

胃肠小间质瘤的临床病理特征及预后

李军, 蔡航航, 王渝

摘要 目的 探讨胃肠小间质瘤(GIST)的临床病理特征及预后相关因素。方法 回顾性分析34例小GIST和16例微小GIST的临床病理及基因突变特征,并与58例直径2-5cm的临床显著性GIST进行对比分析。结果 小GIST和微小GIST好发于胃,其次是小肠和结直肠。最常见的组织学亚型为梭形细胞型,混合细胞型和上皮样细胞型较为少见。小GIST和微小GIST中KIT基因突变率低于临床显著性GIST,而野生型GIST的比例高于临床显著性GIST($P < 0.05$)。小GIST和微小GIST的核分裂象、危险程度、Ki67增殖指数低于临床显著性GIST,但其伴发胃肠道癌的发病率高于临床显著性GIST($P < 0.05$)。结论 大多数小GIST和微小GIST生物学行为表现为惰性,预后相对较好。但仍有极少数小GIST具有潜在恶性,临床早期发现并及时干预具有潜在恶性的小GIST,可降低患者手术后的复发,改善预后。

关键词 胃肠道小间质瘤; 胃肠道微小间质瘤; KIT基因; 预后
中图分类号 R 735.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)12-1945-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.12.025

2020-07-13 接收

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(编号:81302114)

作者单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院病理科, 武汉 430030

作者简介: 李军,女,博士,住院医师;

王渝,女,博士,副主任医师,责任作者, E-mail: tongjisiyu@163.com

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的间叶组织源性肿瘤,占胃肠道肿瘤的3%^[1-2]。中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会《中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版)》将直径 >1 cm且 ≤ 2 cm的GIST定义为“小GIST”,直径 ≤ 1 cm的GIST定义为“微小GIST”^[3]。相对于临床显著性GIST(直径 >2 cm),胃肠道小GIST和微小GIST好发于中老年人,无明显临床症状,多因体检或非特异性消化道症状就诊偶然发现。大多数小GIST和微小GIST在临床上呈良性或惰性经过,但有极少数病例显示侵袭性行为^[4-5]。近年来,随着内镜检查尤其是超声胃镜的发展,临床前期胃肠道小GIST或微小GIST的检出率升高,但对其生物学行为的研究尚不明确。该研究探讨小GIST和微小GIST的临床病理特征及预后相关因素。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集华中科技大学同济医学院附属同济医院病理研究所2015年1月—2017年6月间具有完整临床资料并经术后病理及免疫组化染色确诊的34例小GIST、16例微小GIST和58例直径2~5 cm的临床显著性GIST患者的临床病理资料,包括性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、组织学形态表

pressure, vision and serum factors were compared. **Results** The results of logistics regression analysis showed that the levels of serum platelet-derived growth factor-C(PDGF-C), vascular endothelial growth factor(VEGF), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin 6(IL-6) were independent risk factors for NVG. The total effective rate of the study group was higher than that of the control group(95.45% vs 82.61%), and the regression time of the study group was shorter than that of the control group($P < 0.05$). After treatment, the intraocular pressure in both groups decreased, and the intraocular pressure level of the study group was better than that of the control group at each time point($P < 0.05$). After treatment, the best corrected visual acuity(BCVA) of the patients in the two groups increased, and the BCVA of the study group was higher than that of the control group at each time point($P < 0.05$). The levels of serum PDGF-C, VEGF, TNF- α and IL-6 in the study group were lower than those in the control group 1 month after treatment($P < 0.05$). **Conclusion** Serum PDGF-C, VEGF, TNF- α and IL-6 are all risk factors for NVG. The combination of PRP technology and conbercept can improve the patient's intraocular pressure and vision, as well as improve the serum inflammatory factors and angiogenesis factors levels, thereby improving the therapeutic effect.

