

胃肠间质瘤术后复发转移的危险因素及预后分析

范立侨,张 新,檀碧波,赵 群,王 冬,郝英杰,贾 楠,夏宇翔,李 勇
(河北医科大学第四医院,河北 石家庄 050011)

摘 要: [目的] 探讨胃肠间质瘤(GIST)术后复发转移的危险因素及预后,为防治 GIST 的术后复发转移提供理论指导。[方法] 回顾性分析经手术治疗的 287 例 GIST 患者临床资料。应用 Log-rank 单因素分析及 COX 回归模型多因素分析进行数据处理。[结果] 287 例患者术后发生复发转移 94 例,截止随访日存活 201 例,死亡 86 例。单因素分析显示原发部位、肿瘤大小、核分裂相、手术根治度、术后靶向药物治疗是 GIST 术后复发转移及影响生存率的因素。多因素分析显示肿瘤大小($P=0.018$)、核分裂相($P=0.012$)、危险度分级($P=0.010$)、手术根治度($P=0.009$)、术后靶向药物治疗($P=0.010$)是影响术后复发转移的独立因素。肿瘤大小($P=0.023$)、核分裂相($P=0.017$)、危险度分级($P=0.005$)、手术根治度($P=0.003$)、术后靶向药物治疗($P=0.004$)及术后复发转移($P=0.003$)是术后生存的独立影响因素。[结论] GIST 的肿瘤大小、核分裂相、危险度分级、手术根治度、术后靶向药物治疗是影响术后复发转移及预后的独立因素。

关键词: 胃肠间质瘤;术后;复发转移;生存期

中图分类号: R730.262 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)06-0445-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.06.B006

Risk Factors and Prognosis of Postoperative Recurrence and Metastasis of Gastrointestinal Stromal Tumor

FAN Li-qiao, ZHANG Xin, TAN Bi-bo, ZHAO Qun, WANG Dong, HAO Ying-jie, JIA Nan, XIA Yu-xiang, LI Yong

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: [Objective] To investigate the risk factors and prognosis of postoperative recurrence and metastasis of gastrointestinal stromal tumor(GIST). [Methods] The clinical data of 287 GIST patients who underwent surgical treatment from January 2008 to January 2018 were retrospectively analyzed. Log-rank univariate analysis and Cox regression model multivariate analysis were used for data processing. [Results] There were 94 cases of postoperative recurrence and metastasis; and 201 surviving cases and 86 fatal cases among 287 GIST patients. Univariate analysis showed that the primary site, tumor size, mitotic count, radical resection, postoperative targeted drug therapy were the risk factors of recurrence and metastasis and survival rate of GIST. Multivariate analysis showed that tumor size($P=0.018$), mitotic count($P=0.012$), risk grade($P=0.010$), radical resection($P=0.009$) and postoperative targeted drug therapy($P=0.010$) were independent factors affecting postoperative recurrence and metastasis. Tumor size($P=0.023$), mitotic count($P=0.017$), risk grade($P=0.005$), radical resection($P=0.003$), postoperative targeted drug therapy($P=0.004$) and postoperative recurrence and metastasis ($P=0.003$) were independent factors affecting postoperative survival. [Conclusion] Tumor size, mitotic count, risk grade, radical resection and targeted drug therapy are independent factors affecting recurrence, metastasis and prognosis of GIST.

