维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2005)01-0098-04

51 例胃肠道间质瘤的临床和病理研究

罗文军[1], 冷 志[2], 易永芬[3], 唐 博[1], 李圆圆[3]

(1. 重庆医科大学第二临床学院普外科;2. 重庆医科大学第二临床学院病理科,重庆 400010;
3. 重庆医科大学基础医学院病理教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究胃肠道间质瘤(GISTs)临床和病理形态特点及免疫组织化学在诊断中的价值,讨论肿瘤的组织来源、治疗和预后。方法:对 51 例 GISTs 进行光镜观察,用 SP 免疫组织化学方法检测 CD117(c-kit)、CD34、波形蛋白、actin、s-100 等抗原标记物在肿瘤中的表达情况。结果:51 例 GISTs,其中 40 例以梭形细胞为主;17 例伴有上皮样细胞,4 例单纯由上皮样细胞组成。免疫组织化学显示肿瘤组织中抗原标记物表达阳性率分别为 CD117 95.0%(48/51),CD34 80.0%(41/51)。结论:GISTs 是消化道最常见的间叶性肿瘤,光镜形态与真性肌源性和神经源性肿瘤极为相似,免疫标记物配合使用可对其做作出正确诊断,GISTs 可能起源于多潜能的间质干细胞。

【关键词】胃肠肿瘤;免疫组织化学;间叶瘤;原癌基因蛋白质 c-kit 类
【中国图书分类法分类号】R345.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2004-04-28

Clinical, histological and immunohistochemical study of 51 cases of gastrointestinal stromal tumors

LUO Wenjun, et al

(*Department of General Surgery, the Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical and pathologic morphological features, immunohistochemical speciality of the gastrointestinal stromal tumors(GISTs) and their histogenesis, treatment and prognosis as well. *Methods*: The morphologic characteristics of GISTs were studied in 51 cases using light microscopy. The expression of c-kit(CDll7), CD34, vimentin, actin, S-100 were detected in all the cases with SP immunohistochemistry staining. *Results*: Among 51 cases of GISTs, 40 were spindle cell type, 4 epithelioid cell type and 17 mixturetype. Almost all of the stromal tumors were strongly positive for vimentin(99%), 48 out of 51 tumors positive for CD117 (c-kit)(95.0 %) and 41 positive for CD34(78.5%). Some cases also expressed actin, S-100. *Conclusion*: GISTs are the most frequent mesenchymal tumor seen in the gastrointestinal tract. Under light microscope, the morphology of stromal tumors looks sometimes like that of a leiomyoma and Schwannoma. Application of immunohistochemical markers (particularly CD117 and CD34) is considered necessary for the differential diagnosis. GISTs may originate from the pluripotential stem cell of the interstium.

【Key words】Gastrointestinal neoplasms; Immunohistochemistry; Mesenchymoma; Proto-oncogene proteins c-kit

近几年来由于 CD117 抗体在病理诊断中的运用才发现胃肠道间质肿瘤(gastrointestinal stromal tumors,GISTs)是消化道最常见的原发性间叶性肿瘤[1]。过去临床和病理医生依据肿瘤发生部位和形态学表现将其诊断为平滑肌和神经源性的瘤和肉瘤等,近十年来的研究发现这一类肿瘤并不同于上述肿瘤。由于 GISTs 的形态多变,与真性平滑肌瘤或神经鞘瘤极为相似,同时在生物学行为上常难以判断,使它在诊断与鉴别诊断以及临床治疗上都存在较大的困难。我们将 2000~2003 确诊的 51 例胃肠道间质肿瘤进行了临床和病理研究,以期提高临床和病理医生对该肿瘤的认识。

作者介绍:罗文军(1954-),男,副教授,
主要研究方向:普通外科和血管外科.

