

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.21.007

43 例胃肠道间质瘤的临床病理特点及文献复习*

谭莫伟¹,张乐星²,李 丹³

(1. 重庆市万州区第一人民医院病理科,重庆万州 404000;2. 重庆三峡医药高等专科学校病理学教研室,重庆万州 404000;3. 重庆医科大学基础医学院病理学教研室,重庆 400016)

[摘要] **目的** 分析 43 例胃肠道间质瘤(GIST)临床病理特点,结合文献进行讨论。**方法** 回顾性分析重庆市万州区第一人民医院收治的 43 例经病理诊断证实的 GIST 患者临床病理及影像学资料。**结果** 43 例 GIST 患者中,发生于胃 26 例(60.46%)、肠 17 例(39.54%),直径小于 5 cm 者 27 例(62.79%),肿瘤边界完整、清楚者 38 例(88.37%);肿瘤向周围组织发生浸润的有 5 例(11.63%)、血管推移 3 例(5.66%);CD117 阳性率 93.02%(40/43),CD34 阳性率 81.39%(35/43),DOG1 阳性率 90.69%(39/43)。**结论** GIST 临床表现无特异性,MSCT 有一定的影像特征性,光镜下与平滑肌瘤、神经鞘瘤及纤维瘤不易鉴别,DOG1、CD117、CD34 高表达是确诊的重要依据。

[关键词] 免疫组织化学;胃肠道间质瘤;临床表现;影像学检查;病理诊断**[中图分类号]** R735**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)21-2901-03**The clinical pathological characteristics and the literature review of 43 cases of gastrointestinal stromal tumor***Tan Mowei¹,Zhang Lexing²,Li Dan³

(1. Department of Pathology, the First People's Hospital of Wanzhou District, Chongqing, 404000, China;

2. Department of Pathology, Chongqing Medical College the Three Gorges, Chongqing, 404000 China;

3. Department of Pathology, the Basic Medical College of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyzed 43 cases gastrointestinal stromal tumor (GIST) pathological characteristics, combination with literature were discussed. **Methods** A retrospective analysis of 43 patients in the first people's Hospital of Wenzhou District with pathologically and radiologically confirmed gastrointestinal stromal tumor patient diagnosis, examination results. **Results** 43 cases of gastrointestinal stromal tumor patients, 26 cases occurred in stomach (60.46%), 17 cases (39.54%) in intestines, intestinal diameter were 5 cm in 27 cases (62.79%), the tumor boundary was integrity, clear in 38 cases (88.37%); the tumor transfer to the surrounding tissue in 5 cases (11.63%), 3 cases of vascular passage (5.66%); the positive rate of CD117 was 93.2% (40/43), the positive rate of CD34 was 81.40% (35/43), the positive rate of DOG1 was 90.69% (39/43). **Conclusion** The clinical manifestation of gastrointestinal stromal tumors are not specific, MSCT images with certain characteristics, and leiomyoma under light microscope, schwannoma and fibroma can not be identified, the high expression of DOG1, CD117, CD34 is an important basis for diagnosis.

[Key words] immunohistochemistry; gastrointestinal stromal tumor; clinical manifestation; ultrasonography; pathologic diagnosis

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)多发生于胃、十二指肠和小肠,是一组独立起源于胃肠道的最常见的间叶源性肿瘤。传统影像学检查方法如内窥镜检查 and 钡剂造影等均难以对黏膜下的情况进行观察,诊断率较低。而病理组织学检查光镜下与平滑肌瘤和神经鞘膜瘤等也难以辨别。近年来,随着多排螺旋 CT(MSCT)、免疫组织化学在临床中的广泛使用,提高了 GIST 诊断准确率^[1]。本文选择 43 例 GIST 为研究对象,分析其临床表现、影像检查、免疫组织化学检测等结果,探讨其诊断与鉴别诊断方法,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取重庆市万州区第一人民医院 2000 年 7 月至 2014 年 7 月收治的 43 例 GIST 病例,其中男 24 例,女 19 例;年龄 28~72 岁,平均年龄(53.4±4.2)岁,≥50 岁者 38 例(占 88.37%)。所有患者均具有完整的 MSCT 图像资料,并均经手术病理诊断确诊。临床主要表现:腹部隐痛、腹胀、恶心、呕吐、腹泻、黑便以及腹部肿块等,还有一些患者出现呕血、发

