

原发不可切除或复发转移性胃肠间质瘤的治疗现状

李金金 黄镇 周辉 张军*

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 重庆渝中 400016)

胃肠间质瘤(GIST)是胃肠道最常见的恶性间质源性肿瘤,其起源于Cajal细胞(ICC)[1]。GIST是一种相对较罕见的疾病,全球的年发病率约为10-15例/百万人,其中位诊断年龄约为60岁。约有15-47%的患者在初次诊断时即存在转移性疾病,主要转移至肝脏、腹膜及网膜等[2]。

GIST对于常规的细胞毒性药物并不敏感,这使得其预后很差。在1998年,Hirota等人发现了胃肠间质瘤发生的关键机制——c-KIT基因的获得性突变。现在,我们已经可以确定,99%的GIST具有可检测的突变基因,约有85%的GIST存在KIT或者PDGFRA突变;而有10%-15%的GIST缺乏KIT和PDGFRA突变,被称为野生型GIST[3]。发病机制的阐明使得GIST的治疗方式迎来了巨大改变。

晚期GIST的治疗方式主要包括TKI靶向药物治疗、手术治疗及一些局部治疗方式。因此,本文就原发不可切除或复发转移性GIST患者的治疗现状进行综述。

一、靶向药物

1.伊马替尼

伊马替尼是一种KIT和PDGFRA的选择性酪氨酸激酶抑制剂(TKI)[4]。在此之前,进展期GIST患者的中位生存期(mOS)仅为20个月左右[5]。中位随访时间超过10年的长期研究结果显示,中位无进展生存期(mPFS)为1.7-2.0年,估计10年无进展生存率为9.2%-9.5%;mOS约为4.5-5年[6]。伊马替

尼表现出了良好的耐受性,最常见的不良反应是水肿、恶心及腹泻等[4]。

伊马替尼成为了进展期GIST的一线治疗方案。但是,约有10%的患者对伊马替尼原发耐药;而约有80%的患者在治疗过程中出现继发耐药而进展。继发耐药的主要原因是通过多克隆出现携带二次耐药基因的肿瘤细胞[7]。继发耐药的发生促使了后续药物的研发。

2.舒尼替尼

作为进展期GIST伊马替尼耐药后的二线药物,舒尼替尼弥补了伊马替尼作用位点较少的不足,其在靶向KIT和PDGFRA的基础上具有更广泛的激酶活性,包括VEGFR、FLT1、KDR和RET[8]。舒尼替尼可将患者的mPFS从6周延长至24.1周。舒尼替尼耐受性也较好,最常见的与治疗相关的不良事件是疲劳、腹泻、皮肤变色和恶心。不同于伊马替尼,舒尼替尼对外显子9突变的治疗效果优于外显子11突变,中位PFS分别为12.3和7.0个月[9]。

3.瑞戈非尼

瑞戈非尼是进展期GIST的三线治疗,其较前二线又具有更加广泛的激酶活性。其mPFS为4.8个月。最常见的不良反应是手足综合征,3级及以上的最常见的不良反应是血压增高。瑞戈非尼对外显子17显示出了更好的疗效,但是对外显子13突变的抑制效果较差[10]。

4. 瑞派替尼 (ripretinib)

在瑞戈非尼之后, 许久没有新的靶向药物被批准用于 GIST 的治疗, 直到瑞派替尼的出现。其是一种 II 型开关抑制剂, 使激酶处于非活性构象(关闭状态); 同时与开关袋和激活环结合, 防止其进入开关袋。这种双重作用机制使其具有广谱的抗 KIT 及 PDGFRA 突变活性[11]。在 III 期临床试验中, 瑞派替尼组和安慰剂组的 mPFS 分别为 6.3 个月和 1.0 个月 ($P < 0.0001$), mOS 分别为 15.1 和 6.6 个月。治疗相关常见的不良反应为脱发、肌痛、乏力、恶心等, 表明其耐受性良好。

值得注意的是, 瑞派替尼在更早期治疗线的患者中显示出了更好的活性。因此, 瑞派替尼有望作为更前线的治疗药物[12]。

5. 阿伐替尼 (Avapritinib)

阿伐替尼是 KIT 和 PDGFRA 的选择性 I 型抑制剂, 主要抑制 PDGFRA D842V 突变激酶活性[3]。在 I 期临床试验中, 阿伐替尼显示出了令人印象深刻的疗效。在纳入的 56 名患者中, 客观缓解率达到 91%, 其中完全缓解有 7 例 (13%), mPFS 达到 34.0 个月。其主要不良反应为恶心、腹泻及贫血等。同时, 也应警惕高发的认知障碍[13]。鉴于针对 PDGFRA D842V 突变药物的缺乏, 美国 FDA 依据 I 期研究的数据即批准了阿伐替尼用于治疗携带 PDGFRA 外显子 18 突变 (包括 D842V 突变) 的不可切除或转移性 GIST。

二、手术治疗

手术切除在进展期患者中的应用还尚存争议。一项包含 9 项研究, 共纳入 1416 名患者的 META 分析显示, 在 TKI 药物治疗有效的情况下, 手术治疗可以延长患者的生存期(HR 0.68,

95%CI 0.54–0.85)[14]。同时, 一些回顾性研究似乎一致性地支持手术在某些特定患者中的作用: 对伊马替尼治疗有反应 (PR/SD) 的进展期患者能从减瘤手术中获益, 而经伊马替尼治疗后广泛进展的患者则很难获益; 对于疾病局限性进展的患者, 手术还尚存争议[15, 16]。

