

文章编号:1005-6947(2006)02-0137-03

· 临床研究 ·

胃肠道基质细胞瘤临床诊治和预后

方孙阳¹, 俞学军¹, 董怡民¹, 陈新创², 罗衡桂¹, 朱春芳¹

(1. 中国医科大学绍兴华宇医院 普通外科, 浙江 绍兴 312000; 2. 浙江省绍兴市第五人民医院, 浙江 绍兴 312000)

摘要:目的 探讨胃肠道基质细胞瘤的临床诊断、治疗和预后。方法 回顾性分析1995—2005年收治的31例胃肠道基质细胞瘤临床和病理资料。结果 根据Fletcher风险分级, 极低风险3例, 低风险5例, 中风险15例, 高风险8例。CD117, CD34, desmin, SMA, S-100蛋白阳性表达率分别为93.5%, 87.1%, 38.7%, 35.5%, 25.8%, 其阳性表达率与肿瘤危险程度无关($\chi^2 = 0.35, 0.12, 0.03, 0.05, 0.01$, 均 $P > 0.05$)。肿瘤是否浸润黏膜肌层或浆膜层与肿瘤危险程度相关($\chi^2 = 4.87, P < 0.05$)。结论 用Fletcher分级对胃肠道基质瘤分级评价更为科学合理。中、高风险程度者复发率26.0%, 明显高于极低和低风险者($P < 0.001$)。根治性手术是治疗胃肠道基质瘤最佳选择。肿瘤浸润黏膜肌层或浆膜层是危险的重要指标。核分裂相是判断预后的独立预后因素。

关键词: 胃肠肿瘤/诊断; 基质瘤/诊断; 预后

中图分类号: R735; R730.262 **文献标识码:** A

Treatment and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors

FANG Sun-yang¹, YU Xue-jun¹, DONG Yi-min¹, CHEN Xin-chuang², LUO Heng-gui¹, ZHU Chun-fang¹

(1. Shaoxin Hua Yu Hospital, China Medical University, Shaoxin, Zhejiang 312000, China; 2. the Fifth Hospital of Shaoxin, Shaoxin, Zhejiang 312000, China)

Abstract: Objective To study the clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of gastrointestinal stromal tumors (GISTs). **Methods** Clinical and pathological data of 31 cases of GISTs admitted from 1995 to 2005 were retrospectively studied. **Results** Using Fletcher's classification, tumors were divided in very low risk (3/31, 9.68%), low risk (5/31, 16.13%), intermediate risk (15/31, 48.39%), and high risk (8/31, 25.81%). The positive expression rate of CD117, CD34, desmin, SMA and S-100 protein was 94%, 87%, 39%, 35% 26%, respectively. There was no significant difference in the expression of CD117, CD34, desmin, SMA and S-100 protein among all the different risk groups ($\chi^2 = 0.35, 0.12, 0.03, 0.05, 0.01, P > 0.05$). The infiltration of tumor to the muscularis mucosa or serosa layers was significantly correlated with the risk of GISTs ($\chi^2 = 4.87, P < 0.05$). **Conclusions** Fletcher's classification is scientific and rational for assessment of the stage of GISTs. Recurrence rate of intermediate risk and high risk cases was 26.0% which was much higher than that of very low risk and low risk case ($P < 0.001$). Complete surgical excision of the GISTs is the best choice for cure. The infiltration of tumor to the muscularis mucosa or serosa layers is an important indicator of the risk of GISTs. Mitotic rate is an independent factor that may predict the prognosis of GISTs.

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

CLC number: R735; R730.262 **Document code:** A

胃肠道基质细胞瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)临床较为少见。以往的文献多从病理

学角度对GISTs进行阐述,而对其的临床发生和发展报道较少。笔者对1995年10月—2005年10月所诊治的31例GISTs病例的临床资料进行回顾性分析,企以对其临床诊断、治疗和预后进行探讨。

收稿日期:2005-01-16; 修订日期:2006-02-06。

作者简介:方孙阳,男,浙江诸暨人,中国医科大学绍兴华宇医院主治医师,主要从事胃肠道外科方面的研究。

通讯作者:方孙阳 E-mail:wuguanwen@sina.com。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组31例,男20例,女11例;年龄30~77(平

均58)岁。病变部位胃体13例,胃窦8例,十二指肠第4段1例,空肠4例,回肠3例,直肠2例。所有病例均经病理检查证实。

1.2 临床表现

腹胀、腹部不适18例,消化道出血11例,腹痛、腹部肿块2例。病程6h至4年。肿瘤最小长径3cm,最大长径10cm,平均4.2cm。腔内生长21例,腔外生长10例。其中胃基质细胞瘤长径<5cm者9例,长径>5cm者12例,最大长径10cm。十二指肠和小肠长径<4cm者5例,长径>4cm者3例,直肠2例,均为腔内生长,长径分别3.0cm,4.5cm。