热、腹部不适等症状。

1.2 方法

1.2.1 影像检查 采用 GE Lightspeed MSCT,观察记录肿瘤的形态、大小、位置、边界、密度、浸润深度和范围,以及是否存在转移、是否侵犯邻近脏器等。根据 GIST 在 MSCT 的表现特征进行鉴别、分期以及诊断,并将 MSCT 诊断结果与病理诊断结果进行对照分析。

1.2.2 病理形态学观察及免疫组织化学检测 肿瘤组织经 10% 中性甲醛固定,采用常规石蜡包埋、切片、HE 染色及光镜检查。免疫组织化学检查项目包括:CD117、CD34、Ki-67、DOG1、S-100、SMA、Desmin。

2 结果

2.1 临床表现 43 例患者中,34 例患者腹部有压痛(76.74%),15 例患者可触及腹部包块(34.88%);首发症状:上腹疼痛或腹胀 15 例(34.88%),下腹痛 6 例(13.95%),排便习惯改变 3 例(6.98%),消化道出血、肛门疼痛、食欲减退、恶

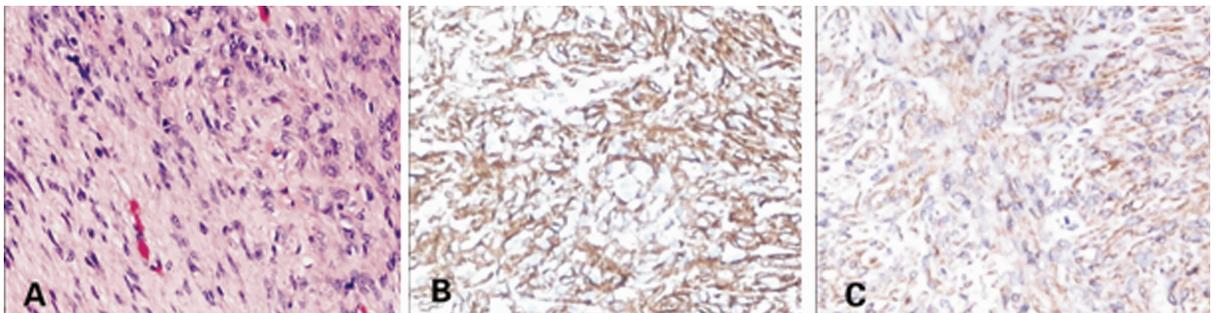
心呕吐等 19 例(44.19%)。

2.2 影像学诊断 (1)位置:肿瘤起源于胃的患者为 26 例(60.47%)、十二指肠 3 例(6.97%)、空肠 9 例(20.93%)、回肠 5 例(11.63%);根据影像学特征判断为良性的 33 例(76.74%),恶性 5 例(11.63%)(影像学依据为肿瘤边界不清及血管浸及)、存在恶变倾向的 5 例(11.63%);(2)形态:不规则形 9 例(20.93%)、类圆形 12 例(27.91%)、分叶型 22 例(51.16%);(3)肿瘤边界完整、清楚者 38 例(88.37%)、不清者 5 例(11.63%);(4)生长方式:向腔内生长 7 例(16.28%)、腔外生长 32 例(74.42%)、混合生长 4 例(9.30%);(5)肿瘤向周围组织发生浸润的有 5 例(11.63%);所有患者均未发现肝脏等实质器官转移及淋巴结肿大。

2.3 病理结果 肿瘤大小:肿瘤最大直径范围为 0.8~17.0 cm,平均直径 4.7 cm。<2 cm 者 5 例(11.63%),其中胃 4 例,十二指肠 1 例;2~5 cm 者 22 例(51.16%),胃 19 例,十二指肠 2 例,空肠 1 例;>5~10 cm 者 10 例(23.26%),胃 2 例,空肠 8 例;>10 cm 者 6 例(13.95%),胃 1 例,回肠 5 例,且边界不清。43 例标本均未破裂,切面灰白,质硬,肿瘤较大的切面质地中等,部分肿瘤呈分[叶状 13 例(30.23%)],可见局灶性出血、坏死或小的囊腔形成。小肠肿瘤($n=17$)直径 $[(8.22\pm 4.13)$ cm]明显比胃肿瘤($n=26$)直径 $[(4.10\pm 2.30)$ cm]大,差异有统计学意义($t=3.746, P=0.001$)。