Subject words: gastrointestinal stromal tumor; postoperation; recurrence and metastasis; survival

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一类起源于胃肠道间叶组织的肿瘤,最常见的发病部位是胃^[1]。目前,手术切除是 GIST 的主要治疗

方式,可有效延长患者生存期。伊马替尼术后辅助靶向治疗可明显降低肿瘤复发转移率,改善患者的预后生存期,但部分患者仍会出现术后复发转移^[2]。

本研究以行手术治疗的 GIST 患者为研究对象,收集临床资料、随访,进行回顾性分析,探讨 GIST 术后复发转移的疾病特点、危险因素及预后,为防治 GIST 的术后复发转移提供理论指导。

基金项目: 河北省科技厅课题(14277751D)

通信作者: 李勇,教授,主任医师,博士生导师,博士;河北医科大学第四医院外三科,河北省石家庄市长安区健康路 12 号(050011); E-mail: li_yong_hbth@126.com

收稿日期: 2020-08-24; **修回日期:** 2021-01-29

1 资料与方法

1.1 一般资料

以河北医科大学第四医院外三科 2008 年 1 月至 2018 年 1 月经手术治疗的 GIST 患者为研究对象。纳入患者共 287 例,其中男性 153 例(53.3%),女性 134 例(46.7%),男女比例为 1.14:1。年龄 18~78 岁,平均年龄(55.41±9.64)岁。

纳入标准:①年龄>18 周岁,性别不限;②所有患者首次均行手术治疗;③术后病理证实为间质瘤,且有完整的病理及免疫组化结果;④具有完整随访资料。

排除标准:①患者有严重的呼吸、循环、消化等系统疾病;②具有其他恶性肿瘤病史;③失访者。

1.2 分析指标

根据患者性别、年龄、GIST 原发部位、肿瘤大小、核分裂相、组织学类型、免疫组化类型、基因突变类型、危险度分级、术前靶向药物治疗、初次手术根治度、术后靶向药物治疗、术后复发转移情况分组分析。

1.3 随访

采用门诊复查或电话的方式随访,截止至 2019 年 1 月 31 日或患者死亡日期。

1.4 统计学处理

计算术后复发转移率及 1 年、3 年、5 年生存率。运用 SPSS20.0 行 Log-rank 单因素分析,COX 回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

287 例患者中,术后发生复发转移 94 例(32.8%),其中肝转移 51 例,腹腔转移 24 例,盆腔转移 6 例,腹盆腔多发转移 3 例,肺转移 1 例,局部复发 9 例。截止随访日存活 201 例,死亡 86 例。

2.1 术后复发转移的相关因素分析

2.1.1 单因素分析

术后复发转移与 GIST 原发部位、肿

瘤大小、核分裂相、危险度分级、手术根治度、术后靶向药物治疗密切相关,差异有统计学意义($P<0.05$);而与性别、年龄、组织学类型、免疫组化类型、基因突变类型、术前靶向药物治疗无明显相关性(Table 1)。

Table 1 Univariate analysis of risk factors for recurrence and metastasis in patients with GIST

Influencing factors	N	Recurrence and metastasisn(%)		χ^2	P
		Yes	None		
Gender					
Male	153	51(33.3)	102(66.7)	0.061	0.804
Female	134	43(32.1)	91(67.9)		
Age(years)					
<55	127	38(30.3)	89(69.7)	0.263	0.615
≥55	160	56(35.0)	104(65.0)		
Primary site					
Stomach	127	35(27.2)	92(72.8)	8.444	0.004
Jejunum	69	25(36.2)	4(63.8)		
Duodenum	16	8(50.0)	8(50.0)		
Colorectal	35	11(31.4)	21(68.6)		
Other parts	40	15(37.5)	25(62.5)		
Tumor size(cm)					
≤5	75	10(13.3)	65(86.7)	21.326	<0.001
5~10	142	44(30.9)	98(69.1)		
>10	70	40(57.1)	30(42.9)		
Mitosis(/50HPF)					
≤5	62	11(17.7)	51(82.3)	13.216	<0.001
5~10	139	44(31.7)	95(68.3)		
>10	86	39(45.3)	47(54.7)		
Organization type					
Spindle cell type	207	67(32.4)	140(67.6)	0.412	0.413
Epithelioid cell type	43	14(32.6)	29(67.4)		
Hybrid	37	13(35.1)	24(64.9)		
Type of immunohistochemistry					
CD117(+)	261	89(34.1)	172(65.9)	0.371	0.491
CD34(+)	229	77(33.6)	152(66.4)		
DOG-1(+)	252	87(34.5)	165(65.5)		
Types of gene mutation					
C-kit mutation	171	58(33.9)	113(66.1)	0.433	0.385
Wild type	22	7(31.8)	15(68.2)		
PDGFRA mutation	0	0	0		
Risk classification					
Very low risk and low risk	72	8(11.1)	64(88.9)	24.174	<0.001
Medium risk	70	14(20.0)	56(80.0)		
High risk	145	72(49.7)	73(50.3)		
Preoperative targeted therapy					
Yes	74	23(31.1)	51(68.9)	0.431	0.391
No	213	71(33.3)	142(66.7)		
Radical degree of operation					
R0 resection	236	61(25.8)	175(74.2)	28.129	<0.001
Non R0 resection	51	33(64.7)	18(35.3)		
Postoperative targeted therapy					
Yes	143	18(12.6)	125(87.4)	20.316	<0.001
No	144	76(52.8)	68(47.2)		

