

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.11.014

64 例小肠间质瘤临床诊治分析

唐鹏, 闵江, 钱昆, 张伟[△]

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400010)

[摘要] **目的** 探讨小肠间质瘤(SIST)的临床特征、危险因素、诊治方法及预后。**方法** 对该院 2012 年 12 月至 2016 年 8 月经病理组织学证实的 64 例 SIST 患者的临床资料和随访资料进行回顾性分析。**结果** 64 例 SIST 患者中,间质瘤位于近端小肠 45 例(70.3%),远端小肠 19 例(29.7%)。SIST 临床表现不典型,首发症状为消化道出血 30 例(46.9%),腹痛 18 例(28.1%),腹部包块 8 例(12.5%),腹胀 5 例(7.8%),恶心呕吐 3 例(4.7%)。螺旋 CT 对 SIST 的检出率为 98.2%,诊断符合率为 57.9%,在各种检查中最高。64 例 SIST 患者术后病理结果显示极低、低、中、高危程度分别为 8 例(12.5%)、22 例(34.4%)、3 例(4.7%)、31 例(48.4%)。近、远端 SIST 在肿瘤直径、核分裂象数、肿瘤危险度及 Ki-67 阳性率间差异有统计学意义($P < 0.05$),近、远端 SIST 大多直径小于或等于 5 cm,核分裂象数小于或等于 5/50 高倍视野(HPF),Ki-67 阳性率低于远端 SIST。肿瘤直径、核分裂象数、是否服用伊马替尼、肿瘤危险度是影响 SIST 复发的危险因素。**结论** 消化道出血是 SIST 最常见的临床表现,近端 SIST 发病率高于远端 SIST,螺旋 CT 是最有效的检查方法,远端 SIST 恶性程度高于近端 SIST,且较近端 SIST 更易复发、转移。

[关键词] 肠肿瘤;小肠间质瘤;诊断;治疗**[中图分类号]** R735.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)11-1488-04**Analysis of clinical diagnosis and treatment of 64 cases of small intestinal stromal tumor**TANG Peng, MIN Jiang, QIAN Kun, ZHANG Wei[△]

(Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate small intestinal stromal tumors(SIST) of the clinical features, risk factors, diagnosis and treatment methods, and prognosis. **Methods** A retrospective analysis of clinical data and follow-up data of 64 SIST patients who had been confirmed by our department from December 2012 to August 2016. **Results** Of the 64 patients with SIST, 45 were proximal small intestine (70.3%) and 19 were the distal small intestine (29.7%). The clinical manifestation of SIST is not typical, the first symptoms were digestive tract hemorrhage in 30 cases (46.9%), abdominal pain in 18 cases (28.1%), abdominal mass in 8 cases (12.5%), abdominal distention in 5 cases (7.8%), nausea and vomiting in 3 cases (4.7%). The detection rate of spiral CT for SIST was 98.2% and the diagnostic coincidence rate of spiral CT for SIST was 57.9%, which was the highest in all the examinations. The postoperative pathological findings of 64 patients with SIST showed: 8 cases of very low risk (12.5%), 22 cases of low risk (34.4%), 3 cases of moderate risk (4.7%) and 31 cases of high risk (48.4%). There were differences in tumor diameter, mitotic figures, tumor risk and Ki-67 positive rate between the proximal and distal SIST ($P < 0.05$). The proximal SIST are less than equal to 5cm in diameter, and mitotic index less than equal to 5/50 high power field (HPF). The positive rate of Ki-67 in the proximal SIST is lower than that in the distal SIST. Tumor diameter, tumor nucleus mitotic counts, imatinib therapy and risk factors were correlated with SIST recurrence. **Conclusion** Gastrointestinal bleeding is the most common clinical manifestation of SIST and the incidence of proximal SIST is higher than that of distal SIST. Among the various methods of examination, spiral CT is the most effective means of inspection. The malignancy of the distal SIST is higher than that of the proximal SIST, and the distal SIST is more likely to relapse and metastasis than the proximal SIST.

