

文章编号:1005-6947(2007)09-0887-03

· 专家论坛 ·

# 胃肠道间质瘤的诊治理念

蔡成机

(复旦大学附属中山医院, 上海 200032)

**摘要:** 胃肠道间质瘤(GIST)是一种具有基因和分子特征性的肿瘤。胃肠道间叶源性肿瘤中最常见。GIST均具有生物学的侵袭行为,因此治疗原则应以手术切除为主,且必须遵循无瘤操作以及防止瘤体破溃的原则。GIST常发生肝转移和腹膜转移,少有淋巴结转移,故除非术中发现有淋巴结转移,一般不常规行淋巴结清扫。其切除范围和术式应根据瘤体大小、解剖部位并结合对肿瘤恶性潜能的评估再作抉择。GIST对常规化疗和放疗不敏感,以格列卫为代表的分子靶向治疗是一种较好的辅助治疗。应强调指出:若拟行格列卫新辅助治疗或术中已有多处无法切除的转移灶而拟行术后化疗时方可考虑活检,但禁忌术前经皮穿刺活检,以免瘤体破溃酿成腹膜转移。

[中国普通外科杂志,2007,16(9):887-889]

**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

1998年Hirota等发现胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)能表达特有的标记物KIT蛋白(CD117),并证实KIT蛋白表达是由于c-kit原癌基因发生获得性功能突变所致。嗣后于2003年Heinrich又发现在部分GIST有血小板衍生生长因子受体 $\alpha$ (platelet derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)基因突变。后者见于CD117表达阴性而无c-kit基因突变的GIST。由此,GIST确定为细胞形态呈梭形、上皮样或两者混合型,CD117表达阳性,并排除了平滑肌瘤和神经源性肿瘤的一个特殊肿瘤<sup>[1]</sup>。这是近10年来在基因水平对GIST的了解的重大实质性突破。从而认识到:在胃肠道间叶源性肿瘤(gastrointestinal mesenchymal tumor, GIMT)中,最常见的为GIST(80%),而非为平滑肌瘤,后者仅占15%;而且,在此前诊断的“平滑肌肉瘤”中,实际上绝大多数是GIST<sup>[2]</sup>。KIT(CD117)既是GIST的特异性蛋白标记物,也是格列卫(Gleevee)对GIST治疗的靶点,为对常规化疗无效的GIST提供了有效的治疗方法,从而开创了格列卫分子靶向治疗的时代。然而,对有关GIST诊治工作中的理念和存

在的问题尚有待于深化、研究和根据循证医学的原则作出结论。

## 1 良、恶性的判断

GIST是否应冠以良性或恶性的病理诊断,至今仍有争议。目前临床多采用2002年由美国国立癌症研究院和国立卫生研究院会同哈佛医学院等9所医疗、肿瘤研究中心共同制定的,按肿瘤最大直径(cm)和细胞核分裂像计数(每50HPF下的计数)将GIST的侵袭行为(aggressive behavior)分为4类:极低度危险(<2cm和<5/50HPF),低度危险(2~5cm和<5/50HPF),中度危险(<5cm和6~10/50HPF或5~10cm和<5/50HPF),高度危险(>5cm和>5/50HPF或>10cm或>10/50HPF)<sup>[3]</sup>。此分类系统的观点是,任何GIST均具有生物学的侵袭行为,只是危险程度上有所不同。值得注意的是,偶有即使预测其为极低度危险的GIST也会发生转移,有学者对这种不可预测性称之为不确定的恶性潜能(uncertain malignant potential)。现今普遍认为,所有GIST均是具有潜在恶性倾向的肿瘤,多不采用良性或恶性GIST作为病理学上的分类。即使对于直径<1cm的GIST,也应在告知患者的前提下进行规范的定期随访,这对GIST的治疗和预后十分重要。

**收稿日期:**2007-08-06; **修订日期:**2007-09-11。

**作者简介:**蔡成机,男,上海人,复旦大学附属中山医院教授,主要从事胃肠肿瘤方面的研究。

**通讯作者:**蔡成机 E-mail:surgery\_ren@yahoo.com.cn

## 2 手术治疗的原则

### 2.1 首次手术必须完整切除肿瘤

间质瘤的瘤体是呈局限性生长,瘤体极其脆弱,仅覆以一层菲薄的假包膜,且有一定的张力,若术中不慎稍有牵拉或碰触,瘤体及其假包膜易破溃而发生术中无法控制的肿瘤腹腔播散,继之肿瘤种植和转移,严重影响预后,可使术后治疗陷于被动而又无奈的困境。因此,术中必须遵循无瘤操作以及防止瘤体破溃的原则。如因瘤体侵犯毗邻组织而致的粘连,切忌分离而造成瘤体破裂,应将瘤体连同受侵和粘连的组织作整块切除。

