



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.005

· 论著 ·

小肠间质瘤并发消化道出血的临床特征分析

王琦璞 柏小寅 徐天铭 唐颢 郑威扬 李骥 李景南

[摘要] **目的** 探讨小肠间质瘤的临床特征及其并发消化道出血的危险因素。**方法** 对我院 2012 年 5 月~2021 年 12 月手术治疗的 317 例原发小肠间质瘤患者进行回顾性分析,其中男 167 例(52.7%)、女 150 例(47.3%),中位起病年龄 55(46,63)岁,中位病程 90(30,365)天。采用多因素 *logistic* 回归分析评估小肠间质瘤患者消化道出血的影响因素。**结果** 所有患者中,小肠间质瘤位于十二指肠 112 例(35.3%)、空肠 113 例(35.6%)和回肠 92 例(29.0%);肿瘤中位直径 5.2(3.0,8.0)cm;10.1% 合并其他恶性肿瘤。消化道出血(46.4%)是最常见的临床表现,其次是腹痛(21.1%)、体重下降(15.1%)、腹胀(7.3%)、腹部包块(6.6%);并发症包括肠梗阻(5.4%)、间质瘤内出血(4.4%)、肠穿孔(1.3%),23.7% 患者无症状。病程长、TNM 分期为 T2 和 T3 期是小肠间质瘤患者消化道出血的危险因素;诊断间质瘤同期诊断恶性肿瘤、恶性肿瘤家族史、腹痛是其保护因素($P < 0.05$)。**结论** 消化道出血是小肠间质瘤患者最常见的临床表现,对于病程长、TNM 分期为 T2 和 T3 期小肠间质瘤患者需警惕消化道出血的风险。

[关键词] 小肠间质瘤; 消化道出血; 临床特征; 危险因素

[中图分类号] R586.2

[文献标识码] A

Clinical characteristics of small intestinal stromal tumors complicated with gastrointestinal bleeding

Wang Qipu, Bai Xiaoyin, Xu Tianming, Tang Hao, Zheng Weiyang, Li Ji, Li Jingnan.
Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College,
Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical features of primary small intestinal stromal tumors and the risk factors for their complication with gastrointestinal bleeding. **Methods** A retrospective analysis was performed on 317 patients with small intestinal stromal tumor treated by operation in our hospital from May 2012 to December 2021, including 167 males (52.7%) and 150 females (47.3%). The median age of onset was 55(46,63) years, and the median course of disease was 90(30,365) days. Multivariate *logistic* regression analysis was used to evaluate the influencing factors of gastrointestinal bleeding in patients with small intestinal stromal tumors. **Results** Among all patients the tumors were distributed in duodenum (35.3%), jejunum(35.6%), and ileum(29.0%); the median tumor was 5.2 cm; 10.1% combined with other malignant tumors. Gastrointestinal bleeding (46.4%) was the most common clinical manifestation, followed by abdominal pain(21.1%), weight loss(15.1%), abdominal distension(7.3%), and abdominal mass(6.6%); complications included intestinal obstruction(5.4%), intra-stromal hemorrhage(4.4%), and intestinal perforation(1.3%); 23.7% intestinal stromal tumors patients were asymptomatic. A long disease duration and TNM stage T2 or T3 were identified as risk factors for gastrointestinal bleeding in intestinal stromal tumors patients. Conversely, concurrent diagnosis of malignancy, a family history of malignancies, and abdominal pain were protective factors against gastrointestinal bleeding in intestinal stromal tumors patients($P < 0.05$). **Conclusion** Gastrointestinal bleeding is the most common clinical manifestation in patients with small intestinal stromal tumor, and the risk of gastrointestinal bleeding should be vigilant in patients with long disease course, TNM stage T2 and T3 small intestinal stromal tumor.

