

## · 病例报告 ·

# 复发转移性血小板源性生长因子受体 $\alpha$ 基因 D842V 突变 胃肠间质瘤一例

马欣俐 庄淳 汪明 赵刚

上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 200127

通信作者:赵刚, Email: zhaogang74313@aliyun.com

## Recurrent metastatic gastrointestinal stromal tumor with PDGFRA gene D842V mutation: a case report

Ma Xinli, Zhuang Chun, Wang Ming, Zhao Gang



扫码阅读电子版

**【摘要】** 本文通过对 1 例复发转移性血小板源性生长因子受体 $\alpha$ (*PDGFRA*)基因 D842V 突变胃间质瘤的诊疗过程进行总结分析,探讨联合新药靶向治疗及手术治疗的综合诊疗模式在此类患者诊疗过程中的应用。

**【关键词】** 胃肠间质瘤; D842V 突变; 转移性肿瘤; 靶向治疗

**基金项目:** 2017 年上海市领军人才项目;国家自然科学基金青年科学基金项目(81702303);申康促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划项目(16CR3001A)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200626-00381

患者,男性,54 岁。因“腹痛、腹胀 1 周余”于 2010 年 2 月 4 日外院就诊,腹部增强 CT 提示“胃大弯侧巨大软组织团块”,诊断“胃大弯侧占位”,收入外院外科治疗。入院完善相关检查后行胃楔形切除术。术后病理结果提示:胃大弯肌层内胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)伴局灶出血、坏死,肿瘤大小为 10 cm×8 cm×7.5 cm,核分裂象计数<5 个/50 倍视野(HPF)。免疫组织化学(免疫组化)检测结果显示:CD34(+),Ki67(+, 5%),S-100(-),SMA(-),CD117(弱+),PDGFR $\alpha$ (-),未行基因检测。患者术后未接受靶向治疗,未规范随访。

2016 年 4 月,患者因“间断腹痛 20 d”再次在当地医院入院,腹部 B 超提示“右下腹低回声团块”,CT 提示“腹腔内占位,肿瘤复发可能大”。于 2016 年 4 月 27 日再次行手术治疗,手术方式为腹腔肿物切除+小肠肠段切除术,术中见肿瘤位于距离回盲部 100 cm 处,直径 15 cm,包膜完整,质软,边界清。术后病理提示小肠 GIST 伴出血坏死,肿瘤大小为 15 cm×10 cm×7 cm,核分裂象计数为 9 个/50 HPF,肠周见瘤结节 1 枚。免疫组织化学结果显示:PDGFR $\alpha$ (+),CD34(+),Ki67(+, 30%),S-100(-),SMA(-),CD117(弱+),DOG-1(部分+)。患者第 2 次手术后口服伊马替尼 400 mg/d 靶向治疗 2 个月,之后完善基因检测,结果提示:*PDGFRA* 基因 18 外显子 D842V 突变,因考虑为原发耐药突变,患者遵医嘱停止靶向治疗。

2019 年 10 月,患者复查 CT 检查结果提示肝右叶及腹腔内占位,于当地医院接受数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)肝动脉化疗栓塞术。栓塞术后患者转至本中心,即就其病情开展多学科讨论,经肿瘤科、肝外科及胃肠外科等科室专家联合讨论、评估后认为:考虑患者为 *PDGFRA* 第 18 外显子 D842V 原发耐药突变,目前无明显有效针对该突变的靶向治疗药物,因此难以通过靶向治疗控制疾病进展;该患者肝脏转移灶位于肝右叶,同时腹腔内可见一孤立占位,两处转移灶均可通过手术切除。经与家属沟通后,于 2019 年 11 月 12 日肝外科、胃肠外科联合手术,行右半肝切除术+小肠部分切除术+小肠系膜结节切除术+胆囊切除术;术中见肿瘤位于右半肝,直径为 16 cm,无包膜,无侵犯血管,凸向胸腔,可见陈旧性出血病灶,胆管无癌栓,无门脉血栓;另见腹腔内直径 4 cm 肿瘤,累及部分小肠,予以肿瘤所在肠段切除术,腹腔内及肠系膜内可见散在转移结节,术后标本如图 1 所示。术后病理提示“部分肝肿瘤”,20 cm×15 cm×8 cm,大部坏死,局部残留少量变性 GIST 肿瘤组织,符合治疗后改变;“小肠肿瘤”为 GIST,大小 3.5 cm×3 cm×3 cm,核分裂象计数>10 个/50 倍视野;“小肠系膜结节”见 GIST。免疫组化提示:肿瘤细胞 CD117(+),CD34(-),DOG-1(+),SMA(-),Ki-67(+, 70%);所有病灶均进行基因检测,结果均提示 *PDGFRA* 第 18 外显子 D842V 突变。

