

# 胃肠道基质瘤的诊断和治疗

张君薇<sup>1</sup>, 张毅<sup>2</sup>综述 戴朝六<sup>3</sup> 审校

(1. 锦州医学院附属第三医院 肿瘤科, 辽宁 锦州 121001; 2. 解放军第二〇五医院 普通外科, 辽宁 锦州 121001; 3. 中国医科大学第二临床学院 普通外科, 辽宁 沈阳 110001)

**摘要:** 复习近年来国内外相关文献, 综述胃肠道基质瘤的基础与临床研究进展, 以进一步认识胃肠道基质瘤的发生、发展及治疗方法。

**关键词:** 胃肠肿瘤; 基质瘤; 综述文献

**中图分类号:** R735; R730.262

**文献标识码:** A

胃肠道基质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是起源于胃肠壁平滑肌、神经、基质或基质干细胞, 由未分化或多能的梭形或上皮样细胞组成的肿瘤, 系由 Mazur 和 Clark<sup>[1]</sup> 于 1983 年运用电镜和免疫组化技术重新评估胃间叶源性肿瘤的组织发生而提出 GIST 的概念。其患病率为 1/10 万 ~ 2/10 万, 约占全部胃肠道肿瘤的 1% ~ 3%, 占小肠恶性肿瘤的 20% 和全部软组织肉瘤的 5%。GIST 主要分布在胃, 占 50% ~ 70%, 其次为小肠, 占 20% ~ 30%, 其余约 10% 在结肠, 食管仅占 0 ~ 6%, 偶尔可原发于网膜、肠系膜和腹膜后<sup>[2]</sup>。GIST 可发生于各年龄段, 主要中老年, 也常见于年轻患者, 但在儿童极其罕见; 本病的高峰年龄为 50 ~ 60 岁。发病年龄越小, 恶性的可能性越大。GIST 发病无性别显著差异。GIST 具有特殊的组织学、免疫表型和分子遗传学特点, 在组织发生、临床病理、诊断治疗、预后等方面都有着不同的特点。

## 1 胃肠道基质瘤的基础

GIST 的组织来源目前仍有争论, 认为 GIST 起源于 Cajal 细胞 (intestinal cell of Cajal, ICC); Cajal 细胞呈网状结构分布于胃肠道的肌层之间, 是胃肠道慢波活动 (基本电节律) 的起搏点。

**收稿日期:** 2005-03-16;

**修订日期:** 2006-01-06。

**作者简介:** 张君薇, 女, 辽宁沈阳人, 锦州医学院附属第三医院主治医师, 主要从事消化道肿瘤病理学方面的研究。

**通讯作者:** 张君薇 E-mail: zhangjunwei2@hotmail.com。

Cajal 细胞是胃肠道中惟一表达 CD117 和 CD34 的细胞。GIST 与 Cajal 细胞具有同源性: (1) 两者均表现为 CD117 和/或 CD34 阳性。(2) 两者在超微结构都表现为胞质有纤细的伪足样突起, 桥粒结构和缝隙连接, 散在成束微丝, 突起的神内分泌颗粒, 细胞基板不全和胞膜下饮泡。还有一些学者认为 GIST 来源于更原始的、具有多潜能分化的、中胚叶的间质干细胞<sup>[3]</sup>。

GIST 的分子发病机制: GIST 是 c-Kit 基因第 11 个外显子上发生基因突变所导致, 极少数 (约 8%) 是由第 9 或 13 个外显子上发生基因突变所致<sup>[4]</sup>。c-Kit 基因属于原癌基因, 位于人染色体 4q12-13, 其产物为 CD117。CD117 分布于细胞表面, 是干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 受体<sup>[5]</sup>。其胞外区是配体结合区, 由 518 个氨基酸构成, 胞内区为功能区, 含有 461 个氨基酸。正常情况下 c-Kit 的活化需要 SCF 参与, c-Kit 与其配体 SCF 结合后, 诱导其胞外区的构象发生变化, 使受体在细胞膜上迁移、聚集, 形成二聚体, 使得酪氨酸激酶磷酸化。这些磷酸化的酪氨酸位点为胞内底物提供识别、锚靠和结合的部位, 使这些底物进一步依次磷酸化。这些效应分子的磷酸化促发细胞间信号的瀑布级链反应, 调控 c-Kit 的下游底物, 最终活化胞浆内的转录因子, 从而调节基因表达、控制细胞生长、增殖和分化。c-Kit 基因的突变导致细胞无法控制的抗凋亡作用, 促使肿瘤细胞快速生长, 有利于肿瘤的恶性克隆。

