

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.008

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.008>

132例合并原发性消化道癌的胃肠道间质瘤临床病理特征

丁鑫¹, 殷平¹, 陈琪琪¹, 廖洪锋¹, Annie S. Hong²

(1. 厦门大学附属中山医院病理科, 福建 厦门 361004; 2. 美国内华达大学拉斯维加斯分校医学院内科, 美国 内华达州 拉斯维加斯 89154)

[摘要] 目的: 探讨合并原发性消化道癌的胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)的临床病理特点。方法: 回顾性分析689例GISTs患者的临床病理资料, 从中筛选出132例合并原发性消化道癌的GISTs患者及512例单纯GISTs患者, 对比分析其临床病理特征、免疫表型特征; 部分合并原发性消化道癌的GISTs病例采用直接测序法检测*c-Kit*基因9, 11, 13和17外显子的突变情况, 与已知GISTs基因突变情况进行比较。结果: 合并原发性消化道癌的GISTs占同期全部GISTs的19.2%(132/689)。与单纯GISTs相比, 其发病年龄较高, 男性明显多于女性。GISTs最大径0.1~8.0(平均1.1) cm, 其中92.4%(122/132)为小间质瘤; 多数核分裂象<5个/50个高倍视野(HPF)。免疫组织化学显示CD117和CD34的阳性率均为97.7%(129/132), DOG-1阳性率99.2%(131/132), 约94.7%的病例Ki-67阳性率<2%。绝大多数为低危和极低危; 47.9%(23/48)的病例检测到*c-Kit*基因突变, 均为11外显子的突变, 未发现外显子9, 13和17突变。其中52.2%(12/23)为点突变, 是本组11外显子突变最常见的状态, 其次是缺失突变, 约为43.5%(10/23), 插入突变约为4.3%(1/23)。结论: GISTs与消化道癌伴发并不是一个罕见的或特殊的现象, 这种GISTs常发生在胃, 绝大多数小GISTs, 确诊需依靠病理, 其形态学及免疫组织化学以及分子检测结果与单纯GISTs无明显差异。往往是偶然被发现, 其潜在的恶性风险较低, GISTs复发的概率远低于原发癌, 因此要避免过度治疗。

[关键词] 胃肠道间质肿瘤; 胃肠道肿瘤; 临床病理特征

Clinicopathological features of 132 cases of gastrointestinal stromal tumors with primary gastrointestinal carcinoma

DING Xin¹, YIN Ping¹, CHEN Qiqi¹, LIAO Hongfeng¹, Annie S. Hong²

(1. Department of Pathology, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen Fujian 361004, China; 2. Department of Internal Medicine, University of Nevada Las Vegas School of Medicine, Las Vegas NV 89154, USA)

Abstract **Objective:** To analyze the clinicopathological feature of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary gastrointestinal carcinoma. **Methods:** A total of 689 cases of GISTs were retrospectively analyzed, 132 cases

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-13

通信作者 (Corresponding author): 丁鑫, Email: 673785595@qq.com

基金项目 (Foundation item): 福建省卫生厅青年科研课题 (2012-2-82)。This work was supported by the Youth Scientific Research Project of Fujian Provincial Health Department, China (2012-2-82).

GISTs with primary gastrointestinal carcinoma and 512 cases single GISTs among them were screened, and the clinicopathological and immunohistochemistry feature were also observed. The mutations of exons 9, 11, 13 and 17 of *c-Kit* gene were detected by direct sequencing in some cases of GISTs with primary gastrointestinal cancer, and compared with those of single GISTs gene. **Results:** The proportion of GISTs with primary gastrointestinal cancer to all the GISTs in the same period was 19.2% (132/689). Compared with single GISTs, the patients are significantly older and the majority are males. The maximum diameter of GISTs ranged from 0.1 cm to 8.0 cm, with an average of 1.1 cm, of which 92.4% (122/132) were small stromal tumors. Most mitotic figures are less than <5/50 high power field (HPF). Immunohistochemistry showed that the positive rates of CD117 and CD34 were 97.7% (129/132), DOG-1 was 99.2% (131/132), and Ki-67 index was less than 2% in 94.7% of cases. The majority cases showed low-risk and very low-risk of GISTs risk stratification. *C-Kit* gene mutations were detected in 47.9% of the cases, all of which were exon 11 mutations in exon, and no mutations in exon 9, 13 and 17 were found. Among them, 52.2% (12/23) was point mutation, which was the most common mutation in exon 11, followed by deletion mutation, which was about 43.5% (10/23) and insertion mutation, which was about 4.3% (1/23). **Conclusion:** The concomitant occurrence of GISTs and gastrointestinal cancer is not a rare or special phenomenon. This kind of GISTs often occur in stomach. Most of them were small GISTs. The diagnosis depends on pathology. There was no significant difference in morphology, immunohistochemistry, molecular detection with single GISTs. These GISTs were often found by accident, and their potential risk of malignancy was low. The probability of recurrence of GISTs was much lower than that of primary cancer. Therefore, overtreatment should be avoided.

