

分子靶向治疗胃肠间质瘤的进展

张云 曹晖

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是最常见的胃肠道间叶源性肿瘤。其发病率约占消化道肿瘤的 1%,年发病率为 15/100 万,发病中位年龄约为 60 岁。约有 20%~30% 的患者是 GIST 高度侵袭危险人群^[1]。由于 GIST 对常规放疗及化疗均极不敏感,既往手术是其主要且惟一有效的治疗手段,然而高危 GIST 患者极易复发。以前对于 GIST 无法切除或转移复发患者缺乏良好对策,近年来随着 GIST 发病机制的进一步阐明,分子靶向治疗药物伊马替尼和舒尼替尼在临床应用中取得了令人瞩目的疗效,现将其研究进展综述如下。

1 伊马替尼在 GIST 治疗中的临床疗效

1.1 伊马替尼用于 GIST 治疗的临床研究

伊马替尼是选择性酪氨酸激酶小分子抑制剂,其作用靶点主要包括 Bcr-Abl、PDGFRA 及 KIT 受体。伊马替尼可以结合 c-kit 受体胞质内酪氨酸激酶功能区的 ATP 结合位点,抑制 c-kit 酪氨酸磷酸化,从而抑制细胞增殖。自 2001 年 Joensuu 等报道使用伊马替尼成功治疗首例 GIST 患者以来,已有不少临床试验证实了该药的疗效。2002 年 2 月伊马替尼被美国食品与药品管理局批准用于治疗 GIST,同期被欧盟专利药品评审委员会批准,推荐剂量为 400 mg/d。Demetri 等^[2]于 2002 年进行了一项开放的、随机的、多中心 II 期临床研究以评价伊马替尼的有效性、安全性和耐受性。在该研究中 147 例肿瘤转移或无法手术切除的 CD117 阳性的进展期 GIST 患者被随机分成 400 mg/d(73 例)和 600 mg/d(74 例)两组,患者最长用药 2 年,中位随访时间为 6 个月,初步结果显示两组间的缓解率和持续缓解时间差异无统计学意义。部分缓解 79 例(54%),疾病稳定 41 例(28%),伊马替尼中位起效时间为 13 周,瘤体缩小 50%~96%。患者能耐受治疗,大多数只有轻到中度的副反应,包括水肿(74%)、呕吐(52%)、腹泻(45%)、肌肉疼痛(40%)和乏力

(35%)等。第二阶段实验中,56 例患者继续用药(46 例用药达到 5 年),中位随访时间为 63 个月。结果显示两组患者中位生存时间为 57 个月,反应率、中位无进展生存率和总生存率两组比较差异无统计学意义。女性患者、外显子 11 突变或血浆白蛋白和中性粒细胞水平正常的患者有较大的生存优势,其副反应没有进一步加重^[3]。Blay 等^[4]报道,应用伊马替尼 1 年后疾病得以控制的进展期 GIST 患者一旦停药,疾病会快速进展。上述研究结果表明,对于进展期 GIST,伊马替尼 400 mg/d 的剂量已足够,如果患者能耐受应持续用药。

欧洲与大洋洲合作组 III 期多中心临床研究(EORTC STBSG 研究)对照分析了高低剂量伊马替尼的临床疗效和安全性。该研究共计入组 946 例 GIST 患者,中位随访时间为 25 个月。研究结果表明高剂量组(800 mg/d)中位无进展生存率显著高于低剂量组(400 mg/d)(56% vs 50%),但高剂量组部分患者因不能耐受副反应需停药或中断治疗^[5]。该研究结果表明如果患者能够耐受 800 mg/d 的较大剂量,将获得较长的生存时间。北美协作组 III 期多中心临床研究(S0033 研究)共计入组 GIST 患者 746 例,在随访超过 14 个月的 486 例患者中,低剂量组(400 mg/d)与高剂量组(800 mg/d)间的客观反应率分别为 43% 和 41%,两组间中位无进展生存率比较差异无统计学意义。但 400 mg/d 组 88 例病情进展的患者剂量增加至 800 mg/d 后,7% 的患者病情部分缓解及 29% 的患者病情稳定^[6]。此结果表明不同剂量的伊马替尼有相似的临床疗效,即使是在应用低剂量的人群中,一旦病情进展还可以通过增加剂量使其再次获益。

1.2 伊马替尼在 GIST 新辅助和辅助化疗中的作用

伊马替尼新辅助化疗的意义在于,通过使肿瘤降期,降低手术难度,提高根治性切除率。当肿瘤较大或因肿瘤部位特殊(如位于直肠、肛管、十二指肠或贲门部位)影响切除,并可能造成毗邻脏器受损或难以达到阴性切缘时,术前应用伊马替尼治疗可缩小小肿瘤,降低外科手术风险并力争达到 R₀ 切除,从而控制微转移。新辅助化疗的疗程可持续至肿瘤

