

提高对 CD117 阴性胃肠间质瘤的认识

赵倩 李健

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 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142

通信作者:李健,Email:oncogene@163.com,电话:010-88196561



扫码阅读电子版



李健

【摘要】 胃肠间质瘤(GIST)是消化道最常见的间叶源性肿瘤, GIST的诊断主要依赖肿瘤细胞形态学和免疫组织化学标记CD117(c-Kit)。然而,一些肿瘤(3%~4%)具有GIST的临床病理特征但并不表达CD117,要确定这些病变是否真正为GIST,需提高对CD117阴性GIST的认识。本

文围绕CD117阴性GIST免疫组化特征、CD117阴性GIST的基因突变及其预后及靶向药物疗效进行讨论。提示,CD117阴性GIST缺乏KIT表达,但具有典型的临床、组织病理学和细胞遗传学特征。这些肿瘤中有KIT突变、PDGFRA突变和野生型。鉴于大多数KIT阴性GIST含有PDGFRA或KIT突变,因此,病理学家和肿瘤学家不应该基于KIT的阴性免疫组织化学染色来排除GIST诊断。已知大约30%的PDGFRA突变可能对伊马替尼敏感,此类肿瘤的患者可能从伊马替尼中获益,故这些患者不应该经验地否定伊马替尼治疗。

【关键词】 胃肠间质瘤; CD117阴性; 病理诊断

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.006

To improve the understanding of CD117 - negative gastrointestinal stromal tumor

Zhao Qian, Li Jian

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

Corresponding author: Li Jian, Email: oncogene@163.com, Tel: 010-88196561

【Abstract】 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the digestive tract. The diagnosis of GIST relies mainly on clinicopathological features, tumor cell morphology and immunohistochemical

marker CD117 (c-Kit). However, some tumors (about 3%-4%) have clinicopathological features of GIST but do not express CD117. To determine whether these lesions are true GIST, it is necessary to raise awareness of CD117 - negative GIST. This article discusses the immunohistochemical features, gene mutations, prognosis and efficacy of targeted drugs of CD117 - negative GIST. Research results suggest that CD117 - negative GIST lacks KIT expression but has typical clinical, histopathological and cytogenetic features. These tumors have KIT and / or PDGFRA mutations, or are wild type. Because most KIT - negative GISTs contain PDGFRA or KIT mutation, pathologists and oncologists should not exclude GIST diagnosis based on negative immunohistochemical staining of KIT. It is known that approximately 30% of PDGFRA mutations may be sensitive to imatinib, and patients with such tumors may benefit from imatinib, so imatinib treatment should not be empirically denied in these patients.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; CD117 negative; Pathological diagnoses

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.006

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化道最常见的间叶源性肿瘤,全球年发病率为十万分之1.0~1.5^[1]。GIST原发灶最常见的部位是胃(占55%~60%),其次是小肠(占30%~35%)、结肠直肠段(占4%~6%)和食管(<1%),少数发生于肠系膜或腹膜后^[2]。GIST肿瘤细胞最常见的类型是梭形细胞(70%),其次是上皮型细胞(20%)和混合型(10%)^[3]。随着对GIST分子生物学的认识以及针对KIT蛋白的有效靶向治疗的发展,该疾病的性质变为慢性。几种靶向KIT蛋白的小分子化合物,如伊马替尼^[4]、舒尼替尼^[5]和瑞戈非尼^[6],已被批准用于治疗晚期GIST并显著提高了患者的生存率。因此,对GIST进行准确诊断以便选择最佳治疗方案,至关重要。在GIST组织中明确CD117表达之前,CD34被认为是GIST的最佳标志物,但其敏感性与特异性

均不高(仅适用于GIST的三分之二,在成纤维细胞和内皮细胞肿瘤中表达)。大约95%的GIST表达CD117,是GIST的高度敏感和特异性标志物^[7]。目前,GIST的确诊依赖于CD117阳性表达,但少部分肿瘤具有GIST临床特征但不表达CD117,这些肿瘤是否能确诊GIST?它们是否可能对伊马替尼治疗有效?为此,本文针对CD117阴性GIST患者的临床病理学特征、免疫组织化学检测(免疫组化)、预后及酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)疗效进行讨论,以期提高临床医师的认识。

一、CD117阴性GIST的免疫组化特征

1. DOG1表达:无论CD117表达如何,DOG1都被认为是GIST的敏感和特异性标志物。DOG1也与GIST中的KIT或血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)突变状态无关。早期研究发现,DOG1在139例GIST患者中有136例(97.8%)表达;此外,在这项研究中,所有8例PDGFRA突变型GIST患者中,DOG1都呈阳性,而其中一半以上未能表达CD117;在438例非GIST肿瘤中,只有4例(<1%)对DOG1呈阳性,表明DOG1对GIST非常特异^[8]。