### 2.2 手术方案和切除范围的考虑

2006年,美国癌症综合治疗网络(NCCN)发布了对GIST新的治疗指南。以及2005年欧洲肿瘤内科学会(European society of medical oncology, ESMO)在报道有关GIST多个学科领域中的共识点中,也包括了GIST最适宜的诊治方案和方法。以上两项资料均可供参考或应遵循。

(1)GIST最标准的治疗方案:对于局部进展期的GIST最标准的治疗方案是完整切除肿瘤,避免瘤体破裂和获得阴性切缘。由于GIST通常发生肝转移和腹膜播散,很少有淋巴结转移,故不常规行淋巴结清扫,仅在术中发现有淋巴结转移时方而为之<sup>[4]</sup>。

(2)关于术前活检:仅用于拟行格列卫新辅助治疗,使肿瘤降期以增加肿瘤切除率,或为了减少功能破坏性手术而代之以保留功能性手术的患者。活检途经可经内镜或在超声内镜引导下细针穿刺活检,必须注意细针不可穿透胃肠道壁以防瘤体破裂招致腹膜播散。对术中活检可考虑的指征仅限于已有多处无法切除的转移灶,也是为了术后行格列卫辅助治疗。此外,必须强调禁忌经皮穿刺活检。

(3)手术切除方式:目前国内外均已有经腹腔镜行GIST切除的报道。但ESMO的资料中明确提出:不提倡经腹腔镜行GIST切除,因其导致瘤体破裂、腹膜播散和术后腹膜转移的危险性高于开腹手术,仅当瘤体直径 $\leq 2$  cm方可考虑选择腹腔镜手术切除<sup>[4]</sup>。在临床工作中应考虑到:即使经腹腔镜手术切除很少并发瘤体破溃,但一旦发生,则不仅增加了术后格列卫辅助治疗的复杂

性并严重影响其预后。

对GIST切除范围和术式应根据瘤体大小与解剖部位而定。GIST的发生部位:胃(50%~60%),小肠(20%~30%),结直肠(10%),食管(5%)以及胃肠道外的肠系膜、网膜和后腹膜占5%。其中食管间质瘤发病率低而且恶性潜能也低,预后好,小肠间质瘤发病率仅次于胃,但其恶性潜能最高,预后最差。因此,切除范围和术式的选择尚须结合对肿瘤恶性潜能的评估以作抉择,可行局部或相应扩大具有阴性切缘的切除术,但任何部位的GIST最大直径 $> 10$  cm者,即使完整切除和有阴性切缘,术后复发或转移率仍很高;再者,当术中探查瘤体已侵犯毗邻组织,或已有淋巴结转移时,均应按恶性肿瘤施行根治性手术。

对十二指肠水平部和升部的间质瘤可行肠段切除,若位于降部,可先行FDG-PET检查,以了解肿瘤侵犯范围,考虑是否应行胰头十二指肠切除术,或可先行格列卫新辅助治疗,待瘤体缩小后再施行局部切除。对直肠间质瘤可行肠段切除或前切除术,对较大的低位直肠间质瘤,也可先行格列卫新辅助治疗后,再尽可能行保肛手术<sup>[5-6]</sup>。

## 3 分子靶向治疗

甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)即格列卫(商品名)是一种高选择性的酪氨酸激酶受体小分子抑制剂,其作用的靶点包括KIT和PDGFR(酪氨酸激酶)等受体,能选择性地阻断受体的活化,抑制肿瘤细胞无序增殖和诱导细胞凋亡。由于GIST对常规化疗和放疗极不敏感,因此以格列卫为代表的分子靶向治疗应是目前较好的一种辅助治疗,而手术治疗与分子靶向治疗的结合,则被众所认为是一种最合理的治疗策略,国内大量的临床实践已充分予以肯定。美国NCCN和ESMO最新发布的GIST治疗指南,其中均有格列卫在新辅助和辅助治疗应用的阐述。国内也已有这方面多中心前瞻性的临床研究报道<sup>[4,7]</sup>。

