

·病例报告·

胃原发多形性未分化肉瘤合并胃的胃肠间质瘤一例

王玥 于丹丹 王龙 段秀梅

吉林大学第一医院病理科, 长春 130021

通信作者: 段秀梅, Email: xmduan@jlu.edu.cn

A case of concomitant of undifferentiated pleomorphic sarcoma and gastrointestinal stromal tumor in the stomach

Wang Yue, Yu Dandan, Wang Long, Duan Xiumei

【摘要】 多形性未分化肉瘤(UPS)是一类少见的软组织肿瘤,好发于四肢、躯干,原发于胃的UPS少见,与胃肠间质瘤(GIST)并发的UPS更为罕见。本文报道1例因无明显诱因出现呕血为主诉的UPS合并胃GIST的罕见病例,分享其诊断和鉴别诊断经验,总结其组织病理学、免疫组织化学及分子病理学特征,希望通过该病例增加临床对UPS的认识,为患者提供更精准的治疗方案。

【关键词】 多形性未分化肉瘤; 胃肠间质瘤; 胃; 病理学

基金项目: 吉林省科技厅项目(20210204189YY)

患者,女,80岁,既往脑部外伤史,胃部不适1个月,2d前无明显诱因出现呕血,呕出物为鲜血伴有暗红色血液,共呕吐3次,呕吐量达300~500 ml,于2021年3月15日收入我院。全腹增强CT显示胃充盈尚可,胃贲门及小弯侧壁增厚,见团块影凸向腔内,大小4.6 cm×5.0 cm,黏膜层中断,浆膜层毛躁,增强扫描不均匀明显强化,胃小弯旁见多发淋巴结,大小为0.3~0.7 cm,见图1。胃镜检查显示,胃底延伸至贲门见一巨大肿物,顶端破溃,被覆食物残渣及大量坏死物质,肿瘤搏动明显,表面有渗血,见图2。腹腔镜探查:未见肿瘤转移病灶,腹腔内无腹水。鉴于肿瘤较大,遂中转开腹,行近端胃切除术。

术后大体标本:胃小弯侧近胃前壁见一隆起型肿物,体积6 cm×6 cm×4 cm,表面灰褐色,切面大部分灰白色、实性、质韧、略有光泽,局部出血、坏死、囊性变,见图3A。距肿物0.8 cm胃黏膜下见一灰白色结节,长径1.8 cm,切面实性、质韧,见图3B。胃小弯可疑淋巴结15枚,长径0.2~1.5 cm。

术后组织病理学检查提示:(1)隆起型肿物:胃黏膜层及固有肌层之间可见肿瘤细胞弥漫生长,破坏部分表面黏膜及固有肌层,肿瘤细胞形态多样,可见多核瘤巨细胞,见图4A和4B。免疫组化结果:CD68(+),AACT(+),Vimentin(+),Ki-67(+30%),见图4C~4F;CD34、Desmin、SMA、S100、MDM-2、CDK4、CD117、DOG-1、CKpan、HMB45及Myogenin均阴性表达。符合多形性未分化肉瘤(undifferentiated

pleomorphic sarcoma, UPS)。二代测序检测检出具有临床意义的TP53基因点突变(p.V157F),临床意义不明变异5个(ARID2、KMT2D、WUC16、RUNX1T1及TAF1)。(2)黏膜下淡褐色结节:胃黏膜下层和固有肌层之间可见梭形肿瘤细胞交织状、漩涡状排列,界限较清楚,未向黏膜或肌层浸润生长,见图5A和5B,核分裂数<5/50高倍视野。免疫组化结果:CD117(+),DOG-1(+),见图5C和5D,SDHB(+),CD34(+),Ki-67(+2%),SMA、S-100、Desmin均阴性表达。诊断为胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST),NIH危险度分级:极低危。二代测序检测结果:仅检出临床意义不明变异1个,为CARD11基因缺失突变(c.793del)。胃小弯淋巴结未见肿瘤转移(0/14),另见间质瘤结节1枚,长径0.5 cm,免疫组织化学结果显示:CD117(+),DOG-1(+).

最终诊断:UPS合并胃GIST,患者于2021年4月出院,患者术后随访10个月无复发,2022年6月因脑血管意外去世。

讨论 UPS是一类少见的软组织肿瘤,好发于四肢、躯干,原发于胃的UPS少见,与GIST并发的UPS更为罕见。UPS过去称为恶性纤维组织细胞瘤(malignant fibrous histiocytoma, MFH),于1963年首次被描述^[1]。2013年版世界卫生组织软组织分类中删除了MFH的名称,命名为UPS,归类于未分化或未分类软组织肉瘤,表明UPS是一组来源未定,无明确分化方向的多形性异质性肿瘤^[2]。UPS多发生

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230831-00077

收稿日期 2023-08-31 本文编辑 王静

引用本文: 王玥, 于丹丹, 王龙, 等. 胃原发多形性未分化肉瘤合并胃的胃肠间质瘤一例[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(7): 731-733. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230831-00077.



