

手术切除程度对高危胃肠间质瘤预后的影响

李卫¹, 周铃², 李敏^{3△}

(重庆市肿瘤研究所:1. 胃肠外科;2. 放疗科;3. 影像中心 400030)

摘要:目的 探讨原发高危胃肠间质瘤(GIST)的临床特征及手术切除程度对其预后影响因素。方法 回顾性分析该院 2005 年 1 月至 2013 年 1 月收治的 48 例原发可切除高危 GIST 患者的临床和术后随访资料,分析 3 种不同手术切除方式对高危 GIST 预后的影响。结果 R0 切除 34 例(70.83%),R1 切除 6 例(11.50%),R2 切除 8 例(16.67%)。术后均使用甲磺酸伊马替尼辅助治疗,平均用药时间(26.5±13.6)个月。药物不良反应发生率为 100%,以水肿和白细胞减少最为常见。3 种切除方式术后 5 年生存率分别为 97.06%、66.67%、25.00%。单因素和多因素预后分析显示,手术切除程度及肿瘤是否破裂是高危 GIST 患者的独立预后因素。结论 完整手术切除,防止肿瘤破裂,是提高高危 GIST 患者术后生存率的关键。

关键词:胃肠间质瘤;高危;外科手术

中图分类号:R735

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)25-3290-03

Influence of surgical resection extent on prognosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors

Li Wei¹, Zhou Ling², Li Min^{3△}

(1. Department of Gastrointestinal Surgery; 2. Department of Radiotherapy; 3. Image Center, Chongqing Tumor Research Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics, surgical resection extent and prognosis influencing factors of primary high-risk gastrointestinal stromal tumors(GIST). **Methods** The clinicopathological and follow-up data of 48 patients with primary resectable high-risk GIST in this hospital from January 2005 to January 2013 were retrospectively analyzed. The influence of three kinds of different surgical resection methods on the prognosis of GIST was analyzed. **Results** 34 cases were treated by R0 resection(70.83%), 6 cases by R1 resection(11.50%) and 8 cases by R2 resection(16.67%). All cases were given the postoperative adjuvant therapy of imatinib mesylate. The average medication time was(26.5±13.6) months. The occurrence rate of adverse drug reactions was 100%, and the main symptoms were swelling and leukopenia. The 5-year survival rates in 3 kinds of resection modes were 97.06%, 66.67% and 25.00% respectively. The univariate and multivariate prognostic analysis showed that the surgical resection extent and the tumor rupture were the independent prognostic factors in the high-risk GIST patients. **Conclusion** The intact operative resection and preventing the tumor rupture are the keys to increase the postoperative survival rate of GIST patients.

Key words: gastrointestinal stromal tumors; high risk; surgery

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)被认为是起源于 Cajal 细胞,或来源于更原始的具有多潜能分化的中胚叶的间质干细胞^[1]。在我国,GIST 的发病率为每百万人每年 10~20 人^[2]。GIST 对常规放疗、化疗不敏感,手术切除是目前最有效的方法^[3],首次治疗及完整切除肿瘤是影响预后的主要因素,相当多的患者在首次就诊时肿瘤体积往往较大,甚至伴发瘤体破裂^[4]。本研究回顾性分析了本院胃肠外科 2005 年 1 月至 2013 年 1 月收治的 48 例原发可切除高危[美国国立卫生研究院(NIH)危险度分级^[5]]GIST 患者的临床及病理资料,探讨手术切除程度对其预后的影响,以提高高危 GIST 的诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院胃肠外科 2005 年 1 月至 2013 年 1 月收治的 48 例原发可切除 GIST,参照 2008 年美国 NIH 提出的针对原发可切除 GIST 的危险度分级,48 例患者均为高危危险度分级。其中男 28 例,女 20 例,年龄 35~70 岁,平均(43.82±12.54)岁。肿瘤原发部位分别为:胃部 21 例,小肠 9 例,直肠 7 例,肠系膜 5 例,腹膜后 6 例。48 例患者入院前临床表现包括腹痛 19 例,消化道出血 10 例,腹(盆)腔包块 13 例,乏力、食欲缺乏 3 例,发热 1 例,无症状体检发现 2 例。所有入组患者均

