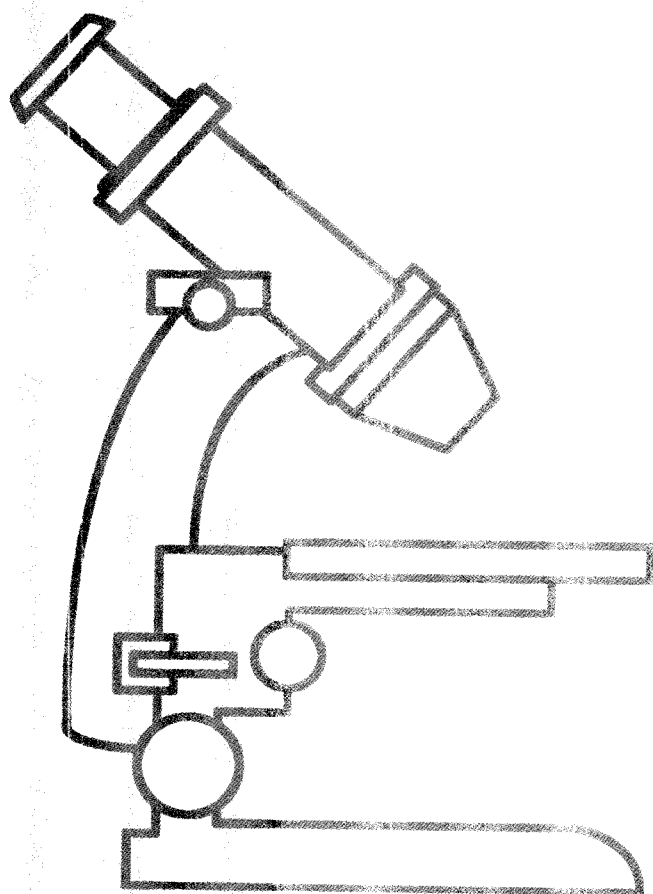


胃肠道间质瘤

Gastrointestinal Stromal Tumor

主编 侯英勇 朱雄增



上海科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

胃肠道间质瘤 / 侯英勇、朱雄增 主编

—上海：上海科学技术文献出版社，2006.10

ISBN 7-5439-3008-0

I.胃... II.①侯...②朱... III.①胃肿瘤-病理
②胃肿瘤-治疗③肠疾病：肿瘤-病理④肠疾病：肿瘤
-治疗 IV.R735

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第099211号

胃肠道间质瘤

主 编：侯英勇 朱雄增

责任编辑：张科意

出版发行：上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路2号 邮政编码 200031)

经 销：全国新华书店经销

印 刷：上海精英彩色印务有限公司

开 本：889×1194 1/16

印 张：13.5

字 数：408 000

版 次：2006年10月第1版

2006年10月第1次印刷

印 数：1-2 300

书 号：ISBN 7-5439-3008-0/R·839

定 价：150.00元

<http://www.sstlp.com>

ISBN 7-5439-3008-0



9 787543 930087 >

序

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors,GIST)是数十年来令肿瘤病理学家感到困惑和迷茫的一种肿瘤。对GIST的认识过程充满着扑朔迷离、跌宕起伏的情节。直至近年来,由于卡哈尔间质细胞(interstitial cell of Cajal,ICC)被认为是GIST的起源细胞,这才云消雾散,露出庐山真面目。原来,众所周知、确信无疑的胃肠道平滑肌肿瘤竟然不是平滑肌起源,一个医学史上弥天大错才得以澄清纠正。

侯英勇博士和其导师朱雄增教授共同编著的《胃肠道间质瘤》一书是国际和国内独一无二的一本专著,反映了当今世界上对GIST研究的各个领域最前沿的成就。

侯英勇的博士研究论文就是GIST,毕业后又继续广泛深入、详尽研究GIST的各个领域存在的问题。这本专著是编著者以自己收集到的大量病例为基础,依靠自己的研究心得,结合国内外的研究成果编著而成的。

判断GIST良、恶性以及恶性程度是病理医师至关重要的工作,编著者根据大量病例的随访资料,分析总结,结合病理形态观察制定的GIST良性、交界性和恶性的病理诊断标准,简单实用,科学合理。

CD117是免疫组织化学诊断GIST的最主要酶标,但在CD117的应用和判断上仍然存在很多问题,如表达CD117的瘤谱也很广泛,还有CD117阴性的GIST,对于病理医师也是难题,本书有详细的描述。

GIST的分子遗传学水平的研究是当今GIST研究的热点,编著者对GIST与c-kit基因的关系、c-kit基因结构、c-kit基因蛋白结构和功能,c-kit在正常组织中的分布等方面均作了详细的介绍。

GIST格列卫分子靶向治疗是重大的历史性突破,代表了GIST药物治疗的主要方向,编著者为临床医师提供了系统的介绍。

此外,书中还从历史回顾、当今认识、病因和发病机制、临床检查、临床病理特点和治疗等方面对GIST作了较全面的介绍。

总之,这本书是病理诊断、临床治疗和在分子遗传学水平研究GIST的案头重要参考书。

上海肿瘤病理专业委员会荣誉主任委员
上海复旦大学肿瘤医院荣誉病理教授

張仁元

2006年9月9日

前 言

胃肠道与子宫一样是富于平滑肌的器官,因此,长期以来,胃肠道亦被认为与子宫一样是平滑肌肿瘤的好发部位。这种观点直至20世纪60年代,从未被怀疑过。然而,现在证明,这是医学史上的一个历史性错误。

