

难治性晚期 *KIT* 外显子 9 突变胃肠间质瘤患者的治疗探索: 靶向联合治疗加肿瘤减灭术

颜淼¹, 夏延哲², 张信华^{1*}

1. 中山大学附属第一医院 胃肠外科, 广东 广州 510080

2. 中山大学附属第一医院 药学部, 广东 广州 510080

【摘要】 *KIT* 外显子 9 突变是胃肠间质瘤第二常见的基因突变类型, 较其他类型呈现恶性度更高的生物学行为。大多数 *KIT* 外显子 9 突变胃肠间质瘤经标准序贯治疗后并不能获得满意的无进展生存期。本文报道了 1 例 44 岁晚期 *KIT* 外显子 9 突变女性患者, 在标准二线治疗进展后予阿伐替尼联合舒尼替尼治疗, 1 个月后肿瘤退缩达 15.7%, 获得手术机会。患者术后继续靶向联合治疗, 截至 2023 年 7 月, 共有 6 个月未见肿瘤复发。

【关键词】 胃肠间质瘤; *KIT* 外显子 9; 阿伐替尼; 舒尼替尼; 靶向联合治疗

Treatment exploration of patients with refractory advanced *KIT* exon 9 mutant gastrointestinal stromal tumors: combination targeted therapy and cytoreductive surgery

Yan Miao¹, Xia Yanzhe², Zhang Xinhua^{1*}

1. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Zhang Xinhua, E-mail: zhangxinhua@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 *KIT* exon 9 mutation is the second most common genotype of gastrointestinal stromal tumors. It exhibits a more malignant biological behavior than other mutation types. Most *KIT* exon 9 mutant gastrointestinal stromal tumors cannot obtain satisfactory progression free survival after standard sequential therapy. This article reports a 44-year-old female patient with advanced *KIT* exon 9 mutation gastrointestinal stromal tumor who was treated with avapritinib combined with sunitinib after progression on standard second-line therapy. The tumor shrunk by 15.7% after one month, following with surgery. The patient continued combination targeted therapy after surgery, and no tumor recurrence has been seen for 6 months until July 2023.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumors; *KIT* exon 9; Avapritinib; Sunitinib; Combination targeted therapy

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GIST) 是消化道最常见的间叶源性肿瘤, 其起源于胃肠道的 Cajal 细胞, 好发于胃和小肠。绝大多数 GIST 具有 *KIT* 或血小板源性生长因子受体 α

(platelet derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) 基因活化突变。*KIT* 外显子 9 突变是 GIST 第二常见的基因分型, 与 *KIT* 外显子 11 突变 GIST 相比, 其预后更差, 术后无复发生存期更短, 不同线数酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 治疗对肿瘤的控制时间也更短^[1]。本文报道 1 例晚期 *KIT* 外显子 9 突变 GIST 患者, 在标准二线治疗进展后予阿伐替尼联合舒尼替尼治疗, 成功缩小

基金项目: 2021 年白求恩·胃肠间质瘤精准治疗专项研究基金 (WCJZL202104)

* 通信作者: 张信华, E-mail: zhangxinhua@mail.sysu.edu.cn

肿瘤并获得手术机会。

1 病例资料

1.1 外院治疗经过

患者女性,44岁,因“小肠间质瘤术后7年,腹腔多发转移4年”入院。患者2016年因“小肠肿物”于当地医院行手术治疗,术后病理提示:小肠间质瘤,肿瘤最大径8.0 cm,核分裂6~10个/50HPF,为高危险度分级。免疫组织化学:CD117(3+)、DOG-1(3+)、CD34(3+),Ki-67 10%~15%(+)。患者术后未行辅助治疗。2019年2月21日患者因“胰头下方占位+肠梗阻”于当地医院行“腹膜后肿瘤切除术”。术后病理回报:胃肠间质瘤,肿瘤大小为14.0 cm×12.0 cm×6.0 cm。免疫组织化学:CD117(3+)、DOG-1(3+)、CD34(3+),Ki-67约30%(+)。患者术后规律服用伊马替尼400 mg 1次/d,定期复查。2022年4月26日在维持辅助治疗期间,外院计算机断层扫描(computed tomography, CT)复查提示肿瘤复发伴腹腔多发转移、肝转移。肝肿物穿刺行基因检测(Sanger测序)提示:*KIT exon 9 A502_Y503dup*突变。患者改用舒尼替尼50 mg 1次/d(4/2方案),偶有腹泻。2022年12月7日患者因外院诊断“右上腹病灶出血”并肿瘤增大,停用舒尼替尼并予以对症处理。2022年12月12日再次肝穿刺行基因检测(NGS)提示:*KIT exon 9 A502_Y503dup*突变。

