

224例中高危度胃肠间质瘤手术 根治程度结合靶向治疗的生存预后分析

崔 仪¹, 韩振国^{2*}

(1. 山西医科大学 研究生学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医学科学院 山西白求恩医院, 山西 太原 030010)

摘要:目的 探讨中高危度胃肠间质瘤(GIST)患者手术根治程度及靶向药物治疗与生存预后的相关性,进而总结临床诊疗经验。方法 回顾性分析2012年9月至2019年12月山西白求恩医院手术和病理确诊的中高危度GIST患者完整的临床病理及随访资料,归纳总结影响其预后的相关因素。结果 患者性别、年龄、肿瘤部位、是否破裂、手术根治程度、靶向治疗与3年、5年总体生存期(OS)均有差异($P<0.05$)。GIST患者的原发肿瘤位置、肿瘤是否破裂、手术根治程度、靶向治疗是影响其3年及5年OS的独立预后因素。不同手术根治程度、不同危险度分级及是否应用靶向药物治疗与患者的预后无差异($P<0.05$)。结论 完整手术切除(R0)结合靶向治疗是改善中高危度GIST患者预后的主要治疗手段,但中危度GIST患者术后接受靶向药物治疗对其总生存期改善程度的差异无统计学意义。

关键词: 中高危度;胃肠间质瘤;手术根治程度;生存预后因素

中图分类号:R735 文献标志码:A

Analysis of survival prognosis of degree of surgical treatment with targeted therapy for 224 cases of intermediate- and high- risk gastrointestinal stromal tumors patients

CUI Yi¹, HAN Zhen-guo^{2*}

(1. Graduate School of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001;

2. Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Taiyuan 030010, China)

Abstract: Objective To explore the degree of radical surgery for patients with intermediate- and high-risk gastrointestinal stromal tumors (GIST) and to find the correlation between targeted drug therapy and survival prognosis, and then to summarize the clinical diagnosis and treatment experience. **Methods** A retrospective review of the complete pathological and follow-up data of intermediate and high risk GIST patients diagnosed by surgery and pathology in Shanxi Bethune Hospital from September 2012 to December 2019 was made, and the relevant factors that affect their prognosis. **Results** The patient's gender, age, tumor location, whether it was ruptured, the degree of radical surgery was summarized, targeted therapy, and the overall survival (OS) of 3 and 5 years were different($P<0.05$). The location of the primary tumor in GIST patients, whether the tumor was ruptured, the degree of radical surgery, and targeted therapy were independent prognostic factors that affected their 3-year and 5-year OS. There were differences in the

收稿日期:2020-03-25 修回日期:2021-03-09

基金项目:山西省重点研发计划(201603D321052)

* 通信作者 (corresponding author): 1286619415@qq.com

prognosis of patients with different degrees of radical surgery, different risk grades, and whether to use targeted drug therapy ($P < 0.05$). **Conclusions** Complete surgical resection (R0) combined with targeted therapy is the main treatment to improve the prognosis of patients with intermediate- and high-risk GIST, but patients with intermediate-risk GIST who received targeted drug therapy after surgery are failed to significantly improve their overall survival.

Key words: intermediate- and high- risk; gastrointestinal stromal tumor; degree of surgical treatment; survival prognostic factors

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GIST) 是一组具有恶性潜能的起源于胃肠道间质 Cajal 细胞 (ICC) 的间叶源性肿瘤。免疫组化常提示 CD117 阳性, 近 80% 患者有 c-kit 基因突变, 10% 有 PDGFRA 基因突变^[1-2]。目前, GIST 首选外科手术切除, 但术后仍有 85% 的患者发生疾病进展, 5 年总体生存期 (overall survival, OS) 约 50% ~ 65%^[3]。近年来, 随着甲磺酸伊马替尼 (imatinib, IM) 的问世及广泛应用, 晚期 GIST 患者的预后得到很大程度的改善。然而临床上观察到许多未服药患者预后较好, 因此用药和停药时机存在争议。本文选取中高风险度 (简称中高危) GIST 患者, 研究其手术根治程度 (resection 0, 1, 2; R0, R1, R2) 及靶向治疗与预后的关系, 探讨二者对中高危 GIST 患者预后及生存的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料

