

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.03.001

· 专家论坛 ·

胃肠道间质瘤分子靶向治疗的研究进展

杨晓玲, 张俊萍(山西大医院 肿瘤内科, 山西 太原 030032)

[摘要] 胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是最常见的腹部软组织恶性肿瘤,来源于卡哈尔(Cajal)间质细胞或共同的前体细胞,由突变的KIT基因或血小板源性生长因子受体 α (PDGFR α)基因驱动,均表达III型酪氨酸激酶受体。酪氨酸激酶受体抑制剂伊马替尼用于晚期GIST的治疗取得了卓越的疗效,使得GIST成为实体肿瘤靶向药物治疗最成功的范例之一。之后随着对GIST分子生物学研究的日益深入,在精准医疗时代背景下,GIST的分子靶向治疗从晚期一线、二线、三线治疗到术后辅助治疗、术前治疗均有了清晰的脉络,从而为GIST患者提供了显著的生存获益。本文从晚期GIST到早期GIST的术前、术后分子靶向治疗进行了系统而全面的梳理,并分析问题、提出解决对策及对未来的展望,旨在为GIST临床分子靶向药物治疗提供参考。

[关键词] 胃肠道间质瘤;靶向治疗;KIT基因;PDGFR α 基因;伊马替尼

[中图分类号] R735.2; R392.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)03-0253-07

Progress in molecular targeting therapy for gastrointestinal stromal tumors

YANG Xiaoling, ZHANG Junping (Department of Oncology, Shanxi Dayi Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi, China)

[Abstract] Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common malignant tumor of abdominal soft tissue. It originates from Cahal (Cajal) interstitial cells or common precursor cells, and is driven by the mutated KIT gene or platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFR α) gene, all expressing type III tyrosine kinase receptors. Imatinib mesylate, a tyrosine kinase receptor inhibitor, has been used for the standard treatment of advanced GIST, which has achieved remarkable results. Thus, GIST has become the most successful example of target therapy for solid tumors. In the context of the era of precision medicine, with the deepening in research of GISTs molecular biology, the molecular targeted treatment of GISTs has obtained a clear venation from the first-line, second-line and third-line of the advanced stage to the postoperative auxiliary and preoperative treatment, providing significant survival benefits for GISTs patients. This article systematically and comprehensively combed the preoperative and postoperative molecular targeting therapy from advanced GIST to early GIST, and analyzed the problems, proposed solutions and prospects for the future, aiming to provide reference for clinical application of molecular targeting drug therapy for GIST.

[Key words] gastrointestinal stromal tumor (GIST); target therapy; KIT gene; PDGFR α gene; imatinib

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(3): 253-259. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.03.001]



张俊萍, 硕士, 主任医师, 研究生导师, 山西省科学技术学科带头人, 山西大医院肿瘤内科暨生物治疗科主任。CSCO理事、免疫专委会常委, 中国医药生物技术协会理事单位理事、医药生物技术临床应用专委会常委, 中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专委会常委, 中国免疫

学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员, 中国抗癌协会化疗专委会委员, 中国老年学会精准医学常委, 中国研究型医院肿瘤多学科综合诊疗协作组(multidisciplinary team, MDT)专委会常委, 山西省抗癌协会理事, 《中国肿瘤生物治疗杂志》编委。于国内外期刊发表论文60余篇。主持并完成科技项目5项, 获山西省科技进步二等奖2项、三等奖2项。获发明专利2项。

20世纪80年代以前,人类对胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)还没有一个正确的认识,将其归为平滑肌肿瘤。随着免疫组化、电镜及分子生物学的进展,1983年,MAZUR和CLARK通过对以往的消化道间叶肿瘤进行回顾性研究,发现这组肿瘤既无平滑肌分化又无神经源性分化的抗原表达和超微结构,而是一种非定向分化的间质瘤,于是首先将其命名为GIST。直到1998年GIST的分子生物学研究有了重大突破,日本学者HIROTA等发现大部分GIST组织表达KIT基因编码的蛋