1.2 术前靶向联合治疗

患者在2023年1月4日初次于本院就诊,查CT示肝、腹腔多发转移灶较之前增大,根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1判效为疾病进展(progression disease, PD)。经过多学科讨论和充分知情,患者自愿加入阿伐替尼治疗非*PDGFRA* 18突变GIST的多中心观察性临床研究(NCT05461664)。患者接受升白细胞治疗后于2023年1月31日开始阿伐替尼100 mg 1次/d联合舒尼替尼37.5 mg 1次/d治疗。治疗前基线CT(2023年1月28日):肝S3下部软组织肿块9.9 cm×6.7 cm×6.0 cm,升结肠远段左侧旁软组织肿块7.4 cm×5.5 cm×7.5 cm,盆腹腔及腹膜多发结节。联合治疗1个月后,复查CT(2023年2月28日):肝S3下部病灶8.8 cm×6.2 cm×6.5 cm,其内可见不强化坏死区,升结肠远段左侧旁病灶6.1 cm×5.5 cm×4.5 cm,呈囊实性改变。靶病灶退缩率达到15.7%,判效为疾病稳定(stable disease, SD)。治疗期间可连续服药,颜面部及眼睑1级水肿;记忆力下降1级;指腹轻微发红,无疼痛、脱皮;无明显乏力、头痛、体力下降;无腹泻、腹痛、腹胀,食欲较之前明显好转;体重较之前增加1~2 kg;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为1分。2023年3月2日血常规结果:白细胞计数 $1.76 \times 10^9/L$ 、血红蛋白127 g/L、血小板计数 $64 \times 10^9/L$ 。患者治疗过程及CT影像变化分别见图1和图2。



图1 患者治疗过程

1.3 肿瘤减灭术+术后靶向联合治疗

患者靶向联合治疗有效,给予升白细胞、升血小板治疗后,于2023年3月9日全身麻醉下行“腹膜转移性间质瘤减灭术+腹腔复发性间质瘤切除术+右半结肠切除术+腹膜粘连松解术”。术中见:腹腔可见陈旧性积血 300 ml,左肝下缘肝胃间隙、右侧结肠系膜、大网膜、小肠系膜、乙状结肠及系膜、子宫表面、盆底腹膜、腹壁、右侧膈顶遍布转移病灶,大小 0.5~8.5 cm,其中最大肿瘤位于左肝下缘、肝胃间隙,大小 8.5 cm×7.0 cm,囊实性,呈化疗后改变。所有肉眼可见病灶均予以切除。术后病理:瘤细胞 CD117(+),CD34(+),DOG-1 部分(+),SDHB 表达未见缺失,Actin(-),Desmin(-),S-100(-),Ki-67<1%至约 30%,核分裂象计数最高约 21 个/5 mm²,符合胃肠间质瘤治疗后改变,治疗效应为部分效应。基因检测(NGS):*KIT* exon 9 A502_Y503dup,*KIT* exon 14 N680_F681del,*KIT* exon 16 L783V,*KIT* exon 17 D820Y、N822K(图 3)。

患者术后恢复良好。2023年3月26日(术后第15天)重新开始服用舒尼替尼 25 mg 1次/d,2023年4月5日(术后第24天)重新开始服用阿伐替尼 100 mg 1次/d+舒尼替尼 37.5 mg 1次/d。2023年7月31日复查CT原腹盆腔多发结节及肿块未见显示,无新发病灶。治疗期间曾发生白细胞、血小板3级减少,中性粒细胞4级减少,给予停药、升白细胞及升血小板治疗后恢复,重新靶向联合治疗。

