

胃肠间质瘤诊治的发展历程与方向



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(北京 100142)

人们对胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)的认知过程被认为是实体瘤发展的成功典范,从病理形态学的发现到蛋白水平的鉴别,再至关键分子机制的破解,最后针对特异分子靶点药物的研发,这一历经近百年的研究历程奠定了目前对胃肠间质瘤成功诊治的基础。现简述GIST诊治的发展历程并对其未来的发展方向做初步探讨。

1 GIST的初步认知与药物治疗的艰难前行

早在1909年,西班牙解剖学家Cajal^[1]发现了一种起源于胃肠道的间质干细胞——Cajal细胞(intestinal cell of Cajal, ICC),它不属于神经细胞却与神经功能密切相关,该细胞呈网状结构分布于胃肠道的肌层之间,是胃肠道慢波活动(基本电节律)的起搏点,类似于心脏的窦房结区的起搏细胞,调节内脏的运动,参与胃肠道的运动性疾病(如巨结肠病变和胃肠道动力障碍)和胃肠道肿瘤的发病机制,这种细胞被命名为Cajal细胞。

在20世纪40年代,普遍认为它仅是胃肠道平滑肌肿瘤,包括平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、平滑肌母细胞瘤和多形性母细胞瘤,直到20世纪60年代,晚期电子显微镜的应用揭示其中一种间质肿瘤细胞缺乏平滑肌细胞结构,Stout^[2]最早提出“奇异的胃肠间质肿瘤”这一概念。于20世纪80年代早期,免疫组织化学的应用发现该类肿瘤细胞同时缺乏平滑肌细胞的免疫表型,Mazur等^[3]在1983年最早将这种缺乏平滑肌细胞超微结构和缺乏神经鞘瘤免疫组织化学特征的非上皮肿瘤称为“GIST”。

即使发现了这种不同于其他软组织肉瘤的间叶来源肿瘤,但对于转移或复发的GIST,药物治疗选择与其他软组织肉瘤并无差异,多中心研究^[4-5]发

现,无论是阿霉素、异环磷酰胺及其他细胞毒药物,无论单药使用还是联合化疗,客观疗效仅为0~5%,其中位生存期仅有9~20个月。

2 GIST关键发病机制的破解

日本学者Hirota等^[6]在1998年首先发现在GIST的跨膜蛋白与酪氨酸激酶区,编码原癌基因受体酪氨酸激酶的c-kit互补DNA序列发生突变,相关的kit突变蛋白可在配体缺失情况下被持续激活,而突变的c-kit互补DNA的转染可让小鼠Ba/F3淋巴样细胞出现恶变,提示c-kit基因的突变促使GIST发生与发展。Heinrich等^[7]2003年报道,在c-kit突变缺失的GIST中出现可激活下游信号传导与肿瘤进展相关的细胞遗传学改变的PDGFRA基因突变,因此,这种新的突变被认为与c-kit突变相互排斥的另一种GIST发病机制。以上这两个重要研究的发现不仅使人们真正揭开了GIST的面纱,而且为后续分子靶向药物的精准治疗提供了作用靶点。

2 Patient Zero的故事

芬兰肿瘤内科医生Joensuu面对1例50岁经多线化疗耐药的转移性GIST女性患者,他向专长于软组织肉瘤化疗的美国Demetri教授咨询,Demetri教授给出了两个建议:①一种新的化合物,初步证实其在常规化疗失败的GIST中具有一定疗效;②以c-kit/PDGFR/bcr-abl为靶点,代号为STI571的新型分子靶向药物,因其在慢性粒细胞白血病中获得了极佳的疗效,同时在体外研究中发现其可以快速去除GIST细胞的磷酸化。Joensuu医生选择了从未在人体中尝试过的STI571,即后来被命名为伊马替尼的药物。在随后的治疗中获得了神奇的疗效,患者的肿瘤在短期内迅速退缩并维持了长期的疗效。这一偶然的选择使得长期困扰晚期GIST药物治疗的难题得到了最直接的破解。该患者在后来发表的论文中被称为“Patient Zero”^[8]。

3 伊马替尼治疗 GIST 的快车道

由于伊马替尼在 Patient Zero 治疗中的神奇疗效,催生了针对伊马替尼的 I 期临床试验的快速开展,在未发现剂量限制性毒性的情况下,伊马替尼 400 mg/d 被 I 期临床研究结果所推荐^[9]。

