

文章编号:1005-6947(2008)10-0965-05

· 胃肠道肿瘤专题研究 ·

## 胃肠道间质瘤的诊断和治疗:附218例报告

任辉<sup>1</sup>, 姜洋<sup>2</sup>, 季福建<sup>1</sup>, 房学东<sup>1</sup>

(1 吉林大学普通外科疾病诊疗中心、吉林大学第二医院 普通外科, 吉林 长春 130041; 2 吉林大学中日联谊医院 肛肠外科, 吉林 长春 130041)

**摘要:**目的 探讨胃肠道间质瘤(GIST)的临床病理特征及诊断治疗方法。方法 回顾性分析218例已行手术治疗的GIST患者的临床资料。通过光镜观察形态特征,应用免疫组织化学(SP法)检测CD117, CD34, S-100, 波形蛋白(vimentin, VIM)和平滑肌肌动蛋白(SMA)的表达情况。结果 218例中,胃间质瘤152例(69.7%),小肠间质瘤27例(12.4%),结肠间质瘤30例(13.8%),食管间质瘤9例(4.1%);其中恶性116例(53.2%)。临床表现缺乏特异性,常以腹部肿物和消化道出血为首发症状。通过手术标本病理组织学和免疫组化检测均明确诊断。染色显示肿瘤组织中抗原表达:CD117呈弥漫强阳性,CD34和VIM多呈弥漫强阳性,SMA和S-100偶尔呈局灶或散在阳性,阳性率分别为100%, 76.2%, 38.1%, 4.8%和4.8%,其阳性表达率与肿瘤良、恶性无关( $P>0.05$ )。58例随访6个月至3年,19例(均为恶性)发生复发和转移,因复发再次手术者5例。结论 CD117是诊断GIST的敏感而特异的标记物,但免疫表型与肿瘤良、恶性无关。手术整块切除是治愈GIST的惟一首选方法。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(10):965-969]

**关键词:** 胃肠道间质瘤/外科学; 胃肠道间质瘤/诊断; 免疫组织化学

中图分类号:R 735.3

文献标识码:A

## Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor: an analysis of 218 cases

REN Hui<sup>1</sup>, Jiang Yang<sup>2</sup>, Ji Fujian<sup>1</sup>, FANG Xuedong<sup>1</sup>

(1. General Surgery Center of Jilin University, Department of General Surgery, the Second Hospital, Jilin University, Changchun 130041, China; 2. Department of Anorectal Surgery, China-Japan Friendship Hospital, Jilin University, Changchun 130041, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinicopathologic characteristics, diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST). **Methods** Clinical data of 218 patients with GIST who underwent surgical en bloc resection were analyzed retrospectively. Light microscopy was used to study the morphologic characteristics, and the expression of CD117, CD34, S-100, Vimentin (VIM), and smooth muscle actin (SMA) was detected by S-P immunohistochemical method. **Results** The primary sites of GIST were in stomach in 69.7% ( $n=152$ ), in small intestine 12.4% ( $n=27$ ), in colorectum 13.8% ( $n=30$ ), and in esophagus 4.1% ( $n=9$ ). Among them, malignant tumors accounted for 53.2% ( $n=116$ ). Most of GIST patients initially presented with an abdominal mass and alimentary tract hemorrhage. In addition, the diagnosis was confirmed by histopathology and immuno-histochemistry in all the patients. CD117 showed diffuse strong expression, CD34 and VIM often showed diffuse strong expression, and SMA and S-100 occasionally showed focal expression, and the positive rates were 100%, 76.2%, 38.1%, 4.8%, and

收稿日期:2008-01-04; 修订日期:2008-05-22。

**作者简介:**任辉,男,吉林大学普通外科疾病诊疗中心、吉林大学第二医院普通外科主治医师,主要从事消化道肿瘤的基础与临床方面的研究。

**通讯作者:**房学东 E-mail:hren@jlu.edu.cn

4.8%, respectively. There was no significant difference in the expression of CD117, CD34, S-100, VIM, and SMA protein in benign versus malignant GIST ( $P > 0.05$ ). Fifty-eight GIST patients who were treated surgically were followed up from six months to three years. Nineteen patients had recurrent malignant disease, and 5 of them were managed with further surgery. **Conclusions** CD117 is a sensitive and specific marker for the diagnosis of GIST, but immunophenotype is not a predictor of the malignancy of GIST. Surgical resection, including en bloc resection of the tumors, is the only curative treatment.

[Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(10): 965-969]

**Key words:** Gastrointestinal Stromal Tumors/surg; Gastrointestinal Stromal Tumors/diag; Immunohistochemistry

**CLC number:** R 735.3

**Document code:** A

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 约占胃肠道恶性肿瘤的 1% ~ 3%。近年来已逐渐清楚地认识 GIST 的病理生理学特征和分子学基础<sup>[1]</sup>。笔者选择 2004 年 8 月—2007 年 8 月在本中心及中日联谊医院基本外科手术切除的 GIST 218 例,通过分析其临床病理特征,以提高对 GIST 的诊断及治疗的认识,现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

本组男 125 例,女 93 例;年龄 18 ~ 86 (平均 50.2) 岁。临床表现缺乏特异性。最多见的首发症状为原因不明的腹部不适、隐痛或腹部肿块,共 87 例 (39.9%), 次为肿瘤引起的消化道出血 46 例 (21.1%), 腹泻、便秘和肠梗阻 32 例 (14.7%), 哽噎感、恶心和/或呕吐 15 例 (6.9%), 阻塞性黄疸 2 例 (0.9%), 36 例 (16.5%) 患者无明显临床症状。肿瘤发生的部位:食管末端 9 例,胃 152 例 (胃体 95, 胃底贲门

36, 胃窦 21), 十二指肠 2 例, 小肠 25 例 (空肠 13, 回肠 12), 结肠 10 例 (升结肠 6 例, 降结肠 2 例, 乙状结肠 2 例), 直肠 20 例。肿瘤长径为 1.0 ~ 40.0 (平均 5.6) cm。其中 46 例发生临床转移 (肝左外叶转移 1 例, 脾门及脾动脉周围淋巴结转移 3 例, 胰头后及胰腺下缘淋巴结转移 2 例, 胃小弯淋巴结转移 38 例, 肠系膜下动脉根部淋巴结转移 2 例)。

### 1.2 辅助检查及诊断

检查手段包括 B 超, CT, MRI, 消化道内镜及内镜超声。阳性发现 150 例 (68.8%) (图 1A-B)。B 超 + CT (79 例), B 超 + MRI (32 例), 内镜 + 内镜超声 (39 例) 检查, 阳性率分别为 52.7%, 21.3%, 26.0%; 术前诊断率分别为 36.2%, 14.7%, 17.9%。68 例 (31.2%) 术前未获得准确的诊断, 误诊为胃癌 6 例, 肠系膜或腹部肿块 19 例, 直肠息肉 5 例, 余 38 例为胃癌及结直肠癌根治手术时发现, 局部切除, 经术中快速病理证实。

