

· 综述 ·

胃肠道间质瘤术后随访综述分析

嵇梦玥 史冬涛 张德庆 李锐 陈卫昌

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一类较为少见的胃肠道肿瘤,过去常被误认为平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、神经鞘瘤或纤维组织细胞瘤,直到 1983 年 Mazur 和 Clark 才通过内镜观察和免疫组织化学检测结果提出了胃肠道间质瘤的概念。随着近年来对胃肠道间质瘤认识的不断发展以及治疗水平的不断提高,越来越多的患者得到诊断,并且通过手术或是辅以口服分子靶向药物的方式来治疗,取得了很好的疗效。不论是传统的外科手术还是腹腔镜治疗、内镜下治疗或是腹腔镜与内镜双镜联合治疗,这多种治疗方式都为大众所认可。但是,与治疗方式不相匹配的是大众对于术后随访的重视程度。目前对于 GIST 的术后随访,各国在各自指南中提出了不同要求,尚未达成统一共识。现就各个国家和地区对 GIST 的随访要求进行综述。

一、定义

GIST 是最常见的间叶源性肿瘤^[1],起源于胃肠道的 Cajal 细胞,约占间叶源性肿瘤的 18%,每年发病率约(1~2)/10 万^[2-3]。GIST 多发于胃和小肠,其中发生于胃占 60%~70%,小肠 30%,直肠 4%,另有 2%~3%发生于结肠、食管、十二指肠甚至网膜、肠系膜^[4],其生物学特性以及临床表现具有潜在恶性特征^[5-6]。KIT 基因或血小板源性生长因子受体(PDGFR α)基因突变是多数 GIST 发生的原因^[7-8],免疫组化 CD117、DOG-1、CD34 等常阳性表达^[9-10]。

二、治疗方式

在 GIST 的治疗方面,除加拿大指南考虑到 GIST 的潜在恶性特质,提出不论其大小一律切除^[11]以外,其余各国指南均指出,<2 cm 且不合并危险因素 GIST 可以内镜下随访。目前主要的手术方式有以下 4 种:外科手术^[12]、腹腔镜下治疗^[13]、内镜治疗^[14]及双镜联合治疗^[15]。不论何种手术方式,均推荐争取达到 R0 切除,即边缘阴性的切除。术后若病理提示危险度较高或是术中发生肿瘤破裂,则推荐术后口服伊马替尼治疗^[16-17]。由于多数 GIST 起源于固有肌层,生长方式多种多样,瘤体与周围肌层组织界限并不十分清晰,内镜下不易根治性切除,且操作并发症发生率高(主要为出血、穿孔、瘤细胞种植等),目前尚缺乏内镜下切除 GIST 中长期安全性的对比研究,故不作为常规推荐^[18]。

三、危险度分级

目前各国对 GIST 的危险度分级均有所差异,针对肿瘤的大小^[19]、生长部位^[20]、有丝分裂数、细胞增殖标记物 MIB-1 含量以及有无肿瘤组织坏死^[21-22]等,将肿瘤分为极低危险度、低危险度、中危险度以及高危险度。我国使用的是 Joensuu 等^[23]于 2008 年修订的 NIH 改良分型(表 1)。

表 1 原发胃肠道间质瘤切除术后危险度分级

危险度分级	肿瘤大小 (cm)	核分裂数 (/50 HPF)	肿瘤原发部位
极低危险度	<2 cm	≤5	任何部位
低危险度	>2 且 ≤5	≤5	任何部位
中危险度	≤2	>5	非胃原发
	>2~5	>5	胃
	>5~10	≤5	胃
高危险度	任何	任何	肿瘤破裂
	>10	任何	任何部位
	任何	>10	任何部位
	>5	>5	任何部位
	>2~5	>5	非胃原发
	>5~10	≤5	非胃原发

四、随访

从以上分析我们可以看出,随着对 GIST 认识的不断加深,临床医师对其治疗方式也进行了很多探索与改进,使得大部分患者可以获得手术机会,创造根治或是减瘤的可能,从而达到较好的治疗效果。但是,与多种治疗方式不相匹配的是我们对术后随访的重视程度。有研究表明,GIST 的中位复发时间为 2 年,仅有 10% 的患者在 5 年随访过程中未发生复发^[24]。因此,我们不能单纯将手术作为一劳永逸的治疗方式,科学合理的随访对于及早发现复发的 GIST 非常必要。但是,对于术后随访,各个国家与地区尚缺乏统一指南和标准化方案。以下进行具体分述。