[作者简介] 杨晓玲(1976-),女,硕士,副主任医师,主要从事胃肠道恶性肿瘤的内科治疗, E-mail: 13835167829@163.com

[通信作者] 张俊萍(ZHANG Junping, corresponding author), E-mail: 13994204099@163.com

白KIT(CD117),并且带有与GIST的发生和肿瘤细胞增殖有关的KIT基因的获得性突变,这是GIST的特征性表现。这一发现历史性地推进了GIST基础研究和临床诊疗的进程。在这之后的3年中,小分子酪氨酸激酶受体抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI)甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)就在晚期GIST患者的治疗中取得意想不到的疗效,由此开启了GIST靶向治疗的新时代。

1 晚期GIST分子靶向治疗

遗传学上,绝大多数GIST患者存在KIT (KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase)或血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor alpha,PDGFR α)基因的突变。这些突变激活了下游的信号转导通路,从而导致细胞增殖活跃、凋亡减少,并最终导致肿瘤的发生^[1]。KIT基因突变的GIST约占80%,突变可发生在第9、11、13或17号外显子,以第9号或11号外显子更为常见;约10%的GIST存在PDGFR α 基因突变,突变可发生在第12或18号外显子。KIT与PDGFR α 基因突变呈现相互排斥的特点。另约有10%的GIST患者为野生型,即不存在上述两个基因的突变^[2]。

1.1 一线治疗

伊马替尼是KIT和PDGFR α 的抑制剂^[3-4],在复发或转移性GIST治疗中取得了良好的疗效,其客观缓解率为46.0%~56.5%^[5]。北美S0033临床试验^[6]入组了746例不可切除或转移性GIST患者,中位随访时间达4年半。服用伊马替尼400 mg/d和800 mg/d两剂量组的患者,中位无进展生存期(PFS)分别为18个月和20个月,中位总生存期(OS)分别为55个月和51个月。两种剂量方案均耐受良好,但高剂量组患者3级以上不良反应的发生率明显高于常规剂量组。EORTC 62005临床试验^[7]入组了946例KIT阳性的不可切除或转移性GIST患者。中位随访时间25个月时,高剂量组的PFS明显优于常规剂量组;但在中位随访时间达40个月时,这种差别不再存在。全组患者的中位PFS为22个月,3年无进展存活率为33%。

以上两组研究中,初始剂量400 mg/d组的患者在发生疾病进展时均交叉进入高剂量组。在S0033研究^[6]中,117例患者交叉进入高剂量组,3例(2.6%)取得完全缓解(CR),33例(28.2%)取得疾病稳定(SD)。EORTC62005的研究^[7]结果相似,133例交叉进入高剂量组的患者中,3例(2.3%)达到部分缓解(PR),36例(27.1%)取得SD的效果。这些研究表

明,增加药物剂量可能会给一些常规剂量下疾病进展的患者带来生存获益。

进一步对两组研究^[6-7]GIST患者进行基因突变分析显示,常规剂量组中具有KIT外显子11变的患者对药物的反应率较高,且中位OS较长;相反,具有KIT外显子9突变者,对高剂量药物的反应率较高。将两组研究综合进行Meta分析^[8],结果表明,高剂量伊马替尼PFS组较常规剂量组患者具有统计学显著的优势(400和800 mg/d组,中位PFS分别为19和23个月)。对于具有KIT外显子9突变的患者组,这种优势更突出(400和800 mg/d组,中位PFS分别为6和19个月)。

基于这些研究,最新NCCN及ESMO GIST的诊疗指南推荐伊马替尼(400 mg/d)作为局部进展期、复发及转移性GIST治疗的一线标准治疗方案^[9]。基于基因突变分析结果,两个指南均推荐对于具有KIT外显子9突变的患者,伊马替尼的起始剂量即为800 mg/d。而鉴于我国临床实践中多数患者无法耐受伊马替尼800 mg/d治疗,因此《中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版)》对于KIT外显子9突变的我国GIST患者,初始剂量可以给予伊马替尼600 mg/d;对于体力评分较好可耐受高强度治疗的KIT外显子9突变患者,也可直接给予伊马替尼800 mg/d。并且强调如果伊马替尼治疗有效,应该持续给药,直至疾病进展或出现不能耐受的毒性。

