60%),其次是小肠(30%),直肠(5%)的发病率极低,占有直肠恶性肿瘤的 0.6%;也有少数胃肠外间质瘤(EGIST),如腹膜、肠系膜、大网膜^[2-4];然而,在其他部位也发现了个别原发病例,如阴道、膀胱、精囊、胰腺等^[5-8],其中原发于前列腺的 EGIST 罕见^[9-11],一般穿刺活检无法确定 GIST 原发灶,临床表现及影像学检查在判断直肠 GIST 继发侵犯前列腺方面有着至关重要的作用,但根据作者查阅国内外文献并未有指南提出鉴别前列腺或直肠原发 GIST 的标准化方法。直肠 GIST 临床表现通常为腹痛、肛门疼痛、大便习惯改变、便秘和便血等^[12],累及前列腺或前列腺原发 GIST 可表现为前列腺肿大、尿频、尿急、尿痛、排尿困难甚至血尿等症状^[9-11]。最近也有个别病案报道直肠原发 GIST 主要以前列腺肿大为临床症状被发现^[12],前列腺原发 GIST 以胃肠道症状为主要临床表现^[10],故临床表现也不能作为 GIST 来源的唯一条件。

大多数直肠 GIST 首先是通过内镜检查发现的黏膜下肿瘤(SMT),通常术后进行病理诊断^[13],但是内镜下直肠 GIST 有时与良性息肉、炎性反应增生等难以鉴别,故需要进一步行超声内镜(EUS)检查。EUS 是直肠 GIST 的重要诊断工具,镜下表现为:多起源于固有肌层,瘤体较小(<2 cm),且均匀低回声^[14],EUS-FNA 活检可提供术前 SMT 可靠的组织学诊断^[13]。但由于内镜视野及操作空间有限,一些外源性生长、长径>2 cm、侵犯前列腺或者前列腺原发

的GIST需要进行盆腔CT及MRI等检查^[15]。CT扫描通常显示为实体不均匀性肿块,反映肿瘤出血或囊性变性,对治疗后复发和/或转移的随访也很有用^[11];MRI不仅提供有关肿瘤生长以及肿瘤与邻近组织或器官之间的联系,也有助于确定肿瘤的大小、坏死区域以及良恶性疾病的诊断^[10]。针对发生于直肠与前列腺之间、靠近前列腺或者前列腺上的GIST,也可采用经直肠超声(TRUS)前列腺穿刺活检术来确定肿瘤的性质,但是很难确定肿瘤来源^[9]。然而,诊断的金标准仍然是活体组织病理学及免疫组织化学检查。GIST的组织形态学有三种类型:梭形细胞型(70%)、上皮样细胞型(25%)和混合亚型(5%);免疫组织化学标志物中最常见的是CD117,这是因为研究人员发现GIST是由Cajal间质细胞转化而来的,Cajal在免疫组化中表现为CD117和CD34阳性,且CD117在除GIST外的肉瘤中的分布和强表达非常有限^[16],CD34在许多其他类型的软性肿瘤中呈阳性,所以CD117是诊断GIST相对特异的标志物,甚至在一些研究中认为CD117的免疫组化标记越高表明GIST病例的治疗效果越好^[17]。然而,CD117在大约4%到15%的GIST中免疫组化呈阴性,这些肿瘤中有很一部分具有PDGFR α 突变,并对酪氨酸激酶抑制剂产生反应,在这方面,传统免疫组化染色不足以对GIST进行精确诊断。最近有文献表明,DOG-1是一种膜通道蛋白,在c-kit突变的GIST病人中阳性率为92%,与CD117阳性率81%相比,DOG-1对GIST具有更高的特异性和灵敏性,且表达似乎不受KIT或PDGFR基因突变类型的影响^[18-19]。因此,对于细胞形态可疑但CD117表达阴性的病人,通常建议检测DOG-1以准确诊断^[20-21],甚至还有人认为,如果DOG1染色呈阴性,则不是GIST^[22]。此外,有基于国外指南对GIST病理诊断的文献研究表明,95%的GIST对c-kit(CD117)和/或GIST-1(DOG1)呈阳性,70%的GIST对CD34呈免疫组织化学阳性,对于具有与GIST相容的形态学特征的肿瘤,CD117阳性是GIST诊断的主要特征,尽管仅CD117阳性不足以进行诊断;当CD117阴性时,如约5%的GIST,DOG1染色和CD34染色,被认为是诊断性的;另一个有用的重要分子标记GIST的诊断是c-kit或PDGFR α 中存在突变,分别有近80%和10%的GIST对这些突变呈阳性^[13]。还有一些非特异性标志物,如平滑肌肌动蛋白(SMA)在30%~40%的病例中表达,S100和结蛋白在5%的病例中呈局部阳性,而细胞角蛋白(CK)在1%~2%的病例中呈局部阳性且较弱。目前有研究表明,Ki-67增殖指数是一个非特异性预后因素^[23],在本例中,Ki-67的较

