

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.08.002

· 专家论坛 ·

胃肠道间质肿瘤：微环境特点及免疫治疗思路

刘芳岑^a, 王琴^b, 李茹恬^b (南京大学医学院 附属鼓楼医院 a. 病理科; b. 肿瘤中心, 江苏 南京 210008)

李茹恬 博士、教授、主任医师、博士研究生导师, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心副主任。主要研究方向为恶性肿瘤的纳米靶向及精准免疫治疗, 骨与软组织肿瘤的免疫综合治疗新技术探索。作为负责人先后承担5项国家自然科学基金项目及多项省部级科研项目, 相关研究成果在 *Adv Mater*, *Adv Funct Mater*, *Biomaterials*, *J Hematol Oncol* 等国内、外学术期刊发表论文60余篇, 参编专著6部, 申请国家发明专利4项(授权2项), 在软组织肿瘤免疫治疗新技术领域主持或参与研究者发起的临床研究5项。作为负责人或主要参与者, 先后获得中华医学科技二等奖1项, 高等教育优秀成果(科技进步)二等奖1项, 江苏省科学技术一、二等奖各1项, 江苏省医学科技一、二等奖各1项, 江苏省医学新技术引进一等奖1项等。入选江苏省333工程第二层次人才、江苏省“六大人才高峰”医药类人才。

[摘要] 胃肠道间质肿瘤(GIST)是胃肠道最常见的间充质来源的肿瘤, 对放化疗敏感性低。近二十年来, 以伊马替尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂类药物在很大程度上改善了GIST患者的预后, 但仍有相当数量的患者出现原发或继发性耐药, 因此需要开拓新的治疗方法。随着肿瘤免疫治疗的基础与临床研究的进展, 越来越多的肿瘤患者从免疫治疗中获益。但是, 免疫治疗在GIST中的应用却较为缓慢。目前, 免疫检查点抑制剂治疗在GIST中的应用取得了初步进展, 未来还需要有更多的循证证据。在发展迅速的免疫细胞疗法和肿瘤疫苗领域, 目前尚无相关新技术用于GIST的临床研究。尽管如此, GIST的免疫微环境具有丰富的免疫细胞浸润, 提示GIST是潜在的免疫治疗优势病种。但是, 免疫治疗在GIST中的应用不能“照搬”上皮来源肿瘤的特征, 必须在充分了解GIST免疫特征的基础上, 进行针对性研究, 开发出基于GIST的免疫治疗策略, 才能使免疫治疗真正改善患者的预后。

[关键词] 胃肠道间质肿瘤; 免疫微环境; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

[中图分类号] R735; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)08-0708-06

Gastrointestinal stromal tumor: immune microenvironment characteristics and immunotherapy ideas

LIU Fangcen^a, WANG Qin^b, LI Rutian^a (a. Department of Pathology; b. the Comprehensive Cancer Centre, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, Jiangsu, China)

[Abstract] Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor in the gastrointestinal tract, which is insensitive to radiotherapy or chemotherapy. In the past two decades, the tyrosine kinase inhibitors (*e.g.* imatinib) have greatly improved the prognosis of patients with GIST, but primary or secondary drug resistance occurred in a considerable number of patients. Therefore, it is necessary to explore new treatments. With the development of basic and clinical researches in tumor immunotherapies, more and more patients with various tumors have benefited from immunotherapy. However, the application of immunotherapy in the treatment of GIST progressed rather slowly. Although there is some progress in immune checkpoint therapy for GIST, more evidence is required in the future. In the promising fields of immune cell therapy and neoantigen vaccine, no new technology has been introduced into the clinical studies of GIST. Nevertheless, GIST has abundant immune cell infiltration in immune microenvironment, suggesting that GIST may benefit from immunotherapy. Instead of directly using the characteristics of epithelium-derived tumors, immunotherapy studies in GIST should be based on thorough understanding of the unique immune signature of GIST. Only through targeted researches and GIST-specific immunotherapy, could immunotherapy of GIST truly improve the prognosis of patients with GIST.

