

·专论与综述·

胃肠道间质瘤的分子分型及靶向治疗

翁正辉^{1,2} 孙喜太^{2,△}

(1 东南大学医学院 江苏 南京 210009 2 南京大学医学院附属鼓楼医院普外科 江苏 南京 210008)

摘要 :胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors ,GISTs)是消化道常见的间叶肿瘤 ,不同于消化道真正的平滑肌瘤、神经源性肿瘤 ,其发生主要与 Kit 基因和血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor alpha ,PDGFR α)基因突变有关。KIT 靶点的发现使得胃肠道间质瘤治疗进入新治疗模式。伊马替尼与舒尼替尼,均为酪氨酸激酶抑制剂,分别被批准为进展期 GISTs 治疗的第一线及第二线靶向治疗药物。本文就 GISTs 的分子生物学分型以及分子靶向药物治疗进展作一概述。

关键词 :胃肠道间质肿瘤 ;分子生物学 ;伊马替尼 ;舒尼替尼 ;靶向治疗

中图分类号 :R735 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2011)12-2371-05

Molecular Classification and Targeted Therapy of Gastrointestinal Stromal Tumors

WENG Zheng-hui^{1,2}, SUN Xi-ta^{2,△}

(1 Southeast University Medical school, Nanjing 210009, China; 2 Department of General Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT: The gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal neoplasm of the gastrointestinal tract, and was different from leiomyoma, neurogenic tumor, which occurs mainly with the Kit gene and platelet-derived growth factor receptor alpha gene mutation. Targeting KIT has led to a new treatment paradigm in GISTs. Imatinib and sunitinib, both tyrosine kinase inhibitors directed to KIT, were approved for first- and second- line treatment of metastatic and unresectable GISTs. In this article, we will review the molecular classification and targeted drug therapy of GISTs.

Key words: Gastrointestinal stromal tumor; Molecular biology; Imatinib; Sunitinib; Targeted therapy

Chinese Library Classification(CLC): R735 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)12-2371-05

胃肠道间质瘤(GISTs)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,是一类完全独立、不同于平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、神经鞘瘤和其他间叶源性肿瘤的实体瘤,通常 CD117 免疫表型阳性,可发生于食管到肛门的任何部位,其中以胃部发病最常见^[1]。目前 GISTs 被认为起源于胃肠道 Cajal 细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)或向 ICC 分化的原始间充质细胞,1998 年由 Hirota 等^[2]首次报道。近十余年来,GISTs 受到了广泛关注并成为消化道肿瘤研究的一个热点,无论是在基础研究还是临床治疗领域都取得了令人瞩目的进展,特别是对其分子发病机制的进一步认识,使其分子靶向治疗取得成功,其不良预后得以改观。本文主要就 GISTs 的分子生物学分型以及分子靶向药物治疗进展作一概述。

1 胃肠道间质瘤的分子分型

1.1 原癌基因 KIT 的基因突变型

C-kit 基因位于人染色体 4q12-q13,全长 5230bp,含 21 个外显子。其编码产物 KIT 蛋白为具有信号转导功能的受体蛋白

质,分子量约 145 kDa(1 kDa=0.9921 u),含 976 个氨基酸残基,属于第 III 型跨膜酪氨酸激酶受体家族成员(Src 基因家族),命名为 CD117,其结构类似于巨噬细胞集落刺激因子和血小板衍生生物生长因子受体,分为膜外配体结合区段(含 5 个免疫球蛋白样重复片段)、跨膜区段和膜内酪氨酸激酶区段(含有激酶区和两部分)^[3]。其中激酶区主要由 13 外显子和 14 外显子编码组成 ATP 结合区;激酶区 II 由 16 外显子和 17 外显子编码形成激活环。正常情况下,当 KIT 与其配体(干细胞因子)结合时,可形成有活性的二聚体,从而激活 RTK 介导的多重信号转导途径,如 Ras/ 促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)、磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)/ 蛋白激酶 B (AKT)、Janus 蛋白酪氨酸激酶(JAK)/ 信号转导子和转录活化子(STAT)等途径^[4,5],导致基因转录从而调节细胞的增生和分化。研究表明,KIT 表达于造血前体细胞、肥大细胞、黑色素细胞、生殖细胞等,并在其发生发展中起着重要的作用。

