

·儿童罕见病·

儿童胃肠道间质瘤3例报告并文献复习

孙俊杰^{1,2} 舒曼³ 高鹏飞¹ 蒋宏¹ 刘钧澄¹ 周李¹

【摘要】 目的 分析儿童胃肠道间质瘤的临床特点并总结其诊治策略。 **方法** 回顾性分析近5年中中山大学附属第一医院收治的3例胃肠道间质瘤患儿的临床资料,并结合国内外资料进行文献复习。

结果 3例患儿,男童1例,女童2例,分别为9岁、11岁和15.6岁;临床表现为头晕乏力、面色苍白、排黑便及腹痛等;胃镜可见胃部黏膜下肿物并出血,腹部CT提示胃小弯侧软组织占位;手术方法为胃部分切除或转移瘤切除术;3例患儿术后均口服酪氨酸激酶抑制剂治疗;随访10~48个月,1例复发,并再次接受手术,其余2例无复发。 **结论** 儿童胃肠道间质瘤临床极为罕见,以野生型为主;胃镜及腹部CT检查有助于诊断,治疗以手术为主综合治疗。

【关键词】 儿童;胃肠道间质瘤/诊断;胃肠道间质瘤/治疗;野生型

【中图分类号】 R735.2 R735.3

Clinical analysis of diagnosing and treating gastrointestinal stromal tumors in children. Sun Junjie^{1,2}, Shu Man³, Gao Pengfei¹, Jiang Hong¹, Liu Juncheng¹, Zhou Li¹. 1. Department of Pediatric Surgery; 2. Department of Urology Surgery, Municipal Children's Hospital, Shenzhen 518038, China; 3. Department of Pathology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China. Corresponding author: Gao Pengfei, Email: gaofei.06@163.com.

【Abstract】 Objective To summarize the clinical characteristics, diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors in children. **Methods** Three children diagnosed as gastrointestinal stromal tumors were admitted over the last five years. Retrospective analysis was performed for clinical data of 3 cases along with a review of related literature studies. **Results** There were 1 boy and 2 girls with a median age of 12 years. Their clinical manifestations included dizziness, fatigue, pale complexion, melena and abdominal pain. Endoscopy revealed submucosal tumor with hemorrhage and abdominal computer tomography (CT) hinted at an occupation of soft mass at the lesser gastric curvature. Surgical options were partial gastrectomy and metastatic tumor resection; All 3 cases received tyrosine kinase inhibitors post-operation. During a follow-up period of 10-48 months, 1 recurrent case was re-operated while the remainder was uneventful. **Conclusion** Pediatric gastrointestinal stromal tumors are extremely rare and most cases belong to wild-type. Both gastroscopy and abdominal CT are helpful for reaching a definite diagnosis. Comprehensive therapy is essential and surgery remains a major treatment.

【Key words】 Child; Gastrointestinal Stromal Tumors/DI; Gastrointestinal Stromal Tumors/TH; Wild-type

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是最常见的胃肠道间叶源性肿瘤,发病率约6.5/1 000 000~14.5/1 000 000,儿童期发病仅占1.5%~2%,且早期没有明显的临床表现^[1,2]。本文回顾性分析中山大学附属第一医院近5年收治的3例儿童GIST的临床资料,并复习国内外文献,总结

儿童GIST的诊治策略。

材料与方法

一、临床资料

回顾性收集中山大学附属第一医院近5年收治的3例GIST患儿的临床资料,其中男童1例,女童2例,年龄分别为9岁、11岁和15.6岁;主因“头晕乏力、腹部不适”等就诊,临床表现包括:活动后虚弱、腹痛,排柏油样大便等(表1)。

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.018

作者单位:1. 中山大学附属第一医院小儿外科(广东省广州市,510080); 2. 深圳市儿童医院泌尿外科(广东省深圳市,518038); 3. 中山大学附属第一医院病理科(广东省广州市,510080)

