

胃肠间质瘤患者服用伊马替尼的血液学毒性发生率及影响因素分析

江艾婷¹, 林佳慧¹, 张信华², 蔡世荣², 唐可京¹, 夏延哲^{1*}

1. 中山大学附属第一医院 药学部, 广东 广州 510080

2. 中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 目的 描述真实世界中胃肠间质瘤患者服用伊马替尼的血液学毒性的发生情况, 并探索发生血液学毒性的影响因素。方法 收集中山大学附属第一医院 2017年7月至2021年12月566例胃肠间质瘤患者的病例资料, 统计患者接受伊马替尼治疗后各级血液学毒性发生率, 并分析性别、年龄、肿瘤原发部位、疾病治疗阶段、伊马替尼血浆谷浓度对各类血液学毒性发生的影响。采用受试者操作特征曲线评估伊马替尼血浆谷浓度预测发生严重血液学毒性的效能。结果 最常见的血液学毒性是贫血, 发生率为56.4%, 其次是白细胞减少(47.0%), 中性粒细胞减少和淋巴细胞减少发生率相似(31.4%和30.9%), 血小板减少发生率较低(3.5%)。3级及以上的各项血液学毒性发生率均在5%以下。单因素二元 Logistic 回归分析显示, 女性是发生中性粒细胞减少 ($OR=1.697, 95\%CI 1.187\sim 2.428, P=0.004$) 的危险因素。多因素二元 Logistic 回归分析显示, 女性是发生白细胞减少 ($OR=2.333, 95\%CI 1.658\sim 3.283, P<0.001$) 的独立危险因素; 女性 ($OR=1.450, 95\%CI 1.021\sim 2.058, P=0.038$)、 ≥ 60 岁 ($OR=1.868, 95\%CI 1.308\sim 2.666, P=0.001$)、血浆谷浓度四分位区间上升是发生贫血的独立危险因素, 血浆谷浓度每上升1个四分位区间, 发生贫血的风险变为原来的1.278倍 ($95\%CI 1.095\sim 1.492, P=0.002$)。受试者操作特征曲线结果显示, 伊马替尼血浆谷浓度预测严重贫血的最佳截断值为1428 $\mu g/L$, 敏感度、特异度、约登指数、曲线下面积分别为0.500、0.725、0.225、0.622 ($P=0.029$)。结论 伊马替尼在治疗胃肠间质瘤中的安全性较好, 血液学毒性通常是轻微的, 多为1~2级, 少数3级及以上。对使用伊马替尼进行治疗的胃肠间质瘤患者应定期检测血常规, 做好包括治疗药物监测在内的药学监护, 及时发现和处理伊马替尼引起的血液学毒性。

【关键词】 伊马替尼; 胃肠间质瘤; 血液学毒性; 影响因素

Analysis of the hematologic toxicity incidence and influence factors in gastrointestinal stromal tumor patients treated with imatinib

Jiang Aiting¹, Lin Jiahui¹, Zhang Xinhua², Cai Shirong², Tang Kejing¹, Xia Yanzhe^{1*}

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

2. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Xia Yanzhe, E-mail: xiayzh@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To describe the occurrence of hematologic toxicity in patients with gastrointestinal stromal tumors receiving imatinib in the real world, and to explore influence factors of hematologic toxicity. **Method** The characteristics and imatinib treatment data of 566 patients with gastrointestinal stromal tumors from July 2017 to December 2021 in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-

基金项目: 2022年广东省医院协会医院药学科专项基金 (YXKY202203)

*通信作者: 夏延哲, E-mail: xiayzh@mail.sysu.edu.cn

sen University were collected, and the incidence of hematological toxicity after receiving imatinib was counted. The effects of gender, age, tumor primary location, treatment stage and imatinib plasma trough concentration on hematological toxicity were analyzed. The efficiency of imatinib plasma trough concentration in predicting severe hematological toxicity was evaluated using receiver operating characteristic curve. **Result** The most common hematological toxicity was anemia (56.4%), followed by leukopenia (47.0%), similar incidence of neutropenia and lymphocytopenia (31.4% and 30.9%), and low incidence of thrombocytopenia (3.5%). The incidences of hematological toxicities of grade 3 or above were less than 5%. Univariate binary Logistic regression analysis showed that female was a risk factor for neutropenia ($OR=1.697$, $95\%CI$ 1.187–2.428, $P=0.004$). Multivariate binary Logistic regression showed that female was an independent risk factor for leukopenia ($OR=2.333$, $95\%CI$ 1.658–3.283, $P<0.001$). Female ($OR=1.450$, $95\%CI$ 1.021–2.058, $P=0.038$), age ≥ 60 years old ($OR=1.868$, $95\%CI$ 1.308–2.666, $P=0.001$), imatinib plasma trough concentration quartile increase were independent risk factors of anemia. For each quartile increase in imatinib plasma trough concentration, the risk of anemia became 1.278 times greater ($95\%CI$ 1.095–1.492, $P=0.002$). The optimal cut-off value of imatinib plasma trough concentration for predicting severe anemia was 1428 $\mu g/L$, with the sensitivity, specificity, Jorden index and area under the curve were 0.500, 0.725, 0.225 and 0.622, respectively ($P=0.029$). **Conclusion** Imatinib had good safety in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. Hematological toxicities were usually mild, mostly grade 1–2, with a few of grade 3 or above. For patients with gastrointestinal stromal tumor received imatinib, regular blood routine and pharmaceutical care including therapeutic drug monitoring should be performed to detect and manage hematological toxicity in time.

