舒尼替尼治疗伊马替尼耐药的胃肠间质瘤初步分析

刘 星[1]，池 畔[1]，卢辉山[2]，官国先[1]，蒋伟忠[1]，陈致奋[1]

摘要：目的 探讨舒尼替尼治疗伊马替尼耐药的胃肠间质瘤(GIST)的疗效及安全性。 **方法** 以27例对伊马替尼耐药的GIST患者为研究对象，予以舒尼替尼50 mg/d服药4周、停药2周("50 mg方案")或37.5 mg/d连续口服("37.5 mg方案")治疗，对其生存情况及副作用进行回顾性分析。 **结果** (1)27例接受中位时间为64周(7～153周)的舒尼替尼治疗，其中9例采用"50 mg方案"，18例采用"37.5 mg方案"。所有患者治疗后随访中位时间为72周(14～164周)。(2)按Choi标准进行最佳疗效评估：完全缓解1例(1/27)，部分缓解7例(7/27)，疾病稳定10例(10/27)，疾病进展9例(9/27)，客观有效率达8/27。(3)随访过程中，进展21例，死亡15例。1年生存率为17/27；中位无进展生存时间(PFS)为40周，中位总生存时间(OS)为84周。按既往伊马替尼日最高剂量分为400 mg组和>400 mg组分析，PFS为46周 *vs* 33周($P=0.047$)，即400 mg组的PFS优于>400 mg组；但OS为89周 *vs* 71周($P=0.259$)。(4)主要的不良反应有手足综合症(15/27)，食欲减退(13/27)，皮肤脱色(9/27)，恶心呕吐(9/27)，疲乏(9/27)，腹泻(8/27)，其中大多数是1/2级。按给药剂量分组，"50 mg方案"组腹泻及手足综合症的发生率(5/9及7/9)均高于"37.5 mg方案"组(3/18及8/18)，差别有统计学意义($P<0.05$)。 **结论** 舒尼替尼治疗伊马替尼耐药的GIST的疗效可靠，安全性良好。采用"37.5 mg方案"患者更容易耐受。

关键词： 胃肠道间质肿瘤；药物耐受性；哌嗪类；嘧啶类

中图分类号： R735；R971.92；R971.94 **文献标识码：** A **文章编号：** 1672-4194(2012)04-0272-05

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor，GIST)是最常见的胃肠道间叶源性肿瘤。外科手术切除肿瘤是GIST获得根治性治疗的最佳手段，但术后复发率高。靶向药物伊马替尼具有良好的疗效，400 mg/d口服已成为复发转移患者的一线标准治疗方案，但在治疗过程中多数患者出现伊马替尼耐药。舒尼替尼是目前唯一被批准作为二线药物用于伊马替尼耐药的GIST患者的酪氨酸激酶抑制剂，但其疗效及安全性的资料均基于西方人群的临床研究。本研究对2008年5月－2011年6月采用舒尼替尼治疗国人伊马替尼耐药的27例GIST的临床疗效及不良反应进行总结，以了解治疗效果和不良反应的差异。

1 对象和方法

1.1 对象 27例中，男性13例，女性14例，男∶女为0.93∶1，年龄中位数为55.0岁(26～70岁)；肿瘤原发部位：胃13例，小肠10例，其他部位4例。所有病人均经过手术切除，术后病理及免疫组织化学均证实为GIST。本组患者均出现复发或转移，复发、转移部位：腹腔12例，肝10例，腹腔及肝脏3例，其他2例。

本组患者既往接受过3～61月伊马替尼(进口药品批号：H20020169，瑞士诺华制药有限公司)治疗，治疗中位时间为36月(3～61月)。所有患者在伊马替尼治疗3～40月时均出现耐药进展，无进展中位生存时间(PFS)为28月。在伊马替尼400 mg/d耐药后，12例直接予换用舒尼替尼(进口药品批号：H20070403，意大利辉瑞制药有限公司)治疗(即伊马替尼日最高剂量400 mg组)；15例患者按NCCN指南予逐步加量至600，800 mg/d(即伊马替尼日最高剂量>400 mg组)，再次进展后予换用舒尼替尼治疗。

1.2 治疗和随访 舒尼替尼给药方案为：50 mg/d服药4周、停药2周(以下称"50 mg方案")或37.5 mg/d连续口服(以下称"37.5 mg方案")。服药后每月门诊随访，第1月及以后的每3个月复查CT，以明确疗效和病情变化，并对患者出现的不良反应进行治疗和详细记录。