KIT 蛋白的突变,主要由 c-kit 基因功能获得性突变所致^[6]。大约 65%~85% 的 GIST 存在 KIT 基因突变^[7,8],其中约 70% 为编码跨膜区的第 11 外显子突变。该区域突变主要集中在外显子的 5' 或 3' 末端,包括点突变、大片段框内缺失和插入突变^[4,5,6]。其中点突变常见于第 557、559、560 和 576 位点,框内缺失最常见于 557-558 位点。Andersson 和 Cho 等^[9,10]在不同的研究

作者简介:翁正辉(1985-)男,硕士研究生,主要研究方向:消化道肿瘤,13915945649 E-Mail: supmwzh@126.com

△通讯作者:孙喜太 E-Mail: sunxitai@sohu.com

(收稿日期:2011-03-11 接受日期:2011-04-06)

中同时发现,外显子 11 突变,尤其是缺失突变,与肿瘤的远处转移和预后存在联系,提示外显子 11 突变可能是 GISTs 独立的不良预后因素。第 9 外显子编码第 5 个细胞外免疫球蛋白样环,后者调控受体蛋白水解,10%-15%的 GIST 在这个环上发生突变,该区域突变形式主要是 1530ins6:由于六个核苷酸 GCC-TAT 插入导致 Ala502 和 Tyr503 被复制^[11]。Corless 和 Antonescu 等^[12,13]对 275 例 GISTs 研究发现,第 9 外显子突变在恶性病例中发生率明显高于高危性组和低危险性组,提示 9 号外显子突变也可能是 GISTs 生物学行为的独立预后因素。第 13 和 17 外显子突变非常罕见,在 KIT 突变中所占比例分别约为 2 %和 1 %^[14,15],其中前者以点突变最常见,常表现为第 1945 核苷酸由 A→G,引起 K642E 突变,即 Glu642Lys;后者主要表现在密码子 D-816 和 Y-823 之间发生点突变。

1.2 血小板衍生生长因子受体 α(PDGFRα)基因突变型

KIT 和 PDGFRα 基因突变似乎相互排斥,同时存在这 2 种基因突变的 GIST 非常罕见。研究显示 PDGFRα 突变约占到 KIT 突变阴性的 GIST 中的 35 %左右^[10,16,17]。PDGFRA 基因位于 4 号染色体长臂 KIT 基因下游,含有 22 个外显子,其编码的 PDGFRα 蛋白属第 III 型跨膜生长因子受体家族成员,其结构上与 KIT 相似,由细胞外区、跨膜区、近膜区和激酶区组成,激酶区被激酶插入分成激酶区 I 和 II,主要分别由外显子 14 和 18 编码形成,外显子 12 主要编码跨膜区。

PDGFRα 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,占整个 PDGFRα 基因突变的 90%,其次为外显子 12、14。外显子 18 突变以 D842V 的点突变最常见,占 65 %-75 %;外显子 12 突变集中在 559-572 位点,多为 Val561Asp 点突变;外显子 14 的突变主要为 Lys561Asp 的点突变^[18,19]。PDGFRA 与 c-kit 传导途径相似,突变的 PDGFRA 则通过活化 AKT、MAPK 及 STAT 蛋白中 STAT1 和 STAT3 发挥作用,促使致癌信号通路激活,导致 GIST 发生。

1.3 KIT 和 PDGFRα 基因无突变型(野生型)

12 %~15 %的成人 GIST 及 90 %的儿童 GIST 表现为 KIT 和 PDGFRα 野生型(wt-GIST),这些肿瘤的发生机制目前尚不清楚,可能源于基因调控信号的改变或其他未知因素。最近研究报道,一些特殊蛋白参与了这类肿瘤的分子发生机制中,如 IGF- 受体^[20]或 BRAF 基因突变占野生型 GIST 的 7 %^[21]。

2 药物靶向治疗

2.1 伊马替尼(格列卫)

