

晚期胃肠间质瘤联合靶向药物治疗进展

黄绍清,郭晓丹,张信华*

中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是消化道最常见的间叶源性肿瘤,起源于Cajal间质细胞。所有的GIST均被认为具有一定程度的恶性潜能。KIT/血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)基因突变导致的受体酪氨酸激酶编码蛋白异常激活,是目前已知GIST最主要的发病机制。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是治疗的主要选择,目前单药TKI序贯治疗是GIST的标准治疗方案,但一线治疗耐药以后,后线治疗的疗效有限。因此,针对不同靶点的药物联合治疗是目前重要的探索方向。在此,本文结合了近年来关于GIST联合靶向治疗的研究进展,包括两种TKI联合治疗、TKI与下游通路抑制剂联合治疗等,旨在对晚期GIST联合治疗的有效性及其安全性进行全面的分析和讨论。

【关键词】 胃肠间质瘤; 酪氨酸激酶抑制剂; 靶向治疗; 联合治疗

Research progress in combination targeted therapy for advanced gastrointestinal stromal tumors

Huang Shaoqing, Guo Xiaodan, Zhang Xinhua*

Department of Gastrointestinal Surgery, 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】 Gastrointestinal stromal tumors (GIST) originated from Cajal cells are the most common mesenchymal tumors of the digestive tract. All GISTs are considered to have malignant potential. Abnormal activation of the coding protein of receptor tyrosine kinase caused by mutations in the KIT/platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene is the most important pathogenesis of GIST. Tyrosine kinase inhibitor (TKI) targeted therapy is the main treatment choice. Currently, sequential single-agent TKI therapy is the standard treatment for GIST, while after resistance to first-line treatment, the efficacy of late-line therapies is limited. Therefore, combination therapy of drugs acting on different targets is an important exploration direction. Here, this article aims to comprehensively analyze and discuss the efficacy and safety of combination targeted therapy in advanced GIST based on the research progress of GIST combination targeted therapy in recent years, including combination therapies of two TKIs or a TKI and a downstream pathway inhibitor.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumors; Tyrosine kinase inhibitor; Targeted therapy; Combination therapy

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是一类起源于胃肠道间叶组织的肿瘤,90%左右的GIST有可识别的驱动基因改变,特定驱动因素的存在赋予了GIST不同的分子和生物学特征^[1-2]。在这些驱动因素中,80%~85%是由于KIT或PDGFRA激活突变所致,KIT/PDGFRA基因突变及下游信号通路激活发挥着主要作用,下游通

路(RAS-MEK-MAPK/PI3K-AKT-mTOR)发生激活突变时,可促进肿瘤细胞增殖,抑制凋亡,增强侵袭和转移能力,诱导血管生成等^[3]。手术和TKI是治疗的主要选择。然而,长期使用TKIs容易产生耐药性^[4]。

晚期GIST多重耐药的出现给临床带来了挑战,尤其是标准四线治疗后进展的患者。目前已经

基金项目:2021年白求恩·胃肠间质瘤精准治疗专项研究基金(WCJZL202102, WCJZL202104)

* 通讯作者:张信华, E-mail: zhangxinhua@mail.sysu.edu.cn

批准用于治疗 GIST 的 TKI 缺乏针对所有相关耐药突变的活性,这限制了它们作为单一药物的有效性。对于不可切除或转移的晚期 GIST 患者,不同作用靶点药物的联合治疗是新的临床研究探索方向。然而,联用靶向药物也应关注其安全性,防止联合用药导致更严重、不可耐受的治疗相关不良反应。

1 两种酪氨酸激酶抑制剂联合靶向治疗

1.1 针对不同基因突变类型 伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼分别是目前一、二、三线治疗的推荐方案,三者对 KIT 不同突变位点有着各自的疗效优势。一项由澳大利亚堪培拉医院 Desmond 教授发起的多中心 II 期研究,探索了伊马替尼/瑞戈非尼交替使用对比连续使用伊马替尼作为一线治疗转移性 GIST 的安全性和疗效^[5]。交替组连续 21~25 d 每天伊马替尼 400 mg 口服,3~7 d 洗脱期后,连续 21 d 每天瑞戈非尼 160 mg 口服,7 d 洗脱期后重复上述治疗,直至疾病进展;对照组伊马替尼 400 mg 每天口服直至疾病进展。结果显示 9 个月时两组最佳反应相似,分别有 1 例与 0 例完全缓解(complete response, CR),各有 23 例部分缓解(partial response, PR),分别有 15 例和 13 例疾病稳定(stable disease, SD),客观肿瘤反应(objective tumor response, OTR)分别为 60% 和 64%。交替组有 7 例患者(18%)因出现不可接受的毒性而停止治疗,对照组无患者因毒性停用治疗。两组未出现预期外的安全事件,但交替组的毒性反应发生率高于对照组。该研究采用交替给药的模式,显示一线治疗交替使用伊马替尼和瑞戈非尼,疗效与伊马替尼连续治疗相近,但不良反应显著增加。由于交替组治疗未达伊马替尼中位耐药时间就因不良反应更明显而中止,交替组的客观长期疗效无法评价。尽管这一研究探索未取得阳性结果,但不断的探索和尝试是值得鼓励的。

