

·论著·

非胃来源低复发风险胃肠间质瘤的远期预后及影响因素的全国多中心回顾性研究

杨琳希¹ 杨伟历² 吴欣³ 张鹏⁴ 张波⁵ 马君俊⁶ 张信华⁷ 钱浩然⁸ 周烨⁹
陈韬¹⁰ 徐皓¹¹ 顾国利¹² 高志冬¹³ 翟刚¹⁴ 孙小峰¹⁵ 靖昌庆¹⁶ 邱海波¹⁷
高晓东¹⁸ 曹晖¹ 汪明¹

¹上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科,上海 200127;²浙江大学医学院附属第一医院胃肠外科,杭州 310003;³解放军总医院普通外科,北京 100853;⁴华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科,武汉 430022;⁵四川大学华西医院胃肠外科,成都 610041;⁶上海交通大学医学院附属瑞金医院普通外科,上海 200020;⁷中山大学附属第一医院胃肠外科,广州 510080;⁸浙江大学医学院附属邵逸夫医院普通外科,杭州 310009;⁹复旦大学附属肿瘤医院胃外科,上海 200032;¹⁰南方医科大学南方医院赣州医院胃肠外科,赣州 341000;¹¹南京医科大学第一附属医院普通外科,南京 210029;¹²解放军空军特色医学中心普通外科,北京 100142;¹³北京大学人民医院胃肠外科,北京 100044;¹⁴山西省肿瘤医院肝胆胰胃外科,太原 650118;¹⁵江苏省肿瘤医院肿瘤内科,南京 210009;¹⁶山东省立医院胃肠外科,济南 250021;¹⁷中山大学肿瘤防治中心胃外科,广州 510060;¹⁸复旦大学附属中山医院普通外科,上海 200032

杨琳希、杨伟历和吴欣对本文有同等贡献

通信作者:汪明,Email:wangming1882@hotmail.com

【摘要】目的 探讨非胃来源低复发风险胃肠间质瘤(GIST)患者的预后及相关影响因素。**方法** 采用回顾性队列研究方法。收集2000年1月至2023年6月期间,在国内18家医疗中心就诊的、非胃来源的低复发风险(即危险度分级为极低危或低危)GIST患者临床病理及预后资料,排除既往恶性肿瘤病史、伴发同时性第二原发恶性肿瘤、存在多发性GIST以及术前接受伊马替尼治疗者。共1571例GIST患者纳入研究,全组370例(23.6%)为极低危GIST,1201例(76.4%)为低危GIST。男性799例(50.9%),女性772例(49.1%),中位年龄57(16~93)岁。随访截止时间为2024年7月。分析其预后及相关影响因素。建立肿瘤长径及Ki67的ROC曲线,以95%CI评估灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)和最佳临界值。倾向评分匹配按1:1最近邻匹配法匹配,匹配容差0.02。**结果** 中位随访63(12~267)个月,1571例患者的5年和10年的总生存率(OS)分别为99.5%和98.0%,5年和10年的无病生存率(DFS)分别为96.3%和94.4%。术后随访期间,3.8%(60/1571)患者疾病出现复发转移,其中极低危GIST出现复发转移比例为0.8%(3/370);低危GIST者为4.7%(57/1201),低危GIST复发转移中十二指肠GIST复发转移比例为5.5%(25/457),小肠GIST为3.9%(25/645),直肠GIST为9.2%(6/65),结肠为1/10。60例复发转移患者中,56.7%(34/60)腹腔转移,53.3%(32/60)肝脏转移,3.3%(2/60)骨转移。随访期间,因疾病复发转移死亡的患者共13例(0.8%)。对肿瘤长径及Ki67绘制ROC曲线,采用约登指数提示,当肿瘤长径的最佳截断值为3.5 cm时,两组之间DFS差异

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240904-00303

收稿日期 2024-09-04 本文编辑 王静

引用本文:杨琳希,杨伟历,吴欣,等.非胃来源低复发风险胃肠间质瘤的远期预后及影响因素的全国多中心回顾性研究[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(11):1123-1132. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240904-00303.



具有统计学意义(AUC=0.731,95%CI:0.670~0.793,灵敏度 77.7%,特异度 64.1%);当Ki67的最佳截断值为5%时,两组之间DFS差异具有统计学意义(AUC=0.693,95%CI:0.624~0.762,灵敏度 60.7%,特异度 65.3%)。多因素分析结果显示:肿瘤长径 ≥ 3.5 cm、Ki67 $\geq 5\%$ 以及R₁切除是原发性非胃来源低复发风险GIST患者DFS的独立危险因素(均 $P<0.05$);年龄 >57 岁、Ki67 $\geq 5\%$ 以及R₁切除是原发性非胃来源低复发风险GIST患者OS的独立危险因素(均 $P<0.05$)。根据术后接受伊马替尼辅助治疗是否满1年和3年进行分组,并分别对两组年龄、肿瘤长径、Ki67以及切除状态进行倾向评分匹配后:不满1年组137例,治疗1年组139例;不满3年组和治疗3年组均为44例。倾向评分匹配后,两组间差异均无统计学意义($P>0.05$);接受伊马替尼治疗不满1年组的10年DFS和OS分别为87.5%和95.5%,接受伊马替尼治疗超过1年组分别为88.5%和97.8%;接受伊马替尼治疗不满3年组的10年DFS和OS分别为89.6%和92.6%,治疗超过3年组分别为88.0%和100.0%,两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论 原发性非胃来源低复发风险GIST的总体预后较为理想,但存在一定复发转移概率,年龄、肿瘤长径、Ki67、是否为R₁切除均可能影响其预后。对于部分存在危险因素的低复发风险GIST,接受适当时长的伊马替尼辅助治疗可能有助于预防复发、改善生存。

【关键词】 胃肠间质瘤,非胃来源; 低复发风险; 外科治疗; 伊马替尼; 辅助治疗

基金项目:国家自然科学基金(82072669);北京白求恩公益基金(WCJZL202109)

