

胃的胃肠间质瘤114例

张鹏, 陶凯雄

张鹏, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院腹腔镜外科 湖北省武汉市 430022

作者贡献分布: 此研究由张鹏与陶凯雄共同设计; 病例收录、数据分析由张鹏完成; 论文写作由张鹏与陶凯雄完成。

通讯作者: 陶凯雄, 教授, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院腹腔镜外科. tao_kaixiong@163.com

收稿日期: 2011-05-03 修回日期: 2011-06-19

接受日期: 2011-06-21 在线出版日期: 2011-07-18

Gastric gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 114 cases

Peng Zhang, Kai-Xiong Tao

Peng Zhang, Kai-Xiong Tao, Department of Laparoscopic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Professor Kai-Xiong Tao, Department of Laparoscopic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. tao_kaixiong@163.com

Received: 2011-05-03 Revised: 2011-06-19

Accepted: 2011-06-21 Published online: 2011-07-18

Abstract

AIM: To investigate the clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach.

METHODS: The clinical and pathological data for 114 patients with GISTs of the stomach who were treated from January 2005 to September 2010 at Wuhan Union Hospital were analyzed retrospectively.

RESULTS: GISTs of the stomach were mainly located in the cardia or fundus (53.5%) and the stomach body (36.8%). The common presenting symptoms included gastrointestinal hemorrhage and abdominal pain. EUS and CT had a high accuracy of preoperative diagnosis. Pathological and immunohistochemical examinations were necessary for a clear diagnosis. All but one patient received complete surgical resection. Immunohistochemistry demonstrated that tumor cells were positive for CD117 in 112 cases (98.2%) and for CD34 in 105 cases (92.1%). The follow-up period ranged from 3 to 68 months, with a

mean value of 26.2 months. Twenty-four cases received imatinib mesylate after surgery. The 5-year survival rate and tumor-free survival rate were 100% and 98.0%, respectively.

CONCLUSION: Gastric GISTs have atypical clinical features. EUS and CT are effective diagnostic methods. Surgery is the main therapy and targeted therapy can significantly improve the survival of patients with gastric GISTs.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Stomach; Surgical procedure; Imatinib mesylate; Prognosis

Zhang P, Tao KX. Gastric gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 114 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(20): 2181-2184

摘要

目的: 总结发生于胃的胃肠间质瘤(GISTs)的临床病理特征、诊治及预后。

方法: 回顾分析2005-1/2010-9华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科收治的114例胃GISTs患者的临床病理资料。

结果: 胃GISTs最常见于贲门胃底部(53.5%)和胃体部(36.8%), 常见的临床表现包括消化道出血与腹部胀痛。内镜超声与CT在术前诊断方面准确率较高, 确诊则需要病理组织学与免疫组织化学检查。除1例患者外其余均行手术完整切除, 免疫组织化学示CD117阳性率98.2%(112/114), CD34阳性率92.1%(105/114)。术后随访3-68 mo(平均随访26.2 mo), 共有24例服用甲磺酸伊马替尼治疗, 本组98例随访患者5年生存率为100%, 无瘤生存率达到98.0%。

结论: 胃GISTs临床表现没有特异性, 内镜超声与CT是术前有效的诊断方法。手术仍是胃GISTs治疗的主要方法, 术后给予靶向治疗可显著改善患者预后。

关键词: 胃肠间质瘤; 胃; 外科手术; 甲磺酸伊马替尼; 预后

■背景资料

胃肠间质瘤(GISTs)作为一种概念上较新的肿瘤类型在十余年被重新认识, 其中约60%的GISTs原发于胃。因此提高对该类肿瘤的认识显得尤为重要。

■同行评议者

戴冬秋, 教授, 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科

■研发前沿

近十余年间GISTs的研究与治疗尽管取得了长足的进步,但在术前靶向药物治疗的时间及剂量、靶向药物耐药机制以及新的靶向药物研发等方面仍有待于进一步研究。

张鹏, 陶凯雄. 胃的胃肠间质瘤114例. 世界华人消化杂志 2011; 19(20): 2181-2184

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2181.asp>

0 引言

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是消化系最常见的间叶组织源性的肿瘤,可发生于胃肠道的任何部位,但以胃GISTs最为多见^[1]. 2005-01/2010-09华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科共诊治GISTs 221例,其中114例为胃GISTs. 本研究对114例患者的临床病理资料、诊断治疗以及预后进行回顾性分析,以期为提高胃GISTs的诊治水平提供参考,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 114例胃GISTs患者均为初治病例,其中男50例(43.9%),女64例(56.1%),男女比为1:1.28. 年龄24-79(平均年龄57.2)岁,中位年龄57岁,小于40岁者仅10例(8.8%). 肿瘤发生于胃底及贲门部61例,胃体42例,胃窦7例,2个部位多发间质瘤3例,另有1例位于残胃吻合口. 全组患者中有5例存在2个及2个以上胃GISTs. 临床表现方面以消化道出血就诊的患者有46例,其中便血29例,呕血6例,二者兼有11例,上腹部腹胀不适、疼痛34例,体检偶然发现17例,其他术中偶然发现6例,腹部包块4例,反酸嗝气4例,吞咽困难、呕吐、腰背部疼痛各1例. 另有4例患者同时合并有胃癌发生。

