

文章编号:1005-6947(2008)10-0974-04

· 胃肠道肿瘤专题研究 ·

影响胃肠间质瘤根治术患者预后因素的分析: 附术后5年97例报告

欧阳洋, 欧阳植庭, 廖国庆, 陈志康, 江春

(中南大学湘雅医院 普通外科, 长沙 410008)

摘要:目的 探讨影响胃肠道间质瘤手术患者预后的因素。方法 回顾性分析有完整临床资料和随访5年以上的97例胃肠道间质瘤根治术后患者。结果 单因素分析结果显示患者性别、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤细胞类型、肿瘤有无坏死、核分裂相数目及术后是否使用Gleevec辅助治疗与患者的预后具有相关性。应用COX回归模型分析显示肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤细胞类型、肿瘤有无坏死、核分裂相数目,及术后是否使用Gleevec辅助治疗是影响胃肠道间质瘤根治术患者预后的独立因素。结论 肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤细胞类型、肿瘤有无坏死、核分裂相数目及Gleevec治疗是影响胃肠道间质瘤根治术患者预后的重要指标。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(10): 974-977]

关键词: 胃肠道间质肿瘤/外科学; 预后; 多因素分析; 随访研究

中图分类号: R 735.2

文献标识码: A

Prognostic factor analysis of patients with gastrointestinal stromal tumor undergoing radical operation over 5 years: a report of 97 cases

OUYANG Yang, OUYANG Zhiting, LIAO Guoqing, CHEN Zhikang, JIANG Chun

(Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **Objective** To analyze the independent factors affecting the prognosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients undergoing radical operation. **Methods** The clinical characteristics and follow up data of the 97 patients with GIST underwent radical operation from January, 2001 to January, 2003 in our hospital were retrospectively analyzed by univariate and multivariate methods. **Results** In the univariate analysis of the 97 cases, gender, tumor location, tumor size, tumor cell type, necrosis, mitotic count, and Gleevec administration postoperatively were found to be related to the prognosis of GIST. Multivariate Cox model analysis showed that tumor location, tumor size, tumor cell type, necrosis, mitotic count, and Gleevec administration postoperatively were independent prognostic factors for patients with GIST. **Conclusions** Tumor location, tumor size, tumor cell type, necrosis, mitotic count are important prognostic factors for patients with GIST undergoing radical operation.

[Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(10): 974-977]

Key words: Gastrointestinal Stromal Tumor/surg; Prognosis; Multivariate Analysis; Follow-Up Studies

CLC number: R 735.2

Document code: A

胃肠道间质瘤(gastrointestinal tumor, GIST)是

胃肠道最常见的间叶肿瘤,占全部胃肠道恶性肿瘤的1%~3%。1983年, Mazur等^[1]首先提出GIST概念,它包括既往称作平滑肌瘤、平滑肌肉瘤等的大多数间叶组织来源肿瘤^[2]。由于该病发病率相对较低,既往有关其预后的文献报道较少。近年来随着对其认识及研究的深入,临床诊断及

收稿日期:2008-08-11; 修订日期:2008-09-11。

作者简介:欧阳洋,男,中南大学湘雅医院博士研究生,主要从事胃肠道肿瘤方面的研究。

通讯作者:欧阳洋 E-mail:oyyking@126.com

治疗方面均较以往有了较大的进步。本研究回顾性分析中南大学湘雅医院胃肠外科收治的胃肠道间质瘤根治术后患者的临床资料,进行预后的多因素分析,旨在能发现影响患者预后的独立因素,从而制定术后治疗方案,进一步提高患者的生存率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2001年1月—2003年1月中南大学湘雅医院胃肠外科共收治胃肠间质瘤患者113例,其中以中行根治性切除有完整临床病理资料并经过5年以上随访患者97例(85.8%)作为研究对象。其中男性61例,女性36例;年龄13~78岁,(中位年龄56.5岁),其中<60岁的73例,占75.26%,≥60岁的24例,占24.74%。肿瘤部位、大小、细胞类型、核分裂数目等临床资料见表1。

1.2 病理资料

所有患者诊断均经过病理切片证实,且全部由同一位高年资病理医师复阅切片并行免疫组化检测(尽可能避免由于不同医生检测所造成的差别),收集肿瘤相关病理资料。包括肿瘤细胞类型,有无坏死,核分裂相数目(分为0~5/HPF,6~10/HPF,>10/HPF),可溶性脂蛋白S-100,平滑肌肌动蛋白HHF35,造血干细胞抗原CD34和酪氨酸激酶受体CD117。

1.3 治疗方法

均施行外科根治手术治疗,其中15例术后予以辅助化疗,2001年12月开始,有22例病例接受甲磺酸伊马替尼(Gleevec 格列卫)治疗。

1.4 随访

本研究末次随访日期为2008年7月,生存时间以手术日起至末次随访时间为准,随访时间为10~82个月,平均64个月。

1.5 统计方法

将全部资料编码赋值后输入计算机,应用Kaplan-Meier法计算生存率;Log-Rank方法做比较。应用COX回归进行多因素分析,从而排除变量间的干扰因素,确立影响预后的独立因素。所有分析均应用SPSS10.0软件进行,以 $P < 0.05$ 作为有意义值。