Prognosis and its influencing factors in patients with non-gastric gastrointestinal stromal tumors at low risk of recurrence: a retrospective multicenter study in China

Yang Linxi¹, Yang Weili², Wu Xin³, Zhang Peng⁴, Zhang Bo⁵, Ma Junjun⁶, Zhang Xinhua⁷, Qian Haoran⁸, Zhou Ye⁹, Chen Tao¹⁰, Xu Hao¹¹, Gu Guoli¹², Gao Zhidong¹³, Zhai Gang¹⁴, Sun Xiaofeng¹⁵, Jing Changqing¹⁶, Qiu Haibo¹⁷, Gao Xiaodong¹⁸, Cao Hui¹, Wang Ming¹

¹Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200127, China; ²Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; ³Department of General Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ⁴Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ⁵Department of Gastrointestinal Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; ⁶Department of General Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200020, China; ⁷Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ⁸Department of General Surgery, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University, School of Medicine, Hangzhou 310009, China; ⁹Department of Gastric Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; ¹⁰Department of Gastrointestinal Hernia Surgery, Ganzhou Hospital, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Ganzhou 341000, China; ¹¹Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ¹²Department of General Surgery, Air Force Medical Center, PLA, Beijing 100142, China; ¹³Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University, People's Hospital, Beijing 100044, China; ¹⁴Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Gastric Surgery, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 650118, China; ¹⁵Department of Medical Oncology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China; ¹⁶Department of Gastrointestinal Surgery, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China; ¹⁷Department of Gastric Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; ¹⁸Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Yang Linxi, Yang Weili and Wu Xin contributed equally to this article

Corresponding author: Wang Ming, Email: wangming1882@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the prognosis and the factors that influence it in patients with non-gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) who are at low risk of recurrence. **Methods** This was a retrospective cohort study. Clinicopathologic and prognostic data from patients with non-gastric GISTs and at low risk of recurrence (i. e., very low-risk or low-risk according to the 2008 version of the Modified NIH Risk Classification), who attended 18 medical centers in China between January 2000 and June 2023, were collected. We excluded patients with a history of prior malignancy, concurrent primary malignancy, multiple GISTs, and those who had received preoperative imatinib. The study cohort comprised 1,571 patients with GISTs, 370 (23.6%) of whom were at very low-risk and 1,201 (76.4%) at low-risk of recurrence. The cohort included

799 (50.9%) men and 772 (49.1%) women of median age 57 (16 – 93) years. Patients were followed up to July 2024. The prognosis and its influencing factors were analyzed. Receiver operating characteristic curves for tumor diameter and Ki67 were established, and the sensitivity, specificity, area under the curve (AUC) and optimal cut-off value with 95% confidence intervals were calculated. Propensity score matching was implemented using the 1:1 nearest neighbor matching method with a matching tolerance of 0.02. **Results** With a median follow-up of 63 (12 – 267) months, the 5- and 10-year overall survival (OS) rates of the 1,571 patients were 99.5% and 98.0%, respectively, and the 5- and 10-year disease-free survival (DFS) rates were 96.3% and 94.4%, respectively. During postoperative follow-up, 3.8% (60/1,571) patients had disease recurrence or metastasis, comprising 0.8% (3/370) in the very low-risk group and 4.7% (57/1,201) in the low-risk group. In the low-risk group, recurrence or metastasis occurred in 5.5% (25/457) of patients with duodenal GISTs, 3.9% (25/645) of those with small intestinal GISTs, 9.2% (6/65) of those with rectal GISTs, and 10.0% (1/10) of those with colonic GISTs. Among the 60 patients with metastases, 56.7% (34/60) of the metastases were located in the abdominal cavity, 53.3% (32/60) in the liver, and 3.3% (2/60) in bone. During the follow-up period, 13 patients (0.8%) died of disease. Receiver operating characteristic curves were plotted for tumor diameter and Ki67 and assessed using the Jordon index. This showed that the difference in DFS between the two groups was statistically significant when the cutoff value for tumor diameter was 3.5 cm (AUC 0.731, 95% CI: 0.670 – 0.793, sensitivity 77.7%, specificity 64.1%). Furthermore, the difference in DFS between the two groups was statistically significant when the cutoff value for Ki67 was 5% (AUC 0.693, 95% CI: 0.624 – 0.762, sensitivity 60.7%, specificity 65.3%). Multifactorial analysis revealed that tumor diameter ≥ 3.5 cm, Ki67 $\geq 5\%$, and R1 resection were independent risk factors for DFS in patients with non-gastric GISTs at low risk of recurrence (all $P < 0.05$). Furthermore, age > 57 years, Ki67 $\geq 5\%$, and R1 resection were also independent risk factors for OS in patients with non-gastric GISTs at low risk of recurrence (all $P < 0.05$). We also grouped the patients according to whether they had received postoperative adjuvant treatment with imatinib for 1 or 3 years. This yielded 137 patients in the less than 1-year group, 139 in the 1-year plus group; and 44 in both the less than 3 years and 3-years plus group. After propensity score matching for age, tumor diameter, Ki67, and resection status, the differences in survival between the two groups were not statistically significant (all $P > 0.05$). The 10-year DFS and OS were 87.5% and 95.5%, respectively, in the group treated with imatinib for less than 1 year and 88.5% and 97.8%, respectively, in the group treated for more than 1 year. The 10-year DFS and OS were 89.6% and 92.6%, respectively, in the group treated with imatinib for less than 3 years and 88.0% and 100.0%, respectively, in the group treated with imatinib for more than 3 years. **Conclusion** The overall prognosis of primary, non-gastric, low recurrence risk GISTs is relatively favorable; however, recurrences and metastases do occur. Age, tumor diameter, Ki67, and R1 resection may affect the prognosis. For some patients with low risk GISTs, administration of adjuvant therapy with imatinib for an appropriate duration may help prevent recurrence and improve survival.