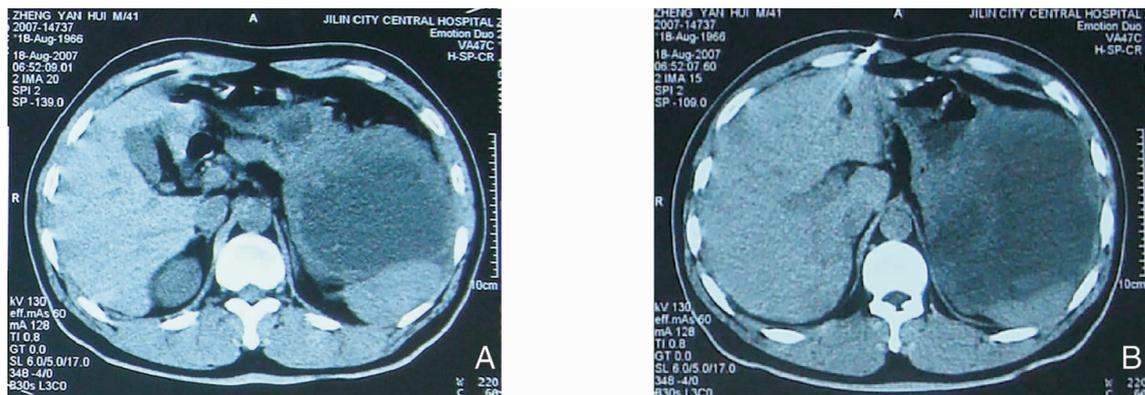


图 1 胃 GIST CT 影像 肿瘤来源于胃, 外生性生长, 包膜完整, 内含液性暗区, 紧邻脾脏

### 1.3 治疗方法

本组患者均接受了手术治疗。行胃楔形切除106例,远端胃大部分切除术25例,近端胃切除术25例(含食道末端9例),全胃切除5例(其中联合胰尾及脾切除3例,肝左外叶切除1例),胰头十二指肠切除术2例,小肠部分切除23例,小肠部分切除+横结肠部分切除2例,右半结肠切除6例,降结肠及乙状结肠部分切除4例,直肠间质瘤经肛门局部切除12例,直肠中、上段外生性肿块(直径10~15cm)行Dixon手术8例。根治性手术(切缘阴性, R<sub>0</sub>手术)189例,非根治性手术29例(包括剖腹探查+活检、减瘤手术及切缘阳性的 R<sub>1</sub>~R<sub>2</sub>手术)。行淋巴结清扫58例(其中22例各有1~2枚淋巴结转移)。92例术中接受了5-FU腹腔温热灌注化疗。本组19例复发者中12例试用甲磺酸伊马替尼(格列卫)治疗。

### 1.4 统计学处理

所有数据采用SPSS 11.0软件进行统计学处理。

## 2 结果

### 2.1 病理形态学观察

218例GIST中,80%为梭形细胞,12%为上皮细胞,8%为两种细胞混合。排列方式包括:粗束交错30%,栅栏样45%,不规则样14%,旋涡状5%,实性片状6%。11例的肿瘤组织可见灶状核周空泡变性、钙化和骨化,并可见间质黏液变性、出血坏死及炎细胞浸润(图2)。

### 2.2 免疫组织化学检查结果

218例GIST中CD117阳性者占90.7%(198例),且绝大多数胞质和胞膜弥漫强阳性(图3)。GIST CD34阳性者占76.2%(166例),GIST VIM阳性者占38.1%(83例),胞质多为弥漫强阳性(图4-5),但与CD117相比,强度弱,范围小。4.8%患者(10例)的SMA和4.8%患者(10例)的S-100偶尔呈局灶或散在阳性。GIST的主要免疫表型CD117,CD34,VIM,SMA,S-100与肿瘤良恶性无明显关系( $\chi^2 = 1.30, 0.04, 0.82, 0.16, 0.10$ ,均  $P > 0.05$ )。

