

PDGFRA 基因突变型胃肠间质瘤患者生物学特点及预后的分析

齐长松 潘放 李健 李艳艳 高静 沈琳

【摘要】 目的 探讨 PDGFRA 基因突变类型胃肠间质瘤(GIST)的生物学行为特点及生存情况,并了解伊马替尼对其的疗效及生存预后分析。**方法** 从 2003—2018 年在北京大学肿瘤医院接受治疗的 1 163 例 GIST 患者数据库中筛选出 PDGFRA D842V 及非 D842V 突变的患者,并收集患者性别、年龄、肿瘤大小、核分裂相、原发部位、转移部位,以及 CD117、CD34、DOG-1 表达情况等。并进行生物学特征、临床疗效及预后评价。采用 Fisher 确切概率法对两组间临床特征分类变量进行分析,Kaplan-Meier 法分析 PDGFRA 突变类型 GIST 不同亚型患者总生存及无复发生存。**结果** 共筛选出 27 例 PDGFRA 基因突变患者,其中 D842V 突变率为 1.6%(19/1 163);非 D842V 突变率为 0.7%(8/1 163)。D842V 突变男性患者 11 例,女性患者 8 例,男女比例为 1.38:1.00,中位年龄为 56(35~72)岁。非 D842V 突变男性患者 4 例,女性患者 4 例,男女比例为 1:1,中位年龄为 52(34~82)岁。D842V 突变原发灶分别为胃 18 例、胃肠外 1 例。非 D842V 突变原发灶分别为胃 6 例、空回肠 1 例、结直肠 1 例。PDGFRA 突变 GIST 核分裂相 $<5/50$ HPF 的比例为 63.0%(17/27),19 例 D842V 突变患者中,11 例核分裂相 $<5/50$ HPF,3 例核分裂相 $>10/50$ HPF,5 例为 5~10/50 HPF;8 例非 D842V 突变患者中,6 例核分裂相 $<5/50$ HPF,2 例为 5~10/50 HPF。D842V 突变患者中,15 例患者 CD117 检测为阳性(15/19);17 例患者行 CD34 检测,阳性 16 例;DOG-1 阳性者共 15 例。非 D842V 突变患者中,7 例患者 CD117 检测为阳性(7/8);仅 5 例患者进行 CD34 检测,阳性 5 例(5/5);仅 3 例患者进行 DOG-1 检测,阳性 3 例(3/3)。D842V 突变患者 R_0 根治术后 3 年无复发生存率为 51.9%,非 D842V 突变患者 3 年无复发生存率为 62.5%,两组间差异无统计学意义($P=0.380$)。D842V 突变患者在接受伊马替尼辅助治疗后无复发率并未下降,进展期患者伊马替尼一线治疗获益率为 0。**结论** PDGFRA 基因突变率较低,多来源于胃 GIST。D842V 与非 D842V 突变呈惰性生物学行为,D842V 突变 GIST 对伊马替尼原发耐药,而非 D842V 突变 GIST 可以从伊马替尼治疗中获益。

【关键词】 胃肠间质瘤; PDGFRA 突变; 生物学特性; 预后

基金项目:北京市科技计划课题(Z161100002616036)

Analysis of biological characteristics and prognosis on gastrointestinal stromal tumor with PDGFRA gene mutation Qi Changsong, Pan Fang, Li Jian, Li Yanyan, Gao Jing, Shen Lin

Department of Gastrointestinal Oncology, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education / Beijing), Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China

Qi Changsong and Pan Fang are the first authors who contributed equally to the article

Corresponding author: Shen Lin, Email: linshenpku@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the biological behavior characteristics of gastrointestinal

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.11.014

作者单位:100142 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科

齐长松和潘放对本文有同等贡献,均为第一作者

通信作者:沈琳, Email: linshenpku@163.com

作者简介:齐长松,男,1987 年 2 月出生,医学博士,医师,Email:xiwangpku@126.com;潘放,女,1993 年 2 月出生,医学硕士,Email:cddp_5fu@163.com;沈琳,女,1962 年 11 月出生,医学硕士,主任医师,教授,博士生导师

