doi:10.11659/jjssx.11E018020

·临床研究·

消化道神经鞘瘤临床病理分析

苏琳茜,郭乔楠,唐雪峰 (陆军军医大学第二附属医院病理科,重庆 400037)

[**摘 要**] **目的** 探讨消化道神经鞘瘤的临床病理特点,为该病的诊断与鉴别诊断提供参考。**方法** 回顾性分析陆军军医大学第二附属医院病理科诊断的32例消化道神经鞘瘤患者的临床资料、病理形态、免疫组化结果以及随访情况。**结果** 32例患者中女22例,男10例;其中28例位于胃,3例位于食管,1例位于乙状结肠。肿瘤直径0.3~7 cm。镜下肿瘤细胞呈长梭形,排列呈编织状,周围可见淋巴细胞反应带。免疫组化示肿瘤细胞S-100均弥漫强阳性,灶性表达CD34或SMA,不表达CD117、DOG-1、Desmin。**结论** 消化道神经鞘瘤与经典型神经鞘瘤可能为不同的肿瘤实体,术前易误诊为胃肠道间质瘤,S-100是病理诊断标记,肿瘤完全切除预后好。

[**关键词**] 神经鞘瘤;胃肠道间质瘤;消化道;病理;诊断;S-100

[**中图分类号**] R738.6 [**文献标识码**] A [**收稿日期**] 2018-11-09

Clinicopathologic analysis of gastrointestinal schwannoma

SU Lin-xi, GUO Qiao-nan, TANG Xue-feng (Department of Pathology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological features, dignosis, and differential diagnosis of gastrointestinal schwannoma. **Methods** A total of 32 patients of gastrointestinal schwannomas were retrospectively reviewed in terms of clinical data, pathological features, immunohistochemical results and follow-up information. **Results** The tumor were located in the stomach in 28 cases, esophagus in 3 cases, and sigmoid colon in 1 case. The size of the tumors ranged from 0.3 cm to 7 cm in diameter. The tumors were composed spindle shaped cells with the lymphocytic cuffing at the peripheral part. Immunohistochemistry results showed that the tumor cells were strong positive for S-100. **Conclusion** Gastrointestinal schwannoma and classical schwannoma may be different types of tumors. It should be differentiated from gastrointestinal stromal tumor in the preoperative misdiagnosis. S-100 is the diagnostic marker, and the prognosis is well with complete tumor resection.

Keywords: schwannoma; gastric stromal tumors; gastrointestinal; pathology; diagnosis; S-100

神经鞘瘤,又称施万(Schwann)细胞瘤,源于颅内神经、脊神经根或者外周神经,是最常见的外周神经良性肿瘤,可发生于全身任何部位,以软组织多见。神经鞘瘤发生于消化道少见,多为个案报道,Daimaru等[1]在1988年首次描述。消化道神经鞘瘤多发生于胃,其发病率在消化道间叶源性肿瘤里列第3位,仅次于胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors,GIST)和平滑肌肿瘤。胃神经鞘瘤约占胃肿瘤的0.2%,占胃良性肿瘤的4%[2-3]。虽然近年来临床和病理医师对消化道神经鞘瘤的认识逐渐增加,但依然存在一定的漏诊和误诊。本研究将我科诊断的32例消化道神经鞘瘤结合文献分析其临床病理特征及诊断要点,比较其与发生在软组织的经典型神经鞘瘤的差异,探讨其与胃肠道其他间叶源性肿瘤的鉴别诊断,旨在进一步提高对该肿瘤的认识。

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(81672653)

[**通信作者**] 唐雪峰,E-mail:txfaty@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院2013年1月至2018年9月病理诊断的32例内镜或外科手术切除的消化道神经鞘瘤标本。分析患者临床信息、辅助检查、诊断治疗情况,并进行电话随访。临床信息包括性别、年龄、发病部位、症状。辅助检查包括CT、超声内镜(EUS)。诊断治疗情况包括术前诊断、病理诊断、手术方式。电话随访内容包括有无复发、有无转移。

