

·临床研究·

## 血小板源性生长因子受体 $\alpha$ 突变型胃肠间质瘤的临床病理特征及预后分析

吴小延, 刘小云, 古家美, 黄永诗, 王芳, 汤涛  
(中山大学肿瘤防治中心//华南肿瘤学国家重点实验室分子诊断科, 广东广州510060)

**摘要:**【目的】探讨血小板源性生长因子受体 $\alpha$ (*PDGFRA*)突变胃肠道间质瘤(GIST)中*PDGFRA*基因的突变状况、临床病理特征及预后因素,为生物靶向治疗提供依据。【方法】收集2015年1月至2020年11月期间中山大学肿瘤防治中心收治的经病理确诊为GIST,且原发肿瘤组织通过Sanger测序证实存在*PDGFRA*基因12或18号外显子突变的40例患者石蜡标本。采用免疫组化检测GIST中CD117、CD34、DOG-1及Ki-67表达情况。收集患者临床病理特征资料,回顾性分析影响*PDGFRA*突变型GIST患者D842V突变组与非D842V突变组预后的危险因素。【结果】40例*PDGFRA*突变型GIST患者中,外显子18突变最常见,有39例(97.5%, 39/40)。肿瘤位于胃部34例(85.0%, 34/40),32例(80%, 32/40)为梭形细胞型,肿瘤最大径以 $\geq 5$  cm, <10 cm为主(42.5%, 17/40),核分裂象以 $\leq 5$ 个/50HPF为主(75.0%, 30/40),NIH分级以高危为主(37.5%, 15/40)。CD117和DOG1的表达与*PDGFRA*基因突变无相关性,不建议作为预测疾病基因突变的指标。D842V与非D842V突变组的临床病理特征差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。不同性别患者的临床病理特征差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。Log-rank分析结果显示,D842V与非D842V突变组患者的RFS及OS差异无统计学意义( $P>0.05$ )。*PDGFRA*基因突变与患者性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、危险程度和核分裂象均无明显相关性( $P>0.05$ )。【结论】*PDGFRA*基因突变病例中D842V突变最常见,*PDGFRA*-D842V突变与非D842V突变患者临床病理特征基本相同。考虑*PDGFRA*第18外显子D842V原发耐药突变,而D842V突变GIST可以从Avapritinib治疗中获益,因此靶向药物治疗前应检测基因突变以指导临床合理用药。

**关键词:**胃肠道间质瘤;血小板源生长因子受体 $\alpha$ ;D842V突变

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2021)04-0603-10

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0417

### Clinicopathological Characteristics and Prognostic Analysis of Platelet-derived Growth Factor Receptor Alpha Mutant Gastrointestinal Stromal Tumors

WU Xiao-yan, LIU Xiao-yun, GU Jia-mei, HUANG Yong-shi, WANG Fang, TANG Tao  
(Sun Yat-sen University Cancer Center//State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou 510060, China)  
Correspondence to: TANG Tao; E-mail: tangtao@sysucc.org.cn

**Abstract** 【Objective】 To investigate the mutation spectrum of the platelet-derived growth factor receptor Alpha (*PDGFRA*) gene, clinicopathological characteristics and prognostic factors in 40 cases with gastrointestinal stromal tumors (GIST), and provide the basis for further targeted therapy. 【Methods】 Totally 40 patients were enrolled between January 2015 to November 2020. These patients were admitted to the Sun Yat-sen University Cancer Center for surgical resection and pathologically diagnosed as GIST, and whose FFPE samples were confirmed with *PDGFRA* gene mutations in exon 12 or 18 by Sanger sequencing. Immunohistochemistry (IHC) was used to detect the expression of CD117, CD34, DOG-1 and Ki-67 proliferation index in GIST. The clinical and pathologi-

收稿日期:2021-01-04

基金项目:国家自然科学基金(81602468);广东省基础与应用基础研究基金(2020A1515010314,2017A030310192);中山大学青年教师培育项目(17kpy84)

作者简介:吴小延,硕士,主管技师,研究方向:肿瘤分子诊断,E-mail:wuxiaoy@sysucc.org.cn;汤涛,通信作者,主管技师,研究方向:肿瘤分子诊断,E-mail:tangtao@sysucc.org.cn

cal characteristics of the patients were collected, and the risk factors affecting the prognosis of GIST patients with the PDGFRA gene mutations (D842V mutation and non-D842V mutation) were analyzed retrospectively. 【Results】 In the 40 patients with PDGFRA mutant GIST, the mutations in exon 18 were the most common, with mutations in exon 18 (97.5%, 39/40), 34 cases (85.0%, 34/40) with tumors located in the stomach, 32 cases (80%, 32/40) were spindle cell type, 17 cases had the largest tumor diameter between 5 and 10 cm (42.5%), and 30 cases had the mitotic figures  $\leq 5/50$  HPF (75.0%, 30/40). Most patients had the NIH classification of high-risk (37.5%, 15/40). There was no correlation between the expression of CD117 and DOG1 and the PDGFRA gene mutations, and they were not supposed to be used as indicators for predicting the PDGFRA gene mutation status. There was no statistically significant difference between the clinical characteristics of the D842V mutation group and the non-D842V mutation group ( $P>0.05$ ). Comparison of the clinical characteristics of patients with different genders showed no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). Log-rank analysis indicated that there was no significant difference in RFS and OS between D842V mutation group and non-D842V mutation group ( $P>0.05$ ). There is no significant correlations between the PDGFRA gene mutations and the patients' gender, age, tumor size, tumor location, the degree of danger and mitotic figures ( $P>0.05$ ). 【Conclusions】 D842V is the most common mutation in patients with PDGFRA mutations. The clinicopathological characteristics of between the patients with D842V mutation and those with non-D842V mutation are almost identical. Since PDGFRA D842V is the primary resistance mutation and the D842V mutant GIST patients can benefit from Avapritinib, therefore, gene mutations should be detected before targeted drug therapy.