患者第三次术后于 2019 年 12 月 25 日在外院复查 PET-CT,发现腹腔内 4 cm 新发肿瘤,小肠系膜可见广泛粟粒样结节。2020 年 1 月,患者在北京某医院入组 avapritinib 临床试验,治疗 1 个月后复查胸腹盆腔增强 CT,提示腹腔转移灶由 4 cm 缩小为 0.9 cm;治疗 3 个月后复查胸腹盆腔增强 CT,结果示未见明显肿瘤。

**讨论** 早在 2003 年,Heinrich 等<sup>[1]</sup>和 Hirota 等<sup>[2]</sup>分别发现并证实了在部分不存在 *C-KIT* 基因突变的 GIST 中,存在血小板源性生长因子受体 $\alpha$ (platelet derived growth factor receptor-alpha, *PDGFRA*)基因突变。这类具有 *PDGFRA* 突变的患者占到了总患者的 10% 左右,大部分 *PDGFRA* 突变原发于胃<sup>[2-5]</sup>。*PDGFRA* 基因中最常见的突变位点包括 18、12 及

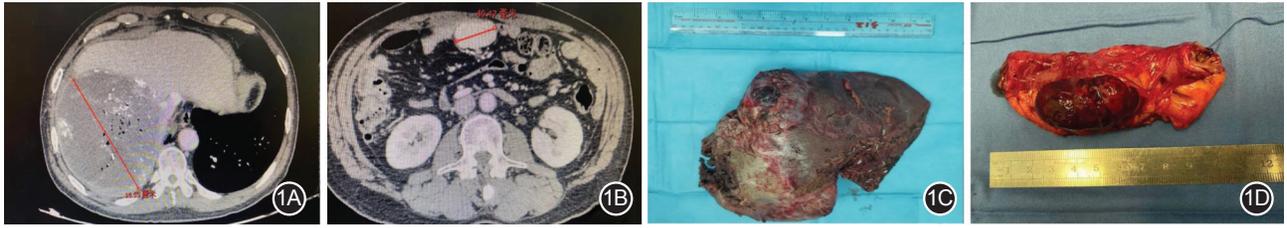


图1 第三次手术术前CT及切除后的肿瘤情况 1A.腹部增强CT肝肿瘤位置;1B.腹腔增强CT腹腔肿瘤位置;1C.离体肝脏肿瘤标本;1D.离体腹腔肿瘤标本

14外显子,其中18外显子点突变D842突变(包括D842V、RD841-842KI、D1842-843IM)表现为对伊马替尼原发耐药,而D846Y、N848K、Y849K及HDSN845-848P突变则对伊马替尼敏感。在PDGFRA突变的GIST患者中,有超过60%的患者为D842V突变<sup>[3,4]</sup>。当这类具有D842V突变的患者出现了复发、转移等疾病进展的征象时,由于其对于目前已上市的包括伊马替尼、舒尼替尼等靶向药物均耐药,其后续治疗将变得尤为棘手<sup>[6]</sup>。

