

胃肠间质瘤的多学科综合治疗现状

T. Peter Kingham, MD^{a*}, Ronald P. DeMatteo, MD^b

关键词

- 胃肠间质瘤
- 诊断
- 治疗

胃肠间质瘤（GIST）是胃肠道最常见的间质肿瘤。GIST 虽属临床罕见病种，但其病理和治疗备受关注，因为绝大多数 GIST 中存在的 *KIT* 原癌基因突变能被甲磺酸伊马替尼（Gleevec；Novartis Pharmaceutical，Basel，Switzerland）所抑制。伊马替尼的应用开创了特异性分子靶向治疗肿瘤的新纪元。GIST 的诊断和治疗需要多学科综合方法，为成功治愈 GIST 患者，需要将病理和放射影像评估、手术治疗和肿瘤护理联合起来。

GIST 确认为单一类别的肿瘤仅有 10 年。人们一度认为 GIST 来源于平滑肌细胞，是平滑肌肉瘤或平滑肌瘤的变种。基于 *KIT*（CD117）表达（见于 95% 的 GIST），免疫组化染色促进了将 GIST 定义为独特的病种。约 5% 缺乏 *KIT* 表达的 GIST 中存在血小板源性生长因子受体 α （*PDGFR\alpha*）突变。

流行病学

GIST 男性较女性高发。占有胃肠间质肿瘤的 80% 和所有小肠恶性肿瘤（淋巴瘤除外）的 20% 左右。GIST 的历史发病率难以判定。瑞典一项群体研究报道的发病率约 13 例/100 万人/年^[1]。以此类推，美国发病率介于 3000~5000 例/年。GIST 常见于较年长成人，年龄介于 40~80 岁^[2-6]。诊断时中位年龄约 60 岁。GIST 亦见于儿童，女孩多见，典型表现为淋巴结转移、多见于胃部及存在野生型 *KIT*/*PDGFR\alpha* 基因型^[7]。

在全球范围内，尽管家族性 GIST 有确凿的血缘关系，但 GIST 通常为散发性。绝大多数家族性 GIST 外显子 11 中有一个胚系 *KIT* 突变^[8]。GIST 可见于 Carney 三联综合征的年轻女性中。该综合征属罕见病，发生于年轻女性，包括有功能的肾上腺外副神经节瘤、肺软骨瘤和胃 GIST。GIST 也可见于神经纤维瘤病 1 型（NF1）综合征患者，此类 GIST 通常发生于小肠。上述 GIST 的来源可能不同于散发性 GIST，因为 NF1 患者缺乏已确认的 *KIT* 或 *PDGFR\alpha* 突变。

疾病的分子基础

GIST 与 Cajal 间质细胞有关，良性和恶性恶性均有，包括梭形细胞（70%）、上皮样细胞（20%）和多形型等若干组织类型^[9]。95%的 GIST 有功能获得性 *KIT* 突变或 *PDGFRα* 突变。*KIT* 为一个具有酪氨酸激酶功能的跨膜受体糖蛋白编码，在正常状态下参与细胞生长和生存。绝大多数 *KIT* 突变可导致受体酪氨酸激酶功能的配体非依赖性激活。故证实 *KIT* 和 *PDGFRα* 突变对 GIST 的诊断和治疗十分有用。*KIT* 突变最常见于外显子 11（70%），即 *KIT* 蛋白的近膜区。突变也可见于外显子 9（10%），即 *KIT* 蛋白的胞外区。由于伊马替尼对外显子 9 突变型 GIST 的疗效不及外显子 11 突变型，因此明确 *KIT* 突变的位点是有帮助的。外显子 13 和 17 突变罕有发生。这些位点，加之外显子 14，也是与伊马替尼耐药有关的 GIST 突变部位。

约 5%的 GIST 不表达 *KIT* 蛋白。GIST 中 3%有 *PDGFRα* 突变，该突变一般位于外显子 18（80%）或外显子 12。*PDGFRα* 突变较常见于胃 GIST。由于绝大多数外显子 18 突变型 GIST 易对伊马替尼耐药，而外显子 12 突变型 GIST 对伊马替尼敏感，因此 *PDGFRα* 突变的部位至关重要。突变未经证实的 GIST 判定为野生型，其发病机制尚不清楚。

恶性程度和胃肠间质瘤部位

GIST 表现多样，从良性到恶性不等。肠 GIST 绝大多数为恶性（40%），胃 GIST 恶性最低（20%）。从食管到肛门均可发生 GIST。胃 GIST 最常见（60%），有众多形态和突变。根据部位，治疗可从楔形切除到全胃切除。胃部肿瘤可与小网膜囊内的周边结构粘连，例如胰腺及横结肠。十二指肠 GIST 最常见于第二段。它们的组织类型均与小肠 GIST 相似。30%的 GIST 见于空肠或回肠，其中回肠 GIST 略少于空肠 GIST^[10]。GIST 也可见于直肠，但罕见于结肠。

