

十二指肠胃肠间质瘤外科治疗的艰难选择： 胰十二指肠切除还是局部切除



扫码阅读电子版

钱浩然 林天宇

浙江大学医学院附属邵逸夫医院普通外科 浙江大学微创外科研究所,

杭州 310016

通信作者:钱浩然, Email: qianhr@srrsh.com



钱浩然

【摘要】 十二指肠胃肠间质瘤(GIST)由于其处于特殊的解剖学部位,它的治疗方式选择一直是外科医生关注的重点。目前为止,原发性十二指肠GIST首选治疗方法还是手术切除,包括局部手术切除和胰十二指肠切除。研究认为,十二指肠GIST预后取决于肿瘤自身病理学因素,与手术方式无明显

相关,而靶向药物如伊马替尼的强势介入,让十二指肠GIST拥有更多局部切除的机会。双镜技术及机器人技术的发展将为十二指肠GIST的局部微创治疗开启新的纪元。

【关键词】 胃肠间质瘤,十二指肠; 胰十二指肠切除; 局部切除; 伊马替尼

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200615-00357

Tough choice of surgical treatment for duodenal gastrointestinal stromal tumor: pancreaticoduodenectomy or local resection?

Qian Haoran, Lin Tianyu

Department of General Surgery, Institute of Minimal Invasive Surgery, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China

Corresponding author: Qian Haoran, Email: qianhr@srrsh.com

【Abstract】 The therapeutic choice of duodenal gastrointestinal stromal tumor (GIST) has always been the focus of surgeons because of its special anatomy location. So far, surgery is the preferable treatment for primary duodenal GIST, including pancreaticoduodenectomy (PD) and local resection (LR). Researches reveal that the prognosis of duodenal GIST is determined by the pathologic factors of the tumor itself, and is not significantly associated with the surgical procedure. The

intervention with targeted drugs such as imatinib has given the duodenal GIST more opportunities for LR. Meanwhile, the technique development of the laparoscopy combined with endoscopic surgery and robotic surgery ensures the steps of minimally invasive treatment for duodenal GIST into a new era.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor, duodenum; Pancreaticoduodenectomy; Local resection; Imatinib

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200615-00357

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化道常见的一种间叶组织来源的恶性肿瘤,可发生于整个消化道^[1-3]。20世纪80年代, Mazur 和 Clark^[1]通过电镜观察消化道间质来源的肿瘤细胞超微结构,以及其免疫组织化学(免疫组化)的研究,发现大多数肿瘤缺少肌源性及神经源性分化特点,更像是源于未分化的间充质干细胞,首先提出胃肠道间质肿瘤的概念。目前已被广泛认可的GIST的发病机制,是起源于Cajal间质细胞或向Cajal间质细胞分化的原始间充质细胞,由激活突变的 *C-kit* 基因或 *PDGFRA* 基因所驱动。虽然GIST可以在消化道任何部位发现,但还是多发生于胃(60%~70%)和小肠(25%~35%),其次为结直肠,偶尔发生于食管及胃肠道外的网膜、系膜及腹膜后^[4-5]。十二指肠处于胃肠道、肝胆胰系统的交汇,解剖和生理位置具有特殊性和复杂性,发生于十二指肠的GIST相对较少,文献报道仅占3%~5%,但占有小肠原发肿瘤的30%^[6-7]。

原发性十二指肠GIST可发生在十二指肠的任何部位,最常见于十二指肠的降部,发病比例占59%~63%;其次为水平部、升部和球部^[7-9]。十二指肠GIST起源于十二指肠肌层,可向肠壁外呈膨胀性生长,普通内镜有时难以诊断,需要联合超声内镜

检查;肿瘤也可向内累及黏膜形成溃疡,这一特点较胃 GIST 更为多见,故临床上更容易出现上消化道出血^[10]。

尽管十二指肠解剖结构特殊,原发性十二指肠 GIST 的治疗方法仍首选手术。手术包括肿瘤切除和重要器官结构的重建,可分为胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)和局部切除(Local resection, LR),后者包括十二指肠楔形切除术、远端胃部分切除术、保留胰头的十二指肠切除以及节段性十二指肠切除术等^[11]。