【 Key words 】 Gastrointestinal mesenchymal stromal tumor; Low recurrence risk; Surgical treatment; Imatinib; Adjuvant therapy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82072669); Beijing Bethune Charitable Foundation (WCJZL202109)

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是胃肠道最常见的间叶来源肿瘤^[1]。这是一组良恶性异质性非常大的肿瘤,生物学行为可以从完全良性到高度恶性^[2]。国际上已建立了多个风险分层系统来评估原发性 GIST 术后复发风险,包括改良版美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 分类系统^[3]、美国国防病理研究所 (Armed Forces Institute of Pathology, AFIP) 标准^[4]等,其中改良版 NIH 危险度分级在临床实践中最为广泛使用。尽管目前认为,改良版 NIH 危险度分级

中危、低危或者极低危的 GIST 患者的复发和转移概率极低,但临床实践中,非胃来源的低危 GIST 患者出现复发转移并非罕见;另外,非胃来源的中危 GIST 极为罕见,即对于非胃来源的 GIST,改良版 NIH 危险度分级的低危与高危之间存在较大的跳跃式断层^[3]。目前,国际国内针对高危或转移性 GIST 的预后及药物治疗开展了较多研究,但鲜有研究关注到非胃来源的低危及极低危 GIST^[5-7]。本研究拟收集国内多家大型 GIST 诊疗中心,探索在改良 NIH 分级系统中评价为极低危和低危的非胃

来源 GIST 这一组低复发风险人群的具体复发转移模式和预后模型。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用回顾性队列研究方法。

病例纳入标准:(1)病理学证实的原发性非胃来源 GIST;(2)改良版 NIH 危险度分级为极低危或低危(即低复发风险)^[3];(3)具有相对完整的临床病理学资料、术后治疗及预后信息。病例排除标准:(1)既往恶性肿瘤病史;(2)伴发同时性第二原发恶性肿瘤;(3)存在多发性 GIST;(4)术前接受了伊马替尼治疗。

按照上述标准,回顾性收集 2000 年 1 月至 2023 年 6 月期间,在国内 18 家医疗中心就诊并符合纳入标准的 1 571 例非胃来源的低复发风险 GIST 患者的临床病理及预后资料,18 家来源单位及病例数分布见表 1。全组中,370 例(23.6%)为极低危 GIST,1 201 例(76.4%)为低危 GIST。男性 799 例(50.9%),女性 772 例(49.1%),中位年龄 57(16~93)岁。本研究通过上海交通大学医学院附属仁济医院医学伦理委员会审批(审批号:Y2024-221-B)。

二、观察指标

(1)临床病理信息:包括肿瘤大小、核分裂象、改良 NIH 危险度分级(2008 版)、肿瘤部位(十二指肠、小肠、结肠、直肠、食管、胃肠道外)、免疫组化特征、基因检测情况。(2)手术相关信息:手术方式(腹腔镜手术、开放手术、经自然腔道切除)、切除状态(R_0 、 R_1)。(3)术后治疗及生存信息:包括术后辅助治疗情况、是否复发转移以及生存情况。随访时间截至 2024 年 7 月。

总生存时间(overall survival, OS)定义为自初次诊断为 GIST 至末次随访日或因 GIST 死亡的时间;无病生存时间(disease-free survival, DFS)定义为原发 GIST 患者自手术治疗日为起点至临床诊断复发转移或末次随访日为终点的时间。

三、统计学方法

应用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析, GraphPad Prism 8.0 软件绘制生存曲线,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布的计量资料以 M (范围)表示,计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。建立肿瘤长径及 Ki67 的 ROC 曲线,以 95%CI 评估灵敏度、特异度、曲线下面积(area under curve, AUC)和最佳临界(cut-off)值。倾向评分匹配按 1:1 最近邻匹配法匹配,匹配容差 0.02。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

一、总体预后

1 571 例患者中位随访时间 63(12~267)个月。5 年、10 年的总生存率分别为 99.5% 和 98.0%,5 年、10 年的无病生存率分别为 96.3% 和 94.4%,见图 1。术后随访期间,3.8%(60/1 571)患者疾病出现复发转移,其中改良版 NIH 危险度分级为极低危 GIST 出现复发转移比例为 0.8%(3/370),低危 GIST 者为 4.7%(57/1 201)。在 57 例出现复发转移的低危 GIST 患者中,GIST 部位占比分别为十二指肠 5.5%(25/457)、小肠 3.9%(25/645)、直肠 9.2%(6/65),结肠 1/10。60 例复发转移患者中,56.7%(34/60)腹腔转移,53.3%(32/60)肝脏转移,3.3%(2/60)骨转移。随访期间,因疾病复发转移死亡的患者共 13 例(0.8%)。

表 1 1 571 例非胃来源的极低危或低危胃肠间质瘤(GIST)病例来源单位及其例数分布(例)^a

病例来源单位	例数	病例来源单位	例数
上海交通大学医学院附属仁济医院	315	南方医科大学南方医院赣州医院	42
浙江大学医学院附属第一医院	251	南京医科大学第一附属医院	41
解放军总医院	192	解放军空军特色医学中心	23
华中科技大学同济医学院附属协和医院	174	北京大学人民医院	21
四川大学华西医院	130	山西省肿瘤医院	16
上海交通大学医学院附属瑞金医院	108	江苏省肿瘤医院	11
中山大学附属第一医院	97	山东省立医院	7
浙江大学医学院附属邵逸夫医院	76	中山大学肿瘤防治中心	6
复旦大学附属肿瘤医院	48	复旦大学附属中山医院	13

注:^a采用改良版美国国立卫生研究院分级标准^[3]

