

· 论著 ·

女性间质瘤误诊的临床分析

张琳 杨熠* 王若琳 马利国

暨南大学第二临床医学院附属深圳市人民医院妇科 (广东 深圳 518020)

【摘要】目的 对中国女性间质瘤的误诊进行临床分析。**方法** 回顾性分析3例病例资料和36篇文献资料(79例),共82例。**结果** 共分析胃肠道间质瘤(GIST)71例,胃肠道外间质瘤(EGIST)11例。GIST以腹盆腔包块最多见,可伴腹痛或消化道症状;EGIST以腹胀不适为最常见表现,发现腹盆腔包块、外阴阴道包块及异常阴道流血次之。CA125、CA199在部分病例中升高。影像学检查示包块多位于盆腔,考虑附件实性及囊实性包块最多见,少数CT检查不排除肠道肿瘤来源。术中见GIST来源小肠最多见,而EGIST主要来源于腹腔及外阴阴道。GIST及EGIST的病理检查均为恶性或高度危险性占比最高(64.29%/63.64%),两者免疫组化阳性表达较高的前3位分别为CD117、CD34、DOG1。**结论** 女性间质瘤因临床表现缺乏特异性而被误诊为妇科肿瘤,需要妇科医生进行详细地病史采集和体格检查,并对B超、CT等检查进行仔细鉴别以协助提高间质瘤诊断率,明确诊断需术后病理检查。

【关键词】 胃肠道间质瘤; 胃肠道外间质瘤; 妇科肿瘤; 误诊

【中图分类号】 R71; R73

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.06.031

Clinical Analysis of Misdiagnosis of Female Stromal Tumors

ZHANG Lin, YANG Yi*, WANG Ruo-lin, MA Li-guo.

Department of Gynecology, Shenzhen People's Hospital Affiliated to the Second Clinical School of Jinan University, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To analyze clinical characteristics of misdiagnosis of women stromal tumors. **Methods** Retrospective analysis for 3 cases of stromal tumor misdiagnosed as gynecological tumor and 36 documents (79 cases), a total of 82 cases. **Results** There were 71 cases of GIST and 11 cases of EGIST. The commonest symptom of GIST was found of abdominal, pelvic mass, with or not abdominal pain and digestive symptoms. The commonest symptom of EGIST was bloating, followed by abdominal, pelvic mass, vulvovaginal mass, and abnormal vaginal bleeding. The tumor markers of GIST showed that only a portion of patients' CA125 increased, other tumor markers are normal. CA125 and CA199 were increased among EGIST patients. Imaging examination showed that lumps were mostly located in the pelvic cavity, which was considered solid or cystic and solid adnexa lumps. Few CT examinations did not exclude the source of the intestinal tumor. Intraoperatively, GIST was found to derive most from the small intestine. EGIST was mainly derived from the abdominal cavity and vulva and vagina. The pathology of GIST and EGIST both showed the highest proportion of malignant or high risk (64.29%/63.64%). The top three positive expressions within GIST/EGIST were CD117, CD34, DOG1. **Conclusion** Female stromal tumor was often misdiagnosed as gynecological tumor due to low tumor location and lack of specificity in clinical manifestations. To improve the diagnosis rate of the stromal tumor, detailed medical history should be collected by gynecologists, and B-ultrasound, CT, and other examinations should be carefully identified. Postoperative pathology and immunohistochemistry are still needed to make a definite diagnosis.