[Key words] Small intestinal stromal tumor; Gastrointestinal bleeding; Clinical features; Risk factors

胃肠道间质瘤(GIST)主要来源于负责胃肠道运动起搏的Cajal间质干细胞,是最常见的胃肠道肉瘤,占原发性胃肠道恶性肿瘤的1%~2%^[1]。GIST主要发生于中老年患者,诊断年龄约60~65岁^[2-3]。GIST最常发生于胃(60%~65%)和小肠(25%~30%)^[4]。直径<2cm的GIST多在胃肠镜检查中偶然发现;10%的胃间质瘤和15%的十二指肠间质瘤可表现为上消化道出血;空回肠间质瘤可出现小肠出血、肠梗阻、肠穿孔等并发症^[5]。目前GIST的治疗方式以内镜及外科手术为主,同时使用酪氨酸激酶抑制剂帮助改善转移性GIST患者的预后^[6]。GIST的早期诊断及规范化治疗尤为重要,而小肠间质瘤因其特殊的解剖位置、起病隐匿、缺少特异性消化道症状,故诊断难度大。此外,消化道出血作为重要的小肠间质瘤症状,仅极少研究探讨其发生的危险因素。本文旨在通过单中心回顾性队列研究,描述小肠间质瘤的临床特征、发掘其并发消化道出血的危险因素,从而为疾病的诊治提供帮助。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入2012年5月~2021年12月于我院手术治疗的原发小肠间质瘤患者317例,其中男167例(52.7%)、女150例(47.3%),中位起病年龄55(46,63)岁,中位手术年龄56(47,64)岁,中位病程90(30,365)天。12例(3.8%)在确诊小肠间质瘤前有恶性肿瘤病史,12例(3.8%)在确诊小肠间质瘤同期确诊其他恶性肿瘤,40例(12.6%)有恶性肿瘤家族史,8例(2.5%)在确诊小肠间质瘤后发现恶性肿瘤。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)手术后病理检查结果确诊为小肠间质瘤(结合细胞形态学和免疫组化结果)。排除标准:(1)非首次确诊为小肠间质瘤。(2)重要临床特征资料不完整。本研究已通过我院伦理委员会审核批准(I-22PJ407)。

2. 方法:收集所有患者的一般资料(包括性别、起病年龄、手术年龄、病程、恶性肿瘤病史及其与小肠间质瘤确诊的先后关系、恶性肿瘤家族史)、临床表现[如消化道出血、腹痛、腹胀、腹部包块、体重下降、并发症(包括肠梗阻、肠穿孔、间质瘤内出血)]、辅助检查结果[包括确诊时血常规、肝肾功能、腹部超声、腹部平扫CT、腹部增强CT、腹盆增强CT+小肠重建、腹部MRI、正电子发射断层摄像(PET)/CT、胃肠镜、胶囊内镜、小肠镜及超声内镜等]、肿瘤发生情况(包括肿瘤发生部位、直径、核分裂数、TNM分期^[7]、危险度分级^[8])及治疗情况。影像学检查提示存在小肠占位性病变,且经手术后期病理检查证实,考虑为阳性结果。根据消化道出血情况,将所有患者分为消化道出

血组(147例)与无消化道出血组(170例)。

3. 统计学处理:应用SPSS 27.0软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素logistic回归分析评估小肠间质瘤患者消化道出血的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床表现:所有患者中,消化道出血147例[46.4%,其中黑便122例(38.5%)、便血41例(12.9%)、呕血7例(2.2%)、慢性间歇性出血56例(17.7%)、慢性持续出血35例(11.0%)、一过性出血35例(11.0%)、急性出血25例(7.9%)]、伴晕厥/休克39例(12.3%);腹痛67例(21.1%),伴体重下降48例(15.1%);腹胀23例(7.3%),可扪及腹部包块21例(6.6%);肠梗阻17例(5.4%),间质瘤内出血14例(4.4%,其中T4期10例、T3期4例),肠穿孔4例(1.3%);所有症状均无75例(23.7%)。

2. 辅助检查结果:所有患者中位Hb 112.0(72.5, 133.0)g/L。312例(98.4%)影像学检查有小肠间质瘤阳性提示,其中67例(21.1%)完善腹盆增强CT+小肠重建,阳性率100%(67/67);196例(61.8%)完善腹盆增强CT,阳性率96.9%(190/196);41例(12.9%)完善腹部平扫CT,阳性率85.4%(35/41);PET/CT(100%,34/34)、腹部MRI(91.6%,44/48)、腹部超声(96.7%,87/90)的阳性率均>90%。9例(2.8%)消化道出血患者完善胶囊内镜,阳性率44.4%(4/9)。112例十二指肠间质瘤患者中,38例(11.6%)完善超声内镜,阳性率100%(38/38)。

