

舒尼替尼治疗晚期胃肠间质瘤的研究进展

□解放军南京八一医院全军肿瘤中心 刘秀峰 秦叔逵

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,主要发生于胃肠道、大网膜和肠系膜,占有胃肠道肿瘤0.2%,占胃肠道肉瘤的80%,C-KIT(CD117)通常呈阳性表达。对绝大多数患者来说,基因突变是肿瘤形成的关键,其中C-KIT基因突变占80%~85%,PDGFR α 突变占7%,野生型(未检测到突变)占10%~15%。GIST患者手术切除后容易复发,中位复发时间约为2年,仅有10%的患者长期随访未见复发。

目前,对于术后复发或转移的GIST患者,如果存在高危因素或不能进行手术治疗,甲磺酸伊马替尼(格列卫)是标准的一线药物,但是当格列卫治疗过程中不能耐受,或出现疾病广泛进展(generalized progression)时,二线药物应用苹果酸舒尼替尼(sunitinib, Sutent, 索坦)。舒尼替尼已得到美国FDA、欧盟EMA和我国SFDA的批准和推荐,本文对舒尼替尼治疗晚期GIST的研究现状及进展进行简要综述。

舒尼替尼的作用靶点

舒尼替尼是多靶点分子靶向治疗药物^[1],其作用靶点包括了血管内皮生长因子受体(VEGFR 1-3)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR α/β)、干细胞因子

受体(c-kit)、Fms样酪氨酸激酶3受体(FLT-3)和ret原癌基因(RET)编码的胶质细胞源性神经营养因子。

I/II期临床研究数据

Michael等报告了初始的I/II期临床研究,评估了舒尼替尼用于格列卫耐药的转移性GIST患者的安全性及有效性。共计97例GIST患者入组,结果显示PR为8%,SD高达68%,mTTP为7.8个月,mOS为19.8个月。在II期临床研究结束阶段,32例患者为至少持续6个月的PR或SD,进入后续的药物疗效及安全性观察。结果有15例患者保持至少1.5年的疾病无进展^[2]。该研究中对于组织学活检标本的分析显示,上述对格列卫耐药的GIST患者均具有原发性或继发性KIT和PDGFRA的突变。舒尼替尼对几乎所有的GIST基因型均有一定疗效。对具有KIT野生型或第9号外显子突变的GIST患者,使用舒尼替尼后的中位PFS和OS均优于原发性KIT第11号外显子突变者。在野生型($n=9$)、KIT第9号外显子突变($n=19$)及KIT第11号外显子突变($n=44$)的患者中,mPFS分别是19个月,19.4个月和5.1个月;mOS分别是30.5个月,26.9个月和12.3个月。同时,舒尼替尼对KIT第13或第14号外显子继发性突变者疗效优于第17或PDGFR α 第18号外显子继发

性突变者。在13/14突变($n=18$)和17/18突变($n=13$)的患者中,PFS分别是7.8个月和2.3个月;OS分别是13个月和4个月。与格列卫类似,该药物对KIT第17号外显子和PDGFR α 第18号外显子突变者效果不甚理想^[3]。

舒尼替尼III期临床研究数据

Demetri等^[4]完成了一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期临床研究验证舒尼替尼作为GIST二线治疗药物的疗效和安全性。在2005年1月中期分析时报告,总计312例格列卫治疗后无进展或无法耐受格列卫毒性的患者入组,随机分入舒尼替尼治疗组($n=207$)或安慰剂对照组($n=105$),舒尼替尼治疗采用50 mg/d, 4/2方案给药。结果舒尼替尼组的mTTP较安慰剂组显著延长达3倍以上(27.3周 vs. 6.4周, $P<0.0001$),达到了主要研究终点,研究提前揭盲。其他疗效指标亦显示出舒尼替尼对照安慰剂在统计学和临床意义上的显著优势。mPFS在舒尼替尼组为24.1周,而安慰剂组仅为6周($P<0.0001$)。舒





尼替尼组客观有效率为7%，而安慰剂组为0（ $P=0.006$ ）；舒尼替尼组疾病稳定的患者为58%，也高于对照组的48%。中期分析时，舒尼替尼组治疗中断的比例为9%，但在安慰剂组亦有8%的患者中断治疗。

