·论著·

*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变胃肠间质瘤的临床病理特征及预后分析：一项多中心回顾性队列研究

沈艳莹[1,7] 李晓琦[1,7] 杨琳希[2,7] 方勇[3,7] 聂明明[4,7] 何子锐[5,7] 侯英勇[6,7] 曹晖[2,7] 汪明[2,7] 沈坤堂[3,7]

[1]上海交通大学医学院附属仁济医院病理科 200127；[2]上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 200127；[3]复旦大学附属中山医院普通外科，上海 200032；[4]海军军医大学附属长海医院普通外科，上海 200433；[5]上海交通大学医学院附属瑞金医院普通外科 200020；[6]复旦大学附属中山医院病理科，上海200032；[7]上海胃肠间质瘤诊疗协作组

通信作者：汪明，Email: wangming1882@hotmail.com；沈坤堂，Email: Shen.kuntang@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 目的 探讨具有*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变胃肠间质瘤（GIST）患者的临床病理特征、靶向药物治疗效果及预后。**方法** 采用回顾性队列研究和倾向性评分匹配方法。“纯合性”突变定义为应用一代测序法检测GIST的*KIT/PDGFRA*基因的状态时，表现为测序图中只有突变型基因序列，缺乏野生型序列或突变型基因序列的峰高远高于野生型基因序列（>3倍）；“杂合性”突变定义为在测序图中表现为突变型基因序列与野生型基因序列同时存在，且峰高相近（≤3倍）。收集2008年1月至2021年5月上海4家医院［上海交通大学医学院附属仁济医院（70例）、复旦大学附属中山医院（14例）、海军军医大学附属长海医院（6例）、上海交通大学医学院附属瑞金医院（2例）］确诊为GIST并具有*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变的92例患者的临床病理资料及随访信息。排除围手术期死亡、合并其他恶性肿瘤以及临床病理资料不完整的患者。观察分析患者的临床病理特征和靶向药物治疗效果，疗效评价采用Choi标准，分为肿瘤完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、稳定病变（SD）和肿瘤进展（PD）。纳入同期经过手术完整切除的*KIT*基因11外显子“杂合性”突变高危GIST患者230例，以及应用伊马替尼（IM）治疗的复发或转移性“杂合性”*KIT*基因11外显子突变GIST病例117例，采用倾向评分匹配法，将*KIT*基因11外显子“杂合性”突变与“纯合性”突变的GIST患者组成1∶1配对进行生存分析，比较经手术完整切除的两组高危GIST患者的无病生存期（DFS），以及复发或转移性的两组GIST患者的无进展生存期（PFS）。**结果** 在92例具有*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变的GIST病例中，男性58例，女性34例，发病中位年龄62（31~91）岁；原发性GIST 83例。原发高危GIST（53例）、转移性GIST（21例）及复发性GIST（9例）占比90.2%（83/92）。*KIT*基因“纯合性”突变有90例（88例外显子11，1例外显子13，1例外显子17），*PDGFRA*基因“纯合性”突变2例（分别为外显子12和外显子18）。全组中位随访时间49（8~181）个月。在经手术完整切除的61例原发局限性GIST中，2例为中危GIST、5例为低危GIST、1例为极低危GIST，其中1例中危GIST术后加用了1年IM辅助治疗，随访期间均未出现肿瘤复发；其余53例为高危GIST，50例获得随访资料，其中22例在随访期间出现肿瘤复发。在9例直接采用新辅助靶向治疗（IM或阿伐替尼）的病例中，有5例具有完整影像学随访资料，患者的疗效评价均达到过PR。在所有92例具有*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210720-00293

收稿日期 2021-07-20 **本文编辑** 万晓梅 卜建红

引用本文：沈艳莹，李晓琦，杨琳希，等. *KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变胃肠间质瘤的临床病理特征及预后分析：一项多中心回顾性队列研究[J]. 中华胃肠外科杂志，2021，24(9)：804-813. DOI：10.3760/cma.j.cn.441530-20210720-00293.

变的GIST病例中,50例(54.4%)伴有肿瘤转移或在随访期间出现肿瘤复发或进展,12例(13.0%)因肿瘤死亡。匹配后的生存分析显示:在100例手术完整切除的高危GIST中,*KIT*基因11外显子"纯合性"突变的GIST比*KIT*基因11外显子"杂合性"突变的GIST的DFS更短(中位DFS:72个月比148个月,P=0.015);在60例复发或转移性的具有*KIT*基因11外显子突变的GIST中,"纯合性"突变的GIST比"杂合性"突变的GIST的PFS更短(中位PFS:38个月比69个月,P=0.044),差异均具有统计学意义(P<0.05)。**结论** *KIT/PDGFRA*基因"纯合性"突变与GIST的疾病进展有关。相应靶向治疗药物对于具有*KIT/PDGFRA*基因"纯合性"突变的GIST仍然有效。相比*KIT*基因11外显子"杂合性"突变的GIST患者,*KIT*基因11外显子"纯合性"突变的GIST患者手术切除后更容易复发,且复发转移者IM有效控制时间短,预后更差。因此对于这部分病例,仍然有必要寻找更有效的治疗方法。

【关键词】 胃肠间质瘤; *KIT/PDGFRA*基因,纯合性; 临床病理特征; 预后分析

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82072669);国家自然科学基金青年项目(81702303);2017年上海市领军人才项目

Clinicopathological features and prognosis of gastrointestinal stromal tumors with *KIT/PDGFRA* gene "homozygous mutation": a multicenter retrospective cohort study

Shen Yanying[1,7], Li Xiaoqi[1,7], Yang Linxi[2,7], Fang Yong[3,7], Nie Mingming[4,7], He Zirui[5,7], Hou Yingyong[6,7], Cao Hui[2,7], Wang Ming[2,7], Shen Kuntang[3,7]