1 材料和方法

1.1 一般资料

收集重庆医科大学第二临床学院病理科和重庆医科大学病理教研室 2000 年 9 月~2003 年 12 月有完整病历的、经光镜观察和免疫组织化学方法检测,确诊的 GISTs51 例。每例肿瘤组织用 SP 法做免疫组织化学染色,微波抗原修复;每例均用 CD117、和/或 CD34、波形蛋白、肌动蛋白、S-100

维普资讯 http://www.cqvip.com

蛋白(MBP)抗体染色。有部分病例从鉴别诊断需要还增补结蛋白、上皮膜抗原(EMA)、角蛋白等染色。所有抗体均为DAKO公司产品。有关抗原修复和抗体效价按相关的产品说明书进行。免疫组织化学染色标记定位于肿瘤细胞胞质，其中CD34和CD117可同时出现于胞膜上。以阳性瘤细胞所占的比例不同，分为"－"：无着色或<5%，+：6%－25%，++：26%－50%，+++：>50%。阳性对照用自身切片内的相应组织(黏膜上皮、肌层平滑肌和血管等)，以PBS液做一抗为阴性对照。

1.2 GISTs的诊断标准

对形似平滑肌或(和)神经的梭形和上皮样肿瘤进行免疫组织化学染色或(和)检查。凡CD117强阳性者，或/和CD34强阳性，或波形蛋白强阳性，而S－100阴性，actin阴性或弱阳性者则诊断为GISTs。

1.3 GISTs的良恶性划分

以临床病理的可操作性为基本点，参考Fletcher等[2,3]提出的标准将GISTs分为良性、交界(潜在恶性)及恶性。恶性指标有：(1)肿瘤具有浸润性。(2)肿瘤出现远、近脏器的转移。潜在恶性指标有：(1)胃间质瘤直径>5.5cm，肠间质瘤直径>4cm。(2)胃间质瘤核分裂象>5个/50HPF，肠间质瘤核分裂象>1个/50HPF。(3)肿瘤出现坏死。(4)肿瘤细胞有明显异型性。(5)肿瘤细胞生长活跃，排列密集。当肿瘤具备一项恶性指标或两项以上潜在恶性指标时，则为恶性GISTs；仅有一项潜在恶性指标时，则为交界(潜在恶)性GISTs；而没有上述指标时，则为良性GISTs。

2 结 果

2.1 临床资料

51例GISTs患者年龄在10－83岁，平均年龄47岁。男性29例，女性32例。临床出现的首发症状与肿瘤大小、部位和良恶性有关。35例患者以消化道出血为首发症状。本组病例发生在胃15例，小肠10例，结肠14例，直肠4例，网膜2例，肠系膜3例，后腹膜3例。肉眼检查最小的肿瘤见于胃，直径0.5cm，最大者在乙状结肠，体积为30cm×15cm×9cm。19例表现腹部包块和腹胀、腹痛。1例肿瘤生长在十二指肠乳头部，阻塞了胆总管下段，导致黄疸的出现。6例患者无任何不适，只是在例行的体检或腹部其他手术时偶然发现。9例有邻近器官浸润，其中3例伴肝转移。

