

PET-CT 在胃肠道间质瘤中的应用

冼伟均 冯彦林

【摘要】 胃肠道间质瘤是一种主要生长在胃肠道的具有恶性潜能的间叶源性肿瘤, 由于缺乏特异性的体征, 影像学检查是诊断胃肠道间质瘤的重要辅助方法。PET-CT 在胃肠道间质瘤的分期、疗效评价及随访方面与常规影像学检查相比, 均表现出独特的优越性, 该文综述了 PET-CT 及相关影像学技术在胃肠道间质瘤方面的应用价值。

【关键词】 胃肠道间质肿瘤; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机

The application of PET-CT in gastrointestinal stromal tumor

XIAN Wei-jun, FENG Yan-lin

(Department of Nuclear Medicine, The First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China)

【Abstract】 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is a mesenchymal neoplasm of uncertain malignant potential that arises predominantly in the gastrointestinal tract. Due to lack of specific physical signs, imaging-x examination is an important auxiliary means in diagnosing gastrointestinal stromal tumor. Compared to other conventional imaging examinations, PET-CT has demonstrated unique superiority in staging, response evaluation and follow-up of gastrointestinal stromal tumor. And now it presents an overview of the application valuation of PET-CT and related imaging technology in gastrointestinal stromal tumor as follow.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumors; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 发病率较低, 在我国尚无流行病学相关的资料和报道, 林苏等^[1]推测, 我国每年发病病例在 2 万~3 万例, 50 岁以上发病率明显升高^[2]。由于 GIST 的临床表现以消化道出血、腹部肿块、腹痛等症状为主, 缺乏特异性的体征^[3], 影像学检查是发现和诊断 GIST 的重要手段, 而 PET-CT 相对其他常规的影像学检查更具优越性。目前, 国内关于 PET-CT 在 GIST 中的应用研究主要集中在对甲磺酸伊马替尼疗效的早期评价方面, 尚缺乏对 GIST 患者分期、治疗及随访方面的系统跟踪研究及评价, 本文就 PET-CT 在 GIST 的分期、疗效评价及随访全程中的重要作用进行综合论述。

1 GIST 的概念

GIST 在组织学上富有梭形细胞、上皮样细胞, 偶或多形性细胞, 呈束状、弥漫状排列, 免疫表型上表达 c-kit 蛋白(CD117)、巢蛋白以及功能未知蛋

白, 遗传学上存在频发性 c-kit 基因以及血小板源生长因子受体 α 基因突变, 具有广谱生物学行为, 可能起源于幼稚间充质细胞向 Cajal 间质细胞分化的肿瘤^[4], 其中 80%~90%起源于胃和小肠^[5], 是消化道最常见的间叶源性肿瘤。在分子水平上, GIST 是由于 Kit 蛋白的编码基因异常激活而引起的疾病, kit 表达和 c-kit 基因突变是诊断 GIST 的重要标志^[6]。虽然目前国外学者认为 GIST 基本上都是恶性的这一观点已达成共识, 但从光谱分析, GIST 的恶性程度差异较大^[9], 早期的准确诊治仍然显得非常重要。

2 GIST 的常规影像学检查方法

2.1 常规 X 线检查

主要是胃肠钡餐及小肠插管造影。消化道钡餐造影曾经作为 GIST 的首选检查方法, 它通过胃肠腔的受压变窄以及腔内的充盈缺损情况来观察病变的部位、大小以及形态, 对直径 1 cm 以上的胃肠腔内肿块以及肿块与胃肠壁的分界、邻近黏膜的破坏等显示较清楚, 但对于腔外型的肿瘤只能通过胃肠及周围器官的变形、受压等间接征象进行判

断, 诊断效能较差。而相关文献报道, GIST 倾向于腔外性生长^[7], 消化道造影显然不能作为 GIST 诊断与随访的有效方法。消化道造影的局限性还在于其只能显示消化道内的病灶情况, 却不能了解病灶的转移以及对其他器官的侵犯, 对肿瘤手术切除的可行性难以做出客观评价, 这限制了其在恶性肿瘤 GIST 中的应用。但消化道造影能直观、完整地观察肿瘤对胃肠腔内的侵袭及梗阻情况, 仍然是胃肠道肿瘤的一种重要检查方法。