Keywords gastrointestinal stromal tumors; gastrointestinal neoplasms; clinicopathological features

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤。在生物学行为和临床表现上可以从良性至恶性。主要发生在胃,部分发生在小肠,少数发生在直肠、阑尾和食道以及胃肠道外。在免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)上,通常表达CD117和DOG-1,大多数GISTs病例显示卡哈尔细胞(Cajal cell)分化并具有c-Kit或血小板源性生长因子受体alpha (platelet derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)酪氨酸激酶基因编码活化突变。在少数无c-Kit基因或PDGFRA突变的病例,存在其他分子变异,可能涉及SDHX, BRAF, NF1, K/N-RAS和PIK3CA基因等^[1]。近年来GISTs合并其他肿瘤的病例报道逐渐增多,其中最常见的是消化道癌,合并发生率4.5%~33.0%^[2-11],多数是在食管癌、胃癌、肠癌根治手术中被发现。目前尚未见合并消化道癌的GISTs治疗方案的规范性意见。本研究回顾性分析合并消化道癌的GISTs病例的临床资料,探讨其临床病理特点及处理原则。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾分析厦门大学附属中山医院外科2007年

1月至2019年4月收治的经过常规病理和免疫组织化学证实的GISTs患者共689例,以及癌根治术标本共计7 423例,其中明确消化道癌4 154例;从所有GISTs病例中筛选出合并消化道癌的GISTs患者共计132例,合并其他肿瘤的GISTs 45例,单纯GISTs病例共计512例。复习所有临床病例资料。记录所有患者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤部位、生长方式、其他改变(有无粘连、破溃、转移等),以及并发肿瘤的部位、大小、分期、手术方式、术后辅助治疗方法。本研究经厦门大学附属中山医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

所有标本用10%甲醛溶液固定,石蜡包埋,4 μm厚切片,苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色,在光镜下观察。同时进行IHC染色(ROCH Benchmark XT全自动免疫组织化学染色仪, DAB显色),全部设阴性和阳性对照,光镜观察。一抗为CD117, Dog-1, CD34, SMA, Desmin, S-100和Ki-67即用型抗体。其中一抗CD117, SMA和Ki-67及第二抗体显色试剂盒(ultraview universal DAB detection kit)购自瑞士罗氏公司,其余一抗Dog-1, CD34, Desmin和S-100均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

由于部分GISTs的体积太小, 无法提取足够量的DNA用于测序研究, 因此仅48例GISTs行*c-Kit*基因检测。DNA提取及测序由北京六合华大基因科技股份有限公司协助完成。用引物设计程序设计*c-Kit*基因9, 11, 13和17外显子的引物序列见表1。使用DNA提取试剂盒(QIAamp DNA Micro Kit, 凯杰公司)从石蜡包埋组织中提取基因组DNA, 采用PCR扩增*c-Kit*基因9, 11, 13, 17外显子。PCR产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳鉴定后, 运用ABI 3500测序仪对扩增后的DNA产物直接测序, 应用Chromas软件读取测序结果并与NCBI基因库*c-Kit*基因外显子序列进行比对分析。

1.3 结果判读

肿瘤细胞的特定部位染色显示棕黄色为阳性表达, 其中CD117, DOG-1阳性为肿瘤细胞胞质弥漫阳性; CD34, SMA及Desmin表现为胞质阳性; S-100强调核和胞质同表达为阳性; Ki-67为胞核阳性, 以百分率表示。核分裂计数选择肿瘤细胞生长最活跃区, 连续观察50个高倍视野(HPF)。患者的病理诊断都经过2位以上主任医师重新审核确保无误。GISTs肿瘤的诊断及危险度分级参考2008版改良后的美国国立卫生院分级标准和《中国胃肠道间质瘤诊断治疗专家共识(2017版)》^[12]进行(GISTs诊断思路请参考图1)。

表1 *c-Kit* 9, 11, 13和17外显子引物序列

Table 1 Primer sequences of *c-Kit* exons 9, 11, 13 and 17

外显子位点	引物(5'-3')	产物长度/bp
9	正向: TATGCCACATCCCAAGTGTT 反向: TGGTAGACAGAGAGCCTAACATCC	322
11	正向: CGTAATCGTAGCTGGCATGA 反向: CGATGTTCTCTATGGCAAACC	436
13	正向: CTGCATGCGCTTGACATCAGT 反向: AGGCAGCTTGGACACGGCTT	199
17	正向: CGTTTCTTTCTCCTCCAACC 反向: GCAGGACTGTCAAGCAGAGGA	183