【Key words】 Imatinib; Gastrointestinal stromal tumor; Hematological toxicity; Influence factor

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤之一,占胃肠道肿瘤的0.1%~3%,可发生在整个胃肠道的任何区域,最常见的发生部位是胃(60%~65%),其次是小肠(20%~35%)^[1-2]。GIST的发病机制主要与受体酪氨酸激酶KIT或血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFRA)基因功能发生获得性突变有关^[3-4]。

甲磺酸伊马替尼是一种小分子酪氨酸酶抑制剂,能抑制KIT及PDGFRA激酶的活化^[5]。伊马替尼是原发可切除并具有中高危复发风险的GIST患者唯一的术后辅助治疗药物、转移复发/不可切除GIST的一线治疗药物,也可用于GIST患者术前新辅助治疗,显著改善患者的预后^[6-12]。伊马替尼总体耐受性较好,但仍可能发生严重的不良反应,导致患者减低药物剂量或停药,影响治疗效果。临床试验中伊马替尼常见的不良反应有水肿、恶心、贫血、胃肠道反应、皮疹、肌肉痉挛等,血液学毒性如贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少的发生也很常见^[13-14]。严重血液学毒性是患者不耐受的主要原因之一。由于伊马替尼的另一个适应证慢性粒细胞白血病本身为血液系统疾病,可能会干扰对药物引起的血液学毒性观察,因此,在GIST

患者人群能更准确地观察伊马替尼引起的血液学毒性。国外一项伊马替尼治疗晚期GIST的临床试验显示,147例患者随机给予400 mg/d和600 mg/d的伊马替尼,发生的血液学毒性中最常见的是贫血(8.8%),其次是中性粒细胞减少(6.8%),然后是白细胞减少(4.8%);在3~4级血液学毒性中,中性粒细胞减少发生率最高(4.8%),其次是贫血(2.0%)和白细胞减少(1.4%)^[13]。另一项临床试验显示,946例晚期GIST患者随机给予400 mg/d和800 mg/d的伊马替尼,发生血液学毒性中最常见的为贫血(93.3%),其次是白细胞减少(45.3%);在3~4级血液学毒性中,贫血发生率为11.9%,白细胞减少发生率为2.7%^[15]。一方面,由于不同临床试验的条件不同,观察到的血液学毒性发生率存在较大差异,对真实世界了解伊马替尼血液学毒性发生率的参考意义有限。另一方面,临床试验与真实世界中患者的人群特点不同,临床试验中血液学毒性的发生率可能与真实世界存在差距。然而,目前关于中国GIST患者接受伊马替尼治疗的血液学毒性数据不足。因此,本研究旨在描述真实世界中GIST患者服用伊马替尼后发生血液学毒性的情况,并探索血液学毒性发生的影响因素,为制定伊马替尼个体化治疗方案提供参考,提高患

者的临床用药安全。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性研究,纳入2017年7月至2021年12月在中山大学附属第一医院接受伊马替尼治疗且进行血药浓度监测及常规血液学检查的GIST患者。本研究经中山大学附属第一医院临床科研伦理委员会批准(伦审临[2023]184号)。

纳入标准:①年龄 ≥ 18 周岁;②确诊为GIST,且需要伊马替尼治疗;③依从性好,伊马替尼血药浓度监测采集样本前,以每日剂量连续用药 ≥ 1 个月;④美国东部肿瘤协作组评分 ≤ 2 分。

排除标准:①依从性差,不规律服用药物;②病历资料不全;③严重肝、肾功能不全;④患有血液系统疾病,如白血病、淋巴瘤等;⑤合并使用其他抗肿瘤药物,包括但不限于化疗、靶向治疗或免疫治疗。