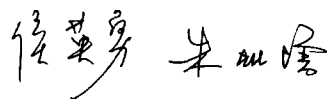
当胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors,GIST)的名称提出后,数十年来,病理学家一直在黑暗中摸索,经过几代人不懈的努力,在各学科不断的发展中,几经曲折和迷茫,终于迎来了正确认识它的曙光。目前,对GIST的研究已获得接近正确的认识。

正是由于病理学家对GIST的执着探索,在GIST起源或分化、病因和发病机制等基础研究获得重要进展的基础上,又使GIST的治疗获得突破性进展。新型靶向治疗药物格列卫自2000年用于恶性GIST患者以来,目前,全世界已有数千例GIST患者得到有效治疗,很多患者在痛苦、失望、濒临死亡的关头获得新生。

我们在GIST研究领域做了一些探索性工作,现将已收集到的资料整理成文,为当今对GIST进一步研究和正确认识时,提供一个交流平台。

本书从历史回顾、当今认识、病因和发病机制、临床检查、临床病理特点和治疗等方面对GIST作一较为全面地介绍,并附研究过程中所收集到的图片资料,力求使本书图文并茂。由于对肿瘤科学的认识还很肤浅,GIST的研究也正在继续进行中,书中介绍某些观点和结论难免有所偏差,甚至错误,我们期待着临床和病理界的前辈和同行的批评指正,以便在今后的工作和研究中改进和提高。

需要特别感谢的是,GIST的研究工作大部分在复旦大学附属肿瘤医院病理科完成。在此期间得到施达仁主任、王坚教授、孙孟红教授、杜祥教授的关心和指导,以及全体成员的帮助;张仁元教授主持的上海市疑难病理会诊中心,提供了很好的学习和交流的机会,得到参与病理医师的大力支持;肿瘤医院郑爱华技师精湛的切片技术和热忱帮助;中山医院病理科全体科员和临床医师的鼎力相助,美国Deaconess医院Prof Min主动承担撰写GIST的电镜研究。谨在此表示衷心的感谢!



2005年12月

作者简介

侯英勇* 副主任医师、硕士生导师。1992年毕业于皖南医学院医疗系,得到林鸿民教授指导。1992年~1995年在山东医科大学获硕士学位,得到病理教研室王美清教授指导;并于1995年~1996年在该校任助教;1996年~1999年在皖南医学院附属弋矶山医院病理科工作,任病理科副主任;1999年进入复旦大学附属肿瘤医院病理科,师从朱雄增教授;2002年获肿瘤学博士学位后进入复旦大学附属中山医院工作。现任中山医院病理科副主任。主要从事肿瘤病理学研究。发表论文30余篇。2003年获复旦大学“世纪之星”称号。

朱雄增 主任医师、博士生导师。1966年毕业于安徽医科大学医疗系。1981年获上海医科大学(现为复旦大学)肿瘤学硕士学位。1981年底起在肿瘤医院工作。现任上海医学会病理专科委员会主任委员,上海市临床病理质量控制中心主任,上海市抗癌协会副理事长,中华医学会病理分会副主任委员,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会主任委员,国际病理学会中国部副主席。并担任《中华病理学杂志》副总编辑,《临床与实验病理学杂志》和《中国癌症杂志》副主编。长期从事肿瘤病理的诊断和研究工作,尤其擅长软组织和骨肿瘤以及恶性淋巴瘤的病理诊断。主编《临床肿瘤学概论》和《恶性淋巴瘤》。其他主要著作有《软组织病理学》、《肿瘤病理学》、《实用外科病理学》等。发表论文80余篇。曾获上海市科技进步二等奖和三等奖、上海市医学科技二等奖和国家教育科技进步三等奖。

* 复旦大学附属中山医院病理科,邮编:200032,电话:021-64041990×2732,13788961990×612267

E-mail:houyingong@zshospital.net

目 录

1 概述	1
1.1 历史回顾	1
1.1.1 早期的认识	1
1.1.2 胃肠道间质瘤名称的提出	1
1.1.3 广义的GIST	1
1.1.4 狭义的GIST	2
1.1.5 GIST研究的转折点	2
1.2 展望	2
1.2.1 当前对GIST的认识	2
1.2.2 研究进展	3
2 流行病学	5
2.1 病因和发病机制	5
2.1.1 GIST与 <i>c-kit</i> 基因	5
2.1.1.1 <i>c-kit</i> 基因及其同源基因	5
2.1.1.2 <i>c-kit</i> 基因与W位点的关系	6
2.1.1.3 <i>c-kit</i> 基因与S1位点的关系	6
2.1.1.4 <i>c-kit</i> 基因结构	6
2.1.1.5 <i>c-kit</i> 基因蛋白质结构和功能	6
2.1.1.6 <i>c-kit</i> 蛋白在正常组织中的分布	6
2.1.1.7 <i>c-kit</i> 基因与ICC	8
2.1.1.8 GIST与 <i>c-kit</i> 基因的关系	10
2.1.2 GIST与 <i>PDGFRα</i> 基因	11
2.1.2.1 <i>PDGFRα</i> 基因	11
2.1.2.2 <i>PDGFRα</i> 基因结构	11
2.1.2.3 <i>PDGFRα</i> 基因蛋白质结构和功能	12
2.1.2.4 <i>PDGFRα</i> 基因蛋白质产物在正常组织中的分布	14
2.1.2.5 GIST与 <i>PDGFRα</i> 基因的关系	14
2.1.3 GIST与其他基因	14
2.2 发病率	15
2.2.1 国外资料	15
2.2.2 国内资料	16
2.2.2.1 调查方法	16
2.2.2.2 现有数据分析	17
3 临床特征	21
3.1 年龄	21
3.2 性别	21