针对不同基因突变的 TKI 联合方案,也有一项 I b 期研究探索了舒尼替尼和瑞戈非尼快速交替使用对难治型 GIST 的安全性和疗效^[6]。该研究采用舒尼替尼 3 d 和瑞戈非尼 4 d 为 1 个周期的治疗模式,13 例患者最终纳入安全性和疗效分析,舒尼替尼(37.5 mg,每天 1 次)+瑞戈非尼(120 mg,每天 1 次)定为 II 期临床试验推荐剂量(recommended phase 2 dose, RP2D)。13 例患者中

没有观察到客观缓解,4 例 SD,中位无进展生存(progression-free survival, PFS)期为 1.9 个月,中位总生存(overall survival, OS)期为 10.8 个月。该研究是针对不同优势耐药基因突变的 TKI 联合治疗探索。尽管研究者认为舒尼替尼和瑞戈非尼的快速交替治疗方案可以观察到患者获益,但中位 PFS 期仅 1.9 个月,显然不能令人满意。试验结果反映,快速交替方案可能导致两种药物均无法达到有效抑瘤的稳态浓度。由于结果不如预期,本研究也没有进行 II 期试验。本研究作为最早利用靶点互补的联合治疗探索,其思路和方法值得借鉴。

1.2 活性构象与非活性构象 TKI 联合靶向治疗 Bezuclastinib(PLX-9486)是一种高选择性 I 型 KIT 抑制剂,能与活性构象结合,对 KIT 外显子 9/11 原发性突变和外显子 17/18 继发性突变敏感。一项多中心、开放标签的 I b/II a 期研究探索了联合使用构型特异性 TKI 对难治型 GIST 的临床疗效^[7]。在 Bezuclastinib(500 mg/1000 mg,每天 1 次)联合舒尼替尼(25 mg/37.5 mg,每天 1 次)治疗的 15 例患者中,观察到客观缓解率(objective response rate, ORR)为 20%(1 例 CR、2 例 PR),临床获益率(clinical benefit rate, CBR)为 80%,中位 PFS 期为 12.1 个月,中位 OS 期为 18.1 个月。安全性方面,两种药物最大剂量联合使用的耐受性良好,常见治疗期出现的不良事件(treatment emergent adverse events, TEAE)为腹泻、肝酶升高、恶心和呕吐。联合用药最常见的 3 级及以上 TEAE 包括贫血(27.8%)、低磷血症(16.7%)、腹泻、疲劳、高血压和淋巴细胞减少(各 11.1%)。在所有参与研究的患者中,只有 1 例患者出现了符合剂量限制性毒性(dose limiting toxicity, DLT)标准的不良事件(3 级贫血),不良事件在 5 d 内消失,Bezuclastinib 给药量无变化。该研究是首次发表的联合使用构型特异性 TKI 治疗难治型 GIST 的探索,该联合方案共同靶向同一激酶的 2 种互补构象状态与临床益处相关,具有可接受的安全性。

基于以上研究结果,一项 Bezuclastinib 联合舒尼替尼对比舒尼替尼单药二线治疗 GIST 的 III 期研究正在进行(PEAK, NCT05208047)^[8]。该研究仅在北美进行,研究计划入组 426 例患者,预计 2025 年 9 月入组完毕。研究者在 2023 年 ASCO 年会中报告了 III 期第 1a 部分的结果,Bezuclastinib(600 mg,每天 1 次)+舒尼替尼(37.5 mg,每天 1 次)的剂量

被确认用于 PEAK 研究第 2 部分^[9]。该研究是第一项探索联合使用构型特异性 TKI 的随机对照研究,理论上这是同时兼顾 KIT 和 PDGFRA 原发、继发驱动基因突变并且兼具抗血管生成效应的“大包围”治疗。由于前期试验耐受性较好,如果该联合方案疗效达到终点,将很可能改变 GIST 后线单药治疗的现行模式。

