

· 短篇论著 ·

空肠胃肠间质瘤术后左锁骨上淋巴结转移一例及文献复习

马驰 郝少龙 刘新承 宁进尧 吴国长 姜立新 郑海涛

【摘要】目的 探讨胃肠间质瘤(GIST)淋巴结转移患者的临床病理学特征、治疗和预后等特点,以期为临床诊治提供参考。**方法** 本文报道 1 例青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院收治高危空肠间质瘤术后发生左侧锁骨上淋巴结转移患者,2000 年 1 月至 2016 年 8 月发表的关于 GIST 出现淋巴结转移的报道,对检索得 12 篓个案报道、共 17 例病例进行分析。**结果** 本院收治 1 例为高危险度分级小肠间质瘤患者,行小肠部分切除术后因个人经济原因患者未口服甲磺酸伊马替尼(格列卫)治疗,术后 1 年因“发现左侧颈部肿物”再次入院,诊断考虑为 GIST 颈部转移,行颈部肿物切除,术后予以口服甲磺酸伊马替尼后,随访 13 月未见进一步转移。文献报道 GIST 淋巴结转移 17 例病例中,11 例原发灶为胃 GIST,4 例为小肠 GIST,2 例为食管 GIST;仅 3 例为术后出现淋巴结转移复发;且淋巴结转移多发生在原发器官周围(83.4%,14/17),仅有 3 例出现外周淋巴结转移。**结论** GIST 出现淋巴结转移极为罕见,其中小肠 GIST 出现淋巴结转移,以及出现周围淋巴结转移更为罕见。

【关键词】 胃肠间质瘤; 空肠; 淋巴转移; 病例报告

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,20%~50% 的 GIST 表现为恶性,可远处转移,最常见的转移是肝,其次是肺、骨等血道转移途径,淋巴转移则极为罕见。本文报道青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院收治的高危空肠 GIST 术后发生左侧锁骨上淋巴结转移 1 例,并对相关文献进行复习,为提高临床医生对 GIST 淋巴转移可能性的认识做参考。

一、病例资料

男,56岁,因“黑粪 10 余天”于 2014 年 7 月 4 日首次入院,剖腹探查术示,距屈氏韧带约 1.5 cm 可见约 2 cm 大小不规则肿物,质韧,边界清楚,无破损,与周围组织无浸润。遂游离肠系膜距离肿瘤两侧 8~10 cm,行小肠部分切除术。手术顺利完成。术后病理诊断为高危险度分级小肠 GIST(核分裂象数>5 个/50 高倍视野),肿瘤浸润小肠肠壁全层,上下切缘未见肿瘤累及,肠周淋巴结 2 枚呈慢性炎性反应。免疫组织化学(免疫组化)检测结果:CD117(+),CD34(+),

Dog-1(+),CK(-)SMA(少部分细胞+),S-100(个别细胞+),Ki67 阳性率约 20%。术后患者因个人经济原因未口服甲磺酸伊马替尼(格列卫)治疗。

2015 年 7 月 21 日,患者因“发现左侧颈部肿物”再次入院,查体左侧颈部可触及肿物大小约 5 cm×3 cm,质韧,边界清楚,活动度可,不随吞咽上下活动,颈部 B 超及 CT 见左侧甲状腺外侧一囊状低密度肿块,约 3.1 cm×4.6 cm,边界清,未见明显强化。行颈部肿物穿刺活检病理诊断考虑为 GIST 颈部转移,免疫组化检测结果:CD117(+),CD34(+),Ki67 阳性率约 30%。行全身正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查,示左侧颈部(甲状腺外缘)可见软组织密度肿块影,¹⁸F-氟脱氧葡萄糖不均匀浓集,最大标准摄取值为 3.1。纵隔和右侧肺门可见多个淋巴结影,¹⁸F-氟脱氧葡萄糖异常浓集,最大标准摄取值为 5.4。腹腔脏器、骨骼等未见异常浓集灶。见图 1。