[Key words] gastrointestinal stromal tumor (GIST); immune microenvironment; immunotherapy; immune checkpoint inhibitor (ICI)

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(8): 708-713. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.08.002]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81972192); 2020年江苏省重点研发计划(社会发展)专项资助项目(No. BE2020619); 江苏省第六期“333工程”第二层次人才资助项目[No.(2022)2-020]

[作者简介] 刘芳岑(1993—), 女, 博士, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的免疫治疗研究, E-mail: liufangcen1993@foxmail.com

[通信作者] 李茹恬, E-mail: rutianli@nju.edu.cn

胃肠道间质肿瘤(gastrointestinal stromal tumor,GIST)是胃肠道最常见的软组织肿瘤^[1]。最常见发生部位是胃及小肠^[2],常见转移部位是肝脏和腹腔^[3]。GIST中约75%~80%的患者在KIT基因的第9、11、13、14、17外显子突变^[4],5%~10%的患者在血小板衍生生长因子受体 α (PDGFRA)基因的第12、14、18外显子中有突变^[4]。GIST对于放化疗的敏感性均较差,甲磺酸伊马替尼(imatinib)是一种KIT酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI),是经过FDA批准的GIST一线治疗药物,可显著延长大约80%患者的中位OS和PFS^[5]。尽管有良好的治疗效果,但约有14%的GIST患者对伊马替尼具有继发或原发耐药性^[6]。发生耐药后,二三线治疗药物在短期有效后往往也会出现耐药^[7]。因此,开拓新的治疗方法,是耐药后GIST治疗领域的迫切需求。

免疫治疗一直是肿瘤领域重要的研究方向,在多种恶性肿瘤治疗中取得了突破性进展,在GIST领域,相关研究较少。近年来,GIST免疫治疗逐渐得到广泛关注。作为具有明确驱动基因突变的软组织肿瘤,其生物学行为和治疗模式与大多数癌症相比均有显著区别,了解其免疫微环境,是开展针对GIST免疫治疗的基础。在熟悉其免疫特点的同时,充分归纳免疫治疗新技术在GIST领域的应用以及存在的不足,对于临床医生和相关研究者了解GIST的免疫治疗,把握未来的探索方向,具有重要的意义。

1 GIST的免疫微环境特征

由于免疫治疗的迅速进展,肿瘤免疫微环境特征近年来引起了广泛关注。肿瘤内免疫细胞通过与周围环境相互作用,增强免疫监视作用并减缓免疫逃逸,从而影响肿瘤的发生发展并减少其转移的发生^[8]。与常见的上皮性肿瘤不同,GIST来源于间充质的Cajal细胞,是具有明确驱动基因突变的软组织肿瘤,其免疫微环境特点与其驱动基因突变类型密切相关。此外,GIST的免疫微环境主要起免疫抑制作用,该特征有力地促进肿瘤转移并影响了GIST预后。

1.1 突变基因类型影响免疫细胞构成

作为具有明确驱动基因突变的肿瘤,GIST的肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)可能与驱动基因突变的类型密切相关。GIST中KIT突变频率最高,为75%~80%,另外有5%~10%的GIST细胞具有PDGFRA突变^[9]。一项研究^[9]纳入75名GIST患者并进行RNA测序发现,与KIT突变的GIST比较,PDGFRA突变的GIST组织中含有更多的CD8⁺T细胞、NK细胞及Treg细胞。此外,PDGFRA突变的GIST组织中表达更高水平的趋化因子,如重组人趋化因子CXCL14(C-X-

C motif ligand 14),并表现出更多样的新抗原(neoantigen)表位,使PDGFRA突变的GIST具有更强的免疫原性。因此,与KIT突变的GIST相比,PDGFRA突变的GIST具有较低的增殖指数,提示PDGFRA突变患者可能会有更好的免疫治疗效果。不仅携带KIT和PDGFRA突变的GIST的免疫微环境不同,PDGFRA的不同突变类型的微环境中免疫细胞构成也同样存在差异。在PDGFRA突变类型中,约有一半是外显子18的D842V突变,PDGFRA D842V突变与非D842V突变患者相比,D842V突变GIST肿瘤具有更多的CD8⁺T细胞与Treg细胞,而CD4⁺T细胞较少,这种特点导致了IFN- γ 分泌增加及PD-L1表达上升^[10]。另外,伊马替尼对于D842V突变的GIST患者的疗效不理想,也可能与其免疫微环境特征有关^[11]。综上,不同突变类型GIST免疫微环境具有不同特点,这些差异可能影响免疫治疗疗效,但目前相关研究尚不充分,因此各类驱动基因突变类型的GIST的不同免疫特征值得未来深入研究。