阿伐替尼是目前国内获批治疗 GIST 的唯一 I 型 TKI,可与激酶活性构象高效结合并抑制活化环突变。一项评价阿伐替尼单药治疗 2 个或以上 TKI 耐药的 GIST 的研究(NAVIGATOR)显示,ORR 达到 20%以上^[10]。同时,阿伐替尼对比瑞戈非尼的 III 期临床试验尽管未达优效终点,但阿伐替尼组 ORR 达 17%,显著高于对照组(7%)^[11]。最近一项 NAVIGATOR 国际与中国桥接试验的联合事后分析显示,伊马替尼耐药的 KIT 突变 GIST,仅具有继发活化环突变者,阿伐替尼单药治疗的 PFS 期达 9.1 个月^[12-13]。由于伊马替尼耐药的 KIT 突变型 GIST,通常发生结合域和/或活化环突变,尤其在多线耐药后,耐药突变广泛而复杂。中山大学附属第一医院团队也在积极探索类似上述构型互补的联合治疗方案。该研究旨在评价阿伐替尼联合舒尼替尼治疗难治型 GIST 的疗效和安全性(NCT05461664)^[14]。该项前瞻性多中心真实世界研究采用阿伐替尼(100~200 mg,每天 1 次)联合舒尼替尼(25~37.5 mg,每天 1 次)治疗,28 d 为 1 个周期,直至疾病进展(progressive disease,PD)或停药,并评价其临床疗效,包括 ORR、生存期和安全性。可评价疗效的 11 例患者中,1 例(9.1%)获得 PR;9 例(81.8%)SD,其中 8 例获得肿瘤退缩(病灶中位退缩 20.8%);1 例(9.1%)PD;PFS 和 OS 数据尚未成熟。安全性方面,阿伐替尼和舒尼替尼剂量均可耐受。常见的 ≥ 3 级不良事件包括贫血(54.5%)、白细胞减少(36.4%)、腹泻(36.4%)、肿瘤出血(27.3%)和消化道出血(18.2%)。研究的初步结果表明,阿伐替尼联合舒尼替尼治疗难治性 GIST 可带来显著的临床获益,特别是对于携带 KIT 活化环继发性突变的 GIST。还需要进一步研究来确定这两种靶向药物的最佳给药方案和长期疗效。

1.3 其他 对于标准治疗进展后的难治性 GIST 患者,Zhang Y 等^[15]在联合靶向治疗方面也进行了一些探索。该研究报道了 2 例经多线单药治疗进

展的转移性 GIST 患者(包括瑞派替尼),在使用瑞派替尼分别联合舒尼替尼和伊马替尼治疗后,均观察到 6 个月和 7 个月的肿瘤控制时间。Singeltary B 等^[16]报道了 1 例经伊马替尼、舒尼替尼治疗持续进展的 KIT 外显子 17 突变的晚期 GIST 患者,在当时标准三线药物瑞戈非尼未上市的情况下,换用索拉非尼治疗 6 个月后出现 PD,综合考虑后予以伊马替尼联合索拉非尼治疗。在后续 1 年影像复查中,结果显示该患者在接受伊马替尼和索拉非尼联合治疗后呈 SD 状态。2012 年的一项回顾性研究显示,晚期 GIST 肿瘤患者接受索拉非尼作为三线或四线药物的治疗,平均总体生存时间为 13.5 个月^[17]。

2 酪氨酸激酶抑制剂与下游通路抑制剂联合靶向治疗

GIST 治疗的一个主要挑战是对 TKIs 的耐药性,这可能是原发性耐药性,也可能是继发性 KIT/PDGFR 突变或 PI3K/AKT/mTOR、RAS-MEK-ERK 通路等替代信号通路的激活所致。

2.1 抑制 PI3K-AKT-mTOR 通路的激活

2.1.1 磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)抑制剂 在没有标准三线治疗药物之时,Pantaleo MA 等^[18]进行了一项 I b 期、多中心研究评估了 PI3K 抑制剂 Alpelisib 联合伊马替尼治疗既往经伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的晚期 GIST 的安全性和有效性。在剂量递增阶段,联合用药的最大耐受剂量(maximum tolerated dose,MTD)被确定为伊马替尼(400 mg,每天 1 次)+Alpelisib(350 mg,每天 1 次)。在剂量扩展阶段的 35 例患者中,联合治疗有 1 例 PR(2.9%,即 ORR),15 例 SD(42.9%),中位 PFS 期为 2 个月。92.9%的患者发生不良事件,46.4%的患者发生 3/4 级不良事件,高血糖最为常见(23.2%)。该研究未罗列患者的基因突变状态资料,对于特殊突变类型患者,Alpelisib 与伊马替尼联合方案的疗效仍需进一步的探讨。