1.2 方法

所有患者行无痛内镜或外科手术切除肿瘤。切除后的肿瘤标本经3~5倍标本体积量的10%中性福尔马林固定8 h以上。经测量、观察、取材、记录后脱水,石蜡包埋,4 μm厚切片,行常规HE染色。由2名高年资病理医师重新阅片。使用奥林巴斯BX53光学显微镜观察组织学形态。观察内容包括肿瘤边界、肿瘤包膜、肿瘤细胞排列方式、肿瘤细胞形态、有无坏死、有

无核分裂像、肿瘤周围有无改变。免疫组织化学染色采用 EnVision 两步法(Benchmark-ULTRA 自动化染色仪)。一抗包括 CD117、CD34、DOG-1、SMA、Desmin、S-100、Ki-67。所用试剂均购自北京中杉金桥公司。每张免疫组化片均设相应阳性对照,每批染色设阴性对照。CD117、CD34、DOG-1、Ki-67 阳性对照采用 GIST 切片;SMA 和 Desmin 阳性对照采用平滑肌瘤切片;S-100阳性对照采用皮肤恶性黑色素瘤切片。在相应部位出现棕黄色信号为阳性:CD117 和 CD34 阳性信号定位于细胞膜/细胞浆,DOG-1、SMA、Desmin 定位于细胞浆,S-100 定位于细胞浆/细胞核,Ki-67 定位于细胞核。

2 结果

2.1 临床特点

32 例消化道神经鞘瘤中,女 22 例,男 10 例,年龄 34~74 岁,中位年龄 52 岁,平均年龄 56.8 岁。15 例患者表现为腹胀、腹痛;5 例表现为上消化道出血;2 例表现为呕吐;10 例患者无明显症状,在体检或者其他疾病的诊治过程中发现。其中 2 例合并胃腺癌,3 例合并 GIST。28 例位于胃,其中 16 例位于胃体,8 例位于胃窦,4 例位于胃底;3 例位于食管;1 例位于乙状结肠。25 例患者行内镜下肿瘤切除术,4 例患者行腹腔镜下肿瘤切除术,2 例患者行腹腔镜下胃大部切除术,1 例患者行开腹手术胃大部切除术。随访时间 1~56 个月,均无复发转移。

2.2 辅助检查

所有患者术前均行 EUS 检查,32 例均为孤立性病变,主要表现为表面较光滑、边界清楚的隆起性肿块(图 1)。EUS 对 32 例判断了肿瘤位置深度,提示 26 例位于固有肌层,6 例位于黏膜下层。16 例行 CT 检查,主要表现为胃壁软组织影,边界清楚,密度均匀。20 例向腔内生长,12 例向腔外生长。平扫 CT 值 25~40 HU。增强扫描呈不均匀轻度至渐进性强化,动脉期 CT 值38~85 HU,门脉期 CT 值 53~92 HU,延迟期 CT 值68~108 HU。

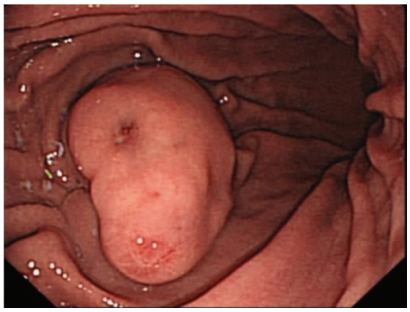
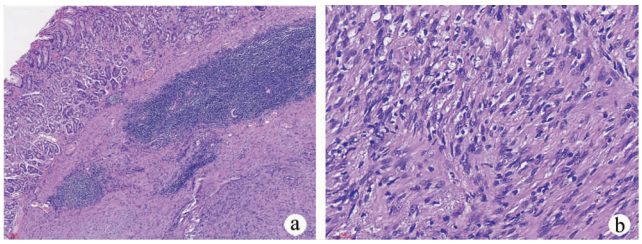


图 1 胃镜显示凸向胃腔的肿块

2.3 形态学特点

大体检查肿瘤直径 0.3~7 cm,平均 4.2 cm。呈类圆形或分叶状,边界清楚,无包膜。肿瘤切面灰白、灰黄色,半透明、有光泽,实性而且质地中等。2 例见出血,1 例见囊性变,4 例表面见糜烂。

