

血小板源性生长因子 α 受体 D842V 突变型胃肠间质瘤患者的临床病理特征及预后分析



扫码阅读电子版

李晓琦¹ 屠霖¹ 汪明¹ 马欣俐¹ 杨琳希¹ 沈艳莹² 庄淳¹ 赵文毅¹ 邱江锋¹
赵刚¹ 曹晖¹

¹上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 200127; ²上海交通大学医学院附属仁济医院病理科 200127

通信作者:曹晖, Email: caohuishen@hotmail.com

【摘要】 目的 血小板源性生长因子 α 受体(PDGFR α)突变是胃肠间质瘤(GIST)中少见的一种突变类型,包括 D842V 位点在内的大多数 PDGFR α 第 18 外显子突变患者对伊马替尼具有高度耐药性,其治疗是临床的一大难点。本文探讨 PDGFR α -D842V 突变型 GIST 患者的临床病理特征、综合治疗效果及预后,以期为其临床治疗提供参考。**方法** 采用回顾性队列研究方法,收集 2005 年 1 月至 2020 年 5 月间,在上海交通大学医学院附属仁济医院 GIST 诊疗中心接受诊治的 71 例 PDGFR α 突变型 GIST 患者的临床病理资料及随访资料,根据基因位点突变情况,将纳入患者分为 D842V 突变组(47 例,66.2%)和非 D842V 突变组(24 例,33.8%),比较 D842V 突变和非 D842V 两组患者的临床病理特征,并分析其疗效、复发和转移情况。**结果** D842V 突变组男性 28 例,女性 19 例,中位年龄为 60(36~82)岁;非 D842V 突变组男性 16 例,女性 8 例,中位年龄为 62(30~81)岁。比较 D842V 突变组与非 D842V 突变组的年龄、性别、原发部位、手术方式、肿瘤最大径、核分裂象计数、CD117 和 DOG1 表达情况、Ki-67 增殖指数和危险度分级,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。D842V 突变组和非 D842V 突变组 CD34 阳性率分别为 89.4%(42/47)和 62.5%(15/24),差异有统计学意义($\chi^2=5.644, P=0.018$)。D842V 突变组和非 D842V 突变组中,未经术前治疗直接行 R₀切除者分别为 44 例和 22 例,因肿瘤破裂行急诊手术 R₁切除者各 1 例,经穿刺明确病理及突变类型后未行手术者各 1 例(其中 1 例 D842V 突变患者接受 avapritinib 治疗获得部分缓解),1 例 D842V 突变患者因外院穿刺结果提示野生型 GIST,术前接受了 8 个月的伊马替尼治疗后行 R₀切除。术后分别有 5 例 D842V 突变和 5 例非 D842V 突变的高危 GIST 患者接受了 1 年以上的伊马替尼术后辅助治疗。中位随访时间 37(1~153)个月, D842V 突变与非 D842V 突变患者的 3 年无病生存率分别为 94.2% 和 100%($P=0.233$)。单因素分析显示,核分裂象计数($P=0.002$)、Ki-67 增殖指数($P<0.001$)及危险度分级($P=0.025$)是影响 D842V 突变患者 R₀切除术后无复发生存率的因素,但多因素分析显示,上述因素尚不是影响其无复发生存率的独立危险因素(均 $P>0.05$)。**结论** PDGFR α -D842V 突变与非 D842V 突变患者临床病理特征基本相同,根治性切除手术疗效相当。

【关键词】 胃肠间质瘤; 血小板源性生长因子受体 α ; 临床病理特征; 临床疗效

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)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200706-00405

Clinicopathological features and prognosis of gastrointestinal stromal tumor with PDGFR α -D842V mutation

Li Xiaoqi¹, Tu Lin¹, Wang Ming¹, Ma Xinli¹, Yang Linxi¹, Shen Yanying², Zhuang Chun¹, Zhao Wenyi¹, Qiu Jiangfeng¹, Zhao Gang¹, Cao Hui¹

¹Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; ²Department of Pathology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Cao Hui, Email: caohuishcn@hotmail.com

