

## 十二指肠间质瘤 19 例的诊治与预后

伍小军, 万德森, 方涪靖, 陈 功, 李力人, 卢震海, 林俊忠, 丁培荣, 孔令亨, 潘志忠\*  
(华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心 结直肠科, 广东 广州 510060)

**摘要:**【目的】分析位于十二指肠的胃肠道间质瘤(GIST)的临床诊断、治疗效果及其影响因素。【方法】对中山大学肿瘤防治中心 1990 年 1 月至 2009 年 10 月治疗的 19 例十二指肠 GIST 临床资料复核并加以随访回顾分析。所有参数均采用 SPSS 16.0 统计软件处理,分析完全切除 14 例和不完全切除 5 例的生存率和有关影响因素。【结果】十二指肠 GIST 多见于十二指肠降部和水平部,最常见症状为消化道出血。全组 1~、2~和 5~年生存率分别为 94.4%、77.3%和 61.8%,完全切除术后 1~、2~和 5~年生存率分别为 100%、80.0%和 80.0%,不全切除术后为 80%、0%和 0%,完全切除术组患者生存率明显优于不完全切除术组( $P < 0.05$ )。完全切除组中局部切除和扩大切除之间无显著差异( $P > 0.05$ )。【结论】十二指肠 GIST 仍以手术治疗为主,其手术方式的选择更多取决于肿瘤的部位和大小,伊马替尼可改善患者预后。

**关键词:** 胃肠道间质瘤; 十二指肠; 外科治疗; 预后

**中图分类号:** R735      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2010)05-0715-05

### Treatment and Prognosis of 19 Patients with Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors

WU Xiao-jun, WAN De-sen, FANG Yu-jin, CHEN Gong, LI Li-ren, LU Zhen-hai,  
LIN Jun-zhong, DING Pei-rong, KONG Ling-heng, PAN Zhi-zhong\*  
(State Key Laboratory of Oncology in Southern China//Department of Colorectal Surgery, Cancer Center,  
Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

**Abstract:** 【Objective】 To analyze clinical characteristics and surgical treatment effects for the patients with duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST) and influential factors. 【Methods】 In the retrospective study, the clinical data and the tissue slices including immunohistochemical staining of 19 patients with duodenal GIST from January 1990 to October 2009 were rechecked, and all patients were followed up. SPSS 16.0 for windows software package was used for statistical analysis. The survival rate and related factors were analyzed in the two groups. 【Results】 Common lesions of duodenal GIST located in the descending and transverse portion. Common symptoms of duodenal GIST were alimentary tract hemorrhage. The overall survival rates at 1-, 2-, and 5-year were 94.4%, 77.3%, and 61.8%, respectively. The patients with tumor resected completely survival rates at 1-, 2-, and 5-year were 100%, 80.0%, and 80.0% but the patients with tumor resected incompletely were 80%, 0%, and 0%. There was significant difference in survival rate between complete resection group and incomplete resection group ( $P < 0.05$ ), but the significant difference was not detected between local resection and extended resection ( $P > 0.05$ ). 【Conclusion】 Surgery is still the main treatment for duodenal GIST. The surgical program is mainly determined by the location and size of tumor. Local complete resection is the principal treatment. Imatinib can improve the prognosis of the patients with duodenal GIST.

**Key words:** gastrointestinal stromal neoplasm; duodenum; surgical treatment; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(5): 715-719]

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是来源间叶组织的独立临床实体性肿瘤,不

同于胃肠道神经或肌源性的肉瘤。1983 年 Mazur 等首先提出这一概念,经过 20 多年的发展,人们

收稿日期: 2010-03-03

基金项目: 广东省医学科研基金(B2007071)

作者简介: 伍小军,肿瘤学博士生,主治医师,主要从事胃肠道间质瘤、结直肠癌综合治疗和社区肿瘤防治的研究,E-mail: wuxj@sysucc.org.cn; \* 通信作者: 潘志忠,博士生导师,主任医师, E-mail: panzz@sysucc.org.cn