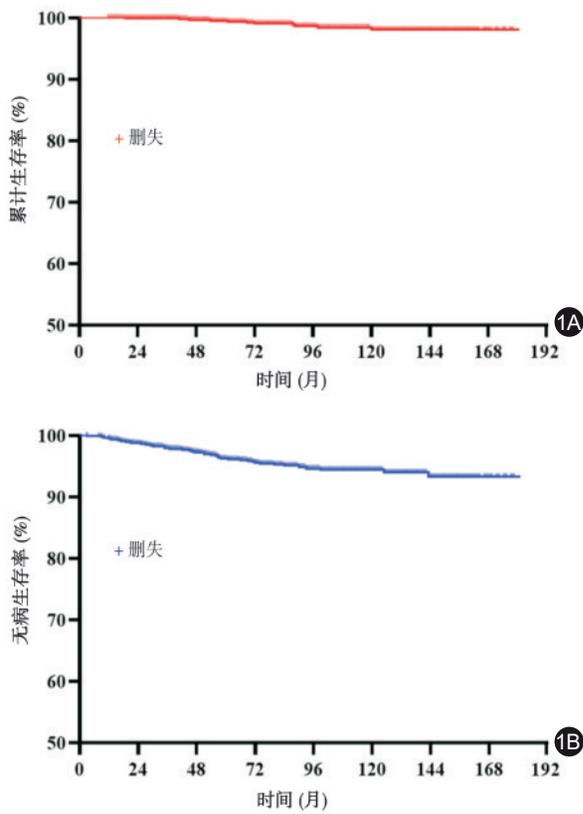


图1 1571例原发性非胃来源低复发风险胃肠道间质瘤(GIST)的生存曲线 1A.总体生存率;1B.无病生存率

二、预后影响因素

对肿瘤长径及Ki67绘制ROC曲线,采用约登指数提示,当肿瘤长径的最佳临界值为3.5 cm时,两组之间DFS差异具有统计学意义(AUC:0.731,95%CI:0.670~0.793,灵敏度为77.7%,特异度为64.1%);当Ki67的最佳临界值为5%时,两组之间DFS差异具有统计学意义(AUC:0.693,95%CI:0.624~0.762,灵敏度为60.7%,特异度为65.3%)。见图2。

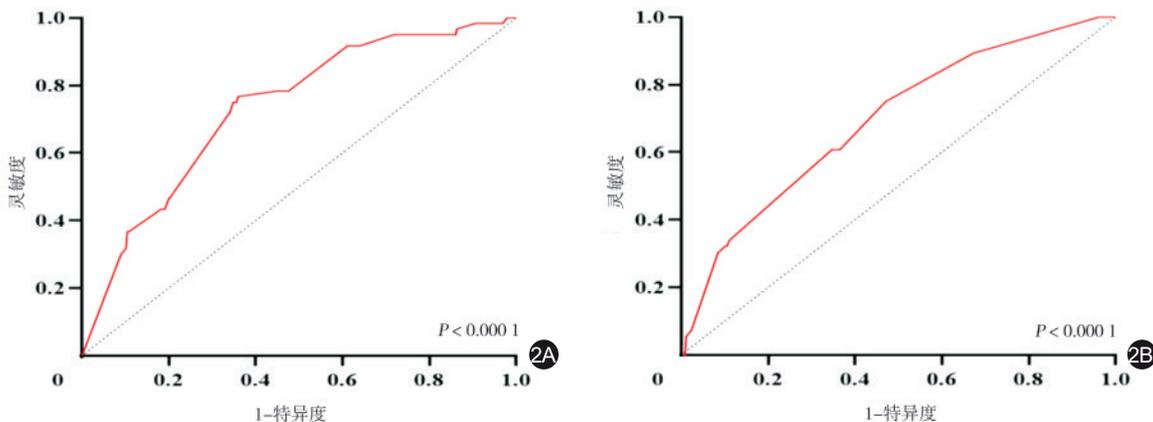


图2 根据无病生存曲线绘制的受试者工作特征(ROC)曲线 2A.肿瘤长径;2B.Ki67

单因素分析结果显示,肿瘤长径和Ki67是原发性非胃来源低复发风险GIST患者DFS的相关因素(均 $P < 0.05$);性别、年龄、肿瘤部位、是否 R_1 切除以及是否为KIT第11号外显子突变与DFS无明显关系(均 $P > 0.05$)。年龄、肿瘤长径以及Ki67是原发性非胃来源低复发风险GIST患者OS的相关因素(均 $P < 0.05$);性别、肿瘤部位、是否 R_1 切除以及是否为KIT第11号外显子突变对OS则无明显影响(均 $P > 0.05$)。见表2。

多因素分析结果显示,肿瘤长径 ≥ 3.5 cm、Ki67 $\geq 5\%$ 和 R_1 切除是原发性非胃来源低复发风险GIST患者DFS的独立危险因素;年龄 > 57 岁、Ki67 $\geq 5\%$ 和 R_1 切除是原发性非胃来源低复发风险GIST患者OS的独立危险因素($P < 0.05$)。见表3。

三、伊马替尼辅助治疗效果

剔除162例无Ki67信息患者后,本研究纳入了1409例改良版NIH危险度分级为低危或极低危具有完整病理信息的GIST患者,其中术后接受了伊马替尼辅助治疗满1年者139例、满3年者44例,未接受辅助治疗或辅助治疗不满1年者1270例、不满3年者1365例。为了尽可能地减少回顾性研究中协变量中存在的选择误差,本研究对年龄、肿瘤的长径、Ki67以及切除状态进行了倾向评分匹配。见表4和表5。

倾向评分匹配后的伊马替尼辅助治疗情况分组的DFS及OS进一步分析显示,接受伊马替尼治疗不满1年组的5年DFS和OS为91.2%和98.2%,10年DFS和OS为87.5%和95.5%,接受伊马替尼治疗超过1年组的5年DFS和OS为93.1%和100.0%,10年DFS和OS为88.5%和97.8%,两组间差异未达到统计学意义($P = 0.498, P = 0.348$),见图3。接受伊马替