1.2 二线治疗

部分GIST患者在接受伊马替尼治疗初期(3~6个月)即表现为治疗无效,称为原发耐药^[10]。目前认为伊马替尼治疗的GIST患者大约有10%~15%为原发性耐药,相关研究^[11-12]发现,KIT基因第9号外显子突变、PDGFRA D842V突变型及KIT和PDGFR α 野生型的GIST更容易对伊马替尼产生原发性耐药。进一步研究^[13]显示,对于KIT基因9号外显子突变的患者,在发生伊马替尼耐药后,用二线药物舒尼替尼(sunitinib)进行治疗,可观察到很好的敏感性,而且与提高伊马替尼剂量组相比较,舒尼替尼治疗明显取得了更好的效果。目前有部分专家认为,对于基因检测结果为KIT基因9号外显子突变的患者,如出现伊马替尼耐药可考虑尽早转用舒尼替尼治疗。此外,舒尼替尼在野生型GIST患者中也显示了良好的疗效。因此,舒尼替尼是目前惟一被批准作为二线药物用于伊马替尼治疗失败的GIST患者的酪氨酸激酶抑制剂,这种药物能够抑制KIT、PDGFR α 和PDGFR β 的活性,同时还可以阻断血管内皮生长因子和Fms相关的酪氨酸激酶3(Flt3)受体。另外,舒尼替尼还可能对那些KIT基因发生了继发性

突变的GIST患者有效。

临床上更多的耐药出现在治疗的后阶段(初始治疗6个月后),称为继发耐药。继发耐药的分子机制极为复杂,虽然国内外学者已经围绕该问题开展了大量研究,但总体还处于探索的初级阶段。RTK的继发突变是目前相对较明确的继发耐药的分子机制,但其原因目前并不明确。近年来,我国学者曹晖等^[15]对接受手术治疗的晚期GIST患者的组织标本进行妥善收集,开展了一系列科学研究,通过深度测序发现,继发突变虽是其中一部分晚期GIST疾病进展的原因,但另一部分进展病例中并不存在继发突变,其他的分子改变可能占据了GIST恶性转归的主导地位。关于无继发基因突变GIST的耐药机制,目前国内外研究更多集中在KIT基因下游转导通路RAS/RAF/MEK/STAT/PI3K/AKT/MTOR的异常活化方面,但目前尚未能获得一致性结论^[16-17]。

在伊马替尼最初被用于晚期GIST治疗后不久,GIST患者存在伊马替尼耐药的问题即引起了研究者的广泛关注,并成为当前GIST研究领域的一大焦点。从以上耐药原因分析,临床上对于伊马替尼标准剂量治疗下出现疾病进展的患者应首先检视其治疗依从性,排除因未规律服用药物导致的药效下降。尽可能通过血药浓度检测明确伊马替尼血浆浓度是否在有效区间,进而决策是否可以通过增加伊马替尼剂量重新取得疗效。临床医师面对继发耐药的GIST患者应该充分考虑到继发突变的可能,积极、规范地获取进展病灶的组织标本,如有条件应尽可能完成标本收集与保存。其意义不仅在于指导后续治疗,更有宝贵的科学研究价值,而且对于解决继发耐药这一临床难题显得尤为重要。

NCCN和ESMO指南均推荐舒尼替尼作为伊马替尼治疗失败或患者不能耐受时的二线治疗药物,但其不良反应相对较大,可能会出现难以控制的高血压、心脏病和甲状腺功能低下等药物不良反应。因此,临床中患者不能耐受舒尼替尼不良作用或者出现病情进展者,应鼓励患者参加新药物、新疗法的临床试验。

1.3 三线治疗

瑞戈非尼是一种针对多个激酶活性的抑制剂,可抑制KIT、PDGFR α 和VEGFR的活性^[18],被FDA批准用于局部进展期、不可切除或转移性的伊马替尼和舒尼替尼治疗后的GIST患者,可显著延长患者总生存期,并对继发性外显子17突变的患者疗效较好,被推荐为标准的三线治疗。更多的研究发现,索拉菲尼^[19-21]、尼洛替尼^[22-23]、达沙替尼^[24-25]、帕唑帕尼^[26]等在内的TKI等均在伊马替尼和舒尼替尼耐药