另一项 I b 期、多中心研究评估了另外一种 PI3K 抑制剂 Buparlisib(BKM120)与伊马替尼联合应用于先前用伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的晚期 GIST 患者^[19]。剂量递增确定了联合用药时 Buparlisib 的 MTD 为 80 mg。剂量扩展阶段,35 例患者中未观察到 CR 或 PR,19 例患者(54.3%)

获得SD的最佳判效,疾病控制率(disease control rate,DCR)为54.3%,CBR为28.6%,中位PFS期为3.5个月。98.3%的患者有治疗相关不良事件,其中45%为3/4级,最常见的不良事件是恶心(48.3%)和疲劳(38.3%)。值得注意的是,18例(30.0%)发生与精神障碍相关的不良事件,3例患者(5.0%)报告3级或4级不良事件的失眠、抑郁和幻觉并导致停药,这可归因于Buparisib的高血脑屏障穿透特性。鉴于Buparisib与伊马替尼联合后的获益-风险平衡,研究者认为先前使用伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的患者不适合用该联合方案。

Alpelisib或Buparisib联合伊马替尼的疗效与其他已批准的TKI单药治疗相比没有优势,如二线舒尼替尼的中位PFS期为24.1周,三线瑞戈非尼的中位PFS期为4.8个月,以及四线瑞派替尼的中位PFS期为6.3个月^[20]。同时,联合方案尤其是Buparisib的认知相关不良反应发生率较高,就前期试验的结果,不支持伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的患者继续使用Alpelisib或Buparisib与伊马替尼联合治疗的探索。

2.1.2 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂 依维莫司(Everolimus)是一种口服mTOR抑制剂,专门针对mTOR和参与细胞生长、存活以及血管生成的途径,可抑制KIT和PDGFRA下游的AKT/mTOR信号来补充伊马替尼的疗效^[21]。在舒尼替尼获批之前,为探索GIST对伊马替尼耐药的治疗途径,Schoffski P等^[22]在伊马替尼耐药的GIST患者中进行了对依维莫司联合伊马替尼的有效性及安全性的I~II期评估。在I期,依维莫司(2.5 mg,每天1次)+伊马替尼(600 mg,每天1次)被确定为MTD/RP2D(I期研究期间,舒尼替尼获批成为标准二线靶向药)。II期共纳入75例患者,分为2组,第1组为28例经伊马替尼的一线治疗失败患者,第2组为47例经伊马替尼、舒尼替尼或其他TKIs的二线治疗失败患者。第1组有10例(36%)SD和15例(54%)PD,而第2组有1例(2%)PR,20例(43%)SD和15例(32%)PD。两组6个月PFS率分别为13%和20%,中位PFS期分别为1.9个月和3.5个月,中位OS期分别为14.9个月和10.7个月。第1组不良事件发生率96%,其中15例(54%)为3/4级;而在第2组中,所有患者都发生不良事件,其中35例(75%)为3/4级,最常见的

不良事件为腹泻、恶心、疲劳和贫血。

随后,Pantaleo MA等^[23]开展了一项关于GIST异种移植模型中药物组合的临床前研究,并通过小动物正电子发射计算机断层(positron emission tomography, PET)成像评估了对肿瘤尺寸和代谢活性的影响。结果显示,在6个组中(对照组、伊马替尼组、依维莫司组、伊马替尼+依维莫司组、尼洛替尼组、尼洛替尼+伊马替尼组),所有单一药物在GIST异种移植中均表现出抗肿瘤作用,但依维莫司的抗肿瘤效果更好;依维莫司加伊马替尼联合治疗在抑制肿瘤生长和肿瘤代谢方面似乎是最有效的治疗方案。

2.1.3 其他 除上述PI3K、mTOR抑制剂外,也有临床前试验将其他下游靶点抑制剂与TKI联合进行探索,试图寻找可能对GIST有良好疗效的方案。新型蛋白激酶B(protein Kinase B, AKT)抑制剂MK-4440与伊马替尼的联合在GIST-T1、GIST-T1/829、GIST430细胞系中显示出协同作用^[24];Ye S等^[25]的研究表明Wee1(G2/M酪氨酸激酶)抑制剂MK-1775联合阿伐替尼对KIT突变和PDGFRA突变的GIST细胞系有显著的疗效,MK-1775作为单一疗法对PDGFRA突变的细胞系也有显著的疗效;Zhou等^[26]、Huang等^[27]则分别在各自的试验中证明酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)在GIST中高表达,CK2抑制剂CX4945与伊马替尼联合可通过下调p-AKT的蛋白表达,协同增强伊马替尼诱导的细胞增殖抑制和细胞凋亡。以上联合方案都有可能作为一种新的GIST治疗策略,但还需要临床试验的验证及探索。

