

舒尼替尼治疗伊马替尼治疗失败或不能耐受 GIST 的毒副反应及其防治

400042 重庆 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心

夏 蕾, 杨雪琴, 王 阁, 王 东, 杨镇洲¹, 杨利军²

【摘 要】 目的 探讨舒尼替尼(索坦)治疗甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤(GIST)患者的毒副反应情况及其防治措施。**方法** 2009 年 1 月至 2011 年 1 月索坦治疗甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的 GIST 患者 41 例,其中男性 24 例,女性 17 例,平均年龄 55.5 岁(29~82 岁)。29 例口服索坦 50mg/日,5 例口服索坦 37.5mg/日,均为服用 4 周停药 2 周;另 7 例口服索坦 37.5mg/日,连续服药。观察评估患者的毒副反应并给予相应的防治措施。**结果** 索坦治疗过程中主要的不良反应分别为:白细胞减少 75.6%(31/41)、血小板减少 73.2%(30/41)、贫血 58.5%(24/41)、手足综合征 82.9%(34/41)、皮肤色素沉着 56.1%(23/41)、疲劳或乏力 48.8%(20/41)。上述各种毒副反应出现的时间不同、特点不一,95%出现在服药第 1 和第 2 周期。8 例患者因 3 级毒副反应将索坦减量至 12.5mg/日(主要为骨髓抑制、手足综合征、食欲减退和口腔溃疡),1 例患者因 4 级血小板减少永久性停药。上述不良反应的处理措施包括降低药量、间断服用和其他合理的对症处理。**结论** 索坦治疗甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受 GIST 患者的安全性良好,常见不良反应多为 1/2 级,而 3/4 级的发生率不到 10%,因不良反应停药的比例仅为 2.4%,通过降低剂量、暂停用药、积极预防及对症处理可以改善上述不良反应。

【关键词】 舒尼替尼; 伊马替尼; 胃肠间质瘤; 毒性

中图分类号:R735.2;R735.3 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2011)09-0794-06

Sunitinib in treating imatinib-resistant or intolerant gastrointestinal stromal tumours (GIST): toxicity and management

XIA Lei, YANG Xue-qin, WANG Ge, WANG Dong, YANG Zhen-zhou, YANG Li-jun. Cancer Center, Field Surgical Research Institute, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: YANG Zhen-zhou, E-mail: yangzhenzhou@sohu.com

【Abstract】 Objective To evaluate the characteristics of toxicities of sunitinib(sutent) in treating imatinib-resistant or intolerant gastrointestinal stromal tumours(GIST), and propose an effective algorithm for managing side effects in clinical practice. **Methods**

Forty-one patients with imatinib-resistant or intolerant GIST were treated with sutent from Jan. 2009 to Jan. 2011. Twenty-four cases were male, 17 were female. The average age was 55.5years (29-82 years). Single agent of sutent 50mg once daily was administrated to 29 patients, 5 patients were given sutent 37.5mg once daily for 4 weeks with 2-week interval, and the other 7 patients were given sutent 37.5mg once daily without stop. The main toxicities were analyzed for incidence rate, grade, prevention and cure measures. **Results** The toxicities of sutent included leucopenia (75.6%), thrombocytopenia (73.2%), anemia (58.5%), hand-foot syndrome (82.9%), skin reaction (56.1%), fatigue (48.8%). Most of the toxicities appeared in the different time of treatment and different characteristics. Eight cases (19.5%) experienced grade 3 toxicities and had dose reduced;and 1 patient had permanent dose withdraw for grade 4 thrombocytopenia. There were main measures for the toxicities of sutent including reducing dosage, breaking drug and correct symptomatic treatment. **Conclusion** Most toxicities of sutent in treating imatinib-resistant or intolerant GIST were grade 1 or 2. The use of sutent for GIST patients with imatinib-resistance or intolerance is safe, and side effects are easy to relieve by reducing dosage, suspending drug, active prevention and correct symptomatic treatment.

