

从胃肠间质瘤治疗模式转变看肿瘤精准治疗的未来

王 猛^{1,2}, 王贵玉^{1,2}

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 2. 哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)治疗方式经历巨大转变, 手术不再是唯一的治疗方式。靶向药物酪氨酸酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的出现, 使 GIST 治疗进入靶向时代。以伊马替尼为代表的 TKI 已成为晚期 GIST 治疗的基石。新型 TKI 丰富了治疗的选择, 改善了晚期四线治疗无药可用的尴尬局面。随着研究的深入, 对 c-kit/PDGFR 及其他基因相关通路的探索, 对 GIST 致病基因及突变位点的认识不断丰富, 推动着新的靶向药物不断涌现。根据患者基因检测结果, 选择最有效的靶向药物, 优化最佳药物治疗剂量, 从而实现个体化、差异化的分子靶向治疗将成为未来的治疗趋势。

关键词: 胃肠间质瘤; 外科学; 治疗模式; 酪氨酸酶抑制剂; 耐药

中图分类号: R730.262 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)06-0434-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.06.B004

Transformation of Therapeutic Modalities for Gastrointestinal Stromal Tumor: Perspective of Precision Tumor Therapy

WANG Meng^{1,2}, WANG Gui-yu^{1,2}

(1. Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: The therapeutic modalities of gastrointestinal stromal tumor (GIST) have been changed constantly and surgery is no longer the only treatment choice. The introduction of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor (TKI) targeting the KIT and PDGFR proteins, revolutionizes medical management of unresectable advanced and metastatic GIST and leads to target therapy era. The new emerging TKIs have enriched treatment options and improved the embarrassing situation of no available fourth-line drugs. Studies have shown that GISTs respond differentially to imatinib due to the variety of mutant status, which prompted the search for target genes and alternative therapies. The explorations of c-kit/PDGFR and other gene-related pathways have enriched the knowledge of GIST pathogenic genes and mutation sites, promoting development of new targeted drugs. Advancements in next generation sequencing have ushered in a new era of precision oncology. Optimizing the treatment dosage and developing the personalization of therapeutic regimens on the basis of patients' genomic profiles will become a new trend of cancer therapy in the future.

Subject words: gastrointestinal stromal tumor; surgery; therapeutic model; tyrosine kinase inhibitor; drug resistance

人类对胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)的认识一波三折, 虽然早在 1909 年, 解剖学

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(82002506); 中国博士后科学基金(2019M661301); 哈医大二院中青年创新科学研究基金(KYCX2019-01); 黑龙江省应用技术与开发计划项目(GA19C003)

通信作者: 王贵玉, 科主任, 教授, 主任医师, 博士; 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)结直肠外科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022); E-mail: guiyuwang@163.com

收稿日期: 2021-05-22

家 Cajal 就发现了胃肠道的间质干细胞, 但之后数十年, 该细胞的研究一直停滞不前。近 40 年, 随着对其组织病理学、分子生物学的深入了解, GIST 的神秘面纱也慢慢揭开。目前学者们普遍认为 GIST 是起源于胃肠道间叶组织, 也是最常见的间叶组织源性肿瘤。GIST 占胃肠道恶性肿瘤的 1%~3%, 年发病率约为 10/100 万~15/100 万, 中国每年发病人数

约为2万至3万例。对GIST认识的不断深入,促进治疗模式的转变。近年来对致病基因的研究和靶向治疗药物的出现,手术在GIST的治疗地位逐渐下降,外科治疗从唯一选择,变成综合治疗的一部分^[1],手术联合靶向治疗的综合治疗方法是目前主要的治疗策略。很多晚期患者在规范的综合治疗后可以带瘤长期生存,中位生存期可达5年以上。梳理GIST治疗模式的变迁,有助于我们认识肿瘤精准治疗的未来。