高值(临界点为10%)表明预后不良,并且比原始肿瘤部位具有更大的统计学意义。然而,最近提出的“改良NIH分类”由四个因素定义——肿瘤有丝分裂数量、肿瘤大小、肿瘤位置和肿瘤破裂,它们可作为肿瘤危险分层的独立预后因素^[24]。目前,根据对GIST的历史研究背景分析,美国军队病理学研究所(AFIP)标准用于准确预测复发风险,并由NCCN和ESMO指南推荐^[25]。

目前,手术仍然是治疗直肠与前列腺间GIST的首选方式,术式的选择则是以多学科团队的经验水平根据肿瘤大小、位置、发育方式(肠腔内或外生长)以及是否转移来制定,腹腔镜下切除是目前运用较多的术式,但是作者未见有文献表明对于腹腔镜下切除直肠及前列腺间肿瘤的适应症及作用。针对局限性肿瘤病人(其病灶非常小,甚至<2 cm,且有丝分裂率非常低,甚至<5/50 HPF),由于肿瘤细胞对放疗或化疗不敏感,手术仍然是首选治疗;他们也被认为是极低风险或底风险的,手术后复发的机会很小,可能不需要辅助靶向治疗,还有一些中风险GIST病人,尚无靶向治疗共识。对于长径>5 cm、伴有复发或转移风险的GIST病人需进行甲磺酸伊马替尼靶向治疗,术前使用该靶向药物不会增加手术并发症危险,然而其长期预后影响不清楚^[26],如果有效,一般治疗时间为半年,第一个月的评估尤为重要,一旦治疗期间肿瘤出现进展,建议立即停止手术。术后为了改善复发风险较大的病人的预后,绝大多数指南都建议使用甲磺酸伊马替尼辅助治疗3年,这不仅提高了无复发生存率,而且提高了高危病人或GIST破裂病人的总体生存率^[27]。甲磺酸伊马替尼标准剂量为400 mg/d,NCCN和ESMO指南建议KIT外显子9突变GIST使用更高的剂量,因为在临床试验中,更高的剂量(800 mg/d)在此类病例中更能够增加药物的有效性^[28]。然而,在长期服用甲磺酸伊马替尼期间,一些罕见的基因型如D842V突变、野生型亚型和一些KIT外显子9突变易产生耐药性,这是一个令人担忧的问题,故一旦确诊GIST,需要完善基因学检查。

该病人GIST较大,临床表现以胃肠道症状为主,伴有排尿困难,直肠指检可扪及明显包块,影像学检查提示肿瘤与直肠及前列腺关系密切,穿刺活检提示GIST,根据上述结果初步考虑为直肠原发可能性大,但术中可见肿瘤与前列腺关系密切,剥离困难,且直肠指检可扪及前列腺肿大,不排除前列腺原发可能。经手术治疗后两次免疫组化结果提示为中度危险性,伴有精囊及前列腺侵犯,需行相关分子生物学检测后使用靶向治疗,但是病人拒

绝。总之,发生于直肠及前列腺间的GIST,主要通过结合临床表现、影像学、病理结果及免疫组化等判断原发部位,最后可进行术中探查后综合考虑;针对此类肿瘤的治疗方案仍然以手术为主,靶向治疗提高病人无复发生存率。然而针对位于直肠和前列腺间的GIST诊断、治疗目前尚无相关指南,对于手术方式的选择以及化疗方案的制定目前在国内外也无大量的循证医学证据,这需要临床医生引起重视。