【Key Words】 Sunitinib; Imatinib; Gastrointestinal stromal tumor(GIST); Toxicity

1 通讯作者, E-mail: yangzhenzhou@sohu.com

2 200041 上海辉瑞投资有限公司

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 可发生于食管至直肠的整个消化道, 已经成为消化系统常见的恶性肿瘤之一^[1-2]。GIST 高发年龄为 60 岁左右, 发病隐匿, 多数患者在影像学检查或外科切除时继发现。约 30% 新确诊的 GIST 是恶性肿瘤或具有很高的恶性潜能, 如切除部位肿瘤的复发、腹腔内浆膜表面的播散及肝转移等^[3]。DeMatteo 等^[4]回顾性研究 200 例 GIST 切除患者发现, 术后约 12 个月出现局部复发, 19 个月发生转移, 中位生存期为 60 个月。恶性 GIST 患者一般预后较差, 对放化疗均不敏感, 近年来由于分子靶向治疗的应用极大地提高了 GIST 患者的疗效。

研究表明, 92% ~ 95% GIST 患者的干细胞因子受体 (KIT) 染色阳性, 另有 5% ~ 7% 恶性 GIST 患者存在血小板源生长因子受体 (PDGFR)- α 变异, KIT 和 PDGFR- α 突变激活被认为与超过 90% 的恶性 GIST 发生发展相关^[3, 5-6]。舒尼替尼 (Sunitinib, 索坦) 是一种高效、双通道多靶点的受体酪氨酸蛋白激酶抑制剂 (TKI), 抑制多种细胞因子等活性, 如 KIT、PDGFR- α 、PDGFR- β 、血管内皮细胞生长因子受体 (VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3)、Fms 样酪氨酸激酶 3 (FLT3)、I 型集落刺激因子受体 (CSF-1R) 和胶质细胞衍生的神经营养因子受体 (RET) 酪氨酸蛋白激酶, 发挥其直接抗肿瘤作用和抗血管形成作用^[1, 7]。尽管伊马替尼具有与索坦相同的 KIT 和 PDGFR- α 结合位点, 但两者与 KIT、PDGFR- α 的结合特征和结合能力不同, 且索坦还具有独特的拮抗 VEGFR 酪氨酸激酶活性抑制肿瘤血管形成作用^[7-8]。Demetri 等^[8]随机、双盲、多中心、安慰剂对照 III 期临床研究证实, 两者药效学存在差异, 索坦可作为伊马替尼治疗失败 GIST 患者的二线用药, 因此, 索坦相继被美国 FDA、欧洲及加拿大批准应用于甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受 GIST 患者的治疗。

2008 年 5 月我国国家食品药品监督管理局 (SFDA) 批准索坦应用于治疗晚期肾癌和甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的 GIST。目前该药在我国投入临床应用的时间尚短, 有关索坦治疗甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的中国 GIST 患者的安全性信息尚未见大宗病例报告。2009 年 1 月至 2011 年 1 月我科应用索坦治疗了甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受 GIST 患者 41 例, 现将其毒副反应和相应的处理方法总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月至 2011 年 1 月甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受 GIST 患者 41 例, 男性 24 例, 女性 17 例, 平均年龄 55.5 岁 (29 ~ 82 岁)。其中原发病灶来源于胃 24 例、小肠 12 例、结直肠 4 例和肠系膜 1 例。36 例原发灶完整切除, 5 例未能行手术治疗。梭形细胞型 38 例, 上皮样细胞型 2 例, 两种细胞混合型 1 例。治疗前全部患者的东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状况评分 (PS) \leq 2 分。见表 1。

表 1 41 例患者的一般资料

临床病理参数	例数	百分比 (%)
性别		
男	24	58.5
女	17	41.5
平均年龄 (岁)	55.5 (29 ~ 82)	
ECOG PS		
0	33	80.5
1	5	12.2
2	3	7.3
病理类型		
梭形细胞型	38	92.7
上皮样细胞型	2	4.9
混合型	1	2.4
肿瘤原发病灶		
胃	24	58.5
小肠	12	29.3
结直肠	4	9.8
肠系膜	1	2.4
既往手术情况		
有	36	87.8
无	5	12.2

