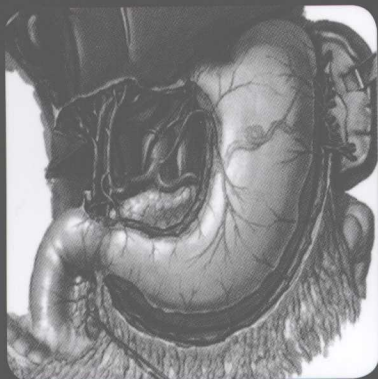
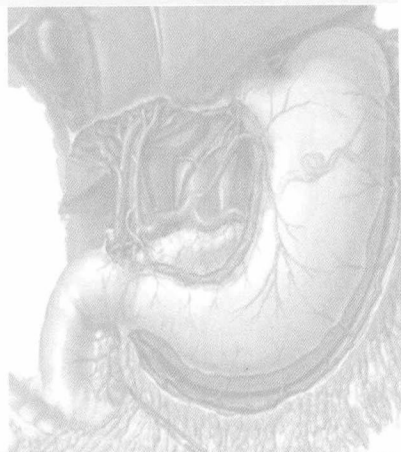


胃肠道间质瘤影像诊断

主 编 李健丁 靳宏星 武志峰



胃肠道间质瘤 影像诊断



主 编 李健丁 靳宏星 武志峰

2)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

胃肠道间质瘤影像诊断/李健丁等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2009. 5

ISBN 978-7-117-11414-1

I. 胃… II. 李… III. ①胃肿瘤-影像诊断②肠
疾病: 肿瘤-影像诊断 IV. R735. 04

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 069096 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

胃肠道间质瘤影像诊断

主 编: 李健丁 靳宏星 武志峰

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 10.75

字 数: 275 千字

版 次: 2009 年 5 月第 1 版 2009 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11414-1/R·11415

定 价: 42.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序



前言



胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor,GIST)是一种消化道间叶源性肿瘤。该概念是1983年由Mazur和Clark等提出的。既往曾被诊断为平滑肌源性或神经源性肿瘤。过去本病被认为是罕见、知之甚少的肿瘤。然而,现已清楚胃肠道间质瘤是消化道最常见的间叶源性肿瘤,可发生在消化道,也可发生在腹腔软组织,如网膜、肠系膜或腹膜后。经过20多年的发展,人们对本病的起源、基因表达及突变、免疫组织化学检查、组织学诊断及治疗等有了新的认识。目前,胃肠道间质瘤是实体瘤基础学、临床医学与预防医学研究的热点之一。影像学对本病的诊断与鉴别诊断方面,随着影像设备X线、DSA、CT、MR的不断更新换代,也有了长足的进步。然而,目前尚未见到有胃肠道间质瘤影像学诊断方面的中文专著,我们编写本书的目的就在于弥补这一缺陷,希望对大家认识胃肠道间质瘤影像学检查的临床意义及作用有所帮助。

我们汇集几所医院经临床、手术、病理证实的病例,进行综合分析、探讨,取得了一些初步的认识与体会。在此基础上,我们组织了基础研究人员,临床及影像工作者,结合国内外最新的研究成果汇编成此书。

本书共八章,478幅图片,阐述了胃肠道间质瘤的流行病学、病理学特征、临床表现及概况,胃肠道、腹膜腔的大体解剖及正常影像学表现,着重论述了胃肠道间质瘤的诊断、影像诊断及鉴别诊断(含X线、血管造影、CT、MR、PETCT)及转移表现,并就胃肠道间质瘤与胃肠道外间质瘤的不同表现及其他胃肠道肿瘤的鉴别诊断作了详细的分析。最后,还展示了34例胃肠道间质瘤及18例胃肠道外间质瘤的典型病例。力图将本病的医学影像学检查表现及临床意义展现给读者,以期抛砖引玉。

因为我们的经验与水平有限,本书难免存在不正确或不妥之处,敬请读者不吝指正!