1.3 疗效判断 参照文献[1]标准进行疗效评估：(1)完全缓解(CR)：所有可测量病灶和不可测量病灶全部消失，无新病灶；(2)部分缓解(PR)：CT检查显示所有可测量病灶最长径之和缩小≥10%，或肿瘤密度(HU)下降≥15%，且无新病灶，非可测病灶无明显进展；(3)疾病稳定(SD)：不符合CR，PR或PD，肿瘤相关症状无加重；(4)疾病进展(PD)：CT检查显示可测量病灶最长径之和增加≥10%，并且

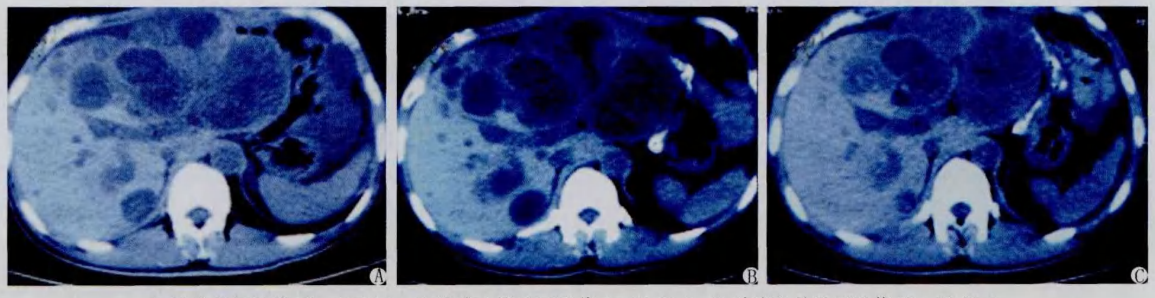
收稿日期： 2012-05-09
基金项目： 福建省卫生厅青年科研课题(2011-02-09)
作者单位： 福建医科大学 附属协和医院，福州 350001 1.结直肠外科；2.胃外科
作者简介： 刘 星(1976－)，男，主治医师，肿瘤学硕士. Email：liu9503@126.com

肿瘤密度改变不符合 PR 标准;出现新病灶;瘤内新生结节或已存在的瘤内结节体积增加。

1.3　统计学处理　采用 SPSS 11.0 统计软件包进行分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,组间计数资料的比较采用 χ^2 检验,不良反应比较采用等级秩和检验。

2　结　果

2.1　临床疗效　全部患者接受中位时间为 64 周(7～153 周)的舒尼替尼治疗,其中"50 mg 方案"9 例,"37.5 mg 方案"18 例;完成中位时间为 72 周(14～164 周)的随访。27 例中,CR 1 例,该患者在服用舒尼替尼 4 周后复查 CT 即发现腹腔转移灶明显缩小,治疗第 12 周时复查 CT 示腹腔转移灶已完全消失,PFS 达 95 周,OS 已达到 164 周;PR 7 例,SD 10 例,PD 10 例,客观有效率达 29.7%,临床获益率为 66.7%。有效患者在影像学上主要表现为:治疗第 4～6 周时病灶直径略增大,但出现中央坏死囊性变,增强 CT 示肿瘤内出现点片状低密度区,CT 值下降 15～20 Hu,3 个月复查 CT 可显示病灶直径较前缩小,肿瘤内仍可见坏死囊性变(图 1)。



A:治疗前(CT 值 18～32 Hu);B:治疗 6 周后(CT 值 8～15 Hu);C:治疗 3 月后(CT 值 15～23 Hu).

图 1　舒尼替尼治疗胃肠间质瘤肝多发转移瘤前后 CT 图像

Fig 1　The CT images of multiple liver metastases of GIST before and after sunitinib

2.2　生存情况　随访过程中,21 例出现不同程度进展,其中 5 例在舒尼替尼出现耐药后再次予手术治疗,3 例获得完整切除(R_0)肿瘤灶(其中 1 例已存活 164 周);因疾病进展死亡 15 例。1 年生存率为 17/27,PFS 中位时间为 40 周(4～132 周),OS 中位时间为 84 周(8～164 周)。27 例的无进展生存曲线及总生存曲线见图 2。

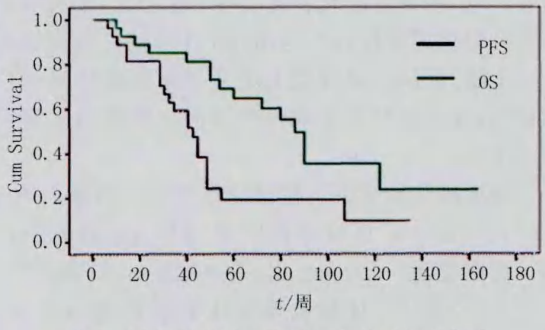


图 2　27 例患者的无进展生存及总生存曲线

Fig 2　Progression-free survival curve and Overall survival curve of total patients