3. 肿瘤情况:所有患者中,小肠间质瘤位于十二指肠112例(35.3%)、空肠113例(35.6%)、回肠92例(29.0%)。中位肿瘤直径5.2(3.0,8.0)cm,中位核分裂数3(1,6)/50HPF。T分期:T1期23例(7.3%)、T2期131例(41.3%)、T3期122例(38.5%)、T4期41例(12.9%);N分期:N0期316例(99.7%)、N1期1例(0.3%);M分期:M0期295例(93.1%)、M1期22例(6.9%)。危险度分级:极低风险17例(5.4%)、低风险111例(35.0%)、中风险18例(5.7%)、高风险171例(53.9%)。

4. 治疗情况:所有患者中,急诊手术33例(10.4%)、常规手术284例(89.6%);术前新辅助治疗19例(6.0%)、术后靶向治疗145例(45.7%)。

5. 两组患者一般资料及临床特征比较:消化道出血组与无消化道出血组相比,起病年龄、Hb、确诊小肠

间质瘤同期发现其他恶性肿瘤、恶性肿瘤家族史、腹痛及腹部包块患者比例均更低,病程、TNM 分期为 T2 及 T3 期、接受急诊手术患者比例均更高($P<0.05$)。两组患者其余资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

6. 小肠间质瘤患者消化道出血的影响因素分析: 多因素 *logistic* 回归分析结果显示,病程长、TNM 分期为 T2 及 T3 期是小肠间质瘤患者消化道出血的危险因素,诊断间质瘤同期诊断恶性肿瘤、恶性肿瘤家族史、腹痛是其保护因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 小肠间质瘤患者消化道出血的影响因素分析		
因素	OR 值(95% CI)	P 值
起病年龄	1.002(0.982~1.022)	0.844
病程	0.999(0.999~1.000)	0.005
小肠间质瘤同期确诊恶性肿瘤	10.935(1.347~88.789)	0.025
恶性肿瘤家族史	2.195(1.019~4.728)	0.045
腹痛	2.068(1.119~3.824)	0.020
腹部包块	1.867(0.588~5.928)	0.290
TNM 分期		
T1 期	0.796(0.225~2.816)	0.723
T2 期	0.294(0.116~0.746)	0.010
T3 期	0.284(0.114~0.708)	0.007
T4 期	REF	0.011

讨 论

本研究通过单中心大样本回顾性分析发现,消化道出血是小肠间质瘤最常见的症状,可表现为黑便、便血或呕血等多种症状;基于多因素 *logistic* 回归分析,发现病程长、TNM 分期为 T2 及 T3 期是小肠间质瘤患者消化道出血的危险因素,确诊小肠间质瘤同期确诊其他恶性肿瘤、恶性肿瘤家族史、腹痛是小肠间质瘤患者消化道出血的保护因素。小肠间质瘤患者中,男女比例无明显差异,中位起病年龄和中位手术年龄分别为 55(46,63)岁和 56(47,64)岁,早于文献报道的 GIST 中位确诊年龄^[2-3],这可能是因为临床对 GIST 的认知提高、确诊提前,也可能是小肠间质瘤相比其他 GIST 起病较早,这有待后续进一步验证。

有研究结果显示,GIST 患者合并其他恶性肿瘤的风险升高,占 13.8%~17.1%,结直肠癌、其他肉瘤、神经内分泌癌等在 GIST 确诊前后发生率均增加,食管癌、膀胱腺癌、前列腺癌、黑色素瘤在 GIST 确诊前发生率增加,小肠腺癌、胃腺癌、肝胆腺癌、胰腺癌、甲状腺乳头状癌等在 GIST 确诊后发生率增加^[9-10]。本研究结果发现,10.1% GIST 患者合并其他恶性肿瘤,其中 37.5% 在确诊小肠间质瘤同期发现其他恶性肿瘤,这可能是因为进行影像或内镜评估时意外发现 GIST 或其他恶性肿瘤,提高了肿瘤的检出率。

表 1 两组患者一般资料及临床特征比较[例,(%)]