2009年2月

目

录



(三) MR 检查方法及正常表现·····	47
(四) 血管造影检查方法及正常表现·····	50
(五) PET 检查方法及正常表现·····	51
二、腹膜腔解剖与影像·····	54
(一) 结肠上区·····	55
(二) 结肠下区·····	57
(三) 盆腔·····	58
第五章 胃肠道间质瘤影像诊断·····	59
一、胃肠道间质瘤的 X 线征象·····	59
(一) 胃肠道间质瘤·····	59
(二) 胃肠道外间质瘤·····	63
二、胃肠道间质瘤的 CT 征象·····	63
(一) 胃肠道间质瘤·····	63
(二) 胃肠道外间质瘤·····	68
(三) 良性与恶性鉴别·····	69
三、胃肠道间质瘤的 MR 征象·····	69
(一) 胃肠道间质瘤的 MR 征象·····	69
(二) 胃肠道间质瘤转移灶的 MR 征象·····	72
四、胃肠道间质瘤的 DSA 表现·····	75
五、胃肠道间质瘤的 PET 表现·····	76
(一) 诊断价值·····	76
(二) 一般表现·····	77
第六章 胃肠道及胃肠道外间质瘤的鉴别诊断·····	79
一、胃肠道间质瘤·····	79
(一) 胃癌·····	79
(二) 胃淋巴瘤·····	82
(三) 小肠淋巴瘤·····	85
(四) 小肠克罗恩病·····	87
(五) 小肠腺癌·····	90
(六) 大肠癌·····	91
(七) 大肠淋巴瘤·····	95
二、胃肠道外间质瘤·····	97
(一) 腹膜肿瘤·····	97
(二) 原发性腹膜后肿瘤·····	101
第七章 典型病例:胃肠道间质瘤·····	108
第八章 典型病例:胃肠道外间质瘤·····	142
参考文献·····	160

第一章

胃肠道间质瘤的流行病学

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一种消化道间叶源性肿瘤,过去曾被诊断为平滑肌源性或神经源性肿瘤。1983年 Mazur 和 Clark 等提出 GIST 概念后,各国学者对 GIST 进行了长期的研究。1998年日本学者 Hirota 等率先发现 GIST 中存在 c-kit 基因功能获得性突变(gain-of-function mutation)以及 c-kit 蛋白产物 CD117 的表达,而真正的平滑肌肿瘤和雪旺氏细胞肿瘤无 c-kit 基因突变和 CD117 蛋白表达,从而首次发现了 GIST 与相关肿瘤分子遗传学及免疫表型的重大差异,使 GIST 的研究获得了正确的方向,该发现是 GIST 研究过程中的重要里程碑。

目前, GIST 被定义为组织学上富于梭形细胞、上皮样细胞、偶或多形性细胞,呈束状、弥漫状排列,免疫表型上表达 c-kit 蛋白(CD117)、巢蛋白(nestin)以及功能未知蛋白(discovered on GIST-1, DOG1),遗传学上存在频发性 c-kit 基因以及血小板源性生长因子受体- α (platelet derived growth factor receptor, PDGFR- α)基因突变,具有广谱生物学行为,可能起源于幼稚间充质细胞向卡哈尔间质细胞(interstitial cell of Cajal, 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及神经源性肿瘤。肿瘤还可发生于腹腔软组织如网膜、肠系膜或腹膜后,均具有与 GIST 形态学、免疫表达及分子遗传学的相同特征。

经过 20 多年的发展,人们对 GIST 的起源、基因表达及突变、免疫组织化学检测、组织学诊断及治疗等有了新的认识,目前 GIST 是实体瘤基础医学、临床医学和预防医学研究的热点之一。

一、疾病负担

既往 GIST 被认为是罕见、知之甚少的肿瘤。然而,现已清楚 GIST 是消化道最常见的间叶源性肿瘤。在消化道原发肿瘤中, GIST 是少见肿瘤,仅占不足 1%,然而 GIST 也许构成了 1/6~1/3 的软组织肉瘤。据统计 GIST 占消化道恶性肿瘤的 1%~2.2%, GIST 的发病比例占全消化道恶性肿瘤的 0.1%~3%。依据 1995 年美国国立肿瘤研究院 (national cancer institute, NCI) 的 SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) 资料, GIST 占胃恶性肿瘤的 2.2%, 小肠恶性肿瘤的 13.9% 和结直肠癌恶性肿瘤的 0.1%。众多数据显示 GIST 在整个胃肠道的发病率从高到低排列依次为胃、空肠、回肠、十二指肠、直肠、结肠,其中发生于胃、小肠和结直肠的 GIST 约各占 60%~70%、25%~30% 和 5%, 食管、阑尾及其他部位的发病比例更低。