1. 随访问期与随访年限:对于中、高危险度 GIST,我国临床肿瘤学会于 2013 年制定的《中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识(2013 年版)》^[18]推荐每 3 个月随访 1 次,持续 3 年,其后每 6 个月随访 1 次,直至第 5 年,5 年后每年随访 1 次。与我国随访方案基本类似的是 2016 胃肠道间质瘤的诊断和管理亚洲共识^[25]中提出的,GIST 患者术后推荐每 3~4 个月随访 1 次,持续 3 年,之后每 6 个月随访 1 次,持续 2 年,最后每年随访 1 次。另外日本临床肿瘤学会于 2008 年制定的日

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.04.023

作者单位:215000 苏州,苏州大学附属第一医院消化内科

通信作者:李锐,Email:lrhcsz@163.com

本胃肠道间质瘤临床操作指南^[20]也与我国指南有相似的地方,即中、高危险度,恶性 GIST 以及术中发生破裂、有血行转移、播散灶或向其他器官转移的 GIST 患者需每 4~6 个月随访 1 次,持续 3 年,然后每 6 个月随访 1 次,持续 2 年,其后每年随访 1 次,持续 5 年。可以看出,日本的随访方案与我国最大的不同是其随访方案只有 10 年,10 年后并未提出要继续随访,而我国则是推荐手术后 5 年每年随访 1 次,即终生随访。欧洲肿瘤内科学会年会发布的指南^[21]对 GIST 术后患者推荐每 3~6 个月随访 1 次,持续 5 年,之后每 6 个月随访 1 次,持续 3 年,之后每年随访 1 次。值得一提的是,该指南指出,高危险度患者 5 年后是否需要随访仍未知,因为有两项临床研究表明患者 5 年后复发率相当低^[26-27]。这一点是与我国指南区别最大的地方。美国国立综合癌症网络发布的 2013 版指南^[28]指出,GIST 患者术后应每 3~6 个月随访 1 次,持续 3~5 年,其后每年随访 1 次。美国的指南认为低、中、高危险度的 GIST 均应遵循上述随访方案,而同其他国家指南对中、高危险度以及低、极低危险度患者的随访方案不同。

对于低危险度 GIST 患者,我国推荐每 6 个月随访 1 次,持续 5 年^[18]。日本推荐除前 5 年每 6 个月随访 1 次以外,还需每年随访 1 次持续 5 年^[20]。欧洲指南认为对于低危险度、小的 GIST 患者是否进行随访尚无定论,依据患者意愿,推荐 6~12 个月随访 1 次,共 5 年^[21]。亚洲共识并未对低危险度 GIST 提出随访方案。

对于极低危险度 GIST,日本指南推荐与低危险度采取同样的随访方案^[20]。美国指南推荐较其他危险度 GIST 可以适当降低随访频率^[28],但患者共应接受多久随访以及可降低至何种频率,指南中并未提及。欧洲指南对极低危险度 GIST 并不要求进行随访^[21]。我国指南与亚洲共识中并未提到极低危险度 GIST 是否需要随访。

总体而言,亚洲各国随访方案较欧美国家采取了更为审慎的态度,笔者猜测可能与种族不同有所关系。

2. 随访方式:在随访方式的选择上,各国指南大致相同,基本都推荐完善的病史询问与体格检查,加之影像学辅助检查。美国、日本、加拿大、亚洲共识都推荐使用 CT 作为辅助检查方式。此外,中国、欧洲提出除了 CT 以外,MRI 也是一种可选择的方式;加拿大提出了 PDG-PET 在复查方式上的可选择性;亚洲共识考虑到 EUS 在间质瘤诊断方面的特异度与灵敏度均较高^[29],提出了 EUS 的可行性。尽管间质瘤大多通过血行转移至肝脏或是其他腹腔脏器,极少会向肺及骨骼转移^[18],但是考虑到这种情况存在的可能性,我国指南推荐除常规腹部检查外,还需每年进行 1 次胸部 X 线片检查,一旦出现相应症状,则还需进行 ECT 骨扫描。相似的观点在印度的指南^[30]中也有提及,它指出每 3 年需进行胸部 CT 检查。