3.3 临床症状	21
3.4 发生部位	24
3.4.1 在消化道的分布	24
3.4.2 特殊部位GIST	24
3.4.2.1 阑尾	24
3.4.2.2 胆囊	26
3.4.2.3 胃肠道外GIST	26
3.5 伴发疾病	29
3.5.1 普通伴发疾病	29
3.5.2 特殊伴发疾病	29
3.5.2.1 Carney's三联征	29
3.5.2.2 神经纤维瘤病型	33
3.6 家族遗传性GIST	35
4 各类检查	39
4.1 X线检查	39
4.2 消化道钡餐检查	39
4.3 内镜	40
4.4 超声内镜	42
4.5 B超	44
4.6 CT	44
4.7 MRI	47
4.8 血管造影	50
4.9 PET	50
5 病理学检查	53
5.1 病理特征	53
5.1.1 大体标本	53
5.1.2 组织学	56
5.1.2.1 细胞形态	59
5.1.2.2 排列结构	62
5.1.2.3 间质变化	66
5.1.2.4 格列卫治疗后GIST形态变化	70
5.1.3 超微结构	70
5.2 免疫组织化学	77
5.2.1 起源/分化或诊断/鉴别诊断的标记物	77
5.2.1.1 CD117	77
5.2.1.2 CD34	86
5.2.1.3 α -平滑肌肌动蛋白	88
5.2.1.4 肌肉特异性肌动蛋白	88
5.2.1.5 结蛋白	89
5.2.1.6 钙调节蛋白和h-钙调蛋白结合蛋白	90
5.2.1.7 S-100蛋白	90

5.2.1.8 蛋白质基因产物9.5	90
5.2.1.9 神经元特异性烯醇化酶	92
5.2.1.10 波形蛋白	92
5.2.1.11 神经上皮干细胞蛋白	92
5.2.1.12 PKC θ	92
5.2.1.13 PDGFR α	95
5.2.1.14 基因DOG1	95
5.2.1.15 肌凝蛋白重链	95
5.2.2 辅助判断GIST良、恶性及其预后的参考指标	96
5.2.2.1 PCNA	96
5.2.2.2 Ki-67	96
5.2.2.3 P53蛋白	97
5.2.2.4 CD44	97
5.2.2.5 PTEN	97
5.2.2.6 血管内皮生长因子	97
5.2.2.7 bcl-2	98
5.2.2.8 CD99	98
5.2.2.9 信号转导和转录激活蛋白	98
5.3 组织化学指标	98
5.4 细胞和分子遗传学	98
5.4.1 c-kit基因突变	100
5.4.1.1 GIST中的突变率	100
5.4.1.2 突变规律及其变异	100
5.4.1.3 检测突变的方法	100
5.4.1.4 突变与临床病理关系	101
5.4.1.5 家族性GIST中c-kit基因突变及其意义	104
5.4.1.6 突变后的生物效应和机制	105
5.4.1.7 突变对靶向治疗的反应	106
5.4.1.8 突变与耐药的关系	106
5.4.1.9 突变在其他疾病中的表现	106
5.4.2 PDGFR α 基因突变	110
5.4.2.1 GIST中的突变率	110
5.4.2.2 突变规律与临床病理联系	110
5.4.2.3 突变对靶向治疗的反应	111
5.4.2.4 PDGFR α 基因在其他疾病中的变化	111
5.4.3 p16 ^{INK4} 基因	111
5.4.4 其他染色体异常	111
5.4.5 GIST微阵列研究	113
5.4.6 蛋白质芯片技术	114
5.5 评估GIST生物学行为的参考指标	114
5.5.1 既往研究结论	114
5.5.2 现行推荐方案的分析和评价	115
5.5.3 良、恶性指标的探索、验证及其应用	117

5.5.3.1	良、恶性指标的探索	117
5.5.3.2	结果的验证、应用及其解释	117
5.5.4	活检、穿刺和冰冻组织的病理诊断	132
5.5.5	605例GIST的临床病理分析	133
5.5.5.1	88例良性组临床病理特征	133
5.5.5.2	183例交界性组临床病理特征	133
5.5.5.3	323例恶性组临床病理特征	134
5.5.6	恶性GIST/胃肠道间质肉瘤的预后和分级	135
5.5.7	易被忽略的小体积恶性GIST	135
5.5.7.1	病例1	135
5.5.7.2	病例2	138
5.5.7.3	病例3	138
5.6	GIST起源或分化的探讨和肿瘤命名	138
5.6.1	GIST的起源或分化	138
5.6.1.1	细胞形态学	140
5.6.1.2	超微结构	140
5.6.1.3	肠蠕动的电生理研究	145
5.6.1.4	ICC的分子标志物c-kit	145
5.6.1.5	ICC的起源	145
5.6.1.6	GIST与ICC的关系	145
5.6.2	肿瘤命名	148
5.7	GIST的一些争议问题	149
5.7.1	与胃肠道自主神经瘤的关系	149
5.7.2	与胃肠道间叶源性肿瘤的关系	150
5.8	鉴别诊断	150
6	治疗	165
6.1	内镜治疗	165
6.2	腹腔镜治疗	166
6.3	手术治疗	166
6.3.1	原发肿瘤的手术治疗	166
6.3.1.1	合理的切除范围	166
6.3.1.2	无瘤操作	168
6.3.2	复发肿瘤的手术治疗	170
6.3.3	肝转移瘤的手术治疗	172
6.3.4	格列卫分子靶向治疗和手术治疗的选择	172
6.4	传统的常规辅助治疗	173
6.4.1	GIST的化学治疗	173
6.4.2	肝转移性GIST的介入治疗	175
6.4.3	放射治疗	175
6.4.4	中医治疗	175
6.5	GIST格列卫分子靶向治疗	175
6.5.1	概述	175