【Abstract】 Objective Platelet-derived growth factor alpha (*PDGFRA*) mutations are respectively rare in gastrointestinal stromal tumors (GIST). Most GIST with *PDGFRA* exon 18 mutations including D842V mutation are highly resistant to imatinib. The treatment of GIST harboring *PDGFRA* primary drug-resistant mutation is a major challenge. This article aims to investigate clinicopathologic features of GIST with *PDGFRA*-D842V mutation and the efficacy of comprehensive treatment, providing a reference for clinical practice. **Methods** A retrospective cohort study was conducted to collect the clinicopathological and follow-up data of patients with GIST harboring *PDGFRA* mutation who were diagnosed and treated in the GIST Clinic of Renji Hospital from January 2005 to May 2020. According to the mutation site, the enrolled patients were divided into D842V mutation group and non-D842V mutation group. The differences of clinicopathologic characteristics between the two groups were compared. Furthermore, overall survival and prognostic factors were analyzed. **Results** A total of 71 patients with *PDGFRA*-mutant GIST were included in this study, including 47 cases of D842V mutation (66.2%) and 24 cases of non-D842V mutation (33.8%). There were 28 male patients and 19 female patients in D842V mutation group, with a median age of 60 (36-82) years. There were 16 male patients and 8 female patients in non-D842V mutation group, with a median age of 62 (30-81) years. There were no significant differences in age, gender, primary location, surgical procedure, tumor size, mitotic count, expression of CD117 and DOG1, Ki-67 proliferation index and modified NIH grade between the two groups (all $P>0.05$). The positive rate of CD34 was 89.4% (42/47) and 62.5% (15/24) in the D842V mutation group and the non-D842V mutation group, respectively, with a statistically significant difference ($\chi^2=5.644$, $P=0.018$). Among all the cases, 66 cases underwent R0 resection without preoperative treatment; two cases underwent emergency operation with R1 resection because of tumor rupture; 2 cases were not operated after the pathological and mutation types were confirmed by biopsy (one case received avapritinib treatment and obtain partial remission). One case was diagnosed as wild-type GIST per needle biopsy in another institute, and underwent R0 resection after preoperative imatinib treatment for 6 months. After surgery, 5 high-risk GIST patients with D842V mutation and 5 high-risk GIST patients with non-D842V mutation were treated with imatinib for more than one year. The median follow-up time was 37 (1-153) months. As of the last follow-up among the patients who received R0 resection, 4 patients with D842V mutation had relapse, of whom 1 was in the period of imatinib administration, and the 3-year relapse-free survival rate was 94.2%; none of the patients with non-D842V mutation had relapse. There was no statistically significant difference in relapse-free survival between two groups ($P=0.233$). Univariate analysis revealed that mitotic count ($P=0.002$), Ki-67 proliferation index ($P<0.001$) and modified NIH grade ($P=0.025$) were the factors associated with relapse-free survival of patients with D842V mutation after R0 resection (all $P<0.05$). However, the above factors were not testified as independent prognostic factors in multivariate Cox analysis (all $P<0.05$). **Conclusion** Clinicopathologic features and the efficacy of radical resection in patients with *PDGFRA*-D842V mutation are similar to those in patients with non-D842V mutation.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; Platelet-derived growth factor α (*PDGFRA*); Clinicopathological features; Clinical efficacy

Fund program: 2017 Shanghai Outstanding Academic Leaders Plan; Youth Science Fund Project of National Science Foundation of China (81702303)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200706-00405

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, 年发病率为 1/10 ~ 2/10 万, 占胃肠道肿瘤的 1%~4%^[1-3]。GIST 的发病机制以单基因突变为主^[4]。2003 年, Heinrich

等^[5]在缺乏 c-Kit 突变的 GIST 中发现了血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor α , *PDGFRA*) 突变, 让 GIST 的发病机制得到了进一步的补充。统计显示, 5%~10% 的 GIST 具有 *PDGFRA*

突变^[6]。国内外研究表明,PDGFRA 突变型 GIST 通常表现为低有丝分裂计数和低度恶性行为,预后相对良好^[7]。但这些报道纳入的 PDGFRA 突变型 GIST 病例数量普遍有限。PDGFRA 突变中,除第 12 外显子突变和第 18 外显子中的 D842Y 突变对伊马替尼治疗敏感,包括 D842V 位点在内的大多数 PDGFRA 第 18 外显子突变对伊马替尼具有高度耐药性^[8-9]。在相应新型靶向治疗药物尚未面世的情况下,PDGFRA 突变型、尤其是 PDGFRA-D842V 突变型原发耐药突变 GIST 的治疗是临床的一大难点。本文通过分析 PDGFRA-D842V 突变型 GIST 的临床病理特征及综合治疗的疗效,为此类罕见突变型患者的规范化和个体化精准治疗提供参考和依据。

