

349例胃肠道间质瘤的预后影响因素分析*

杨弘鑫, 陈海宁, 张波[△], 沈朝勇, 陈志新, 陈佳平

四川大学华西医院 胃肠外科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨影响胃肠道间质瘤(GIST)预后的因素。**方法** 回顾性分析我院2006年1月至2011年9月收治的349例GIST患者的病例资料,并分析影响其预后的因素。**结果** 335例患者行肿瘤完整切除术,14例行姑息切除术。288例(82.5%)获得随访,随访3~72月(中位时间33月),61例复发或转移,其中33例死亡。非条件logistic回归示:肿瘤部位($P=0.003$, $OR=1.412$, 95% CI :1.125~1.772)、危险度分级($P=0.011$, $OR=2.930$, 95% CI :1.278~6.716)、术后服用伊马替尼($P=0.009$, $OR=0.291$, 95% CI :0.115~0.734)是影响GIST患者术后复发或转移的独立因素。2006年至2008年期间128例患者Cox回归示:直径($P=0.034$, $OR=2.328$, 95% CI :1.065~5.089)、危险度分级($P=0.015$, $OR=3.031$, 95% CI :1.236~7.428)及术后服用伊马替尼($P=0.011$, $OR=0.259$, 95% CI :0.091~0.734)是影响术后3年生存率的独立因素。**结论** GIST缺乏特异性临床表现。肿瘤部位、直径、危险度分级均可影响预后。中高危患者术后口服伊马替尼可改善其预后。

【关键词】 胃肠道间质瘤 临床特点 预后 伊马替尼

Prognostic Analysis of 349 Cases with Gastrointestinal Stromal Tumor YANG Hong-xin, CHEN Hai-ning, ZHANG Bo[△], SHEN Chao-yong, CHEN Zhi-xin, CHEN Jia-ping. Department of Gastrointestinal Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: hxwcwk@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the prognostic factors of gastrointestinal stromal tumor (GIST). **Methods** Clinical data of 349 cases of GIST patients in our hospital between January 2006 and September 2011 were analyzed retrospectively and the prognostic factors were evaluated. **Results** 335 patients underwent R0 resection and 14 with palliative resection. With a follow-up of 288 (82.5%) patients (median: 33 months, range 3-72 months), 61 patients with progressed were observed and 33 of them died. Unconditional logistic regression analysis showed that tumor location ($P=0.003$, $OR=1.412$, 95% CI : 1.125-1.772), risk classification ($P=0.011$, $OR=2.930$, 95% CI : 1.278-6.716) and use of imatinib treatment ($P=0.009$, $OR=0.291$, 95% CI : 0.115-0.734) were independent factors for post-operative recurrence or metastasis. Survival analysis of 128 patients between January 2006 and December 2008, Cox regression analysis demonstrated diameter ($P=0.034$, $OR=2.328$, 95% CI : 1.065-5.089), risk classification ($P=0.015$, $OR=3.031$, 95% CI : 1.236-7.428) and use of imatinib treatment ($P=0.011$, $OR=0.259$, 95% CI : 0.091-0.734) were independent prognosis factors. **Conclusions** No specific clinical manifestation was observed for GIST. Tumor location, diameter, risk classification and imatinib treatment could influence on prognosis. Radical resection combined with imatinib treatment could improve the prognosis.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor Clinical characteristics Prognosis Imatinib

近年来,随着对胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)研究的日益深入,诊断技术的提高, GIST患者逐年增多。本研究回顾性分析我院2006年1月至2011年9月收治的349例GIST患者的临床资料及随访资料,分析影响其预后的因素。现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

所有资料均来自我院2006年1月至2011年9月收治的349患者。纳入标准:①病理及免疫组化证实为GIST;

②根据美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能评分 ≤ 2 分。排除标准:①孕妇、哺乳期妇女;②有其他系统重大疾病的患者;③复发或已有远处转移患者。