对 GIST 的起源、组织学、免疫组织学检测、基因突变及表达、及性质的诊断标准有了更新的认识。它可发生于全胃肠道及胃肠道外部位,发生于十二指肠的约 3% ~ 6%<sup>[1-3]</sup>。由于其生理和部位的特殊性,临床诊治不同于其它部位的 GIST<sup>[1-4]</sup>。我院自 1990 年 1 月至 2009 年 10 月收治经病理确诊的 GIST 329 例,其中十二指肠 GIST 19 例,对其病理重新复核,分析诊断、治疗效果以及影响因素,为提高十二指肠 GIST 的认识和疗效提供临床资料。

## 1 材料与方 法

### 1.1 病例资料

本组男 16 例,女 3 例,男女比例为 5.3:1,年龄 26 ~ 77(中位 53)岁。肿瘤直径 0.7 ~ 10(中位 5.0) cm。肿瘤位于十二指肠球部 1 例(5.3%),降部 11 例(57.9%),水平部 5 例(26.3%),升部 2 例(10.5%)。临床表现为便血黑便 6 例(31.6%),腹痛 3 例(15.8%)、饱胀不适 2 例(10.5%),贫血 2 例(10.5%),另有 3 例患者分别因体检、腹块和上消化道大出血而就诊。同时伴有食管癌 1 例,贲门癌 1 例,泌尿系肿瘤 1 例,为术中发现。危险度分级:高危度肿瘤 3 例(15.8%),中度 7 例(36.8%),低度 8 例(42.1%),极低度 1 例(5.3%)。

### 1.2 诊 断

手术前活检确诊为 GIST 的 4 例(21.1%);经胃镜、肠镜、钡餐(十二指肠低张造影或胃肠双对比造影)、CT、B 超等检查,考虑为间质瘤的 5 例(26.3%)、壶腹部占位 2 例(10.5%)、腹腔肿块待查 3 例(15.8%)均与十二指肠关系密切、误为胰占位性病变待查 2 例(10.5%);因其他病而手术时偶然发现 3 例(15.8%)。术前已有腹腔播散 1 例,肝转移 1 例,1 例肺及骨转移。原病理诊断有 17 例为 GIST,另 2 例原为平滑肌肉瘤(10.5%),本次复核免疫组化修正为 GIST。

### 1.3 治疗方 法

1.3.1 手 术 完全切除术:肿瘤及所在肠段切除 3 例;胰十二指肠切除(Whipple) 6 例;局部切除(肿瘤距边缘 1 ~ 2 cm 切除或剔除) 5 例;不完全切除术:姑息切除(肉眼或镜下残留肿瘤) 2 例,探查加活检 1 例,余 2 例仅作活检。

1.3.2 辅助治疗 从 2001 年开始,用甲磺酸伊马替尼(imatinib, glivec)治疗的患者共有 7 例。1 例

术前应用 Glivec 新辅助治疗 10 个月后,肿瘤缩小后再行 Whipple 手术,术后出现胃肠功能障碍,2 月后服药至今。1 例胃镜活检后应用 Glivec 治疗 1 年余,肿瘤缩小继续服药治疗。有 5 例术后应用 Glivec 辅助治疗,其中 1 例术前伴肝转移,手术完全切除后服用 Glivec 至今未见肿瘤复发、转移;1 例减状术后 Glivec 有效,服 3 月后因经济原因停药,1 年后死亡;其余 3 例服药 4 ~ 14 个月,均存活至今。

### 1.4 随 访

本组病例末次随访日期为 2009 年 11 月 30 日,随访率 100%。随访时间为 1 ~ 143(中位 33.7)个月,有 9 例(47.4%)随访 2 年以上。

### 1.5 统计学处理

采用统计软件 SPSS 16.0 进行统计,应用 Kaplan-Meier 法计算生存率,单因素分析应用 Log-rank 检验,多因素分析应用 Cox 回归模型。单因素分析有统计学差异的因素进入 Cox 回归分析,分析多因素对预后的影响。检验水平取  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 病理结果