资料与方法

一、研究对象及分组

本研究采用回顾性队列研究方法和病例对照研究方法。收集 2005 年 1 月至 2020 年 5 月期间,上海交通大学医学院附属仁济医院 GIST 诊疗中心收治的 71 例经病理组织学确诊、原发肿瘤组织基因突变检测证实存在 PDGFRA 突变的 GIST 患者,根据外显子突变情况,将纳入患者分为 D842V 突变组(47 例,66.2%)和非 D842V 突变组(24 例,33.8%)。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求。患者均知情同意。

二、药物治疗

根据病情,部分患者接受伊马替尼 400 mg/d 或 avapritinib 300 mg/d 治疗。

三、观察指标及随访

1. 临床资料:性别、年龄、原发位置、手术方式、肿瘤最大径、核分裂象计数、免疫组化、基因检测结果、Ki-67 增殖指数、危险程度分级[采用 2008 年改良的美国国立卫生院(National Institutes of Health, NIH)标准^[10]、术前治疗等。

2. 疗效指标:疗效评价(采用 Choi 标准^[11]进行疗效评估)、复发、转移、死亡以及无复发生存时间(relapse-free survival, RFS)、RFS 定义为手术之日起至临床诊断复发或转移为终点的时间;时间计算以月为单位。生存时间定义为首次手术日期至末次随访日期或死亡的时间。

3. 随访方法:通过门诊、电话或线上 APP 等方式进行随访。随访间隔为 6 个月。末次随访日期为 2020 年 6 月 1 日。

四、统计学方法

使用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料采用 M (范围)表示,分类变量资料采用例(%)表示,组间比较采用 Pearson χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验,等级资料的比较采用 Mann-Whitney U 检验。通过 Kaplan-Meier 法计算不同突变类型和临床病理特征亚组的术后 DFS 并绘制生存曲线;应用 log-rank 检验进行生存曲线间的比较。使用 Cox 比例风险模型进行多因素分析,将单因素分析中有意义的独立因素以及性别、年龄等既往回顾性研究中报道与预后可能相关的因素纳入多因素分析^[12-14]。由于改良 NIH 分级已经包括核分裂象计数,故不重复纳入多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、PDGFRA 突变类型分布

71 例 PDGFRA 突变型 GIST 患者中,第 12 外显子突变 12 例(16.9%),第 18 外显子突变 59 例(83.1%)。具体突变类型和分布见表 1。

表 1 本组 71 例 PDGFRA 突变胃肠间质瘤患者突变类型

外显子	突变位点	例(%)
第 12 外显子	V561D	5(7.0)
	SPDGHE566-571R	2(2.8)
	SPDGHE566-571Q	1(1.4)
	SPDGHE566-571K	1(1.4)
	Del RV560-561	1(1.4)
	Dup 558-575	1(1.4)
	Dup SRWEFPRD584-591	1(1.4)
第 18 外显子	D842V	47(66.2)
	D842Y	5(7.0)
	Del MHDS844-847	1(1.4)
	HDSN845-848P	1(1.4)
	DIMHD842-846Y	1(1.4)
	Del IMHD843-846	4(5.6)

二、临床病理特征

D842V 突变组 GIST 患者男女比例为 1.47:1.00,中位年龄为 60(36~82)岁;非 D842V 突变组 GIST 患者男女比例为 2.0:1.0,中位年龄为 62(30~81)岁。比较两组患者的性别、年龄、原发位置、肿瘤最大径、核分裂象计数、CD117 和 DOG1 表达、Ki-67 增殖指数、改良 NIH 分级,差异均无统计学意义(均 $P >$

0.05)。D842V 突变组 CD34 阳性率高于非 D842V 突变组,差异具有统计学意义($P<0.05$);D842V 突变组原发于胃的比例高于非 D842V 突变组,但差异未达到统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

三、治疗情况

D842V 突变组和非 D842V 突变组分别有 46 例

和 23 例患者接受手术治疗,见表 2;两组分别有 44 例和 22 例未经术前治疗直接行 R₀切除,并各有 1 例因肿瘤破裂行急诊手术 R₁切除。D842V 突变组有 1 例上腹部巨大肿瘤患者,外院穿刺及基因检测提示野生型 GIST,予伊马替尼 400 mg/d 术前治疗,8 个月后复查 CT 测量肿瘤长径缩小 $\geq 30\%$,见

表 2 D842V 突变组与非 D842V 突变组胃肠间质瘤患者临床病理特征的比较[例(%)]