在随后的 II 期临床研究中,不仅进一步证实了伊马替尼治疗转移性 GIST 的肯定疗效与良好的安全性,同时奠定了伊马替尼临床治疗中的几个重要概念:①伊马替尼初始治疗剂量为 400 mg/d,增加初始剂量不能提高疗效;②伊马替尼治疗获得肿瘤稳定的患者与肿瘤缓解患者的总生存期相当;③不同 c-kit 基因突变类型对伊马替尼治疗的疗效反应有明显差异,其中 c-kit 基因外显子 11 突变疗效最佳^[10]。基于 II 期临床试验结果,美国和欧盟的食品药品监督管理局均通过快速通道批准了伊马替尼治疗转移性 GIST 的适应证。

在美国与欧洲同期开展的两项设计完全相同的提高伊马替尼剂量治疗标准剂量失败的 GIST III 期临床研究中,得到了类似的结果,即伊马替尼剂量 400 mg/d 治疗失败后增加剂量至 800 mg/d 可使得约 1/3 的患者再次获得肿瘤控制;同时集合分析发现,c-kit 基因外显子 9 突变患者,初始治疗采用 800 mg/d 比 400 mg/d 可获得更好的效果^[11-12]。

由于伊马替尼在转移性 GIST 中获得的明确疗效,美国与欧洲先后开展了将伊马替尼用于局限可切除伊马替尼辅助治疗的研究,结果显示,伊马替尼辅助治疗可显著提高患者术后的无复发生存率,这使得伊马替尼成为首个被批准用于实体瘤辅助治疗的分子靶向药物^[13-14]。

中国学者同期开展了伊马替尼在中国 GIST 患者中应用的临床研究,不仅在全球领域为 GIST 药物治疗做出了自己的贡献,同时为中国 GIST 患者制定了区别于西方 GIST 患者的治疗策略。Zhan 等^[15]在全球首先报道了伊马替尼辅助治疗的数据;Li 等^[16]在全球率先发表了伊马替尼辅助治疗 3 年的结果;同时在伊马替尼增加剂量的研究^[17]中发现,中国 GIST 患者适合的增加剂量标准为 600 mg/d,不同于西方 GIST 患者的 800 mg/d。Du 等^[18]在全球开展了唯一一项伊马替尼联合手术在转移性 GIST 中的随机对照研究,数据显示,伊马替尼治疗转移性 GIST 获得肿瘤缓解时施行肿瘤完整切除术可能有效延长患者总生存时间。

4 耐药——GIST 亦未逃脱的困局

对于实体瘤药物治疗来讲,药物的继发性耐药始终是困扰其前行的难题,GIST 的治疗也未能逃脱这一局面。在伊马替尼为转移性 GIST 患者提供了近 3 年的肿瘤控制时间之后,同样出现了伊马替尼的继发性耐药^[10]。舒尼替尼与瑞戈非尼在后期的 III 期临床研究^[19-20]中显示了其可进一步控制耐药 GIST 并延长生存的证据,为伊马替尼耐药后的二线和三线治疗提供了选择。即便如此,舒尼替尼与瑞戈非尼再也未能重现伊马替尼一线治疗时的神奇疗效,多数患者在肿瘤控制数月后再次发生进展。如何更好地克服伊马替尼继发性耐药成为目前 GIST 治疗的最主要难题。

5 GIST 药物治疗的方向

尽管 c-kit/PDGFR 基因突变被证实为多数 GIST 发生的核心机制,但仍然有约 10%~15% 未发生基因突变的野生型 GIST 无法明确其发病机制,这使得野生型 GIST 无法获得类似针对性的治疗。依据现有研究发现,野生型 GIST 被分为如下亚组:琥珀酸脱氢酶 B (succinate dehydrogenase B, SDHB) 缺失 GIST、I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis 1, NF1) 样 GIST、BRAF 突变 GIST^[21-23],未能明确发病机制的野生型 GIST 被称为 quadruple-WT GIST。最新研究^[24]数据发现,FGFR1 与 NTRK3 突变可能成为另一种野生型亚组的发病机制。针对 SDHB 缺失 GIST, Linsitinib 作为胰岛素生长因子-1 受体高选择性的小分子抑制剂,正在进行前瞻性的临床研究^[25],而 BRAF 抑制剂 Dabrafenib 个案治疗获得了明确的疗效^[26]。对野生型 GIST 发病机制的进一步破解及其与针对不同机制的新药研发成为 GIST 未来的重要方向之一。