一、LR 应成为十二指肠 GIST 的首选手术方式

1. 十二指肠 GIST 生物学特性决定了 LR 手术不影响预后:既往传统观念认为,PD 是胰腺及十二指肠部位恶性肿瘤的标准手术方法,尽管医学技术和术后医疗护理水平在提高,但 PD 的术后相关并发症发生率及手术相关病死率依然较高。

原发性十二指肠 GIST 生物学行为与十二指肠癌并不相同,这其中包括:(1)十二指肠 GIST 起源于黏膜下肌层,以外生性非浸润性生长为主,这导致肿瘤与周围脏器边界清楚,即使系膜侧起源,仍然可能与胰腺头部、钩突、肠系膜上静脉(门静脉)有明确的解剖间隙;(2)十二指肠 GIST 极少有淋巴结转移,无需进行区域淋巴结廓清;(3)十二指肠 GIST 极少发生神经管侵犯,无需进行后腹膜组织廓清;(4)十二指肠 GIST 极少发生胆总管侵犯,术前无黄疸,无需切除远端胆管。因此,十二指肠 GIST 手术方式选择应该有别于消化道上皮来源的癌,包括不推荐行常规的淋巴结清扫术以及保证 1~2 cm 的切缘即可^[12-13]。

对于医生而言,肿瘤患者最终手术方式的选择还是以生存率为主要考量指标。为了探究两种手术方式疗效的比较,本中心回顾性分析了 2002 年 5 月至 2017 年 3 月期间治疗的 62 例十二指肠 GIST 手术病例,其中 47 例接受 LR 手术,15 例接受 PD 手术;两组间的无复发生存率(recurrence free survival, RFS)和总体生存率(overall survival, OS)比较,差异无统计学意义,但 PD 手术组患者术后并发症发生率显著高于 LR 手术组患者^[14]。Johnston 等^[6]回顾性分析了 96 例十二指肠 GIST 手术病例,其中 LR 手术组 58 例,PD 手术组 38 例,结果发现,患者预后与肿瘤大小和核分裂象数相关,而与手术方式无关。Chok 等^[15]对比了 162 例接受 LR 手术和 98 例接受 PD 手术的十二指肠 GIST 患

者,结果显示,PD 组高危患者更多,肿瘤直径更大,且更多位于十二指肠降段;同时发现,PD 组术后并发症发生率显著高于 LR 组;LR 相较 PD,并不会增加术后局部复发率,且具有更长的无病生存率(disease-free survival, DFS)和更低的远处转移率。提示,GIST 患者预后主要取决于肿瘤自身生物学行为,与手术方式无关。因此,十二指肠 GIST 患者在保证切缘、无肿瘤破裂的情况下,其预后与肿瘤的病理学指标相关,扩大手术范围并不能改善患者预后。我们认为对于十二指肠 GIST 患者,在外科切缘允许安全重建的前提下,推荐行 LR。