临床病理特征	例数	D842V 突变组 (47 例)	非 D842V 突变组 (24 例)	统计值	P 值
性别				$\chi^2=0.339$	0.560
男	44	28(59.6)	16(66.7)		
女	27	19(40.4)	8(33.3)		
年龄(岁)				$\chi^2=0.057$	0.811
≤ 50	19	13(27.7)	6(25.0)		
>50	52	34(72.3)	18(75.0)		
原发位置				$\chi^2=2.030$	0.154
胃	63	44(93.6)	19(79.2)		
非胃 ^a	8	3(6.4)	5(20.8)		
肿瘤最大径(cm)				$Z=0.388$	0.698
<5	26	17(36.2)	9(37.5)		
5~10	26	19(40.4)	7(29.2)		
>10	19	11(23.4)	8(33.3)		
核分裂象计数(个/50 高倍视野) ^b				$Z=-0.406$	0.685
<5	59	40(85.1)	19(82.6)		
5~10	9	7(14.9)	2(8.7)		
>10	2	0	2(8.7)		
CD117				$\chi^2=0.326$	0.568
阳性	56	38(80.9)	18(75.0)		
阴性	15	9(19.1)	6(25.0)		
DOG1 ^c				$\chi^2=0.145$	0.704
阳性	57	39(88.6)	18(81.8)		
阴性	9	5(11.4)	4(18.2)		
CD34				$\chi^2=5.644$	0.018
阳性	57	42(89.4)	15(62.5)		
阴性	14	5(10.6)	9(37.5)		
Ki-67 增殖指数(%) ^d				$Z=-0.221$	0.825
<5	48	32(68.1)	16(69.6)		
5~10	16	11(23.4)	5(21.7)		
>10	5	3(6.4)	2(8.7)		
危险度分级 ^e				$Z=-0.096$	0.923
低危	25	17(36.2)	8(33.3)		
中危	23	15(31.9)	8(33.3)		
高危	23	15(31.9)	8(33.3)		
是否接受靶向治疗				$\chi^2=1.085$	0.298
是	13	7(14.9)	6(25.0)		
否	58	40(85.1)	18(75.0)		
手术方式 ^f				$\chi^2=1.095$	0.295
开腹手术	42	30(65.2)	12(52.2)		
腹腔镜手术	27	16(34.8)	11(47.8)		

注:^a包括原发部位为腹腔及后腹膜者;^b非 D842V 突变组 23 例患者检测;^cD842V 突变组患者 46 例、非 D842V 突变组患者 23 例检测;^d根据 2008 年改良的美国国立卫生院(NIH)危险度分级标准^[10];^eD842V 突变组 46 例,非 D842 突变组 23 例接受手术治疗

图 1; R₀ 切除术后病理基因检测显示, 为 D842V 突变。

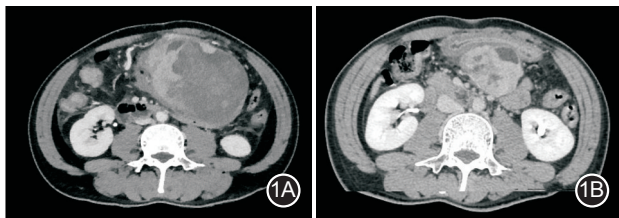


图 1 本组 1 例 D842V 突变型胃肠间质瘤患者伊马替尼治疗前后 CT 影像学对比 1A. 服药前; 1B. 服药 6 个月后

D842V 突变组和非 D842V 突变组各有 1 例患者临床评估为不可切除、经穿刺明确病理及突变类型后未行手术, 其中 1 例 D842V 突变者入组 avapritinib 临床试验, 目前处于疾病部分缓解状态; 另 1 例非 D842V 突变者伊马替尼服用至今, 目前处于部分缓解状态。

由于当时针对该原发耐药突变的新型靶向治疗药物尚未面世, 缺乏有效的替代治疗方案, D842V 突变组和非 D842V 突变组各有 5 例高危患者术后经充分沟通后, 自愿接受了 ≥ 1 年的伊马替尼 400 mg/d 辅助治疗。

四、预后情况

全组中位随访时间 37 (1~153) 个月, 除去非 D842V 突变组有 2 例患者因非 GIST 因素死亡外, 69 例 PDGFRA 突变型 GIST 患者均存活。66 例接受 R₀ 切除的患者中, D842V 突变组 3 年 RFS 为 94.2%, 有 4 例患者分别于术后第 6、34、74、89 个月时出现复发; 非 D842V 突变组 3 年 RFS 为 100%, 两组 RFS 差异无统计学意义 ($P=0.233$)。2 例 R₁ 切除的患者影像学检查均未出现进展。术后接受伊马替尼辅助治疗者中, D842V 突变组 1 例突变高危 GIST 患者于术后第 34 个月时伊马替尼服用中, 随访发现复发, 其余 9 例患者均为无复发生存状态。

