

文章编号:1005-2208(2015)04-0345-04

DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.04.01

我国胃肠间质瘤诊治中的困惑与对策

秦新裕,高晓东,沈坤堂



【摘要】 作为胃肠外科研究的热点之一,胃肠间质瘤(GIST)在临床诊治的多个环节仍存在一些困惑。面对这些困惑,外科医生在临床决策中需要注意以下几个方面:避免不必要的术前活检;排除高危因素后,非直肠来源的小GIST可随访;选择微创技术治疗GIST须谨慎;靶

should be carried out after the preoperative treatment with target drugs for the drug effect and the time of surgical intervention; the time of postoperative adjuvant therapy depends on the risk classification; the rational evaluation of the standard of GIST recurrence risk assessment; the target therapy plays a major role in the treatment of the recurrent GIST, and the operative method is complementary.

Keywords gastrointestinal stromal tumor; target therapy; operative treatment

向药物术前治疗必须严密随访病人对药物的反应并据此选择治疗时间;术后辅助治疗时间依赖于危险度分级;理性评价GIST复发风险评估标准;在复发转移GIST的治疗中,应以靶向药物为主,而以手术为辅。

【关键词】 胃肠间质瘤;靶向治疗;手术治疗

中图分类号:R6 文献标志码:C

随着对胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)发病机制认识的加深,靶向药物的应用以及微创、影像诊疗技术的进步,改变了GIST的治疗模式并显著延长了病人的生存期。近年来,国内外诊疗指南的不断更新,很好地推动了GIST的规范化诊断和治疗。由于GIST某些生物学特性和分子机制尚不清楚以及相关临床研究的缺乏,导致GIST诊治工作中仍然存在一些困惑和争议,这影响了我们在临床实践中的决策。厘清这些问题并结合我国GIST病人的特点找出相应的对策将有助于提高GIST的临床诊治水平。

Confusions and countermeasures in diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor in China

QIN Xin-yu, GAO Xiao-dong, SHEN Kun-tang.

Department of General Surgery, Zhongshan Hospital Fudan University; Institute of General Surgery of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: QIN Xin-yu, E-mail: qin.xinyu@zs-hospital.sh.cn

Abstract Nowadays, one of the hot research topics in gastrointestinal surgery is gastrointestinal stromal tumors (GIST). However, there are some confusions in the clinical diagnosis and treatment of GIST. In face of the confusions, surgeons need to pay attention to the following aspects before making clinical decisions, for instance, avoiding unnecessary preoperative biopsy; non-rectum derived small gastrointestinal stromal tumor could be followed up after eliminating risk factors; the choice of minimally invasive technique in the treatment of GIST need to be careful; the close following up

1 术前活检的原则

病理检查是确诊GIST的惟一方法,但GIST血供丰富、质脆易破,且部分肿瘤呈囊性变,不适当的活检可能引起肿瘤出血、破溃,从而增加肿瘤播散的风险。因此,国内外诊疗指南对局部能完整切除的GIST都不推荐术前活检^[1]。术前活检只限于:(1)术前需要伊马替尼治疗的病人。(2)初发且疑似其他肿瘤的病人(如淋巴瘤),须明确诊断。

对于活检是采用细针穿刺还是空芯针穿刺,目前仍存在争议。美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐细针穿刺,因为该针直径小,穿刺引发的出血、播散的机会少。但国内专家认为,细针穿刺组织少,明确诊断困难,特别是部分病例还须行基因检测,需要更多的组织,因此,主张采

作者单位:复旦大学附属中山医院普外科 复旦大学普通外科研究所,上海 200032

通信作者:秦新裕, E-mail: qin.xinyu@zs-hospital.sh.cn

用空芯针穿刺活检。这一观点在最新的欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南中也得到认可^[2]。无论采用哪种穿刺针,最主要的目的是明确诊断。由于各个诊疗中心病理科对穿刺组织诊断经验存在差异,因此,各单位可根据自身实际情况选用不同的穿刺针。由于腔内播散发生率极小,建议所有穿刺尽量通过胃肠腔进行,以减少肿瘤针道转移和破裂种植的风险。而对于合并囊性变GIST的活检则须谨慎,ESMO指南特别指出:需在有一定经验的单位进行^[2]。超声引导下经皮穿刺有肿瘤出血、破溃从而导致播散的风险,一定要慎重,仅适用于可疑的转移性GIST。