1.2 微环境的免疫抑制特征可促进其转移

不同肿瘤类型往往各自具有独特的免疫微环境特征,而免疫细胞种类和功能的差异可能会直接影响肿瘤发生发展模式。GIST免疫微环境主要具有以下两种特征。

1.2.1 免疫微环境主要呈现抑制性 与上皮性肿瘤的免疫细胞构成不同的是,前者往往有较多的促炎免疫细胞,而GIST组织中最主要的细胞类型是肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage,TAM)。这类细胞不会产生促炎细胞因子,如IL-6和TNF- α ,其主要作用是清除肿瘤碎片、促进血管生成以及组织重塑^[12]。GIST组织中丰富的TAM可能与相关化学因子的刺激有关。CAMERON等^[13]的研究证实GIST细胞表达单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1,MCP1/CCL2),其与巨噬细胞前体细胞即单核细胞的募集、迁移和分化有关^[14]。因此,在肿瘤微环境中,它可能发挥限制免疫监视并促进肿瘤生长的作用。一般将TAM分为经典型1型巨噬细胞(M1)和交替激活的2型巨噬细胞(M2)两类。M1巨噬细胞的功能是吞噬破坏微生物、清除肿瘤细胞、向T细胞提呈抗原,并产生促炎细胞因子。与之相反的是,M2巨噬细胞通过抑制Th1细胞介导的炎症和刺激血管生成促进肿瘤发展。PANTALEO等^[15]研究发现,大多数未经治疗的原发性GIST中,巨噬细胞在大多数情况下处于M2极化状态。在M-CSF、IL-4或IL-10的刺激下,单核细胞也倾向于向M2巨噬细胞分化,并通过高表达PD-L1、IL-10或TGF- β 而抑制Th1细胞介导的炎症并刺激血管生成,导致肿瘤发生发

展^[16-17]。除了上述巨噬细胞分型外,Ki-M1P作为未成熟巨噬细胞相关标记,近年来得到了诸多关注。GIST内Ki-M1P⁺巨噬细胞是数量最多的巨噬细胞亚型,目前该类亚型巨噬细胞作用机制有待进一步明确。相关研究^[13]提示,在上皮样、体积较大(>10 cm)以及增值指数较高的肿瘤中Ki-M1P⁺巨噬细胞浸润更加丰富,提示该亚型可能具有促进肿瘤发生发展的作用。

除TAM外,GIST中第二常见的免疫细胞类型是CD3⁺T细胞。CD3⁺T细胞包括多种细胞类型,包括CD8⁺CTL、CD4⁺Th1细胞、CD4⁺Th2细胞、表达Foxp3(fork head box P3 protein,Foxp3)的Treg细胞和IL-17⁺Th17细胞。CD3⁺T细胞在起源于小肠或结肠的GIST中比起源于胃的GIST中数量更多,并且在增值指数较高(≥10%)的GIST中比在增值指数较低(<10%)的肿瘤中更常见^[13]。CD3⁺T细胞各类亚型的分布比例直接导致GIST免疫抑制环境的产生。首先,具有抑制作用的免疫细胞增多,GIST内浸润Treg细胞较多,Treg细胞可以直接接触抑制靶细胞的活化或者通过分泌TGF-β或IL-10等细胞因子抑制免疫应答。不仅如此,GIST中的Treg细胞分布与M2巨噬细胞数量呈正相关^[17],提示M2型巨噬细胞的抗炎作用可能也促进了Treg细胞在GIST中的分布,两者共同导致GIST免疫抑制微环境的形成。其次,GIST组织中具有细胞毒性的免疫细胞数量较少。CTL以MHC I类分子限制性的方式识别靶细胞表面的抗原肽-MHC II分子复合物(peptide-MHC class II,pMHC II),发挥肿瘤抗原的识别以及免疫监测的作用^[18-19]。GIST中CTL/Treg细胞比例较低,并且GIST细胞减少了HLA I类分子表达,这可能会阻碍CTL抗肿瘤免疫作用,加剧免疫抑制微环境^[20]。最后,GIST中的NK细胞功能异常。与CTL类似,NK细胞能够有效杀伤肿瘤细胞而使正常组织免受伤害。在未经治疗的GIST中,NK细胞数量较高患者具有较低的增值指数以及更好的预后^[21]。然而在进展期GIST中,NK细胞表面抑制型受体NKP30c表达增加,造成TNF-α、CD107a和IFN-γ分泌减少,这可能是导致患者OS缩短的原因。