[1]Department of Pathology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; [2]Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; [3]Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; [4]Department of General Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China; [5]Department of General Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; [6]Department of Pathology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; [7]Shanghai GIST Diagnosis and Treatment Cooperative Group

Corresponding authors: Wang Ming, Email: wangming1882@hotmail.com; Shen Kuntang, Email: Shen.kuntang@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathological features of gastrointestinal stromal tumor (GIST) with *KIT/PDGFRA* "homozygous mutation", the efficacy of targeted therapy and the prognosis. **Methods** A retrospective cohort study and propensity score matching were used. "Homozygous mutation" was defined as the detection of *KIT/PDGFRA* gene status of GIST by Sanger sequencing, which showed that there was only mutant gene sequence in the sequencing map, lack of wild-type sequence or the peak height of mutant gene sequence was much higher than that of wild-type gene sequence (> 3 times). "Heterozygous mutation" was defined as the mutant gene sequences coexisted with wild type gene sequences, and the peak height was similar (3 times or less). The clinicopathological data and follow-up information of 92 GIST patients with *KIT/PDGFRA* "homozygous mutation" were collected from 4 hospitals in Shanghai from January 2008 to May 2021 (Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine: 70 cases; Zhongshan Hospital, Fudan University: 14 cases; Changhai Hospital, Naval Military Medical University: 6 cases and Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine: 2 cases). Patients with perioperative death, other malignancies, and incomplete clinicopathological information were excluded. The clinicopathological features of the patients and the efficacy of targeted drug therapy were observed and analyzed. The efficacy was evaluated using Choi criteria, which were divided into complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD). In addition, a total of 230 patients with high-risk GIST with "heterozygous mutation" in exon 11 of *KIT* gene and 117 patients with recurrent or metastatic GIST with "heterozygous mutation" in exon 11 of *KIT* gene were included. The propensity score matching method was used to match GIST patients with "heterozygous" and "homozygous" mutations in exon 11 of *KIT* gene (1∶1) for survival analysis. The disease-free survival (DFS) between two groups of high-risk GIST patients who underwent complete surgical resection were compared. And progression-free survival (PFS) in patients with recurrent or metastatic GIST were compared. **Results** Of the 92 GIST cases with *KIT/PDGFRA* "homozygous mutation", 58 were males and 34 were females, with a median onset age of 62 (31-91) years. Primary GIST 83 cases. Primary high-risk GIST (53 cases), metastatic GIST (21 cases) and recurrent GIST (9 cases) accounted for 90.2% (83/92). There were 90 cases of *KIT* gene

"homozygous mutation" (exon 11 for 88 cases, exon 13 for 1 case, exon 17 for 1 case), and 2 cases of *PDGFRA* gene "homozygous mutation" (exon 12 for 1 case, exon 18 for 1 case). The median follow-up time was 49 (8-181) months. Among the 61 cases of primary localized GIST undergoing complete surgical resection, 2 cases were intermediate-risk GIST, 5 cases were low-risk GIST, and 1 case was very low-risk GIST, of whom 1 case of intermediate-risk GIST received 1-year adjuvant imatinib mesylate (IM) therapy after operation, and no tumor recurrence developed during the follow-up period. The remaining 53 cases were high-risk GIST, and follow-up data were obtained from 50 cases, of whom 22 developed tumor recurrence during follow-up. Of 9 patients directly receiving neoadjuvant targeted therapy (IM or avapritinib), 5 had complete imaging follow-up data, and the evaluation of efficacy achieved PR. Of all the 92 GIST cases with *KIT/PDGFRA* "homozygous mutation", 50 (54.4%) had tumor metastasis or tumor recurrence or progression during follow-up, and 12 (13.0%) died of the tumor. Survival analysis combined with propensity score showed that in 100 cases of high-risk GISTs with complete resection, GISTs with "homozygous mutation" in exon 11 of *KIT* gene had shorter disease-free survival (DFS) than GISTs with "heterozygous mutation" in exon 11 of *KIT* gene (median DFS: 72 months vs. 148 months, P=0.015). In 60 cases of recurrent or metastatic GISTs with *KIT* gene exon 11 mutation, IM was used as the first-line treatment, and the progression-free survival (PFS) of GISTs with "homozygous mutation" was shorter compared to GISTs with "heterozygous mutation" (median PFS: 38 months vs. 69 months, P=0.044). The differences were statistically significant. **Conclusions** "Homozygous mutation" in *KIT/PDGFRA* gene is associated with the progression of GIST. The corresponding targeted therapeutic drugs are still effective for GIST with *KIT/PDGFRA* gene "homozygous mutation". Compared with GIST patients with "heterozygous mutation" in *KIT* exon 11, GIST patients with "homozygous mutation" in *KIT* exon 11 are more likely to relapse after surgery and to develop resistance to IM. Therefore, it is still necessary to seek more effective treatment methods for this subset of cases.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; *KIT / PDGFRA* gene, homozygous mutation; Clinicopathological features; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82072669); Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China (81702303); 2017 Shanghai Outstanding Academic Leaders Plan