的患者中证实有一定的效果。在这些新药中,研究结果最值得期待的是达沙替尼和2017年报道的一种新药BLU-285。

在国外最新报道^[27]的一项研究中,使用达沙替尼一线治疗转移性野生型GIST获得了与KIT基因外显子11突变类似的高有效率,这说明达沙替尼的抗血管生成作用及其他基因通路的封闭作用在野生型GIST治疗中发挥重要的作用。对于D842V基因突变,虽然这一人群术后的预后较好,但若复发转移,现在所有的靶向药物都无效。目前一项I期临床研究显示^[28],BLU-285对PDGFR α D842V抑制显著优于现有TKI,值得关注的是几乎全部获得肿瘤消退。而且BLU-285对KIT基因外显子13/14/17抑制显著优于伊马替尼,使得BLU-285成为当前最值得期待的新药^[29]。

美国NCCN指南也在最新一次的更新中将依维莫司联合TKI治疗作为晚期GIST三线治疗失败后的治疗选择之一。但目前尚无足以支持其明确的四线药物地位的循证医学证据。

2 GIST术后辅助治疗

完整手术切除一直被认为是GIST取得治愈可能的最佳治疗方法。然而,在靶向药物出现之前,GIST总体远期疗效较差,即使施行完全切除手术,5年总体生存率亦仅50%~65%,术后85%患者最终出现复发、转移,尤以中高危患者最常见,R0术后5年无复发生存率甚至低至20%~40%;并且,复发患者再次手术后的复发率几乎达100%^[30]。因此,如何改善GIST术后,特别是中高危患者的无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)一直是专家们关注的焦点^[31]。受伊马替尼在治疗晚期GIST中的显著疗效和良好安全性的启发,国际上多个组织相继开展了伊马替尼辅助治疗中高危GIST的研究。

2007年ASCO年会上,有学者^[17]在国际上首次报道了伊马替尼辅助治疗中国中高危GIST患者的研究数据:51例行R0切除术后GIST患者接受伊马替尼辅助治疗1年,随访1年后全组无复发生存率达96%。此后,DE MATTEO等^[32]领衔的美国肿瘤外科学会协作组(ACOSOG)公布了Z9000 II期临床试验的研究结果,发现伊马替尼辅助治疗1年后,其2、3年无复发生存率可分别达73%和61%。随后,美国FDA于2008年12月批准伊马替尼用于成人GIST完整切除术后的辅助治疗。

2011年ASCO年会上,JOENSUU等^[33]报道的伊马替尼辅助治疗GIST的一项开放、多中心、随机III期临床研究(SSGXVIII/AIO试验),则是对GIST辅助

治疗最佳时限的探索。该研究发现,对有复发风险的患者给予术后伊马替尼治疗36个月较12个月能明显改善其无复发存活率和总存活率。之后,RAUT等^[34]启动了一项II期、单臂、多中心的前瞻性临床研究(PERSIST-5),首次尝试将高危患者行辅助治疗时限延长至5年,结果显示,延长辅助治疗使患者无病存活率(DFS)及OS得到进一步延长,且安全性良好^[35]。目前,国内一项III期临床研究(FAITH研究)以及欧洲的一项III期临床研究SSGXX II正在开展,有助于进一步解答是否需要延长高危病人的辅助治疗时限。