2.2 CT

螺旋 CT 扫描与增强平扫是目前国内常规作为 GIST 诊断、疗效评价及预后随访的主要手段。CT 具有定位准确、密度分辨率高的特点, 对形态结构的改变具有较高的敏感性, 可通过正常组织中的密度及形态变化来发现和诊断病灶。在 CT 上, GIST 多表现为跨腔内外生长或向腔外生长, 也可向腔内生长, 边界大多清楚。肿瘤小者, 多呈圆形或类圆形, 密度均匀, 增强后均匀强化; 若肿瘤较大, 形态往往不规则, 呈分叶状, 密度不均, 中心可见小片或大片状低密度区(囊变、坏死或出血), 实质部分可见不同程度强化, 以中度或明显强化为主^[8]。肿块的直径和密度是否均匀、血管是否侵犯以及转移等, 是 CT 判定肿瘤恶性程度的重要依据。

2.3 MRI

MRI 具有多方位、多参数成像的优势, 与 CT 相比, 其在判断肿瘤与周围组织的关系方面具有较高的敏感性和特异性, 也是国内常用来检测 GIST 的方法之一。典型的 GIST 在 MRI 上 T1 加权成像表现为等信号或低信号, T2 加权成像表现为高信号为主的混杂信号, 增强扫描肿瘤的实体部分明显强化, 内常见斑片状长 T2 加权成像异常信号影。但由于 MRI 检查时间较长, 扫描速度较慢, 图像质量容易受到肠蠕动的影晌, 这在一定程度上影响了它的使用。

2.4 超声内镜检查

GIST 的确诊需要抽取组织进行免疫组织化学的分析。应用超声内镜检查可以发现黏膜下肿瘤的大小、侵及深度及肿瘤的边界, 同时可以在超声引导下细针吸引活组织进行病理及组化的检查, 对腔内生长期或透壁型 GIST 的定位、诊断及良恶性判断非常有效^[9]。但对于向腔外生长的肿块则显示较差, 内镜多无法在消化道内取得肿瘤组织, 即使定

位后“打洞”钳取肿瘤组织的阳性率也较低, 并可能造成误诊。并且组织活检是一种有创性的检测手段, 目前国内主要是在其他影像学检查初步诊断的基础上, 采用内镜抽取组织进行肿物的定性分析, 并不单独用于 GIST 以及其他肿瘤的常规检测。

2.5 血管造影

血管造影主要使用在 GIST 合并消化道出血的患者, 它可以查找消化道出血的原因以及部位, 以便进行栓塞止血或化疗。有统计发现, 大多数 GIST 瘤内可见增粗、紊乱的异常血管团, 血管造影可见明显的肿瘤染色、造影剂外溢等现象^[10]。一般来说, 肿瘤恶性程度越高, 肿瘤染色越明显。

3 PET-CT 在 GIST 中的应用价值

国内 PET-CT 的使用时间相对较晚, 用于 GIST 检查的相关报道也较少。与其他常规影像学技术相比, 不但可以清晰显示肿瘤的范围、位置, 还可以反映 GIST 的恶性程度, 为诊断和治疗提供详细的信息。

肿瘤在恶变的过程中, 不但会引起组织形态的改变, 肿瘤细胞内的代谢也会发生显著的变化, 主要表现在 DNA 合成、氨基酸使用以及糖酵解的增加, 而这些变化能够在 ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)PET 的图像上显示出来。Kamiyama 等^[11]通过 10 例 GIST 患者 ¹⁸F-FDG 的标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)与肿瘤细胞内 Ki67 的表达以及有丝分裂指数作比较发现, 它们之间存在着明显的正关联, 而有丝分裂指数是诊断肿瘤恶性程度的重要指标, 也是影响肿瘤复发和预后的重要因素。Steigen 等^[12]分析了 1973 年至 2002 年挪威的 434 例 GIST 患者肿瘤中有丝分裂指数与预后生存期之间的联系发现, 随着指数的增高, 生存期明显下降, 当每 50 个染色体中有丝分裂数目少于 5 个时, 平均生存期可达 6.5 年; 但当有丝分裂数目上升到 10 个以上时, 平均生存期迅速下降到 1.6 年。而 Ki67 指数更是诊断 GIST 的特征性标志, Wong 等^[13]报道, Ki67 表达指数高的患者生存率明显低于 Ki67 表达低者。