表 2 影响 1 571 例原发性非胃来源胃肠道间质瘤(GIST)患者无病生存(DFS)和总体生存(OS)的单因素分析

临床病理特征	例数	DFS		OS	
		HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别		1.299(0.783~2.155)	0.313	1.134(0.382~3.365)	0.821
男	772				
女	799				
年龄(岁)		0.796(0.476~1.331)	0.375	0.196(0.065~0.596)	0.006
≤57	888				
>57	683				
肿瘤部位		-	0.225	-	0.646
十二指肠	568				
小肠	758				
结肠	23				
直肠	176				
食管	28				
胃肠道外	18				
肿瘤长径(cm)		0.228(0.137~0.379)	<0.001	0.373(0.125~1.111)	0.028
<3.5	845				
≥3.5	726				
Ki67		0.316(0.181~0.552)	<0.001	0.101(0.028~0.362)	<0.001
<5%	906				
≥5%	503				
切除状态		0.794(0.368~1.716)	0.523	0.520(0.106~2.552)	0.311
R ₀	1 399				
R ₁	172				
基因检测信息 ^a		0.510(0.247~1.053)	0.109	1.005(0.184~5.495)	0.995
非KIT第11外显子突变	164				
KIT第11外显子突变	316				

注:^a基于 480 例数据结果,“-”表示无数值

表 3 影响原发性非胃来源胃肠道间质瘤(GIST)患者无病生存(DFS)和总体生存(OS)的多因素分析

临床病理因素	DFS				
	b值	标准误	Wald值	HR(95%CI)	P值
肿瘤长径(≥3.5 cm/<3.5 cm)	1.670	0.357	21.896	5.315(2.640~10.699)	<0.001
Ki67(≥5%/<5%)	1.078	0.277	15.151	2.938(1.707~5.054)	<0.001
切除状态(R ₁ /R ₀)	1.175	0.419	7.856	3.238(1.424~7.364)	0.005
临床病理因素	OS				
	b值	标准误	Wald值	HR(95%CI)	P值
年龄(>57岁/≤57岁)	2.072	0.797	6.759	7.944(1.665~37.893)	0.009
肿瘤长径(≥3.5 cm/<3.5 cm)	1.296	0.822	2.485	3.656(0.729~18.237)	0.115
Ki67(≥5%/<5%)	2.416	0.790	9.359	11.206(2.383~52.700)	0.002
切除状态(R ₁ /R ₀)	2.035	0.898	5.135	7.656(1.316~44.521)	0.024

尼治疗不满 3 年组的 5 年 DFS 和 OS 为 89.6% 和 96.8%, 10 年 DFS 和 OS 为 89.6% 和 92.6%, 接受伊马替尼治疗超过 3 年组的 5 年 DFS 和 OS 为 93.9% 和 100.0%, 10 年 DFS 和 OS 为 88.0% 和 100.0%, 两组间差异未达到统计学意义 ($P=0.388$, $P=0.188$)。见图 4。

讨 论

2002 年, 哈佛医学院的 Fletcher 等^[8]首次提出了完整的危险度分级——Fletcher 危险度分级, 随后被 NIH 采纳, 成为了最早的 NIH 危险度分级。但最初由于该危险度分级仅纳入了 2 个病理学指标

表 4 是否接受 1 年伊马替尼辅助治疗胃肠间质瘤(GIST)患者的倾向评分匹配前后临床病理资料比较[例(%)]

组别	例数	年龄(岁)		肿瘤长径(cm)		Ki67		切除状态	
		> 57	≤ 57	≥ 3.5	< 3.5	< 5%	≥ 5%	R ₀	R ₁
倾向评分匹配前									
不满 1 年组	1 270	583(45.9)	687(54.1)	559(44.0)	711(56.0)	824(64.9)	446(35.1)	1 133(89.2)	137(10.8)
治疗 1 年组	139	45(32.4)	94(67.6)	96(69.1)	43(30.9)	82(59.0)	57(41.0)	130(93.5)	9(6.5)
χ ² 值		9.285		31.601		1.893		2.509	
P值		0.002		<0.001		0.169		0.113	
倾向评分匹配后									
不满 1 年组	137	49(35.8)	88(64.2)	95(69.3)	42(30.7)	81(59.1)	56(40.9)	123(89.8)	14(10.2)
治疗 1 年组	139	45(32.4)	94(67.6)	96(69.1)	43(30.9)	82(59.0)	57(41.0)	130(93.5)	9(6.5)
χ ² 值		0.354		0.003		0.000		1.266	
P值		0.552		0.960		0.982		0.261	

表 5 是否接受 3 年伊马替尼辅助治疗胃肠间质瘤(GIST)患者的倾向评分匹配前后临床病理资料比较[例(%)]

组别	例数	年龄(岁)		肿瘤长径(cm)		Ki67		切除状态	
		> 57	≤ 57	≥ 3.5	< 3.5	< 5%	≥ 5%	R ₀	R ₁
倾向评分匹配前									
不满 3 年组	1 365	613(44.9)	752(55.1)	623(45.6)	742(54.4)	879(64.4)	486(35.6)	1 222(89.5)	143(10.5)
治疗 3 年组	44	15(34.1)	29(65.9)	32(72.7)	12(27.3)	27(61.4)	17(38.6)	41(93.2)	3(6.8)
χ ² 值		2.019		12.571		0.171		0.283	
P值		0.155		<0.001		0.679		0.595	
倾向评分匹配后									
不满 3 年组	44	18(40.9)	26(59.1)	31(70.5)	13(29.5)	23(52.3)	21(47.7)	41(93.2)	3(6.8)
治疗 3 年组	44	15(34.1)	29(65.9)	32(72.7)	12(27.3)	27(61.4)	17(38.6)	41(93.2)	3(6.8)
χ ² 值		0.436		0.056		0.741		0.000	
P值		0.509		0.813		0.389		1.000	

——肿瘤长径和核分裂象,并不能很好地对各种类型的 GIST 预后准确评估,从而诞生了新的分级标准。AFIP 标准是第一个使用大样本量的数据库,共纳入了 1 765 例胃 GIST、906 例小肠 GIST 和 111 例结直肠 GIST 患者的长期随访研究资料,依据肿瘤长径和核分裂象,罗列了各部位原发性 GIST 疾病进展风险,但其数据记忆较为复杂^[4]。2008 年,改良 NIH 危险度分级在原危险度分级上引入了肿瘤位置和肿瘤破裂的参数后,其对 GIST 患者复发危险度预测得到了较好的改善,且并未增加临床使用难度,至今仍被广泛使用^[3]。尽管目前的危险度分级已经能够较为准确合理地推断了大多数 GIST 的生物学行为,但仍有一些“超出违背”危险度分级的病例报道,即复发风险在低危甚至极低危的 GIST,术后短期出现了复发和转移。既往针对低复发风险 GIST 的研究也通常纳入了胃来源^[9-10];而本身胃来源 GIST 预后较好,临床上鲜有低复发风险胃 GIST 复发转移。因此,本研究回顾性纳入了国

