

文章编号:1005-6947(2005)10-0760-03

· 临床研究 ·

胃肠道间质瘤的诊断和治疗:附32例报告

吕永添, 高明, 唐世龙, 张育超, 伍衡, 吴一冲

(中山大学附属第二医院 胃肠胰外科, 广东 广州 510120)

摘要: **目的** 探讨胃肠道间质瘤的诊断和治疗方法。 **方法** 回顾性分析近5年间收治的32例胃肠道间质瘤的临床和病理资料。 **结果** 肿瘤多位于胃部, 最多见的临床表现为腹部隐痛不适。手术前81.3% (26/32) 的病例有不同程度的误诊。均行外科手术切除。其中因复发而2次手术者10例, 3次及以上手术者8例。随访时间6个月至5年, 死亡8例。 **结论** 胃肠道间质瘤容易误诊, 其确诊主要依靠病理组织学检查及免疫组化染色。治疗以外科手术切除为主。复发的病例亦可反复手术而取得较为满意的效果。

关键词: 胃肠肿瘤/诊断; 胃肠肿瘤/外科学; 间质瘤/诊断; 间质瘤/外科学

中图分类号: R735; R730.261 **文献标识码:** A

Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors: a report of 32 cases

LU Yong-tian, GAO Ming, TANG Shi-long, ZHANG Yu-chao, WU Heng, WU Yi-chong
(Department of Gastrointestinopancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: **Objective** To explore the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors (GISTs). **Methods** Clinical and pathological data of the 32 GISTs cases treated over the recent 5 years in our hospital were reviewed retrospectively. **Results** Stomach was the most frequent site for GISTs. Abdominal pain was the most common symptom. Before operation, 81.3% (26/32) of the cases were misdiagnosed. All of the cases underwent surgical resection. 10 recurrent GIST patients received a second resection, and 8 patients underwent three or more resections. Follow-up was made from six months to 5 years, and 8 patients died. **Conclusions** The diagnosis of GISTs is difficult and mainly depends on histopathology and immunohistochemistry. Surgical resection is the principal treatment of GISTs. Reoperation is effective for the treatment of recurrent cases.

Key words: Gastrointestinal Neoplasms/diag; Gastrointestinal Neoplasms/surg; Stromal Tumor/diag; Stromal Tumor/surg

CLC number: R735; R730.261 **Document code:** A

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GISTs) 是一种少见的消化道恶性肿瘤, 来源于间叶组织, 近10年来随着免疫组织化学及电镜等技术的发展逐步被认识, 欧美国家统计患病率为10~20/百万人, 国内近年来报告的病例数逐渐增多。我院自1999年7月~2004年7月收治32例, 现总结报告如下。

收稿日期:2004-10-06; 修订日期:2005-03-01。

作者简介: 吕永添 (1948-), 男, 广东朝阳人, 中山大学附属第二医院副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤综合治疗方面的研究。

通讯作者: 吕永添 电话: 020-81332556 (0), 13602862239 (手机); E-mail: gaomingsd@sina.com。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组男18例, 女14例; 年龄35~75 (平均56) 岁。临床表现: 25例有腹部隐痛不适, 19例有不同程度的贫血表现, 17例有呕血及黑便, 3例以肠梗阻收住院; 23例患者腹部可扪及肿块, 其中4例为在常规体检中发现。

1.2 辅助检查及诊断

24例B超及CT发现腹部实质性肿块; 11例胃部肿瘤行胃镜检查时发现腔内肿瘤并表面溃疡形成 (病理活检4例确诊, 其余为慢性胃炎); 1例同

时伴有肺癌。其中26例患者术前不能明确诊断(81.3%),6例确诊为GIST。

2 治疗及结果

2.1 治疗方法及术中所见

32例均经过手术治疗,术中发现肿瘤位于胃体及胃底部12例,胃窦部5例,空回肠11例,十二指肠球部与降部之间1例(大小约8cm×7cm×6cm,外生长至第一肝门,并与胆囊颈部侵犯粘连),肠系膜2例,直肠近端1例(直肠壁外生长,占据整个盆腔,上至脐下,下压迫直肠壶腹)。肿瘤直径<2cm者2例,直径2~5cm者9例,5~10cm者14例,大于10cm者7例。15例为多发性。切除的肿瘤为多结节性或分叶状,质脆,易出血。切面呈灰白或鱼肉样,内可见出血、坏死等改变。肿瘤有完整包膜者21例,无包膜者11例。手术以肿瘤局部完整切除为主,切缘距肿瘤边缘2~3cm。2例胃底肿瘤行近端胃大部切除,5例行远端胃大部切除,7例行胃部分切除。1例十二指肠肿瘤行十二指肠局部切除及侵犯的胆囊切除。1例盆腔内巨大肿瘤,切除部分直肠并腹部永久造瘘。空回肠及肠系膜肿瘤均行局部切除。3例因肿瘤与腹主动脉等侵犯未能切除。18例术后复发,复发时间6~26个月,均行再次手术治疗。其中1例肠系膜间质瘤再次手术同时切除左侧腹股沟转移性肿瘤。行3次以上手术者8例,其中3例为4次手术,1例5次手术。5例在手术后以格列卫(imatinib)辅助化疗。