对耐药 GIST 精准治疗的实现同样有赖于耐药机制的逐一破解,现有研究^[27]显示,半数耐药 GIST 会发生 kit 基因的继发突变,被认为是继发耐药的重要机制之一,依据继发耐药类型选择治疗药物已经具备一定基础。c-kit 基因常见的继发基因突变类型为外显子 13、14 与 17 突变^[28],舒尼替尼对外显子 13 与 14 突变显示了相对更好的疗效^[29],而在索拉非尼的体外研究中显示出对外显子 17 突变 GIST 细胞系的抑制作用^[30],这种对不同突变类型 GIST 抑制作用的差异为耐药后 GIST 的精准治疗提供了药物选择依据。但遗憾的是,依旧有半数未发生继发基因突变的 GIST 其耐药机制并不明确,c-kit 基因下游通路信号的激活被认为可能与耐药相关,而无论 RAS/RAF/MEK、STAT、PI3K/AKT/

mTOR 通路的研究均未能取得突破性的进展^[30-34],而同步进行的多项新药研究也未能得出预期中的疗效,因此,耐药 GIST 精准治疗的实现依旧困难重重。

随着分子检测技术的进步,新的技术手段为精准医学的实现提供了有效的保障。第二代测序技术基于其测序深、高通量等特点,有可能检测到低频突变的基因,为寻找新的 GIST 耐药机制、新的作用靶点提供了有效的技术支持。第二代测序技术已初步应用于 GIST 的基因检测中,并证实其在 GIST 基因检测应用中是可行的^[35-36];同时发现即使在未经治疗的 c-kit 突变 GIST 中,也存在不同 GIST 克隆同时被检测到^[37],这与既往的 GIST 耐药前均为同一肿瘤克隆的认知是存在明显差异的。同时,液体活检技术,相比于组织活检,具有动态性、可重复性、可克服肿瘤异质性等优点,对于 kit 基因继发突变的早期检测,及时调整治疗策略具有重要的临床价值。来自韩国的一项研究^[38]发现,在 GIST 患者接受伊马替尼治疗过程中,外周血基因突变检测可在临床影像发现肿瘤耐药前,提前 5 个月发现继发突变基因的出现,这一现象提示外周血动态检测 c-kit/PDGFR 基因可提前预警继发耐药现象,有助于即时做出治疗决策的调整。同时一项日本的研究^[39]发现,外周血循环肿瘤细胞 DNA 的丰度变化与伊马替尼、舒尼替尼临床治疗的疗效变化是一致的,特别是对于接受伊马替尼术后辅助治疗而影像学并无肿瘤征象的患者来说,循环肿瘤细胞 DNA 可有效监测病情变化与并准确评估辅助治疗疗效,并可早期提示肿瘤复发可能。

GIST 的认知过程与药物研发、治疗过程是实体瘤精准治疗经典的代表,其成功的经验与面临的困难均可为其我把你实体瘤带来重要的借鉴意义。同样,GIST 治疗依旧面临着诸多难题亟待解决。

