

胃丛状纤维黏液瘤的诊疗进展

来志浩, 刘奎, 李坤, 曲林林*

青岛大学附属医院西海岸院区肝胆胰外科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年9月17日; 录用日期: 2023年10月11日; 发布日期: 2023年10月17日

摘要

胃丛状纤维黏液瘤是一种来源于胃肠间叶细胞的特殊类型肿瘤。该病临床上较罕见, 具有独特的组织学特点和病理特征, 但临床表现无显著特异性。由于胃丛状纤维黏液瘤的具体发病机制和疾病进展尚不明确, 临床诊断易于漏诊或误诊。本文复习国内外文献对胃丛状纤维黏液瘤的流行病学特征、发病机制、临床表现、鉴别诊断、病理、免疫组化及治疗等方面进行系统综述, 以期提高对胃丛状纤维黏液瘤的认识, 为临床提供参考。

关键词

胃丛状纤维黏液瘤, 胃肿瘤, 研究进展

Clinical Treatment and Research Progress of Gastric Plexiform Angiomyxoid Myofibroblastic Tumor

Zhihao Lai, Kui Liu, Kun Li, Linlin Qu*

Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, West Coast Campus, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Sep. 17th, 2023; accepted: Oct. 11th, 2023; published: Oct. 17th, 2023

Abstract

Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor (PAMT) was a specific type of tumor deriving from gastrointestinal mesenchymal cells. It was a rare disease with unique histological and pathological features. However, the clinical manifestation was non-specific. Because of the unclear

*通讯作者 Email: taxue9455@sina.com

pathogenesis and progression of PAMT, it prones to misdiagnosis. The epidemiological characteristics, pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, pathological immunohistochemistry and treatment of PAMT were reviewed after studying domestic and foreign literatures. This article could improve the understanding of PAMT and provide clinical reference.

Keywords

Plexiform Angiomyxoid Myofibroblastic Tumor, Gastric Tumor, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃丛状纤维黏液瘤(plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor, PAMT)是一种特殊类型的、来源于胃肠间叶细胞的罕见肿瘤。2007年 Takahashi 等首次报道了该病,并指出该肿瘤呈特征性的丛状分布,由良性梭形细胞组成,细胞间为存在黏液样基质。因这种特殊的肿瘤不能归类于任何一种已知的胃实体肿瘤,故命名为“胃丛状血管黏液肌纤维母细胞肿瘤”[1]。2009年 Miettinen 等报道了12例此类相似肿瘤并进行了文献回顾,根据肿瘤形态和细胞学特点,将其重新命名为“丛状纤维黏液瘤”[2]。2010年 WHO 正式采用“丛状纤维黏液瘤”的命名,并将其归入发生于胃的间叶源性肿瘤的消化系统肿瘤分类中[3]。PAMT 作为罕见的胃间叶源性肿瘤,目前已知的文献报道仅130例左右,本文通过复习国内外文献对胃丛状纤维黏液瘤的流行病学特征、发病机制、临床表现、鉴别诊断、病理、免疫组化及治疗问题进行系统综述,以期提高对 PAMT 的认识。

2. 流行病学特征

随着报道病例的逐年增加,对 PAMT 疾病的认识也不断加深。该病的发病年龄从5到81岁,中位年龄为46岁,30~60岁为疾病的高发年龄,男女均可发病,男女比例为1:1.33,从地域来看,全球均有病例发现报道,报道最多的三个地区分别是亚洲、北美和欧洲,目前报道病例数最多的国家是中国[2]。