GIST 的发病率估计为 129/100 万,但实际上 GIST 的发病率可能被低估。因为已有报道

1000 例尸检中就可发现 2 例 GIST,而且,许多体积小的 GIST 并未被发现,而且这部分 GIST 可能比需要临床治疗的恶性潜能高的 GIST 比例要高得多。另外,日本学者也发现,100 例胃癌患者作全胃切除后,显微镜下发现 50% 的正常胃组织标本中有微小的 GIST 或平滑肌瘤,但发现的 GIST 中,KIT 基因突变率极低(8%)。这说明 GIST 可能并非罕见,但仍需研究其从良性、微小的状态突然增长并使之出现临床症状这一过程中基因的改变。

由于概念上的模糊,长期以来多数临床医师对于 GIST 的确切含义仍不甚了解,以至于难以得到 GIST 发病率的确切数字。据国外资料估计,GIST 的发病率为 1/10 万~2/10 万,根据每年发病率及生存数据估计世界范围内存在 2 万~5 万患者。在中国内地人群尚无 GIST 的流行病学资料,推测我国每年发病 2 万~3 万例左右。目前认为,GIST 可发生于任何年龄段,高发年龄为 50~70 岁,40 岁以前发病相对少见,发病无性别上的明显差异,至于不同民族、地域、国家有无发病差异尚不清楚。

二、发 病 率

由于一直缺乏大宗的流行病学资料报道,目前胃肠道间质瘤的确切发病率尚未完全清楚。近来,Nilsson BP 的研究表明瑞典西南部 Västra Götaland 地区居民 GIST 的年发病率大约为 1.45/10 万(95%可信区间:1.28/10 万~1.64/10 万)。各年份 GIST 的年发病率之间的差异并无统计学意义。Tryggvason G 的研究表明冰岛的 GIST 的年发病率大约 1.1/10 万,Goettsch WG 的研究表明荷兰的 GIST 的年发病率约 1.27/10 万,高恶性或高危险性的 GIST 占有 GIST 的 20%~35%,由此可推知高恶性 GIST 的年发病率大约 0.5/10 万,而大量的体积小的 GIST 很有可能并没有被发现。

基于美国 SEER 的一项研究表明,从 1992 年到 2000 年 GIST 的年龄调整年发病率大约为 0.68/10 万。1992~2002 年间,GIST 的年龄调整发病率上升了 25 倍。荷兰的全国统计也有类似结果,GIST 年发病率从 1995 年的 0.21/10 万上升到 2003 年的 1.27/10 万,但在 2000 年以后,发病率便趋于稳定而未再有明显升高。最新来自西班牙和中国香港的报道显示,当地 GIST 的发病率为 1.09/10 万和 1.68/10 万~1.96/10 万。总体上,GIST 发病率未超过 2/10 万。

综上所述,GIST 在不同国家和地区的发病率有所不同,表 1-1 所列为目前基于人群研究的发病情况。

表 1-1 不同国家和地区 GIST 发病率

	意大利	瑞典	美国	冰岛	西班牙
地区	Modena	Western	12 SEER	Iceland	Girona
时间	1991 ~ 2004	1983 ~ 2000	1992 ~ 2000	1990 ~ 2003	1994 ~ 2001
研究人数	633 993	1.3 ~ 1.6million	38.7million	300 000	553 661
发病人数	124	288	1458	114	46
粗发病率(1/10 万) *	1.42	1.45	—	—	1.09
年龄调整发病率(依世界人口)	0.66	—	—	1.1	0.65
年龄调整发病率(依美国人口)	0.98	—	0.68	—	0.90 *

* 依据欧洲人口的年龄调整发病率

三、人群分布

1. 年龄分布 典型的胃肠道间质瘤多见于 50 岁以上的人群, 年龄中位数在 60~65 岁之间, 40 岁之前少见, 儿童罕见。有研究发现, 有些在儿童时期的胃肠平滑肌肿瘤实际上是炎性肌成纤维细胞肿瘤。

不同国家和地区因肿瘤发生部位差别较大, 也受诊断方法不同的影响, 发病年龄略有差别。据美国学者 Thomas Tran 对确诊的 GIST 病例年龄分析显示, 发病平均年龄为 63 岁, 而意大利报道平均年龄 69 岁(30~90 岁), 在 ≤ 60 岁、60~70 岁和 >70 岁年龄组, GIST 的构成分别为 25.8%、30.6% 和 43.5%。中国香港以医院为基础的研究显示, GIST 发病年龄范围 29~87 岁, 年龄中位数为 66.6 ± 13.1 岁。而国内梁小波等按照 GIST 的诊断标准, 收集山西省 11 个地市 13 所医院病理科 2000 年 1 月至 2005 年 12 月确诊为 GIST 的 146 例患者的资料分析表明, 发病中位年龄 57 岁(16~80 岁)。