1.2.2 原发与转移性GIST具有不同的免疫微环境特征 研究^[22]表明,原发性GIST边缘部位浸润的CD8⁺和Foxp3⁺细胞密度高于转移性GIST。此外,转移性GIST中M2巨噬细胞的数量是原发性肿瘤的2倍,这表明M2巨噬细胞可能与肿瘤转移有关^[17]。此外,多项研究^[10,13,15]表明B细胞在肿瘤免疫方面起关键作用,肿瘤浸润性B细胞提供体液抗肿瘤反应,导致ADCC和CDC。与未经治疗的GIST中的原发肿瘤相比,B细胞在转移性GIST中的数量更多。

GIST的主要转移部位是腹膜及肝脏^[23],不同转移病灶的免疫微环境也有区别。相较于腹膜,肝脏转移灶内往往具有更多的CD3⁺T细胞^[13]。CAMERON等^[13]的研究证实GIST腹膜转移灶内Ki-M1P⁺巨噬细胞显著多于原发灶,并且可能导致转移灶增值指数升高。因此GIST的免疫微环境与肿瘤的生物学特性如浸润、转移等特征均密切相关,综合分析GIST内不同免疫细胞比例及功能差异并探究转移灶免疫微环境特征对于GIST的免疫治疗具有重要意义。

1.3 免疫微环境促进免疫逃逸

既往研究^[8]显示,一些微小GIST(最大径<1 cm)患者,即使具有突变基因也不会进展,因此推测GIST进展为侵袭性疾病的机制除驱动基因突变外可能与免疫逃逸有关。目前GIST的免疫逃逸机制认为主要有以下几种原因:(1)吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)过表达。在GIST中,c-KIT通过激活ETS变异转录因子4(ETS variant transcription factor 4,Etv4)诱导IDO的表达,作为一种色氨酸分解代谢酶,IDO可诱导CD4⁺淋巴细胞分化为Treg细胞,并直接抑制CTL和NK细胞^[9]。此外,在存在色氨酸代谢物的情况下,抗原提呈细胞(如TAM)更有可能极化为免疫耐受表型,并分泌TGF-β或IL-10,导致机体对肿瘤抗原免疫耐受^[24]。(2)MHC I表达缺失。MHC I低表达通常是由于肿瘤细胞丢失β2微球蛋白所致。MHC I在细胞表面呈现抗原,导致T细胞识别抗原,介导抗肿瘤免疫作用^[25]。VAN DONGEN等^[20]研究表明,70%的GIST细胞MHC I表达缺失,导致CTL对肿瘤细胞的识别能力降低。(3)免疫检查点蛋白(immune checkpoint protein,ICP)的高表达。PD-L1大约在70%左右的GIST中表达,这种高表达直接导致CTL受到抑制,因此被认为与GIST预后不良相关^[26]。值得注意的是,ICP表达增加也为PD-1/PD-L1抑制药物在GIST中的应用提供了适应证。

2 伊马替尼改善免疫微环境机制:直接和间接机制

作为治疗GIST最常用的分子靶向药物,伊马替尼不仅可以通过抑制KIT和PDGFRA的异常激活起到抗肿瘤作用,其与GIST免疫微环境的关系近年来越来越受到关注。研究发现,伊马替尼主要通过两方面改善GIST免疫抑制的肿瘤微环境。一方面,伊马替尼可直接改变免疫细胞构成,VAN DONGEN等^[20]的研究发现,伊马替尼在巨噬细胞培养物中诱导抗炎因子IL-10的分泌,这表明用伊马替尼治疗可能有助于改善GIST中的免疫抑制微环境。作为GIST最常见的驱动基因,KIT表达的蛋白也位于DC表面,主要