2.1.2 多因素分析

多因素分析显示,肿瘤大小、核分裂相、危险度分级、手术根治度、术后靶向药物治疗是影响 GIST 术后复发转移的独立因素(Table 2)。

2.2 术后生存的相关因素分析

2.2.1 单因素分析

患者术后 1 年、3 年、5 年生存率与 GIST 原发部位、肿瘤大小、核分裂相、危险度分级、手术根治度、术后靶向药物治疗和复发转移密切相关($P<0.05$)。而与性别、年龄、组织学类型、免疫组化类型、基因突变类型、术前靶向药物治疗无明显相关性(Table 3)。

2.2.2 多因素分析

肿瘤大小、核分裂相、危险度分级、手术根治度、术后靶向药物治疗及复发转移是影响 GIST 术后生存的独立因素(Table 4)。

3 讨论

手术治疗是 GIST 的主要治疗手段^[3],但是术后复发转移风险较高,一旦出现复发转移,则预后变差。因此,研究导致术后复发转移及影响预后的危险因素,是 GIST 患者全程管理中的重要内容。

3.1 性别、年龄

研究报道^[4]GIST 患者男性和女性术后复发转移率及术后 5 年生存率无明显差异。本研究结果显示性别不是术后复发转移及影响预后的危险因素。

GIST 多见于中老年患

Table 2 Multivariate analysis of risk factors for recurrence and metastasis in patients with GIST

Variable	Regression coefficient	Standard error	Wald	P	EXP(B) (95%CI)
Tumor site	0.621	0.162	14.694	0.472	0.481(0.226~0.741)
Tumor size	0.548	0.176	9.694	0.018	1.703(1.316~2.151)
Mitotic image	0.581	0.209	7.728	0.012	1.814(1.531~1.984)
Risk classification	0.849	0.172	24.364	0.010	1.431(1.188~1.724)
Radical degree of operation	1.125	0.211	28.428	0.009	1.753(1.471~2.201)
Postoperative targeted therapy	0.664	0.182	13.310	0.010	0.574(0.343~0.876)

Table 3 Univariate analysis of risk factors for survival rate in patients with GIST