[Key words] intestinal neoplasms; small intestinal stromal tumor; diagnosis; treatment

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是起源于胃肠道 Cajal 细胞或与 Cajal 细胞同源的间叶干细胞的梭形细胞肿瘤,发病率约 2/10 万,平均发病年龄约 60 岁^[1]。GIST 可见于消化道任何

部位,最常见于胃(60%~70%),小肠次之(25%~40%)^[2]。小肠间质瘤(small intestine stromal tumor,SIST)为 GIST 的一种,常见于空肠。由于 SIST 病变部位隐匿、解剖的特殊性、临床症状不典型、检查手段有限,早期诊断困难,往往被误诊或漏诊^[3]。本文旨在通过回顾性分析本院 2012 年 12 月至 2016 年 8 月经手术治疗且病理检查确诊的 64 例 SIST 患者的临床资料,总结 SIST 的临床特征、危险因素、诊断及治疗,并探讨影响其预后的因素,以提高对 SIST 的诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院胃肠外科 2012 年 12 月至 2016 年 8 月经病理组织学证实为 SIST 的 64 例患者的临床资料。病例纳入标准:(1)术后病理检查确诊为 SIST;(2)术后行免疫组织化学检查;(3)病历资料完整,目标变量不缺失。

1.2 病理诊断标准 本研究中 SIST 的生物学危险性根据 JOENSUU 等^[4]的美国国立卫生署(NIH)2008 年胃肠间质瘤切除术后危险度分级原则,分为极低危险度、低危险度、中危险度、高危险度 4 级,生物学危险分级与生存率等预后指标有良好的相关性。按照病灶最大直径、核分裂象数以及是否破裂等因素,SIST 危险度分级如下,(1)极低危险度:肿块最大直径小于 2 cm,核分裂象小于或等于 5/50 HPF;(2)低危险度:肿块最大直径 2~5 cm,核分裂象小于或等于 5/50 HPF;(3)中危险度:肿块最大直径小于或等于 2 cm,核分裂象大于 5/50 HPF;(4)高危险度:肿块最大直径大于 2 cm,核分裂象大于 5/50 HPF 或肿瘤最大直径 5~10 cm,核分裂象小于或等于 5/50 HPF 或只要肿瘤直径大于 10 cm 或核分裂象大于 10/50 HPF 或任何大小的肿瘤破裂。

1.3 随访 对本组 64 例患者进行门诊、住院及电话随访,随访内容包括患者术后复查结果、肿瘤有无复发或转移、是否接受靶向药物治疗等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 对数据进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 64 例患者中,男 23 例,女 41 例。发病年龄 20~78 岁,平均(55.6±12.4)岁,其中,≤50 岁 21 例,51~60 岁 16 例,61~70 岁 20 例,>70 岁 7 例。64 例 SIST 患者中,病变位于近端小肠(十二指肠、空肠)45 例(70.3%),远端小肠(空回肠交界、回肠)19 例(29.7%),其中距屈氏韧带 1 m 内空肠 37 例(57.8%),回肠 17 例(26.6%),十二指肠 5 例(7.8%),距屈氏韧带 1 m 以上空肠 3 例(4.7%),空回肠交界 2 例(3.1%)。

2.2 临床表现 SIST 临床表现缺乏特异性,本组 64

例病例中,消化道出血 30 例,腹痛 18 例,腹部包块 8 例,腹胀 5 例,恶心呕吐 3 例,详见表 1。

表 1 近、远端 SIST 的临床表现[n(%)]

肿瘤部位	n	消化道出血	腹痛	腹部包块	腹胀	恶心呕吐
近端小肠	45	20(44.4)	13(28.9)	6(13.3)	5(11.1)	1(2.2)
远端小肠	19	10(52.6)	5(26.3)	2(10.5)	0(0)	2(10.5)
合计	64	30(46.9)	18(28.1)	8(12.5)	5(7.8)	3(4.7)

2.3 辅助检查 57 例患者行 CT 检查,33 例提示 SIST(其中 2 例提示肝转移),23 例提示小肠占位,1 例提示肠梗阻。24 例行腹部彩超检查,12 例提示腹部包块,6 例提示 SIST(其中 2 例提示肝转移,表现为肝内散在类圆形低密度影)。16 例行胃十二指肠镜检查,8 例提示十二指肠黏膜隆起性质待定,3 例提示间质瘤。影像学及内镜检查对 SIST 的检出率及诊断符合率见表 2,不同检查方法对 SIST 的检出率及诊断符合率差异有统计学意义($P < 0.05$),各种检查方法中,螺旋 CT 最有价值,螺旋 CT 检出率及诊断符合率在近、远端 SIST 间差异没有统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2 各种检查方法对 SIST 的检出率及诊断符合率比较[n(%)]