将 D842V 突变组接受 R₀ 切除的 44 例患者纳入预后的单因素分析, 结果显示: 核分裂象计数、Ki-67 增殖指数及改良 NIH 分级与 D842V 突变型患者 R₀ 切除术后 RFS 有关 (均 $P<0.05$), 见表 3 和图 2。多因素分析未发现影响 RFS 的独立危险因素, 见表 4。

讨 论

本研究共纳入 71 例 PDGFRA 突变型 GIST, 是目前国内已发表的纳入病例数最多的单中心样本回顾

表 3 影响 44 例 D842V 突变型胃肠间质瘤患者无复发生存率的单因素分析

临床病理特征	例数	3 年无复发生存率 (%)	P 值
性别			0.741
男	26	93.8	
女	18	94.4	
年龄 (岁)			0.806
≤ 50	11	100	
> 50	33	92.6	
原发位置			0.463
胃	42	93.9	
非胃	2	100	
手术方式			0.930
开腹手术	28	96.4	
腹腔镜手术	16	87.5	
肿瘤最大径 (cm)			0.129
< 5	16	100	
5~10	18	90.0	
> 10	10	90.0	
核分裂象计数 (个/50 高倍视野) ^a			0.002
< 5	37	100	
5~10	7	68.6	
CD117 ^a			0.427
阳性	37	93.1	
阴性	7	100	
DOG1 ^a			0.457
阳性	37	93.1	
阴性	4	100	
CD34			0.572
阳性	40	93.6	
阴性	4	100	
Ki-67 增殖指数 (%) ^a			< 0.001
< 5	30	100	
5~10	11	83.3	
> 10	2	50	
危险度分级 ^b			0.025
低危	17	100	
中危	14	100	
高危	13	83.1	

注: ^aDOG1 和 Ki-67 增殖指数检测指标缺失; ^b根据 2008 年改良的美国国立卫生院 (NIH) 危险度分级标准^[10]

性研究。本中心 GIST 数据库的统计显示, PDGFRA 突变发生率为 5.2% (71/1 373), 其中 D842V 突变占 66.2%, 突变频率与国内外报道基本一致^[15-16]。临床病理特征分析显示, PDGFRA 突变患者的核分裂象普遍偏低, 71 例患者中, 核分裂象计数 < 5 个/50 高倍视野的患者为 59 例。此外, 发生于胃的概率也相对较高, 71 例患者有 63 例肿瘤部位在胃。2016 年 Capelli 等^[15]也得出了 PDGFRA 突变型 GIST 在胃中的发生概率显著高于胃以外部位的结论。基于多项研究认为, 胃 GIST 的预后较非胃部位 GIST 好, 结