**Key words:** Gastrointestinal stromal tumor; *PDGFRA*; D842V mutation

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(4): 603-612]

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是指原发于胃肠道和腹腔的间质细胞肿瘤,占胃肠道肿瘤的1%~4%<sup>[1]</sup>。早在2003年,Heinrich等<sup>[2]</sup>和Hirota等<sup>[3]</sup>分别发现并证实了在部分不存在*c-Kit*基因突变的GIST中,存在血小板源性生长因子受体 $\alpha$ (platelet derived growth factor receptor- $\alpha$ , *PDGFRA*)基因突变。在无配体结合的情况下,*PDGFRA*蛋白仍然能保持持续的自身酪氨酸蛋白激酶活性,从而激活下游的信号传导通路<sup>[2-3]</sup>。*PDGFRA*突变的患者占GIST患者的5%~10%左右,最常见的突变形式是第18号外显子D842V点突变,占有*PDGFRA*突变类型的90%以上<sup>[4]</sup>,大部分*PDGFRA*突变原发于胃。酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(imatinib)可以使超过80%的患者获益,延长患者无进展生存时间(progression-free survival, RFS),而imatinib治疗的疗效与GIST基因突变状态及突变类型直接相关<sup>[5]</sup>。*PDGFRA*突变是GIST中少见的一种突变类型,尤其是外显子18 D842V突变导致的GIST对imatinib具有高度耐药性<sup>[6]</sup>,仅有外显子12和外显子18中的D842Y突变对imatinib治疗敏感。因此需要新的靶向药物来面对*PDGFRA*突变型,特别是外显18 D842V突变型原发耐药突变GIST治疗的一大临床难点。本文主要回顾性分析*PDGFRA*突变型GIST的临床病理特征、治疗及预后,以为此类罕见分子病理突变型患者的个体化靶向治疗提供一定的参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集2015年1月至2020年11月期间中山大学肿瘤防治中心收治的855例手术切除且经病理确诊为GIST的患者,回顾性分析其中40例原发肿瘤组织基因突变检测证实存在*PDGFRA*突变的患者。每例标本均由2位病理医生重新复查。其中男性24例,女性16例,中位年龄47(33~81)岁。根据《中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版)》<sup>[7]</sup>GIST病理诊断及组织学分型标准:包括梭形细胞型32例、上皮样细胞型3例、混合细胞型5例。按照2008年改良的NIH标准进行GIST危险程度评估分级标准:包括极低危6例、低危8例、中危11例、高危15例。4例伴随其他癌种,其中肝转移1例,盆腔转移2例,腹腔内转移1例。其中2例患者术前分别接受过imatinib及avapritinib治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准,且获得所有患者知情同意。

### 1.2 Sanger测序法

采用石蜡包埋组织切片,按试剂盒说明书进行组织DNA提取。*PDGFRA*基因扩增及测序引物由上海英潍捷基公司合成,外显子12上游引物序列F: 5' TCCAGTCACTGTGCTGCTTC3',下游引物序列R: 5' GCAAGGAAAAGGGAGTCTT3',目的片

段长度为 260 bp。外显子 18 上游引物序列 F: 5' ACATGGATCAGCCAGTCTT3', 下游引物序列 R: TGAAGGAGGATGAGCCTGACC3', 目的片段长度为 280 bp。PCR 总反应体系为 25  $\mu$ L: 2 $\times$  Premix-EXTaqTM 12.5  $\mu$ L, 分别取 1  $\mu$ L 上下游引物 (10  $\mu$ mol/L), DNA 模板 5  $\mu$ L, RNase-free Water 5.5  $\mu$ L。PCR 扩增条件为 94  $^{\circ}$ C 5 min、94  $^{\circ}$ C 30 s、58  $^{\circ}$ C 30 s、72  $^{\circ}$ C 30 s, 共 32 个循环; 最终 72  $^{\circ}$ C 5 min, 12  $^{\circ}$ C 保温。使用 ABI3500XL 型测序分析仪进行双向测序, 测序结果使用 Chromas 软件与基因组 DNA 序列进行比对分析。

### 1.3 免疫组织化学

将石蜡包埋组织行 3~4  $\mu$ m 厚切片, 70 $^{\circ}$ C 烤片。抗体购自 [基因科技(上海)股份有限公司], 全自动免疫组化仪 (Leica Microsystems Nussloch GmbH) 购自 Laica 公司。阳性判读标准: CD117 和 Dog1 为胞核和胞质着色, 阳性显色为棕黄色。CD34 以肿瘤细胞胞浆或胞膜呈棕黄色为阳性。每批染色切片均设阴、阳性对照各一张。染色结果均由两名副高及以上职称的病理医师独立判定。