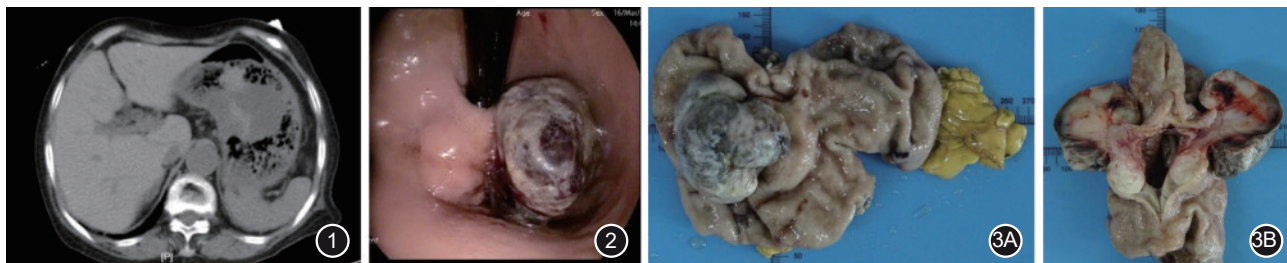


图1 全腹增强CT显示胃充盈尚可,胃贲门及小弯侧壁增厚,见团块影凸向腔内,大小4.6 cm×5.0 cm,黏膜层中断,浆膜层毛躁,增强扫描不均匀明显强化 图2 胃镜检查所见 胃底延伸至贲门见一巨大肿物,顶端破溃,肿瘤搏动明显,表面有渗血 图3 术后肿瘤大体标本 3A.胃小弯侧近胃前壁见一隆起型肿物,表面灰褐色;肿物切面大部分呈灰白色、实性、质韧、略有光泽,局部出血、坏死和囊性变;3B.紧邻肿物的黏膜下见一灰白色结节,切面实性、质韧

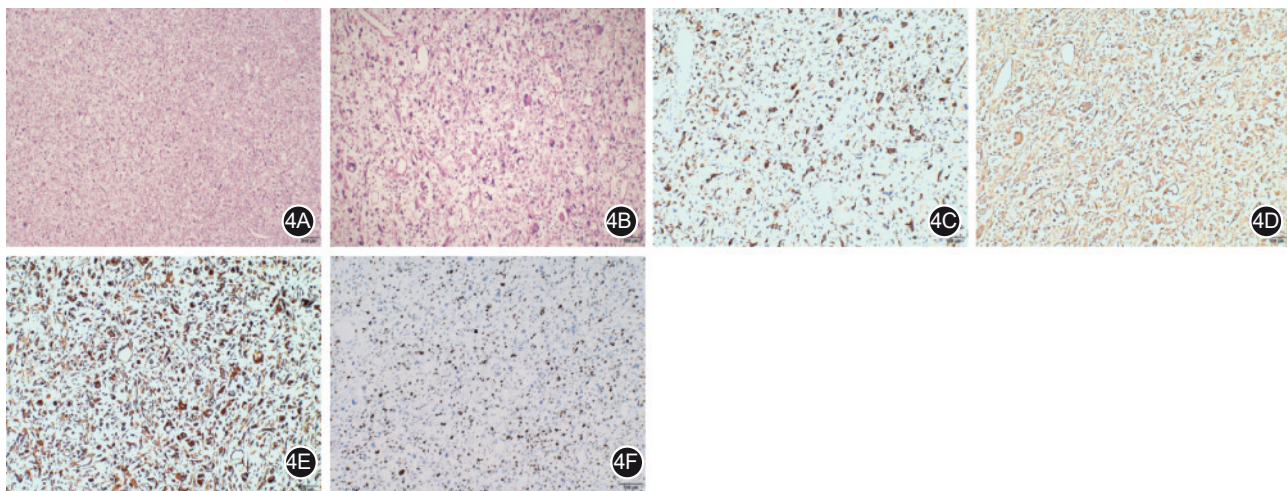


图4 本例未分化多形性肉瘤相关病理检查结果 4A.肿瘤细胞形态多样,呈梭形、多角形、类圆形等,排列成席纹状、条束状或无结构性排列(苏木精-伊红染色,×40);4B.肿瘤细胞胞浆丰富,胞核大,可见奇异性核,核仁明显,核分裂象易见,可见多核瘤巨细胞(苏木精-伊红染色,×100);4C.免疫组织化学染色CD68阳性(×100);4D.免疫组织化学染色AACT阳性(×100);4E.免疫组织化学染色Vimentin弥漫强阳性(×100);4F.免疫组织化学染色Ki-67阳性30%(×100)

