

# 伊马替尼疗效与晚期胃肠间质瘤临床病理特征分析

王宁, 刘弋, 汪圣毅, 韩涵

**摘要** 目的 探讨晚期胃肠间质瘤(GIST)临床病理特征对伊马替尼疗效的影响。方法 回顾性分析74例晚期GIST患者的临床病理资料,并比较不同因素对伊马替尼疗效的影响。结果 全组病例有效率(RR)为87.8%。性别、年龄、肿瘤原发部位与伊马替尼疗效无关( $P > 0.05$ )。单因素分析显示:危险度、转移灶手术情况、转移病灶与伊马替尼疗效有关( $P < 0.05$ )。多因素分析显示:转移灶手术情况、转移病灶是伊马替尼疗效的独立影响因素。逻辑回归分析显示:肝脏与多脏器转移、腹盆腔与多脏器转移的伊马替尼疗效差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 危险度、转移灶手术情况、转移病灶是GIST伊马替尼疗效的影响因素,其中转移灶手术情况、转移病灶是伊马替尼疗效的独立影响因素;腹盆腔转移、肝脏转移、多脏器转移的伊马替尼疗效依次降低。  
**关键词** 伊马替尼;胃肠间质瘤;单因素分析;多因素分析  
中图分类号 R 6; R 735.2  
文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)07-0977-04

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor,

2014-02-17 接收

基金项目:安徽省科技计划项目(编号:11070403056)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院普通外科,合肥 230022

作者简介:王宁,男,硕士研究生;

刘弋,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: yiliu@medmail.com.cn

GIST)是消化道最常见的间叶源性肿瘤,发病率为1/10万~2/10万,原发部位以胃与小肠最为多见,其发病的重要分子生物学机制系原癌基因C-KIT(CD117)<sup>[1]</sup>或血小板衍生生长因子 $\alpha$ (PDGFRA)<sup>[2]</sup>获得性突变,致使受体酪氨酸激酶活化,细胞增殖失控与凋亡受阻所形成。GIST对传统的放化疗不敏感,手术是局限性GIST的主要治疗手段,而且手术完整切除可能是唯一使原发GIST得到完全缓解的方法。对于不可切除或转移性GIST患者,目前应用分子靶向酪氨酸激酶抑制剂—伊马替尼作为一线治疗药物已确立<sup>[3]</sup>。该研究通过回顾性分析74例晚期GIST患者的临床病理特征,探讨影响伊马替尼疗效的相关因素,为判断GIST预后及个体化治疗提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 收集安徽医科大学第一附属医院2007年9月~2012年7月经病理组织和免疫组化确诊的、资料完整的晚期GIST患者74例。CD117(+)74例(100%),CD34(+)58例(78.4%);男48例,女26例,男女比例为1.85:1,年龄20~79岁,中位年龄50.5岁。相对危险度(参照Fletcher

lyzed. **Methods** Thirty eight sick sinus syndrome patients were randomly divided to right atrial appendage pacing group and low atrial septum pacing group. The conduction time from P wave to left atrial and left atrioventricular interval was measured at different atrial pacing frequency. The effects of different atrial pacing frequency on interatrial conduction time were analyzed. The occurrence of atrial fibrillation was compared within an average one year follow-up period. **Results** ① There were no differences in basic information before treatment between the two groups. ② There were no complication, pacing and sensing dysfunction between the two groups. ③ The occurrence of atrial fibrillation in low atrial septal group was lower than that in right atrial appendage pacing group. Similarly, the conduction time from P wave to left atrial was shorter and left atrioventricular conduction time was longer in low atrial septal group. The difference was statistically significant. ④ Left atrioventricular interval was longer in high pacing frequency(80 bpm) compared to low pacing frequency(60 bpm) between the two groups. The difference was statistically significant. **Conclusion** In sick sinus syndrome patients, the occurrence of atrial fibrillation is lower on lower atrial septal group. Increasing atrial pacing percentage may be enhanced the effect. The mechanism may be associated with shortened interatrial conduction and extended left atrioventricular interval, which improves interatrial and left atrioventricular synchrony eventually.