遂行颈部肿物切除,术中见肿物位于胸锁乳突肌后方,颈内静脉后方锁骨内侧,大小 5 cm×6 cm×8 cm,形状不规则,表面光滑,包膜完整,周围未见增大淋巴结。遂完整切除肿瘤,未见术野残留。术后病理诊断 GIST 转移,免疫组化:CD117(+),CD34(+),Dog-1(-),S-100(-),Ki67 阳性率约为 30%,见图 2。基因突变检测示,患者 c-Kit 基因外显子 9 GCCTAT 插入突变型,外显子 11、13、17 以及 PDGFR α 基因均未见突变。术后予以口服国产甲磺酸伊马替尼 400 mg/d,2016 年 8 月 11 日出院,随访 13 月未见再次转移,未有不良主诉。

二、文献复习

检索 2000 年 1 月至 2016 年 8 月发表的关于 GIST 出现淋巴结转移的报道。具体检索方法:检索 MEDLINE 及 EMBASE 数据库,检索词为“gastrointestinal stromal tumor”、“GIST AND lymph node”以及“lymphatic metastasis”,共检索得个案报道共 12 篓,包含 17 例病例^[1-13]。男 10 例,女 7 例,平均年龄 53(17~79)岁。其临床资料及治疗情况见表 1。

三、讨论

GIST 生物学特性介于良性肿瘤与恶性肿瘤之间,20%~25% 的胃、40%~50% 的小肠 GIST 生物学特性为恶性^[14]。恶性 GIST 的临床特点为局部复发、腹腔内播散和肝脏转移,而很少见淋巴转移,因此,GIST 的手术并不建议清扫淋巴结^[15]。大多数文献报道的成人 GIST 患者淋巴结转移率 0~5%,但因为手术常规不清扫淋巴结,只在发现可疑淋巴结时进行清扫,因此淋巴结实际转移率可能要高于此^[13,15]。文

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.020

作者单位: 264000 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院胃肠外一科

通信作者: 郑海涛, Email: zhenghaitao1972@126.com

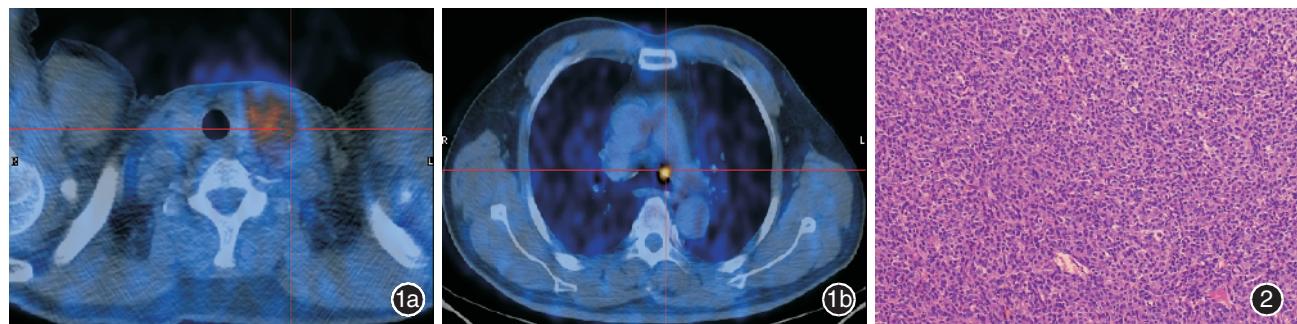


图1 PET-CT影像检查 1a. 矢状位;1b. 冠状位

图2 颈部肿物术后病理切片(苏木精-伊红染色,×400)