2 讨论

本例患者为*KIT*外显子9突变,该突变占GIST发病比例的6%~9%,常见于小肠,绝大多数为A502_Y503dup突变,通常较其他突变类型呈现恶性度更高的生物学行为^[2]。患者自2019年2月手术后开始服用伊马替尼辅助治疗,其间没有中断治疗,至2022年4月腹腔多发转移,无复发生存(recurrence-free survival, RFS)期为38个月,后

2023年1月4日 → 2023年1月28日 → 2023年2月28日 → 2023年7月31日

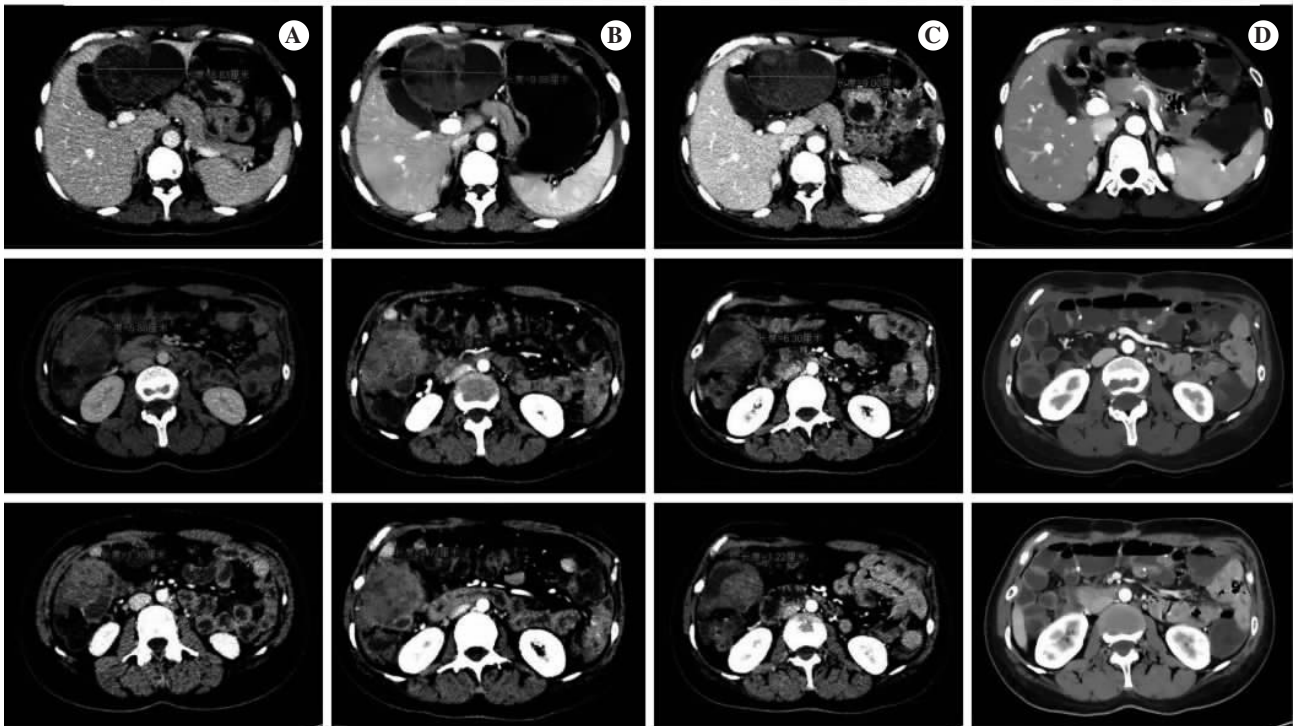
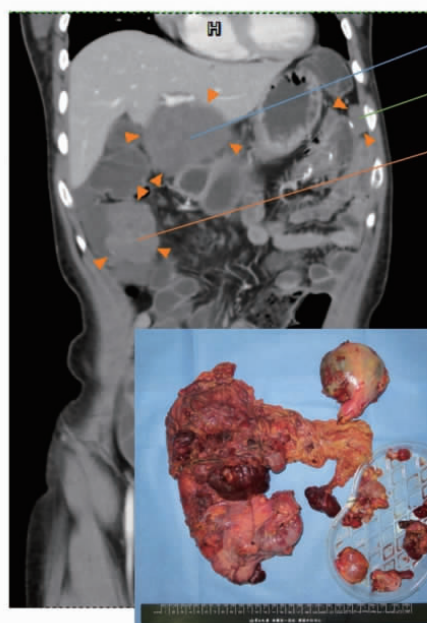