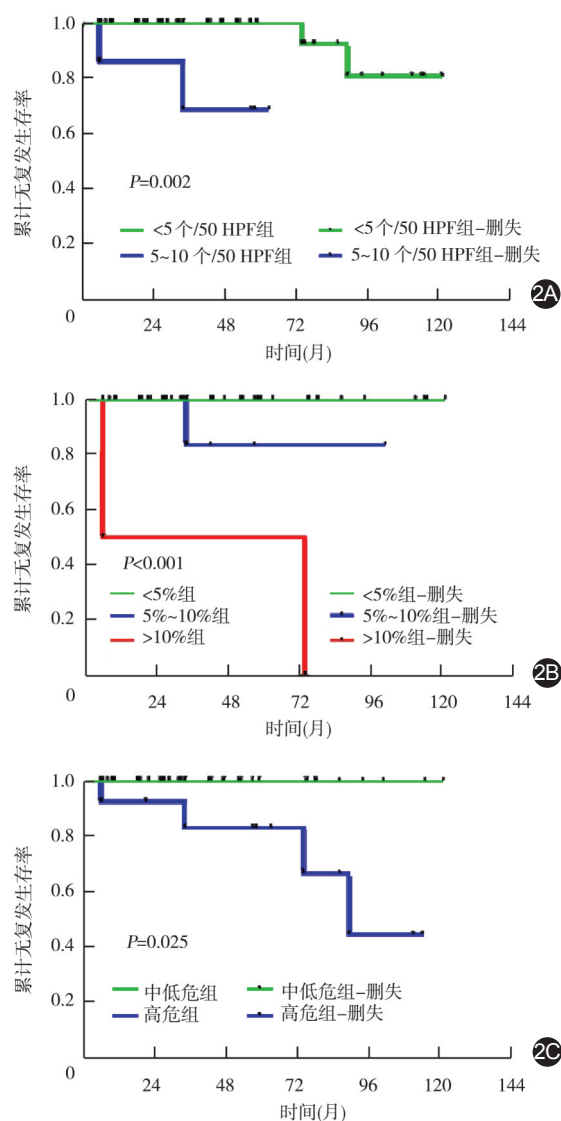


图2 接受R₀切除的D842V突变型胃肠间质瘤患者的无复发生存曲线比较 2A.不同核分裂象计数;2B.不同Ki-67增殖指数;2C.不同危险度分级

表4 影响44例D842V突变型胃肠间质瘤患者无复发生存率的多因素生存分析

变量	OR(95% CI)	P值
性别(男/女)	2.32(0.24~22.79)	0.469
年龄(岁,≤50/>50)	0.18(0.02~1.73)	0.136
Ki-67增殖指数(%,<5/≥5)	5.64(0.45~69.96)	0.178
危险度分级*(中、低危/高危)	0.80(0.07~9.83)	0.860

注:*根据2008年改良的美国国立卫生院(NIH)危险度分级标准^[10]

合PDGFRA突变型GIST多发生于胃的特点,可提示原发位置的特殊性可能与PDGFRA突变型GIST术后较高的DFS相关^[7,16]。

本研究结果显示,D842V和非D842V突变GIST患者R₀切除术后3年RFS分别为94.2%和100%

($P=0.208$)。2例因肿瘤破裂行急诊手术R₁切除的患者术后也均未出现进展,这可能与术中予以大量生理盐水冲洗腹腔,减少了脱落细胞的种植机会有关,与PDGFRA非D842V突变患者相比,D842V突变型GIST患者考虑到原发耐药突变,大部分患者未进行伊马替尼治疗,其中绝大多数依然能从根治性切除手术中获益,较少出现复发或进展。目前已发表的研究也认为,PDGFRA突变型GIST多呈惰性发展趋势且预后良好^[17]。此前,国内另一项回顾性研究报告,27例PDGFRA突变型GIST患者中,D842V和非D842V突变患者R₀切除术后3年RFS分别为51.9%和62.5%^[18]。数据差异可能与本中心依托于综合医院的手术科室、收治病例以可切除性GIST为主、进展期GIST少、上海地区胃肠镜体检相对普及致GIST的早期诊断率较高等因素存在关联。

本研究结果显示,核分裂象计数、Ki-67增殖指数及改良NIH分级对于预测PDGFRA-D842V突变患者R₀切除术后无病生存状况具有一定意义。这些预后因素当中,核分裂象计数在3个传统GIST危险度评估参数(肿瘤最大径、核分裂象计数和肿瘤原发部位)中的中心影响效能已经得到了越来越多研究的证实^[19]。改良NIH标准是现有的GIST危险度评估体系中临床实用性最高的一种,但临床实际应用中发现,改良NIH标准并非适用于所有GIST的生物学行为和转归的判断,不少研究在尝试引入新的风险评估参数。Ki-67增殖指数是其中的热点参数之一,Kemmerling等^[20]的分析表明,与传统核分裂象计数相比,Ki-67增殖指数对GIST的复发转移的评估效能更高。由于PDGFRA-D842V突变GIST对伊马替尼原发耐药,而改良NIH分级参数中不包括基因分型,故还有研究针对基因突变类型与预后的关系进行了探索。Joensuu等^[21]发现,在传统危险度评估指标的基础上加入基因突变类型参数会使其对GIST患者的评估效能有所减弱,故不建议将基因分型单独用于预后评估中。综合本研究结果可发现,传统的改良NIH分级对于PDGFRA-D842V突变患者的预后仍然具有指导意义,Ki-67增殖指数也有希望纳入危险度评估体系当中,用于更准确地预测GIST患者的复发转移风险。

Cassier等^[22]对伊马替尼治疗进展期PDGFRA突变型GIST患者的回顾性分析显示,伊马替尼一线治疗对D842V突变的缓解率为0,中位无进展生存期为2.8个月,对非D842V突变的反应率为36%,舒