显微镜下观察肿瘤界限清楚,但无包膜。肿瘤细胞呈长梭形,界限不清,交织排列呈编织状;胞质淡染嗜伊红,细胞核纤细,两端较尖;核分裂像罕见;无坏死。无 AntoniA 区和 AntoniB 区结构之分,未见 Verocay 小体。肿瘤细胞周围均可见淋巴细胞反应带(图 2)。



a:肿瘤位于黏膜下,周围见淋巴细胞反应带(HE ×60);b:肿瘤细胞呈长梭形,界限不清,排列呈编织状(HE ×400)

图 2 HE 染色图片

2.4 免疫组化

免疫组化显示所有病例肿瘤细胞 S-100 均弥漫强阳性(图 3)。其中 11 例局灶表达 CD34,4 例局灶表达 SMA,所有病例均不表达 CD117、Desmin、DOG-1。Ki-67阳性指数均小于 5%。

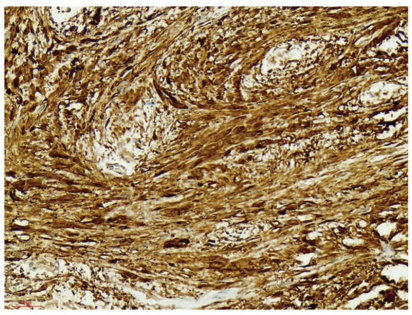


图 3 肿瘤细胞弥漫强表达 S100(EnVision ×400)

3 讨论

消化道间叶性肿瘤以 GIST 最常见,神经鞘瘤相对少见。神经鞘瘤常发生于头、颈及四肢,较少发生于消化道,而消化道中最常发生于胃[4]。其中又以胃体最常见,约占 50%,其次为胃窦和胃底。本组 32 例消化道神经鞘瘤占同期消化道间叶性肿瘤的 6.6%。32 例中 28 例位于胃,占 87.5%。胃神经鞘瘤通常位于黏膜下层或者固有肌层[5]。消化道神经鞘瘤好发中老年人,并且女性多于男性[2,6]。本组平均年龄56.8岁,男女之比为 1∶2.2,与文献报道相符[6]。临床表现以腹胀、腹痛、上消化道出血为主,或者没有明显症状,在

内镜或者影像学检查时偶然发现[7]。肿瘤单发,生长缓慢,病程长,绝大多数呈现良性过程。多数病例可通过内镜切除,少数患者因肿瘤较大、位置较深或内镜切除时出现并发症需要腹腔镜下肿瘤切除,甚至开腹手术,并行胃大部或者全胃切除术。肿瘤完整切除后预后良好。

EUS 常应用于胃肠隆起型病变的诊断,通过超声信号判断肿瘤位于胃肠壁的层次。消化道神经鞘瘤内镜主要表现为光滑的隆起性肿块,而多数位于固有肌层。因此活检可能出现只取到表层黏膜的情况,只能判断肿瘤位于黏膜下,不能观察到形态学,进而术前 EUS 常诊断为 GIST。本组 32 例术前 22 例诊断为 GIST,6 例诊断为黏膜下肿瘤,仅 4 例诊断为神经鞘瘤,说明该肿瘤的术前确诊率非常低。目前,EUS 引导下的穿刺活检逐渐开展,理论上对于消化道神经鞘瘤是实用的。但是因为穿刺操作者的技术水平差异较大,穿刺的准确性有待提高,而且有穿刺中出血等并发症的风险,所以其应用有一定限制。消化道神经鞘瘤 CT 表现为消化道壁内密度均匀、边界清晰、轻度至明显渐进性强化的实性肿块。CT 表现虽然具有一定的特点,但与消化道其他间叶源性肿瘤的征象有较多重叠,加上临床症状也不具有特异性,消化科和放射科医生对该肿瘤并不熟悉,导致误诊。