按既往伊马替尼日最高剂量分为 400 mg 组和 >400 mg 组分析,PFS 为 46 周 *vs* 33 周(P=0.047),差别有统计学意义(图 3),即在伊马替尼最高日剂量 400 mg 治疗失败后直接改用舒尼替尼治疗病人的 PFS 优于伊马替尼加量(>400 mg 组);但 OS 为 89 周 *vs* 71 周(P=0.259),差别无统计学意义(图 4)。

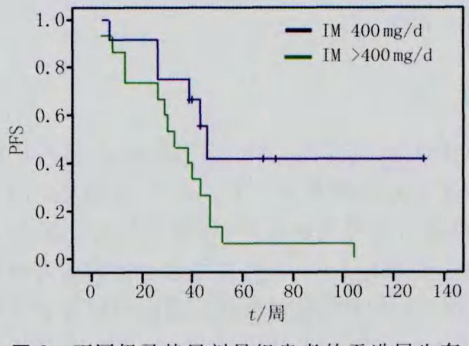


图 3　不同伊马替尼剂量组患者的无进展生存曲线

Fig 3　Progression-free survival curve of patients with imatinib pretreated by different dose

2.3　不良反应　不良反应参照文献[2]标准。治疗过程,最主要的不良反应为手足综合症,多在服药 2 周后出现,主要表现为:手足掌面摩擦处红斑、脱屑,少数患者可出现皲裂、水泡甚至溃疡。"50

mg方案”组和“37.5 mg方案”组例患者具体情况比较见表1。

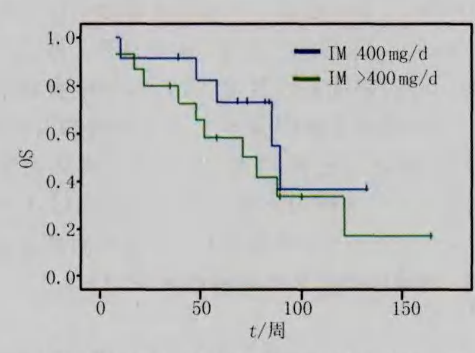


图4 不同伊马替尼剂量组患者的总生存曲线

Fig 4 Overall survival curve of patients with imatinib pre-treated by different dose

表1 2组患者舒尼替尼治疗1～4度不良反应比较

Tab 1 Side effect and adverse event of sunitinib

不良反应	“50 mg方案”组	“37.5 mg方案”组
n	9	18
手足综合症	7(3)	8☆
食欲减退	4	9
皮肤脱色	4	5
恶心呕吐	2	7(1)
疲乏	4(3)	5(1)
腹泻	5(1)	3☆
白细胞减少	2	3
甲低	1	3
高血压	1	2

表中数据为例数(括号内为3～4度). 与“50 mg方案”组比较,☆:$P<0.05$.

3 讨 论

GIST的靶向治疗中,伊马替尼的耐药已成为一个临床关注的热点。Heinrich等报道,10%～15%的患者为原发性耐药,即使伊马替尼治疗有效的病人,在治疗25～30月左右也会出现耐药而致肿瘤进展[3]。在伊马替尼耐药后的两项国际著名临床试验US S0033和EORTC 62005研究中,如果疾病进展,400 mg/d剂量组的患者将被分配到800 mg/d高剂量组[4-5]。在US S0033试验中,117例可评估的患者中,3例(2.5%)达到CR,33例(28%)为SD,中位PFS为4月,OS为15月;EORTC 62005试验中,133例伊马替尼治疗失败后交叉到800 mg高剂量组,2例(2%)达到CR,36例(27%)为SD,中位PFS为11.6周(81 d),1年的PFS率为18%。2项临床研究获得了相近的结果,即在标准剂量伊马替尼治疗失败后,增加剂量至800 mg/d,有近30%患者仍可从中获益。但800 mg/d伊马替尼治疗的不良反应显著,在临床实践中发现,国人在伊马替尼800 mg/d治疗组的耐受性极差。

舒尼替尼是一种口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂。其Ⅲ期临床试验(NCT00075218)中,207例伊马替尼耐药或不能耐受的进展期GIST患者接受舒尼替尼50 mg/d服药4周、停药2周方案治疗,PR率为6.8%,与105例安慰剂组对比,中位PFS显著延长(24.1周 *vs* 6.0周,$P<0.0001$)[6]。2006年1月舒尼替尼获FDA批准上市,2008年1月在我国上市。