2. 性别分布 有资料认为 GIST 男性多见, 也有资料认为男女发病相似。意大利基于人群的研究结果显示, 人群 GIST 年发病率为 1.42/10 万, 男性年发病率为 1.55/10 万, 女性年发病率为 1.30/10 万, 依据世界人口调整的年龄标化发病率, 男、女分别为 0.84/10 万和 0.49/10 万, 均为男性高于女性, 但 124 例 GIST 患者的性别构成则分别为男性 46.7%, 女性 53.2%。美国学者对 1458 例 GIST 的性别构成分析则显示, 男性 54%, 女性 46%, 与中国香港男性 55.3%, 女性 44.7% 和国内男性 50.30%, 女性 49.70% 的报道接近。可见, 依据人群的性别发病率和病例的性别构成之间所得结果不完全一致, 但确切的性别资料有待于人群的调查。

3. 其他 关于胃肠道间质瘤人群分布的其他特征文献报道极少。美国资料显示, 黑色种族人群发病率较高。我国梁小波对 181 例 GIST 患者分析结果显示, 181 例 GIST 患者均为汉族; 有文化程度记载的 150 例患者中, 大学 40 例(26.67%), 高中 49 例(32.67%), 初中 45 例(30.00%), 小学 11 例(7.33%), 文盲 5 例(3.33%); 对有记录婚姻状况的 137 例分析显示, 未婚 8 例(5.84%), 已婚 129 例(94.61%); 136 例 GIST 患者中有 1 例有既往肿瘤病史(0.07%), 其余 135 例(99.3%) 均无既往肿瘤病史, 另有 3 例有肿瘤家族史(2.19%)。

四、地区分布

胃肠道间质瘤的地区分布资料极少。根据不同国家和地区 GIST 的发病率和患病率资料分析, 似乎地区差别不明显, 但有待进一步探讨。根据我国梁小波的报道, 181 例 GIST 患者中 168 例记录了患者家庭所在地, 城市居民所占比例(70.55%) 高于农村居民(29.45%)。从这些患者家庭所在地区分布来看, 太原、晋中和长治三地病例数较多, 见表 1-2。到目前为止, 基于人群的地区分布资料仍未见报道。

五、时间趋势

从年度分布情况来看, 多数国家和地区每年临床新发病例在增加。在美国 1992~2002 年间, GIST 的年龄调整发病率从 0.028/10 万上升至 0.68/10 万(上升 25 倍), 但同时胃肠道平滑肌肿瘤(平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、平滑肌母细胞瘤)发病率下降。荷兰的全国统计也有类似结果,

表 1-2 GIST 患者家庭所在地区分布

地区	例数	构成比(%)	地区	例数	构成比(%)
太原	43	25.60	忻州	12	7.14
大同	11	6.55	朔州	3	1.79
阳泉	8	4.76	晋中	35	20.83
长治	28	16.67	运城	10	5.95
晋城	4	2.38	临汾	8	4.76
吕梁	6	3.57			

GIST 年发病率从 1995 年的 0.21/10 万上升到 2003 年的 1.27/10 万。GIST 发病率的上升可能主要与诊断标准的变更,对 GIST 认识的提高,检查方法的逐步普及,以及筛查力度逐年加大有关,并不一定是发病人数真正意义上的增加。国内梁小波等基于医院 GIST 患者的分析显示,从 2000 年到 2005 年,发病构成有逐年增加的趋势,见表 1-3。

表 1-3 GIST 新发病例在各年度的分布比例

年份	例数	构成比(%)	年份	例数	构成比(%)
2000 年	12	6.63	2004 年	56	30.94
2001 年	11	6.08	2005 年	43	23.76
2002 年	27	14.92	合计	181	100.00
2003 年	32	17.68			

