

胃肠道间质瘤分子学研究进展

李新鹏¹, 张超², 陈军^{2*}

¹滨州医学院, 山东 滨州

²滨州医学院烟台附属医院, 山东 烟台

收稿日期: 2022年6月15日; 录用日期: 2022年7月9日; 发布日期: 2022年7月19日

摘要

胃肠道间质瘤(Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,其主要发病机制是c-kit与血小板源性生长因子受体PDGFRA基因突变。甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate, IM)可改善晚期GIST患者的生存期。然而部分患者因对IM耐药导致治疗失败。分子学研究表明约10%~15%的GIST无c-kit与PDGFRA基因突变,被称为野生型GIST。野生型GIST包括: NF1相关性、BRAF突变型、K-RAS突变型、四重野生型及其他基因突变型(PIK3CA突变) GIST与无综合征相关性、Carney三联征相关性、Carney-Stratakis综合征相关性GIST。同时表观遗传改变作为新的作用机制参与GIST的发生,对GIST的表观遗传的调控成为新的治疗方法。本文对国内外GIST分子学研究进行概述,旨在进一步阐明GIST的发病机制,为制定精准的个体化治疗方案提供帮助。

关键词

胃肠道间质瘤, 野生型, 琥珀酸脱氢酶, 表观遗传

Advances in Molecular Studies of Gastrointestinal Stromal Tumors

Xinpeng Li¹, Chao Zhang², Jun Chen^{2*}

¹Binzhou Medical University, Binzhou Shandong

²Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

Received: Jun. 15th, 2022; accepted: Jul. 9th, 2022; published: Jul. 19th, 2022

Abstract

Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of gastrointestinal tract, and the main pathogenesis is c-kit and PDGFRA gene mutations. Imatinib mesylate

*通讯作者 Email: 15154574017@139.com

(IM) improves survival in patients with advanced GIST. However, some patients failed due to drug resistance to IM. Molecular studies have shown that about 10 to 15 percent of GIST is free of c-kit and PDGFRA mutations, known as wild-type GIST. Wild type GIST includes: NF1 correlation, BRAF mutation, K-RAS mutation, quadruple wild type and other gene mutations (PIK3CA mutation) GIST and syndrome-free correlation, Carney triad correlation, and Carney-Stratakis syndrome correlation GIST. Meanwhile, epigenetic changes are involved in the pathogenesis of GIST as a new mechanism of action, and epigenetic regulation of GIST becomes a new treatment method. This paper summarizes the molecular studies of GIST at home and abroad, aiming to further clarify the pathogenesis of GIST and provide help for the development of accurate and individualized treatment plans.

Keywords

Gastrointestinal Stromal Tumors, Wild Type, Succinate Dehydrogenase, Epigenetic

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

胃肠道间质瘤(Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,占胃肠道肉瘤的80%和胃肠道恶性肿瘤的0.1%~3% [1]。全世界GIST每年发病率约为1.2/10万,它在任何年龄均可发病,常见的发病年龄40~60岁,男女发病率无明显差异[2] [3] [4]。GIST最常见的发生部位是胃(60%)和小肠(20%~30%),很少累及结直肠及食管[3] [4]。GIST的临床症状不具有特异性,包括出血、贫血、消化不良和腹痛。手术切除是局部GIST治疗的首选治疗方法,但晚期GIST的治疗仍面临巨大挑战。

GIST起源于胃肠道间质Cajal细胞及其前体细胞[5],约85%~90%的GIST有c-kit与PDGFRA基因突变。甲磺酸伊马替尼(IM)作为晚期GIST靶向治疗的一线药物,可改善晚期患者的中位生存期[6] [7]。虽然IM可为晚期GIST提供持续的疾病管理,但仍有部分患者因原发性或继发性耐药而导致治疗失败,值得注意的是c-kit与PDGFRA基因次级突变是晚期GIST进展的主要驱动因素[8]。尽管二线药物舒尼替尼和三线药物瑞戈菲尼因对ATP结合部位(外显子13/14)和各种激活环(外显子17)有明显抑制作用而被用于对伊马替尼耐药的晚期GIST的治疗[9],但因继发性耐药突变的基因组的异质性致使舒尼替尼和瑞戈菲尼未能明显改善晚期GIST的无进展生存期[10] [11],未达到预期的临床效果。对c-kit及PDGFRA基因的深入研究发现更多突变基因,详细地阐明了晚期GIST的耐药机制,促进了新型酪氨酸激酶受体抑制剂(TKI)的研发,推动了晚期GIST治疗的发展。

少数约10%~15%的GIST无c-kit与PDGFRA基因突变,被称为野生型GIST。这表明有其它分子参与GIST的发病机制,也是GIST对伊马替尼原发性耐药的主要原因[7]。约12%~15%的成人GIST和90%的儿童GIST为野生型GIST [12]。根据是否有琥珀酸脱氢酶(SDHB)表达缺失将其分为无SDH缺陷组与SDH缺陷组。无SDH缺陷组包括: NF1相关性、BRAF突变型、K-RAS突变型、四重野生型及其他基因突变型(PIK3CA突变) GIST等,SDH缺陷组包括:无综合征相关性、Carney三联征相关性、Carney-Stratakis综合征相关性GIST [13]。对野生型GIST分子亚型分类的细化,加深了我们对野生型GIST的发病机制的认识,依据突变靶点介导的信号转导途径而研发的抑制剂可为野生型GIST提供精准的个体化治疗方案。

