

# 胃肠道间质瘤临床病理研究进展

王海<sup>1</sup>, 冷冬妮<sup>2</sup> 综述, 周晓军<sup>1</sup> 审校

(1. 南京军区南京总医院病理科, 江苏南京 210002; 2. 解放军第454医院病理科, 江苏南京 210002)

[关键词] 胃肠道间质瘤; CD117; 血小板源性生长因子

中图分类号: R735; R730.21 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)01-0032-03

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumours, GISTs)是一组独立起源于胃肠道间质干细胞的肿瘤, 实质上由未分化或多潜能的梭形或上皮样细胞组成, 属于消化道间叶源性肿瘤<sup>[1]</sup>。多数GISTs中发现c-kit蛋白(CD117)过度表达, 遗传学上有c-kit基因激活突变或血小板源性生长因子 $\alpha$ 基因突变, 这些发现推动了GISTs特异性实验室诊断及分子靶向治疗的进展<sup>[2]</sup>。GISTs的生物学行为的判定常常十分困难, 近年来很多研究提出新的参照指标<sup>[3-4]</sup>。本文综合近年来的研究文献, 对GISTs的临床病理特点、分子遗传学及免疫表型特征、生物学行为及治疗等方面作一综述, 旨在提高临床和病理医师对GISTs的认识。

## 1 临床特点

GISTs约75%发生于50岁以上老年人, 发病的中位年龄为58岁, 无明显性别差异<sup>[5]</sup>。约50%发生在胃, 25%发生在小肠, 不足10%发生于食管、结肠及直肠<sup>[6]</sup>。症状与肿瘤大小、发生部位、肿瘤与肠壁的关系以及肿瘤的良恶性有关。肿瘤较小者(直径小于2cm)常无症状, 往往在癌症普查和其它手术时无意中发现, 最常见的临床症状是中上腹部不适和腹部肿块以及便血, 小肠GISTs可表现为疼痛、便血或肠梗阻。这些症状均无特异性。

## 2 大体形态特点

GISTs通常是胃肠壁肌层内的肿块, 可向腔内生长, 使粘膜隆起, 引起继发性溃疡。有的胃内肿瘤可突向腔内呈息肉状, 与基底有蒂相连, 游离在胃腔。有些肿瘤自胃肠壁固有层同时向内外生长, 一些肿瘤向外、向浆膜下生长, 甚至肿瘤主体在壁外, 只有细蒂与肠壁固有层相连, 表现为浆膜下肿块。部分病例则完全表现为肠系膜或大网膜肿块。大多数肿瘤呈膨胀性生长, 为境界清楚的孤立性圆形或椭圆形肿块, 偶尔呈分叶状、多发性。肿瘤切面平坦, 灰白灰红色, 由于血管、胶原化、自溶、出血等变化而呈颗粒状或小凹陷。与平滑肌瘤不同, 切面不向外突, 不呈漩涡状。GISTs可有出血、坏死、囊性变等继发性改变。

作者简介: 王海(1977-), 男, 湖北武汉人, 硕士, 主治医师, 从事诊断病理研究。

## 3 病理组织学特点

GISTs组织细胞学形态变化较大, 从梭形细胞到明显的上皮样细胞, 不同的细胞形态可出现在同一种肿瘤内。因此, 可分为梭形细胞型(70%)、上皮样细胞型(20%)、梭形和上皮样细胞混合型(10%)。梭形瘤细胞的细胞核拉长呈短梭、胖梭或长杆状, 核端尖或平钝, 可出现核端空泡, 胞浆略呈嗜酸性或嗜碱性。上皮样瘤细胞圆形、多角形或星状, 胞浆淡, 甚至胞浆内显著空泡化, 核圆形, 核周形成空亮的区域, 或将细胞核推向一侧呈镰刀形, 形成印戒样细胞。

