

苹果酸舒尼替尼二线治疗 37 例晚期胃肠间质瘤的临床研究

范立侨,夏宇翔,檀碧波,赵群,刘羽,赵雪峰,张志栋,李勇
(河北医科大学第四医院,河北石家庄 050011)

摘要: [目的] 探讨苹果酸舒尼替尼二线治疗晚期胃肠间质瘤(GIST)患者的临床疗效及其不良反应。[方法] 选取河北医科大学第四医院应用苹果酸舒尼替尼二线治疗的 37 例晚期胃肠间质瘤患者的临床资料,进行回顾性分析,按 Choi 标准进行疗效评估。[结果] 37 例患者共接受苹果酸舒尼替尼治疗 701 个月,平均 18.9 个月。治疗后 PR 4 例(10.8%),SD 17 例(45.9%),PD 16 例(32.4%),总体客观有效率(ORR)为 10.8%,疾病控制率(DCR)为 56.8%。不良反应多为 1~2 级,3~4 级较少,无 5 级不良反应。肝转移组中位无进展生存期(PFS)为 18.0 个月,较腹腔转移组(8.5 个月)明显增加($P<0.05$);c-kit 外显子 11 突变组 PFS 为 14.0 个月,较外显子 9 突变组(15.0 个月)降低($P<0.05$)。[结论] 苹果酸舒尼替尼二线治疗 GIST 可提高 DCR,延长 PFS,其对单纯肝转移者及 c-kit 9 外显子突变者疗效更加显著,不良反应可耐受。

关键词: 胃肠间质瘤;苹果酸舒尼替尼;无进展生存期;总生存期;不良反应

中图分类号:R730.262 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2021)06-0455-04
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.06.B008

Sunitinib Malate as Second-line Therapy for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: An Analysis of 37 Cases

FAN Li-qiao, XIA Yu-xiang, TAN Bi-bo, ZHAO Qun, LIU Yu, ZHAO Xue-feng, ZHANG Zhi-dong, LI Yong

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: [Objective] To investigate the clinical efficacy and safety of sunitinib malate as second-line therapy for patients with advanced gastrointestinal stromal tumor(GIST). [Methods] The clinical data of 37 patients with advanced GIST treated with sunitinib malate as second-line therapy in the Fourth Hospital of Hebei Medical University from January 2003 to December 2018 were retrospectively analyzed. The efficacy was evaluated according to Choi standard. [Results] Patients received the treatment of sunitinib malate with an average of 18.9 months. There were 4 cases of PR (10.8%), 17 cases of SD (45.9%) and 16 cases of PD(32.4%). The overall objective response rate(ORR) was 10.8%, and the disease control rate(DCR) was 56.8%. The adverse drug reactions were mostly grade 1~2, and no grade 5 adverse drug reactions was observed. The PFS of liver metastasis group was significantly higher than that of abdominal metastasis group (18.0 months vs 8.5 months, $P<0.05$); the PFS of c-kit exon 11 mutation group was lower than that of exon 9 mutation group(14.0 months vs 15.0 months, $P<0.05$). [Conclusion] Sunitinib malate may improve DCR and prolong PFS in patients with advanced GSIT. The curative effect is more significant in patients with simple liver metastasis and c-kit exon 9 mutation, and adverse reactions are tolerable.

Subject words: gastrointestinal stromal tumor; sunitinib malate; PFS; OS; adverse reactions

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一种临床常见的间叶源性肿瘤,占胃肠道肿瘤的 0.1%~0.3%^[1-2]。GIST 起源于 Cajal 间质细胞,由于 c-kit

基因或血小板源性的生长因子受体 α (PDGFRA)基因发生突变所致。GIST 对放化疗效果均不理想,手术是治疗的主要方式,但是仍有部分患者面临肿瘤无法切除或术后复发转移的情况。甲磺酸伊马替尼问世后,通过临床试验证实,已成为不可切除或转移复发 GIST 的一线治疗药物。临床治疗中发现,部分

基金项目:河北省科技厅课题(14277751D)