虽然大多数GIST伴有c-kit与PDGFRA基因突变,但在治疗的过程中出现伊马替尼耐药,这种耐药

性不仅可能是次级突变引起的,也可能由微小RNA等表观遗传机制引起[14]。我们推测表观遗传机制在GIST的发生、进展的过程中扮演着不可或缺的角色。表观遗传学是研究非DNA核苷酸序列改变所致基因表达水平变化,包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNAs[15]。其中DNA甲基化是人类肿瘤中常见的表观遗传改变,促进肿瘤的形成和发展[16][17],表现为组蛋白修饰、非编码抑制基因(TSGs) CpG岛的高甲基化和全基因组甲基化(低甲基化)[18]。DNA整体低甲基化可激活原癌基因,而DNA高甲基化增强肿瘤抑制基因的沉默,另外,微小RNA(miRNA)和长链非编码RNA(LincRNA)也被报道在GIST的发生、疾病进展、预后和耐药性等不同的GIST生物学步骤中发挥相关作用[19][20]。

本文从遗传机制及表观遗传机制两方面阐述GIST的分子遗传学研究进展,更好地阐述GIST的发病、耐药机制,并寻找出新的评估预后和治疗靶点,为GIST的治疗提供精准的个体化治疗方案。

2. 遗传学

2.1. c-kit 和 PDGFRA 基因突变的 GISTs

2.1.1. c-kit 基因突变的 GISTs

约80%的GIST存在c-kit基因突变,主要发生在体细胞,其发病机制是c-kit基因突变致激酶活性的持续激活,刺激肿瘤细胞持续增殖和凋亡信号的失调所造成。基因突变随机发生在不同的区域,包括外显子9、11、13和17。

第11外显子突变是c-kit基因突变最常见的,通过解除膜旁结构域(JM)的自抑制功能促进激酶的激活。该基因突变包括:缺失、单核苷酸替换和重复[21][22]。

1) 框架内缺失是GIST中最常见的c-kit突变,缺失突变主要是由密码子Lys550和Glu561内的框内缺失引起的,其中密码子Trp557或Lys558的缺失是最常见的突变[23],相关研究表明伴有W557和K558缺失的GIST更具有侵袭性和远处转移的能力,常提示不良的预后[23][24][25]。少部分GIST呈现纯/半合子c-kit外显子11突变和内含子10与外显子11连接处的缺失(p.K550_K558缺失),而这些GIST的生物学行为大多数为恶性[26]。2) 单核苷酸替换(即错义突变)是GIST中第二常见的c-kit突变,这些突变主要聚集在密码子Trp557、Val559、Val560和Leu576。GIST中最常见的错义突变是Val559Asp、Val560Asp、Trp557Arg、Val559Ala、Val559Gly和Leu576Pro。错义突变的GIST的生物学行为表现为惰性,预后较好[25][27]。3) 重复是GIST中第三常见的c-kit突变,外显子11的重复在结构上是异质的,大小从1到18个密码子不等。其好发于女性,病变主要位于胃部,有良好的预后。

第9外显子突变主要是重复,以胞外结构域中密码子Ala502-Tyr503的重复为特征,由此产生的构象变化被认为是模拟干细胞生长因子(Stem Cell Growth Factors, SCF)与c-kit受体的结合,从而导致二聚化和结构性激活[28]。这些肿瘤通常发生于小肠,且具有侵袭表型[29]。少数胃部GIST也被检测出第9外显子重复突变,侵袭性较肠道突变弱。

第13、17外显子突变的频率各约1%~2%。第13外显子突变位于c-kit的ATP结合区,大多数突变为1945A>G替换,导致蛋白质水平的Lys642Glu,并干扰JM的生理自抑功能[30]。第17外显子突变位于c-kit的激酶激活环,主要突变为2487T>A替换,导致蛋白质水平Asn822Lys,通过参与稳定激活环构象导致GIST的发生。第13、17外显子突变型间质瘤多发于小肠,与伴有其它基因突变的小肠间质瘤的生物学行为未见明显差异。第13外显子突变的胃间质瘤较其它突变的胃间质瘤的平均体积大且更具有侵袭性[30]。

2.1.2. PDGFRA 基因突变的 GISTs

约10%的GISTs存在PDGFRA基因突变,突变包括:单核苷酸替换、框内缺失和插入,突变主要发生在:外显子18、12和14。

第 18 外显子主要突变是单核苷酸替换,发生于激酶激活环(TK2),突变为 2664A > T,导致蛋白质水平的 Asp842Val,通过维持激活环的稳定导致 GIST 的发生。p.D842V 是伊马替尼最初耐药的最常见原因 [31]。除 p.D842V 突变外,第 18 外显子的框内缺失突变发生于密码子 842~845。PDGFRA 18 外显子突变状态与良好的疾病预后相关。

第 12 外显子大多数突变为单核苷酸替换,发生于膜旁结构域(JM),突变为 1821T > A,导致蛋白质水平的 Val561Asp,抑制激酶的自抑功能致使激酶超活化促进 GIST 的发生。外显子 12 的框内缺失和插入突变分别发生于密码子 559~572 和 561~562insER。