2.2 病理形态

大体观察：良性：直径0.5－5cm，膨胀性生长，边界清楚，有假包膜，切面灰白色，编织状，质硬韧；交界性：最大径2.5－8.0cm，边界清楚，质地有的区

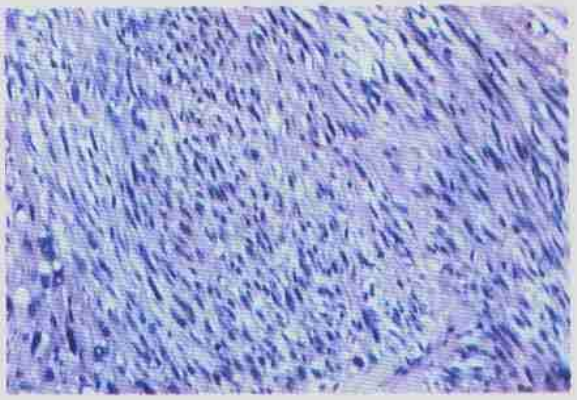


图1 梭形细胞型GISTs HE×200

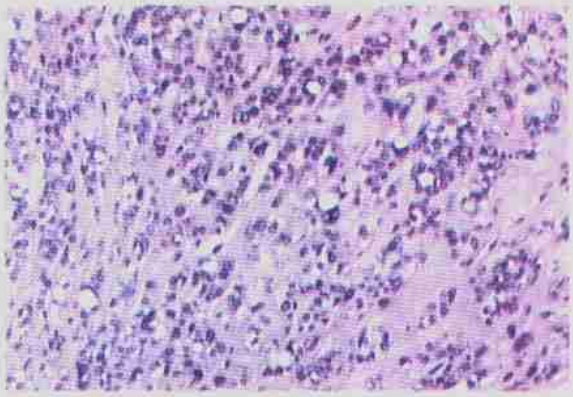


图2 上皮样细胞型GISTs HE×200

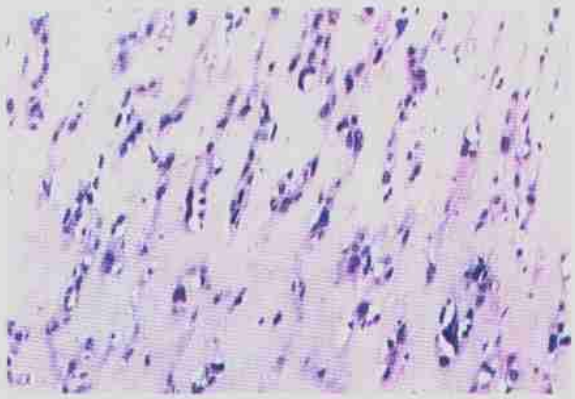


图3 肿瘤间质常出现玻璃样变性 HE×200

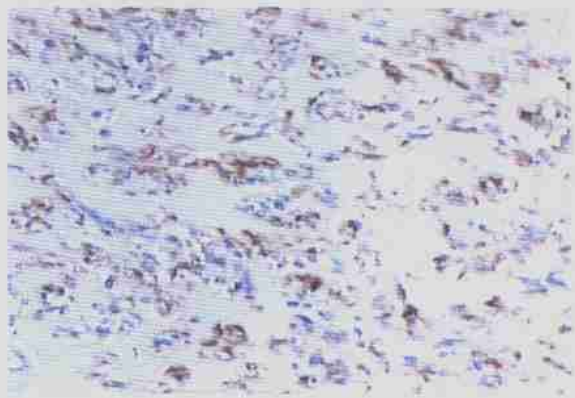


图4 上皮样细胞型GISTs伴玻璃样变性(CD117阳性 SP法×200

维普资讯 http://www.cqvip.co

域较细腻,可有液化、出血和坏死;恶性:最大径 5～30cm,质地细腻,鱼肉状,常见出血、坏死,并有局部浸润或(和)转移。上述各种 GISTs 均可伴有黏膜的溃疡。光镜检查:组织学形态表现为两种基本的细胞类型:梭形细胞和上皮样细胞。梭形细胞形同平滑肌细胞,呈长、短梭形,核为杆状,核端钝圆,核端胞质内可见空泡出现,胞质淡红染,呈束状、旋涡状和栅栏状排列(图 1)。上皮样细胞呈圆形、多边形,体积较大,胞质呈弱或强嗜酸性(图 2),有时呈印戒样或透明细胞样,核圆形,可有突出的红核仁,呈弥漫性或巢状排列。两者可按不同比例混合性或单一性地组成肿瘤的实体。肿瘤间质常出现黏液样基质和玻璃样变性(图 3)。梭形细胞细胞为主型 40 例(78%);上皮样细胞为主型 4 例(8%),两种细胞混合型 7 例(14%)。

2.3 免疫组织化学检测结果

CD117 阳性(图 4)48/51 例(95.0%),CD34 80.0%(41/51)阳性,波形蛋白 50/51 例阳性(99%),其中 5 例伴肌动蛋白弱阳性,3 例 S-100 弱阳性有 6 例做了上皮性(EMA)的标记,结果均为阴性(见表 1)。