随着对 GIST 诊断技术的提高和对 GIST 认识的普及,GIST 的发现率和登记率会逐年提高,基于此,人群发病率和临床病例也可能会有上升趋势。

六、预后因素

参考国内外目前普遍采用的评估方法,影响 GIST 预后的因素可以总结为以下几个方面。

1. 年龄 患者一般为中老年,较年轻者预后差。美国研究显示,老龄为影响预后的危险因素。

2. 性别 男性是 GIST 的一个潜在恶性指标,美国研究显示,男性特征为影响预后的危险因素。

3. 部位 胃恶性 GIST 10 年存活率为 74%,而小肠恶性 GIST 10 年存活率仅为 17%,发生于胃较小肠的预后好。

4. 肿瘤大小和核分裂象 肿瘤大(>5cm),核分裂象多(>5mitoses/50HPF),预后较差。肿瘤越大,生存率越低(图 1-1)。

5. 恶性度 低度恶性的 GIST 有 50%复发,60%转移;高度恶性 GIST 有 83%复发,全部

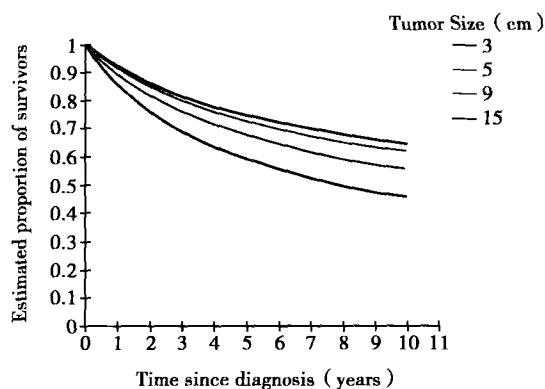


图 1-1 肿瘤大小与生存率的关系

发生转移。在调整年龄、性别后不同恶性危险程度与生存率之间呈反比关系(图 1-2)。

6. 生物标志物 仅有波形蛋白阳性表达的 GIST 常为恶性, 预后较差; 增殖标记 PCNA、Ki267 表达率高, 预后差。当肿瘤大小为 5cm 时, Ki-67 的比例越高, 生存率越低(图 1-3)。有 c-kit 基因突变的 GIST 比无突变的 GIST 预后较差, 但也有学者对 GIST 患者的预后是否与 Kit 突变程度、核分裂程度和肿瘤的大小有关存在争议。P16 缺失是 GIST 患者中一个常见的分子异常表现, 而 P16 的 GIST 患者预后较差。此外, 还有关于 p53 对患者预后影响的报道。

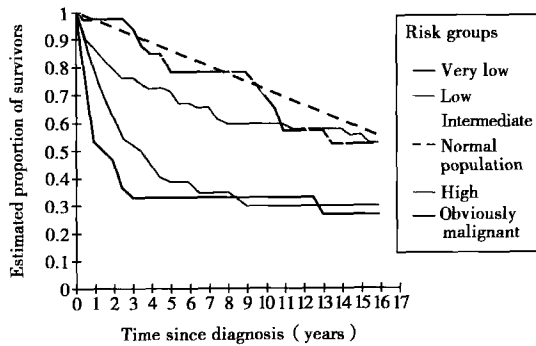


图 1-2 肿瘤恶性危险度与生存率的关系

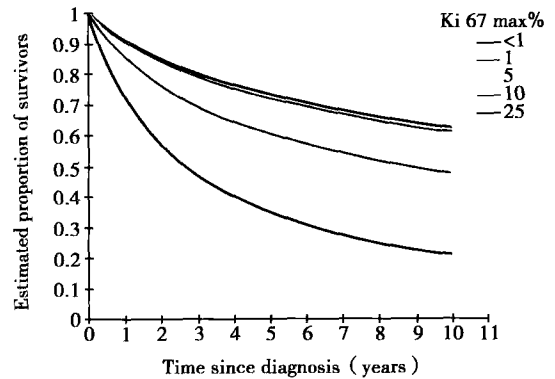


图 1-3 Ki-67 比例与生存率的关系

第二章

不常见。

(四) 缺乏向平滑肌和神经两种细胞类型分化的肿瘤

这部分肿瘤经蛋白水平表达的免疫组织化学染色方法,以及电镜超微结构证实没有以上三种列出的标准。但是这种“未定型”的肿瘤多数显示 CD34 蛋白免疫反应阳性。这一组特别的肿瘤在比较局限的意义上称为 GIST。

二、发生部位、性别及年龄

GIST 随部位、性别、年龄及人种差异不同表现不同。GIST 大多数起源于胃,约占 50%~60%;第 2 位是小肠,约占 25%~30%;其次结肠,约占 5%;食管约占 2%;其他腹部器官(如阑尾、胆囊、胰腺及网膜)约占 5%。发生在胃肠道外(如网膜、肠系膜、腹膜后)称为胃肠道外间质肿瘤(extra-gastrointestinal stroma tumor EGIST)。