第 14 外显子发生单核苷酸替换突变较罕见,大多数突变为 2125C > A 和 2125C > G,导致蛋白质水平的 Asn659Lys,少数突变为 2123A > T,导致 Asn659Tyr。第 14 外显子接近第 12 外显子,亦可能通过膜旁结构域的自抑功能发挥作用。外显子 14 突变可能是一个良好预后的标志 [32]。

2.2. 无 SDH 缺陷 WT-GISTs

2.2.1. NF1 相关性 GIST

I 型神经纤维瘤病(Neurofibromin 1, NF1)是一种遗传性常染色体显性遗传疾病,由编码神经纤维蛋白的 NF1 基因的双等位基因缺失引起。典型的表型特征为:咖啡牛奶斑、腋窝或腹股沟雀斑、Lisch 结节(虹膜错构瘤)和神经纤维瘤。约 7%的 NF1 患者会逐渐发展成 GIST [33]。NF1 相关的胃肠道间质瘤通常是多中心的,主要位于十二指肠和小肠,生物学行为呈现惰性。而其它相关研究发现起源于十二指肠的 NF1 相关的间质瘤的生物学行为更具有侵袭性 [33]。这提示可能有额外的致癌突变机制参与 NF1 相关的胃肠道间质瘤的发生,NOTCH2、MAML2 和 CDC73 等基因突变导致 Notch 通路被抑制,这些突变最常在十二指肠、空肠屈曲(Treitz 韧带)肿瘤中发现,这就更好地解释了位于十二指肠的 NF1 相关的间质瘤更具有侵袭性 [34]。

2.2.2. BRAF 相关性 GIST

丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 BRAF 作为 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路的一部分,参与许多细胞调控,包括增殖和分化的关键过程 [35]。BRAF 突变的 GIST 占 WT-GIST 约 3.5%~13.5%,大多数突变位于激酶结构域内,在 15 号外显子的 1799 位有单个核苷酸替换,导致蛋白质水平 V600E 氨基酸替换。然而与没有 BRAF 突变的 GIST 相比,该突变并没有诱导 BRAF 蛋白的更高表达,也没有诱导 MAPK 级联信号通路的优先激活 [35]。BRAF 突变的 GIST 对男性和女性均有影响,通常与小肠表现相关,表现为梭形细胞形态和多种临床行为。目前尚未发现 BRAF 突变状态与临床或预后相关 [36]。

2.2.3. K-RAS 相关性 GIST

在原发性耐药 GIST 中存在 RAS 基因家族突变,RAS 蛋白作为分子开关,控制活化 GTP 结合状态和非活化 GDP 结合状态之间的转变,而鸟苷交换因子(GEF)和 GTP 酶激活蛋白(GAP)正负调节 RAS 蛋白的活性。KRAS 突变常见于胰腺癌、结直肠癌及肺癌中,且突变大多发生在 12 号密码子或 13 号密码子上,两者皆可减弱 GAP 的活性,从而使 RAS 蛋白始终处于活化状态。米兰达等人在 60 例样本中检测出 3 例存在突变,KRAS 的突变位点多位于 12 号和 13 号(G12D、G13D 和 G12A/G13D)密码子。携带 G12D 和 G12A/G13D 突变的肿瘤在 c-kit 外显子 11 处表现为缺失突变(del560-576、del579),而具有 G13D 突变的肿瘤在 PDGFRA 外显子 18 处显示为点突变(D842V) [37]。KRAS 突变极为罕见,仍需进一步研究。

2.2.4. PIK3CA 相关性 GIST

PI3K/AKT/mTOR 信号通路参与细胞生长、凋亡、翻译和细胞代谢等生理过程,同样也参与许多癌症的发展过程。在 GIST 也发现了 PIK3CA 突变(H1047L),PIK3CA 编码 PI3K 的 p110a 亚基,是 c-kit 激

酶信号转导的下游信号调节蛋白,活化的 PI3K 可直接抑制肿瘤细胞凋亡[38]。PIK3CA 突变与 GIST 的体积大小和生物学行为(侵袭性)相关[39]。与 KRAS 突变一样,病例数较少,需要进一步的研究及良好的随访。

2.2.5. 四重野生型 GIST

ETV6-NTRK3 融合基因是该类型 GIST 首先被发现的基因突变,同样 FGFR1-HOOK3、FGFR1-TACC1、KIT-PDGFR α 、SPRED2-NELFCD、PRKAR1B-BRAF 和 MARK2-PPF1A1 等融合基因也被发现。此外 GIST 发现了多种其它体细胞突变,包括 MAX、FGFR1、CBL、ARID1A、BCOR、APC、TP53、MEN1、CHD3、ARID1A、ARID1B、SUFU、PARK2ATR、LTK 和 ZNF217 等。这些蛋白质的功能从促癌到抑癌变化,表明该类型 GIST 具有分子异质性。这些突变患者的数量仍然很少,基因型-表现型的相关性还无法确定。