伊马替尼是一种小分子抑制剂,它通过与 ATP 竞争性结合 KIT、PDGFR-A 及 bcr-abl 融合蛋白的核苷酸结合位点,从而抑制其活性^[22]。2001 年 5 月,在作为第一线和第二线治疗有良好反应的基础上,美国 FDA 批准伊马替尼用于治疗慢性粒细胞白血病。紧接着证实其可抑制 KIT 的活性,并在首次临床应用于一例既往重度化疗的转移性 GIST 病人,并获得明显而持久的疗效之后^[23],通过一项多中心,开放性的随机临床 II 期试验(CSTIB2222)来评估伊马替尼对胃肠道间质瘤的疗效。147 例 KIT 阳性不能手术切除或转移的胃肠道间质瘤患者随机分配到 400 mg/d 或 600 mg/d 组。中位随访时间 9 个月时,总体部

分缓解率(PR)54 %,疾病稳定率(SD)28 %,临床获益率(PR+SD)82 %,但是没有一位病人完全有效。在两组不同剂量组中在反应的程度及持续时间上没有显著差异。估计一年总生存率为 88 %。鉴于这项研究结果,2002 年美国 FDA 批准伊马替尼用于不能手术切除或转移的 GISTs 的治疗。2006 年对该临床 II 试验的长期随访分析表明,中位缓解时间为 27 个月,中位生存期为 58 个月^[24]。

Blay 等^[25]研究,在对伊马替尼有效的病人中,一年之后是能否停药,并认为应继续与伊马替尼治疗,直到病情恶化,病人不容忍或拒绝。在这项研究中,58 例早期的间质瘤患者被随机分为连续和间歇治疗组。32 例间歇疗法患者中有 26 例在病情有进展时,重新服用伊马替尼。在这 26 例中有 24 例在重新服用后病情缓解,或保持平稳。王春萌等^[26]对 39 例 GIST 患者行伊马替尼治疗发现,2 例(5.1%)获得完全缓解,13 例(33.3%)获得部分缓解,12 例(30.8%)获得稳定,12 例(30.8%)出现疾病进展。

2.1.1 辅助治疗与新辅助治疗 在辅助治疗 GISTs 上伊马替尼表现出一可喜的结果。然而在治疗的持续时间、剂量及病人的选择上仍存在争议。据推测,中高危 GIST 患者是辅助治疗的适应人群。2008 年美国国立卫生署(NIH)专门组织专家重新讨论并制定了原发 GIST 切除后的风险分级 (Table 1),将原发肿瘤部位和肿瘤破裂作为预后的评估指标^[27]。

表 1 原发 GIST 切除后的风险分级
Table 1 Risk classification for selecting patients with GIST for adjuvant post-surgical therapy

Risk category	Tumor size (cm)	Mitotic index (/50 HPF)	Primary tumor site
Very low risk	<2.0	≤ 5	Any
Low risk	2.1-5.0	≤ 5	Any
Intermediate risk	2.1-5.0	>5	Gastric
	<5	6.0-10.0	Any
	5.1-10.0	≤ 5	Gastric
High risk	Any	Any	Tumor rupture
	>10.0	Any	Any
	Any	>10	Any
	>5.0	>5	Any
	2.1-5.0	>5	Nongastric
	5.1-10.0	≤ 5	Nongastric

Adapted with permission from Elsevier, from Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol, 2008, 39:1411-9. GIST: gastrointestinal stromal tumor; HPF: high-power field.

除了复发风险预测,在不久的将来,从肿瘤标本突变分析可能帮助医生根据不同的基因型选择不同的药物、制定伊马替尼或其他有效辅助治疗药物的持续使用时间及剂量。美国 A-COSOG Z9000-II 期临床试验 (ACOSOG Z9000)表明对 R0/R1 外科手术切除的具有高危因素(肿瘤直径 >10 cm,有丝分裂指