1.2 方法

1.2.1 辅助检查: 本组114例患者中有91例行电子胃镜检查; 57例行内镜超声(endoscopic ultrasonography, EUS)检查; 37例患者行CT检查; 18例行腹部超声检查; 4例行MRI检查; 另有10例行钡餐以及血管造影等检查. 此外,有37例患者行CEA、CA125、CA19-9、AFP等肿瘤标志物检测,均未发现明显升高。

1.2.2 治疗: 本组患者均行手术治疗,除1例为不完全切除外其余均为完全切除,包括局部切除61例,近端胃大部切除32例,远端胃大部切除11例,全胃切除8例,1例为残胃切除,其中有27例在腹腔镜下完成手术. 全部患者中有12例行联合脏器切除。

1.2.3 肿瘤生物学行为判断标准: GISTs的生物学行为的评价按大多数学者认可的Fletcher评价标准^[2],以肿瘤直径和每50个高倍镜下的核分裂象计数将GISTs的侵袭行为分为4类: 极低度危

险、低度危险、中度危险和高度危险。

1.2.4 随访: 通过电话以及门诊形式对患者进行随访,末次随访日期为2011-03-26. 随访内容包括患者的生存、复查结果、肿瘤有无复发转移以及有无辅助治疗(靶向治疗或放化疗)及其不良反应等. 生存日期定义为自手术治疗之日到死亡之日或末次随访日所经历的时间,以月为单位计算。

2 结果

2.1 术前诊断结果 91例行电子胃镜检查,其中84例发现存在黏膜下隆起病灶; 57例行EUS检查,有55例(96.5%)诊断考虑为GISTs,大多表现为起源于固有肌层的低回声病变,内部回声多不均匀; 37例行CT检查,26例诊断考虑为GISTs,表现为软组织密度影,密度多不均匀,多数境界清楚光整; 18例行腹部超声检查,仅有5例发现肿物起源于胃,3例表现为囊实性混合回声肿物,轮廓较为清晰,形状较规则,考虑为GISTs; 另外有12例行腹部超声检查也发现存在肿物,但来源考虑为胃以外的其他器官。

2.2 病理及免疫组织化学 肿瘤最大径0.3-15(平均4.9) cm. 肉眼观切面大多灰白、质韧或呈鱼肉样,且有24例(21.1%)同时伴有坏死、出血及囊性变等继发性改变. 镜下细胞类型96例(84.2%)为梭形细胞型,10例(8.8%)上皮样细胞型,8例(7.0%)混合细胞型. 行淋巴结清扫28例,共清扫淋巴结279个,其中有2个淋巴结存在肿瘤转移. 按Fletcher分级,29例为极低危组,33例为低危组,30例为中危组,22例为高危组. 免疫组织化学染色示CD117阳性率98.2%(112/114),CD34阳性率92.1%(105/114),DOG-1阳性率100% (17/17),SMA阳性率13.2%(15/114),S-100阳性率2.6%(3/114)。

2.3 随访结果 本组患者共有99例获随访,15例失访,随访率86.8%. 随访时间3-68 mo,平均随访26.2 mo. 1例不完全切除者目前带瘤生存. 获得随访的98例完全切除患者术后有1例复发转移,为局部复发合并腹腔和肝脏转移,行3次手术后目前带瘤生存; 1例于术后3 mo死亡,死于同时伴发的胃癌转移; 其余患者均无瘤生存. 术后共有24例服用甲磺酸伊马替尼治疗,服用时间1-66(平均服用时间为17.7) mo。

3 讨论

GISTs是最常见的消化系间叶源性肿瘤,过去

■相关报道

Miettinen等报道的1 765例胃GISTs中有124例病灶小于2 cm且术后随访均未发生肿瘤复发与转移. 因此,对胃小GISTs的早期诊断与手术切除是改善预后的重要手段。