2.3. SDH 缺陷型 WT-GISTs

2.3.1. CT 相关性 GIST

Carney Triad (CT)是指 GIST 同时伴有肺软骨瘤、肾上腺外副神经节瘤。CT 不会发生遗传,年轻女性多见,肿瘤细胞呈上皮样型,SDHC 启动子高甲基化可能是 CT 相关性 GIST 发病的分子机制。尽管该类型的肿瘤较 c-kit 和 PDGFR α 基因突变的 GIST 更容易发生淋巴结转移,但其生物学行为表现为惰性[40]。

2.3.2. CSS 相关性 GIST

Carney-Stratakis Syndrome (CSS)以胃间质瘤(多灶性)和副神经节瘤为特征,是一种常染色体显性遗传疾病,不完全外显,常见于儿童和青少年。发病机制是 SDHB、SDHC 或 SDHD 的基因胚系突变导致 SDH 的功能障碍所致。与 CT 相关性 GIST 相比,在 CSS 相关性 GIST 中仅在靠近 SDHB 基因的少数 CpGs 中发现 DNA 甲基化,而 SDHC 基因启动子在所有筛选的 CpG 位点完全未甲基化[41]。

2.3.3. 无综合征相关性 SDH 缺陷型 GIST

无综合征相关性 SDH 缺陷型 GIST 多发生于儿童和青年,女性多见,好发于胃部,镜下见肿瘤常呈多结节性或丛状生长,细胞呈上皮样,淋巴结转移多见。分子检测显示约 50% SDH 亚单位(SDHA、SDHB、SDHC、SDHD)发生功能丧失性胚系突变,其中约 30%为 SDHA 突变,多数为胚系突变,20%为 SDHB、C 或 D 突变。SDHA 的常见突变是 c.91C4T; p.R31X,同时基因组杂交检测发现 SDHA 基因 5p15 的等位基因同时丢失[42]。另外半数肿瘤 SDHC 促进高甲基化和 SDH 复合体表观基因沉默。

3. 表观遗传学

3.1. DNA 甲基化

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基化转移酶(DNMT)的作用下,以 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)作为甲基供体,在基因组 CpG 二核苷酸的胞嘧啶 5 号碳位共价键结合一个甲基基团的化学修饰过程。CpG 岛是 CG 序列出现频率较高的区域,多位于基因的起始部位和启动子的功能区域[43]。DNA 的异常甲基化通过抑制抑癌基因和 miRNAs 在致癌过程中发挥重要作用。几乎每种癌症都涉及 CpG 岛的高甲基化,同样反转录转座子、异染色质 DNA 重复序列的低甲基化在癌症中被发现[44]。

3.1.1. DNA 高甲基化

在对 GIST 基因组的研究发现的高甲基化的基因包括:hMLH1、MINT2、MGMT、p73、p16、CDH1 (E-cadherin)、MINT1、p15、MINT、RASSF1A、APC 等,部分 GIST 存在超过 3 个 CpG 岛的高甲基化,

被称为 CpG 甲基化表型。锌指蛋白转录因子(Snail)的高表达和 CDH1 高甲基化导致 E-cadherin 的蛋白的丢失, 上皮细胞钙粘素(E-cadherin)在细胞-细胞粘附中起作用, 它的丢失会导致癌细胞的扩散, 增加肿瘤细胞的侵袭性, 故 Snail 的高表达和 CDH1 高甲基化与 GIST 复发和预后不良有关[45] [46]; p16^{INK4a} 编码周期蛋白依赖性激酶抑制剂 CDKN2A, 负性调节 G1/S 期转变, 而相关基因的高甲基化降低多重肿瘤抑制基因(Multiple Tumor SuppressorI, CDKN2A)的表达, 促进 GIST 的发展[47]。全基因组 DNA 甲基化分析显示, REC8、P16、PAX3 的高甲基化与 GIST 的恶性程度密切相关。DNA 高甲基化不仅与局部、整体生存等相关, 而且与治疗反应相关。在舒尼替尼耐药的 GIST 中发现了 PTEN 的高甲基化和 PTEN 表达的下降[48], 提示 PTEN 的表观遗传沉默可能导致导致 TKI 治疗 GIST 的耐药性。

3.1.2. DNA 低甲基化

DNA 低甲基化与多种肿瘤的癌基因激活和染色体不稳定性有关[49]。长散步原件-1 (Long Interspersed Elements-1, LINE-1)基因占人类基因组约 18%, LINE-1 基因的甲基化常被用作评估癌症中 DNA 整体低甲基化的替代物。在高危和转移性 GIST 发现显著的 LINE-1 低甲基化, 并与肿瘤大小和有丝分裂指数呈负相关, LINE-1 低甲基化被认为是 GIST 风险评估、侵袭性和预后不良的标志。ENG 在 c-kit 阳性的 GIST 过表达, 且与 GIST 的恶性行为和高风险相关, 它的高表达可能由 DNA 低甲基化引起。同样在预后不良的 GIST 发现在启动子序列外的非 CpG 岛中出现重组人分泌型磷蛋白 1 (Secreted Phosphoprotein, SPP1)基因显著低甲基化, 并激活 MAP 激酶级联通路和 PI3K/AKT 通路, 促进肿瘤细胞发展和扩散[50]。组蛋白甲基转移酶(SET domain-containing 2) SETD2 催化 H3K36 三甲基化(H3K36Me³), 并与甲基转移酶(DNMT3)相结合, 通过 DNA 高甲基化维持染色质转录沉默。在高危和转移性 GIST 中发现 SETD2 突变, SETD2 的丢失与 GIST 患者 H3K36Me³、DNA 甲基化的异染色质的减少以及肿瘤进展有关, 说明 SETD2 是一种新的 GIST 肿瘤抑制因子[51]。