内 18 家 GIST 诊疗体量较大的医疗中心近 1 600 例原发性非胃来源的改良 NIH 危险度分级为极低危或低危的低复发风险 GIST,可以较为真实客观地反映出该类 GIST 的疾病预后。

一直以来,肿瘤长径和核分裂象是 GIST 危险分层最广泛应用的病理学特征,AFIP 标准中,≤ 2 cm 的 GIST,无论肿瘤来源,其疾病进展风险均为 0,直径 > 2 和 ≤ 5 cm 非胃来源 GIST 的疾病进展风险则在 4.3%~8.5%,而胃来源仅为 1.9%^[4]。在改良版 NIH 危险度分级中,直径 ≤ 2 cm 和核分裂象计数 ≤ 5/50 高倍视野的 GIST,无论肿瘤来源,均被认为是极低危 GIST,而直径 > 2 cm 和 ≤ 5 cm 的 GIST 则统一被认为是低危 GIST^[3];对于胃来源 GIST,改良版 NIH 分级涵盖了从极低危、低危、中危到高危不同危险度分级,而非胃来源的 GIST 缺少中度复发风险的描述,其危险度分级直接从低危跨至高危。2017 年中国临床肿瘤学会 GIST 专委会对改良版 NIH 分级的进行了修订,将肿瘤长径 ≤ 2 cm 和核分裂象计数 6~10/50 高

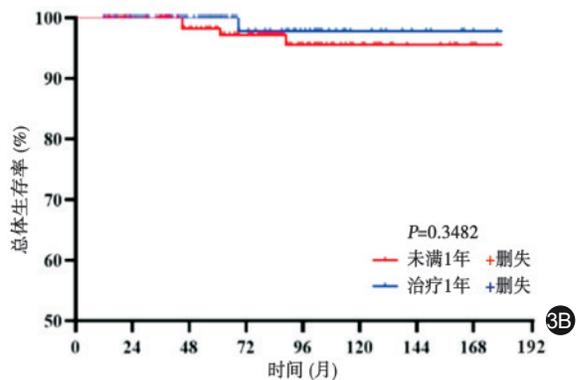
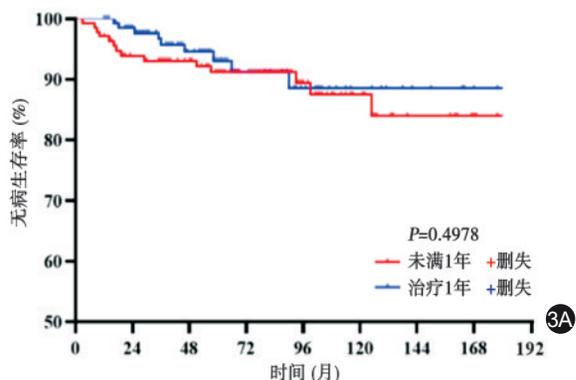


图3 匹配后原发性非胃来源低复发风险胃肠道间质瘤(GIST)接受至少1年伊马替尼治疗的生存曲线 3A.无病生存率;3B.总体生存率

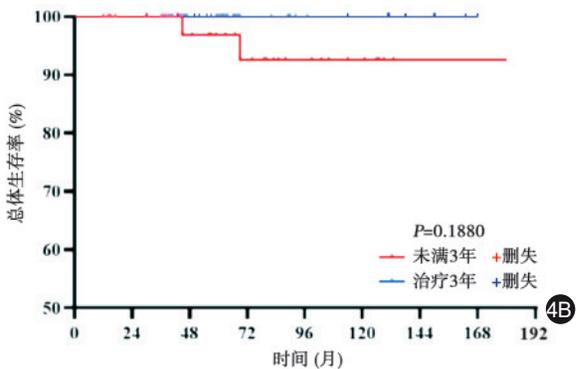
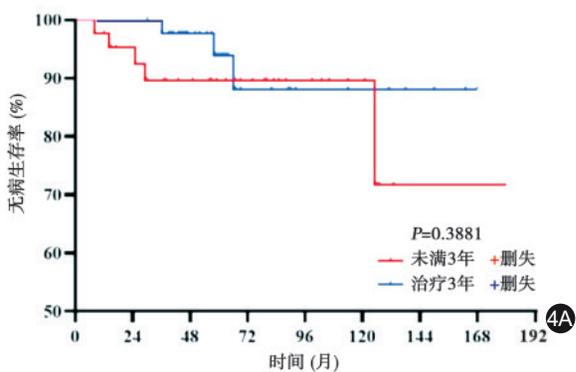


图4 匹配后原发性非胃来源低复发风险胃肠道间质瘤(GIST)接受至少3年伊马替尼治疗的生存曲线 4A.无病生存率;4B.总体生存率

倍视野的GIST纳入中危GIST中;但临床实践中,非胃来源直径 ≤ 2 cm和核分裂象计数6~10/50高倍视野的GIST相当罕见,该修订版标准对筛选非胃来源的中度复发风险GIST的潜能有限。