1.2 伊马替尼血浆谷浓度与血常规指标测定方法

在伊马替尼给药(24 \pm 2)h后且在下剂给药前,采集患者血液样本2 ml于EDTA抗凝管中。样品在室温下3000 $\times g$ 离心10 min,取上层血浆冻存于-80 $^{\circ}C$ 低温冰箱中待测。采用液相色谱串联质谱法测定伊马替尼血浆谷浓度(plasma trough concentration, C_{min})^[16]。对于相同剂量检测 C_{min} 1次以上的患者,使用 C_{min} 值的中位数用于后续分析。

患者在每次采集血样检测伊马替尼血浆谷浓度的同时,进行血常规指标检测。血常规指标由本院中心实验室采用全自动血液分析仪进行检测。

1.3 临床资料收集

基于本院电子病历系统,收集患者性别、年

龄、肿瘤原发部位、疾病治疗阶段、原发基因突变、伊马替尼服用剂量、监测的伊马替尼血浆谷浓度、血常规指标。血常规指标包括白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白计数、血小板计数,使用在观察时间内血常规指标的最低值用于后续分析。

1.4 血液学毒性评价标准

根据美国国家癌症研究所发布的最新版《常见不良反应事件评价标准》5.0版对血液学毒性发生情况进行分级评价^[17]。1~2级为一般不良反应, ≥ 3 级为严重不良反应。见表1。

1.5 统计学方法

使用SPSS 25.0进行统计分析。计量资料符合正态分布的用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的用中位数及范围表示,组间比较采用 t 检验或Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料用频数或率或百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。通过单因素及多因素二元Logistic回归分析探讨影响血液学毒性发生的危险因素。通过受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)确定发生严重血液学毒性的伊马替尼血浆谷浓度截断值。统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

本研究共纳入2017年7月至2021年12月在中山大学附属第一医院接受伊马替尼治疗且进行血浆谷浓度监测的胃肠间质瘤患者566例。其

表1 血液学毒性分级评价标准

血液学毒性	1级	2级	3级	4级
白细胞减少	白细胞计数 $<(3.0\sim 4.0) \times 10^9/L$	白细胞计数 $<(2.0\sim 3.0) \times 10^9/L$	白细胞计数 $<(1.0\sim 2.0) \times 10^9/L$	白细胞计数 $<1.0 \times 10^9/L$
中性粒细胞减少	中性粒细胞计数 $<(1.5\sim 1.8) \times 10^9/L$	中性粒细胞计数 $<(1.0\sim 1.5) \times 10^9/L$	中性粒细胞计数 $<(0.5\sim 1.0) \times 10^9/L$	中性粒细胞计数 $<0.5 \times 10^9/L$
淋巴细胞减少	淋巴细胞计数 $<(0.8\sim 1.0) \times 10^9/L$	淋巴细胞计数 $<(0.5\sim 0.8) \times 10^9/L$	淋巴细胞计数 $<(0.2\sim 0.5) \times 10^9/L$	淋巴细胞计数 $<0.2 \times 10^9/L$
贫血	男:血红蛋白计数 $<100\sim 120$ g/L; 女:血红蛋白计数 $<100\sim 110$ g/L	血红蛋白计数 $<80\sim 100$ g/L	血红蛋白计数 <80 g/L	危及生命;需要紧急治疗
血小板减少	血小板计数 $<(75\sim 100) \times 10^9/L$	血小板计数 $<(50\sim 75) \times 10^9/L$	血小板计数 $<(25\sim 50) \times 10^9/L$	血小板计数 $<25 \times 10^9/L$

中,男性324例,女性242例;中位年龄为56岁(范围:18~93岁);常见的肿瘤原发部位为胃(占39.9%)和小肠(占50.2%);进行新辅助治疗的有45例,辅助治疗的有264例,发生复发或转移的有257例(其中肝转移111例,腹腔转移86例,肝脏合并腹腔转移52例,其他部位8例);大部分患者伊马替尼的服用剂量为300 mg/d或400 mg/d。患者的临床特征见表2。

表2 胃肠间质瘤患者的临床资料

项目	纳入患者(n=566)
性别[例(%)]	
男	324(57.2)
女	242(42.8)
年龄[中位数(范围),岁]	56(18~93)
肿瘤原发部位[例(%)]	
胃	226(39.9)
小肠	284(50.2)
直肠	40(7.1)
其他	16(2.8)
疾病治疗阶段[例(%)]	
新辅助治疗	45(8.0)
辅助治疗	264(46.6)
复发或转移	257(45.4)
原发基因突变[例(%)]	
<i>KIT</i> exon 11	120(21.2)
<i>KIT</i> exon 9	49(8.7)
<i>KIT</i> exon 13	5(0.9)
<i>PDGFRA</i>	1(0.2)
<i>KIT</i> / <i>PDGFRA</i> 野生型	11(1.9)
未知	380(67.1)
伊马替尼剂量[例(%)]	
100 mg/d	1(0.2)
200 mg/d	13(2.3)
250 mg/d	9(1.6)
300 mg/d	118(20.8)
400 mg/d	368(65.0)
500 mg/d	4(0.7)
600 mg/d	44(7.8)
700 mg/d	2(0.4)
800 mg/d	7(1.2)

