

分子靶向药物治疗晚期胃肠道间质瘤的安全性及有效性分析

郑璐璐¹, 杨文娟¹, 朱珺¹, 梁冰清¹, 陈凌峰², 张美玲^{1*} (1.浙江省立同德医院, 杭州 310012; 2.南京理工大学, 南京 210094)

摘要: 目的 系统评价分子靶向药物——伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、尼洛替尼和帕唑帕尼对比安慰剂或最佳支持治疗治疗晚期或转移性胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumour, GIST)的有效性与安全性。方法 计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普等数据库, 按照文献纳入标准和排除标准选择应用分子靶向药物治疗 GIST 的临床研究, RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。其中, 试验组为近年来相继上市的酪氨酸激酶抑制剂分子靶向药物——伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、尼洛替尼和帕唑帕尼, 对照组为安慰剂或最佳支持治疗。观察终点包括无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)和 3~4 级不良反应发生率。结果 共纳入 7 项临床研究, 总样本量为 1 528 例。Meta 分析结果显示, 分子靶向药物与对照组相比, PFS 时间($HR=0.34$, $95\%CI: 0.26\sim0.44$, $P<0.001$), OS 时间($HR=0.38$, $95\%CI: 0.17\sim0.85$, $P<0.02$)均明显延长。在不良反应方面, 分子靶向药物组可使 3~4 级不良反应($RR=4.47$, $95\%CI: 2.12\sim9.39$, $P<0.000 1$)的发生率明显增高, 主要是中性粒细胞减少、高血压、手足综合征、皮疹、腹泻和疲劳。结论 分子靶向药物治疗晚期或转移性 GIST 可以延长患者的 PFS 和 OS。虽然其不良反应发生率高于对照组, 但患者仍可耐受。

关键词: 胃肠道间质瘤; 伊马替尼; 舒尼替尼; 瑞戈非尼; 尼洛替尼; 帕唑帕尼; meta 分析

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)21-2693-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.21.012

引用本文: 郑璐璐, 杨文娟, 朱珺, 等. 分子靶向药物治疗晚期胃肠道间质瘤的安全性及有效性分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(21): 2693-2700.

Efficacy and Safety of Molecular Targeted Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis

ZHENG Lulu¹, YANG Wenjuan¹, ZHU Jun¹, LIANG Bingqing¹, CHEN Lingfeng², ZHANG Meiling^{1*} (1. Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China; 2. Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of the molecular targeted therapeutic drugs for gastrointestinal stromal tumors treatment. **METHODS** Databases including Pubmed, Embase, Web of Science and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) were searched for randomized controlled trials of molecular targeted GIST treatment study. The software adopted was RevMan 5.3. The experimental group were treated with different receptor kinase inhibitors (imatinib, sunitinib, regorafenib, nilotinib and pazopanib). While the control group were given by placebo or best supportive care. The primary endpoint of this study included progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and grade 3-4 adverse events (AE). **RESULTS** Seven randomized controlled trials were selected, with 1 528 patients. Overall improvement was significant for PFS($HR=0.34$, $95\%CI 0.26\sim0.44$, $P<0.001$), OS ($HR=0.38$, $95\%CI 0.17\sim0.85$, $P<0.02$). Grade 3-4 AEs with a significantly increased incidence included (neutrophil reduction, hypertension, hand and foot syndrome, rash, diarrhea and fatigue) ($RR=4.47$, $95\%CI: 2.12\sim9.39$, $P<0.000 1$). **CONCLUSION** Overall, molecular targeted therapeutic drugs were effective in advanced or metastatic GIST patients by improving the PFS and OS. Although the rate of AE is higher compared to the control group, the toxicity is limited.

KEYWORDS: gastrointestinal stromal tumors; imatinib; sunitinib; regorafenib; nilotinib; pazopanib; meta-analysis

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一种发生于胃肠道间叶组织的肿瘤, 占消化道间叶肿瘤的大部分。1983 年, Mazur 等^[1]首次

提出 GIST 的概念, 认为 GIST 与胃肠道肌间神经丛周围的 Cajal 间质细胞相似, 同时可发生于消化道中的任何部位。GIST 由上皮样细胞、梭形

基金项目: 浙江省自然科学基金/省药学会联合基金(LYY19H310006)

作者简介: 郑璐璐, 女, 硕士 Tel: 15258671093 E-mail: 344042608@qq.com *通信作者: 张美玲, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: 13429155163 E-mail: 450995237@qq.com