3. 病因及发病机制

目前, PAMT 的具体发病原因尚不明确。在对部分病例的基因检测中发现胶质瘤相关癌基因同源物(GLI1)和MALAT1基因存在突变。T(11;12)(q11;q13)染色体易位产生有功能的MALAT1-GLI1嵌合蛋白,最终导致GLI1蛋白的过表达[4][5]。GLI1蛋白在肿瘤组织中普遍存在,并可以激活在胃肠疾病中扮演重要角色的Hedgehog信号通路[6]。该信号通路主要由分泌型信号糖蛋白shh配体、跨膜蛋白受体Ptch和跨膜蛋白Smo组成的复合物,以及下游转录因子GLI蛋白构成。此外,随着对胃肠肿瘤中Hedgehog信号通路研究的不断深入,发现非经典的依赖Patched信号通路和非依赖Smoothed信号通路也涉及其中[7]。Smo蛋白是Hedgehog信号通路中的转换器,能够把细胞外的shh信号转化为细胞内的GLI1信号,从而启动细胞核内的基因转录[8]。

在对 PAMT 的分子检测中未检出 C-kit 基因第9、11、13和17号外显子及 PDGFRA 基因第12、14和18号外显子突变,可作为鉴别诊断的依据之一[9][10][11]。

4. 临床诊断

部分 PAMT 患者(<10%)为体检时意外发现,并无任何症状。其余大部分患者中,临床症状多为不典型的消化道症状,最常见的症状为腹痛,其次为腹胀、腹部不适、腹部肿物、恶心、反酸或呕吐等症状[12][13]。也有部分患者以贫血、黑便或上消化出血等为首发症状就诊后发现 PAMT [14][15]。

PAMT 的好发部位是胃窦部[16][17],其次为胃体部和胃底部[18]。也有报道发病于胃外器官,如小肠、胆囊和纵膈等[13]。

影像学检查中,增强 CT 的动脉期表现为不均质的强化肿物,静脉期和延迟期可见进一步强化[19][20]。也有的 PAMT 表现为囊性肿物或周围有明显强化的结节[21]。磁共振在检查肿瘤范围及内容物方面比 CT 更具优势,但依旧无法作为确诊的依据。

明确诊断需要依赖内镜检查。内镜下可见肿瘤位于黏膜下,呈典型的粉红色或红色,表面黏膜光滑完整,质地有弹性,有的肿瘤表面溃疡或腐苔。内镜超声下往往可发现均质的低回声肿块[22]。

5 鉴别诊断

5.1. 胃肠间质瘤(Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST)

PAMT 最需要鉴别的是 GIST。GIST 是一类起源于胃肠道间叶组织的肿瘤,占消化道间叶肿瘤的绝大多数,GIST 可发生于黏膜下、固有层或浆膜下,呈结节状生长,边界一般较清晰。黏液性 GIST 与 PAMT 虽然相似,但生长方式不同,GIST 很少呈丛状生长。此外,免疫组化结果显示,GIST 特异性地表达 CD117、Dog-1 和 CD34,并可以检测出 c-Kit 或 PDGFRA 基因突变,可作为鉴别诊断的重要依据[23]。

5.2. 胃平滑肌瘤和平滑肌肉瘤

胃平滑肌瘤起源于胃平滑肌组织的常见良性间质肿瘤,好发于胃底、胃体等部位,胃平滑肌瘤细胞胞质丰富,嗜伊红染色,细胞核两端平钝,多呈束状或编织状排列,细胞间质常伴有玻璃样变、钙化或黏液样变性等改变,免疫组化结果显示 a-SMA、MSA、desmin 和 h-caldesmon 表达阳性。胃平滑肌肉瘤的瘤细胞则有明显异型性,可见较多核分裂象,以此可与 PAMT 鉴别。

5.3. 炎性肌纤维母细胞肿瘤

炎性肌纤维母细胞瘤是由分化的肌纤维母细胞性梭形细胞组成的一种间叶肿瘤,常伴大量浆细胞或淋巴细胞,常呈结节状生长方式,免疫组化染色可显示 aSMA、MSA、desmin 阳性,ALK1 阳性细胞占 50%左右[24]。