三、局部治疗

1. 射频消融

射频消融 (RFA) 是一种微创手术, 利用热能诱导肿瘤凝固性坏死; 其在 GIST 肝转移中的应用还有待进一步研究。在一项共纳入 29 名肝转移 GIST 患者的回顾性研究中, 共 69 个肝转移灶接受了 RFA, 技术达成率为 95.6%; 中位随访时间为 33.1 个月, 术后 1 年的局部肿瘤无进展率 (LTP) 为 89.9%[17]。在其他几项研究也证实了 RFA 的安全性及疗效[18, 19][20]。但其远期效益还需要进一步探讨。

2. 介入栓塞

介入栓塞的对象主要为 GIST 肝脏转移、经靶向药物治疗后进展或不耐受靶向药物, 且经 MDT 评估后不适合手术切除的患者。一项关于介入栓塞的研究显示, 术后 3 个月的初始治疗反应率为 45.5%[21]。在一项关于介入化疗栓塞研究中, 分别有 14%、74% 的患者显示出部分反应及疾病稳定[22]。因此, 介入栓塞治疗可能为进展期患者带来获益, 但是需严格把控适应症及妥善处理术后的不良反应。

3. 放射治疗

目前, 放疗用于 GIST 治疗尚存争议。一项系统分析显示, 单独放疗或既往 TKI 耐药后行放疗可帮助选定的晚期 GIST 患者

实现客观缓解；然而，却未观察到生存期的延长。在症状控制方面，疼痛、脊髓受压和出血是主要症状，而放疗后的症状缓解率可达到 78.6%[23]。这些研究存在局限性，但是在某种程度上可以说明，并非所有的 GIST 均对放疗不敏感。

总结

目前，晚期 GIST 患者的治疗选择依旧是按线治疗，除非是特定的分子突变类型，例如 PDGFRA D842v 突变。突变状态的分析在 GIST 的治疗过程中显示出了重要地位，其结果不仅能指导药物的选择，而且还能提供患者的预后信息。

靶向药物的显著疗效及良好的耐受性使其成为晚期 GIST 的首选治疗方法。同时，手术切除及其他治疗方式也在特定患者中发挥作用，但应严格把握适应症及应用的时机。这需要寻求多学科的综合治疗方式。其他新兴的 TKI 药物、抗体药物偶联物和免疫疗法正在进行临床试验，这对于后线耐药及野生型 GIST 的治疗也十分重要。

参考文献：

[1]Blay, J.Y., et al., Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers*, 2021. 7(1): p. 22.

[2]Quek, R. and S. George, Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2009. 23(1): p. 69–78, viii.

[3]Corless, C.L., C.M. Barnett, and M.C. Heinrich, Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*, 2011. 11(12): p. 865–78.

[4]Demetri, G.D., et al., Efficacy and safety of imatinib mesylate

in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*, 2002. 347(7): p. 472–80.

[5]DeMatteo, R.P., et al., Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, 2000. 231(1): p. 51–8.

[6]Casali, P.G., et al., Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. *J Clin Oncol*, 2017. 35(15): p. 1713–1720.

[7]Heinrich, M.C., 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): p. 5352–9.

[8]Demetri, G.D., et al., Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of gastrointestinal stromal tumor patients treated with sunitinib malate after imatinib failure. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(18): p. 5902–9.

[9]Demetri, G.D., 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): p. 1329–38.

[10]Demetri, G.D., 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): p. 295–302.
- [11]Smith, B.D., et al., Ripretinib (DCC-2618) Is a Switch Control Kinase Inhibitor of a Broad Spectrum of Oncogenic and Drug-Resistant KIT and PDGFRA Variants. *Cancer Cell*, 2019. 35(5): p. 738–751.e9.
- [12]Li, J., et al., Efficacy and safety of ripretinib vs. sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib: A phase 2, multicenter, randomized, open-label study in China. *Eur J Cancer*, 2024. 196: p. 113439.
- [13]Heinrich, M.C., et al., Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21(7): p. 935–946.
- [14]Cai, Z., et al., Role of surgical resection for patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 2018. 56: p. 108–114.
- [15]Mussi, C., et al., Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol*, 2010. 21(2): p. 403–408.
- [16]Fairweather, M., et al., Cytoreductive Surgery for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A 2-institutional Analysis. *Ann Surg*, 2018. 268(2): p. 296–302.
- [17]Jung, J.H., et al., Safety and Efficacy of Radiofrequency Ablation for Hepatic Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumor. *J Vasc Interv Radiol*, 2015. 26(12): p. 1797–1802.
- [18]Jones, R.L., et al., Radiofrequency ablation is a feasible therapeutic option in the multi modality management of sarcoma. *Eur J Surg Oncol*, 2010. 36(5): p. 477–82.
- [19]Yamanaka, T., et al., Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastrointestinal stromal tumor. *J Vasc Interv Radiol*, 2013. 24(3): p. 341–6.
- [20]Hakimé, A., et al., A role for adjuvant RFA in managing hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors (GIST) after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014. 37(1): p. 132–9.
- [21]Takaki, H., et al., Hepatic artery embolization for liver metastasis of gastrointestinal stromal tumor following imatinib and sunitinib therapy. *J Gastrointest Cancer*, 2014. 45(4): p. 494–9.
- [22]Kobayashi, K., et al., Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response, survival, and prognostic factors. *Cancer*, 2006. 107(12): p. 2833–41.
- [23]Zhang, H., et al., Radiotherapy in the Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, 2022. 14(13).