**Key words** sick sinus syndrome; atrial fibrillation; low atrial septal pacing; right atrial appendage pacing; pacing frequency

GIST 恶性潜能分级标准): 低度危险性 2 例 (2.7%)、中度危险性 21 例 (28.4%)、高度危险性 51 例 (68.9%)。肿瘤原发部位: 胃 28 例 (37.8%)、小肠 34 例 (45.9%)、结直肠 4 例 (5.4%)、腹盆腔 8 例 (10.8%)。原发肿瘤切除情况: 初治完整切除者 63 例 (85.1%)、不可切除者 11 例 (14.9%); 入组前经多层螺旋 CT 检查显示 74 例患者均存在不同部位与不同程度的转移, 其中肝多发转移 54 例 (73.0%)、腹腔转移 12 例 (16.2%)、盆腔种植 3 例 (4.1%)、多脏器转移 5 例 (6.8%)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: ① 理解并签署知情同意; ② 明确诊断为 GIST 患者; ③ 入组前未行其他的放化疗患者; ④ 对不可切除或转移性 GIST 患者, 有一个或多个可测量病灶, 螺旋 CT 扫描测定最长直径至少 10 mm; ⑤ 骨髓能力、肝肾功能储备充足患者。排除标准: ① 患者不能口服药物; ② 临床病理资料不完整, 无法进行统计分析的病例; ③ 合并其他恶性肿瘤的患者。

1.3 治疗方法与评价标准 治疗方法: 口服伊马替尼(诺华制药公司生产)治疗, 每日一次, 清晨顿服。根据患者病情严重程度差异给药, 一般起始剂量为 400 mg/d, 如病情进展, 视耐受情况可增至 600 mg/d 或 800 mg/d。病例均连续服药 12 个月, 每月定期随访一次, 行 CT 检查、MRI 和超声内镜评价病灶。评价标准: 经螺旋 CT 扫描, 观察肿瘤大小及密度变化。根据 Choi 标准<sup>[4]</sup>评价疗效: ① 完全缓解 (complete response, CR): 病灶全部消失, 无新发病灶; ② 部分缓解 (partial response, PR): CT 测量肿瘤长径缩小  $\geq 10\%$ , 或肿瘤密度减小  $\geq 15\%$ , 无新发病灶, 无不可测病灶的明显进展; ③ 疾病稳定 (stable disease, SD): 不符合 CR、PR 或 PD 标准, 无肿瘤进展引起的症状恶化; ④ 疾病进展 (progressive disease, PD): 肿瘤长径增大  $\geq 10\%$ , 且密度变化不符合 PR 标准, 出现新发病灶; 新的瘤内结节或已有瘤内结节, 体积增大。并统计有效率 (response rate, RR) 为:  $[(CR + PR) / 74] \times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。以伊马替尼治疗 12 个月结束或不能耐受为终点事件, 建立单因素和多因素 Logistic 回归模型。对伊马替尼疗效相关因素进行  $\chi^2$  分析, 对单因素分析有意义变量进行多因素 Logistic 回归分析。 $\chi^2$  分析中某一单元格的数值  $< 5$  但  $\geq 1$  时采用 Continuity Correction 法; 多个单元格的数值  $< 5$  但  $\geq 1$ 、以及检验值在临界状态时采用 Fisher's Exact Test 法。检

验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 伊马替尼疗效 74 例晚期 GIST 患者伊马替尼治疗 12 个月后可评价疗效, 其中 CR 5 例 (6.8%)、PR 60 例 (81.1%)、SD 5 例 (6.8%)、PD 4 例 (5.4%)。RR 为 87.8% (65/74)。见表 1。

2.2 单因素分析 将性别、年龄、危险度等 6 个临床病理特征变量行  $\chi^2$  检验。结果表明: 性别、年龄、肿瘤原发部位与晚期 GIST 患者伊马替尼疗效无关 ( $P > 0.05$ ); 危险度、转移灶手术情况、转移病灶与晚期 GIST 患者伊马替尼疗效有关, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 伊马替尼疗效及其与晚期 GIST 临床病理特征的单因素分析 (n)