6.5.2	新型分子靶向治疗·····	175
6.5.2.1	分子靶位·····	175
6.5.2.2	研发经过·····	175
6.5.2.3	作用机制·····	176
6.5.2.4	在GIST治疗中的应用·····	176
6.5.2.5	格列卫治疗进展期GIST的反应率和最佳剂量·····	178
6.5.2.6	治疗持续时间·····	179
6.5.2.7	疗效评估·····	180
6.5.2.8	辅助与新辅助治疗·····	180
6.5.2.9	治疗反应的预测·····	180
6.5.2.10	在CD117阴性GIST中的治疗作用·····	181
6.5.2.11	药代动力学·····	182
6.5.2.12	毒副作用·····	182
6.5.2.13	耐药性和二线分子靶向药物·····	182
6.5.2.14	GIST的综合治疗·····	184
6.6	格列卫在其他肿瘤中的治疗作用·····	184
6.6.1	慢性粒细胞白血病·····	184
6.6.1.1	CML发病机制·····	184
6.6.1.2	格列卫在CML治疗中的作用机制和应用·····	186
6.6.1.3	耐药机制·····	187
6.6.2	肥大细胞疾病·····	187
6.6.3	慢性髓性单核细胞白血病·····	187
6.6.4	朗格汉斯组织细胞增生症·····	187
6.6.5	隆突性皮肤纤维肉瘤·····	188
6.6.6	侵袭性纤维瘤病·····	189
6.6.7	胸腺癌·····	189
6.6.8	胶质母细胞瘤·····	189
6.6.9	前列腺癌·····	189
6.6.10	胰腺癌·····	189
6.6.11	脊索瘤·····	190
6.6.12	其他肿瘤·····	190
6.7	展望·····	190
附录		
中英文名词对照·····		195

1 概述

1.1 历史回顾

1.1.1 早期的认识

胃肠道“平滑肌肿瘤”为外科医师、放射科医师、胃肠病医师和许多病理医师所熟悉,然而,就胃肠道而言,这个名称可以说是一个想当然的错误。实际上,在20世纪60年代,就有人对胃肠道“平滑肌肿瘤”这个名称产生怀疑。1960年,法国Martin撰文描述了6例发生于胃肌壁间特殊形态的肌样肿瘤,首次关注胃“平滑肌肿瘤”形态的变异。该文促使当时的著名病理学家Stout对不同国家病理科提供的69例胃“奇异型平滑肌肿瘤”进行研究^[1],这些肿瘤的瘤细胞多呈圆形、多边形,上皮样,胞质空亮,对黏液、糖原和脂肪染色无反应,胞质无肌纤维,与真正的平滑肌肿瘤不同。Stout指出了当时在该肿瘤认识上的混乱状况,对此类肿瘤诊断为脂肪(肉)瘤、纤维肉瘤、血管内皮细胞瘤或血管肉瘤等提出质疑。Stout分析在当时的条件下无论对该肿瘤的起源或命名还是良、恶性判断上均难做定论,故提出暂时用“平滑肌母细胞瘤”或“奇异型平滑肌母细胞瘤”的名称来描述这类肿瘤多变的形态。由于69例中确有2例转移的恶性病例,因此,命名为平滑肌母细胞瘤(leiomyoblastoma)和恶性平滑肌母细胞瘤(malignant leiomyoblastoma)。1969年,WHO分类将这些具有上皮样特征的肿瘤改称为“上皮样平滑肌(肉)瘤(epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma)”。

1.1.2 胃肠道间质瘤名称的提出

1983年,Mazur和Clark^[2]运用电镜和免疫组织化学方法重新评估胃间叶源性肿瘤的组织发生,发现除个别病例具有明确的平滑肌和神经鞘膜免疫表型和超微结构特征外,大部分肿瘤缺乏明确肌性或神经分化特征,类似幼稚间充质细胞,推测其来源于未分化干细胞。因此,作者采用更一般的中性名称“间质瘤(stromal tumor)”来命名这些难以明确分化方向的肿

瘤,即胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST),作为在当时情况下难以明确这类肿瘤分化方向的临时替代名称。