表1 97例患者的临床资料及预后因素分析

观察指标	例数(%)	5年生存率(%)	P值
性别			
男	61(62.89)	49.89	<0.05
女	36(37.11)	73.52	
年龄			
<60岁	73(75.26)	62.25	>0.05
≥60岁	24(24.74)	61.10	
肿瘤部位			
胃	45(46.39)	75.42	<0.05
小肠	27(27.84)	54.68	
结直肠	10(10.31)	86.77	
其他	15(15.46)	48.26	
肿瘤大小 ¹⁾			
≤5 cm	34(35.05)	91.26	<0.05
5~10 cm	37(38.14)	70.20	
>10 cm	26(26.81)	45.35	
肿瘤细胞类型			
梭状	81(83.51)	65.54	<0.05
上皮样	4(4.12)	70.22	
混和型	12(12.37)	41.52	
坏死			
有	41(42.27)	42.20	<0.05
无	56(57.73)	78.66	
核分裂相数目			
≤5	42(43.29)	81.10	<0.05
5~10	35(36.08)	60.29	
>10	20(20.62)	21.12	
术后使用 Gleevec			
有	22(22.68)	87.20	<0.05
无	75(77.32)	56.75	

注:1)限于初治病例

2 结果

2.1 单因素分析

97例胃肠间质瘤患者的5年生存率经Log-Rank检验后结果如下:(1)不同年龄者5年生存率统计学差异无显著性($P > 0.05$),其对胃肠间质瘤患者手术预后无影响。(2)患者性别、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤细胞类型、肿瘤有无坏死、核分裂相数目及术后是否使用Gleevec辅助治疗对患者5年生存率等的统计学差异具有显著性

($P < 0.05$),说明以上因素为影响胃肠间质瘤患者手术预后的因素(表1)。

2.2 多因素分析

将单因素分析中所得出的对胃肠间质瘤患者手术预后有影响的因素用Cox回归模型进行胃肠道间质瘤预后的多因素分析。发现肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤细胞类型、肿瘤有无坏死、核分裂相数目及术后是否使用Gleevec辅助治疗是影响胃肠道间质瘤患者预后的独立因素($P < 0.01$)。患者性别在最终的多变量模型中未能显示其有统计学意义(表2)。

表2 97例胃肠道间质瘤根治术患者预后多因素COX分析

指标回归系数	标准误	Wald值	RR(95%可信区间)		P值
			lower	upper	
性别					
0.077	0.061	13.672	0.980	1.225	0.112
肿瘤大小					
0.643	0.058	11.847	1.586	2.098	0.000
肿瘤部位					
0.211	0.071	11.431	1.052	1.421	0.001
核分裂像数目					
0.135	0.055	11.033	1.037	1.264	0.001
术后化疗					
0.490	0.081	11.836	0.985	1.324	0.001

3 讨论

胃肠道间质瘤(GIST)为原发于胃肠道和腹腔的间叶组织肿瘤,细胞为梭形或上皮形,免疫组织化学c-kit染色阳性^[3],与其他常见的胃肠道恶性肿瘤不同的是,GIST是一种恶性潜能未定的肿瘤,其生物学行为不能用常规的肿瘤良恶性来简单判断^[4]。因此怎样来探索判断胃肠道间质瘤手术切除后的预后因素,从而较准确的预判其预后并给予合适的治疗,对于临床具有重要的指导价值。

理论上胃肠道间质瘤可以发生于消化道的任何部位,但最多见于胃,其次是小肠。本研究中胃间质瘤占46.39%,小肠间质瘤为27.84%,研究报道不同部位的胃肠道间质瘤预后及生物学特性存在明显差异^[5],本研究资料显示小肠间质瘤恶

性程度明显高于胃间质瘤。胃间质瘤的5年生存率为75.42%,而小肠间质瘤5年生存率为54.68%,两者差异具有显著性($P < 0.05$)。另外本研究中有15例腹腔广泛种植转移的患者,均为小肠间质瘤,而胃间质瘤患者术中发现一般为局部侵犯。Nishitani等^[6]用cDNA芯片和Northern印迹杂交技术发现一种细胞缝隙连接成分connexin-43特异性表达在小肠间质瘤中,而在胃间质瘤中则表达较少。两者之间的分子机制差异可能是导致其预后差异的关键。

