

胃肠道间质瘤的病例报告

杜宏超

新瑞鹏宠物医疗集团宠颐生北京中心医院肿瘤科

前言：平滑肌瘤、平滑肌肉瘤和胃肠道间质瘤（Gastrointestinal stromal tumors, GSIT）是犬胃肠道最常见的间充质起源的肿瘤。因这三种肿瘤在光学显微镜下的组织学表现相似，过去常把 GIST 误判成平滑肌瘤或平滑肌肉瘤。实际上，GIST 是起源于肠卡哈尔细胞（interstitial cell of Cajal, ICC），一种具有平滑肌和神经分化特性的肠起搏细胞。GIST 免疫组化特征为细胞表面生长因子受体（c-Kit）阳性，其误诊率较高，最近的研究中，通过对免疫组化染色技术，约 66-85% 的犬胃肠道间充质起源肿瘤被重新归类于 GIST [1, 2]。此外，酪氨酸激酶抑制剂可以改善具有 c-Kit 表达的 GIST 预后，人医类和兽医相关研究均证明了这一点 [3, 4]。因此，对于临床中具有间充质起源特征的犬胃肠道肿瘤，应使用免疫组化染色技术进行 c-Kit 抗原染色，对于阳性病例，应采用酪氨酸激酶抑制剂进行辅助治疗，可以提高患犬的治疗效果。GIST 是相对罕见肿瘤，病例报道较少，我将本院 2020 年 8 月接诊的 1 例犬胃肠道间质细胞瘤进行总结，报告如下。

1 病史和体格检查

杂种犬，雄性，7 岁 10 个月，体重 10.9kg。因急性呕吐就诊。就诊前一天该犬偷吃过腔骨，后出现频繁呕吐，呕吐物为粘液，动物食欲下降，少量饮水，呕吐后未排便。动物有一年的便秘史。动物精神沉郁，脱水约 8%，触诊后腹部疼痛，心音脉搏尚可，体温 38℃，脉搏 120 次/分，呼吸 38 次/分。

2 实验室检查

该犬血常规、生化、尿检、粪便检查未见明显异常。

3 影像学检查

腹部 DR（图 1）可见胃内积气和部分小肠扩张，小肠肠道直径最宽处约为 2 倍 L5 椎体高度（正常值 < 1.6），提示动物存在肠道梗阻。动物胸腔 X 线片未见明显异常。

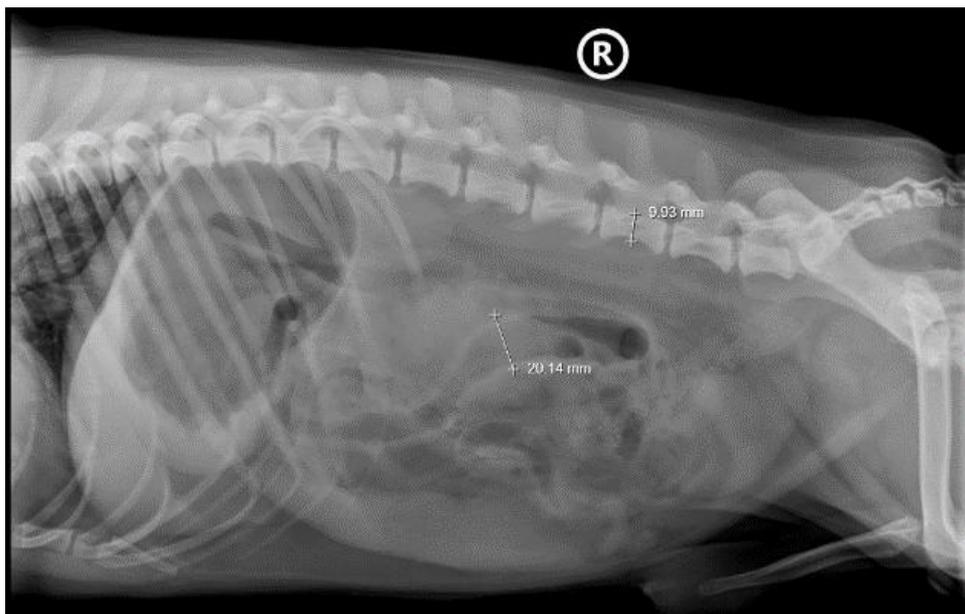


图 1 动物腹部侧位 X 线片

胃肠道超声扫查可见：十二指肠轻度扩张；回盲交界处可探及一边界清晰的低回声团块样病变，与结肠壁浆膜层相临，大小约 1.47*1.88cm，内部可见强回声反射光斑，伴有游离性，未见明显血流信号，周围脂肪回声增强（图 2）。提示回盲处有局灶性腹膜炎，可能存在肠泄漏和肿瘤。