### 1.4 临床资料随访

根据病情对部分患者行 imatinib 400 mg/d 或 600 mg/d 或 Avapritinib 300 mg/d 的治疗方案; 其疗效采用 Choi 标准 [8] 进行评估, 通过查阅病历、门诊或电话等方式进行随访。无进展生存期 (re-

lapse-free survival, RFS) 指从手术之日至疾病出现复发、转移或死亡的时间。末次随访时间为 2021 年 1 月。

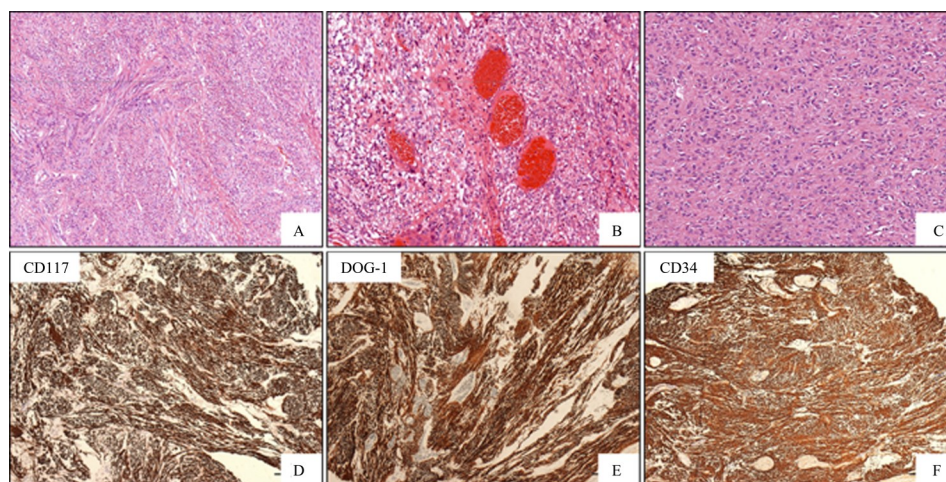
### 1.5 统计学分析

所有数据均采用 R 语言软件进行统计学处理。文中涉及率的比较采用精确 Fisher 概率法; 生存情况采用通过 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验分析 D842V 突变组与非 D842V 突变组突变患者的无复发生存及总生存。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 组织学特征

40 例患者的标本在显微镜下可见梭形细胞 32 例 (80%, 32/40)、混合型细胞 5 例 (12.5%, 5/40)、上皮样细胞 3 例 (7.5%, 3/40) 3 种主型, 其中梭形细胞呈束状、编织状或栅栏状排列、细胞核多为梭形; 上皮样细胞胞浆红染、核圆形及卵圆形、核分裂像少; 混合型则同时包含梭形细胞和上皮样细胞 (图 1)。抗体的阳性表达率为: CD117 27 例 (67.5%, 27/40)、DOG-134 例 (85.0%, 34/40) 及 CD34 32 例 (80.0%, 32/40)。此外, 抗体的阳性表现为: CD34、DOG-1 以及 CD117 等多为弥漫强阳性 (图 1)。



A: The tumor cells are distributed in bundles or weaves, the cells are arranged slightly densely, the cytoplasm is richer, and the nucleus is oval or short spindle-shaped; B: The tumor is composed of a mixture of epithelioid cells and spindle cells, with some microcapsules visible; C: The tumor cells are epithelioid, the cytoplasm is red stained, and the nucleus is round or oval; D: CD117 tumor cells are strongly positive in the cytoplasm; E: DOG-1 tumor cells are strongly positive in the cytoplasm; F: CD34 tumor cells showed strong positive expression in the cytoplasm. HE,  $\times 20$ ; IHC,  $\times 10$ .

图 1 *PDGFRA* 基因突变型 GIST 的组织学类型及免疫组化

Fig. 1 Histological type and immunohistochemistry of *PDGFRA* gene mutant GIST

## 2.2 临床病理特征

2015年1月至2020年11月期间中山大学肿瘤防治中心收治的40例经病理确诊为GIST、原发性肿瘤组织基因突变检测证实存在*PDGFRA*突变的患者。肿瘤位于胃部34例(85.0%, 34/40), 小肠2例(5.0%, 2/40), 胃肠道外共4例(10.0%, 4/40)。4例(10.0%, 4/40)例在诊断时有其他癌种伴随。7例(17.5%, 7/40)肿瘤最大直径 $\leq 2$  cm; 13(32.5%, 13/40)例肿瘤最大直径 $>2, <5$  cm; 17(42.5%, 17/40)例肿瘤最大直径 $\geq 5$  cm但 $<10$  cm; 3(7.5%, 3/40)例肿瘤最大直径 $\geq 10$  cm。32例(80%, 32/40)为梭形细胞型, 5例(12.5%, 5/40)为混合细胞型, 3例(7.5%, 3/40)为上皮细胞型。30例(75%, 30/40)核分裂象 $\leq 5/50$ HPF, 10例(25%, 10/40)核分裂象 $> 5/50$ HPF。40例GIST分别为极低度侵袭危险性6例(15.0%, 6/40), 低度侵袭危险性8例(20.0%, 8/40), 中度侵袭危险性11例(27.5%, 11/40)和高度侵袭危险性15例(37.5%, 15/40)。术后复发8例, 其中高度危险程度5例, 中度危险度2例, 低度危险度1例; 术后肝脏转移1例, 中度危险程度(表1)。

表1 *PDGFRA* 基因突变胃肠道间质瘤患者临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between clinicopathological characteristics of patients with *PDGFRA* gene mutation gastrointestinal stromal tumor

Items	<i>n</i>	Ratio/%
Age /years		
$\leq 55$	21	52.5
$> 55$	19	47.5
Gender		
Male	24	60.0
Female	16	40.0
Localization		
Stomach	34	85.0
Small intestine	2	5.0
Outside the gastrointestinal tract	4	10.0
Tumor dimension /cm		
$\leq 2$	7	17.5
$> 2, < 5$	13	32.5
$\geq 5, < 10$	17	42.5
$\geq 10$	3	7.5