1.3 诊断和治疗

21例胃基质细胞瘤行胃镜检查,表现黏膜下肿块15例,黏膜下肿块伴溃疡6例,胃镜活检确诊基质细胞瘤4例;1例直肠基质细胞瘤经纤维结肠镜检查活检确诊。其余18例内镜活检结果为慢性炎症。CT检查15例,10例提示实质性肿块,均明确来源为消化道管壁。选择性血管造影5例,提示十二指肠、小肠实质性肿块4例。31例均接受手术治疗,其中胃远端大部切除术15例,全胃切除术3例,胃楔形切除术3例,十二指肠部分切除术1例,小肠部分切除吻合7例,直肠局部切除术1例,Miles术1例。

1.4 免疫组化

31例标本均经常规切片,HE染色和SP法免疫检测。术后免疫组织化学检查CD117,CD34,Desmin,SMA和S-100。

1.5 Fletcher分级

参考Fletcher等^[1]提出的风险分级标准将GISTs分为极低风险:肿瘤直径≤2cm,核分裂相<5/50HPF;低风险:肿瘤直径>2~5cm核分裂相<5/50HPF;中风险:肿瘤直径<5cm,核分裂相>5-10/50HPF或肿瘤直径>5~10cm,核分裂相<5/50HPF;高风险:肿瘤直径>10cm、任何核分裂相或核分裂相>10/50HPF、任何大小的肿瘤。

1.6 统计学处理

应用SPSS11.5软件统计学分析,本组采用校正的 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 肿瘤危险程度与临床病理特点的关系

本组病例中危险程度极低3例,低度危险5例,中度危险15例,高度危险8例。其中1例直肠基质瘤,6例小肠基质瘤和16例胃基质瘤属中、高度危险。胃与肠道GISTs危险程度差异无显著性意义($\chi^2=3.65, P>0.05$)。肿瘤是否浸润黏膜肌层或浆膜层与危险程度密切相关,其差异有显著意

义($\chi^2=4.87, P<0.05$),而肿瘤溃疡与否,坏死与肿瘤危险程度无关(表1)。

表1 肿瘤危险程度与临床病理特点的关系(例)

危险程度	部位		溃疡		坏死		浸润黏膜肌层(浆层)	
	胃	大小肠	有	无	有	无	有	无
极低危险	1	2	1	2	2	1	0	3
低度危险	4	1	3	2	2	3	1	4
中度危险	11	4	3	12	5	10	9	6
高度危险	5	3	3	5	4	4	6	2
χ^2 值	2.51		0.122		3.65		4.87	
P值	>0.05		>0.05		>0.05		<0.05	

2.2 免疫组化染色结果

本组CD117阳性表达率为93.5%(29/31),CD34表达为87.1%(27/31),Desmin38.7%(12/31),而SMA和S-100分别为35.5%(11/31)和25.8%(8/31)。CD117和CD34共同表达率74.2%(23/31),二者均为阴性的1例。CD117和CD34,SMA及S-100蛋白表达率与肿瘤危险程度无关,其差异无显著意义($\chi^2=0.35,0.12,0.03,0.05,0.01, P>0.05$)(表2)。

表2 CD117,CD34,Dsemin,SMA,S-100蛋白表达与肿瘤危险程度的关系(例)

危险程度	CD117		CD34		Desmin		SMA		S-100	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
极低度危险	3	0	2	1	2	1	2	1	1	2
低度危险	4	1	5	0	2	3	3	2	3	2
中度危险	14	1	13	2	4	11	3	12	2	13
高度危险	8	0	7	1	4	4	3	5	2	6
χ^2 值	0.35		0.12		0.03		0.05		0.01	
P值	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

2.3 随访结果

31例胃肠道基质瘤病人全部随访,平均随访38(17~84)个月,1,3,5年生存率分别为90.4%(28/31),80.6%(25/32),64.5%(20/31)。6例(19.4%)复发、转移,全部为中、高度危险程度的病例,占中、高危险病例的26.0%,复发率明显高于极低和低风险者($P<0.001$)。复发时间8~22个月,平均16个月。复发病例全部进行手术切除,2次手术2例,已存活21,27月,复查未发现肿瘤复发。3次手术2例,于首次术后12,16个月广泛转移死亡。4次手术2例,术后应用口服格列卫治疗,1例肿瘤部分缓解,病情稳定,至今仍生存13个月;另1例服用3个月后转移病灶消失,7个月后

复发,再次应用格列卫治疗肿瘤部分缓解,病情稳定,至今仍生存已9个月。

3 讨论

随着免疫组织化学、电镜和分子生物技术的推广和应用,既往临床和病理诊断为胃肠道平滑肌肿瘤的病例,有相当一部分不是真正的平滑肌肿瘤,而是一种非定向分化的基质细胞肿瘤,即GISTs。GISTs起源于胃肠肌丛的Cajal基质细胞,是一种少见的软组织肿瘤^[2]。目前GISTs广义分类法为^[3]:(1)平滑肌方向分化;(2)神经方向分化;(3)平滑肌和神经双向分化;(4)缺乏分化特征。