1.1.3 广义的GIST

GIST的名称提出后,对它的起源或分化、发生、发展及其良、恶性的判断标准等成为研究的热点。由于受传统观点的影响以及部分GIST局灶或较广泛表达平滑肌肌动蛋白(α -SMA)或S-100蛋白等肌性或神经性标记物,HE形态上与平滑肌及神经源性肿瘤有交叠,有些学者扩大了GIST的概念。如Newman等^[3]根据组织学和免疫表型将GIST分为:平滑肌肿瘤、可能平滑肌肿瘤、可能神经鞘肿瘤、未分化肿瘤。Suster^[4]则将GIST广义地定义为起自胃肠道空腔脏器肌壁的间叶源性肿瘤(Stromal tumors of the gastrointestinal tract can be broadly defined as mesenchymal neoplasms originating from the muscle wall of hollow viscera in the GI tract)。Erlandson等^[5]依据免疫组织化学和超微结构研究将GIST分为:平滑肌肿瘤、胃肠道自主神经瘤、非特异间质瘤,但将显示具有平滑肌超微结构特征的食管平滑肌瘤归入了GIST。1996年第8版《阿克曼外科病理学》将GIST分为向平滑肌分化、向神经分化、双向分化和未分化4大类即部分依据了Erlandson等学者的观点,书中腹膜后真正的平滑肌肉瘤超微结构特征被认为属于GIST范畴^[6]。国内文献中有学者建议GIST的报告方式为“GIST,平滑肌瘤型”、“GIST,神经鞘瘤型”^[7]。上述观点是以往广义GIST的典型代表,将胃肠道间叶来源的所有肿瘤都放在GIST的总标题下,实际上包含有真正的平滑肌和神经源性肿瘤。人们在很长一段时间内接受了上述多向分化的假设,混淆了GIST与胃肠道间叶源性肿瘤(gastrointestinal mesenchymal tumors, GIMT)的概念,以致将典型的平滑肌瘤诊断为GIST,向平滑肌方向分化;或将典型的神经鞘瘤诊断为GIST,向神经方向分化。这一时期文献中以“胃肠道平滑肌肿瘤”为题的报道实际上大部分病例是GIST^[8-10]。20世纪80年代我国成立的全国消化道平滑肌肿瘤病理协作组,收集的大宗病例实际包含了GIST和平滑肌

肿瘤。此期以“GIST”为题的文献报道存在3种情况:即“所谓的GIST”=GIMT-脂肪瘤等杂类肿瘤;“所谓的GIST”=GIST+平滑肌瘤+神经鞘瘤;“所谓的GIST”=GIST+平滑肌肿瘤,这种混淆以第三种最常见。因此,这些文献较难准确反映GIST以及真正的平滑肌肿瘤临床病理特征,甚至近期文献报道中亦有此种现象,如Emory等^[11]将GIST与平滑肌瘤合为一组研究,得出食管GIST发病年龄轻、预后好的错误结论。

1.1.4 狭义的GIST

20世纪90年代,Monihan等^[12]和Miettinen等^[13]发现这些肿瘤中大多数可表达CD34,认为可将GIST与真正的平滑肌肿瘤和神经鞘瘤区分开来,较早提出了诊断GIST必须排除真正的平滑肌肿瘤和神经鞘瘤,即狭义GIST的观点。然而,研究表明至多60%~70% GIST表达CD34,神经鞘瘤和一些平滑肌肿瘤偶尔也可以表达CD34,因此,实际工作中仍不可能完全将这些肿瘤鉴别开来,狭义GIST的概念未得到普遍认同。

渐趋正确地认识GIST的本质得益于对胃肠道壁卡哈尔间质细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)研究的进展。在胃肠道肌壁内有一种间质细胞穿插在平滑肌组织内,包绕肠肌丛,即奥尔巴赫神经丛(Auerbach's plexus),形成细胞网络。这种细胞由100多年前西班牙神经解剖学家Santiago Ramon y Cajal发现而被命名的,但直到近20年,才重新引起人们的注意。

在常规HE切片上辨认ICC非常困难,对这种细胞一直缺乏有效的标记手段,难以追溯ICC的起源。ICC的研究得以深入来自一次偶然的但却十分重要的发现,即ICC表达c-kit基因蛋白质产物。c-kit是白色斑点显性基因位点W位点的等位基因。Orr-Urtreger等^[14]研究发现c-kit基因在黑素细胞、生殖细胞和造血细胞等3系细胞的发育过程中起着重要作用。Maeda等^[15]试图研究未知的在发育过程中依赖c-kit的细胞,利用c-kit单克隆抗体拮抗c-kit的功能,导致实验小鼠出现了严重的肠功能紊乱,免疫标记发现肠壁存在c-kit阳性细胞,这些阳性细胞不是肠肌丛的神经细胞。c-kit阳性细胞在肠壁的分布使得他们将该细胞与ICC联系起来。受Maeda工作的启发, Huizinga等^[16]证实W位点突变的小鼠肠道缺少ICC和起搏活动,从而进一步说明肠壁c-kit阳性细胞即ICC。

1.1.5 GIST研究的转折点

各国学者对GIST进行长期研究,均发现GIST没有充分的肌性或神经性分化的依据,而ICC也表现为不完全肌性分化的特征。1998年,Kindblom等^[17]提出了GIST向ICC分化的假设。他们用免疫组织化学的方法首次发现GIST表达c-kit基因蛋白质产物,进而推测c-kit基因可能与GIST发生有关。与此同时,日本学者Hirota等^[18]研究发现GIST中存在c-kit基因功能获得性突变(gain-of function mutation),与Kindblom的观察一样,真正的平滑肌肿瘤和神经鞘瘤无c-kit基因突变和蛋白质表达。两个研究组首次发现GIST与长期以来难以鉴别的肿瘤之间在分子遗传学和免疫表型上存在重大差异,从此,GIST的研究进入正确轨道。随后大量研究资料表明c-kit基因在GIST中有相当高的表达率,阳性率高达81%~100%,比CD34更敏感,而胃肠道平滑肌瘤和神经鞘瘤几乎均不表达c-kit。