5.4. 胃肠神经鞘瘤

胃肠神经鞘瘤与胃壁的固有肌层分界清楚,肿瘤的周围可见淋巴细胞组成的淋巴细胞套,有时可见生发中心形成,肿瘤细胞胞质淡嗜伊红染色,核纤细,多呈束状或梁状排列,瘤细胞 S-100、Leu-7 和 GFAP 呈弥漫强阳性,以此可与 PAMT 相鉴别[25]。

5.5. 血管球瘤

血管球瘤的细胞呈规则的圆形或椭圆形,大小一致,胞质嗜伊红染色,细胞间分界清楚,呈条索或团块状围绕血管,呈同心圆状排列,部分区域可见血管球瘤细胞向平滑肌移行过渡。血管瘤细胞的 a-SMA、MSA、h-caldesmon、calponin 和 IV 型胶原阳性。

5.6. 胃肠炎性纤维性息肉

胃肠炎性纤维性息肉的体积一般较小，呈息肉状生长，与周围界限清楚，常可见有溃疡形成。病变内可见有长胞质突起的梭形细胞，周围环绕壁薄的小血管，背景呈黏液样，炎症细胞以嗜酸性粒细胞最为常见。

6. 病理检查

大体观，典型的 PAMT 表现为黄褐色或灰白色分叶状肿物，多数与周围正常组织界限不清，切面可见胶冻样物，呈丛状或结节样生长，常见出血征象[26] [27]。部分患者有肿瘤坏死表现。光学显微镜低倍镜下见肿瘤位于胃壁内，少部分可长入黏膜内或突破浆膜层。高倍镜下可见大量的黏液样基质内，不规则的梭形肿瘤细胞以丛状或多结节样生长，间质小血管丰富，可有少量中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞浸润。肿瘤细胞形态温和，无明显异型性，核分裂象罕见。免疫组化是 PF 鉴别诊断的重要依据之一。PAMT 的阿辛蓝染色阳性，免疫组织化学染色显示 PAMT 具有肌纤维母细胞性的分化特点，肿瘤细胞广泛表达 SMA 及肌特异性肌动蛋白(MSA)，部分病例还表达结蛋白及 H-caldesmon 等肌源性标志物；也可表达 CD10 及 PR，但不表达 CD117、DOG1、ALK、CD34 及 S-100 等蛋白[22] [28]。Ki-67 常低于 1%，一般不超过 2%，这也提示该肿瘤细胞的增殖活跃程度较低[29]。

7. 治疗与预后

由于 PAMT 呈丛状生长，且与周围边界不清，一旦发现应及早治疗，治疗以手术切除为主，手术方式根据肿瘤大小、生长部位决定，发生于胃窦部的较大肿瘤多采取远端胃切除或胃部分切除。较小的 PAMT，内镜下粘膜切除术(Endoscopic Submucosal Dissection, ESD)也可作为选择的手术方式[18] [30]。为更好地明确肿瘤位置及切除范围，腹腔镜联合内镜手术也有报道[31]。由于多数 PAMT 位于黏膜下层或肌层，ESD 往往难以完整切除，有复发风险。同时也有个别报道 PAMT 患者因行 ESD 手术导致出血性休克而被迫急诊手术[32]。由于病例数较少，缺乏大中心的临床随机对照试验，开放手术与 ESD 手术治疗效果的优劣性尚未见报道。迄今为止，未见有 PAMT 恶变及术后复发的报道[10]。但有文章报道 PAMT 可能伴有血管侵犯[33] [34]，因此不能完全排除 PAMT 有转移可能，术后应进行长期随访。

8. 展望与小结

综上所述，PAMT 是发病率较低且无特异性临床表现的胃肠间叶细胞肿瘤，由于对 PAMT 的具体发病机制及疾病进展尚不十分明确，临床诊治易于漏诊或误诊。目前，临床上 PAMT 的治疗手段仍以手术为主，手术方式的选择可根据个体化治疗的原则。随着针对疾病的发病机制的深入研究，特异的诊断方法和治疗措施是提高 PAMT 诊治效果的新希望。

