

甲磺酸伊马替尼治疗中晚期高危胃肠间质瘤的疗效和安全性分析

张 蕾

武汉商职医院消化内科, 湖北 武汉 430021

摘要: 目的 分析甲磺酸伊马替尼治疗中晚期高危胃肠间质瘤的疗效和安全性。方法 回顾2008年10月—2014年10月到武汉商职医院诊治的中晚期高危胃肠间质瘤患者共96例, 根据甲磺酸伊马替尼治疗时间分为两组, 观察组48例患者治疗时间 ≥ 3 年, 对照组48例患者治疗时间 < 3 年, 比较两组患者疗效。结果 观察组患者1、2、3、4、5年无进展生存率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。性别、年龄和治疗时间是影响甲磺酸伊马替尼治疗有效率的重要因素 ($P < 0.05$)。治疗后观察组患者血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 蛋白及蛋白酶激活受体 (PAR-2) mRNA水平均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间两组患者血细胞减少、肝肾功能受损、胃肠道反应、乏力及皮肤黏膜水肿等不良反应发生率均未表现出明显差异。结论 延长甲磺酸伊马替尼治疗时间至3年以上能够有效提高中晚期高危胃肠间质瘤患者无进展生存率, 且不良反应发生率并未明显升高, 安全性好, 建议临床推广应用。

关键词: 胃肠间质瘤; 甲磺酸伊马替尼; 治疗时间; 无进展生存率

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 08-1605-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.023

Analysis of efficacy and safety of imatinib mesylate in treatment of high risk gastrointestinal stromal tumor in middle and advanced stage

ZHANG Lei

Wuhan Business Professionals Hospital, Wuhan 430021, China

Abstract: Objective To analyze the efficacy and safety of imatinib mesylate in treatment of high risk gastrointestinal stromal tumor in middle and advanced stage. **Methods** 96 patients diagnosed with high risk gastrointestinal stromal tumor in middle and advanced stage in our hospital from October 2008 to October 2014 were involved in this research. They were randomly divided into two groups according to treatment time of imatinib mesylate. Treatment time of 48 patients in observation group was more than 3 years, and treatment time of 48 patients in control group was less than 3 years. Efficacy was compared in two groups. **Results** Progression-free survival rates at 1, 2, 3, 4 and 5 years of patients in observation group were significantly higher than those in control group, and gender, age and treatment time were factors that affect response rate ($P < 0.05$). After treatment, levels of serum MMP-9 protein and PAR-2 mRNA in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). Adverse reaction incidences of hypocytosis, damage of liver and kidney function, gastrointestinal reaction, debilitation and edema of skin mucous membrane in two groups during treatment showed no obvious difference. **Conclusion** Prolonged time of imatinib mesylate in treatment of high risk gastrointestinal stromal tumor in middle and advanced stage to more than 3 years can effectively improve progression-free survival rate, with no significantly increased adverse reaction incidence, and recommend clinical popularization and application.

Key words: gastrointestinal stromal tumor; imatinib mesylate; treatment time; progression-free survival rate

胃肠间质瘤起源于胃肠道间质 Cajal 细胞^[1], 是临床常见间叶源性肿瘤, 好发于胃肠道, 也可发生于腹膜后、大网膜及盆腔等部位。早期低危胃肠间质瘤治疗以手术为主, 但术后复发率高达 80%~85%^[2], 同时多数中晚期高危患者无法手术, 且胃肠

间质瘤对放化疗也不敏感。随着肿瘤分子靶向治疗研究的不断深入, 有报道显示^[3], 甲磺酸伊马替尼可通过抑制酪氨酸激酶磷酸化, 阻断细胞信号传导, 进而抑制胃肠间质瘤生长。目前, 甲磺酸伊马替尼已成为胃肠间质瘤治疗的一线药物, 既往推荐

收稿日期: 2018-12-03

第一作者: 张蕾(1978—), 女, 本科, 主治医师, 研究消化内科方面。E-mail: yud56741@163.com

治疗时间为3年,但之后复发率仍会明显升高。为更好的指导临床工作,本研究观察了应用甲磺酸伊马替尼治疗中晚期高危胃肠间质瘤3年以上的疗效和安全性。

1 一般资料和方法

1.1 临床资料

回顾2008年10月—2014年10月间到武汉商职医院诊治的中晚期高危胃肠间质瘤的患者共96例,确诊依据病理检查结果,危险度评价依据美国国立卫生研究所制定的分级标准^[4],排除合并其他恶性肿瘤、有活动性出血及伴有严重心肺功能障碍的患者。根据甲磺酸伊马替尼治疗时间将患者分为两组,观察组48例患者治疗时间 ≥ 3 年,其中男30例,女18例,年龄27~75岁,平均(50.8 \pm 7.4)岁,原发灶:胃十二指肠16例,小肠20例,结直肠6例,其他6例;对照组48例患者治疗时间 < 3 年,其中男27例,女21例,年龄24~77岁,平均(52.3 \pm 6.9)岁,原发灶:胃十二指肠19例,小肠17例,结直肠7例,其他5例。关于两组患者的性别、年龄及原发灶等因素的分析,不具有统计学意义。本研究通过伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法^[5]