续表

Items	<i>n</i>	Ratio/%
Mitoses (/50 HPF)		
$\leq 5$	30	75.0
$> 5$	10	25.0
CD117		
Positive	27	67.5
Weak or partially positive	10	25.0
Negative	3	7.5
DOG1		
Positive	34	85.0
Weak or partially positive	3	7.5
Negative	3	7.5
CD34		
Positive	32	80.0
Weak or partially positive	3	7.5
Negative	5	12.5
Ki-67 value-added index/%		
$\leq 5$	25	62.5
$> 5, < 10$	8	20.0
$\geq 10$	7	17.5
Risk		
Very Low	6	15.0
Low	8	20.0
Intermediate	11	27.5
High	15	37.5
Targeted therapy		
Yes	17	42.5
No	23	57.5
Histological subtype		
Spindle cell type	32	80.0
Mixed cell type	5	12.5
Epithelioid cell type	3	7.5

HPF: high-power field.

## 2.3 *PDGFRA* 突变类型分布

855例GIST患者中40例(4.7%, 40/855)检测到*PDGFRA*基因突变。在GIST患者中,*PDGFRA*基因最常见突变位点为18号外显子第842位密码子的错义突变(GAC>GTC, D842V)。本研究40例

*PDGFRA* 突变型 GIST 患者中,第 12 外显子突变 1 例 (2.5%, 1/40), 即 P581S 点突变;第 18 外显子突变 39 例 (97.5%, 39/40)。其中 D842V 点突变 34 例 (85.0%, 34/40), D842Y 点突变 2 例 (5.0%, 2/40), D842-D846>S (混合突变), I843-D846del 及 D842-M844 缺失突变各 1 例 (2.5%, 1/40)。具体突变类型和分布见图 2, 表 2~4。

#### 2.4 *PDGFRA* 基因突变 GIST 与免疫表型的关系

40 例 GIST 患者中 CD117 和 DOG1 的阳性率均 >65.0%, CD117 和 DOG1 的表达与 *PDGFRA* 基因突变之间无明显相关性 ( $P>0.05$ ; 表 2)。Ki-67 增殖指数  $\leq 5\%$ 、 $5\% \sim 10\%$  和  $\geq 10\%$  GIST 患者中 *PDGFRA* 基因突变率的差异没有统计学意义 ( $P>0.05$ ; 表 5)。

#### 2.5 *PDGFRA* 基因突变 GIST 与临床病理特征的关系

40 例 GIST 患者中 D842V 突变 34 例 (3.98%, 34/855), 非 D842V 突变 6 例 (0.70%, 6/855)。D842V 突变男性 19 例, 女性 15 例, 男女比例 1.27:1.00, 中位年龄 47 (33 ~ 81) 岁。非 D842V 突变男性 5 例, 女性 1 例, 男女比例 5:1, 中位年龄 50 (44 ~ 66) 岁。比较两组患者的性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤直径、核分裂象计数、CD117、DOG1 及 CD34 表达、Ki-67 增殖指数、改良 NIH 分级, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。另外统计学分析显示: 不同性别患者的肿瘤原发部位、发病年龄及肿瘤大小等指标差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

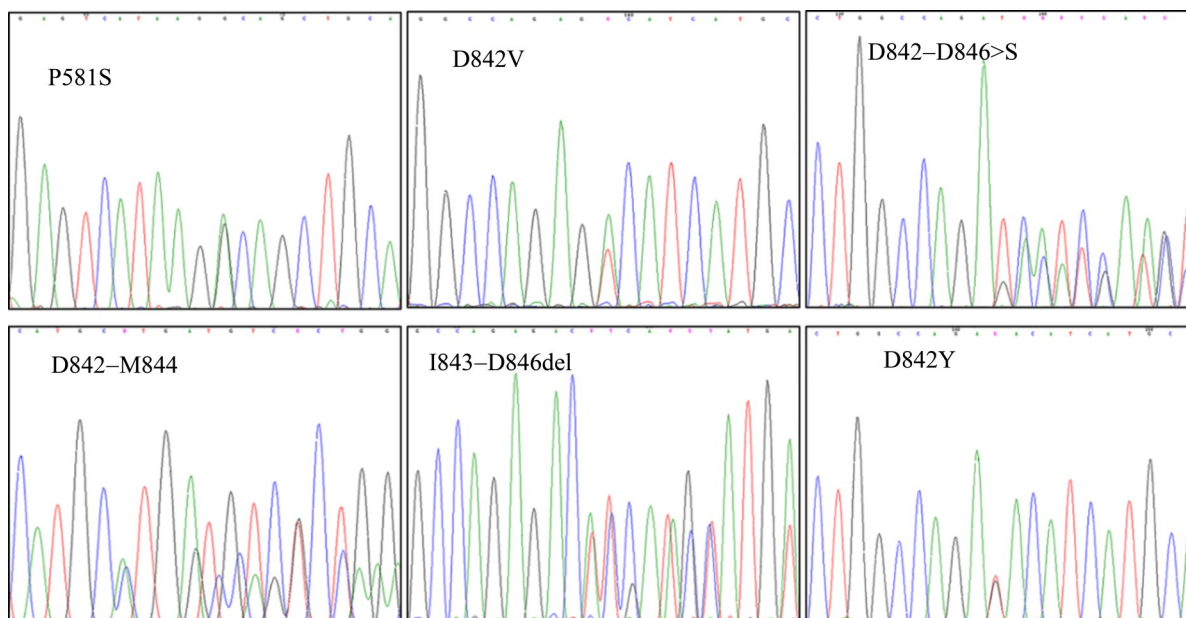


图 2 *PDGFRA* 突变型的 Sanger 测序结果

Fig. 2 Sanger sequencing results of *PDGFRA* mutant

表 2 *PDGFRA* 基因 12 号外显子突变

Table 2 Mutations in exon 12 of *PDGFRA* gene

Types and sites of amino acid mutations				Number
561	571	581	591	
VIESISPDGHEYYVDPMQLPYDSRWEFPRDGLGTG				
VIESISPDGHEYYVDPMQL $\square$ YDSRWEFPRDGLGTG				1