2.2 伊马替尼剂量与血浆谷浓度的相关性

566例患者共检测伊马替尼血浆谷浓度2303次,患者中位检测次数为3次(范围:1~17)。所有患者的中位 C_{min} (范围)为1170 $\mu\text{g/L}$ (219~7584 $\mu\text{g/L}$)。伊马替尼服用剂量为100 mg/d的患者($n=1$) C_{min} 为219 $\mu\text{g/L}$,剂量为200,250,300,400,500,

600,700,800 mg/d的患者中位 C_{min} (范围)分别为859 $\mu\text{g/L}$ (303~1602 $\mu\text{g/L}$),1120 $\mu\text{g/L}$ (440~1249 $\mu\text{g/L}$),1095 $\mu\text{g/L}$ (337~2636 $\mu\text{g/L}$),1165 $\mu\text{g/L}$ (328~7584 $\mu\text{g/L}$),1689 $\mu\text{g/L}$ (653~2155 $\mu\text{g/L}$),2060 $\mu\text{g/L}$ (622~5016 $\mu\text{g/L}$),4079 $\mu\text{g/L}$ (1257~6900 $\mu\text{g/L}$),2716 $\mu\text{g/L}$ (1422~5017 $\mu\text{g/L}$)。不同剂量的 C_{min} 分布如图1所示。

以成人GIST患者的常规剂量400 mg/d为界,将患者分为服用剂量 ≤ 400 mg/d与 >400 mg/d两组。服用剂量 ≤ 400 mg/d的患者中位 C_{min} (范围)为1127 $\mu\text{g/L}$ (219~7584 $\mu\text{g/L}$), >400 mg/d的患者中位 C_{min} (范围)为2059 $\mu\text{g/L}$ (622~6900 $\mu\text{g/L}$),两组患者的中位 C_{min} 分布差异有统计学意义($P<0.001$)。

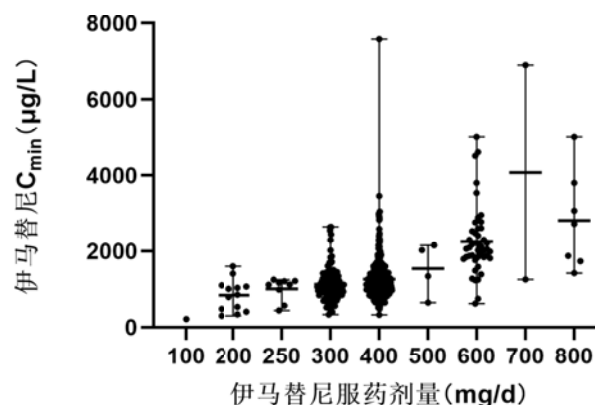


图1 服用不同剂量伊马替尼患者的血浆谷浓度分布注:数据呈现为中位数和范围。

2.3 血液学毒性发生情况

接受伊马替尼治疗的GIST患者最常见的血液学毒性是贫血,发生率为56.4%,其次是白细胞减少(47.0%),中性粒细胞减少和淋巴细胞减少发生率相似(31.4%和30.9%),血小板减少发生率较低(3.5%)。3级及以上的各项血液学毒性发生率均在5%以下。血液学毒性发生情况见表3。

2.4 血液学毒性危险因素分析

为了分析伊马替尼血浆谷浓度与血液学毒性的关系,根据伊马替尼血浆谷浓度的四分位数分为4个区间($Q_1 \sim Q_4$),分别为 Q_1 (<947 $\mu\text{g/L}$)、 Q_2 (947~1169 $\mu\text{g/L}$)、 Q_3 (1170~1502 $\mu\text{g/L}$)和 Q_4 (>1502 $\mu\text{g/L}$)。

不同性别和肿瘤原发部位发生白细胞减少的差异有统计学意义(均 $P<0.05$);不同性别发生中性粒细胞减少的差异有统计学意义($P<0.05$);不同性别、年龄和血浆谷浓度四分位区间发生贫血

表3 接受伊马替尼治疗的胃肠间质瘤患者血液学毒性发生情况[例(%)]