1.2 方法 29 例口服索坦 50mg/日, 5 例口服索坦 37.5mg/日, 服用 4 周停药 2 周 (4/2 方案); 7 例口服索坦 37.5mg/日, 连续服药, 6 周为 1 周期。出现 3 级或 4 级限制性毒副反应者, 索坦减量至 12.5mg/日, 如仍无法纠正毒副作用则停药。

1.3 毒副反应评价 根据美国常见不良事件评价标准 CTCAE 3.0 评价药物不良反应, 每 4 周随访患者的生命体征、体重、ECOG 评分及实验室检查结果, 记录药物毒副反应的等级以及出现和终止时间。

2 结果

2.1 血液系统毒性

2.1.1 血小板减少 本组血小板减少发生率高达 73.2% (30/41), 其中 3~4 级为 7.3% (3/41), 出现 3、4 级血小板减少者, 暂停服药直至毒性反应 ≤ 2 级, 随后以原剂量或者减少为 12.5mg/日重新开始治疗, 以达到最佳量-效关系。本研究中发生 1 例顽固性血小板减少, 行减量治疗仍无明显缓解, 且皮肤出现大量的散在瘀点、瘀斑, 因而终止治疗。血小板减少患者的治疗以重组人血小板生长素为主, 同时给予止血药物, 并严密监测血常规, 同时嘱患者加强营养, 生活起居轻柔, 避免剧烈咳嗽和用力排便以降低出血危险。血小板减少症一般在 7~14 天内可纠正。见表 2。

表 2 索坦治疗 41 例 GIST 患者的不良反应情况 [例(%)]

毒副反应	毒性分级		
	1~2 级	3 级	4 级
血液系统			
血小板减少	27(65.9)	2(4.9)	1(2.4)
白细胞减少	29(70.7)	2(4.9)	0(0)
贫血	24(58.5)	0(0)	0(0)
非血液系统			
手足综合征	31(75.6)	3(7.3)	0(0)
皮肤颜色改变	23(56.1)	0(0)	0(0)
疲劳乏力	20(48.8)	0(0)	0(0)
腹泻	10(24.4)	0(0)	0(0)
食欲减退	15(36.6)	1(2.4)	0(0)
高血压	4(9.8)	0(0)	0(0)
恶心	14(34.1)	0(0)	0(0)
口腔溃疡	11(26.8)	1(2.4)	0(0)
味觉障碍	11(26.8)	0(0)	0(0)
其他			
甲状腺激素减少	8(19.5)	0(0)	0(0)
AST/ALT 异常	16(39.0)	0(0)	0(0)
脂肪酶升高	10(24.4)	0(0)	0(0)
碱性磷酸酶升高	10(24.4)	0(0)	0(0)
总胆红素升高	8(19.5)	0(0)	0(0)
间接胆红素升高	4(9.8)	0(0)	0(0)
肌酐升高	5(12.2)	0(0)	0(0)
尿酸升高	5(12.2)	0(0)	0(0)
低血钾	3(7.3)	0(0)	0(0)
高血钠	4(9.8)	0(0)	0(0)

2.1.2 白细胞减少 本组白细胞减少症最常见, 总发生率达 75.6% (31/41), 其中 3 级白细胞减少发生率为 4.9% (2/41)。出现 ≤ 2 级的白细胞减少, 如未伴有寒战、发热、咳嗽、腹泻等感染征象则维持原剂量。若出现 3、4 级毒副反应时应暂停服药, 直至毒性反应 ≤ 2 级后再给予原剂量或减少为 12.5mg/日开始治疗。治疗期间须严密监测血常规, 2~3 次/周。白细胞减少的治疗为皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子, 并嘱患者补充营养, 注意个人卫生和饮食习惯。一般可在 1~2 周内纠正白细胞减少。见表 2。

2.1.3 贫血 本组贫血的发生率为 58.5% (24/41), 且均为 1~2 级。贫血的发生多与纳差、营养不良相关, 少数患者系甲状腺功能减退所致。如发现贫血, 在排除甲减的前提下, 可适量地补充 VitB12 和铁剂, 贫血是可逆且可控制的。见表 2。

