

文章编号:1005-6947(2007)09-0895-03

· 文献综述 ·

# 胃肠道间质瘤现代研究进展

牛洪欣 综述 何庆泗 审校

(山东大学齐鲁医院 普通外科, 山东 济南 250012)

**摘要:** 胃肠道间质瘤是一组独立起源于胃肠道间质干细胞的肿瘤, 由未分化或多能的梭形或上皮样细胞组成, 免疫表型表达 c-Kit 蛋白 (CD117), 遗传学上有 c-Kit 基因突变。笔者分别从病名简史、组织起源、发病机制、病理特点、临床特点、生物学行为、诊断与鉴别诊断、治疗进展及预后等方面研究进展进行综述。  
[中国普通外科杂志, 2007, 16(9): 895-897]

**关键词:** 胃肠道间质瘤/诊断; 胃肠道间质瘤/治疗; 综述文献

**中图分类号:** R 735.2

**文献标识码:** A

目前胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GIST) 新的诊断定义是: 一组独立起源于胃肠道间质干细胞的肿瘤, 实质上由未分化或多能的梭形或上皮样细胞组成, 免疫表型表达 c-Kit 蛋白 (CD117), 遗传学上有 c-Kit 基因突变, 属于消化道间叶源性肿瘤<sup>[1-2]</sup>。该定义已逐渐得到病理及临床医师的广泛认同。但由于 GIST 自身的复杂性, 对其认识至今仍不一致, 给诊治带来很多不便。本文就 GIST 目前的认识和研究进展作一综述。

## 1 病名简史

胃肠道间叶源性肿瘤 (gastrointestinal mesenchymal tumours, GIMT) 尽管少见, 但种类繁多, 形态复杂, 包括 GIST 及肌源性、神经源性、脉管源性、脂肪源性肿瘤等。以往将许多形态上类似平滑肌纤维或神经束的上皮样肿瘤误认为平滑肌瘤或神经源性肿瘤。1960年, Martin 等人首先注意到一种胃壁的独特肿瘤, 其特点为肿瘤细胞呈圆形或多角形, 胞浆丰富, 似上皮样细胞的间叶性肿瘤, 并认为是平滑肌源性的。1962年,

Stout 报道一组“胃奇异型平滑肌瘤”, 首先对胃的平滑肌瘤提出疑问。1969年, 世界卫生组织 (WHO) 肿瘤分类中将其归为上皮样平滑肌瘤。随着免疫组织化学、电镜及分子生物学的进展, 1983年, Mazur 和 Clark 通过对以往的胃肠道间叶性肿瘤进行回顾性研究, 发现这组肿瘤既无平滑肌分化又无神经源性分化的抗原表达和超微结构, 而是一种非定向分化的间质瘤, 于是首先将其命名为“胃肠道间质瘤”。从此, GIST 的称谓作为一种特殊的胃肠道间叶性肿瘤而被广泛地应用。1998年, Hirota 等发现 GIST 的 c-Kit 基因获得性功能突变, 进一步明确了 GIST 与肌源性和神经源性肿瘤的区别。研究发现, 以前诊断为胃肠道平滑肌瘤中 70% 是 GIST, 在胃肠道间叶源性肿瘤中, GIST 多于平滑肌瘤, 而平滑肌瘤又多于雪旺细胞瘤。

## 2 组织起源

目前认为 GIST 起源于胃肠道间质干细胞 - Cajal 细胞 (intestinal cell of Cajal, ICC) 或向 Cajal 细胞分化 (卡哈尔细胞)。Cajal 细胞不属于神经细胞却与神经功能密切相关, 以西班牙解剖学家 Santiago Ramon y Cajal 的名字命名。该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, 类似于心脏窦房结区的起搏细胞, 调节内脏的运动, 参与胃肠道的运动性疾病 (如巨

结肠病变和胃肠道动力障碍) 和胃肠道肿瘤的发病机制。该细胞是胃肠道中惟一表达 c-Kit 和 CD34 的细胞, 而胃肠道间质瘤也同时表达上述表型 (c-Kit 和 CD34)。