GISTs瘤细胞排列结构多样, 可呈束状交叉、漩涡状、器官样、栅栏状、巢索状以及假菊形团样。梭形细胞往往呈交叉束状、漩涡状或栅栏状排列, 上皮样细胞则多以弥漫片状、巢索状排列为主。以上皮样细胞为主时, 过去称为平滑肌瘤细胞瘤或上皮样平滑肌肉瘤, 核呈栅栏状排列时似神经鞘瘤, 当细胞一簇簇呈器官样或腺泡样排列时, 似神经内分泌肿瘤。GISTs间质可出现粘液变以及玻璃样变, 少数肿瘤间质可见“团丝样纤维”(skeinoid fiber, SF), 即HE切片内表现为细胞外间质中弯曲状无定形的嗜酸性物质, 电镜下形同纱线团的横断面。

GISTs的组织学形态往往有部位的差异, 如胃的GISTs以梭形细胞为主, 占70%~80%, 明显的上皮样细胞占20%~30%, 仅少数呈混合型<sup>[7]</sup>。小肠GISTs通常是梭形细胞, 可呈器官样排列, 良性病变间质常出现电镜下所见的“团丝样纤维”。组织学上, GISTs不同于真正的平滑肌瘤、平滑肌肉瘤和雪旺瘤, 但仅凭HE形态, 尤其是梭形细胞型GISTs, 有时与平滑肌瘤、雪旺瘤很难区分。平滑肌瘤, 瘤细胞梭形, 核长杆状, 两端平钝, 胞浆丰富, 嗜酸性, 瘤细胞呈束状、编织状、鱼骨状排列。雪旺瘤的瘤细胞狭长, 呈波浪状, 胞浆略嗜酸性, 细胞界限不清, 核梭形, 两端尖细, 瘤细胞呈波浪状。

## 4 免疫组织化学及分子遗传学特征

研究显示不同部位GISTs的免疫组织化学和细胞遗传学特征相似。GISTs最具有特征的免疫组织化学标记物是c-kit蛋白(CD117), CD117阳性表达可见于不同部位不同组织学类型的GISTs<sup>[8]</sup>。此外, 正常胃肠道肌层内Cajal细胞和肥大细胞CD117阳性, 而平滑肌细胞、血管平滑肌细胞和神

经纤维不表达CD117。约75%~80%的GISTs发生KIT突变<sup>[9-11]</sup>,多数突变位于近膜区(11号外显子),部分突变发生于KIT的细胞外区(8号和9号外显子)以及激酶I区和II区(13号和17号外显子)<sup>[2,12]</sup>。KIT配体(干细胞因子,stem cell factor,SCF)与KIT结合使后者成为二聚体,激活各自的激酶区,并使下游细胞底物磷酸化,其生理作用在于刺激细胞增殖,增强细胞存活能力。突变的KIT不需与SCF的聚合的磷酸化而同样具有活性。这样,突变的KIT引发连续不受抑制的KIT受体信号瀑布样激活,导致细胞无法控制的抗凋亡作用,促使肿瘤细胞快速生长<sup>[2]</sup>。

值得注意的是少部分GISTs(约5%)不表达CD117<sup>[13-14]</sup>。Rubin等<sup>[2]</sup>发现在20%~25%的缺乏KIT突变的GISTs中,约1/3(8%)有血小板源性生长因子受体 $\alpha$ 多肽(PDGFR $\alpha$ )突变。PDGFR是酪氨酸激酶受体蛋白超家族成员,可介导神经胶质细胞和间质细胞的增殖与分化。该受体又分为PDGFR $\alpha$ 和PDGFR $\beta$ 。 $\alpha$ 受体结合所有三种形式的PDGF(PDGF A,PDGF AB,PDGF BB),而 $\beta$ 受体只结合PDGF BB。通过结合PDGF,PDGFR形成二聚体。这种配体引发的二聚体化导致胞浆中的酪氨酸残基自动磷酸化,从而引发信号传导。磷酸化的PDGFR $\alpha$ 在野生型的一部分GISTs中可检测到,但它不存在于有KIT突变的GISTs中,说明PDGFR $\alpha$ 基因的突变可能是导致GISTs的又一因素,且与c-kit基因的突变相互独立<sup>[2,15]</sup>。

