

文章编号: 1005-6947(2013)10-1324-05

· 临床研究 ·

十二指肠间质瘤 46 例临床诊治分析

闫顺笠¹, 晏仲舒², 廖国庆², 刘合利²

(1. 郑州大学附属洛阳中心医院 胃肠外科, 河南 洛阳 471000; 2. 中南大学湘雅医院 胃肠外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

目的: 分析十二指肠间质瘤的临床特点、诊断方法和手术治疗方式, 探讨患者各临床因素与术后生存期的关系。

方法: 回顾性分析中南大学湘雅医院 11 年间诊治的 46 例十二指肠间质瘤患者的临床资料。

结果: 患者以上消化道出血、腹部胀痛不适为主要症状。发病部位以降部多见。行局部切除 (LE) 22 例, 16 例行节段性十二指肠切除术 (SD), 行胰十二指肠切除术 (PD) 6 例, 2 例患者放弃治疗 (1 例死亡, 1 例失访)。术后随访 44 例, 28 例生存, 6 例死亡, 10 例失访。4 例出现术后并发症, 其中 1 例为 LE 术后并发十二指肠瘘, 经非手术治疗痊愈出院, 3 例为 PD 术后胰瘘 (1 例死于术后胰瘘出血性休克, 2 例经非手术治疗痊愈出院)。患者术后平均生存期为 (35.4 ± 28.7) 个月, 术后生存期在性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤复发风险分级、肿瘤发生部位及手术方式各组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

结论: CT、消化道内镜及超声内镜检查是术前诊断十二指肠间质瘤的主要手段, 完整切除是该病基本手术方式, 术后生存期在性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤复发风险分级、肿瘤发生部位及手术方式等无关。

关键词

十二指肠肿瘤 / 外科学; 十二指肠间质瘤; 预后

中图分类号: R735.2 文献标志码: A



DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.10.018
<http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3663.shtml>

Duodenal gastrointestinal stromal tumors: diagnosis and treatment of 46 cases

YAN Shunli¹, YAN Zhongshu², LIAO Guoqing², LIU Heli²

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Luoyang Central Hospital, Zhengzhou University, Luoyang, Henan 471000, China;

2. Department of Gastrointestinal Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Corresponding author: LIAO Guoqing, Email: liaoguoqing@medmail.com.cn

ABSTRACT

Objective: To investigate the clinical characteristics, diagnostic method and surgical procedures of duodenal gastrointestinal stromal tumors (DGISTs), and the relations of postoperative survival with various clinical factors.

Methods: The clinical data of 46 DGIST patients admitted in Xiangya Hospital over the past 11 years were retrospectively analyzed.

收稿日期: 2012-12-06; 修订日期: 2013-09-10。

作者简介: 闫顺笠, 郑州大学附属洛阳中心医院住院医师, 主要从事胃肠间质瘤方面的研究。

通信作者: 廖国庆, Email: liaoguoqing@medmail.com.cn

Results: Among the DGIST patients, the major symptoms were upper alimentary tract hemorrhage and abdominal distending pain or discomfort, and the most commonly involved region was the descending part of the duodenum. Twenty-two patients received local tumor excision (LE), 16 patients underwent segmental duodenectomy (SD), 6 patients were subjected to pancreaticoduodenectomy (PD), and two patients refused operative treatment (one died and one was lost to follow-up). Forty-four patients were followed up after surgery, at which time, 28 cases had survived, 6 cases and died, and 10 cases were lost to follow-up. Postoperative complications occurred in 4 patients; one of them developed duodenal fistula after LE and recovered after conservative treatment, and three cases developed pancreatic fistula following PD, of whom, one died of hemorrhagic shock and the other two recovered after conservative treatment. The mean survival time was (35.4±28.7) months, and the differences in postoperative survival among the groups divided according to gender, age, tumor size, tumor recurrence risk classification, tumor location and surgical procedures showed no statistical significance (all $P>0.05$).

Conclusion: CT, endoscopy and ultrasound endoscopy are the main approaches for preoperative diagnosis of DGISTs. Complete resection is the primary treatment for this condition and the postoperative survival is not associated with gender, age, tumor size, tumor recurrence risk classification, tumor location or surgical procedures.