## 3 发病机制

近年研究<sup>[3-4]</sup>表明, GIST 的发病机制与 KIT 信号通路的激活有关。GIST 在免疫组化上表达特殊的 CD117/KIT 抗体 (c-kit 原癌基因相关蛋白)。c-kit 是白色斑点显性基因的等位基因, 属于原癌基因, 其产物是 III 型酪氨酸激酶生长因子受体, 属于免疫球蛋白超家族成员。作为一种受体蛋白, KIT 的配体是干细胞因子 (stem cell factor, SCF), 主要为一种可溶性的二价聚合物; 未经“装配”过的 KIT 蛋白是一种非活化的单体, 参与形成细胞的浆膜。SCF 与 KIT 在细胞膜外作用, 使后者成为二聚体。同时 KIT 蛋白细胞内的酪氨酸残基受 SCF 作用而磷酸化, KIT 就此激活。激活后的 KIT 能从 ATP 上获取磷酸基团并将其转运给具有酪氨酸残基的目标蛋白。由此, 经 KIT 介导的信号通路被激活, 信号呈瀑布式向下游多种目标蛋白传递, 使后者细胞底物磷酸化; 其生理作用在于可刺激细胞增殖, 增强细胞存活能力。几乎所有 Cajal 细胞都表达 KIT 蛋白, 而且大多突变的 KIT 基因也保留了表达 KIT 蛋白的特性<sup>[5]</sup>。有研究表明, 将突变的

收稿日期: 2007-01-22;

修订日期: 2007-07-12。

**作者简介:** 牛洪欣, 男, 山东诸城人, 山东大学齐鲁医院主治医师, 主要从事胃肠外科方面的研究。

**通讯作者:** 何庆泗 E-mail: sdblache@126.com

KITcDNA 转入大鼠的淋巴细胞能导致恶性肿瘤。在 80% ~ 90% 有转移的 GIST 中有 KIT 突变;这种突变也见于良性交界性 GIST<sup>[6]</sup>。与正常 KIT 不同的是,突变的 KIT 不需 SCF 的聚合的磷酸化而同样具有活性。这样,突变的 KIT 引发连续不受抑制的 KIT 受体信号瀑布样激活,导致细胞无法控制的抗凋亡作用,促使肿瘤细胞快速生长。

## 4 病理特点

### 4.1 肉眼观察

肿瘤大小不等,通常界限清楚,但一般无包膜,有时可见假包膜。约有 95% 肿瘤呈孤立性肿块,而其中有 10% ~ 40% 的肿块已浸润周围组织。病变位于黏膜下层、肌壁内或浆膜下层,可伴有黏膜溃疡。切面质地从稍硬到柔软,呈灰白色到红棕色不等;其颜色与有无出血及出血的程度有关。大肿块可伴有出血坏死和囊性改变。恶性 GIST 常表现为囊性肿块。

### 4.2 组织学特点

GIST 的肿瘤细胞可分为三型,即上皮样细胞型、梭形细胞型及混合型。肿瘤组织可由上皮样细胞或梭形细胞为主或由两种细胞共同组成。上皮细胞型即以往诊断的平滑肌瘤细胞瘤,瘤细胞圆形或多边形,胞质嗜酸性,部分瘤细胞体积较大,核浓染,形态多样;有的瘤细胞核周的胞质内常见糖原沉积或核周空泡样改变。梭形细胞型间质瘤与平滑肌瘤很相似,瘤细胞梭形或短梭形,胞质红染,核为杆状核形两端稍钝圆,呈束状、旋涡状和栅栏状排列,间质可见以淋巴细胞和浆细胞为主的炎性浸润,并常见间质黏液变性或玻璃样变性,也可见到出血、坏死及囊性变。

### 4.3 电镜特点

电镜检查是诊断 GIST 的有效手段,它在一定程度上可证明细胞分化的特点。部分 GIST 显示了平滑肌分化的特点,包括灶状胞质密度增加,伴有致密小体的胞质内微丝、胞饮小泡、丰富的高尔基器、扩张的粗面内质网和细胞外基底膜物质呈灶状的沉积。这类肿瘤占绝大部分。部分 GIST 有“团状纤维”,为胶原纤维随意聚集缠绕而成。部分 GIST 有神经分

化特点,如复杂的细胞质延伸和神经样突起、微管、神经轴突样结构以及致密核心的神经内分泌颗粒等。还有小部分为无特异性分化特点的间叶细胞。

### 4.4 组织化学特点

几乎所有 GIST (81% ~ 100%) 均表达 CD117。虽然后者不是 GIST 所独有的标记物,但目前认为它是诊断 GIST 比较特异的抗体之一。CD34 系一分子质量为 115kD 的跨膜糖蛋白,存在于人体造血干细胞和血管内皮细胞中;在 GIST 中的表达为 50% ~ 80%,在真正的平滑肌细胞中也表达。故 CD34 独立使用无特异性,常与 CD117 和 S-100 联合使用进行鉴别。由于分化方向及程度不同,GIST 也可有不同的免疫表型。程烽涛等<sup>[7]</sup>对 56 例 GIST 进行标记,发现有 30.4% 的病例表达平滑肌肌动蛋白 (SMA),17.1% 表达神经脊突细胞抗原 (S-100);结蛋白 (desmin) 表达均阴性。