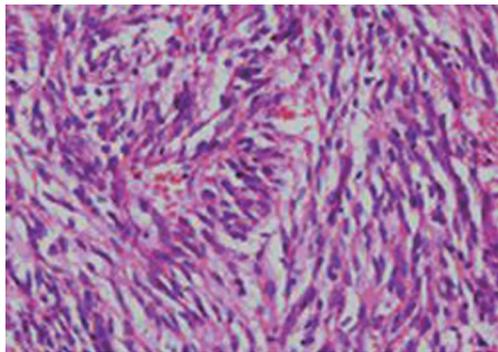


图2 GIST梭形细胞型(HE ×200) 瘤细胞丰富,排列呈束状,胞质浅嗜伊红,核仁不明显,可见出血、坏死及钙化

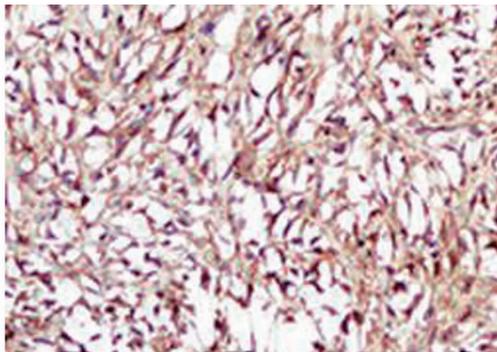


图3 GIST表达CD117(免疫组化染色,SP×200)

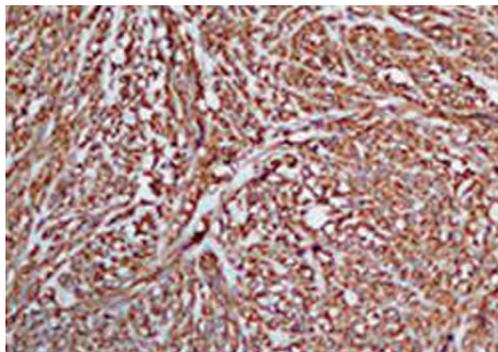


图4 GIST表达CD34(免疫组化染色,SP×200)

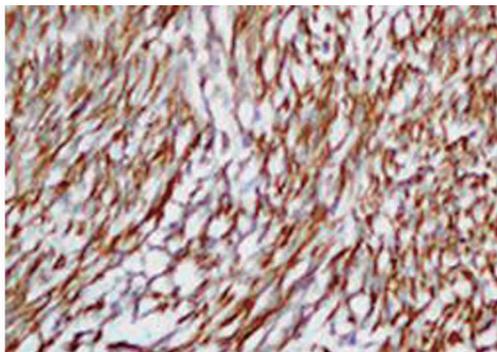


图5 GIST表达VIM(免疫组化染色,SP×200)

### 2.3 良恶性判断及结果

GIST 的良恶性判断采用 2004 年 GIST 国际会议<sup>[2]</sup>的标准,按组织学形态分为良性、交界性及恶性。恶性指标有:(1)肿瘤为浸润性,出现局部黏膜及肌层浸润与邻近器官的侵犯。(2)远处脏器的转移。潜在恶性指标有:(1)肿瘤直径 $\geq 4$  cm;(2)核分裂相 $\geq 1/50$  (HPF);(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 项潜在恶性指标者判为恶性 GIST;仅有 1 项潜在恶性指标者为交界性 GIST;无上述指标者为良性 GIST。本组 218 例 GIST 中,良性 136 例,交界性 27 例,恶性 55 例。

### 2.4 主要病理特点与良恶性的关系

在肿瘤最大直径 $\geq 5$  cm,核分裂相 $\geq 5/50$  (HPF)及浸润性生长 3 项中,良性与恶性之间差异具有显著意义( $\chi^2 = 7.90, 28.76, 22.63$ , 均  $P < 0.01$ ) (表 1)。恶性病例组织学观察常伴有上皮样细胞、核周空泡变性、有出血和坏死、肿瘤细胞有明显异型性及肿瘤细胞较丰富等几项特点,但本组间无统计学意义( $P > 0.05$ )。这可能与病例数较少有关。在良性和恶性中均可有间质黏液变性、间质玻璃样变性及间质炎细胞浸润。

表 1 GIST 主要组织病理学特征与良恶性关系

组别	n (%)	肿瘤最大直径( $\geq 5$ cm)	核分裂像	浸润性生长
良性	136 (62.4%)	0	0	0
交界性	27 (12.4%)	12	10	3
恶性	55 (25.3%)	49	50	42