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的间叶来源肿瘤[1]。这是一组良恶性异质性非常大的肿瘤,生物学行为可以从完全良性到高度恶性[2-3]。85%~90%的GIST都具有*KIT*或*PDGFRA*基因突变[1,4]。携带不同类型基因突变的GIST往往有不同的临床病理特征和预后。如携带有*KIT*基因9外显子突变的GIST好发于小肠,具有较高的侵袭性,需要高剂量的甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate, IM)治疗[5-7];*KIT*基因11外显子缺失突变的GIST预后较差,但也能从IM治疗中显著获益[8-10];而携带有*PDGFRA*基因突变的GIST多发生于胃,生物学行为相对较好,其中最常见的*D842V*突变类型对伊马替尼治疗不敏感,但最新研究表明:阿伐替尼对其有显著的治疗效果[11-12]。临床上通常应用一代测序法检测GIST的*KIT*和*PDGFRA*基因的状态,用于指导靶向治疗及评估患者预后。在大部分情况下,若GIST具有*KIT/PDGFRA*基因突变,在测序图中表现为突变型基因序列与野生型基因序列同时存在,且峰高相近;而小部分病例表现为测序图中只有突变型基因序列,缺乏野生型序列或突变型基因序列的峰高远高于野生型基因序列。前者称为"杂合性"突变,后者称为"纯合性"突变[13]。在临床实践中发现,后者的肿瘤往往具有较高的核分裂象,通常被评价为高危,在初始诊断时就已经发生转移。作者团队成员的一项单中心回顾性研究证实,在所有不同基因突变类型的GIST中,具有*KIT*基因11外显子"纯合性"突变的高危GIST患者在手术完整切除加术后IM辅助治疗,复发率最高,这一基因突变类型也是影响生存期的独立危险因素[13]。由于具有*KIT/PDGFRA*基因"纯合性"突变的GIST的患者数目较少,本文依托上海胃肠间质瘤诊疗协作组,开展了这项多中心临床回顾性研究,以期收集更多的相关病例,来进一步探讨这部分GIST患者的临床病理特征,评估相应药物疗效,分析其预后情况。

资料与方法

一、一般资料

采用回顾性队列研究及倾向性评分匹配方法。纳入2008年1月至2021年5月期间,上海胃肠间质

瘤诊疗协作组92例具有*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变的GIST，其中上海交通大学医学院附属仁济医院70例，复旦大学附属中山医院14例，海军军医大学附属长海医院6例和上海交通大学医学院附属瑞金医院2例。此外，为进行生存比较分析，还收集了上海交通大学医学院附属仁济医院具有*KIT*基因11外显子“杂合性”突变、并经过手术完整切除的高危GIST病例230例，以及复发或转移性GIST病例117例的临床病理资料。本研究的开展通过上海交通大学医学院附属仁济医院医学伦理委员会审批（审批号：KY2021-140-B）。

二、纳入标准和排除标准

纳入标准：（1）病理及基因检测证实为具有*KIT*或*PDGFRA*基因“纯合性”突变的GIST，并具有完整临床病理信息；（2）具有*KIT*基因11外显子“杂合性”突变、经过手术完整切除，并具有完整的临床病理及预后信息的高危GIST；（3）具有*KIT*基因11外显子突变、复发或转移性GIST，并具有完整的临床病理及预后信息。

排除标准：（1）围手术期死亡患者；（2）合并其他恶性肿瘤。

三、*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变及“杂合性”突变的定义及检测方法

“纯合性”突变：定义为在被检测标本的肿瘤细胞占所有组织的80%以上的前提下，在一代测序结果的测序图中没有野生型的基因序列；或突变型的基因序列的峰高超过野生型基因序列的3倍。

“杂合性”突变：定义为在被检测标本的肿瘤细胞占所有组织的80%以上的前提下，在一代测序结果的测序图中，同时存在突变型基因序列或野生型基因序列，且突变型的基因序列的峰高未超过野生型基因序列的3倍，见图1。

四、观察指标和评价标准

观察指标：（1）*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变GIST患者的临床病理特征，包括患者的基因突变情况、性别、年龄、肿瘤原发部位、肿瘤最大径、核分裂象、危险度分级。（2）靶向药物治疗的效果：分为肿瘤完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）、稳定病变（stable disease，SD）和肿瘤进展（progressive disease，PD）。（3）预后分析：比较*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变与“杂合性”突变后的高危GIST患者、经过手术完整切除的无病生存率（disease-free survival，DFS）；比较复发或转移GIST中，*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变与具有*KIT*基因11外显子“杂合性”突变患者的无进展生存率（progress-free survival，PFS）。

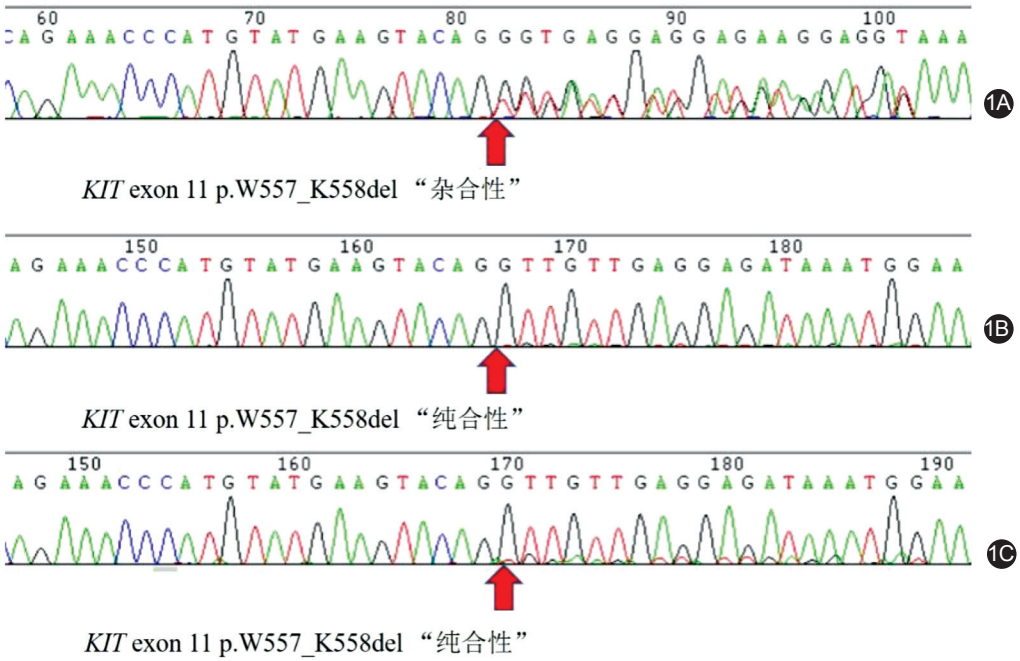


图1 *KIT*基因11外显子“纯合性”突变及“杂合性”突变判断标准的测序图 1A.测序图中同时存在正常基因序列及突变基因序列，且峰高相近，判定为“杂合性”突变；1B.测序图中只存在突变基因序列，未见正常基因序列，判定为“纯合性”突变；1C.测序图中同时存在正常基因序列及突变基因序列，且突变基因序列的峰高高于正常基因序列的3倍，判定为“纯合性”突变