细胞和混合细胞构成,呈束状或弥漫排列。原癌基因 *c-kit* 突变和 *PDGFRA* 基因突变与 GIST 的发病密切相关^[2]。GIST 对放疗化疗不敏感,彻底手术切除是其获得根治的唯一方法,但术后复发和转移的频率较高。随着分子生物学的发展,GIST 的发病机制逐渐被阐明,对 GIST 的诊断和治疗起到巨大的推动作用^[3]。酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼等分子靶向药物用于治疗晚期 GIST 已经获得了令人瞩目的疗效,目前已经成为手术后、不可切除以及转移性 GIST 的首选治疗方案^[4]。尽管伊马替尼在晚期 GIST 获得 18~20 个月的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和 51~57 个月的总生存期 (overall survival, OS), 但耐药现象和不良反应仍然不可避免^[5]。因此,本研究对多种酪氨酸激酶抑制剂(伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、帕唑帕尼和尼洛替尼)进行有效性和安全性分析,以期为 GIST 的临床用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

1.1.1 研究类型 靶向药物治疗 GIST 的临床研究, 无论是否进行分配隐藏或采用盲法。

1.1.2 研究对象 ①年龄 ≥ 18 岁, 无性别限制; ②经细胞学或病理学确诊为 GIST; ③ ECOG 评分为 0~2 分; ④无化疗禁忌症, 肝肾功能、心电图和血液学均无明显异常; ⑤研究对象随机分为试验组和对照组, 纳入样本例数均 ≥ 16 ; ⑥排除合并有其他恶性肿瘤、严重感染及肝肾功能损害者; ⑦排除动物试验和体外试验; ⑧未签署知情同意书者。

1.1.3 干预措施 试验组为酪氨酸激酶抑制剂, 对照组为安慰剂或者最佳支持治疗, 不限制酪氨酸激酶抑制剂的剂量和疗程。

1.1.4 结局指标 有效性指标为患者的 PFS 和 OS。安全性指标为药物的不良反应, 主要包括严重程度 ≥ 3 级的各种不良反应发生率及所有不良反应的总发生率, 主要包括全身症状、消化道、皮肤及心血管反应。

1.2 检索策略

英文检索词包括 “Gastrointestinal Stromal Tumor” “Gastrointestinal Stromal Neoplasm” “Gastrointestinal Stromal Sarcoma” “regorafenib”

“imatinib” “sunitinib” “pazopanib” “nilotinib” “randomized controlled trials” 和 “clinical trial”。中文检索词包括 “胃肠道间质瘤” “瑞戈非尼” “伊马替尼” “尼洛替尼” “帕唑帕尼” “舒尼替尼” 和 “随机对照试验”。文献的语种为英语和汉语。利用计算机检索 Embase、Cochrane Library、PubMed、中国知网、万方和维普等数据库, 同时应用 Google 等搜索引擎在互联网上查找相关文献, 并辅以文献追溯和手工检索以扩大检索范围。所有检索均采用主题词与自由词相结合的方式, 纳入文献的发表时间更新至 2017 年 6 月 28 日。

1.3 资料提取和质量评价

由 2 位研究者按照设计好的资料提取表, 独立提取资料并交叉核对, 保证数据的准确性。对有分歧而难以确定其是否纳入的研究通过讨论或第三研究者决定其是否纳入。缺少的资料通过电话或邮件与作者联系予以补充。提取的信息资料主要包括研究的发表信息、研究对象的一般情况、干预措施、结局指标及不良反应。随机对照试验的质量评价方法, 采用 Cochrane 干预措施系统评价手册 5.1.0 的标准^[6], 包括随机方法、分配隐藏、盲法、结局数据的完整性、选择性报告结局、其他偏倚。

1.4 统计学方法

统计学分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 版统计软件。计数资料采用相对危险度 (relative risk, RR) 为效应指标, 计量资料采用风险比 (hazard ratio, HR) 为效应指标, 各效应量均给出其点估计值和 95% 可信区间 (CI)。假设检验采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。若纳入研究统计学异质性检验结果为 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$, 采用固定效应模型; 若存在实质性异质性 ($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$) 时, 分析异质性来源, 确定是否采用随机效应模型。如果研究存在明显的临床异质性, 只对其进行描述性分析。必要时采用敏感性分析以检验结果的稳定性。最后, 利用 Begg 秩相关检验的漏斗图来检测数据之间的偏倚, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中

国知网、万方等数据库，共检索到文献 947 条，排除动物试验、I 期、II 期临床试验等，以及阅读文献标题、摘要和全文后，通过纳入标准进行筛选，最终纳入 5 个随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和 2 个回顾性分析研究^[7-13]。纳入文献的基本特征见表 1，纳入文献的分子靶向药物包括伊马替尼^[10-13]、瑞戈非尼^[7]、舒尼替尼^[8]、帕唑帕尼^[9]。总病例数为 1 528，其中试验组 846 例，对照组 682 例。结果见图 1。