2.2 病理检查结果

术后切除的标本均经病理学检查及免疫组织化学(免疫组化)染色确诊。术后Fletcher危险分度:极低度3例,低度5例,中度17例,高度7例。

2.3 随访

本组均获随访,随访时间6个月至5年。8例死亡,其中3例首次手术未能切除者均在1年内死亡;2例为第1次手术3年后肿瘤复发,因经济问题未能再次手术而衰竭死亡;1例为75岁男性患者,以肠梗阻及肺癌收入院,第1次手术中发现肿瘤位于空回肠交界处,多发性,肿瘤致肠梗阻及肠套叠,第1次行多发性肿瘤肠段切除,6个月后复发行再次手术,术中发现腹腔内广泛转移,姑息性手术后19d因多器官衰竭死亡;2例为2次手术后肿瘤侵犯腹主动脉未能切除,分别于首次手术后24个月和27个月衰竭死亡。死亡8例中6例为Fletcher分度高度危险的患者,2例为中度危险者。其余24例首次手术后存活2~5年者12例,余12例为手术后6~12个月,复查均未发现复发肿瘤。本组有4例为3次手术,3例为4次手术,1例为5

次手术,此8例现均存活,于首次手术后已生存2~5年,其中超过3年者7例,超过5年者1例。服用格列卫的患者预后好于未服用药物者,4次以上手术的4例患者中3例均有服用格列卫药物史,其余2例均为首次手术后服用2年以上,未见复发。但是由于经济方面的原因,多数患者服用的剂量、疗程欠规范,不能评价药物的优劣。

3 讨论

胃肠道间质来源的肿瘤是消化道最常见的间叶性肿瘤,过去有很多不同的名称,包括不明原因的潜在恶性的间质瘤(STUMP)、胃肠道间质瘤(GISTs)、胃肠自主神经瘤(GANT)以及胃肠起搏细胞瘤(GIPACT)^[1]。1983年,Mazur和Clark^[2]首先引入“胃肠间质肿瘤”这一概念,认为此类肿瘤起源于胃肠道的固有肌层和黏膜肌层,由梭型细胞和上皮样细胞组成。近年来由于对消化道间叶组织来源肿瘤的深入研究,发现这类肿瘤对于通常用来治疗其它部位平滑肌肉瘤的化疗药物并不敏感,并且多数胃肠道的间质肿瘤缺乏表达平滑肌肉瘤和雪旺细胞瘤的特征性抗原标记。根据肿瘤的免疫组化染色特点,推测肠肌层的神经束膜或间质神经鞘细胞可能是此类肿瘤的来源,但对肿瘤细胞学和超微结构的进一步观察发现,这类肿瘤形态仍存在多样性以及许多未知的结构^[3]。1993年,CD34被引入作为该肿瘤的一个相对特异的免疫组化标记物,使得临床上对GISTs的诊断有了一定的依据^[4]。进一步的研究却发现仅有50%~60%的GISTs被证明是CD34阳性。1998年,日本学者^[3]研究发现GISTs中的原癌基因c-Kit出现变异,其表达蛋白CD117被认为是GISTs的一个高特异性的标记物;在95%的GISTs中可检出CD117的表达。然而,某些肿瘤包括软组织肉瘤的亚型,神经鞘瘤和血管肉瘤等均可出现CD117的阳性表达。

GISTs多发生于胃(60%~70%)和小肠(20%~30%),也可发生在腹腔内网膜、系膜和腹膜的任何部位,发生于食管、结肠、直肠、网膜和肠系膜在10%以下^[5]。近期亦有发生于疝囊部位的个案报道^[6]。本组病例肿瘤位于胃部17例,小肠12例,肠系膜2例,直肠1例。为了便于估计预后,MacK等^[4]将GISTs分为3种类型。良性为肿瘤直径小于5cm和肿瘤细胞有丝分裂数目小于5个/50HPF(高倍视野 high power field)者;恶性为肿瘤直径不限,但有丝分裂数大于5个/50HPF者;交界性为肿瘤直径大于5cm但有丝分裂数目小于5个/50HPF。Fletcher等^[5]把肿瘤分为4种危险度即极低度、低度、中度和高度危险。分类也是根据瘤体