KEY WORDS Duodenal Neoplasms/surg; Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors; Prognosis

CLC number: R735.2 **Document code:** A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.10.018

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GIST) 是一种起源于 Cajal 间质干细胞的胃肠道肿瘤。随着对间质瘤的认识、诊断及治疗水平的不断提高, GIST 发病率呈上升趋势, 但是发生于十二指肠部位的间质瘤仍然少见^[1-2]。鉴于十二指肠解剖部位的特殊性, 其诊断及治疗也较其他部位有一定的特殊性, 现将中南大学湘雅医院 2001 年 1 月—2011 年 12 月 11 年收治的 46 例十二指肠间质瘤患者的临床症状、发病部位、肿瘤大小、诊断方法、手术方式、免疫组化结果及靶向药物的辅助治疗等进行总结和对比分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

中南大学湘雅医院于 2001 年 1 月—2011 年 12 月 11 年共收治经病理证实的胃肠道间质瘤 827 例中十二指肠间质瘤 46 例, 占全部 GIST 的 5.5%, 其中男 29 例, 女 17 例; 年龄 19~82 岁, 平均年龄 50.3 岁。

1.2 病理组织学诊断及免疫组织化学检测

参考 Flether 等^[3]提出的风险分级标准将十二指肠间质瘤分为: 极低风险 (肿瘤直径 ≤ 2 cm,

核分裂相 $<5/50$ 高倍镜); 低风险 (肿瘤直径 $>2\sim 5$ cm, 核分裂相 $<5/50$ 高倍镜); 中风险 (肿瘤直径 <5 cm, 核分裂相 $>5\sim 10/50$ 高倍镜或肿瘤直径 $>5\sim 10$ cm, 核分裂相 $<5/50$ 高倍镜); 高风险 (肿瘤直径 >10 cm, 任何核分裂相或核分裂相 $>10/50$ 高倍镜、任何大小的肿瘤)。免疫组织化学检测主要包括: 平滑肌肌动蛋白, 可溶性酸性蛋白 S-100, 造血干细胞抗原 CD34 和酪氨酸受体 CD117 以及 DOG-1 蛋白。

1.3 随访

通过信访、电话或门诊随访的形式进行。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件包行统计分析。基本统计方法采用 Frequencies 频数分布分析。用单因素方差分析对影响十二指肠间质瘤患者术后生存的各因素进行分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床各因素与患者生存期的关系

十二指肠间质瘤术后生存期在临床各因素分组间差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 1)。

表1 46例十二指肠间质瘤患者各因素与生存期的关系
Table 1 Relations of the survival time with the clinical factors of the 46 DGIST patients

| 临床参数 | n | 生存时间(月) | F | P |
|---------|----|-----------------|-------|-------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 22 | 31.86 ± 25.43 | 3.164 | 0.084 |
| 女 | 14 | 41.00 ± 33.43 | | |
| 年龄(岁) | | | | |
| < 50 | 19 | 29.37 ± 28.64 | 0.083 | 0.775 |
| ≥ 50 | 17 | 42.18 ± 28.05 | | |
| 直径(cm) | | | | |
| < 5 | 13 | 34.69 ± 31.35 | 0.074 | 0.788 |
| ≥ 5 | 23 | 35.83 ± 27.81 | | |
| 肿瘤部位 | | | | |
| 球部 | 2 | 34.50 ± 28.99 | 1.377 | 0.268 |
| 降部 | 32 | 40.72 ± 30.10 | | |
| 升部 | 7 | 25.57 ± 22.10 | | |
| 水平部 | 5 | 4.50 ± 2.12 | | |
| 风险分级 | | | | |
| 极低度 | 4 | 26.250 ± 9.673 | 0.447 | 0.721 |
| 低度 | 16 | 41.083 ± 8.680 | | |
| 中度 | 18 | 30.250 ± 8.701 | | |
| 高度 | 8 | 39.250 ± 10.854 | | |
| 手术方式 | | | 0.065 | 0.937 |
| 局部切除 | 22 | 35.938 ± 7.302 | 0.065 | 0.937 |
| 肠段切除 | 17 | 40.214 ± 8.437 | | |
| 胰十二指肠切除 | 5 | 24.600 ± 9.217 | | |

注:球降交界处的肿瘤并入降部;降升交界的肿瘤并入升部;参考Fletcher风险分级标准;10例失访,2例放弃治疗

Note: Tumor on the junction of bulb and descending part was included into descending part; Tumor on the junction of ascending and descending part was included into ascending part; Tumor recurrence risk classification was based on Fletcher's method; 10 patients was lost to follow up and 2 cases abandoned the treatment