其中男性206例,女性143例,平均年龄56.8岁(14~80岁)。肿瘤位于食管2例(0.6%)、胃218例(62.4%)、十二指肠28例(8.0%)、小肠58例(16.6%)、结肠3例(0.9%)、直肠11例(3.2%)、胃肠道外29例(8.3%)。临床上表现为腹部不适148例(42.3%)、消化道出血79例(22.6%)、腹部不适合并消化道出血23例(6.6%)、腹部包块31例(8.9%)、贫血5例(1.4%)、腰背疼痛3例(0.9%)、排便习惯改变6例(1.7%)、肛门疼痛3例(0.9%)、吞咽困难3例(0.9%);另外有48例(13.8%)患者无任何临床症状,其中20例在体检中发现,28例在其它手术时偶然发现。

* 四川省科技支撑计划项目(No. 2012SZ0006)资助

[△] 通讯作者, E-mail: hxwcwk@126.com

1.2 辅助检查

321 例患者经胃镜、超声内镜、腹部增强 CT、电子肠镜、钡餐、DSA、MRI 等检查发现病灶,另有 28 例患者术前未发现间质瘤病灶,因其它疾病手术探查时发现,术中一并切除送检后证实。

1.3 治疗方案

349 例患者中,335 例完全切除肿瘤(其中 33 例因侵犯周围组织联合脏器切除),14 例因肿瘤巨大行姑息切除。共送检 228 枚肿大淋巴结,仅 3 枚淋巴结(1.3%)发现转移。根据中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2011 年版)^[1],对姑息切除、中高危患者及术后复发或转移的患者推荐术后服用伊马替尼治疗:姑息切除患者长期口服伊马替尼,400 mg/d;中危患者术后口服伊马替尼至少 1 年,400 mg/d;高危患者术后口服伊马替尼至少 3 年,400 mg/d。

1.4 术中大体情况、病理及免疫组化

肿瘤直径 0.4~30 cm(中位数 7.6 cm),质韧,活动度一般,剖视呈鱼肉状,灰白色,多数瘤体内部见溃疡形成,甚至见坏死、陈旧性出血灶等。镜下由梭形细胞及上皮样细胞组成,以梭形细胞型为主。术后免疫组化:CD117、DOG-1(42 例检测)、CD34、S-100、SMA、Desmin 阳性率分别为 93.4%(326/349)、100%(42/42)、73.4%(256/349)、9.7%(34/349)、13.2%(46/349)、3.2%(11/349)。根据 NIH 推荐的分级标准^[2]对本组患者进行危险度分级:极低危险度、低危险度、中危险度、高危险度分别为 36 例、126 例、46 例、141 例。

1.5 术后随访

随访采用定期门诊及电话随访相结合的方式,记录患者术后恢复、治疗及复查情况。生存时间为手术日期至最后 1 次随访或死亡的时间,本组患者末次随访日期为 2011 年 12 月 31 日。

1.6 统计学方法

计数资料的比较采用 χ^2 检验。影响术后复发转移的多因素分析采用二元非条件 logistic 回归。影响术后 3 年生存率的多因素生存分析采用 Cox 比例风险回归,并用 Kaplan-Meier 法分别描述各影响因素的生存分析曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

共有 288 例(82.5%)获得随访,随访时间 3~72 月(中位时间 33 月),61 例患者出现复发或转移,其中 33 例死亡。

61 例复发或转移患者,其中服用伊马替尼治疗者共 22 例,截止最后 1 次随访时间,服用时间 9~36 月(中位时间 16 月),2 例完全缓解(9.1%),9 例部分缓解(40.9%),7 例病情稳定(31.8%),4 例肿瘤继续发展(18.2%,其中 3 例死亡)。未服用伊马替尼治疗者 39 例,其中 30 例因病情进展死亡。

