

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.16.027

舒尼替尼联合腹腔镜手术预防胃肠道小间质瘤术后复发临床评价*

梁振雄¹, 黄平², 王若天¹, 符敏¹, 宋德鸿¹

(1. 海南省琼海市人民医院普外科, 海南 琼海 571400; 2. 海南省人民医院胃肠外科二区, 海南 海口 571100)

摘要:目的 探讨舒尼替尼联合腹腔镜手术对胃肠道小间质瘤术后复发情况的影响。方法 选取琼海市人民医院2015年至2017年收治的胃肠道小间质瘤患者90例,随机分为观察组和对照组,各45例。两组患者均予腹腔镜手术,观察组患者术后加服苹果酸舒尼替尼胶囊,每次50 mg,每日1次,连续服药4周、停药2周为1个周期,连续治疗3个周期。随访24个月。结果 治疗后,观察组患者的癌抗原19-9(CA19-9)、癌胚抗原(CEA)、癌抗原125(CA125)水平及血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源生长因子(PDGF)、集落刺激因子-1(CSF-1)水平均明显低于对照组($P < 0.05$);治疗期间,观察组与对照组不良反应发生率相当(17.78%比11.11%, $P > 0.05$);观察组复发率、远端转移率、再手术率和死亡率均明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 舒尼替尼联合腹腔镜手术治疗胃肠道小间质瘤,能明显降低患者肿瘤标志物水平和促血管生成因子水平,降低复发率,远期疗效较好。

关键词: 胃肠道小间质瘤;腹腔镜手术;舒尼替尼;肿瘤标志物;复发率

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)16-0085-03

Sunitinib Combined with Laparoscopy on Recurrence of Small Gastrointestinal Stromal Tumor

LIANG Zhenxiong¹, HUANG Ping², WANG Ruotian¹, FU Min¹, SONG Dehong¹

(1. Department of General Surgery, Qionghai People's Hospital, Qionghai, Hainan, China 571400; 2. The Second District of Gastrointestinal Surgery, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan, China 571100)

Abstract: Objective To study the effect of sunitinib combined with laparoscopy on the recurrence of small gastrointestinal stromal tumor. **Methods** A total of 90 patients with small gastrointestinal stromal tumor in the hospital from January 2015 to December 2017 were selected and randomly divided into the observation group and control group, 45 cases in each group. Both groups were treated with laparoscopy. After surgery, the observation group was given sunitinib malate capsules, 50 mg each time, once a day, for 4 weeks of continuous medication and 2 weeks of withdrawal as 1 cycle; they received continuous treatment of 3 cycles and were followed for 24 months. **Results** After treatment, the levels of cancer antigen 19-9(CA19-9), carcinoembryonic antigen(CEA), cancer antigen 125(CA125) and vascular endothelial growth factor(VEGF), platelet-derived growth factor(PDGF), colony stimulating factor type 1(CSF-1) in the observation group were significantly lower than those of the control group($P < 0.05$); during the treatment period, the incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was equivalent(17.78% vs. 11.11%, $P > 0.05$); during the follow-up, the recurrence rate, remote metastasis rate, reoperation rate and mortality rate of the observation group were significantly lower than those of the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Sunitinib combined with laparoscopy for small gastrointestinal stromal tumor can decrease the level of tumor markers and pro-angiogenic factor, reduce the recurrence rate of patients with good long-term efficacy.

Key words: gastrointestinal small stromal tumor; laparoscopy; sunitinib; tumor markers; recurrence rate

胃肠道小间质瘤临床发病率较高,表现为恶心、呕吐、上腹痛、贫血、肿块、上胃肠道出血等症状,若不及时治疗,病情进展迅速,甚至危及生命。目前,手术切除治疗仍是最有效的治疗方案^[1]。随着研究的不断深入,微创手术逐渐应用于胃肠道小间质瘤的治疗,其切除效果和安全性均得到证实。但术后复发率较高,届时需再次手术,会缩短生存周期,降低生活质量^[2]。因此,术后应给予相应辅助治疗,以降低复发率^[3]。舒尼替尼为经典的酪氨酸激酶抑制剂,可抑制肿瘤生长,临床常用于胃肠道间质瘤、肾细胞癌等的治疗^[4]。本研究在胃肠道小间质瘤患者腹腔镜切除术后给予舒尼替尼辅助治疗,观察复发情况。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:患者符合中华医学会外科学分会胃肠外科学组《胃肠间质瘤规范化外科治疗专家共识》^[5]诊断标准,且经胃镜、CT、MRI、组织病理学检查等确诊;符合腹腔镜手术指征;对舒尼替尼无严重过敏反应;对伊马替尼治疗失败或不能耐受。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:并发其他全身性恶性肿瘤;术中出现严重并发症,转入其他科室治疗;精神状态、认知功能异常,不能配合治疗;预计生存周期短于6个月。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;未按本研究给药方案服药;基础资料、临床资料缺失或不完整;随

*基金项目:海南省重点研发计划项目[ZDYF2018152]。

第一作者:梁振雄,男,大学本科,主治医师,研究方向为普外科学,(电子信箱)liang876278332@163.com。

访期间失访。

病例选择与分组:选取琼海市人民医院 2015 年至 2017 年收治的胃肠道小间质瘤患者 90 例,随机分为观察组和对照组,各 45 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 45$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病灶大小 ($\bar{X} \pm s$,cm)	病灶位置(例)			
				胃部	食管	小肠	大肠
观察组	25/20	56.23 ± 9.21	2.38 ± 0.79	19	10	8	8
对照组	21/24	56.97 ± 9.09	2.65 ± 0.85	22	8	10	5
χ^2/t 值	0.711	0.384	1.561	1.356			
P 值	0.399	0.702	0.122	0.852			