2. 靶向药物的使用为 LR 保驾护航:靶向药物如伊马替尼在治疗原发性 GIST 中扮演着重要的角色,自 2001 年进入临床并应用于术后辅助治疗后,原发性 GIST 患者在手术完整切除后的 5 年 OS 从 50% 提高到 92%(术后伊马替尼辅助治疗 3 年)~95%(术后伊马替尼辅助治疗 5 年)^[16-18]。伊马替尼对于原发性 GIST 手术治疗的另一个重大影响就是术前治疗。通过术前使用伊马替尼,可以使超过 50%~60% 的患者缩小肿瘤体积、降低临床分期和减少肿瘤血供,肿瘤质地由脆变韧,从而缩小手术范围,避免不必要的联合脏器切除,以降低术中肿瘤破裂的可能和手术风险,减少医源性播散的概率,增加根治性切除机会。上述两个在靶向药物时代深刻改变 GIST 治疗理念的重大转变,对于十二指肠 GIST 治疗策略的改变更为显著。尽管十二指肠 GIST 只占 GIST 的 3%~5%,但是在接受术前治疗的 GIST 中,十二指肠 GIST 占 10%^[19]。Colombo 等^[20]报道,11 例接受了术前伊马替尼治疗的十二指肠 GIST 患者,其中 9 例出现了 RECIST 标准的部分缓解(partial response, PR),2 例为疾病稳定(stable disease, SD)。Lv 等^[21]报道,10 例经多学科讨论预计行 PD 的十二指肠 GIST 患者,通过平均 5(2~18)个月的伊马替尼术前治疗,肿瘤大小从平均 9.2 cm 下降至 5.9 cm,PR 率达到 80%,最终 9 例患者实施了 LR,术后随访 36 个月并继续接受伊马替尼辅助治疗;只有 1 例患者出现了远处多发性转移,而无局部复发。所以综合来看,靶向药物为十二指肠 GIST 创造了 LR 的机会,并保证了术后的远期疗效。

二、十二指肠 GIST 的 LR 指征和重建方式的选择

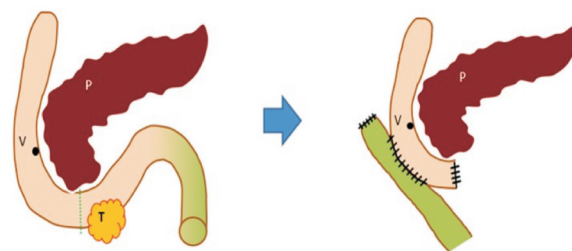
1. LR 指征:原发性十二指肠 GIST 能否进行 LR 仅取决于一个绝对因素,即肿瘤在十二指肠乳头方向的切缘与十二指肠乳头(包括胆总管和胰管)之

间的距离。如果这个距离过近,在 2 cm 甚至 1 cm 以内,肿瘤局部切除或重建可能导致胆总管和(或)胰管的损伤。

原发性十二指肠 GIST 进行 LR 的难度还取决于另一个相对因素,即肿瘤基底面的位置和大小。基底位于十二指肠对系膜缘(外侧)的肿瘤予以 LR 后,游离的十二指肠肠壁更多,重建更容易,并发症也更少;基底位于十二指肠前壁的肿瘤比位于后壁的肿瘤有更多的机会进行 LR,但需要将十二指肠系膜侧(中线侧)肠壁和胰腺头部/钩突做适当的分离。显然,切除后缺损位于十二指肠前壁的病例重建更容易一些。

2. 重建方式的选择:十二指肠 GIST 局部切除后重建方式的选择取决于以下两个因素,即肿瘤在十二指肠的部位和肿瘤局部切除后缺损的大小。国内于吉人团队根据十二指肠 GIST 起源部位将其分为 3 型:Location A 型,位于乳头近端;Location B 型,位于乳头附近 2 cm 之内;Location C 型,位于乳头远端^[22]。这一分型对于十二指肠 GIST 能否进行 LR 以及切除后的重建方式有一定指导意义。(1)Location A 型:这一部位十二指肠可以较为容易地与胰腺头部分离,故 LR 可能性大,一般采用楔形切除或胃大部(连同十二指肠球部)切除,见图 1。(2)Location B 型:这一部位十二指肠系膜侧(中线侧)很难与胰腺头部进行分离,故只有对系膜侧基底较小的 GIST 才有机会进行 LR,切除后根据肿瘤大小直接缝合或十二指肠空肠 Roux-en-Y 吻合;如果 GIST 基底较大、或位于系膜侧(中线侧),行 LR 后(例如保留胰头的