表3 PDGFRA 基因18号外显子突变

Table 3 Mutations in exon 18 of PDGFRA gene

Types and sites of amino acid mutations				Number
842	852	862	872	
R DIMHDSNYVSKGSVRPHFPHWSGSSSFTLISKVRCC				
R VIMHDSNYVSKGSVRPHFPHWSGSSSFTLISKVRCC				34
R YIMHDSNYVSKGSVRPHFPHWSGSSSFTLISKVRCC				2
R <u>S</u> .....SNYVSKGSVRPHFPHWSGSSSFTLISKVRCC				
R <u>.....</u> HDSNYVSKGSVRPHFPHWSGSSSFTLISKVRCC				1
R D <u>.....</u> SNYVSKGSVRPHFPHWSGSSSFTLISKVRCC				1

x: point mutation; .....: deletion; x .....: deletion + insertion.

表4 PDGFRA 突变胃肠道间质瘤患者突变类型

Table 4 Types of mutations with PDGFRA mutant gastrointestinal stromal tumors

[n(%)]

Exon	Mutation site	Percentage
Exon 12	P581S	1(2.5)
Exon 18	D842V	34(85.0)
	D842Y	2(5.0)
	D842-D846>S	1(2.5)
	I843-D846del	1(2.5)
	D842-M844	1(2.5)

## 2.6 PDGFRA基因突变GIST与预后的关系

2.6.1 靶向治疗 本研究40例PDGFRA突变GIST患者中有14例患者接受imatinib辅助治疗。其中1例imatinib 400 mg治疗4月后停止用药,23个月后发现进展;1例患者imatinib 400 mg辅助治疗32个月后发现进展,imatinib量提高到600 mg,6个月后肿瘤未控,后停止用药,改中药治疗至今病情稳定;1例imatinib 400 mg辅助治疗15个月后发现进展,换达沙替尼100 mg,但1周后死亡;1例imatinib 400 mg辅助治疗13个月后发现进展,停止靶向治疗;1例imatinib 400 mg辅助治疗18个月后发现病情稳定。另外有2例接受avapritinib治疗,1例手术后未治疗,复发转移后入组avapritinib临床试验,5个月后发现PR;1例术前接受avapritinib临床试验,2个月后发现PR(表5)。除此之外9例D842V突变和非D842V突变患者术后接受了6个月以上imatinib 400 mg/d的辅助治疗。

2.6.2 复发和转移 本研究末次随访日期为2021年1月18日,随访时间为1~63(中位32)个月,35例正在随访中(随访率87.5%),死亡3例(7.5%),均

死于GIST。在随访期间,8例出现复发或远处转移,且均为D842V突变。生存分析显示D842V突变患者3年无复发生存率为97.1%,非D842V突变患者3年无复发生存率为100%,两组突变患者的RFS及OS差异无统计学意义( $P>0.05$ ;图3)。

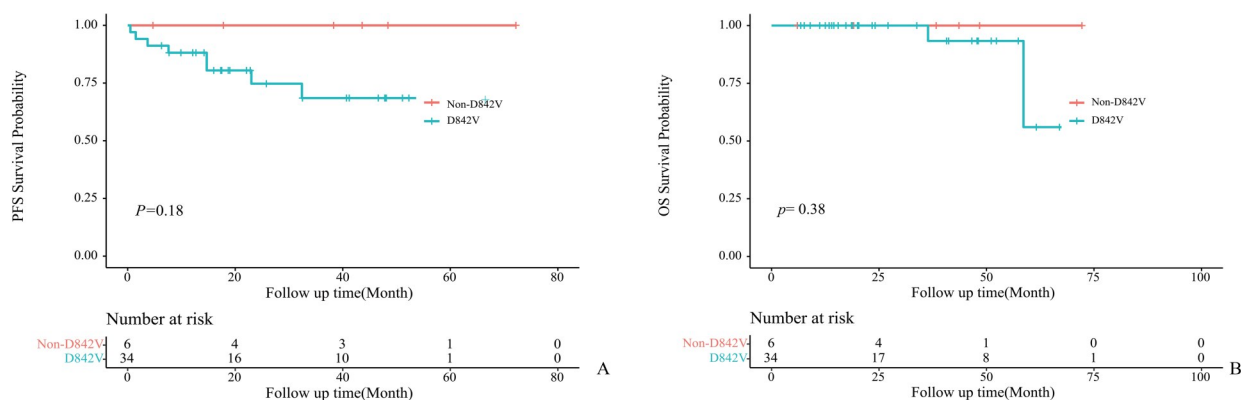
## 3 讨论

GIST起源于胃肠道Cajal间质细胞(ICC),是胃肠道最常见的间叶组织源性肿瘤,研究表明,约10% GIST患者存在PDGFRA基因突变<sup>[9]</sup>。PDGFRA基因的定位与c-Kit在空间上毗邻,也位于人类4号染色体(4q12),基因全长约65 kb,由23个外显子组成。与c-Kit一样,PDGFRA可以编码Ⅲ型酪氨酸激酶,能将有关信号传递入细胞核,引起细胞分裂和增殖,该基因突变可导致恶性肿瘤的产生。