通信作者:高鹏飞, Email: gaofei.06@163.com

表1 3例胃肠道间质瘤患儿的临床资料

Table 1 Clinical profiles of 3 children with gastrointestinal stromal tumors

序号	性别	年龄(岁)	临床表现	血红蛋白(g/L)	肿瘤部位	肿瘤标志物	治疗	病理	免疫组化	DNA分析	随访
1	女	9	面色苍白、排黑便	56	胃小弯侧多发	无异常	胃小弯侧部分切除术+伊马替尼	核分裂像 34~40 个/50 HPF, 无坏死灶, 高度危险性	CD117、Dog-1 和 SDHB 阳性, Actin、Desmin 和 S-100 阴性	KIT 基因及 PDGFRA 基因无变异	16 个月, 无复发
2	女	11	腹痛、排黑便	72	胃角及胃胰间隙	无异常	舒尼替尼+根治性远端胃切除术+胰颈部间质瘤切除术	圆形或短梭形, 核分裂像 > 10 个/50HPF	CD117、CD34、Dog-1 阳性, SDHB、Desmin 及 S-100 阴性	KIT 基因及 PDGFRA 基因无变异	18 个月后复发、转移, 再次手术后随访 10 个月无复发
3	男	15.6	活动后头晕	37	胃体近胃角处	铁蛋白 4.78 g/L	胃小弯侧部分切除术+伊马替尼	圆形和卵圆形细胞, 核分裂像 12 个/50HPF, 高度危险性	CD117、Dog-1 和 CD34 强阳性, Actin、Desmin 和 S-100 阴性	无	48 个月, 无复发

注 HPF 为高倍视野

二、诊断及手术方法

病例1:女,9岁,面色苍白、排黑便1个月,伴活动后虚弱、乏力,血红蛋白56 g/L,大便常规隐血(+++);肿瘤标志物均正常;腹部CT检查提示胃小弯侧内多发软组织占位(图1);胃镜可见胃腔多发黏膜下隆起。纠正贫血后,行胃小弯侧部分切除术,术中可见多发的胃肿瘤。

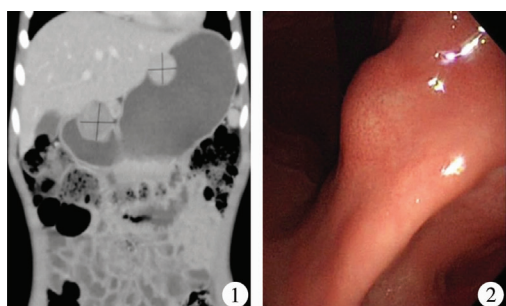


图1 胃肠道间质瘤患儿(病例1)腹部冠状位CT图 胃小弯侧两处肿瘤存在,向腔内外生长,与肝脏毗邻 图2 胃肠道间质瘤患儿(病例2)胃镜图 胃体小弯侧见一3 cm半球形隆起病变,向腔内及腔外突出,表面黏膜光滑

Fig.1 Abdominal coronal CT of Case No. 1 Fig.2 Endoscopic view of Case No. 2

病例2:女,11岁,腹痛、排黑便7 d,腹痛以左上腹部为著,血红蛋白72 g/L,腹部CT检查提示胃肿瘤,行胃部分切除术,术后口服舒尼替尼治疗2个疗程,出现骨髓抑制后停药。术后18个月,复查时腹部CT检查提示胃胰间隙新发结节灶,胃镜可见胃体近胃角偏后壁见一3 cm半球形隆起病变,表面黏膜光滑(图2)。肿瘤标志物均正常。行根治性远端胃切除术、胰颈部间质瘤切除术,术中探查胃胰间隙小弯侧一肿瘤;胃小弯后壁一肿物,侵犯胰颈部。

