

胃肠间质瘤临床病理特点及两种术式围手术期效果及预后分析

许俊^{1,2}, 杨振华^{1,2}, 邓可衡^{1,2}, 郭兆坤^{1,2}

1. 三峡大学消化疾病研究所, 湖北 宜昌 443000;

2. 宜昌市中心人民医院胃肠外科, 湖北 宜昌 443000

摘要: 目的 分析胃肠间质瘤(GIST)临床病理特点、两种术式围术期效果及预后。方法 以 2010 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 120 例胃肠间质瘤患者为研究对象,对其术前检查、治疗方法、治疗效果、临床病理特点、随访结果等相关资料进行整理分析,观察 GIST 临床病理特点、腹腔镜与开腹手术围术期效果及预后影响因素。结果 腹腔镜组 20 例术中出血量、术后排气时间、活动恢复时间及住院时间明显少于开腹手术组 30 例(P 均 < 0.01)。GIST 类型:梭形细胞型 88 例,上皮样细胞型 21 例,混合型 11 例。CD117 阳性 114 例,CD34 阳性 94 例,DOG1 阳性 117 例(其中弱阳性 23 例,中阳性 46 例,强阳性 48 例)。Logistic 回归分析影响 GIST 患者预后独立危险因素为肿瘤转移及危险分级($P < 0.05, P < 0.01$)。结论 DOG1、CD117、CD34 可作为 GIST 诊断的重要免疫组化指标。腹腔镜手术相比传统开腹手术具有创伤小、术后恢复快特点。GIST 危险分级及肿瘤转移与患者预后密切相关。

关键词: 胃肠间质瘤; 临床病理特点; 腹腔镜手术; 开腹手术; 围术期效果; 预后

中图分类号: R 735.2 R 735.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)05-0642-03

据统计,胃肠间质瘤(GIST)在胃肠道间叶源性肿瘤中比较常见(占 80%左右),在胃部、小肠、结直肠等多部位均可发生,其中以胃部 GIST 最多,约占 45%^[1-2]。随着免疫组化、分子生物技术等各种诊断方法不断发展,为 GIST 临床诊治提供新的方向。目前临床常用 CD117、CD34 表达阳性作为诊断 GIST 的重要免疫组化指标,且 GIST 依据肿瘤细胞形态可分为上皮细胞型等不同类型^[3]。目前临床治疗 GIST 以腹腔镜手术为主,相比传统开腹手术具有创伤小、术中出血量少、术后恢复快特点,但两者远期疗效类似。另外临床实践发现不同肿瘤部位、危险度、术式等对患者预后效果不一,基于此,本研究通过分析 GIST 患者临床症状、病理特点、治疗方法等资料,探究影响 GIST 预后相关因素。报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 抽取我院 2010 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 GIST 患者 120 例,符合 GIST 诊断标准^[4],经细胞形态学、免疫组化及手术病理检查证实,所有患者临床资料及随访记录完整,排除临床资料不完整、合并肝肾功能严重障碍、术前放化疗干预、失访或随访期间因其他疾病死亡等患者。其中男 67 例,女

53 例;年龄 20~85(56.7±12.3)岁。发病部位:胃部 72 例,空回肠 23 例,食管 8 例,十二指肠 7 例,结直肠 4 例,胃肠道外 6 例。临床症状:腹痛 85 例,消化道出血 43 例,腹部包块 14 例,无明显症状 27 例。行开腹手术 68 例,腹腔镜手术 52 例。

1.2 影像学检查 患者术前均接受 CT、超声内镜等相关检查。(1)术前行 CT 检查者 84 例,CT 显示腹部肿块 66 例,表现出肿瘤低密度或等密度灶特点,少数瘤体高密度钙化灶影;(2)术前行胃镜检查者 62 例,均显示腹部肿块,表现为黏膜下肿块,部分溃疡出血;(3)术前行超声内镜检查 70 例(术后证实 GIST 发病于胃部 60 例,食管 8 例,结直肠 2 例),肿物均处消化道管壁,层次显示均清晰。