血液学毒性	未发生	发生				合计
		1级	2级	3级	4级	
白细胞减少	300(53.0)	181(32.0)	76(13.4)	8(1.4)	1(0.2)	266(47.0)
中性粒细胞减少	388(68.6)	82(14.5)	77(13.6)	18(3.2)	1(0.2)	178(31.4)
淋巴细胞减少	391(69.1)	84(14.8)	71(12.5)	20(3.5)	0(0.0)	175(30.9)
贫血	247(43.6)	171(30.2)	120(21.2)	22(3.9)	6(1.1)	319(56.4)
血小板减少	546(96.5)	15(2.7)	4(0.7)	1(0.2)	0(0.0)	20(3.5)

的差异有统计学意义(均 $P<0.05$)(表4)。

采用二元 Logistic 回归方法做风险预测模型,将上述单因素分析中有统计学意义的各项血液学毒性影响因素纳入 Logistic 回归分析。赋值情况如下:以是否发生白细胞减少为结局变量(未发生白细胞减少=0,发生白细胞减少=1),以性别(男性=1,女性=2)、肿瘤原发部位(胃=1,非胃=2)为自变量行多因素二元 Logistic 回归。以是否发生中性粒细胞减少为结局变量(未发生中性粒细胞减少=0,发生中性粒细胞减少=1),以性别(男性=1,女性=2)为自变量行单因素二元 Logistic 回归。以是否发生贫血为结局变量(未发生贫血=0,发生贫血=1),以性别(男性=1,女性=2)、年龄(<60岁=1,≥60岁=2)、血浆谷浓度四分位区间(连续性变量,由小到大进行赋值)为自变量行多因素二元 Logistic 回归。对白细胞减少与贫血进行多因素 Logistic 分析的变量之间不存在明显的共线性,因为方差膨胀因子值都远小于10。结果显示:①女性是发生白细胞减少与中性粒细胞减少的危险因素(均 $P<0.05$),女性发生白细胞减少的风险是男性的2.333倍,发生中性粒细胞减少的风险是男性的1.697倍。②肿瘤原发部位(胃与非胃)不是发生白细胞减少的独立影响因素($P>0.05$)。③女性、≥60岁、伊马替尼血浆谷浓度四分位区间上升是发生贫血的独立危险因素(均 $P<0.05$)。女性发生贫血的风险是男性的1.450倍,≥60岁发生贫血的风险是<60岁的1.868倍,血浆谷浓度每上升1个四分位区间,发生贫血的风险变为原来的1.278倍(表5)。

2.5 ROC 曲线确定发生严重贫血的伊马替尼 C_{min} 截断值

发生严重贫血(3级及以上)的患者伊马替尼中位 C_{min} (范围)为1403 $\mu\text{g/L}$ (522~7594 $\mu\text{g/L}$),未发生严重贫血(0/1/2级)的患者伊马替尼中位 C_{min} (范围)为1166 $\mu\text{g/L}$ (219~6900 $\mu\text{g/L}$),发生严重贫血的患者伊马替尼 C_{min} 水平高于未发生严重贫

血的患者($P=0.028$),如图2。

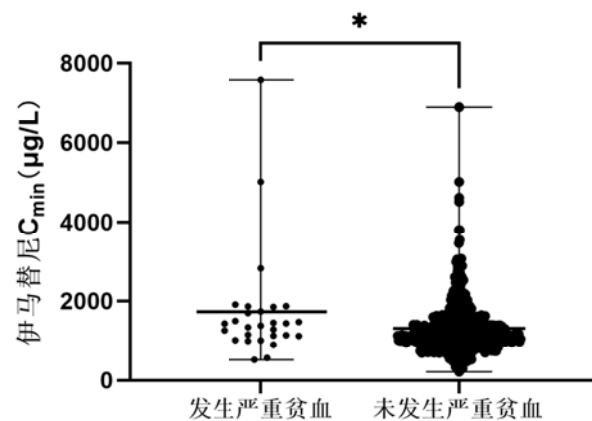


图2 发生严重贫血与未发生严重贫血患者的伊马替尼 C_{min} 对比

注:数据呈现为中位数和范围; * $P<0.05$ 。

ROC 曲线显示,伊马替尼 C_{min} 预测发生严重贫血的最佳截断值为1428 $\mu\text{g/L}$,敏感度为0.500,特异度为0.725,约登指数为0.225,曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.622(95%CI 0.519~0.726, $P=0.029$),见图3。