病例3:男,15岁8个月,活动后头晕2个月余,无腹痛,无恶心、呕吐,血红蛋白为37 g/L。肿瘤标志物血清铁蛋白4.78 g/L,而甲胎蛋白、癌胚抗原、铁蛋白、CA125、CA19-9均正常。胃镜检查提示胃体近胃角处黏膜下肿物,表面光滑,顶端糜烂,有渗血,覆盖有血痂。纠正贫血后,行胃小弯侧部分切除术,肿物位于小弯侧胃体后壁,呈外生型。

结 果

一、病理检查结果

3例患儿均通过病理检查明确诊断为胃肠道间质瘤。病例1:病理检查见梭形及上皮型细胞,核分裂像34~40个/50高倍视野(high power field, HPF),没有坏死灶,高度危险性;免疫组织化学提示CD117、Dog-1(图3)和SDHB强阳性,Actin、Desmin和S-100阴性。DNA分析未见KIT基因(外显子9, 11, 13, 17)及PDGFRA基因(外显子12, 18)变异。

病例2:病理检查提示肿瘤细胞呈圆形或短梭形,核分裂像>10个/50HPF。免疫组织化学提示CD117、CD34、Actin强阳性,SDHB、Desmin及S-100阴性。DNA分析未见KIT基因及PDGFRA基因变异。

病例3:病理检查见肿瘤细胞位于胃肌层间,圆形和卵圆形细胞,核分裂像12个/50 HPF(图4),高度危险性;免疫组织化学提示CD117、Dog-1和CD34强阳性,Actin、Desmin和S-100阴性。

二、随访情况

3例患儿,分别随访16个月、10个月及48个

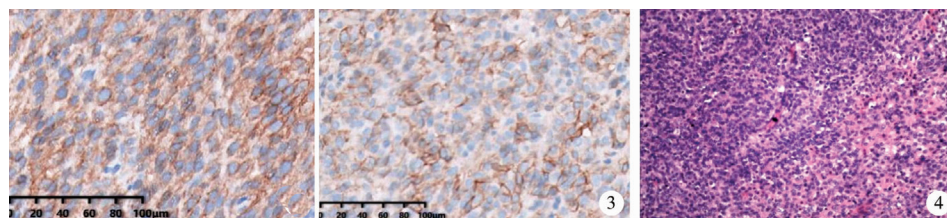


图3 胃肠道间质瘤患儿(病例1)肿瘤细胞免疫组化图(×400) CD117 阳性(左)及 Dog-1 阳性(右) 图4 胃肠道间质瘤患儿(病例3)病理图 肿瘤细胞呈圆形或卵圆形,核分裂像大于12个/50 HPF(HE染色,×20)

Fig.3 CD117 (left) and Dog-1 (right) were positive for immunohistochemical staining in Case No.1 Fig.4 Pathological morphology was observed in Case No.3

月,随访方式包括门诊就诊、电话随访,目前生存状态良好,均无复发。

讨 论

一、儿童 GIST 的流行病学特征

GIST 起源于胃肠道的肌间神经节细胞(Cajal 的间质细胞),多发于成人。儿童 GIST 临床极为罕见,仅占间质瘤患者的1.4%,好发于10~18岁,中位年龄为13岁,临床症状持续时间为几个小时至2年不等^[1,3];约20%~29%患儿在确诊时存在转移,临床多以女孩多见。虽然有研究表明儿童 GIST 与成人患者的生存率无统计学差异,但儿童 GIST 具有不同的分子遗传学、形态学差异,以及不同的肿瘤生物学特性^[4,5]。

二、儿童 GIST 的临床特点及表现

胃是儿童 GIST 最易发生的部位,约占50%~60%,也可发生在食道、小肠或结肠,胃肠外发病部位包括网膜、肠系膜、腹膜和腹膜后,最易转移的部位是肝脏^[1,6,7]。本研究中3例患儿中2例为女性,胃是病变部位,且均发生于胃小弯侧,其中1例转移至胃胰间隙胰颈部,符合该病的临床特征,但3例未见明确肝脏转移,需密切随访观察。儿童 GIST 早期进展缓慢,其临床表现多缺乏特异性,如腹胀、腹痛、呕吐、肠梗阻等,最常见的表现为贫血和消化道出血症状,但也有10%~30%的患儿没有临床症状而延误诊断,与贫血相关的症状包括疲劳及活动后晕厥等^[1]。因此,对于10~18岁儿童不明原因的贫血和消化道出血,需警惕 GIST 的存在。腹痛通常伴有腹部肿块或肠梗阻,较少出现的临床症状是发烧和体重减轻^[2]。