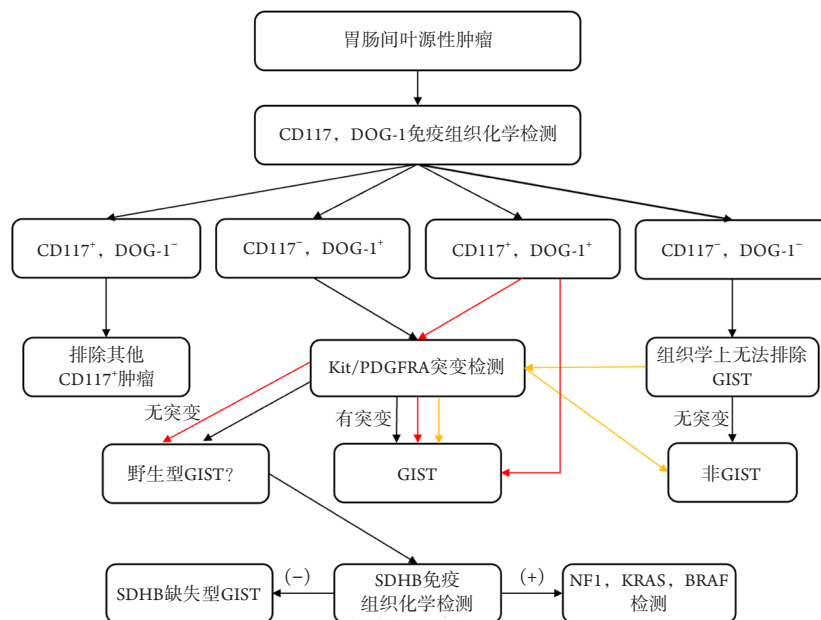


图1 GISTs诊断思路

Figure 1 Diagnostic Ideas of GISTs

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析; 计数资料采用 χ^2 检验, 行 \times 列表 χ^2 检验, 多个样本率间多重比较; 双侧检验, 取 $\alpha=0.05$ 为显著检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

合并消化道癌的GISTs病例共计132例, 占有合并肿瘤的GISTs病例数的74.6%(132/177), 分别占同期全部GISTs和同期消化道癌的比例分别为19.2%(132/689)和3.2%(132/4 154)。同期4 154例消化道癌的分布情况: 结直肠癌占58.9%(2 447/4 154), 食管癌占20.6%(856/4 154), 胃癌占15.4%(640/4 154), 贲门癌占4.9%(203/4 154), 小肠癌占0.2%(8/4 154)。合并消化道癌的GISTs中男102例(77.3%), 女30例(22.7%)。年龄45~86(平均65.3)岁。合并的消化道癌依次为食管癌67例, 胃癌31例, 贲门癌24例, 结直肠癌7例, 十二指肠癌3例(表2)。同期单纯GISTs中男231例(45.1%), 女281例(54.9%)。年龄21~88(平均56.8)岁。合并消化道癌的GISTs与单纯GISTs相比, 其发病年龄较高, 男性明显多于女性($P<0.01$, 表3)。本组合并消化道癌的GISTs患者均因出现消化道癌的常见症状而就诊, 如疼痛、腹部不适、吞咽困难及消化道出血等。绝大多数患者为外科择期行消化道癌根治手术及术中体腔探查, 绝大多数病例术前内镜医生未能考虑GISTs, 其中30例GISTs为术后病理检查偶然发现, 其余为术中探查发现, 多数被手术医生误认为是转移性癌结节或淋巴结。

132例合并消化道癌的GISTs病例中, GISTs发

生部位依次为胃112例(84.9%), 贲门7例(5.3%), 食管6例(4.5%), 小肠6例(4.5%)和腹腔1例(0.8%); 而本组单纯GIST主要发生在胃和小肠。合并消化道癌的GISTs最大径0.1~8.0(平均1.1) cm, 其中绝大多数为微小间质瘤(直径 <1 cm)和小间质瘤(直径 <2 cm), 其占比分别为50.8%(67/132)和92.4%(122/132)。而本组肿瘤最大径小于5 cm者中, 单纯GISTs的比例为61.1%, 显著低于合并消化道癌的GISTs(97.7%)的比例; 相反, 在肿瘤最大径大于10 cm者中, 单纯GISTs的比例为25%, 显著高于合并消化道癌的GISTs(0%)的比例(表3)。组织学上, 132例GISTs肿瘤细胞只有1例为上皮样型, 其余均为梭形细胞型(图2)。肿瘤一般呈推挤式生长, 细胞呈长梭形或短梭形, 编织状或束装排列, 形态温和, 未见明显细胞异型及坏死, 肿瘤细胞核排列成栅栏状, 部分间质内可见较多胶原甚至伴有钙化灶形成。合并原发性消化道癌的GISTs中只有1例上皮样型GISTs, 核分裂象 >10 个/50个HPF, 其余核分裂象均 <5 个/50个HPF。危险度分级分别为极低危118例(89.4%)、低危11例(8.3%)、中危1例(0.8%)和高危2例(1.5%), 绝大多数为低危和极低危。而本组单纯GISTs极低危组的病例显著低于合并消化道癌的病例, 单纯GISTs中、高危组的病例数显著高于合并消化道癌的病例数($P<0.01$, 表3)。IHC结果显示CD117和CD34的阳性率均为97.7%(129/132), DOG-1阳性率99.2%(131/132), Ki-67阳性率100%, 其中125例Ki-67阳性率 $<2\%$, 约占94.7%。消化道癌的肿瘤直径0.5~8.0(平均3.8) cm, 癌的发生部位依次为食管癌67例(50.8%), 胃癌31例(23.5%), 贲门癌24例(18.2%), 结直肠癌7例(5.3%), 十二指肠癌3例(2.2%, 表2)。

表2 与消化道癌伴发的GISTs分布情况及患者一般情况

Table 2 Distribution and general situation of GISTs with gastrointestinal cancer

GISTs部位	n	年龄/岁	性别 (男/女)	消化道癌部位/例				
				食管癌	胃癌	贲门癌	结直肠癌	十二指肠癌
胃	112	65	86/26	62	23	20	5	2
贲门	7	69	5/2	1	3	3	0	0
食管	6	61	6/0	4	1	1	0	0
小肠	6	63	4/2	0	4	0	1	1
腹腔	1	86	1/0	0	0	0	1	0
合计	132	65.3	102/30	67	31	24	7	3