根据纳排标准, 回顾性分析山西白求恩医院 2012 年 9 月至 2019 年 12 月 GIST 患者的临床病理资料, 根据 2017 年版诊疗共识^[4], 采用稍作修改的改良 NIH 分级标准, 筛选出中和高危患者)。纳入标准: 1) 年龄 ≥ 18 岁; 2) 行手术治疗且术后细胞组织病理学、分子蛋白学 (免疫组化、基因检测等) 检测结果证实为中高危 GIST; 3) 术前未接受靶向治疗、中医药、放射化学治疗、内镜电灼等其他治疗手段。4) 依从性好。排除标准: 1) 有远处转移者; 2) 合并严重基础疾病, 预计生存时间 < 1 年; 3) 合并其他恶性肿瘤者; 4) 对靶向药物过敏者; 5) 患者术后和靶向治疗前使用过其他抗肿瘤治疗; 6) 孕妇、哺乳期、精神病、病危等特殊人群; 7) 诊疗资料不全及失访者。

1.2 方法

1.2.1 研究内容: 记录患者性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤直径、核分裂数、Ki67 指数、手术根治程度 (包括 R0 切除和非 R0 切除) 和靶向治疗等项目。其

中, 肿瘤直径是指测量所得的肿瘤最大径线值 (用 cm 表示); 核分裂数是指较丰富的 50 高倍镜 (high power field, HPF) 下病理切片的核分裂象数目^[5]; R0 切除是指术中整块完整切除肿瘤, 并且标本的所有切缘在肉眼或显微镜下均无肿瘤残留或侵袭; 非 R0 切除是指术中无法整块完整切除肿瘤或术中肿瘤破溃或标本的任一切缘在显微镜下 (R1) 或肉眼 (R2) 见肿瘤残留或侵袭^[6]; 靶向药物治疗是指患者手术病理确诊 GIST 后 1~2 月内开始服用伊马替尼 400 mg/d (中危发生于胃的患者服药 ≥ 1 年, 非胃的患者服药 ≥ 3 年; 高危患者无论肿瘤发生部位, 服药 > 3 年; 若肿瘤发生进展后, 根据医嘱增加伊马替尼至 600~800 mg/d 或更换舒尼替尼 37.5 mg/d 等药物); 总体生存期 (OS) 是指患者自手术日到末次随访日或死亡日所经历的时间。

1.2.2 随访情况: 本次研究中 3 年及 5 年总体生存率的随访的采用方式包括门诊复查、电话、微信以及电子邮件等。最终随访日期截止到 2019 年 12 月 31 日。本次研究最终有效随访人数为 224 例患者, 人群随访时间从 6~132 月不等, 中位随访时间为 69 个月。

1.3 统计学分析

本次研究所有的数据统计分析均采用 SPSS 22.0 软件进行。其中, 计量资料采用配对的 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 单因素分析采用 Log-Rank 检验, 多因素分析采用 COX 回归方程。

2 结果

本次研究的 224 例患者中, 男性 193 例, 女性 94 例。男女比例为 1.38 : 1, 中位发病年龄自 23~89 岁不等, 中位发病年龄为 56 岁。现总结患者的一般临床特征, 见表 1。224 例患者随访 1 年无死亡患者, OS 为 100%; 3 年死亡 8 例, OS 为 96.43%; 5 年死亡 28 例, OS 为 87.50%。

表 1 患者临床病理特征

Table 1 Patient clinicopathological features ($n=224$)

clinicopathological features	number	percent/%
gender		
male	130	58.04
female	94	41.96
age/year		
≤ 55	69	30.80
>55	155	69.20
risk classification		
intermediate risk	47	20.99
high risk	177	79.02
location		
stomach	143	63.84
duodenum	13	5.80
small intestine	57	25.45
colon	7	3.13
rectum	6	2.68
broken		
yes	17	7.59
no	207	92.41
clinical symptoms		
abdominal pain and bloating	61	27.23
abdominal discomfort	75	33.48
abdominal mass	16	7.14
hematemesis and black stool	47	20.98
medical examination	25	11.16
tumor diameter/cm		
≤ 2	3	1.34
2~5	21	9.38
5~10	113	50.45
>10	87	38.84
mitotic count(/50HPF)		
≤ 5	127	56.69
5~10	72	32.14
>10	25	11.16
Ki67 index/%		
≤ 5	95	42.41
5~10	49	21.88
>10	80	35.71
CD117		
positive	208	92.86
negative	16	7.14