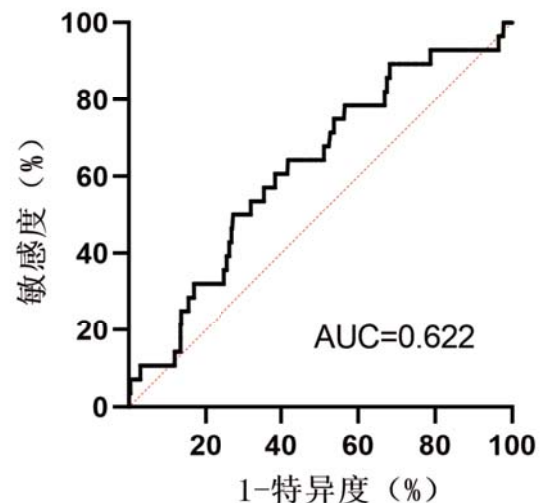


图3 伊马替尼 C_{min} 预测发生严重贫血的 ROC 曲线

3 讨论

本研究纳入的566例GIST患者中,1~2级血

表 4 伊马替尼血液学毒性相关影响因素的单因素分析

影响因素	白细胞是否减少		中性粒细胞是否减少		淋巴细胞是否减少		是否贫血		血小板是否减少	
	是(n=266)	否(n=300)	是(n=178)	否(n=388)	是(n=175)	否(n=391)	是(n=319)	否(n=247)	是(n=20)	否(n=546)
性别[例(%)]										
男	123(46.2)	201(67.0)	86(48.3)	238(61.3)	97(55.4)	227(58.1)	169(53.0)	155(62.8)	13(65.0)	311(57.0)
女	143(53.8)	99(33.0)	92(51.7)	150(38.7)	78(44.6)	164(41.9)	150(47.0)	92(37.2)	7(35.0)	235(43.0)
年龄[例(%)]										
<60岁	174(65.4)	175(58.3)	116(65.2)	233(60.1)	102(58.3)	247(63.2)	177(55.5)	172(69.6)	11(55.0)	338(61.9)
≥60岁	92(34.6)	125(41.7)	62(34.8)	155(39.9)	73(41.7)	144(36.8)	142(44.5)	75(30.4)	9(45.0)	208(38.1)
肿瘤原发部位[例(%)]										
胃	118(44.4)	108(36.0)	79(44.4)	147(37.9)	60(34.3)	166(42.5)	130(40.8)	96(38.9)	8(40.0)	218(39.9)
非胃	148(55.6)	192(64.0)	99(55.6)	241(62.1)	115(65.7)	225(57.5)	189(59.2)	151(61.1)	12(60.0)	328(60.1)
疾病治疗阶段[例(%)]										
非复发或转移治疗	150(56.4)	159(53.0)	96(53.9)	213(54.9)	91(52.0)	218(55.8)	163(51.1)	146(59.1)	9(45.0)	300(54.9)
复发或转移治疗	116(43.6)	141(47.0)	82(46.1)	175(45.1)	84(48.0)	173(44.2)	156(48.9)	101(40.9)	11(55.0)	246(45.1)
血浆谷浓度[中位数(范围), μg/L]	1136(303~4614)	1209(219~7584)	1154(303~3046)	1177(219~7584)	1228(343~6900)	1162(219~7584)	1248(303~7584)	1116(219~2947)	1237(810~2947)	1169(219~7584)
血浆谷浓度区间[例(%)]										
Q1	72(27.1)	69(23.0)	43(24.2)	98(25.3)	38(21.7)	103(26.3)	64(20.1)	77(31.2)	2(10.0)	139(25.5)
Q2	71(26.7)	70(23.3)	48(27.0)	93(24.0)	44(25.1)	97(24.8)	79(24.8)	62(25.1)	7(35.0)	134(24.5)
Q3	58(21.8)	84(28.0)	40(22.5)	102(26.3)	38(21.7)	104(26.6)	80(25.1)	62(25.1)	5(25.0)	137(25.1)
Q4	65(24.4)	77(25.7)	47(26.4)	95(24.5)	55(31.4)	87(22.3)	96(30.1)	46(18.6)	6(30.0)	136(24.9)
χ ² /Z值	24.825 ^a <0.001	8.459 ^a 0.004	1.351 ^a 0.245	2.146 ^a 0.143	0.046 ^a 0.831	0.687 ^a 0.407	0.341 ^a 0.559	5.435 ^a 0.020	11.790 ^a 0.001	0.510 ^a 0.475
P值	2.990 ^a 0.084	4.109 ^a 0.043	0.654 ^a 0.419	3.817 ^a 0.282	1.387 ^a 0.709	6.254 ^a 0.100	0.206 ^a 0.650	3.605 ^a 0.058	0.770 ^a 0.380	<0.001 ^a 0.995

注:a,卡方检验;b,Mann-Whitney U秩和检验;c,Fisher确切概率法。

表5 血液学毒性影响因素的二元 Logistic 回归分析结果

不良反应	影响因素	OR 值	95%CI	P 值
白细胞减少	性别			
	男	1.000		
	女	2.333	1.658~3.283	<0.001
	肿瘤原发部位			
	胃	1.000		
	非胃	0.728	0.516~1.029	0.072
中性粒细胞减少	性别			
	男	1.000		
	女	1.697	1.187~2.428	0.004
贫血	性别			
	男	1.000		
	女	1.45	1.021~2.058	0.038
	年龄			
	<60 岁	1.000		
	≥60 岁	1.868	1.308~2.666	0.001
	血浆谷浓度区间	1.278	1.095~1.492	0.002