数 >10 个 /50 HPF 或肿瘤破裂)的胃肠道间质瘤患者,伊马替尼能显著提高总生存率和无复发生存率^[28,29]。另一个 III 期随机对照试验 ACOSOG Z9001 中,对于外科手术切除的肿瘤直径 >3 cm 的患者分别给予伊马替尼 400mg/d 或者安慰剂治疗 12 个月,结果显示两组患者的总生存率虽没有差别,但辅助治疗显著提高了患者的无复发生存率(伊马替尼组与安慰剂组分别为 97 %与 83 % HR=0.35),其中当肿瘤 >10cm 时差异最显著(HR=0.19 $P<0.001$) ,6-10 cm 差异较小(HR=0.37 $P=0.01$) ,肿瘤大小在 3~6cm 时差异无统计学意义(HR=0.44 $P=0.15$)^[30]。2008 年 12 月伊马替尼被美国食品和药品管理局(FDA)批准为胃肠道间质瘤辅助治疗用药。目前还不清楚伊马替尼是防止或只是推迟 GIST 复发。目前一些国内学者的研究也证实了对于中高危 GIST 进行伊马替尼辅助治疗的获益^[31]。目前正在进行的两项辅助治疗 III 期临床研究: EORTC 62024(比较 2 年伊马替尼治疗组 400 mg/d 与安慰剂组)与 SSGXVII-AIO(比较伊马替尼 400 mg/d 3 年与 1 年)可能会提供更多的临床证据,如总生存率、最佳治疗周期等。在新辅助方面,由于大多数 GIST 富含血管,容易破碎,在手术操作中可能导致肿瘤破裂、腹腔播种。术前使用伊马替尼有利于降低这种手术风险。此外,降低术前实质性肿瘤分期一直都是临床研究的重点课题。减少 GIST 在十二指肠、直肠、食道、或食管胃交界处的体积,也许是新辅助治疗中最重要的作用,并有可能降低大型手术切除后的复发率和死亡率。所有这些推论都还有待于大量前瞻性临床研究的验证。目前 RTOG0132II 期试验的早期结果确定了该方法对局部进展期和转移性 GIST 患者的可行性^[32]。

2.1.2 基因突变与临床疗效 研究证实,伊马替尼对 c-kit 基因突变病例的疗效较野生型病例好,肿瘤无进展的生存期长,在 c-kit 基因突变病例中,伊马替尼对第 11 外显子突变患者的疗效比第 9 外显子突变的患者更好^[33,34]。伊马替尼初始治疗剂量推荐为 400 mg/d,若基因突变分析提示 KIT 基因外显子 9 突变,初始治疗可用 800 mg/d 的大剂量方案^[35]。因而伊马替尼治疗 GIST 的起始用药剂量应根据突变位点不同而有所差异。资料显示,对 c-kit 基因第 9 外显子突变病例应用伊马替尼 800mg/d 与 400mg/d,前者的生存期明显延长,但对 c-kit 基因第 11 外显子突变的病例却无明显影响^[36,37]。

2.1.3 伊马替尼耐药 尽管伊马替尼的疗效很好,但患者存在伊马替尼的原发耐药或继发耐药。原发耐药:伊马替尼治疗的最初 6 个月内,肿瘤发生进展,这种进展往往是多病灶一起进展,继发耐药:肿瘤进展发生在开始伊马替尼治疗 6 个月后,即初始治疗获得疗效,但 6 个月后发生疾病进展,可以是局灶性的,也可以是多病灶耐药^[38]。伊马替尼产生耐药的机制可能有以下方面:1)c-kit 及 PDGFRA 出现新的突变;2)c-kit 基因扩增导致 KIT 蛋白激酶过度表达;3)靶调节改变了受体酪氨酸激酶蛋白活化;4)某些 GIST 存在功能性耐药,在体外对格列卫是敏感的^[39,40,41]。其中 PDGFR α 基因突变,尤其是第 18 外显子 D842V 点突变的 GIST 患者常发生伊马替尼原发耐药^[42]。另有研究发现 KIT 或 PDGFR α 基因二次突变,特别是激酶区的突变,是 GIST 发生伊马替尼继发耐药的最主要机制^[40,43,44]。Nishida 等^[45]对发生伊马替尼继发耐药的 GIST 日本患者进行分析发现,约 75%

的患者病灶 KIT 激酶区中有等位基因二次突变。在欧洲-大洋洲的 I 期试验中,12 %的患者最初对伊马替尼耐药,而且在平均随访 25 个月时在最初对伊马替尼有效的患者中超过 40 %继发耐受^[46]。

2.2 舒尼替尼(Sunitinib)