Influence Factor	N	Postoperative survival rate			χ^2	P
		1 year(%)	3 year(%)	5 year(%)		
Gender					0.214	0.947
Male	153	137(89.5)	121(79.1)	88(57.5)		
Female	134	121(90.3)	104(77.6)	80(59.7)		
Age(years)					0.431	0.742
<55	127	116(91.3)	103(81.1)	80(63.0)		
≥55	160	141(88.1)	129(80.6)	92(57.5)		
Tumor site					6.231	0.037
Stomach	127	118(92.9)	109(85.8)	88(69.3)		
Others	160	128(80.0)	114(71.3)	81(50.6)		
Tumor size(cm)					15.562	0.002
≤5	75	70(93.3)	65(86.7)	54(72.0)		
5~10	142	127(89.4)	114(80.3)	84(59.2)		
>10	70	49(70.0)	42(60.0)	20(28.6)		
Mitosis(/50HPF)					9.329	0.009
≤5	62	58(93.5)	54(87.1)	44(71.0)		
5~10	139	124(89.2)	109(78.4)	85(61.2)		
>10	86	64(74.4)	53(61.6)	36(41.9)		
Organization type					0.331	0.821
Spindle cell type	207	188(90.8)	165(79.7)	122(58.9)		
Epithelioid cell type	43	39(90.7)	35(81.4)	26(60.5)		
Hybrid	37	33(89.2)	29(78.4)	22(59.5)		
Type of immunohistochemistry					0.394	0.793
CD117(+)	261	232(88.9)	205(78.5)	155(59.4)		
CD34(+)	229	205(89.5)	184(80.3)	138(60.3)		
DOG-1(+)	252	229(90.9)	201(79.8)	151(59.9)		
Types of gene mutation					0.502	0.711
C-kit mutation	171	149(87.1)	133(77.8)	96(56.1)		
Wild Type	22	20(90.9)	17(77.3)	13(59.1)		
Risk classification					12.174	0.005
Very low risk and low risk	72	71(98.6)	65(90.3)	57(79.2)		
Medium risk	70	61(87.1)	56(80.0)	43(61.4)		
High risk	145	116(80.0)	98(67.6)	60(41.4)		
Preoperative targeted therapy					1.174	0.672
Yes	74	66(89.2)	59(79.7)	44(59.5)		
No	213	186(87.3)	167(78.4)	125(58.7)		
Radical degree of operation					16.324	0.001
R0 resection	236	216(91.5)	193(81.8)	147(62.3)		
Non R0 resection	51	42(82.4)	29(56.9)	16(31.4)		
Postoperative targeted therapy					18.362	<0.001
Yes	143	134(93.7)	117(81.8)	93(65.0)		
No	144	113(78.5)	89(61.8)	69(47.9)		
Postoperative recurrence and mtastasis					19.331	<0.001
Yes	94	76(80.9)	59(62.8)	36(38.3)		
No	193	182(94.3)	161(83.4)	153(79.3)		

Table 4 Multivariate analysis of risk factors for survival rate in patients with GIST

Variable	Regression coefficient	Standard error	Wald	P	EXP(B) (95%CI)
Tumor site	0.631	0.173	13.304	0.649	0.553 (0.268~0.672)
Tumor size	0.506	0.201	6.337	0.023	1.601 (1.297~2.217)
Mitotic image	0.771	0.237	10.583	0.017	1.771 (1.486~2.204)
Risk classification	1.841	0.284	42.021	0.005	1.947 (1.649~2.406)
Radical degree of operation	1.914	0.229	69.857	0.003	1.619 (1.334~1.957)
Postoperative targeted therapy	0.672	0.164	16.790	0.004	0.814 (0.671~0.975)
Recurrence and metastasis	1.921	0.214	80.580	0.003	1.241 (1.617~2.324)

者, 研究报道^[5]高龄患者预后较差, 可能与其体质较差、免疫力降低、基础疾病较多等相关。本研究显示年龄不是术后复发转移及影响预后的危险因素。

3.2 病理特征及危险度分级

文献报道^[6], GIST 的原发部位对术后复发率及生存期有显著影响, 原发于胃部的 GIST 预后明显好于其他部位的肿瘤。本研究显示原发于胃的患者术后复发转移率较非胃者更低, 且生存期较长。原发部位是影响术后复发转移率及生存率的危险因素之一, 但不是独立因素。

研究表明^[7], 肿瘤直径与 GIST 预后密切相关。本研究显示, 肿瘤直径越大, 术后复发转移率越高, 生存率越低。肿瘤大小是术后复发转移及影响生存期的危险因素, 且为独立因素。因此可以通过直径来经验判断患者预后情况。在公认的危险度分级 NIH 分级中, 肿瘤直径大小是评估的一项重要指标。

