

文章编号:1005-6947(2005)03-0221-04

· 简要论著 ·

胃肠道间质瘤的病理与免疫组化特征: 附 20 例报告

李雪兰¹, 胡忠良², 郑长怡², 郑辉², 文继舫²

(1. 湖南省常德职业技术学院 病理教研室, 湖南 常德 415000; 2. 中南大学基础医学院 病理学系, 湖南 长沙 410008)

摘要:应用常规病理学检查和免疫组织化学对 20 例胃肠道间质瘤(GIST)的组织结构和相关抗原表达进行研究,并结合临床资料,对其临床表现和生物学行为进行分析。全组 GIST 均为成人。发生于胃 12 例,小肠 6 例,结肠 1 例,直肠 1 例。其中良性 7 例,交界性 3 例,恶性 10 例。常见的症状为消化道出血和腹部肿块。GIST 肿瘤组织学形态复杂多变,特点是梭形细胞和上皮样细胞两者按不同比例混合性或单一性地组成肿瘤的实体。免疫组织化学分析:波形蛋白阳性率为 100%,CD117 95.0%,CD34 90.0%,SMA 20.0%,S-100 25.0%。除侵犯临近组织和发生转移外,肿瘤性坏死、病理性核分裂、核分裂象大于 5 个/50HPF 等为提示恶性 GIST 的指标,肿瘤大小、细胞密集程度及细胞的多形性亦可作为良恶性判断的参考指标。

关键词:胃肠肿瘤/病理学;间质瘤/病理学

中图分类号:R735;R730.262 **文献标识码:**B

胃肠道间质瘤^[1](gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的非上皮性肿瘤。大多数学者认为,该肿瘤可能起源于胃肠道未定向分化的间质干细胞,有较高的 CD117 和 CD34 表达率。为准确认识 GIST,笔者对 20 例胃肠道间质瘤的临床表现,形态结构进行分析,并应用 CD117 等抗体对 GIST 进行研究,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本

收集中南大学湘雅医院 2002 年~2003 年间共 20 例资料完整、病理诊断明确的 GIST 标本。全部标本经 10% 福尔马林固定,常规石蜡包埋,4 μm 厚连续切片。

1.2 试剂

CD117(单抗 1:100),CD34(单抗 1:150),波形蛋白(单抗,1:200),平滑肌肌动蛋白(SMA,

单抗 1:150),肌特异性肌动蛋白(MSA,单抗,1:150),S-100(单抗,1:200),髓磷脂碱性蛋白(MBP,单抗,1:150),均由 DAKO 公司生产。

1.3 方法

采用微波处理 EnVision 二步法进行免疫组织化学染色,DAB 显色,以 PBS 液代替一抗为阴性对照,用自身切片内的相应组织(肌层平滑肌,神经、血管和 Cajal 等)的阳性切片作为阳性对照。

1.4 免疫组化结果判断

肿瘤细胞胞质或胞膜呈棕黄色且背景清晰者为阳性,反之则为阴性。

1.5 GIST 良恶性判断标准

根据 Emory^[2]等提出的标准将 GIST 分为良性、交界(潜在恶)性、恶性。恶性指标有:(1)肿瘤具有浸润性,(2)肿瘤出现远、近脏器的转移;潜在恶性指标有:(1)胃间质肿瘤直径 > 5.5 cm,肠间质肿瘤直径 > 4 cm;(2)胃间质肿瘤核分裂象 > 5 个/50HPF,肠间质肿瘤核分裂象 ≥ 1 个/50HPF;(3)肿瘤出现坏死;(4)肿瘤细胞有明显异型性;(5)肿瘤细胞生长活跃,排列密集。当肿瘤具备 1 项恶性指标或 2 项以上潜在恶性指标时,则为恶性

收稿日期:2004-06-24; 修订日期:2005-02-04。

作者简介:李雪兰(1962-),女,湖南湘阴人,湖南省常德职业技术学院副教授,主要从事消化病理方面的研究。

通讯作者:李雪兰 电话:0736-7270897(0), 13973663093(手机); E-mail:gybliys@yahoo.com。

GIST。仅有1项潜在恶性指标时,则为交界(潜在恶)性GIST;而没有上述恶性或潜在恶性指标时,则为良性GIST。

2 结果

2.1 GIST发生部位

20例GIST患者,发生在胃的12例,小肠6例,结肠1例,直肠1例,其中良性7例,交界性3例,恶性10例。

2.2 临床病理学资料

2.2.1 良性组(7例) 男3例,女4例;年龄为41~67岁。临床表现:便血4例,腹部胀痛不适3例,腹部肿块1例。大体标本特征:胃6例,小肠1例,均为肌壁间肿块。瘤体直径0.2~7.0cm,肿瘤呈膨胀性生长,边界清楚,切面呈灰白灰红色,编织状外观,未见坏死、出血和囊性变,2例黏膜面有小溃疡形成,2例向内生长,1例呈亚铃状向内向外生长。