因此,对于具有典型GISTs形态学特征而CD117阴性的肿瘤,基因突变分析发挥重要作用。基因突变检测的最佳技术仍有待确定,目前大多采用聚合酶链反应(PCR)扩增直接测序的方法检测c-kit和PDGFR $\alpha$ 基因的突变。另外,最新研究发现两种新抗体DOG-1和蛋白激酶C- $\theta$ (PKC $\theta$ )对GISTs具有高敏感性和高特异性。最重要的是绝大多数c-kit阴性的GISTs表达DOG-1和PKC $\theta$ <sup>[16-17]</sup>。目前仅PKC $\theta$ 有商用抗体。

此外,60%~70%的GISTs还可表达CD34,其中恶性GISTs CD34的阳性率低于良性GISTs<sup>[7]</sup>。文献报道30%~40%的GISTs表达平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA),常呈局灶阳性,肌间线蛋白(desmin)在GISTs几乎无表达<sup>[7]</sup>。通常,GISTs S-100蛋白阴性,部分的报道S-100蛋白阳性率较高,这可能与S-100蛋白抗体的质量及判断标准不同有关。GISTs可表达神经巢蛋白(nestin),该蛋白在早期胚胎发生的神经上皮干细胞以及发育着的骨骼肌中有强表达,也可作为GIST诊断和鉴别诊断的可靠指标<sup>[18]</sup>。

## 5 生物学行为

影响GISTs生物学行为的因素有:有无邻近器官侵犯及远处转移,有无粘膜侵犯,核分裂象数目,瘤体大小,肿瘤细胞密集程度,细胞异形性,有无出血坏死,细胞增殖指数以及发生部位等。GISTs最可靠的恶性征象是手术时即浸润到邻近器官,或出现网膜、肠系膜、腹膜、肝脏或淋巴结等处转移(但要注意排除与周围脏器的粘连)。肿瘤粘膜侵犯及肌层浸

润也是恶性的重要证据(但有时继发性溃疡导致难以明确判断粘膜有无侵犯),核分裂象 $>5\sim10$ 个/HPF,则是高度恶性GISTs。缺少上述肯定恶性指标时,需结合多项潜在恶性因素综合判断,如①胃间质肿瘤 $>5.5$  cm,直肠间质肿瘤 $>4$  cm;②核分裂象,胃间质肿瘤 $>5$ 个/50HPF,肠间质肿瘤 $\geq 1$ 个/50HPF;③肿瘤坏死;④核异型明显;⑤瘤细胞丰富,生长活跃;⑥细胞小,胞浆少,核浆比例增大,呈片巢状或腺泡样排列;⑦非整倍体DNA含量高,PCNA、Ki67表达增高等。无任何潜在恶性指标者为良性间质肿瘤,具有一项者为交界性或潜在恶性间质肿瘤,具有一项肯定恶性或多项潜在恶性指标者为恶性间质肿瘤。

Emory等<sup>[3]</sup>总结了1 004例GISTs,发现其预后与发生部位有关,肿瘤大小、核分裂象数目亦与部位有关。从食管到结肠、直肠,核分裂象数目有逐渐增高的趋势。在肿物生长到出现临床症状前,肿瘤的体积大小按照以下部位排列:食管 $<$ 结肠直肠 $<$ 胃 $<$ 小肠 $<$ 网膜/肠系膜/腹膜。分组研究表明,局限在食管者预后较好。发生于胃的GISTs,核分裂象按5或10个/50HPF进行分组,两组患者生存率差异有显著性;而发生于小肠的肿瘤,同上分组,两组患者的生存率无差异,提示小肠GISTs预后差。因此,在研究GISTs的预后因素时,最好能将不同部位的肿瘤分组进行研究,才能得出较科学的结论。这正如胃肠道的上皮性恶性肿瘤,部位不同,其流行病学、生物学行为和组织学类型等有差异。但由于GISTs较少见,往往难以有足够的数量按发病部位进行分组研究。