图2 患者诊治期间的计算机断层扫描影像变化

注:A,经舒尼替尼治疗后判效为肿瘤进展,从上至下分别为肝S3病灶(最长径8.8 cm)、升结肠旁病灶(最长径5.9 cm)和右侧腹壁病灶(最长径1.3 cm);B,患者开始阿伐替尼联合舒尼替尼治疗前的基线计算机断层扫描影像,从上至下分别为肝S3病灶(最长径9.9 cm)、升结肠旁病灶(最长径7.4 cm)和右侧腹壁病灶(最长径1.7 cm);C,阿伐替尼联合舒尼替尼治疗1个月后的计算机断层扫描影像(术前计算机断层扫描),靶病灶退缩率达到15.7%,判效为疾病稳定,从上至下分别为肝S3病灶(最长径8.8 cm)、升结肠旁病灶(最长径6.1 cm)和右侧腹壁病灶(最长径1.1 cm);D,术后继续阿伐替尼联合舒尼替尼治疗4个月未见肿瘤复发。

基因检测 (NGS)



- 左肝包膜种植转移病灶: 10/5 mm², Ki-67热点区最高8%
- 左上腹化疗后增大网膜种植结节: 19/5 mm², Ki-67热点区最高8%
- 右半结肠、系膜巨大转移瘤和大网膜种植: 21/5 mm², Ki-67热点区最高30%; CD117 (+), CD34 (+), DOG-1部分 (+), SDHB表达未见缺失
- 膀胱子宫陷凹腹膜种植结节: Ki-67热点区最高10%

组织 1 来源【左肝包膜种植转移】;组织 2 来源【左上腹化疗后增大网膜种植】;组织 3 来源【膀胱子宫陷凹腹膜种植】;组织 4 来源【-】;组织 5 来源【-】							
基因	变异	突变型	组织 1 丰度*	组织 2 丰度*	组织 3 丰度*	组织 4 丰度*	组织 5 丰度*
KIT	p.A502_Y503dup 第 9 外显子非移码插入突变	c.1504_1509dup (p.A502_Y503dup)	39.30%	34.54%	34.70%	37.19%	13.53%
KIT	p.D820Y 第 17 外显子错义突变	c.2458G>T (p.D820Y)	7.41%	-	-	-	-
KIT	p.N822K 第 17 外显子错义突变	c.2466T>G (p.N822K)	-	-	-	22.61%	-
KIT	p.L783V 第 16 外	c.2347C>G	-	19.31%	-	-	-
KIT	p.N680_F681del insKI 第 14 外显子错义突变	c.2040_2041inv (p.N680_F681 delinsKI)	-	-	-	-	3.87%

图 3 患者肿瘤的术后病理及基因突变类型

更换为二线药物舒尼替尼,2023年1月肿瘤进展,无进展生存(progression free survival, PFS)期为9个月。患者2023年1月在本院首诊,经过阿伐替尼联合舒尼替尼治疗后,肿瘤有所退缩,再行转移性GIST切除术(R1)。术后根据患者身体情况和基因检测结果,继续使用阿伐替尼联合舒尼替尼治疗,患者对联合治疗总体耐受尚可,至2023年7月,联合治疗超过6个月(术后5个月),肿瘤未见复发。