功能是抑制其与NK细胞的交叉激活。伊马替尼通过抑制KIT,诱导NK细胞活化,进一步促进Th1细胞反应的增加,同时增加IFN- γ 的分泌^[27]。一项III期临床试验^[21]随访了77名GIST患者的NK细胞功能,结果显示,在接受伊马替尼治疗的进展期GIST患者中,治疗2个月后NK细胞分泌IFN- γ 水平高低可被视为长期生存的独立预测因子(2年时高水平者PFS为85%,而低水平者仅为50%)。此外,伊马替尼治疗还可以显著减少肿瘤组织中Treg细胞数量^[28]。在BALACHANDRAN等^[29]构建的动物模型中,伊马替尼增加肿瘤组织内CTL的密度、活化和增殖及Treg细胞的凋亡,使CD8/Treg细胞比率增加。另一方面,伊马替尼可间接改善免疫抑制微环境。IDO可以抑制NK细胞和CTL而激活Treg细胞^[9]。伊马替尼通过降低IDO表达,导致肿瘤内CTL活化并诱导Treg细胞凋亡^[29-30]。此外,伊马替尼可能通过降低肿瘤表面的PD-L1的表达来减少免疫逃逸^[5]。以上伊马替尼对于GIST免疫微环境的影响,充分提示了免疫微环境对GIST治疗的重要价值。

3 GIST免疫治疗现状

近5年来,肿瘤免疫治疗取得了一些突破性进展,主要包括免疫检查点抑制剂(ICI)、工程化细胞疗法和新抗原疫苗。目前仅有少数研究报道ICI具有治疗GIST的潜在效果,而细胞疗法和新抗原疫苗目前尚未有相关临床研究报告。

3.1 GIST可能是ICI潜在的获益病种

PD-1/PD-L1是目前基础研究和临床应用最多的ICI作用靶点,然而在软组织肿瘤中应用尚不成熟。近年来研究者们证实GIST免疫特征或提示其可能是ICI类药物的潜在获益病种。有研究^[31]比较了多种软组织肿瘤(平滑肌肉瘤、血管肉瘤、滑膜肉瘤等)中PD-L1表达情况,发现GIST的PD-L1表达显著高于其他软组织肿瘤。进一步检测发现高危型GIST中PD-L1表达显著高于极低风险、低风险或中等风险GIST^[32]。

此外,一项基于608例软组织肿瘤患者样本的RNA测序研究了TME在软组织肿瘤中的作用及其与抗PD-1免疫治疗反应的关系。这项研究创建了肉瘤免疫分类(sarcoma immune classification, SIC)方法,该分类根据软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)的TME免疫浸润程度对其进行分类依据是从SIC-A(免疫沙漠)到SIC-E(丰富的免疫浸润),对ICI治疗的反应率依次递增。该研究纳入的60例GIST中约有25%属于SIC-E类,高于其他类型的软组织肉瘤^[33]。以上研究提示GIST可能是ICI类药物潜在的

获益病种。

3.2 经典ICI在GIST治疗中的应用前景

尽管GIST比其他软组织肿瘤具有更高的PD-L1表达水平,但是在目前已完成的临床研究中,PD-1/PD-L1单抗单药在GIST领域并未取得显著疗效。最近发表的一项在36例转移性或无法手术的GIST患者中使用PD-1单抗纳武利尤单抗合并或者不合并CTLA-4单抗依匹木单抗进行的随机II期临床试验^[34],结果提示,纳武利尤单抗单药治疗组中19名患者中有10名(52.6%)SD,临床获益率(CBR)为52.6%,中位PFS为11.7周;联合依匹木单抗治疗组的16名患者中,1名患者出现CR,4名患者出现SD,CBR为31.3%,中位PFS为8.3周。其他研究^[35-36]显示,使用纳武利尤单抗单药治疗效果不佳,中位PFS为8.57周。