表1 胃肠间质瘤出现淋巴结转移的个案报道病例统计

作者	性别/年龄	原发灶	核分裂象数(个/50高倍视野)	肿瘤大小	治疗方法	是否化疗	淋巴结转移位置	淋巴结转移时间	基因检测
Sato等 ^[1]	男/78	胃	/	直径4 cm	近端胃切除	化疗	胃周	术前	外显子11缺失突变
Sato等 ^[1]	女/40	胃	/	直径2.5 cm	胃楔形切除+肝部分切除	化疗	胃周	术前	野生型
El等 ^[2]	女/79	小肠	/	/	/	/	肠系膜淋巴结	术前	/
Sakurai等 ^[3]	男/68	食管	/	/	中下段食管切除	无化疗	多发(未描述)	术后	/
Asakage等 ^[4]	女/63	胃	/	/	全胃切除+远端胰脾切除+肝部分切除	化疗	胃周	术前	/
Canda等 ^[5]	女/32	胃	25	8 cm×8 cm ×4 cm	远端胃切除+胃周淋巴结切除	化疗	胃周	术前	野生型
孔梅等 ^[6]	男/43	小肠	2	6 cm×7 cm	回肠部分切除	化疗	肠周	术前	外显子11 559-569缺失
孔梅等 ^[6]	男/54	小肠	2	5 cm×5 cm	回肠部分切除	化疗	肠周	术前	外显子11 559-565缺失
Zhang等 ^[7]	男/60	胃	/	/	远端胃+淋巴结+肝部分切除术	无化疗	腹股沟淋巴结	术后	外显子11 557/558缺失
Yamada等 ^[8]	女/43	胃	>55	4.5 cm×3.5 cm ×3 cm	胃切除术+淋巴结切除	/	胃周	术前	/
Masuda等 ^[9]	男/52	食管	15	直径9.5 cm	食管部分切除	化疗	食管周围	术前	/
Shafizad等 ^[10]	女/17	胃	/	直径8 cm	全胃切除+网膜切除	化疗	胃周	术前	/
Vassos等 ^[11]	男/76	小肠	/	/	部分回肠切除	化疗	腹股沟淋巴结	术前	/
Vassos等 ^[11]	男/35	胃	/	/	扩大胃切除+部分肝切除+脾切除	化疗	腋窝淋巴结	术后	/
Catani等 ^[12]	男/43	胃	/	/	胃切除+胰尾切除+脾切除+部分横结肠切除	/	胃周	术前	/
Tashiro等 ^[13]	女/52	胃	/	直径1~5 cm	/	/	胃周	术前	野生型
Tashiro等 ^[13]	男/62	胃	Ki-67为10%	直径2.5 cm	近端胃切除+周围淋巴结切除	/	胃周	术前	外显子11突变

献复习发现,绝大多数患者都是在术后的病理检测中偶然发现淋巴结转移,仅4例是术后出现淋巴结转移复发;且淋巴结转移多发生在原发器官周围,仅有3例出现外周淋巴结转移^[7,11]。可见GIST出现周围淋巴结转移是极为罕见的。

本例患者的特点是:(1)首次术后肿瘤周围淋巴结未见转移,在术后12个月却出现了淋巴结的复发转移;(2)出现左侧锁骨上淋巴结转移,纵膈区也可见可疑淋巴结。根据国内外文献,锁骨上淋巴结转移途径在GIST病例中尚属首次

报道,其转移机制仍不清楚。该患者术后因个人原因未行伊马替尼规范治疗,我们考虑这是发生远隔淋巴结转移的重要危险因素。在有明确记录的术后淋巴结转移复发个案报道中,Sakurai 等^[3]及 Zhang 等^[7]报道的病例亦是在术后未服用伊马替尼,3 年后出现腹股沟区的淋巴结复发转移,其考虑为淋巴逆流或经血液播散至淋巴结。本文患者的转移路径与胃癌的淋巴转移路径极为相似,提示空肠 GIST 也部分具有与上皮细胞肿瘤类似的生物学特性。

在病理表现上,该患者首次术后病理核分裂象数>5 个/50 高倍视野,肿瘤大小在 2~5 cm 之间,原发部位在小肠,按修改后的 NIH 危险度分级系统属于高危险度分级。文献报道伴淋巴结转移的 GIST 病理危险度分级绝大多数都是高危险度(核分裂象数>5 个/50 高倍视野),说明淋巴结转移可能提示 GIST 生物学行为不良。

对于存在淋巴结转移的 GIST 预后如何目前存在争议,2013 版的中国 GIST 诊断治疗共识中,对 GIST 危险度的分级标准里仍无淋巴结转移这一项,在伊马替尼等靶向药物治疗指征里也没有明确的将是否存在淋巴结转移考虑在内。但是 2009 年底国际抗癌联盟(UICC)和美国癌症联合会(AJCC)合作制定的第 7 版肿瘤 TNM 分期^[16]中,增加了包括 GIST 在内 9 种肿瘤的 TNM 分类,明确一旦出现淋巴结转移,其 TNM 分期即为Ⅳ期,其重视程度甚至高于胃癌和肠癌。