2.2 非血液系统毒性

2.2.1 手足综合征(hand-foot syndrome, HFS) 本组 1~2 级发生率为 75.6% (31/41), 3 级为 7.3% (3/41), 总发生率为 82.9% (34/41)。典型表现为手、足皮肤(以掌面为主)先后出现感觉迟钝、针刺感、红斑, 可能发展为伴有干燥的灼烧感、皮肤爆裂、脱屑、溃疡、水肿, 呈明显周期性。HFS 的症状开始时间不一, 随着治疗的进行其严重程度会加重。发病部位多在指和趾的远端关节(图 1)。因此, 在索坦治疗前, 医师需进行皮肤的全面检查。1 级 HFS 的预防和治疗措施包括建议患者穿五趾分开的袜子(减轻压力), 局部使用激素类软膏、维生素 A 或尿素霜。2 级 HFS 如果在第 1 周发生, 治疗需暂停并推迟, 直到毒副反应恢复至 0 或者 1 级, 再次开始治疗需减少 1 个剂量等级。与此相似的是, 如果 2 级 HFS 出现在一疗程的第 4 周, 治疗需要暂停, 下一疗程的剂量需讨论, 可以继续给予 50mg/日(4/2 方案)或 37.5mg/日(4/2 方案); 同时, 可以尝试改为晚上服用, 因为在晚上血浆血药达到峰浓度的时候, 患者一般活动很少, 可能会降低 HFS 的严重程度。建议患者: 不佩戴戒指; 穿软底鞋, 尽量减少手脚皮肤的摩擦和受力; 洗澡或洗手时水温适中, 避免水温过高; 注意防晒(SPF ≥ 30)。见表 2。

2.2.2 皮肤颜色改变 全组皮肤黄染发生率为 56.1% (23/41), 平均出现时间在服药后 4 周左右, 伴有头发变白、枯燥和失去光泽, 罕有脱发现象, 与手足综合征一样呈明显的周期性, 每周期约为 3~5



图 1 口服索坦 3 周出现手足综合征

个月。皮肤黄染不影响生存,亦不影响患者的生活质量,尚无有效的预治方法,但首先应排除肝功能损害所致的黄疸。见表 2。

2.2.3 疲劳乏力 全组发生率为 48.8% (20/41),发生时间较早,用药后 1~2 周,程度均为 1~2 级。本组出现 8 例甲状腺功能轻微减退,给予优甲乐 50 μ g/日口服后疲劳乏力逐渐改善。见表 2。

2.2.4 腹泻 全组均为轻度腹泻,发生率为 24.4% (10/41),在 2 周休息期内可很快恢复,未出现因腹泻而减量或停药现象。治疗以抗腹泻、双向调节肠道菌群并维持水电解质平衡为主,多次少量进食,避免摄入可加重腹泻的食物(生冷、辛辣、油腻和咖啡因)以及使用大便软化剂等。见表 2。

2.2.5 高血压 本组中 1~2 级高血压发生率为 9.8% (4/41),未见无法控制的顽固性高血压。高血压出现时间不确定,一般血压呈缓慢进行性升高,以舒张压升高更明显,且多为一过性。治疗药物可选择 ACEI 类药物,如洛汀新 10mg/日,避免使用钙离子通道阻滞剂(如维拉帕米、地尔硫卓)^[9]、CYP3A4 抑制剂、激动剂类降压药以及影响靶向药物代谢的降压药,上述抗高血压治疗不影响索坦的疗效。见表 2。

2.2.6 口腔炎或溃疡 全组发生率为 29.2% (12/41),其中 1 例为 3 级口腔溃疡,11 例为轻微口腔炎。表现为口腔、口咽或鼻咽部黏膜明显受损,伴吞咽疼痛、进食困难。治疗期间建议患者避免摄入烈性酒及刺激性食物,改用软毛牙刷,并可预防性给予复合维生素 B 口服,疼痛明显时进食流质饮食,同时予以溃疡局部涂膜保护剂。嘱患者勤漱口,保持口腔清洁。上述症状在 2 周内可自行修复,不必停止治疗。见表 2。