临床表现

GIST 的临床表现多取决于肿瘤大小及所在部位。GIST 可能无任何临床症状，只是在体格检查或侵入性操作时偶然发现。当 GIST 位于管腔外时，可因

占位效应引起症状。其出现症状的平均时间为 4~6 个月。在瑞典，约 70% 的 GIST 伴有症状^[1]。有症状者，肿瘤的中位直径为 8.9 cm，而无症状者为 2.7 cm。绝大部分症状有恶心、呕吐、疼痛、早饱或腹胀。当 GIST 侵入肠腔内并引起亚临床胃肠道出血时，患者可出现小红细胞性贫血和疲劳。由于肿瘤侵蚀胃肠道管腔或在腹膜内破裂而导致大量出血的 GIST 患者可高达 25%。

诊断

GIST 一般仅在切除术和病理检查后确诊。评估有腹部症状的患者时，影像学日益常用，因此造影剂增强计算机体层摄影（CT）扫描与磁共振成像技术（MRI）往往能提示 GIST 的诊断。MRI 显示，GIST 的 T1 加权图像显示为低密度信号，T2 加权图像为高密度信号，使用钆造影剂时信号增强^[11]。由于 GIST 常累及胃肠道壁的固有肌层，故其特征性影像为包膜完整、光滑、外生性生长的壁内包块。原发灶所在器官常见管壁局灶增厚。较小的原发 GIST 通常包膜完整，伴新生血管，常见于胃或小肠。较大的 GIST（> 10 cm）边缘厚度不一，伴异质性的中心坏死或出血。随着胃 GIST 的增大，可浸润胃肝韧带、胃结肠韧带或胃脾韧带。小肠 GIST 增大的过程中会浸润小肠系膜，因其表现与淋巴瘤及某些肉瘤相似，因此增加了术前诊断的难度。纵向扫描可评价最常见转移部位肝和腹膜。不过 GIST 罕有转移至胸部，胸片足以观察胸部是否有转移灶。转移性 GIST 罕有淋巴结扩散，故体检或影像学检查时罕见淋巴结病^[12]。GIST 的分期主要基于 CT 影像。手术切除可行与否的决策信息必须由 CT 提供。¹⁸ 氟代脱氧葡萄糖（FDG）正电子发射断层扫描（PET）摄取对 GIST 的诊断有敏感性，但无特异性。对绝大多数患者一般并非必要，但可用于早期检测治疗反应（图 1）^[13]。

一旦纵向扫描结果提示 GIST，可用内镜来确定胃或结直肠粘膜下是否存在包块。尽管内镜超声扫描无法预测肿瘤行为，但能测量肿瘤的全层厚度。术前活检一般没有指征，有若干原因。首先，GIST 有脆性，活检时理论上可破裂、肿瘤细胞可扩散。其二，肿瘤血管丰富，活检可导致瘤内出血。最重要的原因也许在于，病理科医师无法通过细针抽吸活检来确诊 GIST，尤其是当采样部位坏死时。内镜活检不太可能引起出血，仅可用于诊断 GIST 和排除淋巴瘤（其

放射学表现类似于 GIST)，或用于判断伊马替尼新辅助治疗是否适用于临界可切除的肿瘤。

病理诊断及预后

GIST 的多学科诊断和治疗中，病理检查在启动治疗规程时非常重要。关键是采用免疫组化技术确定 *KIT* 受体的阳性。GIST 诊断中采用的其他免疫组化指标包括 CD34（造血祖细胞抗原，见于 60%~70% 的 GIST）、平滑肌肌动蛋白（30%~40%）和 S-100 蛋白（5%）^[14]。GIST 偶可表达结蛋白，与平滑肌肿瘤相似，但一般局限于小范围的肿瘤病灶部位^[9]。*KIT* 阴性的肿瘤中，*KIT* 通路的下游激活的蛋白激酶 C θ 可能有助于 GIST 的鉴别诊断，因为 GIST 中常见该酶^[15]。

GIST 患者预后变化多端。疾病分期具有重要意义，发生转移的患者生存率较低^[2]。影响非转移的原发 GIST 预后最贴切的变量是肿瘤部位、大小和有丝分裂细胞数[每 50 个高倍视野（HPF），表 1]。或许除小肿瘤（< 1 cm）外，所有 GIST 均有可能恶变。Sloan-Kettering 纪念癌症中心（MSKCC）的一项历史系列研究通过多变量分析发现，肿瘤大小是生存率的显著独立预后因素。大 GIST（> 10 cm）的 5 年精算生存率仅为 20%（图 2）。MD Anderson 癌症中心（MDACC）报道了类似结果^[16]。肿瘤大小的预后价值也体现于：肿瘤 > 5 cm 和有丝分裂数 > 5 个/50 HPF 时，肿瘤相关死亡率较高。在没有接受酪氨酸激酶抑制剂治疗的情况下，该亚组患者中位生存期仅为 1~2 年。有丝分裂数和肿瘤部位也是 GIST 患者预后的预测因素^[7]。胃 GIST 的侵袭性不及其他部位。肿瘤 < 5 cm、有丝分裂数 < 5 个/50 HPF 的胃 GIST 与有丝分裂数类似的其他部位 GIST 相比，其恶性程度低 2%，而其他部位 GIST 的恶性程度较高^[17]。由于 GIST 的转移模式无法预测，GIST 必须长期随访。已知小肿瘤在诊断 10 年后出现转移。