2.2 方法学质量评价结果

纳入的 7 个研究中，5 个是 RCT，2 个是回顾性分析。根据 Cochrane 评分表对纳入文献进行质量评价，结果显示 4 篇为低风险文献^[7-8, 10-11]，1 篇为中等风险文献^[9]，2 篇为高风险文献^[12-13]，结果见表 2。

表 1 纳入研究的一般特征

Tab. 1 Character of included studies

研究	干预	例数(男/女)	平均年龄(范围)	研究地区	Endpoint
Demetri, et al. 2006 ^[7]	舒尼替尼 50 mg	207(132/75)	58(23~84)	欧洲、美洲、澳洲、亚洲	①②③⑤
	安慰剂	105(64/41)	55(23~81)		
Demetri, et al. 2013 ^[8]	瑞戈非尼 160 mg	133(85/48)	60(51~67)	奥地利、比利时、加拿大、中国、芬兰、法国、德国、以色列、意大利、日本、荷兰、波兰、新加坡、韩国、西班牙、英国和美国	①②③④⑤
	安慰剂	66(42/24)	61(48~66)		
Mir, et al. 2016 ^[9]	帕唑帕尼 800 mg+	40(25/15)	65(33~85)	法国	②③
	最佳支持治疗	41(32/9)	59(27~81)		
Kang, et al. 2013 ^[10]	伊马替尼 400 mg	41(29/12)	57(52~65)	未提及	②③④
	安慰剂	40(26/14)	61(54~67)		
Dematteo, et al. 2009 ^[11]	伊马替尼 400 mg	359(170/189)	59(18~88)	美国和加拿大	②③
	安慰剂	354(191/163)	58(18~91)		
Li, et al. 2015 ^[12]	伊马替尼 400 mg	16(12/4)	未提及	中国	②③
	对照组	26(13/13)			
杨弘鑫, 等. 2017 ^[13]	伊马替尼 400 mg	45(26/19)	60.07±10.10	中国	②③
	对照组	28(21/7)	56.04±12.24		

注：①肿瘤进展时间；②肿瘤无进展生存期；③总生存期；④肿瘤控制率；⑤客观缓解率。

Note: ①TTP; ②PFS; ③OS; ④DCR; ⑤ORR.

表 2 纳入研究的方法学质量

Tab. 2 Methodology quality of included studies

研究	随机试验	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性研究报告结果	其他偏倚
Demetri, et al. 2006 ^[7]	随机区组	是	双盲	完整	不清楚	不清楚
Demetri, et al. 2013 ^[8]	随机区组	是	双盲	完整	不清楚	不清楚
Mir, et al. 2016 ^[9]	随机区组	是	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
Kang, et al. 2013 ^[10]	随机区组	是	双盲	完整	不清楚	不清楚
Dematteo, et al. 2009 ^[11]	随机区组	是	双盲	完整	不清楚	不清楚
Li, et al. 2015 ^[12]	随机区组	否	否	不清楚	不清楚	不清楚
杨弘鑫, 等. 2017 ^[13]	随机区组	否	否	不清楚	不清楚	不清楚

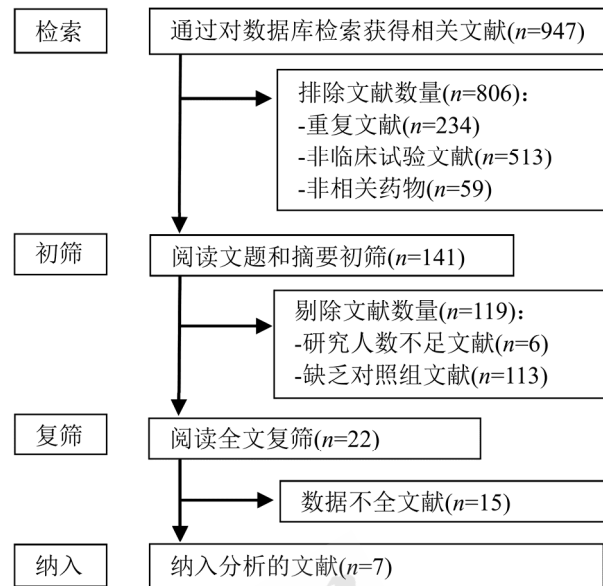


图 1 纳入研究流程图

Fig. 1 Selection of trails

2.3 疗效分析

2.3.1 PFS 共 6 个研究^[7-12]报道了 PFS, 各研究之间存在统计学异质性($P=0.02$, $I^2=64%$), 因此采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, 分子靶向药物的治疗方案可显著降低 GIST 患者的疾病进展风险, 试验组和对照组之间 PFS 相比差异有统计学意义($HR=0.34$, $95\%CI: 0.26\sim0.44$, $P<0.001$), 见图 2A。

