

格列卫治疗 30 例胃肠道间质瘤临床研究

周道平, 魏元东

(安徽医学高等专科学校附属医院肿瘤科, 安徽 合肥 230022)

摘要: **目的** 总结分析格列卫治疗胃肠间质瘤的临床体会。 **方法** 2005 年 8 月~2007 年 3 月共有 30 例晚期胃肠道恶性间质瘤患者进入研究, 所有病例均经术后病理证实, CD117 表达阳性, 并至少有一个客观可测量的病灶。格列卫 400 mg, 口服, 每天 1 次。 **结果** 30 例患者均可评价, 获得 PR 23 例(76.7%), SD 3 例(10.0%), PD 4 例(13.3%), 总的疾病控制率 86.7%。未出现 3~4 级毒性反应。 **结论** 格列卫是一种比较有效的新型分子靶向治疗药物, 不良反应轻微, 可用于术后复发或转移的胃肠道间质瘤治疗。

关键词: 胃肠肿瘤/药物疗法; 甲磺酸伊马替尼/治疗应用; 肿瘤转移; 基因; 突变; 不良反应

中图分类号: R735.2; R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-1692(2007)05-0448-04

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是发生于消化道原发性间叶源性肿瘤。目前认为, 胃肠道间质瘤是由于原癌基因 c-Kit (CD117)^[1]或 PDGFRA(血小板衍化生成因子 α)^[2]发生基因突变, 引起受体酪氨酸激酶活化, 细胞增殖失控, 从而导致肿瘤形成和进展, 因此针对酪氨酸激酶的靶向治疗无疑成为 GIST 治疗的关键。尽管 c-Kit 突变与 PDGFRA 突变是相互独立的, 但其酪氨酸激酶活性物均可被格列卫(甲磺酸伊马替尼)选择性地抑制^[3]。2005 年 8 月~2007 年 3 月, 本科应用格列卫治

疗 30 例术后复发的胃肠道间质瘤患者, 现将疗效及毒副作用报告如下。

1 材料及方法

1.1 临床资料 患者入选标准: 2005 年 8 月~2007 年 3 月入组 GIST 患者 30 例, 入选的病例符合以下标准: (1) 均术后病理证实为梭形和(或)上皮样细胞肿瘤, CD117 表达阳性; (2) 至少有一个客观可测量的病灶; (3) KPS 评分 ≥ 60 ; (4) 预计生存 > 3 个月。病例中接受过放疗、化疗等其它治疗者不限, 但停止治疗 4 周以上。

1.2 治疗方法 格列卫由诺华制药有限公司生产, 用法均为每日 1 次, 清晨顿服。29 个病例起始量为每日 400 mg, 其中 6 例因肿瘤进展, 增加至 600 mg, 1 例

收稿日期: 2007-04-16

作者简介: 周道平(1967-), 男, 安徽舒城人, 安徽医学高等专科学校附属医院副主任医师, 从事肿瘤内科临床研究。

或加重原有非肿瘤合并症的病例。无一例因化疗所致毒副反应而延迟或停止化疗。

草酸铂联合低剂量 5-FU 持续输注治疗胃癌疗效较好, 毒副反应较轻, 比较适合老年晚期胃癌患者, 但其远期疗效还有待进一步随访观察。

参考文献:

- [1] Ajani JA. Current status of therapy for advanced gastric carcinoma [J]. Oncology (Huntingt), 1998, 12 (8 Suppl 6): 99-102.
- [2] Seitz JF, Duffaud F, Dahan L, et al. Adenocarcinomas of the distal esophagus and gastric cardia: what chemotherapy or chemoradiotherapy for recurrent or metastatic disease [J]? Cancer Radiother, 2001, 5 (Suppl 1): 107-112.

- [3] Wasserman E, Cuvier C, Lokier F, et al. Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics [J]. J Clin Oncol, 1999, 17(6): 1751-1759.
- [4] 潘良熹, 陆建伟, 胡赛男, 等. 草酸铂、氟尿嘧啶为主化疗方案治疗晚期消化道肿瘤[J]. 江苏医药, 2003, 29 (1): 23-25.
- [5] De Gramont A, Figier A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(16): 2938-2947.
- [6] 孙亚红, 于金名, 张宝轩. 国产草酸铂联合氟尿嘧啶及甲酰四氢叶酸钙治疗胃癌近期疗效分析[J]. 肿瘤防治杂志, 2003, 10(5): 516-517.