十二指肠切除)重建较为困难,多数情况可能需要进行传统 PD,见图 2。回顾性分析提示,Location B 型患者行 PD 比例显著高于其他分型,超过 60%。这一部位的 GIST 行局部切除重建后,为确认胆总管的完整性可行术中胆道造影,而在胆总管内放置 T 管也可降低术后吻合口漏的发生率。(3)Location C 型:这一部位十二指肠和胰腺钩突也有一定的间隙可以分离,故一般采用 LR 或十二指肠节段切除。如果采用十二指肠节段切除,一般推荐采用小肠与十二指肠降部侧侧吻合,慎重使用直接的端端吻合,见图 3。

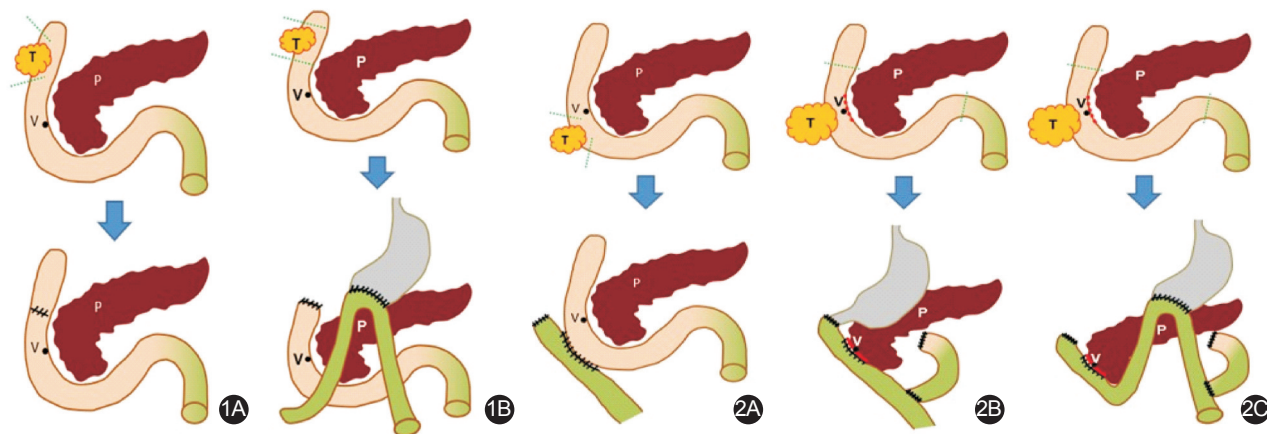


注:T:肿瘤;V: Vater壶腹;P:胰腺

图3 Location C型十二指肠胃肠间质瘤手术示意图,十二指肠节段切除,空肠及十二指肠降部侧侧吻合(钱浩然绘制)

三、微创技术在十二指肠 GIST 的 LR 中应用的前景

在腹腔镜技术不断发展、完善的外科时代,微创技术同样可以应用于 GIST 的治疗。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南指出,腹腔镜下切除对于<5 cm 的胃



注:T:肿瘤;V: Vater壶腹;P:胰腺

图1 Location A型十二指肠胃肠间质瘤手术示意图 1A. 肿瘤局部切除缝合;1B. 肿瘤及胃部分切除,Billroth I 式、Billroth II 式或 Roux-en-Y 吻合 图2 Location B型十二指肠胃肠间质瘤手术示意图 2A. 肿瘤楔形切除,十二指肠及空肠侧侧吻合;2B. 保留胰头、幽门的十二指肠切除,空肠与十二指肠侧侧吻合,空肠与胃端侧吻合;2C. 保留胰头的十二指肠切除(不保留幽门),空肠与十二指肠侧侧吻合,胃空肠吻合(均为钱浩然绘制)

