

前列腺胃肠外间质瘤 1 例报告并文献复习

刘志飞¹ 张志宏² 徐勇² 邓刚¹ 李印东¹

[摘要] 目的:提高前列腺胃肠外间质瘤的诊治水平。方法:回顾性分析 1 例前列腺胃肠外间质瘤的临床和影像资料,并结合相关文献讨论。该患者入院诊断前列腺肉瘤,为明确诊断行经直肠超声引导前列腺穿刺术。结果:活检穿刺组织病理报告:光镜下肿瘤细胞密集,排列紊乱,以梭形细胞为主;免疫组化标记:CD117 和 CD34 表达阳性,PSA、S-100 和 SMA 阴性,支持前列腺胃肠外间质瘤诊断。行伊马替尼靶向治疗,随访 6 个月肿瘤无明显缩小,至今仍存活。结论:前列腺胃肠外间质瘤极为罕见,确诊主要依靠病理诊断和免疫组织化学,除外胃肠道来源,影像学检查可提供直接依据。外科手术治疗效果较好。靶向药物治疗前列腺胃肠外间质瘤的作用还有争论。

[关键词] 前列腺;胃肠道外间质瘤;靶向治疗

[中图分类号] R697.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)08-0607-03

Extragastrointestinal stromal tumor of the prostate: a case report and literature review

LIU Zhifei¹ ZHANG Zhihong² XU Yong² DENG Gang¹ LI Yindong¹

⁽¹⁾Department of Urology, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, 063000, China;

⁽²⁾Department of Urology, Second Hospital of Tianjin Medical University, Institute of Urology)

Corresponding author: XU Yong, E-mail: xuyong8816@sina.com

Abstract Objective: To evaluate the diagnosis and the treatment of the extragastrointestinal stromal tumor of the prostate and to raise awareness of the disease. **Methods:** The clinical and imaging data of a case of EGIST patient were analyzed retrospectively and discussed with relative literature review. A presumptive diagnosis of primary prostate sarcoma was made and TRUS-guided biopsies were taken. **Results:** Histologically, the tumor consisted of spindle-shape cells, with irregular dense arrangement. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for CD117 and CD34, but negative for PSA, SMA and S-100. The pathologic diagnosis of prostatic EGIST was made based on characteristic morphological features, immunoprofiles, and imaging analysis. Imatinib was used to treat with this tumor. During the follow-up period of 6 months the lesion did not shrink obviously and the patient was still alive. **Conclusion:** Prostatic EGIST is rare. The diagnosis of prostatic EGIST is based on characteristic morphological features and immunohistochemistry by prostate needle biopsy. Rectal GIST was excluded by radiology and transrectal ultrasonography. Complete resection of the tumor is effective in treating EGIST. Data suggest that the therapeutic efficacy of drug targeted treatment in prostatic EGIST is disputed.

Key words prostate; extragastrointestinal stromal tumor; targeted therapy

胃肠道外间质瘤^[1] (EGIST) 是一类非胃肠来源,与胃肠道间质瘤(GIST)形态、免疫表型及分子遗传特征相类似的肿瘤。EGIST 生物学行为多变,真正的形成机制仍有待进一步研究。前列腺 EGIST 发生率极低,迄今国内外文献比较明确的报道仅有 3 例。本文报道近期诊治前列腺 EGIST 1 例,并复习相关文献,对诊断标准、鉴别诊断、治疗及预后做进一步探讨,以提高对本病的认识。