## 5 临床特点

GIST 占消化道恶性肿瘤的 2.2%,年发病率为百万分之二十,主要发病人群在 40 ~ 70 岁,中位年龄 58 岁,男性稍多于女性<sup>[8-9]</sup>。多发于胃和小肠;其中发生于胃 52% ~ 58%,小肠 25% ~ 35%,结肠 2.5% ~ 11%,食管 0 ~ 5%<sup>[10]</sup>。GIST 的临床表现缺乏特异性。最多见的症状为不明原因的腹部不适、隐痛或可扪及腹部肿块,其次是由肿瘤引起的消化道出血或仅表现为贫血。其他少见症状有食欲不振、体重下降、恶心、腹泻、便秘和肠梗阻等。十二指肠的 GIST 能引起梗阻性黄疸。有的患者以远处转移为首发症状。约近 1/3 的患者没有临床症状,多在作常规体格检查、内镜检查、影像学检查,甚至是因其他疾病手术而发现的。GIST 肿瘤一般在消化道内呈腔内生长,肿瘤的直径 1 ~ 40 cm 不等。直径较大的肿瘤临床上可表现为坏死、出血及类似溃疡的症状;直径较小的临床上一般很少有症状,因而容易被误认为是良性肿瘤。GIST 的复发率极高,通常复发的部位在局部或肝脏,但周围淋巴结的转移很少见。

## 6 生物学行为

GIST 肿瘤的生物学行为不能以简单的良恶性来评定;目前的趋势认为所有间质瘤均有潜在恶性倾向,故而应分为恶性潜能低或高的肿瘤或危险程度低或高的肿瘤<sup>[11]</sup>。影响其生物学行为或危险指数的因素很多,较公认的是肿瘤大小和核分裂像计数,并适当参考肿瘤部位。一般来说,形态相似的肿瘤位于胃肠道上部者危险指数偏低,而下部者偏高。此外适当参考肿瘤的生长方式、有无坏死、细胞丰富程度、主要细胞成分、细胞的异型性、组织结构、有无黏膜浸润、有无溃疡及其他分子生物学指标等,综合分析决定其生物学行为。可根据大小、核分裂像及部位进行分类。属于可能为良性的肿瘤:(1)位于肠道,最大径  $\leq 2$  cm,分裂像  $< 5$  个/50HPF;(2)位于胃或上消化道,最大径  $\leq 5$  cm,分裂像  $> 5$  个/50HPF。属于可能为恶性的肿瘤:(1)位于肠道,最大径 2 ~ 5 cm,分裂像  $> 5$  个/50HPF;(2)位于胃或上消化道,最大径  $> 5$  cm,分裂像  $> 5$  个/50HPF。属于恶性潜能难以确定或具有低度恶性潜能的肿瘤:(1)位于肠道, $> 2$  cm,但  $\leq 5$  cm,分裂像  $< 5$  个/50HPF;(2)位于胃或上消化道, $> 5$  cm,但  $\leq 10$  cm,分裂像  $> 5$  个/50HPF,但  $< 10$  个/50HPF,且无明显的其他恶性指征。大约 30% 的 GIST 明确是恶性的,其余属于恶性潜能不能确定或可能是良性。

## 7 诊断

GIST 的诊断新标准:对于临床上发现的消化道(包括肠系膜、网膜、后腹膜)实体肿瘤,在排除了其他消化道常见肿瘤后,可考虑 GIST。一般有以下诊断步骤:(1)CT 扫描和内镜检查证实为实体性肿瘤;(2)肿瘤组织具有梭形细胞和上皮样细胞两种基本细胞成分的病理学特征;(3)CD117 免疫活性的测定为阳性。对后者的测定可视为诊断 GIST 的“金标准”<sup>[12]</sup>。

影像学检查:目前 GIST 的检查方法有 X 线(胃肠钡餐造影、小肠插管气钡双重造影)、超声检查、纤维内镜、超声内镜、胶囊内镜、计算机体层

成像(CT)、磁共振成像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET)、选择性血管造影等。不同部位的GIST,各种检查方法的敏感性也不同。上述影像学检查表现并非特异性,与胃肠道平滑肌类肿瘤、神经源性肿瘤难于鉴别,明确诊断要依赖病理免疫组化等手段。另外,PET在疗效评估中占有重要地位,其显像结果往往与临床症状缓解相一致;早期应用PET,可以剔除大约15%用药无效者<sup>[13]</sup>。

## 8 鉴别诊断

临床上应与以下疾病鉴别:(1)平滑肌瘤。细胞形态常不具有多样化,核长杆状,两端圆钝,胞质丰富嗜伊红,瘤细胞呈束状、编织状、鱼骨状排列;免疫组化标记,SMA弥漫强阳性,CD117,CD34及S-100阴性。(2)雪旺瘤。瘤细胞纤细或肥胖,核长椭圆形或两端尖,排列成束状型和网状型,常见黏液变性及囊性变;免疫组化标记,S-100弥漫阳性,CD117,CD34及SMA阴性。(3)孤立性纤维瘤。肿瘤切面灰白色,质坚硬,瘤细胞梭形,核长,胞质嗜双色性,肿瘤中可见不同程度的胶原化区,胶原束粗细不一;免疫组化标记,仅显示CD34阳性,CD117,SMA和S-100阴性。