一些临床试验还探讨了TKI与ICI的联合应用。一项Ib期的临床研究^[8]纳入了20名常规治疗后进展的GIST患者,采用达沙替尼70 mg/d联合依匹木单抗10 mg/kg治疗,患者的PFS为2.8个月,最常见的不良反应是贫血,发生率约94%;该研究中有一名IDO表达下降的患者病情稳定达4.75个月,而另外2名IDO表达水平无变化患者病情迅速进展;分析其原因由于使用TKI后,患者往往伴随IDO水平下降,CTLA-4单抗可与TKI协同作用,可增强这一效应。以上这些研究为ICI在GIST治疗中的应用提供了有价值的信息。

3.3 细胞疗法和新抗原疫苗尚处于研究起步阶段

以CAR-T细胞和TCR-T细胞为代表的新型工程化T细胞治疗近年来取得了突破性进展,在白血病(CD19 CAR-T)、食管癌(NY-ESO-1 TCR-T)等治疗中有显著疗效^[37]。目前在GIST治疗中CAR-T细胞的使用尚处于初级阶段。值得注意的是,约75%~80%的GIST患者具有KIT突变,因此KIT是CAR-T细胞治疗的潜在靶点。目前针对KIT的CAR-T细胞治疗已有动物研究。有临床前研究^[38]报道,抗KIT CAR-T细胞能够结合GIST细胞,产生IFN- γ ,并在体外裂解细胞,这种抗肿瘤作用也见于伊马替尼耐药细胞;此外在患有GIST的小鼠中,抗KIT的CAR-T细胞输注导致肿瘤生长被显著抑制。目前尚无CAR-T细胞用于治疗GIST的临床研究。基于良好的动物实验基础,未来有望陆续出现抗KIT CAR-T细胞或其他靶点应用于GIST治疗的临床研究。

近年来,随着高通量基因测序和生物信息学分析逐步应用,发现肿瘤细胞突变产生的新抗原具有显著优势,这种来源于肿瘤特异性突变且通过改变氨基酸编码(非同义体细胞突变)而产生的具有免疫

原性的抗原,不同于肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen,TAA),新抗原通常不存在于人体正常组织内,被认为是肿瘤特异性抗原,其免疫原性强,是免疫治疗的理想靶点^[39]。共性新抗原对于新抗原疫苗的制备具有重要意义,一方面可以通过简便且具有针对性的方法予以鉴定(一代测序或靶基因测序等);另一方面可以事先制备共性新抗原所对应的突变肽疫苗,从而显著降低成本并缩短患者治疗等待时间。目前虽尚未有新抗原疫苗应用于GIST治疗的相关报道,但值得注意的是GIST是一种具有明确驱动基因突变的软组织肿瘤,其最为显著的特殊临床分子病理特征在于其具有高频率的KIT突变(突变频率高达80%,超过几乎所有其他类型肿瘤),该特点可能成为GIST新抗原治疗的潜在优势^[40]。未来针对GIST共性突变靶点的新抗原疫苗的基础研究和临床试验或将逐渐开展。

4 结 语

GIST作为一种具有明确驱动基因突变的软组织肿瘤,由于既往在靶向治疗领域获得了突破性进展,其免疫治疗的发展相对缓慢。现有的研究表明,GIST的免疫微环境具有抑制性细胞增加而肿瘤杀伤细胞降低的特点,不仅如此,其免疫特征也与靶向治疗之间具有密切联系,因此,GIST的免疫治疗具有研究和探索的重要价值。但也要认识到,GIST作为软组织来源的肿瘤,其基因突变特征和免疫特征均与其他类型肿瘤和非特殊类型软组织肉瘤有显著的区别,这也是为什么仅仅采用ICI治疗GIST的临床研究结果并不理想的原因。新抗原疫苗和工程化免疫细胞治疗虽然在GIST领域尚处于起步阶段,但由于GIST具有明确的高频率致病驱动基因突变,使其成为上述治疗的潜在获益病种,值得深入研究。伴随着测序技术的发展、免疫治疗的技术革新以及针对GIST免疫微环境特点认识的深入,未来免疫治疗有望成为GIST患者的重要治疗手段。