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2009.06.034

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科

产生最大反应(通常为 6~12 个月)。治疗期间应密切随访,当肿瘤能够完整、安全切除时,应及时进行手术。Andtbacka 等^[7]报道 46 例 GIST 患者接受伊马替尼新辅助化疗,其中 11 例局部进展期患者均施行了完整切除术,接受伊马替尼治疗的中位时间为 11.9 个月,中位随访时间为 19.5 个月,均生存。其余 35 例复发或转移性 GIST 患者接受伊马替尼治疗的中位时间为 15.2 个月,其中 11 例施行了完整切除术,中位生存时间达到 30.7 个月。这提示局部进展期及复发转移 GIST 患者通过术前伊马替尼治疗反应良好的,可以获得根治性手术的机会以延长其生存时间。而目前伊马替尼术后辅助化疗研究结果亦令人鼓舞,一项对肿瘤直径 >3 cm 的 KIT 阳性的 GIST 患者行肿瘤完整切除后服用伊马替尼 1 年的研究结果显示,用药组(400 mg/d, 359 例)的无复发生存率为 98%,显著高于对照组(354 例)的 83%^[8]。

1.3 伊马替尼耐药问题

尽管伊马替尼的应用使 GIST 患者获益,但是伊马替尼耐药仍是临床面对的棘手问题。伊马替尼耐药分为原发耐药和继发耐药。原发耐药指 GIST 患者在 6 个月内对伊马替尼无反应或疾病进展,继发耐药指用药 6 个月后疾病进展。在 Demetri 等^[2]的一项研究中,14% 的 GIST 患者在用药后 3 个月内发生耐药,且 5% 的 GIST 患者对伊马替尼耐药发生在最初 2 个月。EORTC STBSG 研究中,9%~13% 的 GIST 患者存在原发耐药^[5]。而且另有研究发现,超过 40% 的 GIST 患者最初对伊马替尼有反应(疾病无进展且生存时间 >3 个月),而后发展为继发耐药(平均随访时间为 25 个月)^[9]。

对伊马替尼用药的临床研究还证实 c-kit 基因突变位点对于治疗伊马替尼耐药有重要意义。外显子 11 突变的患者部分缓解率为 84%,显著高于外显子 9 突变的患者(48%)。而无 c-kit 和 PDGFRA 基因突变的 GIST 患者预后较差,应用伊马替尼后,部分缓解率为 0^[10]。原发耐药往往发生于 c-kit 基因外显子 9 突变或野生型无突变的人群,而继发耐药最常见于外显子 11 突变,在总的耐药人群中其耐药发生率超过 67%^[11]。此外,Chen 等^[12]的研究发现伊马替尼耐药还可以由外显子 13 继发突变引起。对于伊马替尼耐药的部分外显子 9 原发突变的 GIST 患者剂量从 400 mg/d 加至 800 mg/d 可能克服这种耐药而延长病情无进展生存时间,但这种结果也是有限的。再次失效后肿瘤进展时间往往 <4 个月,而增加剂量对其他位点突变意义不大^[13]。

2 舒尼替尼在 GIST 治疗中的临床疗效

2.1 舒尼替尼治疗 GIST 的机制

舒尼替尼是一种新型口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能抑制 KIT、PDGFR- α/β 、VEGFR1~3、FMS 样的酪氨酸激酶 3 受体、巨噬细胞克隆刺激因子受体、神经营养因子受体等多种酪氨酸激酶受体。临床前期研究证实舒尼替尼能抑制肿瘤的血管生成从而抑制肿瘤生长^[14]。舒尼替尼一方面通过与 ATP 位点的竞争性结合,防止酪氨酸激酶在体内外的磷酸化发挥抗肿瘤作用;另一方面能减少肿瘤血管密度,具有抑制肿瘤新生血管生成的作用。研究发现舒尼替尼对多种肿瘤细胞的生长抑制有剂量依赖关系。在 GIST 细胞中,舒尼替尼通过抑制 VEGFR 和 PDGFR- β 阻断血管生成,通过抑制 KIT 和 PDGFR- α 发挥抗肿瘤的特性。美国食品与药品管理局于 2006 年 1 月批准舒尼替尼用于治疗伊马替尼耐药或不能耐受的 GIST 患者,其常规剂量为 50 mg/d,用 4 周停 2 周,6 周为 1 个疗程。