KIT 突变存在与否和突变类型也可影响预后。外显子 11 缺失/插入突变的患者中，原发肿瘤切除后复发较为常见^[18]。近膜区与胞外配体结合域发生调节型突变的 GIST 患者可对伊马替尼有反应，因为这种情况下与伊马替尼结合的酶位点不发生结构改变。而酶位点的突变可导致激酶催化区域顺序改变，从而阻

碍肿瘤对伊马替尼治疗的有效反应^[19]。除了这些变量外，人们还研究了一些替代预后因素。肿瘤在切除前或切除过程中破裂预示转归不佳，并增加腹膜复发^[16]。肿瘤切除的完整程度和肿瘤大小也与生存率相关^[20,21]。非整倍体已确认为是恶性程度的另一标记^[22,23]。端粒酶表达见于 24 例原发 GIST 患者中的 29%，并见于所有转移患者^[16]。尽管 GIST 所有这些预后变量均已得到确认，但病理科医师仍难以有信心确认良性 GIST。作为替代，他们常以恶性程度的高危或低危对 GIST 进行分类^[24]。目前公认的 GIST 恶性标准是肿瘤> 5~10 cm、有丝分裂细胞数> 5 个/50 HPF。

尽管原发 GIST 恶变的预测因素众多，但 GIST 首次复发部位的预测因素极少。若干研究根据历史数据描述了复发模式。在 MSKCC，原发 GIST 完全切除患者首次复发部位为腹膜（52%）、肝（63%）或两者均有（15%）^[2]。MDACC 有类似发现，约 40%的复发见于腹膜^[25]。唯一可靠的预测因素可能是肿瘤破裂，可导致较高的腹膜转移率。MSKCC 的 GIST 患者 5 年总生存率为 35%^[2]。完全切除的 GIST 患者，5 年疾病特异性生存率介于 40%~65%^[2,16,26,27]。不完全切除患者的生存期降至 9~12 个月^[2,26]。完全切除后 52%的 GIST 患者出现腹膜复发，中位复发时间为 2 年^[2,16]。局部复发患者中位生存期为 12 个月，转移患者为 19 个月。尽管完全切除患者中约半数生存期超过 5 年，鉴于局部和远处复发率高，辅助治疗目前仍是 GIST 长期治疗获得成功的关键因素。

治疗

甲磺酸伊马替尼是首个用于治疗实体瘤的小分子靶向抑制剂。它竞争性抑制 *KIT*、*PDGFRα* 和 *BCR-ABL* 激酶。它通过与这些激酶的 ATP 结合袋结合，阻断磷酸基团转运至底物，从而阻断 *KIT* 或 *PDGFRα* 激活所启动的信号转导。为了与伊马替尼有效结合，*KIT* 激酶的活化环（由 *KIT* 外显子 17 编码）必须处于失活构象^[28]。伊马替尼在肝脏中经细胞色素 P450 途径代谢。经伊马替尼治疗，50%~70%的 GIST 患者部分缓解，15%~30%维持疾病稳定^[29,30]。肿瘤体积缩小常见于中位 3~4 个月后。PET 扫描显示，伊马替尼治疗期间 ¹⁸FDG 摄取量减少^[31]。*KIT* 与 *PDGFRα* 突变的位点可预测伊马替尼的治疗反应。*KIT* 外显子 11 突变对伊马替尼治疗最敏感。此类患者中约 70%~80%获得部分缓解，而外

显子 9 突变者仅有 40%~50%^[30,32]。野生型 GIST 患者无公认的 *KIT* 与 *PDGFRα* 突变，其伊马替尼治疗的缓解率（23%~39%）低于 *KIT* 外显子 11 突变者^[30,33]。若不考虑 *KIT* 与 *PDGFRα* 突变状态，基于上述发现，伊马替尼可作为转移性 GIST 的一线治疗药物。有少数例外，其中之一是 *PDGFRα* 外显子 18 D842 V 突变的 GIST 对伊马替尼耐药^[34]。

伊马替尼须无间断连续给药。一项前瞻性多中心试验纳入 58 例转移性或无法切除的 GIST 患者，经伊马替尼治疗 1 年后病情稳定或缓解，然后随机分配至伊马替尼中断组或治疗组^[35]。随机分至中断组的患者若有疾病进展，则可交叉至治疗组。中位 21 个月后评估，中断组 81% 患者疾病进展，继续治疗组为 31%。中断组的疾病进展患者重新使用伊马替尼后，92% 患者获得缓解。据报道，伊马替尼副作用有腹泻、恶心、腹痛、疲乏和皮疹。约 95% 的患者耐受治疗。

可切除的原发胃肠间质瘤

传统上，手术是可切除 GIST 的治疗基石。伊马替尼问世后，手术成为 GIST 多学科治疗方案中的一部分（图 3）。对于原发 GIST，完全切除提供了治愈的机会（表 2）。手术切除有若干重要指导原则。由于 GIST 瘤体脆弱，伴广泛坏死或出血，精细的切除操作对于防止肿瘤破裂十分关键，否则会增加肿瘤在腹膜内复发的危险。GIST 常被假包膜包裹，切除时应保持其完整。GIST 通常在消化管腔内呈外生性生长，故常可采用楔形切除或节段性切除。GIST 常与周围组织相粘附，因此完全切除时可能需要切除额外的器官。显微镜下，肿瘤组织切缘应呈阴性。为此，肉眼观距肿瘤边缘 1 cm 进行切除一般足够了。若组织切缘镜下阳性，手术医师应考虑是否属于真阳性，以及是否可鉴别及行二次切除。由于淋巴结切除术罕有需要，故可采用腹腔镜切除胃部小 GIST。