曾被普遍诊断为平滑肌肿瘤和神经源性肿瘤。1983年Mazur和Clark^[3]首次提出了胃肠间质瘤的概念,1998年日本的Hirota等^[4]报道了GISTs中存在*c-kit*基因功能获得性突变,此突变在GISTs发病中发挥着极为关键的作用。进一步研究发现GISTs对CD117和CD34呈阳性反应。2003年Heinrich等^[5]发现在某些缺乏*c-kit*突变的GISTs中存在血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α)的突变,是GISTs发生的另一重要原因。至此,GISTs的诊断才真正进入了标准化阶段。

GISTs虽可发生于整个消化系统,但以胃部最为多见。国内赵加玲等^[6]对上海市2003-2008年713例GISTs患者进行了总结分析,其中有419例(58.8%)发生于胃。本组114胃GISTs占同期协和医院外科收治GISTs的51.6%,与文献报道相符^[1,6]。胃GISTs临床表现多样,并无特异性。本组患者主要表现为消化系出血与腹部胀痛,另有23例(20.2%)患者无明显症状,为体检或在其他手术中偶然发现。GISTs确诊需要依靠病理组织学以及免疫组织化学检查特别是CD117阳性,CD117在GISTs中阳性率大约为95%^[7]。CD34为造血前体细胞抗原,可在GISTs或血管内皮细胞中表达,而SMA与S-100则分别在平滑肌细胞以及神经鞘膜细胞中表达。本组患者中CD117与CD34阳性率分别为98.2%与92.1%,SMA与S-100的阳性率分别为13.2%与2.6%,提示有一小部分的胃GISTs存在平滑肌分化与神经分化。此外,有17例患者进行了DOG-1检测,全部呈现阳性,说明DOG-1是GISTs敏感且特异性的诊断标志物,对于GISTs诊断也具有极高的价值。

胃镜、EUS、CT及B超是胃GISTs常用的辅助检查方法。胃镜作为胃GISTs术前最常用方法,本组84例患者行胃镜检查时发现存在黏膜下隆起病灶,但是仍有7例在行胃镜时未发现肿瘤,说明胃镜在诊断外生性肿瘤方面具有较大局限性。而EUS则可以发现直径<2 cm的肿瘤且能清晰区分胃肠道的各层结构,对肿瘤来源的更为判断准确,因此对胃GISTs诊断具有较大的意义,是当前诊断胃GISTs的首选方法^[8,9]。本组57例行EUS检查患者中有55例(96.5%)诊断考虑为GISTs,也证实了这一观点。而作为腹部疾病一线诊断方法的腹部超声,虽有简便、无创、快速等优势,但对胃GISTs的早期诊断和判断病变组织来源及肿瘤与周围组织关系的意义不大。本组18例行超声检查,17例发现存在占位性病

变,但仅有5例发现肿物起源于胃,3例考虑为胃GISTs。本组患者中37例行CT检查,26例诊断考虑为GISTs,CT虽然在确诊率方面较EUS低,但却能清晰显示肿瘤的大小、生长方式、肿块与周围组织的关系及有无转移等,既弥补了胃镜检查对于腔外型肿瘤诊断的不足,又对术式选择以及估计预后有一定的指导意义。

随着内镜技术的发展,近年来也有较多对直径2 cm以下的胃GISTs实施内镜下切除的报道^[10,11]。但由于大多数胃GISTs位于固有肌层,内镜下切除发生穿孔的概率明显增高,所以当前NCCN指南对胃GISTs内镜下切除还处于谨慎的态度,手术切除仍是胃GISTs首选的治疗方法。同时,GISTs的淋巴结转移率较低(本组仅为0.72%),在进行肿瘤切除时并不需要进行常规的淋巴结清扫。一般而言对直径相对较小、无浸润坏死的胃GISTs患者行局部完整切除即可,这样可以同时保证患者生存率和生存质量;对于直径超过5 cm、伴有溃疡的肿瘤,往往需要行胃大部切除术甚至全胃切除;而对一些外生型GISTs,如侵及周围脏器时甚至需要联合切除。本组病例有12例患者行联合脏器切除,术后恢复良好。此外,随着一系列回顾性研究^[12-14]发现腹腔镜下行GISTs手术的效果与复发率方面与开腹组相似,甚至优于开腹组,NCCN指南也已从不推荐在腹腔镜下行GISTs手术变为直径5 cm以下的GISTs可由腔镜经验丰富的医师操作完成。本组共有27例患者在腹腔镜下完成手术,手术过程顺利,无中转开腹者。在行腹腔镜GISTs切除时,操作应该更加细心,严格遵循外科无瘤原则,避免肿瘤破裂,引起腹腔和腹壁转移。近年来,随着以甲磺酸伊马替尼为代表的靶向药物的临床应用,GISTs的治疗方法也发生了重大的变化,由原先单一的手术治疗逐步转为手术、药物的联合治疗。詹文华等^[15]进行的国内多中心临床试验证实了对已行GISTs完全切除但又有高度恶性倾向的患者每日口服400 mg甲磺酸伊马替尼,肿瘤转移率和复发率将显著降低。本组有24例中危及高危患者(包括1例不完全切除患者)术后接受了甲磺酸伊马替尼治疗,目前均未发现原发耐药及继发耐药者,2例患者带瘤生存,其余患者均未发现存在肿瘤复发或转移。此外,研究还发现对于GISTs患者进行*c-kit*和PDGFR α 基因突变的检测对靶向药物的选择及预后判断都有极其重要的作用。因此,在临床工作中对GISTs患者常规进行基因突变的检测已