3. 术后辅助用药期间的随访:一旦术后口服伊马替尼等分子靶向药物进行治疗,随访问期需适当缩短这个观点被各

国指南所认同,但大多没有给出明确的时间规定。其中有 3 个指南提出了相对较为明确方案:中国指南提出,在接受伊马替尼口服治疗的患者开始治疗后至少应每 3 个月复查增强 CT 或 MRI,如果涉及治疗决策,可适当增加随访次数,尤其是治疗初期,即前 3 个月密切监测是非常重要的,必要时可以进行 PET-CT 扫描确认肿瘤对治疗的反应;美国、欧洲指南均指出对于中、高危险度 GIST 或是术中发现有局部浸润或有远处转移从而口服伊马替尼的患者,推荐每 3~6 个月进行 1 次腹盆腔 CT 检查。我们可以看出,与美国指南相比较,我国指南推荐了更为频繁且详尽的随访方案,这可能与亚洲人群对伊马替尼的反应更大有关系。亚洲人相较于欧美人更容易出现水肿、胃肠道反应、白细胞减少、贫血等不良反应^[16,31],尤其是水肿及胃肠道反应的发生,可能导致患者术后创口不易愈合。更为频繁的术后随访可及时发现胃肠道不良反应,从而有效地对症处理。

五、总结和展望

从以上论述可以看出,目前各国指南对于 GIST 的随访方案还有不完善的部分。以我国指南为例,尽管对于术后病理提示低、中、高危险度以及口服伊马替尼患者给出了较为细致的随访方案,但是,对于极低危险度患者并未有较多的叙述。是否需要随访,如需随访,随访方案如何制定才能既保证有效的肿瘤发现率,又不会给患者造成较大的经济与心理负担,这也是我们需要思考的问题。或许针对患者个人的心理状况、经济条件有的放矢地进行随访是一个行之有效的方式。另外对于欧洲指南中提出的 GIST5 年以后的复发率较低,可将随访年限定为 5 年,这样的观点也对我们有所启发。另外,目前的随访方案都是基于术后病理结果来制定的,但是手术结果、手术的彻底性以及患者自身等因素也应纳入考量之中。举例来讲,术后病理提示中、高危险度者或是术中发生肿瘤破裂、发现有局部或是远处转移的患者固然是应该重点随访的对象,但是术中未达到 R0 切除的患者,受基因突变类等因素影响(如 *PDGFRA*、*D842V* 突变^[32]),预计术后分子靶向药物治疗效果可能不理想的患者,或者有免疫缺陷性疾病、需长期使用免疫抑制剂或激素的患者也应纳入重点随访范畴。在现有医疗条件下,我们更应强调以患者个人为基础的个体化随访方案。相信在不久的将来,随着循证医学经验的逐渐积累与丰富,GIST 的术后随访将会踏上更为规范化、个体化的道路。

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.
- [2] Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e20294. DOI: 10.1371/journal.pone.0020294.

