



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.007
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.007
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(10):1408-1411.

· 专题研究 ·

靶向治疗高危胃肠道间质瘤的临床疗效

闵凯, 曹峰瑜, 任骏, 吴彪, 肖新波

(湖北省武汉市第一医院 胃肠外科二, 湖北 武汉 430022)

摘要

目的: 探讨应用伊马替尼治疗高危胃肠道间质瘤(GIST)的临床疗效。

方法: 回顾性分析 2010 年 1 月—2015 年 6 月收治的 56 例接受伊马替尼靶向治疗的高危 GIST 患者临床资料, 并对疗效进行分析。

结果: 19 例无手术切除机会的患者经伊马替尼(400 mg/d)治疗 6~8 个月后, 无完全缓解(CR)者, 部分缓解(PR)14 例, 疾病稳定(SD)4 例, 疾病进展(PD)1 例; 7 例(36.8%) PR 患者获得手术切除机会。35 例行手术切除后服用伊马替尼(400 mg/d)1 年, 随访 3 例复发, 1 年复发率 8.6%; 2 例终断服药, 无法评估疗效。

结论: 伊马替尼治疗 GIST 疗效肯定, 对于高危 GIST 患者, 术前新辅助化疗能让无法手术切除的肿瘤获得手术机会, 术后辅助化疗可能提高无瘤生存率, 不良反应较轻能够耐受。

关键词

胃肠道间质肿瘤; 原癌基因蛋白质类 c-kit; 蛋白激酶抑制剂; 分子靶向治疗

中图分类号: R735.3

Clinical effect of imatinib targeted therapy on high risk gastrointestinal stromal tumor

MIN Kai, CAO Fengyu, REN Jun, WU Biao, XIAO Xinbo

(The Second Department of Gastrointestinal Surgery, Wuhan First Hospital, Wuhan 430022, China)

Abstract

Objective: To explore the clinical effect of imatinib targeted therapy on high risk gastrointestinal stromal tumor (GISTS).

Methods: The clinical data of 56 patients with high risk GIST undergoing imatinib targeted therapy from January 2010 to June 2015 were reviewed, and the therapeutic efficacy was analyzed.

Results: Nineteen patients, who had no chance of surgical resection, received imatinib (400 mg/d) therapy for 6 to 8 months, and of them, none achieved complete response (CR), 14 cases obtained partial response (PR), 4 cases had stable disease (SD), and one case presented progressive disease (PD); 7 PR cases (36.8%) obtained a chance for tumor resection. Thirty-five patients received imatinib (400 mg/d) treatment for one year after surgical resection, and of them, recurrence occurred in 3 cases (8.6%) during follow-up and the one-year recurrence rate was 8.6%; 2 cases did not continue to take the medication and their results could not be determined.

Conclusion: Imatinib has significant efficacy in GIST patients, and in those with high risk GIST, its preoperative neoadjuvant chemotherapy may offer a chance of surgical resection for the unresectable tumors, and its postoperative adjuvant chemotherapy may improve the tumor-free survival with tolerable adverse effects.

收稿日期: 2016-04-12; 修订日期: 2016-09-18。

作者简介: 闵凯, 湖北省武汉市第一医院副主任医师, 主要从事疝与腹壁外科及胃肠道肿瘤临床及防治方面的研究。

通信作者: 曹峰瑜, Email: 915766973@qq.com

Key words Gastrointestinal Stromal Tumors; Proto-Oncogene Proteins c-kit; Protein Kinase Inhibitors; Molecular Targeted Therapy

CLC number: R735.3

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 起源于控制胃肠蠕动的Cajal间质细胞, 是胃肠道最常见的间质来源的肿瘤。其对于传统的放化疗不敏感, 而靶向治疗药物伊马替尼, 为GIST的治疗提供了重要的治疗方法^[1-2]。现报道我院自2010年1月—2015年6月收治的高危的56例GIST的患者接受伊马替尼治疗的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我院自2010年1月—2015年6月收治的高危GIST患者56例, 其中男32例, 女24例; 平均年龄52.4 (20~73) 岁, 体能状况ECOG评分标准体能状况评分 ≤ 3 分, 之前未接受过常规放化疗。原发肿瘤位于胃38例 (67.8%), 结直肠18例 (32.2%)。