1 外科医生不再“迷恋”手中的柳叶刀

全身治疗药物出现之前,面对肿瘤,外科医生笃信手中“柳叶刀”的力量。受限于对肿瘤的生物行为认识不足,肿瘤外科治疗的早期阶段,足够的切缘和肿瘤的完整切除一直没有被重视,没有强调尽量避免术中造成肿瘤的破裂。随着外科的发展,手术治疗越来越规范,然而很快外科医生就意识到,只有早期GIST手术才能实现治愈,GIST手术治疗效果达到瓶颈,即使腹腔镜等新的外科操作技术平台应用到GIST,也无法从根本上改善治疗效果。大部分GIST患者即使做到完整切除,术后2年复发率仍然高达40%,复发患者的中位生存时间仅18个月,5年生存率为45%。GIST对放疗和化疗均不敏感,患者虽然可以二次或者反复手术,但难以提高生存率。

目前外科医师已经建立了GIST手术治疗的基本原则:手术目标是争取R0切除,如果初次手术为R1切除,术后切缘阳性,不主张再次手术,加用靶向药物;GIST很少发生淋巴结转移,一般不需行淋巴结清扫,一些特殊情况,如野生型琥珀酸脱氢酶(SDH)缺失的GIST,由于其淋巴结转移概率高,建议一并切除病变的淋巴组织^[2];避免人为造成肿瘤破裂等。传统的实体肿瘤治疗方法应用于GIST并未取得相应的理想结果,严峻的现实促使人们探求GIST深层次的致病机制和新的治疗策略。

2 无心插柳,伊马替尼横空出世成为经典

GIST主要致病基因的发现,促使GIST治疗进入靶向治疗时代。GIST通常由编码干细胞生长因子受体(KIT或CD117)的*c-kit*基因和编码血小板衍

生生长因子受体的*PDGFRA*基因突变驱动^[3-4],大约85%~90%的GIST发生与*c-kit*/*PDGFRA*基因突变有关,但也有10%~15%的GIST发病机制不明,称为野生型GIST。虽然伊马替尼最初是针对BCR/ABL融合基因的慢性粒细胞白血病(CML)研制的,但后来科学家们发现,它同时可以抑制*c-kit*和*PDGFRA*基因产物——KIT和PDGFRA激酶的活化,阻断细胞信号转导并诱导肿瘤细胞凋亡,为不可切除的晚期或复发转移性GIST患者的治疗带来了革命性的变化。目前其作为靶向治疗的“标杆”,是晚期一线GIST的标准治疗药物。

随着研究的深入,伊马替尼治疗的受益人群及耐药人群得到更加精确的筛选。根据*c-kit*基因突变状态,判断伊马替尼的治疗应答。*C-kit*基因11外显子突变远较其他位点突变对伊马替尼更敏感,这部分患者约占70%,而9外显子突变患者伊马替尼疗效欠佳^[5]。在使用伊马替尼治疗后超过50%的患者发生继发性突变,如*c-kit*基因13、14、17、18外显子突变,患者对于伊马替尼治疗不再敏感,这促使人们探索新的疗法。

随后2006年舒尼替尼获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准作为GIST二线治疗药物,2013年瑞戈非尼获批作为GIST三线治疗药物。二线、三线药物的出现使GIST患者的预后和生存都得到了一定改善,但依然面临耐药等问题。*C-kit*基因突变状态也影响这两种靶向药物的治疗效果,其中13、14外显子突变对二线药物舒尼替尼更敏感,17、18外显子突变对三线药物瑞戈非尼更敏感^[6-7]。但目前所了解的这些治疗有效的基因突变特征太少,也是现在二线、三线治疗的困境。目前学者们还发现了多药耐药突变,*PDGFRA*基因18外显子D842V突变属于原发耐药突变,对现有的一、二、三线药物均不敏感^[8]。

除了原发和继发耐药之外,伊马替尼治疗仍有两个比较大的困惑:伊马替尼术前新辅助及术后辅助治疗的时限。有观点认为GIST患者术前需常规应用伊马替尼,可有效缩小肿瘤体积,减少手术中出血,提高手术成功率^[9]。每2~3个月进行一次疗效评估,持续时间最多6~9个月,不建议超过1年。手术后,患者服药的目的是降低复发率,可一旦停药,仍有一部分患者面临复发。目前一些指南推荐术后服药3年,但很多临床医生发现,3年后停药仍有复发

风险。2017年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上公布的临床Ⅱ期 PERSIST-5 研究显示,存在高复发风险的 GIST 患者术后伊马替尼辅助治疗 5 年可有效预防复发^[10]。手术后,靶向药物究竟需要服用几年,困扰着医生,也需要更高质量的临床研究证实。