原发 GIST 患者中 85% 有可能完全切除^[2,3,6]。完全切除的 GIST 中，组织切缘镜下阴性的占 70%~95%^[2]。在 MSKCC，93 例无转移的原发 GIST 患者中，80 例（86%）可完全切除。伊马替尼问世前，这 80 例患者的 5 年疾病特异性生存率为 54%（图 4）。该研究中 40% 的患者复发。其他研究报道的复发率介于 26%~44%^[3-5]。完全切除的患者术后随访尚无标准方案。鉴于伊马替尼可用于

治疗复发，常规纵向成像可作为术后随访的一部分。目前建议最初 5 年内每 3~6 个月进行静脉造影 CT 扫描，以后每年 1 次^[36]。

伊马替尼对完全切除的原发 GIST 的作用日益明晰。美国外科医师学会肿瘤学组（ACOSOG）联合诺华公司和癌症治疗评估计划正在主持一项 II 期 intergroup 试验（Z9000）。该试验探寻高危原发 GIST（ ≥ 5 个肿瘤、直径 ≥ 10 cm 或腹膜内肿瘤破裂或出血）肉眼完全切除后伊马替尼（400 mg/d，疗程 12 个月）辅助治疗的效应。该试验纳入 106 例受试患者，给予伊马替尼（400 mg/d）治疗 1 年。2003 年完成入组，83% 的患者完成了为期 1 年的伊马替尼治疗^[37]。中位 4 年随访中，3 年时总生存率为 97%，结论是，切除后伊马替尼治疗 1 年的总生存率优于历史对照^[38]。另一项 ACOSOG 试验（Z9001）比较了伊马替尼 vs 安慰剂对原发 GIST（肿瘤 ≥ 3 cm）完全切除后患者的疗效。该项双盲研究的主要终点是无复发生存率。由于研究组的无复发生存率与对照组有显著差异（97% vs 83%），该研究于随访中位 13~14 个月后终止^[39]。欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）也正在进行一项研究，观察术后立即复发或复发高危患者接受伊马替尼辅助治疗 24 个月的结果。

无法切除的原发胃肠间质瘤

原发 GIST 看似无法切除或边界不清时，可选用伊马替尼治疗。伊马替尼启用 1 个月后进行 CT 扫描，以判断肿瘤的反应和能否切除。放疗肿瘤学组（RTOG）进行的一项 II 期试验正在调查大的原发肿瘤、需要额外器官切除才能达到组织切缘阴性情况下伊马替尼在新辅助治疗中的作用。该试验中，患者术前使用伊马替尼治疗 2~6 个月。采用 CT 扫描判断伊马替尼的疗效，一般于 6~9 个月内行手术切除。由于大的 GIST 血管丰富，使用伊马替尼的另一优点是减少失血。新辅助治疗的危险之一是治疗前必须针检。鉴于 15% 的患者对伊马替尼天然耐药，另一危险在于手术干预的延迟可导致肿瘤无法切除。

胃肠间质瘤的复发和转移

复发和转移性 GIST 的治疗方法类似。单纯手术对复发性 GIST 作用有限。腹膜转移可切除，但常在另一区域重新复发。此外，肝复发中仅 26% 可切除，绝大多数患者在肝切除后仍有复发^[40]。复发和转移性 GIST 患者的一线治疗是

伊马替尼（表 3）。可采用 CT 扫描或 ^{18}F FDG-PET 监测初始反应。伊马替尼治疗有效的 GIST 患者建议终身用药，因为此举可降低疾病进展的可能性。约 45% 的转移性 GIST 患者经伊马替尼治疗后获得部分缓解，30% 的患者疾病稳定^[29,41,42]。伊马替尼的成功是显而易见的，伊马替尼问世前，GIST 切除后复发患者的中位生存期仅 15 个月，而如今转移性疾病的中位总生存期为 5 年^[29,43]。伊马替尼的常用起始剂量为 400 mg/d。一项研究显示，虽然 400 mg/d 组与 800 mg/d 组患者的总生存率无差别，但伊马替尼一天 2 次给药者的无进展生存期较长^[29]。

由于转移性 GIST 患者对伊马替尼治疗有应答，加之伊马替尼并不能根治 GIST，故除了酪氨酸激酶抑制剂外，手术治疗常有作用。两种治疗联合可延缓伊马替尼耐药，并有治愈的可能^[44,45]。MSKCC 目前的治疗规程是先用伊马替尼治疗 3~6 个月，若影像学提示须完全切除，方考虑手术。术后继续用伊马替尼预防复发。40 例接受伊马替尼治疗的转移性 GIST 患者在手术时，分为 3 个亚组。一组为疾病缓解，一组为局灶耐药，第三组为多灶耐药。伊马替尼的中位疗程分别为 7 个月、21 个月和 26 个月（图 5）。肉眼组织切缘阴性的比例分别为 85%、46% 和 29%。术中有多器官切除，包括腹膜（68%）、胃或肠（48%）、肝（43%）和胰腺（13%）。随访中位 15 个月后，疾病无进展生存期有显著组间差异。尽管有众多潜在偏倚对这些结果造成混淆，在随机试验能提供补充数据之前，该项研究仍提示，伊马替尼治疗有效的患者或仅有局灶进展的患者应考虑手术切除。