2.3.2 OS 共 5 个研究^[7-8, 10, 12-13]报道了 OS, 各研究之间存在统计学异质性($P<0.001$, $I^2=83%$), 因此采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, 分子靶向药物可显著提高 GIST 患者的 OS, 且试验组和对照组相比差异有统计学意义($HR=0.38$, $95\%CI: 0.17\sim0.85$, $P<0.02$), 见图 2B。

2.3.3 敏感性分析 对所有研究间的异质性采用 Cochrane Q 检验及 I^2 检验, 在靶向药物对 GIST 患者生存资料影响的分析中, 共有 7 篇文献评价了靶向药物的 PFS 及 OS 指标, 但是存在明显的异质性(PFS: $P=0.02$, $I^2=64%$; OS: $P<0.001$, $I^2=83%$)。为了分析异质性的来源, 进行了敏感性分析, 发现其中 2 篇文献非 RCT 文章, 质量评分低。这 2 项研究的方法学是异质性的主要来源。且其中杨弘鑫等^[13]的研究, 并未提供 OS 的 HR 数据以及 95%CI 的上下限, 为笔者利用研究中提供的有限的的数据计算得出, 具有主观以及客观误差。剔除 2 篇研究后, 异质性变小(PFS: $P=0.09$, $I^2=50%$;

OS: $P=0.09$, $I^2=54%$); 另外样本量小可以解释部分异质性。

2.3.4 亚组分析 按照年龄、性别、ECOG 评分以及基因突变种类分组分层, 结果显示年龄和性别的分组并不能降低异质性, 因此不能解释异质性的来源。而在 ECOG 评分的分组中, ECOG 评分为 1 的组别, 无异质性($Chi^2=0.35$, $P=0.84$, $I^2=0%$; $HR=0.34$, $95\%CI: 0.24\sim0.47$)。KIT 外显子 9 突变组研究间的同质性较好($Chi^2=0.77$, $P=0.68$, $I^2=0%$; $HR=0.35$, $95\%CI: 0.16\sim0.76$)。由此可见, ECOG 评分以及基因突变类型是本研究异质性的来源, 见图 3。

2.4 安全性分析

分子靶向药物的不良反应多为轻中度(1/2 级), 只有个别重度(3/4 级)不良反应的发生率相对较高。分析严重程度 ≥ 3 级不良反应发生率, 见图 4。各研究之间异质性有统计学意义, $P=0.007$, $I^2=79%$ 。采用随机效应模型进行分析, 并进行亚组分析。分子靶向药物组不良反应发生率显著高于安慰剂/最佳支持治疗组, $RR=4.47$, $95\%CI$ 为 2.12~9.39。

2.4.1 中性粒细胞减少 纳入文献 3 篇^[8,10-11], 各研究之间无统计学异质性, $P=0.37$, $I^2=0$ 。Meta 分析结果显示, 靶向药物组的中性粒细胞减少发生率高于对照组, $RR=3.88$, $95\%CI$ 为 1.44~10.44, 见图 5。