stromal tumors (GIST) with *PDGFRA* mutation and the patients' survival, and elucidate the efficacy of imatinib therapy. **Methods** Patients with *PDGFRA* D842V and non-D842V mutations were screened from a database of 1163 patients with GIST who were treated at Peking University Cancer Hospital from 2003 to 2018. Clinicopathological data of these patients were collected, including gender, age, tumor size, mitotic phase, primary position, metastatic site, and expressions of CD117, CD34, DOG-1. The association of gene mutations with biological behavior of GIST, prognosis of patients, and efficacy of imatinib therapy was examined. Fisher's exact test was used to compare the clinical characteristics of the two groups. Kaplan-Meier method was used to analyze overall survival and recurrence-free survival. **Results** A total of 27 patients with *PDGFRA* mutations were screened, among whom the D842V mutation was 1.6% (19/1 163), and the rate of non-D842V mutation was 0.7% (8/1 163). There were 11 male patients and 8 female patients of D842V mutation with male to female ratio of 1.38:1 and median age of 56 (35-72) years. There were 4 male patients and 4 female patients of non-D842V mutations with male to female ratio of 1:1 and median age of 51.5 (34-82) years. The primary lesions of D842V mutation were located in stomach for 18 cases and in parenteral area for 1 case. The primary lesions of non-D842V mutation were located in stomach for 6 cases, in jejunoileum for 1 case and in colorectum for 1 case. The proportion of nuclear fission <5/50 HPF in *PDGFRA* mutation GIST was 17/27. Among D842V mutation patients, mitotic phase <5/50 HPF accounted for 11/19, mitotic phase >10/50 HPF accounted for 3/19, and 5-10/50 HPF accounted for 5/19. Among non-D842V mutation patients, mitotic phase <5/50 HPF accounted for 6/8, 5-10/50 HPF accounted for 2/8. Of D842V mutation patients, positive CD117 was found in 15 cases (15/19); positive DOG-1 was found in 15 cases (15/19); positive CD34 was found in 16/17 cases. Among patients with non-D842V mutation, 7 patients were positive for CD117(7/8); only 5 patients were tested for CD34, and all 5 patients were positive (5/5); only 3 patients were tested for DOG-1, and all 3 cases were positive (3/3). The 3-year recurrence-free survival rate after radical resection in D842V mutation patients was 51.9%, and that in non-D842V mutation patients was 62.5% without significant difference ($P=0.380$). Recurrence-free rate did not decreased in patients with D842V mutation after adjuvant imatinib treatment and the benefit rate of first-line treatment with imatinib in patients with advanced disease was zero. **Conclusions** The *PDGFRA* gene mutation rate is low, mostly derived from gastric GIST. D842V and non-D842V mutations present inert biological behavior. D842V mutation GIST is resistant to imatinib, and non-D842V mutation GIST can obtain benefit from imatinib treatment.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; *PDGFRA* gene mutations; Biological characteristics; Prognosis

Fund program: Beijing Municipal Science and Technology Project (Z161100002616036)

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)占胃肠道肿瘤总数的 1%~4%^[1]。中国大陆发病率为 6~14/100 万^[2]。目前认为, GIST 患者的临床表现无特异性, 起源于胃肠道的 Cajal 细胞, c-kit 和(或) *PDGFRA* 基因的获得性突变被普遍认为是 GIST 发病的主要机制^[3-4]。c-kit 基因突变所占比例为 75%~80%, *PDGFRA* 基因突变占 5%~8%, 临床上 12%~15% 的 GIST 患者未检测到 c-kit 和 *PDGFRA* 突变, 称之为“野生型”^[5-6]。*PDGFRA* 与 c-kit 基因具有同

源性和互斥性, 不会同时发生突变^[7]。

由于 *PDGFRA* 基因突变频率相对非常低, 国内外相关文章亦不多见。因此, 对 *PDGFRA* 基因突变类型 GIST 的生物学行为、药物疗效及预后缺乏系统报道, 导致对此类罕见类型 GIST 的治疗决策缺乏明确指导建议。本研究旨在分析 *PDGFRA* 基因突变类型 GIST 的临床和生物学特征, 了解伊马替尼对其的疗效及生存预后分析, 以期为此类罕见突变型患者的精准治疗提供重要依据。

表 1 本组 27 例胃肠间质瘤患者 PDGFRA 突变类型情况分布[例(%)]

基因突变外显子	突变位点	全组 27 例
PDGFRA 18	D842V	19(70.4)
	843-845 缺失	1(3.7)
	D842Y	1(3.7)
	842-847 缺失	1(3.7)
	V850S	1(3.7)
	D846Y	1(3.7)
	843-846 缺失	1(3.7)
	846-848 缺失,插入 CCC	1(3.7)
PDGFRA 12	V561D	1(3.7)

表 2 PDGFRA 突变型胃肠间质瘤患者临床病理特征[例(比例)]