续表 1

clinicopathological features	number	percent/%
Dog-1		
positive	217	96.88
negative	7	3.12
CD34		
positive	170	75.89
negative	54	24.11
degree of surgical treatment		
R0	202	90.18
not R0	22	9.82
targeted therapy		
yes	191	85.27
no	33	14.73
total		224

2.1 单因素分析

患者性别、年龄、是否破裂、手术根治程度、靶向治疗与 3 年、5 年 OS 均有差异 ($P<0.05$)；此外，肿瘤部位、肿瘤直径、危险度分级、核分裂数、Ki67 指数与患者 5 年 OS 有差异 ($P<0.05$) (表 2)。

2.2 多因素分析

GIST 患者的原发肿瘤位置、肿瘤是否破裂、手术根治程度、靶向治疗是影响其 3 年及 5 年 OS 的独立预后因素 ($P<0.05$)。其中，患者年龄、危险度分级是影响其 5 年 OS 的独立预后因素 ($P<0.05$) (表 3, 4)。

2.3 不同手术根治程度、不同危险度分级及靶向治疗患者生存预后情况

224 例患者中，R0 切除患者 3 年、5 年 OS (99.01%、91.58%) 均高于非 R0 切除患者 (72.73%、50.00%) ($P<0.05$)；靶向治疗患者 3 年、5 年 OS (96.86%、90.60%) 均高于未行靶向治疗患者 (93.94%、69.70%) ($P<0.05$)；中危患者 3 年、5 年 OS (100%、95.47%) 均高于高危患者 (95.48%、85.31%) ($P<0.05$) (表 2)。

191 例靶向治疗患者中，R0 术后 176 例，非 R0 术后 15 例。中危 35 例，高危 156 例。其中，R0 术后靶向治疗患者 3 年、5 年 OS (100%、93.18%) 均高于未靶向治疗患者 (91.67%、79.17%)，($P<0.05$)；非 R0 术后靶向治疗患者 3 年、5 年 OS (80.00%、60.00%) 均高于未靶向治疗患者 (66.67%、44.44%)

表 2 患者 3 年、5 年 OS 单因素预后分析
Table 2 Univariate prognostic analysis of patients with OS at 3 and 5 years ($n=224$)

factors	number	3 years		5 years	
		death/ n	OS/%	death/ n	OS/%
gender ^{***}					
male	130	8	93.85	26	80.00
female	94	0	100.00	2	97.87
age/year ^{***}					
≤55	69	0	100.00	1	98.55
>55	155	8	94.84	27	82.58
location [#]					
stomach	143	3	97.90	10	93.00
small intestine	55	2	96.36	7	87.72
duodenum	13	1	92.31	5	61.54
colon	7	1	85.71	3	57.14
rectum	6	1	83.33	3	50.00
broken ^{***}					
yes	17	4	76.47	12	29.41
no	207	4	98.07	16	92.27
tumor diameter/cm [#]					
≤5	24	0	100.00	2	91.67
5-10	113	4	96.46	9	92.04
>10	87	4	95.40	17	80.46
mitotic count(50/HPF) ^{##}					
≤5	127	3	96.64	11	91.34
5-10	72	3	95.83	9	87.50
>10	25	2	92.00	8	68.00
Ki67 index/% ^{##}					
≤5	95	1	98.95	4	95.79
5-10	49	1	97.96	4	91.84
>10	80	6	92.50	20	75.00
risk classification ^{##}					
intermediate risk	47	0	100.00	1	97.87
high risk	177	8	95.48	27	84.75
degree of surgical treatment ^{***}					
R0	202	2	99.01	17	91.58
not R0	22	6	72.73	11	50.00
targeted therapy ^{##}					
yes	191	6	96.86	18	90.60
no	33	2	93.94	10	69.70
total	224	8	96.43	28	87.50

HPF. high power field; * $P<0.05$, ** $P<0.01$ for OS of 3 years; # $P<0.05$, ## $P<0.01$ for OS of 5 years.