伊马替尼耐药的胃肠间质瘤

伊马替尼长期用药后会发生耐药。耐药 GIST 常会发生 *KIT* 继发突变，突变位于为激酶中结合伊马替尼的部位进行编码的基因。约半数继发突变发生于 *KIT* 外显子 17，可干扰伊马替尼的结合^[30]。与伊马替尼耐药有关的另一半突变可引起其他激酶的活化和伊马替尼代谢增加，罕见情况下可引起靶基因扩增。疾病进展的 GIST 中约 50% 发生此类情况，仅见于转移缓解部位内部或近旁的一个耐药结节。一项研究中，10 个此类“团块中的结节”中有 8 个可发生诊断时尚未存在的 *KIT* 新突变^[46]。当大部分转移性疾病都对伊马替尼治疗有应答、

只有 1 个结节持续生长时，该耐药结节应考虑手术切除。耐药肿瘤切除后继续给予伊马替尼，疾病可控制数月至数年，尤其当 GIST 原发部位在胃部时^[47]。

GIST 患者接受伊马替尼 400 mg/d 治疗期间发生疾病进展，剂量可增至 800 mg/d。400 mg/d 时进展的患者中，5% 对大剂量伊马替尼有应答，至少有部分缓解^[48]。此外，还有 30% 的患者疾病稳定。如果患者对伊马替尼耐药或无法耐受伊马替尼，舒尼替尼可作为二线治疗。舒尼替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂，兼有抗肿瘤和抗新生血管生成的作用。其作用机制涉及对血管内皮细胞生长因子受体（VEGFR）1、2、3、*KIT*、*PDGFRα*、*PDGFRβ*、Fms 样酪氨酸激酶 3 受体和 *ret* 原癌基因受体的抑制。一项安慰剂对照的前瞻性随机试验研究了 312 例伊马替尼耐药或无法耐受的患者^[49]。据研究者报道，安慰剂组肿瘤进展的中位时间为 6.4 周，舒尼替尼组为 27.3 周。舒尼替尼组 58% 的患者疾病稳定，安慰剂组为 48%。最终结果显示，即使在安慰剂组患者交叉至治疗组后，舒尼替尼治疗患者的总生存期仍显著较长。

尚有若干其他治疗方法，包括放疗、射频消融和部分新药。GIST 被认为是对放疗不敏感的肿瘤，尚无有关放疗效应的前瞻性试验^[50]。放疗只用作姑息疗法，或可用于直肠 GIST。射频消融（RFA）技术多用于治疗 GIST 肝转移。支持 RFA 收益的数据有限，但依据其他类型肝内肿瘤的研究，RFA 有可能用于治疗直径 < 3 cm 的病灶^[51]。当肿瘤数 > 3~5 个时，一般不用 RFA，但可用于伊马替尼治疗期间疾病稳定或进展的患者。由于 GIST 常见血管丰富，因此肝动脉栓塞术可用于肝转移患者的姑息治疗。弥散性肝转移患者，每次只能针对半量的肝脏进行治疗。尽管可成功缩小转移性 GIST 的肿瘤体积，但无证据显示这种措施可改善生存率^[52,53]。

传统化疗的结果并不成功^[54]。尤其是含多柔比星或吉西他滨的联合方案的缓解率还不到 10%^[55,56]。与此相似，异环磷酰胺、依托泊甙或替莫唑胺治疗转移性 GIST 也无应答^[57,58]。由于伊马替尼与舒尼替尼耐药或不耐受之后，传统化疗药物对 GIST 也无效，目前正在研究若干新的酪氨酸激酶抑制剂。瓦他拉尼（Vatalanib, PTK787/ZK222584）的作用机制与舒尼替尼类似，已发现其对伊马替尼耐药的 GIST 有效^[59]。另一酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼（Dasatinib，

BMS354825) 可用于治疗外显子 17 突变和对伊马替尼耐药的 GIST 患者。它也可抑制 src 激酶, 后者是一种下游激酶, 可在 *KIT* 激活后被活化。目前研发中的另一药物依维莫司可抑制 PI3K-Akt-哺乳动物雷帕霉素靶 (mTOR) 通路, 该通路可被 *KIT* 受体酪氨酸激酶所激活^[60]。

总结

GIST 是胃肠道最常见的间质肿瘤。伊马替尼和现今第二代酪氨酸激酶抑制剂的应用开创了实体瘤靶向治疗的崭新模式。放射影像学 and 病理评估对 GIST 的诊断和预后判断至关重要。手术切除联合酪氨酸激酶抑制剂是原发、复发和转移性 GIST 的标准治疗程序。在 GIST 的诊断和治疗中采用多学科方法是成功转归的要素。