尼替尼二线治疗同样疗效不理想,中位无进展生存期为 2 个月。但本研究中,有 5 例高危 D842V 突变患者术后在当时缺乏替代伊马替尼的新型靶向药物的情况下,经过充分沟通后最终选择进行伊马替尼治疗,其中 4 例在随访过程中未出现复发或进展(中位随访时间 34 个月),受限于病例数量,我们在结果中并未对 D842V 突变患者能否从伊马替尼辅助治疗中获益的问题进行探讨。Farag 等^[23]针对这部分人群开展的观察性研究中,D842V 突变患者中 12.5% 的病例在接受伊马替尼术前或姑息治疗后达到了部分缓解,18.8% 的病例达到了疾病稳定状态,据此提出部分 D842V 突变 GIST 对伊马替尼治疗有反应,并建议在缺乏替代治疗方案的前提下,可以尝试对 D842V 突变 GIST 患者应用伊马替尼治疗并开展定期评估。本研究中也有 1 例患者由于外院穿刺基因检测提示野生型 GIST,故予伊马替尼 400 mg/d 术前治疗,8 个月后复查 CT 测量肿瘤长径缩小 $\geq 30\%$,达到部分缓解状态,伊马替尼治疗效果明显,术后病理基因检测结果为 D842V 突变。这部分对伊马替尼治疗有反应的 D842V 突变 GIST,其背后机制值得进一步探究。

近几年来,数种面向 PDGFRA 等伊马替尼耐药突变 GIST 的新型靶向治疗药物不断面世,PDGFRA 突变型 GIST 的辅助治疗方案也在随之更新。本研究纳入的患者有 1 例入组了 avapritinib 在中国进行的临床研究,且在用药后肿瘤出现明显退缩,可以看到 avapritinib 对 D842V 突变 GIST 患者有显著的治疗效果。avapritinib(曾用名 BLU-285)是新型高效 KIT/PDGFRA 酪氨酸激酶 I 型抑制剂,在注册临床试验 NAVIGATOR(NCT02508532)中对 PDGFRA-D842V 突变 GIST 患者的客观缓解率达到 86%,由此获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 PDGFRA 第 18 外显子突变的、不可手术切除或转移性的 GIST^[24]。最新版的美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)软组织肉瘤临床实践指南中已推荐将 avapritinib 作为不可切除/转移性 PDGFRA 第 18 外显子突变肿瘤的治疗选择^[25]。但一项针对三线/四线治疗转移性 GIST 的前瞻性随机对照三期研究(VOYAGER 研究, NCT03465722)最近发表的顶线结果显示,认为 Avapritinib 与瑞戈非尼相比,虽可获得更高的客观缓解率(17.1% 比 7.2%, $P < 0.001$),但两者中位无进展生存期差异无统计学意义(4.2 个月比 5.6 个

月, $P = 0.055$)。但 VOYAGER 试验选择将全体耐药人群作为对象,优势人群定义过宽,以及对照药物瑞戈非尼具有强效抗血管生成作用,这也可能是 VOYAGER 研究没有达到预期研究终点的原因。

利用开关控制概念研发的 II 型激酶抑制剂 ripretinib(曾用名 DCC-2618)则是首个 FDA 批准用于 GIST 四线治疗的靶向药物。在对比安慰剂治疗四线及四线以上 GIST 的三期 INVICTUS 研究(NCT03673501)中达到了 mPFS(6.3 个月比 1 个月, $P < 0.0001$)和 mOS(15.1 个月比 6.6 个月, $P = 0.0004$)的双重获益^[26-27]。Smith 等^[28]的体外实验结果表明,ripertinib 几乎能够抑制所有被检测的耐药突变,但在 D842V 突变 GIST 中相对 avapritinib 抑制效能弱。另一种在研的高选择性 KIT 和 PDGFRA 抑制剂 AZD3229 在 Banks 等^[29]的体外研究 PDX 模型中,能够有效抑制 PDGFRA-D842V 和 V561D/D842V 耐药突变的细胞活性,效果是伊马替尼的 25 倍,预测有可能成为治疗 GIST 临床相关 KIT/PDGFRA 突变的最佳激酶抑制剂。未来是否会有更多针对 D842V 突变的新型靶向药物涌现,改变难治性 PDGFRA 突变型 GIST 的治疗格局,让我们拭目以待。