评价标准：(1)危险度分级采用2008年改良的美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)标准[3]。(2)疗效评价采用Choi标准[14]，CR：病灶完全消失，无新发病灶；PR：肿瘤径线缩小≥10%或肿瘤密度减小≥15%，无新发病灶，去除不可测量病灶的明显进展；SD：不符合CR、PR或PD标准，无肿瘤进展引起的症状恶化；PD：肿瘤径线增大>10%，且密度变化不符合PR标准，出现新发病灶，新有瘤内结节或已有瘤内结节体积增大。(3)DFS定义为患者自手术后第1日至肿瘤复发、转移、死亡或末次随访日的时间；PFS定义为确诊为GIST后，到肿瘤进展、死亡或末次随访日的时间。

五、随访方法

通过门诊、电话、微信或线上APP等方式获得随访信息。随访信息包括患者的生存及复发状况、术后复查结果、是否接受靶向药物治疗、以及有无治疗的不良反应等等。随访间隔为6个月。随访截至2021年5月26日。

六、倾向评分匹配分析

1. 手术完整切除后高危GIST的DFS倾向评分匹配分析：为减少回顾性研究中协变量中存在的选择误差，比较*KIT*基因11外显子“纯合性”突变与“杂合性”突变的高危GIST患者在手术完整切除后的DFS是否有差异，将230例具有*KIT*基因11外显子“杂合性”突变的、经过手术完整切除的高危GIST患者作为对照，把年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、核分裂象以及是否进行IM辅助治疗作为匹配项目，与50例经过手术完整切除的、*KIT*基因11外显子“纯合性”突变患者进行倾向评分匹配。匹配后，两组各纳入50例患者。匹配前后的两组患者临床资料比较见表1。

2. 复发或转移性GIST接受IM一线治疗患者的PFS倾向评分匹配分析：为减少偏倚，比较*KIT*基因11外显子“纯合性”突变与“杂合性”突变的复发或转移性GIST患者接受IM一线治疗的PFS，本研究同样选择了上海交通大学医学院附属仁济医院的117例具有*KIT*基因11外显子“杂合性”突变的复发或转移性GIST患者作为对照，把患者年龄、性别、肿瘤部位作为匹配项目，与30例复发或转移的*KIT*基因11外显子“纯合性”突变患者进行了倾向评分匹配。匹配后，两组分别纳入30例患者，匹配前后的两组患者临床资料比较，见表2。

七、统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。不服从正态分布的资料采用*M*(范围)表示。计数资料采用[例(%)]表示，组间比较采用χ^2检验。倾向评分匹配按1∶1最近邻匹配法匹配。使用logistic回归分析估计倾向性评分，卡钳值设置为0.1，并使用得到的匹

表1 经手术完整切除的高危胃肠间质瘤中*KIT*基因11外显子“纯合性”突变组(“纯合”组)与“杂合性”突变组(“杂合”组)患者倾向评分匹配前后临床资料的比较[例(%)]

变量	倾向评分匹配前				倾向评分匹配后			
	“纯合”组(50例)	“杂合”组(230例)	χ^2值	*P*值	“纯合”组(50例)	“杂合”组(50例)	χ^2值	*P*值
性别			0.560	0.454			1.169	0.280
男	32(64.0)	134(58.3)			32(64.0)	37(74.0)		
女	18(36.0)	96(41.7)			18(36.0)	13(26.0)		
年龄(岁)			4.310	0.038			1.010	0.315
≤56	25(50.0)	79(34.3)			25(50.0)	30(60.0)		
>56	25(50.0)	151(65.7)			25(50.0)	20(40.0)		
肿瘤部位			2.909	0.088			0.174	0.667
胃	31(62.0)	112(48.7)			31(62.0)	33(66.0)		
非胃	19(38.0)	118(51.3)			19(38.0)	17(34.0)		
肿瘤直径(cm)			0.600	0.439			0.178	0.673
≤10	34(68.0)	143(62.2)			34(68.0)	32(64.0)		
>10	16(32.0)	87(37.8)			16(32.0)	18(36.0)		
核分裂象(个/mm^2)			8.023	0.005			0.000	1.000
≤5	9(18.0)	90(39.1)			9(18.0)	9(18.0)		
>5	41(82.0)	140(60.9)			41(82.0)	41(82.0)		
伊马替尼辅助治疗			6.517	0.011			1.772	0.183
是	44(88.0)	162(70.4)			44(88.0)	39(78.0)		
否	6(12.0)	68(29.6)			6(12.0)	11(22.0)		

表2 复发或转移性胃肠间质瘤中*KIT*基因11外显子“纯合性”突变组与“杂合性”突变组患者倾向评分匹配前后基线资料的比较[例(%)]

变量	倾向评分匹配前				倾向评分匹配后			
	“纯合”组(30例)	“杂合“组(117例)	χ^2值	*P*值	“纯合”组(30例)	“杂合”组(30例)	χ^2值	*P*值
性别			0.276	0.559			0.000	1.000
男	19(63.3)	80(68.4)			19(63.3)	19(63.3)		
女	11(36.7)	37(31.6)			11(36.7)	11(36.7)		
年龄(岁)			0.086	0.770			0.067	0.796
≤60	15(50.0)	62(53.0)			15(50.0)	16(53.3)		
>60	15(50.0)	55(47.0)			15(50.0)	14(46.7)		
肿瘤部位			7.108	0.008			0.000	1.000
胃	21(70.0)	50(42.7)			21(70.0)	21(70.0)		
非胃	9(30.0)	67(57.3)			9(30.0)	9(30.0)		