Key words neovascular glaucoma; panretinal photocoagulation; conbercept; inflammation; intraocular pressure

型、危险程度分级、核分裂象、肿瘤出血坏死等。根据《中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版)》^[3]进行 GIST 病理诊断及组织学分型。按照 2008 年改良的 NIH 标准进行 GIST 危险程度评估分级。所有患者术前均未接受过甲磺酸伊马替尼治疗。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色 免疫组化染色参照 EnVision™ Detection Kit 说明书进行,用已知阳性表达的组织切片做阳性对照,用 PBS 缓冲液代替一抗做阴性对照。一抗 DOG1(发现于 GIST1,一种功能未知的蛋白质,选择性表达于胃肠道间质肿瘤),干细胞生长因子受体(stem cell growth factor receptor, CD117),造血祖细胞抗原 CD34(hematopoietic progenitor cell antigen CD34, CD34),平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、结蛋白、易溶蛋白-100(soluble protein-100, S-100),抗原 KI67(antigen KI67, Ki67)均购自丹麦 DAKO 公司;琥珀酸脱氢酶 B(succinate dehydrogenase B subunit, SDHB)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2.2 基因突变检测 根据 DNA 提取试剂盒操作说明从石蜡包埋组织中提取基因组 DNA。采用突变检测试剂盒和荧光 PCR-毛细管电泳测序法检测 c-KIT 基因外显子 9、11、12、13、14、17、18 和 PDGFRA 基因外显子 12、14、18 突变。应用 Chromas2.4.1 软件对测序结果进行分析。DNA 提取试剂盒购自厦门芮宝生物医药科技有限公司;突变检测试剂盒购自北京鑫诺美迪公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。组间比较采用 χ^2 检验,四格表资料若出现 $n < 40$ 或理论频数 $T < 1$ 或实际频数为 0 时需采用 Fisher 确切概率法,当 $n > 40$ 但有 $1 \leq T < 5$ 时需连续性校正。相关性研究采用 spearman 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 34 例小 GIST 中男性 18 例,女性 16 例,年龄 34 ~ 78(55.73 ± 10.92)岁。肿瘤位于胃 21 例(61.9%),小肠 10 例(29.4%),结直肠 1 例(2.9%),胃肠道外 2 例(5.8%)。其中 1 例合并食管癌,1 例合并结肠癌。16 例微小 GIST 中男性 9 例,女性 7 例,年龄 42 ~ 73(56.07 ± 10.11)岁。肿瘤位于胃 13 例(81.3%),小肠 2 例(12.5%),结直肠 1 例(6.2%)。其中 5 例合并胃癌,1 例合并肠结核。58 例临床显著性 GIST(直径 2 ~ 5 cm)中男性

29 例,女性 29 例,年龄 25 ~ 76(55.36 ± 9.69)岁。肿瘤位于胃 30 例(51.7%),小肠 22 例(37.9%),结直肠 2 例(3.5%),胃肠道外 4 例(6.9%)。其中 1 例合并胃癌。

2.2 病理及免疫表型特征 34 例小 GIST 中 30 例(88.2%)为梭形细胞型,3 例(8.8%)为混合细胞型,1 例(3.0%)为上皮样细胞型,均为极低度危险程度,1 例伴有出血、坏死。82.4%(28/34)核分裂象 ≤ 2 个/50 HPF,17.6%(6/34)核分裂象 3 ~ 5 个/50 高倍视野(high power field, HPF)。16 例微小 GIST 中 15 例(93.8%)为梭形细胞型,1 例(6.2%)为上皮样细胞型,均为极低度危险程度,无出血、坏死。62.5%(10/16)核分裂象 ≤ 2 个/50 HPF,37.5%(6/16)核分裂象 3 ~ 5 个/50 HPF。58 例临床显著性 GIST(直径 2 ~ 5 cm)中 54 例(93.2%)为梭形细胞型,2 例(3.4%)为上皮样细胞型,2 例(3.4%)为混合细胞型。49 例(84.5%)为低度危险程度,4 例(6.9%)为中度危险程度,5 例(8.6%)为高度危险程度,10 例伴有出血、坏死。微小 GIST、小 GIST 与临床显著性 GIST 在核分裂象、危险程度、是否伴有出血、坏死、是否伴有其它部位恶性肿瘤、Ki67 增殖指数上差异有统计学意义($P < 0.05$,见表 1)。

免疫组化染色 DOG1、CD117 在小 GIST、微小 GIST 和临床显著性 GIST 中阳性率分别为 100%(34/34),100%(16/16)及 98.3%(57/58)。CD34 阳性率分别为 88.2%(30/34),87.5%(14/16)及 87.9%(51/58)。小 GIST、微小 GIST 与临床显著性 GIST 在 CD117、CD34 及 DOG1 的阳性表达中差异无统计学意义($P > 0.05$,见表 1)。