舒尼替尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,其对 KIT、PDGFR α 、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、FMS 样酪氨酸激酶 3(FLT3)及 RET 原癌基因编码的受体均有较好的抑制作用。由于它能干扰肿瘤细胞发展形成新生血管的能力,在分子水平上抑制酪氨酸激酶的活性,阻止新生血管的生长^[47,48],已被 FDA 认可用于治疗对伊马替尼无效或不能耐受的进展期 GIST 患者^[49]。在一项随机双盲、安慰剂对照、多中心的 III 期临床试验中^[50],应用舒尼替尼与安慰剂治疗伊马替尼无效或发生耐药的进展期 GIST 患者,结果显示舒尼替尼治疗组的患者与安慰剂治疗组相比:中位肿瘤进展时间明显延长(27.3 周:6.4 周,HR 0.33 $P<0.001$) 缓解率增大(6.8 % 0 % , $P=0.006$)。2006 年舒尼替尼获得美国 FDA 批准用于伊马替尼耐药的难治性 GIST 患者。与伊马替尼相似舒尼替尼的临床疗效与基因突变位点有关。Heinrich MC 等^[51]研究发现,舒尼替尼对 KIT 外显子 9 突变者效果最好,对外显子 13 和 14 突变者(V654A, T670I)也有疗效,对外显子 11 突变者的效果不理想。在相关耐药机制的研究中发现,与伊马替尼相同,激活环上敏感位点(包括 D816 和 D820)的突变可以导致 c-KIT 自动激活,从而产生舒尼替尼耐药^[52,53,54]。因此,对 GIST 进行突变基因检测,明确是否为耐药型,并选择个性化的治疗方案,将有助于伊马替尼耐药问题的解决。

2.3 其他药物

KIT、PDGFR α 已经作为 GIST 治疗靶点广泛用于新药的研究,但仍然没有一种药物对所有类型的 GIST 有效。Nilotinib 作为第二代酪氨酸激酶抑制剂,主要抑制 KIT、PDGFR-A 及 bcr-abl 融合蛋白,已被批准用于伊马替尼耐药慢性粒细胞白血病的治疗。在一项伊马替尼耐药瘤的 I 期临床研究中,18 例伊马替尼耐药患者每天口服 Nilotinib(400 毫克每天两次),其中有 13 位患者病情稳定超过 6 周(72 %),一位病人达到部分反应,中位无进展生存期为 25 周^[55]。

索拉非尼(Sorafenib),作为一种 RAF 激酶 KIT、PDGFR α 及 VEGFR 的多激酶抑制剂,在一项观察其治疗 GIST 疗效的 III 期试验中,26 例伊马替尼与舒尼替尼耐药的 GIST 患者接受索拉非尼治疗,3 例(13 %)患者达到部分缓解,14 例(58 %)处于疾病稳定期。中位无进展生存期为 5.3 月,中位生存期为 13.0 月^[56]。

分子伴侣热休克蛋白 90(HSP90)具有稳定细胞,能够保护 KIT 蛋白免受蛋白酶体介导的降解作用,可能参与了 GIST 的发生。有研究表明抑制 HSP90 能够影响 KIT 活化及其介导的信号转导,并与 GIST 细胞 KIT 突变类型无关^[57]。在一项 Hsp90 抑制剂 IPI-540 的 I 期试验中,78 %的 GIST 患者(伊马替尼耐药 100 %,舒尼替尼耐药 95 %)处于疾病稳定期^[58]。

3 结语

现今,肿瘤治疗已迈向分子靶向治疗时代。尤其是发现并

证实了激酶活化所致肿瘤,应用激酶抑制剂治疗有效的开创性研究,为临床治疗带来前所未有的突破。正是由于对 GIST 发病机制的正确认识,使得 GIST 的治疗搭上了分子靶向治疗的快车。当然,根治性手术切除仍是局部 GIST 患者的首选治疗方法,但在不可切除或转移性 GIST 患者中应用伊马替尼靶向治疗是金标准。舒尼替尼主要用于对伊马替尼耐药和不能耐受的病人。然而伊马替尼和舒尼替尼耐药仍然是一个具有挑战性的问题。一些新多靶点药物正在进行临床试验,如 Nilotinib, Sorafenib, Hsp90 抑制剂等,相信不久将有新的药物应用于 GIST 临床治疗中。因为 kit 或 PDGFRA 基因的突变型与靶向治疗密切相关,对药物种类及剂量的选择及其疗效的评估具有深远的指导意义,所以在 GIST 患者的靶向药物治疗中,明确其基因型并依据其进行治疗,是以后药物的研发及治疗的重要方向,并将对 GIST 的治疗带来重大变化。

参考文献(References)