3.2. 组蛋白修饰

组蛋白修饰主要发生在组蛋白尾部, 包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和磺酰化[51]。赖氨酸的可逆乙酰化与染色质转录、复制相关, 高乙酰化的染色质具有转录活性, 而赖氨酸的甲基化可抑制乙酰化, 因此沉默基因的激活取决于甲基化的水平。同源盒基因转录反义(Homeobox Gene Transcriptantisense Intergenic RNA, HOTAIR)与 PRC2 甲基转移酶的结合促进组蛋白 H3 赖氨酸的甲基化(H3K27Me₂、H3K27Me₃), 抑制沉默基因的激活。组蛋白 2A 变异体(Histone Family 2A Variant, H2AX)在 DNA 损伤时丝氨酸残基上迅速磷酸化, 识别损伤 DNA 并介导细胞的凋亡。研究发现 IM 通过抑制 PI3K 和 mTOR 信号通路和泛素-蛋白酶机制使可溶性蛋白 H2AX 上调, H2AX 过表达通过异常染色质聚集和转录阻滞使 GIST 细胞凋亡, 对 IM 耐药的 GIST 具有潜在的治疗价值[45]。

3.3. 非编码 RNA

3.3.1. miRNA

miRNAs 是一组高度保守的短链非编码 RNA (19~24 个核苷酸), 通过 miRNAs 5'端的 6~8 核苷酸与 mRNA 3'-UTR 进行碱基配对介导翻译抑制及目标 mRNA 的破坏从而影响基因转录后的控制, 参与细胞发育、分化、增值和凋亡。依据 miRNAs 在癌细胞的表达水平和目标基因, 可作为肿瘤抑制因子或癌基因。

miR221/222 直接作用于 c-kit, 通过翻译抑制是 c-kit 基因沉默, 它的表达与 c-kit 的表达呈负相关, 同时 miR221/222 的过表达可致细胞凋亡抑制剂 BCL-2 下调。miR17-92 直接作用于 EVT1, 降低 EVT1 水平, 并间接负向调控 c-kit, 它的降低促进 GIST 的发展。miR-494 与 miR-218 是 c-kit 的负向调控因子, 抑制肿瘤细胞的生长。miR-137 抑制 Twist1 的表达, 增加 E-Cadherin 的表达, 维持细胞的上皮样形态和

降低细胞远处转移能力。miRNA 也影响 GIST 对药物 IM 的敏感性, miR-125a-5p 通过调控 PTPN18 蛋白和 miR-320 抑制 GIST 细胞凋亡致伊马替尼耐药; miR-218 通过抑制 PI3K/AKT 途径提高 GIST 细胞对伊马替尼的敏感性。miR-34a 和 miR335 的高甲基化可导致 GIST 的发生, 可作为 DNA 甲基转移酶抑制剂治疗理想靶点。

3.3.2. LncRNA

LncRNA 是 HOXC 基因簇中一个由 HOTAIR 基因编码的长链非编码 RNA, 调控基因的表达。HOTAIR 是一种致癌因子, 被发现在 GIST 中上调, 增加肿瘤细胞的侵袭性, 抑制 HOTAIR 表达可降低细胞侵袭能力[52]。LncRNA 通过与组蛋白修饰复合体相互作用直接抑制目标基因[53]。

4. 总结

分子生物学的进展进一步阐明了 GIST 的发病机制, 使酪氨酸激酶受体抑制剂(TKI)能更为精准地应用于 GIST 患者并取得良好的临床获益。但野生型 GIST 和继发性耐药 GIST 仍是临床治疗的巨大挑战, 遗传学和表观遗传学的最新进展发现了许多与 GIST 发生、发展相关的新的分子特征改变, 根据这些分子特征及信号通路有助于寻找出新的治疗靶点和改善 GIST 的治疗管理。