知情同意参与该项调查,无中途失访现象。48 例患者按照手术切除范围不同分为 3 组,R0 切除组:镜下切缘及 1 cm 范围内无瘤细胞,且术区无瘤残余,共 34 例;R1 切除组:镜下切缘阴性但距切缘 1 cm 内有瘤细胞,或术区可疑肿瘤残余,或术中肿瘤破裂,共 6 例;R2 切除组:镜下切缘阳性,或手术区高度可疑肿瘤残留,或术前肿瘤已发生破裂,共 8 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 48 例患者均接受了手术治疗,其中根治性手术(R0 手术组)34 例,非根治性手术 14 例(R1、R2 手术组)。联合脏器切除 21 例,切除为肿瘤切除同时联合脏器切除,包括脾、胰脏体尾切除,肾脏切除,肝部分切除及卵巢切除。15 例患者行淋巴结清扫。所有患者手术切除后 4 周内给予伊马替尼辅助治疗,使用剂量为 400~800 mg/d,疗程持续 12 个月或以上,预防患者术后 GIST 的复发(对于已经复发患者,也可给予伊马替尼药物治疗)。

1.2.2 术后随访 术后随访内容包括患者生存时间、肿瘤复发情况、伊马替尼辅助治疗情况及不良反应等。生存时间定义为手术治疗日至末次随访或死亡之间所经历的时间。末次随访时间为 2013 年 1 月。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行统计

分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用率表示,术后生存率应用 Kaplan-Meier 法计算,单因素预后分析采用 Log-rank 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 手术切除程度对患者生存率的影响 R0 切除组 34 例,死亡 1 例,R1 切除组 6 例,死亡 2 例,R2 切除组 8 例,死亡 6 例,3 组的 5 年生存率分别为 97.06%、66.67%、25.00%,见图 1。

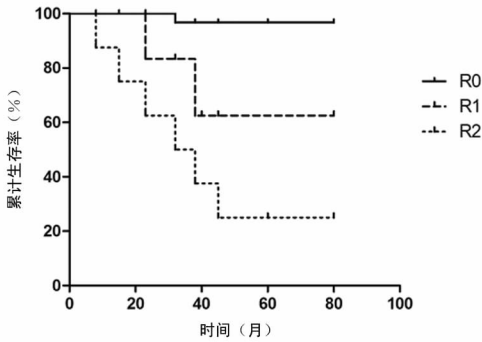


图 1 不同手术切除程度患者生存曲线的比较

2.2 术后伊马替尼治疗的不良反应 术后伊马替尼辅助治疗的平均时间(26.5±13.6)个月,有 49.8% 的患者口服伊马替尼治疗的时间超过 2 年。48 例患者均出现了程度不一的药物不良反应,其中水肿发生率为 87.5%(42/48),主要表现为眼睑周围水肿,少数患者出现下肢水肿、腹水、胸水等重度水肿。血液不良反应主要表现为白细胞减少(60.42%,29/48),其中 26 例为 1~2 度,3 例为 3 度。其他并发症主要表现为贫血 10 例,血小板减少 5 例,恶心呕吐 7 例,腹泻 8 例,皮疹 4 例,结膜充血 5 例。

2.3 预后危险因素分析 48 例患者中,5 年后 9 例死亡,5 年生存率为 81.25%。单因素分析结果显示患者术后生存率与肿瘤破裂与否、核分裂象数目及手术切除程度有关,与性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小及有无坏死无关($P>0.05$),见表 1。另外在各种病理因素中患者术后 5 年生存率与细胞异型性、出血、肿瘤细胞密集程度等因素有关($P<0.05$),见表 2。经多因素预后分析证实,手术切除程度及肿瘤破裂与否是高危 GIST 患者预后的独立因素,而核分裂象数目并不是预后独立因素,见表 3。