除术后原诊断为 GIST 的 17 例外,复核病理切片,余 2 例由平滑肌肉瘤纠正诊断为 GIST。免疫组化判断波形蛋白(vimentin)阳性率为 100%(19/19),可溶性酸性蛋白 S-100 为 10.5%(2/19),平滑肌肌动蛋白 HNF 35 为 5.3%(1/19),造血干细胞抗原 CD34 为 81.4%(15/19),酪氨酸激酶受体 CD117 为 89.5%(17/19)。

### 2.2 随访结果

2.2.1 生存率 全组死亡 4 例(21.1%),均死于 GIST。完全切除组中,行 Whipple 手术的患者术后恢复良好,除 1 例出现胃肠功能障碍外,其余均无并发症,仅 1 例术后 3 年发现肝转移,未进一步治疗,4 年内死亡。不全切除组的死亡 3 例,1 例肺及骨转移患者不全切除后 1 月内因出血死亡;1 例减状术后出现吻合口漏,保守治疗后服 Glivec 有效,3 月后因经济原因停药,2 年内死亡;1 例短路术后未进一步治疗,2 年内死亡。全组术后 1 ~、2 ~ 和 5 ~ 年生存率分别为 94.4%、77.3%和 61.8%,其生存曲线见图 1。完全切除的 14 例,1 ~、2 ~ 和 5 ~ 生存率分别为 100%、80%和 80%;不完全切除

5 例的 1 ~、2 ~ 和 5 ~ 生存率分别为 80%、0% 和 0%; 完全切除者生存率与不完全切除者差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图 2)。完全切除中局部和节段切除患者生存率与行 whipple 手术者差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

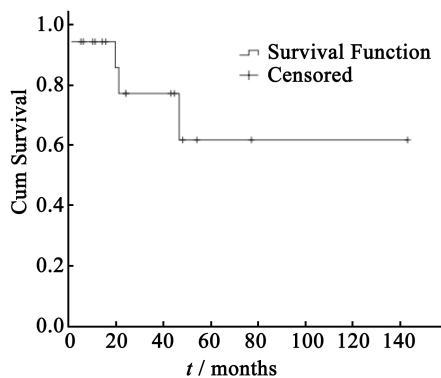


图 1 全组生存曲线

Fig.1 Overall survival functions (K-M)

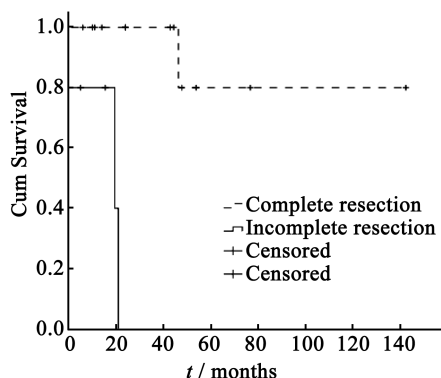


图 2 完全及不完全切除术患者的生存曲线

Fig.2 The survival functions difference between tumor resected completely and tumor resected partly (K-M)

2.2.1 术后复发和转移 术前 1 例伴肝转移, 手术完全切除后服用 Glivec 至今未见肿瘤复发、转移。随访期内 1 例术后 3 年发现肝转移, 未进一步治疗死亡。

2.2.3 影响生存率的因素 患者术后生存率同性别、年龄、大小、核分裂数、性质、术后治疗、手术方式和复发转移等因素行相关分析, 单因素相关分析和多因素的 Cox 回归分析显示, 术后生存率仅与手术完全切除与否相关。进一步将直径以 2、3、4、5、6、7、8 cm 为界分为 2 等级, 两两之间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) 但观察到在直径  $\leq 4$  cm 为界的每组中, 随肿瘤直径增大, 生存率是有

明显下降的趋势。虽然 Glivec 治疗与否两组的生存率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但也观察到用 Glivec 治疗的患者生存率优于未用者, 见图 4。