该研究采用交叉设计，允许疾病进展后的患者揭盲，安慰剂组可交叉到舒尼替尼组。2008年ASCO会议上，Demetri报告了该研究的最终结果和使用新的统计学方法分析长期疗效指标OS的结果。研究最终入组了361例患者，舒尼替尼组243例，安慰剂组118例。最终的mTTP在舒尼替尼组和安慰剂组分别是28.9周和6.4周。安慰剂组有99位患者（84%）交叉到舒尼替尼组，这部分患者的客观缓解率为13%，mTTP为28.6周。对OS的分析使用了等级结构失效保留时间（RPSFT）方法，用以解释交叉设计对研究结果的影响。基于意向性治疗（ITT）人群的RPSFT方法，是一个假设在安慰剂组没有转入治疗组的情况下，用于评价两个治疗组间差异的非参数模型。使用常规分析方法时，舒尼替尼组的mOS为73.9周（95%CI：61.3~85.7周），而安慰剂组为64.9周

（95%CI：45.7~96.0周），差异无统计学意义（HR=0.834；95% CI：0.647~1.076）。如果采用RPSFT方法分析，舒尼替尼组的mOS为73.9周（95%CI：61.3~85.7周），而安慰剂组为35.7周（95%CI：25.7~49.8周）；舒尼替尼治疗组是安慰剂组的2倍以上，差异有统计学意义（HR=0.469；95%CI：0.277~0.873； $P<0.001$ ）。在盲法研究期间的舒尼替尼治疗组患者和揭盲期间的所有患者中，最常见的3/4级治疗相关不良事件为疲乏（8%双盲期间的舒尼替尼治疗组患者；10%揭盲期间的所有患者）和中性粒细胞减少（10%双盲期间的舒尼替尼治疗组患者；6%揭盲期间的所有患者）。因此，作者得出结论，长期研究结果与中期分析结果一致；在格列卫治疗失败或不耐受的GIST患者中，舒尼替尼临床获益显著同时耐受性良好；RPSFT方法证实了舒尼替尼的长期OS优于安慰剂，同时长期舒尼替尼治疗显示出可耐受且可预测的安全性^[6]。

治疗可及性的扩大临床研究

2008年，Reichardt等^[6]发表了一项开放的、多中心、为提供舒尼替尼治疗可及性的扩大临床试验，该研究的主要目的是为那些可能从舒尼替尼治疗中获益，却又不符合其它临床研究入组标准的格列卫治疗失败或不耐受的GIST患者，或是患者所在国家的药政部门尚未批准舒尼替尼。鉴于此目的，该研究不进行假设检验、对下述临床终点进行评价：安全性和耐受性，具有可测量病灶患者的ORR、TTP、OS。

患者接受舒尼替尼50 mg/d，4/2给药方案的治疗。只要患者仍具有疾病控制的证据（由研究者评价），治疗将一直持续。如果出现毒性，允许舒尼替尼减量。自舒尼替尼末次给药，监测患者的2年生存期。ITT人群包括至少接受过1次舒尼替尼治疗的患者， $n=1117$ ，中位年龄59岁（10~92岁），其中60%为男性。

舒尼替尼组的中位疗程数为5个（1~33个），舒尼替尼首次给药至给药结束（或末次给药后2周）的中位时间为30周（0.1~152周）。由于不良事件或肿瘤进展而终止治疗的发生率分别为19%和46%。mTTP为41周（95%CI：36~47周），mOS为75周（95%CI：68~84周）。亚组分析显示，既往不同格列卫治疗剂量亚组，患者最终mOS有一定差异：≤400 mg组（ $n=351$ ），mOS是90周（95%CI：73~106周）；>400 mg组（ $n=763$ ），mOS是70周（95%CI：63~76周）。最常见的3/4级治疗相关不良事件有：疲劳91例（8%），手足综合征88例（8%），中心粒细胞减少82例（8%），高血压60例（5%），血小板减少症57例（5%），腹泻55例（5%）和贫血51例（4%）。