配资料进行后续的DFS和PFS生存分析。生存率的比较采用Kaplan-Meier法估计生存率,组间比较采用Log-rank检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

结 果

一、“纯合性”*KIT/PDGFRA*基因突变情况

92例“纯合性”突变类型中,以*KIT*基因突变为主,占97.8%(90/92),其中88例外显子11,1例外显子13,1例外显子17;仅2例发生*PDGFRA*基因突变,分别为外显子12和外显子18。

二、具有*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变的GIST患者临床病理特征

在92例*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变的GIST患者中,男性58例,女性34例,中位发病年龄62(31~91)岁;83例(90.2%)原发性GIST,其中有62例为局限性GIST,21例初始诊断即为转移性GIST;9例(9.8%)复发性GIST。在62例局限性GIST中,61例接受了手术完整切除,其中危险度评估为高危GIST有53例;另有1例为新辅助治疗后手术完整切除。因此,在92例具有*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变的GIST中,高危GIST、复发GIST或转移性GIST的占比较高(83/92,90.2%)。92例患者临床病理特征信息见表3,诊治流程和转归见图2。

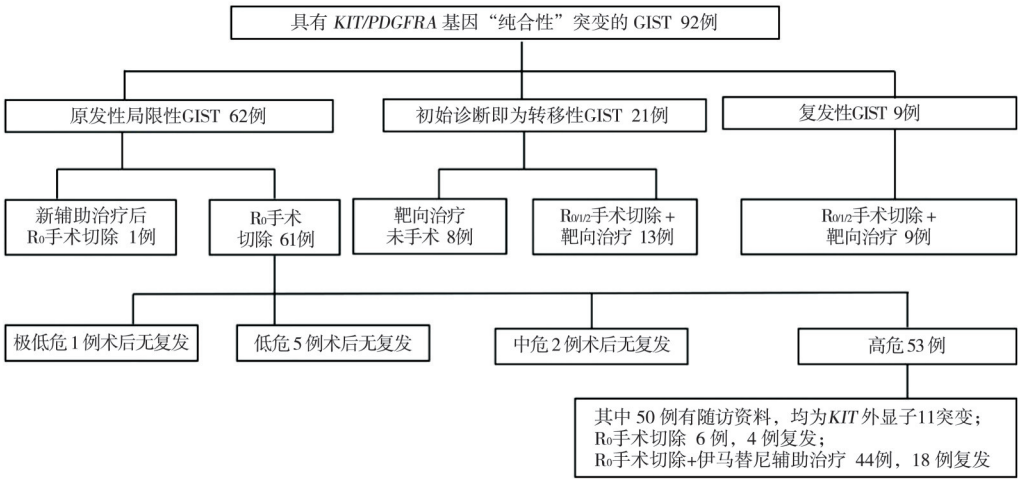
三、具有*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变的GIST患者靶向药物治疗效果

本研究中,9例患者初始诊断后直接接受了靶向药物治疗。其中,21例初始诊断即为转移性GIST的患者中有8例未经手术切除,直接采用了靶向药物治疗;1例原发性高危GIST患者也直接采用了IM新辅助治疗。

表3 *KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变的92例胃肠间质瘤患者临床病理资料

临床病理资料	数据[例(%)]
性别	
男	58(63.0)
女	34(37.0)
年龄[岁,*M*(范围)]	62(31~91)
GIST类型	
复发性	9(9.8)
“杂合性”突变	5(5/9)[a]
突变状态不明	4(4/9)[b]
原发性	83(90.2)
转移性	21(25.3)
未手术	8(38.1)
手术R_0、R_1和R_2切除	13(61.9)
局限性	62(74.7)
R_0切除术	61(98.4)
新辅助伊马替尼靶向治疗+R_0切除术	1(1.6)
肿瘤部位[c]	
胃	36(59.0)
小肠	15(24.6)
直肠	3(4.9)
其他[b]	7(11.5)
肿瘤最大径(cm)[d]	
<2	1(1.6)
~5	8(13.1)
~10	29(47.5)
>10	23(37.7)
核分裂象(个/5 mm^2)[c]	
<5	11(18.0)
6~10	6(9.8)
>10	44(72.1)
NIH危险度分级[a]	
高危	53(86.9)
中危	2(3.3)
低危	5(8.2)
极低危	1(1.6)

注:[a]5例原发肿瘤标本的*KIT/PDGFRA*基因突变的具体类型与复发肿瘤标本是一致的,但为“杂合性”突变;[b]有4例标本原发肿瘤基因突变是“杂合或纯合状态”不明;[c]仅针对直接行R_0切除术的61例患者;[d]其他是指盆、腹腔或原发部位不明



注：危险度评估采用2008年改良的美国国立卫生研究院（NIH）标准

图2 92例*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变的胃肠间质瘤（GIST）病例诊断和处理流程图

9例直接接受靶向治疗的病例中，有5例具有完整影像学随访资料：（1）3例为*KIT*基因11外显子“纯合性”突变，随访结果显示，影像学评估均达到PR，其中2例在IM新辅助治疗后进行了手术切除，术后病理显示：肿瘤细胞退缩，间质纤维化，炎性反应细胞浸润，有明显的治疗反应；另1例*KIT*基因11外显子558_563del的GIST，在IM治疗3个月后疗效评估为PR，但5个月后出现肿瘤迅速进展。（2）另外2例为*PDGFRA*基因“纯合性”突变者，初始诊断即为转移性GIST，其中1例是原发肿瘤位于胃体大弯侧，脾胃间隙，最大径19 cm，穿刺病理证实GIST，基因检测结果显示：*PDGFRA*基因12外显子的“纯合性”缺失突变，应用IM行转化治疗，原发肿瘤在2年内持续缩小至今6 cm，影像学评估为PR；另1例初诊为胃GIST伴肝脏多发转移，穿刺证实为GIST，基因检测结果为*PDGFRA*基因D842V“纯合性突变”，入组阿伐替尼临床试验，6个月后肿瘤影像学评估为PR，但在10个月出现原发病灶的局部进展，后因肿瘤破裂手术，术后病理显示：大部分肿瘤区域有明显的治疗反应，但残留小部分有活性的区域，肿瘤细胞密集，异型性明显。