表3 单纯GISTs与合并消化道癌的GISTs患者临床病理学特征比较

Table 3 Clinicopathological characteristics of single GISTs and GISTs with gastrointestinal cancer

GIST	n	年龄/岁	性别 (男/女)	GIST部位/[例(%)]					
				胃	贲门	食管	小肠	腹腔	其他
合并消化道癌的GIST	132	65.3	102/30	112(84.9)	7(5.3)	6(4.5)	6(4.5)	1(0.8)	0(0.0)
单纯GIST	512	65.8	231/281	343(67.0)	10(2.0)	2(0.4)	111(21.6)	21(4.1)	25(4.9)
χ^2		43.4					50.6		
P		<0.01					<0.01		
GIST	GIST最大径/[例(%)]			危险度分级/[例(%)]					
	<5 cm	≥ 5 cm, <10 cm	≥ 10 cm	极低危	低危	中危	高危		
合并消化道癌的GIST	129(97.7)	3(2.3)	0(0.0)	118(89.4)	11(8.3)	1(0.8)	2(1.5)		
单纯GIST	313(61.1)	71(13.9)	128(25.0)	152(29.7)	136(26.5)	92(18.0)	132(25.8)		
χ^2		65.7					155.7		
P		<0.01					<0.01		

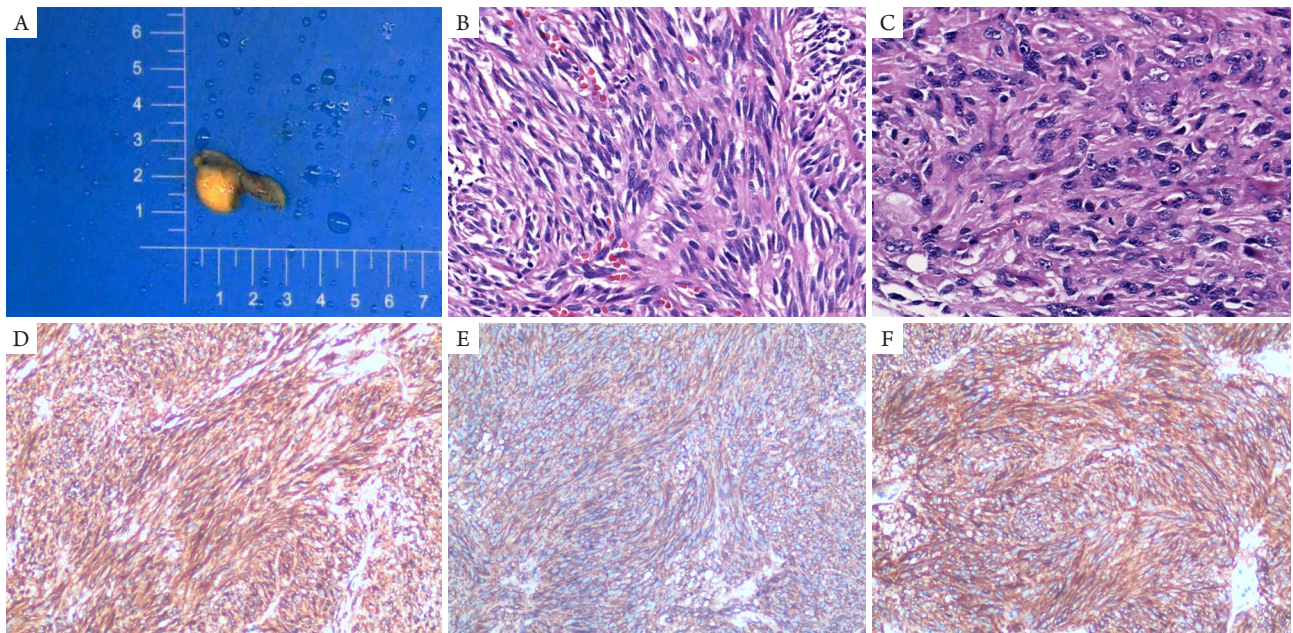


图2 合并癌的GIST大体、HE及IHC图

Figure 2 General observation, HE and IHC images of GIST with primary gastrointestinal carcinoma

(A)合并胃癌的GIST, 肿瘤位于浆膜下; (B) 梭形细胞型GIST(HE, $\times 400$); (C) 上皮样型GIST(HE, $\times 400$); (D) CD117呈阳性表达(IHC, $\times 100$); (E) CD34呈阳性表达(IHC, $\times 100$); (F) DOG-1呈阳性表达(IHC, $\times 100$)。

(A) GIST with gastric cancer, tumor located under serosa; (B) Spindle cell type GIST (HE, $\times 400$); (C) Epithelioid cell type (HE, $\times 400$); (D) IHC staining of CD117 positive (IHC, $\times 100$); (E) IHC staining of CD34 positive (IHC, $\times 100$); (F) IHC staining of DOG-1 positive (IHC, $\times 100$).