PDGFRA基因在GIST中的突变主要集中在其编码的近膜区和激酶区,以外显子18突变多见,其次为外显子12。外显子18突变集中在841-847

表5 PDGFRA 基因突变靶向治疗病例  
Table 5 PDGFRA gene mutation targeted therapy cases

Cases	Age/ years	Gender	Localization	Tumor di- mension /cm	Mitoses (/50 HPF)	Mutation	Results
1	54	Male	Stomach	$\geq 5, < 10$	$\leq 5$	D842V	Treated with imatinib 400 mg for 4 months, progressed 23 months after drug withdrawal  Adjunctively treated with imatinib 400 mg, then progressed 32 months later. The dose of imatinib was increased to 600 mg, 6 months later, the tumor was not controlled. Then the patient was treated with Chinese Traditional Medicine, until now, the condition is still stable.
2	62	Male	Stomach	$\geq 10$	$\leq 5$	D842V	Adjunctively treated with imatinib 400 mg, then progressed 5 months later. The drug was switched to dasatinib 100 mg, but the patient died a week later.
3	73	Male	Stomach	$\geq 5, < 10$	$> 5$	D842V	Adjunctively treated with imatinib 400 mg, but progressed 13 months later. Then the targeted therapy was stopped.
4	81	Female	Stomach	$> 2, < 5$	$\leq 5$	D842V	The adjuvant treatment of Adjunctively treated with imatinib 400 mg, 18 months later, the treatment was stopped and the patient's condition has been stable so far.
5	64	Male	Stomach	$\leq 2$	$\leq 5$	D842V	No drug was given after the surgery, then the patient was enrolled in the clinical trial of Avapritinib after the recurrence and metastasis. 5 months later, the condition of the patient was evaluated as partial response.
6	55	Female	Stomach	$\geq 10$	$\leq 5$	D842V	The patient was enrolled in the clinical trial of Avapritinib before surgery. 2 months later, the condition of the patient was evaluated as partial response.
7	67	Male	Stomach	$\leq 2$	$\leq 5$	D842V	



A: Comparison of non-D842V and D842V mutation PFS; B: Comparison of non-D842V and D842V mutation OS

图3 PDGFRA 基因突变胃肠间质瘤患者的生存曲线

Fig. 3 Survival curve of patients with PDGFRA gene mutation gastrointestinal stromal tumors

位点,以 D842V 的点突变最常见,外显子 12 突变多为第 561 位点的点突变,由 Val 突变为 Asp。本研究共纳入 40 例 *PDGFRA* 突变型 GIST,统计显示,*PDGFRA* 突变发生率为 4.8%(40/855),其中 D842V 突变占 85.0%(34/40),突变频率与国内外报道基本一致<sup>[10-11]</sup>。40 例 *PDGFRA* 突变型 GIST 患者中,外显子 12 只有 1 例(2.5%, 1/40)P581S 点突变;外显子 18 有 39 例(97.5%, 39/40)发生突变;其中常见的 D842V 点突变 34 例(85.0%, 34/40),D842Y 点突变 2 例(5.0%, 2/40),D842-D846>S 混合突变,1843-D846del 及 D842-M844 缺失突变各 1 例(2.5%, 1/40)。本研究还首次发现未曾报道的 *PDGFRA* 基因 18 号外显子 D842-D846>S 混合突变。本研究中 *PDGFRA* 基因的突变类型、突变位点与以往文献报道有部分差异,可能与研究人群及样本量不同有关。

本组 40 例 *PDGFRA* 突变型 GIST 患者肿瘤以胃部 34 例(85.0%, 34/40)最多见,其次是胃肠道外共 4 例(10.0%, 4/40),还见于小肠 2 例(5.0%, 2/40)。有研究表明,来源于胃的 GIST 的患者预后较好且大多生物学行为呈“良性”<sup>[12]</sup>。也有文献报道,*PDGFRA* 基因突变病例均为高度侵袭危险性,且患者预后不良<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,肿瘤最大直径 $\geq 5$  cm 但 $<10$  cm 者占 42.5%(17/40),核分裂象计数 $\leq 5$  个/50 高倍视野者占 75.0%(30/40),NIH 危险度分级以中危和高危为主(65.0%, 26/40)。本组中此类突变多见于发生在胃的中高度侵袭危险性病例。

有研究<sup>[14]</sup>显示,核分裂计数、肿瘤直径大小、Ki67 增殖指数、危险度分级等是影响肿瘤预后的因素,本研究单因素分析发现,不同性别、患者年龄、肿瘤部位、肿瘤直径大小、核分裂计数、CD117、DOG1 及 CD34 表达、Ki-67 增殖指数、改良 NIH 分级,差异均无统计学意义。关于性别是否是预后的独立影响因素,之前国内外的研究并不一致<sup>[15-17]</sup>。也有相关文献<sup>[18]</sup>报道,年龄 $\leq 50$  岁的 GIST 患者 *PDGFRA* 基因突变率明显高于年龄 $>50$  岁的 GIST 患者,本研究结果显示,D842V 与非 D842V 两组患者的性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤直径大小、核分裂计数、CD117、DOG1 及 CD34 表达、Ki67 增殖指数、改良 NIH 分级,差异均无统计学意义。