续表 1 48 例 GIST 患者临床因素对 5 年生存率的影响

变量	例数[n(%)]	5 年生存率(%)	P
肿瘤是否破裂			
否	38(79.17)	92.10	<0.05
是	10(20.93)	40.00	
有无坏死			
无	19(39.58)	84.21	>0.05
有	29(60.42)	79.31	
肿瘤大小(cm)			
5~10	28(58.33)	82.14	>0.05
>10	20(41.67)	80.00	
核分裂象数目(HPF)			
≤5/50	17(35.42)	88.23	<0.05
>5/50	31(64.58)	77.41	
手术切除程度			
R0	34(70.83)	97.06	<0.05
R1	6(12.50)	66.67	
R2	8(16.67)	25.00	

表 2 48 例 GIST 患者病理相关因素对 5 年生存率的影响

变量	例数[n(%)]	5 年生存率(%)	P
细胞异型性			
有	31(64.58)	70.97	<0.05
无	17(35.42)	94.11	
出血			
有	30(62.50)	73.33	<0.05
无	18(37.50)	94.44	
钙化			
有	2(4.17)	50.00	>0.05
无	46(95.83)	82.61	
扩张薄壁血管			
有	25(52.08)	80.00	>0.05
无	23(47.92)	82.61	
淋巴细胞浸润			
有	16(33.33)	81.25	>0.05
无	32(66.67)	81.25	
细胞密集度			
高	35(72.92)	80.00	<0.05
低	13(27.08)	92.30	

表 3 48 例高危 GIST 患者的多因素预后分析

变量	风险比(HR)	95%CI	P
肿瘤破裂	3.319	1.424~6.136	0.031
核分裂象数目	0.875	0.215~3.164	0.614
手术切除程度	3.541	1.637~9.137	0.015

3 讨 论

GIST 起病隐匿,消化道出血、腹部不适以及腹部包块是

表 1 48 例 GIST 患者临床因素对 5 年生存率的影响

变量	例数[n(%)]	5 年生存率(%)	P
性别			
男	23(47.92)	82.61	>0.05
女	25(52.08)	80.00	
年龄(岁)			
<50	8(16.67)	75.00	>0.05
≥50	40(73.33)	82.50	
肿瘤部位			
胃	30(62.50)	86.67	>0.05
小肠	12(25.00)	75.00	
胃肠外	6(12.50)	66.67	
周围组织侵犯			
有	5(10.42)	60.00	>0.05
无	43(89.58)	54.02	

GIST 常见的症状,但都缺乏特异性,只有病理检查才是确诊 GIST 的惟一方法^[6-7],但 GIST 血供丰富,质脆,盲目活检可能引起肿瘤出血、破溃以至肿瘤播散种植的严重后果。对于大多数可完整切除的原发局限性 GIST,手术前不推荐常规进行活检^[3]。本研究 48 例患者经手术与病理证实为 GIST,并符合国内外高危 GIST 的诊断标准^[5,7]。

目前手术切除依然是治疗原发、局限性 GIST 的主要治疗方式^[8-9],但是间质瘤的特点就是手术切除后比较容易复发,因此手术应尽量争取 R0 切除^[3,10]。本组单因素及多因素 Cox 回归分析显示,手术的切除程度是影响高危 GIST 预后的重要因素,对于原发可切除高危 GIST 患者,手术应力求做到 R0 切除,R0、R1 及 R2 组的 5 年生存率分别为 97.06%、66.67%、25.00%。An 等^[11]报道,高危患者完整切除者 5 年生存率为 77.1%。另外本研究发现肿瘤是否破裂是影响患者术后生存率的另一个重要因素。这可能是因为 GIST 的主要转移方式是种植转移,GIST 瘤体常有很脆的假包膜,存在一定的张力,极易破裂,造成腹腔播散,而肿瘤破裂大大提高了 GIST 的转移率。因此手术时应保持包膜的完整性、避免切缘残留;对于肿瘤破裂者,给予大量冲洗液腹腔灌注冲洗是降低手术后复发转移率的有效措施之一。