3 千呼万唤始出来——新型 TKI

GIST 患者中约 5%~7% 存在 *PDGFRA* 突变,其中 Asp842Val(D842V)是最常见的突变。这一特殊亚型 GIST 对多种 TKI 具有耐药性,包括伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼^[11],中位无进展生存期(PFS)为 3~5 个月,中位总生存期(OS)为 15 个月^[11-12]。这一特殊突变类型 GIST 的治疗,在 2020 年迎来转机,同年 1 月 FDA 依据多中心 I 期研究(NAVIGATOR)的数据批准阿伐替尼用于治疗携带 *PDGFRA* 外显子 18(包括 D842V)突变的不可切除或转移性 GIST 患者。2020 年 7 月 *Lancet Oncology* 发表了 NAVIGATOR 的结果^[11],在 56 例 *PDGFRA* D842V 突变的晚期 GIST 中,阿伐替尼达到了 88% 的客观缓解率(ORR)和 98% 的临床获益率(CBR)。在安全性评估方面,治疗相关的 3~4 级不良事件发生率为 57%,最常见的为贫血(17%),无治疗相关死亡发生。此研究意义重大,改变了 *PDGFRA* D842V 突变 GIST 患者无药可治的局面,也凸显了对 *PDGFRA* D842V 突变状态检测的重要性。但后续比较阿伐替尼与目前标准疗法瑞戈非尼的 VOYAGER 研究显示,PFS 没有统计学差异,阿伐替尼拓展适应证受阻,但在 ORR 上,阿伐替尼组为 17%,而瑞戈非尼组为 7%,提示阿伐替尼对于优势人群的疗效是确切的。

作为 GIST 治疗领域的另一个“新星”——瑞派替尼,与既往 TKI 作用于 ATP 结合区不同,瑞派替尼同时作用于激酶的开关口袋和活化环,通过双重作用机制阻止激酶活化,将激酶持续锁定在非活化即“关”的状态,广泛抑制 KIT 和 *PDGFRA* 激酶的各种突变,包括继发性耐药突变和难治性原发突变,为患者带来更多临床获益^[13]。在 I 期研究中,接受瑞派替尼作为二线、三线及≥四线治疗患者的 mPFS 分别为 10.7 个月、8.3 个月和 5.5 个月,ORR 分别为 19.4%、14.3%和 7.2%。毒性反应总体较轻,大多为 1~2 级,易于控制^[14]。由于 I 期研究结果比较理想,

随后开展了国际多中心Ⅲ期 INVICTUS 研究^[15]。INVICTUS 研究是瑞派替尼对比安慰剂用于晚期 GIST 患者≥四线治疗的Ⅲ期研究,也是瑞派替尼上市的关键性研究。该研究中,瑞派替尼组较安慰剂组显著延长患者 mPFS(6.3 个月 vs 1.0 个月)和 mOS(随访 24 个月时未达到 vs 6.3 个月),提高 ORR(11.8% vs 0),降低疾病进展或死亡风险达 85%(HR=0.15),降低死亡风险达 58%(HR=0.42)。针对 INVICTUS 研究所做的基因型分析数据显示,瑞派替尼对 *KIT/PDGFRA* 的所有突变类型均有效,以临床研究数据印证了瑞派替尼广谱作用的特点。对于这些已经接受过多线治疗的患者,瑞派替尼依然表现出了非常好的安全性和耐受性。基于此研究,瑞派替尼获得 FDA 和国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,用于治疗已接受过包括伊马替尼在内的≥3 种 TKIs 治疗的晚期 GIST 成人患者,NCCN 指南和 CSCO 指南均推荐其作为晚期四线的标准治疗(I 类证据, I 级推荐),填补了晚期四线治疗的空白。