参考文献

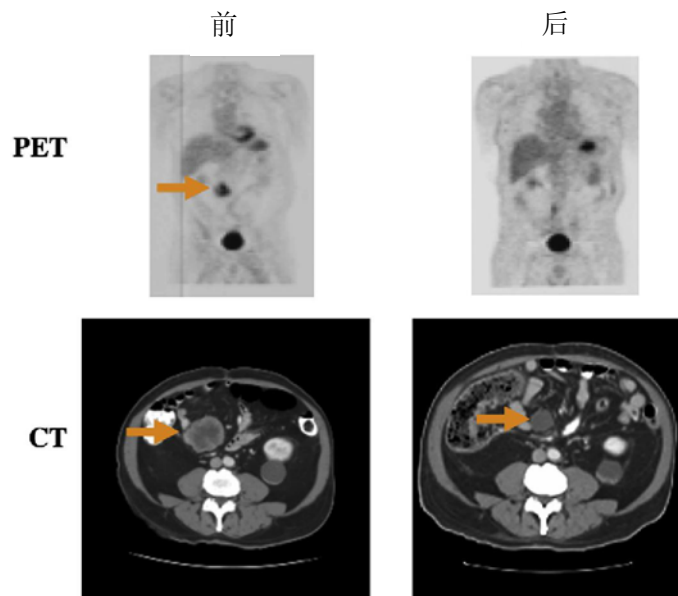


图 1. PET 扫描显示复发性 GIST 对伊马替尼治疗的反应。PET 扫描示，腹膜复发 GIST（左下）摄取增加（左上）。使用伊马替尼数周后，获得部分缓解，肿瘤体积缩小（右下），PET 摄取缺如（右上）。[经许可引自 DeMatteo RP. The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI571). Ann Surg Oncol 2002;9:831)]

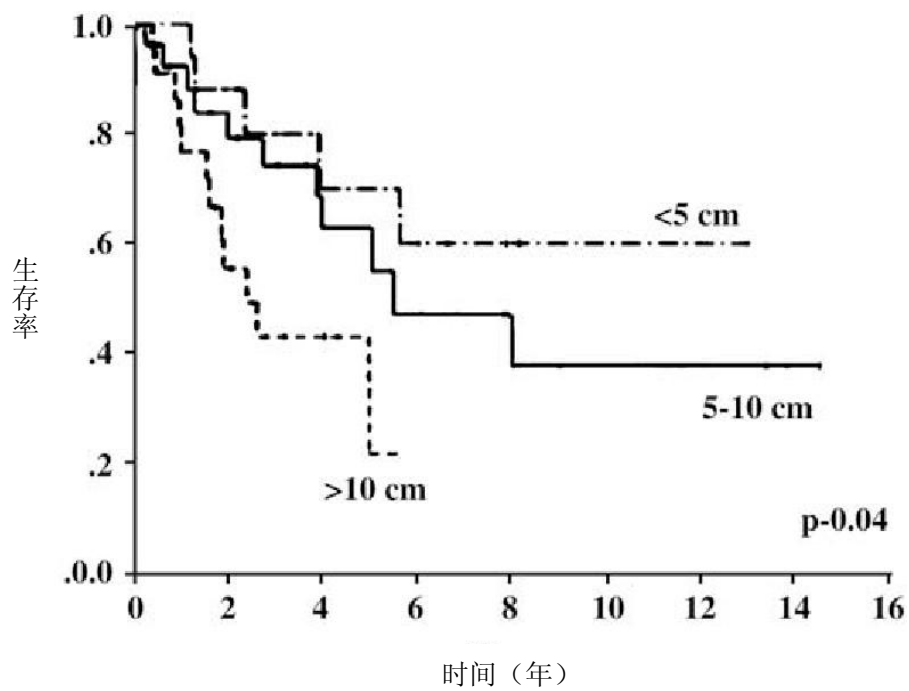


图 2. 原发 GIST 完全切除后的疾病特异性生存率和肿瘤大小 (80 例)。[经许可引自 DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000;231(1):51-8]