伊马替尼在治疗 GIST 上取得的显著疗效,被广泛认为是肿瘤分子靶向治疗的典范^[6,12]。对于高危 GIST 患者术后应及早开始伊马替尼辅助治疗,临床研究建议长期服用^[13-14]。本研究中术后伊马替尼辅助治疗的平均时间(26.5±13.6)个月,有 49.8% 的患者口服伊马替尼治疗的时间超过 2 年。48 例患者均出现了程度不一的药物不良反应,其中水肿发生率为 87.5%(42/48),主要表现为眼睑周围水肿,少数患者出现下肢水肿、腹水、胸水等重度水肿。血液毒副作用主要表现为白细胞减少(60.42%,29/48)。虽然伊马替尼的药物不良反应率高,但大部分患者均可耐受 400 mg/d 的剂量,这与目前的一些研究结果一致^[13,15]。

综上所述,对于高危 GIST 患者的手术目标是尽量争取 R0 切除。GIST 的术后复发率较高,尤其是高危病例,术后辅助伊马替尼分子靶向治疗效果更好。

参考文献:

- [1] Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors[J]. *Virchows Arch*, 2010, 456(2):111-127.
- [2] 黄玉宝,叶长生,刘民锋. 1 294 例中国人胃肠道间质瘤荟

萃分析[J]. *广东医学*, 2008, 29(1):95-97.

- [3] 何裕隆. 胃肠间质瘤外科诊治共识和争议[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(3):201-203.
- [4] 余佩武,钱锋. 胃肠道间质瘤外科治疗十年回顾与展望[J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(4):241-244.
- [5] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10):1411-1419.
- [6] 徐泽宽,徐皓. 胃肠道间质瘤[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2009, 1(5):257-261.
- [7] 曹冬兴,吴国豪,王庆国,等. 原发性胃肠间质瘤诊断方法评价[J]. *中国实用外科杂志*, 2010(8):691-694.
- [8] 李斯润,陈永标,林华. 胃间质瘤 27 例的诊治分析[J]. *重庆医学*, 2008, 37(17):1974-1975.
- [9] 石兵,梅浙川,武鹏宇. 胃肠道间质瘤诊治进展[J]. *重庆医学*, 2011, 40(21):2157-2160.
- [10] 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)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011(9):836-844.
- [11] An JY, Choi MG, Noh JH, et al. Gastric GIST: a single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(8):1030-1035.
- [12] 汪明,曹晖. 伊马替尼新辅助治疗胃肠道间质瘤进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2011, 10(1):79-80.
- [13] Kanda T, Nishida T, Wada N, et al. Adjuvant therapy with imatinib mesylate after resection of primary high-risk gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients[J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(1):38-45.
- [14] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000(Alliance) intergroup phase 2 trial[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(3):422-429.
- [15] 雷程,王琦三,王海江,等. 高危胃肠间质瘤 45 例临床特征及预后因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(3):251-255.

(收稿日期:2014-03-18 修回日期:2014-06-06)

(上接第 3289 页)

- against atherosclerosis in LDLR^{-/-} mice[J]. *FASEB J*, 2008, 22(10):3561-3570.
- [15] Takemoto M, Sun J, Hiroki J, et al. Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circulation*, 2002, 106(1):57-62.
 - [16] Sawada N, Itoh H, Ueyama K, et al. Inhibition of rho-associated kinase results in suppression of neointimal formation of balloon-injured arteries[J]. *Circulation*, 2000, 101(17):2030-2033.
 - [17] Essig M, Nguyen G, Prié D, et al. 3-Hydroxy-3-methylgl-

utaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins[J]. *Circ Res*, 1998, 83(7):683-690.

- [18] Liu PY, Liu YW, Lin LJ, et al. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation[J]. *Circulation*, 2009, 119(1):131-138.

(收稿日期:2014-03-17 修回日期:2014-06-11)