2.2 基因检测结果

48例GISTs患者中男34例,女14例,年龄30~78(中位61)岁。基因检测结果显示:23例(47.9%)检测到*c-Kit*基因突变,均为11外显子的突变,未发现外显子9,13和17突变。*c-Kit*

基因11外显子点突变率为47.9%(23/48),突变的形式主要包括点突变、缺失突变及插入突变3种,其中52.2%(12/23)为点突变,是本组11外显子突变最常见的状态,其次是缺失突变,约为43.5%(10/23),插入突变约为4.3%(1/23,图3)。

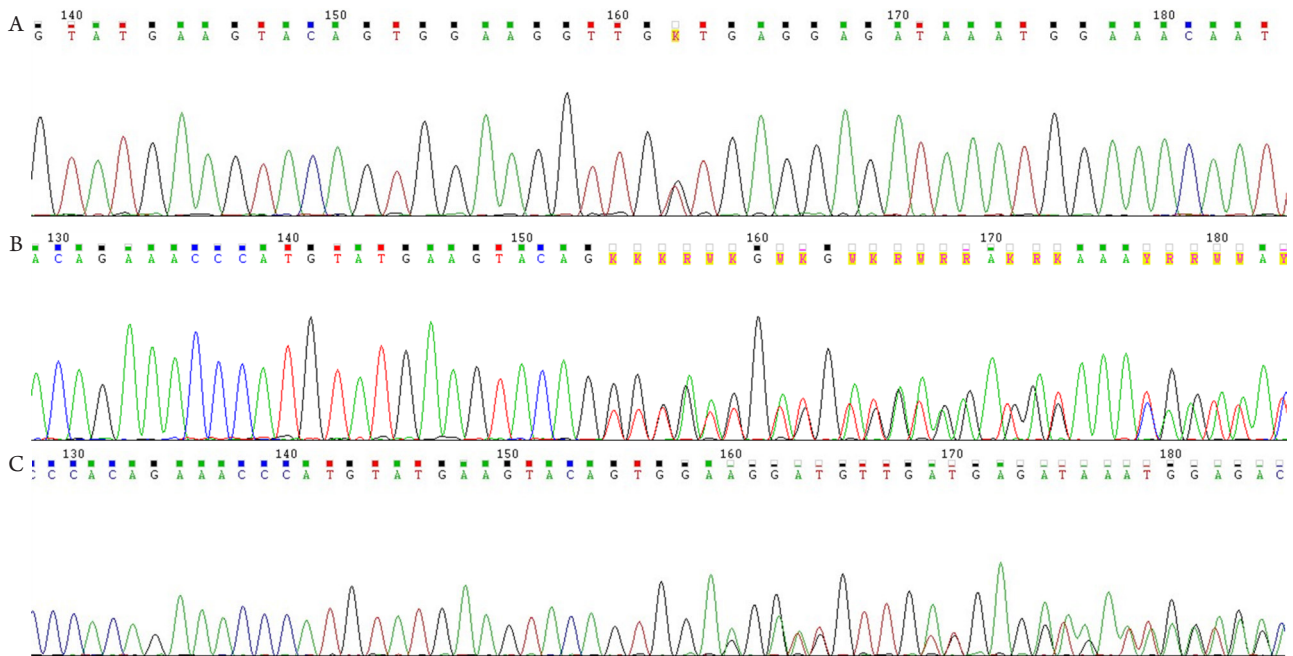


图3 *c-kit*基因测序结果

Figure 3 Sequencing results of *c-kit* gene

(A)第11号外显子560密码子点突变(GTT→GGT);(B)第11号外显子557(TGG)、558(AAG)密码子碱基缺失;(C)第11号外显子558(AAG)密码子后插入GGA碱基。

(A) Point mutation of codon 560 in exon 11 (GTT→GGT); (B) Base deletion of codon 557 (TGG) and 558 (AAG) in exon 11; (C) GGA was inserted after codon 558 (AAG) in exon 11.

3 讨论

近年来,GISTs伴发其他肿瘤的报道逐渐增加,但多为个案报道和小样本的分析,缺乏大组的病例分析。GISTs伴发其他肿瘤时,可以同时发生,也可以先后出现。全身多个系统的肿瘤均可以与GISTs伴发,包括消化道癌、女性生殖系统癌、泌尿生殖系统癌以及淋巴瘤等^[13-18],其中最常见的是消化道癌。本文报告了132例合并消化道癌的GISTs,占同期全部GISTs和同期消化道癌的比例分别为19.2%(132/689)和3.2%(132/4154),其中绝大多数为小间质瘤,与孙林德等^[19]报道的发生率接近。目前,GISTs与消化道癌伴发的原因尚不清楚,有学者^[20]认为可能存在某种或某些共同的致癌因素,也可能是由于食管癌病变部位

及胃间质瘤病变部位相距较近,二者易受共同致癌因素的影响,但这些推测都没有确切的证据支持。近年来,国外的学者^[21-23]发现:许多尸检患者可以检出胃小间质瘤或微小间质瘤,其发生率在2.9%~35%。这些数据显示:GISTs的发生率可能远高于预期。另外,本组同期4 154例消化道癌中结、直肠癌最多,占58.9%,其余依次为食管癌占20.6%,胃癌占15.4%,贲门癌占4.9%,小肠癌占0.2%。除结直肠癌以外,其余癌分布情况与表3中的消化道癌分布情况是一致的。提示消化道癌的分布情况与是否伴有GISTs并无明显的关联。而结直肠癌的例外,是由于GISTs本身就很少发生在结直肠,且结直肠癌在消化道癌中的占比又是最高缘故。综上所述,本研究认为GISTs与消化道癌伴发并不是一个罕见的或特殊的现象,推测二