2.2 临床特征

本病以黑便为主诉者25例;以腹部肿块为主诉者7例;以上腹部胀痛不适为主诉者9例;以压迫症状而出现黄疸者1例;以食欲下降乏力为主诉者1例;以消化道大出血急诊入院者2例。病变部位:球部2例(4.3%);降部32例(69.6%),升部7例(15.2%);水平部5例(10.9%)。肿瘤大小1.5~13.0 cm,平均5.8 cm。

2.3 诊断检查所见

行CT检查者22例,其中1例未见明显异常;行胃镜检查者30例,21例发现隆起病变及溃疡出血病灶,6例高度怀疑为间质瘤,3例未见明显异常;行超声内镜检查者7例,其中5例明确诊断为十二指肠间质瘤,2例发现十二指肠包膜完整的肿块;上消化道钡餐4例,碘水造影2例,

仅能发现有梗阻、肿块压迹或充盈缺损;行超声检查者17例,其中5例未见明显异常;行电子小肠镜检查者1例,发现隆起性溃疡出血病灶。

2.4 手术方式及其比例

除2例(4.3%)放弃治疗外,44例患者均行R₀切除;其中行局部切除(LE)22例(47.8%),根据肿瘤大小、部位及切除后肠壁缺损大小等情况,行楔形切除直接缝合;节段性十二指肠切除术(SD)16例(34.8%),行十二指肠空肠侧侧吻合的消化道重建;6例(13.0%)肿瘤较大且位于十二指肠降段前、后内侧,行胰十二指肠切除(PD)。

2.5 病理组织学诊断及免疫组化检测

患者术后病理风险分级极低度侵袭危险性占8.7%,低度侵袭危险性占34.8%,中度侵袭危险性占39.1%,高度侵袭危险性占17.4%。免疫组化示:CD117有80.4%阳性(37/46);CD34有69.6%阳性(32/46);S-100有8.7%阳性(4/46)。自湘雅医院开展DOG-1检测以来,所有十二指肠间质瘤患者均为阳性(23/23)。

2.6 住院时间及术后并发症

患者住院时间为10~61(平均22.9)d。1例LE患者术后第4天并发创伤性胰腺炎,于术后25d并发十二指肠瘘,经非手术治疗后痊愈出院。1例PD患者术后20d并发胰瘘,死于出血性休克。另外2例PD患者术后出现胰瘘,使用生长抑素、通畅引流等措施治疗后,均痊愈出院。

2.7 随访

44例术后患者,28例生存,6例死亡,10例失访;2例放弃治疗的患者,1例死亡,1例失访。44例中11例患者术后服用伊马替尼辅助治疗截止至随访结束这些患者尚未出现复发或者耐药现象。

3 讨论

胃肠道间质瘤起源于胃肠道肌壁间叶组织,是非定向分化的肿瘤,其可发生于消化道的任何部位。常见部位依次为胃(60%~70%),小肠(25%~35%)^[4-5],结直肠(5%~10%)。GIST发病年龄多集中在55~65岁之间,<40岁者少见。发生于十二指肠的间质瘤较少,约占胃肠道间质瘤的3%~5%,占十二指肠肿瘤的30%^[6]。本组病例占同期胃肠道间质瘤的5.5%,与国内外流行病

学资料相符。本组肿瘤的发生部位主要集中在降部(D₂)占 69.6%; 升部占 15.2%; 水平部(D₃)占 10.9%。发生部位与手术方式的选择联系紧密。肿瘤距离十二指肠壶腹部越远, 肿瘤越小, 局部切除的可能性越大, 反之肿瘤距离十二指肠壶腹部越近, 肿瘤越大, 行胰十二指肠切除术的可能性越大。十二指肠间质瘤的临床症状以上消化道出血为主。Miettinen 等^[6]报道的一组 167 例十二指肠间质瘤的资料中 75 例具有出血症状。本组 25 例患者出现黑便, 占有症状的 57%; 其中 2 例以上消化道大出血急诊入院。胰十二指肠区域以及间质瘤本身血供十分丰富, 无论是肿瘤膨胀性生长导致十二指肠黏膜破裂出血, 还是肿瘤增大坏死, 向肠腔破裂, 都能引起血便, 甚至上消化道急性大出血。如病变较小, 可能不引起任何症状, 仅在例行体检时发现。病变较大, 可能引起腹痛、腹胀, 甚至肿瘤压迫胆道引起梗阻性黄疸。