- [3] Scherübl H, Faiss S, Knoefel WT, et al. Management of early asymptomatic gastrointestinal stromal tumors of the stomach [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2014, 6 (7): 266-271. DOI: 10.4253/wjge.v6.i7.266.
- [4] Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated; results of a nation-wide study [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41 (18): 2868-2872. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.09.009.
- [5] Kirsch R, Gao ZH, Riddell R. Gastrointestinal stromal tumors: diagnostic challenges and practical approach to differential diagnosis [J]. *Adv Anat Pathol*, 2007, 14 (4): 261-285. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3180ca826a.
- [6] von MM. New therapeutic strategies for soft tissue sarcomas [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2003, 4 (6): 441-451.
- [7] Doyle LA, Hornick JL. Gastrointestinal stromal tumours: from KIT to succinate dehydrogenase [J]. *Histopathology*, 2014, 64 (1): 53-67. DOI: 10.1111/his.12302.
- [8] Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, et al. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33 (5): 484-495.
- [9] Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone [M]. 4th ed. Lyon: IARC, 2013: 164-167.
- [10] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics [J]. *Pol J Pathol*, 2003, 54 (1): 3-24.
- [11] Blackstein ME, Blay JY, Corless C, et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment [J]. *Can J Gastroenterol*, 2006, 20 (3): 157-163.
- [12] Keung EZ, Raut CP. Management of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Surg Clin North Am*, 2017, 97 (2): 437-452. DOI: 10.1016/j.suc.2016.12.001.
- [13] Matsuhashi N, Osada S, Yamaguchi K, et al. Long-term outcomes of treatment of gastric gastrointestinal stromal tumor by laparoscopic surgery: review of the literature and our experience [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60 (128): 2011-2015.
- [14] Arezzo A, Pagano N, Romeo F, et al. Hydroxy-propyl-methylcellulose is a safe and effective lifting agent for endoscopic mucosal resection of large colorectal polyps [J]. *Surg Endosc*, 2009, 23 (5): 1065-1069. DOI: 10.1007/s00464-008-0133-4.
- [15] Kang WM, Yu JC, Ma ZQ, et al. Laparoscopic-endoscopic cooperative surgery for gastric submucosal tumors [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (34): 5720-5726. DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5720.
- [16] Demetri GD, von MM, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 (7): 472-480. DOI: 10.1056/NEJMoa020461.
- [17] Seesing MF, Tielen R, van Hillegersberg R, et al. Resection of liver metastases in patients with gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era: A nationwide retrospective study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42 (9): 1407-1413. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.257.
- [18] 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.
- [19] Martin-Broto J, Martinez-Marin V, Serrano C, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): SEAP-SEOM consensus on pathologic and molecular diagnosis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19 (5): 536-545. DOI: 10.1007/s12094-016-1581-2.
- [20] Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, et al. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version [J]. *Int J Clin Oncol*, 2008, 13 (5): 416-430. DOI: 10.1007/s10147-008-0798-7.
- [21] Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 (Suppl 7): vii49-55. DOI: 10.1093/annonc/mds252.
- [22] Martin-Broto J, Martinez-Marin V, Serrano C, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): SEAP-SEOM consensus on pathologic and molecular diagnosis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19 (5): 536-545. DOI: 10.1007/s12094-016-1581-2.
- [23] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor [J]. *Hum Pathol*, 2008, 39 (10): 1411-1419. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.025.
- [24] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Science*, 2003, 299 (5607): 708-710. DOI: 10.1126/science.1079666.
- [25] Koo DH, Ryu MH, Kim KM, et al. Asian consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor [J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48 (4): 1155-1166. DOI: 10.4143/crt.2016.187.
- [26] Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging [J]. *Ann Surg*, 1992, 215 (1): 68-77.
- [27] Hassan I, You YN, Shyyan R, et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15 (1): 52-59. DOI: 10.1245/s10434-007-9633-z.
- [28] National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Soft Tissue Sarcoma clinical practice guidelines in oncology (version 2. 2012) [EB/OL]. [2013-09-22]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.
- [29] Kim GH, Kim KB, Lee SH, et al. Digital image analysis of endoscopic ultrasonography is helpful in diagnosing gastric mesenchymal tumors [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14 (1): 7. DOI: 10.1186/1471-230X-14-7.
- [30] Shrikhande SV, Sirohi B, Barreto SG, et al. Indian Council of Medical Research consensus document for the management of gastric cancer [J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2014, 35 (4): 239-

243. DOI: 10.4103/0971-5851.144970.

[31] Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I, et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial[J]. Ann Oncol, 2013, 24(4): 1087-1093. DOI:10.1093/annonc/mds587.

[32] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. 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.

(收稿日期:2017-07-24)

(本文编辑:朱悦)

自膨式金属支架治疗难治性急性食管静脉曲张破裂出血的研究进展

万义鹏 黄晨恺 郭贵海 朱莹

食管静脉曲张破裂出血(esophageal varices bleeding, EVB)是肝硬化门静脉高压患者常见且严重的并发症。在 EVB 急性阶段死亡率高达 12%~20%,如果止血失败或早期再出血,死亡率上升至 30%~50%,这意味着首次治疗失败后死亡率将显著升高^[1-2]。根据 Baveno V 共识^[1],急性出血阶段的时间窗被定义为出血后 120 h。近 20 年来,随着内镜治疗技术的发展,使得急性静脉曲张破裂出血的死亡率从 40%降到 15%~20%^[3-4]。但在过去的 25 年里,中期结果未得到明显改善^[5]。