1 病例报告

患者,男,31 岁。因尿频、尿急、排尿困难伴间断肉眼血尿 2 周于 2011 年 10 月入院。直肠指检(DRE):前列腺Ⅲ度增大,质坚硬,无压痛,表面欠

光滑,中央沟消失。血清前列腺特异性抗原(PSA) 0.37 μg/L。B 超检查提示前列腺 6.0 cm×6.1 cm×6.5 cm,内部结构欠规则,可见片状液性暗区。盆腔 MRI(图 1A、B)示:①前列腺区异常信号影,部分呈囊性改变;②前列腺失去正常形态,病变显示信号混杂,以中等信号为主;③精囊受挤压;④病变呈膨胀性生长,其内结构紊乱;⑤病变向后向上挤压直肠。全身骨扫描未见异常。经肠镜及经直肠 B 超检查直肠壁内外未见肿瘤。入院诊断为前列腺肉瘤。经直肠超声引导下前列腺穿刺活检术。活检穿刺组织病理报告:光镜下肿瘤细胞密集,排列紊乱,瘤组织主要由丰富的长梭形、短梭形、卵圆形或圆形细胞构成(图 1C);肿瘤细胞较大,胞质丰富、细胞核卵圆形或圆形,大小不一,部分细胞核染色淡;核分裂象多见,>10 个/50

¹河北省唐山市人民医院泌尿外科(河北唐山,063000)

²天津医科大学第二医院泌尿外科,天津市泌尿外科基础医学重点实验室

通信作者:徐勇, E-mail: xuyong8816@sina.com

HPF,可见出血及坏死;免疫组化标记:CD117(图1D)、CD34 表达阳性,PSA、S-100 和 SMA 阴性,支持前列腺胃肠外间质瘤诊断。考虑前列腺肿瘤巨大,先予口服靶向药物伊马替尼 400 mg/d,随访 6 个月,肿瘤较前有所增大(6.5 cm×7.2 cm×9.0 cm),出现尿潴留,予留置导尿处理,仍在随访中。

2 讨论

Mazur 等于 1983 年根据肿瘤的分化特征提出胃肠道间质瘤的概念。中国胃肠道间质瘤诊断治疗专家共识^[2](2011 年版)认为:GIST 是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,由突变的 c-kit 或血小板源性生长因子受体 α (PDGFRA) 基因驱动;组织学上多由梭形细胞、上皮样细胞、偶或多形性细胞,排列成束状或弥漫状图像,免疫组化检测通常为 CD117 或 DOG-1 表达阳性。近年研究显示 PKC θ 表达与 GIST 发生发展有一定关系^[3]。

在组织学上,GIST 依据细胞形态可分梭形细胞型、上皮样细胞型和梭形细胞/上皮样细胞混合型;免疫组化检测 CD117 阳性率约 95%,DOG-1 阳性率 98%,CD34 阳性率 70%,SMA 阳性率 40%,S-100 蛋白阳性率 5%^[4,5]。大约有 5% 组织形态学可疑的 GIST 免疫组化染色 CD117 呈阴性,推荐 DOG-1、PDGFRA 进行诊断,需要应用分子生物学手段检测 c-kit 和 PDGFRA 基因的突变来辅助诊断^[6]。初步研究证实,DOG-1 蛋白选择性地表达于 GIST^[7]。对于 c-kit 基因突变的 GIST,DOG-1 的阳性率为 92%,而 CD117 阳性率为 81%。同时对于具有 PDGFRA 基因突变的 GIST 病例往往表现为 CD117 弱阳性或阴性,而 CD117 阳性率仅 9%,DOG-1 为 79%。DOG-1 表达与基因突变类型、突变位置、肿瘤大小、肿瘤级别和患者年龄均无相关性,可以作为 GIST 诊断和鉴别的必要补充。