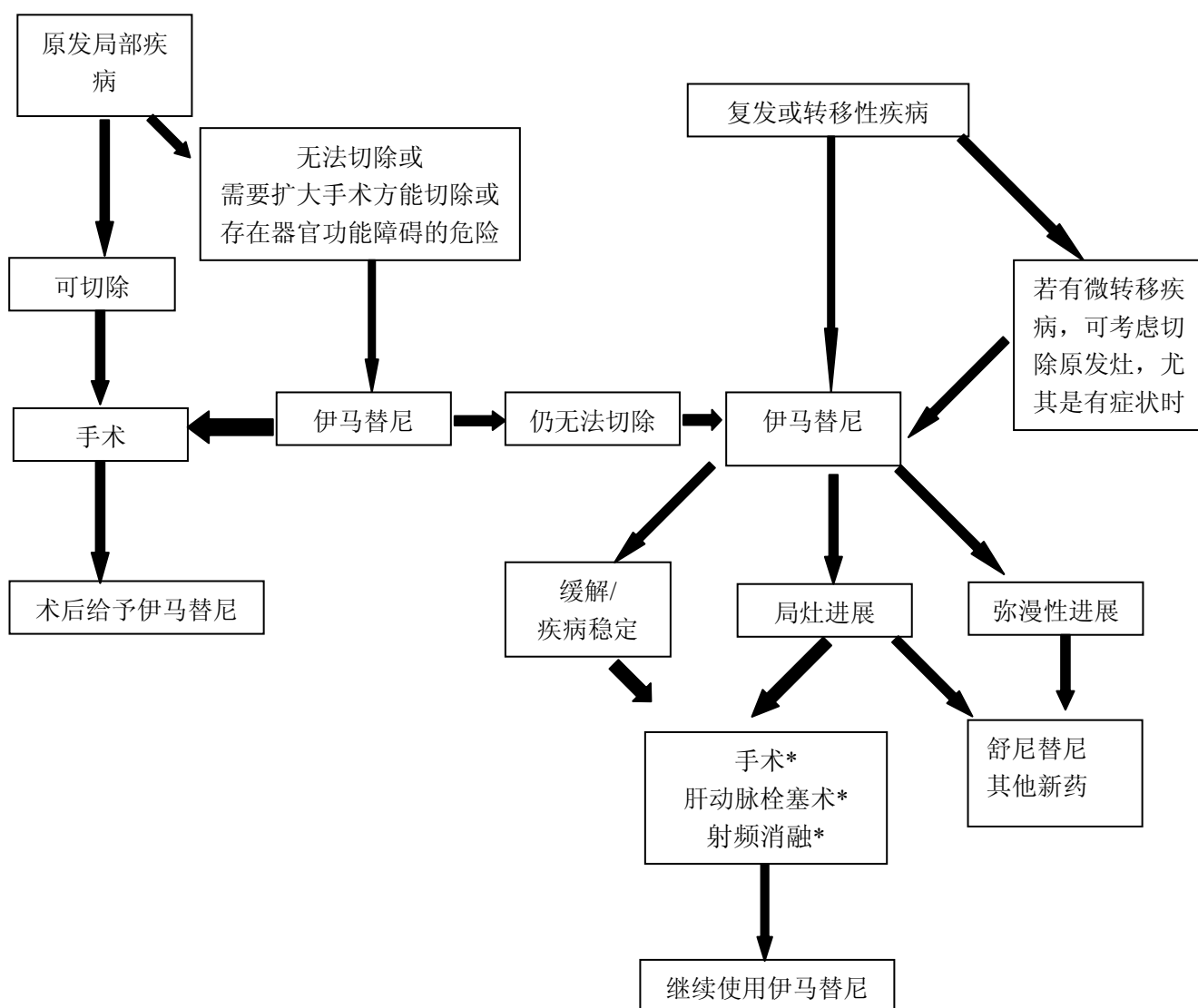


图 3. GIST 的治疗规程。(经许可引自 Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. Ann Surg 2006;244:176)

*倘若所有肉眼疾病或所有伊马替尼耐药的疾病可治疗。

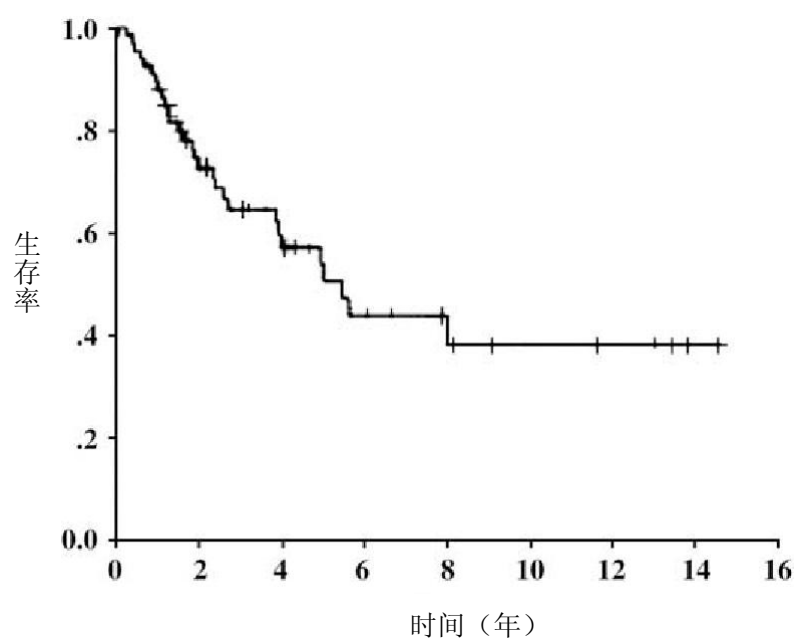


图 4. 原发 GIST 完全切除后的疾病特异性生存率（80 例）。[经许可引自 DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000;231(1):51–8]