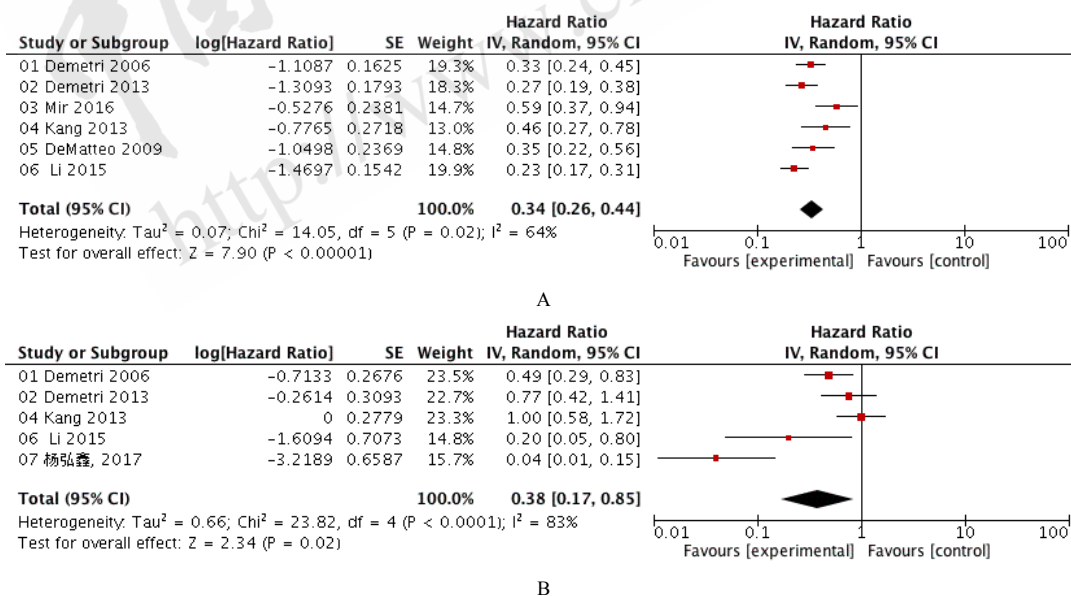


图 2 分子靶向药物对比最佳支持治疗或安慰剂方案治疗 GIST 患者的 PFS(A)和 OS(B)的 meta 分析森林图

Fig. 2 Forest plots of progression-free survival(A) and overall survival(B) for the patients with gastrointestinal stromal tumour treated by molecular targeted agents versus placebo or best supportive care regimen

Subgroup	No. of Trails	Hazard Ratio (95%CI)	Favours Experimental	Favours Control	P Value	I ² Value	P for interaction
Age, y	4 ¹⁻⁴						
<65		0.40 (0.31-0.52)	■		0.12	49%	0.02
≥65		0.26 (0.18-0.36)	■		0.08	56%	
Sex	4 ¹⁻⁴						
Male		0.41 (0.29-0.57)	■		0.14	45%	0.07
Female		0.32 (0.18-0.58)	■		0.08	55%	
ECOG	3 ^{1,2,4}						
ECOG 0		0.31 (0.19-0.52)	■		0.06	65%	0.27
ECOG 1		0.34 (0.24-0.47)	■		0.84	0	
Mutations	3 ²⁻⁴						
KIT exon 11 mutation		0.38 (0.26-0.57)	■		0.16	46%	0.48
KIT exon 9 mutation		0.35 (0.16-0.76)	■		0.48	0	

图3 分子靶向药物对比最佳支持治疗或安慰剂方案治疗 GIST 患者的 PFS 亚组分析以及敏感性分析

Fig. 3 Subgroup and sensitivity analyses of progression-free survival for the patients with gastrointestinal stromal tumour treated by molecular targeted agents versus placebo or best supportive care

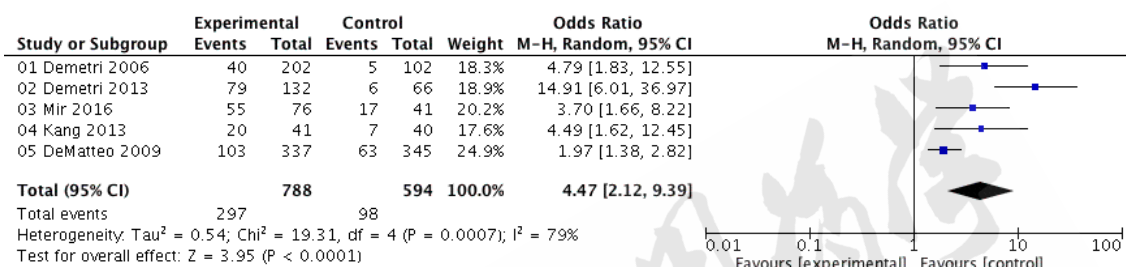


图4 分子靶向药物对比安慰剂或最佳支持治疗组治疗 GIST 后 3~4 级不良反应森林图

Fig. 4 Forest plots of grades 3-4 adverse reactions for the patients with gastrointestinal stromal tumour treated by molecular targeted agents versus placebo or best supportive care regimen

2.4.2 高血压 纳入 3 项研究^[7-9], 各研究之间无统计学异质性, $P=0.85$, $I^2=0$ 。Meta 分析结果显示, 靶向药物组的高血压发生率显著高于对照组, $RR=9.08$, 95%CI 为 3.15~26.15, 见图 5。

2.4.3 皮疹 纳入 3 项研究^[7-8, 11], 各研究之间无统计学异质性, $P=0.48$, $I^2=0$ 。Meta 分析结果显示, 靶向药物组的皮疹发生率显著高于对照组, $RR=6.28$, 95%CI 为 1.16~34.11, 见图 5。

2.4.4 手足综合征 纳入 2 项研究^[7-8], 各研究之间无统计学异质性, $P=0.61$, $I^2=0$ 。Meta 分析结果显示, 靶向药物组的手足综合征发生率显著高于对照组, $RR=16.19$, 95%CI 为 2.22~117.93, 见图 5。