截止最后 1 次随访时间,113 例极低-低危险患者中,有

2 例出现复发或转移。175 例中高危患者:36 例患者术后立即服用伊马替尼辅助治疗,服用时间 3~36 月(中位时间 15 月),27 例患者病情稳定,9 例患者复发或转移;另 139 例患者未服药,50 例患者复发或转移。

2.2 术后复发及转移危险因素分析

对获得随访的 288 例患者进行单因素分析提示:肿瘤部位、直径、NIH 分级与术后复发转移有关(表 1)。

表 1 288 例患者术后复发及转移的单因素分析
Table 1 A single factor analysis of recurrence or metastasis of 288 patients

Characteristics	<i>n</i>	Recurrence or metastasis [case (%)]	χ^2	<i>P</i>
Sex			1.333	0.248
Male	180	42 (23.3)		
Female	108	19 (17.6)		
Age (yr.)			0.842	0.359
14-55	109	20 (18.3)		
>55	179	41 (22.9)		
Primary tumor site			45.576	0.000
Stomach	191	21 (11.0)		
Duodenum	18	4 (22.2)		
Conlon and rectum	10	2 (20.0)		
Small intestine	44	20 (45.5)		
Others	25	14 (56.0)		
Tumor diameter			29.864	0.000
<5 cm	118	7 (5.9)		
5-10 cm	106	30 (28.3)		
>10 cm	64	24 (37.5)		
Classification risk			53.647	0.000
Very low and low risk	113	2 (1.8)		
Intermediate risk	41	6 (14.6)		
High risk	134	53 (39.6)		
Imatinib treatment *			1.540	0.215
Taking imatinib	36	9 (25.0)		
No imatinib	139	50 (36.0)		

* On a basis of the guideline,a total of 175 intermediate or high risk patients were suggested receiving imatinib treatment

非条件 logistic 回归示:肿瘤部位($P=0.003$, $OR=1.412$,95% CI :1.125~1.772)、危险度分级($P=0.011$, $OR=2.930$,95% CI :1.278~6.716)、术后服用伊马替尼($P=0.009$, $OR=0.291$,95% CI :0.115~0.734)是影响 GIST 患者复发及转移的独立影响因素。

2.3 预后因素分析及生存曲线

2006 年 1 月至 2008 年 12 月 3 年间获得随访的 128 例患者[随访率 88.3%(128/145),3 年生存率为 82.8%(106/128)],单因素分析示:肿瘤部位、直径及危险度分级与 3 年生存率有关(表 2)。

Cox 多因素风险回归分析示:直径($P=0.034$, $OR=2.328$,95% CI :1.065~5.089)、危险度分级($P=0.015$, $OR=3.031$,95% CI :1.236~7.428)及术后服用伊马替尼($P=0.011$, $OR=0.259$,95% CI :0.091~0.734)是影响预后

表 2 2006~2008 年间获随访的 128 例患者 3 年生存率预后分析
Table 2 A prognostic analysis of 3-year survival of 128 patients between 2006 and 2008

Characteristics	n	3-year survival [case (%)]	χ^2	P
Sex			0.074	0.785
Male	90	74 (82.2)		
Female	38	32 (84.2)		
Age (yr.)			0.134	0.714
14-55	51	43 (84.3)		
>55	77	63 (81.8)		
Primary tumor site			13.298	0.010
Stomach	72	66 (91.7)		
Duodenum	12	10 (83.3)		
Conlon and rectum	7	5 (71.4)		
Small intestine	24	18 (75.0)		
Others	13	7 (53.8)		
Tumor diameter			26.103	0.000
<5 cm	63	62 (98.4)		
5-10 cm	41	31 (75.6)		
>10 cm	24	13 (54.2)		
Classification risk			27.921	0.000
Very low and low risk	60	59 (98.3)		
Intermediate risk	24	21 (87.5)		
High risk	44	26 (59.1)		
Imatinib treatment*			4.102	0.043
Taking imatinib	25	21 (84.0)		
No imatinib	43	26 (60.5)		