3.1 PET-CT 在诊断和分期中的应用

由于 GIST 基本上都是恶性的, 而且该肿瘤对常规的细胞毒性化疗药物及放疗均不敏感, 手术切除仍然是目前惟一的治愈性手段。但手术治疗往往

需要根据肿瘤大小、性质、部位等综合考虑后确定手术切缘及切除范围,手术是否“彻底”对患者预后的影响很大^[14]。此外,淋巴结是否进行清扫也需要术前的准确诊断^[15]。对于无法手术或已经发生转移的GIST患者来说,甲磺酸伊马替尼是目前除手术外被证明对GIST有效的重要治疗药物,尽管是作为治疗慢性粒细胞性白血病而研制出来的,但其对GIST的治疗作用得到了多个国内外研究的肯定^[16-17]。

准确的诊断和分期对于治疗方案的选择、治疗的成效以及患者的预后都有直接的联系,而PET-CT在诊断的敏感性方面相对于其他常规的影像学检查有着明显的优势。Antoch等^[18]曾分别利用CT、PET、PET-CT对20例GIST患者进行检查发现,PET-CT检出病灶的数目(282个)明显高于CT(249个)和PET(135个)。而PET-CT不但能够显示病灶,还能够根据¹⁸F-FDG摄取情况来“显示”病灶的恶性程度。因为¹⁸F-FDG的SUV与恶性细胞的数目以及肿物的侵袭性存在着正相关,以¹⁸F-FDG摄取的程度来评估肿瘤的潜在恶性,相对于以肿物的直径、密度来判断恶性程度更为客观、真实。相关研究也观察到,高¹⁸F-FDG摄取的GIST比低¹⁸F-FDG摄取者生长方式更具侵袭性,更容易发生转移^[11]。

3.2 PET-CT对治疗效果的早期评价

CT对于术后非特异性改变的定性存在困难^[19],很多损伤不能单从组织结构上判断是术后改变还是病灶残留,结合¹⁸F-FDG的摄取来综合分析其中是否仍生长有恶性细胞是一个有效的诊断方法,而对于使用伊马替尼治疗的患者,早期的疗效评价尤显重要。有研究指出,10%~15%的患者对伊马替尼原发性耐药,而18%的患者会在治疗1年后出现继发性耐药^[20]。早期评价患者对药物的敏感性,对制定治疗计划、避免无效治疗乃至延长患者生命都有重要的意义。

Trent等^[21]曾探究伊马替尼对肿瘤细胞在分子水平上的影响,发现伊马替尼能够诱导p53抑癌基因分泌胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein-3,IGFBP-3),抑制细胞的增殖并且诱导细胞凋亡,在使用伊马替尼24 h至3 d,细胞内的IGFBP-3水平就开始发生变化;而IGFBP-3的表达与伊马替尼的疗效呈正相关,

其中对伊马替尼耐药的肿瘤细胞其分泌的IGFBP-3明显少于对药物敏感的细胞;对比分析¹⁸F-FDG PET与伊马替尼的联系,发现对伊马替尼敏感的GIST患者的¹⁸F-FDG摄取率在用药3~7 d后出现明显的降低,与IGFBP-3的变化相符合,提示PET或PET-CT能够早期有效反映伊马替尼的疗效。Stroobants等^[22]以及Heinicke等^[23]的研究也显示,对伊马替尼敏感的患者早在1周左右便能观察到其¹⁸F-FDG摄取水平的降低,而在CT上出现肿瘤直径的缩小则大约需要8周或更长的时间,这与国内外多个研究的结果相符合。对部分GIST患者的追踪研究发现,92%的SUV下降者的无进展生存期超过1年,而SUV下降不明显者只有12%^[22]。Goerres等^[19]对28例GIST患者生存期的研究结果显示,SUV下降明显者2年生存率能达到100%,SUV下降相对不明显者2年生存率只有49%;同期以肿瘤直径是否减少作为标准划分的两组患者生存率则没有明显的统计学差异。

通过PET-CT对伊马替尼的治疗效果作出评价,及早发现耐药患者,修改治疗方案,不但可以延缓病情的进展,对积极控制病情、为手术治疗创造条件都有明显的帮助。

3.3 PET-CT在随访中的应用

由于GIST本身的生物学特性使其易于腹腔扩散和转移,通常的完全切除并不意味着根治,术后复发相当常见^[24]。但其局部侵袭性不如消化道肿瘤强,腹腔内复发转移灶边界相对较明显,因此术后的长期随访是必要的。DeMatteo等^[25]报道,局部复发行完全切除者的预后与初次手术切除者相当。目前,国内外尚无对GIST复发早期检测的相关研究,而国内对GIST的随访仍以CT为主。尽管CT分辨率高,对组织结构形态显示清晰,但受组织破坏及密度改变的影响,CT对一些坏死的病灶或手术创区组织内是否有肿瘤组织残留或复发往往不能做出判断。而PET-CT除了观察形态变化,还可利用¹⁸F-FDG的摄取在断层解剖的图像上显示组织的功能代谢变化,从代谢状态方面评价组织细胞是否带有侵袭性,及时发现复发或转移病灶并进行治疗。在对腹部其他肿瘤相关的研究中也表明,将PET-CT用来随访复发率较高的肿瘤,效果明显优于其他常规影像学检查^[26]。