2 小GIST手术治疗的适应证

NCCN指南在2010年首次将直径 $<2\text{ cm}$ 的GIST定义为“小GIST”。由于内镜及影像学技术的进步,以及人们对自身健康的关注度提高,越来越多的多个部位的小GIST被发现。对于原发局限性小GIST,是否需要手术仍存在争议。小GIST是否需要手术主要取决于其生物学行为。以往认为所有GIST均为潜在恶性或恶性,一旦发现均应手术切除^[3]。Miettinen等^[4]对124例胃小间质瘤进行回顾性分析发现无一例复发或死亡。一项针对小肠间质瘤的研究中,69例核分裂像 ≤ 5 个/50高倍视野(HPF)的小GIST无复发或死亡;但2例核分裂像 >5 个/50HPF的小GIST病人,1例死亡^[5]。Rossi等^[6]对167例GIST的研究发现115例胃间质瘤无一例复发,而39例小肠间质瘤有2例复发转移,7例直肠间质瘤有1例发生复发转移。虽然目前关于小GIST的长期随访研究并不多,但以上研究都显示不同部位的小GIST生物学行为不同,复发风险也不一样。一般而言,胃来源的小GIST良性的可能性大,而其他部位则不然。因此,针对不同部位的小GIST,治疗策略也不同。国内外诊治指南指出胃来源的无症状小间质瘤,通过超声内镜排除不良因素(边界不完整、溃疡、强回声和异质性)可以随访^[1-2]。对于来源于直肠的间质瘤,即使直径 $<2\text{ cm}$ 也建议手术切除,而对于其他部位来源(如小肠、结肠等)的小GIST,未明确说明,但因这些部位来源的小GIST存在复发转移的风险,故一旦发现,建议手术切除。目前,对于小GIST的认识仍然有限,除了病例数偏少之外,许多小GIST常由于腹部恶性肿瘤手术时偶然发现,病人往往死于

其他肿瘤,而对其真正的生物学行为无法准确了解。因此,仍需更多的研究,特别是前瞻性的研究才能得出更科学的结论。

3 内镜及腹腔镜手术治疗原发局限性GIST的适应证

多数GIST起源于固有肌层,生长方式多样,瘤体与周围肌层组织界限不清晰,内镜下不易根治性切除。因此,NCCN和ESMO指南一直没有内镜治疗GIST的相关表述,国内指南也不常规推荐。近年来,有学者提出内镜治疗GIST安全有效,也可以达到肿瘤完整切除的目的,特别是对于特殊部位的GIST(如食管胃结合部),内镜治疗能避免开腹或腹腔镜手术带来的胃食管反流等并发症,能显著改善病人生活质量^[7]。虽然不同机构均有相关报道,但样本量较小且随访时间短,而且尚无前瞻性随机对照研究。所以,文献^[8]提出不能采用内镜切除食管和胃的GIST。但随着相关临床研究的出现,内镜治疗有可能成为GIST治疗的方法之一。因此,在选择治疗方案时,既要全面考虑肿瘤的大小、位置、浸润情况,还要考虑自身技术成熟度以及病人的意愿,谨慎应用内镜技术治疗GIST。对于内镜切除后切缘阳性的中、高危GIST,根据我们的经验应再次行补救手术,若创伤不大可获得较好的治疗效果。

有学者对胃间质瘤行开腹和腹腔镜手术进行Meta分析,共有1166例病人入组,结果发现胃间质瘤行腹腔镜手术短期预后优于开腹手术,远期预后取决于肿瘤自身特点,而与手术方式无关^[9]。但由于肿瘤质脆,腹腔镜手术容易引起肿瘤破裂而导致腹腔种植,国内外共识均不常规推荐使用。NCCN指南仅指出对于特定部位(如胃大弯侧、前壁以及空、回肠)的GIST病人可考虑行腹腔镜手术,而国内指南只建议胃间质瘤可用腹腔镜手术^[1]。但腹腔镜GIST手术的适应证以及对肿瘤的大小、部位的要求,目前尚未达成一致。以往认为直径 $<5\text{ cm}$ 的胃间质瘤才能行腹腔镜手术,但近年来有直径 12.5 cm 的胃间质瘤成功采用腹腔镜手术的报道^[10]。因此,肿瘤的大小不是腹腔镜手术的绝对禁忌证,除了大小还须考虑肿瘤位置、边界是否清楚以及周围组织有无侵犯等因素。如果术中发现镜下操作困难,应立即中转开腹,避免造成医源性肿瘤播散。虽然有研究报道直径 $>5\text{ cm}$ 的胃