既往文献表明,复发及转移性GIST以伊马替尼靶向治疗作为主要的治疗手段,但其5年无进展生存率(progression-free survival, PFS)仅为20%,且有半数患者在接受治疗2年后出现继发性耐药突变<sup>[7]</sup>。因此,大部分患者仍需接受手术治疗进行肿瘤的完整或减瘤切除术<sup>[8,9]</sup>。多项小样本单中心回顾性研究表明,对于伊马替尼治疗后获得疾病稳定(stable disease, SD)或部分缓解(partial response, PR)的患者,可能从R<sub>0</sub>或R<sub>1</sub>手术中获得获益<sup>[10-13]</sup>。而靶向治疗疗效不佳、疾病广泛进展的患者即便接受了R<sub>0</sub>或R<sub>1</sub>手术治疗,仍可能在短期内出现肿瘤复发<sup>[9]</sup>。D842V为一类原发耐药突变,伊马替尼治疗无效,难以通过靶向治疗达到疾病控制,即使单纯手术疗效较差,如患者无明显手术禁忌证,手术仍是唯一可能改善这类患者预后的治疗手段。因此,是否有针对D842V突变的靶向治疗,成为了改善这类患者预后的关键因素。

2020年5月发布的最新版美国国立综合癌症网络(The National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中以列表的形式推荐了晚期GIST的各类靶向药物,其中将avapritinib推荐作为携带PDGFRA基因D842V原发耐药突变的晚期GIST的一线治疗,并指出dasatinib可在特定情况下用于携带PDGFRA基因D842V原发耐药突变的晚期GIST的治疗。avapritinib(曾用名BLU-285),为Blueprint Medicines公司研制的一款新药,在其一期临床研究NAVIGATOR(注册号:NCT02508532)中,共56例PDGFRA 18外显子突变的GIST患者接受最大耐受剂量或二期临床参考剂量300~400 mg治疗后,总缓解率(overall response rate, ORR)达到了88%,包括9%的完全缓解(complete response, CR)及79%的PR;亚组分析中38例D842V的患者疗效尤为突出,ORR达到89%,其中包括8%的CR以及82%的PR,且缓解持续时间(duration of response, DOR)达到了6个月及以上<sup>[14]</sup>。因此,该药于2020年1月9日被美国食品药品监督管理局批准用于不可切除及转移性的、具有PDGFRA基因18外显子突变(包括D842V突变)

的晚期GIST患者<sup>[14-15]</sup>。

本例患者总病程逾十年,期间共经历了3次开腹手术及一次肝动脉化疗栓塞术,目前正在接受新型靶向药物治疗,并已达到CR的诊断标准。在该患者的治疗过程中,2次肿瘤完整切除的R<sub>0</sub>或R<sub>1</sub>手术,为延长患者的生存起到了至关重要的作用。由于首次手术当时的国内专家共识<sup>[16]</sup>中尚无辅助治疗的概念,故患者未接受药物治疗,但其首次切除术后无病生存时间仍达到了可观的74个月。第2次切除术后,由于基因检测提示为原发耐药突变,故患者终止了伊马替尼辅助治疗,但仍获得了长达42个月的无病生存时间。由此可见,积极对局部进展的复发、转移性GIST患者进行R<sub>0</sub>或R<sub>1</sub>切除手术可以显著延长患者的生存。在第3次肿瘤肝转移、腹腔广泛转移接受R<sub>2</sub>切除手术之后,患者短期内(1个月)出现腹腔肿瘤复发,表明该患者进入了疾病快速进展期,如仅局限于以往的D842V突变患者的治疗手段,可能预后极差。幸运的是,该例患者有幸参加avapritinib临床试验并接受治疗,通过4个月的治疗,患者再一次达到了CR,有效改善了预后、延长了生命。由此可见,手术联合靶向治疗的综合诊疗模式对于复发转移性的D842V突变的GIST患者具有良好的疗效。