四、预后分析

1.*KIT/PDGFRA*基因“纯合性”突变GIST组：全组中位随访时间49（8~181）个月，92例中有50例（54.4%）伴有肿瘤转移或在随访期间出现肿瘤复发或进展，12例（13.0%）因肿瘤死亡。92例患者中，有2例中危GIST，5例低危GIST，1例极低危GIST均采用手术完整切除；其中1例中危GIST术后加用了1年IM辅助治疗，上述病例随访期间均未出现肿瘤复发。

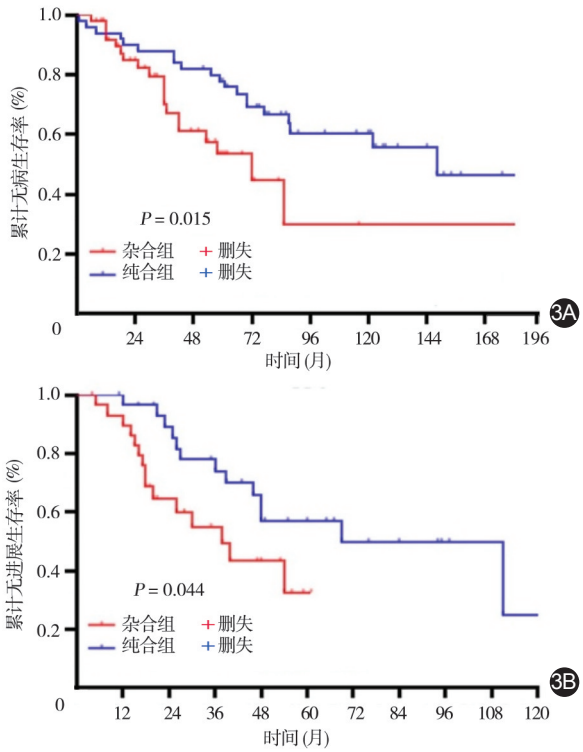


图3 倾向性评分匹配后，*KIT*基因11外显子“杂合性”突变（杂合组）与“纯合性”突变（纯合组）的胃肠间质瘤（GIST）患者预后比较 3A. 原发性高危GIST接受R_0手术切除后，*KIT*基因11外显子“杂合性”突变与“纯合性”突变的GIST患者无病生存曲线比较；3B. 复发性或转移性GIST，应用伊马替尼作为一线治疗药物，*KIT*基因11外显子“杂合性”突变与“纯合性”突变的GIST患者无进展生存曲线比较

2. 两组倾向评分匹配后的预后比较：与具有*KIT*基因11外显子“杂合性”突变的高危GIST相比，具有*KIT*基因11外显子“纯合性”突变的高危GIST患者手术完整切除后的DFS更短（72个月比148个月，P=0.015），见图3A。与接受IM一线治疗的*KIT*基因11外显子

“杂合性”突变的复发或转移性GIST相比，接受IM一线治疗的*KIT*基因11外显子“纯合性”突变的复发或转移性GIST患者PFS更短（38个月比69个月，*P*=0.044），见图3B。差异均有统计学意义。

讨 论

本研究共纳入92例具有*KIT*或*PDGFRA*基因“纯合性突变”的GIST，是目前国内或国际上纳入的具有“纯合性”突变的GIST病例数最多的一项研究，可能是因为具有“纯合性”突变的GIST发生率低（4.1%）[13]。本研究中，上海交通大学医学院附属仁济医院2008年1月至2021年5月期间，对1 385例GIST病例开展*KIT/PDGFRA*基因检测，发现“纯合性”突变仅有70例（5.1%）。早在2007年，就有学者观察到具有“纯合性”突变的GIST[15]。本文通信作者之一、上海胃肠间质瘤诊疗协作组中复旦大学附属中山医院侯英勇教授曾在2009年一次国际会议中提出，“纯合性”突变的GIST患者预后较差，但相关的文献报道非常少，仅有4篇，“纯合性”突变这一概念并不为人所熟知[15-18]。

本研究结果显示，在具有*KIT/PDGFRA*“纯合性”突变的GIST中，大部分病例为高危GIST、复发GIST、或转移性GIST（83/91，91.2%）。同样地，在Wozniak等[16]的一项大样本GIST研究中，发现有4%（17/427）的GIST有*KIT*基因11外显子纯合性突变，其中12例为缺失突变，4例为点突变，1例为复合突变；其中大多数病例（11/17）为高危或播散性GIST。Lasota等[15]报道36例具有纯合性基因突变的GIST，所有纯合突变都发生在*KIT*基因第11外显子中，包括点突变和缺失；肿瘤的平均大小为12 cm，平均核分裂象为32/50高倍视野；在不用IM治疗的情况下，患者的平均生存时间是33.4个月。本研究和以往研究都表明，具有*KIT*基因“纯合性”突变的GIST具有高度侵袭性的生物学行为。此外，Lasota等[15]发现，有2例GIST的原发肿瘤为“杂合性”突变，而转移灶为“纯合性”突变。在本研究中，有5例GIST患者的原发肿瘤标本为*KIT*基因“杂合性”突变，而在复发标本中转变为“纯合性”突变。这些结果都提示，癌基因突变状态的“杂合”向“纯合”的转变在肿瘤进展中起了重要作用。