舒尼替尼的用药方案

一项II期研究^[7]评价了舒尼替尼每日连续给药方案治疗格列卫耐药/不耐受的GIST患者的有效性以及安全性（ $n=60$ ）。另外，研究比较了舒尼替尼上午用药（AM）与下午用药（PM）的耐受性。主要终点为临床获益率（定义为CR+PR+SD≥24周），通过RECIST标准进行评价；次要终点包括ORR、PFS、OS及安全性。舒尼替尼的中位疗程为11个周期（范围1~24个周期；每个治疗周期为28 d）。AM组（ $n=30$ ）或PM组（ $n=30$ ）接受舒尼替尼治疗的60例患者中，26例患者完成了研究。AM与PM用药组患者中的缓解情况相似。12%的患者获得PR（ $n=7$ ），有42%（ $n=25$ ）的患者获得了≥24周的SD。mPFS为34周，mOS为107周。有4例（7%）患者因不良事件而中断舒尼替尼治疗；5例患者死于不良事件：本来疾病相关的腹壁出血、一般健康情况恶化、腹膜炎、双侧脑卒中和治疗相关的感染性休克。

用药剂量和方案（如间断或是连续给药）可能影响药物在患者体内暴露，从而影响疗效。有部分患者在停药2周内出现肿

瘤增长或是症状加重。连续用药的方案可能会避免这种情况。目前对于舒尼替尼的最佳用药剂量和方式,还没有随机对照试验的可靠数据。2010年第2版NCCN指南推荐可以采用经典的50 mg/d, 4/2方案,也可以选择37.5 mg/d,连续服用。同时, NCCN指南建议,如果舒尼替尼必须与CYP3A4抑制剂合用,那么舒尼替尼可以降低剂量,但下限为37.5 mg;如果舒尼替尼必须与CYP3A4诱导剂合用,那么舒尼替尼可以提高剂量,但上限为87.5 mg。

基因突变与靶向治疗疗效关系

已有多项研究^[8-10]证实KIT与PDGFR的原发突变与格列卫的疗效明显相关。在格列卫II期和III期研究中, KIT外显子11突变的GIST患者与KIT外显子9突变或野生型患者相比获得了更高的部分缓解率,更长的总生存期, mOS分别是63个月, 44个月和26个月($P=0.005$)。多数格列卫400 mg/d治疗早期失败的患者是KIT外显子9、PDGFR α 或野生型的GIST患者^[11]。特别是PDGFR外显子18为D842V突变类型(PDGFR突变的主要类型)的患者对格列卫一线治疗几乎没有缓解^[9-10, 12]。类似的情况还有KIT外显子17为D816H和D816V的突变类型^[13]。

作为二线治疗,舒尼替尼对外显子9突变和野生型的肿瘤疗效优于外显子11突变肿瘤。在一项舒尼替尼的I/II研究中,舒尼替尼对所有GIST的主要突变类型都有疗效:临床获益率在不同的突变类型上,分别是:KIT外显子11为34%; KIT外显子9为58%; PDGFR α /KIT野生型为56%。部分缓解率(PR)在KIT外显子9突变患者显著高于KIT外显子11突变患者,分别是37与5%($P=0.002$)。外显子11突变患者的中位PFS为5.1个月,显著低于外显子9突变的19.4个月($P=0.0005$)和野生型的19.0个月($P=0.0356$)。同样,外显子11突变患者的mOS为12.3个月,显著低于外显子9突变的

的26.9个月($P=0.012$)和野生型的30.5个月($P=0.0132$);此结果还需要大样本的III期临床研究进行验证。

上述结果都提示了酪氨酸激酶抑制剂与GIST基因突变类型是紧密相关的,提示对于GIST应该进行个体化的靶向治疗。因此,已有学者提出,对于KIT外显子9突变或野生型GIST患者,已知格列卫的治疗效果不佳,是否可以直接在一线使用舒尼替尼治疗,有可能取得较好的疗效。当然,这



对于GIST的二线治疗的选择,既要参考原发性和继发的基因突变情况,同时要基于患者的个体特点,全面衡量决定选用何种药物治疗。



一观点尚需一系列的临床研究加以证实,特别是头对头的试验。

体外研究结果表明,舒尼替尼对KIT外显子13和14的继发突变更为敏感^[14]。

I/II期研究的最终分析也显示,舒尼替尼对发生了不同的二次突变的肿瘤疗效亦不相同。舒尼替尼对KIT外显子13或14继发性突变者疗效优于17或18外显子继发性突变者。mPFS在13/14突变($n=18$)和17/18突变($n=13$)的患者中分别是7.8个月和2.3个月($P=0.0157$); mOS分别是13个月和4个月($P=0.160$);临床获益率分别是61%和15%($P=0.011$)。与格列卫类似,舒尼替尼对KIT外显子17和18突变者效果不甚理想^[2-3]。