临床病理特征	n	CR	PR	SD	PD	RR [n(%) ]	$\chi^2$ 值	P 值
性别								
男	48	4	40	3	1	44(91.7)	0.993	0.319
女	26	1	20	2	3	21(80.8)		
年龄 (岁)								
<60	51	2	45	3	1	47(92.2)	1.712	0.191
$\geq 60$	23	3	15	2	3	18(78.3)		
危险度								
低-中	23	1	22	0	0	23(100.0)	4.621	0.032
高	51	4	38	5	4	42(82.4)		
肿瘤原发部位								
胃	28	2	25	0	1	27(96.4)	4.213	0.207*
小肠	34	3	24	4	3	27(79.4)		
结直肠	4	0	4	0	0	4(100.0)		
腹盆腔	8	0	7	1	0	7(87.5)		
转移灶手术情况								
手术	65	5	54	2	4	59(90.8)	4.299	0.038
未手术	9	0	6	3	0	6(66.7)		
转移病灶								
肝脏	54	4	45	3	2	49(90.7)	14.499	0.000
腹盆腔	15	1	14	0	0	15(100.0)		
多脏器	5	0	1	2	2	1(20.0)		

\* 校正卡方

2.3 单因素有意义变量行分割  $\chi^2$  分析 将不同转移病灶有意义变量行分割  $\chi^2$  分析, 结果表明: 肝脏与多脏器转移, 腹盆腔与多脏器转移的伊马替尼疗效差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 转移病灶各组间两两比较

转移病灶	$\chi^2$ 值	P 值
肝脏 vs 腹盆腔	0.789	0.578*
肝脏 vs 多脏器	10.364	0.002*
腹盆腔 vs 多脏器	15.000	0.001*

\* 校正卡方;  $\alpha' = 0.017$

**2.4 多因素分析** 将经过 Crosstabs 筛选的影响晚期 GIST 患者伊马替尼疗效的显著性因素代入 Logistic 回归模型进行多因素相关回归分析。转移灶手术情况、不同转移病灶是伊马替尼疗效的独立影响因素。不同转移病灶中: 腹盆腔转移是肝脏转移伊马替尼疗效危险的 0.782 倍, 多脏器转移是肝脏转移伊马替尼疗效危险的 19.813 倍, 即腹盆腔转移、肝脏转移、多脏器转移的伊马替尼疗效依次降低。见表 3。

表 3 晚期 GIST 临床病理特征与伊马替尼疗效多因素分析

临床病理特征	回归系数	标准误	wald 值	P 值	OR 值(95% CI)
危险度	0.631	1.036	0.371	0.543	1.879(0.247~14.321)
原发肿瘤切除情况	1.812	0.911	3.957	0.047	6.121(1.027~36.479)
转移病灶 <sup>A</sup>					
肝脏 <sup>B</sup>			6.894	0.032	
腹盆腔	-0.246	1.187	0.043	0.836	0.782(0.076~8.006)
多脏器	2.986	1.171	6.507	0.011	19.813(1.997~196.555)

A: 转移病灶引入哑变量行多因素分析; B: 为哑变量的对照

### 3 讨论

随着分子生物学技术的不断发展和对发病机制从细胞、分子水平的不断深入研究, 肿瘤靶向治疗进入一个全新时代。伊马替尼(临床研究代号 STI571) 是一种人工合成的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 针对 C-KIT 或 PDGFRA 酪氨酸激酶受体进行靶向干预, 能有效地阻断 GIST 细胞增殖并诱导其凋亡<sup>[5]</sup>, 成为不可切除或转移性 GIST 患者的一线治疗药物。自 2002 年伊马替尼被美国食品药品监督管理局批准用于 GIST 以来, 已有大规模的临床试验表明了该药的疗效。鞠放等<sup>[6]</sup>对 36 例晚期 GIST 的伊马替尼疗效分析显示: 近期(3 个月) RR 为 52.8%, 不同转移病灶是影响伊马替尼疗效的危险因素。Blanke et al<sup>[7]</sup>对 147 例晚期 GIST 的伊马替尼疗效分析显示: RR 为 84%, 中位生存期达 58 个月。本研究通过统计分析伊马替尼疗效及可能影响其疗效相关因素显示, RR(12 个月) 为 87.8%, 危险度、转移灶手术情况、不同转移病灶是影响 GIST 伊马替尼疗效的重要危险因素。