图 2 腹部超声，图中箭头所指低回声处为盲肠肿物。

4 治疗

基于影像学检查，我们怀疑动物存在肠道梗阻、回盲肠存在肠道泄露/肿瘤，所以我们对动物进行了开腹探查，术中我们发现动物存在小肠积液，盲肠出现溃疡和穿孔（图 3），区域淋巴结未见明显异常，其他腹腔器官未见明显异常。我们对病灶进行切除，常规关腹，术后给与抗生素治疗和液体治疗，动物一周后恢复良好。

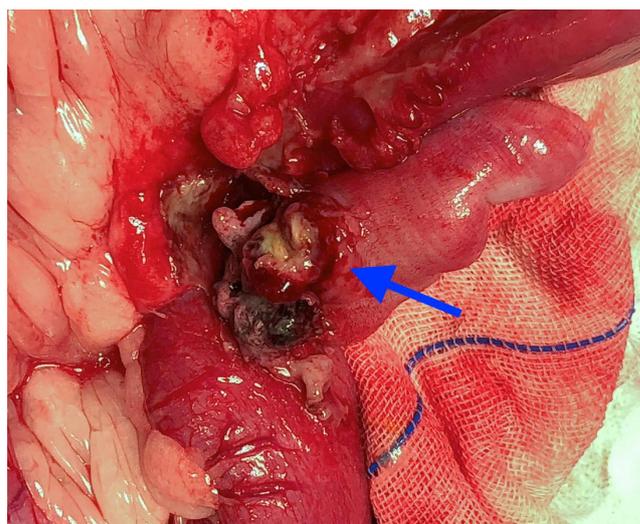


图 3 术中照片，可见结肠溃疡穿孔（箭头）

5 诊断

我们对切除的肠道进行组织病理学检查，在常规 HE 染色下，可见肠道存在起源于间质的增生（图 4），高度怀疑是胃肠道间质细胞瘤，随后的 c-Kit 受体

免疫组化染色可见增生部位呈 c-Kit 阳性（图 5）。基于免疫组化染色结果，该病例最终诊断为胃肠道间质瘤。

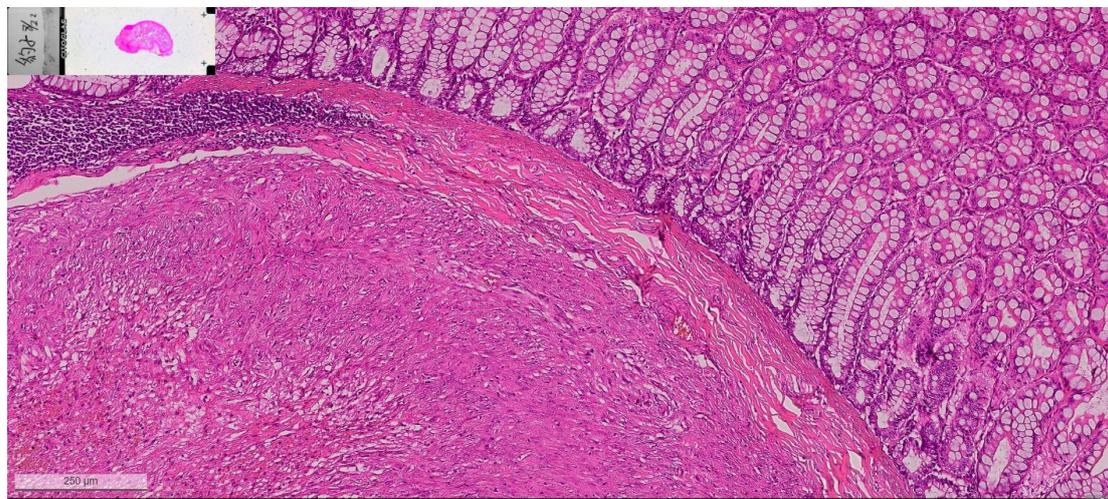


图 4 GIST (HE 染色)