体积的大小和瘤细胞有丝分裂的数目。极低度为体积小于2cm和有丝分裂数目小于5个/50HPF;低度为体积在2~5cm之间和有丝分裂数目小于5个/50HPF;中度为体积小于5cm和有丝分裂数目在6~10/50HPF;高度为肿瘤体积大于5cm及有丝分裂数目大于5/50HPF,或肿瘤体积大于10cm及任何的有丝分裂数目,或肿瘤的任何体积及有丝分裂的数目大于10/50HPF。有些学者建议GISTs应根据肿瘤的位置区分,因为不同的位置往往有不同的生长类型和预后的差异。现认为,所有GISTs均有可能随时间的推移而发展为恶性肿瘤^[7]。

GISTs的临床表现有很大的差别,通常表现为非特异性。肿瘤较小时多在体检、内镜检查或手术探查时偶尔发现。肿瘤较大时才出现症状,且多与肿瘤的部位有关。Liberati等^[8]对2000~2001年14个研究单位的728名GISTs患者所作的meta分析发现,GISTs的发病以男性稍多(59.3%)。最常见的症状是腹痛(25.4%)和消化道出血(23.4%)。本组临床表现腹痛者占78.1%(25/32),贫血者59.4%(19/32),消化道出血者占53.1%(17/32),23例腹部可扪及肿块71.9%(23/32)。

由于胃肠道间质瘤缺乏典型的临床特点,手术前诊断较为困难。笔者认为,目前,CT和B超检查仍然是最主要的初步检查手段。田艳涛等^[9]认为十二指肠低张造影对明确十二指肠间质瘤的部位和组织来源有重要意义。本组病例术前影像学检查中24例发现腹部实质性肿块,占75.0%(24/32)。11例胃部肿瘤中只有4例通过活检病理检查术前得到确诊,其余均为通过术后病理确诊。术前确诊率不足20%。

目前GISTs的诊断主要是病理组织学的免疫组化染色和组织的超微结构检查,因为大体形态的不同很容易给GISTs的诊断带来混淆。GISTs宜用肿瘤显示的c-Kit免疫阳性来作为诊断依据。因为只有非常少的病例(约2%)因缺乏Kit的突变和/或Kit的表达而出现c-Kit阴性,这部分病例靠组织的超微结构检查可获得诊断。在甲磺酸伊马替尼(imatinib 格列卫)被发现以前,外科切除是唯一有效的GISTs治疗方法^[10]。目前,手术仍然是治疗GISTs的最主要方法。手术切除的方法以局部完整切除为主,切缘距离肿瘤2~3cm即可;如果有周围组织侵犯,应同时切除侵犯的周围组织。术前诊断很难区分肿瘤的良恶性差别,故仅行局部肿瘤的剜除有时是不够的。GISTs手术后的平均5年生存率接近60%。良性GISTs首次手术后5年生存率为90%以上。恶性GISTs对放疗和化疗不敏感,首次

手术切除后的中位生存期为12个月^[11]。本组病例例行3次以上手术者8例,其中3例为4次手术,1例5次手术。这些患者迄今仍存活;其中因反复复发而5次手术者已存活5年。故笔者认为,对于复发的病例如果条件允许,反复手术的效果是满意的。

GISTs近年来有两项重要的进展,一是在免疫组化染色的基础上对GISTs作出诊断;二是imatinib的开发应用;该药物靶向作用于CD117,从而抑制间质瘤的代谢和增殖,促进细胞凋亡,为治疗GISTs提供了一种新的武器。imatinib主要用于治疗成年人c-Kit(CD117)阳性的不可切除的和/或转移的恶性GISTs患者^[12]。本组患者服用格列卫药物的预后好于未用药物者,反复手术的病例中绝大多数有服用格列卫药物史。由于经济方面的原因,目前本院尚无大宗的病例资料说明其疗效。

参考文献:

- [1] Chan JK. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GI-PACT), implication of c-kit in genesis, and yet another of the many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases? [J]. *Adv Anat Pathol*, 1999, 6(1): 19-40.
- [2] Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. reappraisal of histogenesis [J]. *Am J Surg Pathol*, 1983, 7(6): 507-519.
- [3] Park SH, Kim MK, Kim H, et al. Ultrastructural studies of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Korean Med Sci*, 2004, 19(2): 234-244.
- [4] Ma CK, Amin MB, Kintanar E, et al. Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: a study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas [J]. *Mod Pathol*, 1993, 6(2): 139-144.
- [5] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 459-465.
- [6] Goyal A, Mansel RE, Goyal S. Gastrointestinal stromal tumour in an inguinal hernial sac: an unusual presentation [J]. *Postgrad Med J*, 2003, 79(938): 707-708.
- [7] Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop [J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(6): 578-582.
- [8] Liberati G, Lucchetta MC, Petracchia L, et al. Meta-analytical study of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) [J]. *Clin Ter*, 2003, 154(2): 85-91.
- [9] 田艳涛, 赵平, 邵永孚, 等. 十二指肠间质瘤11例[J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(9): 696-698.
- [10] Blanke CD, Eisenberg BL, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumors [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2001, 2(6): 485-491.
- [11] 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.
- [12] DeMatteo RP. The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (ST1571) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9(9): 831-839.