临床病理特征	D842V(19 例)	非 D842V(8 例)	P 值
性别			0.706
男	11(11/19)	4(4/8)	
女	8(8/19)	4(4/8)	
发病年龄(岁)			0.634
<40	2(2/19)	1(1/8)	
40~60	13(13/19)	4(4/8)	
>60	4(4/19)	3(3/8)	
原发灶			0.144
胃	18(18/19)	6(6/8)	
空回肠	0	1(1/8)	
结直肠	0	1(1/8)	
胃肠外	1(1/19)	0	
肿瘤最长径(cm)			0.111
≤5	3(3/19)	4(4/8)	
5.1~10	9(9/19)	1(1/8)	
>10	7(7/19)	3(3/8)	
免疫组化			0.539
CD117 阳性	15(15/19)	7(7/8)	
CD34 阳性	16(16/17)	5(5/5)	
DOG-1 阳性	15(15/19)	3(3/3)	
核分裂相(每 50 HPF)			0.466
≤5	11(11/19)	6(6/8)	
5~10	5(5/19)	2(2/8)	
>10	3(3/19)	0	
危险分级 ^a			0.610
低危	2(2/19)	0	
中危	5(5/19)	2(2/8)	
高危	10(10/19)	4(4/8)	
无法评估	2(2/19)	2(2/8)	

注:^a为 2008 年改良的 NIH 风险分级^[8];均用 Fisher 确切概率法

资料与方法

一、研究对象

将 2003—2018 年在北京大学肿瘤医院消化肿

瘤内科接受治疗的 GIST 患者数据库中筛选病理组织学确诊为 GIST、原发肿瘤组织基因突变检测证实确切存在 PDGFRA 基因突变的患者纳入研究。收集患者性别、年龄、肿瘤大小、核分裂相、原发部位、转移部位、CD117、CD34、DOG-1 表达情况,伊马替尼服药日期、最佳疗效等。并进行生物学特征、临床疗效及预后评价。

二、统计学方法

所有统计分析采用 SPSS 21.0 软件完成。患者临床特征如:性别、年龄、肿瘤原发部位、肿瘤最长径、核分裂相、免疫组化、复发风险分级,各变量用例数(%)来描述,两组间的差异通过 Fisher 确切概率法进行分析检验。通过 Kaplan-Meier 分析 PDGFRA 突变类型 GIST 不同亚型患者总生存及无复发生存。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、流行病学及临床病理学特征

2003—2018 年在北京大学肿瘤医院接受治疗的 GIST 患者 1 163 例,从中筛选出存在 PDGFRA D842V 及非 D842V 突变的 GIST 患者共 27 例。其 PDGFRA 突变类型见表 1。其中 D842V 突变 19 例,突变率 1.6%(19/1 163);非 D842V 突变 8 例,突变率 0.7%(8/1 163)。D842V 突变男性 11 例,女性 8 例,男女比例 1.38:1.00,中位年龄 56(35~72)岁。非 D842V 突变男性 4 例,女 4 例,男女比例 1:1,中位年龄 52(34~82)岁。两组患者的临床病理特征见表 2。

二、PDGFRA 突变 GIST 的预后分析

本组接受根治性手术患者 23 例,其中 PDGFRA D842V 突变患者为 19 例;非 D842V 突变患者 6 例。D842V 突变患者 R_0 切除术后 3 年无复发生存率为 51.9%,非 D842V 突变患者 3 年无复发生存率为 62.5%,两者差异无统计学意义($P=0.380$),见图 1a。截至末次随访时间 2018 年 1 月,D842V 突变与非 D842V 突变患者分别有 15 例(15/19)和 7 例(7/8)仍存活,删失数据较多无法得出中位生存时间,生存情况见图 1b。对 9 例 R_0 术后接受辅助治疗的患者进一步分析,发现 7 例 PDGFRA D842V 突变且接受伊马替尼辅助治疗患者术后 3 年内均出现疾病复发,而 2 例非 D842V 突变患者在接受伊马替尼治疗后 3 年无复发生存率为 100%,见图 2。