基金项目

黎介寿院士肠屏障研究专项基金(LJS-201913C)，齐智华夏 - 白求恩·原发性肝癌专项研究基金项目(QZHX-21-ZQN-008)。

参考文献

- [1] Takahashi, Y., Shimizu, S., Ishida, T., *et al.* (2007) Plexiform Angiomyxoid Myofibroblastic Tumor of the Stomach. *The American Journal of Surgical Pathology*, **31**, 724-728. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213448.54643.2f>
- [2] Miettinen, M., Makhlof, H.R., Sobin, L.H., *et al.* (2009) Plexiform Fibromyxoma: A Distinctive Benign Gastric Antral Neoplasm Not to Be Confused with a Myxoid GIST. *The American Journal of Surgical Pathology*, **33**, 1624-1632.

- <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181ae666a>
- [3] Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., *et al.* (2010) WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th Edition, IARC Press, Lyon, 74-79.
 - [4] Hu, G., Chen, H., Liu, Q., *et al.* (2017) Plexiform Fibromyxoma of the Stomach: A Clinicopathological Study of 10 Cases. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **10**, 10926-10933.
 - [5] Hamada, T., Higashi, M., Yokoyama, S., Akahane, T., Hisaoka, M., Noguchi, H., Furukawa, T. and Tanimoto, A. (2023) MALAT1 Functions as a Transcriptional Promoter of MALAT1::GLI1 Fusion for Truncated GLI1 Protein Expression in Cancer. *BMC Cancer*, **23**, 424-436. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10867-6>
 - [6] Graham, R.P., Nair, A.A., Davila, J.I., *et al.* (2017) Gastroblastoma Harbors a Recurrent Somatic MALAT1-GLI1 Fusion Gene. *Modern Pathology*, **30**, 1443-1452. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.68>
 - [7] Avs, F., Akyala, A.I., Parikh, K., *et al.* (2019) Smoothed-Dependent and -Independent Pathways in Mammalian Noncanonical Hedgehog Signaling. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 9787-9798. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007956>
 - [8] Prajapati, A., Mehan, S. and Khan, Z. (2023) The Role of Smo-Shh/Gli Signaling Activation in the Prevention of Neurological and Ageing Disorders. *Biogerontology*, **24**, 493-531. <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10034-1>
 - [9] Takahashi, Y., Suzuki, M. and Fukusato, T. (2010) Plexiform Angiomyxoid Myofibroblastic Tumor of the Stomach. *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 2835-2840. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i23.2835>
 - [10] 胡桂明, 陈慧萍, 刘秋雨, 等. 胃丛状纤维黏液瘤临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(4): 258-262.
 - [11] Fassan, M., Salmaso, R., Saraggi, D., *et al.* (2015) Plexiform Fibromyxoma of the Gallbladder. *Pathologica*, **107**, 181-184.
 - [12] Kim, A., Bae, Y.K., Shin, H.C. and Choi, J.H. (2011) Plexiform Angiomyxoid Myofibroblastic Tumor of the Stomach: A Case Report. *Journal of Korean Medical Science*, **26**, 1508-1511. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.11.1508>
 - [13] Zhang, W.G., Xu, L.B., Xiang, Y.N., *et al.* (2018) Plexiform Fibromyxoma of the Small Bowel: A Case Report. *World Journal of Gastroenterology*, **6**, 1067-1072. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i15.1067>
 - [14] Quero, G., Musarra, T., Carrato, A., *et al.* (2016) Unusual Focal Keratin Expression in Plexiform Angiomyxoid Myofibroblastic Tumor: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine*, **95**, e4207. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004207>
 - [15] Gonzalez-Cordero, P.L., Vara-Brenes, D., Mdc, P., *et al.* (2018) Plexiform Fibromyxoma, a Rare Mesenchymal Gastric Tumor. *Gastroenterología y Hepatología*, **41**, 166-167. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.03.003>
 - [16] Banerjee, S., de la Torre, J., Burgoyne, A.M., *et al.* (2019) Gastric Plexiform Fibromyxoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **23**, 1936-1939. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04132-0>
 - [17] Lai, J., Kresak, J.L., Cao, D., *et al.* (2019) Gastric Plexiform Fibromyxoma: A Great Mimic of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) and Diagnostic Pitfalls. *Journal of Surgical Research*, **239**, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.01.062>
 - [18] Wang, W.Y., Li, J.N. and Li, G.D. (2010) Plexiform Angiomyxoid Myofibroblastic Tumour of the Gastric Fundus: Successful Diagnosis and Treatment by Endoscopy. *Journal of Clinical Pathology*, **63**, 569-570. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.076646>
 - [19] 潘馨梦, 张梦梅, 杨亚英, 等. 胃丛状纤维黏液瘤 1 例[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(3): 453.
 - [20] Ikemura, M., Maeda, E., Hatao, F., *et al.* (2014) Plexiform Angiomyxoid Myofibroblastic Tumor (PAMT) of the Stomach. A Case Report Focusing on Its Characteristic Growth Pattern. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 685-689.
 - [21] 金珊, 李丽, 田书信, 等. 胃丛状纤维黏液瘤 1 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(9): 1120-1121.
 - [22] 岳振营, 魏建国, 董艳光, 等. 胃丛状纤维黏液瘤 2 例临床病理学观察[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(10): 1172-1174.
 - [23] Hu, G.M., Chen, H.P., Liu, Q.Y., *et al.* (2018) Clinicopathologic Features of Gastric Plexiform Fibromyxoma. *Chinese Journal of Pathology*, **47**, 258-262.
 - [24] 朱岩, 丁颖, 宋国新, 等. 炎性肌纤维母细胞肿瘤临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(3): 194-200.
 - [25] 陶利萍, 陈笑雷, 孙文文, 等. 胃肠道神经鞘瘤 19 例临床病理特点分析及预后[J]. 中国现代医生, 2018, 56(11): 38-42, 169.
 - [26] 王艳芬, 周晓军. 新近认识的胃肠道间叶性肿瘤[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(8): 841-845.
 - [27] 蔡媛, 贾旭春, 李擒龙, 等. 胃丛状血管黏液样肌纤维母细胞瘤 2 例临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2012,