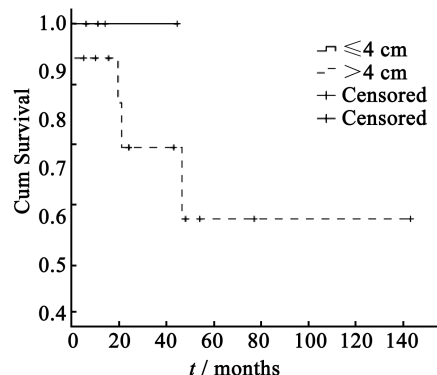


图 3 直径以 4 cm 分级患者的生存曲线

Fig.3 The survival difference between the tumor smaller than 4 cm and the tumor exceeding 4 cm (K-M)

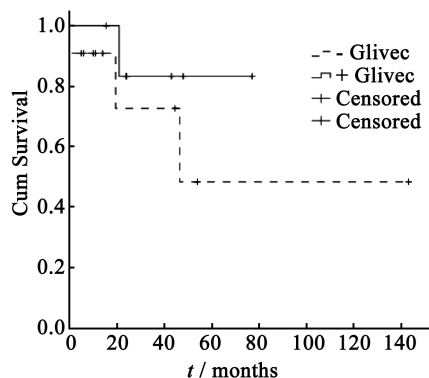


图 4 全组 Glivec 治疗与否的生存曲线

Fig.4 The survival difference between patients with imatinib therapy and patients without imatinib therapy (K-M)

### 3 讨论

#### 3.1 临床特征

GIST 是胃肠道最常见的间叶来源肿瘤, 发病率在人群中约 1/10 万 ~ 2/10 万。可发生于消化道的任何部位, 最常见于胃 (60% ~ 70%), 其次是小肠 (20% ~ 30%), 再次为结直肠 (5%) 和食管 (5% 以下), 偶见于网膜和肠系膜等胃肠外部位<sup>[1]</sup>, 发生于十二指肠的 GIST 较少, 约占 3% ~ 6%<sup>[2-3]</sup>。本组十二指肠 GIST 占同期 GIST 5.8% (19/329), 多发于十二指肠降段 57.9% (11/19) 和水平部 26.3%

(5/19), 而十二指肠球部 5.3%(1/19) 及升部 10.5%(2/19) 较少, 与国内外报道一致<sup>[1-3]</sup>。

其临床常缺乏特异性症状, 这与其位置、肿瘤与肠壁的关系、大小有关。约 25% 的患者由于早期肿瘤小, 往往通过体检或其他手术时偶然发现, 可无临床症状, 本组统计发现 15.8%(3/19) 的患者在其他手术时发现; 随肿瘤增大可出现症状, 表现为腹部不适、疼痛(约 20% ~ 50%)、腹腔包块(约 20%)、出血(约 50%)、肠梗阻(约 10% ~ 30%)、体重下降, 严重时发生穿孔表现为腹膜炎的症状<sup>[2]</sup>。约一半的患者有出血的症状, 出血以黑便为主, 病程长的多有慢性贫血, 肿瘤破裂、穿孔、坏死可出现急性大出血<sup>[4]</sup>。本文 42.8%(8/19) 患者亦有表现出血相关症状。

### 3.2 诊断方法

GIST 的最终诊断和鉴别诊断有赖于术后病理学检查和具有特征的免疫组织化学检测, 其中由 c-kit 基因编码的 CD117 阳性已成为该肿瘤的定义性特征之一<sup>[1]</sup>。十二指肠 GIST 由于毗邻肠系膜血管、胰腺、肝脏等重要器管, 部位特殊而易误诊。术前内镜检查常只见黏膜下的隆起, 钳取活检常不能取得肿瘤组织<sup>[5]</sup>。本组通过胃镜活检诊断 GIST 仅 4 例(21.1%), 均因有侵犯黏膜形成了溃疡才易活检到肿瘤组织而确诊。B 超、CT、MRI、上消化道钡餐及 CT-PET 等检查可协助判断肿瘤的部位、大小、周围脏器侵犯情况和有无远处转移, 笔者认为内镜超声(EUS) 可显示十二指肠壁各层结构并详细提供肿块信息, 在其引导下穿刺活检, 既可防止通过腹腔穿刺引起的播散, 又有益提高 GIST 术前诊断率。小肠镜对于超过十二指肠降到水平部更远的病变更有优势<sup>[6]</sup>, 上消化道钡餐尤其是胃肠双对比造影或十二指肠低张造影对于明确病变部位和组织来源有重要意义<sup>[4,7]</sup>。