2.2 舒尼替尼用于 GIST 治疗的临床研究

舒尼替尼在伊马替尼耐药的 GIST 患者中已进行了包括评估其有效性和安全性的 I/II 期临床试验以及包括有对照组参与的 III 期临床试验。在 I/II 期临床试验中,97 例 GIST 患者用药剂量为 25、50、75 mg/d,按用药 2 周停 1 周、用 2 周停 2 周和用 4 周停 2 周 3 种方案进行分层研究。在整个研究中,7% 的 GIST 患者疾病部分缓解,73% 达到疾病稳定(其中 29% 的 GIST 患者稳定期 >6.0 个月),肿瘤进展时间为 7.8 个月,平均总生存时间为 19.8 个月^[15-16]。与伊马替尼一样,c-kit 基因相关位点的突变情况也预示舒尼替尼的疗效。在伊马替尼耐药的 GIST 患者中 KIT 和 PDGFRA 的原发或继发突变影响舒尼替尼的治疗效果。舒尼替尼对于野生型、KIT 外显子 9 原发突变、外显子 13 或 14 的继发突变疗效显著,而外显子 11 的继发突变往往导致 GIST 患者对伊马替尼和舒尼替尼的双重耐药^[17]。

Demetri 等^[18]进行的 III 期随机化安慰剂对照双盲实验涉及欧洲、美洲、亚洲、大洋洲等洲的 56 个单位,选取 312 例伊马替尼耐药或不能耐受的局部进展或转移性 GIST 患者接受了舒尼替尼 50 mg/d (207 例)或安慰剂(105 例)治疗,按用药 4 周停 2 周方案进行。该研究结果显示,安慰剂组和治疗组的肿瘤进展时间分别为 6 周和 27 周,两组比较差异有统计学意义。治疗组中 7% 的患者病情部分缓解,而安慰剂组为 0。治疗组在总生存率、病情稳定率和部分缓解率方面优于安慰剂组。舒尼替尼能明

显提高总生存率,对疾病控制的有效性不受年龄、初始治疗时间、伊马替尼剂量和治疗持续时间、体质量、种族、身份和研究地点等基本因素的影响。

2.3 舒尼替尼的药物反应

可能由于多靶点的关系,舒尼替尼副反应较伊马替尼更常见。常见的副反应包括乏力、腹泻、恶心、胃炎、消化不良、味觉减退、呕吐和皮肤脱色等。在Ⅲ期临床试验中,除 19 例 GIST 患者(9.2%)由于副反应较强而中止舒尼替尼治疗外,大多数 GIST 患者只出现轻至中度副反应^[18]。严重副反应包括甲状腺功能减退、肺栓塞、血小板减少、肿瘤出血、中性白细胞降低所致的发热以及高血压等。Desai 等^[19]报道 42 例接受舒尼替尼治疗的 GIST 患者,中位治疗时间 37 周(10~167 周),26 例(62%)出现血清促甲状腺素异常,15 例(36%)出现持续的甲状腺功能减退,4 例(10%)出现促甲状腺素抑制,7 例(17%)发生暂时、轻度促甲状腺素升高。

Demetri 等^[18]的用药方案由于有 2 周的间歇期,舒尼替尼的毒性反应得到一定程度的减轻,但 Casali 等^[20]发现肿瘤对药物的反应主要发生于 2 周的间歇期内。一个以评估药物的耐受性及有效性的多中心Ⅱ期临床研究(舒尼替尼 37.5 mg/d 持续用药)结果初步证实持续用药可以取得与 Demetri 的方案一样的反应率,而且副反应中度并可以控制^[21]。

参考文献

- [1] Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the imatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer*, 2005, 103(4):821–829.
- [2] 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.
- [3] Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4):620–625.
- [4] Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol*, 2007, 25(9):1107–1113.
- [5] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*, 2004, 364(9440):1127–1134.
- [6] 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.
- [7] Andthacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(1):14–24.
- [8] 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.
- [9] Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Italian Sarcoma Group—Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24):5795–5804.
- [10] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*, 2003, 21(23):4342–4349.
- [11] Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-KIT/PDGFRα mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*, 2004, 40(5):689–695.
- [12] Chen LL, Trent JC, Wu EF, et al. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal tumors. *Cancer Res*, 2004, 64(17):5913–5919.
- [13] Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*, 2006, 42(8):1093–1103.
- [14] Kim DW, Jo YS, Jung HS, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(10):4070–4076.
- [15] 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. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(18):5902–5909.
- [16] Le Tourneau C, Raymond E, Faivre S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Ther Clin Risk Manag*, 2007, 3(2):341–348.
- [17] Heinrich MC, Maki RC, 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.
- [18] 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.
- [19] Desai J, Yassa L, Margusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med*, 2006, 145(9):660–664.
- [20] Casali PG, Garrett CR, Blackstein ME, et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib in GIST patients (pts) for whom imatinib (IM) therapy has failed due to resistance or intolerance. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18S):abstr 9513.
- [21] George S, Blay JY, Casali PG, et al. Continuous daily dosing of sunitinib malate compares favorably with intermittent dosing in patients with advanced GIST. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S):abstr 10015.

(收稿日期: 2009-03-31)

(本文编辑: 张昊)