(一) 食管

食管间叶性肿瘤最常发生在食管下段,大部分是比较肯定的平滑肌瘤,而食管的胃肠间质肿瘤 GIST 发生率比较低。资料报道食管胃肠间质肿瘤 GIST 在患病人数上与食管肉瘤相近,而食管肉瘤占食管恶性肿瘤的 0.2%。在性别方面食管间叶性肿瘤发病男女之比为 2:1;在食管肉瘤发病男性高于女性,两者之比接近 2:1。在年龄方面食管间叶性肿瘤发病中位年龄分布在 30~35 岁;食管肉瘤患者年龄基本上为 60~80 岁。没有发现人种差异的报道。

(二) 胃

发生在胃的胃肠道间叶性肿瘤中大部分是 GIST 或平滑肌肿瘤。文献报道 GIST 发病占恶性胃肿瘤的 2.2%。发生在胃的 GIST 无性别差异男女之比为 1.1:1。肿瘤首发年龄在 60~80 岁。黑色人种与白色人种同年龄发生率在肉瘤是 3:1;黑色人种女性患病概率比白色人种女性高 6 倍。

(三) 小肠

发生在小肠的胃肠道间叶性肿瘤中大部分是 GIST。GIST 可以在整个小肠即十二指肠、空肠及回肠发生。肉瘤占恶性小肠肿瘤的 14%。男性患者略多于女性,男女之比为 1.2:1。发病高发年龄段为 60~80 岁。黑色人种女性的平均发病年龄最低,为 50 岁。

(四) 结、直肠

发生在结、直肠的 GIST 同胃和小肠的发病相似。大部分为恶性。主要发病年龄在 60~80 岁之间。结、直肠的 GIST 患者的生存率似乎要高于小肠,但低于胃和食管。

三、病理学特征

依据 GIST 的组织形态病理学表现,国际癌症研究机构(IARC)在 2000 年“世界卫生组织

肿瘤分类及诊断标准”中“WHO 胃肿瘤组织学分类”将 GIST 分为良性、不确定恶性潜能、恶性三种类型。

GIST 的组织病理学改变,因年龄以及部位的不同,肿瘤的大体病理改变表现不尽一致。导致临床表现也不尽相同。在 GIST 的研究报道中,肿瘤的大小变化与临床的良、恶性,及其预后存在统计学相关性,几乎被研究者所公认。而且 GIST 的大小与核分裂活性是进行 GIST 危险程度判定分类的重要指标。Fletcher CDM 等人认为,GIST 的大小系指单一最大径。公认固定之前和固定之后及不同观察者之间测量的肿瘤大小可能有差异。一般认为,用大小作为侵袭性行为的阈值在小肠应比其他部位小 1~2cm,但是这种看法并不十分肯定。

(一) 大体形态

GIST 一般为单发,部分病例可为多灶性,或多结节生长,体积大小不等。依据肿瘤发生区域可分为黏膜下、壁内固有肌层、浆膜层。主要在胃肠壁的固有肌层。肿瘤可向黏膜和(或)浆膜外生长,向黏膜生长的肿瘤可突入腔内,约 20%~30%可导致黏膜溃疡和(或)出血。较大的肿瘤突入腔内或突出于浆膜侧,有时肿瘤主体在壁外,只有细蒂与肠壁相连。

肿瘤直径范围为 0.3~4.4cm,中位直径为 6cm,切面呈灰白或灰红色,质实或质嫩,可见出血囊性变或坏死等继发性改变,发生于腹腔内者可有纤维性假包膜包绕。

肿瘤的大小是一个有用的指标,直径小于 5cm 的肿瘤几乎从不转移,而直径大于 10cm 者有 60%发生转移。

(二) 组织病理学

GIST 的细胞形态多种多样,包括有长梭形细胞,短梭形细胞,上皮样细胞,多边形细胞,类圆形细胞等等;主要由梭形细胞和上皮样细胞构成,其中前者约占 70%,后者约占 20%~30%。大多数胞质丰富呈透明状,部分嗜酸性,有的细胞核端空泡,呈印戒样。肿瘤细胞排列成束状、栅栏状或漩涡状。间质中可见无定型嗜酸性物沉积,肿瘤中可以发生黏液变性。