GIST 具有非定向分化特征, 其生物学行为与良恶性难以确定。参照美国国家卫生研究所 GIST 恶性潜能分级标准<sup>[8]</sup>, 根据肿瘤大小、细胞有丝分裂象数、肿瘤部位及肿瘤破裂, 将 GIST 危险度分为极低度危险性、低度危险性、中度危险性与高度危险性 4 个级别。危险度分级不仅可预测 GIST 恶性程度

和复发风险, 还有利于治疗方案的选择和制定。多数研究<sup>[9]</sup>表明, 90% 以上的复发转移性 GIST 属于中-高度危险性患者, 因此伊马替尼用于中-高度危险性 GIST 患者, 能明显增加其生存率。本研究得知 97.3% 转移性 GIST 患者属于中-高度危险性, 仅 2.7% 转移性 GIST 患者属于低度危险性; 高度危险性晚期 GIST 患者伊马替尼 RR 为 82.4%, 明显低于低中度危险性晚期 GIST 患者 100%。因此, 危险度可能是影响伊马替尼疗效的重要因素。通过单因素分析结果表明: 危险度与伊马替尼疗效有关。而多因素分析显示其不是伊马替尼疗效的独立影响因素。

手术是局限性 GIST 的首选治疗方法<sup>[10]</sup>。手术方式主要取决于肿瘤大小、部位及患者的耐受情况等多种因素。手术原则应遵循: 不作单纯的瘤体摘除; 完整切除 GIST 及其包膜; 保证包膜的完整性, 避免分破瘤体; 保证病理无肿瘤残余; 争取 R0 切除。虽然手术有治愈 GIST 的可能性, 但仅限于极低或低度危险性初治 GIST。对于不可切除或复发转移性 GIST, 单独的伊马替尼治疗亦不能达到治愈的目的, 但术前辅助伊马替尼治疗, 可增加切除率。因此, 原发病灶切除与否与伊马替尼疗效之间的关系, 可能是相互联系、相互影响。本研究中, 转移灶手术切除者 65 例, 转移性 GIST RR 为 90.8%, 未行手术切除者 9 例, 转移性 GIST RR 为 66.7%。伊马替尼联合转移灶手术切除治疗效果明显高于单纯伊马替尼治疗。通过单因素分析显示, 原发肿瘤切除与否与伊马替尼疗效有关, 且多因素分析表明其是伊马替尼疗效的独立影响因素。因此, 转移灶手术切除联合伊马替尼治疗晚期 GIST 疗效较好。

GIST 主要通过血运及种植转移至肝、肺、骨、腹盆腔<sup>[11]</sup>, 其中以肝多发转移最为常见。Zhu et al<sup>[12]</sup>报道, 相同剂量伊马替尼, 治疗单纯肝转移 GIST 患者生存期明显长于多脏器转移者。鞠放等<sup>[6]</sup>报道, 多脏器转移 GIST 患者近期伊马替尼疗效明显差于单一脏器转移患者。本研究中, 腹盆腔转移的 GIST 伊马替尼 RR 为 100%, 肝多发转移的 GIST 伊马替尼 RR 为 90.7%, 多脏器转移的 GIST 伊马替尼 RR 为 20%。单因素分析表明, 不同转移病灶与伊马替尼疗效有关。经多因素分析显示, 不同转移病灶是伊马替尼疗效的独立影响因素, 且腹盆腔转移、肝脏转移、多脏器转移的 GIST 伊马替尼疗效依次降低。

综上所述, 本研究通过单因素与多因素分析显示危险度、转移灶手术情况、转移病灶是 GIST 伊马

替尼疗效的影响因素,其中原发肿瘤切除情况、转移病灶是伊马替尼疗效的独立影响因素;腹盆腔转移、肝脏转移、多脏器转移的伊马替尼疗效依次降低。因此,分析 GIST 临床病理特征对判断 GIST 预后及指导治疗意义重大。

参考文献

[1] Hirota S ,Isozaki K ,Moriyama Y ,et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors [J]. Science , 1998 ,279( 5350) :577 - 80.