目前对于GIST的认识趋势是不能简单的将间质瘤以良恶性来划分,实际上所有的间质瘤均具有潜在恶性,应该进行恶性潜能的分级。肿瘤的大小一直是判断预后的重要参数。一般来说,肿瘤直径越大,其破溃播散转移的几率也就越大。本研究结果也证实肿瘤大小对其预后的影响具有统计学意义。 $> 10\text{ cm}$ 者5年生存率明显低于 $< 5\text{ cm}$ 者($P < 0.05$)。文献报道认为胃肠间质瘤瘤体直径只要超过5cm合并肿瘤细胞存在核分裂相,即可诊断为恶性GIST,患者预后较差^[7]。但本研究中发现也有5例胃巨大间质瘤,直径超过20cm,手术后预后良好,1例目前已经生存67个月。因此笔者认为单纯把肿瘤大小列为判断胃肠间质瘤恶性程度的指标并不恰当,还应当结合其肿瘤的病理表现,特别是核分裂相及有无坏死等来综合判断。对于胃肠道间质瘤的预后,核分裂相一直都是一项重要的预后指标。Trupiano等^[8]报道,当核分裂相数目 > 10 个/50HPF时,患者常在较短时间内出现肿瘤复发及转移。本研究结果也显示,核分裂相数目 > 10 个/50HPF的患者术后复发转移几率远大于核分裂相数目 < 5 个/50HPF的患者,核分裂相数目 > 10 个/50HPF的患者5年生存率仅为21.12%,与其他组患者5年生存率差异明显($P < 0.05$)。

对于肿瘤坏死的预后意义近几年研究较多,报道各有不同,但大样本量的统计结果证实,胃肠道间质瘤是否坏死与患者预后有明显的相关性^[9]。本研究结果显示,41例术中或术后镜检发现肿瘤存在坏死的患者,5年生存率为42.20%,远低于肿瘤无坏死组的78.66%。不过肿瘤坏死的程度是否与间质瘤侵袭性有直接的联系,是否能直接作为判断患者预后的量化指标,这些都尚无定论,需要进一步的研究证实。

本组中有22例患者术后使用甲磺酸伊马替尼(Gleevec,格列卫)治疗,格列卫可阻断ATP与BCR 2 ABL, ARG, KIT, PDGFR α , PDGFR β 等结合,对与其相应的酪氨酸激酶有显著的抑制作用^[10],最新报道^[11-12]Gleevec对KIT外显子9存在突变的GIST患者效果明显,其临床获益率达74%,可有效提高5年生存率。Gleevec于2001年底进入我院临床使用,由于其价格等方面的问题,目前尚无法大规模在GIST患者中推广使用。但在本研究入围的22例使用患者,其5年生存率达到87.20%,无论在单因素还是多因素分析中,都与未使用Gleevec组具有显著性差异。本组中有1例患者因腹腔广泛转移,第一次手术仅行姑息性切除,术后服用Gleevec 16个月后第二次手术,术中发现腹腔内转移灶有明显的脂肪化变性,肿瘤没有进一步侵袭恶化的表现。笔者认为,Gleevec在控制胃肠道间质瘤侵袭、转移方面有一定作用。

综上所述,本研究通过单因素及COX多因素分析表明,笔者认为肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤细胞类型、肿瘤有无坏死、核分裂相数目及术后是否使用Gleevec辅助治疗是影响胃肠道间质瘤患者预后的独立因素($P < 0.01$)。通过对这些因素的认识与了解,可以有助于预测肿瘤术后的侵袭行为,从而针对每个胃肠道间质瘤患者制定个体化的综合治疗方案,对于改善和提高胃肠道间质瘤患者的预后及生存率将有着重要意义。

参考文献:

[1] Mazur MT, Clark HB. Gastric atromal tumors: reappraisal of histogeneais [J]. Am J Surg Pathol, 1983, 7(3):507-519.

[2] Mieten M, MajidiM, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review [J]. Eur J Cancer, 2002, 38(supp15):39-51.

[3] Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, et al. biology and ge-

netic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations [J]. Hum Pathol, 2002, 33(5):484-495.

[4] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach [J]. Hum Pathol, 2002, 33(5):459-465.

[5] Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of gastro in testinal stromal tumors at different sites and their differential diagnosis with other tumors with a special reference to CD117(KIT) [J]. Mod Pathol, 2000, 13(10), 1134-1142.

[6] Nishitani A, Hirota S, Nishida T, et al. Differential expression of connexin 43 in gastrointestinal stromal tumours of gastric and small intestinal origin [J]. J Pathol, 2005, 206(4):377-382.

[7] DeMatteo RP LJ, Leung D, Mudan SS, et al, Two hundred gastro in testinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival [J]. Ann Surg, 2000. 231(1):51-58.

[8] Trupiano JK, Stewart RE, Misick C, et al Gastric stromal tumors a clinicopathologiv study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviors [J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(4):705-714.

[9] Kontogianni K, Demonakou M, Kavantzaz N, et al. Piognostic predictors of gastro in testinal stromal tumors: a multi-institutional analysis of 102 patients with definition of a prognostic index [J]. Eur J Surg Oncol, 2003, 29(2):548-556.

[10] 王万川,廖国庆. 基因突变与胃肠道间质瘤研究进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2006, 16(9):892-894.

[11] 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]. J Clin Oncol, 2008, 1, 26(4):620-625.

[12] Debiec-Rychter M, Sciot T, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours [J]. Eur J Cacer, 2006, 42(8):1093-1103.