GIST 在大体标本上, 良性者多呈膨胀性生长, 边界清楚, 有假包膜, 切面灰白色, 编织状, 质地韧硬。交界性者多边界清楚, 质地有的区域较细腻, 可有液化、出血和坏死。恶性者质地细腻, 鱼肉状, 可有或无包膜, 常见出血、坏死, 并有局部邻近脏器浸润和/或转移。切面上可见肿瘤呈灰红、灰白色, 与肌层或黏膜层相交杂。较大肿瘤的中心常发生溃疡而引起出血, 也可发生坏死或黏液样变性, 囊腔形成<sup>[6-8]</sup>。

组织学上 GIST 肿瘤细胞形态的基本类型有 3 种<sup>[6]</sup>, 即梭形细胞为主型 (70%), 上皮细胞为主型 (20%) 和混合细胞型 (10%)。

GIST 在电镜下可分为神经性分化、肌性分化、神经和肌性双向分化和未分化 4 种类型<sup>[9]</sup>, 临床上以双向分化型肿瘤多见。

GIST 免疫组化表达特征<sup>[10]</sup> 是肌源性抗体表达很少, 结蛋白 (desmin) 阳性率仅 3%, 肌动蛋白 (actin) 阳性率为 13% ~ 25%, 而 CD34 的阳性率为 70%, CD117 的阳性率为 81% ~ 100%<sup>[11]</sup>。CD117 除在 CD34 阳性 GIST 中表达外, 在一些 CD34 阴性 GIST 中也有表达, 而在真正的平滑肌瘤和雪旺瘤的胃肠道及外周均不表达。因此, CD117 的表达也可将 GIST 同真正的平滑肌瘤和雪旺瘤分开, 是迄今为止发现的一种较 CD34 更为敏感的标记物。李雪兰<sup>[12]</sup> 报告 CD117 阳性率为 95.0%, 其结果与国外文献报道基本相符。因此可以认为 CD117 是 GIST 的特征性标记物。

GIST的组织学恶性指标以肿瘤大小和核分裂象最为重要。良恶性GIST的免疫表型基本相同,因此,不能将其作为GIST良恶性的判断指标。目前,通常认为的恶性指标有二:一为肿瘤具有浸润性,出现局部黏膜及肌层浸润和邻近器官的侵犯;二为肿瘤出现远近脏器的转移。潜在恶性指标有:(1)肿瘤体积,即胃基质瘤直径 $>5.5$  cm,肠基质瘤直径 $>4$  cm;(2)核分裂象,以高倍镜视野观察,胃基质瘤 $>5/50$  (HPF),肠基质瘤 $\geq 1/50$  (HPF);(3)肿瘤出现坏死;(4)肿瘤细胞有明显核异型性;(5)肿瘤细胞生长活跃,排列密集。当肿瘤具备上述一项或一项以上恶性指标,或两项潜在恶性指标时,即可认为是恶性GIST;仅有一项潜在恶性指标,则为潜在恶性GIST(或称交界性GIST);若无上述指标,则为良性GIST<sup>[13]</sup>。

## 2 临床表现、诊断及鉴别诊断

GIST的症状与肿瘤的部位、大小和生长方式有关。最常见的症状是腹部隐痛不适。浸润到胃肠腔内时可表现为溃疡出血或血便,其他少见症状有消化不良、食欲不振、肛门坠胀、体重下降、恶心、肠梗阻等。部分患者可无任何症状。主要体征为腹部肿块、肠梗阻、便血、肠穿孔等非特异性表现,也可以毫无体征而在体检偶尔发现。低位直角的GIST通过肛门指诊检查可触及<sup>[5]</sup>。

GIST的确诊主要依靠病理形态学、免疫组化染色和/或电镜检查的联合。Sircar<sup>[14]</sup>的诊断标准:凡胃肠道肿瘤具有形似平滑肌和/或神经的梭形肿瘤细胞和上皮样肿瘤细胞、CD117阳性者(或CD117阴性而CD34阳性者)、且伴平滑肌和神经单(双)向分化或无分化者即可诊断GIST。有临床意义的辅助检查方式有超声、纤维内镜、CT及磁共振显像(MRI)等。采用超声内镜检查并配合超声引导下细针穿刺活检对GIST诊断准确率可达到91%<sup>[15]</sup>。

GIST需要与同样源于间叶组织的肿瘤以及原发于胃肠壁和/或侵犯胃肠壁的腹腔肿瘤相鉴别,包括胃肠道癌、胃肠道平滑肌肉瘤、恶性神经膜瘤、胃肠道雪旺细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤、肛管恶性黑色素瘤及间皮肉