2.4.5 恶心 纳入 4 项研究^[7-8, 10-11], 各研究之间无统计学异质性, $P=0.48$, $I^2=0$ 。Meta 分析结果显示, 靶向药物组的恶心发生率与对照组相比并无统计学差异, $RR=1.40$, 95%CI 为 0.51~3.86, 见图 5。

2.4.6 腹泻 纳入 4 项研究^[7-8, 10-11], 各研究之间无统计学异质性, $P=0.50$, $I^2=0$ 。Meta 分析结果显示, 靶向药物组的腹泻发生率高于对照组,

$RR=2.72$, 95%CI 为 1.06~6.97, 见图 5。

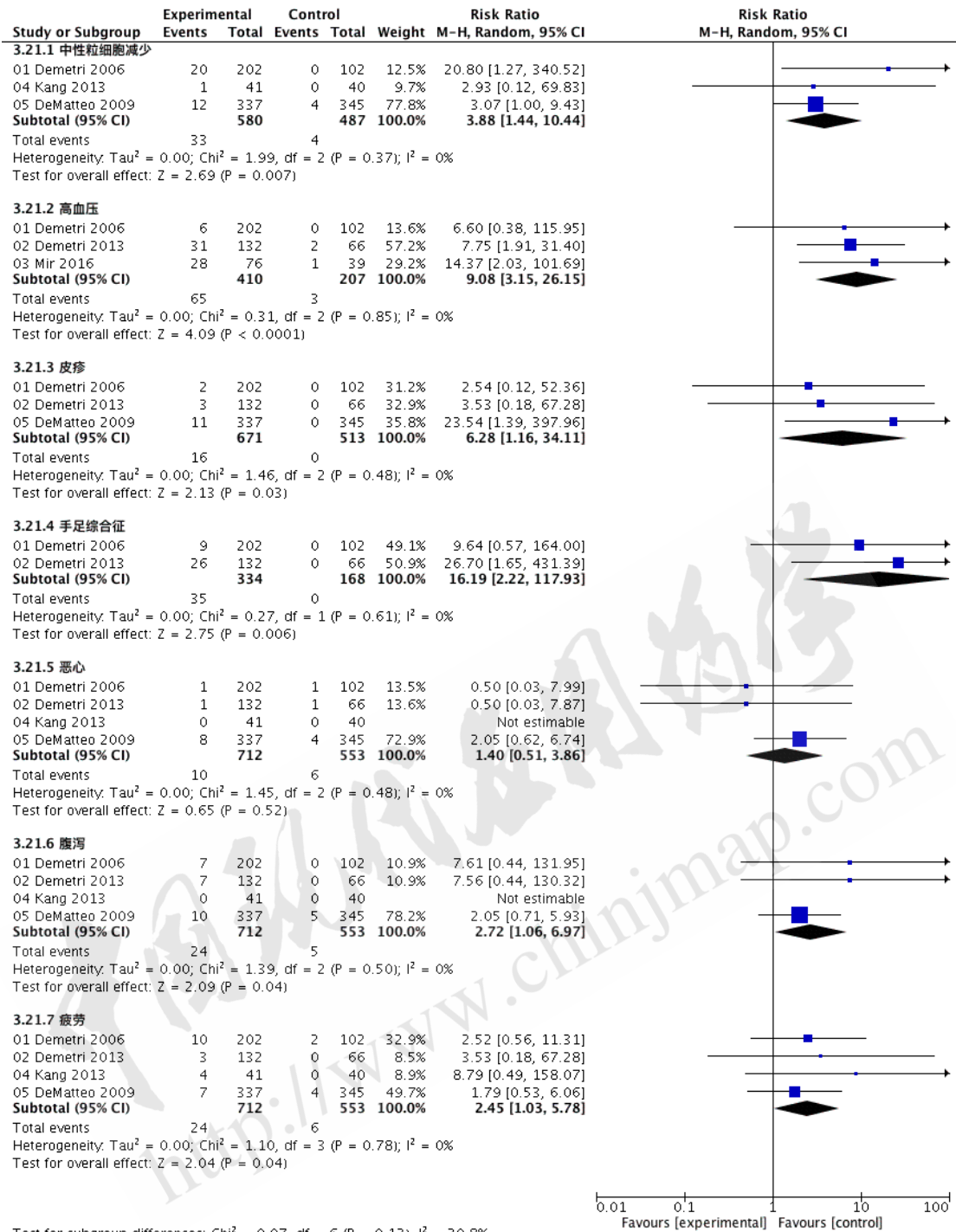
2.4.7 疲劳 纳入 4 项研究^[7-8, 10-11], 各研究之间无统计学异质性, $P=0.78$, $I^2=0$ 。Meta 分析结果显示, 靶向药物组的疲劳发生率高于对照组, $RR=2.45$, 95%CI 为 1.03~5.78, 见图 5。