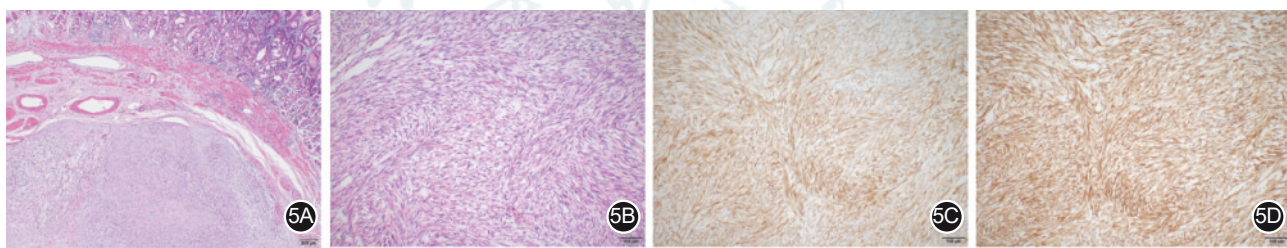


图5 本例胃的胃肠间质瘤相关病理检查结果 5A.肿瘤界限较清楚,位于黏膜下层和固有肌层之间(苏木精-伊红染色,×40);5B.梭形肿瘤细胞交织状,漩涡状排列,细胞形态温和,均匀一致(苏木精-伊红染色,×100);5C.免疫组织化学染色CD117阳性(×100);5D.免疫组织化学染色DOG-1阳性(×100)

于中老年人(50~70岁),25%的患者有放疗史。常见部位为四肢深部软组织、躯干及腹膜后,偶发于头颈、肾脏及肺部,原发于消化道者较罕见^[3]。大体上UPS呈分叶状,通常较大(5~15 cm),切面呈灰白色,坏死较常见。组织学形态表现为肿瘤细胞明显的异型性和多形性,大量核分裂象,无明确分化方向。目前对于UPS的诊断排除性诊断,需排除其他类型高级别多形性肉瘤、肉瘤样癌以及恶性黑色素瘤等。

多形性平滑肌肉瘤可见典型的平滑肌分化,SMA弥漫强阳性。多形性横纹肌肉瘤弥漫强阳性表达Desmin。多形性脂肪肉瘤S-100阳性,去分化脂肪肉瘤基因检测可有MDM2和CDK4扩增。肉瘤样癌可表达广谱CK。恶性黑色素瘤可表达S-100、HMB-45和Melan-A。少见肿瘤如组织细胞肉瘤和滤泡树突细胞肉瘤也可以发生在胃肠道,前者表达成熟组织细胞标记CD45、CD68和CD163,后者表达滤泡树突细胞分

化标记,包括CD21、CD23和CD35。UPS为高度恶性肿瘤,目前对于UPS的治疗以手术为主,术后辅助放疗,标本切缘情况是影响预后的主要原因^[4]。一项回顾性研究主张UPS的最小切除边缘为10 mm,并强调与辅助放疗相比,广泛切除10 mm边缘对局部控制的重要性^[5]。

UPS的分子遗传学复杂,无特异分子标志物。近年来研究表明,泛癌基因突变、染色体异常以及一些信号通路中表观遗传的改变促进了UPS的发生和发展^[6]。目前研究认为, *TP53*、*ATRX*、*H3F3A*、*ZFHX3*、*CSMD3*、*PRPRT*、*TRIO*、*CLTC*、*PDGFRB*、*ALK*、*PTCH1*、*RET*、*ERBB4*、*JAK3*、*GATA1*、*PIK3CG*、*RARA*和*MYH9*等都可能是UPS的驱动基因^[7-8]。一项关于143例软组织肉瘤的研究发现,12.8%的UPS发生了*TP53*基因的变异,本例检测到*TP53*基因点突变可能与UPS的发生有关^[9]。Thoenen等^[10]认为,p14ARF-MDM2-p53信号通路在UPS的发病过程中至关重要,恢复野生型*TP53*的活性可能成为UPS的治疗靶点。本例检测到的其他5种基因(*ARID2*、*KMTID*、*MUC16*、*RUNX1TI*及*TAF1*)变异在UPS中未见报道,鉴于UPS的发生率较低,分子检测相关报道较少,以上5种基因的变异与UPS的发生和发展是否相关,有待后续研究。

