

原发性胃肠道间质瘤的辅助治疗和新辅助治疗

吴婷婷, 陈文斌

浙江大学医学院附属第一医院结直肠外科, 浙江 杭州

收稿日期: 2022年2月21日; 录用日期: 2022年3月13日; 发布日期: 2022年3月22日

摘要

胃肠道间质瘤(GIST)是胃肠道最常见的间质肿瘤。手术切除是唯一可能治愈的治疗方法, 然而大约40%~50%的患者在术后仍会复发。伊马替尼等酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的引入极大地改变了中、高危GIST患者以及局部晚期和转移性疾病患者的临床管理模式和预后。在这篇文章中, 我们重点回顾了评价伊马替尼在原发性GIST围术期的治疗效果的研究, 并指出仍需要解决的问题。

关键词

胃肠道间质瘤, 辅助治疗, 新辅助治疗, 酪氨酸激酶抑制剂

Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Primary Gastrointestinal Stromal Tumors

Tingting Wu, Wenbin Chen

Department of Colorectal Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

Received: Feb. 21st, 2022; accepted: Mar. 13th, 2022; published: Mar. 22nd, 2022

Abstract

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common stromal tumor of the gastrointestinal tract. Surgical resection is the only possible cure, but about 40%~50% of patients will still relapse after operation. The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) such as imatinib has greatly changed the clinical management mode and prognosis of middle and high-risk GIST patients and patients with locally advanced and metastatic GIST. In this article, we focus on reviewing the studies to evaluate the perioperative therapeutic effect of imatinib in primary GIST, and point out the problems that still need to be solved.

Keywords

Gastrointestinal Stromal Tumor, Adjuvant Therapy, Neoadjuvant Therapy, Tyrosine Kinase Inhibitors

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. 引言

GIST 起源于胃肠道的 Cajal 间质细胞, 是胃肠道最常见的间叶来源肿瘤, 约占所有胃肠道间叶性肿瘤的 80%, 年发病率约为(1~2)/10 万人[1] [2]。GIST 在男性中发生的频率略高于女性, 可在任何年龄发现, 美国的一项研究报告了中位发病年龄约为 64 岁[3]。GIST 几乎可以发生于胃肠道任一部位, 最常见于胃(60%~70%), 其次为小肠(20%~25%)、十二指肠(4%~5%)、结直肠(4%)、食管(1%)等部位, 极少数发生在腹腔内的非消化道[4]。常因突发性或隐匿性出血、胃痛等不适而进行腹部影像学检查时被发现, 但有相当比例 GIST 是在其他疾病就诊时偶然发现的[5]。因此 GIST 的实际发生率可能高于报道的发生率。GIST 常在在肝脏和腹腔内引起转移, 而在腹部以外的转移很少发生[6]。

GIST 具有独特的分子特征。大多数 GIST (75%~80%)具有 KIT 突变。KIT 的外显子 11 是最常见的突变区域, 大约占三分之二的 GIST。KIT 外显子 11 的框内缺失, 特别是涉及密码子 557 和 558 的缺失, 与 KIT 外显子 11 点突变相比, 与更差的预后相关[7]。KIT 外显子 9 突变发生在大约 8%~10%的 GIST 中, 最常见于小肠和结肠间质瘤。KIT 第 13、17 和 18 外显子的原发性突变很少见。血小板衍生生长因子受体 α (PDGFRA)突变是第二位最常见的分子亚型, 约占 10%的 GIST, 常见于胃间质瘤[8]。PDGFRA 的外显子 18 是最常见的突变区域, 约占 8%的 GIST。PDGFRA 外显子 18 D842V 突变占 PDGFRA 突变的 70%。极少有 PDGFR 突变发生在外显子 12 或 14 [8]。大约 10%~15%的 GIST 为 KIT 和 PDGFRA 野生型, 与 RAS-MAPK 途径(功能获得性 RAS/BRAF 突变或功能丧失性神经纤维瘤病 1 型[NF1]突变)或琥珀酸脱氢酶(SDHA/B/C/D)缺乏相关。