2.2 抑制RAS-MEK-ERK通路的激活

2.2.1 丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)抑制剂 已有研究表明,人类GIST包括KIT/PDGFRA野生型GIST,均高表达ETS转录因子1(ETS variant transcription factor 1, ETV1);ETV1是体外GIST的生长和存活以及体内GIST的启动和维持所必需的。ETV1和KIT/PDGFRA突变在GIST发病机制中形成了一个正反馈回路,其中活性KIT/PDGFRA信号下游的活性丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号稳定了ETV1,稳定的ETV1增强了KIT的表达。临床前研究表明,MEK抑制剂与KIT抑制剂联合可以通过同时阻断下游MEK/ERK信号通路和上

游 KIT/PDGFR 信号通路的反馈再激活,来持久抑制 ETV1 蛋白水平,进而有可能延迟 TKI 耐药的发生^[28]。

一项 I b 期研究评估了伊马替尼联合 Binimetinib 治疗伊马替尼耐药的晚期 GIST 的安全性和早期疗效^[29]。该研究纳入 9 例剂量递增组和 14 例剂量扩展组[包括 6 例琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)-缺陷型]的患者。伊马替尼(400 mg, 每天 1 次)+ Binimetinib(45 mg, 每天 2 次)被确定为 RP2D。剂量递增和扩展组 23 例患者的中位 PFS 期为 4.2 个月,中位 OS 期为 23.7 个月。对于 5 例可评估疗效的 SDH 缺陷型患者,其疗效显著,1 例患者获实体瘤疗效评价标准 1.1(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评估的 PR(20%),12 个月的临床获益率为 100%,中位 PFS 期为 45.1 个月,中位 OS 未达到。在安全性方面,两药联合最常见的 3/4 级毒性包括无症状肌酸激酶(creatine kinase, CPK)升高(69.6%)、淋巴细胞减少(8.7%)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高(8.7%),没有观察到意外的毒性。SDH 缺陷 GIST 对于标准 TKI 通常耐药, KIT/MEK 抑制剂联合治疗虽然对 KIT/PDGFR 突变型 GIST 的临床活性有限,但对 SDH 缺陷的 GIST 疗效显著,有可能成为治疗 SDH 缺陷 GIST 的一种新思路。

鉴于伊马替尼联合 Binimetinib 在机制上依赖于伊马替尼阻断上游 KIT 的反馈再激活,在二线或三线环境中相对无效,该团队发起一项单中心 II 期临床研究,探索伊马替尼联合 Binimetinib 一线治疗 GIST 的疗效和安全性^[30]。研究纳入确诊为晚期 GIST 的初治患者,接受伊马替尼(400 mg, 每天 1 次)+ Binimetinib(30 mg, 每天 2 次)的治疗,28 天为 1 个周期。主要研究终点是根据 RECIST1.1 评估的 ORR,次要研究终点包括 Choi 标准和欧洲癌症治疗研究组织生命质量测定量表(The European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)的缓解率、PFS、OS、病理缓解和毒性。研究纳入 50 例患者,在 42 例可评估的晚期 GIST 患者中有 29 例获 PR(RECIST1.1),达到主要研究终点(>24 例 RECIST1.1 评估的 PR),最佳 ORR 为 69%。中位随访时间为 35.6 个月时,中位 PFS 期为 29.9 个月,中位 OS 未达到。在安全性方面,没有观察到意外毒性,最常见的 3/4 级不良事

件包括无症状的 CPK 升高(79.1%)、低磷血症(14.0%)、中性粒细胞降低(9.3%)、丘疹(7.0%)、贫血(7.0%)。伊马替尼和 Binimetinib 联用的疗效可观,毒性可控,与伊马替尼在 GIST 一线治疗中的应用值得进一步评估。

另一项 I 期研究评估了 Binimetinib 联合 Pexidariniib (PLX3397)治疗经伊马替尼治疗进展的复发或转移性 GIST 患者的疗效及安全性^[31]。Pexidariniib 是一种有效的 KIT 和集落刺激因子 1 受体双特异性的新型 TKI。该研究共纳入 2 例患者,接受 Binimetinib(30 mg, 每天 1 次)+ Pexidariniib(400 mg, 每天 1 次和 200 mg, 每晚 1 次)的剂量水平。根据 RECIST1.1 标准,2 例患者均达到 SD 的最佳判效。安全性方面出现的唯一 ≥ 3 级不良事件是无症状 CPK 升高。但由于研究没有进行到最后,没有 DLT/RP2D 的报道。