常规的治疗方法仍有 10%~20%的止血失败或早期再出血^[3-4],这部分患者被称为难治性急性 EVB。根据 Baveno V 共识意见,止血失败的诊断标准为:治疗后 5 d 内出现死亡或出现以下情况需要改变治疗,(1)消化道仍有持续性出血,或药物和内镜治疗开始 2 h 后鼻胃吸出新鲜血液>100 mL;(2)在未输血的情况下,任意 24 h 内血红蛋白值下降>30 g/L;(3)失血性休克。这些患者通常需要采取挽救性治疗措施,如球囊填塞(BT)、经颈静脉肝内门-体分流术(TIPS)、外科手术等。近 10 年来,国外的文章报道,自膨式金属支架(SEMS)取代 TIPS、BT 或外科手术,已成为治疗难治性 EVB 的一种新方法和新技术。在此,本研究对 SEMS 治疗难治性急性 EVB 的疗效进行了归纳分析。

一、SEMS 的发展变化

一直以来,SEMS 主要是治疗各种原因导致的食管狭窄(如食管肿瘤、食管炎症性瘢痕等)和复杂的食管瘘,如食管气管瘘等^[6]。近 10 年来,SEMS 的适用范围得到延伸,如难治性 EVB、食管静脉曲张大出血^[7]、有 TIPS 或 BT 禁忌证、EVB 内镜治疗后引起的大出血及 BT 导致的食管破裂和穿孔的患者^[8-12]。

国外文章报道多采用 SX-ELLA Danis 支架作为治疗难

治性急性 EVB 的 SEMS。SX-ELLA Danis 支架是一种可移动的、覆膜的、自膨式金属支架,由镍钛合金和塑料被膜组成,支架的中间和两端不透射线,这有助于支架置入后通过透视判断其位置;支架完全展开后长约 135 mm,直径 25 mm,支架的置入和取出有自己独立的输送装置^[3,13-14]。支架输送装置置入食管-胃内有两种方法:(1)在无内镜或透视帮助的情况下直接插入食管^[7,13,15],用于急诊抢救室或 TIPS 不能执行或有手术禁忌的情况下,可提供 BT 之外的有效止血^[11];(2)在内镜的帮助下置入支架,有助于更精确地放置支架至出血部位而达到止血目的。支架放置过程大致如下:(1)支架输送装置顺着导丝进入胃内;(2)向装置的胃气囊内注入 100 mL 空气,使输送装置固定于食管;(3)通过移除锁并回拉护套手柄来实现支架展开;(4)放掉胃气囊内的空气,移除支架输送装置系统。支架一般在放置 7~14 d 后取出,其前提是出血停止且病情稳定可过渡到具有确定疗效的治疗。支架的取出需要使用专门的取出装置,即 PEX-ELLA 取出器,在进行取出操作时,PEX-ELLA 装置末端钩子要勾住支架近端的回收环,并且锁住固定,然后缓慢牵拉线使支架慢慢地进入取出器的鞘内,当支架完全进入取出器后,再对食管情况进行内镜下检查^[11,13,15-17]。

二、SEMS 在急性 EVB 方面的应用效果

近 10 年来,SEMS 用于治疗 EVB 的相关文献已有 10 余篇^[7-13,16,18-19],但大多数是单中心、小样本的回顾性研究,仅有 1 篇 SEMS 与 BT 治疗难治性 EVB 的多中心随机对照研究。

1. 初步止血率:初步止血是指 SEMS 置入 24 h 内出血停止或未出血^[20]。根据上述文献报道,SEMS 的初步止血率在 70%~100%不等^[7-13,16,18-19]。既往文献报道,BT 的初步止血率高达 90%^[7],TIPS 的初步止血率高达 90%~100%^[21-22]。与此相比,SEMS 似乎并无明显优势。但目前唯一一篇有关 SEMS 对比 BT 治疗难治性急性 EVB 的随机对照研究结果表明,15 d 内止血率 SEMS 组要高于 BT 组(85%比 47%, $P=0.037$),治疗成功率(定义为治疗后 15 d 内无消化道出血、无严重的并发症且存活)亦高于 BT 组(66%比 20%, $P=$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.04.024

基金项目:江西省卫生厅科技计划(20143045)

作者单位:330006 南昌,南昌大学第一附属医院消化内科

通信作者:朱莹,Email:jyfyxz@163.com