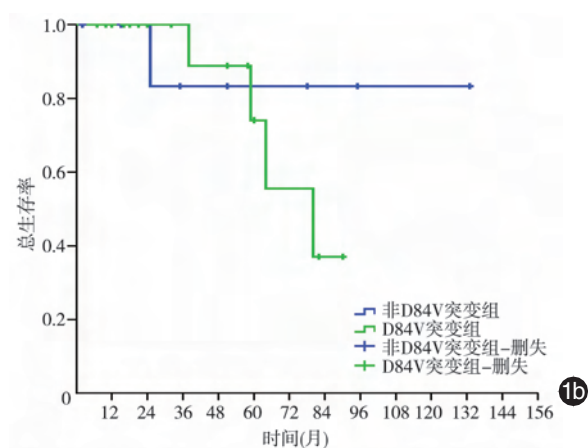
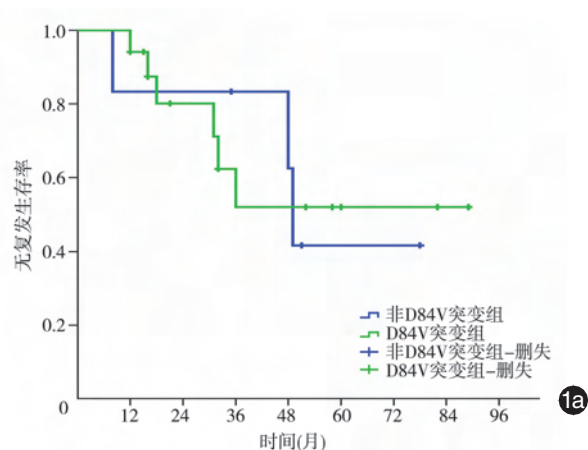


图 1 23 例胃肠间质瘤患者 PDGFRA D842V 基因突变与否的生存曲线比较 1a. 无复发生存; 1b. 总体生存

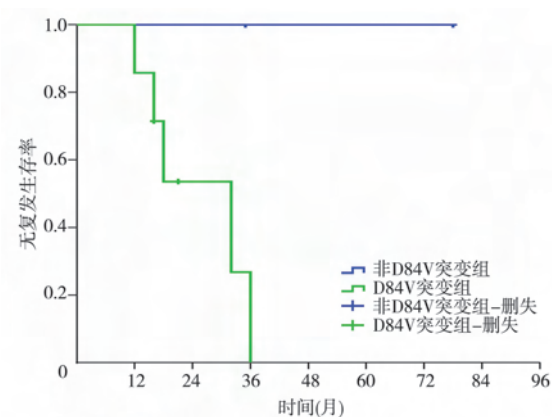


图 2 9 例胃肠间质瘤 R₀ 术后辅助治疗患者 PDGFRA D842V 基因突变与否的生存曲线比较

对 6 例接受伊马替尼姑息治疗患者依据 RECIST 标准评估客观疗效, 结果为: 2 例 D842V 突变患者, 接受一线伊马替尼治疗后无复发生存期分别为 3 个月、6 个月; 4 例非 D842V 突变患者, 2 例评效部分缓解, 2 例评效疾病稳定。

讨 论

GIST 中 PDGFRA 基因突变频率仅为 5%~10%, 远低于 c-kit 基因突变频率。PDGFRA 基因突变最常见的类型为点突变, D842V 为点突变最常见位点, PDGFRA 非 D842V 突变包括 12 号外显子突变、14 号外显子突变及 18 号外显子非 D842V 突变, 可发生于 846 和 849 密码子等位点^[9]。缺失突变是 PDGFRA 基因突变中第二常见的类型, 主要集中在 18 号外显子 (840、848 密码子) 和 12 号外显子 (559、572 密码子), 而插入突变和重复突变在 PDGFRA 基因突变中均非常罕见^[10-11]。

从本中心 GIST 数据库中筛选出的 PDGFRA 基因突变发病率为: D842V 突变 19 例 (1.6%), 非 D842V 突变 8 例 (0.7%), 均非常罕见, 且发病率与国内外报道基本一致^[4-6]。进一步研究发现, D842V 突变原发于胃的比率高达 94.7%, 而原发胃的 GIST 通常被认为预后相对较好^[12-13]。同时, 我们也发现, D842V 突变患者的核分裂相相对较低, 进一步提示其较好的预后。D842V 即使未用伊马替尼辅助治疗也有很高的无复发生存率, 这提示 D842V 突变类型患者可能本身复发风险低, 预后相对良好。以上与 Lasota 等^[14]提出的 D842V 突变主要发生于胃, 并且携带该突变的肿瘤呈惰性发展趋势, 恶性程度较低的看法一致。D842V 突变患者接受伊马替尼辅助治疗后无复发率并未下降, 晚期接受伊马替尼一线治疗获益率极低, 以上均提示该突变类型对伊马替尼原发耐药。Prenen 等^[15]在体外细胞实验中也已证实, PDGFRA 基因 18 位外显子 D842V 突变对伊马替尼及舒尼替尼均呈现高度耐药。因此, 在国内外临床指南中, D842V 突变患者不被推荐用于常规的酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗, 包括姑息治疗与辅助治疗领域。一项 BLU285 的一期临床研究 (NCT02508532) 共纳入了 25 例既往至少接受过 2 种 TKI (包含伊马替尼) 治疗的 D842V 突变 GIST 患者, 在接受 400 mg/d 的 BLU285 治疗后均获得了肿瘤退缩^[16], 这项一期临床研究给 D842V 突变 GIST 的治疗带来极大的希望, 未来几年内, BLU-285 极有可能成为治疗 D842V 突变的主要药物。