本研究中 GIST 细胞类型以梭形细胞为主,少数为上皮样细胞型及混合细胞型 GIST,这种突变

类型与肿瘤原发部位的相关性亦见于既往研究报道。李军等<sup>[19]</sup>研究表明,*PDGFRA* 在上皮样细胞型和混合细胞型 GIST 中的突变率显著高于梭形细胞型 GIST。此前有研究显示,*PDGFRA* 基因突变与 GIST 原发部位及细胞组织学类型等具有相关性<sup>[20]</sup>。本组病例数量较少,并未发现 *PDGFRA* 基因突变与组织类型有相关性,因此需要进一步大样本研究。

胃肠道间质瘤的指南<sup>[21]</sup>提示,胃肠间质瘤的准确诊断依赖于病理学、免疫组织化学(CD117、DOG1、CD34 等)及基因检测(*Kit* 的第 9、11、13、17 外显子及 *PDGFRA* 基因第 12、18 外显子)。本组中 CD117 和 DOG1 的阳性率高达 85.0%,两者联合检测可显著提高 GIST 的诊断率。我们发现有部分 *PDGFRA* 突变型的 CD117、CD34 和 DOG-1 是部分阳性和弱阳性,而在 c-Kit 或野生型中却没这种情况,因此笔者认为 CD117、CD34 和 DOG-1 免疫表达的强弱可能与基因型有关。但我们的研究显示,以上基因免疫表达与 *PDGFRA* 基因突变之间没有相关性,CD117 和 DOG1 并不能作为预测肿瘤基因突变的指标。

TKI 是三磷酸腺苷(ATP)与酪氨酸激酶结合的竞争性抑制剂,其作用机制是抑制酪氨酸残基磷酸化,从而阻断下游信号通路的转换,阻止细胞生长。GIST 对常规的放化疗不敏感,imatinib 作为 c-Kit 的分子靶向药物明显的改善了 GIST 的预后。以往研究显示,imatinib 可以使超过 80% 的患者获益,延长 RFS<sup>[22]</sup>。另有一部分病人对 imatinib 原发性耐药。GIST 对 TKI 的治疗反应及用药剂量与 GIST 的发生机制有关,尽管 c-Kit 与 *PDGFRA* 均属于 III 型受体偶联的酪氨酸激酶家族,但是与 c-Kit 突变相比,*PDGFRA* 基因突变型 GIST 的治疗效果较差,研究<sup>[23]</sup>发现 *PDGFRA* 基因 D842V 突变是导致 GIST 患者 imatinib 原发耐药的原因。Yoo 等<sup>[24]</sup>也证实了 *PDGFRA*-D842V 突变患者对 imatinib 完全耐药,不应该接受 imatinib 药物治疗。本研究中,10 例 D842V 突变型患者手术后进行 imatinib 辅助治疗,其中 4 例在之后的随访过程中出现复发或转移,6 例未获得后续进展情况,由此,可在一定程度上说明 *PDGFRA*-D842V 突变患者并不能从 imatinib 靶向治疗中受益。临床研究<sup>[25-26]</sup>亦表明,多靶点的 TKI dasatinib 和新型 TKI Avapritinib 对 PDG- FRA-D842V 突变的 GIST 患者有明显的抑制效果。目前

Avapritinib 在美国已经被批准使用,用于治疗携带 PDGFRA 外显子 18 突变(包括 PDGFRA D842V 突变)的不可切除性或转移性 GIST 成人患者。我们的研究结果也表明,携带 PDGFRA-D842V 突变的 GIST 患者可以从 dasatinib 和 avapritinib 的治疗中获益。研究<sup>[27]</sup>证明,在 PDGFRA-D842V 突变人群中,有 56 位患者中的 49 位(88%;95%CI: 76, 95)有总缓解,其中有 5 位(9%)完全缓解和 44 位(79%)部分缓解。叶小龙等<sup>[17]</sup>和 Trent 等<sup>[28]</sup>研究结果同样证明,dasatinib 和 avapritinib 均可以使 D842V 突变的不可切除或复发转移的 GIST 患者获益。我们的研究结果证明,接受 avapritinib 治疗的 PDGFRA-D842V 突变的患者,肿瘤出现明显退缩,且均耐受

良好,这给未来此类患者的治疗带来了希望。

综上所述,PDGFRA 的突变多见于胃,病理形态以梭形细胞为主。PDGFRA 外显子 18 D842V 点突变为主要突变类型,对 imatinib 不敏感。Avapritinib 是一种高选择性口服激酶抑制剂,能有效缩小 D842V 突变 GIST 患者的靶病灶,对于晚期 PDGFRA-D842V 突变型胃肠道间质瘤患者,avapritinib 具有可控的安全性,并具有初步的抗肿瘤活性。本研究尚存在一些局限性,GIST 病例主要是单中心的回顾性研究,样本量较少,分析存在一些偏差,有待于未来更多的样本对基因突变类型与临床病理特征、治疗及预后进一步研究,以期更好的指导临床用药。