本病例因UPS与GIST同时发生于胃部,且胃黏膜下与胃小弯脂肪中均发现GIST,除其他组织来源多形性肉瘤外,本例UPS最需要与以下两种少见特殊类型GIST鉴别:(1)去分化GIST;(2)多形性上皮样GIST。郑松等^[11]报道1例GIST患者,肿瘤组织形态和免疫表型在伊马替尼耐药后发生了横纹肌肉瘤分化,CD117表达缺失,横纹肌分化的标记Myogenin表达阳性,但分子检测*c-kit*基因突变与原突变相同。另一文献报道同一肿瘤形态上出现了经典GIST成分和高级别多形性肿瘤成分,免疫标记表达不同,但经基因检测发现两区域同为*c-kit*基因11外显子点突变^[12]。本例隆起型肿物与黏膜下结节距离较近(0.8 cm),但大体上为两个肿瘤,非多形性肉瘤样区与经典GIST区的关系,且患者无靶向药物治疗史,结合免疫组织化学及分子检测结果,可以确定两肿瘤非同一组织学来源。以上特殊类型GIST可表现为多形性高级别肉瘤样形态,免疫组织化学CD117、DOG-1可缺失表达或表达不理想,此类多发肿瘤患者还需仔细询问病史及临床靶向药物治疗史,充分取材,必要时行基因检测加以鉴别,避免把以上特殊类型GIST误诊成UPS而影响治疗。

综上,GIST与UPS是两种独立发生的实体瘤,本例的特殊之处在于UPS与GIST同时发生于胃部,虽然GIST的危险等级并不影响UPS的治疗和预后,此时明确UPS的诊断显得尤为重要。因此,对于与GIST伴发的软组织肿瘤要对其

组织形态、免疫标记及分子事件仔细鉴别,特别是与特殊类型GIST的鉴别。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ozzello L, Stout AP, Murray MR. Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas [J]. Cancer, 1963, 16: 331-344. DOI: 10.1002/1097-0142(196303)16:3<331::aid-cnrcr2820160307>3.0.co;2-f.
- [2] Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition[J]. Pathology, 2014,46(2):95-104. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000050.
- [3] Patel DP, Gandhi YS, Sommers KE, et al. Primary pulmonary malignant fibrous histiocytoma[J]. Case Rep Pulmonol, 2015,2015:381276. DOI: 10.1155/2015/381276.
- [4] Welsch K, Breuninger H, Metzler G, et al. Patterns of infiltration and local recurrences of various types of cutaneous sarcomas following three-dimensional histology [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2018,16(12):1434-1442. DOI: 10.1111/ddg.13708.
- [5] Fujiwara T, Stevenson J, Parry M, et al. What is an adequate margin for infiltrative soft-tissue sarcomas? [J]. Eur J Surg Oncol, 2020,46(2):277-281. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.10.005.
- [6] Sun H, Liu J, Hu F, et al. Current research and management of undifferentiated pleomorphic sarcoma/myofibrosarcoma[J]. Front Genet, 2023,14:1109491. DOI: 10.3389/fgene.2023.1109491.
- [7] Ali NM, Niada S, Brini AT, et al. Genomic and transcriptomic characterisation of undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone[J]. J Pathol, 2019,247(2):166-176. DOI: 10.1002/path.5176.
- [8] Cui Y, Han L, Shang J, et al. Primary cardiac undifferentiated pleomorphic sarcoma is associated with TP53 mutation during lack of MDM2 amplification, and targeted sequencing analysis reveals potentially actionable targets[J]. Hum Pathol, 2022,123:113-122. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.02.006.
- [9] Pérot G, Chibon F, Montero A, et al. Constant p53 pathway inactivation in a large series of soft tissue sarcomas with complex genetics[J]. Am J Pathol, 2010, 177(4): 2080-2090. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100104.
- [10] Thoenen E, Curl A, Iwakuma T. TP53 in bone and soft tissue sarcomas[J]. Pharmacol Ther, 2019, 202: 149-164. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.06.010.
- [11] 郑松, 黄科儿, 周建美, 等. 伊马替尼耐药后胃肠间质瘤组织出现转分化现象一例[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015,18(4):402-404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.04.025.
- [12] Li L, Khalili M, Johannes G, et al. Case report of rhabdomyosarcomatous transformation of a primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. BMC Cancer, 2019,19(1):913. DOI: 10.1186/s12885-019-6085-3.