通信作者:李勇,教授,主任医师,博士生导师,博士;河北医科大学第四医院外三科,河北省石家庄市长安区健康路 12 号(050011);
E-mail:li_yong_hbth@126.com

收稿日期:2021-02-22;修回日期:2021-03-23

GIST 患者会面临原发或继发性耐药问题, 疾病出现进展。苹果酸舒尼替尼作为一种小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂弥补了甲磺酸伊马替尼在基因作用位点上的不足^[3], 其通过抑制酪氨酸激酶活性能够使病情进展的患者再次得到临床获益。根据肿瘤突变基因与转移部位不同, 苹果酸舒尼替尼所带来的治疗效果也存在差异^[4]。

本研究拟通过回顾性分析应用苹果酸舒尼替尼二线治疗的晚期 GIST 患者的临床资料, 研究其疗效及不良反应, 为综合评价苹果酸舒尼替尼的临床价值提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河北医科大学第四医院外三科自 2003 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日应用苹果酸舒尼替尼二线治疗的晚期 GIST 患者为研究对象。

入选标准: ①年龄 18~75 岁, 男女不限; ②经过术后病理或穿刺病理证实为胃肠间质瘤并进行基因检测; ③既往在甲磺酸伊马替尼治疗后, CT 检查出现病情进展, 或持续服用甲磺酸伊马替尼效果欠佳, 接受苹果酸舒尼替尼治疗期不少于 12 个月; ④ ECOG 评分 ≤ 2 分; ⑤骨髓造血功能、肝肾功能基本正常; ⑥患者依从性较好, 能够定期随访; 患者病历及其他资料完整。

排除标准: ①对苹果酸舒尼替尼及其辅料过敏者; ②合并严重心、肺、脑、肝、肾等脏器或骨髓抑制等疾病者; ③近 3 个月内有严重感染者; ④合并严重的上消化道疾病如梗阻、穿孔, 无法口服药物治疗者; ⑤合并其他恶性肿瘤者; ⑥资料不全者。

入选患者共 37 例, 其中男性 23 例, 女性 14 例, 性别比为 1.6:1, 发病年龄 40~60 岁, 中位发病年龄 57 岁, 平均发病年龄 (53.40 \pm 7.62) 岁。截止至随访日, 生存 25 例, 死亡 12 例。死亡患者中, 中危者 2 例, 高危者 7 例, 未行原发灶切除者 3 例。死亡原因: 肝转移 7 例, 肝转移伴大量腹水 3 例, 腹腔广泛转移伴病灶破裂出血 2 例。

1.2 二线治疗方案

对甲磺酸伊马替尼一线治疗后出现疾病进展的患者综合评估, 根据基因突变类型评估对甲磺酸伊

马替尼的敏感性, 选择继续给予增量甲磺酸伊马替尼或直接予以苹果酸舒尼替尼二线治疗, 接受增量甲磺酸伊马替尼治疗方案的患者出现进一步病情进展后更换为苹果酸舒尼替尼二线治疗。苹果酸舒尼替尼二线治疗采用的治疗方案为 37.5mg/d, 连续口服。

1.3 疗效评价

服药期间, 每 3 个月复查腹部增强 CT, 按照 Choi 标准^[5]进行评估。评估标准如下: (1) CR: 病灶全部消失, 无新发病灶; (2) PR: 肿瘤径线缩小 $\geq 10\%$ 或肿瘤密度 (HU) 减小 $\geq 15\%$, 无新发病灶, 去除不可测量病灶的明显进展; (3) SD: 不符合 CR、PR 或 PD 标准, 无肿瘤进展引起的症状恶化; (4) PD: 肿瘤径线增大 $\geq 10\%$, 且密度变化不符合 PR 标准, 出现新病灶, 新有瘤内结节或已有瘤内结节体积增大。