者的发生可能不存在共同的致病因素。

本组合并消化道癌的GISTs主要发生在胃, 其中间质瘤和微小间质瘤占绝大多数, 其占比分别为92.4%和50.8%, 肿瘤依次发生于浆膜下、肌层和黏膜下, 有2例表现为多发结节, 其余为单发结节。伴发癌的部位为食管癌、胃癌、贲门癌、结肠直肠癌以及十二指肠癌, 患者表现的症状也多为消化道癌的症状, 如吞咽困难、上腹不适、腹痛等。因此, 大多数患者术前影像学和内镜检查结果主要是提示消化道癌肿, 而不是GISTs。其中30例GISTs为术后病理检查时发现, 其余为术中探查发现。由于超过半数的肿瘤为微小GISTs, 且部分位于黏膜下和肌层, 该肿瘤也很容易被外科医生和病理科医生忽略。因此, 对于那些发生在浆膜下、黏膜下, 质地稍韧, 切面灰白, 较细腻的小结节, 外科医生要提高警惕, 在不能明确是否为GISTs或转移灶或淋巴结时, 可以做术中冰冻切片以初步判断结节性质; 病理医生要对消化道癌根治术的标本仔细观察, 尤其是标本浆膜下或黏膜下的小结节要仔细取材, 避免遗漏这类GISTs。

合并消化道癌的GISTs在形态学与单纯GISTs没有差异, 组织学主要为梭形细胞亚型, 上皮细胞型和混合细胞型少见。本组132例GISTs仅发现1例上皮细胞型GISTs。根据2017年版中国胃肠道间质瘤诊断治疗专家共识, 推荐对GISTs采用5项标记的IHC染色辅助诊断: CD117, DOG-1, CD34, 琥珀酸脱氢酶B(SDHb)和Ki-67。根据经验, 除上述抗体外, 同时加做SMA, Desmin, S-100等抗体十分有效, 可进一步与胃肠道常见的梭形细胞肿瘤如平滑肌瘤和神经鞘瘤等进行鉴别, 提高GISTs的诊断率。当IHC排除其他类型肿瘤后, 疑诊GISTs时, 分子检测是必要的^[1]。

GISTs的基因突变检测十分重要, 其不仅有助于疑难病例的明确诊断, 还可以预测靶向治疗药物的疗效和指导临床治疗。*c-Kit*或*PDGFRA*的功能获得性突变是GISTs发生的关键因素^[24], 70%~80%的GISTs患者存在*c-Kit*基因突变, 最常见于第11外显子, 其次是第9外显子, 发生在第13, 14, 17和18外显子的突变很少见。李军等^[25]对185例GISTs进行了*c-Kit*基因检测, 其中167例检测到*c-Kit*基因突变, 85%为第11外显子突变, 以缺失突变最为常见(41.5%), 其次为点突变(33.1%), 第11外显子在胃GISTs的突变率为50%, 显著高于其在小肠GISTs中的突变率。吴晶晶等^[26]对100例胃大、小GISTs *c-Kit*基因测序发现第11外显子位点突变率为47%, 其中50例胃大GISTs突变率为52%, 胃小GISTs为

42%, 两者间差异无统计学意义; 主要突变类型为点突变29%, 其次为缺失突变12%。本组的*c-Kit*基因测序结果显示: 48例GISTs患者中47.9%检测到*c-Kit*基因突变, 均为第11外显子的突变, 未发现第9, 13和17外显子突变。第11外显子点突变率为47.9%, 突变的形式主要包括点突变、缺失突变及插入突变3种, 其中52.2%为点突变, 其次是缺失突变, 约为43.5%, 插入突变约为4.3%, 与上述报道接近。因此, 本研究认为合并消化道癌的GISTs与单纯GISTs在肿瘤的发生上可能没有差别, *c-Kit*基因可能仅仅是GISTs的驱动基因, 至于其他癌基因与*c-Kit*基因是否存在某种关联需要进一步的深入研究。近年来, 已有研究^[27-29]显示*ETV1*是GISTs存活的必需分子; 同时, 该基因与许多癌症相关, 包括乳腺癌、前列腺癌、胃癌等^[30-31]。*ETV1*与其靶基因共同作用, 展示了一个新的信号转导途径和复杂生物网络^[32]。

目前采用“危险度”表述判断GISTs的生物学行为, 2017年专家共识推荐使用改良的NIH分类进行危险评估, 因为这更适合亚洲人群。其主要是根据肿瘤的大小、核分裂象数及肿瘤的部位来判断。与单纯GISTs比较, 合并消化道癌的GIST肿瘤体积小, 核分裂象少, Ki-67指数较低, 多为低危和极低危险度。本组GISTs危险度分级分别为极低危118例(89.4%)、低危11例(8.3%)、中危1例(0.8%)和高危2例(1.5%), 与文献^[19,33]报道一致。核分裂象计数方面, 目前的评估系统使用50个HPF, 值得病理医生注意的是专家委员会推荐采用5 mm²替代50个HPF, 对应22 mm目镜的显微镜(这是大多数单位使用的), 实际计数区域是21个HPF(10 mm²=42 HPF)^[1]。尽管大多数小GISTs或微小GISTs呈现良性临床过程, 但仍有少数病例显示侵袭性生物学行为, 特别是那些分裂象高的肿瘤。本组病例中有2例高危险度病例, 其中1例GISTs肿瘤细胞为上皮样, 其最大径虽然只有2 cm, 但核分裂象>10个/50个HPF; 另外1例GISTs肿瘤细胞为梭形细胞, 虽然核分裂象<5个/50个HPF, 但是肿瘤最大直径为8 cm, 且发生在腹腔, 因此, 二者均达到了高危险度的诊断标准。本组其余病例核分裂象均<5个/50个HPF。