PET-CT能从分子水平反映GIST的治疗效果,

对于促进 GIST 甚至其他肿瘤治疗药物的研发、缩短临床试验时间、评价药物疗效等都有着广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] 林苏, 刘懿. 胃肠道间质瘤. 国外医学·消化系统疾病分册, 2005, 25(1): 25-28.
- [2] 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. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(1): 52-68.
- [3] 邓伟雄, 庄思敏, 温东东, 等. 恶性胃肠道间质瘤 25 例诊治体会. *广东医学*, 2004, 25(4): 432-433.
- [4] Mazur MI, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*, 1983, 7(6): 507-519.
- [5] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 2001, 438(1): 1-12.
- [6] Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*, 2004, 22(18): 3813-3825.
- [7] Mignon F, Julié C, Izzillo R, et al. Imaging features of gastric stromal tumors: radiologic-pathologic correlation. Report of 4 cases. *J Radiol*, 2000, 81(8): 874-881.
- [8] 王冬青, 曾蒙苏, 饶圣祥, 等. CT 在胃肠道间质瘤诊断及随访中的价值. *实用放射学杂志*, 2002, 22(6): 695-697.
- [9] Ji F, Wang ZW, Wang LJ, et al. Clinicopathological characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors and diagnostic value of endoscopic ultrasonography. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(8pt z): e318-e324.
- [10] 宋建兵, 汤继军, 郭应兴, 等. 影像学检查对胃肠道间质瘤诊断价值的临床分析. *实用放射学杂志*, 2006, 22(7): 832-834.
- [11] Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg*, 2005, 29(11): 1429-1435.
- [12] Steigen SE, Bjerkehagen B, Haugland HK, et al. Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway. *Mod Pathol*, 2008, 21(1): 46-53.
- [13] Wong NA, Young R, Malcomson RD, et al. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology*, 2003, 43(2): 118-126.
- [14] 周立群, 陈剑秋. 胃肠道间质瘤的诊治研究进展. 医学综述, 2008, 14(11): 1467-1468.
- [15] 万德森, 伍小军, 梁小曼, 等. 胃肠道间质瘤的外科治疗. *中华胃肠外科杂志*, 2003, 6(5): 288-291.
- [16] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*, 2002, 347(7): 472-480.
- [17] Nishida T, Shirao K, Sawaki A, et al. Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study(ST1871B1202). *Int J Clin Oncol*, 2008, 13(3): 244-251.
- [18] Antoch G, Kanja J, Bauer S, et al. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib(ST1571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med*, 2004, 45(3): 357-365.
- [19] Goerres GW, Stupp R, Barghouth G, et al. The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(2): 153-162.
- [20] 张孝平, 管建国. 甲磺酸伊马替尼在胃肠道间质瘤中的应用. *基础医学论坛*, 2007, 11(9): 456-457.
- [21] Trent JC, Ramdas L, Dupart J, et al. Early effects of imatinib mesylate on the expression of insulin-like growth factor binding protein-3 and positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer*, 2006, 107(8): 1898-1908.
- [22] Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, et al. ^{18}F FDG-positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer*, 2003, 39(14): 2012-2020.
- [23] Heinicke T, Wardelmann E, Sauerbruch T, et al. Very early detection of response to imatinib mesylate therapy of gastrointestinal stromal tumors using ^{18}F fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography. *Anticancer Res*, 2005, 25(6C): 4591-4594.
- [24] 万德森. 胃肠道间质瘤术后复发转移的治疗. *肿瘤研究与临床*, 2006, 18(8): 524-526.
- [25] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, 2000, 231(1): 51-58.
- [26] Sobhani I, Tirt E, Lebtahi R, et al. Early detection of recurrence by ^{18}F FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2008, 98(5): 875-880.

(收稿日期: 2009-02-19)