间质瘤采用腹腔镜手术是安全有效的,但该研究为单中心回顾性研究且样本量较小^[11]。绝大多数研究中,入选 GIST 病人的瘤体平均直径均 < 5 cm^[12]。因此,有经验的中心对瘤体直径 < 5 cm 或生物学行为较好的胃间质瘤可选择应用腹腔镜手术。必要时采用腹腔镜联合内镜治疗的技术,以保证术中的精确定位和创伤的最小化。

4 靶向药物术前治疗的时间和术前停药时间

原发性 GIST 不能达到 R0 切除、可以切除但易破裂播散或严重影响脏器功能者,应先行伊马替尼治疗再行切除。这一观点国内外专家已经达成共识。但术前用药的时间和手术时机的选择仍未达成一致。国内指南推荐术前治疗时间为 6 个月^[1], ESMO 指南认为术前伊马替尼最大起效时间为 6~12 个月,在此时间段手术最合适^[2]。而 NCCN 指南则比较模糊地指出术前治疗时间和手术时机由肿瘤科医生和外科医生共同研究后决定。理论上讲,手术时机应选在药物作用的高点、病情稳定但肿瘤开始进展之前。根据 B2222 试验,绝大多数病人在用药后 6 个月出现反应^[13],而伊马替尼耐药的中位时间常发生在服药后 18 个月^[14]。因此,术前治疗的合适时间为 6~18 个月。但我国病人因为各种原因往往不能等待较长时间,这需要医生根据病人对伊马替尼的反应程度和对药物副反应的耐受性进行个体化治疗,选择合适的用药时间和手术干预时机。需要注意的是,在靶向药物治疗过程中必须密切随访病人治疗后的反应,尽可能避免病人在两次评价期间发生肿瘤进展。

靶向药物治疗后,部分病人会出现骨髓抑制、手术区域组织的水肿等副反应,可能会增加术后感染并发症及瘘的发生率。国内专家建议术前停药 1 周^[1]。靶向药物常作用于多靶点以及某些未知环节影响代谢通路,对凝血功能以及水钠潴留等方面也产生影响。伊马替尼对手术的影响要小于舒尼替尼,所以, NCCN 指南建议采用伊马替尼治疗可术前 1 d 停药,而舒尼替尼治疗最好术前 1 周就停药以策安全。

5 GIST 复发风险评估标准

目前, GIST 复发风险评估标准主要采用美国国立卫生研究院(NIH)共识标准和修订后的共识标准以及军队病理研究所(AFIP)标准。这些标准

以肿瘤大小、核分裂像、部位等进行分级,比较容易记忆,但准确性一直受到质疑。Joensuu 等^[15]通过较大样本的研究发现 NIH 共识标准、修订后的共识标准和 AFIP 标准均存在一定局限性;肿瘤大小和核分裂像与 GIST 复发风险呈非线性关系,据此并结合肿瘤部位和破裂开发出新的预后等高线图,并证实比 NIH 和 AFIP 标准能更准确地预测 GIST 复发风险。

Hou 等^[16]认为对 GIST 复发风险的评估应建立在区分良、恶性的前提下,除了肿瘤大小、核分裂像外,还应参考更多的形态学指标如黏膜浸润、肿瘤性坏死、细胞异形性等。该作者通过对多家医院近 900 例 GIST 进行 5 年的随访发现, 12 项临床及形态学指标能有效地将恶性 GIST 区分开来,准确率达到 98.8%,说明组织形态学在评估复发风险中具有重要意义。此研究还将该分级标准与 NIH 标准进行比较,发现符合 NIH 低危险度的病人中包含一些恶性 GIST 病例,反之,非恶性 GIST 病人中分布在 NIH 中、高危复发风险病例中,并认为该分期分级标准能更好地预测预后,优于 NIH 共识标准^[17]。

究竟哪种病理风险分级更准确,目前仍缺乏具有说服力的研究。但有一点可以明确,目前的 NIH 和 AFIP 分级标准仍需完善,相信随着研究的深入会对 GIST 危险度分级有着更清晰的界定。