检查方法	n	检出	诊断
胃十二指肠镜	16	11(68.8)	3(18.8)
腹部彩超	24	18(75.0)	6(25.0)
螺旋 CT	57	56(98.2)	33(57.9)

表 3 螺旋 CT 检出率及诊断符合率在近远端 SIST 间的比较[n(%)]

肿瘤部位	n	检出	诊断
近端 SIST	40	40(100.0)	24(60.0)
远端 SIST	17	16(94.1)	9(52.9)

2.4 病理及免疫组化 64 例患者均接受手术治疗,除 12 例(18.8%)行姑息性切除术外,其余 52 例(81.2%)均将病灶完整切除,术后病理证实切缘均为阴性,无围术期死亡。术后病理结果均提示 SIST,根据 NIH 危险度分级对上述 64 例 SIST 生物学行为进行评价,极低危险度 8 例(12.5%),低危险度 22 例(34.4%),中危险度 3 例(4.7%),高危险度 31 例(48.4%)。病理诊断肿瘤平均最大直径(6.2±4.2)cm,肿瘤最大直径小于或等于 5 cm 者 35 例,肿瘤最大直径大于 5 cm 者 29 例,肿瘤核分裂象数小于或等于 5/50 HPF 者 42 例,核分裂象数大于 5/50 HPF 者 22 例。近端小肠与远端小肠在肿瘤直径、核分裂象数、肿瘤危险度及 Ki-67 阳性率间差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 治疗及随访 64 例患者均接受手术治疗,52 例

行根治性切除术,12 例行姑息性切除术,其中 8 例极低危险度和 22 例低危险度患者均未口服甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate,IM)治疗,1 例高危险度患者因为个人原因未服用 IM 治疗,其余 3 例中危险度和 30 例高危险度患者均接受 IM 口服治疗,剂量为 400 mg。

表 4 近远端 SIST 与肿瘤直径、核分裂象数、肿瘤危险度、Ki-67 阳性率关系

项目	近端小肠 (n=45)	远端小肠 (n=19)	t/χ^2	P
肿瘤直径(n)			12.337	0.000
≤5 cm	31	4		
>5 cm	14	15		
核分裂象数(n)			6.626	0.010
≤5/50 HPF	34	8		
>5/50 HPF	11	11		
危险度分级(n)			14.499	0.002
极低	8	0		
低	19	3		
中	3	0		
高	15	16		
Ki-67 阳性率($\bar{x}\pm s, \%$)	3.7±5.3	8.5±9.5	2.107	0.046

表 5 各种因素与肿瘤复发的相关性(n)

影响因素	复发(n=11)	未复发(n=53)	χ^2	P
肿瘤直径			16.031	0.000
≤5 cm	0	35		
>5 cm	11	18		
核分裂象数			18.819	0.000
≤5/50 HPF	1	41		
>5/50 HPF	10	12		
肿瘤部位			7.334	0.007
近端小肠	4	41		
远端小肠	7	12		
是否服药			8.234	0.004
是	10	23		
否	1	30		
肿瘤危险度			11.720	0.001
极低、低危险度	0	30		
中、高危险度	11	23		
年龄			1.744	0.187
≤54 岁	3	26		
>54 岁	8	27		
性别			0.523	0.470
男	5	18		
女	6	35		

通过门诊、住院及电话随访,本组 64 例患者均随访,无失访病例。30 例极低、低危险度未口服 IM 患者,仅行动态影像学随访,中位随访时间 17(8~51)个

月,未见肿瘤复发及转移。除 1 例高危险度患者因个人原因未服用 IM 治疗外,其余中、高危险度患者均接受 IM 治疗,33 例接受 IM 口服治疗的中、高危险度患者,中位随访时间 24(11~55)个月,随访时间 1~2 年者 16 例,随访时间 2~3 年者 8 例,随访时间大于 3 年者 9 例。33 例服药患者中有 5 例出现水肿、恶心、腹痛、血小板减少、皮疹等不良反应,但均可耐受。复发转移 11 例,其中 3 例在术后 1 年内复发转移,7 例在术后 2 年内复发转移,1 例在术后 3 年内复发转移。1 例因个人原因未服 IM 治疗,于术后 4 个月复发,术后 9 个月病情恶化死亡;3 例复发后停药,未再继续治疗,分别于停药 3、6、7 个月后死亡;3 例再次手术,术后继续口服 IM,2 例带瘤生存,1 例 13 个月后死于肿瘤复发转移;4 例出现 IM 耐药,改服索坦(舒尼替尼),带瘤生存。肿瘤直径、核分裂象数、肿瘤部位、是否服用 IM、肿瘤危险度等因素与肿瘤复发的相关性差异有统计学意义($P<0.05$),性别、年龄与肿瘤复发的相关性差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