1.4 药物毒副反应 (ADR) 评估

服药期间, 每月复查血常规, 甲状腺、肝、肾、凝血功能, 电解质等。检查结果按常见不良反应评价标准 4.0 版 (CTCAE 4.0) 衡量、评估药物不良反应。评估标准如下: 1 级: 无症状或轻微, 仅诊断或临床所见, 无需治疗; 2 级: 需要较小、局部或非侵入性治疗, 与年龄相当的工具性日常生活受限; 3 级: 严重或医学上有重要意义但不会立即危及生命, 导致住院或延长住院时间; 4 级: 个人日常生活受限危及生命, 需要紧急治疗; 5 级: 与化疗相关的死亡。

1.5 随访

患者服用苹果酸舒尼替尼后, 采用门诊复查或电话的方式随访, 对患者出现的不良反应进行记录和相应的治疗处理, 随访截至 2018 年 12 月 31 日或患者死亡。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理, 无进展生存期 (PFS) 及总生存期 (OS) 分析采用 Kaplan-Meier 限乘法计算, 两个独立样本所得数据比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一线治疗后病情进展情况

本组患者在服用甲磺酸伊马替尼一线治疗 2~3 年后出现不同程度的病情进展。其中 4 例中危患者在服用 1 年停药后出现肿瘤转移, 其余 33 例在服用

甲磺酸伊马替尼的治疗期间相继出现耐药情况。具体进展情况为:行 R0 切除的患者共 28 例,其中胃原发 4 例,肠原发 24 例,术后 16 例出现肝转移,12 例出现腹腔转移;其余 9 例未行手术切除原发灶的患者均出现原发或转移病灶的增大。

2.2 基因突变特征

C-kit 突变者 32 例(86.5%),其中外显子 9 突变 7 例(21.9%),外显子 11 突变 25 例(78.1%);*PDGFRA* 突变 5 例(13.5%),均为外显子 12V561D 突变(100%);无野生型。

2.3 二线治疗疗效

本组患者共接受苹果酸舒尼替尼的治疗时间为 701 个月,平均 18.9 个月。按 Choi 标准进行疗效评估,PR 4 例(10.8%)、SD 17 例(45.9%)、PD 16 例(32.4%),总体客观有效率(ORR)为 10.8%,疾病控制率(DCR)为 56.8%。

2.4 不良反应

本组患者开始出现药物相关性不良反应的时间集中在用药后的 1~3 个月。多表现为 1~2 级,3~4 级较少,无 5 级不良反应(Table 1)。

2.5 PFS 与 OS

患者在服用苹果酸舒尼替尼二线治疗后的中位 PFS 为 15.0 个月(95CI%:13.5~23.1),中位总生存期(OS)为 17.0 个月(95CI%:15.3~25.3)(Figure 1、2)。

2.6 转移部位与二线治疗 PFS 的关系

所有患者中肝转移 23 例,腹腔转移 14 例,无肝转移同时伴腹腔转移者。根据转移部位不同,将所有患者分为肝转移组和腹腔转移组,两组中位 PFS 分别

为 18.0 个月(95CI%:15.9~29.8)和 8.5 个月(95CI%:7.0~14.4),差异有统计学意义($t=2.69, P=0.04$)(Figure 3)。

2.7 基因突变类型与二线治疗 PFS 的关系

根据基因突变类型将患者分为 *c-kit* 突变组和 *PDGFRA* 突变组,两组患者经苹果酸舒尼替尼二线治疗后的中位 PFS 分别为 14.5 个月(95CI%:12.9~23.7)和 15.0 个月(95CI%:3.6~32.5),差异无统计学意义($t=0.05, P=0.73$)(Figure 4)。

将 *c-kit* 突变组分为外显子 11 突变组和外显子 9 突变组,各组在服用苹果酸舒尼替尼治疗后的中位 PFS 分别为 14.0 个月(95CI%:12.0~19.8)和 15.0 个月(95CI%:2.5~51.2),差异有统计学意义($t=1.76, P=0.02$)(Figure 5)。

Table 1 Adverse reactions in 37 patients with advanced GIST after second-line treatment with sunitinib malate