起始量为每日 200 mg, 14 个月后增加至 300 mg。所有病例均为连续服药, 时间最长为 3 年 6 个月, 最短为 3 个月, 平均 12.5 个月。

1.3 评价标准 肿瘤客观疗效采用 RECIST 标准进行评价, 若证实所有病灶完全消失并持续 4 周以上为完全缓解 (CR), 证实 $\geq 30\%$ 从基线下降并持续 4 周以上为部分缓解 (PR), 观察到 $\geq 20\%$ 的增长或有新的损伤出现为疾病进展 (PD), 介于 PR 和 PD 之间为疾病稳定 (SD)。毒性反应按照世界卫生组织 (WHO) 抗癌药物毒性反应分为 0~Ⅳ 度进行评价。

1.4 统计学分析 以住院、信访和门诊定期复查的形式进行随访。随访期限为确诊当天至 2004 年 12 月 31 日。生存时间以月为单位, 从明确诊断当天起到死亡或最近的随访日止。采用 SPSS 11.0 统计软件包分析数据。以 Kaplan-Meier 法计算生存率, Log-rank 检验进行单因素分析, 疗效相关性分析采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 患者的一般状况 见表 1。

表 1 患者的一般状况

临床特点	例数(%)
性别	
男	24(80.0)
女	6(20.0)
临床分期	
I ~ III	14(46.7)
IV	16(53.3)
原发部位	
小肠	23(76.7)
胃	3(10.0)
腹腔	4(13.3)
既往治疗情况	
手术	22(73.3)
手术+化疗	8(26.7)

2.2 客观疗效 服药 3 个月后进行 CT 检查评价疗效。本组无 CR 病例, PR 23 例(76.7%), SD 3 例(10.0%), PD 4 例(13.3%)。有效率 (CR+PR) 为 76.7%, 疾病控制率 (CR+PR+SD) 为 86.7%。其中 4 例服 400 mg 稳定一段时间后出现进展, 改 600 mg 后仍然有效, 取得稳定; 而其中 1 例服 400 mg 无效, 改 600 mg 无效, 改 800 mg 仍然无效, 疾病持续进展。

2.2 症状控制 患者服药后 1 周~4 周自觉腹痛、腹胀、纳差、乏力等一般症状有所改善。本组中 22 例患者有疾病相关症状, KPS 评分稳定及改善占

81.8%。

2.3 生存情况 截至统计日, 随访率 100.0%, 生存时间最长 42 个月, 最短 2 个月, 死亡 2 例, 中位生存期尚未到达, 目前生存时间超过 1 年者为例, 全组 1 年生存率 56.7%, 2 年生存率 23.3%, 分期与总生存有关, 无进展生存最长 42 个月, 中位无进展生存 12.5 个月(图 1)。

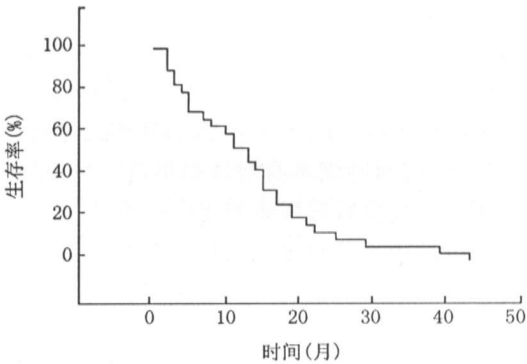


图 1 无进展生存曲线图

2.4 毒副反应 服药期间观察到的毒副反应见表 2。

表 2 患者服用格列卫期间主要毒副反应

毒副反应	分级(度)	例数(%)
眼睑水肿	I ~ II	11(36.7)
皮疹	I ~ III	4(13.3)
恶心、呕吐	I ~ II	3(10.0)
下肢水肿	I	2(6.6)
腹痛、腹泻	II	1(3.3)

3 讨 论

GIST 起源于胃肠道的间质干细胞——Cajal 细胞。它是星形胶质细胞, 呈网状结构, 超微结构发现它既含平滑肌细胞的特点又具有神经细胞的特征, 是胃肠神经末梢与平滑肌细胞之间连接所不能少的细胞, 是胃肠道慢波活动的起搏。大多数 GIST 是 c-Kit 基因突变(突变率 $> 85\%$) 导致 Kit 酪氨酸激酶持续活化, 细胞增殖分化失控形成的。过去因为大体形态与光学显微镜特点及病理技术方面的限制, 胃肠道间质瘤一直被诊断为平滑肌肿瘤, 少数被诊断为神经鞘瘤或纤维组织细胞瘤。由于其特殊组织学、免疫表型及分子遗传学特点, Mazur 和 Clark 于 1983 年首次提出了 GIST 这个概念, 渐渐将其视为一个独立的肿瘤实体与胃肠道的肌源性或神经源性的肿瘤区分开来。GIST 可发生在从食管至直肠的消化道的任何部位, 多发生于胃和小肠, 其中发生于胃占 60%~70%, 小肠占 20%~30%, 胆管、直肠和结肠占 7%, 另有 2%~3% 发生于食管, 甚至腹腔内