三、儿童 GIST 的诊断与鉴别诊断

辅助检查方面,早期的直肠指检及粪便常规检查具有重要的诊断或鉴别诊断意义。儿童 GIST 缺乏特异的肿瘤标记物,本组3例患儿仅1例患儿血

清铁蛋白异常。腹部 CT 或 MR(magnetic resonance, MR)检查可提供原发肿瘤范围、位置以及转移灶的相关信息;胃镜可提示病变部位、大小,如果病变外黏膜下方肿胀,提示病变处黏膜溃疡或出血。超声内镜检查可以进一步提高了后期手术的准确性,更好地确定病灶相邻结构,包括区域淋巴结转移或胃周肿瘤部位的位置、大小及范围。但最终确诊需通过组织活检和组织病理学检查。在组织学分析上,间质瘤可表现出3种形态类型,即梭形细胞、上皮样细胞和混合细胞,而儿童间质瘤主要是上皮样和混合型^[8]。免疫组织化学95%的病例中 CD117 呈阳性表达,70%的病例中 CD34 呈阳性表达^[9]。本组3例患儿均符合上述特征。

缺乏 KIT 基因或血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDG-FRA)基因变异的 GIST,被定义为野生型间质瘤,而儿童 GIST 的85%为野生型,且女童多见^[5,10,11]。另一方面,儿童 GIST 不仅可以独自发生,亦可出现于一些综合征中,如卡尼三联征(Carney triad)或 Carney-Stratakis 综合征(Carney-Stratakis syndrome, CSS)^[11]。卡尼三联征是一种与 GIST、肺软骨瘤和副神经节瘤相关的非遗传性综合征;Carney-Stratakis 综合征是一种常染色体显性遗传综合征,患儿可有副神经节瘤和 GIST。二者有共同的组织学特征,间质瘤主要发生在胃部,呈多灶性,且有广泛的淋巴结转移^[11]。从分子水平上来看,这些综合征出现 GIST,是因为琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)复合物的缺陷所致^[12]。这些研究有望为儿童 GIST 药物的研究提供了新的治疗策略。本组3例患儿均无上述综合征,临床工作中需注意鉴别。

四、儿童 GIST 的治疗

目前儿童 GIST 尚缺乏公认的治疗指南。患儿可表现为重度或极重度贫血,首先需纠正贫血,以维持生命体征稳定。手术治疗有助于解除消化道出血症状,且对病理诊断具有重要作用,因此手术

仍然被认为是首选治疗^[7]。然而,诸多研究表明:广泛胃切除及淋巴结清扫与生存率之间没有直接关联^[5]。全胃切除术会影响患儿术后的生活质量,主张胃部分切除术或楔形切除术。因此,只要手术指征明确,即建议行限期手术治疗。国外虽有通过腹腔镜微创治疗小儿胃肠道间质瘤的报道,但具体手术方式的选择需外科医生根据患儿实际情况来决定^[1]。小弯侧部分胃切除术可能会切断迷走神经,而引起胃排空障碍或延迟,必要时需行幽门成形术。本组3例均接受胃部分切除术或转移瘤切除术,肿瘤且均位于胃小弯侧,但3例术后均未出现胃排空延迟或障碍,这说明幽门成形术并非必然。