参考文献

- [1] Burch, J. and Ahmad, I. (2020) Cancer, Gastrointestinal Stromal (GIST). StatPearls, Treasure Island.
- [2] Costa, P.A., Hana, C.K.A., Balaji, N.C., Skryd, A.F., Valdes, B.N., Minjares, R.O., Barreto-Coelho, P., Espejo-Freire, A.P., Hakim, M.O., Jonczak, E., *et al.* (2021) Dose Escalation of Ripretinib Can Lead to Response in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Refractory to the Standard Dose: A Report of Two Cases. *Gastrointest Stromal Tumor*, **4**, 1-8. <https://doi.org/10.21037/gist-21-1>
- [3] Nishida, T., Blay, J.-Y., Hirota, S., Kitagawa, Y. and Kang, Y.-K. (2016) The Standard Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Gastrointestinal Stromal Tumors Based on Guidelines. *Gastric Cancer*, **19**, 3-14. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0526-8>
- [4] Demetri, G.D., Von Mehren, M., Antonescu, C.R., DeMatteo, R.P., Ganjoo, K.N., Maki, R.G., Pisters, P.W., Raut, C.P., Riedel, R.F., Schuetze, S., *et al.* (2010) NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **8**, S1-S44. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0116>
- [5] Kindblom, L.G., Remotti, H.E., Aldenborg, F. and Meis-Kindblom, J.M. (1998) Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor (GIPACT): Gastrointestinal Stromal Tumors Show Phenotypic Characteristics of the Interstitial Cells of Cajal. *The American Journal of Pathology*, **152**, 1259-1269.
- [6] Reichardt, P. (2018) The Story of Imatinib in GIST—A Journey Through the Development of a Targeted Therapy. *Oncology Research and Treatment*, **41**, 472-477. <https://doi.org/10.1159/000487511>
- [7] Poveda, A., García Del Muro, X., López-Guerrero, J.A., Cubedo, R., Martínez, V., Romero, I., *et al.* (2017) GEIS Guidelines for Gastrointestinal Sarcomas (GIST). *Cancer Treatment Reviews*, **55**, 107-119. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.011>
- [8] Falkenhorst, J., Hamacher, R. and Bauer, S. (2019) New Therapeutic Agents in Gastrointestinal Stromal Tumours. *Current Opinion in Oncology*, **31**, 322-328. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000549>
- [9] Serrano, C., Mariño-Enríquez, A., Tao, D.L., Ketzner, J., Eilers, G., Zhu, M., Yu, C., *et al.* (2019) Complementary Activity of Tyrosine Kinase Inhibitors against Secondary Kit Mutations in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumours. *British Journal of Cancer*, **120**, 612-620. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0389-6>
- [10] Demetri, G.D., van Oosterom, A.T., Garrett, C.R., Blackstein, M.E., Shah, M.H., Verweij, J., *et al.* (2006) Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour after Failure of Imatinib: A Randomised Controlled Trial. *Lancet*, **368**, 1329-1338. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4)
- [11] Demetri, G.D., Reichardt, P., Kang, Y.K., Blay, J.Y., Rutkowski, P., Gelderblom, H., *et al.* (2013) Efficacy and Safety of Regorafenib for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumours after Failure of Imatinib and Sunitinib (GRID): An International, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet*, **381**, 295-302. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1)

- [12] Martín-Broto, J., Rubio, L., Alemany, R. and López-Guerrero, J.A. (2010) Clinical Implications of *KIT* and *PDGFRA* Genotyping in GIST. *Clinical and Translational Oncology*, **12**, 670-676. <https://doi.org/10.1007/s12094-010-0576-7>
- [13] Brčić, I., Argyropoulos, A. and Liegl-Atzwanger, B. (2021) Update on Molecular Genetics of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Diagnostics*, **11**, Article No. 194. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020194>
- [14] Akcakaya, P., Caramuta, S., Ahlen, J., Ghaderi, M., Berglund, E., et al. (2014) MicroRNA Expression Signatures of Gastrointestinal Stromal Tumours: Associations with Imatinib Resistance and Patient Outcome. *British Journal of Cancer*, **111**, 2091-2102. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.548>
- [15] Esteller, M. (2011) Cancer Epigenetics for the 21st Century: What's Next? *Genes & Cancer*, **2**, 604-606. <https://doi.org/10.1177/1947601911423096>
- [16] Niinuma, T., Suzuki, H. and Sugai, T. (2018) Molecular Characterization and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **3**, Article No. 2. <https://doi.org/10.21037/tgh.2018.01.02>