Keywords: Gastrointestinal Stromal Tumor; Extra-Gastrointestinal Stromal Tumor; Gynecological Tumor; Misdiagnosis

间质瘤分为胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)和胃肠道外间质瘤(extra-gastrointestinal stromal tumor, EGIST)两类,其发病率为1/10万~2/10万^[1]。妇产科医师对间质瘤较陌生,当低位间质瘤脱落或转移至下腹盆腔内,特别是附件区时,常会误诊为妇科肿瘤,从而影响治疗方案尤其是手术方式、手术时机的选择,可能对病人造成不良影响。为了解我国女性间质瘤误诊妇科肿瘤的临床特点,提高临床认识,避免误诊、误治,结合复习我院3例患者临床资料及36篇文献资料(共79例),合计82例,作如下分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017年1月至2020年1月深圳市人民医院拟诊“妇科肿瘤”入住妇科,行手术治疗且经术后病理诊断为GIST患者3例,具体情况见表1。

1.2 文献资料 于“万方数据、中国知网”数据库,检索词:GIST误诊、间质瘤误诊、卵巢间质瘤、卵巢恶性EGIST;时间:自开始有数据至2020年8月,女性GIST及EGIST误诊、漏诊、合并或转移至妇科肿瘤文献36篇,共79例。

2 结果

2.1 一般情况 本研究女性间质瘤误诊妇科肿瘤的报道共检索出36篇,79例,加上本研究统计的3例病例,共82例。其中GIST 71例,EGIST 11例。GIST年龄为21~73岁,EGIST年龄为41~80岁。

2.2 临床表现 GIST中以发现腹盆腔包块居首,可伴腹痛或消化道症状;EGIST以腹胀不适为最常见表现,发现腹盆腔包块、外阴阴道包块及异常阴道流血次之,见表2。

【第一作者】张琳,女,主治医师,主要研究方向:妇科肿瘤,子宫内膜异位症。E-mail: dr_linzhang@163.com

【通讯作者】杨熠,女,副主任医师,主要研究方向:妇科肿瘤,子宫内膜异位症。E-mail: yiyang119@126.com

表1 妇科手术中发现3例GIST患者病情简介

项目	例1 何某某(68岁)	例2 林某某(57岁)	例3 余某某(84岁)
主诉	发现盆腔占位病变28d。	腹胀伴排尿异常21d，发现盆腔包块3d。	发现盆腔占位1年。
入院诊断	盆腔包块性质待查：子宫肉瘤可能；卵巢恶性肿瘤待排。	盆腔包块性质待查。	盆腔包块性质待查。
彩超检查	子宫后方直肠窝内实性包块(126mm×74mm×72mm，内部以实质性回声为主，并可见不规则暗区，大小约52mm×37mm，包块上中段与子宫后壁宫底分界不清；可见丰富血流信号，测及较低阻动脉血流信号)，肉瘤待排。	盆腹腔内可见一巨大回声区，范围约174mm×111mm，局部囊壁增厚、不规整，最厚处约28mm，增厚范围约69mm×30mm，增厚的囊壁内见多个强回声斑，其内可见较丰富血流信号，测得高速低阻血流频谱，PSV约43cm/s，RI约0.39；包块内部并可多个粗细不等的带状分隔回声，囊壁上未见乳头状强回声突起。	子宫左后方可见一大约108mm×64mm低回声肿块，椭圆形，分叶状，边缘清楚，可见错位运动，其周边及内部可见较丰富血流信号，RI：0.38，间叶组织来源待排。
CT/MRI检查	(MRI)子宫直肠陷窝见大小为7.6mm×6.7mm×12.6cm肿块，内见多发斑片状长T ₁ 、长T ₂ 信号影，DWI可见不均匀高信号影，增强扫描不均匀强化。	(CT)下腹部至盆腔内156mm×126mm×165mm囊实性占位，考虑附件来源囊腺癌可能。	(MRI)子宫右后方实性团块，范围约10.4mm×6.5mm，弥散信号受限，增强呈明显不均匀强化，考虑肿瘤，卵巢来源？
术中所见	子宫后方可见一肿物，大小约12cm×10cm，粉红色，呈脑回样，表面血管仿佛，血管呈蚯蚓样攀附于肿物表面，质脆；肿物侵及后腹膜及右侧阔韧带。	盆腹腔见一大约18cm×15cm囊实性肿物，与小肠关系密切，蒂宽约3cm。	回肠中段(距离回盲部230cm)远端肠壁可见实性肿物形成，大小约10cm×15cm，形态不规则，呈分叶状，质地偏硬，表面可见部分破溃并少许活动性出血。
术中诊断(冰冻)	小肠梭形细胞肿瘤，分类待石蜡。	小肠梭形细胞肿瘤，考虑胃肠间质瘤。	
手术名称	经腹小肠切除术+全子宫双附件切除术。	经腹小肠间质瘤切除术+小肠节段切除+小肠吻合+右附件切除。	小肠部分切除术。
术后病理诊断	结合免疫组化，病变为韧带样纤维瘤病。	结合免疫组化结果，为胃肠间质瘤，梭形细胞型，肿物大小为17cm×13.5cm×4cm，核分裂像<5个/50HPF，伴囊性变，局灶组织出血、钙化及坏死；危险度分级：高危。危险度评级：高危。	胃肠间质瘤。梭形细胞型，细胞具中度异型性，肿瘤大小约12cm×5cm×5cm，核分裂计数>10个/50HPF，可见出血，
免疫组化	B-Catemin(核+)、CD34(血管+)、S-100(-)、SMA(+)	SMA(-)、Desmin(-)、S-100(-)、CD34(+)、CD117(+)、Dog-1(+)、SDHB(+)、Ki-67(约5%+)	Dog-1(+)、CD34(+)、CD117(+)、S-100(-)、SDHB(+)、Desmin(-)