对于复发转移性D842V突变的患者,由于该基因突变对传统靶向治疗无效,因此既往以积极手术治疗为主,而新型靶向药物avapritinib的问世,为此类患者的治疗提供了更多选择,通过靶向治疗可改善患者预后,同时也为根治性手术创造了条件。从本例个案报道可以看出,avapritinib靶向治疗联合手术治疗的模式可能将在D842V这类原发耐药的GIST诊疗过程中发挥极其重要的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors [J]. Gastroenterology, 2003, 125 (3): 660-667. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01046-1.
- [3] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (23): 4342-4349. DOI:

- 10.1200/JCO.2003.04.190.
- [4] 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.
- [5] 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. DOI: 10.1097/01.pas.000146010.92933.de.
- [6] Evans EK, Gardino AK, Kim JL, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations [J]. Sci Transl Med, 2017, 9 (414). DOI:10.1126/scitranslmed.aao1690.
- [7] Blanke CD, Demetri GD, von MM, 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. DOI:10.1200/JCO.2007.13.4403.
- [8] 王亚农, 周焯. 手术治疗晚期胃肠间质瘤临床价值 [J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35 (4): 395-399. DOI: 10.7504/CJPS. ISSN 1005-2208.2015.04.14.
- [9] 沈坤堂, 高晓东. 手术在晚期及复发胃肠间质瘤治疗中的价值与评价 [J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38 (5): 498-501. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.05.03.
- [10] Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (15): 2325-2331. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3439.
- [11] DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. Ann Surg, 2007, 245 (3): 347-352. DOI: 10.1097/01.sla.0000236630.93587.59.
- [12] Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al. Surgery of residual disease following molecular - targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST [J]. Ann Surg, 2007, 245 (3): 341-346. DOI: 10.1097/01.sla.0000242710.36384.1b.
- [13] Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib -- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study) [J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40 (4): 412-419. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.12.020.
- [14] Corporation BM. AYVAKIT (avapritinib) : US prescribing information [EB/OL]. [2020-6-26]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/212608s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212608s000lbl.pdf).
- [15] US Food & Drug Administration. FDA approves avapritinib for gastrointestinal stromal tumor with a rare mutation (media release) [EB/OL]. (2020-01-09)[2020-06-26]. <https://www.fda.gov>.
- [16] 胃肠道间质瘤中国专家组. 胃肠道间质瘤诊断与治疗中国专家共识 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2009, 12 (5): 536-539. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2009.05.041.

(收稿日期: 2020-06-26)

(本文编辑: 万晓梅)

**本文引用格式**

马欣俐, 庄淳, 汪明, 等. 复发转移性血小板源性生长因子受体  $\alpha$  基因 D842V 突变胃肠间质瘤一例 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23 (9): 904-906. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200626-00381.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

**本刊对文稿中作者姓名及其单位的撰写要求**

在文题下按序排列作者姓名, 两个单位以上的作者姓名, 需在姓名后用上角码编号。排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定, 在编排过程中不应再作改动, 确需改动时必须出示单位证明。作者单位名称 (写出所在科室) 及邮政编码注于作者姓名下方, 作者单位前均冠上编号, 作者与作者单位通过编号对应。通信作者及其电子邮箱和电话号码注于作者单位之下方。

作者应具备的条件: (1) 参与选题和设计, 或参与资料的分析与解释者; (2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者; (3) 能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术界进行答辩, 并最终同意该文发表者。以上 3 条须同时具备, 仅参与获得资金不能列为作者; 仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。作者中如有外籍作者, 应附外籍作者亲笔签名同意在该刊发表的函件; 集体署名的文章于题名下列署名单位, 于文末列整理者姓名, 并须明确该文的主要责任者。通信作者原则上只列 1 位, 由投稿者确定, 同一单位的作者原则上不能作为共同第一作者和共同通信作者。如需注明协作组成员, 则于文末参考文献前列出协作组成员的单位及姓名。

当存在共同第一作者时, 应在文后、参考文献前列出每位作者对本文的贡献, 即贡献声明。