关于合并消化道癌的GISTs治疗原则尚无规范性意见, 2017版专家共识也没有针对此问题进行阐述, 但主张手术切除是局限和潜在可切除GISTs的佳治疗方法。鉴于这类GISTs肿瘤体积较小, 细胞异型性小, 核分裂象少, Ki-67指数较低, 多属极低危或低危险度, 因此, 本研究认为这类GISTs

没有必要进行术前新辅助治疗和术后辅助治疗。同时,新版专家共识认为肿瘤体积巨大(直径>10 cm),术中易出血、破裂,很可能造成医源性播散;特殊部位的肿瘤(如胃食管结合部、十二指肠、低位直肠等),手术不可避免会损害重要脏器的功能;潜在可切除的肿瘤,手术风险较大,术后复发率、病死率均较高;估计需要实施多脏器联合切除手术;肿瘤复发、转移或难以切除者,可在肿瘤细胞减灭术前进行术前靶向治疗^[1]。因此,对于这类GISTs,医生应参考上述专家共识以及消化道癌的诊疗指南进行综合评估,进一步制订术前和术后的治疗方案。大多数小GISTs或微小GISTs呈现良性临床过程,因此不难推测,合并消化道癌的GISTs患者的预后应该取决于消化道癌。事实上以往报道也证实了这一点^[16,34-35]。

综上所述,GISTs与消化道癌伴发并不是一个罕见的现象,这种GISTs常多发生在胃,绝大多数为小GISTs,确诊依靠病理,其形态学,IHC及分子检测结果与单纯GISTs无明显差异。这些GISTs往往是偶然发现的,可以影响手术治疗,并可能影响手术结果,因此手术医生和病理科医生要仔细观察。鉴于其潜在的恶性风险较低,GISTs复发的概率远低于原发性癌症,因此,要避免过度治疗。

参考文献

- Li J, Ye Y, Wang J, et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(4): 281-293.
- Liu SW, Chen GH, Hsieh PP. Collision tumor of the stomach: a case report of mixed gastrointestinal stromal tumor and adenocarcinoma[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 35(4): 332-334.
- Maiorana A, Fante R, Maria Cesinaro A, et al. Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach: a report of 6 cases[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124(5): 682-686.
- Wrnski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, et al. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(33): 5360-5362.
- Trajkovska E, Janevska V, Spasevska L, et al. Synchronous occurrence of ileal stromal tumor (GIST) and colonic adenocarcinoma: a case report[J]. *Pril Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki*, 2015, 36(1): 219-223.
- Telugu RB, Pushparaj M, Masih D, et al. Synchronous Appearance of Adenocarcinoma and Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST) of the Stomach: A Case Report[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(2): ED16-ED18.
- Gavriilidis P, Nikolaidou A. Colon Adenocarcinoma associated with synchronous extramural gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the ileum[J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16: 837-839.
- Fiore M, de Stefano G, Coppola N, et al. Synchronous and metachronous gastric gist with pancreatic adenocarcinoma: report of 2 cases and a review of literature[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2015, 8(4): 298-301.
- 杨旭丹, 徐钢. 胃肠道间质瘤合并消化道癌20例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(4): 351-356. YANG Xudan, XU Gang. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumor and digestive tract cancer: a clinicopathologic study of 20 cases[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2011, 27(4): 351-356.
- 张洁, 马小兵, 王磊. 微小胃肠道间质瘤及其合并消化道癌的临床病理分析[J]. *河北医科大学学报*, 2017, 38(7): 850-854. ZHANG Jie, MA Xiaobing, WANG Lei. Clinicopathological analysis of minimal gastrointestinal stromal tumors and their associated gastrointestinal cancer [J]. *Journal of Hebei Medical University*, 2017, 38(7): 850-854.
- 林文生, 张芳, 任力, 等. 胃肠间质瘤合并消化道癌9例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(6): 613-617. LIN Wensheng, ZHANG Fang, REN Li, et al. Gastrointestinal stromal tumors with gastrointestinal cancer: a clinicopathological analysis of 9 cases[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2017, 33(6): 613-617.
- 2017年中国胃肠道间质瘤病理共识意见专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗专家共识(2017年版)病理解读[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(1): 2-6. Expert Group on Pathological Consensus of Gastrointestinal Stromal Tumors in 2017. Pathological interpretation of Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors (2017 Edition)[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2018, 47(1): 2-6.
- Rodriquenz MG, Rossi S, Ricci R, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and second malignancies: A novel "sentinel tumor"? A monoinstitutional, STROBE-compliant observational analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(38): e4718.
- Hechtman JF, DeMatteo R, Nafa K, et al. Additional primary malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST): A clinicopathologic study of 260 patients with molecular analysis and review of the literature[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(8): 2633-2639.
- Pandurengan RK, Dumont AG, Araujo DM, et al. Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(10): 2107-2111.
- Liu Z, Liu S, Zheng G, et al. Clinicopathological features and prognosis