2.5 发表偏倚

利用纳入 meta 分析的 5 项研究合并后的 PFS 和 OS 绘制漏斗图, 见图 6。进一步通过 Begg 直线回归法检测 PFS, 结果显示 $t=1.73$, $P=0.181$; 检测 OS, 结果显示 $t=-1.12$, $P=0.380$ 。由此证实, 各研究之间不存在具有统计学意义的发表偏倚。

3 讨论

本研究采用 meta 分析的方法, 对国内外相关分子靶向药物——伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、尼洛替尼和帕唑帕尼, 治疗 GIST 的临床试验研究的有效性和安全性进行了定量分析^[14]。结果显示: 分子靶向药物相比安慰剂或最佳支持治疗等治疗手段而言, PFS 以及 OS 显示出优势。其主要的 3~4 级不良反应为中性粒细胞减少、高血压、手足综合征、皮疹、腹泻和疲劳。不良反应发生率高于对照组。



Test for subgroup differences: Chi² = 9.97, df = 6 (P = 0.13), I² = 39.8%

图5 分子靶向药物治疗 GIST 的 3/4 级不良反应

Fig. 5 Grade 3/4 toxicity of molecular targeted drugs for GIST

纳入的 7 个临床实验研究中, 有 5 个研究^[7-11]是 RCT, 另 2 个研究属于回顾性分析, 在敏感性分析中已经予以剔除。然而本研究中部分的指标如皮疹、疲劳等均为主观测量指标, 其真实的测量结果依赖于该指标测量人员是否实施正确的盲法, 以降低或避免由此造成的实施和测量偏移。这 5 篇 RCT 研究中, 有 4 篇明确说明在试验过程

中使用了双盲法, 且均未告知具体的施盲对象。有 1 篇研究在文章中没有明确说明是否采用盲法。因此, 不排除其存在一定的实施和测量偏倚。此外, 除干预措施外的基础药物治疗以及药物剂量在各研究之间存在一定的差异, 均可能对该研究结果产生一定的影响。

ECOG 评分多用于判定患者的活动能力, 包

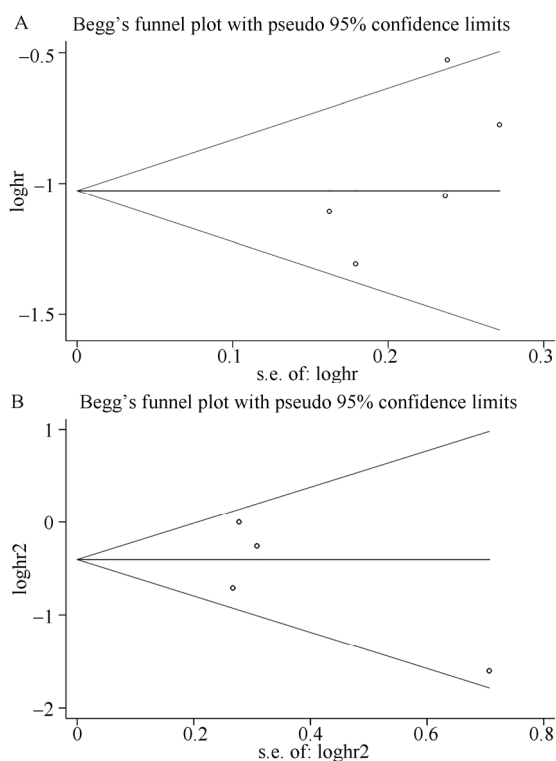


图 6 分子靶向药物对比安慰剂或最佳支持治疗 GIST 的 PFS(A)和 OS(B)的 Begg 漏斗图

Fig. 6 Begg's funnel plots of progression-free survival(A) and overall survival(B) for the patients with gastrointestinal stromal tumour treated by molecular targeted agents versus placebo or best supportive care regimen

括工作能力和生活能力等，同时 ECOG 也部分地反应了患者的健康状况。因此，在本研究中将 ECOG 评分划分为二分类变量作为分析异质性的亚组因素。但由于评分或多或少地带有主观性，且其中纳入研究的样本数量少，使得研究存在一定的偏倚。因此还需要扩大研究样本进行分析。