在包括1168例不同部位和组织学亚型的GIST以及672例其他肿瘤和正常组织的最大队列研究中,来自胃肠道和腹部不同部位的1040例GIST中有986例(94.8%)对DOG1呈阳性,有960例(92.3%)DOG1与CD117表达一致,特别是在胃窦GIST中^[9]。DOG1在胃上皮样GIST(包括PDGFRA突变型GIST)中的表达略高,但在肠GIST中的敏感性略低于CD117。尽管DOG1对GIST具有高度特异性,但DOG1在其他间充质肿瘤中也被染色,包括子宫型腹膜后平滑肌瘤(5/42)、腹膜平滑肌瘤病(4/17)和滑膜肉瘤(6/37)^[9]。此外,DOG1在食管鳞状细胞癌和胃癌中也有表达,这些癌可以通过组织学形态区分^[9]。

应该注意的一个重要问题是,并非所有针对DOG1的抗体在GIST中都表现相同。一项研究比较了两种不同的抗DOG1单克隆抗体DOG1.1和K9,它们分别在668例GIST的80.5%和96.1%中呈阳性^[10]。此外,在25例CD117阴性GIST中DOG1.1和K9抗体分别在5例(20.0%)和19例(76.0%)样本中阳性表达^[10]。因此,选择最佳抗体在临床实践中也是重要的。

总之,DOG1显示出与CD117相似的敏感性和特异性,并且两者结合可以提高GIST诊断准确率。

2. PKC θ 和其他蛋白表达:GIST即使具有c-Kit/PDGFR α 突变,通过免疫组化染色也难以诊断CD117/DOG1阴性表达的GIST。Nielsen等^[11]应用DNA微阵列研究发现,PKC θ 特异性表达于GIST。Blay等^[12]通过Western blot技术检测发现,发生PDGFRA基因突变的GIST不表达CD117而表达PKC θ ,提示PKC θ 可能是PDGFRA突变的特定标记物。PKC家族是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族之一,参与多种细胞功能的调节,其中PKC θ 是一个钙离子非依赖性蛋白激酶,PKC θ 基因定位于人类10号染色体短臂,在细胞周期G1期起重要作用,缺失将影响细胞正常分化。无论CD117表达如何,PKC θ 被认为是用于诊断GIST的有用的免疫组化标记物。评估PKC θ 在GIST中表达的研究表明,PKC θ 是敏感的,且对其他梭形细胞(如神经鞘瘤和平滑肌瘤)的免疫反应性较低^[13]。尽管PKC θ 在某些CD117阴性GIST中表达,为GIST的诊断提供了支持性证据,但PKC θ 在CD117阴性GIST中的敏感性低于CD117阳性GIST。

另一种蛋白巢蛋白(nestin)是一种中间丝蛋白,被发现在未成熟细胞中表达,如神经外胚层干细胞和骨骼肌祖细胞,以及源自这些细胞的肿瘤^[14]。此外,已发现nestin可调节线粒体动力学并改变GIST中的细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,这为nestin介导GIST的增殖和侵袭提供了新的机制^[15]。然而,与PKC θ 类似,nestin比CD117/DOG1敏感但不特异。

二、CD117阴性GIST的基因突变

1. 野生型(KIT/PDGFR α -WT)GIST中CD117/DOG1呈阴性(<1%):在1040例GIST的早期报道中,只有27例(2.6%)GIST的CD117/DOG1均呈阴性,12例CD117/DOG1阴性GIST中有8例为KIT/PDGFR α -WT GIST^[9]。在另一份报道中,在99例CD117/DOG1阴性GIST中没有KIT/PDGFR α -WT^[16]。可能是由于诊断工具的灵敏度和特异性的限制。我们中心32例CD117阴性GIST患者行原发肿瘤基因检测,13例(40.6%)为KIT/PDGFR α -WT GIST。对CD117/DOG1表达阴性和KIT/PDGFR α -WT GIST的诊断具有挑战性,应由多学科团队讨论决策^[17]。

2. KIT/PDGFR α 突变型GIST中CD117/DOG1呈阴性(<5%):尽管将CD117/DOG1一起使用可为GIST提供简单明确的诊断标记,但仍有5%的GIST免疫组化CD117/DOG1阴性^[9]。在一项研究中,有

0.9%的GIST对KIT和DOG1呈阴性,这部分GIST能被针对DOG1.1和K9的两种抗体检测到^[18]。对于诊断不明确的患者,必须进行基因检测以确认GIST的诊断。CD117阴性GIST仍然具有突变的c-Kit或PDGFRA^[19]。Rubin等^[20]发现,在20%~25%的缺乏c-Kit突变的GIST患者中,约1/3有PDGFRA突变,突变出现在第12号和18号外显子。PDGFRA基因的突变与c-Kit基因的突变相互独立,有c-Kit突变者均无PDGFR突变,反之亦然。