[2] Heinrich M C ,Corless C L ,Duensing A ,et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors [J]. Science ,2003 , 299( 5607) :708 - 10.

[3] CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. CSCO 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识( 2011 年版) [J]. 中华胃肠外科杂志 ,2012 ,15 ( 3) :301 - 7.

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

[5] Bucher P ,Villiger P ,Egger J F ,et al. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment [J]. Swiss Med Wkly 2004 ,134( 11) :145 - 53.

[6] 鞠放青,薛春燕,等. 甲磺酸伊马替尼治疗 36 例晚期

胃肠道间质瘤患者的疗效分析[J]. 现代生物医学进展 2012 , 10( 22) :4258 - 60.

[7] Blanke C D ,Demetri G D ,von Mehren M ,et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose Gleevec mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal Stromal Tumors expressing KIT[J]. J Clin Oncol 2008 , 26( 4) :620 - 5.

[8] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor [J]. Hum Pathol 2008 ,39( 10) :1411 - 9.

[9] Li J ,Gong F J ,Shen L ,et al. Post-operative imatinib in patients with intermediate or high risk gastrointestinal stromal tumor [J]. Euro J Sur Oncol 2011 ,37( 4) :319 - 24.

[10] Heinrich M D ,Corless C L. Gastric GI stromal tumors( GISTs) : the role of surgery in the era of targeted therapy [J]. J Surg Oncol , 2005 ,90( 3) :195 - 207.

[11] Burkill G J ,Badran M ,Muderis O ,et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution ,distribution imaging features ,and pattern of metastatic spread [J]. Radiology 2003 ,226( 2) :527 - 32.

[12] Zhu J ,Yang Y ,Zhou L ,et al. A long-term follow-up of the imatinib mesylate treatment for the patients with recurrent gastrointestinal stromal tumor ( GIST) : the liver metastasis and the outcome [J]. BMC Cancer 2010 ,10:199.

## Analysis of the curative effect of Imatinib and clinicopathological features in advanced gastrointestinal stromal tumor

Wang Ning ,Liu Yi ,Wang Shengyi ,et al

( Dept of General Surgery ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230022)

**Abstract Objective** To explore the effect of clinicopathological features on the curative effect of Imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumor ( GIST) . **Methods** Retrospectively analyzed the clinicopathological data of 74 diagnosed patients with advanced GIST by histopathology and immunohistochemistry between September 2007 and July 2012 in The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University. The impact factors of the curative effect of Imatinib were evaluated. **Results** The response rate of the curative effect of Imatinib in all patients was 87. 8% . The statistical analysis showed that there was no correlation between the curative effect of Imatinib and gender ,age , tumor primary site(  $P > 0. 05$  ) . The univariate analysis revealed that risk ,dissection of primary tumor ,metastatic lesion are related to the curative effect of Imatinib(  $P < 0. 05$  ) . The multivariate analysis revealed that dissection of primary tumor and metastatic lesion are independent factors impacting the curative effect of Imatinib. The Logistic regression analysis showed that there were significant differences between multiple organic metastasis and hepatic metastasis as well as between multiple organic metastasis and abdominal and pelvic metastasis (  $P < 0. 05$  ) . **Conclusion** Risk ,dissection of primary tumor , metastatic lesion are the impact factors of the curative effect of Imatinib. And dissection of primary tumor and metastatic lesion are independent factors impacting the curative effect of Imatinib. The curative effect of Imatinib in different metastatic lesion of abdominal and pelvic metastasis , hepatic metastasis and multiple organic metastasis are decreased in turn.

**Key words** Imatinib; GIST; univariate analysis; multivariate analysis