2.2.2 泛成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)激酶抑制剂 临床前研究表明, GIST 的伊马替尼耐药可能是通过 FGF 信号激活 MAP 激酶介导的。在 FGF 依赖性的 GIST 中,联合靶向 FGFR/KIT 可能提供克服伊马替尼耐药的机制^[32]。一项 BGI398(泛 FGFR 激酶抑制剂)联合伊马替尼在伊马替尼难治性晚期 GIST 患者中进行的 I b 期研究,在 12 例可评估的患者中,7 例获得 RECIST1.1 评估的 SD 的最佳判效,3 例(25%)SD ≥ 32 周,中位 PFS 期为 12.1 周^[33]。最常见的治疗相关不良事件发生在 >15% 的患者中,包括 CPK 升高(50%)、脂肪酶升高(44%)、高磷血症(24%)、贫血(19%)和外周水肿(19%)。值得注意的是,该研究纳入的患者中无一例已知的 FGFR 基因组改变,该研究没有根据 FGF 介导的伊马替尼耐药的存在与否来选择患者。最终该研究在 RP2D 或联合治疗的给药计划确定之前结束。

2.3 TKI 联合组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂 帕比司他是一种 HDAC 抑制剂,在 GIST 的临床前模型中显示出能克服伊马替尼的耐药性。有趣的是,帕比司他活性仅在 KIT 阳性 GIST 模型中观察到,表明靶点的特异性,这是通过 KIT 的转录抑制以及乙酰化和随后抑制热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)介导的^[34]。在该背景下, Bauer S 等^[35]进行了一项帕比司他联合伊马替尼治疗难治性转移性 GIST 的 I 期研究。结果显示对于纳入的 12 例难治性晚期 GIST 患

者,在伊马替尼联合帕比司他治疗3周后复查PET-CT,11例患者可进行疗效评估,其中1例PR,7例SD,3例PD,最长疗程为17周。最常见的不良反应是血小板减少、贫血、乏力、肌酐升高、恶心、呕吐和腹泻。研究提示了帕比司他联合伊马替尼可按剂量给药,实现体内靶向抑制,这项试验中的相关研究结果可能有助于优化GIST的给药方案。

2.4 TKI联合HSP90抑制剂 研究表明,突变形式的KIT和PDGFRA依赖于HSP90伴侣来实现其功能的稳定性,抑制HSP90功能会导致KIT在体外的降解,并抑制GIST模型中的肿瘤生长^[36]。奥那司匹(AT13387)是一种有效的非安莎霉素类HSP90抑制剂,在许多临床前模型中显示出活性。在一项关于奥那司匹单药治疗的I期研究中,观察到该药对GIST患者的抗肿瘤活性^[37]。Wagner A等^[38]评估了26例经奥那司匹联合伊马替尼治疗的耐药GIST的安全性和有效性,同时探讨肿瘤突变状态(KIT/PDGFRA)与治疗效果的关系。结果显示:9例患者(35%)病情稳定,5例(19%)在4个月时实现了疾病控制,中位PFS期为112d,1例PDGFRA突变型GIST患者实现PR超过376d。常见的奥那司匹相关不良事件包括腹泻(58%)、恶心(50%)、注射部位事件(46%)、呕吐(39%)、疲劳(27%)和肌肉痉挛(23%)。该研究表明奥那司匹加伊马替尼组合的耐受性良好,但在这种TKI耐药GIST患者群体中也只表现出有限的抗肿瘤活性,这项研究在没有确定MTD的情况下提前终止,有几个非安全相关的原因,包括受试者招募困难、抗肿瘤活性有限以及可选择替代治疗方案的增加。

关于HSP90抑制剂联合TKI治疗晚期GIST的研究,Teranishi R等^[39]也在对Pimipib (PIM, TAS-116)联合TKI治疗难治性GIST方面做了一些探索。PIM是一种活性三磷酸腺苷竞争性HSP90抑制剂,其可与HSP90 α 和HSP90 β 结合发挥抗肿瘤活性。该研究采用PIM和舒尼替尼联合方案处理耐伊马替尼的GIST细胞株和小鼠异种移植模型,结果显示,PIM与舒尼替尼联合应用可通过下调KIT信号通路和血管生成信号通路,抑制耐伊马替尼的GIST细胞株及肿瘤的生长和诱导其凋亡。该研究使用低剂量的舒尼替尼与PIM联合用药的有效性与高剂量的舒尼替尼相当,因此,在舒尼替尼中加入PIM有可能减少舒尼替尼的用量,同时最大化其抗肿瘤作用。然而,与联合