采用聚合酶链反应(PCR)扩增直接测序的方法检测c-Kit和PDGFRA基因的突变,有助于GIST的诊断。可能的分子机制用于解释基因突变和蛋白质表达之间的不一致:(1)当发现CD117阴性的GIST时,应首先考虑PDGFRA突变。具有PDGFRA突变的GIST表达PDGFRA、但具有低至不可检测的CD117,表明KIT-WT GIST中另一种癌蛋白的激活可能与KIT转录下调相关^[21]。因此,发现CD117和PDFGRA在GIST中相互排他性地表达。然而,PDGFRA突变型GIST中,其他敏感标志物DOG1和PKC θ 高表达弥补CD117阴性表达,并且这两种蛋白的表达不依赖于KIT/PDGFRA突变状态^[8]。(2)对于CD117阴性KIT突变的GIST,转录沉默/翻译缺陷可能通过不同的机制发生在GIST的罕见亚群中^[22]。具有这种表型的GIST似乎对伊马替尼治疗具有抗性,因为伊马替尼靶点CD117蛋白没有表达^[19]。

三、CD117阴性GIST的治疗与预后

手术切除是局部或可切除的GIST的主要治疗方式^[23]。CD117阴性GIST可能c-Kit或PDGFRA发生突变,应考虑辅助伊马替尼治疗^[19]。一些研究报道了伊马替尼在CD117阴性GIST的有效性^[24]。然而,CD117阴性GIST通常具有PDGFRA D842突变,并且在这种情况下,伊马替尼耐药^[25]。因此,临床医生根据基因突变,考虑使用伊马替尼治疗CD117阴性GIST。

长期伊马替尼治疗后,GIST肿瘤细胞形态改变并且CD117反应性丧失。因此,Pauwels等^[26]提出GIST去分化概念,来说明肿瘤不依赖KIT通过细胞形态改变对TKI耐药的机制。在他们的研究中,GIST去分化被定义为从原来的CD117阳性GIST发展为间变性/多形性CD117阴性肿瘤,肿瘤形态学和免疫反应性不同于其常规GIST反应物。伊马替尼慢性抑制KIT信号传导的逃避机制为发生的形态学和免疫组化转换。伊马替尼不依赖于KIT发生耐药机制为KIT表达在进展性肿瘤中丧失,通常与表型变化相

关^[25]。这种受体酪氨酸激酶转换的现象,其导致KIT从驱动细胞生长中除去,其机制有待进一步阐明。虽然一项体外研究暗示,AXL受体酪氨酸激酶替代KIT诱导GIST 882细胞中的伊马替尼耐药^[27]。在伊马替尼抗性患者中,检测到CD117阴性去分化GIST病例中均发现由于单倍体不足引起的KIT表达的丧失。另外,在两例CD117阴性GIST患者中,注意到低水平的KIT扩增,表明癌基因表达不一定受基因剂量的调节,并且可能存在其他机制,例如KIT启动子甲基化或miRNA可能在这种现象中起作用。除了继发于慢性KIT抑制和伊马替尼耐药的GIST中的去分化之外,还发现KRAS G12V突变的存在,该突变与一种去分化GIST中的KIT外显子11突变共存。总体而言,去分化过程与获得原始驱动癌基因中的其他突变无关^[28]。相反,研究结果表明,由杂合性缺失或KIT低水平扩增所代表的遗传不稳定性,是CD117阴性去分化的常见异常。CD117阴性间变性成分中存在的显著的形态学和免疫表型变化,可能对实践病理学家构成重大挑战,最终导致误诊。

总之,CD117阴性GIST缺乏KIT表达,但具有典型的临床、组织病理学和细胞遗传学特征。这些肿瘤中有KIT突变、PDGFRA突变和野生型。鉴于大多数KIT阴性GIST含有PDGFRA或KIT突变,已知大约30%的PDGFRA突变可能对伊马替尼敏感,此类肿瘤的患者可能从伊马替尼中获益。因此,病理学家和肿瘤学家必须意识到,在其他典型形态学的背景下,不应该基于KIT的阴性免疫组化染色来排除GIST诊断,且这些患者不应该经验地否定伊马替尼治疗。在可以进行基因检测的情况下,KIT或PDGFRA突变的发现不仅可以帮助KIT阴性GIST的诊断,还可以为正在考虑伊马替尼治疗的患者提供重要的预后信息。