结合目前指南推荐,考虑到伊马替尼有效性和安全性相对较高,且伊马替尼治疗成本不断下降的大背景下,高危GIST患者的术后辅助治疗应该以3年辅助治疗为基础,在此基础上对部分合并极高危因素的患者积极探索延长治疗的获益。虽然GIST患者复发的极高危因素目前尚未得到全部确认,但肿瘤破裂、巨大直径(>10 cm)、极高核分裂像计数($>10/50$ HPF)应该被视为极高危因素。除此以外,有学者^[36]还对其他一些临床病理参数的应用价值进行研究,认为对肿瘤局部侵犯或肿瘤虽无局部侵犯但Ki67指数 $>8\%$ 的高危GIST患者应尽量延长辅助治疗时间。此外在ACOSOG Z9001和SSGXVIII研究^[37]的长期随访中发现,KIT基因外显子11突变尤其是外显子11缺失突变的GIST患者是能够从伊马替尼辅助治疗中取得最明确获益的人群。而对于KIT外显子9突变、野生型GIST能否从辅助治疗中获益存在争议^[37]。因此,基因分型也应当在临床医师考虑是否延长辅助治疗时被加以考虑。当然,辅助治疗的延长还必须综合考虑患者的治疗不良反应发生、治疗意愿和经济情况等其他因素。

3 GIST术前治疗

鉴于GIST患者对TKI的有效率较高(50%~76%),对于局部晚期和复发转移性GIST使用伊马替尼进行术前靶向药物治疗可能为相当一部分患者带来手术切除进而长期生存的机会。对于可切除肿瘤的GIST患者,术前治疗可使肿瘤缩小,降低手术风险、缩小手术范围;对于难以切除的肿瘤,术前治疗可提高手术切除率。RTOG0132/ACRIN6665试验^[38-39]是首项关于GIST术前治疗的前瞻性研究,该II期试验入组患者为中高危及复发GIST,使用伊马替尼(600 mg/d)进行8~12周术前治疗后行手术切除,之后再行2年辅助治疗。结果显示,术前治疗后有7%的患者达PR、83%达SD,R0切除率可达77%,2年PFS为83%。而其长期随访结果显示5年总存活率

为77%,显示伊马替尼术前治疗良好的耐受性及安全性。目前为止,虽然GIST的术前治疗仍缺乏大样本的前瞻随机试验数据,但对于该部分患者术前治疗已达成广泛共识^[40]。

需要注意的是,进行药物的疗效评估时,不应过分强调肿瘤的影像学表现。由于单纯应用药物基本不能达到病理学CR的标准,且几乎所有服用伊马替尼的患者最终都会产生耐药,所以对于能接受手术切除的患者,不应长期应用药物治疗而丧失手术等根治性治疗的机会。现在认为,肿瘤对伊马替尼发生耐受的风险与体内有活性的肿瘤的负荷量密切相关。所以,一旦达到了伊马替尼的最大治疗效应,就应由相关人员进行手术可能性的评估。

由于多数服用伊马替尼的患者会产生耐药,有研究者^[41]提出了药物“用至耐受再手术”(treat and wait for resistance)的策略,最好用药6个月以上再手术,因为这是观察伊马替尼是否有效的最适时间。但在评价药物治疗的疗效时,需要特别注意评价标准问题。伊马替尼的有效性评价主要是以肿瘤是否进展为标准,而非肿瘤的缩小。所以,功能性影像学手段的评估更具优势。此时,肿瘤大小的变化远不及密度、血供及囊性变等的变化常见,通常用以评估肿瘤治疗效果的WHO及RESIST标准很多情况下并不适用于GIST患者服用伊马替尼后疗效的评估。目前国内评估伊马替尼治疗GIST疗效时多采用Choi标准(肿瘤体积缩小 $>10\%$ 或肿瘤密度下降 $>15\%$ 为有效)^[42]。

术前伊马替尼的应用还有诸多理由,如改善一般状况和营养状态、缩小肿瘤以利手术切除等。但术前用药时间、术后是否需用药及用药时间等问题,目前尚缺少强有力的循证医学证据的答案。另外还有研究^[43]表明,术前肿瘤对于伊马替尼的反应,尚可作为预后评估及治疗方案选择的依据之一:对药物反应敏感并接受彻底手术切除者,预后明显好于治疗过程中肿瘤进展者。所以,术前靶向药物的应用,还可能作为一项是否选择手术治疗的考虑因素。

4 问题、对策和展望

GIST作为一种被正确认识至今不过20年的少见病种,因伊马替尼的出现使其治疗和预后发生了巨大变化,彻底改变了其治疗模式,率先走进靶向治疗时代。到目前为止,对于转移和复发性GIST,伊马替尼仍是标准一线用药选择,在伊马替尼治疗失败后,舒尼替尼和瑞格非尼分别是标准二线和三线治疗选择。以上治疗方案显著延长了晚期GIST患者的生存期。而对于将伊马替尼作为术前治疗和术后辅