2.2.2 交界组(3例) 男2例,女1例;年龄30~47岁。临床表现:便血2例,大便习惯改变1例。大体标本特征:胃1例,小肠1例,直肠1例,黏膜下、肌壁间各1例,1例为浆膜外菜花状肿块。瘤体直径0.5~7.5cm,切面灰红色,边界欠清,质地细腻呈鱼肉状外观,2例瘤体直径大者出现出血及囊性变,坏死不明显。

2.2.3 恶性组(10例) 男7例,女3例;年龄24~70岁。临床表现:便血4例,腹部肿块5例(其中2例为术后复发肿块),腹痛不适3例,头晕、乏

力及体重下降2例。大体标本特征:胃5例,小肠4例,结肠1例。瘤体直径6.5~15cm,肿瘤呈浸润性生长,破坏临近的组结构,1例发生淋巴结转移,1例肝转移,切面灰白、灰红或暗褐色,边界不清,质细腻呈鱼肉状外观,可见坏死、出血,5例黏膜面可见溃疡形成。

2.3 组织学表现

发生于胃肠道不同部位的GIST,其组织学表现基本相似。由两种基本的细胞构成,即梭形细胞和上皮样细胞,两者按不同比例混合性或单一性地组成肿瘤的实体。梭形细胞肿瘤(图1)由交织束状、旋涡状排列的大小一致的梭形细胞构成,梭形细胞呈长或短梭形,细胞核细长,两端钝圆,胞浆淡红色,其中可见核周空泡。上皮样细胞肿瘤(图2),由圆形空泡化的细胞或透明细胞构成,细胞排列成片、巢状、腺泡状,胞浆内空泡将核部分或全部包围,有些肿瘤细胞含有丰富的嗜酸性胞浆,细胞核呈圆形或卵圆形,染色质细,分布均匀,并有一小的核仁。肿瘤间质可见黏液样基质和玻璃样变性。在不同的区域可见梭形和上皮样细胞形态的混合肿瘤。良性组瘤细胞以梭形细胞为主,细胞排列稀疏,无核分裂象;恶性组瘤细胞以胖梭形细胞为主,细胞排列紧密,可见坏死及病理性核分裂,核分裂象5~60个/50HPF;交界组瘤细胞排列紧密,核分裂象0~3个/50HPF。在良性组或恶性组,上皮样细胞为主型的瘤细胞可呈明显的多形性,而恶性组中核分裂象均 ≥ 5 个/50HPF。

图1 梭形细胞型间质瘤(HE×400)

图2 上皮样细胞型间质瘤(HE×400)

2.4 免疫化学检测结果

CD117 阳性(图3)19例,阳性率95.0%; CD34 阳性(图4)18例,阳性率90.0%;其中 CD117 和 CD34 同时阳性的有16例,1例 CD117 阴性而 CD34 阳性,2例 CD34 阴性而 CD117 阳性,波

形蛋白阳性20例(100%),4例(20.0%) SMA 阳性,6例(30.0%) MSA 阳性,5例(25.0%) S-100 阳性。8例(40.0%) SMA、MSA、S-100、MBP 均不表达(附表)。

图3 CD117 弥漫阳性(EiVision × 400)

图4 CD34 弥漫阳性(EiVision × 400)

附表 20例不同部位 GIST 免疫组化阳性结果(例数)

部位	n	CD117	CD34	波形蛋白	SMA	MSA	S-100
胃	12	11	11	12	3	5	3
小肠	6	6	5	6	1	1	2
结肠	1	1	1	1	0	0	0
直肠	1	1	1	1	0	0	0
合计	20	19	18	20	4	6	5
阳性(%)		95.0	90.0	100	20.0	30.0	25.0

3 讨论

本组20例 GIST 中以胃的发病率最高,占60.0%,小肠次之占30.0%,结肠和直肠少见。患者均为成人,其高峰年龄为45~65岁,文献^[4]报道 GIST 亦可发生于儿童;临床最常见的症状为消化道出血和腹部肿块,最常见的转移部位为肝脏,罕见淋巴转移^[5],本组小肠间质瘤中4例(66.7%)为恶性,1例为交界性。本组结果与文献^[5~8]报道相符。

胃肠道间质瘤(GIST)是一种形态表现十分复杂的肿瘤,在光镜下,它有不恒定的、多变的表现形式^[9]。梭形细胞和(或)上皮样细胞可呈束状、旋涡状、鱼骨状、栅栏状、纤维波浪状、弥漫片状、

巢状及腺泡状等排列,瘤细胞也可呈明显的多形性,仅凭 HE 染色形态学诊断该肿瘤相当困难,电镜虽对 GIST 的诊断具有一定的辅助作用,但受条件限制难于推广,而免疫组化分析简单易行,便于临床推广。故合理选择免疫组化检查对 GIST 的诊断十分必要。研究表明^[10~12],在免疫组化标记物中,CD117 和 CD34 有较高的阳性率,分别为100%~80%和80%~60%。CD117 是 c-kit 原癌基因的蛋白产物,c-kit 基因是 HZ4 猫科肉瘤病毒 kit 癌基因的同源物,位于人染色体4q12-13,属于原癌基因,其产物为 III 型酪氨酸激酶,编码145 kD 的跨膜糖蛋白-酪氨酸激酶受体,即 c-kit 受体,此受体分布于细胞表面,可用 CD117 单克隆抗体检测。胃肠道具有起搏功能的 Cajal 细胞均表达 CD117,故认为 GIST 起源于胃肠道的 Cajal 间质细胞^[10]。CD34 是干细胞的抗原标记物,存在于骨髓造血干细胞等组织中,GIST 有较高 CD34 表达,表明 GIST 的来源与原始的、未定向分化的间质干细胞有着密不可分的联系,本组病例 CD117 阳性率为95.0%,CD34 阳性率为90.0%,其结果与文献报道^[12]基本相符。并且2例 CD34