GIST 患者来说,是一个安全并可行的手术,而对于十二指肠部位 GIST 的腹腔镜治疗,报道较少^[23]。为此,我们在治疗十二指肠 GIST 的微创局部手术中也进行了初步的探索。腹腔镜技术在切除十二指肠 GIST 所遵循的原则与胃 GIST 一致,即“非接触、少挤压、不破裂”的原则,但由于十二指肠部位病灶局部切除后重建风险远高于胃,因此微创治疗需要遵循一个循序渐进的过程。目前,我们所遵循的微创手术指征是位于乳头平面 2 cm 以上、十二指肠球部(或降部)对系膜缘的 GIST,最大直径不超过 5 cm。首先在腹腔镜下可以将整个十二指肠的降部、水平部和右肾被膜以及横结肠系膜分离,使其游离度变大,然后根据切除后缺损大小,选择在腹腔镜下或作辅助切口进行重建。我们不推荐使用腹腔镜下 Endo-GIA 进行切除重建,这一方式容易造成肠腔局部狭窄。由于先切除后重建,需要打开十二指肠肠腔,故如果 GIST 造成黏膜面溃疡,则应放弃在腹腔镜下重建以避免种植扩散。

随着器械的完善、技术的发展和各个科室协作能力的增加,新的治疗模式将不断被开发出来。2018 年,石磊等^[24]报道,腹腔镜联合内镜技术治疗十二指肠 GIST 可充分突显双镜联合的优势,弥补单一内镜或腹腔镜技术的不足。我们对此也进行了初步的尝试,手术指征为直径 ≤ 3 cm 的 GIST。双镜联合技术首先利用内镜进行肿瘤边缘 0.5 cm 处黏膜的切开,而后引导腹腔镜下作十二指肠壁的全层切开。腹腔镜下切除肿瘤后进行缝合重建,胃镜确保腔内无出血、狭窄和缝合后无渗漏。与 Ismael 等^[25]报道的类似,使用双镜联合技术可以在保证安全切缘的前提下,最大限度地减少 GIST 切除的范围,从而有利于消化道重建。

总之,原发性十二指肠 GIST 手术切除和重建难度在各消化道部位 GIST 中为最高,而其肿瘤生物学性质又相对不佳,围手术期需要靶向药物保驾护航的概率很高。因此,十二指肠 GIST 比胃和小肠 GIST 更加需要充分利用靶向药物对于疾病转归的影响,主动追求局部切除的方式,在完整切除病灶的同时减少手术对术后药物治疗的影响,以期获得更好的长期生存。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of

histogenesis[J]. Am J Surg Pathol, 1983, 7(6):507-519. DOI:10.1097/00000478-198309000-00001.

- [2] Chandrasekhara V, Ginsberg GG. Endoscopic management of gastrointestinal stromal tumors[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2011, 13(6):532-539. DOI:10.1007/s11894-011-0224-6.
- [3] Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor[J]. Lancet, 2013, 382(9896):973-983.
- [4] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis [J]. Virchows Arch, 2001, 438(1):1-12. DOI:10.1007/s004280000338.
- [5] Kitamura Y. Gastrointestinal stromal tumors: past, present, and future[J]. J Gastroenterol, 2008, 43(7):499-508. DOI:10.1007/s00535-008-2200-y.
- [6] Johnston FM, Kneuert PJ, Cameron JL, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a multi-institutional analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(11):3351-3360. DOI:10.1245/s10434-012-2551-8.
- [7] Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases [J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(5):625-641. DOI:10.1097/00000478-200305000-00006.
- [8] Georgi P, Mihail T, George M, et al. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a literature review [J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018, 3:71. DOI:10.21037/tgh.2018.09.04.
- [9] Lee SY, Goh BK, Sadot E, et al. Surgical strategy and outcomes in duodenal gastrointestinal stromal tumor [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(1):202-210. DOI:10.1245/s10434-016-5565-9.
- [10] Hecker A, Hecker B, Bassaly B, et al. Dramatic regression and bleeding of a duodenal GIST during preoperative imatinib therapy: case report and review [J]. World J Surg Oncol, 2010, 8:47. DOI:10.1186/1477-7819-8-47.
- [11] Miki Y, Kurokawa Y, Hirao M, et al. Survival analysis of patients with duodenal gastrointestinal stromal tumors [J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(2):97-101. DOI:10.1097/MCG.0b013e3181b8e754.
- [12] Goh BK, Chow PK, Kesavan S, et al. Outcome after surgical treatment of suspected gastrointestinal stromal tumors involving the duodenum: is limited resection appropriate [J]. J Surg Oncol, 2008, 97(5):388-391. DOI:10.1002/jso.20954.
- [13] Gervaz P, Huber O, Morel P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors [J]. Br J Surg, 2009, 96(6):567-578. DOI:10.1002/bjs.6601.
- [14] Gu L, Khadaroo PA, Chen M, et al. Surgical management and outcomes of duodenal gastrointestinal stromal tumors [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2019, 82(1):11-18.
- [15] Chok AY, Koh YX, Ow MY, et al. A systematic review and