由于A502_Y503dup突变的KIT蛋白具有与野生型KIT相似的干细胞因子结合的激酶构象,因此,该突变类型对伊马替尼的敏感性弱于KIT外显子11突变,但是可以通过增加伊马替尼剂量提高疗效^[3-4]。对于晚期KIT外显子9突变患者,伊马替尼600~800 mg/d一线治疗的客观缓解率(objective response rate, ORR)可达67%,中位PFS(median PFS, mPFS)期为16.7~18个月^[3,5-6]。舒尼替尼是II型TKI,其对原发KIT外显子9突变及继发KIT外显子13/14突变有较好的疗效。既往研究显示,舒尼替尼二线用于KIT外显子9晚期患者的ORR为37%,mPFS期为12.3~19.4个月^[7-8]。基于阿伐替尼对比瑞戈非尼三线治疗GIST的临床试验(VOYAGER)循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)研究提示,KIT外显子9晚期

患者三线使用瑞戈非尼的mPFS期为3.7个月^[9]。瑞派替尼对于KIT外显子9突变疗效不佳,二线使用的mPFS期为5.5个月,显著短于舒尼替尼^[10]。因此,对于KIT外显子9突变患者,舒尼替尼进展后,目前并无疗效确切的靶向药物。阿伐替尼是一种高选择性的I型TKI,目前已被批准用于治疗PDGFRA外显子18突变的无法切除或转移性GIST,包括PDGFRA D842V突变^[11]。阿伐替尼是窄靶点药物,对KIT蛋白活化环突变(位于KIT外显子17/18)具有强大抑制作用,但对其他位点的抑制作用较弱。对于KIT外显子9突变,临床前研究中阿伐替尼在患者来源肿瘤小鼠模型(patient-derived xenografts, PDX)表现出了优于伊马替尼且与舒尼替尼相当的抗肿瘤活性^[12]。基于VOYAGER的ctDNA研究提示,KIT外显子9晚期患者三线使用阿伐替尼的mPFS期为3.5个月,这可能与阿伐替尼窄靶点,不能更广泛地覆盖继发耐药位点有一定关系^[9]。靶向药物的联合应用正在被积极探索,其中I型TKI和II型TKI联合治疗已被一些临床试验证实疗效,在一项Ib/IIa期非随机临床试验中,对于难治性GIST患者,Bezuclastinib(PLX9486,500~100 mg/d)和舒尼替尼(25~37.5 mg/d)联合治疗的mPFS期为12.1个月,临床获益率为80%^[13]。阿伐替尼也是I型TKI,与舒尼替尼

联合具有 *KIT* 突变谱互补的优势, 两者联合使用具有理论基础^[14]。本院胃肠外科中心前期研究发现, 对于标准治疗进展的难治性晚期 GIST 患者, 阿伐替尼联合舒尼替尼具有较好的疗效, 11 例患者中 1 例达到部分缓解 (partial response, PR), 肿瘤退缩 47.8%; 9 例患者 SD (其中 8 例肿瘤退缩, 中位肿瘤退缩率达到 20.8%), 为潜在可切除患者提供了再次手术的可能, 但是两药毒性谱有所重叠, 特别是在血液学毒性和出血的风险方面^[15]。

基于上述依据, 建议该患者行阿伐替尼联合舒尼替尼治疗。经治疗 1 个月后肿瘤退缩达到 15.7%。在联合治疗的 mPFS 期未定、最大效应时间也不确定的情况下, 考虑到患者已经达到手术要求, 可以切除全部病灶, 因此及时进行了手术治疗。患者术后组织基因检测显示, 除了原发 *KIT* 外显子 9 突变外, 还存在 *KIT* 外显子 14、16 及 17 多个位点的继发突变。基于术前治疗有效, 且没有靶向药能够兼顾原发和多个继发突变, 因此, 术后仍建议阿伐替尼联合舒尼替尼治疗。联合治疗过程中患者基本可以耐受, 不良反应主要为颜面部及眼睑 1 级水肿、记忆力下降 1 级、骨髓抑制 (白细胞/血小板 3 级减少, 中性粒细胞 4 级减少), 经过对症处理后能够恢复, 继续坚持联合治疗。本例治疗的经过, 反映 *KIT* 外显子 9 突变患者具有普遍更高的恶性生物学行为。这类患者通常对伊马替尼辅助治疗效果不佳。舒尼替尼对 *KIT* 外显子 9 突变患者有更好的肿瘤抑制效应, 但对活化环突变的肿瘤克隆无效。阿伐替尼联合舒尼替尼可以在一定程度上兼顾治疗有原发 *KIT* 外显子 9 突变和继发活化环突变的耐药 GIST, 但最佳治疗剂量、肿瘤控制时间、不良反应管理等问题仍需要继续研究。此外, 本例患者在接受联合治疗前在外院对肝包膜种植病灶进行过穿刺活检二代测序, 没有发现继发突变, 但术后标本检测则提示 *KIT* 外显子 17 继发突变。这在一定程度上显示, 目前对于耐药 GIST 的再次基因检测仍未能满足临床需求, 耐药 GIST 的再次基因检测如何实施仍有待研究。