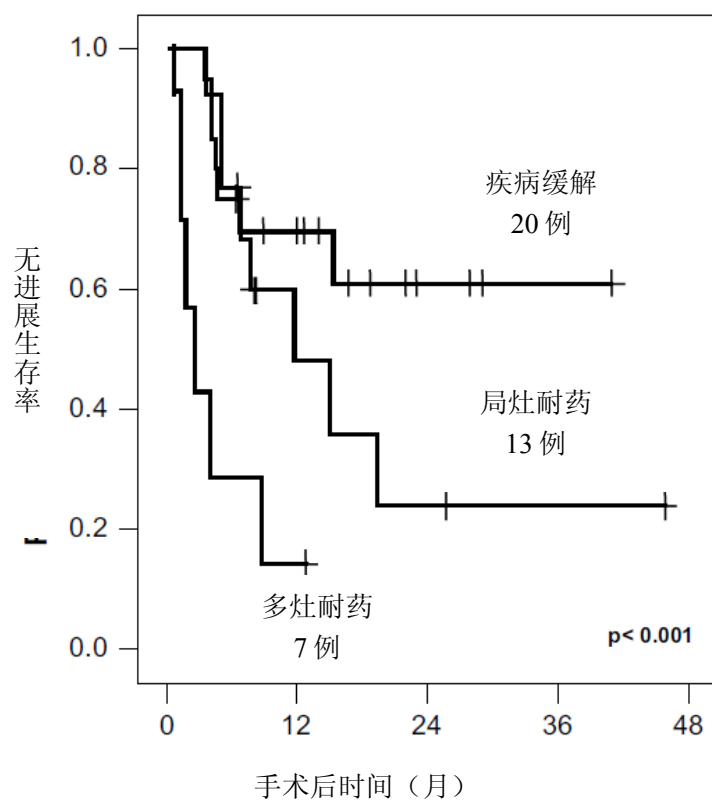


图 5. 伊马替尼治疗和转移性 GIST 切除后的无进展生存率。[经许可引自 DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. Ann Surg 2007;245(3):347–52]

表 1

根据有丝分裂数和肿瘤大小分组的胃和小肠 GIST 的转移率或肿瘤相关死亡率

肿瘤参数			长期随访期间疾病进展患者的百分比和转移危险因素的特征			
组别	肿瘤大小	有丝分裂数	胃 GIST	空肠和回肠 GIST	十二指肠 GIST	直肠 GIST
1	≤2 cm	每 50 HPF ≤5	0, 无	0, 无	0, 无	0, 无
2	>2 cm ≤5 cm	每 50 HPF ≤5	1.9, 极低	4.3, 低	8.3, 低	8.5, 低
3a	>5 cm ≤10 cm	每 50 HPF ≤5	3.6, 低	24, 中等		
3b	>10 cm	每 50 HPF ≤5	12, 中等	52, 高	34, 高 ^a	57, 高 ^a
4	≤2 cm	每 50 HPF >5	0	50		54, 高
5	>2 cm ≤5 cm	每 50 HPF >5	16, 中等	73, 高	50, 高	52, 高
6a	>5 cm ≤10 cm	每 50 HPF >5	55, 高	85, 高		
6b	>10 cm	每 50 HPF >5	86, 高	90, 高	86, 高 ^a	71, 高 ^a

^a因病例数少, 将 3a 组与 3b 组、6a 组与 6b 组病例合并。

经许可引自 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. Semin Diagnostic Pathol 2006;23:70.

表 2

原发局部 GIST 手术全切除大样本系列的转归

作者	年份	病例数	原发局部疾病完全 切除病例数	中位随访期（月）	复发例数（%）	5 年生存率
DeMatteo et al ²	2000	200	80	24	32（40%）	54% DSS
Wong et al ⁶¹	2003	108	108	43		42% OS, 29% RFS
Kim et al ³	2004	101	86	36	29（34%）	78% OS
Martin et al ⁴	2005	162	162	42	42（26%）	68% RFS
Wu et al ⁵	2006	100	85	33	44（44%）	44% DFS
Bumming et al ⁶	2006	259	221		38（17%）	

缩写 DSS=疾病特异性生存率，OS=总生存率，RFS=无复发生存率，DFS=无病生存率。

经许可引自 Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. Ann Surg 2006;244:176

表 3

甲磺酸伊马替尼治疗转移性 GIST 的试验

试验	分期	年份	甲磺酸伊马替尼剂量 (例数)	随访期	疗效反应			疗效评价
					PR	SD	PD	
EORTC ^{41,62}	I	2001、 2002	400、600、800 或 1000 mg/d (35)	8~12 个月	51%	31%	8%	TTR=1 周 MTD=800 mg/d
美国多中心 ^{42,43}	II	2002、 2004	400 mg/d (73) 600 mg/d (74)	34 个月	67% 66%	16% 18%	17% 8%	组间无差异
EORTC ²⁹	III	2003	400 mg/d (470) 800 mg/d (472)	2 年	50% 54%	32% 32%	13% 9%	III~IV 级毒性占 32% III~IV 级毒性占 50% 800 mg/d 时 PFS 提高 ($p=0.03$)
Intergroup ⁶³	III	2003	400 mg/d (350) 600 mg/d (352)	12 个月	49% 48%	22% 22%		III~IV 级毒性占 36% III~IV 级毒性占 52% PFS 间无差异

缩写 PR=部分缓解, SD=疾病稳定, PD=疾病进展, TTR=至复发时间, MTD=最大耐受剂量, CR=完全缓解, PFS=无进展生存率。

经许可引自 Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. Ann Surg 2006;244:176