表 3 影响患者 3 年 OS 的多因素 COX 回归分析

Table 3 Multivariate COX regression analysis of factors influencing the patient's 3-year OS

factors	B	SE	WALD	degrees of freedom	P	Exp(B)	95.0% CI	
							lower limit	upper limit
gender	-1.360	0.767	3.141	1	0.076	0.257	0.057	1.155
age	2.132	1.046	4.052	1	0.052	8.428	1.085	65.482
location(L)			9.640	4	0.031			
L1	0.876	0.187	8.454	1	0.039	2.401	1.664	3.463
L2	1.148	0.358	9.443	1	0.034	3.152	1.563	6.356
L3	1.726	0.445	9.567	1	0.031	5.620	2.350	3.978
L4	0.724	0.467	2.405	1	0.121	2.063	0.826	5.153
broken	2.077	0.619	11.280	1	0.001	7.984	2.375	26.839
degree of surgical treatment	-1.649	0.507	10.578	1	0.001	0.192	0.071	0.519
targeted therapy	-1.772	0.527	11.280	1	0.001	0.170	0.060	0.478

L1. refers to the risk of tumor located at the small intestine group relative the stomach group; L2. refers to the risk of tumor located at the duodenum group relative the small intestine group; L3. refers to the risk of tumor located at the colon group relative the duodenum group; L4. refers to the risk of tumor located at the rectum group relative the colon group.

表 4 影响患者 5 年 OS 的多因素 COX 回归分析

Table 4 Multivariate COX regression analysis of factors influencing the patient's 5-year OS

factors	B	SE	WALD	degrees of freedom	P	Exp(B)	95.0% CI	
							lower limit	upper limit
gender	-1.310	0.858	2.330	1	0.127	0.270	0.057	1.451
age	2.909	1.091	7.108	1	0.008	18.344	2.161	155.728
location(L)			12.710	4	0.013			
L1	-2.325	0.823	7.979	1	0.005	0.098	0.019	0.491
L2	1.569	0.772	4.134	1	0.042	4.802	1.058	21.795
L3	-12.259	1090.209	0.000	1	0.991	0.000	0.000	
L4	-13.693	886.684	0.000	1	0.988	0.000	0.000	
tumor diameter(TD)			1.480	2	0.477			
TD1	0.625	1.253	0.249	1	0.618	1.868	0.160	21.765
TD2	1.220	1.227	0.987	1	0.320	3.386	0.305	37.543
broken	2.552	0.902	8.002	1	0.005	12.827	2.189	75.153
mitotic count(MC)			2.736	2	0.255			
MC1	1.103	0.673	2.689	1	0.101	3.013	0.806	11.260
MC2	0.891	1.243	0.514	1	0.474	2.4363	0.213	27.830
Ki67 index(KI)			0.095	2	0.954			
KI1	0.130	0.975	0.018	1	0.894	1.139	0.168	7.698
KI2	-0.141	0.812	0.030	1	0.862	0.868	0.177	4.264
risk classification	1.713	0.312	30.047	1	0.001	5.544	3.005	10.228
degree of surgical treatment	-2.349	0.727	10.436	1	0.001	0.095	0.023	0.397
targeted therapy	-2.859	0.655	19.039	1	<0.001	0.057	0.016	0.207

L1. refers to the risk of tumor located at the small intestine group relative the stomach group; L2. refers to the risk of tumor located at the duodenum group relative the small intestine group; L3. refers to the risk of tumor located at the colon group relative the duodenum group; L4. refers to the risk of tumor located at the rectum group relative the colon group; TD1. refers to the risk of tumor diameter in the 5-10 cm group relative to patients in the ≤5 cm group; TD2. refers to the risk of tumor diameter in the >10 cm group relative to patients in the 5-10 cm group; MC1. refers to the risk of mitotic count in the 5-10/HPF group relative to patients in the ≤5HPF group; MC2. refers to the risk of mitotic count in the >10/HPF group relative to patients in the 5-10/HPF group; KI1. refers to the risk of Ki67 index in 5%-10% group relative to patients in ≤5% group; KI2. refers to the risk of Ki67 index in >10% group relative to patients in 5%-10% group.