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] Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies [J]. Cancer Epidemiol, 2016, 40: 39-46. DOI: 10.1016/j.canep.2015.10.031.
- [3] Klieser E, Pichelstorfer M, Weyland D, et al. Back to the start: Evaluation of prognostic markers in gastrointestinal stromal tumors [J]. Mol Clin Oncol, 2016, 4(5): 763-773. DOI: 10.3892/

- mco.2016.819.
- [4] Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *New Engl J Med*, 2002,347(7):472-480.
- [5] Demetri GD, Oosterom ATV, Garrett CR, 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.
- [6] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
- [7] Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT)[J]. *Mod Pathol*, 2000, 13(10):1134-1142. DOI:10.1038/modpathol.3880210.
- [8] West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(1):107-113. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63279-8.
- [9] Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(9):1401-1408. DOI:10.1097/PAS.0b013e3181a90e1a.
- [10] Lopes LF, West RB, Bacchi LM, et al. DOG1 for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): Comparison between 2 different antibodies [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2010, 18(4):333-337. DOI:10.1097/PAL.0b013e3181d27ec8.
- [11] Nielsen TO, West RB, Linn SC, et al. Molecular characterisation of soft tissue tumours: a gene expression study [J]. *Lancet*, 2002, 359(9314):1301-1307. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08270-3.
- [12] Blay P, Astudillo A, Buesa JM, et al. Protein kinase C theta is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasias [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(12 Pt 1):4089-4095. DOI:10.1016/j.prp.2011.11.006.
- [13] Lee HE, Kim MA, Lee HS, et al. Characteristics of KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and diagnostic utility of protein kinase C theta immunostaining [J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(6):722-729. DOI: 10.1136/jcp.2007.052225.
- [14] Tsujimura T, Makiishi S, Shimobayashi C, Lundkvist J, et al. Expression of the intermediate filament nestin in gastrointestinal stromal tumors and interstitial cells of Cajal [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(3):817-823. DOI:10.1016/S0002-9440(10)64029-1.
- [15] Wang J, Cai J, Huang Y, et al. Nestin regulates proliferation and invasion of gastrointestinal stromal tumor cells by altering mitochondrial dynamics[J]. *Oncogene*, 2016,35(24):3139-3150. DOI:10.1038/ncr.2015.370.
- [16] Ríos - Moreno MJ, Jaramillo S, Pereira Gallardo S, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKCθ expression. Is there any advantage in using several markers?[J]. *Pathol Res Pract*, 2012, 208(2):74-81. DOI: 10.1016/j.prp.2011.11.006.
- [17] Yeh CN, Hwang TL, Huang CS, et al. Clinical practice guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumor in Taiwan[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10:246. DOI:10.1186/1477-7819-10-246.
- [18] Simon S, Grabellus F. DOG1 regulates growth and IGFBP5 in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer Research*, 2013, 73(12):3661-3670. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-3839.
- [19] Liegl B, Hornick JL, Corless CL, et al. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(3):437-446. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318186b158.
- [20] Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL, et al. Gastrointestinal stromal tumor [J]. *Lancet*, 2007, 369(9574):1731-1741. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60780-6.
- [21] 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.
- [22] Emile JF, Théou N, Tabone S, et al. Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004,2(7):597-605.
- [23] Lai EC, Lau SH, Lau WY. Current management of gastrointestinal stromal tumors--a comprehensive review [J]. *Int J Surg*, 2012, 10(7):334-340. DOI: 10.1016/j.ijssu.2012.05.007.
- [24] Agaram NP, Besmer P, Wong GC, et al. Pathologic and molecular heterogeneity in imatinib-stable or imatinib-responsive gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13(1):170-181. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-1508.
- [25] Liegl B, Hornick JL, Corless CL, et al. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(3):437-446. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318186b158.
- [26] Pauwels P, Debiec-Rychter M, Stul M, et al. Changing phenotype of gastrointestinal stromal tumours under imatinib mesylate treatment: a potential diagnostic pitfall [J]. *Histopathology*, 2005, 47(1):41-47. DOI:10.1111/j.1365-2559.2005.02179.x.
- [27] Mahadevan D, Cooke L, Riley C, et al. A novel tyrosine kinase switch is a mechanism of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Oncogene*, 2007, 26(27):3909-3919. DOI: 10.1038/sj.onc.1210173.
- [28] Antonescu CR, Romeo S, Zhang L, et al. Dedifferentiation in gastrointestinal stromal tumor to an anaplastic KIT-negative phenotype: a diagnostic pitfall: morphologic and molecular characterization of 8 cases occurring either de novo or after imatinib therapy [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(3):385-392. DOI:10.1097/PAS.0b013e31826c1761.

(收稿日期:2019-07-15)

(本文编辑:卜建红)