参考文献

- [1] JAKHETIYA A, GARG PK, PRAKASH G, et al. Targeted therapy of gastrointestinal stromal tumours [J]. World J Gastrointest Surg, 2016, 8(5): 345-352.
- [2] COSTA ALMEIDA C, CAROÇO TV, ALBANO M, et al. Extragastric gastrointestinal stromal tumour (EGIST) presented as a mesenteric and retroperitoneal mass[J/OL]. BMJ Case Reports, 2019, 12(12): e232481. DOI:10.1136/bcr-2019-232481.
- [3] SAWAKI A. Rare gastrointestinal stromal tumors (GIST): omentum and retroperitoneum [J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2017, 2: 116.
- [4] KHOBRAGADE KH, PATKAR S, GOEL M, et al. Primary retroperitoneal GIST: case report and review of literature[J]. Indian J Cancer, 2020, 57(3): 334-336.
- [5] SHI J, FU R, HEC W, et al. Recurrent extra-gastrointestinal stromal tumor of the vagina: a case report and review of the literature[J]. Niger J Clin Pract, 2020, 23(12): 1776-1779.
- [6] TRIPATHY S, ARUN RAJ ST, PRAKASH S, et al. Response assessment of recurrent extragastric gastrointestinal stromal tumor of the urinary bladder to imatinib: findings on serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography scans [J]. Indian J Nucl Med, 2020, 35(4): 350-352.
- [7] BOAZ R J, GEORGE A P, MANOJ KUMAR R, et al. Giant seminal vesicle cyst: an unusual site for a malignant extragastric stromal tumour[J]. BMJ Case Reports, 2016, r2015214066. DOI:10.1136/bcr-2015-214066.
- [8] PANDIT N, YADAV T N, LACOUL R, et al. 8. Pancreatic malignant gastrointestinal stromal tumor: a case report[J]. Journal of Gastrointestinal Cancer, 2020, 51(1): 314-316.
- [9] ZHANG Z, FENG G, LIU Z, et al. A young man with primary prostatic extra-gastrointestinal stromal tumor: a rare case report and review of the literature [J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014, 7(4): 1764-1770.
- [10] YOU Y, ZHANG Y. Primary prostatic extragastric stromal tumor: a case report and literature review[J]. Journal of International Medical Research, 2018, 46(10): 4343-4349.
- [11] CHANG C, WEN L, WU S, et al. An unusual case of primary prostatic extragastric stromal tumor[J]. Journal of Medical Sciences, 2016, 36(2): 78.
- [12] REINKE DA, DEISCH JK, REINKE DD. Gastrointestinal stromal tumor with an unusual presentation as an enlarged prostate gland: a case report and review of the literature[J]. J Gastrointest Oncol, 2016, 7(Suppl 1): S71-S74.
- [13] NISHIDA T, BLAY J, HIROTA S, et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(1): 3-14.
- [14] IORIO N, SAWAYA RA, FRIEDENBERG FK. Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2014, 39(12): 1376-1386.
- [15] HUH J, PARK KK, KIM YJ, et al. Diagnosis of a gastrointestinal stromal tumor presenting as a prostatic mass: a case report [J]. The World Journal of Men's Health, 2014, 32(3): 184.
- [16] 陈凯丽, 张楠, 张擎, 等. 胃肠道间质瘤诊断技术进展[J]. 中国基层医药, 2020, 27(16): 2045-2048.
- [17] PATNAYAK R, JENA A, PARTHASARATHY S, et al. Primary extragastric stromal tumors: A clinicopathological and immunohistochemical study-A tertiary care center experience [J]. Indian Journal of Cancer, 2013, 50(1): 41.
- [18] HEMMINGER J, IWENOFU OH. Discovered on gastrointestinal stromal tumours 1 (DOG1) expression in non-gastrointestinal stromal tumour (GIST) neoplasms [J]. Histopathology, 2012, 61(2): 170-177.
- [19] 李杰华, 张海添, 陈之白, 等. 胃肠道间质瘤 KIT、PDGFRA 和 DOG1 基因突变及其对预后的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(7): 569-573.
- [20] 申慧琴, 冯波. 胃肠道间质瘤的临床特点分析[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(7): 553-556.
- [21] 赵倩, 李健. 提高对 CD117 阴性胃肠间质瘤的认识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(9): 831-834.
- [22] RIDDLE ND, GONZALEZ RJ, BRIDGE JA, et al. A CD117 and CD34 immunoreactive sarcoma masquerading as a gastrointestinal stromal tumor: diagnostic pitfalls of ancillary studies in sarcoma [J]. Cancer Control, 2011, 18(3): 152-159.
- [23] 张妙泉, 邱海波, 周志伟. 胃肠间质瘤危险度分级的前世与今生及其临床指导价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(9): 845-851.
- [24] JOENSUU H, RUTKOWSKI P, NISHIDA T, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence [J]. Journal of Clinical Oncology, 2015, 33(6): 634-642.
- [25] TU L, HOHENBERGER P, ALLGAYER H, et al. Standard approach to gastrointestinal stromal tumors-differences between china and europe[J]. Visc Med, 2018, 34(5): 353-358.
- [26] WANG D, ZHANG Q, BLANKE CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of radiation therapy oncology group 0132[J]. Annals of Surgical Oncology, 2012, 19(4): 1074-1080.
- [27] JOENSUU H, ERIKSSON M, SUNDBY HALL K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor[J]. JAMA, 2012, 307(12): 1265-1272.
- [28] 赵文毅, 赵刚, 汪明. 美国国家综合癌症网络软组织肉瘤临床实践指南(2019年第6版)胃肠间质瘤内容介绍与更新解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(9): 866-871.

(收稿日期:2022-01-10,修回日期:2022-02-10)