事实上判断GISTs的良恶性常常十分困难,目前没有一种方案能对所有病例准确判定良恶性。Emory等<sup>[3]</sup>举例说明1例发生于小肠的肿瘤,直径3.4 cm,镜下未找到核分裂象,但4年内死于肿瘤。Miettinen等<sup>[19]</sup>报道中,1例食管GISTs的核分裂象仅5个/50HPF,患者术后18个月死于肿瘤。另外还有原发“良性瘤”切除30年后复发的报道,该例胃原发瘤体积5 cm $\times$ 4 cm $\times$ 3 cm,核分裂象仅1个/50HPF,复发后核分裂象略增高至3个/50HPF。运用现今文献上的判断指标时应慎重,因为这些参照指标存在良恶性交叠现象。

## 6 治疗

手术是GISTs的主要治疗方式,但约50%的患者术后5年复发或转移<sup>[7]</sup>,而GISTs对放疗和化疗近乎绝对的耐受,所以GISTs的分子靶向治疗成为近年研究的热点。甲磺酸伊马替尼即格列卫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 $\alpha$ (酪氨酸激酶)等受体,能选择性的阻断受体的活化,抑制肿瘤细胞无序增殖和诱导细胞凋亡。Demetri等<sup>[20]</sup>研究波士顿等地147名恶性GISTs患者,发现约54%的病人病情获得部分缓解,28%的病人病情稳定,14%的病人病情无恶化,无一例完全治愈。评估原发性GISTs术后格列卫疗效的研究提示肿瘤切除后残留少的经有效治疗可延缓或阻止复发。

近年在GISTs的研究方面取得了不少进展,CD117和PDGFR $\alpha$ 已成为诊断及格列卫治疗的重要依据,但准确准确

## 《东南国防医药》2008年2月第10卷第1期

估计预后仍然是临床医师面临的主要难题,寻找切实有效的GISTs预后指标仍需进行深入研究。

## 参考文献

- [1] Schubert ML, Moghimi R. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2006, 9(2): 181-188.
- [2] Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor [J]. *Lancet*, 2007, 369(19): 1731-1741.
- [3] Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site [J]. *Am J Surg Pathol*, 1999, 23(1): 82-87.
- [4] 中国胃肠道间质瘤病理专家组. 中国胃肠道间质瘤病理共识意见 [J]. *中华病理学杂志*, 2007, 36(10): 704-707.
- [5] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival [J]. *Ann Surg*, 2000, 231(1): 51-58.
- [6] Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(4): 477-489.
- [7] Streutker CJ, Huizinga JD, Driman DK, et al. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: ICC and gastrointestinal stromal tumors [J]. *Histopathology*, 2007, 50(2): 190-202.
- [8] Kirsch R and Gao ZH. Gastrointestinal stromal tumors: diagnostic challenges and practical approach to differential diagnosis [J]. *Adv Anat Pathol*, 2007, 14(4): 261-285.
- [9] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(23): 4342-4349.
- [10] Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(22): 8118-8121.
- [11] Wardelmann E, Losen I, Hans V, et al. Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Int J Cancer*, 2003, 106(6): 887-895.
- [12] Raut CP, Morgan JA, Ashley SW. Current issues in gastrointestinal stromal tumors: incidence, molecular biology, and contemporary treatment of localized and advanced disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, 23(2): 149-158.
- [13] Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity [J]. *J Pathol*, 2004, 202(4): 430-438.
- [14] Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(7): 889-894.
- [15] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Science*, 2003, 299(5607): 707-710.
- [16] Motegi A, Sakurai S, Nakayama H, et al. PKC theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors [J]. *Pathol Int*, 2005, 55(3): 106-112.
- [17] West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(1): 107-113.
- [18] 相小松, 李幼生. 胃肠道间质瘤的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2005, 18(7): 650-656.
- [19] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23(2): 70-83.
- [20] Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(7): 472-480.

(收稿日期: 2007-12-27)

(本文编辑 潘雪飞)