治疗相关的不良事件尚未在异种移植模型中得到充分研究。因此,后续有必要进行临床试验来评估联合疗法在人类中是否具有良好的耐受性。

2.5 TKI联合活化的CDC42激酶1(activated CDC42 associated kinase 1,ACK1)抑制剂 ACK1的高表达在胰腺癌、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌和胃癌等肿瘤的生长、迁移和浸润中发挥着重要作用,但其在GIST中的作用仍未知。He等^[40]在GIST细胞系和肿瘤组织中均观察到ACK1的过表达和激活,并且ACK1在伊马替尼敏感和伊马替尼耐药的GIST中表达的水平相似,而在未治疗的GIST中表达明显强于伊马替尼治疗的GIST,表明ACK1的激活部分依赖于KIT。KIT和ACK1的共激活通过调控PI3K/AKT/mTOR、RAF/MAPK和上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在GIST细胞生长和迁移中发挥重要作用。AIM-100(特异性ACK1抑制剂)与TKI的联合可在体外和体内产生抗增殖、促凋亡、细胞周期阻滞、侵袭性和迁移抑制的叠加效应。ACK1和KIT的共同靶向可能是治疗伊马替尼耐药GIST的一种新的治疗策略。

3 总结

目前,临床实践中对于多线治疗耐药后的难治性GIST仍缺乏有效的治疗手段,单种TKI在晚期GIST中的治疗作用似乎已经遇到了瓶颈,联合治疗可能是一种潜在的选择。联合治疗包括TKIs之间的联合或TKI与其他抗肿瘤小分子抑制剂间的联合,有可能共同靶向突变的异质性而延迟耐药性的发生,从而表现出良好的抗肿瘤疗效。不同作用靶点药物的联合是未来GIST突破治疗瓶颈的探索方向之一。

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 YK, NISHIDA T, et al. Gastrointestinal stromal tumours[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 22.
- [3] DEMETRI GD, VON MEHREN M, BLANKE CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. N Engl J Med, 2002, 347(7): 472-480.

- [4] 汪明,曹晖.从腹部外科医师的角度审视食管胃结合部胃肠间质瘤微创治疗策略的演变发展趋势[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2021,13(1):1-5.
- [5] YIP D, ZALCBERG JR, BLAY JY, et al. ALT -GIST: Randomized phase II trial of imatinib alternating with regorafenib versus imatinib alone for the first-line treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). 2019 ASCO. Abstract #11023.
- [6] SERRANO C, LEAL A, KUANG Y, et al. Phase I Study of Rapid Alternation of Sunitinib and Regorafenib for the Treatment of Tyrosine Kinase Inhibitor Refractory Gastrointestinal Stromal Tumors[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(24): 7287-7293.
- [7] 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.
- [8] A Phase 3 Randomized Trial of CGT9486 +Sunitinib vs. Sunitinib in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumors. NCT05208047.
- [9] WILLIAM DT, ANDREW JW, SEBASTIAN B, et al. Safety, pharmacokinetics (PK), and clinical activity of bezuclastinib + sunitinib in previously-treated gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results from part 1 of the phase 3 Peak study. 2023 ASCO. Abstract #11537.
- [10] HEINRICH MC, JONES RL, VON MEHREN M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V -mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(7): 935-946.
- [11] KANG YK, GEORGE S, JONES RL, et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(28): 3128-3139.
- [12] MICHAEL CH, LI J, ZHANG X, et al. Clinical efficacy of avapritinib in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with different KIT genotypes: post hoc analysis of the phase 1 NAVIGATOR and phase 1/2 CS3007-101 trials. 2023 ASCO. Abstract #11523.
- [13] LI J, ZHANG X, DENG Y, et al. Efficacy and Safety of Avapritinib in Treating Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study[J]. Oncologist, 2023, 28(2): 187-e14.
- [14] 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. 2023 ASCO. Abstract #11538.
- [15] ZHANG Y, HUANG Z. Ripretinib in combination with tyrosine kinase inhibitor as a late-line treatment option for refractory gastrointestinal stromal tumors: two case reports and literature review[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1122885.
- [16] SINGELTARY B, GHOSE A, SUSSMAN J, et al. Durable response with a combination of imatinib and sorafenib in KIT exon 17 mutant gastrointestinal stromal tumor[J]. J Gastrointest Oncol, 2014, 5(1): E27-9.
- [17] MONTEMURRO M, GELDERBLOM H, BITZ U, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis [J]. Eur J Cancer (Oxford, England: 1990), 2013, 49(5): 1027-1031.
- [18] PANTALEO MA, HEINRICH MC, ITALIANO A, et al. A multicenter, dose-finding, phase 1b study of imatinib in combination with alpelisib as third-line treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 511.
- [19] GELDERBLOM H, JONES RL, GEORGE S, et al. Imatinib in combination with phosphoinositol kinase inhibitor buparlisib in patients with gastrointestinal stromal tumour who failed prior therapy with imatinib and sunitinib: a Phase 1b, multicentre study[J]. Br J Cancer, 2020, 122(8): 1158-1165.
- [20] CASALI PG, BLAY JY, ABECASSIS N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO -EURACAN -GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2022, 33(1): 20-33.
- [21] FAIVRE S, KROEMER G, RAYMOND E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents [J]. Nat Rev Drug Discov, 2006, 5(8): 671-688.
- [22] SCHÖFFSKI P, REICHARDT P, BLAY JY, et al. A phase I - II study of everolimus (RAD001) in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors [J]. Ann Oncol, 2010, 21(10): 1990-1998.
- [23] PANTALEO MA, NICOLETTI G, NANNI C, et al. Preclinical evaluation of KIT/PDGFR α and mTOR inhibitors in gastrointestinal stromal tumors using small animal FDG PET [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(1): 173.
- [24] KOZINOVA M, JOSHI S, YE S, et al. Combined Inhibition of AKT and KIT Restores Expression of Programmed Cell Death 4 (PDCD4) in Gastrointestinal Stromal Tumor [J]. Cancers, 2021, 13(15).
- [25] YE S, SHARIPOVA D, KOZINOVA M, et al. Identification of Wee1 as a target in combination with avapritinib for gastrointestinal stromal tumor treatment [J]. JCI insight, 2021, 6(2).
- [26] ZHOU L, WANG H, LIU H, et al. The synergistic therapeutic effect of imatinib and protein kinase CK2 inhibition correlates with PI3K-AKT activation in gastrointestinal stromal tumors [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46(6): 101886.
- [27] HUANG M, YANG W, ZHU J, et al. Coordinated targeting of CK2 and KIT in gastrointestinal stromal tumours [J]. Br J Cancer, 2020, 122(3): 372-381.