1.2 方法

两组患者均予腹腔镜手术:患者取截石位,全身静脉麻醉,气管插管后行机械通气,氧气流量 1.5 L/min,潮气量 8 ~ 10 mL/kg。常规方法建立气腹,气腹压力保持在 12 ~ 14 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),再在脐下位置穿刺置入直径为 1.0 cm 的 Trocar 穿刺针,作为手术的观察孔,根据术前肿瘤探查所处大概位置确定主操作孔位置,在腹腔镜下准确探查胃肠道间质瘤所在位置、大小、血管侵犯程度,选择合适的方式在肿瘤病灶基底部深处进行环形切除,但应避免穿破胃壁、食管壁、肠壁组织,然后取出病灶,并对切缘进行病理检查,确认病灶切除是否完全。手术完成后退镜,并置入引流导管,进行常规抗感染治疗。观察组患者术后给予苹果酸舒尼替尼胶囊(意大利辉瑞公司,进口药品注册证号 H20130275,规格为每粒 12.5 mg)口服,推荐剂量为每次 50 mg,每日 1 次,连续服药 4 周、停药 2 周为 1 个周期,连续治疗 3 个周期。随访 24 个月。

1.3 观察指标

分别于治疗前后 1 d 采集患者空腹静脉血各约 3 mL,离心,分离得血清,采用酶联免疫吸附法,以 Multiflu 150S 型多功能酶标仪(美国 BioTek 公司)检测肿瘤标志物水平,包括癌抗原 19-9(CA19-9)、癌胚抗原(CEA)、癌抗原 125(CA125);采用放射免疫分析法,以 HH6003 型 γ 放射免疫分析仪(上海何亦仪器仪表有限公司)检测血清细胞因子水平,包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源生长因子(PDGF)、集落刺激因子-1(CSF-1)。试剂盒均购自美国 Abcam 公司,严格按仪器操作规程和试剂盒说明书操作。观察患者治疗期间恶心呕吐、高血压、腹痛便秘、皮疹等不良反应发生情况。术后随访期间,统计复发率、远端转移率、再手术率和死亡率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 45$)

组别	CA19-9(U/mL)		CEA(ng/L)		CA125(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	87.13 ± 10.93	34.95 ± 5.87*	29.23 ± 4.87	16.10 ± 3.02*	189.10 ± 17.93	71.32 ± 9.12*
对照组	89.02 ± 10.57	41.34 ± 5.92*	29.97 ± 4.63	19.85 ± 3.34*	191.75 ± 19.11	80.35 ± 10.69*
t 值	0.834	5.142	0.739	5.587	0.678	4.311
P 值	0.407	0.000	0.432	0.000	0.499	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 3 同。

表 3 两组患者血清因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 45$)

组别	VEGF(ng/L)		PDGF(pg/L)		CSF-1(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	67.93 ± 7.92	24.14 ± 4.02*	36.10 ± 4.93	19.63 ± 3.09*	7.52 ± 2.91	2.93 ± 0.89*
对照组	68.82 ± 8.16	29.10 ± 5.13*	37.48 ± 4.97	22.95 ± 3.84*	7.75 ± 2.83	3.64 ± 1.03*
t 值	0.525	5.105	1.322	4.519	0.380	3.498
P 值	0.601	0.000	0.189	0.000	0.705	0.001

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 45$]

组别	恶心呕吐	高血压	腹痛便秘	皮疹	合计
观察组	2(4.44)	2(4.44)	2(4.44)	2(4.44)	8(17.78)*
对照组	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	5(11.11)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.809$,* $P = 0.389 > 0.05$ 。

表 5 两组患者随访指标比较[例(%), $n = 45$]

组别	复发	远端转移	再手术	死亡
观察组	13(28.89)	9(20.00)	8(17.78)	4(8.89)
对照组	23(51.11)	18(40.00)	17(37.78)	11(24.44)
χ^2 值	4.630	4.286	4.486	3.920
P 值	0.031	0.038	0.034	0.047

3 讨论

胃肠道小间质瘤是指附着于上下消化道壁的病灶小于 5 cm 的实质性肿瘤,其中以胃部病灶居多(60% ~ 70%),尽早手术切除是最有效的治疗方法^[6]。随着临床研究的不断进展,腹腔镜手术凭借其术中创伤性小、术后恢复快、住院时间短等优点,逐渐取代常规开放式手术应用于胃肠道小间质瘤的治疗,能获得较精准的手术切除效果^[7]。但胃肠道小间质瘤手术切除后仍有较高复发概率,且可能需再次手术治疗。

本研究中,相比于对照组,观察组患者肿瘤标志物水平均显著降低,表明舒尼替尼能进一步抑制术后肿瘤细胞的生长状态。酪氨酸激酶是参与肿瘤细胞生长和病理学血管生成的重要物质,在肿瘤细胞生长、增殖、分化中具有重要作用,舒尼替尼进入机体后可抑制其活性,通过抑制肿瘤细胞信号转导而抑制肿瘤细胞的生长和增殖,促进肿瘤细胞凋亡,因此观察组患者术后肿瘤细