舒尼替尼既往研究数据均基于欧洲及北美人群,国内至今无大样本临床研究资料可鉴。本研究显示,在伊马替尼治疗失败后接受舒尼替尼治疗的27例患者中,有1/27获得了CR,与US S0033和EORTC 62005试验研究分别3%及4.76%的CR率相近,临床获益率为18/27,1年生存率为17/27。27例患者的PFS为40周,高于文献报道[6-7],可能与本研究采用Choi标准而非RECIST标准评判有关。临床中发现,部分有效的病例在用药4～6周后,肿瘤病灶中央坏死囊性变,影像学上可表现为CT值降低,但肿瘤直径的却略为增大,此时若采用RECIST标准评判疗效可能为PD,而若采用Choi标准则可能为PR,研究已显示选用Choi标准评判实体瘤的分子靶向治疗疗效更具科学性。此外,本组患者的OS为84周,与既往研究相近。本研究中CR的病例为小肠间质瘤患者,在800 mg伊马替尼治疗失败联合手术切除后仍出现腹腔转移,予舒尼替尼“50 mg方案”治疗12周后达到CR,曾维持95周的PFS,在肿瘤进展后再次行手术切除,术后再次联合舒尼替尼治疗,OS已超过了164周。该病例虽仅是个案,但从一定程度上增强了对舒尼替尼治疗的信心,并为舒尼替尼联合手术治疗晚期间质瘤提供了借鉴。

根据既往接受伊马替尼的每日最大剂量为400 mg与>400 mg分组分析发现,400 mg组的中位PFS明显优于>400 mg组,为46周 *vs* 33周($P=0.0470$);2组OS比较虽无统计学意义,但400 mg组的OS有获益趋势(89周 *vs* 71周,$P=0.259$),提示患者在伊马替尼标准剂量400 mg/d治疗失败后,早期更换二线药物舒尼替尼可能获得更好的生存益处。临床中常有患者在经历800 mg/d伊马替尼治疗失败后,病情发展迅速,一般状况急转直下,体质虚弱,无法很好地接受常规剂量舒尼替尼治

疗,进而失去了可能带来的治疗希望。因为本研究结果仅是单中心小样本的回顾性分析,缺少说服力,有必要开展多中心前瞻性随机对照临床研究。

Demetri 报道舒尼替尼的最常见的不良反应为乏力、腹泻、恶心、食欲减退、味觉障碍[8]。本研究发现,国人在接受舒尼替尼治疗耐受性良好,最常见的不良反应为手足综合症(15/27),高于 Demetri 的报道(37/241)。Lee 等在研究舒尼替尼治疗亚裔人群转移性肾细胞癌疗效与安全性时,曾得到类似的发现[9],这可能与不同种族人群在药物的代谢上差异有关。其它主要的不良反应还有食欲减退、皮肤脱色、恶心呕吐、疲乏和腹泻等,其中大多数是 1/2 度,3/4 度不良反应主要为疲乏和手足综合症。因为 3/4 度手足综合症主要表现为手掌、足底的皮肤破溃,可明显影响患者的行动与日常生活,需给予足够的重视,减轻创面摩擦、予尿素霜局部涂抹等对症处理,可减轻患者痛苦。但按给药方案分组分析发现,"50 mg 方案"组腹泻的发生率高于"37.5 mg 方案"组(5/9 *vs* 3/18,$P=0.036$),前者手足综合症的反生率亦更高(7/9 *vs* 8/18,$P=0.048$);"37.5 mg 方案"的 3/4 度不良反应发生率低。国外学者对 2 种给药方案的不良反应发生率曾有截然不同的结论,有学者研究认为,37.5 mg 每天持续给药可获得更稳定的的血药浓度[10-11]。本研究显示,在国人中采用"37.5 mg 方案"的安全性更好,患者更容易耐受。

参考文献:

[1] Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors[J]. *The Oncologist*, 2008,13(Suppl 2):4-7.

[2] World Health Organization (Toxicity grading scale for determining the severity of adverse events) available at. [2003-02-06]. http://www. icssc. org/documents/AE% 20Manual % 202003%20 Appendices%20February_ 06_2003%20final. pdf.

[3] Heinrich M C,Corless C L,Duensing A,*et al*. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Science*, 2003,299(5607):708-710.

[4] Blanke C D,Rankin C,Demetri G D,*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.