虽然已经有研究显示，与伊马替尼继发耐药相关的 KIT 二次突变最常发生于外显子 17，其次为外显子 13 和 14。而伊马替尼治疗前 KIT 原发突变均发生于外显子 11 或 9^[15-16]。但由于纳入研究的局限性，未能对基因突变进行全面的亚组分析，有待于今后的研究来进一步改善。除此之外，也有研究提出将本研究涉及到的酪氨酸激酶抑制剂联合下游通路靶向抑制剂(KIT/PDGFRα 下游信号分子 PI3K、AKT、mTOR 等与 GISTs 对 TKIs 激发耐药密切相关)治疗 GIST，这种联合应用将会成为相关治疗研究的新理念^[17]。

此外还有研究认为 c-KIT 分子靶向药物可以改善患者的生活质量，但本研究并未纳入与常规

的化疗药物进行对照的临床研究。值得注意的是，对伊马替尼继发性耐药有效的靶向药物如舒尼替尼、瑞戈非尼等相较于伊马替尼常见的不良反应有手足综合征和高血压，与本研究所得结果一致。通过支持治疗或减少药物剂量，几乎所有的患者都可以耐受这些不良反应，直至试验终点。减少药物剂量后不良反应明显减少，但尚无足够的 RCT 证明低剂量时的疗效，需要进一步研究。

本研究的局限性：①纳入的研究在药物的选择、给药剂量及频次、疗程等方面不统一，可能影响评价结果；②帕唑帕尼临床研究的不良反应信息缺乏，靶向药物安全性的评价可能会带来偏倚，需进一步跟进；③新型靶向药物的临床研究样本量少，待新的研究报道出来后需进一步评价。

综上所述，相比于安慰剂或最佳支持治疗，c-KIT 分子靶向药物在治疗 GIST 方面具有较好的优势，可作为 GIST 手术后、不可切除以及转移性 GIST 的首选治疗方案，但由于纳入研究的局限性，尚需要高质量的 RCT 进一步验证其长期的疗效和安全性。

REFERENCES

- [1] MAZUR M T, CLARK H B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis [J]. *Am J Surg Pathol*, 1983, 7(6): 507-519.
- [2] 沈琳, 李健, 秦叔逵, 等. 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(11): 1025-1032.
- [3] 胡殿贺, 侍阳, 宋庆伟. 胃肠道间质瘤诊断治疗进展 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2016, 8(2): 130-133.
- [4] YUE X, HU J. Research progress on drugs for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor [J]. *Drug Clin(现代药物与临床)*, 2016, 31(11): 1871-1876.
- [5] ZHENG J, YU Q X, WANG L, et al. Advances in management of gastrointestinal stromal tumors with secondary resistance to imatinib [J]. *Chin J Gastroenterol(胃肠病学)*, 2015(6): 373-376.
- [6] SHUSTER J J. Review: Cochrane handbook for systematic reviews for interventions, Version 5. 1. 0, published 3/2011. Julian P. T. Higgins and Sally Green, Editors [J]. *Res Synthesis Methods*, 2011, 2(2): 126-130.
- [7] DEMETRI G, REICHARDT P, KANG Y, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 295-302.
- [8] DEMETRI G, OOSTEROM A, GARRETT C, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2006, 368(9544): 1329-1338.
- [9] MIR O, CROPET C, TOULMONDE M, et al. Pazopanib plus

- best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 632-641.
- [10] KANG Y, RYU M, YOO C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): 1175-1182.
- [11] DEMATTEO R, BALLMAN K, ANTONESCU C, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9669): 1097-1104.
- [12] LI Y, MENG X. The efficacy of adjuvant imatinib therapy in improving the prognosis of patients with colorectal gastrointestinal stromal tumours [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2015, 97(3): 215-220.
- [13] 杨弘鑫, 张波, 沈朝勇, 等. 伊马替尼治疗晚期及高危胃肠道间质瘤的临床疗效与安全性分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(4): 437-442.
- [14] WANG R, LIU F, GUO H, et al. Meta-analysis on the prevention and safety of pirarubicin and hydroxycamptothecin in the treatment of superficial bladder cancer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2017, 34(7): 1035-1041.
- [15] LEE J H, KIM Y, CHOI J W, et al. Correlation of imatinib resistance with the mutational status of KIT and PDGFRA genes in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2013, 22(4): 413-418.
- [16] GAO J, TIAN Y, LI J, et al. Secondary mutations of c-KIT contribute to acquired resistance to imatinib and decrease efficacy of sunitinib in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2): 522.
- [17] PANTALEO M A, NANNINI M, DI BATTISTA M, et al. Combined treatment strategies in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) after imatinib and sunitinib therapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(1): 63-68.

收稿日期: 2018-12-04
(本文责编: 曹粤锋)

中国现代应用药学
http://www.chinjmap.com