十二指肠因其解剖部位特殊, 而将该部位发生的间质瘤与其他部位的消化道间质瘤区分开来。理论上, 复发风险分级是根据肿瘤的大小, 核分裂像等因素进行评估的, 肿瘤的大小及肿瘤的核分裂像决定肿瘤的恶性程度, 因此影响患者的预后生存期。本组结果显示, 术后生存期在性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤复发风险分级、肿瘤发生部位及手术方式各组间差异无统计学意义($P>0.05$), 其原因可能由于本研究样本量较小, 尤其是极低度风险分级和高度风险分级两组患者均少于 10 例, 证实组间有差异还需扩大样本量。

传统的诊断方法为消化道气钡双对比造影检查, 本组上消化道钡餐 4 例, 碘水造影 2 例, 仅能发现肿块位置、肿块压迹或充盈缺损等影像学表现, 很难作出十二指肠间质瘤的诊断。由于超声检查无创, 患者耐受性好, 费用低廉, 是常规检查项目。本组行超声检查者 17 例, 其中 5 例由于肿瘤较小, 未见明显异常。随着 CT 检查技术的发展和完善, 特别是螺旋 CT 在消化道检查中的广泛应用, 其诊断价值越来越受到重视, 大大提高了十二指肠肿瘤的检出率, 同时动态增强扫描可更好地观察肿瘤的影像学特征, 本组行 CT 检查者 22 例, 仅 1 例未见明显异常, 其余 21 例均可描述出肿块具体位置, 肿瘤大小及与周围组织的关系, 但 CT 不能准确判断肿瘤的起源及肿瘤的性质。胃镜受自身长度的限制, 仅能发

现十二指肠球降部的病变, 如肿块表面的溃烂出血, 十二指肠局部隆起, 肠腔狭窄等表现; 但胃镜活检(若取材准确)可在术前明确诊断。本组行胃镜检查 30 例, 21 例发现溃疡出血病灶, 6 例诊断为高疑间质瘤, 3 例未见明显异常。对于胃镜未能发现异常者, 还可以行十二指肠镜或小肠镜检查。本组行电子小肠镜检查者 1 例, 发现隆起性溃疡出血病灶, 但仍未能明确间质瘤的诊断。超声内镜(EUS)的应用, 使胃肠道间质瘤诊断技术出现了巨大飞跃。宁建文等^[7]报道, EUS 对 GIST 及平滑肌瘤的定位准确率为 96.9%, 诊断准确率 84.4%, 良恶性鉴别准确率 71.9%。但单纯通过内镜和 EUS 观察, 仍难作出定性诊断。只有 EUS 引导下细针穿刺抽吸(EUS-FNA)获取标本进行相关的病理组织学和免疫组化检测, 方可确诊。本组行 EUS 检查者 7 例, 其中 5 例明确诊断十二指肠间质瘤, 2 例发现十二指肠包膜完整的肿块。

发生在十二指肠部位的间质瘤其恶性程度高于消化道其他部位的间质瘤^[8-10]。手术彻底切除是十二指肠 GIST 的基本治疗方法。由于临床少见, 文献报告的病例较少, 目前尚无循证医学根据的术式选择方案^[11]。由于 GIST 从黏膜下膨胀性生长, 局部区域淋巴结转移少见, 因此不需要像其他恶性肿瘤那样扩大切除和淋巴清扫^[12]。切缘的安全距离也还有争议^[13], 笔者认为, 为达到 R₀(显微镜下无瘤)切除, 通常切除肿瘤周边 1~2 cm 正常组织已足够。鉴于十二指肠的解剖情况特殊, 邻近结构复杂重要, 需要根据肿瘤大小和生长部位, 特别是肿瘤与 Vater 壶腹和胰腺的关系, 决定术式的选择。如肿瘤较小, 局部楔形切除、肠壁缺损直接缝合修复当属首选。但要注意不能有肠管狭窄的危险^[14]。虽然肿瘤较大, 但以肠壁外生长为主, 亦可行局部楔形切除。当肠壁不能直接修复时可行十二指肠空肠吻合。位于十二指肠第 3, 4 段的肿瘤, 可行肠段切除(SD), 根据术中情况行十二指肠空肠端端或端侧吻合^[2]。位于降段和水平段(2, 3 段)系膜对侧的较大肿瘤, 在能保持 1~2 cm 正常切缘的前提下, 可行十二指肠部分切除, 十二指肠空肠 Roux-en-Y 吻合^[15]。只有当肿瘤位于降段内侧或后内侧, 累及 Vater 壶腹和胰腺头部者, 需行胰十二指肠切除(PD)^[16]。由于十二指肠球部常未受累, 可以行保留幽门的胰十二指肠切除(PPPD)^[17]。本组 <5 cm 的肿