($P < 0.05$)。中危靶向治疗患者3年OS与未靶向治疗患者相等(100%),5年OS(97.14%)高于未靶向治疗患者(91.67%),但比较其统计学无差异($P > 0.05$);高危靶向治疗患者3年、5年OS(96.15%, 89.10%)均高于未靶向治疗患者(90.48%, 57.14%) ($P < 0.05$) (表5)。绘制各组患者生存曲线,可见差异有统计学意义(图1,2)。

3 讨论

GIST是消化道最常见的具有恶性发展潜能的

间叶源性肿瘤,目前对于中高危患者均采用手术联合靶向药物的治疗模式,但临床上影响患者的预后因素及术后长期靶向治疗效果尚不明确。

大多数学者认为肿瘤直径、核分裂数和原发部位与患者预后有关^[7],但GIST患者的预后受多重因素相互作用,各因素对预后的影响存在许多争议。本次研究中:1)患者性别、年龄、是否破裂、手术根治程度、靶向治疗与3年、5年OS均有差异;肿瘤部位、是否破裂、手术根治程度、靶向治疗是影响GIST患者3年、5年OS的独立预后因素,与文献报道不

表5 不同手术根治程度、不同危险度分级患者是否接受靶向治疗的生存预后情况

Table 5 Survival prognosis of patients with different degree of surgical treatment and different risk classification receiving targeted therapy ($n = 224$)

group	number	3 years		5 years	
		death/n	OS/%	death/n	OS/%
R0*#					
medication	176	0	100.00	12	93.18
no medication	24	2	91.67	5	79.17
not R0#					
medication	15	3	80.00	6	60.00
no medication	9	3	66.67	5	44.44
summary 1(S1)*#	224	8		28	
intermediate risk*					
medication	35	0	100.00	1	97.14
no medication	12	0	100.00	1	91.67
high risk#					
medication	156	6	96.15	17	89.10
no medication	21	2	90.48	9	57.14
summary 2(S2)#	224	8			

S1. refers to the grouping of patients taking medications with different degree of surgical treatment; S2. refers to the grouping of patients taking medications with different risks classification; * $P < 0.01$ for OS of 3 years; # $P < 0.01$ for OS of 5 years.

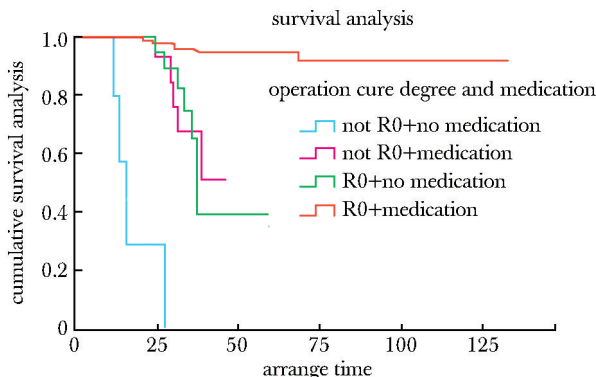


图1 不同手术根治程度及是否用药患者OS曲线图

Fig 1 Curve of OS in patients with different degree of surgical treatment and whether to use medication

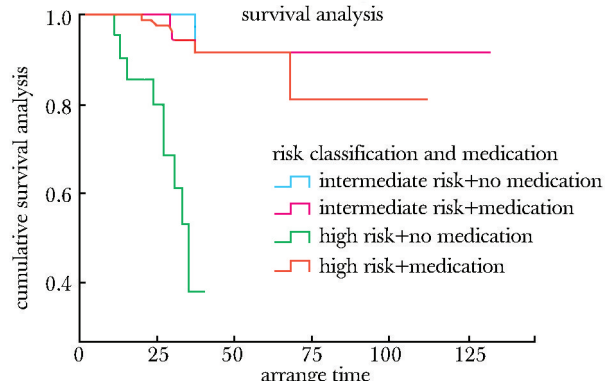


图2 不同危险度分级及是否用药患者OS曲线图

Fig 2 Curves of OS in patients with different risk classification and whether to use medicine