瘤等。

## 3 治疗及预后

GIST对放疗和化疗均不敏感<sup>[16]</sup>,外科手术为临床治疗的首选。手术应根据肿瘤大小、性质、部位、年龄及全身状况综合考虑后确定手术切缘及切除范围。手术切除主要包括完全性和不完全性(姑息性)切除。肿瘤的完整切除是提高疗效的关键。在复发转移病例中,腹膜转移达89%,肝脏达8%,肺18%,骨12%。如此高的腹膜转移多因首次治疗不当或未完整切除肿瘤所致。由于GIST肿瘤仅有一薄层包膜,且存在一定张力,稍一触碰极易破溃,一旦破溃,又无法钳夹及处理,往往只能任其破溃加重造成腹腔播散。因此强调在手术中行非接触性手术切除。术中对于 $<3$  cm肿瘤可按良性处理, $>5$  cm肿瘤按恶性处理, $3\sim 5$  cm肿瘤根据切除的难易酌情处理。但盲目的扩大性切除病灶并无益<sup>[17]</sup>。目前<sup>[18-19]</sup>仍推荐对于复发转移的病灶进行再手术治疗。

格列卫(gleevec or glivec)的问世使得GIST的治疗进入分子靶向时代,具有重大意义。目前公认格列卫为治疗GIST的一线药物。格列卫是第一个用于临床治疗恶性肿瘤的细胞信号传导抑制剂。瑞士汽巴嘉基药厂的一个研究小组首先合成了gleevec。2001年Joensuu等<sup>[20]</sup>首先用它治疗GIST。研究发现,格列卫通过与ATP竞争性结合酪氨酸激酶催化部位的核苷酸结合位点,导致细胞增殖受抑,诱导细胞凋亡<sup>[21]</sup>。常见的副作用有轻度消化系统反应、肌痛、肌肉痉挛、眶周及下肢浮肿、水潴留及骨髓抑制,患者均可以耐受。剂量 $>600$  mg/d,副作用增加。格列卫治疗有效的患者可能再次手术,用药后病情稳定也应继续服药,直到病情停止进展。如果出现对格列卫耐药,则选择其他的传统治疗措施。对于复发的GIST可采用格列卫联合常规的治疗手段。格列卫只能控制而不能完全治愈GIST。目前在格列卫治疗中发现耐药问题日益突出。

GIST预后的好坏与肿瘤核分裂象的多少、肿瘤大小、肿瘤位置、肿瘤出血坏死、肿瘤侵袭性以及是否存在c-Kit突变等因素有关<sup>[22]</sup>。术后复发、转移率为85%,约有15%~50%患

者就医时已有转移。转移以肝脏和腹膜最常见,次为肺、骨。5年生存率为50%~65%。

## 参考文献:

- [1] Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis [J]. *Am J Surg Pathol*, 1983, 7(6):507-519.
- [2] Rossic R, Mocellin S, Mencarelli R, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach [J]. *Int J Cancer*, 2003, 107(5):1712.
- [3] Miettinen N, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition clinical histological immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis [J]. *Virchows Arch*, 2001, 438(1):10-12.
- [4] Tsujimura K, Hashimoto K, Kitayama H, *et al.* Activating mutation in the catalytic domain of c-Kit elicits hematopoietic transformation by receptor self-association not at the ligand-induced dimerization site [J]. *Blood*, 1999, 93(4):259-309.
- [5] 刘菲,赵中辛,王军臣. 胃肠道间质瘤25例临床病理及免疫组化分析[J]. *中国实用内科杂志* 2005, 25(3):255-256.
- [6] Miettinen M, Furlong M, Sarlomo Rikala M, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the rectum and anus [J]. *AM Surg Pathol*, 2001, 25(9):1121.
- [7] Reithj D, Goldblum R, Lyles H, *et al.* Extragastric (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 Cases with emphasis on histologic predictors of outcome [J]. *Mod Surg Pathol*, 2000, 13(5):577.
- [8] Miettinen M, Sarlomo Rikala M, Sobin LH, *et al.* Esophageal stromal tumors: a clinic pathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(2):211.
- [9] Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo Rikala M, *et al.* Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (Kit) [J]. *Mod Pathol*, 2000, 13(10):1134.
- [10] Tsujimura T, Makiishi S, Himobayashi C, *et al.* Expression of the intermediate filament nestin in gastrointestinal stromal tumors and intestinal cell of Cajal [J]. *AM Pathol*, 2001, 15(8):