(三) 超微结构

胃肠道间质肿瘤细胞的电镜超微结构显示,细胞中含有丰富的线粒体,多处可见内质网、游离的核糖体和中间丝;高尔基复合体分布在核周,偶尔质膜下不规则地分布一些微饮泡,质膜上有密斑样结构,质膜外不连续的基板,部分病例胞质有长突起,内有胞质成分延续,突起间以及突起与胞质间可见连接结构,细胞外间质可见胶原纤维及团丝样纤维。研究发现许多胃肠道间质肿瘤细胞具有自主性神经和平滑肌的特点,这也与肿瘤起源于多潜能前驱细胞的观点一致。

(四) 组织来源

随着分子和超微技术的发展,国内外许多学者认为胃肠间质肿瘤 GIST 起源于肠壁中的胃肠道起搏细胞(interstitial cells of Cajal, ICC),最近又有证据显示在网膜上也发现了这种细胞。这就解释了为什么在肠壁外也可以产生 GIST。GIST 是一种免疫表型上表达 C-Kit 蛋白(CD117),遗传学存在频发性 C-Kit 基因突变,组织学上富于梭形细胞和上皮样细胞呈束状或弥漫型排列为特征的胃肠道最常见的间叶源性肿瘤。目前认为该类肿瘤起源于向 Cajal 间质细胞分化的间质干细胞。Cajal 细胞是一种特殊细胞,它不属于神经细胞,却与神经功能密切相关。

关,是胃肠道慢波活动的起搏点。Cajal 细胞是胃肠道细胞中唯一共同表达 CD-117 和 CD-34,同时具有与胃肠间质肿瘤 GIST 相同的超微结构的细胞。

(五) 免疫组织化学

GIST 的诊断主要依靠免疫组织化学标记。常用的免疫抗体有 CD117(c-kit 细胞表面酪氨酸激酶受体蛋白)、CD34、Nestin 巢蛋白 (neuroepithelial stem cell 神经上皮干细胞蛋白)、SMA (smooth muscle actin 平滑肌动蛋白)、Desmin (结蛋白)、MSA (muscle-specific actin)、S-100 蛋白、NSE、NF 等。

CD117(c-kit)是一种细胞表面的酪氨酸激酶受体蛋白,与相应配体结合,形成二聚体,具有激活酶活性,使受体自磷酸化,结合底物和衔接蛋白,引起细胞信号级联放大,控制细胞的增生、黏附、凋亡及分化,参与某些干细胞发育。控制该蛋白的基因位于 4q11-12,在 GIST 中常出现第 11 外显子突变(72%),也可出现第 9 外显子突变(18%)和第 13 外显子突变(2%),故表达 CD117 蛋白,该蛋白在细胞膜上表达,以细胞膜和高尔基区表达明显,细胞核不表达。理论上(约有 95%)GIST 的肿瘤细胞阳性表达。这是最具诊断性的特点之一。

CD34 在 GIST 的诊断中也同样重要,常与 CD117 同时表达,约 70%~80%为阳性,典型阳性为膜表达。有些病例肿瘤细胞不表达 CD117,而只表达 CD34 时,也可以诊断 GIST。

新近研究表明,Nestin 在绝大多数 GIST 中弥漫表达,而在平滑肌肿瘤中表达阴性或个别病例灶性表达,是 GIST 诊断与鉴别诊断的重要标记物。

其他标记物如:约 40%的 GIST 表达 MSA。约 30-40%的 GIST SMA 局灶性阳性,而 desmin、S-100、NSE、NF 有时可以表达阳性或局灶阳性。

有研究显示,Bcl-2 在 GIST 中有弥漫表达,而且与 CD34 表达基本同步。P63、P53、Ki-67 在 GIST 中的表达,可以间接反映肿瘤细胞的增殖活性;高表达者,提示肿瘤组织增殖活性高,转移及复发可能性大,提示临床预后差。而低表达者则相反。

四、恶性程度

GIST 良、恶性的诊断标准不完全统一。其判定指标主要参考肿瘤大小、细胞增殖与分化程度、细胞异型性、肿瘤细胞病理性核分裂、肿瘤生长方式、有无出血坏死等;如果有条件可以做 DNA 倍体分析,以及基因检测。目前国内外在判断该肿瘤的良、恶性方面多采用的最有价值的指标是肿瘤大小和核分裂的数量。在确诊的 GIST 中绝大部分为不确定的恶性潜能型,约占 70%~90%。而恶性 GIST 约占 10%~30%。