- meta-analysis comparing pancreaticoduodenectomy versus limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21 (11): 3429-3438. DOI: 10.1245/s10434-014-3788-1.
- [16] 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. DOI:10.1097/0000658-200001000-00008.
- [17] Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, et al. Adjuvant imatinib for high-risk GI stromal tumor: analysis of a randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (3): 244-250. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.9170.
- [18] Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate-or high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PERSIST-5 clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (12): e184060. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.4060.
- [19] Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 (9): 2937-2943. DOI:10.1245/s10434-013-3013-7.
- [20] Colombo C, Ronellenfitsch U, Yuxin Z, et al. Clinical, pathological and surgical characteristics of duodenal gastrointestinal stromal tumor and their influence on survival: a multi-center study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 (11): 3361-3367. DOI: 10.1245/s10434-012-2559-0.
- [21] Lv A, Qian H, Qiu H, et al. Organ-preserving surgery for locally advanced duodenal gastrointestinal stromal tumor after neoadjuvant treatment [J]. *Biosci Trends*, 2017, 11 (4): 483-489. DOI:10.5582/bst.2017.01183.
- [22] Zhang Q, Shou CH, Yu JR, et al. Prognostic characteristics of duodenal gastrointestinal stromal tumors [J]. *Br J Surg*, 2015, 102 (8): 959-964. DOI:10.1002/bjs.9831.
- [23] von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16 (5): 536-563. DOI:10.6004/jncn.2018.0025.
- [24] 石磊,王怀明,折占飞. 十二指肠间质瘤全腹腔镜联合胃镜切除一例[J/CD]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2018, 12 (4): 275-276. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2018.04.015.
- [25] Ismael H, ury Ragoza Y, Cox S. Using endoscopy to minimize the extent of resection in the management of giant GISTs of the stomach [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2017, 36: 26-29. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.04.021.

(收稿日期:2020-06-15)

(本文编辑:卜建红)

本文引用格式

钱浩然,林天宇. 十二指肠胃肠间质瘤外科治疗的艰难选择:胰十二指肠切除还是局部切除[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23 (9): 861-865. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200615-00357.

重要勘误

本刊2018年第6期第646—653页刊登的题为《“困难骨盆”男性低位直肠癌患者接受经肛全直肠系膜切除术近期结局——来自北京大学肿瘤医院的单中心报告》一文中,存在“困难骨盆”坐骨结节间径数据的编辑错误,严重影响了本文的阅读和分析!为此,特予以重要勘误并向作者致以最诚恳的歉意!

1. 中文摘要:第5行:(2)坐骨结节间径<5 cm;应为(2)坐骨结节间径≤10 cm;
2. 英文摘要:第7行:(2) the distance between two sciatic tubercles <5 cm;应为(2) the distance between two sciatic tubercles ≤10 cm;
3. 资料与方法:第6行:(6)困难骨盆患者(坐骨结节间径<5 cm或……);同样改为(6)困难骨盆患者(坐骨结节间径≤10 cm或……);

本刊编辑部