### 3.3 外科治疗及恶性因素

经近十年的发展, GIST 的治疗最佳方案是外科手术结合分子靶向药物治疗, 但外科手术切除仍是最主要和最有效的治疗方法, 包括原发及复发转移的病例, 甚至是多次复发或转移患者。较统一的认识是切除在于完整与否, 无论是否扩大切除和大范围的清扫, 因为 GIST 与腺癌不同, 淋巴结转移极少。本文中无 1 例发生淋巴转移。GIST 完全切除后 5 年生存率为 40% ~ 65%, 不同部位的 GIST 预后差异较大, 胃 GIST 的预后相对要优于其它部

位 GIST<sup>[1]</sup>。本组病例 1、2、5 年生存率分别为 94.4%、77.3% 和 61.8%, 与国内外文献结果一致。

正由于十二指肠位置的特殊性, 其 GIST 的最佳手术方式主要由肿瘤的大小、部位来决定选择局部切除术、器官(节段)切除术或胰十二指肠切除术(Whipple)<sup>[8-10]</sup>。虽有报道行 Whipple 术的十二指肠 GIST 患者接近 40%, 但目前的共识是完整切除肿瘤、切缘阴性、无肿瘤破裂即可达到根治的要求。笔者认为位于十二指肠第一、三、四段外侧缘或距乳头 > 3 cm 的 GIST, 行十二指肠局部或节段切除即可; 对于肿瘤直径 > 5 cm 且肿瘤位于十二指肠降部, 距乳头 < 3 cm 的 GIST 行 Whipple 术为宜。本组 8 例行十二指肠节段切除或局部切除患者手术顺利, 术后恢复快; 6 例行 Whipple 手术, 有 1 例出现胃肠功能障碍。切缘的安全距离也还有争议<sup>[10]</sup>, 目前倾向于能达到切缘阴性(R0)切除即可; 而切缘阳性(R1 切除)是否需要进一步手术, 要根据恶性的风险度和患者的意愿来评估, 如为低危险度可暂不再次手术, 辅以靶向药物可达到相似的生存率。

GIST 的边界相对较清, 局部侵袭性也比消化道癌更低, 原发肿瘤切除率较高。对较大的 GIST, 术前使用 Glivec 后可提高其切除率, Glivec 无效时也可尝试经导管动脉栓塞使肿瘤缩小后行手术切除。微创手术治疗十二指肠 GIST 也有报道, 但 NCCN 指南并不常规推荐腹腔镜下切除<sup>[10-11]</sup>。我们认为由于十二指肠 GIST 位置的特殊性, 为了避免瘤体破裂、腹膜播散、术后腹膜转移的高危险性, 建议慎用腹腔镜下切除, 即使是位于十二指肠外侧缘 ≤ 2 cm 的肿瘤。另外, 由于十二指肠位置较固定、血供也较差, 对于十二指肠缺损处直接缝合或十二指肠端端吻合困难, 如果出现血运差时有必要行空肠十二指肠吻合, 以防术后出现并发症。

Glivec 问世之前, 传统化疗对 GIST 疗效极差<sup>[1,10]</sup>。研究表明, 手术结合分子靶向药物治疗可显著提高晚期和复发 GIST 的治疗效果。目前对于所有不可切除或晚期和局部复发的 GIST 病人倾向首选 Glivec 治疗, 在病灶缓解后再施行手术切除。本组 2 例局部晚期患者, 1 例经服用 Glivec 治疗后行 whipple 手术继续服药治疗无瘤存活, 另 1 例活检后一直 Glivec 治疗带瘤存活。另 1 例伴肝转移, 手术完全切除后服用 Glivec 至今未见