镜下基本形态多样,但多表现为梭形细胞型(见图 1A),也有上皮样细胞型及混合型,多呈束状、编织状结构,也见栅栏状

排列。免疫组织化学:DOG1 阳性率 90.69%(39/43;见图 1B),CD117 阳性率 93.02%(40/43;见图 1C),CD34 阳性率 81.39%(35/43),Ki-67 > 10% 阳性率为 39.53%(17/43),SMA 局灶阳性率 9.30%(4/43),Desmin 阳性率 4.65%(2/43),S-100 阴性或局灶阳性。所有患者均进行了随访,随访时间 2~10 年。根据中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013 年版)^[2],本组病例肿瘤直径小于 2 cm、核分裂数少于 5 个每 50 倍高倍视野的患者(5 例)属极低危险,未见复发;肿瘤直径大于 2 cm 且小于 5 cm、核分裂数少于 5 个每 50 倍高倍视野的患者(18 例)属低危险,其中 17 例未见复发,1 例复发;肿瘤直径大于 2 cm 小于 5 cm、核分裂数 6~10 个每 50 倍高倍视野的患者(4 例)及肿瘤直径 5~10 cm、核分裂数少于 5 个每 50 倍高倍视野的患者(10 例)属中度危险,5 例复发;肿瘤直径大于 5 cm、核分裂数大于 5 个每 50 倍高倍视野及肿瘤直径大于 10 cm 的患者共 6 例,其中核分裂像大于 10 个每 50 倍高倍视野有 1 例,均属高度危险,4 例复发,2 例失访。极低危险组的患者单纯手术切除,术后未进行药物治疗,平均随访 70 个月未复发;低危险组和中度危险组,根据患者自愿的原则分成二组,一组用伊马替尼治疗,一组不用,平均随访 56 个月,其总生存率和无瘤生存率差异无统计学意义($P>0.05$);高危险组有 4 例用伊马替尼治疗,平均随访 38 个月,4 例均复发,复发时间分别为 26、37、39、49 个月,2 例未进行术后治疗者亦复发,复发时间分别为 9、17 个月,2 年后失访。由于例数有限,其效果有待继续总结。



A:GIST 梭形细胞($\times 40$);B:瘤细胞 DOG1 细胞膜、细胞质阳性($\times 20$);C:瘤细胞 CD117 细胞膜、细胞质阳性($\times 20$)。

图 1 GIST 的 HE 及 DOG1、CD117 的免疫组织化学染色图片

3 讨论

食管至直肠消化道的任何部位均可能发生 GIST,尤其是胃最为常见,同时腹膜、肠系膜以及腹膜后等部位也可能发生。该病以年龄大于或等于 50 岁的中老年最为多发。GIST 临床并无特异性表现,主要表现为腹部包块、腹痛、消化道出血等,肿瘤较大或有浸润、转移,影像学才有临床意义。病理组织学 GIST 肿瘤细胞具有形态多变的特点。根据中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013 年版)^[2],组织学上,依据瘤细胞的形态将 GIST 分为 3 大类:梭形细胞型(70%)、上皮样细胞型(20%)和梭形细胞-上皮样细胞混合型(10%)。肿瘤细胞多排列成束状,栅栏状,核周可见空泡,类似平滑肌瘤或神经鞘瘤,少数呈上皮样细胞。采用光镜诊断,难以与神经源性肿瘤和胃肠道平滑肌肿瘤鉴别。GIST 的发病机制是原癌基因 C-kit 功能突变及 PDGFRA(血小板源性生长因子受体)突变,使酪氨酸激酶活化,促使细胞增殖分化失控,形成肿瘤。只要形态学符合 GIST 特征,且免疫组织化学 CD117、CD34 及 DOG1 呈阳性表达,方可诊断其为 GIST。

CD117 在 GIST 的细胞表面和细胞质内高度表达,而在所

有非 GIST 的肿瘤细胞内均不表达,伊马替尼作为选择性 kit/PDGFR α 受体酪氨酸激酶抑制剂,CD117 的阳性表达,可作为伊马替尼治疗 GIST 的有效指标。DOG1 是最近发现的一种在 GIST 中特异表达的一种细胞膜表面蛋白,由 DOG1 基因编码,是一种功能尚不明确的蛋白,研究发现在 139 例 GIST 组织中有 136 例有表达(敏感度 97.8%),并且 CD117 阴性的胃肠道间质瘤中 DOG1 都有较强的表达,适用于 CD117 及 kit 和 PDGFRA 突变基因检测阴性的胃肠道间质瘤的诊断^[3]。