- [28] HAYASHI Y, BARDSLEY MR, TOYOMASU Y, et al. Platelet-Derived Growth Factor Receptor- α Regulates Proliferation of Gastrointestinal Stromal Tumor Cells With Mutations in KIT by Stabilizing ETV1 [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149 (2): 420-432.e16.
- [29] CHI P, QIN L, CAMACHO N, et al. Phase I b Trial of the Combination of Imatinib and Binimetinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(8): 1507-1517.
- [30] CHI P, QIN L, NGUYEN B, et al. Phase II Trial of Imatinib Plus Binimetinib in Patients With Treatment-Naive Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(9): 997-1008.
- [31] ROSENBAUM E, KELLY C, D'ANGELO SP, et al. A Phase I Study of Binimetinib (MEK162) Combined with Pexidartinib (PLX3397) in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor[J]. *Oncologist*, 2019, 24(10): 1309-e983.
- [32] JAVIDI-SHARIFI N, TRAER E, MARTINEZ J, et al. Crosstalk between KIT and FGFR3 Promotes Gastrointestinal Stromal Tumor Cell Growth and Drug Resistance[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(5): 880-891.
- [33] KELLY CM, SHOUSHARI AN, QIN LX, et al. A phase I b study of BGJ398, a pan-FGFR kinase inhibitor in combination with imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor[J]. *Invest New Drugs*, 2019, 37(2): 282-290.
- [34] MÜHLENBERG T, ZHANG Y, WAGNER AJ, et al. Inhibitors of deacetylases suppress oncogenic KIT signaling, acetylate HSP90, and induce apoptosis in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6941-6950.
- [35] BAUER S, HILGER RA, MÜHLENBERG T, et al. Phase I study of panobinostat and imatinib in patients with treatment-refractory metastatic gastrointestinal stromal tumors [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(5): 1155-1162.
- [36] FLORIS G, DEBIEC-RYCHTER M, WOZNAK A, et al. The heat shock protein 90 inhibitor IPI-504 induces KIT degradation, tumor shrinkage, and cell proliferation arrest in xenograft models of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(10): 1897-1908.
- [37] SHAPIRO GI, KWAK E, DEZUBE BJ, et al. First-in-human phase I dose escalation study of a second-generation non-ansamycin HSP90 inhibitor, AT13387, in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 87-97.
- [38] WAGNER AJ, AGULNIK M, HEINRICH MC, et al. Dose-escalation study of a second-generation non-ansamycin HSP90 inhibitor, onalespib (AT13387), in combination with imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 61: 94-101.
- [39] TERANISHI R, TAKAHASHI T, OBATA Y, et al. Combination of pimatespib (TAS-116) with sunitinib is an effective therapy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(12): 2580-2593.
- [40] HE W, XU L, DING J, et al. Co-targeting of ACK1 and KIT triggers additive anti-proliferative and -migration effects in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors [J]. *Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(5): 166690.