表 1 51 例不同部位 GISTs 免疫组织化学染色阳性结果

	胃	小肠	结肠	直肠	肠系膜	网膜	后腹膜	合计	(阳性率%)
CD117	14	10	12	4	3	2	3	48	95
CD34	12	8	10	3	3	2	3	41	80
波形蛋白	15	10	14	4	2	2	3	50	99
肌动蛋白	2	1	2	0	0	0	0	5	10
S-100	1	1	1	0	0	0	0	3	6

3 讨 论

文献报道胃是 GIST 最好发部位。自 1990 年以后报道的 GIST 中,至少 1/2 的 GISTs 见于胃,其中约 1/2 发生于胃体,发生于胃窦和贲门的间质细胞瘤各占 1/4。肠道间质细胞瘤的发生率依次为小肠>结肠>直肠或食管。GISTs 亦可发生在网膜、肠系膜或后腹膜[3]。本组病例发生在胃 15 例,小肠者 10 例,结肠 14 例,直肠 4 例,网膜 2 例,肠系膜 3 例,后腹膜 3 例。

GISTs 可发生于各年龄段,其高峰年龄为 50 岁和 70 岁组。发病年龄越小,恶性的可能越大。GISTs 发病无性别显著差异,男女均可发病。GISTs 的临床表现与肿瘤的部位、大小、是否引起梗阻、良恶性等有关。GISTs 的共同症状为腹痛、出血以及呕吐、恶心等。恶性肿瘤可表现为肿块及体重下降。约 60%的十二指肠间质细胞瘤可引起 vater 壶腹梗阻,从而出现黄疸。内镜下间质细胞瘤呈蕈伞状或息肉样,大小差异很大,自 1～20cm 不等,边界清楚,可累及邻近脏器。中心常发生溃疡而引起出血。术中可见肿瘤边界清楚,可有或无包膜。恶性 GISTs 的临床和大体特征表现如下:①术中发现肿瘤侵犯邻近组织或器官;②转移:恶性 GISTs 最易通过血道转移至肝脏。仅发生肝脏转移的恶性间质细胞瘤较发生其他脏器如肺脏、骨等转移的恶性间质细胞瘤的预后相对较好;③肿瘤长径大:瘤体越大,越容易复发或转移;④肿瘤发生深在性溃疡或造成胃肠壁穿孔[3,6,7]

一般讲≤5cm 的胃间质细胞瘤基本不发生转移,6～10cm 的胃间质细胞瘤转移率达 15%～30%,>10cm 时转移率高达 60%。胃恶性间质细胞瘤少见于胃窦部而好发于胃体和贲门。在小肠,间质细胞瘤<4cm 时一般不转移,5～10cm 时近 50%发生转移,>10cm 者转移率达 70%。4～9cm 的小肠间质细胞瘤 5 内的转移率为 50%。大肠间质细胞瘤一旦浸润肌层则属恶性变指征[6,7]。

GISTs 具有自身形态学特点、特定的免疫表型和遗传学特征的肿瘤,它有不恒定的、多变的表现形式的组织学特征[2,11],但基本细胞成分为梭形细胞和上皮样细胞,两种细胞成分常出现在同一肿瘤中。当梭形成分占优势时则为梭形细胞间质瘤,当上皮样细胞占优势时则称为上皮样间质瘤。梭形细胞形态似平滑肌细胞或神经纤维细胞,排列成编织状或鱼骨状,栅栏状排列或旋涡状排列,核形尖而细长。较大的肿瘤可出现间质透明变性、粘液样变性、出血、坏死甚至钙化。