	例数	男性	起病年龄 [岁, $M(P_{25},P_{75})$]	手术年龄 [岁, $M(P_{25},P_{75})$]	病程 [天, $M(P_{25},P_{75})$]	小肠间质瘤前 确诊恶性肿瘤	小肠间质瘤同期 确诊恶性肿瘤	恶性肿瘤 家族史	腹痛
消化道出血组	147	84(57.1)	53(45,62)	55(46,63)	90(30,730)	4(2.7)	1(0.7)	12(8.2)	23(15.6)
无消化道出血组	170	83(48.8)	57(48,64)	57(49,64)	60(30,240)	8(4.7)	11(6.5)	28(16.5)	44(25.9)
χ^2/Z 值		2.189	-2.059	-1.436	-2.592	0.853	7.257	4.934	4.955
P 值		0.139	0.039	0.151	0.010	0.356	0.007	0.026	0.026
	例数	腹胀	腹部包块	体重下降	肠梗阻	肠穿孔	Hb [g/L, $M(P_{25},P_{75})$]	影像学 阳性提示	十二指肠 间质瘤
消化道出血组	147	7(4.8)	5(3.4)	25(17.0)	5(3.4)	2(1.4)	72.00(56.00,95.00)	145(98.6)	52(35.4)
无消化道出血组	170	16(9.4)	16(9.4)	23(13.5)	12(7.1)	2(1.2)	130.00(118.75,143.00)	167(98.2)	60(35.3)
χ^2/Z 值		2.533	4.604	0.742	2.078	0.021	-12.283	0.083	<0.001
P 值		0.111	0.032	0.389	0.149	1.000	<0.001	1.000	0.988
	例数	肿瘤直径 [cm, $M(P_{25},P_{75})$]	核分裂数 [个/50 HPF, $M(P_{25},P_{75})$] ^a	T 分期				N1 期	M1 期
				T1 期	T2 期	T3 期	T4 期		
消化道出血组	147	5.00(3.50,7.50)	3(1,7)	7(4.8)	69(46.9)	63(42.9)	8(5.4)	1(0.7)	7(4.8)
无消化道出血组	170	5.45(3.00,9.00)	3(1,6)	16(9.4)	62(36.5) ^b	59(34.7) ^b	33(19.4)	0(0)	15(8.8)
χ^2/Z 值		-1.176	-0.143		17.695			1.160	2.014
P 值		0.240	0.886		<0.001			0.462	0.156
	例数	危险度分级				急诊手术	术前 新辅助治疗	术后 靶向治疗	
		极低风险	低风险	中风险	高风险				
消化道出血组	147	6(4.1)	55(37.4)	7(4.8)	79(53.7)	28(19.0)	8(5.4)		65(44.2)
无消化道出血组	170	11(6.5)	56(32.9)	11(6.5)	92(54.1)	5(2.9)	11(6.5)		80(47.1)
χ^2/Z 值				1.697		21.928	0.148		0.256
P 值				0.638		<0.001	0.700		0.613

注:^a:79 例消化道出血和 85 例无消化道出血患者纳入分析;与消化道出血组比较,^b $P<0.05$

GIST 引起消化道出血的机制可能是肿瘤生长压迫周围组织致缺血坏死或肿瘤侵犯周围血管致破裂出血^[11]。本研究中,小肠间质瘤出现消化道出血的比例高达 46.4%,其中以黑便最常见(38.5%)、慢性病程居多(28.7%)、17.7% 表现为慢性间歇性出血、12.3% 存在循环波动,明显高于既往文献报道的小肠间质瘤出血概率^[5,12],原因可能是:研究所纳入的均为接受外科手术的患者,且我院为全国疑难病诊治中心,收治患者大多病情较重,较多患者因反复消化道出血,外院筛查胃肠镜未见明显异常后查因就诊。

本研究中,影像学检查对小肠间质瘤的阳性率非常高,其中腹盆增强 CT + 小肠重建的阳性率高达 100%,腹盆增强 CT、腹部 MRI、腹部超声、PET/CT 阳性率也均 >90%,提示临床医师应重视相关影像检查的开具及阅片,有助于提高小肠间质瘤的诊断率。