参考文献

- Cajal SR. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Paris: Maloine, 1911: 891-942.
- Stout AP. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. Cancer, 1962, 15: 400-409.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol, 1983, 7(6): 507-519.
- Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, et al. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. Cancer Invest, 2002, 20(5-6): 605-612.
- Trent JC, Beach J, Burgess MA, et al. A two-arm phase II study of temozolomide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas. Cancer, 2003, 98(12): 2693-2699.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science, 1998, 279(5350): 577-580.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science, 2003, 299(5607): 708-710.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med, 2001, 344(14): 1052-1056.
- van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer, 2002, 38 Suppl 5: S83-S87.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med, 2002, 347(7): 472-480.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol, 2008, 26(4): 626-632.
- Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer, 2005, 41(12): 1751-1757.
- 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. Lancet, 2009, 373(9669): 1097-1104.
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA, 2012, 307(12): 1265-1272.
- Zhan WH, China Gastrointestinal Cooperative Group. Efficacy and safety of adjuvant post-surgical therapy with imatinib in patients with high risk of relapsing GIST. 2007 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol, 25: 18s (Suppl, abstr10045).
- Li J, Gong FJ, Shen L, et al. Post-operative imatinib in patients with intermediate or high risk gastrointestinal stromal tumour. Euro J Sur Oncol, 2011, 37(4): 319-324.
- Li J, Shen L, Gong J, et al. The efficacy of dose escalation in Chinese patients with advanced GIST after 400 mg imatinib resistance: A prospective study. World J Gastroenterol, 2012, 18(7): 698-703.
- Du CY, Zhou Y, Song C, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. Eur J Cancer, 2014, 50(10): 1772-1778.
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet, 2006, 368(9544): 1329-1338.
- 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. *Lancet*, 2013, 381(9863): 295-302.
- 21 Janeway KA, Kim SY, Lodish M, *et al.* Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(1): 314-318.
 - 22 Nannini M, Astolfi A, Urbini M, *et al.* Integrated genomic study of quadruple-WT GIST (KIT/PDGFRA/SDH/RAS pathway wild-type GIST). *BMC Cancer*, 2014, 14: 685.
 - 23 Agaram NP, Wong GC, Guo T, *et al.* Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47(10): 853-859.
 - 24 Shi E, Chmielecki J, Tang CM, *et al.* FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in "Wild-Type" gastrointestinal stromal tumors. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 339.
 - 25 <https://clinicaltrials.gov/Linsitinib> in treating patients with gastrointestinal stromal tumors. NCT01560260.
 - 26 Falchook GS, Trent JC, Heinrich MC, *et al.* BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance. *Oncotarget*, 2013, 4(2): 310-315.
 - 27 Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, *et al.* Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*, 2006, 24(29): 4764-4774.
 - 28 Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, *et al.* Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*, 2008, 26(33): 5352-5359.
 - 29 Heinrich MC, Marino-Enriquez A, Presnell A, *et al.* Sorafenib inhibits many kinase mutations associated with drug-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(8): 1770-1780.
 - 30 Ríos-Moreno MJ, Jaramillo S, Díaz-Delgado M, *et al.* Differential activation of MAPK and PI3K/AKT/mTOR pathways and IGF1R expression in gastrointestinal stromal tumors. *Anticancer Res*, 2011, 31(9): 3019-3025.
 - 31 Bauer S, Duensing A, Demetri G D, *et al.* KIT oncogenic signaling mechanisms in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor: PI3-kinase/AKT is a crucial survival pathway. *Oncogene*, 2007, 26(54): 7560-7568.
 - 32 Sápi Z, Füle T, Hajdu M, *et al.* The activated targets of mTOR signaling pathway are characteristic for PDGFRA mutant and wild-type rather than KIT mutant GISTs. *Diagn Mol Pathol*, 2011, 20(1): 22-33.
 - 33 Ricci R, Maggiano N, Castri F, *et al.* Role of PTEN in gastrointestinal stromal tumor progression. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128(4): 421-425.
 - 34 Li J, Dang Y, Gao J, *et al.* PI3K/AKT/mTOR pathway is activated after imatinib secondary resistance in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Med Oncol*, 2015, 32(4): 111.
 - 35 Gleeson FC, Kipp BR, Kerr SE, *et al.* Kinase genotype analysis of gastric gastrointestinal stromal tumor cytology samples using targeted next-generation sequencing. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(1): 202-206.
 - 36 Hechtman JF, Zehir A, Mitchell T, *et al.* Novel oncogene and tumor suppressor mutations in KIT and PDGFRA wild type gastrointestinal stromal tumors revealed by next generation sequencing. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54(3): 177-184.
 - 37 Gao J, Li J, Li Y, *et al.* Intratumoral KIT mutational heterogeneity and recurrent KIT/PDGFRA mutations in KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30241-20149.
 - 38 Kang G, Bae BN, Sohn BS, *et al.* Detection of KIT and PDGFRA mutations in the plasma of patients with gastrointestinal stromal tumor. *Target Oncol*, 2015, 10(4): 597-601.
 - 39 Wada N, Kurokawa Y, Takahashi T, *et al.* Detecting secondary c-kit mutations in the peripheral blood of patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Oncology*, 2016, 90(2): 112-117.

收稿日期: 2017-01-16

本文编辑: 蒲素清