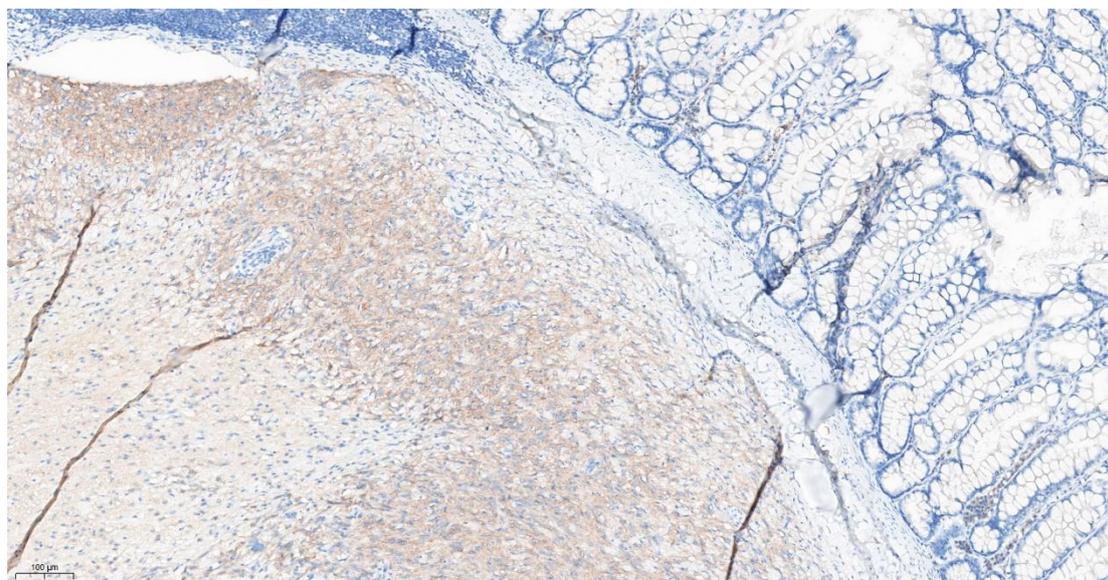


图 5 GIST 的 c-Kit 免疫组化染色 (DAB 显色)

6 预后

该病例肿瘤被完全切除，且临床检查未发现明显转移证据，术后临床分期属于 TONOMO，但胃肠道间质瘤转移率高，预后谨慎。肿瘤 c-Kit 染色呈阳性，我们建议犬口服酪氨酸激酶抑制剂 (palladia® 2.5mg/kg，一天一次，口服) 作为术后的辅助治疗。目前动物术后 2 个月，未见明显药物副作用，且无肿瘤复发迹象。

7 讨论

c-Kit 是 KIT 原癌基因编码的受体蛋白，目前兽医已发现一部分犬的肥大细胞瘤存在 KIT 基因突变，该基因突变可导致更具攻击性的表型和更坏的预后 [5]。肠卡哈尔细胞是 c-Kit 阳性的，且是 c-Kit 依赖性的，停止 c-Kit 刺激可诱导其分化为正常平滑肌细胞。目前认为“肠卡哈尔 (Cajal) 细胞”的肿瘤化形成了胃肠道间质瘤。通过常规 HE 染色，很难区分平滑肌肉瘤和 GIST，在人类

80-95%的 GIST 是 C-Kit 阳性，所以在人类病理学中，细胞表面生长因子受体（c-Kit）的表达是鉴别平滑肌肉瘤与 GIST 的最佳指标 [3]。与人类不同，免疫组化染色并没有广泛应用于犬猫肿瘤的临床诊断。直到 2003 年，Frost 等人才首次描述了犬胃肠道间质瘤和肠道平滑肌肉瘤的区别，并建立了 C-Kit 染色为基础的诊断标准[6]。随后使用该标准的回顾性研究发现，66-85%胃肠道间充质起源的肿瘤被重新归类于 GIST[1, 2]。由此可见，兽医临床上可能存在着大量的误诊，很多 GIST 被诊断为平滑肌肉瘤。

GIST 可能位于大网膜、肠系膜、腹膜后以及胃肠道的任何地方。人类的 GIST 多位于胃和小肠 [3]，而犬的 GIST 多位于大肠，主要是盲肠 [1, 2, 6]。根据肿瘤发展阶段，患犬临床表现多样，可能没有临床症状或出现一些非特异性症状，如厌食、虚弱、呕吐、腹部疼痛、腹围增大、腹泻、体重丢失、发热等[2]。对于 GIST，超声诊断的敏感性很高，可识别出是否存在肿物、肿物起源及是否存在转移[7]。在人类医学中，超声检查是 GIST 首选筛查方式，但当有巨大腹部肿块时，超声无法获得清晰的解剖结构，此时计算机断层扫描(CT)是最佳选择[3]，同样在犬如果有巨大腹腔肿物，也建议术前进行 CT 扫描。本病例因腹痛、呕吐、精神沉郁、厌食就诊，超声发现盲肠肿物，肿物直径约 2cm，因犬盲肠高发 GIST，所以 GIST 是本病例的主要鉴别诊断之一。

对于早期肿瘤，进行广泛切除获得无肿瘤边缘是人和犬 GIST 治疗的主要方法 [3, 4]。但是 GIST 恶性程度很高，转移很常见，最常见的转移部位是肝脏[3, 4]。约 50%的人类患者最终会出现复发和转移，肿瘤大小、有丝分裂指数、是否破裂和肿瘤部位是预测手术后临床行为的最重要参数[3]，但犬目前尚无相关的预测指标[1, 2, 8]。本病例我们进行了肿物切除，并获得了干净的手术切缘，但基于人类 GIST 局部和远处复发率很高（35%至 60%）[9, 10]，我们建议该病例进行术后辅助治疗。