2.3 基因突变类型及特点 34 例小 GIST 中检测到 c-KIT 基因突变 24 例(70.6%),PDGFRA 基因突变 4 例(11.8%),野生型 6 例(17.6%)。c-KIT 基因突变中,22 例(91.7%)为外显子 11 突变,2 例(8.3%)为外显子 9 突变(见表 2)。外显子 11 的突变包括 12 例点突变、6 例缺失突变、3 例混合突变和 1 例插入突变。外显子 9 突变均为 A502-Y503 重复突变,且都位于小肠。PDGFRA 基因突变为外显子 18D842V 点突变。16 例微小 GIST 中检测到 c-KIT 基因突变 11 例(68.8%),野生型 5 例(31.2%)。c-KIT 基因突变中,9 例(81.8%)为外显子 11 突变,其中点突变 6 例、缺失突变 2 例、插入突变 1 例。此外,还检测到 1 例外显子 12 缺失突变和 1 例外显子 18 缺失突变(表 2)。58 例临床显著性 GIST(直径 2 ~ 5 cm)中检测到 c-KIT 基因突变 54 例(93.1%),

表1 小 GIST、微小 GIST、临床显著性 GIST 与临床病理特征的关系(n)

临床病理特征	微小 GIST	小 GIST	临床显著性 GIST(2~5 cm)	χ^2	P 值
年龄(岁)				2.298	0.317
≤55	10	14	31		
>55	6	20	27		
性别				0.220	0.896
男	9	18	29		
女	7	16	29		
肿瘤部位				5.950	0.379
胃	13	21	30		
小肠	2	10	22		
结直肠	1	1	2		
胃肠道外	0	2	4		
核分裂象(/50 HPF)				27.129	<0.001
≤2	10	28	16		
3~5	6	6	33		
6~10	0	0	4		
>10	0	0	5		
CD117 免疫组化染色				1.273	1.000
+	16	34	57		
-	0	0	1		
DOG-1 免疫组化染色				1.273	1.000
+	16	34	57		
-	0	0	1		
CD34 免疫组化染色				0.158	1.000
+	14	30	51		
-	2	4	7		
Ki67(%)				9.103	0.019
≤5	16	34	47		
6~10	0	0	9		
>10	0	0	2		
危险程度				131.793	<0.001
极低	16	34	0		
低	0	0	49		
中等	0	0	4		
高等	0	0	5		
组织学形态				2.561	0.679
梭形细胞型	15	30	54		
上皮样细胞型	1	1	2		
混合细胞型	0	3	2		
伴有其它部位恶性肿瘤				11.636	0.001
无	11	32	57		
有	5	2	1		
基因突变类型				15.549	0.001
KIT 突变型	11	24	54		
PDGFRA 突变型	0	4	3		
野生型	5	6	1		
出血、坏死				5.971	0.041
无	16	33	48		
有	0	1	10		

PDGFRA 基因突变 3 例(5.2%),野生型 1 例(1.7%)(表2)。c-KIT 基因突变中 48 例(88.9%)为外显子 11 突变 6 例(11.1%)为外显子 9 突变。外显子 11 的突变包括 25 例缺失突变、10 例点突变、11 例混合突变和 2 例插入突变。外显子 9 突变集中于小肠,仅 1 例位于胃肠道外,均为 A502-Y503 重复突变。PDGFRA 基因突变均为外显子 18D842V 点突变。

表2 小 GIST、微小 GIST、临床显著性 GIST 中基因突变情况

突变基因	KIT 基因突变				PDGFRA 基因突变	
	外显子 11	外显子 9	外显子 12	外显子 18	外显子 18	野生型
微小 GIST	9	0	1	1	0	5
小 GIST	22	2	0	0	4	6
临床显著性 GIST	48	6	0	0	3	1

2.4 基因突变与临床病理特征的关系 小 GIST 和微小 GIST 中 KIT 基因突变率低于临床显著性 GIST,而野生型 GIST 的比例高于临床显著性 GIST ($P < 0.05$),且伴发胃肠道癌的微小 GIST 更易表现为野生型。PDGFRA 基因在混合细胞型和上皮样细胞型小 GIST 中的突变率高于其在梭形细胞型小 GIST 中的突变率($P < 0.01$)。小 GIST 和微小 GIST 中 KIT 和 PDGFRA 基因突变在患者性别、年龄、肿瘤部位、核分裂象、危险程度、是否伴有出血、坏死以及 Ki67 增殖指数中差异均无统计学意义。见表 3。