表2 GIST/EGIST临床表现(例)

临床表现	GIST(n=71)	EGIST(n=11)	合计(n=79)
腹盆腔包块	44	3	44
外阴阴道包块	0	3	3
异常阴道流血	3	3	6
消化道症状	19	0	19
腹痛	26	1	27
腹胀、腹部饱满不适	6	4	9
头晕、乏力	3	1	4
发热	4	0	4
贫血	9	0	9
尿频	2	0	2
消瘦	5	0	5

2.3 妇科检查 56例记录妇科检查(GIST 46例、EGIST 10例)。GIST包块形态不规则(3/46)、未记录(43/46)；与周围分界清楚(9/46)、分界不清(3/46)、未记录(34/46)；质地硬(7/46)、质中(2/46)、质韧(7/46)、质软(1/46)未记录(29/46)；活动好(12/46)、欠佳(14/46)、不活动(6/46)、未记录(14/46)；压痛(8/46)、无压痛(16/46)、未记录(22/46)；位置较高(2/46)；宫颈举痛、摇摆痛，后穹隆穿刺抽出暗红色不凝血(2/46)，腹腔穿刺出不凝血(1/46)。EGIST外阴阴道包块(5/10)，盆腔包块(2/10)，盆底腹膜结节(1/10)，盆腔无阳性体征(2/10)。

2.4 肿瘤标志物 47例记录肿瘤标志物(GIST 42例、EGIST 5例)。GIST中7例记录肿瘤标志物正常，4例记录肿瘤标志物正常或CA125轻度升高；详细记录具体肿瘤标志物项目者共35例，其中AFP均正常(9/39)，CEA均正常(7/39)，CA199均正常(16/39)，CA153正常(4/39)，HE4均正常(9/39)，CA125

波动在正常-70U/mL(23/39)。EGIST中CA125波动正常,在-438.7KU/L(5/5),CA199波动在10.9-39.6KU/L(2/5),CEA波动在1.6~4.9μg/L(3/5),NSE 5.4KU/L(1/5)。

2.5 影像学检查 55例记录B超检查(GIST 50例, EGIST 5

例),包块多位于盆腔,以实性及囊实性包块多见(表3)。23例记录CT/MRI/PET-CT结果(GIST 22例,EGIST 4例),考虑附件肿瘤最多见,少数不排除肠道肿瘤来源(表4)。

表3 B超检查包块情况(例)

类别	例数	包块位置		包块单多发		分叶融合状	包块大小(cm)			未记录
		盆腔	腹腔	单发	多发		2.0~5.0	5.1~10.0	>10.0	
GIST	50	47	3	49	1	3	9	10	13	18
EGIST	5	3	2	3	2	2	0	2	2	1
合计	55	50	5	52	3	5	9	12	15	19