大部分 GIST 的肿瘤细胞的分裂呈规律性有丝分裂, 恶性程度高的肿瘤细胞核分裂数较多, 提示预后也较差^[8]。本研究结果显示: 随着核分裂相的增多, 患者复发转移率明显升高, 预后较差。核分裂相是术后复发转移和影响生存期的危险因素之一, 且为独立因素。

本研究显示, 梭形细胞型、上皮样细胞型、混合型患者的术后复发转移率及生存率无明显差异; CD117 阳性、CD34 阳性、DOG-1 阳性患者的术后复发转移率及生存率无显著性差异。提示 GIST 组织学类型及免疫组化特异蛋白表达不是影响术后复发转移和生存期的危险因素。

有研究报道^[9], *c-kit* 基因突变患者术后复发转移率更高, 且 5 年生存率更低。本研究中 *c-kit* 基因突变患者术后复发转移率及生存率与野生型患者无明显差异, 因早期部分的病例未行基因检测, 故需要增加病例进一步研究。

研究报道^[10]极低危组、低危组、中危组和高危组 GIST 患者术后的 5 年生存率分别为 100%、90.1%、93.2% 和 61.5%。本研究显示危险度分级越高, 术后复发转移率越高、生存率越低。提示危险度分级是术后复发转移和影响生存期的危险因素, 且为独立因素。

3.3 治疗方法

研究报道, 首次手术 R0 切除患者的 5 年生存率达 45%~60%, 而非 R0 切除患者 5 年生存率只有 15% 左右^[11]。本研究中, R0 切除 236 例, 5 年生存率为 62.3%; 非 R0 切除 51 例, 5 年生存率为 31.4%。R0 切除患者术后复发转移的风险较小, 生存期长。首次手术根治度是术后复发转移和影响生存期的危险因素, 且为独立因素。

术前口服伊马替尼靶向治疗可提高肿瘤切除率, 但对改善患者预后存在争议^[12]。本研究提示术前是否口服靶向药物对复发转移率及术后生存率无明显影响, 考虑术前服药患者肿瘤恶性程度更高、切除率较低等有关。

研究报道^[13]术后辅助伊马替尼靶向治疗, 服用 1 年患者复发率明显降低。本研究提示术后口服伊马替尼对降低复发转移率及延长生存期效果显著。术后靶向治疗是影响复发转移及生存期的独立因素。

总之, GIST 的肿瘤大小、核分裂相、危险度分级、手术根治度、术后靶向药物治疗是影响术后复发转移及预后的危险且独立因素; 原发部位是危险因素, 但不是独立因素。因此, 临床上对原发可切除的 GIST 尽可能做到 R0 切除, 根据术后病理特征、基因突变类型, 特别是危险度分级为中、高危者, 术后辅助靶向药物治疗, 以减少复发转移, 延长生存期。

参考文献:

- [1] Ahmed M. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor[J]. World J Clin Cases, 2020, 8 (15): 3142-3155.
- [2] Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate- or high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PERSIST-5 clinical trial[J]. JAMA On-