- [1] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130(10):1466-1478
- [2] 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.
- [3] Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours [J]. Histopathology, 2008, 53(3):245-266
- [4] Reichardt P, Hogendoorn PC, Tamborini E, et al. Gastrointestinal stromal tumors I: pathology, pathobiology, primary therapy, and surgical issues[J]. Semin Oncol, 2009, 36(4):290-301
- [5] Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas[J]. Annu Rev Pathol, 2008, 3: 557-586
- [6] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites [J]. Semin Diagn Pathol, 2006, 23 (2): 70-83
- [7] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up [J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(1): 52-68
- [8] Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors [J]. Cancer Res, 2001, 61 (22): 8118-8121
- [9] Andersson J, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis [J]. Gastroenterology, 2006, 130 (6): 1573 -1581
- [10] Cho S, Kitadai Y, Yoshida S, et al. Deletion of the KIT gene is associated with liver metastasis and poor prognosis in patients with gastrointestinal stromal tumor in the stomach [J]. Int J Onco, 2006, 28 (6): 1361-1367
- [11] Lasota J, Kopczynski J, Sarlomo-Rikala M, et al. KIT 1530ins6 mutation defines a subset of predominantly malignant gastrointestinal stromal tumors of intestinal origin [J]. Hum Pathol, 2003, 34(12): 1306-1312
- [12] Corless CL, McGreevey L, Haley A, et al. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size [J]. Am J Pathol, 2002, 160(5): 1567- 1572
- [13] Antonescu CR, Sommer G, Sarraf L, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(9):3329-3337
- [14] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(9): 4342-4249
- [15] Lasota J, Corless CL, Heinrich MC, et al. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases [J]. Mod Pathol, 2008, 21(4): 476-484
- [16] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors [J]. Science, 2003, 299 (5607): 708-710
- [17] Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors [J]. Gastroenterology, 2003, 125(3): 660-667
- [18] Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin L H, et al. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential [J]. Lab Invest, 2004, 84(7): 874-883
- [19] 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
- [20] Tarn C, Rink L, Merkel E, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor is a potential therapeutic target for gastrointestinal stromal tumors [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(24):8387-8392
- [21] Agaimy A, Terracciano LM, Dirnhofer S, et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumours [J]. J Clin Pathol, 2009, 62(7):613-616
- [22] Lyseng-Williamson K, Jarvis B. Imatinib [J]. Drugs, 2001, 61(12): 1765-1774; discussion 1775-1776
- [23] Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. N Engl J Med, 2001, 344(14): 1052-1056
- [24] Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term follow-up of a phase II randomized trial in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) treated with imatinib mesylate [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (18S): 9528
- [25] 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]. J Clin Oncol, 2007, 25(9): 1107-1113
- [26] 王春萌, 师英强, 傅红, 等. 伊马替尼治疗胃肠道间质瘤的疗效及安全性分析 [J]. 中国实用外科杂志, 2008, 18(11): 873- 875. Wang Chun-meng, Shi Ying-qiang, Hong Fu, et al. Efficacy and safety of imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumor [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2008, 18 (11): 873-875
- [27] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor [J]. Hum Pathol, 2008, 39 (10): 1411-1419