本组病例 90.69% 表达 DOG1,93.02%CD117 呈弥漫阳性表达,81.39% CD34 亦呈弥漫性阳性表达,Bareck 等^[4]也有类似的报道。有研究表明,部分上皮样型 GIST 和 PDGFRA 基因突变的 GIST,CD117、DOG1 仅呈弱阳性表达。GIST 中也有肌源性或神经源性标志表达,但多为局灶阳性,阳性率较低。可以看出,根据组织学图像,加上 DOG1、CD117 与 CD34 阳性表达是诊断 GIST 的重要依据。本研究 43 例少数 CD34 表达阴性的患者中,DOG1 及 CD117 多呈阳性,表明 DOG1 及 CD117 具有更高的敏感性,Boikos 等^[5]文献报道也支持这一观点。当 DOG1 和 CD117 表达不一致时,应当加做分子检测,

CD117 阴性 DOG1 阳性的 GIST, 多为上皮样型 GIST, 约有 72% 显示 PDGFRA 突变; CD117 阳性, DOG1 阴性的 GIST, 还应排除腹腔精原细胞瘤及直肠恶性黑色素瘤。国内外学者研究表明, SDH 缺陷型 GIST 呈惰性发展, SDH 缺陷型 GIST 常高表达胰岛素样生长因子受体 1R(IGF1R)。

以往在进行病理诊断时, 将 GIST 分为良性、交界性或低度恶性、恶性^[6]。现在认为, 由于 GIST 的形态和免疫组织化学均很复杂, 判断良恶性较困难^[7], 可根据肿瘤大小、核分裂活性及发生部位, 将其分为不同程度的危险性(即四级)^[2]: 极低危险组、低危险组、中度危险组和高度危险组。

由于 HE 染色 GIST 在光镜下与胃肠道平滑肌瘤、神经鞘瘤等具有相似性, 故在进行病理组织学诊断时, 应注意与这些肿瘤相鉴别。平滑肌瘤与平滑肌肉瘤, CD117、DOG1 呈阴性表达, SMA、Actin 表现为细胞质阳性; 神经鞘瘤、神经纤维瘤、恶性周围神经鞘瘤, S-100 蛋白、Leu-7 弥漫强阳性, 而 CD117、CD34、Desmin、SMA 及 Actin 均为阴性; 腹腔内纤维瘤病 (IAF), CD117 可为阳性, 但表现为细胞质阳性、细胞膜阴性, CD34 为阴性^[8]; 孤立性纤维瘤 (SFT), CD34、Bcl-2 阳性, 但 CD117 为阴性或灶状阳性。

对于大多数可以完整切除的 GIST, 不推荐术中冰冻活检^[2], 所以 MSCT 结果对 GIST 术前诊断有一定参考意义。但 GIST 在 MSCT 影像上应当加强其与肠淋巴瘤与肠腺癌之间的鉴别: (1) 小肠淋巴瘤具有多种类型, 在影像学上与不规则增厚的间质瘤和呈动脉瘤样扩张的淋巴瘤存在相似的形态, 但呈动脉瘤样扩张的淋巴瘤累及的肠段更广泛, 肠管扩张更显著, 肠壁增厚更明显, 而肠壁强化程度不及不规则增厚的间质瘤; 同时呈动脉瘤样扩张的淋巴瘤常常合并腹膜后淋巴结肿大、融合^[9]; (2) 肠腺癌肠壁一般存在边缘毛糙、形态僵硬、不规则增厚, 增厚后表现为不规则强化, 但相比 GIST, 其强化不及 GIST, 且肠腺癌生长方向主要为向腔内, 因此, 近端肠管容易出现狭窄及肠梗阻征象。同时容易出现周围淋巴结肿大^[10]。

GIST 起源于胃肠道壁层组织, 其大部分是向腔外生长。大部分肿瘤形态表现为分叶型或类圆形的实质性软组织肿块, 仅有一小部分表现为不规则形。GIST 多为实质性肿瘤, 少数有坏死或囊性变。本研究中, 显示肿瘤向周围组织发生浸润的有 5 例 (11.63%)、血管推移 3 例 (5.66%)。与 Trent 等^[11]文献报道略有差异。GIST 有时能够生长得很大, 本组中最大的 GIST 长轴为 17 cm, 平均直径为 4.7 cm, 小肠肿瘤大于胃肿瘤。作者认为, 随着无痛胃镜、电子肠镜的普及, 胃及大肠 GIST 发现的时间较小肠者早, 肿瘤相对也偏小, 而小肠肿瘤症状不明显, 检查手段也较受限, 因而生长时间可能更长, 待其长得更大以后才出现明显症状^[12], 主要是依靠影像学检查, 所以发现较晚, 肿瘤较大, 对此临床医生应当警惕。一般来说, 肿瘤越大, 其危险度评估也就越大。虽然肿瘤可以生长很大, 但其边界表现较为清晰, 且很少发生周围组织浸润^[13]。GIST 的复发率极高, 通常复发的部位在局部或肝脏, 而周围淋巴结的转移很少见。