2021 年 4 月召开的美国癌症研究协会(AACR)年会上,瑞派替尼有 3 项研究获壁报展示,其中一项为四线桥接研究 ZL-2307-002 的初期结果,显示在中国和全球患者人群之间,瑞派替尼及其活性代谢物 DP-5439 的 PK 暴露量无显著性差异;第二项对来自 I 期和 INVICTUS 研究中 350 例患者的瑞派替尼及 DP-5439 的 popPK 模型进行分析,结果显示对于轻度、中度肾功能损害或轻度肝功能损害的患者不建议进行剂量调整;第三项则探索了合并用药对瑞派替尼暴露量的影响,提示泮托拉唑(PPI)不会影响瑞派替尼的药物代谢,联合使用无需剂量调整,但瑞派替尼应避免与强 CYP3A 诱导剂同时使用。这 3 项研究结果对瑞派替尼上市后的临床应用具有现实指导价值。从 INVICTUS 研究数据看,瑞派替尼用于晚期 GIST≥四线治疗无论在 mPFS(6.3 个月)还是 ORR(11.8%)上,甚至超越了舒尼替尼二线治疗Ⅲ期研究的数据(mPFS 5.6 个月,ORR 6.8%);并且 I 期研究中,瑞派替尼用于二线治疗的 mPFS 为 10.7 个月,ORR 为 19.4%,因此瑞派替尼往前线推进的潜力巨大。基于此,瑞派替尼与舒尼替尼头对头比较的二线治疗研究 INTRIGUE^[16]正在进行中。该研究为Ⅲ期、双臂、随机、开放标签的国际多中心研究,计划招募 358 例晚期 GIST 患者。其研究结果将有望

改变当前 GIST 的治疗格局。

4 展 望

GIST 是一种获得正确认识的传统疾病,基于基因检测结果,指导靶向药物精准治疗实体肿瘤的典范。随着对疾病分子机制的深入了解,外科在 GIST 治疗中的地位和角色不断发生改变。外科医生应该保持开放包容的心态,迎接新的治疗理念和方式,并且积极投身到基础与转化研究中去。相信未来,随着下一代测序技术(NGS)的普及,像 GIST 一样,其他实体肿瘤致病基因研究不断深入,患者的致病驱动基因都将被发掘出来。根据基因的状态和突变类型等,选择合适的靶向药物以及药物的最适剂量,从而实施个体化、差异化的分子靶向治疗并评估预后,将成为未来的治疗趋势。

参考文献:

- [1] 中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会,中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 胃肠间质瘤规范化外科治疗中国专家共识(2018 版)[J]. 中国实用外科杂志,2018,38(9):965-973.
Chinese Society of Surgeons for Gastrointestinal Stromal Tumor, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association; Chinese Society of Gastrointestinal Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on standardized surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors (2018 Edition)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2018, 38(9): 965-973.
- [2] Honda M, Hiki N, Nunobe S, et al. Long-term and surgical outcomes of laparoscopic surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors[J]. Surg Endoscopy, 2014, 28(8): 2317-2322.
- [3] 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.
- [4] AACR Project GENIE Consortium. AACR Project GENIE: powering precision medicine through an international consortium[J]. Cancer Discov, 2017, 7(8): 818-831.
- [5] Debiec-rychter M, Sciort 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.
- [6] Vannucchi MG. Receptors in interstitial cells of Cajal: identification and possible physiological roles[J]. Microscopy Res Technique, 1999, 47(5): 325-335.
- [7] Tsujimura T, Hashimoto K, Kitayama H, et al. Activating mutation in the catalytic domain of c-kit elicits hematopoietic transformation by receptor self-association not at the ligand-induced dimerization site [J]. Blood, 1999, 93 (4): 1319-1329.
- [8] Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-riikala M, et al. Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas[J]. Am J Pathol, 1999, 154 (1): 53-60.
- [9] Ishikawa T, Kanda T, Kameyama H, et al. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumor [J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018, 3: 3.
- [10] Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Extended treatment with adjuvant imatinib(IM) for patients(pts) with high-risk primary gastrointestinal stromal tumor(GIST); the PERSIST-5 study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(15_suppl): 11009.
- [11] Heinrich MC, Jones RL, Von mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour(NAVIGATOR); a multicentre, open-label, phase 1 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(7): 935-946.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Janku F, Abdul Razak AR, Chi P, et al. Switch control inhibition of kit and PDGFRA in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: a phase I study of ripretinib [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(28): 3294-3303.
- [15] Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours(IN-VICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(7): 923-934.
- [16] 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.