- [28] DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: the U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000 [J]. American Society Of Clinical Oncology 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium, 25-27 January 2008, Orlando, FL
- [29] Dematteo RP, Antonescu CR, Chadaram V, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG). Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: safety results from the U.S. intergroup phase II trial ACOSOG Z9000 [J]. J Clin Oncol, 2005; 23 (16S): 818
- [30] DeMatteo RP, Owzar K, Maki R, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001 (C). 2007 ASCO Annual Meeting Abstract, A10079
- [31] Zhan WH, Wang PZ, Shao YF, et al. Efficacy and safety of adjuvant post-surgical therapy with imatinib in patients with high risk of relapsing GIST. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18S): 10045
- [32] Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665 [J]. J Surg Oncol 2009, 99(1): 42-47
- [33] Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(29): 4764-4774
- [34] Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. C-kit mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours [J]. Eur J Cancer, 2006, 42(8): 1093-1103
- [35] Patel S, Zalcberg JR. Optimizing the dose of imatinib for treatment of gastrointestinal stromal tumours: lessons from the phase 3 trials [J]. EJC, 2008, 44(5): 501-50
- [36] Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C, et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (ST571) for GIST: intergroup S0033 early result [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22 (3271): 814
- [37] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-NCIC, ISG and AGITG [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003, 22(3271): 814
- [38] Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors: Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO [J]. Ann Oncol, 2005, 16(4): 566-578
- [39] Liegl B, Kepten I, Le C, et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST [J]. J Pathol, 2008, 216(1): 64-74
- [40] Miselli FC, Casieri P, Negri T, et al. c-Kit/PDGFR α gene status alterations possibly related to primary imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13 (8): 2369-2377
- [41] Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib resistant mutants [J]. Gastroenterology, 2005, 128(2): 270-279
- [42] Corless C, 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
- [43] Sleijfer S, Kwiemer E, Seynaeve C, et al. Improved insight into resistance mechanisms to imatinib in gastrointestinal stromal tumors: a basis for novel approaches and individualization of treatment [J]. Oncologist, 2007, 12(6): 719-726
- [44] Pilotti S. A new mutation in the KIT ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient [J]. Gastroenterology, 2004, 127(1): 294-299
- [45] Nishida T, Kanda T, Nishitaia, et al. Secondary mutations in the kinase domain of the KIT gene are predominant in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor [J]. Cancer Sci, 2008, 99(4): 799-804
- [46] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial [J]. Lancet, 2004, 364(9440): 1127-1134
- [47] Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(1): 25-35
- [48] Prenen H, Cools J, Mentens N, et al. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(8): 2622-2627
- [49] Adams VR, Leggas M. Sunitinib malate for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumors [J]. Clin Ther, 2007, 29(7): 1338
- [50] 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 [J]. Lancet, 2006, 368 (9544): 1329-1338
- [51] Heinrich MC, Maki RG, 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]. J Clin Oncol, 2008, 26(33): 5352-5359
- [52] Guo T, Hajdu M, Agaram NP, et al. Mechanisms of sunitinib resistance in gastrointestinal stromal tumors harboring KITAY502-3ins mutation: an in vitro mutagenesis screen for drug resistance [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(22): 6862-6870
- [53] Nishida T, Takahashi T, Nishitani A, et al. Sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors harbor cis-mutations in the activation loop of the KIT gene [J]. Int J Clin Oncol, 2010, 14(2): 143-149
- [54] DiNitto JP, Deshmukh GD, Zhang Y, et al. Function of activation loop tyrosine phosphorylation in the mechanism of c-Kit auto-activation and its implication in sunitinib resistance. J Biochem 147 (4): 601- 609

(下转第 2344 页)

17.9%、18.9%、30.8%、41.9%，说明在 HPV16 在宫颈病变高危型 HPV 感染中占绝对优势，这与国内研究相吻合^[19,20]，其次为 HPV 33、58、18、52 型，而其他型别如 HPV 51、56、59 则较少见。这一结果对临床工作有指导意义，即普查时重点检测高危型 HPV16、18、33、52、58，而且在宫颈炎中，如发现 HPV16、18、33、52、58 感染，则必须追踪观察治疗，以防止进展成为浸润性宫颈癌。

根据本文研究也可发现虽然女性 HPV 感染率很高，但只有极少数会发生宫颈癌，原因何在值得进一步研究，但持续性高危型 HPV 感染预示着宫颈病变存在，是发展成宫颈高度病变和宫颈癌的潜在因素，因此值得患者和医生的关注。

参考文献(References)

- [1] 乔友林,章文华,李凌,等. 子宫颈癌基因筛查方法的横断面比较研究[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(10): 50
Qiao Youlin,Zhang Wenhua,Li Lin,et al. The comparative studies of Screening cervical carcinoma[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2002,24(10):50
- [2] Tunstall-Pedoe H. Preventing Chronic Diseases. A Vital Investment [D]. WHO Global Report. Geneva: World Health Organization, 2005,200
- [3] 许廷贵,王敬云,张惠珍. HPV 的分子生物学特征及其致病机理[J]. 国外医学病毒学分册, 2004, 2(11): 1-5
Xu tinggui,Wang jinyun,Zhang huizhen. The Molecular Biology characteristic and pathogenic mechanism of HPV [J]. Section of Virology Foreign Medical Science, 2004, 2(11): 1-5
- [4] Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis [J]. Cancer, 1995, 76 (10Supp 1): 1888-1901
- [5] Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. ClinMicro Rev, 2003, 16 (1): 1-17
- [6] McLachlin CM. Human papillomavirus in cervical neoplasia. Role, risk factors, and implications. [J]. Clin Lab Med 2000, 20: 257-270
- [7] 杨光华.病理学[M].5 版.北京:人民卫生出版, 2002: 31-37
Yang guanghua. Pathology. [M].Edition 5,Beijing: The people's medical publishing house, 2002: 31-37
- [8] Walboomers JMM, JacobsMV, ManoMM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. J Pathol, 1999, 18(9):12
- [9] Bao Y-P, Li N, Smith JS, et al. HPV type distribution in women from Asia: a meta-analysis [J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2008, 18: 71-79
- [10] Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective [J].