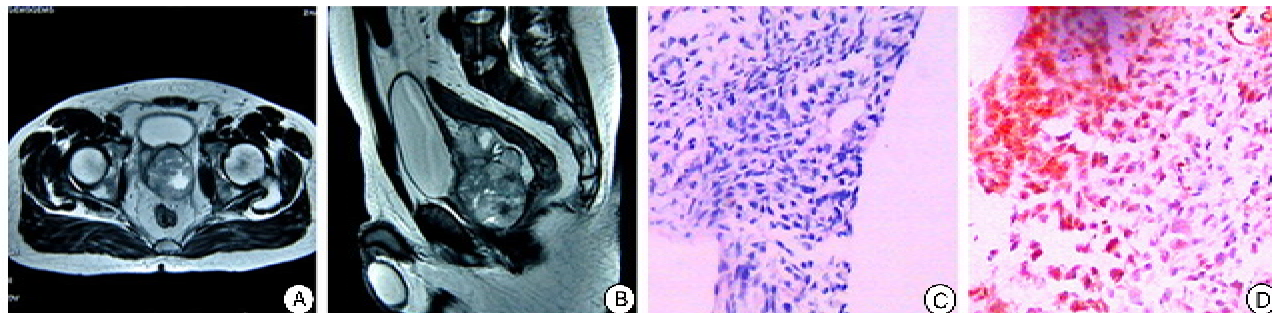
检测基因突变的位点,一般应包括 c-kit 基因

的第 9、11、13 和 17 号外显子以及 PDGFRA 基因的第 12 和 18 号外显子。大多数 GIST(65%~85%)的基因突变发生在 c-kit 基因的第 9 号或第 11 号外显子^[8,9]。本例患者由于经济原因,未行基因检测。

EGIST 较为罕见,仅占 GIST 的 5%~10%^[10,11],发病年龄为 31~82 岁,平均为 58 岁。有研究统计,EGIST 可见于肠系膜、网膜和后腹膜,约占 98.1%,胰腺、女性生殖系统、膀胱、精囊^[12]也有报道。迄今国内外文献比较明确的前列腺 EGIST 报道仅 3 例^[13~15]。

前列腺 EGIST 无典型性临床表现,临床实践中难以首先考虑到。Van der Aa 等^[13]报道首例患者出现间断尿痛、急性尿潴留伴体重减轻;而其他 2 例患者分别表现为尿频、尿等待、夜尿增多,偶有血尿及会阴部不适。本例患者则因尿频、尿急、排尿困难伴血尿就诊。

前列腺穿刺活检证实的 GIST 可能是前列腺或直肠部位的肿瘤,两者易发生混淆,其临床表现相似。明确诊断需除外胃肠来源,结合影像学、免疫组化(穿刺组织或手术标本)等可确定肿瘤性质及部位。Van der Aa 等^[13]报道首例前列腺 EGIST,影像学资料表明肿瘤局限于前列腺,行前列腺穿刺活检术,免疫组化染色 CD117 阳性。Lee 和孙颖浩等^[14,15]各报道 1 例,均行根治性前列腺切除术,完整切除肿瘤。肿瘤免疫组化标记 CD117 和 CD34 阳性,SMA、S-100 阴性;其中 Lee 行 PSA 染色,阴性表达。由于 EGIST 的发病率与 GIST 相比要低得多,所以做出 EGIST 诊断之前必须明确该肿瘤与消化道无关,特别是需除外原发于消化道向浆膜外生长者。本例经 B 超、MRI 和肠镜检查直肠壁内外均未发现肿瘤。MRI 显示巨大肿物位于前列腺区,前列腺失去正常形态,精囊受挤压,瘤细胞弥漫性表达 CD117 和 CD34 阳性,S-100 和



A:盆腔 MRI(T2WI),前列腺区异常信号影,部分呈囊性改变;前列腺失去正常形态,病变显示信号混杂,以中等信号为主;精囊受挤压。B:盆腔 MRI(T2WI),前列腺病变呈膨胀性生长,其内结构紊乱;病变向后向上挤压直肠;C:活检穿刺组织病理切片(HE,400×);肿瘤细胞密集,排列紊乱;瘤组织主要由丰富的梭形、短梭形、卵圆形或圆形细胞构成。D:肿瘤组织免疫组化 CD117 弥漫性阳性表达(200×)

图 1 患者的盆腔 MRI、病理切片及免疫组化标记

SMA 阴性,其中 PSA 阴性表达。以上分析表明肿瘤来源于前列腺。到目前为止,结合影像学资料及免疫组化标记,本例为迄今为止年龄最小的前列腺 EGIST。

另外,前列腺 EGIST 必须要与特异性前列腺间质性肿瘤鉴别,包括恶性潜能不能确定的前列腺间质增生性病变及前列腺间质肉瘤。免疫组织化学标记结果是区分两者的最有效手段。CD117 和 CD34 染色在前列腺 EGIST 呈一致的强阳性表达,而特异性前列腺间质性肿瘤仅 CD34 染色呈阳性。