肿瘤复发、转移。但在高复发风险的患者中应该用 Glivec 辅助治疗的最佳持续时间有待研究结果<sup>[10,12]</sup>。

### 3.4 恶性相关因素

十二指肠 GIST 的恶性风险度高于其他消化部位的 GIST<sup>[13-15]</sup>,本组死亡的 4 例,均为中、高危险度。影响其术后生存率的因素还包括肿瘤的大小、核分裂、性质、组织是否坏死、破裂、肿瘤分期、Kit 基因突变、靶向治疗等<sup>[10,16]</sup>。本组仅显示手术切除完全与否是影响患者术后生存率的重要因素,这与全消化道 GIST 的分析结果不一致,应与本组病例数较少有关,有待进一步研究。但也观察到随肿瘤直径增大,生存率是有明显下降的趋势,用 Glivec 治疗的患者生存率优于未用者。另外,恶性相关因素中,基因突变位点较重要,c-kit 外显子 9 和 11 突变的术后复发率较高,而野生型的复发率居中。它们也是目前预测 Glivec 耐药最重要的指标。由于基因检测在国内尚未正式开展,为了规范 GIST 的诊治,推广 GIST 基因检测刻不容缓。有报道<sup>[17]</sup>细胞凋亡调控基因 IGF(insulin-like growth factor)的表达也与 GIST 的恶性危险度相关。随着新的分子标志物还会不断被发现和完善,GIST 的生物学行为将得到进一步了解。

总的来说,十二指肠 GIST 的治疗在于手术是否切除完全,手术方式主要根据大小和部位决定,局部切除即可,不必扩大切除,腹腔镜下切除应慎用,配合靶向治疗可改善预后。

### 参考文献:

- [1] Kitamura Y. Gastrointestinal stromal tumors: past, present, and future [J]. *Gastroenterol*, 2008, 43(7): 499-508.
- [2] Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(5): 625-641.
- [3] 侯英勇,朱雄增. 胃肠道间质瘤 [M]. 上海:科学技术文献出版社,2006:21-38.
- [4] 陈 凜,李 涛. 十二指肠间质瘤临床诊断与治疗 [J]. *中国实用外科杂志*,2008,28(11):945-946.
- [5] Vander Noot MR 3rd, Eloubeidi MA, Chen VK, et al. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy [J]. *Cancer*, 2004, 102(3): 157-163.
- [6] 邢冲冲,张 晶. DCGI 和 CT 对十二指肠间质瘤诊断价值的研究 [J]. *中国医学影像学杂志*,2009,17(3): 201-203.
- [7] Hassan I, You YN, Shyyan R, et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(1): 52-59.
- [8] Windfield R, Hochwald SN, Vogel SR, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum [J]. *Am Surg*, 2006, 72(8): 719-723.
- [9] Akatsu T, Aiura K, Kawachi S, et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumor adjacent to the minor papilla with concomitant pancreatic divisum [J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(11): 3191-3198.
- [10] 中国胃肠道间质瘤专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识(2008 年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*,2009, 14(8): 746-754.
- [11] 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.
- [12] Raccach E, Merimsky O, Kuten A, et al. Imatinib mesylate (gleivec) as a treatment for gastrointestinal stromal tumor (GIST) — long term follow-up [J]. *Harefuah*, 2007, 146(5): 329-334.
- [13] Raut CP, DeMatteo RP. Prognostic factors for primary GIST: prime time for personalized therapy? [J] *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(1): 4-6.
- [14] Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) — update of the NCCN clinical practice guidelines [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2007, 5(Suppl 2): S1-29.
- [15] Keun Park C, Lee EJ, Kim M, et al. Prognostic stratification of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the era of targeted therapy [J]. *Ann Surg*, 2008, 247(6): 1011-1018.
- [16] Dematteo RP, Gold JS, Saran L, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. *Cancer*, 2008, 112(3): 608-615.
- [17] 王 林,李海刚,林敏玲,等. 胃肠道间质瘤中 IGF 和 IGF1R 的表达及意义 [J]. *中山大学学报:医学科学版*,2008,29(1):67-71.