瘤占 50%，极低和低危肿瘤占 43.5%。在 LE 组中肿瘤平均直径为 4.8 (1.5~10) cm，SD 组中肿瘤平均直径为 7.1 (2~13) cm，PD 组肿瘤平均直径为 5.9 (3~10) cm，组间无差异 ($P>0.05$)。肿瘤大小和危险度不是术式选择的主要因素，肿瘤生长部位特别是与 Vater 壶腹的关系更为重要。局部切除和 PD 的远期疗效没有区别^[16]。

伊马替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂，经过 10 年的临床应用，现已成为晚期和转移 GIST 的标准治疗药物，对 GIST 的治疗起了革命性的变化。估计肿瘤过大难以完全切除或切除有较大风险、术中可能发生肿瘤破裂导致肿瘤播散或肿瘤位于特殊部位（如直肠、十二指肠）需要尽可能减少组织损伤保留器官功能时，伊马替尼术前治疗能使肿瘤增殖降低、体积缩小。当连续 2 次影像检查肿瘤体积未见进一步缩小时（通常约为 6 个月）即行手术。如此，可以使手术更为容易，缩小手术范围，保留器官功能，维护患者的生活质量，降低局部复发危险^[18-19]。但是，在高复发风险分级的患者中应用格列卫辅助治疗的最佳持续时间有待研究结果^[20]。

参考文献

- [1] Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S, et al. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Gastroenterol*, 2005, 40(8):775-780.
- [2] Sakamoto Y, Yamamoto J, Takahashi H, et al. Segmental resection of the third portion of the duodenum for a gastrointestinal stromal tumor: a case report[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2003, 33(7):364-366.
- [3] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5):459-465.
- [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.
- [5] Kitamura Y. Gastrointestinal stromal tumors: past, present, and future[J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(7):499-508.
- [6] 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.
- [7] 宁建文, 季峰, 王丽君, 等. 265 例胃肠道间叶源性肿瘤的临床病理特征及超声内镜诊断价值[J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(6):381-385.
- [8] Raut CP, DeMatteo RP. Prognostic factors for primary GIST: prime time for personalized therapy?[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(1):4-6.
- [9] Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--expansion and update of NCCN clinical practice guidelines[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2004, 2(Suppl 1):S1-29.
- [10] Keun Park C, Lee EJ, Kim M, et al. Prognostic stratification of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the era of targeted therapy[J]. *Ann Surg*, 2008, 247(6):1011-1018.
- [11] Winfield RD, Hochwald SN, Vegel SB, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum[J]. *Am J Surg*, 2006, 72(8):719-722.
- [12] Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors[J]. *Br J Surg*, 2003, 90(10):1178-1186.
- [13] 中国胃肠道间质瘤专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识 (2008 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(8):746-754.
- [14] 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.
- [15] Goh BK, Chow PK, Ong HS, et al. Gastrointestinal stromal tumor involving the second and third portion of the duodenum: treatment by partial duodenectomy and Roux-en-Y duodenojejunostomy[J]. *J Surg Oncol*, 2005, 91(4):273-275.
- [16] Tien YW, Lee CY, Huang CC, et al. Surgery for gastrointestinal stromal tumors of the duodenum[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(1):109-114.
- [17] Ramia-Angel JM, Quiñones-Sampedro JE, De La Plaza Llamas R, et al. Pancreas-preserving total duodenectomy[J]. *Cir Esp*, 2013, 91(7):466-468.
- [18] Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(5):465-475.
- [19] Loughrey MB, Mitchell C, Mann GB, et al. Gastrointestinal stromal tumour treated with neoadjuvant imatinib[J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(7):779-781.
- [20] Raccach E, Merimsky O, Kuten A, et al. Imatinib mesylate (gleevec) as a treatment for gastrointestinal stromal tumor (GIST)--long term follow-up[J]. *Harefuah*, 2007, 146(5): 329-334, 408.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 闫顺笠, 晏仲舒, 廖国庆, 等. 十二指肠间质瘤 46 例临床诊治分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(10):1324-1328. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.10.018
Cite this article as: YAN SL, YAN ZS, LIAO GQ, et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumors: diagnosis and treatment of 46 cases[J]. *Chin J Gen Surg*, 2013, 22(10):1324-1328. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.10.018