3 讨论

GIST 是来源于消化道间叶组织的肿瘤,小肠是仅次于胃的 GIST 的第二好发部位,SIST 恶性程度明显高于胃间质瘤。本组 64 例 SIST 患者中近端小肠 45 例(70.3%),其中距屈氏韧带 1 m 内空肠 37 例(57.8%),远端小肠 19 例(29.7%),近端小肠发病率高于远端小肠,且大多数为距屈氏韧带 1 m 内的空肠。SIST 的临床表现缺乏特异性,消化道出血是 SIST 最常见的临床表现,本组患者中消化道出血 30 例,多表现为黑便或大便隐血阳性,主要是因为肿瘤来源于肌层,向内可侵及黏膜下层及黏膜固有层,于黏膜表面形成溃疡,可导致消化道出血^[5],对于消化道出血原因不明的患者要考虑间质瘤的可能。其余临床表现可以为腹胀、腹痛、腹部包块、恶心呕吐等。由于 SIST 临床表现不典型,加之小肠疾病检查手段有限,早期诊断 SIST 较为困难。

目前对 SIST 的临床诊断主要依靠内镜及影像学检查,最终诊断需依靠组织病理学及免疫组织化学检查。各种内镜及影像学检查方法对于 SIST 的检出率取决于肿瘤部位、大小及生长方式^[6]。本组病例中 16 例行胃十二指肠镜检查,3 例提示 SIST,诊断符合率 18.8%,胃十二指肠镜是十二指肠降段及水平段 SIST 首选检查手段,但对于其他位置的间质瘤无效,故诊断符合率较低。近年来随着胶囊内镜及双气囊小肠镜的发展,内镜对 SIST 的诊断率大大提高。胶囊内镜作为一种小肠的无创检查手段,由于其费用较贵、易受肠道内情况干扰、不能反复检查、不能取活检、对较小孤立病灶检出能力有限等因素的限制,仅作为一种无创性筛查手段。双气囊小肠镜因其可操控性、图像清晰、可在内镜下进行活检及治疗、安全性好等优势,是目前临床上诊断 SIST 的常用方法^[7]。

腹部彩超由于分辨率较低、易受肠道内气体等因素的影响,本研究检出率为 75%,诊断符合率为 25%,检查效能较低。腹部螺旋 CT 检查操作简便、要求低且无创,检出率及诊断符合率均较高,本研究检出率为 98.2%,诊断符合率为 57.9%,在本组病例的各种检查方法中,螺旋 CT 是最有效的检查手段($P < 0.05$),螺旋 CT 的检出率及诊断符合率在近、远端 SIST 间差异无统计学意义($P > 0.05$)。本组 64 例患者中,肿瘤最大直径小于或等于 5 cm 者 35 例,肿瘤最大直径大于 5 cm 者 29 例,肿瘤核分裂象数小于或等于 5/50 HPF 者 42 例,核分裂象数大于 5/50 HPF 者 22 例。近端 SIST 与远端 SIST 在肿瘤直径、核分裂象数、肿瘤危险度、Ki-67 阳性率方面均存在差异($P < 0.05$),近端 SIST 大多直径小于或等于 5 cm,核分裂象数小于或等于 5/50 HPF,危险性较低。Ki-67 可反映细胞分裂和增殖活性,辅助鉴别疾病的恶性程度,同时也被应用于定量分析肿瘤的生长分数、肿瘤的分级、增生程度及预后的预测,远端小肠间质瘤 Ki-67 阳性率高于近端小肠间质瘤,远端 SIST 恶性程度亦高于近端 SIST^[8]。