阴性的病例 CD117 均为阳性,说明在 GIST 中, CD117 比 CD34 更敏感。故 CD117 和 CD34 阳性表达是临床诊断 GIST 最重要的参考指标。

GIST 具有未定向分化的组织学特点,临床上常把该肿瘤误诊为平滑肌瘤和神经源性肿瘤,因而,选择一组肌源性和神经源性抗原标记物进行免疫组化分析,对 GIST 的鉴别诊断和分类有重要作用。本组选择的肌源性标记物为 MSA, SMA, 结蛋白;神经源性标记物为 S-100, MBP。其结果为:4 例 SMA 阳性,5 例 S-100 阳性,8 例对 MSA, SMA, S-100, MBP 均不表达,未见 MSA, SMA, S-100 和 MBP 同时阳性的病例,无结蛋白表达。

GIST 的生物学行为难以预料,良、恶性之间往往缺乏明确的分界^[13]。肿瘤明显侵犯邻近结构或有转移固然为恶性,但本研究还发现,肿瘤性坏死、病理性核分裂、核分裂象大于 5 个/50HPF 均在恶性组,故上述指标可作为提示恶性的指标。肿瘤大小、细胞密集程度和细胞的多形性亦可作为良恶性判断的参考指标。本组结果还提示 GIST 的生物学行为与肿瘤发生的部位有一定关系,小肠的恶性病例较多,与文献^[5]报道一致。

此外, GIST 在诊断上需与之鉴别的肿瘤有:(1) 恶性黑色素瘤,文献报道 50% ~ 70% 的恶性黑色素瘤可表达 CD117,但其瘤细胞核仁大而明显,有时可出现黑色素颗粒, HMB45 阳性, CD34 阴性可资鉴别。(2) 类癌,上皮样间质细胞瘤的瘤细胞可呈巢状或弥漫片状排列,光镜形态与类癌相似,而类癌表达 CgA, NSE, 突触素等神经内分泌标记物。

参考文献:

- [1] Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis [J]. *Am Surg Pathol*, 1983, 7(16): 507 - 519.
- [2] Emory TS, Sobn LH, 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.
- [3] Terada R, Ito S, Akama F, *et al.* Clinical and histopathological features of colonic stromal tumour in a child [J]. *J Gastroenterol*, 2000, 35(6): 456 - 459.
- [4] Rosai J. *Ackerman's surgical pathology* [M]. 8th ed. St. Louis: Mosby, 1996. 645 - 647.
- [5] 侯英勇,王坚,朱雄增,等. 胃肠道间质瘤 76 的临床病理及免疫组织化学特征 [J]. *中华病理学杂志*, 2002, 31(1): 20 - 25.
- [6] 柳萍,那加,王颖,等. 胃肠道间质瘤的光镜、免疫组织化学和超微结构观察 [J]. *中华病理学杂志*, 2002, 31(3): 199 - 203.
- [7] 董谦,全志伟,郑成竹. 胃恶性间质瘤的临床诊治 [J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(2): 155 - 156.
- [8] 杨春康,许东坡,黄永健,等. 胃间质瘤临床分析 [J]. *中国普通外科杂志*, 2002, 11(4): 218 - 219.
- [9] Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, *et al.* Extragastric stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome [J]. *Mod Pathol*, 2000, 13(5): 577 - 585.
- [10] Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, *et al.* Interstitial cells of Cajal as precursors for gastrointestinal stromal tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 1999, 23(4): 377 - 389.
- [11] Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, *et al.* CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34 [J]. *Mod Pathol*, 1998, 11(8): 728 - 734.
- [12] Miettinen M, Viirolainen M, Sarlomo-Rikala M. gastrointestinal stromal tumors - value of CD34 antigen in their identification and separation from leiomyomas and schwannomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19(2): 207 - 216.
- [13] Suster S. Gastrointestinal stromal tumors [J]. *Semin Diagn Pathol*, 1996, 13(4): 297 - 313.

关于征求论文获奖证书的启示

刊出论文获奖情况是检验期刊质量的一项重要指标,也是对作者及编者工作的肯定。《中国普通外科杂志》在广大作者、读者的支持下,近年来得到了长足的发展和进步,据有关权威机构统计分析其影响因子已居同类期刊前列。为了进一步提高办刊质量,收集各方面反馈信息,编辑部敬请在本刊已发表论文并获得各种奖励者将获奖证书及相关资料复印件寄本刊编辑部。凡寄回获奖证明者可优先发表论文,谢谢合作。