尽相同;2)>55岁患者预后不良,这可能与老年人基础疾病较多、手术耐受性差、术后依从性不佳等因素有关;3)男性患者预后较差,这可能与样本差异有关;4)肿瘤部位、肿瘤直径、危险度分级、核分裂数、Ki67指数与患者5年OS有差异;年龄、危险度分级是影响GIST患者5年OS的独立预后因素。这提示患者年龄、核分裂数、Ki67指数可作为判断预后的指标。

GIST首选外科手术切除,手术根治程度与预后存在相关性。研究报告R0切除较非R0切除患者有更好的预后^[8-9]。然而有文献表明,原发GIST患者即使R0切除,术后中位复发时间约2年^[10]。酪氨酸激酶抑制剂的应用,极大改善了GIST患者的预后。研究发现,GIST患者术后规律靶向治疗可降低肿瘤的复发转移率^[11-12]。但随着靶向药物治疗时间的延长,逐渐出现部分未规律服药患者具有较好

预后和部分患者如何药物耐药两极分化的现象,这给临床用药过程中带来一定挑战和困惑。本次研究中:1)R0切除患者有更好的预后,与文献报道一致;2)靶向药物治疗患者较未规律服药患者,总体拥有更高的3年和5年OS,与文献报道一致;3)经完整手术切除(R0),且术后规律接受靶向治疗的患者较其他组患者有更好的预后,这表明,R0切除结合术后靶向治疗可明显改善中高危GIST患者的生存预后情况,为其首选治疗方法;4)中危GIST患者R0切除术后规律接受靶向治疗患者与未接受靶向治疗患者的3年、5年OS均未见统计学差异,而高危靶向治疗患者较未靶向治疗患者有更高的3年和5年OS。这可能与中危患者本身预后良好有关,因此,中危GIST患者是否需要长期服用靶向治疗尚待进一步大样本的研究。

参考文献:

- [1] 夏泉,谢阜明,王亚旭.胃肠道间质瘤基因突变类型与靶向治疗研究进展[J].现代医药卫生,2019,35:1827-1830.
- [2] Nishida T, Goto O, Raut CP, *et al.* Diagnostic and strategy for small gastrointestinal stromal tumors[J].*Cancer*,2016,122:3110-3118.
- [3] Nishida T. Asian consensus guidelines for gastrointestinal stromal tumor: what is the same and what is different from global guidelines[J].*Trans Gastroenterol Hepatol*,2018,3:1-11.
- [4] 沈琳,曹晖,秦叔逵,等.中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版).*肿瘤综合治疗电子杂志*,2018,4:31-43.
- [5] 高志芳,高青.胃肠病学和肝病学杂志期刊[J].108例胃肠道间质瘤患者复发转移危险因素分析.2017,26:278-293.
- [6] 王金泗,陈晓耕,林孟波.福建医药杂志期刊[J].胃肠间质瘤122例的预后因素分析.2014,36:21-23.
- [7] Supsamutchai C, Wilasrusmee C, Hiranyatheeb P, *et al.* A cohort study of prognostic factors associated with recurrence or metastasis of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of stomach[J].*Ann Med Surg (Lond)*,2018,35:1-5.
- [8] Nishida T, Blay JY, Hirota S, *et al.* The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guideline[J].*Gastric Cancer*,2016,19:3-14.
- [9] Ford S J, Gronchi A. Indications for surgery in advanced/metastatic GIST[J].*Eur J Cancer*,2016,63:154-167.
- [10] 赵丁民,廖国庆,刘盛,等.原发胃肠间质瘤临床病理特征及预后分析[J].*中国普通外科杂志*,2019,28:467-473.
- [11] Raut CP, Eسات NJ, Maki RG, *et al.* Extended treatment with adjuvant Imatinib (IM) for patient (pts) with high risk primary gastrointestinal stromal tumors (GIST): The PERSIST-5 study[J].*J Clin Oncol*,2017,35:15-16.
- [12] 隋翔宇,胡三元.胃肠间质瘤诊断及治疗研究进展[J].*山东医药*,2015,55:247-249.