3 讨论

数年来,小 GIST 和微小 GIST 因生物学行为呈惰性而往往被忽略,对于这部分患者的治疗也一直存在主观性和随机性。但是随着对 GIST 生物学行为认识的深入,逐渐认识到小 GIST 和微小 GIST 同样存在恶性潜能。少数小间质瘤在临床上显示侵袭性行为,可能在短时间内迅速进展,需要临床积极处理^[6-7]。由于胃肠道小 GIST 和微小 GIST 的临床病理特征和预后具有不确定性,本研究试图通过对胃肠道小 GIST、微小 GIST 和临床显著性 GIST(直径 2~5 cm)的临床病理特征进行回顾性分析,探讨并分析三者年龄、性别、肿瘤部位、组织学形态、核分裂象、危险程度、免疫组织化学染色、基因突变类型等方面的差异,以期更深入的了解胃肠道小 GIST 和微小 GIST 的临床病理特征及预后相关因素。

早在 2002 年 Corless et al^[8]就分析了 13 例偶然发现的直径约 0.4~1 cm 微小 GIST,发现 85% 的微

表3 小 GIST、微小 GIST 中 c-KIT 和 PDGFRA 基因突变与临床病理特征的关系

临床病理特征	微小 GIST				小 GIST				
	KIT 基因突变	野生型	χ^2	P 值	KIT 基因突变	PDGFRA 基因突变	野生型	χ^2	P 值
年龄(岁)			2.347	0.093				0.747	0.746
≤55 岁	5	5			9	1	3		
>55 岁	6	0			15	3	3		
性别			2.036	0.154				3.967	0.172
男	8	1			15	2	1		
女	3	4			9	2	5		
肿瘤部位			4.367	0.083				4.134	0.752
胃	10	3			13	4	4		
小肠	0	2			8	0	2		
结直肠	1	0			1	0	0		
胃肠道外	0	0			2	0	0		
核分裂象(/50HPF)			0.175	0.676				0.677	1.000
≤2	6	4			20	3	5		
3~5	5	1			4	1	1		
Ki67(%)			0	1				0.789	0.648
≤2	9	4			13	3	4		
3~5	2	1			11	1	2		
形态表型			0	1				20.637	<0.001
梭形细胞型	10	5			24	0	6		
上皮样细胞型	1	0			0	1	0		
混合细胞型	0	0			0	3	0		
伴有其它部位恶性肿瘤			5.083	0.024				0.701	1.000
无	10	1			22	4	6		
有	1	4			2	0	0		

小 GIST 中存在 KIT 基因突变,其中 77% 为外显子 11 突变,提示 KIT 基因突变在 GIST 早期即可出现,与预后无明显相关。但后期的研究发现小 GIST 和微小 GIST 中的基因突变率,尤其 KIT 基因外显子 11 突变率,低于临床显著性 GIST,并且在此类 GIST 中可出现其他罕见或新型突变^[9-10]。本研究在 70.6% 的小 GIST 和 68.8% 的微小 GIST 中检测到 c-KIT 基因突变,其中外显子 11 突变分别占 71.0% 和 56.3%。两者 KIT 基因突变率低于临床显著性 GIST,而野生型 GIST 的比例高于临床显著性 GIST ($P < 0.05$)。此外,与临床显著性 GIST 相似,小 GIST 和微小 GIST 中 PDGFRA 基因突变多见于混合细胞型和上皮样细胞型 GIST($P < 0.05$)。

小 GIST 和微小 GIST 常因同时伴发原发或临近器官的恶性肿瘤而影响预后及治疗效果,其总发病率约为 3% ~ 33%^[11-12]。与 GIST 伴发的肿瘤最常见为胃肠道癌,其次是前列腺癌、乳腺癌、淋巴瘤、肾癌、肺癌等^[12-13]。本研究中小 GIST 和微小 GIST 中分别有 2 例和 5 例同时伴发胃肠道癌,而临床显著性 GIST 中仅有 1 例同时伴发胃肠道癌。术后随访所有患者尚未出现肿瘤相关死亡。在小 GIST 和微小 GIST 伴发胃肠道癌的发病率高于临床显著性

GIST。但目前对于 GIST 伴发原发或临近器官的恶性肿瘤是临床偶然事件,抑或存在相同的致瘤因素尚待进一步研究。

小 GIST 和微小 GIST 总体预后较好,形态学上呈非侵袭性,生物学行为也表现为惰性。2010 年 Rossi et al^[10]通过对 170 例小 GIST 进行回顾性分析,发现仅有 1 例直径为 1.5 cm 核分裂象 > 5/50 HPF 的直肠 GIST 和 1 例直径为 2 cm 核分裂象为 0 的小肠 GIST 术后发生复发转移。并由此提出小 GIST,尤其是发生在小肠、直肠且核分裂象 > 5/50 HPF 的小 GIST,即使手术切除也存在复发、转移的风险,可能有一小部分会进展为恶性 GIST。但本研究 34 例小 GIST 和 16 例微小 GIST 患者随访时间 15 ~ 40 个月(中位随访时间 23.5 个月),所有患者到目前为止均未发现肿瘤进展、复发转移。