- 817 - 823.
- [11] Burkill GJ, Badran M, AL-Muderis O, *et al.* Malignant gastrointestinal stromal tumors: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread [J]. *Radiology*, 2003, 226 (2): 527 - 532.
- [12] 李雪兰, 胡忠良, 郑长怡, 等. 胃肠道间质瘤的病理与免疫组化特征: 附20例报告 [J]. *中国普通外科杂志*. 2005, 14 (3): 221 - 224.
- [13] 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.
- [14] Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, *et al.* Intestinal cells of Cajal precursors for gastrointestinal stromal tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 1999, 23 (6): 380 - 389.
- [15] Ando N, Goto H, Niwa Y, *et al.* The diagnosis of GI stromal tumors with EUS guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 55 (1): 37 - 43.
- [16] Bucher P, Villiger P, Egger JF, *et al.* Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment [J]. *Swiss Med Wkly*, 2004, 134 (11 - 12): 145 - 153.
- [17] Yoshida M, Otanty, Ohgami, *et al.* Surgical management of gastric leiomyosarcoma: evaluation of the propriety of laparoscopic wedge resection [J]. *World J Surg*, 2001, 21 (4): 440 - 443.
- [18] Dematteo RP, Shah A, Fong Y, *et al.* Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver [J]. *Ann Surg*, 2001, 23 (4), 540 - 548.
- [19] Dematteo RP, Lewis JL, Leung D, *et al.* Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival [J]. *Ann Surg*, 2000, 23 (1): 51 - 55.
- [20] Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo RiKala M, *et al.* Effect of the tyrosine Kinase inhibitor STI51 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *NengJ Med*, 2001, 344 (14): 1052 - 1056.
- [21] Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2000, 96 (3): 3343 - 3356.
- [22] Pierie JP, Choudry U, MuziKansky A, *et al.* The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Arch Surg*, 2001, 136 (4): 383 - 389.

文章编号:1005 - 6947(2006)02 - 0146 - 01

· 病例报告 ·

## 全内脏反位合并先天性巨结肠 1 例

谭相斌, 蔡骏艺

(解放军第一七五医院 普通外科, 福建 漳州 363000)

**关键词:** 内脏/畸形; 巨结肠, 先天性; 病例报告

**中图分类号:** R656

**文献标识码:** D

**患儿** 男, 12岁。因便秘、腹胀 12年入院。体格检查: 身高 121cm, 体重 20kg。发育迟缓, 营养不良。心尖搏动位于第3肋间右锁骨中线内 1cm处, 叩诊心浊音界为右位心。腹部隆起, 腹壁可见静脉扩张, 腹壁紧张, 皮下脂肪薄, 无压痛、反跳痛, 叩诊正常肝浊音界消失, 肠鸣音 8~10次/min。直肠指诊: 肛门括约肌张力正常, 直肠壶腹部空虚, 指套退出粘有棕色恶臭粪便。辅助检查: 胸、腹部透视及全消化道钡餐示: (1) 先天性全内脏反位; (2) 先天性巨结肠。心电图

图诊断: (1) 窦性心率; (2) 右位心。入院后予开塞露刺激括约肌、诱发排便等保守治疗, 患者症状明显缓解, 拟行手术根治, 因经济特别困难出院, 现随访中。

**讨论** 完全性胸腹腔内脏器转位 (situs inversus totalis) 为罕见的先天性畸形。引起胸腹腔内脏器转位的原因目前尚无确切定论。有学者提出可能与家族遗传因素有关, 亦有学者认为染色体数目或结构的改变, DNA分子内核苷酸的排列或组合顺序发生错位, 可导致胚胎畸形发育。胚胎第4周时, 心管异常地向左而不向右弯曲, 则心脏及其血管的位置如镜内所呈现的影像一样左右相反。同期, 肠襻以肠系膜上动脉为轴作顺时针方向旋转, 或肠襻自脐带退回后未转位, 则造成腹腔内脏器转位。先天性巨结肠是一

种常见的先天性消化道畸形, 其病因目前亦尚不完全清楚, 但大多数认为本病属多因子遗传性疾病, 即由遗传和环境因素共同作用所致。全内脏反位合并先天性巨结肠目前国内尚未见报道, 其间是否相关, 目前尚不清楚。

全内脏反位患者, 一般若无心脏本身及其他器官畸形或病变, 其脏器功能多属正常, 可无任何临床症状, 也不会影响发育。当合并某脏器病变时, 临床所表现出来的症状与体征的部位, 与正常位置完全相反。了解内脏转位的意义主要在于, 诊断疾病时, 既明确其变异, 又不被其掩盖合并其他疾病; 治疗疾病, 尤其是手术治疗时, 应特别注意手术方式的设计、术中解剖结构的确认等, 以免误诊误治误伤。

**收稿日期:** 2005 - 11 - 11。

**作者简介:** 谭相斌, 男, 江西萍乡人, 解放军第一七五医院住院医师, 主要从事临床外科方面的研究。

**通讯作者:** 蔡骏艺 E-mail: caiatou@16