1.2 诊断与治疗

19例患者术前经B超, CT, MRI等影像学证据, 经腹腔镜检查, 或经剖腹探查术提示, 肿瘤巨大, 或与周围组织粘连紧密, 或有腹腔种植转移, 无法手术完整切除肿瘤, 而给予伊马替尼新 (400 mg/d) 辅助治疗。随访复查, 并评估再次手术可能性, 7例患者获得再次手术机会, 完整切除肿瘤后, 待胃肠道功能恢复后继续服用伊马替尼 (400 mg/d), 术后第1、3个月及之后每3个月复查, 并进行疗效、副反应的评价。35例患者经影像学及剖腹探查术示, 可完整切除, 遂行手术切除 (R_0 切除)。术后胃肠道功能恢复后, 给予伊马替尼 (400 mg/d) 后续治疗。于服药第1、3个月及之后每3个月复查, 并进行疗效、副反应的评价。

1.3 危险度分级与疗效评价

疾病的危险度分级参照NIH2008年分级^[3]。疗效评价参照Choi标准^[4-5], 不良反应评价参照WHO分级标准。用药1个月才能进行疗效分析, 用药不足1个月者不进行疗效评价, 但进行不良反应分析。

2 结果

2.1 疗效

平均随访时间19 (12~33) 个月, 2例服药时间不足1个月, 无法评估疗效。19例原来经影像学及剖腹探查术证实无手术机会的患者经服用伊马替尼 (400 mg/d) 后, 未出现完全缓解 (CR), 获得部分缓解 (PR) 14例, 疾病稳定 (SD) 4例, 疾病进展 (PD) 1例; 其中14例PR患者中, 经服药6~8个月, 经再次评估, 7例 (36.8%) 获得再次手术机会, 给予手术, 完整切除肿瘤 (R_0 切除)。有效病例多于服药几天之内即可出现症状缓解, 体能改善。SD患者继续伊马替尼治疗。PD患者加大伊马替尼剂量至600 mg/d, 继续治疗。35例可以经手术切除的, 行手术后服用伊马替尼的, 随访3例1年内复发, 1年复发率8.6%。

2.2 不良反应

54例患者中发生恶心、呕吐8例 (14.8%), 水肿10例 (18.5%), 腹痛18例 (33.3%), 乏力8例 (14.8%), 腹泻11例 (20.4%), 皮疹8例 (14.8%)。不良反应均为I~II度。恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状经对症处理后, 患者均好转。水肿为I度, 未行特殊处理。乏力未给予特殊处理, 患者可耐受。皮疹多发生于腹背及上肢处, 给予对症处理, 患者好转。未发生严重的白细胞减少, 消化道出血, 腹腔出血等严重不良反应。

2.3 不能切除的高危患者疗效分析

19例原来经影像学检查证实无手术机会的患者, 均采取剖腹探查或腹腔镜检查的手段取得病检及免疫组化结果, 证实诊断。经服用伊马替尼 (400 mg/d) 后, 其中7例PR患者中, 服药6~8个月, 经再次评估, 3例肿瘤缩小, 与周围重要脏器粘连消失, 4例为腹腔转移灶消失, 均获得再次手术机会, 行手术治疗, 完整切除肿瘤 (R_0 切除)。

2.4 典型病例报告

患者 男, 42岁。因“进食后有梗阻感”入院。术前CT示贲门区巨大囊实性包块 (图1A); 行第1次剖腹探查证实肿瘤无法切除, 取病检, 结

果示：梭形细胞肿瘤，核分裂相 ($<5/50\text{HPE}$)；免疫组化示 CD117 (+)，CD34 (+) SMA (-)，诊断为胃GIST，高度危险。分别于口服伊马替尼1、5、8个月后复查CT显示，肿瘤逐渐缩

小 (图1B-D)，8个月后评估有手术完整切除肿瘤的可能性，停用伊马替尼2周后，再次行剖腹探查术，行近端胃切除术，完整切除肿瘤。术后1个月继续服用伊马替尼 (400 mg/d)，无明显不良反应。