International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group[J]. J Natl Cancer Inst, 1995, 87 (11): 796-802

- [11] 赵方辉,李楠,马俊飞,等.山西襄垣妇女 HPV 感染与子宫颈癌的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2001, 22(5): 375-378
Zhao Fanghui,Li Nan,Ma Junfei,et al. The Research Of the HPV infection and cervical cancer in Shanxi Xianghuan. [J].Chinese Journal of Epidemiology, 2001,22(5):375-378
- [12] 巴瑞琪,丁晓华. 宫颈病变人乳头瘤病毒感染及型别分布的研究 [J].华中科技大学学报(医学版), 2006, 35(6):838
Ba Ruiqi,Ding Xiaohua. The Research of HPV infection and genotype distribution [J].Journal of Huazhong University of Science and Technology(MEDICINAE) 2006, 35(6):838
- [13] 石菊芳,吴瑞芳,刘植华,等.深圳妇女人乳头瘤病毒的型别分布 [J].中国医学科学院学报, 2006, 12(12): 832
Shi Jufang,Wu Ruifang,Liu Zhihua,et al. The genotype distribution of HPV In ShenZhen [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae,2006,(12): 832
- [14] 钟奇志. 第二代捕获杂交法(HC-)检测 HPV-DNA 在宫颈癌筛查中应用[J].中国妇幼保健,2008, 23(7): 974-975
Zhong Qizhi. Clinical Practice of HPV DNA detection with hybrid capture - (HC-) in cervical carcinoma Screening. [J]. Maternal and Child Health Care of China,2008, 23(7):974-975
- [15] Nagao S, Yoshinouchi M, Miyagi Y, et al. Rapid and sensitive detection of physical status of human papillomavirus type 16 DNA by quantitative real-time PCR.[J]. Clin Micmbiol, 2002, 40 (3): 863-867
- [16] 乌兰娜,吴瑞芳,周艳秋,等.人乳头瘤病毒基因亚型与宫颈病变的关系[J].中华妇产科临床杂志, 2005, 6(5):346-350
Wu Lanna,Wu RuiFang,Zhou Yanqiu, et al. Relationship between human papillomavirus types and cervical diseases[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2005,6(5):346-350
- [17] Wright J D, Herzog T J. Human papillomavirus: emerging trends in detection and management [J]. Curr Women Health Rep, 2002, (2): 259-265
- [18] Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rieft [J]. Natl Cancer Inst. 2000, 92(6):464-474
- [19] G Denise Zielinski, Lawrence Rozendaal, Fqa J Voorhorst. et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 [J].Gynecologic Oncology,2003,91(1):67-73
- [20] Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction [J].Vaccine,2004,23: 569-578

(上接第 2375 页)

- [55] von Mehren M, Reichardt P, Casali PG,et al. A phase I study of nilotinib alone and in combination with imatinib (IM) in patients (pts) with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST) - Study update [J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (18S): 10023
- [56] Wiebe L, Kasza KE, Maki RG, et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM)and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium [J]. J Clin Oncol, 2008, 26

(18S): 10502

- [57] Bauer S, Yu LK, Demetri GD, et al. Heat shock protein 90 inhibition in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor [J].Cancer Res, 2006, 66(18S): 9153-9161
- [58] Wagner AJ, Morgan JA, Chugh R, et al. Inhibition of heat shock protein 90 (Hsp90) with the novel agent IPI-504 in metastatic GIST following failure of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) or other sarcomas: Clinical results from phase I trial [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (18S): 10503