2.2.7 肝肾功能损害和左室射血分数 本组肝肾功能损害均为 1~2 级,未发生心衰、充血性心衰、心肌梗塞、射血分数降低以及肺水肿等毒副反应。见表 2。

3 讨论

GIST 是最常见的一种胃肠道软组织肿瘤,占全部胃肠道肿瘤的 1%~3%。GIST 对常规放化疗均不敏感,在传统的肿瘤治疗方法中,只有手术对 GIST 有效,手术不仅是 GIST 明确诊断的手段,同时也是其首选治疗。但是即使接受根治性手术者仍有高达 40%~90% 的复发率,中位复发时间为 20~25 个月。KIT 酪氨酸激酶受体的发现以及应用伊马替尼阻断 KIT 受体活性的疗法,改变了 GIST 的治疗方式和预后前景,晚期 GIST 患者的预后也有了显著改善。在所有伊马替尼有效的患者中,KIT 基因 11 号外显子突变型占 72%,9 号外显子突变型占 11%,无 KIT 基因突变型占 12%。然而,可能由于存在:(1) 原发突变部位影响受体构象,抑制药物的结合;(2) 基因扩增导致 KIT 和血小板源性生长因子受体(PDGFR)过度表达;(3) 目前尚未被发现的其他受体酪氨酸激酶被激活;(4) KIT 基因或 PDGFR α 基因发生新的获得性突变,因此有 10%~15% 的患者对伊马替尼可发生原发性耐药,伊马替尼治疗后 2 年可发生获得性耐药^[10-11]。

索坦作为一种新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂,在伊马替尼治疗无效的 GIST 患者中表现出显著的临床疗效。Demetri 等^[8]应用安慰剂对照的多中心随机双盲 III 期临床研究,给予舒尼替尼 50mg/日 4/2 方案治疗伊马替尼耐药或不能耐受的 GIST 患者,对双盲期分析显示,舒尼替尼和安慰剂组患者的中位疾病进展时间(TTP)分别为 28.9 周和 7.0 周;安慰剂组解盲接受舒尼替尼治疗后总体的中位 TTP 获得改善,达 24.3 周。不论初始还是延迟治疗,舒尼替尼都能使 GIST 患者获益,总生存期(OS)显著改善。甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的 GIST 患者给予索坦治疗,需院外长期服用,因此药物的毒副作用严重程度以及患者对药物的耐受性就显得尤为重要。国外临床研究结果表明索坦的毒副反应中最常见的为血液系统副反应:贫血 62%、白细胞减少 56%、血小板减少 41%,非血液系统副反应最常见的为疲劳乏力 34%、腹泻 29%、皮肤黏膜改变 25%、高血压 11%、手足综合征 13%。索坦的

毒副作用多为 1~2 级,可通过降低药量、间断服用或其他合理对症处理有效控制副作用的发生^[8,12]。

本研究证实应用索坦治疗甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受国内 GIST 患者,其毒副作用发生率和严重程度均与国外报道略有不同(表 3)。本研究提示,国内 GIST 患者给予索坦治疗最常见不良反应为血液系统毒性,白细胞减少发生率为 75.6%,其中 3、4 级发生率为 4.9%,血小板减少发生率为 73.2%,其中 3、4 级发生率为 7.3%,贫血发生率为 58.5%,均明显高于 Demetri 等^[8]报道的 36%,也明显高于 Motzer 等^[12]报道的 18%,其差异可能与国内患者体表面积普遍低于欧美患者,而药物的治疗剂量与国外相同,导致药物相对剂量较大而使毒副作用增加。但是,部分患者给予索坦 50mg/日治疗耐受性良好,并未出现骨髓抑制现象,可见索坦的副作用也存在较大个体差异。另外,本组患者高血压发生率为 9.8%,均为 1~2 级,未出现无法控制的顽固性高血压。高血压出现时间不确定,一般血压呈缓慢进行性升高,以舒张压升高更明显,且多为一过性,对降压药物反应良好,几乎都可以在加用一种或两种降压药物后将血压控制到正常范围。Dem-