GISTs可发生于任何年龄,但大于50岁为高发年龄,男女发病无明显差别。它可发生于整个胃肠道,但多见于胃(70%)和小肠(20%~50%),结肠占5%,食道低于^[4]5%。本组50岁以上占75%。胃GISTs67.3%,小肠25.8%。由于病例数较少,与报道稍异。

GISTs症状为非特异性,术前诊断较困难,内镜和影像学检查有助于诊断。内镜是GISTs最常见的检查手段,但因GISTs为黏膜下肿块,如取材表浅,则难于确诊,采用“打洞法”可以在一定程度上提高确诊率。B超,CT,DSA检查有助于发现腔外生长肿瘤和了解周围组织情况,但达不到明确诊断。文献报道内镜下细针穿刺活检可以提高术前确诊率,但笔者认为穿刺获取组织较少,病理检查有难度,且没有解决肿瘤细胞播散问题,我们没有采取此方法。本组术前只确诊5例。

GISTs术后主要根据免疫组化检查确诊。Miettinen等^[5]认为CD117阳性率高,资料也证实了这一点。本组31例免疫组化中CD117(+)93.5%,CD34(+)87.1%,全组只有1例两者表达均阴性,两者呈互补性表达,两者配合使用有助于提高GISTs诊断率。免疫表型主要表明细胞的分化方向或程度,与GISTs的生物行为之间尚未证实存在必然的关系。免疫表型并不能作为GISTs良恶性的判断指标。本组资料中,CD117,CD34,Desmin,SMA和S-100蛋白表达率与肿瘤危险程度均无明显关系。

关于胃肠道基质细胞瘤良恶性的判断,目前国内对基质瘤应用良性、恶性、交界性划分,大多数学者认为肿瘤的大小及核分裂的多少是判断良恶性的重要指标。而国外学者对所有基质瘤具有潜在恶性这一观点已达成共识^[1],认为GISTs不能简单以良、恶性划分,而是应该以风险程度分级。Fletcher等^[1]提出了一个更为合理且详细的GISTs的危险程度的分级与肿瘤直径和细胞核分裂数关系的

标准。本组病例中、高危险的基质瘤占67.8%(21/31),且危险程度与是否浸润周围组织显著相关,危险程度高者易于浸润黏膜肌层或浆膜层。而肿瘤部位、肿瘤溃疡、坏死等指标与肿瘤危险程度无关。

胃肠道基质瘤对化疗、放疗不敏感,手术切除是目前惟一最有效的方法。关于手术范围,笔者认为肿瘤完整切除,无瘤体破裂,切缘阴性即达到根治标准。可以采用局部切除、楔形切除、根治性切除术等。如有邻近器官浸润,可考虑行多脏器联合切除。任何术式切缘都必须无肿瘤累及。因极少有淋巴结转移,故无需行广泛的淋巴清扫术。复发病例多次手术仍有较满意的效果^[6],本组6例复发病例全部手术,至今存活4例。此外,复发者手术后可加用格列卫治疗,可能对基质细胞瘤的转移和复发有预防和治疗作用,本组治疗2例,均有一定效果,但尚需积累更多病例。加强术后随访是基质细胞瘤复发早发现早治疗的唯一手段。Basson等^[7]文献报道,肿瘤大小及核分裂相是预后的决定因素。因为基质细胞瘤的核分裂相计数是判断风险程度的重要指标,有重要的预后判断价值。本组资料表明中、高危险GISTs的复发转移率高达26.0%。因此对中、高危险程度的病例,手术切除应尽可能达到根治,术后应密切随访,及早发现复发,争取尽早采用以再次手术切除为主的综合治疗。

参考文献:

- [1] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach [J]. Hum Pathol, 2002, 33(5): 459-465.
- [2] Licht JD, Weissmann LB, Antman K. Gastrointestinal sarcomas [J]. Semin Oncol, 1988, 243(2): 181-188.
- [3] 柳萍,那加,王颖,等. 胃肠道间质细胞瘤的光镜、免疫组织化学和超微结构的观察[J]. 中华病理学杂志, 2002, 31(3): 199-202.
- [4] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis [J]. Virchows Arch, 2001, 438(1): 1-3.
- [5] Miettinen M, Nirolainen M, RiKaLa MS. Gastrointestinal stromal-tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from leiomyomas and Schwannomas [J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19(2): 207-216.
- [6] 吕永添,高明,唐世龙,等. 胃肠道间质细胞瘤的诊断和治疗[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(10): 260-262.
- [7] Basson MD, Modlin IM, Fiyinn SD. Current clinical and pathologic perspectives on gastric stromal tumors [J]. Surg Gynecol Obstet, 1992, 175(5): 477-489.