1. 有资料报道(GIST 临床学术研讨会,北京、上海、广州)GIST 良、恶性的诊断标准有以下 4 条:

(1) 可能良性,肿瘤<2cm,肿瘤细胞病理核分裂象<5/50HPF。

(2) 低度恶性,肿瘤 2~5cm,肿瘤细胞病理核分裂象<5/50HPF。

(3) 中度恶性,肿瘤<5cm,肿瘤细胞病理核分裂象 6~10/50HPF;或肿瘤 5~10cm,肿瘤细胞病理核分裂象<5/50HPF。

(4) 高度恶性,肿瘤>5cm,肿瘤细胞病理核分裂象<5/50HPF。

2. 国内专家推荐的 GIST 良、恶性判断参考标准:

(1) 良性,肿瘤<5cm,肿瘤细胞病理核分裂象<5 个/50HPF。

(2) 交界性或低度恶性,肿瘤>5cm,肿瘤细胞病理核分裂象<5个/50HPF。

(3) 恶性,肿瘤>5cm,肿瘤细胞病理核分裂象>5个/50HPF。

3. GIST良、恶性与肿瘤细胞增殖分化状况有相关性:

(1) 如果肿瘤细胞向平滑肌分化可有良性、交界性、恶性之分,大部分为良性,约占70%。如果肿瘤>5cm,肿瘤细胞病理核分裂象<5个/50HPF,同时肿瘤细胞生长活跃,明显异型,浸润性生长,有出血坏死应该诊断为恶性。

(2) 如果肿瘤细胞向神经分化可以考虑为恶性。

(3) 如果肿瘤细胞向平滑肌和神经成分双向分化或者缺乏向平滑肌和神经两种细胞类型分化的肿瘤,可以考虑为潜在恶性或恶性。

4. DNA倍体状况的检测中,良性肿瘤一般均为DNA的二倍体或整倍体;潜在恶性或恶性肿瘤大部分为异倍体或非整倍体DNA含量增高,可有少数的二倍体或整倍体DNA。异倍体或非整倍体DNA含量越高,其相应的恶性程度也越高(高危险度)。相反潜在恶性或恶性肿瘤中二倍体或整倍体DNA含量越高,其恶性程度越低(低危险度)。可以和免疫组织化学标记的ki-67一起,用来预测GIST的生物学行为。

五、鉴别诊断

在以往胃肠道诊断的多数平滑肌肿瘤按照现在的诊断标准应重新诊断为GIST,但并不代表胃肠道不可以发生平滑肌肿瘤,文献上仍可见有报道。在GIST被广泛接受的同时,一些发生在胃肠道或腹腔内的非GIST间叶性肿瘤被误诊为GIST,如胃肠道型神经鞘瘤、腹腔/盆腔纤维瘤病和腹腔内富于细胞性神经鞘瘤等,造成对其中的一些良性肿瘤病例也采取了不必要的治疗,国内外文献都有专题报道。

(一) 胃肠道平滑肌瘤

细胞无异型性,胞质深嗜伊红色,不见核分裂象,免疫组化显示瘤细胞表达actins,部分病例尚表达desmin不表达CD34和CD117。

(二) 胃肠道型神经鞘瘤

容易被误诊为GIST。胃肠道型神经鞘瘤一般小于5cm,镜下特点是,多数病例于肿瘤的周围可见淋巴细胞组成的淋巴细胞套,瘤细胞之间可见多少不等的胶原纤维,免疫组化显示瘤细胞表达S-100蛋白、Len-7和GFAP等神经标记,部分病例可表达CD34,但不表达CD117。

(三) 富于细胞性神经鞘瘤

发生于腹腔者可被误诊为GIST,富于细胞性神经鞘瘤的主要形态学特点,肿瘤具有完整的纤维包膜,有时于包膜下可见淋巴细胞组成的袖套样结构,一些病例中,瘤细胞可形成漩涡状结构,部分病例可见核分型,但多数少于4/10HPF,局部区域瘤细胞核深染、畸形但并无真正的异型性;肿瘤内可见厚壁血管,管壁常玻璃样变,此外,肿瘤内一些散在分布的小血管周围常见有淋巴细胞浸润;免疫组化标记显示,瘤细胞强阳性表达S-100蛋白、GFAP和Len-7,部分病例可表达CD34,但不表达CD117。