所有患者均给予甲磺酸伊马替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20133198,规格100 mg,批号20071101、20090506、20120312)治疗,初始用量为400 mg/d,于清晨服用,若病情进展可逐渐增量至600 mg/d,最高不超过800 mg/d,若出现明显不良反应可酌情减量,最低剂量不低于300 mg/d,观察组患者用药时间 ≥ 3 年,对照组患者用药时间 < 3 年。

1.3 观察指标和评价标准

记录两组患者甲磺酸伊马替尼治疗时间及1、2、3、4、5年无进展生存率,检测治疗前后血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白和蛋白酶激活受体(PAR-2)mRNA水平,观察血细胞减少、肝肾功能受损、胃肠道反应、乏力和皮肤黏膜水肿等不良反应发生情况。

疗效评价^[6]:靶病灶全部消失且病理淋巴结短直径 < 10 cm为完全缓解,靶病灶直径之和减少 $\geq 30\%$ 为部分缓解,靶病灶直径之和减少 $< 30\%$ 或增加 $< 20\%$ 为稳定,靶病灶直径之和增加 $\geq 20\%$ 为进展。

有效率=(完全缓解+部分缓解)/病例数

控制率=(完全缓解+部分缓解+稳定)/病例数

1.4 统计学方法

本文运用SPSS19.0对实验获得的数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,影响因素采用多元Logistic回归分析,检验指标设为0.05。

2 结果

2.1 两组患者无进展生存率比较

观察组患者甲磺酸伊马替尼治疗时间 ≥ 3 年,对照组患者甲磺酸伊马替尼治疗时间 < 3 年,观察组患者1、2、3、4、5年无进展生存率均明显高于对照组($P < 0.05$),结果见表1。

表1 两组患者无进展生存率比较

Table 1 Comparison on progression free survival between two groups of patients

组别	n/例	无进展生存率/%				
		1年	2年	3年	4年	5年
对照	48	95.83	87.50	77.08	68.75	58.33
观察	48	100.00*	100.00*	100.00*	93.75*	91.67*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 甲磺酸伊马替尼治疗有效率影响因素多元Logistic回归分析

96例中晚期高危胃肠间质瘤患者均经甲磺酸伊马替尼治疗,在第5年时,完全缓解6例,部分缓解51例,稳定15例,进展24例,有效率为59.38%,控制率为75.00%。经多元Logistic回归分析,性别、年龄和治疗时间是影响治疗有效率的重要因素,统计学方法分析,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表2。

2.3 两组患者治疗前后血清MMP-9蛋白及PAR-2 mRNA水平比较

治疗前两组患者血清MMP-9蛋白及PAR-2 mRNA水平未表现出明显差异;治疗后均较治疗前明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组患者降低幅度明显大于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表3。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间两组患者血细胞减少、肝肾功能受损、胃肠道反应、乏力及皮肤黏膜水肿等不良反应发生率均未表现出明显差异,统计学方法分析,差异不具有统计学意义。结果见表4。

3 讨论

胃肠间质瘤是具有高度恶性风险的软组织肿

表2 甲磺酸伊马替尼治疗有效率影响因素多元 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of effective rate of imatinib mesylat

因素	β	S.E.	Wald	P值	OR(95%CI)
性别	1.993	0.682	6.476	<0.05	3.865(1.872, 7.315)
年龄	2.635	0.537	15.438	<0.05	1.596(1.182, 3.374)
原发灶	0.273	0.412	1.215	>0.05	0.783(0.694, 1.463)
治疗时间	3.872	0.496	19.247	<0.05	4.136(2.397, 8.452)

表3 两组患者治疗前后血清 MMP-9 蛋白及 PAR-2 mRNA 水平比较

Table 3 Comparison on serum MMP-9 protein and PAR-2 mRNA levels between two groups before and after treatment

组别	n/例	MMP-9 蛋白/(ng·mL ⁻¹)		PAR-2 mRNA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	7.74±1.84	2.47±0.93*	36.86±6.32	25.17±5.35*
观察	48	7.82±1.65	1.75±0.67**	37.12±6.24	21.14±4.23**

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: #P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; #P<0.05 vs control group after treatment

表4 两组患者不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	血细胞减少		肝肾功能受损		胃肠道反应		乏力		皮肤黏膜水肿	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	48	18	37.50	2	4.17	24	50.00	33	68.75	37	77.08
观察	48	19	39.58	3	6.25	27	56.25	38	79.17	40	83.33

瘤,既往认为其来源于平滑肌细胞,而被称为平滑肌瘤或平滑肌肉瘤,近年来随着医学不断发展,证实该肿瘤起源于胃肠道间质 Cajal 细胞。胃肠间质瘤占胃肠道肿瘤的 01%~3%^[7],好发于老年人,既往手术切除是治疗胃肠间质瘤的主要手段,但由于多数患者就诊时已进入中晚期,15%~30%的患者肿瘤已出现转移,术后复发率较高。此外研究发现^[8],MMP-9 是一种蛋白水解酶,与胃肠间质瘤的侵袭及转移相关,通过调节血管生成,加速肿瘤细胞增殖;PAR-2 是一种蛋白酶激活受体,胃肠间质瘤患者 PAR-2 过表达,促进肿瘤血行和淋巴转移。