软组织经典型神经鞘瘤有 AntoniA 区和 AntoniB 区交替结构。AntoniA 区即排列有序、细胞丰富的束状区,镜下肿瘤细胞呈梭形,界限不清,排列呈编织状、栅栏状、旋涡状等,胞浆丰富,HE 染色为淡红色,核分裂像罕见。瘤细胞互相紧密平行排列呈栅栏状或旋涡状结构时,称作 Verocay 小体。AntoniB 区即疏松黏液样的网状区。该区细胞疏松、呈现星芒状,细胞核圆形或卵圆形。而消化道神经鞘瘤与经典型神经鞘瘤形态学较大的区别就是细胞类似于缺乏 Verocay 的 Antoni-A 区结构,基本不见 AntoniB 区结构。消化道神经鞘瘤细胞周围可见淋巴细胞反应带,即肿瘤细胞周围出现成片深染的成熟淋巴细胞,对诊断具有很大的提示。而淋巴细胞反应带不常见于经典型神经鞘瘤。因此,消化道神经鞘瘤和经典型神经鞘瘤病理学特征有差异,可能是不同的肿瘤实体,被称为胃肠道型神经鞘瘤。因少数发生于食道,我们认为称作消化道神经鞘瘤更为准确。

S-100 蛋白是一组高度酸性钙结合蛋白,分子量 21 ku,因其在中性饱和硫酸铵溶液中 100% 溶解而得名。S-100 参与细胞周期的进行、细胞分化、细胞骨架膜的相互作用,广泛分布于中枢和外周神经系统。在周围神经系统,S-100 广泛分布于神经嵴细胞及其肿瘤中。在神经鞘肿瘤和各种神经纤维瘤中,以神经鞘瘤 S-100 蛋白含量最高,因此免疫组化染色阳性细胞多,染色强。AntonniA 区的瘤细胞中 S-100 均匀分布于细胞核和细胞浆内,而 AntonniB 因细胞疏松,S-100 染色也不规则。消化道神经鞘瘤由类 AntonniA 区构成,因此 S-100 弥漫强表达。本组病例 S-100 均弥漫强阳性,CD34 和 SMA 有灶性表达,不表达 GIST 的标记 CD117、DOG-1 和平滑肌肿瘤的标记 Desmin[8]。

消化道神经鞘瘤需与其他间叶源性肿瘤鉴别,包括 GIST、平滑肌肿瘤(平滑肌瘤、平滑肌肉瘤)、炎性纤维性息肉(IFP)、神经纤维瘤[9-10]。

消化道神经鞘瘤与 GIST 鉴别诊断。GIST 是最常见的消化道间叶性肿瘤,与神经鞘瘤的内镜和影像表现很相似。神经鞘瘤通常术前诊断为 GIST,需依赖病理诊断。但影像学有细微的差别。GIST 血供丰富,强化程度高于神经鞘瘤。GIST 并不是一个良性肿瘤,其生物学行为需通过评分评估,评分根据肿瘤的部位、大小、有无黏膜侵犯、有无邻近器官侵犯、细胞密度、细胞的异型性、核分裂像的多少、有无凝固性坏死等[11]。GIST 免疫组化表现为S-100阴性,而 CD117、DOG-1、CD34 不同比例的阳性[12-14]。GIST 的分子学改变:85% 的 GIST 具有 KIT 原癌基因的突变,后者编码和转录激活的 KIT 蛋白激酶[15-18],少量 GIST 具有 PDGFRA 突变,导致产生激活的血小板衍生生长因子[19]。因此消化道神经鞘瘤与 GIST 的鉴别非常重要。

消化道神经鞘瘤与平滑肌肿瘤鉴别诊断。平滑肌肿瘤包括平滑肌瘤和平滑肌肉瘤,在消化道发病率比较低[20-21]。消化道平滑肌肿瘤主要发生于食道,以平滑肌瘤多见,平滑肌肉瘤罕见。平滑肌瘤细胞也呈梭形,胞浆丰富嗜酸,胞核梭形两端顿圆,似雪茄。平滑肌肉瘤则为肿瘤细胞出现异型性、核分裂、凝固性坏死。平滑肌肿瘤表达 Desmin、Caldesmon 等肌源性标记,CD117、DOG-1、S-100 阴性,CD34 偶尔阳性[22]。