血液学毒性发生率较高,较少发生3级及以上的严重血液学毒性。在血液学毒性中,发生率最高的是贫血(56.4%),其次是白细胞减少(47.0%)。在3级及以上的严重血液学毒性中,发生率最高的是贫血(4.9%),其次是淋巴细胞减少(3.5%)和中性粒细胞减少(3.4%)。本研究结果提示 GIST 患者服用伊马替尼血液学毒性发生率较高,但一般较轻,多为1~2级,少数3级及以上。由于本研究纳入的患者样本量较大,且纳入了包括新辅助治疗、辅助治疗及复发或转移治疗的 GIST 患者,观察到的血液学毒性发生率更有代表意义,有助于临床了解伊马替尼治疗 GIST 患者引起的血液学毒性发生情况。

对伊马替尼引起的各项血液学毒性进行影响因素分析,结果显示,女性是发生白细胞减少、中性粒细胞减少及贫血的危险因素。因此,对于女性患者,在服用伊马替尼治疗期间应注意定期检测血常规,避免发生严重血液学毒性。≥60岁、高血浆谷浓度也是发生贫血的危险因素。高龄患者可能由于身体虚弱及身体功能的减退,对伊马替尼的耐受性下降,更易发生贫血。据文献报道,在治疗早期,当伊马替尼 C_{min} > 1100 $\mu\text{g/L}$ 时,能显著提高对患者的疗效,但是过高的 C_{min} 会引起不良反应的发生^[18]。本研究发现,贫血的发生呈现浓度依赖性,随着血浆谷浓度四分位区间的递增,贫血发

生率呈现递增的现象,并且在发生严重贫血的患者中观察到更高的 C_{min} 水平。这与既往研究报道的结果一致。EORTC III 期临床试验结果显示,贫血的发生风险是剂量依赖性的,这也可能表明与伊马替尼血浆谷浓度相关,因为伊马替尼剂量与血浆谷浓度是相关的^[19]。国内一项研究结果也显示,伊马替尼血浆谷浓度与贫血显著相关($P < 0.001$),在贫血级别越高的患者中观察到更高的 C_{min} 值^[20]。本研究通过 ROC 曲线得到 1428 $\mu\text{g/L}$ 作为发生严重贫血的伊马替尼 C_{min} 截断值,表明可以通过治疗药物监测手段来降低严重贫血发生的风险。

本研究结果表明,伊马替尼 C_{min} 不是白细胞减少或中性粒细胞减少的危险因素。一项 III 期临床试验的结果显示,白细胞减少缺乏剂量依赖性,在 400 mg 和 800 mg 每日剂量下,所有级别的白细胞减少的发生率分别为 42.6% 和 48.1%,3 级及以上白细胞减少的发生率分别为 2.8% 和 2.5%^[15]。另一项研究也报道了 GIST 患者白细胞减少与伊马替尼峰浓度及谷浓度均无显著相关^[21]。此外,本研究尚未发现对发生淋巴细胞减少及血小板减少具有统计学意义的影响因素。

伊马替尼引起的血液学毒性与其药理学作用相关,故及时发现和处理伊马替尼引起的血液学毒性尤为重要。对于1级贫血一般无需额外治疗,对于2级及以上的贫血,应根据贫血的原因进行对应的治疗。由于 GIST 患者普遍缺铁,应监测血清铁、铁蛋白和转铁蛋白水平。对于缺铁性贫血,治疗方法是口服硫酸亚铁补充剂,在吸收不足或出现无法耐受的不良反应时,可静脉给铁^[22]。对于术后维生素 B_{12} 和叶酸吸收障碍引起的巨幼细胞贫血,治疗方法是口服维生素 B_{12} 和叶酸^[23]。≥3 级的贫血需暂停伊马替尼治疗,待患者恢复至1级贫血或治疗前水平,可从较低剂量开始恢复伊马替尼治疗。中性粒细胞减少通常发生在治疗的前6周且较为轻微,一般无需处理。3/4 级中性粒细胞减少一般是可逆的,可给予皮下注射粒细胞集落刺激因子进行治疗,同时暂停伊马替尼用药,待恢复至1级中性粒细胞减少后给予原剂量治疗。对于反复发生3/4 级中性粒细胞减少症的患者,可考虑减低剂量^[24]。在接受伊马替尼治疗的 GIST 患者中较少发生血小板减少,1~2 级血小板减少无需特别治疗,保持伊马替尼原有治疗方案。对于发生 ≥3 级血小板减少的患者,应暂停伊马