[参 考 文 献]

- [1] BLAY J Y, KANG Y K, NISHIDA T, *et al.* Gastrointestinal stromal tumours[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 22[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737510/>. DOI: 10.1038/s41572-021-00254-5.
- [2] KELLY C M, GUTIERREZ SAINZ L, CHI P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 2[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402214/>. DOI: 10.1186/s13045-020-01026-6.
- [3] BRČIĆ I, ARGYROPOULOS A, LIEGL-ATZWANGER B. Update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors[J/OL]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(2): 194[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33525726/>. DOI: 10.3390/diagnostics11020194.
- [4] WANG W J, LI H T, YU J P, *et al.* Identification of key genes and associated pathways in KIT/PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors through bioinformatics analysis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(5): 4499-4515. DOI: 10.3892/mmr.2018.9457.
- [5] ARSHAD J, COSTA P A, BARRETO-COELHO P, *et al.* Immunotherapy strategies for gastrointestinal stromal tumor[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3525[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34298737/>. DOI: 10.3390/cancers13143525.
- [6] BLAY J Y, SERRANO C, HEINRICH M C, *et al.* Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 923-934. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6.
- [7] WANG M X, DEVINE C, SEGARAN N, *et al.* Current update on molecular cytogenetics, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(41): 7125-7133. DOI: 10.3748/wjg.v27.i41.7125.
- [8] ROULLEAUX DUGAGE M, JONES R L, TRENT J, *et al.* Beyond the driver mutation: immunotherapies in gastrointestinal stromal tumors[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 715727[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34489967/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.715727.
- [9] VITIELLO G A, BOWLER T G, LIU M Y, *et al.* Differential immune profiles distinguish the mutational subtypes of gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 1863-1877. DOI: 10.1172/JCI124108.
- [10] INDIO V, RAVEGNINI G, ASTOLFI A, *et al.* Gene expression profiling of PDGFRA mutant GIST reveals immune signatures as a specific fingerprint of D842V exon 18 mutation[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 851[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670260/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00851.
- [11] RIZZO A, PANTALEO M A, ASTOLFI A, *et al.* The identity of PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumors (GIST) [J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(4): 705[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572358/>. DOI: 10.3390/cancers13040705.
- [12] PITTET M J, MICHIELIN O, MIGLIORINI D. Clinical relevance of tumour-associated macrophages[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(6): 402-421. DOI: 10.1038/s41571-022-00620-6.
- [13] CAMERON S, GIESELMANN M, BLASCHKE M, *et al.* Immune cells in primary and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) [J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7): 3563-3579[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25120735/>.
- [14] GSCHWANDTNER M, DERLER R, MIDWOOD K S. More than just attractive: how CCL2 influences myeloid cell behavior beyond chemotaxis[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2759[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921102/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02759.
- [15] PANTALEO M A, TARANTINO G, AGOSTINELLI C, *et al.* Immune microenvironment profiling of gastrointestinal stromal tumors (GIST) shows gene expression patterns associated to immune checkpoint inhibitors response[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(9): e1617588[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31428517/>. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1617588.