- [17] Saito, K., Sakurai, S., Sano, T., Sakamoto, K., Asao, T., Hosoya, Y., et al. (2008) Aberrant Methylation Status of Known Methylation-Sensitive CpG Islands in Gastrointestinal Stromal Tumors without Any Correlation to the State of *C-Kit* and *PDGFRA* Gene Mutations and Their Malignancy. *Cancer Science*, **99**, 253-259. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00682.x>
- [18] Daniel, F.I., Cherubini, K., Yurgel, L.S., De Figueiredo, M.A. and Salum, F.G. (2011) The Role of Epigenetic Transcription Repression and DNA Methyltransferases in Cancer. *Cancer*, **117**, 677-687. <https://doi.org/10.1002/cncr.25482>
- [19] Sioulas, A.D., Vasilatou, D., Pappa, V., Dimitriadis, G. and Triantafyllou, K. (2013) Epigenetics in Gastrointestinal Stromal Tumors: Clinical Implications and Potential Therapeutic Perspectives. *Digestive Diseases and Sciences*, **58**, 3094-3102. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2785-8>
- [20] Nannini, M., Ravegnini, G., Angelini, S., Astolfi, A., Biasco, G. and Pantaleo, M.A. (2015) miRNA Profiling in Gastrointestinal Stromal Tumors: Implication as Diagnostic and Prognostic Markers. *Epigenomics*, **7**, 1033-1049.
- [21] Szucs, Z., Thway, K., Fisher, C., Bulusu, R., Constantinidou, A., Benson, C., et al. (2017) Molecular Subtypes of Gastrointestinal Stromal Tumors and Their Prognostic and Therapeutic Implications. *Future Oncology*, **13**, 93-107. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0192>
- [22] Lasota, J. and Miettinen, M. (2008) Clinical Significance of Oncogenic *KIT* and *PDGFRA* Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumours. *Histopathology*, **53**, 245-266. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.02977.x>
- [23] Martín, J., Poveda, A., Llombart-Bosch, A., Ramos, R., López-Guerrero, J.A., García del Muro, J., et al. (2005) Deletions Affecting Codons 557-558 of the *KIT* Gene Indicate a Poor Prognosis in Patients with Completely Resected Gastrointestinal Stromal Tumors: A Study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 6190-6198. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.19.554>
- [24] Martín-Broto, J., Gutierrez, A., Garcia-del-Muro, X., Lopez-Guerrero, J.A., Martinez-Trufero, J., de Sande, L.M., et al. (2010) Prognostic Time Dependence of Deletions Affecting Codons 557 and/or 558 of *KIT* Gene for Relapse-free Survival (RFS) in Localized GIST: A Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study. *Annals of Oncology*, **21**, 1552-1557. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq047>
- [25] Wozniak, A., Rutkowski, P., Schöffski, P., Ray-Coquard, I., Hostein, I., Schildhaus, H.U., et al. (2014) Tumour Genotype Is an Independent Prognostic Factor in Primary Gastrointestinal Stromal Tumours of Gastric Origin: A European Multicenter Analysis Based on ConticaGIST. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6105-6116. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1677>
- [26] Wozniak, A., Rutkowski, P., Piskorz, A., Ciwoniuk, M., Osuch, C., Bylina, E., et al. (2012) Polish Clinical GIST Registry. Prognostic Value of *KIT*/*PDGFRA* Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry Experience. *Annals of Oncology*, **23**, 353-360. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr127>
- [27] Steigen, S.E., Eide, T.J., Wasag, B., Lasota, J. and Miettinen, M. (2007) Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumours—A Population-Based Study from Northern Norway. *APMIS*, **115**, 289-298. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_587.x
- [28] Yuzawa, S., Opatowsky, Y., Zhang, Z., Mandiyan, V., Lax, I. and Schlessinger, J. (2007) Structural Basis for Activation of the Receptor Tyrosine Kinase *KIT* by Stem Cell Factor. *Cell*, **130**, 323-334. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.055>
- [29] Antonescu, C.R., Sommer, G., Sarran, L., Tschernyavsky, S.J., Riedel, E., Woodruff, J.M., et al. (2003) Association of *KIT* Exon 9 Mutations with Nongastric Primary Site and Aggressive Behaviour: *KIT* Mutation Analysis and Clinical Correlates of 120 Gastrointestinal Stromal Tumours. *Clinical Cancer Research*, **9**, 3329-3337.
- [30] Lasota, J., Corless, C.L., Heinrich, M.C., Debiec-Rychter, M., Sciort, R., Wardelmann, E., et al. (2008) Clinicopathologic Profile of Gastrointestinal Stromal Tumours (GISTs) with Primary *KIT* Exon 13 or Exon 17 Mutations: A Multicenter Study on 54 Cases. *Clinical Cancer Research*, **21**, 476-484. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.2>