- of coexistence of gastric gastrointestinal stromal tumor and gastric cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(45): e5373.
17. Watanabe R, Ozawa A, Iseda T, et al. A case report of synchronous prostate cancer and rectal gastrointestinal stromal tumor and its management[J]. *Urol J*, 2018, 16(3): 322-325.
 18. Wei SC, Li WH, Xu L, et al. Malignant jejunal gastrointestinal stromal tumor with history of prostate cancer: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(18): e15332.
 19. 孙林德, 张晶, 张昉, 等. 合并原发性消化道癌的胃间质瘤临床病理分析[J]. *肿瘤研究与临床*, 2016, 28(5): 304-306.
SUN Linde, ZHANG Jing, ZHANG Fang, et al. Clinicopathological analysis of gastric stromal tumor with primary gastrointestinal carcinoma[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2016, 28(5): 304-306.
 20. 刘连科, 孙婧, 邵明雯, 等. 食管癌合并胃间质瘤患者的临床病理分析(附14例报告)[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(5): 669-671.
LIU Lianke, SUN Jing, SHAO Mingwen, et al. Clinical pathological analysis of esophageal carcinoma complicated with gastric stromal tumor (a report of 14 cases)[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing. Natural Science*, 2014, 34(5): 669-671.
 21. Muenst S, Thies S, Went P, et al. Frequency, phenotype, and genotype of minute gastrointestinal stromal tumors in the stomach: an autopsy study[J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(12): 1849-1854.
 22. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(12): 1527-1535.
 23. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(1): 113-120.
 24. Niinuma T, Suzuki H, Sugai T. Molecular characterization and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3: 2.
 25. 李军, 蔡航航, 王渝. 胃肠道间质瘤c-Kit及PDGFRA基因突变与临床病理特征、免疫表型及预后的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(8): 834-839.
LI Jun, CAI Hanghang, WANG Yu. c-Kit and PDGFRA gene mutation in gastrointestinal stromal tumor and their associations with clinicopathological features, immunohistochemical expression and prognosis[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2018, 34(8): 834-839.
 26. 吴晶晶, 张声, 王密, 等. 胃大、小胃肠道间质瘤临床病理特征及c-Kit基因突变的比较[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(4): 359-363.
WU Jingjing, ZHANG Sheng, WANG Mi, et al. Clinical pathological features and c-Kit gene mutation in small GISTs and overt-GISTs[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2018, 34(4): 359-363.
 27. Chi P, Chen Y, Zhang L, et al. ETV1 is a lineage survival factor that cooperates with KIT in gastrointestinal stromal tumours[J]. *Nature*, 2010, 467(7317): 849-853.
 28. Ran L, Sirota I, Cao Z, et al. Combined inhibition of MAP kinase and KIT signaling synergistically destabilizes ETV1 and suppresses GIST tumor growth[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(3): 304-315.
 29. Duensing A. Targeting ETV1 in gastrointestinal stromal tumors: tripping the circuit breaker in GIST?[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(3): 231-233.
 30. Segalés L, Juanpere N, Lorenzo M, et al. Strong cytoplasmic ETV1 expression has a negative impact on prostate cancer outcome[J]. *Virchows Arch*, 2019, [Epub ahead of print].
 31. Li J, Lai Y, Ma J, et al. miR-17-5p suppresses cell proliferation and invasion by targeting ETV1 in triple-negative breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 745.
 32. Eid W, Abdel-Rehim W. Genome-wide analysis of ETV1 targets: Insights into the role of ETV1 in tumor progression[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 8983-8991.
 33. 孙希印, 刘海燕, 王春香, 等. 与癌并发的胃肠道间质瘤临床病理学特征[J]. *医学综述*, 2015, 21(17): 3140-3142.
SUN Xiyin, LIU Haiyan, WANG Chunxiang, et al. ClinicalPathological Features of Gastrointestinal Stromal Tumor with Synchronous Carcinoma[J]. *Medical Recapitulate*, 2015, 21(17): 3140-3142.
 34. Lin M, Lin JX, Huang CM, et al. Prognostic analysis of gastric gastrointestinal stromal tumor with synchronous gastric cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 25.
 35. 刘秀丽, 王家镔, 黄昌明, 等. 胃胃肠间质瘤合并胃癌患者的临床病理特点及预后影响因素[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(3): 247-250.
LIU Xiuli, WANG Jiabin, HUANG Changming, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors of gastric gastrointestinal stromal tumor with synchronous gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2012, 15(3): 247-250.

本文引用: 丁鑫, 殷平, 陈琪琪, 廖洪锋, Annie S. Hong. 132例合并原发性消化道癌的胃肠道间质瘤临床病理特征[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(3): 585-593. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.008
Cite this article as: DING Xin, YIN Ping, CHEN Qiqi, LIAO Hongfeng, Annie S. Hong. Clinicopathological features of 132 cases of gastrointestinal stromal tumors with primary gastrointestinal carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(3): 585-593. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.008