小结

对于格列卫治疗发生进展或者不能耐

受的GIST患者,与安慰剂组比较,二线应用舒尼替尼(50 mg/d 4/2方案)的TTP、PFS和OS均显著延长,耐受性可控,因此,已经得到了美国FDA、欧盟EMA和我国SFDA批准。针对格列卫400 mg/d治疗失败,需要深入分析患者的基因突变类型和临床特征。对KIT外显子9突变或野生型患者,特别是PDGFR外显子18为D842V突变类型,建议直接应用舒尼替尼二线治疗,甚至有专家提出可以提前到一线治疗。

如今,美国的NCCN和欧洲的ESMO指南都推荐在格列卫400 mg/d治疗失败后,亦可选择格列卫加量,可以至600 mg/d或800 mg/d,但是增加格列卫的剂量,特别是达到800 mg/d,毒性明显增大,国人往往不能耐受。目前,国内还没有舒尼替尼(经典的50 mg/d 4/2方案,或者37.5 mg/d,连续服用)与加量格列卫(600 mg/d或800 mg/d)直接对比研究的数据;但是有间接的研究分层分析资料显示,换用舒尼替尼可能优于增加格列卫剂量。总体上,对于GIST的二线治疗的选择,既要参考原发性和继发的基因突变情况,同时要基于患者的个体特点,包括患者的体质、病程、药物耐受性、其它临床特征以及药物的药代动力学特点,全面衡量决定^[15-18]。

至于舒尼替尼究竟是间断用药还是连续用药更好,目前还没有III期临床研究的证据。可是,在临床上的确有部分GIST患者采用间断用药的方案(50 mg/d 4/2方案),用药的4周疗效显著,而停药2周发生病情反复,出现肿瘤增大和/或症状加重,如果采取连续用药的方案可能会避免这种情况。^[19-20]

参考文献

- [1] Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting

vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors:determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res*, 2003, 9:327-337.

[2] Shirao K, Nishida T, Doi T, *et al.* Phase I/II study of sunitinib malate in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of prior treatment with imatinib mesylate. *Invest New Drugs*, 2009, 28:866-75.

[3] 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 Clin Onco*, 2008; 26: 33-44.

[4] 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: 1329-1338.

[5] Demetri GD, Huang X, Garrett CR, *et al.* Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase III trial of sunitinib (SU) vs. placebo (PL) in advanced GIST after imatinib (IM) failure. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15S): 10524.

[6] Reichardt P, Kang YK, Ruka W, *et al.* Sunitinib in a worldwide treatment-use trial of patients with GIST: updated efficacy and safety analysis (poster). Presented at the

33rd European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, Sep.12-16, 2008; Stockholm, Sweden.

[7] George S, Blay JY, Casali PG, *et al.* Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*, 2009, 45:1959-1968.

[8] 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, 26:626-632.

[9] 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: 4342-4349.

[10] 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: 1093-1103.

[11] 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: 620-625.

[12] Antonescu CR, Besmer P, Guo T, *et al.* Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 4182-4190.

[13] Gajiwala KS, Wu JC, Christensen J, *et al.* KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 1542-1547.

[14] Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(24):7510-7518.

[15] Quek R, George S. Update on the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): role of imatinib. *Biologics*, 2010, 4:19-31.

[16] Nishida T, Takahashi T, Nishitani A, *et al.* Sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors harbor cis-mutations in the activation loop of the KIT gene. *Int J Clin Oncol*, 2009, 14:143-149.

[17] Faivre S, Demetri G, Sargent W, *et al.* Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6:734-745.

[18] Kazuya Matsumoto, Akira Sawaki, Nobumasa Mizuno, *et al.* Clinical efficacy and safety of sunitinib after imatinib failure in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, doi: 10.1093/jjco/hyq164.