1.2 展望

1.2.1 当前对GIST的认识

目前,GIST临床病理、免疫表型和分子遗传学方面获得接近正确的认识,虽在肿瘤的良、恶性判断标准、起源或分化,以及命名等方面存在分歧,但在很多问题上已逐步取得较为一致的共识,多年来一些混淆的问题已经得到澄清。GIST被公认为是一类既不同于典型平滑肌肿瘤亦不同于神经鞘瘤的胃肠道最常见的间叶源性肿瘤。对GIMT的认识是:大多数肿瘤为GIST,而平滑肌瘤、平滑肌肉瘤较少见,神经鞘瘤、神经纤维瘤和恶性神经鞘膜瘤更少,其他可有脂肪瘤、纤维瘤病、纤维母/肌纤维母细胞瘤等,而颗粒细胞瘤、血管球瘤、血管肉瘤等则十分罕见。

病理诊断中已频繁使用GIST这一名称,临床和病理医师需将以往“GIMT以平滑肌肿瘤为主”转变到“GIMT以GIST为主”的观点上来;需将“广义GIST”转变到“狭义GIST”的观点上来,这不仅是诊断上的需要,更重要的是准确诊断GIST能在临床上使用更有效的特异性治疗。

1.2.2 研究进展

Kindblom和Hirota发现GIST有c-kit基因突变和蛋白质产物表达,是GIST研究过程中的重要里程碑。它的意义不仅证实GIST是独立的肿瘤类型,找到与平滑肌和神经源性肿瘤的鉴别指标,解开数代病理学家几十年的困惑,更重要的是阐明GIST的病因和发病机制。c-kit基因功能获得性突变和表达的蛋白质产物在无配体[即干细胞因子(stem cell factor, SCF)]存在的情况下,持续激活酪氨酸激酶活性,导致细胞过度增殖,转化为肿瘤细胞。除c-kit基因外,2003年Heinrich研究组^[9]发现c-kit基因野生型的部分GIST中还存在PDGFR α 基因突变和蛋白质产物酪氨酸激酶活性增高,对GIST的病因和发病机制作了重要补充。在GIST的基础研究获得重要进展的阶段,GIST的治疗亦取得前所未有的突破。针对bcr-abl、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptors, PDGFR)和c-kit基因酪氨酸激酶抑制剂的药物格列卫[Gleevec, CGP57148B, STI-571, Glivec, 伊吗替尼(imatinib); Novartis, Basel, Switzerland]能有效控制复发和转移的GIST,使GIST的治疗迈向分子靶向治疗的年代,格列卫有效治疗GIST是分子靶向治疗在实体瘤

上获得成功的典范。自2000年首例格列卫用于治疗GIST取得显著疗效以来^[20],它不仅继续受到病理研究者的关注,而且越来越多地受到临床医师的重视,这必将促进关于GIST生物学行为和组织起源等仍有争议和有待探讨问题的继续研究。美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)少见疾病研究办公室(NIH Office of Rare Disease)和美国陆军病理研究院(Armed Forces Institute of Pathology, AFIP)已于2001年4月2~3日联合发起了GIST研究工作组^[21],试图对GIST临床病理、预后指标、分子遗传学和辅助治疗等进行广泛、深入的研究。此举将加速人们对GIST获得更全面、更透彻的认识。

基于近年在GIST研究上所取得的进展,GIST暂时被定义为组织学上富于梭形细胞、上皮样细胞、偶尔为多形性细胞呈束状、弥漫状排列,免疫表型上表达c-kit基因蛋白质产物(CD117),由突变的c-kit和PDGFR α 基因驱动,具有广谱生物学行为,可能起源于幼稚间充质细胞向ICC分化的消化道最常见的间叶源性肿瘤,不同于典型的平滑肌和神经源性肿瘤。但是,就GIST而言,其实质细胞的起源,良、恶性判断一直是困扰病理学家的难题,因此,迄今为止,GIST仍然是一个广泛接受的、非正式的习惯性名称。

参 考 文 献

1. Stout AP. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. Cancer, 1962, 15(2): 400 ~ 409
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol, 1983, 7(6): 507 ~ 519
3. Newman PL, Wadden C, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. J Pathol, 1991, 164(2): 107 ~ 117
4. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. Semin Diagn Pathol, 1996, 13(4): 297 ~ 313
5. Erlandson RA, Klimstra DS, Woodruff JM. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. Ultrastruct Pathol, 1996, 20(4): 373 ~ 393
6. Rosai J. Stromal tumors. in: Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed. St. Louis: Mosby, 1996. 645 ~ 647
7. 纪小龙, 虞积耀. 胃肠道间质瘤. 诊断病理学杂志. 2000, 7(1): 3 ~ 5
8. 文锦, 方尚于, 陈志让, 等. 936例消化道平滑肌肿瘤的病理学观察. 中华病理学杂志, 1989, 18(3): 167 ~ 170
9. 文锦, 杨红, 徐钢, 等. 消化道平滑肌肿瘤免疫组织化学和超微结构的对比观察. 中华病理学杂志, 1992, 21(3): 146 ~ 148
10. 郑裕隆. 消化道平滑肌肿瘤2543例综合统计. 医学新知杂志, 1997, 7(2): 81 ~ 82
11. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. Am J Surg Pathol, 1999, 23(1): 82 ~ 87
12. Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. CD34 immunorexpression in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses. Histopathology, 1994, 25(5): 469 ~ 473
13. Miettinen M, Viirolainen M, Maarit-Sarlomo-Rikala. Gastrointestinal stromal tumors—value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. Am J Surg Pathol, 1995, 19(2): 207 ~ 216
14. Orr-Urtreger A, Avivi A, Zimmer Y, et al. Developmental expression of c-kit, a proto-oncogene encoded by the W locus. Development, 1990, 109(4): 911 ~ 923

15. Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, et al. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development*, 1992, 116(2): 369 ~ 375
16. Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature*, 1995, 373(6512): 347 ~ 349
17. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*, 1998, 152(5): 1259 ~ 1269
18. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 1998, 279(5350): 577 ~ 580
19. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 2003, 299(5607): 708 ~ 710
20. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*, 2001, 344 (14): 1052 ~ 1056
21. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol*, 2001, 32(6): 578 ~ 582

2 流行病学

2.1 病因和发病机制

肿瘤的病因包括化学物质、电离辐射、病毒和遗传等多种因素,这些因素可相互交叉,其中病毒以及相继提出的癌基因学说在近20年来日益受到重视。

1911年,美国Rockefeller医学研究所的研究者Rous发现,将鸡肉瘤制备的无细胞滤液注射在正常的鸡,能引起新的肉瘤,为病毒致癌研究奠定实验基础。1968年,Duesberg进一步探索Rous肉瘤病毒(RSV)的致癌机制,发现病毒基因组中,有一段编码酪氨酸蛋白激酶的基因,在细胞转化过程中起着关键的作用。以后的研究发现,其他病毒基因组中也存在类似的能使细胞向癌变转化的基因。由于这种基因来自病毒,因而被命名为病毒癌基因(virus oncogene, *v-onc*)。由于它的特征性作用是引起细胞转化,因而被命名为转化基因(transforming gene)。1972年,Bishop应用核酸分子杂交法证实,在已研究过的高等脊椎动物细胞的基因组中,都找到了与病毒癌基因相似的DNA核苷酸序列。但在正常情况下,它们不表达或只是有限地表达,对细胞无害。当这部分基因受到化学、物理等因素的作用发生突变后而活化并异常表达时,才可导致细胞癌变。因为它们是动物细胞基因组的固有成员之一,因而被称为“细胞癌基因(cellular oncogene, *c-onc*)”。*c-onc*在正常细胞中是以非活化的形式存在的,故又称为“原癌基因(proto-oncogene)”。

现在,越来越多的癌基因被鉴定。人们通常按基因的结构、基因产物及其功能的相似性,将癌基因分为五大家族(*src*、*ras*、*sis*、*myc*和*myb*)。癌基因的生物活性是以其表达蛋白起作用的,也可按其表达蛋白的功能和存在部位分类,如生长因子、跨膜生长因子受体的酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶、与膜结合的GTP结合蛋白,以及核内转录因子等。癌基因显示高度保守性,是正常细胞基因组的成员,是生命活动的必需基因。在生理状态下,其表达产物对正常细胞的生长、分化、发育,以及死亡等生理过程起着紧密的调控作用。受一定因素激活后,细胞癌基因得以表达或大量表达,通过其表达产物引起细胞恶变。

细胞癌基因激活的机制是复杂的,同一癌基因可以通过不同机制激活,不同癌基因也可通过同一种机制激活。归纳起来,常见的激活机制有以下几个方面:①基因突变;②病毒DNA整合插入;③染色体异常如染色体易位与基因重排、基因缺失;④基因扩增;⑤DNA甲基化程度降低;⑥染色质非组蛋白改变等。

GIST的病因和发病机制与癌基因有密切的关系。在研究GIST的起源或分化,证实GIST是不同于消化道真正平滑肌瘤和神经鞘瘤的独立疾病,以及为了寻求GIST与其他肿瘤的有效鉴别诊断指标的过程中发现GIST表达*c-kit*基因蛋白质产物,进而发现了GIST有该基因功能获得性突变。以下详细介绍发现GIST与*c-kit*基因关系的研究背景和过程。

2.1.1 GIST与*c-kit*基因

2.1.1.1 *c-kit*基因及其同源基因

1986年,美国Memorial Sloan-Kettering癌症中心分子生物学肿瘤分子研究组Besmer等^[1]为了发现和鉴定新的癌基因,从一只感染了猫科白血病病毒(feline leukemia virus, FeLV)的7岁雄性家猫(编号3637)右侧后足第二趾复发和肺转移的多发性纤维肉瘤中分离了一株FeLV相关的猫科纤维肉瘤病毒(feline fibrosarcoma virus, FeSV),称为Hardy-Zuckerman 4急性转化猫科逆转录病毒(HZ4-FeSV),从HZ4-FeSV病毒基因组分离了一个新的癌基因,命名为*v-kit*,推导的氨基酸序列显示与具有酪氨酸蛋白激酶活性的癌基因家族同源。与已知的*v-fms*基因最接近,不仅同源性达58%,而且具有类似的结构域。*v-fms*已被证实具有跨膜受体的特征^[2],因此,推测*v-kit*相应的细胞癌基因*c-kit*与*c-fms*一样,编码一个具有信号转导功能的跨膜蛋白受体。随后,Yaden等^[3]鉴定了*c-kit*基因,其编码的蛋白质产物分子量约145 000,含976个氨基酸残基,是一种跨膜糖蛋白,而*v-kit*是一段截断的基因,与*v-erb*和*c-erb*(*EGFR*)的关系相似(图2-1)。*c-kit*属于Ⅲ型酪氨酸激酶的生长因子受体家族成员(*src*基因家族),位于人染色体4q11-q21和小鼠染色体