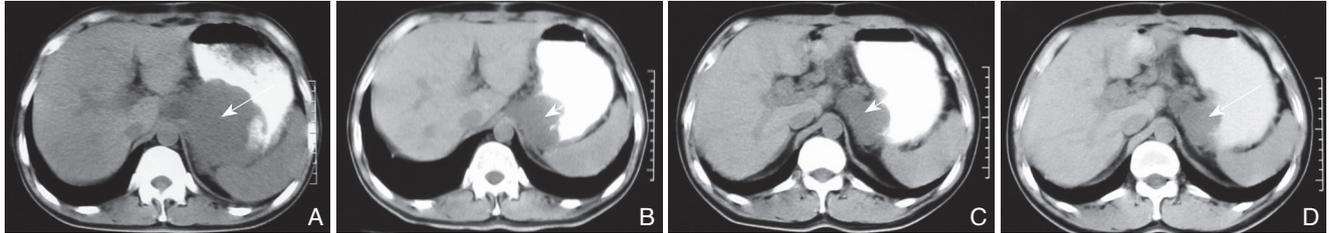


图 1 患者影像学资料 A: 术前 CT 示贲门区巨大囊实性包块, 约 11 cm × 8 cm × 5 cm 大小; B: 伊马替尼治疗 1 个月后, CT 示胃底贲门区 6 cm × 5 cm × 4 cm 大小的囊实性肿块; C: 伊马替尼治疗 5 个月后, CT 示胃底贲门区软组织密度肿块影, 约 4 cm × 3 cm × 2 cm 大小; D: 伊马替尼治疗 8 个月后, CT 示胃底贲门区 4 cm × 3 cm × 2 cm 大小的软组织密度肿块影, 与周围组织界限清楚

Figure 1 Imaging data of the patient A: Preoperative CT showing a giant mixed solid and cystic lesion in the cardiac region of the stomach with an approximate size of 11 cm×8 cm×5 cm; B: One month after imatinib treatment, CT showing a mixed solid and cystic lesion in gastric fundus and cardia with an approximate size of 6 cm×5 cm×4 cm; C: Five months after imatinib treatment, CT showing a soft tissue density lesion in gastric fundus and cardia with an approximate size of cm×3 cm×2 cm; D: Eight months after imatinib treatment, CT showing a soft tissue density lesion in gastric fundus and cardia with an approximate size of cm×3 cm×2 cm and clear boundary definitions

3 讨论

对于GIST的治疗，外科治疗是首选的治疗手段。外科手术治疗指征是：肿瘤 <2 cm时，可以进行临床观察，但应嘱患者定期观察；肿瘤 >2 cm时，建议手术治疗^[6-7]。手术治疗的原则是保证切缘阴性的整块切除 (R_0 切除)，如有可能，还应包括与其相邻的正常软组织或肠管，并同时避免肿瘤破溃及肿瘤细胞的腹腔种植。虽然外科治疗是首选手段，但大部分晚期患者因肿瘤巨大或发生转移失去手术完整切除肿瘤的机会，且单纯手术治疗后高达90%的患者会出现术后的复发或转移^[8-10]。

大多数GIST免疫表型上表达KIT蛋白，CD117染色阳性，遗传学上存在频发c-kit基因突变。其细胞形态学特征一般有3个亚型，梭形细胞型，上皮样细胞型和混合型^[10]。伊马替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂，其作用机制通过阻断KIT的ATP结合位点，干扰其信号转导过程，从而抑制GIST细胞增生，促进凋亡，发挥抗肿瘤作用。伊马替尼不良反应较少，且大多数较轻，最严重的副作用是消化道出血和腹腔出血，其原因可能与伊马替尼致肿瘤退缩、坏死有关^[11]。因而在治疗过程中应严密监测患者，警惕出血的可能。本组患者中未

出现明显不良反应^[12-14]。

本组中19例无手术切除机会的患者，在服用伊马替尼 (400 mg/d) 后，14例获得PR，7例患者在用药6~8个月后，经评估获得再次手术的机会，遂为患者行手术完整切除肿瘤。35例经手术完整切除肿瘤后，给予伊马替尼 (400 mg/d)，随访，1年复发率8.6%。对于无手术切除机会的GIST，建议给予伊马替尼新辅助化疗，用药期间严密监测病情，随访时复查增强CT、MRI示肿瘤不再缩小，无远处转移灶，与周围组织界限清楚后，一般时间为6~8个月，再次进行手术评估，考虑能否行手术完整切除肿瘤^[15-16]。手术前停伊马替尼1~2周，使胃肠道水肿减轻，骨髓造血功能恢复。术后患者胃肠道功能恢复后，继续给予伊马替尼治疗。对于可经手术切除肿瘤的中高危的患者，建议应先行手术完整切除肿瘤，胃肠道功能恢复之后，服用伊马替尼辅助化疗，可以提高患者无复发生存率。

伊马替尼治疗GIST有显著疗效，新辅助化疗使部分不可手术切除的患者获得再次完整切除肿瘤的机会，术后辅助化疗延长患者的无复发生存率，应推广应用。但是近年来出现了用药后的耐药现象，是今后仍需继续专研和攻克的难题^[8, 17]。