参考文献

- [1] 石一航, 张信华. 伊马替尼在胃肠间质瘤术后辅助治疗中的 20 年回溯 [J/CD]. 消化肿瘤杂志 (电子版), 2023,15(1): 71-75.
- [2] BLAY JY, KANG Y, NISHIDA T, et al. Gastrointestinal stromal tumours [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021,7(1): 22.
- [3] 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.
- [4] 雷程, 曾祥岳, 于震, 等. 局限性高危胃肠间质瘤患者术前伊马替尼治疗效果分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(1): 79-82.
- [5] WOZNIAK A, RUTKOWSKI P, PISKORZ A, et al. Prognostic value of KIT/PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience [J]. Ann Oncol, 2012,23(2): 353-360.
- [6] HEINRICH MC, OWZAR K, CORLESS CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group [J]. J Clin Oncol, 2008,26(33): 5360-5367.
- [7] REICHARDT P, DEMETRI GD, GELDERBLUM H, et al. Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a worldwide treatment-use trial [J]. BMC Cancer, 2016,16: 22.
- [8] DEMETRI GD, HEINRICH MC, FLETCHER JA, et al. Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of gastrointestinal stromal tumor patients treated with sunitinib malate after imatinib failure [J]. Clin Cancer Res, 2009,15(18): 5902-5909.
- [9] SERRANO C, BAUER S, GOMEZ-PEREGRINA D, et al. Circulating tumor DNA analysis of the phase III VOYAGER trial: KIT mutational landscape and outcomes in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with avapritinib or regorafenib [J]. Ann Oncol, 2023,34(7): 615-625.
- [10] BAUER S, JONES RL, BLAY JY, et al. Ripretinib Versus Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Treatment With Imatinib (INTRIGUE): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial [J]. J Clin Oncol, 2022,40 (34): 3918-3928.
- [11] DHILLON S. Avapritinib: First Approval [J]. Drugs, 2020,80(4): 433-439.
- [12] GEBREYOHANNES YK, WOZNIAK A, ZHAI ME, et

- al. Robust Activity of Avapritinib, Potent and Highly Selective Inhibitor of Mutated KIT, in Patient-derived Xenograft Models of Gastrointestinal Stromal Tumors [J]. Clin Cancer Res, 2019,25(2): 609-618.
- [13] WAGNER AJ, SEVERSON PL, SHIELDS AF, et al. Association of Combination of Conformation-Specific KIT Inhibitors With Clinical Benefit in Patients With Refractory Gastrointestinal Stromal Tumors: A Phase 1b/2a Nonrandomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncol, 2021,7(9): 1343-1350.
- [14] 黄绍清, 郭晓丹, 张信华. 晚期胃肠间质瘤联合靶向药物治疗进展 [J/CD]. 消化肿瘤杂志 (电子版), 2023,15(3): 207-214.
- [15] XIA Y, ZHANG X, GUO X, et al. Combination targeted therapy with avapritinib and sunitinib in patients with refractory gastrointestinal stromal tumors after failure of standard treatments: A small prospective pilot study [Z]. 2023: Abstract #11538.

收稿日期: 2023-11-28