在本研究中,非胃来源极低危GIST术后随访期间患者疾病出现复发转移为0.8%,低危GIST为4.7%,其中十二指肠5.5%、小肠3.9%、直肠9.2%,与AFIP数据库相仿^[4]。本研究中,5年和10年的OS分别为99.5%和98.0%,5年和10年的DFS分别为96.3%和94.4%。意大利肉瘤组参与机构曾在2023年发表了一项多中心回顾性研究,得到了近似的结果,并建议由于本身低风险人群复发概率较低,需要修改随访计划,以减少目前推荐的随访策略中的焦虑,复查的成本和辐射的暴露^[9]。另两项研究同样认为,目前低复发风险人群的复查频率较高、耗费成本高,收效甚微^[11-12]。多项指南中推荐,低复发风险每年至少完成1次影像学随访^[13-14]。而临床中,大多数低复发风险患者并未完成指南推荐的复查计划,同时诊疗中心的随访重点也并不在于此类低风险患者。本研究中,超过50%的患者确诊复发转移的初始部位为肝脏,常规体检即可发现,因此,具有相关危险因素的GIST仍应规律按计划随访就诊,同时,医师应提供个体化的随访建议。

本研究限制于低危或极低危GIST,因此全人群核分裂象均 $\leq 5/50$ 高倍视野,根据肿瘤长径ROC曲线计算的最佳截断值为3.5 cm,在肿瘤长径 ≥ 3.5 cm的非胃低复发风险GIST中显示出更差的DFS及OS,本研究中有接近1/3发生转移的GIST的肿瘤长径为5 cm。病理科对于手术标本的测量并非手术切除后即可完成,在测量前可能由于时间的推移,肿瘤细胞脱水,导致不可避免的直径低估;同时部分外科医师在完成手术后,会对标本进行简单解剖观察肿瘤质地,同样会影响病理科医生对肿瘤长径的精确判断,而5 cm的直径分类,即便是增加1 mm,都会被归为高危GIST,其肿瘤复发风险成倍上升(AFIP中小肠由4.3%上升至24%)^[4];同时进行伊马替尼辅助治疗及密切的影像学随访,在5 cm临界线上的非胃来源GIST或许应作为高危GIST处置更能使患者获益。

Ki67是一种与细胞有丝分裂相关的细胞核抗原,反映了细胞分裂及其增殖活性,广泛应用于实体肿瘤的预后评估;近年来也有学者认为,应将Ki67纳入GIST危险度分级标准中^[15-16]。本研究中,

利用 ROC 曲线计算的适宜最佳截断值为 5%, 当 Ki67 \geq 5% 时, 非胃来源低复发风险 GIST 的 DFS 及 OS 显著下降, 并且复发转移 GIST 中部分病例初次切除时的 Ki67 超过了 20%, 对于这部分患者, 尽管核分裂象 $<5/50$ 高倍视野, 但在临床上仍应予以重视。

本研究中, 非胃来源低复发风险 GIST 的基因检测完成率并不高, 仅 30.6% (480/1 571) 的患者术后完成了 KIT/PDGFR α 检测, 接受辅助治疗的患者中完成基因检测的仅 62.9% (107/170), 即便是复发转移后, 具有基因检测结果的 GIST 仍仅为 53.3% (32/60), 在复发转移的 GIST 中, 4 例为 KIT 9 外显子突变, 25 例为 KIT 11 外显子突变, 1 例为 KIT 13 外显子突变, 1 例为野生型。对于一些存在不良预后因素的低复发风险 GIST, 可能完善基因检测可以提供更好的治疗指导。

R₀ 切除是局限性 GIST 的标准治疗方法。既往多项研究均提示, R₁ 切除并不会影响 DFS 及 OS^[17-18]。在 1 571 例纳入本研究的 GIST 中, R₁ 切除率为 10.9%, 其中食管、十二指肠多以内镜下非全层切除为主, 且主要为极低危 GIST; 而直肠 GIST 因为其位置的特殊性, R₁ 切除率远高于其他部位, 低危直肠 GIST 中经自然腔道切除 (经肛或经肠镜) 占 56.9% (37/65), 极低危直肠 GIST 占 85.6% (95/111)。在本研究所有复发转移的 GIST 中, 有 15% (9/60) 为 R₁ 切除, 其中 6 例为直肠来源经肛门切除, 3 例为十二指肠来源内镜黏膜下剥离术切除。多因素分析也提示了 R₁ 切除是非胃来源低复发风险 GIST 的独立危险因素, 这可能是由于低复发风险 GIST 的总体预后较好, 同时本研究精准聚焦于非胃来源的低危、极低危 GIST, 去除了以往研究中的其他独立危险因素, 如肿瘤破裂、高核分裂以及长径 >5 cm 等, 因此, 在其他独立危险因素的权重消失或下降后, 在非胃来源的低复发风险 GIST 中, R₁ 切除可能导致一定程度的复发风险上升, 是需要临床关注的。

既往研究中, 伊马替尼辅助治疗均仅针对中高复发风险 GIST, 这些研究的数据不支持伊马替尼治疗复发风险低的 GIST 患者^[19]。本研究中, 倾向评分匹配前, 我们发现, 非胃来源低危 GIST 接受伊马替尼辅助治疗与其肿瘤长径以及 Ki67 存在一定关联, 在临床实践中, 肿瘤长径偏大的 GIST、Ki67 较高的 GIST 似乎更愿意接受较长的伊马替尼辅助治疗时间; 倾向评分匹配后, 非胃来源低危

GIST 是否接受了满 1 年或者满 3 年的辅助治疗并不影响疾病复发及生存, 这可能是与低危 GIST 总体预后仍较好、复发及死亡的事件发生数随着时间的推移总体较低、低危 GIST 接受伊马替尼辅助治疗并非指南及临床实践推荐有关。从长远看, 伊马替尼辅助治疗似乎并不能使低危 GIST 获益; 但需要注意的是, 本研究跨度时间较长, 中位随访时间超过 5 年, 匹配后 DFS 的生存曲线无论是 1 年辅助还是 3 年辅助, 均在 5 年内分离, 而在 5 年后逐渐交汇平行, 这与 Z9001、SSG XVIII 研究中的结果相似^[20-21]; 提示伊马替尼辅助治疗仍能给具有一定复发风险的 GIST 带来 DFS 获益。本研究中匹配后的 OS 曲线则无明显分离交汇, 可能是由于本研究中死亡事件发生较少, 且绝大多数低复发风险的 GIST 本身肿瘤增殖速度较缓、复发后药物治疗疗效较满意, 未能观察到阳性结果。关于低复发风险非胃来源 GIST 的伊马替尼辅助治疗, 可能需要综合全面的评估, 对于位于分界线上的 GIST (5 cm、核分裂象计数为 5 个/50 HPF 以及具有高 Ki67 等), 结合考虑患者肿瘤原发部位、手术情况、经济能力以及治疗意愿, 评判是否可以适当给予术后伊马替尼的辅助治疗。