## 9 治疗进展

现阶段治疗GIST的最新进展是伊马替尼(imatinib)与手术的联合治疗。这种联合可明显提高治疗效果,延长生存期。

(1)特异性靶向治疗 本世纪初应用甲磺酸伊马替尼是里程碑式的进展,外科手术的地位及作用也受到挑战。伊马替尼又名格列卫(glivec),是小分子选择性蛋白酪氨酸酶抑制剂,用于慢性粒细胞白血病(CML)和GIST治疗;临床前试验证实它能抑制GIST细胞中突变型KIT的激酶活性,导致肿瘤细胞停止生长和发生凋亡。伊马替尼是第一个有效的、系统治疗GIST的药物,用于不可切除的或已转移的恶性GIST,有效率可达81%。尽管该药能有效地治疗GIST,但仍有部分患者对其产生耐药或不能耐受该药的副作用(水肿、腹泻、肌肉骨骼痛等),且有转移性的晚期患者很少获得

完全缓解。而且,即使此前患者可能曾对该药有很好的疗效,但随着使用时间的延长可能产生获得性的耐药。

(2)手术治疗 外科手术至今仍是GIST主要的治疗手段。近年来有较多的学者提倡以腹腔镜手术切除胃和小肠间质瘤。Iwahashi等<sup>[14]</sup>主张腹腔镜手术应选择瘤体直径在5cm以下,主要为了避免手术中肿瘤的意外破溃与脱落。手术切除的范围要广,但淋巴结的清扫不作为常规,因为GIST的淋巴结转移非常少见。对术前已有多处转移或难以完整切除的GIST,可以先用伊马替尼治疗,寻求手术机会;恶性潜能高的GIST可于术后以伊马替尼辅助治疗,姑息切除后的GIST应长期服用伊马替尼;在伊马替尼治疗下的患者,如重获手术机会,应该手术切除肿瘤<sup>[15]</sup>。

(3)放疗和化疗 收效甚微,目前已很少应用。

## 10 预后

肿瘤大小和核分裂像计数是GIST最有效的预后指标<sup>[16]</sup>,另外还决定于肿瘤浸润深度和有无转移。无转移的原发性GIST在完整的手术切除后5年生存率为50%~65%,术后85%的患者最终会复发、转移。15%~50%的患者就医时已有转移,最常见的转移部位是肝脏和腹膜,其次是肺和骨。已有转移或不能手术的患者,中位生存期仅有10~20月,5年生存率<35%<sup>[12]</sup>。

## 参考文献:

- [1] Schubert ML, Moghimi R. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2006, 9(2):181-188.
- [2] Morey AL, Wanigesekera GD, Hawkins NJ, et al. C-kit mutations in gastrointestinal stromal tumours [J]. *Pathology*, 2002, 34(4):315-319.
- [3] 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.
- [4] 晏仲舒. 胃肠道基质瘤[J]. *中国普通外科杂志*, 2003, 12(4):243-244.
- [5] Corless CL, McGreevey L, Haley

A, et al. Kit mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(5):1567-1570.

- [6] Hirota S, Isozaki K Pathology of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Pathol Int*, 2006, 56(1):1-9.
- [7] 程烽涛,刘玲. 胃肠道间质瘤病理及CD117和CD34表达与意义[J]. *中国病理生理杂志*, 2006, 22(6):1222-1224.
- [8] Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era-apopulation-based study in Western Sweden [J]. *Cancer*, 2005, 103(4):821-829.
- [9] 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.
- [10] Bucher P, Egger JF, Gervaz P, et al. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST) [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(3):310-314.
- [11] Von Mehren M. New therapeutic strategies for soft tissue sarcomas [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2003, 4(6):441-451.
- [12] 伍晓珩,夏霖. 胃肠道间质瘤的临床诊断和分期[J]. *中国实用外科杂志*, 2006, 26(8):572-574.
- [13] Warakaulle DR, Gleeson F. MDCT appearance of gastrointestinal stromal tumors after therapy with imatinib mesylate [J]. *AJR*, 2006, 186(2):510-515.
- [14] Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T, et al. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach [J]. *World J Surg*, 2006, 30(1):28-35.
- [15] Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate [J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(4):304-311.
- [16] 叶颖江,王杉. 胃肠道间质瘤的预后[J]. *中国实用外科杂志*, 2006, 26(8):591-594.