一项研究结果显示,年龄 <60 岁、男性、肿瘤位于小肠、肿瘤直径 5 ~ 10cm 均是 GIST 出血的危险因素^[13]。本研究聚焦小肠间质瘤,研究结果提示起病年龄小、病程长、TNM 分期为 T2 及 T3 期的患者消化道出血风险高,在确诊间质瘤同期确诊恶性肿瘤、恶性肿瘤家族史、腹痛、腹部包块的患者消化道出血风险低。进一步多因素 *logistic* 回归分析结果提示病程长、确诊间质瘤同期未确诊恶性肿瘤、无恶性肿瘤家族史、无腹痛、TNM 分期为 T2 及 T3 期均是小肠间质瘤患者消化道出血的独立危险因素。其中,消化道出血患者病程长可能与间歇性出血和诊断疑难有关。T1 期小肠间质瘤直径小,不易引起出血,随着肿瘤增大,T2 和 T3 期并发消化道出血的概率增加。相反地,T4 分期小肠间质瘤消化道出血的比例反而下降,并表现为更高比例的间质瘤内出血(30.3%,10/33),推测这可能与肿瘤生长方式差异有关,肿瘤向腔外生长,并发间质瘤内出血,可导致肿瘤直径大却不伴消化道出血。此外,同时罹患恶性肿瘤的患者中确诊小肠间质瘤多为影像学的意外发现,可能是其并发消化道出血比例低的原因之一。

GIST 的预后与肿瘤发生部位、肿瘤直径、核分裂数和分子突变类型有关^[14]。消化道出血与小肠间质瘤的预后关系尚不明确。有研究认为合并消化道出血的 GIST 预后更差^[15],也有研究认为伴消化道出血的 GIST 患者肿瘤多位于小肠,直径更小、预后更好^[16]。出现消化道出血症状会使患者尽早就诊,及时治疗^[17]。

尽管本研究样本量较大,但为单中心回顾性研究,且均为外科手术患者,必然存在一定的选择偏移,影响

研究结果的外推性;此外,小肠间质瘤预后影响因素较多,本研究未将长期随访及预后纳入分析,故无法获得并发消化道出血与长期预后的相关性。

综上所述,小肠间质瘤是一组罕见的小肠肿瘤性疾病,其临床症状缺乏特异性,消化道出血是最常见的临床表现,且病程较长、TNM 分期为 T2 及 T3 期的患者发生消化道出血的风险明显升高。

参 考 文 献

- [1] Khan J, Ullah A, Waheed A, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): A Population-Based Study Using the SEER Database, including Management and Recent Advances in Targeted Therapy[J]. *Cancers* (Basel), 2022, 14(15): 3689.
- [2] Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies[J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 40: 39-46.
- [3] Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 973-983.
- [4] Blay JY, Kang YK, Nishida T, et al. Gastrointestinal stromal tumours[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 22.
- [5] Ahmed M. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(15): 3142-3155.
- [6] Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Gastrointestinal stromal tumours; ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv267.
- [7] Dematteo RP, Maki RG, Agulnik M, et al. Gastrointestinal Stromal Tumor[M]. *America: Springer Verlag*, 2017.
- [8] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017 年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(1): 31-43.
- [9] Murphy JD, Ma GL, Baumgartner JM, et al. Increased risk of additional cancers among patients with gastrointestinal stromal tumors: A population-based study[J]. *Cancer*, 2015, 121(17): 2960-2967.
- [10] Gonçalves R, Linhares E, Albagli R, et al. Occurrence of other tumors in patients with GIST[J]. *Surg Oncol*, 2010, 19(4): e140-e143.
- [11] Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors[J]. *Virchows Arch*, 2010, 456(2): 111-127.
- [12] Caterino S, Lorenzon L, Petrucciani N, et al. Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients[J]. *World J Surg Oncol*, 2011, 9: 13.
- [13] Wan W, Xiong Z, Zeng X, et al. The prognostic value of gastrointestinal bleeding in gastrointestinal stromal tumor: A propensity score matching analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(9): 4149-4158.
- [14] Paganini AM, Quaresima S, Balla A, et al. Clinicopathological Features and Surgical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: State-of-the-Art[J]. In: Morgado-Diaz JA, editor. *Gastrointestinal Cancers* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022, Chapter 4.
- [15] 李若彤, 张国敬, 付蔚华, 等. 胃肠间质瘤合并消化道出血的预后分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(5): 4.
- [16] Yin Z, Gao J, Liu W, et al. Clinicopathological and Prognostic Analysis of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor Presenting with Gastrointestinal Bleeding: a 10-Year Retrospective Study[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(5): 792-800.
- [17] 赵雯, 滕雅杰, 胡向江, 等. 12 例伴出血小肠间质瘤的回顾分析及文献复习[J]. *中国血液流变学杂志*, 2022, 32(4): 543-547.

(收稿日期: 2024-05-31)

(本文编辑: 李昊阳)