消化道神经鞘瘤与 IFP 的鉴别诊断。IFP 虽然被称为炎性纤维性息肉,其实是一种良性肿瘤。多数位于胃窦,少数位于小肠和食道。内镜表现为息肉样新生物凸向管腔,可伴有溃疡和蒂。病变主要位于黏膜下层。镜下形态为梭形细胞围绕血管排列形成“洋葱皮”样改变,间质疏松、水肿,背景可见大量炎细胞,尤其是嗜酸性粒细胞。免疫组化肿瘤细胞表达 CD34 和 SMA,不表达 CD117、DOG-1、S-100[22]。

消化道神经鞘瘤与神经纤维瘤鉴别诊断。神经鞘瘤和神经纤维瘤都起源于外周神经,神经鞘瘤由施万细胞构成,而神经纤维瘤由多种外周神经成分混合构成,包括施万细胞、纤维母细胞和神经束衣细胞。神经

纤维瘤也无包膜,但肿瘤间质含有丰富的胶原纤维网,具有鉴别诊断价值。S-100 表达较神经鞘瘤弱。与经典型神经鞘瘤常常有 NF2 基因突变不同,消化道神经鞘瘤常有 NF1 等位基因缺失,提示消化道神经鞘瘤与神经纤维瘤的关系比经典型神经鞘瘤更为密切[23-25]。

综上所述,神经鞘瘤是一种软组织常见的神经源性良性肿瘤,但消化道神经鞘瘤相对少见,内镜检查结果与 GIST 有相似之处,通常术前被诊断为 GIST。影像学特点具有一定的提示,确诊需要依赖病理活检。消化道神经鞘瘤与经典型神经鞘瘤可能为不同的肿瘤实体,其与神经纤维瘤关系更为密切。

[参考文献]

[1] Daimaru Y, Kido H, Hashimoto H, et al. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study [J]. Hum Pathol, 1988, 19(3): 257 - 264. doi: 10.1016/S0046 - 8177(88)80518 - 5.

[2] Zheng L, Wu X, Kreis ME, et al. Clinicopathological and immunohistochemical characterisation of gastric schwannomas in 29 cases [J]. Gastroenterol Res Pract, 2014, 2(11): 202960. doi: 10.1155/2014/202960.

[3] Mekras A, Krenn V, Perrakis A, et al. Gastrointestinal schwannomas: a rare but important differential diagnosis of mesenchymal tumors of gastrointestinal tract[J]. Bmc Surgery, 2018, 18(1): 47. doi: 10.1186/s12893 - 018 - 0379 - 2.

[4] Romdhane H, Cheikh M, Mzoughi Z, et al. Gastric schwannoma: a case report[J]. Clin Pract, 2016, 6(4): 849. doi: 10.4081/cp.2016.849.

[5] Sanei B, Kefayat A, Samadi M, et al. Gastric schwannoma: a case report and review of the literature for gastric submucosal masses distinction [J]. Case Rep Med, 2018(4): 1 - 5. doi: 10.1155/2018/1230285.

[6] Voltaggio L, Murray R, Lasota J, et al. Gastric schwannoma-a clinicopathologic study of 51 cases and critical review of the literature[J]. Hum Pathol, 2012, 43(5): 650 - 659. doi: 10.1016/j.humpath.2011.07.006.

[7] Hu BG, Wu FJ, Zhu J, et al. Gastric schwannoma: a tumor must be included in differential diagnoses of gastric submucosal tumors[J]. Case Rep Gastroinstest Med, 2017(2): 1 - 8. doi: 10.1155/2017/9615359.

[8] Tao K, Chang W, Zhao E, et al. Clinicopathologic features of gastric schwannoma: 8-year experience at a single institution in China[J]. Medicine, 2015, 94(45): e1970. doi: 10.1097/md.0000000000001970.

[9] Mohanty SK, Jena K, Mahapatra T, et al. Gastric GIST or gastric schwannoma: a diagnostic dilemma in a young female[J]. Int J Surg Case Rep, 2016, 28: 60 - 64. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.09.026.