Adverse reactions	Toxicity classification		
	Grade 1/2	Grade 3/4	Grade 5
Blood system			
Leukopenia	16	3	0
Thrombocytopenia	14	2	0
Non blood system			
Weakness	20	2	0
Loss of appetite	17	4	0
Liver and kidney function damage	15	2	0
Hand foot syndrome	14	2	0
Diarrhea	12	0	0
Hypertension	9	1	0
Rash	8	1	0
Hypothyroidism	1	0	0

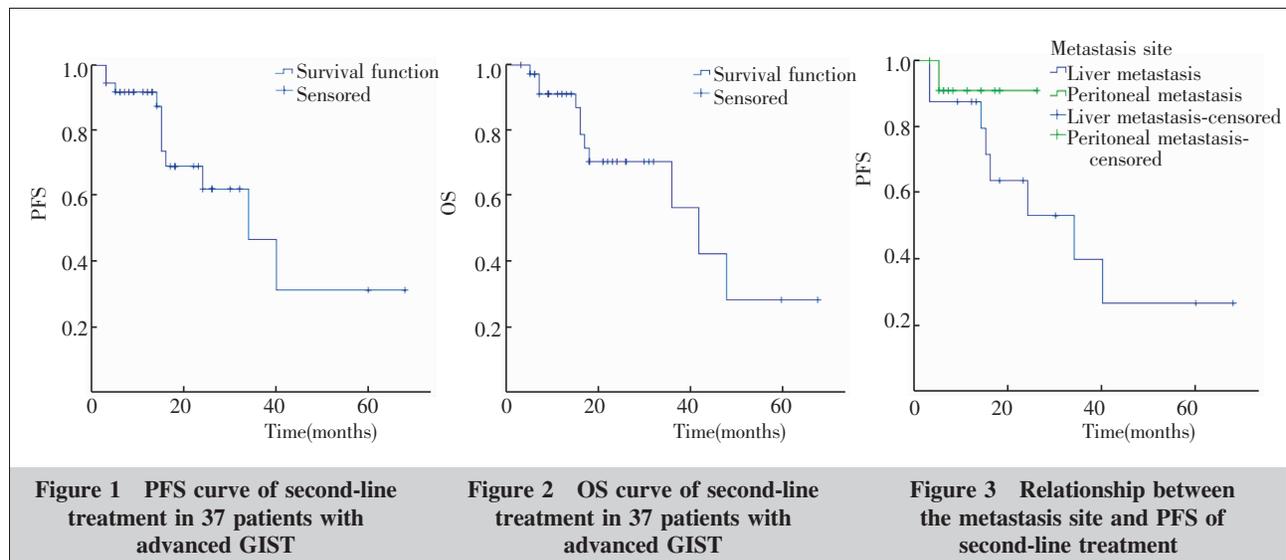
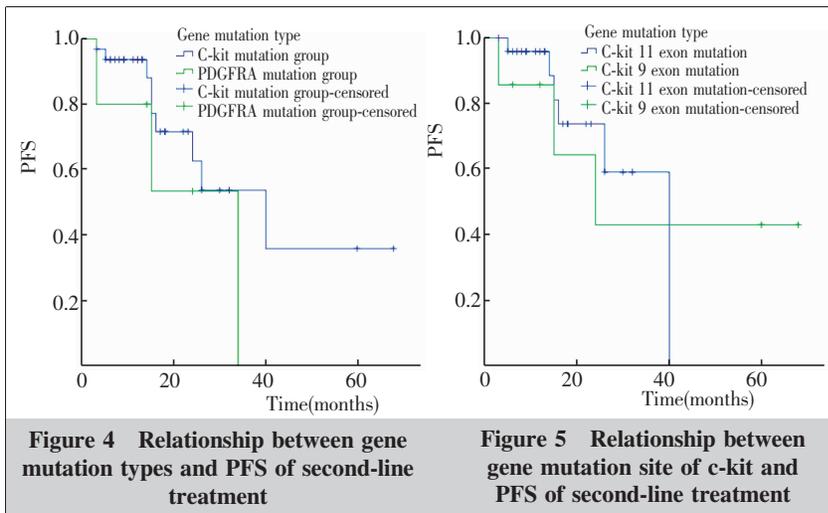