- [16] ZHOU J W, TANG Z W, GAO S Y, *et al.* Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 188[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161718/>. DOI:10.3389/fonc.2020.00188.
- [17] TAN Y, TRENT J C, WILKY B A, *et al.* Current status of immunotherapy for gastrointestinal stromal tumor[J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(3): 130-133. DOI:10.1038/cgt.2016.58.
- [18] SAVAS P, SALGADO R, DENKERT C, *et al.* Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(4): 228-241. DOI:10.1038/nrclinonc.2015.215.
- [19] NOWICKI T S, AKIYAMA R, HUANG R R, *et al.* Infiltration of CD8 T cells and expression of PD-1 and PD-L1 in synovial sarcoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(2): 118-126. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-16-0148.
- [20] VAN DONGEN M, SAVAGE N D L, JORDANOVA E S, *et al.* Anti-inflammatory M2 type macrophages characterize metastasized and tyrosine kinase inhibitor-treated gastrointestinal stromal tumors [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(4): 899-909. DOI:10.1002/ijc.25113.
- [21] MÉNARD C, BLAY J Y, BORG C, *et al.* Natural killer cell IFN- γ levels predict long-term survival with imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumor-bearing patients[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8): 3563-3569. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3807.
- [22] WEI Z W, WU J, HUANG W B, *et al.* Immune-infiltration based signature as a novel prognostic biomarker in gastrointestinal stromal tumour[J/OL]. *EBioMedicine*, 2020, 57: 102850[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574962/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102850.
- [23] AGAIMY A, VASSOS N, WUNSCH P H, *et al.* Impact of serosal involvement/extramural growth on the risk of synchronous and metachronous peritoneal spread in gastrointestinal stromal tumors: proposal for a macroscopic classification of GIST[J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(1): 12-22[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22295142/>.
- [24] PRENDERGAST G C, SMITH C, THOMAS S, *et al.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(7): 721-735. DOI:10.1007/s00262-014-1549-4.
- [25] RAVISHANKAR B, LIU H Y, SHINDE R, *et al.* Tolerance to apoptotic cells is regulated by indoleamine 2, 3-dioxygenase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(10): 3909-3914. DOI:10.1073/pnas.1117736109.
- [26] MARINCOLA F M, JAFFEE E M, HICKLIN D J, *et al.* Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance[J/OL]. *Adv Immunol*, 2000, 74: 181-273 [2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10605607/> DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60911-6.
- [27] BORG C, TERME M, TAÏEB J, *et al.* Novel mode of action of c-kit tyrosine kinase inhibitors leading to NK cell-dependent antitumor effects[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(3): 379-388. DOI: 10.1172/JCI21102.
- [28] RUSAKIEWICZ S, SEMERARO M, SARABI M, *et al.* Immune infiltrates are prognostic factors in localized gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12): 3499-3510. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0371.
- [29] BALACHANDRAN V P, CAVNAR M J, ZENG S, *et al.* Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido[J]. *Nat Med*, 2011, 17(9): 1094-1100. DOI:10.1038/nm.2438.
- [30] CHEN L L, CHEN X J, CHOI H, *et al.* Exploiting antitumor immunity to overcome relapse and improve remission duration[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(7): 1113-1124. DOI: 10.1007/s00262-011-1185-1.
- [31] LOUGHLIN K R. William B. Coley: his hypothesis, his toxin, and the birth of immunotherapy[J]. *Urol Clin North Am*, 2020, 47(4): 413-417. DOI:10.1016/j.ucl.2020.07.001.
- [32] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [33] PETITPREZ F, DE REYNIÈS A, KEUNG E Z, *et al.* B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma [J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 556-560. DOI: 10.1038/s41586-019-1906-8.
- [34] BERTUCCI F, FINETTI P, MAMESSIER E, *et al.* PDL1 expression is an independent prognostic factor in localized GIST[J/OL]. *Oncimmunology*, 2015, 4(5): e1002729[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407970/>. DOI:10.1080/2162402X.2014.1002729.
- [35] SINGH A S, HECHT J R, ROSEN L, *et al.* A randomized phase II study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(1): 84-94. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-21-0878.
- [36] WAGNER M J, OTHUS M, PATEL S P, *et al.* Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART)[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(8): e002990[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34380663/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002990.
- [37] D'ANGELO S P, SHOUSHARI A N, KEOHAN M L, *et al.* Combined KIT and CTLA-4 blockade in patients with refractory GIST and other advanced sarcomas: a phase Ib study of dasatinib plus ipilimumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 2972-2980. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-2349.
- [38] SERRANO C, GEORGE S. Gastrointestinal stromal tumor: challenges and opportunities for a new decade[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(19): 5078-5085. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-1706.
- [39] ZHANG Z Y, LU M M, QIN Y, *et al.* Neoantigen: a new breakthrough in tumor immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672356[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33936118/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.672356.
- [40] NIINUMA T, SUZUKI H, SUGAI T. Molecular characterization and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor[J/OL]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3: 2[2022-0510]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29441367/>. DOI:10.21037/tgh.2018.01.02.

[收稿日期] 2022-05-12

[修回日期] 2022-08-05

[本文编辑] 向正华,沈志超