近年来分子靶向药物研究不断取得重大突破,甲磺酸伊马替尼作为一种新型小分子酪氨酸激酶受体抑制剂,在胃肠间质瘤的治疗中取得满意疗效,尤其适用于中晚期高危胃肠间质瘤^[9]。甲磺酸伊马替尼不仅能够抑制酪氨酸激酶受体,阻断磷酸化过程,同时还可与血小板源性生长因子受体结合,抑制细胞信号传递过程,进而肿瘤生长增殖受抑,患者预后明显改善。此外,甲磺酸伊马替尼还可通过抑制胃肠间质瘤患者 MMP-9 和 PAR-2 表达,抑制肿瘤细胞黏附特性,阻碍细胞间血管生成,降低肿瘤侵袭转移几率。胃肠间质瘤治疗指南推荐

甲磺酸伊马替尼治疗时间为 3 年,但大量报道显示^[10],当治疗结束后,患者复发率明显升高,因此,3 年的治疗时间仍不能有效控制胃肠间质瘤的复发。

本临床调查显示,甲磺酸伊马替尼治疗时间≥3 年的观察组患者,1、2、3、4、5 年无进展生存率均明显高于治疗时间<3 年的对照组患者,证实延长治疗时间至 3 年以上能够有效提高中晚期高危胃肠间质瘤患者无进展生存率;本研究 96 例中晚期高危胃肠间质瘤患者均经甲磺酸伊马替尼治疗,在第 5 年时,完全缓解 6 例,部分缓解 51 例,稳定 15 例,进展 24 例,有效率为 59.38%,控制率为 75.00%,经多元 Logistic 回归分析,性别、年龄和治疗时间是影响治疗有效率的重要因素,证实女性、发病年龄≤60 岁和治疗时间≥3 年的患者可取得更好的治疗效果^[11];治疗后观察组患者血清 MMP-9 蛋白及 PAR-2 mRNA 水平均明显低于对照组,证实甲磺酸伊马替尼在降低 MMP-9 和 PAR-2 表达中的积极作用,进而改善患者生活质量和预后;此外,治疗期间两组患者血细胞减少、肝肾功能受损、胃肠道反应、乏力及皮肤黏膜水肿等不良反应发生率均未表现出明显差异,证实不良反应的发生主要与用药量和机体自身耐受能力相关^[12],延长甲磺酸伊马替尼治疗时间至 3 年

以上并未明显增加不良反应发生率。

综上所述,延长甲磺酸伊马替尼治疗时间至3年以上安全有效,患者耐受性好,能够明显提高中晚期高危胃肠间质瘤患者无进展生存率,且并不明显增加不良反应的发生,建议临床推广应用。

参考文献

- [1] 王晓媚. 伊马替尼辅助治疗时间对中高度复发风险胃肠间质瘤患者无复发生存的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(16): 2351-2356.
- [2] Bauer S, Joensuu H. Emerging agents for the treatment of advanced, imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors: current status and future directions [J]. *Drugs*, 2015, 75(12): 1323-1334.
- [3] 王卫平, 刘弋. 舒尼替尼对胃肠道间质瘤患者二线治疗的临床观察 [J]. 安徽医药, 2017, 21(9): 1706-1708.
- [4] Ravegnini G, Nannini M, Sammarini G, et al. Personalized medicine in gastrointestinal stromal tumor (GIST): clinical implications of the somatic and germline DNA analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 15592-15608.
- [5] 岳欣, 胡均, 王家仓, 等. 甲磺酸伊马替尼治疗手术无法切除的晚期胃肠间质瘤 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(23): 1049-1052.
- [6] 闫玉虎, 陈卫东, 常青, 等. 伊马替尼新辅助治疗直肠间质瘤的疗效及安全性分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(10): 913-916.
- [7] 隋翔宇, 胡三元. 胃肠间质瘤的相关研究进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(10): 1411-1415.
- [8] Jo V Y, Doyle L A. Refinements in sarcoma classification in the current 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone [J]. *Surg Oncol Clin North Am*, 2016(4): 163-167.
- [9] 冯秋生, 李怡红, 王晓娜, 等. 伊马替尼干预中危胃间质瘤的疗效分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(23): 123-127.
- [10] 张李, 蔡明志, 邓靖宇, 等. 接受伊马替尼治疗的156例胃肠间质瘤临床分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2014, 17(4): 331-334.
- [11] 杨弘鑫, 张波, 沈朝勇, 等. 伊马替尼治疗晚期及高危胃肠道间质瘤的临床疗效与安全性分析 [J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(4): 437-442.
- [12] 李双喜, 李子禹, 张连海, 等. 围手术期伊马替尼治疗在可切除原发中高危胃肠间质瘤患者中的应用 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(3): 226-229.