替尼治疗,给予重组人促血小板生成素或白介素-11治疗,待血小板减少恢复至1级水平。对于使用伊马替尼发生血小板减少的患者,应尽量减少侵入性手术、剃须、使用阿司匹林以及其他可能增加出血或感染风险的活动^[22, 24]。

本研究存在一定的局限性。由于本研究为回顾性研究,患者的基线数据有限,能纳入作血液学毒性影响因素分析的研究因素有限,结果可能存在一定的偏倚,但本研究患者的样本量较大,对了解真实世界GIST患者服用伊马替尼的血液学毒性发生情况有一定的参考意义。

综上所述,伊马替尼在治疗GIST中的安全性较好,血液学毒性通常是轻微的,多为1~2级,少数3级及以上。女性是发生白细胞减少、中性粒细胞减少的危险因素,女性、≥60岁、高血浆谷浓度是发生贫血的独立危险因素。1428 μg/L可作为伊马替尼血浆谷浓度预测发生严重贫血的截断值。对使用伊马替尼进行治疗的GIST患者应定期检测血常规,做好包括治疗药物监测在内的药学监护,及时发现和处理伊马替尼引起的血液学毒性。

参考文献

- [1] AL-SHARE B, ALLOGHBI A, AL HALLAK MN, et al. Gastrointestinal stromal tumor: a review of current and emerging therapies[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(2): 625-641.
- [2] BLAY JY, KANG Y, NISHIDA T, et al. Gastrointestinal stromal tumours[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 22.
- [3] 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): 577-580.
- [4] HEINRICH MC, CORLESS CL, DUENSING A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Science*, 2003, 299(5607): 708-710.
- [5] PENG B, LLOYD P, SCHRAN H. Clinical pharmacokinetics of imatinib [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(9): 879-894.
- [6] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版)[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(1): 31-43.
- [7] 石一航, 张信华. 伊马替尼在胃肠间质瘤术后辅助治疗中的20年回溯 [J/CD]. *消化肿瘤杂志 (电子版)*, 2023, 15(1): 71-75.
- [8] CASALI PG, ZALCBERG J, LE CESNE A, et al. Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15): 1713-1720.
- [9] DEMATTEO RP, BALLMAN KV, ANTONESCU CR, et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(3): 422-429.
- [10] DEMATTEO RP, BALLMAN KV, ANTONESCU CR, 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.
- [11] KUROKAWA Y, YANG H, CHO H, et al. Phase II study of neoadjuvant imatinib in large gastrointestinal stromal tumours of the stomach [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(1): 25-32.
- [12] 石维坤, 张信华, 何裕隆. 酪氨酸激酶抑制剂与手术在进展期胃肠间质瘤中的作用 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2019, 11(1): 10-15.
- [13] DEMETRI GD, VON MEHREN M, BLANKE CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(7): 472-480.
- [14] BEN AE, DEMETRI GD. A safety evaluation of imatinib mesylate in the treatment of gastrointestinal stromal tumor [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(4): 571-578.
- [15] VERWEIJ J, CASALI PG, ZALCBERG J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial [J]. *Lancet*, 2004, 364(9440): 1127-1134.
- [16] 夏延哲, 陈斯乐, 伍晶晶, 等. 胃肠间质瘤患者伊马替尼全血样本室温下的稳定性 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2019, 11(3): 245-248.
- [17] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1): 90-92.
- [18] VERHEIJEN RB, YU H, SCHELLENS JHM, et al. Practical Recommendations for Therapeutic Drug

- Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(5): 765-776.
- [19] VAN GLABBEKE M, VERWEIJ J, CASALI PC, et al. Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC- ISG-AGITG)[J]. Eur J Cancer, 2006, 42 (14): 2277-2285.
- [20] XIA Y, CHEN S, LUO M, et al. Correlations between imatinib plasma trough concentration and adverse reactions in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer, 2020, 126 Suppl 9: 2054-2061.
- [21] ZHANG Q, XU J, QIAN Y, et al. Association of Imatinib Plasma Concentration and Single -nucleotide Polymorphisms with Adverse Drug Reactions in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors [J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(12): 2780-2787.
- [22] JOENSUU H, TRENT JC, REICHARDT P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST[J]. Cancer Treat Rev, 2011, 37(1): 75-88.
- [23] 中国药师协会精准药理学工作委员会,中国药师协会肿瘤专科药师分会,《胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识》编写组,等.胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识[J]. 中国药房, 2024, 35(3): 257-270.
- [24] 中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会.酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤不良反应及处理共识 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2019,22(9): 801-806.

收稿日期:2024-02-08