EGIST 的生物学行为曾分为良性、低度恶性和恶性。Fletcher 等^[5]主张用肿瘤大小和核分裂活性来划分间质肿瘤的危险性程度,分为极低、低、中和高度危险性。2008 年 4 月,美国 NIH 对 EGIST 风险分级形成共识:①任何部位的 EGIST,肿瘤直径 <2.0 cm,每 50 个高倍视野核分裂数 ≤ 5 为极低危险度;②任何部位的 EGIST,肿瘤直径在 2.1~5.0 cm,每 50 个高倍视野核分裂数 ≤ 5 为低危险度;③任何部位的 EGIST,肿瘤直径 <5.0 cm,每 50 个高倍视野核分裂数在 6~10,为中等危险度;④肿瘤破裂、肿瘤直径 >5 cm、每 50 个高倍视野核分裂数 >10 ,为高危险度。结合本例特点,肿瘤为高度危险性,预后差。

EGIST 对放疗和化疗均不敏感,首选外科手术治疗^[10]。手术目标是尽量争取 R0 切除。初次手术仅为 R1 切除,如果预计再次手术难度低并且风险可以控制,不会造成主要功能脏器的损伤,可以考虑二次手术。如果二次手术可能会造成主要功能脏器损伤,则不建议进行二次手术,而考虑药物治疗。靶向药物治疗 EGIST 的作用还有争论。Van der Aa 等^[18]报道服用甲磺酸伊马替尼的患者出现较好疗效,患者服药 100 周后肿瘤体积明显缩小。本例患者伊马替尼治疗 6 个月后复查肿瘤体积较前有所增大。

综上所述,前列腺 EGIST 的确诊主要依靠病理诊断和免疫组织化学,须除外胃肠来源,影像学检查可提供直接依据。外科手术治疗 EGIST 效果较好。靶向药物治疗 EGIST 的作用还有争论。

[参考文献]

- 1 Reith J D, Goldblum J R, Lyles R H, et al. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome[J]. *Med Pathol*, 2000, 13: 577-585.
- 2 CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识(2011 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*,

2011, 16(9): 836-844.

- 3 Ríos-Moreno M J, Jaramillo S, Pereira Gallardo S, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC θ expression. Is there any advantage in using several markers [J]. *Pathol Res Pract*, 2012, 208: 74-81.
- 4 Miettinen M, Sobin L H, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT) [J]. *Mod Pathol*, 2000, 13: 1134-1142.
- 5 Fletcher C D, Berman J J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33: 459-465.
- 6 West R B, Corless C L, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165: 107-113.
- 7 Espinosa I, Lee C H, Kim M K, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32: 210-218.
- 8 Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinico-pathologic correlation[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2005, 13: 205-220.
- 9 贺慧颖, 方伟岗, 钟锦锦, 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(5): 262-266.
- 10 何纯刚, 陈利生, 李君, 等. 胃肠道外间质瘤的临床特征、治疗与预后[J]. *中华普通外科杂志*, 2007, 22(8): 579-581.
- 11 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: 82-87.
- 12 Song W, Yang J R, Wang Y H, et al. Primary extra-gastrointestinal stromal tumor of the seminal vesicles [J]. *Urology*, 2012, 79: 36-37.
- 13 Van der Aa F, Sciort R, Blyweert W, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the prostate [J]. *Urology*, 2005, 65: 388.
- 14 Lee C H, Lin Y H, Lin H Y, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the prostate: a case report and literature review[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37: 1361-1365.
- 15 Sun Y H, Yang B, Gao X F. Extragastrointestinal stromal tumor possibly originating from the prostate [J]. *Int J Urol*, 2007, 14: 869-871.

(收稿日期:2012-08-14)