5q23-q34。

2.1.1.2 c-kit基因与W位点的关系

c-kit基因被定位于人染色体4q11-q21和小鼠染色体5q23-q34后,引起动物遗传学家广泛关注,因为该位点与W位点关系密切。小鼠W位点突变导致黑素细胞、生殖细胞和造血细胞发育异常。存活小鼠出现一系列表型,如皮肤毛发色素脱失、形成白斑、不育症、贫血等。造血细胞受影响的细胞系主要为成红细胞系、肥大细胞系和干细胞系。这些表型在胚胎发育上似乎很不相关,难以将它们联系在一起做出合理解释。c-kit基因的克隆和定位,促使人们推测c-kit基因与W位点是否为等位基因。多个实验室的结果证实了这一想法,编码跨膜酪氨酸激酶受体的原癌基因c-kit即定位于W位点^[4,5]。由此推导c-kit基因可能在这些细胞的发育中起着重要作用,W位点的异常,实际上是c-kit基因的异常,影响了前述细胞的正常发育,从而出现一系列表型上不相关联的症状。

2.1.1.3 c-kit基因与Sl位点的关系

小鼠10号染色体的Sl(steel)位点如发生突变,可引起类似W位点突变的症状,如皮肤色素脱失、造血细胞严重缺乏和不育等。Sl位点突变引起的效应主要是这些细胞发育所需的微环境缺失,它与W位点功能缺失性(loss-of-function)突变所引起受累的靶细胞是一致的,而且两者的异常表型具有平行性和互补性的特征,这些现象提示Sl位点的编码产物可能是c-kit受体的配体。

1990年,三个研究小组同时发现了一种生长因子。Zsebo等^[6]将其命名为干细胞因子(stem cell factor, SCF)。Huang等^[7]将其命名为c-kit受体的配体(ligand of c-kit receptor, KL)。Anderson等^[8]则称其为肥大细胞生长因子(mast cell growth factor, MGF)和steel因子。SCF基因通过第6号外显子的变异剪切,以膜结合蛋白质或可溶性分子两种不同形式存在^[8]。SCF能与c-kit受体蛋白质结合形成稳定的复合物,基因定位于Sl位点。因此,Sl位点编码的蛋白质是c-kit受体的配体,表达SCF的成纤维细胞与表达c-kit的干细胞相邻分布。c-kit受体微环境中的配体通过邻分泌的形式与受体相互作用,在前述细胞的生长发育过程中起着重要作用。

2.1.1.4 c-kit基因结构

c-kit基因cDNA全长共5 230bp,含21个外显子,编码一个跨膜Ⅲ型生长因子受体^[9,10]。c-kit基因第9号外显子3'端可产生变异剪切,变异剪切的基因缺少第9号外显子3'末端12个核苷酸(第510~513密码子),因而蛋白质产物缺失4个氨基酸(Gly-Asn-Asn-Lys, GNNK)。在检测的人细胞系中,主要以缺失4个氨基酸的剪切方式存在^[11]。c-kit基因与位于人5q33.2-q33.3的巨细胞克隆刺激因子1受体(colony-stimulating factor 1 receptor, CSF-1R, 或称c-fms)基因的结构极为相似,有8个外显子片段大小一致,总的同源性达60%^[12,13](表2-1)。c-kit基因与PDGFR基因亦具有相似的结构^[14]。

2.1.1.5 c-kit基因蛋白质结构和功能

c-kit基因编码的受体蛋白质,分子量约145 000,由胞外配体结合结构域、单个跨膜结构域和胞内酪氨酸蛋白激酶结构域组成。胞外结构域含有5个免疫球蛋白样环状结构,属于免疫球蛋白超家族成员,命名为CD117^[15]。N末端的3个免疫球蛋白样单位与配体结合有关,第4个免疫球蛋白样单位与受体二聚化有关。胞内激酶结构域被一个插入区段分隔为激酶I和激酶II。第1号外显子编码起始密码子和信号肽,第2~9号外显子编码膜外配体结构域,第10号外显子编码疏水跨膜结构域,第11~20号外显子编码膜内结构域。其中第14号和第15号外显子编码胞内插入区段。第11号外显子编码近膜区段。近膜区段对激酶结构域起着负调控作用,相当于c-kit蛋白信号传导通路中的闸门。c-kit受体结构域和相应的编码基因详见图2-2。

当两个c-kit受体分子与配体SCF分子形成二聚体,c-kit蛋白构型发生改变,近膜区负调控作用解除,c-kit激酶激活。c-kit蛋白从自动抑制状态转为激活状态。2004年,Mol等^[16]构建了c-kit蛋白酪氨酸激酶激活态和自抑态的晶体结构模型,显示近膜区段的自抑态构像,有助于了解酪氨酸激酶活动的分子事件(图2-3)。激酶激活后,酪氨酸残基磷酸化,磷酸化残基作为其他底物的结合位点,底物被磷酸化,激活一系列底物,导致信号转导,诱导相应的细胞存活、迁移、增殖、分化、黏附和凋亡等。

2.1.1.6 c-kit蛋白在正常组织中的分布

c-kit蛋白表达于造血前体细胞、肥大细胞、生殖