完整切除肿瘤是提高疗效的关键, 一般认为至少应距肿瘤边缘 2 cm 以上, 这样可能提高患者生存期。GIST 能够对周围血管造成推挤压迫, 但是很少对周围血管造成包绕侵及。由于 GIST 主要向腔外生长, 因此, 临床很少会发生肠梗阻^[14]。现阶段治疗 GIST 的最新进展是伊马替尼与手术的联合治疗。这种联合可明显提高治疗效果, 延长生存期。伊马替尼有较高的反应率和良好的耐受性, 但有 20% 的 GIST 患者对伊马替尼耐药^[15]。舒尼替尼的出现一定程度上解决了这个难题, 但其疗效还有待进一步总结。

本研究表明, 小肠的 GIST 较隐匿, 临床表现不明显, 所以肿瘤生长较胃及大肠 GIST 大。MSCT 有一定的影像特征性, 免疫组织化学检测 DOG1、CD117 与 CD34 阳性表达是诊断 GIST 的重要依据, 联合 Ki67, S-100、SMA、Desmin 有助于提高诊断准确率, 当 DOG1、CD117 表达不一致时, 可加做分子检测以明确诊断和帮助判断预后。

参考文献

- [1] Dickson BC, Riddle ND, Brooks JS, et al. Sirtuin 1 (SIRT1): a potential immunohistochemical marker and therapeutic target in soft tissue neoplasms with myoid differentiation[J]. Hum Pathol, 2013, 44(6):1125-1130.
- [2] CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(11): 1025-1031.
- [3] 王珏基, 丁克峰, 陈丽荣, 等. 胃肠道间质瘤 32 例的诊断和临床病理特征分析[J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(6):340-342.
- [4] Bareck E, Ba-Ssalamah A, Brodowicz T, et al. Gastrointestinal stromal tumors: diagnosis, therapy and follow-up care in Austria[J]. Wien Med Wochenschr, 2013, 163(5/6):137-152
- [5] Boikos SA, Stratakis CA. The genetic landscape of gastrointestinal stromal tumor lacking KIT and PDGFRA mutations[J]. Endocrine, 2014, 47(2):401-408.
- [6] 武忠弼, 杨光华. 中华外科病理学[M]. 北京, 人民卫生出版社, 2002:668-669.
- [7] 刘彤华. 诊断病理学[M]. 3 版. 北京, 人民卫生出版社, 2013:57-58.
- [8] 成元华. 77 例胃肠道间质肿瘤的病理形态学及免疫组化研究[J]. 临床与实验病理学杂志, 2001, 17(2):123.
- [9] 乔洪波, 胡金文. 消化道间质瘤 42 例 CT 表现回顾分析[J]. 河北医科大学学报, 2013, 34(3):332-333.
- [10] West RB. Expression profiling in soft tissue sarcomas with emphasis on synovial sarcoma, gastrointestinal stromal tumor, and leiomyosarcoma[J]. Adv Anat Pathol, 2010, 17(5):366-373.
- [11] Trent JC, Subramanian MP. Managing GIST in the imatinib era: optimization of adjuvant therapy[J]. Exp Rev Ant Ther, 2014, 14(12):1445-1459.
- [12] Yuval JB, Khalailah A, Abu-Gazala M, et al. The true incidence of gastric GIST—a study based on morbidly obese patients undergoing sleeve gastrectomy[J]. Obesity surgery, 2014, 24(12):2134-2137.
- [13] 郭建榕, 蔡美花, 将铭. 探讨胃肠道间质瘤的多层螺旋 CT 表现及其诊断价值[J]. 四川医学, 2012, 33(12):2040-2042.
- [14] 孙晓云. 消化道间质瘤 36 例 CT 影像与病理危险度的相关性分析[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(3):269-271, 284.
- [15] Kataoka H, Tanaka M. PDT with a Glucose-Conjugated Chlorin for GIST-Response [J]. Mol Cancer Therap, 2014, 13(11):2764.