的网膜、肠系膜^[5]。临床表现多为腹痛不适或腹部包块,有时可伴有发热、贫血及进食困难等,主要通过种植和血行转移,通常多见于肝脏,骨和肺^[6]。本组病例的原发肿瘤大多位于小肠,其临床表现与文献报道相符。

手术是局限性胃肠道间质瘤首选治疗方法^[7],但很多患者就诊时已无法切除或发生转移。随访资料表明,单纯外科切除一般不能治愈高度恶性的GIST患者,高达85%~90%的患者出现复发转移或死亡^[8]。传统的放疗、化疗对改善GIST预后无明显作用^[9]。放疗很少应用于GIST的治疗,因为其邻近器官对放射性过于敏感,而肿瘤本身对放射抵抗,仅应用于减少盆腔等部位复发转移所致的疼痛或不适^[10]。多种化疗药物被试用于残留复发的以及转移的GIST,但客观有效率均<7%,目前未发现单药有效率超过10%的化疗药物,所以不主张对其进行化疗^[11]。

格列卫是苯氨嘧啶衍生物,通用名是甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)。2001年5月该药被美国FDA批准用于治疗慢性粒细胞白血病,并取得较好疗效^[12]。由于大量临床试验证实它治疗GIST疗效显著,2002年被FDA批准增加了GIST为其适应证^[13],其疗效也被大规模的临床试验所证实。格列卫是第一个上市并用于临床的酪氨酸激酶抑制剂(TKI),也是第一个用于临床治疗恶性肿瘤的细胞信号转导抑制剂(STI)。它的主要作用是能选择性地结合于某些相应的酪氨酸激酶受体,包括c-Kit受体、PDGFRA受体、Bcr-Abl受体及干细胞因子受体SCFR等的三磷酸腺苷结合位点,阻止磷酸基团从三磷酸腺苷向蛋白底物的转移,使之不能催化底物酪氨酸残基的磷酸化而激活下游效应分子的信号转导,从而抑制细胞增殖而诱导细胞凋亡^[14]。本组有3例CD117阴性患者中1例取得部分有效,1例稳定,1例取得进展但临床获益,表明格列卫可以通过c-Kit受体以外的靶点起作用。

一项共147例患者入组的评价格列卫治疗进展期GIST有效性的Ⅱ期临床研究表明,每日400 mg与每日600 mg,两组结果显示两组间的缓解率和持续缓解时间差异无显著性,PR 53.7%,SD 27.9%,无1例CR^[15]。本研究对30例GIST患者进行了格列卫治疗,29例初始治疗为每日400 mg,其中19例在服用格列卫1~4周后自觉症状改善,平均起效时间为3周。3个月后进行CT检查评价疗效,其总体有效率(76.7%)及疾病控制率(86.7%)较国外报道的略高,但与国内万德森等^[16]报道相近。具体原因尚不

清楚,可能原因与东西方人种差异、CD117强表达有关。

有文献报道约有10%~15%的患者对格列卫原发性耐药^[17],约有18%的患者在治疗1年后出现继发性耐药^[18]。本组有6例每日口服400 mg疗效不佳或耐药增加到600 mg,其中有1例患者最后增加至800 mg。治疗效果欠理想,但7例服用400 mg病情进展患者改600 mg后均有效,两组比较差异具有显著性;但1例继续加量至800 mg病情进展,这与国外报道大致相符,即400 mg耐药后加量至600 mg仍可能有效,而800 mg患者受益率小,且毒副作用显著增加。

格列卫出现频率较高的毒副作用有皮疹、眼周水肿、恶心、呕吐、腹泻、疲劳、结膜炎、巩膜出血、味觉改变、肿瘤内出血、贫血、中心粒细胞减少、粒细胞减少,其它如下肢水肿、血小板减少等。大多数毒副作用轻到中度,常发生在治疗的最初8周内^[19]。本组30例患者出现的毒副作用有眼睑水肿、皮疹、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、下肢水肿等,大多在Ⅰ~Ⅱ度,与国外报道大致相符,对症处理后,未影响继续服药。与目前国内报道不同的是本组观察病例中眼睑水肿发生率较高,眼睑水肿与服药时间及服药剂量无相关性,原因尚不清楚,统计显示与无进展生存无相关性。