综上所述,PDGFRA 突变型 GIST 多见于胃,根治性切除手术疗效较为理想。核分裂象计数、Ki-67 增殖指数及改良 NIH 分级是影响 D842V 突变患者预后的因素,其中 D842V 突变高危 GIST 患者预后更差。avapritinib 能有效延长 D842V 突变 GIST 患者的无进展生存期。本研究作为一项单中心的回顾性研究,样本量有限,期盼未来能汇总更多不同中心更大数据量的样本,更准确地分析基因突变类型与临床病理特征、综合治疗疗效的关系,基于不同的基因突变类型更好地为 GIST 患者提供精准治疗,以期达到更大的临床获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Patel N, Benipal B. Incidence of gastrointestinal stromal tumors in the united states from 2001 - 2015: a united states cancer statistics analysis of 50 states[J]. Cureus, 2019, 11(2): e4120. DOI: 10.7759/cureus.4120.
- [2] Li J, Shen L. The current status of and prospects in research regarding gastrointestinal stromal tumors in China [J]. Cancer, 2020, 126 Suppl 9: 2048-2053. DOI: 10.1002/cncr.32684.
- [3] Zhao XH, Yue CJ. Gastrointestinal stromal tumor [J]. J Gastrointest Oncol, 2012, 3(3): 189-208. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.031.
- [4] 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. DOI: 10.1126/science.279.5350.577.
- [5] 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.
 - [6] Reichardt P, Hogendoorn PC, Tamborini E, et al. Gastrointestinal stromal tumors I: pathology, pathobiology, primary therapy, and surgical issues [J]. Semin Oncol, 2009, 36(4): 290-301. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2009.06.002.
 - [7] 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.
 - [8] Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(24): 7510-7518. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0190.
 - [9] 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.
 - [10] 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.
 - [11] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(13): 1753-1759. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3049.
 - [12] Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, et al. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib [J]. Cancer, 2014, 120(15): 2325-2333. DOI: 10.1002/ncr.28669.
 - [13] Kramer K, Knippschild U, Mayer B, et al. Impact of age and gender on tumor related prognosis in gastrointestinal stromal tumors (GIST) [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 57. DOI: 10.1186/s12885-015-1054-y.
 - [14] Farag S, van Coevorden F, Sneekes E, et al. Elderly patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) receive less treatment irrespective of performance score or comorbidity--A retrospective multicentre study in a large cohort of GIST patients [J]. Eur J Cancer, 2017, 86: 318-325. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.017.
 - [15] Capelli L, Petracchi E, Quagliuolo V, et al. Gastric GISTs: analysis of c-Kit, PDGFRA and BRAF mutations in relation to prognosis and clinical pathological characteristics of patients - A GIRCG study [J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(8): 1206-1214. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.022.
 - [16] 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.0000146010.92933.de.
 - [17] Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, et al. Prognostic value of KIT / PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience [J]. Ann Oncol, 2012, 23(2): 353-360. DOI: 10.1093/annonc/mdr127.
 - [18] 齐长松, 潘放, 李健, 等. PDGFRA 基因突变型胃肠间质瘤患者生物学特点及预后的分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(11): 1280-1284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.11.014.
 - [19] Yamamoto H, Oda Y. Gastrointestinal stromal tumor: recent advances in pathology and genetics [J]. Pathol Int, 2015, 65(1): 9-18. DOI: 10.1111/pin.12230.
 - [20] Kemmerling R, Weyland D, Kiesslich T, et al. Robust linear regression model of Ki-67 for mitotic rate in gastrointestinal stromal tumors [J]. Oncol Lett, 2014, 7(3): 745-749. DOI: 10.3892/ol.2014.1802.
 - [21] Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 634-642. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.4970.
 - [22] Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(16): 4458-4464. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3025.
 - [23] Farag S, Somaiah N, Choi H, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients [J]. Eur J Cancer, 2017, 76: 76-83. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.007.
 - [24] Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA-D842V-mutant gastrointestinal stromal tumor (NAVIGATOR): a multicenter, open-label, phase 1 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, In press.
 - [25] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antineoplastic, Version 2.2020 [EB/OL]. (2020-05-28) [2020-07-06]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma_blocks.pdf.
 - [26] Nemunaitis J, Bauer S, Blay JY, et al. Intrigue: Phase III study of ripretinib versus sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib [J]. Future Oncol, 2020, 16(1): 4251-4264. DOI: 10.2217/fon-2019-0633.
 - [27] Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (INVICTUS) [J]. Lancet Oncol, 2020, In press. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6.
 - [28] Smith BD, Kaufman MD, Lu WP, et al. Ripretinib (DCC-2618) is a switch control kinase inhibitor of a broad spectrum of oncogenic and drug-resistant KIT and PDGFRA variants [J]. Cancer Cell, 2019, 35(5): 738-751.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.04.006.
 - [29] Banks E, Grondine M, Bhavsar D, et al. Discovery and pharmacological characterization of AZD3229, a potent KIT/PDGFRA inhibitor for treatment of gastrointestinal stromal tumors [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(541): eaaz2481. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz2481.

(收稿日期: 2020-07-06)

(本文编辑: 朱雯洁)

本文引用格式

李晓琦, 屠霖, 汪明, 等. 血小板源性生长因子 α 受体 D842V 突变型胃肠间质瘤患者的临床病理特征及预后分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(9): 872-879. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200706-00405.