- [31] Corless, C.L., Barnett, C.M. and Heinrich, M.C. (2011) Gastrointestinal Stromal Tumours: Origin and Molecular Oncology. *Nature Reviews Cancer*, **11**, 865-878. <https://doi.org/10.1038/nrc3143>
- [32] Lasota, J., Stachura, J. and Miettinen, M. (2006) GISTs with PDGFRA Exon 14 Mutations represent Subset of Clinically Favorable Gastric Tumors with Epithelioid Morphology. *Laboratory Investigation*, **86**, 94-100. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700360>
- [33] Miettinen, M., Fetsch, J.F., Sobin, L.H. and Lasota, J. (2006) Gastrointestinal Stromal Tumors in Patients with Neurofibromatosis 1: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 45 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, **30**, 90-96. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000176433.81079.bd>
- [34] Burgoyne, A.M., De Siena, M., Alkhuzeim, M., Tang, C.M., Medina, B., Fanta, P.T., Belinsky, M.G., Von Mehren, M., Thorson, J.A., Madlensky, L., et al. (2017) Duodenal-jejunal Flexure GI Stromal Tumor Frequently Heralds Somatic *Nf1* and Notch Pathway Mutations. *JCO Precision Oncology*, **1**, 1-12. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00014>
- [35] Hostein, I., Faur, N., Primois, C., Boury, F., Denard, J., Emile, J.F., Bringuier, P.P., Scoazec, J.Y. and Coindre, J.M. (2010) *BRAF* Mutation Status in Gastrointestinal Stromal Tumors. *American Journal of Clinical Pathology*, **133**, 141-188. <https://doi.org/10.1309/AJCPPCKGA2QGBJ1R>
- [36] Falchook, G.S., Trent, J.C., Heinrich, M.C., Beadling, C., Patterson, J., Bastida, C.C., Blackman, S.C. and Kurzrock, R. (2013) *BRAF* Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor: First Report of Regression with *BRAF* Inhibitor Dabrafenib (gsk2118436) and Whole Exomic Sequencing for Analysis of Acquired Resistance. *Oncotarget*, **4**, 310-315. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.864>
- [37] Miranda, C., Nucifora, M., Molinari, F., Conca, E., Anania, M.C., Bordoni, A., et al. (2012) *KRAS* and *BRAF* Mutations Predict Primary Resistance to Imatinib in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clinical Cancer Research*, **18**, 1769-1776. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2230>
- [38] Osaki, M., Oshimura, M. and Ito, H. (2004) PI3K-Akt Pathway: Its Functions and Alterations in Human Cancer. *Apoptosis*, **9**, 667-676. <https://doi.org/10.1023/B:APPT.0000045801.15585.dd>
- [39] Lasota, J., Felisiak-Golabek, A., Wasag, B., Kowalik, A., Zięba, S., Chłopek, M., Wang, Z.F., Coates, T., Kopczynski, J., Gozdz, S., et al. (2016) Frequency and Clinicopathologic Profile of *Pik3ca* Mutant Gists: Molecular Genetic Study of 529 Cases. *Modern Pathology*, **29**, 275-282. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.160>
- [40] Zhang, L., Smyrk, T.C., Young Jr., W.F., Stratakis, C.A. and Carney, J.A. (2010) Gastric Stromal Tumors in Carney Triad Are Different Clinically, Pathologically, and Behaviorally from Sporadic Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: Findings in 104 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, **34**, 53-56. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181c20f4f>
- [41] Haller, F., Moskalev, E.A., Faucz, F.R., Barthelmeß, S., Wiemann, S., Bieg, M., Assie, G., Bertherat, J., Schaefer, I.M., Otto, C., et al. (2014) Aberrant DNA Hypermethylation of *SDHC*: A Novel Mechanism of Tumor Development in Carney Triad. *Endocrine-Related Cancer*, **21**, 567-577. <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0254>
- [42] Miettinen, M., Killian, J.K., Wang, Z.F., Lasota, J., Lau, C., Jones, L., et al. (2013) Immunohistochemical Loss of Succinate Dehydrogenase Subunit a (*SDHA*) in Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Signals *SDHA* Germline Mutation. *The American Journal of Surgical Pathology*, **37**, 234-240. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182671178>
- [43] Deaton, A.M. and Bird, A. (2011) CpG Islands and the Regulation of Transcription. *Genes & Development*, **25**, 1010-1022. <https://doi.org/10.1101/gad.2037511>
- [44] Choi, S.H., Worswick, S., Byun, H.M., Shear, T., Soussa, J.C., Wolff, E.M., et al. (2009) Changes in DNA Methylation of Tandem DNA Repeats Are Different from Interspersed Repeats in Cancer. *International Journal of Cancer*, **125**, 723-729. <https://doi.org/10.1002/ijc.24384>
- [45] Liu, Y., Tseng M., Perdreau, S.A., Rossi, F., Antonescu, C., Besmer, P., et al. (2007) Histone *H2AX* Is a Mediator of Gastrointestinal Stromal Tumor Cell Apoptosis Following Treatment with Imatinib Mesylate. *Cancer Journals*, **67**, 2685-2692. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3497>
- [46] Liu, S., Liao, G., Ding, J., Ye, K., Zhang, Y., Zeng, L., et al. (2014) Dysregulated Expression of Snail and E-Cadherin Correlates with Gastrointestinal Stromal Tumor Metastasis. *European Journal of Cancer Prevention*, **23**, 329-335. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000072>
- [47] Schneider-Stock, R., Boltze, C., Lasota, J., Peters, B., Corless, C.L., Ruetteme, P., et al. (2005) Loss of P16 Protein Defines High-Risk Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors: A Tissue Microarray Study. *Clinical Cancer Research*, **11**, 638-645. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.638.11.2>
- [48] Yang, J., Ikezoe, T., Nishioka, C., Takezaki, Y., Hanazaki, K., Taguchi, T., et al. (2012) Long-Term Exposure of Gastrointestinal Stromal Tumor Cells to Sunitinib Induces Epigenetic Silencing of the *PTEN* Gene. *International Journal of Cancer*, **130**, 959-966. <https://doi.org/10.1002/ijc.26095>
- [49] Bauer, S., Duensing, A., Demetri, G.D. and Fletcher, J.A. (2007) *KIT* Oncogenic Signaling Mechanisms in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor: *PI3-Kinase/AKT* Is a Crucial Survival Pathway. *Oncogene*, **26**,

- 7560-7568. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210558>
- [50] Huang, K.K., McPherson, J.R., Tay, S.T., Das, K., Tan, I.B., Ng, C.C., *et al.* (2016) *SETD2* Histone Modifier Loss in Aggressive GI Stromal Tumours. *Gut*, **65**, 1960-1972. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309482>
- [51] Sweatt, J.D., Nestler, E.J., Meaney, M.J. and Akbarian, S. (2013) An Overview of the Molecular Basis of Epigenetics.. In: Sweatt, J.D., Nestler, E.J., Meaney, M.J. and Akbarian, S., Eds., *Epigenetic Regulation in the Nervous System. Basic Mechanisms and Clinical Impact*, Academic Press, Cambridge, 3-33. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-391494-1.00001-X>
- [52] Niinuma, T., Suzuki, H., Nojima, M., Noshio, K., Yamamoto, H., Takamaru, H., *et al.* (2012) Upregulation of MiR-196a and HOTAIR Drive Malignant Character in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Research*, **72**, 1126-1136. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-1803>
- [53] Hajjari, M. and Salavaty, A. (2015) HOTAIR: An Oncogenic Long Non-Coding RNA in Different Cancers. *Cancer Biology & Medicine*, **12**, 1-9.