6 伊马替尼辅助治疗的时间

接受完整切除手术的 GIST 病人,伊马替尼辅助治疗多久? 北美协作组 Z9001 研究证实伊马替尼 400 mg/d 辅助治疗 1 年能显著改善预后,该研究入组病人为肿瘤长径 > 3 cm 的病人。2011 年 SSGXVIII/AIO 研究显示, 3 年辅助治疗不仅进一步改善无复发存活率,而且改善了病人的总生存期^[16]。目前国内外指南都推荐高危病人的辅助治疗时间为 3 年。但延长辅助治疗时间是否进一步改善 GIST 病人预后呢? 在 SSGXVIII/AIO 研究中,停止 3 年辅助治疗后,复发率再次升高,说明 3 年也许仍不是辅助治疗的最终时间。辅助治疗时间究竟多久,目前仍没有答案。但很显然,让接受完全切除的 GIST 病人接受终身服药也是不可取的,伊马替尼辅助治疗的合适时间仍有待进一步研究。目前,辅助治疗 5 年的 PERSIST 研究正在进行,结果令人期待。中危病人是否需要行伊马替

尼辅助治疗? 目前缺乏针对性的研究,只有北美协作组 Z9001 研究中包含部分中危病人,因此,国内指南推荐伊马替尼治疗1年。但最新的ESMO指南却未明确中危病人术后是否需要伊马替尼辅助治疗,仅表述为有讨论的空间^[2]。笔者医院对于中危病人还要了解其他的病理特征(如有无黏膜、肌层、血管、神经浸润以及异型程度等),综合考虑是否行伊马替尼辅助治疗。若存在恶性肿瘤生物学表现的病理特征,则需要行伊马替尼辅助治疗。

7 手术在复发转移性GIST治疗中的地位

靶向药物是晚期GIST病人的首选治疗,能显著改善病人的预后。但疾病缓解后是否需要行手术治疗,目前仍存在争议。理论上,靶向治疗最终可能都会发生耐药,单纯药物治疗不能使晚期GIST病人长期获益。因此,靶向治疗控制后手术切除病灶或肿瘤进展时切除进展病灶以减轻瘤荷,可能会使靶向治疗获益时间延长。然而,目前仍未有证实晚期GIST病人靶向治疗联合手术治疗优于单纯靶向治疗的前瞻性研究,但已有回顾性研究发现伊马替尼治疗后缓解或疾病稳定的病人,行手术治疗后能延长无病存活率和总生存期。因此,NCCN及ESMO指南均推荐对于稳定状态者,如病灶能切除,可选择合适时机进行肿物完整切除。而全身进展的病人不建议手术,因为手术并不能改善病人无进展生存期及总生存期,反而增加手术并发症发生率,降低病人生活质量。对于伊马替尼治疗后局部进展的病人,手术是否能使病人获益,仍存在争议。不同的回顾性研究结果得出不同的结论,期待前瞻性对照研究进行证实。对于晚期GIST,应该以靶向治疗为主,手术治疗为辅。根据病人的临床和影像学资料以及对靶向治疗的敏感性等因素进行综合评估,严格掌握适应证,选择合适的病人进行靶向药物联合手术治疗,这样才能最大程度使病人获益。

参 考 文 献

[1] 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.
 [2] The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (suppl 3):iii21-iii26.
 [3] 何裕隆. 胃肠道间质瘤外科治疗进展[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(8): 629-630

[4] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(1):52-68.
 [5] Miettinen M, Makhoul H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(4):477-489.
 [6] Rossi S, Gasparotto D, Toffolatti L, et al. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors of small size[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(10):1480-1491.
 [7] 曹晖, 汪明. 双镜联合技术在胃肠道间质瘤诊治中的应用及评价[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(1):63-65.
 [8] Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896):973-983.
 [9] Chen QL, Pan Y, Cai JQ, et al. Laparoscopic versus open resection for gastric gastrointestinal stromal tumors: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12:206.
 [10] Berindoague R, Targarona EM, Feliu X, et al. Laparoscopic resection of clinically suspected gastric stromal tumors [J]. *Surg Innov*, 2006, 13(4):231-237.
 [11] Li JX, Huang CM, Zheng CH, et al. Laparoscopic versus open gastric resection for larger than 5cm primary gastric gastrointestinal stromal tumors (GIST): a size-matched comparison[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(9): 2577-2583.
 [12] Honda M, Hiki N, Nunobe S, et al. Long-term and surgical outcomes of laparoscopic surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(8):2317-2322.
 [13] DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4):620-625.
 [14] Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4):626-632.
 [15] Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled population based cohorts [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3):265-274.
 [16] Hou YY, Lu SH, Zhou Y, et al. Predictive values of clinical and pathological parameters for malignancy of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Histol Pathol*, 2009, 24(6):737-747.
 [17] Hou YY, Lu SH, Zhou Y, et al. Stage and histological grade of gastrointestinal stromal tumors based on a new approach are strongly associated with clinical behaviors [J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(4):556-569.

(2014-11-19收稿)