PDGFRA 非 D842V 突变同样被认为主要发生于胃, 预后相对较好^[17-18]。本研究 75% 的非 D842V 突变来源于胃, 与既往文献报道相符。在非 D842V 突变的患者中, 接受辅助治疗者较未接受者无复发

生存率更高,晚期非 D842V 突变患者接受伊马替尼一线治疗有效率为 50%,提示非 D842V 突变 GIST 可以从伊马替尼治疗中获益。因此,尽管与 D842V 突变原发部位较为一致,同时生物学行为都表现出惰性,但两者对于 TKI 治疗存在显著差异,与 D842V 原发耐药不同,伊马替尼依旧作为非 D842V 突变患者一线治疗与辅助治疗的选择。

综上所述,PDGFRA D842V 突变和非 D842V 突变类型 GIST 显示出不同的生物学行为及 TKI 治疗的疗效差异,同时与整体人群相比,具有各自的临床生物学特征和对伊马替尼的治疗反应。应依据不同基因分型制定个体化的治疗策略,有助于完善 GIST 精准治疗,为患者提供最佳的生存益处。

参 考 文 献

- [1] Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. Lancet, 2007,369(9574):1731-1741. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60780-6.
- [2] Zhao X, Yue C. Gastrointestinal stromal tumor [J]. J Gastrointest Oncol, 2012,3(3):189-208. DOI:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.031.
- [3] Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, et al. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors; KIT activation and cytogenetic alterations[J]. Hum Pathol, 2002,33(5):484-495.
- [4] 张信华,何裕隆,陈创奇,等. 胃肠间质瘤 KIT 和 PDGFRA 基因突变的检测和意义[J]. 中华实验外科杂志, 2010,27(8):1063-1065. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2010.08.018.
- [5] Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors[J]. J Clin Oncol, 2002,20(18):3898-3905. DOI:10.1200/JCO.2002.03.095.
- [6] 李艳艳,高静,田野,等. 827 例胃肠间质瘤 c-kit 或 PDGFR- α 基因突变谱解读及其与临床病理特征的关系 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2015,18(4):332-337. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.04.009.
- [7] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors [J]. Science, 2003,299(5607):708-710. DOI:10.1126/science.1079666.
- [8] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor [J]. Hum Pathol, 2008,39(10):1411-1419. DOI:10.1016/j.humpath.2008.06.025.
- [9] 史炼钢,马驰,王东. 胃肠道间质瘤分子靶向治疗继发性耐药基因突变的研究[J]. 疑难病杂志, 2014,13(2):169-171,174. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2014.02.021.
- [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. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60500-6.
- [11] 党运芝,高静,李健,等. 胃肠间质瘤临床病理特征与基因分型(附 660 例分析)[J]. 中国实用外科杂志, 2013,33(1):61-65.
- [12] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up [J]. Am J Surg Pathol, 2005,29(1):52-68.
- [13] Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients[J]. J Clin Oncol, 2010,28(7):1247-1253. DOI:10.1200/JCO.2009.24.2099.
- [14] Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, et al. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential[J]. Lab Invest, 2004,84(7):874-883. DOI:10.1038/labinvest.3700122.
- [15] Prenen H, Cools J, Mentens N, et al. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate [J]. Clin Cancer Res, 2006,12(8):2622-2627. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-2275.
- [16] Heinrich M, Jones RL, von Mehren M, et al. Clinical activity of BLU-285 a highly potent and selective KIT/PDGFR α inhibitor designed to treat gastrointestinal stromal tumor (GIST) [C]. J Clin Oncol. ASCO meeting 2017; oral presentation, Abstr 11011. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15-suppl.11011.
- [17] Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib [J]. J Clin Oncol, 2005,23(23):5357-5364. DOI:10.1200/JCO.2005.14.068.
- [18] Oppelt PJ, Hirbe AC, Van Tine BA, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review[J]. J Gastrointest Oncol, 2017,8(3):466-473. DOI:10.21037/jgo.2016.09.15.

(收稿日期:2018-09-11)

(本文编辑:万晓梅)