类别	例数	包块性质					血流信号			腹腔积液
		囊性	实性	囊实性	混合性	未记录	可见/丰富	无/不明显	未记录	
GIST	50	2	10	3	3	32	10	2	38	4
EGIST	5	0	1	3	1	0	1	0	4	2
合计	55	2	11	6	4	32	11	2	42	6

表4 CT/MRI/PET-CT结果(例)

类别	例数	包块来源						腹水
		卵巢癌/恶性	卵巢肿瘤/附件	子宫肌瘤	盆腔/腹腔	阴道	肠道	
GIST	22	7	11	2	1	0	3	0
EGIST	4	1	0	0	1	3	0	2
合计	26	8	11	2	2	3	3	2

2.6 术中情况 71例GIST术中探查肿瘤来源小肠最多(33/71),依次为空肠(16/71),回肠(9/71),小肠系膜(4/71),胃(2/71),空回肠交界处(1/71),回盲部(1/71),阑尾(1/71),乙状结肠(1/71),未详细描述部位(3/71),合并转移至其他器官(7例)。11例EGIST肿瘤主要来源于腹腔(5/11)及外阴阴道(5/11),1例来源于卵巢。

2.7 术后病理 71例GIST病例中70例行病理检查,其中恶性或高度危险性(45/70),中度恶性或中度危险性(13/70),低度恶性(6/70),未叙述良恶性(6/70)。11例EGIST病例均行病理检查,其中恶性或高度危险性(7/11),未叙述良恶性(3/11),1例腹膜播散性平滑肌瘤病。

2.8 免疫组化 66例进行免疫组化检测(GIST 56例、EGIST 10例)。不同单位对免疫组化的检测项目有所不同,GIST阳性表达较多者依次为CD117(50/56)、CD34(27/56)、Gog1(19/56)、SMA(13/56)、Vimentin(9/56);阴性表达较多者为S-100(15/56)、Desmin(11/56)。EGIST阳性表达较多者依次为CD117(10/10)、CD34(8/10)、Gog1(4/10)、Vimentin(4/10);阴性表达较多者为S-100(6/10)、SMA(5/10)、CK(4/10)、Desmin(3/10)。

3 讨论

胃肠道间质瘤(GIST)是一组独立起源于胃肠道间质干细胞的肿瘤,是最常见的间叶源性肿瘤。1983年,Mazur等^[2]首次提出胃间质瘤(stromal tumor)的概念,定义为来源于间

叶结缔组织的肿瘤。随后Hirota等^[3]发现,此类肿瘤可能源自小肠Cajal细胞,同时免疫组织化学检测CD117和CD34表达阳性,c-kit基因突变阳性或血小板源性生长因子受体α多肽(platelet derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)基因活化突变^[4]。而Miettinen等^[5]又发现此类肿瘤亦可发生于胃肠道外,故又名胃肠道外间质瘤(EGIST)。

GIST占胃肠道肿瘤的0.1%~3.0%^[6],可发生于消化道的任何部位,60%~70%发生于胃,20%~30%发生于小肠^[7],本研究GIST约83.10%来源于小肠,其次为小肠系膜(5.63%)及胃(2.82%),考虑与本研究主要纳入女性间质瘤误诊病例,低位间质瘤掉入盆腔者多见,故小肠来源间质瘤占比最高。EGIST少见,Emory等^[8]报道EGIST/GIST比例为6.7%,80%发生于网膜和肠系膜,20%发生于腹腔后隙。本研究EGIST主要来源于腹腔和外阴阴道,均占45.45%。