助治疗手段已达成共识,在降低肿瘤术后的复发、转移方面也逐渐展示出其独有的优势。但临床实际工作中仍存在很多尚无定论的问题,仍需进一步探讨。

首先,对于晚期GIST,临床工作中常常可以看到部分患者对伊马替尼原发耐药,这部分患者如果一般状况较差、肿瘤负荷较大或病灶邻近重要脏器等,服用伊马替尼治疗3~6个月后病情再度进展,可能将会丧失接受二线、三线治疗的机会。因此对于这部分患者来说,一线、二线药物治疗的选择,应特别强调个体化的精准治疗,以期获得更好的疗效,争取进一步治疗机会。目前,对于原发KIT外显子9突变的GIST患者,指南中推荐给予高剂量的伊马替尼(600或800 mg/d),在二线治疗中,这部分患者对舒尼替尼有较高的敏感性,那么是否可以一线选择舒尼替尼呢?同样,对于GIST围手术期的治疗,是否也可以根据KIT、PDGFR α 突变类型选择不同的靶向药物治疗?这些问题的解决均有待进一步临床研究作答。

其次,实际工作中更多面对的是继发耐药的患者,目前对继发耐药分子机制的研究还处于早期阶段,尚无突破性数据公布。因此获取继发耐药患者进展病灶的组织标本,将会对进一步揭示继发耐药机制的科学研究提供必要的物质基础,并对继发耐药患者后续药物治疗选择提供重要临床信息。故倡导临床中尽可能积极地留取进展患者的组织标本,发挥其宝贵的科研价值。

最后,GIST作为临床中相对少见的一种疾病,从诊断到治疗涉及到胃肠外科、消化内科、影像科、病理科、介入科及肿瘤内科等多个学科。疾病的诊断及疗效的判定中,临床科室离不开影像科和病理科的支持;治疗中无论是围手术期治疗还是晚期复发患者的治疗均需要各相关科室的密切合作、共同参与形成一支多学科协作的诊疗团队,共同遵守并依据临床实践指南或共识,为患者制定出规范化、标准化、个体化、精准化的临床综合诊治方案,从而使患者最大程度获益。

[参考文献]

- [1] HEINRICH M C, RUBIN B P, LONGLEY B J, et al. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenic alterations[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 484-495. DOI: 10.1016/S0165-4608(01)00395-8.
- [2] 贺慧颖, 方伟岗, 钟镐镐, 等. 165例胃肠道间质瘤中KIT和PDGFRA基因突变的检测和临床诊断意义[J]. *中华病理学杂志*, 2006, 35(5): 262-266. DOI: 10.3760/j.issn:0529-5807.2006.05.003.
- [3] BUCHER P, VILLIGER P, EGGER J F, et al. Management of gastrointestinal stromal tumors: From diagnosis to treatment [J]. *Swiss Med Wkly*, 2004, 134(11/12): 145-153. DOI:2004/11/smw-10530.
- [4] REICHARDT P. The story of imatinib in GIST a journey through the development of a targeted therapy[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(7/8): 472-477. DOI:10.1159/000487511.
- [5] SCIOT R, DEBIEC-RYCHTER M, DAUGAARD S, et al. Distribution and prognostic value of histopathologic data and immunohistochemical markers in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): an analysis of the EORTC phase III trial of treatment of metastatic GISTs with imatinib mesylate[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(13): 1855-1860. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.06.003.
- [6] BLANKE C D, RANKIN C, DEMETRI G D, 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]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4): 626-632. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4452.
- [7] SCIOT R, DEBIEC-RYCHTER M, DAUGAARD S, et al. Distribution and prognostic value of histopathologic data and immunohistochemical markers in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): an analysis of the EORTC phase III trial of treatment of metastatic GISTs with imatinib mesylate[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(13): 1855-1860. DOI:10.1016/j.ejca.2008.06.003.
- [8] EMILY Z, KEUNG M A. Correlation of long-term results of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors with next-generation sequencing results analysis of phase 3 swog intergroup trial S0033[J]. *Surg Clin North Am*, 2017, 97(2): 437-452. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.672.
- [9] VON MEHREN M, HEINRICH MC, JOENSUU H, et al. Follow-up results after 9 years (yrs) of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT⁺ gastrointestinal stromal tumors (GIST)[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(2): 29-35.
- [10] 中国临床肿瘤学会胃肠道间质瘤专家委员会. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识(2017版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(1): 31-43. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2009.10.011.
- [11] HERNRICH M C, MAKI R C, CORLESS C L, 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. DOI:10.1200/JCO.2007.15.7461.
- [12] HEINRICH M C, CORLESS C L, BLANKE C D, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(29): 4764-4774. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2265.
- [13] ANTONESCU C R, BESMER P, GUO T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(11): 4182-4190. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2245.
- [14] JOENSUU H, WARDELMANN E, SIHTO H, et al. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(5): 602-609. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5751.
- [15] 曹晖, 汪明. 胃肠道间质瘤综合诊治中若干焦点问题思考[J]. *中国*