1.3 组织病理及免疫组化检查 所有患者均行组织病理、免疫组化检查,收集并记录患者病理染色切片结果(肿瘤最大径、组织病理类型、核分裂数等),CD117、CD34 阳性细胞数 10% 以上表示阳性。另外通过 Envision 法检测 DOG1,按照 10% 甲醛固定→脱水→石蜡包埋→切片→切片脱蜡、脱水→抗原修复→一抗、二抗滴加→温箱孵育 30 min→DAB 染色、苏木素复染→光学显微镜观察步骤操作。DOG1 染色阳性判断:胞膜、胞浆出现黄褐色颗粒。阴性:阳性细胞数量 5% 以下;弱阳性:阳性细胞数 5%~10%,棕色颗粒;中阳性:阳性细胞数~50%,褐色颗粒;强阳性:阳性细胞数 50% 以上,深褐色颗粒。

1.4 方法 整理并记录所有患者临床资料,包括患者年龄、临床症状、术前影像学检查、治疗方法(主要分为开腹手术与腹腔镜手术,不同发病部位采取不同术式)、治疗效果、肿瘤组织病理检查、免疫组化染色、随访结果等。

1.5 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件。计数资料比较采用 χ^2 检验,多组数据采用秩和 Z 检验;计

表 1 腹腔镜手术与开腹手术患者一般资料比较

术式	例数	性别 (例,男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	发病部位(例)		
				胃部	空回肠	其他
腹腔镜手术	20	12/8	56.5 \pm 10.6	12	4	4
开腹手术	30	17/13	56.9 \pm 11.3	19	6	5
t 或 χ^2 值		0.055	0.365	0.096		
P 值		0.815	0.715	0.953		

表 2 腹腔镜手术与开腹手术围术期效果比较 ($\bar{x} \pm s$)

术式	例数	手术时间(min)	术中出血量(ml)	术后排气时间(d)	术后活动恢复时间(d)	住院时间(d)
腹腔镜手术	20	97.5 \pm 19.8	89.8 \pm 19.2	1.9 \pm 1.0	2.0 \pm 1.4	7.6 \pm 1.1
开腹手术	30	93.6 \pm 15.0	122.9 \pm 38.1	3.0 \pm 1.2	3.2 \pm 1.2	9.4 \pm 1.5
t 值		0.792	3.585	3.387	3.240	4.599
P 值		0.432	0.000	0.001	0.002	0.000

表 3 DOG1 与 CD117 表达关系 (例)

		DOG1		合计
		阳性	阴性	
CD117	阳性	111	3	114
	阴性	6	0	6
合计		117	3	120

表 4 120 例 GIST 患者随访预后与临床资料关系 例(%)

因素	例数	3 年生存	χ^2 或 Z 值	P 值
性别				
男	67	55(82.1)	1.628	0.202
女	53	47(88.7)		
转移与否				
是	15	5(33.3)	35.892	0.000
否	105	97(92.4)		
肿瘤部位				
胃部	72	64(88.9)	4.237	0.120
小肠	23	20(86.9)		
其他	25	18(72.0)		
完整切除				
是	114	101(88.6)	23.130	0.000
否	6	1(16.7)		
肿瘤破裂				
是	17	14(82.3)	0.109	0.741
否	103	88(85.4)		
核分裂数(个)				
≤ 5	70	65(92.8)	8.005	0.018
5 ~ 10	31	26(83.9)		
> 10	19	13(68.4)		
危险分级				
极低度	31	31(100.0)	19.243	0.000
低度	25	24(96.0)		
中度	33	27(81.8)		
高度	31	20(64.5)		
CD117				
阳性	114	94(82.4)	0.949	0.330
阴性	6	4(66.7)		
CD34				
阳性	94	82(87.2)	1.698	0.193
阴性	26	20(76.9)		
DOG1				
阳性	117	100(85.5)	0.811	0.368
阴性	3	2(66.7)		