综上所述,格列卫是一种比较有效的新型分子靶向治疗药物,不良反应轻微,可用于术后复发或转移的胃肠间质瘤治疗。但其原发性和继发性耐药及昂贵的价格限制了其临床应用。对于临床而言,正在临床试验的新药SU 11248、PKC421等可能为格列卫耐药的患者提供新的治疗。

参考文献:

- [1] 曹雅静, 范娜娣, 刘素香, 等. 35例胃肠间质瘤的临床病理及免疫组织化学探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(15): 878-881.
- [2] Kang HJ, Koh KH, Yang E, et al. Differentially expressed proteins in gastrointestinal stromal tumors with C-KIT and PDGFRA mutations [J]. 2006, 6(4): 1151-1157.
- [3] Medeiros F, Corless CL, Duensing A. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications [J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(7): 889-894.
- [4] Corless CL, McGreevey L, Haley A, et al. KIT mutations are common in sporadic gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size [J]. Am J Pathol, 2002, 160(5): 1567-1572.

[5] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis [J]. Virchows Arch, 2001, 438(1) : 1-12.

[6] Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, distribution imaging features, and pattern of metastatic spread [J]. Radiology, 2003, 226(2) : 527-532.

[7] Heinrich MD, Corless CL. Gastric GI. Stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy [J]. J Surg Oncol, 2005, 90(3) : 195-207.

[8] Pierie JP, Choudry U, Muzlknnsky A, et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors [J]. Arch Surg, 2001, 136(4) : 383-389.

[9] Joensuu H, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors -- review [J]. Acta Orthop Scand, 2004, 75(311) : 62-71.

[10] Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours [J]. Lancet Oncol, 2002, 3(11) : 655-664.

[11] DeMatto RP. The GIST of targeted cancer therapy: GIST tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI571) [J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(9) : 831-839.

[12] van Deventer HW, Hall MD, Orlowski RZ, et al. Clinical course of thrombocytopenia in patients treated with imatinib mesylate for accelerated phase chronic myelogenous leukemia [J]. Am J Hematol, 2002, 71(3) : 184-190.

[13] 孙忠实, 朱 珠, 韩凤英. 酪氨酸激酶抑制剂 -- 伊马替尼[J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(1) : 69-71.

[14] Bucher P, Villiger P, Egger JF, et al. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment [J]. 2004, 134(11) : 145-153.

[15] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. N Engl J Med, 2002, 347(7) : 472-480.

[16] 万德森, 伍小军, 潘志忠, 等. 甲磺酸伊马替尼治疗 51 例晚期胃肠道间质瘤患者的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2006(86) 43: 3064-3067.

[17] de Mestier P, des Guetz G. Treatment of gastrointestinal stromal tumors with imatinib mesylate: a major breakthrough in the understanding of tumor-specific molecular characteristics [J]. World J Surg, 2005, 29(3) : 357-361.

[18] Demetri GD, Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. N Engl J Med, 2002, 347(7) : 472-480.

[19] Judson I, Ma P, Peng B, et al. Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2005, 55(4) : 379-386.

《浙江创伤外科》杂志 2008 年征订启事

《浙江创伤外科》杂志是经国家科技部、国家新闻出版总署批准,由浙江省教育厅主管、温州医学院主办、浙江大学脑医学研究所、温州医学院附属第一医院、温州医学院附属第二医院、浙江省台州医院和浙江绍兴第四医院协办的以创伤医学为主要内容的学术性期刊。本刊已加入《中国学术期刊(光盘版)》和“中国期刊网”、“万方数据系统科技期刊群”、“中国期刊全文数据库”、“中文科技期刊数据库”、“中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)”、“中文科技资料目录-医药卫生”等国内外知名检索期刊数据库。

《浙江创伤外科》杂志国内外公开发行, CN 33-1253/R, ISSN 1009-7147, 刊期为双月刊、页码为96 页、开本大 16 开,全部采用铜版纸印刷,包装精美,定价每期8.00 元,全年 48 元,逢双月底出刊。

本刊宗旨:面向临床、服务临床;面向基层、服务基层。本刊栏目设专家讲座、论著、临床研究、诊治分析、经验交流、病例报告、文献综述、护理园地等,欢迎来稿。

欢迎广大医学院校师生、医疗科研机构、各级医疗卫生单位、县乡基层医院的广大医学卫生人员、医药厂商、个体医生及其他医学卫生人员踊跃订购。全国各地邮局均可订购,邮发代号:32-122;也可向我刊编辑部直接邮购。

编辑部地址:浙江省杭州市解放路 88 号(浙医二院内) 邮政编码:310009
电话:0571-87784518, (传真):0571-87783757, E-mail:zjcswk@163.net

联系人:陈丽莉