#### 参考文献

- [1] Li J, Shen L. The current status of and prospects in research regarding gastrointestinal stromal tumors in China[J]. Cancer, 2020, 126(S9): 2048-2053.
- [2] Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review[J]. Eur J Cancer, 2002, 38(suppl 5): S39-S51.
- [3] Joensuu H, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors--a review[J]. Acta Orthop Scand Suppl, 2004, 75: 62-71.
- [4] Farag S, Somaiah N, Choi H, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients [J]. Eur J Cancer, 2017, 76: 76-83.
- [5] Pogorzelski M, Falkenhurst J, Bauer S. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumor requiring specific treatments [J]. Curr Opin Oncol, 2016, 28(4): 331-337.
- [6] Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(24): 7510-7518.
- [7] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4(1): 31-43. Expert Committee of Gastrointestinal Stromal Tumor of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Consensus on Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors (2017 Edition) [J]. E-J Comp Oncol Treat, 2018, 4(1): 31-43.
- [8] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(13): 1753-1759.
- [9] von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(2): 136-143.
- [10] Capelli L, Petracchi E, Quagliuolo V, et al. Gastric GISTs: Analysis of c-Kit, PDGFRA and BRAF mutations in relation to prognosis and clinical pathological characteristics of patients--A GIRCG study [J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(8): 1206-1214.
- [11] 石娜,丁颖,李霄,等. PDGFRA 突变型胃肠道间质瘤的临床病理学观察[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(11): 886-889. Shi N, Ding Y, Li X, et al. Clinicopathological observation of PDGFRA mutant gastrointestinal stromal tumor [J]. Chin J Pathol, 2019, 48(11): 886-889.
- [12] Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, et al. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential[J]. Lab Invest, 2004, 84: 874-883.
- [13] Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, et al. c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue) [J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(4): 479-488.
- [14] Pai T, Bal M, Shetty O, et al. Unraveling the spec-

- trum of KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors: An Indian tertiary cancer center experience[J]. *South Asian Journal of Cancer*, 2017, 6(3): 113-117.
- [15] Zhang X, Ning L, Hu Y, et al. Prognostic factors for primary localized gastrointestinal stromal tumors after radical resection: Shandong gastrointestinal surgery study group, study 1201[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(8): 2812-2821.
- [16] Huang HY, Li CF, Huang WW, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: A subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome[J]. *Surgery*, 2007, 141(6): 748-756.
- [17] 叶小龙, 魏波, 黄勇, 等. 术前中性粒细胞淋巴细胞比率和红细胞分布宽度对胃肠道间质瘤患者预后的预测价值[J]. *新医学*, 2020, 51(1): 27-32.
- Ye XL, Wei B, Huang Y, et al. Value of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in predicting clinical prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. *J New Med*, 2020, 51(1): 27-32.
- [18] 张文迪, 娄丽萍. 胃肠道间质瘤 KIT/PDGFR $\alpha$  基因突变类型及其与临床病理特征的关系[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2016, 26(6): 492-492.
- Zhang WD, Lou LP. Types of KIT/PDGFR $\alpha$  gene mutations in gastrointestinal stromal tumors and their relationship with clinical pathological characteristics[J]. *J Jiangsu Univ (Med Sci)*, 2016, 26(6): 492-492.
- [19] 李军, 蔡航航, 王渝. 胃肠道间质瘤 c-Kit 及 PDGFR $\alpha$  基因突变与临床病理特征、免疫表型及预后的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018(8): 834-839.
- Li J, Cai HH, Wang Y. The relationship between c-Kit and PDGFR $\alpha$  gene mutations in gastrointestinal stromal tumors and clinicopathological features, immunophenotypes and prognosis[J]. *Chin J Clin Exp Pathol*, 2018(8): 834-839.
- [20] Maleddu A, Pantaleo MA, Nannini M, et al. The role of mutational analysis of KIT and PDGFR $\alpha$  in gastrointestinal stromal tumors in a clinical setting [J]. *J Transl Med*, 2011, 9(1): 75.
- [21] 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.
- Gastrointestinal Stromal Tumor Diagnosis and Treatment Professional Committee of the Chinese Medical Doctor Association Surgeon Branch, Gastrointestinal Surgery Group of the Chinese Medical Association Surgery Branch. Chinese Expert Consensus on Standardized Surgical Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor (2018 Edition) [J]. *Chin J Pract Surg*, 2018, 38(9): 965-973.
- [22] Lai S, Wang G, Cao X, et al. KIT over-expression by p55PIK-PI3K leads to Imatinib-resistance in patients with gastrointestinal stromal tumors [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1367-1379.
- [23] Valentina I, Annalisa A, Giuseppe T, et al. Integrated molecular characterization of gastrointestinal stromal tumors (GIST) harboring the rare D842V mutation in PDGFR $\alpha$  gene [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 732.
- [24] Yoo C, Ryu MH, Jo J, et al. Efficacy of imatinib in patients with platelet-derived growth factor receptor alpha - mutated gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(2): 546-552.
- [25] 马欣俐, 庄淳, 汪明, 等. 复发转移性血小板源性生长因子受体 $\alpha$ 基因 D842V 突变胃肠间质瘤一例[J]. *中华胃肠外科杂志* 2020, 23(9): 904-906.
- Ma XL, Zhuang C, Wang M, et al. A case of recurrent metastatic platelet-derived growth factor receptor alpha gene D842V mutation gastrointestinal stromal tumor [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2020, 23(9): 904-906.
- [26] Evans EK, Hodous BL, Gardino AK, et al. Abstract 791: BLU-285, the first selective inhibitor of PDGFR $\alpha$  D842V and KIT Exon 17 mutants [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15): 791-791.
- [27] Heinrich MC, Jones RL, Mehren MV, et al. Avapritinib in advanced PDGFR $\alpha$  D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2020, 21(7): 935-946.
- [28] Trent JC, Wathen K, Mehren MV. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 9(15\_suppl): 869.