* On a basis of the guideline,a total of 68 intermediate or high risk patients were suggested receiving imatinib treatment

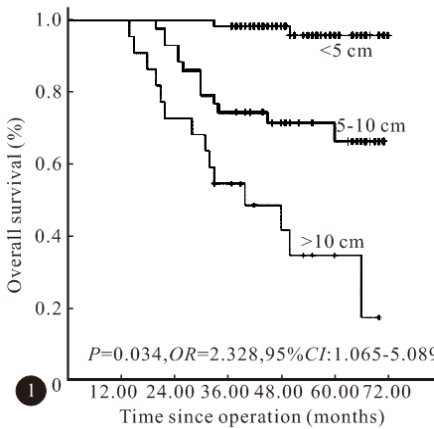


图 1 肿瘤直径大小与预后

Fig 1 Overall survival of patients with different tumor diameter

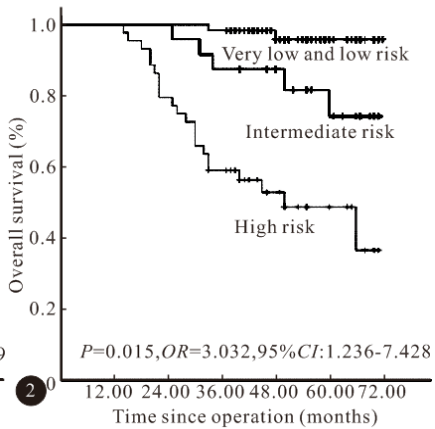


图 2 肿瘤危险度分级与预后

Fig 2 Overall survival of patients with different risk classification

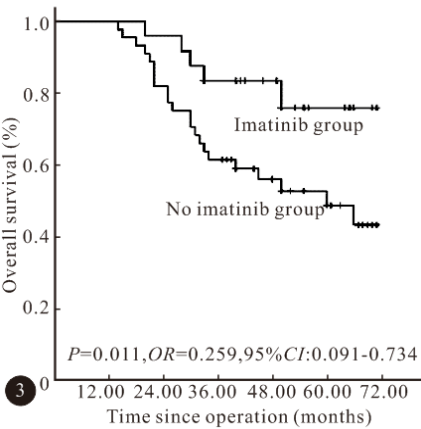


图 3 伊马替尼治疗组与未治疗组的预后

Fig 3 Overall survival of imatinib group and no imatinib group

性度也随之增加,因此 GIST 若能早期发现,均应完整切除。

GIST 术后易复发或转移,比例可达 40%~80%。影响 GIST 患者预后的因素颇多,肿瘤直径、部位、危险度分级等很多因素均可影响预后^[8,9],寻找有效的预后指标,对于正确估计预后、拟定实施合理治疗方案有重要意义。本组资料统计分析示:Cox 生存分析提示肿瘤直径是影响术后 3 年生存率的独立危险因素($P=0.034$, $OR=2.328$)。非条件

的独立因素。分别对肿瘤直径、危险度分级及服用伊马替尼情况做 Kaplan-Meier 生存分析(见图 1~图 3)提示:肿瘤直径越大、危险度分级越高,术后预后越差;术后未服用伊马替尼治疗组预后也较服药组差。

3 讨论

GIST 是最常见的间叶源性肿瘤,发病率约 $1/10^5 \sim 2/10^5$,好发于中老年。它可发生于整个胃肠道:食管、胃、十二指肠、小肠、结肠、直肠的比例分别约为 $<5\%$ 、 $60\% \sim 70\%$ 、 $3\% \sim 6\%$ 、 $20\% \sim 30\%$ 、 $<5\%$ 、 $<5\%$ ^[3,4]。它也可发生于胃肠道外,如系膜、网膜、腹膜后、盆腔,称为胃肠道外间质瘤(external gastrointestinal stromal tumor,EGIST)^[5]。Emory 等^[6]报道在 1004 例 GIST 中有 67 例属于 EGIST,占 6.7%。本研究中,数据与文献报道基本一致。