- 实用外科杂志, 2018, 38(5): 485-493.
- [16] RÍOS-MORENO M J, JARAMILLO S, DÍAZ-DELGADO M, et al. Differential activation of MAPK and PI3K/AKT/mTOR pathways and IGF1R expression in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(9): 3019-3025. DOI: 10.1007/s00520-011-1232-7.
- [17] LI J, DANG Y, GAO J, et al. PI3K/AKT/mTOR pathway is activated after imatinib secondary resistance in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)[J]. *Med Oncol*, 2015, 32 (4): 111-115. DOI: 10.1007/s12032-015-0554-6.
- [18] MIYAKE K, KAWAGUCHI K, KIYUNA T, et al. Regorafenib regresses an imatinib-resistant recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST) with a mutation in exons 11 and 17 of KIT in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(6): 722-727. DOI: 10.1080/15384101.2017.1423223.
- [19] KINDLER H L, CAMPBELL N P, WROBLEWSKI K, et al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU) - resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): final results of a university of chicago phase II consortium trial[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(suppl 15):10009 [2019-01-11]. <http://europepmc.org/abstract/MED/27948416>. DOI: 10.1007/s12032-008-9058-y.
- [20] KEFELI U, BENEKLI M, SEVINC A, et al. Efficacy of sorafenib in patients with gastrointestinal stromal tumors in the third - or fourth-line treatment: a retrospective multicenter experience[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(2): 605-609. DOI: 10.3892/ol.2013.1408.
- [21] FRANCK C, ROSANIA R, FRANKE S, et al. The BRAF status may predict response to sorafenib in gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib, sunitinib, and regorafenib: case series and review of the literature[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(4): 796-802. DOI: 10.1007/s10120-014-0414-7.
- [22] DEMETRI G D, CASALI P G, BLAY J Y, et al. A phase I study of single-agent nilotinib or in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(55): 5910-5916.
- [23] CAUCHI C, SOMAIAH N, ENGSTROM P F, et al. Evaluation of nilotinib in advanced GIST previously treated with imatinib and sunitinib[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(4): 977-982. DOI: 10.1158 / 1078-0432. CCR-09-0542.
- [24] DEWAELE B, WASAG B, COOLS J, et al. Activity of dasatinib, a dual SRC/ABL kinase inhibitor, and IPI-504, a heat shock protein 90 inhibitor, against gastrointestinal stromal tumor-associated PDGFRAD842V mutation[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(14): 5749-5758. DOI: 10.1158 / 1078-0432. CCR-08-0533.
- [25] TRENT J C, WATHEN K, MEHREN M V. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(suppl 15): 10006[2019-01-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165448>.
- [26] GANJOO K N, VILLALOBOS V M, KAMAYA A, et al. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (1): 236-240. DOI: 10.1093/annonc/mdt484.
- [27] MONTEMURRO M, CIOFFI A, DELMONT J, et al. Long-term outcome of dasatinib first-line treatment in gastrointestinal stromal tumor: a multicenter, 2-stage phase 2 trial (Swiss Group for Clinical Cancer Research 56/07)[J/OL]. *Cancer*, 2018, 2018: 28171574[2019-01-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28171574>. DOI: 10.1093/annonc/mdu354.7.
- [28] DE METRI G D, JEFFERS M, REICHARDT P, et al. Mutational analysis of plasma DNA from patients (pts) in the phase III GRID study of regorafenib (REG) versus placebo (PL) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-refractory GIST: correlating genotype with clinical outcomes[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(suppl): 10503. DOI: 10.1200 / jco.2013.31.18_suppl.lba10503.
- [29] YOON K K, MIN H R, BAEK Y R. BLU-285 Targets KIT/PDGFR α conformation and activating loop mutations[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(1): 20-28. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-RW2017-211.
- [30] SUPSAMUTCHAI C, WILASRUSMEE C, HIRANYATHEB P, et al. A cohort study of prognostic factors associated with recurrence or metastasis of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of stomach[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2018, 5(1): 1-5. DOI: 10.1016/j.amsu.2018.08.010.
- [31] WU X, LI J, XU W, et al. Postoperative imatinib in patients with intermediate risk gastrointestinal stromal tumor[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(17): 1721-1729. DOI: 10.1200 / jco.2005.23.16_suppl.9009.
- [32] DE MATTEO R P, BALLMAN K V, ANTONESCU C R, et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(3): 422-429. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a15eb7.
- [33] JOENSUU H, ERIKSSON M, SUNDBY H K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 307(12): 1265-1272. DOI: 10.1001/jama.2012.347.
- [34] RAUT C P, ESPAT J, MAKI R G, et al. Extended treatment with adjuvant imatinib for patients with high-risk primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): The PERSIST-5 study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(suppl 15): 556-559. DOI: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.9009.
- [35] CAMERON S. Long-term adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with imatinib—a comment and reflection on the PERSIST-5 study[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(1): 16-19. DOI: 10.21037/tgh.2018.03.01.
- [36] 徐佳, 赵文毅, 庄淳, 等. 胃肠道间质瘤术后伊马替尼辅助治疗停药后复发的危险因素分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2016, 31(2): 104-107. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.02.006.
- [37] TANG J, ZHAO R, ZHENG X, et al. Using the recurrence risk score by Joensuu to assess patients with gastrointestinal stromal tumor treated with adjuvant imatinib: a retrospective cohort study[J/OL]. *Med Bal*, 2018, 97(29): e11400[2019-01-11]. DOI: 10.1097/MD.000000000011400. <https://www.re->