etri 等^[8]报道的高血压发生率为 11%,3~4 级发生率为 3%,均明显高于本组患者。高血压可能与索坦抑制 VEGFR,造成毛细血管通透性降低,一氧化氮生成减少,血管内皮细胞增殖、迁移能力下降有关。本研究结果显示,手足综合征的发生率高达 82.9%,2 级以上发生率为 7.3%,多数可随治疗的持续逐渐缓解,最终耐受。国外报道手足综合征发生率为 13%,3~4 级不良反应为 4%,明显低于本组研究水平^[8]。本组患者服药过程未发生左室射血分数降低、心衰、充血性心衰、心肌梗塞以及肺水肿等毒副作用。Motzer 等^[13]报道服用索坦治疗后存在降低左室射血分数病例,发生率为 10%~13%,其中 3~4 级不良反应发生率达到 2%~3%,但无累积效应。新近研究发现,不同的基因突变与肿瘤对药物的敏感、耐药及预后高度相关^[14]。由此我们推测国内外患者服用索坦后毒副作用发生率和程度的差异可能与亚洲人群与欧美人群基因突变位点差异,或与人种差异有关。当然,本组研究病例数较少将可能影响观察结果,这需要在今后的工作中加强与其他中心的合作,取得大样本数据作为临床工作参考。

表 3 国内外索坦治疗的不良反应比较[例(%)]

毒副反应	本组研究(n=41)			国外Ⅲ期临床研究(n=207)		
	1~2 级	3 级	4 级	1~2 级	3 级	4 级
血液系统						
白细胞减少	29(70.7)	2(4.9)	0(0)	104(52)	7(4)	0(0)
血小板减少	27(65.9)	2(4.9)	1(2.4)	72(36)	8(4)	1(1)
贫血	24(58.5)	0(0)	0(0)	117(58)	7(4)	0(0)
非血液系统						
手足综合征	31(75.6)	3(7.3)	0(0)	19(9)	9(4)	0(0)
皮肤颜色改变	23(56.1)	0(0)	0(0)	50(25)	0(0)	0(0)
疲劳乏力	20(48.8)	0(0)	0(0)	58(29)	10(5)	0(0)
腹泻	10(24.4)	0(0)	0(0)	52(26)	7(3)	0(0)
食欲减退	15(36.6)	1(2.4)	0(0)	38(19)	0(0)	0(0)
高血压	4(9.8)	0(0)	0(0)	15(8)	6(3)	0(0)
恶心	14(34.1)	0(0)	0(0)	47(23)	1(1)	0(0)
口腔溃疡	11(26.8)	1(2.4)	0(0)	30(15)	1(1)	0(0)
味觉障碍	11(26.8)	0(0)	0(0)	36(18)	0(0)	0(0)

索坦作为甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受 GIST 患者的标准治疗药物,是一种口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,在甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受 GIST 患者中表现出显著的临床有效性和安

全性,从本组小样本病例统计来看,药物毒副作用发生多集中在 1~2 级,而 3~4 级的发生率不到 10%,仅 1 例因不良反应停药。同时,相应的防治措施包括减低药量、间断服用和其他合理地对症处理,

能够有效控制副反应的发生,患者耐受性良好。总之,索坦治疗甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受 GIST 患者安全、有效。

参考文献

- [1] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumours[J]. Science, 2003, 299(3):5708-5710.
- [2] Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site[J]. Am J Surg Pathol, 1999, 23(1):82-87.
- [3] Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC, et al. Biology of gastrointestinal tumours[J]. Clin Oncol, 2004, 22(18):3813-3825.
- [4] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal tumours[J]. Ann Surg, 2000, 231(1):51-58.
- [5] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(23):4342-4349.
- [6] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours[J]. NEJM, 2002, 347(7):472-480.
- [7] Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumour activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(3):327-337.
- [8] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial[J]. Lancet, 2006, 368(9544):1329-1338.
- [9] Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, et al. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies[J]. The Oncol, 2008, 13(10):1084-1096.
- [10] Gupta P, Tewari M, Shukla HS. Gastrointestinal stromal tumor[J]. Surg Oncol, 2008, 17(2):129-138.
- [11] D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, et al. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer Control, 2005, 2(1):44-56.
- [12] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Clin Oncol, 2009, 27(22):3584-3590.
- [13] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(2):115-124.
- [14] Blanke CD, Demetri GD, Von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(4):620-625.

收稿日期:2011-06-27; 修回日期:2011-07-19