表 5 影响患者预后多因素 Logistic 回归分析

相关因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值
肿瘤转移	-1.888	0.378	15.069	0.000	5.125
完整切除	0.508	0.520	0.983	0.346	0.607
核分裂数	0.035	0.234	0.047	0.832	0.560
危险分级	0.980	0.456	4.698	0.030	1.685

量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,生存率通过 kaplan-Meier 计算,各变量与预后关系行 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腹腔镜手术与开腹手术围术期效果比较 随机抽取 20 例腹腔镜手术、30 例开腹手术患者,两组患者一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。腹腔镜手术术中出血量、术后排气时间、活动恢复时间及住院时间明显少于开腹手术,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.2 临床病理特点 120 例 GIST 患者多表现出类圆形、椭圆形或不规则状,肿瘤直径 1.6 ~ 25.2 cm,肉眼可见切面平坦,肿物直径大者可能伴出血坏死及囊性病变,部分假包膜形成。类型:梭形细胞型 88 例,上皮样细胞型 21 例,混合型 11 例。CD117 阳性 114 例,CD34 阳性 94 例,DOG1 阳性 117 例(其中弱阳性 23 例,中阳性 46 例,强阳性 48 例)。GOG1 与 CD117 表达关系见表 3。

2.3 影响 GIST 患者预后单因素分析 120 例患者随访 3 年存活 102 例(85.0%)。单因素分析患者 3 年生存率与肿瘤转移与否、完整切除与否、核分裂数、危险分级有关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 4。

2.4 预后多因素 Logitsic 回归分析 Logistic 回归分析显示,肿瘤转移、危险分级是影响 GIST 患者预后的独立危险因素($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 5。

3 讨论

3.1 GIST 临床病理特点 本组 120 例 GIST 患者中胃部发病 72 例,占 60.0%,其次是小肠,占 19.2%。目前临床诊断 GIST 方法较多,包括临床症状、影像学、免疫组化、病理组织学检查等,其中临床症状以腹痛、消化道出血、腹部包块为主^[5],但临床无特异性,而 CT、超声内镜等影像学检查多以肿物显示为主,有一定的局限性^[6]。由于 GIST 是源自胃肠道间叶组织肿瘤,有其独特的细胞分子学及免疫组化特点,为此通过病理组织学及免疫组化检查判断 GIST 至关重要。

GIST 病灶形态大部分多样且无特异性,若肿瘤直径较大则可引发病灶内出血、坏死或囊变等变化,部分可能有假包膜形成^[7]。GIST 在细胞学上主要分为梭形细胞、上皮细胞及混合型细胞三大类。本组 120 例患者中梭形细胞型 88 例,占 73.3%,上皮样细胞型 21 例,占 17.5%,与雷程等^[8]的观察结果(71.3%、13.1%)类似。另外,临床用于 GIST 诊断的常见免疫组化指标包括 CD117、CD34 及 DOG1 等,其中 CD117 过去常被当做 GIST 诊断典型指标,属于 c-kit 原癌基因蛋白产物,85%~95% GIST 患者会表现 c-kit,CD117 阳性表达可作为 GIST 诊断的重要指标^[9],但临床生殖细胞、肥大细胞等也可能表达 c-kit,因而还需借助其他指标进一步确诊。CD34 为骨髓造血前体细胞抗原,70%~80% GIST 细胞表达阳性。DOG1 为一种新型诊断 GIST 标志物,主要存在于人染色体 11q13 上,内含 986 个氨基酸。Miettinen 等^[10]研究发现 GIST 组织中 DOG1 高表达,且其敏感性及特异性比 CD117 高。本组 120 例 GIST 患者中 CD117 阳性、CD34 阳性、DOG1 阳性表达率分别为 97.4%、78.3%、97.5%。可见联合病理组织学及免疫组化指标(GOD1、CD117、CD34)可正确判断 GIST。