### 2.5 治疗结果

全组无手术死亡病例。术后发生胃瘫 21 例,均经保守治疗后治愈和好转;食管胃吻合口瘘 1 例,经留置肠内营养管肠内营养非手术治疗痊愈;胰瘘 1 例,保守治疗后痊愈。通过信函、电话、门诊定期复查,本组 218 例中有 58 例 (26.6%) 获得随访,随访时间 6 个月至 3 年。在随访患者中,19 例发生复发和转移 (均为恶性),复发率占随访病例的 32.8%,因复发再次手术者 5 例,均为胃 GIST 复发,行全胃切除术 4 例,空肠造瘘 1 例。复发时间为手术切除后 8~20 (平均 14.0) 个月。复发转移部位为残胃 (5 例),腹腔局部淋巴结 (8 例),肝脏 (12 例) 和肺脏 (9 例)。6 例复发患者服用伊马替尼治疗后,病情稳定已

超过 8 个月。

## 3 讨论

GIST 可发生于各年龄段,多发于 40~70 岁,中位年龄 58 岁<sup>[1]</sup>。患病率男性略高于女性。本组患者平均年龄 50.2 岁。GIST 的临床表现无特异性,多数患者肿瘤直径超过 5 cm 时才出现症状,包括腹痛、腹部肿块、恶心、呕吐、厌食、体重下降。超过 40% 的患者由于肿瘤破裂急性出血至肠道或腹腔内<sup>[3]</sup>。本组腹痛、消化道出血非特异症状分别占 39.9% (87/218) 和 21.1% (46/218)。

GIST 最常发生于胃 (60%~70%) 或小肠 (20%~30%),少于 10% 的来源于食管、结肠和直肠。GIST 也可发生于肠外、网膜、肠系膜以及腹膜后。DeMatteo 等<sup>[4]</sup>报道 200 例 GIST 患者,其中胃占 39%,小肠占 32%。本组 218 例胃占 69.7%,小肠占 12.4%。

本组资料显示,GIST 的主要恶性指标包括核分裂像 $\geq 5/50$  (HPF)、肿瘤最大径 $\geq 5$  cm 及有浸润性生长,参考指标包括有上皮样细胞成分,有出血、坏死以及细胞的异型性和细胞丰富程度;而间质黏液变性、玻璃样变性及炎细胞浸润在良、恶性中均可发生,对诊断良、恶性无意义。良、恶性主要由组织学特点决定,与 Bronzino 等<sup>[5]</sup>报道相一致。本资料还显示,恶性 GIST 发生于胃和小肠较之食管更多见,这可能与胃肠等部位的 GIST 体积较大有关。本资料胃 GIST 的病例最大径为 40 cm,呈囊袋状,形状不规则,内含大量棕褐色胶冻样液体。

GIST 的诊断较为困难,术前确诊率低。GIST 形态多变,与平滑肌(肉)瘤、雪旺(肉)瘤鉴别困难。Miattien 等<sup>[6]</sup>将 GIST 定义为独立起源于胃肠道间质干细胞,表达 CD117 的梭形、上皮样或多形性的的肿瘤,是胃肠道最为常见的非上皮源性肿瘤。CD117 是 c-kit 原癌基因的蛋白产物,为酪氨酸激酶生长因子受体,属免疫球蛋白超家族成员。c-kit 基因的活化“开关”开放,自动磷酸化随即产生,激活相关细胞的生长和生存。免疫组化研究表明,GIST 均 CD117 高表达,而平滑肌瘤和神经鞘瘤不表达<sup>[1,6]</sup>。本研究显示,GIST 组织 CD117,CD34,VIM 多呈阳性表达,而 SMA 和 S-100 蛋白各仅有 12,17 例表达。这反映肿瘤细胞抗原表达与肿瘤本身的组织类型有关。CD34 为原始造血组织分化抗原。文献报道 CD34 在