■应用要点

本文详细总结了近年手术治疗的114例胃GISTs患者的临床病理资料,发现随着对GISTs研究认识的深入,对胃GISTs患者采取手术切除、甲磺酸伊马替尼辅助的联合治疗方法,可使肿瘤复发和转移显著减少,生存率提高。

■同行评价

本文中有27例尝试用腹腔镜治疗,具有微创优势,有一定的临床参考价值。

刻不容缓。

预后方面,文献报道胃GISTs的预后显著好于小肠及其他部位来源的GISTs。Fujimoto等^[16]报道胃GISTs患者5年生存率可达86.0%,国内王刚、伍小军等报道的胃GISTs 5年生存率为56.6%与79.3%^[17,18]。本组共有99例随访患者,其中1例因伴随胃癌转移死亡。剔除此例因胃癌死亡的患者,本组98例胃GISTs患者随访均未死亡,5年生存率为100%,无瘤生存率达到98.0%,与国内外相关报道相比生存率较高。原因可能有以下几个方面:(1)本组患者均为2005年以后收治的患者,而国内之前的胃GISTs研究报道的患者大多为最近15年的病例,在GISTs的认识与治疗方面本组较之前各研究报道有较大进步;(2)本组患者中极低危与低危患者占54.4%,Fletcher分级中极低危组与低危组在生存方面本身预后较好,且中危与高危胃GISTs患者中有24例系统服用甲磺酸伊马替尼,获益较为显著;(3)本组平均随访时间为26.2 mo,还需要进一步随访观察。总之,对于胃GISTs患者采取手术切除、甲磺酸伊马替尼辅助的联合治疗方法,可以显著减少肿瘤的复发和转移,提高生存率。

4 参考文献

- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 162-168
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580

- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-710
- 赵加玲, 余勇夫, 鲍萍萍, 吴春晓, 顾凯, 赵耐青. 上海市胃肠道间质瘤的临床调查及预后分析. *中国医院统计* 2010; 17: 197-199
- 胃肠道间质瘤中国专家组. 胃肠道间质瘤诊断与治疗中国专家共识. *中华胃肠外科杂志* 2009; 12: 536-539
- Fusaroli P, Caletti G. Endoscopic ultrasonography: current clinical role. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 293-301
- Ji F, Wang ZW, Wang LJ, Ning JW, Xu GQ. Clinicopathological characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors and diagnostic value of endoscopic ultrasonography. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e318-e324
- Waxman I, Saitoh Y, Raju GS, Watari J, Yokota K, Reeves AL, Kohgo Y. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 44-49
- Bai J, Wang Y, Guo H, Zhang P, Ling X, Zhao X. Endoscopic resection of small gastrointestinal stromal tumors. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1950-1954
- Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006; 243: 738-745; discussion 745-747
- Choi SM, Kim MC, Jung GJ, Kim HH, Kwon HC, Choi SR, Jang JS, Jeong JS. Laparoscopic wedge resection for gastric GIST: long-term follow-up results. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 444-447
- 王震宇, 秦鸣放, 赵宏志, 蔡旺, 王光霞, 张莉, 李焕喜. 胃间质瘤的内镜早期诊断及腹腔镜手术治疗. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 927-930
- 詹文华, 王鹏志, 邵永孚, 伍晓汀, 顾晋, 李荣, 万德森, 丁克峰, 师英强, 于吉人, 卢辉山, 邹小明, 毕建威, 孙益红, 陆云飞, 陈道达, 张信华. 伊马替尼术后辅助治疗胃肠间质瘤的多中心前瞻性临床试验中期报告. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 383-387
- Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* 2003; 6: 39-48
- 王刚, 张汝鹏, 赵敬柱, 王学军, 柯彬. 132例胃的胃肠间质瘤治疗及预后分析. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 492-496
- 伍小军, 方涓靖, 卢震海, 林俊忠, 万德森, 丁培荣, 陈功, 李力人, 孔令亨, 潘志忠. 140例胃间质瘤的外科治疗分析. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 417-420

编辑 曹丽鸥 电编 何基才