### 3.1 新辅助治疗

新辅助治疗的目标是使肿瘤降期,以提高GIST的切除率,以及在完整切除肿瘤的前提下尽可能减少功能破坏性手术。在实施新辅助治疗前先行CT和PET检查,口服格列卫400 mg/d共2~3周后行PET复查,评估疗效,如有效则继续服

药3~6个月,待取得最大疗效(最佳时机)时手术,如无效或有进展,再结合CT检查证实后,停止服药及时手术。

### 3.2 术后辅助治疗

在2006年NCCN的治疗指南中,对肿瘤完整切除后采用“观察”一词,但在附注中说明:“有些医生认为对高危患者须予格列卫辅助治疗”,其意显见并非所有GIST的术后患者均有实施辅助治疗指征。国内2006年也发表由16所教学医院合作从事的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的中期报告,其结论是:对高度恶性倾向的胃肠道间质瘤完整切除后4周开始口服格列卫400 mg/d,持续12个月或以上,可减少术后复发率和转移率<sup>[7]</sup>。至于术后辅助治疗应持续多久为宜,尚无定论。也有报道服药持续时间长达3~5年,直至患者不能忍受为止<sup>[4,7]</sup>。

### 3.3 对不能切除或术后复发转移性肿瘤的辅助治疗

格列卫对这类患者的辅助治疗作用已得到一定程度上的肯定,其中有些患者在辅助治疗后再次手术切除了肿瘤,这也可视为对再次手术的一种新辅助治疗。基于这类患者在治疗上的复杂性,格列卫的治疗方案应予个体化为宜。

### 3.4 格列卫疗效的评估

鉴于格列卫对GIST的治疗作用只是控制肿瘤生长,而非杀灭肿瘤细胞,因此,在实施新辅助治疗期间,要定期评估其疗效,如无效应即停药,及时手术,以免失去手术时机。如有效则应掌握出现最大效应时手术。因此,格列卫疗效评估对新辅助治疗具有指导性的意义。

对疗效评估宜采取FDG-PET和CT两种方法,前者是根据肿瘤细胞对葡萄糖代谢活性增高的特点进行全身成像。通常PET检查在服药1周后即能显示有无疗效,明显少于CT检查评估所需时间。有时CT显像肿瘤并未缩小或肝转移灶出现囊性变,似有增大而误认为治疗无效,实际上根据FDG-PET检查已显示有效,因此,当CT检查结论模棱两可而难以判断时,应结合FDG-PET检查结果综合分析予以评估。

在进行疗效评估时要考虑到格列卫原发性耐

药和用药2~3年期间发生耐药的问题。因c-kit基因11号外显子是常见的突变点,而且对格列卫的反应率明显高于其他位点的突变,故针对格列卫的耐药,是采取增加用药剂量抑或改用多靶点酪氨酸激酶的抑制剂(sunitinb)<sup>[8]</sup>,进行c-kit和PDGFRA基因检测,可能对指导格列卫用药及预测其疗效有着重要的意义。

## 4 结语

在GIST的诊治中,有关基因检查、影像学检查和以格列卫为代表的酪氨酸激酶抑制剂等药物的费用均极昂贵,结合国情,难以普及实施。因此,重视和提高对GIST的认知,早期诊断和及时首次完整切除肿瘤是最合理和现实的诊治原则。

### 参考文献:

- [1] 吴秉铨. 胃肠道间质瘤的诊断和治疗——胃肠道间质瘤的临床病理特征[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(8): 568-569.
- [2] 侯英勇, 朱雄增. 胃肠道间质瘤的鉴别诊断[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(8): 570-572.
- [3] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach [J]. Hum Pathol, 2002, 33(5): 459-465.
- [4] Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO [J]. Ann Oncol, 2005, 16(4): 566-578.
- [5] Winfield RD, Hochwald, SN, Vogel, SB, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum [J]. Am Surg, 2006, 72(8): 719-722; discussion 722-723.
- [6] 师英强, 杜春燕. 胃肠间质瘤的外科治疗问题[J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(8): 518-520.
- [7] 詹文华, 王鹏志, 邵永孚, 等. 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[J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(5): 383-387.
- [8] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial [J]. Lancet, 2006, 368(9544): 1329-1338.