[5] Zalcberg J R,Verweij J,Casali P G,*et al*. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg[J]. *Eur J Cancer*, 2005,41(12):1751-1757.

[6] Demetri G D,van Oosterom A T,Garrett C R,*et al*. Efficacy and safety of sunitinib in patientswith advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006,368(9544):1329-1338.

[7] Kanda T,Sakamoto K,Matsuki A,*et al*. Safety and efficacy of sunitinib therapy in Japanese patients with GIST: a prospective study in a single institution[J]. *J Clin Oncol*, 2011,41(3):i6-i17.

[8] Demetri G D,Huang X,Garrett C R,*et al*. Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase Ⅲ trial of sunitinib (SU) vs. placebo (PL) in advanced GIST after imatinib (IM) failure[D]. *ASCO Annual Meeting*, 2008,abs35113.

[9] Lee S,Chung H C,Mainwaring P,*et al*. An Asian subpopulation analysis of the safety and efficacy of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Eur J Cancer Suppl*, 2009,7:428.

[10] George S,Blay J Y,Casali P G,*et al*. Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib (SU) in pts with advanced GIST: Updated efficacy, safety, PK and pharmacodynamic analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(May 20 Suppl.):10554.

[11] Bernard E,Jan R,Silke G,*et al*. Phase Ⅱ study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009,27(25):4068-4075.

Preliminary Research on Sunitinib for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor after Imatinib Treatment Failure

LIU Xing[1], CHI Pan[1], LU Huishan[2], GUAN Guoxian[1], JIANG Weizhong[1], CHEN Zhifen[1]

1. Department of Colorectal Surgery; 2. Department of Gastric Surgery, The Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

ABSTRACT: Objective To report the preliminary results of the efficacy and safety of sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumors (GIST) patients with imatinib resistance. **Methods** 27 patients with imatinib treatment failure were enrolled to be treated with sunitinib from May. 2008 to Jun. 2011 in the Union Hospital of Fujian Medical University. The patients were administered 50 mg (4 weeks on and 2 weeks off) or 37.5 mg continuously of sunitinib. The survival rates and adverse effects

were analyzed retrospectively. **Results** The median duration of sunitinib administration of all the 27 patients was 64 weeks (7 weeks to 153 weeks). 9 patients were treated with sunitinib by 50 mg group, and 18 patients by 37.5 mg group. The mean follow-up time was 72 weeks (14 weeks to 164 weeks). The response rate was 8/27, including 1 case with complete response (CR), 7 cases with partial response (PR), and 10 cases with stationary disease (SD). And all cases were evaluated by Choi criteria. 21 patients progressed in different degrees and 15 died during follow-up. And 1-year survival rate was 18/27.

The median PFS and OS were 40 weeks and 84 weeks, respectively. The median PFS of patients previously treated by imatinib 400 mg/d and >400 mg/d were 46 weeks and 33 weeks, respectively ($P=0.047$).

OS of two groups were 89 weeks and 71weeks, respectively ($P=0.259$). Hand-foot syndrome was the most common adverse effect (15/27), followed by anorexia (13/27), epichrosis (9/27), nausea and vomiting (9/27), fatigue (9/27), diarrhea (8/27), and most of them were 1/2 grade. The sub-group analysis showed that the incidence rate of diarrhea was higher in 50 mg group than in 37.5 mg group, resulting in 5/9 and 3/18 ($P=0.036$). The incidence rate of hand-foot syndrome of the 50 mg group was also higher than the 37.5 mg group(7/9 *vs* 8/18, $P=0.048$). With regards to other adverse effects, there was no significant difference in the two groups. **Conclusions** Sunitinib appears to be effective and safe for GISTs with imatinib resistance, and the tolerance is better in 37.5 mg group.

KEY WORDS: gastrointestinal stromal tumors; drug tolerance; piperazines; pyrimidines

(编辑:常志卫)

(上接第250页)

that in highly differentiated group($P<0.05$), it also correlates with hepatic metastasis closely. The medium patient survival time in VM positive group is 11 months while 15 months in negative one. Kaplan Meier analysis($P<0.01$) shows that the above difference reaches statistical significance. **Conclusion** VM positive in human primary gallbladder carcinoma is correlated to both poorly differentiated and hematogeneous metastasis. VM may be a pathological marker for preliminary determination for prognosis of gallbladder carcinoma.

KEY WORDS: gallbladder neoplasms; neoplasm metastasis; immunohistochemistry; neovascularization, pathologic; neoplasm invasiveness; prognosis; staining and labeling

(编辑:张慧茹)