在鉴别诊断中,上皮样间质瘤应与癌、黑色素瘤、大细胞淋巴瘤和上皮型间皮瘤鉴别[10,11]。梭形细胞间质瘤的光镜形态与真性平滑肌瘤、肉瘤及神

维普资讯 http://www.cqvip.com

经鞘瘤相互间较易混淆,故应用免疫组织化学的方法给予辨别和认证是诊断 GISTs 必不可少的手段。平滑肌瘤、肉瘤 Actin 或 Desmin 为强阳性,CD117 阴性。神经鞘瘤 S-100 阳性,Actin 或 Desmin;及 CD117 阴性。CD117 抗体对诊断 GISTs 具有较好的敏感性和特异性[2,10]。CD117(KIT)是原癌基因 c-kit 的产物,是一种跨膜的酪氨酸激酶受体,(属免疫球蛋白超家族成员,序号排列为 CD117),其配体为生长因子如干细胞因子(stem-cell factor SCF),可通过以下四条信号转导途径(1). Ras-MAPK 途径,(2). PLC—PKC 途径,(3). 磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)途径,4. JAK-STAT 途径影响细胞的增殖、粘附,凋亡和分化,从而促进 GISTs 发生发展[4,7]。研究表明不论 GIST 的发生部位和细胞组成及良恶性 CD117 都有较高的阳性率,本组 CD117 染色阳性率为 95.0%(48/51),CD34 为 80%(41/51),两者配合使用可达更好的效果,其他免疫标记物对鉴别诊断也有着重要作用。

手术完整切除原发肿瘤是治疗 GIST 首选方案,手术时应避免肿瘤破裂。因很少发生淋巴结转移,故一般不作淋巴结清扫[9]。GISTs 的预后与发生的部位、肿瘤的大小、核分裂的多少、有无转移等因素有关。原发瘤切除后复发率高[3,8]。MSKCC[9]医院随访了肉眼外科手术切净、无转移的 80 例患者,其 5 年生存率为 54%。但肿瘤体积>10cm 者仅有 20%。恶性的 GISTs 对常规化疗不敏感,比平滑肌肉瘤的治疗效果差。近年来采用新药 Gleevec(TM)(甲磺酸乙吗汀比)治疗 Kit(CD 117)阳性、已失去手术机会和伴有转移的恶性胃肠道间质细胞瘤(GISTs)。Gleevec 是一个信号转导抑制剂,可抑制酪氨酸激酶的活性,后者在 GISTs 的发生发展过程中起了重要作用。Dematteo 等[8]报道了 147 例已失去手术机会或伴有转移的患者接受了 Gleevec 治疗,已经证实总有效率达 59%(400mg 组 50%;600mg 组 68%)。

关于 CISTs 的组织来源仍有争议,有学者认为 GISTs 起源于卡哈尔(Cajal)间质细胞,主要依据免疫表型(CD117 阳性)均提供了 GISTs 与卡哈尔间质细胞同源性的证据[9]。但另有学者研究认为 GISTs 来源于更原始的、具有多潜能分化的、中胚叶的间质干细胞[10,11]。我们也观察到该肿瘤的光镜形态、和免疫组织化学表型都呈现多种分化的特点,赞同 GISTs 可能起源于具有多潜能分化的间质干细胞。

参 考 文 献

[1] O'leary T and Berman. JJ;, Gastrointestional stromal tumors: answers and questions[J]. Human Pathol, 2002; 33(5): 456-458.

[2] Fletcher C, Berman J J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach[J]. Human Pathol, 2002; 33(5): 459-465.

[3] Miettinen M, Rifai WE, Sobin L H, et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestional stromal tumors: a review [J]. Human Pathol, 2002; 33(5): 478-483.

[4] Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, et al. Biology and genetic aspects of gastrointestional stromal tumors: Kit activation and cytogenetic alterations[J]. Human Pathol, 2002; 33(5): 484-495.

[5] Terada R, Ito S, Akama F, et al. Clinical and histopathological features of colonic stromal tumors in a child[J]. J Gastroenterol, 2000; 35: 456-459.

[6] Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases [J]. Am J Surg Pathol, 2000; 20: 1339-1352.

[7] Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology [J]. Hum Pathol, 1999; 30: 1213-1220.

[8] Dematteo RP, Heinrich MC, Demetri G, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after sti-571[J]. Human Pathol, 2002; 33(5): 484-495.

[9] Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al. Interstitial cells of Cajal as precursors for gastrointestinal stromal tumors[J]. Am J Surg Pathol, 1999; 23: 377-389.

[10] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumor-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis[J]. Virchows Arch, 2001; 438: 1-12.

[11] Graadt van Roggen JF, Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours[J]. J Clin Pathol, 2001; 54: 96-103.