- searchgate.net/publication/326498771.
- [38] WANG D, ZHANG Q, BLANKE C D, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: longterm follow-up results of radiation therapy oncology group 0132[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(4): 1074-1080. DOI: 10.1097/MD.00000000000011400.
- [39] EISENBERG B L, HARRIS J, BLANKE C D, 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. DOI: 10.1245/s10434-011-2190-5.
- [40] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 胃肠间质瘤规范化外科治疗专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(6): 593-598. DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.06.04.
- [41] PRAUSE M, NIEDERMOSER S, WLNGLER C, et al. Synthesis, in vitro and in vivo evaluation of ¹⁸F-fluoronorimatinib as radiotracer for imatinib-sensitive gastrointestinal stromal tumors[J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 57(1): 1-11. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2017.11.004.
- [42] SHINAGARE A B, JAGANNATHAN J P, KURRA V, et al. Comparison of performance of various tumour response criteria in assessment of regorafenib activity in advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(7): 981-986. DOI:10.1016/j.ejca.2013.11.037.
- [43] HOHENBERGER P, LANGER C, WENDTNER CM, et al. Neoadjuvant treatment of locally advanced GIST: Results of APOLLON, a prospective, open label phase II study in KIT- or PDGFRA- positive tumors[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (suppl15): 10031 - 10031 [2018-01-20. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.10031]. DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.10031.

[收稿日期] 2018-12-19

[修回日期] 2019-02-14

[本文编辑] 王映红