

甲磺酸伊马替尼辅助治疗原发胃肠间质瘤 29 例

高 伟 薛春燕 王雅杰

摘 要 **目的** 研究局灶、原发胃肠间质瘤切除术后甲磺酸伊马替尼辅助治疗是否能够改善无复发生存时间。**方法** 采用前瞻性方法对 2007 年 1 月~2008 年 11 月由第二军医大学附属长海医院收治的 29 例局灶、原发胃肠间质瘤切除术后患者给予口服甲磺酸伊马替尼 400mg,1 次/日,用药 1 年以上(高危患者 2 年以上)。计算 1 年及 2 年无复发生存率。**结果** 所有患者均纳入统计学分析,中位随访时间 33.9 个月(24~48 个月),1 年及 2 年无复发生存率均为 100%。**结论** 甲磺酸伊马替尼辅助治疗安全可靠,手术切除局限、原发胃肠间质瘤后,使用甲磺酸伊马替尼辅助治疗有可能改善术后无复发生存时间。

关键词 胃肠间质瘤 甲磺酸伊马替尼 治疗

Adjuvant Imatinib Mesylate Treatment after Resection in 29 Cases of Localized Primary Gastrointestinal Stromal Tumours. Gao Wei, Xue Chunyan, Wang Yajie. Shanghai Gamma Hospital, Shanghai 200233, China

Abstract Objective To investigate whether adjuvant treatment with imatinib mesylate could improve recurrence-free survival (RFS) or not. **Methods** From January 2007 to November 2008, 29 cases of localized, primary gastrointestinal stromal tumours received imatinib mesylate 400 mg/day for at least one year following surgical resection(at least two year for high-risk GIST). The primary end-point was RFS at 1 year and RFS at 2 year. **Results** All randomized patients were included in the analysis. At median follow-up of 33.9 months (minimum-maximum 24~48 months), both RFS at 1 year and RFS at 2 year was 100%. **Conclusion** Adjuvant imatinib mesylate treatment was well-tolerated with a low rate of serious adverse events. Adjuvant imatinib mesylate therapy may improve RFS following the resection of primary GIST.

Key words Gastrointestinal stromal tumor; Imatinib mesylate; Treatment

胃肠道间质瘤(GISTs)是一类胃肠道间叶源性肿瘤。传统化疗药物对胃肠道间质瘤无效,手术切除是治疗此类肿瘤的主要方法。但是,大多数 GIST 术后会复发,中位复发时间约为 2 年^[1]。

甲磺酸伊马替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,能有效治疗转移性 GIST,在 2002 年被 FDA 批准为治疗转移/复发 GIST 的一线药物。但是,GIST 术后辅助应用甲磺酸伊马替尼能否改善 GIST 患者无复发生存时间,目前国际上研究不多。第二军医大学附属长海医院肿瘤科 2007 年 1 月~2010 年 11 月采用前瞻性方法,对 29 例局灶性、原发性胃肠间质瘤全切术后患者辅助应用甲磺酸伊马替尼,观察其能否改善患者无复发生存时间并评估不良反应,现报告如下。

材料与方法

1. 入组条件:手术后病理检查确诊的局灶性、原发性胃肠间质瘤患者。由病理医师根据病理组织形态学和免疫组化染

色作出间质瘤病理诊断。免疫组化的主要项目有 c-kit 基因产物 CD117(酪氨酸激酶因子受体)和 CD34、Vimentin(波形蛋白)等。肿瘤可经手术完整切除,术后经影像学检查(增强 CT 或增强 MRI)确认无肿瘤残留。肝功能和血常规正常。签署知情同意书。排除严重心、肺功能不全患者及哺乳期妇女;排除既往接受过化疗或放疗的患者。

2. 局限性 GIST 术后复发危险分级依据:局限性 GIST 术后复发危险分级依据采用改良的美国国立卫生研究院(NIH)提出的 4 级分类方案(表 1)^[2]。

表 1 改良的 NIH 危险度评估

危险度分级	肿瘤大小(cm)	核分裂数/50HPF	原发肿瘤部位
极低	<2	≤5	任意部位
低	2.1~5.0	≤5	任意部位
中	2.1~5.0	>5	胃
	<5	6~10	任意部位
	5.1~10.0	≤5	胃
高	任意	任意	肿瘤破裂
	>10	任意	任意部位
	任意	>10	任意部位
	>5	>5	任意部位
	2.1~5.0	>5	非胃
	5.1~10	≤5	非胃

作者单位:200233 上海伽玛医院(高伟);200433 上海,第二军医大学附属长海医院(薛春燕、王雅杰)