GIST 起病隐匿,临床上往往表现为消化道出血、腹部不适、腹部包块、不明原因的贫血等,缺乏特异性表现。另有 10%~30% 的患者没有临床症状,而在体检或其他手术探查中偶然发现,本组中就有 48 例(13.8%)患者无临床症状。可见,仅从临床症状上很难将 GIST 与其他疾病相鉴别,GIST 也常常被临床医生误诊而延误最佳治疗时机,因而,有腹部不适症状及时就诊或定期体检对早期发现病灶具有很大的价值。现阶段的检查手段,在对较小病灶的诊断上仍存在不足:直径超过 2 cm 的 GIST 病灶发现率可达 87.5%,但对于 <2 cm 的病灶发现率仅为 38.1%^[7]。本组 28 例(8.0%)GIST 患者在术前均未发现病灶,而在其他疾病手术中探查时发现,GIST 均属潜在恶性肿瘤,随着肿瘤长大,恶

logistic 回归也提示肿瘤部位($P=0.003$, $OR=1.412$)是影响术后复发转移的独立危险因素。而危险度分级,目前大都采用 2008 年 NIH 提出的分级,即根据肿瘤部位、直径大小、核分裂相、是否破裂 4 个方面综合评估,本组资料经非条件 logistic 回归分析及 Cox 生存回归均证实危险度分级分别是影响术后复发转移、术后 3 年生存的独立危险因素。可见,本研究也显示肿瘤部位、直径及危险度分级都会影响 GIST

预后:小肠、结直肠及胃肠道外间质瘤较胃间质瘤预后差;直径大于 10 cm、高危险度的患者,术后更易发生复发或转移,所以临床上应从肿瘤部位、直径、危险度几方面进行全面评估,从而指导治疗,以减低术后复发转移风险,提高术后生存时间,改善预后。

手术切除仍是现阶段治疗 GIST 的最主要手段,手术方式应依肿瘤部位、直径及与周围组织粘连情况而定,原则上应尽可能完整切除肿瘤,保证切缘阴性^[10,11]。GIST 术后极易复发,即使完整切除术后,复发率仍可达 35%,危险度分级越高,复发转移率也更高,而部分肿瘤因瘤体巨大、周围组织广泛粘连等难以做到完整切除,复发率甚至高达 90%以上。很多研究指出,肿瘤能否完整切除也是影响预后的重要指标^[12]。本组获得随访的 288 例患者中,完整切除 278 例,52 例术后出现复发或转移;姑息性切除 10 例,9 例术后很快出现复发或转移较快,其中 7 例均在术后 2 年内死亡,中位生存期 18 月,也反映出姑息切除预后极差。因而,术中应尽可能完整切除肿瘤,这对改善预后至关重要。值得一提的是,GIST 淋巴结极少转移,不必常规行淋巴结清扫^[13],有明确转移迹象可予一并清扫送检,本组送检的 228 枚淋巴结,仅 3 枚(1.3%)发现转移。