在Chen等[17]和Lourenço等[18]的研究中，探讨了出现这种“纯合性”突变的机制。在一代测序的结果图中，出现野生型序列缺失的原因有可能是真正的纯合性突变，即两条同源染色体上的等位基因都发生了同样的突变；也可能是一条染色体上的基因发生了突变，另一条染色体上未突变的等位基因发生了缺失；也可能是一条染色体上的基因发生了突变且发生了扩增，另一条染色体上的等位基因还是野生型。在这两项研究中，分别应用了荧光原位杂交、比较基因组杂交以及对全基因组单核苷酸多态性位点分析，发现在大部分具有*KIT*基因11外显子“纯合性”突变的GIST中，是真正的纯合性突变，并具有4号染色体的中性杂合性缺失，也就是说有丝分裂过程中出现了同源染色体不分离是出现“纯合性”突变的原因。

Chen等[17]还进一步分析了具有纯合性*KIT*基因突变的GIST恶性程度更高的原因。由于*KIT*基因和*PDGFRA*基因编码的蛋白是一种酪氨酸激酶，它们需要形成同源二聚体，然后信号通路再进一步传导下去。一般认为，只有形成同源二聚体的两个*KIT*蛋白都是突变型的，才能异常地激活下游通路，最后引起肿瘤形成。如果是杂合性突变，两个都是突变型的*KIT*蛋白形成同源二聚体的概率是25%，而纯合性突变的话，这个概率就会上升到100%，也就是说肿瘤的增殖活性会增高4倍。在Chen等[17]的研究中，纯合性突变的GIST的TOPO异构酶的活性，相比杂合性突变的活性高出近4倍，这也是支持这一分析的依据。在本次研究中，我们仅以一代测序结果作为判断的标准，并没有区分具体原因，所以可能不是真正的纯合性突变，因此，我们在纯合性突变的名称上加了双引号以示区别。

*KIT*或*PDGFRA*基因的小分子酪氨酸激酶抑制剂的出现，极大地改善了GIST患者的预后。但这些靶向药物对*KIT*或*PDGFRA*基因“纯合性”突变的GIST是否仍然有效，尚不明确。以往文献中仅有1篇提到了IM对*KIT*基因“纯合性”突变的影响。在Lasota等[15]的研究中，8例有*KIT*基因“纯合性”突变的晚期GIST患者未经手术治疗，仅用IM治疗；最初，分别有6例和1例出现PR和SD；然而，4例患者在短暂的缓解期（3例患者为5个月，1例患者为2个月）后立即出现了PD；其中在1例对IM耐药的患者中发现了*KIT*基因的继发性突变（V654A）。本研究发现，3例具有*KIT*基因11外显子“纯合性”突变的患者在IM治疗期间均出现了肿瘤缩小，密度降低，疗效评价达到PR。其中2例在IM新辅助治疗后进

行了手术切除,术后病理显示肿瘤细胞有明显退缩,间质纤维化,泡沫细胞反应,有明显的治疗反应;但另有1例*KIT*基因11外显子558_563del的GIST,虽然在IM治疗3个月后疗效评估为PR,但5个月后出现肿瘤迅速进展。这些结果表明,IM对*KIT*基因"纯合性"突变的GIST仍然有效,但可能有效控制时间更短。

值得注意的是,本研究还报道了2例*PDGFRA*基因"纯合性"突变的GIST,这在以往文献中尚未见报道。这2例*PDGFRA*基因突变的GIST均为初始诊断即为转移性GIST,都未经手术,仅活检证实,因此,我们可以清楚地观察到靶向药物对肿瘤的疗效。本研究结果显示,针对*PDGFRA*基因18外显子的靶向治疗药物阿伐替尼,其对*PDGFRA*基因D842V"纯合性"突变的患者仍然有效。另1例GIST患者为*PDGFRA*基因12外显子缺失"纯合性"缺失突变,以往文献证实,IM对该类型突变的"杂合性"突变有效[19]。本研究结果也同样提示:IM对该类型的"纯合性"突变同样有效。

本团队在以往的一项单中心研究中已经证实,在所有不同基因突变类型的GIST中,具有*KIT*基因11外显子"纯合性"突变的高危GIST患者在手术完整切除加术后IM辅助治疗的情况下,复发率最高[13]。对于总生存期,这一基因突变类型也是独立的预后影响因素[13]。为了进一步明确基因状态"杂合"和"纯合"对于靶向药物及GIST患者的预后影响,本研究首次比较了*KIT*基因11外显子"纯合性"突变和"杂合性"突变的高危GIST在手术完整切除后的DFS是否有区别;以及在复发或转移性GIST中,IM作为晚期一线治疗药物,两者的PFS是否有区别。研究结果显示:"纯合性"突变的GIST患者术后复发率更高,IM有效控制时间更短。但对于*PDGFRA*基因18外显子"纯合性"突变的GIST,阿伐替尼的控制时间是否较"杂合性"突变的GIST缩短,需要更多的病例来进一步证实。

总之,*KIT/PDGFRA*基因"纯合性"突变的GIST发生率较低,虽然相关靶向药物对于具有*KIT/PDGFRA*基因"纯合性"突变的GIST仍然有效,但患者的术后复发率高,IM有效控制时间短。因此,我们仍然有必要寻找更有效的治疗方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

贡献声明 沈艳莹、李晓琦、杨琳希、汪明负责文章设计、撰写及统计分析;方勇、聂明明、何子锐负责患者信息收集及数据整理;侯英勇、曹晖、汪明、沈坤堂负责论文写作指导及基金支持等

参 考 文 献

[1] Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology[J]. Nat Rev Cancer, 2011,11(12):865-878. DOI:10.1038/nrc3143.

[2] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites[J]. Semin Diagn Pathol, 2006,23(2):70-83.DOI: 10.1053/j.semdp.2006.09.001.

[3] 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.