3.2 两种术式效果及影响 GIST 患者预后因素 目前临床治疗 GIST 以手术、分子靶向药物为主,其中手术是原发性、局限性 GIST 治疗唯一根治方法,包括完全性切除与不完全性切除两种,临床需根据患者不同情况选择不同术式。通常情况下肿瘤直径 1~3 cm 患者可通过电灼切除或局部切除,而肿瘤直径超过 3 cm 者则须手术。严鹏等^[11]研究表明相比开腹手术,腹腔镜手术具有手术时间短、术中出血量少、术后恢复快特点,但两种术式 1、3、5 年生存率相差无几。本研究 20 例腹腔镜手术相比 30 例开腹手术具有创伤小、术后恢复快特点,与王超等^[12]研究结果基本一致。笔者认为在临床实际工作中需根据 GIST 危险分

级、肿瘤直径、医院条件及患者意愿制定个性化治疗方案。另外,本组 120 例患者术后随访 3 年生存率为 85.0%,通过单因素及 Logistic 回归分析发现肿瘤转移、危险分级是影响 GIST 患者预后的独立危险因素。

综上所述,病理组织学及免疫组化指标 DOG1、CD117、CD34 可作为 GIST 诊断的重要手段^[13-15]。相比传统开腹手术,腹腔镜手术具有创伤小、术后恢复快特点。GIST 危险分级及肿瘤转移是影响 GIST 患者预后的独立危险因素,临床需早期正确诊断 GIST,判断 GIST 危险程度,预防转移,采取个性化治疗方案以改善患者预后。

参考文献

- [1] 王刚,张汝鹏,赵敬柱,等. 132 例胃的胃肠间质瘤治疗及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2010,13(7):492-496.
- [2] von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Gastrointestinal stromal tumors, version 2. 2014 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(6):853-862.
- [3] 王永鹏,李奕,于慧会,等. 52 例原发胃肠间质瘤临床病理特点及预后分析[J]. 临床与病理杂志,2014,34(5):546-553.
- [4] 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):1025-1032.
- [5] 刘秀丽,王家镛,黄昌明,等. 胃胃肠间质瘤合并胃癌患者的临床病理特点及预后影响因素[J]. 中华胃肠外科杂志,2012,15(3):247-250.
- [6] 邱伟箭,汪明,庄捷,等. 腹腔镜与胃镜联合技术治疗 46 例胃胃肠间质瘤[J]. 中华胃肠外科杂志,2012,15(3):240-242.
- [7] 方靖清,张荣欣,罗容珍,等. 影响胃肠间质瘤完全切除术后复发转移及预后的相关生物标志物研究[J]. 中华胃肠外科杂志,2013,16(3):242-246.
- [8] 雷程,王琦三,王海江,等. 高危胃肠间质瘤 45 例临床特征及预后因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2013,16(3):251-255.
- [9] 宁亮,张东峰,周岩冰,等. 胃肠间质瘤术后 247 例预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2013,16(3):247-250.
- [10] Miettinen M, Wang Z-F, lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors; a study of 1840 cases [J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(9):1401-1408.
- [11] 严鹏,刘佳佳,胡新,等. 腹腔镜与开腹手术治疗胃胃肠间质瘤的临床疗效比较[J]. 中华胃肠外科杂志,2015,18(8):808.
- [12] 王超,高志冬,申占龙,等. 腹腔镜手术与开腹手术行食管胃结合部胃肠间质瘤切除的疗效比较[J]. 中华胃肠外科杂志,2015,18(9):881-884.
- [13] 李辛辛,朱世龙,林思彤,等. 胃肠间质瘤的临床病理及免疫组化与危险度分级的关系[J]. 广西医学,2015,37(3):392-394,397.
- [14] 罗明,王学军,蔡兰兰,等. 胃肠间质瘤临床病理特点及其相关性分析[J]. 临床外科杂志,2014,22(10):738-741.
- [15] 张鹏,郑威强,陶凯雄,等. 217 例胃肠间质瘤临床分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2012,15(3):251-254.