GIST 的发生主要是由于 kit 及 PDGFR- α 基因功能获得性突变后,引起酪氨酸激酶自身磷酸化,进而异常激活下游信号,最终导致细胞增殖失控和凋亡抑制引起^[14]。伊马替尼作为一种选择性酪氨酸蛋白激酶抑制剂,可阻断 kit 及 PDGFR- α 等靶点^[15],抑制酪氨酸激酶的磷酸化,从而阻断下游的信号传导,起到抑制 GIST 生长的作用。它的出现给晚期 GIST 患者带来了曙光:在伊马替尼出现前,转移性 GIST 患者中位生存期仅为 10~20 月左右,伊马替尼应用后,中位生存期约提高 3 倍^[16]。EORTC III 期临床试验^[17]结果显示,497 例转移性 GIST 接受伊马替尼,完全缓解率、部分缓解率和疾病稳定率分别为 5.8%、50.7% 和 32.4%,本组术后复发转移服用伊马替尼的 22 例患者 2 例完全缓解(9.1%),9 例部分缓解(40.9%),7 例病情稳定(31.8%),4 例肿瘤继续发展(18.2%,其中 3 例死亡),也显示伊马替尼取得了良好的治疗效果。除复发转移患者外,目前推荐术后的中高危患者及术前肿瘤巨大难以完整切除患者均为药物治疗指征,手术治疗联合靶向药物治疗模式,其疗效已广泛受到肯定,成为标准治疗模式。本组对术后的中高危患者进行分析也显示服用伊马替尼是防止术后复发转移、改善预后的重要因素,服用伊马替尼组 3 年生存率为 84.0%,显著高于未服药组 60.5% ($P=0.043$)。可见,伊马替尼对改善术后中高危患者的预后也有重要价值。

综上,GIST 的临床表现无特异性表现,应加深对该病的认识,并提高检查技术,早期发现,早期治疗;治疗应以手术为主,建议中高危患者术后给予伊马替尼治疗,能降低肿瘤复发转移风险,改善预后。

参 考 文 献

1 中国 CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗

专家共识(2011 年版). 中华胃肠外科杂志,2012;15(3):301-307.

- 2 Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*, 2008; 39(10): 1411-1419.
- 3 Kung YT, Liu KW, Chen SP, *et al.* Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: a case report. *J Soc Colon Rectal Surgeon (Taiwan)*, 2011;22:45-49.
- 4 季加孚. 小肠间质瘤的诊断与治疗. *临床外科杂志*, 2008;16(8):509-511.
- 5 耿 韶. 胃肠道和腹内胃肠道外间质瘤的当前认识. *临床消化病杂志*, 2007;19(1):62-63.
- 6 Emory TS, Sobin LH, Lukes L, *et al.* Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*, 1999;23(1):82-87.
- 7 Yin SH, Xie CM, Mo YX, *et al.* Correlation of multi-slice spiral CT features to clinicopathologic manifestations of gastrointestinal stromal tumor: a report of 49 cases. *Chinese J Cancer*, 2009;28(9):983.
- 8 DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, *et al.* Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*, 2008;112(3):608-615.
- 9 杜春燕, 师英强, 傅 红等. 胃肠道间质瘤 103 例预后分析. *中国实用外科杂志*, 2007;27(4):297-299.
- 10 Chaudhry UI, DeMatteo RP. Management of resectable gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin N*, 2009; 23(1):79-96.
- 11 Gervaz P, Huber O, Morel P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumours. *Brit J Surg*, 2009; 96(6): 567-578.
- 12 Casali P, Jost L, Reichardt P, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2008; 19(Suppl 2): 35-38.
- 13 Euanorasetr C. Outcomes and prognostic factors of primary gastric GIST following complete surgical resection: a single surgeon experience. *J Med Assoc Thai*, 2011;94(1):55.
- 14 Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*, 2008;53(3):245-266.
- 15 Li J, Gong JF, Li J, *et al.* Efficacy of imatinib dose escalation in Chinese gastrointestinal stromal tumor patients. *World J Gastroenterol*, 2012;18(7):698-703.
- 16 Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, *et al.* Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*, 2008;26(4):620-625.
- 17 Sciot R, Debiec-Rychter M, Daugaard S, *et al.* Distribution and prognostic value of histopathologic data and immunohistochemical markers in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): an analysis of the EORTC phase III trial of treatment of metastatic GISTs with imatinib mesylate. *Eur J Cancer*, 2008;44(13):1855-1860.

(2012-06-29 收稿, 2012-10-09 修回)

编辑 汤 洁