3. 临床资料:2007年1月~2008年11月期间共收集长海医院治疗并符合入组条件 GIST 患者 29 例,年龄范围为40~76岁,中位年龄 55 岁。29 例局灶、原发胃肠道间质瘤切除术后患者的临床特征如下:男性 17 例(58.6%),女性 12 例(41.4%)。部位:胃 14 例(48.3%),十二指肠 2 例(6.9%),空、回肠 6 例(20.1%),其他 7 例(24.1%)。肿瘤最大直径: $\leq 2\text{cm}$ 0 例(0%), $2.1\sim 5\text{cm}$ 8 例(27.6%), $5.1\sim 10\text{cm}$ 13 例(44.8%), $> 10\text{cm}$ 8 例(27.6%)。核分裂数: ≤ 5 个/50HPF 14 例(48.3%), $6\sim 10$ 个/50HPF 10 例(34.5%), > 10 个/50HPF 5 例(17.2%)。复发危险度分级:极低 0 例(0%),低 2 例(6.9%),中 13 例(51.7%),高 14 例(41.4%)。

4. 治疗方法:肿瘤切除具体方法由主刀医生决定,14 例胃 GIST 中,11 例行胃局部切除术,3 例行胃大部切除术;发生于十二指肠及空回肠的 8 例 GIST,6 例行肠段切除术,2 例行单纯肿瘤切除;7 例胃肠道外 GIST 均行肿瘤切除术。手术均完整切除肿瘤,术后经影像学检查(增强 CT 或增强 MRI)确认无肿瘤残留。术后 3 个月内开始口服甲磺酸伊马替尼,400mg/d,用药时间为 1 年以上,高危患者用药 2 年以上。

5. 随访及疗效评价:在用药期间对患者进行密切观察,记录不良反应,分级参照 2003 年美国国立研究院公布的 CTCAE3.0 (common terminology criteria for adverse events version 3.0) 标准^[3]。每 3 个月对患者复查 1 次腹部及盆腔增强 CT。生存时间从入组开始之日起计算,记录每例患者的无复发生存时间,计算 1 年和 2 年的无复发生存率。

结 果

1. 随访:本组患者入组时间截止为 2008 年 11 月,末次随访时间为 2010 年 11 月,随访率 100%。中位随访时间 33.9 个月(范围 24~48 个月)。

2. 不良反应:主要表现为水肿、恶心、呕吐、白细胞下降,1 级和 2 级反应最常见,少有 3 级反应,未发现 4 级反应(表 2)。均在用药的前 2 个月内出现,大部分均呈一过性,继续用药后自行缓解,少部分应用利尿、止吐等对症支持处理后缓解。所有患者均未停药或减量。

表 2 29 例不良反应汇总表[n(%)]

不良反应	1 级	2 级	3 级	4 级	合计
水肿	9(31)	2(6.9)	1(3.4)	0	12(41.4)
恶心	2(6.9)	2(6.9)	1(3.4)	0	5(17.2)
呕吐	0	1(3.4)	1(3.4)	0	2(6.9)
乏力	2(6.9)	0	0	0	2(6.9)
粒细胞减少	1(3.4)	0	0	0	1(3.4)
合计	14(48.3)	5(17.2)	3(10.3)	0	22(75.9)

3. 无复发生存时间:随访期间内,无一例患者复发或死亡。1 年无复发生存率及 2 年无复发生存率均为 100%。

讨 论

在甲磺酸伊马替尼问世之前,由于对放疗和化疗反应较差,手术几乎是 GIST 治疗唯一有效方法。但是大多数 GIST 术后会发生复发或转移。对于完全切除的局限性 GIST,1 年的无复发生存率约为 80%,2 年约为 67%,5 年的无复发生存率则仅为 47%^[1]。可见,单纯手术治疗是远远不够的,术后辅助治疗很有必要。

一般认为,局限性 GIST 术后复发风险主要与以下因素有关^[4]:①肿瘤大小:肿瘤越大,复发风险越大;②核分裂数(核分裂象密集的区域,50 个高倍视野): $\geq 5/50\text{HPF}$ 的 GIST 术后复发风险率高于核分裂数 $< 5/50\text{HPF}$ 的 GIST;③原发肿瘤部位:原发于胃的 GIST 复发风险较其他部位明显降低;④术中肿瘤破裂与否:术中肿瘤破裂,复发风险增加。以上也是美国国立研究 2008 年提出的改良局限性 GIST 复发风险分级的主要依据。

大多数 GIST 中的 KIT 原癌基因有活化性突变,还有一小部分 GIST 可能具有 PDGFR α 编码基因突变。甲磺酸伊马替尼即是一种主要针对 KIT、PDGFR α 的小分子酪氨酸激酶抑制剂,通过与 ATP 竞争性结合酪氨酸激酶催化部位的核苷酸结合位点,阻断磷酸基团的转移,使得激酶不能发挥催化活性,不能进一步作用于下游的效应分子,导致细胞增生受抑。其对转移、复发 GIST 的疗效已为 III 期临床实验所证实,并在 2002 年被美国 FDA 批准为用于转移、复发 GISTs 患者治疗的一线药物,据文献报道,80% 的转移复发 GIST 病人可能从甲磺酸伊马替尼获益,2 年生存率从 26% 提高到 76%^[5~8]。甲磺酸伊马替尼已成为转移、复发 GISTs 的标准治疗。