GIST 中的阳性表达率也较高,少数 CD34 表达阴性的 GIST 中 CD117 也多为阳性,提示 CD117 较 CD34 更敏感,是诊断 GIST 的“金标准”<sup>[7]</sup>。部分 GIST 表达 SMA 和 S-100 蛋白,被认为该肿瘤具有向平滑肌或神经分化的特点。

免疫表型与 GIST 的生物学行为之间尚未证实存在必然的关系,良、恶性 GIST 的免疫表型基本相同<sup>[3]</sup>。本组资料中 CD117, CD34, SMA 及 S-100 蛋白表达率与肿瘤良、恶性均无明显关系。因此,免疫表型特征并不能作为 GIST 良、恶性的判断指标。

GIST 的治疗以外科手术整块切除为首选方法。首次就诊的间质瘤大部分可以行根治性手术。手术方式决定于肿瘤大小、部位和术中冷冻切片检查结果等。因为 GIST 很少转移到淋巴结,只要行原发病灶的扩大切除术就可以达到 R<sub>0</sub> 切除,切缘距肿瘤边缘 4 ~ 6 cm 即可,无须行淋巴结清扫。本组 218 例中只有 39 例发现局部淋巴结肿大,而病理检查均为反应性增生。有周围脏器浸润者,应联合脏器切除。但联合脏器切除并不提高存活率<sup>[4]</sup>。间质瘤扩大切除的切缘具体数值并没有统一的标准,也缺少大样本的临床数据分析结果。首次手术根治与否是间质瘤治疗成败的关键。DeMatteo 等<sup>[4]</sup>进行最大一项相关研究评价 200 例 GIST 患者,80 例患者原发疾病完全切除,5 年疾病的特异生存率为 54%。多因素分析显示,肿瘤相对较大 (> 10 cm) 是与疾病特异性生存率惟一相关的负向影响因素;手术的根治与否是独立的预后因素。本组 218 例患者中,189 例 (86.7%) 接受了根治性手术 (R<sub>0</sub>) 切除。58 例随访病例中,19 例发生局部复发和肝脏及/或肺脏转移。因此笔者提倡追求首次治疗手术的成功。GIST 常有很脆的假包膜,且存在一定的张力,极易破溃,这与一般胃肠道癌明显不同,一旦破溃,极易腹腔播散,手术也将失去根治性意义,

因此强调 GIST 手术不主张瘤体触摸探查。

对恶性间质瘤及未能切除或复发患者,可给予口服伊马替尼,对表达 CD117 的恶性 GIST 患者有显著疗效<sup>[8]</sup>。Croom 等<sup>[9]</sup>报道 147 例胃肠道恶性间质瘤晚期患者,每日口服 400 ~ 600 mg 伊马替尼,有效率为 54%,1 年生存率达 88%。放疗对 GIST 无重要作用,化疗亦未见有效的报道。

#### 参考文献:

- [1] 牛洪欣,何庆泗. 胃肠道间质瘤现代研究进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(9): 895 - 897.
- [2] Blay JY, Bonvalot S, Casali P, *et al.* Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20 - 21 March 2004, under the auspices of ESMO [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(4): 566 - 578.
- [3] Bertolini V, Chiaravalli AM, Klersy C, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors - frequency, malignancy, and new prognostic factors: The experience of a single institution [J]. *Pathol Res Pract*, 2008, 204(4): 219 - 233.
- [4] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, *et al.* Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival [J]. *Ann Surg*, 2000, 231(1): 51 - 58.
- [5] Bronzino P, Colombini M, Ferro A, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: case reports and review of the literature [J]. *G Chir*, 2008, 29(1-2): 33 - 37.
- [6] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis [J]. *Virchows Arch*, 2001, 438(1): 1 - 12.
- [7] Badalamenti G, Rodolico V, Fulfaro F, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(6): 136 - 140.
- [8] 王万川,廖国庆. 基因突变与胃肠道间质瘤研究进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(9): 892 - 894.
- [9] Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Drugs*, 2003, 63(5): 513 - 522.