本研究为回顾性研究, 总跨度时间较长, 尽管中位随访时间超过 5 年, 但仍存在时间异质性较大, 部分患者随访时间偏短, 未能观察到有意义临床事件发生的可能; 同时, 多中心回顾性研究存在一定的局限性, 如肿瘤病理各单位较难统一标准、部分临床病理信息缺失、低复发风险患者失访率高等, 一定程度上影响了研究结果的全面性和权威性, 期待未来可以建立全国性大数据登记平台, 完善 GIST 诊疗的全程跟踪随访, 提供更好的科学研究数据。

综上, 原发性非胃来源低复发风险 GIST 的总体预后较为理想, 但存在一定复发转移概率, 肿瘤长径、Ki67、是否为 R₁ 切除是原发性非胃来源低复发风险 GIST 患者 DFS 的独立影响因素; 年龄、肿瘤长径、Ki67、是否为 R₁ 切除是原发性非胃来源低复发风险 GIST 患者 OS 的独立影响因素。针对改良 NIH 危险度分级在低危和高危之间的“跳跃”, 部分参数可能有助于该分级的进一步完善。对于部分存在危险因素的低复发风险 GIST, 接受适当时长的伊马替尼辅助治疗可能有助于预防复发、改善生存。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 杨琳希:文献检索,论文撰写,数据分析;杨伟历、吴欣、张鹏、张波、马君俊、张信华、钱浩然、周焯、陈韬、徐皓、顾国利、高志冬、翟刚、孙小峰、靖昌庆、邱海波和高晓东:主要临床数据收集,数据整理,研究实施;汪明:进行研究指导,结果的审阅与解释;曹晖:酝酿和设计研究方案,指导实施研究,起草文章,获取研究经费,对文章的知识性内容做批评性审阅。

参 考 文 献

- [1] Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011,11(12):865-878. DOI: 10.1038/nrc3143.
- [2] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23(2): 70-83. DOI: 10.1053/j.semmp.2006.09.001.
- [3] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10):1411-1419. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.025.
- [4] Goh BK, Chow PK, Yap WM, et al. Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008,15(8):2153-2163.
- [5] Klug LR, Khosroyani HM, Kent JD, et al. New treatment strategies for advanced-stage gastrointestinal stromal tumours[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022,19(5):328-341. DOI: 10.1038/s41571-022-00606-4.
- [6] Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3):265-274. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70299-6.
- [7] 石一航,张信华.伊马替尼在胃肠间质瘤术后辅助治疗中的20年回溯[J/CD].*消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023,15(1): 71-75. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2023.01.014.
- [8] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 459-465. DOI: 10.1053/hupa.2002.123545.
- [9] D'Ambrosio L, Fumagalli E, De Pas TM, et al. Guideline-based follow-up outcomes in patients with gastrointestinal stromal tumor with low risk of recurrence: a report from the Italian sarcoma group[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(11): e2341522. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.41522.
- [10] Cao L, Lin C, Liu Y, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of postoperative recurrence or metastasis of low-risk gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Surg Oncol*, 2024,22(1):65. DOI: 10.1186/s12957-024-03339-z.
- [11] Khan M, Urban C, Vanwyk A, et al. Utility and costs of surveillance imaging for low- and very low-risk gastrointestinal stromal tumors[J]. *Surgery*, 2024, 175(3): 752-755. DOI: 10.1016/j.surg.2023.10.009.
- [12] Berndsen M, Renberg S, Hølmekbak T, et al. Long-term outcome after surgical resection of non-high-risk gastrointestinal stromal tumours without adjuvant therapy[J]. *Br J Surg*, 2023,110(12):1857-1862. DOI: 10.1093/bjs/znad309.
- [13] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) (version 2.2024) [EB/OL]. [2024-09-04]. <https://www.nccn.org/uidelines/guidelines-detail-category=1&id=1507>.
- [14] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤诊疗指南2024[M].人民卫生出版社.
- [15] Liu X, Qiu H, Zhang P, et al. Ki-67 labeling index may be a promising indicator to identify "very high-risk" gastrointestinal stromal tumor: a multicenter retrospective study of 1022 patients[J]. *Hum Pathol*, 2018, 74:17-24. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.09.003.
- [16] Liu X, Qiu H, Wu Z, et al. A novel pathological prognostic score (PPS) to identify "very high-risk" patients: a multicenter retrospective analysis of 506 patients with high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. *J Gastrointest Surg*, 2018,22(12):2150-2157. DOI: 10.1007/s11605-018-3799-5.
- [17] Thibaut F, Veziat J, Warlaumont M, et al. Prognostic impact of positive microscopic margins (R1 resection) in patients with GIST (gastrointestinal stromal tumours): Results of a multicenter European study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2024, 50(6): 108310. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108310.
- [18] Hølmekbak T, Bjerkehagen B, Hompland I, et al. Relationship between R1 resection, tumour rupture and recurrence in resected gastrointestinal stromal tumour [J]. *Br J Surg*, 2019, 106(4): 419-426. DOI: 10.1002/bjs.11027.
- [19] Whooley P, Correa E, von Mehren M. Deciding on the duration of adjuvant therapy in gastrointestinal stromal tumor[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(5): 547-556. DOI: 10.1080/14737140.2021.1863149.
- [20] Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15):1563-1570. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.2046.
- [21] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Survival outcomes associated with 3 years vs 1 year of adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: an analysis of a randomized clinical trial after 10-year follow-up[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(8): 1241-1246. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2091.