- col, 2018, 4(12):e184060.
- [3] Li C, Yang KL, Wang Q, et al. Clinical features of multiple gastrointestinal stromal tumors: a pooling analysis combined with evidence and gap map [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(47): 7550–7567.
 - [4] Akahoshi K, Oya M. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(26): 2806–2817.
 - [5] Popivanov G, Tabakov M, Mantese G, et al. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a literature review [J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018, 3: 71.
 - [6] Varshney VK, Gupta RK, et al. Analysis of clinicopathological and immunohistochemical parameters and correlation of outcomes in gastrointestinal stromal tumors [J]. Indian J Cancer, 2019, 56(2): 135–143.
 - [7] Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours [J]. Ann Chir Gynaecol, 1998, 87(4): 278–281.
 - [8] Sun J, Mei Y, Zhu Q, et al. Relationship of prognostic nutritional index with prognosis of gastrointestinal stromal tumors [J]. J Cancer, 2019, 10(12): 2679–2686.
 - [9] Heinrich MC, Patterson J, Beadling C, et al. Genomic aberrations in cell cycle genes predict progression of KIT-mutant gastrointestinal stromal tumors (GISTs) [J]. Clin Sarcoma Res, 2019, 9(1): 3.
 - [10] Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate; in the treatment of gastrointestinal stromal tumours [J]. Drugs, 2003, 63(5): 513–522.
 - [11] Clary BM, DeMatteo RP, Lewis JJ, et al. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison [J]. Ann Surg Oncol, 2001, 8(4): 290–299.
 - [12] Jiaxin L, Peiyun Z, Zheng T, et al. Comparison of prognostic prediction models for rectal gastrointestinal stromal tumor [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(12): 11416–11430.
 - [13] Tjhoi WEH, Li K, et al. Long-term adjuvant imatinib treatment for a patient who underwent complete resection of a localized recurrent gastrointestinal stromal tumor after preoperative imatinib treatment: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(6): e14477.

本期专题报道特邀组稿专家——李勇教授简介



李勇, 医学博士、二级教授、主任医师、硕士及博士生导师。曾任河北医科大学第四医院副院长、河北省肿瘤研究所副所长、外科主任及外三科主任。从事普通外科及肿瘤外科工作 38 年, 普通外科及肿瘤学科国家临床重点专科学科带头人、普通外科河北省医学重点学科带头人。获卫生部及河北省有突出贡献中青年专家、国务院政府特殊津贴专家、河北省省管专家、河北省高层次人才帮带专家、河北省杰出专业技术人才、全国优秀教师、全国及河北省优秀科技工作者、中国医师奖、河北科普事业贡献奖等称号。

现任中国抗癌协会理事及胃肠间质瘤专委会主任委员、胃癌专业委员会委员、肿瘤营养专业委员会常务委员, 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会常务委员, 中国医师协会肿瘤防治规范化培训工作委员会常务委员、外科医师分会肿瘤外科医师专业委员会常务委员及 MDT 专业委员会常务委员, 中国医学营养整合联盟副理事长, 北京肿瘤学会肿瘤缓和医疗专业委员会副主任委员, 河北省临床医学工程学会理事长, 河北省抗癌协会副理事长及胃癌专业委员会主任委员、胃肠间质瘤专业委员会主任委员等。

国家及河北省科学技术成果鉴定评审专家, 国家及河北省自然科学基金评审专家, 河北省卫生系列高级评委。《中国肿瘤临床》《中国全科医学》《腹部外科》《河北医科大学学报》《肿瘤学杂志》等杂志编委。SCI 期刊 *Tumor Biology*, *Molecular Biology Reports*, *World Journal of Gastroenterology*, *World Journal of Surgical Oncology* 等杂志审稿专家。

重点从事胃肠道癌、胃肠间质瘤、神经内分泌肿瘤、腹膜癌、腹膜后恶性肿瘤、外科急腹症诊治及肿瘤营养支持治疗等工作。提出并系统开展了胃癌的分期评估、营养评估、伴发病评估、并发症评估、疼痛评估及心理评估等十大评估, 开展肿瘤营养支持治疗和加速康复外科。

作为 PI 或分中心 PI 发起或参与了 10 余项临床试验研究; 承担各级科研课题 46 项, 其中国家自然科学基金 2 项、河北省自然科学基金 5 项; 发表论文 427 篇, 其中 SCI 87 篇, 主编参编专著 18 部, 参编全国医学统编教材 2 部; 获国家专利 3 项, 省部级科技进步一、二、三等奖 15 项, 中国抗癌协会科技三等奖 1 项, 省教学成果一等奖 1 项, 市级奖 20 项。