鉴于局限性 GIST 术后的高复发率及甲磺酸伊马替尼在转移/复发 GIST 的表现,对于局限性 GIST 术后辅助应用甲磺酸伊马替尼是否能够提高患者的无复发生存时间,引发临床上越来越大的关注,目前国外正在进行 3 项相关大的多中心、随机化临床试验^[9]。但是只有 ACOSOG Z9001 试验在 2009 年的柳叶刀杂志上发表了初步结果,随访 1 年,术后辅助应用甲磺酸伊马替尼组较对照组显著提高无复发生存率(98% vs 83%, $P < 0.001$)。

本研究由于是单中心,并且鉴于 GIST 的发病率相对较低,缺乏足够的样本数,因而未设立对照,这是本研究的一大缺陷。本研究结果发现局限性 GIST 术后口服甲磺酸伊马替尼 400mg/d 1 年,1 年及 2 年无复发生存率均达到 100%。显著高于文献报道单纯

手术后 1 年 80%、2 年 67% 的无复发生存率^[1]。其中 1 年无复发生存率与 ACOSOG Z9001 试验报道的术后辅助应用甲磺酸伊马替尼组 1 年 98% 无复发生存率相似。提示术后辅助应用甲磺酸伊马替尼有可能改善局限性 GIST 术后患者的无复发生存时间,预防或延迟复发。

因本研究随访至今无一例复发,以及例数少,随访时间短等原因,本研究开始时预备根据肿瘤大小、核分裂数、原发肿瘤部位、术中肿瘤破裂等复发风险因素进行的亚组分析未能实现。对于哪些局限性 GIST 亚群或分子亚型能从术后甲磺酸伊马替尼辅助治疗中获得更大的获益,哪些局限性 GIST 亚群或分子亚型应当给予术后甲磺酸伊马替尼辅助治疗,甲磺酸伊马替尼辅助治疗应该应用多大剂量、多长时间,甲磺酸伊马替尼辅助治疗究竟能否提高总生存率,这些问题都需要通过进一步的随访和进一步的多中心、随机、对照试验才能解答。

本研究结果显示,术后辅助应用甲磺酸伊马替尼的不良反应主要表现为水肿、恶心、呕吐、白细胞下降,但主要为 1 级和 2 级不良反应,而且大部分均呈一过性,继续用药后自行缓解,少部分应用利尿、止吐等对症支持处理后也可缓解。表明术后甲磺酸伊马替尼辅助治疗安全,耐受性良好。

参考文献

1 DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, *et al.* Two hundred gastrointestinal

stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival [J]. *Ann Surg*,2000,231(1):51-58

2 Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hum Pathol*,2008,39(10):1411-1419

3 Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology for adverse events version 3.0 (CTCAE). National Cancer Institute,2003 [(accessed April 10, 2008) 2008]. <http://ctepcancer.gov/forms/CT-CAEv3.pdf>

4 Von Mehren M. The role of adjuvant and neoadjuvant therapy in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Curr Opin Oncol*,2008,20(4):428-432

5 Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, *et al.* Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomised trial[J]. *Lancet*,2004,364(9440):1127-1134

6 Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, *et al.* Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4):626-632

7 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: 472-480

8 Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, *et al.* Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571 [J]. *Hum Pathol*,2002,33: 466-477

9 Duffaud F, Salas S, Huynh T. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumors[J]. *F1000 Med Rep*,2010,2:36

(收稿:2010-11-26)

中青年颈椎间盘突出症的 CT 对照分析

宋樟伟 葛文 许崇永 陈雪鹏 吴爱琴 高凌云

摘要 目的 探讨无症状组及有症状组中青年颈椎间盘突出症在 CT 上的区别。**方法** 搜集无症状及有症状中青年受检者 300 例及 125 例,对两组颈椎间盘突出的临床及 CT 表现特点进行对照分析。**结果** 有症状组椎间盘突出检出率为 81.2% (102/125),突出椎间盘 198 节,突出程度 $3.63 \pm 0.20\text{mm}$,椎管狭窄 8.6% (17/198),黄韧带肥厚 19.2% (38/198),椎体及椎小关节增生 40.9% (81/198),无症状组椎间盘突出检出率为 42.3% (127/300),突出椎间盘 159 节,突出程度 $2.13 \pm 0.11\text{mm}$,椎管狭窄 1.3% (2/159),黄韧带肥厚 8.2% (13/159),椎体及椎小关节增生 35.2% (56/159)。两组除椎体及椎小关节增生外均有明显统计学差异 ($P < 0.05$)。**结论** 有症状组在椎间盘突出检出率、突出程度、椎管狭窄、黄韧带肥厚等方面均较无症状组明显,颈椎间盘突出达 3.6mm 以上或合并椎管狭窄、黄韧带肥厚者发展为颈椎病的可能性较大,应予以早期治疗。CT 可以早期发现颈椎间盘突出、突出程度等信息,是颈椎间盘突出症重要检查方法。

关键词 颈椎 椎间盘突出 体层摄影术 X 线计算机

作者单位:325027 温州医学院附属第二医院放射科

通讯作者:许崇永,电子信箱:stony693100@sina.com