综上所述,胃肠道小 GIST 和微小 GIST 具有不同于临床显著性 GIST 的生物学行为和临床病理特征。微小 GIST 和小 GIST 中 KIT 基因突变率低于临床显著性 GIST。大多数小 GIST 和微小 GIST 核分裂象数目及增殖指数较低,中、高危险程度比例较低,生物学行为表现为惰性,预后相对较好。但仍有极少数病例具有潜在恶性,尤其是发生在直肠且核

分裂象 > 5/50 HPF 的小 GIST, 即使手术切除也存在复发、转移的风险。

参考文献

- [1] Niinuma T, Suzuki H, Sugai T. Molecular characterization and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3: 2.
- [2] Szucs Z, Thway K, Fisher C, et al. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications [J]. *Future Oncol (London, England)*, 2017, 13(1): 93 - 107.
- [3] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版) [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(1): 31 - 43.
- [4] Nishida T, Goto O, Raut C P, et al. Diagnostic and treatment strategy for small gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer*, 2016, 122(20): 3110 - 8.
- [5] Kim M Y, Park Y S, Choi K D, et al. Predictors of recurrence after resection of small gastric gastrointestinal stromal tumors of 5 cm or less [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(2): 130 - 7.
- [6] Soreide K. Cancer biology of small gastrointestinal stromal tumors (< 2 cm): What is the risk of malignancy [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(7): 1344 - 9.
- [7] Kanda T. Is a "wait-and-see" policy the best for small gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1: 1.
- [8] Corless C L, Mc Greevey L, Haley A, et al. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(5): 1567 - 72.
- [9] Fernandez J A, Gomez-Ruiz A J, Olivares V, et al. Clinical and pathological features of "small" GIST (< / = 2 cm). What is their prognostic value [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(5): 580 - 6.
- [10] Rossi S, Gasparotto D, Toffolatti L, et al. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(10): 1480 - 91.
- [11] Giuliani J, Bonetti A. The occurrence of gastrointestinal stromal tumors and second malignancies [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(4): 408 - 12.
- [12] Murphy J D, Ma G L, Baumgartner J M, et al. Increased risk of additional cancers among patients with gastrointestinal stromal tumors: A population-based study [J]. *Cancer*, 2015, 121(17): 2960 - 7.
- [13] 李 莉. 合并原发性消化道癌的胃间质瘤临床及病理特点探讨 [J]. *中外医学研究*, 2018, 16(3): 24 - 5.

Clinicopathological features and prognosis of small gastrointestinal stromal tumors

Li Jun, Cai Hanghang, Wang Yu

(*Institute of Pathology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030*)

Abstract Objective To investigate the clinicopathological features and prognostic factors of small gastrointestinal stromal tumor (GIST). **Methods** Clinicopathological and mutations features of 34 mini-GIST and 16 micro-GIST patients were retrospectively analyzed. All data were compared with 58 cases of clinically overt GIST with tumor diameter between 2 cm and 5 cm. **Results** Both the mini-GIST and micro-GIST were predominantly located in the stomach, followed by small intestine and colorectal. The most common pathomorphology of mini-GIST and micro-GIST were spindle cell, mixed cell while epithelioid cell were relatively rare. The mutation rate of KIT in mini-GIST and micro-GIST was lower than that in clinically overt GIST, while the percentage of wild type GIST was significantly higher than that in clinically overt GIST ($P < 0.05$). The mitotic rate, tumor risk grade and Ki67 proliferation index of mini-GIST and micro-GIST were obviously lower than those of clinically overt GIST ($P < 0.05$). However, the synchronous occurrence of digestive tract cancer was much more common in mini-GIST and micro-GIST ($P < 0.05$). **Conclusion** Most mini-GISTs and almost all micro-GISTs exhibit benign biological behavior and have an excellent prognosis. However, there are still a few mini-GISTs with potential malignancy. Early detection and timely intervention of small GIST with potential malignancy can reduce the risk of recurrence and improve the prognosis.

Key words mini-GIST; micro-GIST; KIT gene; prognosis