在人类医学中，基于酪氨酸激酶抑制剂（TKI）的辅助治疗是手术后转移、合并有转移以及不可切除或复发肿瘤的高危患者的标准治疗 [3, 10]。在兽医临床，有一些使用人类 TKI 伊马替尼（Glivec®）的病例报道，其中一只患有不可切除肿瘤的犬接受治疗 140 天，达到了部分缓解[11]；另一个病例报告中，一只复发性转移性 GIST 的犬在接受伊马替尼治疗两个月后完全缓解，这只犬在 4 年后死于肺炎，没有复发的迹象 [12]。犬专用的 TKI，Toceranib (Palladia®)，也可有效的治疗 GIST，一个单病例报道，该药物成功的控制了转移的 GIST 长达 9 个月[13]。近期的一项相对 27 只患有 GIST 的回顾性研究显示，7 只患有严重 GIST 的犬，其中 5 只可从 Toceranib 治疗中获得了临床益处（3 只完全缓解，1 只部分缓解，1 只稳定疾病），其中包括 2 只停药后未复发，严重疾病犬的中位无进展间期(PFI)为 110 周(36-155 周)[4]。因 c-Kit 阳性的犬 GIST 可能会从 palladia 治疗中获益，本病例我们建议动物使用该药物作为辅助治疗，直至本文撰写时动物未出现明显药物副作用，且无肿瘤复发现象。

犬 GIST 的发病率可能明显被低估，该肿瘤多见于盲肠，超声发现盲肠肿物时要高度怀疑 GIST。其他腹腔的间充质来源肿物，也要考虑进行 c-Kit 染色，排除 GIST 的可能性。在可能切除的情况下，GIST 的首选治疗方案是手术切除，对于不可切除或存在转移的病例，可以使用 TKI 治疗。基于临床经验，建议术后 1 个月，之后每 3-6 个月进行复查，评估血常规、生化及腹部超声，检测肿瘤的复发情况。

参考文献

- [1] Russell K N, Mehler S J, Skorupski K A, et al. Clinical and immunohistochemical differentiation of gastrointestinal stromal tumors from leiomyosarcomas in dogs: 42 cases (1990-2003)[J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2007,230(9):1329-1333.
- [2] Maas C P, ter Haar G, van der Gaag I, et al. Reclassification of small intestinal and cecal smooth muscle tumors in 72 dogs: clinical, histologic, and immunohistochemical evaluation[J]. *Vet Surg*, 2007,36(4):302-313.
- [3] Corless C L. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now?[J]. *Mod Pathol*, 2014,27 Suppl 1:S1-S16.
- [4] Berger E P, Johannes C M, Jergens A E, et al. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia(R)) use in the treatment of gastrointestinal stromal tumors of dogs[J]. *J Vet Intern Med*, 2018,32(6):2045-2053.
- [5] London C A, Malpas P B, Wood-Follis S L, et al. Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision[J]. *Clin Cancer Res*, 2009,15(11):3856-3865.
- [6] Frost D, Lasota J, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases[J]. *Vet Pathol*, 2003,40(1):42-54.
- [7] Hobbs J, Sutherland-Smith J, Penninck D, et al. ULTRASONOGRAPHIC FEATURES OF CANINE GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS COMPARED TO OTHER GASTROINTESTINAL SPINDLE CELL TUMORS[J]. *Vet Radiol Ultrasound*, 2015,56(4):432-438.
- [8] Gillespie V, Baer K, Farrelly J, et al. Canine gastrointestinal stromal tumors: immunohistochemical expression of CD34 and examination of prognostic indicators including proliferation markers Ki67 and AgNOR[J]. *Vet Pathol*, 2011,48(1):283-291.
- [9] DeMatteo R P, Lewis J J, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival[J]. *Ann Surg*, 2000,231(1):51-58.
- [10] Peixoto A, Costa-Moreira P, Silva M, et al. Gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era: 15 years' experience of a tertiary center[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018,9(2):358-362.
- [11] Kobayashi M, Kuroki S, Ito K, et al. Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a c-kit exon 11 deletion mutation[J]. *Vet J*, 2013,198(1):271-274.
- [12] Irie M, Takeuchi Y, Ohtake Y, et al. Imatinib mesylate treatment in a dog with gastrointestinal stromal tumors with a c-kit mutation[J]. *J Vet Med Sci*, 2015,77(11):1535-1539.
- [13] Elliott J W, Swinbourne F, Parry A, et al. Successful treatment of a metastatic, gastrointestinal stromal tumour in a dog with toceranib phosphate (Palladia)[J]. *J Small Anim Pract*, 2017,58(7):416-418.