- 19(1): 36-38.
- [28] 李宗仁, 王守东, 王益春, 等. 胃丛状纤维黏液瘤 1 例报告[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(S1): 68.
- [29] Zhou, J., Xu, J., Jiang, G., *et al.* (2017) Gastrointestinal Stromal Tumor with a PDGFRA Mutation Masquerading as Gastric Plexiform Fibromyxoma: A Comparative Clinicopathological Study of Two Cases. *Oncology Letters*, **13**, 887-892. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5486>
- [30] Wu, J.D., Chen, Y.X., Luo, C., Xu, F.H., Zhang, L., Hou, X.H. and Song, J. (2021) Plexiform Angiomyxoid Myofibroblastic Tumor Treated by Endoscopic Submucosal Dissection: A Case Report and Review of the Literature. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 5288-5296. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i31.5288>
- [31] 刘晓莉, 屈玉玲. 胃丛状纤维黏液瘤 1 例报道[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(2): 132-133.
- [32] 田迅, 张玉洁, 惠京, 等. 胃丛状纤维黏液瘤临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2014, 21(5): 280-282.
- [33] Rau, T.T., Hartmann, A., Dietmaier, W., *et al.* (2008) Plexiform Angiomyxoid Myofibroblastic Tumour: Differential Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumour in the Stomach. *Journal of Clinical Pathology*, **61**, 1136-1137. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.059162>
- [34] Kurisaki-Arakawa, A., Suehara, Y., Arakawa, A., *et al.* (2014) Deeply Located Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma with FUS-CREB3L2 Gene Fusion in a 5-Year-Old Boy with Review of Literature. *Diagnostic Pathology*, **9**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/s13000-014-0163-2>