3.1 GIST的诊断 大多数GIST是无症状的,临床表现取决于肿瘤发生的部位、瘤体大小及恶性程度。本研究GIST以发现腹盆腔包块居首(44/71),可伴腹痛(26/71)或消化道症状(19/71)。EGIST除了以腹盆腔包块为主要表现外,其腹胀不适(4/11)较GIST高(6/71),当EGIST累及外阴阴道时,常有异常阴道流血症状。体格检查及肿瘤标志物检查对诊断GIST及EGIST均无特异性,而影像学检查是该病诊断的主要手段。彩超检查可发现腹盆腔肿物,其具有价格低廉、无创的优点,但其误诊率较高。Choi等^[9]研究认为螺旋CT是最具有意义的诊断方法之一,可在疾病早期做出正确的判断。

病理学及免疫组织化学检测是诊断GIST和EGIST的“金标准”。组织学上,依据瘤细胞的形态可将GIST及EGIST分为三大类:梭形细胞型(70%)、上皮样细胞型(20%)及梭形细胞-上皮样细胞混合型(10%);免疫组化推荐采用CD117、DOG1、CD34等^[10],这也是目前较特异的和最具有实用价值的诊断标准,主要检测原癌基因c-kit基因表达产物CD117和CD34。本研究结果显示,GIST及EGIST病理免疫组化均为CD117、CD34、DOG1为阳性表达率最高的前三位。

3.2 GIST的治疗 GIST及EGIST最主要且有效的治疗手段是外科手术治疗,完整切除肿瘤避免肿瘤破裂,保证组织学切缘阴性,不推荐常规淋巴结清扫^[11]。An等^[12]研究报道,高危患者肿瘤完整切除后5年生存率达77.1%,故术前不推荐进行常规活检。术后是否辅助治疗取决于危险度分级,目前推荐依据中国GIST诊疗专家共识2017版(基于NIH2008版改良)危险度评估具有中高危复发风险的病人作为辅助治疗的适应人群,分级越高,转移、复发的概率越高,术后可予以酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(格列卫)进行生物靶向治疗^[13]。

3.3 GIST误诊率 间质瘤因其发病率低,临床表现缺乏特异性,常以下腹部包块就诊于妇科医生,而妇科医生对间质瘤认识不足,存在思维定势,检查发现盆腔包块即考虑妇科来源,缺乏鉴别意识。过度依赖于影像检查,而单一的影像学检查如B超、CT、MRI等检查暂无特异性定性标准。

如何降低误诊率是妇科医生在临床工作中需要解决的问题,首先需要加强对间质瘤的认识,诊治过程中注意与间质瘤进行鉴别:对于盆腔包块的中老年女性,应仔细询问有无消化道症状;行辅助检查时注意完善肿瘤标志物、B超、CT等检查,进行客观分析,注意鉴别诊断;对于难以明确诊断的病例,术前需做好肠道准备,若术中发现肿瘤来源于胃肠道,可及时请外科会诊同台手术。

- [1] 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.
- [2] Mazur M T, Clark H B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol, 1983, 7(6): 507-519.
- [3] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors[J]. Science, 1998, 279(5350): 577-580.
- [4] Jundt G. Updates to the WHO classification of bone tumours[J]. Pathologe, 2018, 39(2): 107-116.
- [5] Miettinen M, Monihan J M, 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.
- [6] Downs-Kelly E, Rubin B P. Gastrointestinal stromal tumors: Molecular mechanisms and targeted therapies[J]. Patholog Res Int, 2011, 2011: 708596.
- [7] Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology[J]. Human Pathol, 1999, 30(10): 1213-1220.
- [8] Emory T S, Sobin L H, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: Dependence on anatomic site[J]. Am J Surg Pathol, 1999, 23(1): 82-87.
- [9] Choi Y R, Kim S H, Kim S A, et al. Differentiation of large (≥ 5 cm) gastrointestinal stromal tumors from benign subepithelial tumors in the stomach: radiologists' performance using CT[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(2): 250-260.
- [10] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会. 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.
- [11] Casali P G, Abecassis N, Aro H T, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4): iv68-iv78.
- [12] An J Y, Choi M G, Noh J H, et al. Gastric GIST: a single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease[J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33(8): 1030-1035.
- [13] 中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会. 胃肠道间质瘤规范化外科治疗中国专家共识(2018版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(9): 965-973.