[10] Lee SJ, Hwang CS, Kim A, et al. Gastrointestinal tract spindle cell tumors with interstitial cells of cajal: prevalence excluding gastrointestinal stromal tumors[J]. Oncol Lett, 2016, 12(2): 1287 - 1292. doi: 10.3892/ol.2016.4758.

[11] 方 昕,董江宁,林婷婷,等. 8 例消化道神经鞘瘤的 CT 征象及误诊原因分析[J]. 癌症进展, 2017, 15(11): 1351 - 1353. doi: 10.11877/j.issn.1672 - 1535.2017.15.11.34.

[12] Hu J, Liu X, Ge N, et al. Role of endoscopic ultrasound and endoscopic resection for the treatment of gastric schwannoma[J]. Medicine, 2017, 96(25): e7175. doi: 10.1097/MD.0000000000007175.

[13] Oh SJ, Suh BJ, Park JK. Gastric schwannoma mimicking malignant gastrointestinal stromal tumor exhibiting increased fluorodeoxyglucose uptake[J]. Case Rep Oncol, 2016, 9(1): 228 - 234. doi: 10.1159/000445825.

[14] Fan F, Yang ZT, Zhen L, et al. Clinicopathological features and prognosis of colonic gastrointestinal stromal tumors: evaluation of a pooled case series[J]. Oncotarget, 2016, 7(26): 40735. doi: 10.1097/MD.0000000000002446.

[15] Gasparotto D, Rossi S, Polano M, et al. Quadruple-negative GIST is a sentinel for unrecognized neurofibromatosis type 1 syndrome[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(1): 273 - 282. doi: 10.1158/1078 - 0432.CCR - 16 - 0152.

[16] Lim KT, Tan KY. Current research and treatment for gastrointestinal stromal tumors[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(27): 4856 - 4866. doi: 10.1007/s00428 - 016 - 2044 - 4.

[17] Na YS, Ryu MH, Park SR, et al. Establishment and characterization of patient-derived xenograft models of gastrointestinal stromal tumor resistant to standard tyrosine kinase inhibitors[J]. Oncotarget, 2017, 8(44): 76712 - 76721. doi: 10.1158/1535 - 7163.TARG - 15 - A13.

[18] Nannini M, Urbini M, Astolfi A, et al. The progressive fragmentation of the KIT/PDGFRA wild-type (WT) gastrointestinal stromal tumors (GIST)[J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 125. doi: 10.1186/s12967 - 017 - 1212 - x.

[19] Jasek K, Buzalkova V, Minarik G, et al. Detection of mutations in the BRAF gene in patients with KIT and PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors[J]. Virchows Archiv, 2017, 470(1): 1 - 8. doi: 10.1007/s00428 - 016 - 2044 - 4.

[20] Hallin M, Mudan S, Thway K. Interstitial cells of cajal in deep esophageal leiomyoma: immunohistochemical mimics of gastrointestinal stromal tumor[J]. Int J Surgl Pathol, 2016, 25(1): 51 - 53. doi: 10.1177/1066896916660197.

[21] Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years[J]. Cancer, 1995, 56(9): 2242 - 2250.

[22] Wardelmann E. Gastrointestinal stromal tumours: pathology and differential diagnosis[J]. Diagnostic Histopathol, 2013, 19(6): 211 - 219. doi: 10.1016/j.mpdhp.2013.03.004.

[23] Shah AS, Rathi PM, Somani VS, et al. Gastric schwannoma: a benign tumor often misdiagnosed as gastrointestinal stromal tumor[J]. Clin Pract, 2015, 5(3): 775. doi: 10.4081/cp.2015.775.

[24] Lipkinmoore Z, Thomas RM, Rothstein RD. Multifocal synchronous granular cell tumors of the gastrointestinal tract[J]. Acg Case Rep J, 2014, 1(4): 193. doi: 10.14309/crj.2014.49.

[25] Madro A. Neurofibroma of the stomach without Recklinghausen's disease: a case report[J]. Prz Gastroenterol, 2014, 9(5): 310 - 312. doi: 10.5114/pg.2014.46168.

(编辑:刘 艺)