参考文献

- [1] Zhao WY, Xu J, Wang M, et al. Evaluation of high-risk clinicopathological indicators in gastrointestinal stromal tumors for prognosis and imatinib treatment outcome[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14:105. doi: 10.1186/1471-230X-14-105.
- [2] 梁小波. 伊马替尼治疗胃肠道间质瘤研究动态[J]. *中华普外科手术学杂志: 电子版*, 2013, 7(4):61-62.
Liang XB. Research trends of imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chinese Journal of Operative Procedures of General Surgery: Electronic Version*, 2013, 7(4):61-62.
- [3] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10):1411-1419.
- [4] 杨柳青, 秦叔逵. GIST分子靶向药物疗效评价的新标准[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(10):942-947.
Yang LQ, Qin SK. new standard for efficacy assessment of target drug therapy of GIST[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2008, 13(10):942-947.
- [5] Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Oncologist*, 2008, 13(Suppl 2):4-7.
- [6] 李桂臣, 陈旭春, 成东华, 等. 十二指肠间质瘤29例的诊治分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(3):352-356.
Li GC, Chen XC, Cheng DH, et al. Diagnosis and management of duodenal gastrointestinal stromal tumors: a review of 29 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(3):352-356.
- [7] 徐啸, 彭佳远, 徐梅玉, 等. 直肠间质瘤伊马替尼新辅助治疗后经肛门内镜显微手术切除:附13例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(10):1433-1438.
Xu X, Peng JY, Xu MY, et al. Neoadjuvant imatinib therapy followed by transanal endoscopic microsurgery for local excision of gastrointestinal stromal tumor of the rectum: a report 13 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(10):1433-1438.
- [8] 徐佳, 赵文毅, 庄淳, 等. 胃肠道间质瘤术后伊马替尼辅助治疗停药后复发的危险因素分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2016, 31(2):104-107.
Xu J, Zhao WY, Zhuang C, et al. Risk factors related to gastrointestinal stromal tumor recurrence after discontinuing postoperative adjuvant imatinib treatment[J]. *Zhong Hua Pu Tong Wai Ke Za Zhi*, 2016, 31(2):104-107.
- [9] 蔡建辉. 胃间质瘤的诊断与外科治疗[J]. *中华普外科手术学杂志: 电子版*, 2011, 5(2):14-16.
Cai JH. Diagnosis and surgical treatment of gastric stromal tumor[J]. *Chinese Journal of Operative Procedures of General Surgery: Electronic Version*, 2011, 5(2):14-16.
- [10] CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(11):1025-1032.
Committee of experts in gastrointestinal stromal tumor of CSCO. Chinese consensus on diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor (2013 edition)[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2013, 18(11):1025-1032.
- [11] 魏亚楠, 苗儒林. 甲磺酸伊马替尼治疗胃肠道间质瘤的疗效和毒副作用分析[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(8):81-83.
Wei YN, Miao RL. Analysis of curative effect and toxicity reaction of imatinib mesylate in treatment of gastrointestinal stromal tumor[J]. *China Medical Herald*, 2013, 10(8):81-83.
- [12] 王昱, 钟捷. 胃肠道间质瘤分子靶向治疗的不良反应及对策[J]. *国际消化病杂志*, 2010, 30(2):93-95.
Wang Y, Zhong J. Adverse effects in molecular targeting treatment of gastrointestinal stromal tumor and their countermeasures[J]. *International Journal of Digestive Disease*, 2010, 30(2):93-95.
- [13] 高英杰, 杨娟, 孙姗姗, 等. 甲磺酸伊马替尼治疗胃肠道间质瘤的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(9):2248-2251.
Gao YJ, Yang J, Sun SS, et al. The research progress of imatinib mesylate on gastrointestinal stromal tumor[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2014, 22(9):2248-2251.
- [14] 李剑雄, 石彦, 余佩武, 等. 胃肠道间质瘤术后复发转移诊治分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(10):1089-1091.
Li JX, Shi Y, Yu PW, et al. Diagnosis and treatment of postoperative recurrence and metastasis of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2009, 18(10):1089-1091.
- [15] 罗云, 王崇树, 魏寿江, 等. 巨大胃肠道间质瘤39例临床分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(10):1383-1388.
Luo Y, Wang CS, Wei SJ, et al. Giant gastrointestinal stromal tumors: a clinical analysis of 39 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(10):1383-1388.
- [16] ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 7):vii49-55.
- [17] 苏东亮, 寇有为, 王强. 伊马替尼与联合手术治疗术后复发的高危度胃肠道间质瘤的预后对比[J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(9):743-745.
Su DL, Kou YW, Wang Q. Comparison of prognosis between imatinib and imatinib combined with surgery for postoperative recurrent high risk gastrointestinal stromal tumors[J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2015, 18(9):743-745.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 闵凯, 曹峰瑜, 任骏, 等. 靶向治疗高危胃肠道间质瘤的临床疗效[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(10):1408-1411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.007

Cite this article as: Min K, Cao FY, Ren J, et al. Clinical effect of imatinib targeted therapy on high risk gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(10):1408-1411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.007