[4] Li K, Cheng H, Li Z, et al. Genetic progression in gastrointestinal stromal tumors: mechanisms and molecular interventions[J]. Oncotarget, 2017,8(36):60589-60604. DOI: 10.18632/oncotarget. 16014.

[5] Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors[J]. Clin Cancer Res, 2003,9(9): 3329-3337.

[6] Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours[J]. Eur J Cancer, 2006,42(8): 1093-1103. DOI:10.1016/j.ejca.2006.01.030.

[7] Pogorzelski M, Falkenhorst J, Bauer S. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumor requiring specific treatments[J]. Curr Opin Oncol, 2016,28(4):331-337.DOI: 10.1097/CCO. 0000000000000303.

[8] Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2017,3 (5):602-609. DOI:10. 1001/jamaoncol. 2016.5751.

[9] Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial[J]. J Clin Oncol, 2014,32(15):1563-1570. DOI:10.1200/JCO.2013.51.2046.

[10] Wang M, Xu J, Zhao W, et al. Prognostic value of mutational characteristics in gastrointestinal stromal tumors: a single-center experience in 275 cases[J]. Med Oncol, 2014,31(1):819. DOI: 10.1007/s12032-013-0819-x.

[11] Dhillon S. Avapritinib: first approval[J]. Drugs, 2020,80(4): 433-439. DOI:10.1007/s40265-020-01275-2.

[12] 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.

[13] Shen YY, Ma XL, Wang M, et al. Exon 11 homozygous mutations and intron 10/exon 11 junction deletions in the KIT gene are associated with poor prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer Med, 2020,9(18): 6485-6496. DOI:10.1002/cam4.3212.

[14] 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.

[15] Lasota J, vel Dobosz AJ, Wasag B, et al. Presence of homozygous KIT exon 11 mutations is strongly associated with malignant clinical behavior in gastrointestinal stromal tumors[J]. Lab Invest, 2007, 87(10):1029-1041. DOI:10.1038/labinvest.3700628.

[16] 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.

[17] Chen LL, Holden JA, Choi H, et al. Evolution from heterozygous to homozygous KIT mutation in gastrointestinal stromal tumor correlates with the mechanism of mitotic nondisjunction and significant tumor progression[J]. Mod Pathol, 2008, 21(7):826-836. DOI:10.1038/modpathol. 2008.46.

[18] Lourenço N, Hélias-Rodzewicz Z, Bachet JB, et al. Copy-neutral loss of heterozygosity and chromosome gains and losses are frequent in gastrointestinal stromal tumors [J]. Mol Cancer, 2014, 13:246. DOI:10.1186/1476-4598-13-246.

[19] 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.

《中华胃肠外科杂志》第六届编辑委员会成员名单

顾　　问（按姓氏拼音首字母排序）：

蔡三军　黎介寿　李　宁　刘玉村　王国斌　汪建平　郑　树　周总光　朱正纲

总 编 辑　兰　平

副总编辑（按姓氏拼音字母为序）：

顾　晋　何裕隆　季加孚　李国新　秦新裕　任建安　王　杉　吴小剑　张忠涛　郑民华

编辑委员（按姓氏拼音字母为序）：

蔡建春　曹　晖　曹　杰　陈俊强　陈　凛　陈龙奇　陈路川　程向东　池　畔　崔书中
戴冬秋　邓艳红　丁克峰　董剑宏　杜建军　杜晓辉　方文涛　房学东　冯　波　傅传刚
傅剑华　郜永顺　龚建平　顾　晋　韩方海　何裕隆　胡建昆　胡文庆　胡志前　黄昌明
黄　华　黄美近　黄忠诚　季加孚　姜可伟　江志伟　揭志刚　康　亮　兰　平　李国新
李乐平　李心翔　李　勇　李幼生　李子禹　梁　寒　林国乐　刘炳亚　刘　骞　刘颖斌
马晋平　潘　凯　潘志忠　彭俊生　钱　群　秦新裕　任东林　任建安　沈　琳　苏向前
孙益红　所　剑　陶凯雄　童卫东　汪　欣　王存川　王海江　王　宽　王昆华　王　烈
王　群　王　杉　王锡山　王　屹　王振军　王自强　卫　勃　卫洪波　魏　东　吴国豪
吴小剑　武爱文　肖　毅　徐惠绵　徐瑞华　徐泽宽　许剑民　薛英威　燕　速　杨　桦
姚宏亮　姚宏伟　姚琪远　叶颖江　于颖彦　余　江　余佩武　袁维堂　臧　潞　张　卫
张忠涛　章　真　赵青川　赵　任　郑民华　钟　鸣　周平红　周岩冰　周志伟　朱维铭

通讯编委（按姓氏拼音字母为序）：

陈　功　陈心足　邓靖宇　高志冬　韩加刚　何国栋　何显力　何晓生　胡彦锋　黄　俊
季　刚　江从庆　姜　军　靖昌庆　柯重伟　李　明　李太原　李晓华　李永翔　练　磊
林宏城　刘凤林　卢　云　马君俊　戎　龙　申占龙　沈坤堂　宋　武　孙　锋　孙凌宇
孙跃明　唐　磊　汪学非　王　颢　王　林　王　黔　王　权　王　伟　王旭东　魏　波
吴　涛　谢忠士　严　超　严　俊　杨　力　杨盈赤　俞金龙　袁　勇　曾长青　张　宏
张　俊　张连海　张文斌　赵　刚　赵永亮　郑朝辉　钟芸诗　周　烨　朱　骥　朱甲明

特约审稿专家（按姓氏拼音字母为序）：

柴宁莉　陈瑛罡　戴　勇　刁德昌　董　平　黄　颖　柯　嘉　刘　浩　刘　屹　刘忠臣
楼　征　钱　锋　王海屹　王晰程　王振宁　吴秀文　吴舟桥　赵　刚　叶再生　张　鹏
张信华