研究发现大多数 GIST 存在 c-Kit 基因突变,而该基因突变最常见的是外显子 11 突变,其次是外显子 9 突变。对于淋巴转移的 GIST 基因检测数据较少,已报道的病例检测多为外显子 11 突变,且多为缺失突变^[1,6-7,13]。孔梅等^[6]认为外显子 11 突变可能意味着更高的淋巴结转移危险性。但本例患者为外显子 9 GCCTAT 插入突变型,在搜索文献中未见相关报道,基因突变类型是否与 GIST 特异性淋巴结转移有关尚需大样本临床数据的研究。

参 考 文 献

- [1] Sato T, Kanda T, Nishikura K, et al. Two cases of gastrointestinal stromal tumor of the stomach with lymph node metastasis [J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(76):1057-1060.
- [2] El DD, Shokry P, Ing A, et al. Polypoid gastrointestinal stromal tumor of small bowel metastasizing to mesenteric lymph nodes: a case report[J]. Pathol Res Pract, 2008, 204(3):197-201. DOI:10.1016/j.prp.2007.10.007.
- [3] Sakurai N, Yamauchi J, Shibuma H, et al. A case of recurrent GIST of the esophagus which completely responded to imatinib mesilate[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2007, 34(2):237-240.
- [4] Asakage N, Kobayashi S, Gotou T, et al. Two cases of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach and a consideration of its malignancy potential and treatment strategy - report of two cases [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2007, 34(6): 919-923.
- [5] Canda AE, Ozsoy Y, Nalbant OA, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach with lymph node metastasis[J]. World J Surg Oncol, 2008, 6:97. DOI:10.1186/1477-7819-6-97.7
- [6] 孔梅,王艳丽,许林杰,等. 小肠的恶性胃肠道间质瘤伴淋巴结转移病理分析[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38(9):617-620. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2009.09.009.
- [7] Zhang Q, Yu JW, Yang WL, et al. Gastrointestinal stromal tumor of stomach with inguinal lymph nodes metastasis: a case report[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(14):1808-1810.
- [8] Yamada E, Oyaizu T, Miyashita T. A case of gastrointestinal stromal tumor of the stomach with lymph node metastasis followed up for 7 years without evidence of recurrence after surgery [J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2010, 107(5): 743-749.
- [9] Masuda T, Toh Y, Kabashima A, et al. Overt lymph node metastases from a gastrointestinal stromal tumor of the esophagus [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 134(3):810-811. DOI:10.1016/j.jtcvs.2007.06.002.
- [10] Shafizad A, Mohammadianpanah M, Nasrolahi H, et al. Lymph Node Metastasis in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): to Report a Case[J]. Iran J Cancer Prev, 2014, 7(3):171-174.
- [11] Vassos N, Agaimy A, Hohenberger W, et al. Extraabdominal lymph node metastasis in gastrointestinal stromal tumors (GIST) [J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15 (7):1232-1236. DOI:10.1007/s11605-011-1464-3.
- [12] Catani M, De Milito R, Simi M. New orientations in the management of advanced, metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): combination of surgery and systemic therapy with imatinib in a case of primary gastric location [J]. Chir Ital, 2005, 57(1):127-133.
- [13] Tashiro T, Hasegawa T, Omatsu M, et al. Gastrointestinal stromal tumour of the stomach showing lymph node metastases [J]. Histopathology, 2005, 47(4):438-439. DOI:10.1111/j.1365-2559.2005.02133.x.
- [14] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis [J]. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130 (10):1466-1478. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[1466:GSTROM]2.0.CO;2.
- [15] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival[J]. Ann Surg, 2000, 231(1):51-58.
- [16] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM.[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6):1471-1474. DOI:10.1245/S10434-010-0985-4.

(收稿日期:2016-03-15)

(本文编辑:朱雯洁)