尽管手术是治疗中最重要的方面,对儿童GIST,尚需肿瘤科医生、病理科医生及外科医生进行多学科讨论,以制定综合治疗方案。对于KIT基因或PDGFRA基因变异的患儿,酪氨酸激酶抑制剂(如伊马替尼)具有抑制肿瘤生长、减少复发的作用;对于缺乏基因突变的儿童GIST,有报道发现伊马替尼不太敏感,但第二代激酶抑制剂(如舒尼替尼等)可以提供更大的帮助^[13,14]。因此,对儿童GIST,需对其KIT基因和PDGFRA基因突变进行评估,有助于确定靶向治疗的效果。术后内镜、放射学监测,可以了解治疗后的反应,及有无复发。本研究中,患儿无KIT和PDGFRA基因突变,考虑到高度危险级别,综合考虑后仍予酪氨酸激酶抑制剂治疗。

综上所述,儿童贫血及胃肠道出血需警惕GIST的存在,诊断以胃镜及腹部CT检查为首选,确诊仍需病理诊断,治疗需综合考虑,以制定个体化的治疗方案,并需进行长期随访。

参考文献

- Cianci P, Luini C, Marinoni M, et al. Pediatric GIST presenting as anemia[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 34(5): 343-347. DOI: 10.1080/08880018.2017.1396387.
- Tran S, Dingeldein M, Mengshol SC, et al. Incidental GIST after appendectomy in a pediatric patient; a first instance and review of pediatric patients with CD117 confirmed GISTs[J]. *Pediatric Surg Int*, 2014, 30(4): 457-466. DOI: 10.1007/s00383-013-3432-3.
- Kurucu N, Sari N, Celasun B, et al. Gastrointestinal stromal tumor in a newborn diagnosed in prenatal period; a case report and review of literature[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(8): 649-652. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182a8f73f.
- Bhatt NR, Collins D, Crotty P, et al. Prognosis and management of adult wild type gastrointestinal stromal tumours (GISTs): A pooled analysis and review of literature[J]. *Surg Oncol*, 2016, 25(3): 152-157. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.05.003.
- Weldon CB, Madenci AL, Boikos SA, et al. Surgical management of wild-type gastrointestinal stromal tumors; a report from the National Institutes of Health Pediatric and Wildtype GIST Clinic[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(5): 523-528. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.6733.
- Lima M, Gargano T, Ruggeri G, et al. Laparoscopic resection of a rare gastrointestinal stromal tumor in children[J]. *Springerplus*, 2015, 4: 73. DOI: 10.1186/s40064-015-0850-9.
- Mullaserry D, Weldon CB. Pediatric/"Wildtype" gastrointestinal stromal tumors[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2016, 25(5): 305-310. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.004.
- Nannini M, Astolfi A, Urbini M, et al. Integrated genomic study of quadruple-WT GIST (KIT/PDGFRA/SDH/RAS pathway wild-type GIST) [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 685. DOI: 10.1186/1471-2407-14-685.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18): 3813-3825. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.140.
- Kalfusova A, Kodet R. Molecular mechanisms of primary and secondary resistance, molecular-genetic features and characteristics of KIT/PDGFRA non-mutated GISTs[J]. *Cesk Patol*, 2017, 53(4): 167-173.
- Boikos SA, Stratakis CA. The genetic landscape of gastrointestinal stromal tumor lacking KIT and PDGFRA mutations[J]. *Endocrine*, 2014, 47(2): 401-408. DOI: 10.1007/s12020-014-0346-3.
- Killian JK, Miettinen M, Walker RL, et al. Recurrent epimutation of SDHC in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(268): 268ra177. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009961.
- Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B, et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 3204-3215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1984.
- Janeway KA, Albritton KH, Van Den Abbeele AD, et al. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(7): 767-771. DOI: 10.1002/pbc.21909.

(收稿日期:2018-08-30)

本文引用格式:孙俊杰,舒曼,高鹏飞,等.儿童胃肠道间质瘤3例报告并文献复习[J].临床小儿外科杂志,2019,18(8):707-710. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.018.

Citing this article as: Sun JJ, Shu M, Gao PF, et al. Clinical analysis of diagnosing and treating gastrointestinal stromal tumors in children[J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18(8): 707-710. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.018.