当前 SIST 的治疗主要依靠手术治疗和分子靶向治疗。对于未发生转移且可切除的 SIST 患者来说,手术切除是最重要的治疗方法^[9],中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013 年)中对手术适应证做了明确阐述。本文 64 例患者均接受手术治疗,52 例行根治性切除术,12 例行姑息性切除术,完整切除和切缘阴性是手术治疗 SIST 的基本原则,可有效地防止复发及转移。由于腹腔种植转移及血行转移至肝脏为 SIST 的常见转移方式,极少淋巴结转移,在 SIST 的手术治疗中,除非有明确淋巴结转移迹象,无需常规清扫淋巴结^[10]。SIST 包膜较薄,容易破裂,手术过程中应动作轻柔,保证包膜完整,避免由于包膜破裂导致的腹腔种植转移。SIST 恶性程度较胃间质瘤高,且易复发转移,据统计术后复发转移率可高达 85%^[11],对传统放疗不敏感。IM 是一种选择性 kit/PDGFRA 受体酪氨酸激酶抑制剂,作为新一代的分子靶向治疗药物,为无法切除、复发或转移的 GIST 患者带来希望^[12]。目前普遍认为,对于中危患者,应至少给予 IM 辅助治疗 1 年,高危患者辅助治疗时间至少 3 年,发生肿瘤破裂患者,考虑延长辅助治疗时间^[9]。肿瘤复发与肿瘤直径、核分裂象数、是否服用 IM、肿瘤危险度、肿瘤部位等因素有关($P < 0.05$),肿瘤直径大、核分裂象数多、危险度高、远端小肠的患者容易复发转移,性别、年龄与肿瘤复发不存在相关性($P > 0.05$)。有文献^[13]报道伊马替尼的初治耐药达 12%,晚期耐药超过 40%,中位时间为 25 个月。舒尼替尼是一类能够选择性地靶向多种受体酪氨酸激酶的新型药物,适用于 GIST 复发进展后的二线治疗或 IM 不能耐受的 GIST 的治疗^[9]。由于 SIST 恶性程度高,易肝转

移及腹腔内种植转移,专家认为极低危险度及低危患者每 6 个月随访 1 次盆、腹腔 CT 或 MRI,持续 5 年;对中、高危患者,每 3 个月随访 1 次盆、腹腔 CT 或 MRI,持续 3 年,3 年后每 6 个月随访 1 次,直至 5 年^[14]。手术联合分子靶向的新治疗模式使 SIST 患者从中获益,提高了患者生存率,但目前仍存在不良反应、价格昂贵、耐药等问题亟待解决。

参考文献

- [1] FLETCHER C D, BERMAN J J, CORLESS C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach[J]. Hum Pathol, 2002, 33(5): 459-465.
- [2] NEGREANU L M, ASSOR P, MATEESCU B A. Interstitial cells of Cajal in the gut -A gastroenterologist's point of view[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(41): 6285-6288.
- [3] 张龙方, 韩全利, 汪娜, 等. 小肠间质瘤的超声表现及病理特征[J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(3): 342-344.
- [4] JOENSUU H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. Hum Pathol, 2008, 39(10): 1411-1419.
- [5] 俞文渊, 严冬华, 王鹏. 胃肠道间质瘤临床诊治及预后分析[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(19): 133-135.
- [6] 曾艳, 梁浩. 小肠间质瘤 45 例诊治分析[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(7): 568-571.
- [7] 翁书强, 唐文清, 崔璨, 等. 小肠间质瘤(SIST)83 例临床诊治分析[J]. 复旦学报(医学版), 2013, 40(6): 729-732, 751.
- [8] JIANG J, JIN M S, SUO J, et al. Evaluation of malignancy using Ki-67, p53, EGFR and COX-2 expressions in gastrointestinal stromal tumors[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(20): 2569-2575.
- [9] 沈琳, 李健, 秦叔逵, 等. 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): 1025-1032.
- [10] REICHARDT P, REICHARDT A. Gastrointestinal stromal tumour (GIST): current standards in multimodal management[J]. Zentralbl Chir, 2011, 136(4): 359-363.
- [11] NEUHAUS S J, CLARK M A, HAYES A J, et al. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era[J]. ANZ J Surg, 2005, 75(3): 165-172.
- [12] GRIGNOL V P, TERMUHLEN P M. Gastrointestinal stromal tumor surgery and adjuvant therapy[J]. Surg Clin North Am, 2011, 91(5): 1079-1087.
- [13] BAYRAKTAR U D, BAYRAKTAR S, ROCHA-LIMA C M. Molecular basis and management of gastrointestinal stromal tumors[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(22): 2726-2734.
- [14] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 胃肠间质瘤规范化外科治疗专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(6): 593-598.