Figure 1 PFS curve of second-line treatment in 37 patients with advanced GIST

Figure 2 OS curve of second-line treatment in 37 patients with advanced GIST

Figure 3 Relationship between the metastasis site and PFS of second-line treatment



3 讨论

本研究中 37 例 GIST 患者在服用甲磺酸伊马替尼 2~3 年后出现了不同程度的继发性耐药。其中,部分患者在给予加量治疗(800mg/d)12 个月后,再次出现了病灶的增大。预示增加甲磺酸伊马替尼剂量仍然无法阻止病情进展。苹果酸舒尼替尼为一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,由于作用靶点广泛,因此对甲磺酸伊马替尼无法发挥作用的位点同样能够起到抑制作用^[6-7]。本研究中,37 例患者在接受苹果酸舒尼替尼治疗后,PR 4 例,SD 17 例,PD 16 例,无 CR 者;ORR 为 10.8%,DCR 为 56.8%,中位 PFS 为 15 个月,中位 OS 为 17 个月。说明对于甲磺酸伊马替尼一线治疗失败的晚期 GIST 患者,服用苹果酸舒尼替尼能够提高其 DCR,延长 PFS。本组结果显示,23 例肝转移者的中位 PFS 为 18 个月,14 例腹腔转移者的中位 PFS 为 8.5 个月,说明苹果酸舒尼替尼二线治疗对肝转移患者的治疗效果更加明显。研究报道^[8],通过对比不同基因突变类型晚期 GIST 患者对苹果酸舒尼替尼的敏感性发现,苹果酸舒尼替尼无论是在临床获益方面还是药物对肿瘤的客观反应方面,效果均优于甲磺酸伊马替尼,尤其对存在 KIT 9 号外显子突变的患者。本研究 37 例患者中 *c-kit* 突变者 32 例,其中外显子 9 突变 7 例。对比其他基因型患者发现,*c-kit* 外显子 9 号突变患者的 PFS 更长,表明苹果酸舒尼替尼二线治疗对 *c-kit* 外显子 9 号基因突变的 GIST 患者治疗更具有效性。

由于作用靶点范围涵盖广泛,苹果酸舒尼替尼的不良反应可涉及多方面生理改变。本研究 37 例

患者在服用苹果酸舒尼替尼后出现的不良反应多为 1~2 级,3~4 级较少,无 5 级不良反应。表明采用 37.5mg/d 连续服用苹果酸舒尼替尼方案是可行的,患者出现药物不良反应多为轻微,耐受性好,少数严重者通过对症处理或调整用药可以得到明显改善^[9]。

综上所述,晚期 GIST 患者经过苹果酸舒尼替尼二线治疗后,病情可得到一定控制,中位 PFS 有所延长。苹果酸舒尼替尼对肝转移者及 *c-kit* 9 号外显子突变者二线治疗效

果更加显著。而在苹果酸舒尼替尼二线治疗期间出现的大部分不良反应均可通过积极预防及对症处理得到缓解。

参考文献:

- [1] Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal[J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(5): 1259-1269.
- [2] Ebrahimi R, Lynch KE, Beckham JC, et al. Gastro-intestinal tract cancers following bariatric surgery: a narrative review[J]. *Obes Surg*, 2019, 29(8): 2678-2694.
- [3] Ahmed M. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(15): 3142-3155.
- [4] Nie Y, Sun W, Xiao Z, et al. Complete response to sunitinib for more than three years in a patient with a jejunum gastrointestinal stromal tumor: a case report[J]. *Medicine*, 2019, 98(3): e14060.
- [5] Li J, Ye YJ, Wang J, et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(4): 281-293.
- [6] Wang E, DuBois SG, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of sunitinib in pediatric patients with solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 86(2): 181-192.
- [7] Italiano A. New insights into the clinical management of advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(4): 439-447.
- [8] Kelly CM, Gutierrez Sainz L, Chi P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 2.
- [9] Fu Y, Wei X, et al. Adverse reactions of sorafenib, sunitinib, and imatinib in treating digestive system tumors[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(5): 542-547.