测定基因型的意义主要在于: 1) 预测靶向药物治疗的疗效。研究发现原发性耐药或对伊马替尼低敏感性与 KIT 第 9、13 或 17 外显子突变、PDGFRA 第 18 外显子突变或野生型谱(WT)相关[9]。对外显子 9 突变的患者可以通过提高药物剂量来提高疗效。国外的研究建议采用 800mg/天的剂量, 中国患者一般难以接受, 毒性反应明显, 600 mg/天对中国患者更推荐[10]。2) 可能预测 GISTs 的生物学行为。有学者认为, KIT 外显子 11 的框内缺失, 特别是涉及密码子 557 和 558 的缺失, 与 KIT 外显子 11 点突变相比, 与更差的预后相关[7]。

2. GIST 的辅助治疗

对于无转移的原发性可切除 GIST 的标准治疗方法是手术, 手术原则是保留完整包膜地 R0 切除肿瘤。然而, 尽管进行了彻底的治疗性手术, 大多数高危患者在头 5 年内仍有复发的可能[4]。因此, 辅助治疗对于改善这些患者的预后是有必要的。伊马替尼在晚期疾病治疗中的成功意味着高危患者也有可能在 R0 手术后从伊马替尼辅助治疗中获益。NCCN 和 ESMO 指南强烈建议对有明显复发风险的患者使用伊马替尼辅助治疗 3 年[11] [12]。

2.1. ACOSOG Z9000 试验研究

ACOSOG Z9000 试验是第一个评估伊马替尼辅助治疗疗效的多中心、单臂、II 期临床研究试验[13]。该研究中来自 48 家医疗机构的 107 例高危(符合以下任一条件: 1) 肿瘤 > 10 cm; 2) 腹腔内肿瘤破裂; 3) ≤4 个腹腔内肿瘤种植灶) GIST 患者在手术切除肿瘤后接受了为期 1 年的伊马替尼(400 mg/天)治疗。主要研究终点是比较总生存率(overall survival, OS)和历史对照组的 OS。该项研究结果显示, 术后为期 1 年伊马替尼辅助治疗延长了 GISTs 根治术后的无复发生存期(RFS), 并且与历史对照组相比, 提高了总生存率(5 年 OS: 83% vs 35%)。根据特异性突变分析, KIT 外显子 9 突变和外显子 11 突变患者的 RFS 中位数分别为 19 个月和 42 个月。预后的多变量分析显示, KIT 外显子 9 突变以及高有丝分裂率与较差的预后显著相关。这项研究得出患者对伊马替尼辅助治疗耐受性良好且安全, 也证实了肿瘤基因突变对伊马替尼用药效果和患者 RFS 的影响。

2.2. ACOSOG Z9001 试验研究

在 ACOSOG Z9001 III 期试验中[14], 共 713 名 KIT 阳性、肿瘤 ≥ 3 cm 的原发性 GIST 患者纳入研究, 其在接受了根治手术后, 随机分配接受伊马替尼(n = 359)或安慰剂(n = 354)治疗 1 年。当一项中期分析发现, 与安慰剂相比, 伊马替尼显著改善了 RFS。根据试验数据和安全监测委员会的建议, 该研究中止。中位随访时间为 19.7 个月(0~56.4), 在此期间, 伊马替尼组 30 名(8%)患者和安慰剂组 70 名(20%)患者出现肿瘤复发或死亡。伊马替尼组和安慰剂组的 1 年 RFS 分别为 98%和 83% (HR: 0.35, 95% CI: 0.22~0.53)。这项研究也证实了伊马替尼辅助治疗的耐受性良好且安全, 与安慰剂相比, 伊马替尼辅助治疗显著改善患者 RFS。因此, 美国 FDA 批准伊马替尼用于根治术后的成人 GIST 患者。值得注意的是, 肿瘤复发的患者的复发时间往往在结束伊马替尼治疗后的不久, 这提示伊马替尼可能具有抑制肿瘤的作用, 患者可能需要更长时间使用伊马替尼治疗。这项试验的发现提示了几个关键的临床问题。一是肿瘤根治术后伊马替尼辅助治疗的持续时间; 二是需要接受伊马替尼辅助治疗的患者亚群的定义。

2.3. EORTC 62024 试验研究

欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)开展了一项随机、开放的 III 期临床试验[15]。该试验比较了中高危 GIST 患者在手术后接受为期 2 年的伊马替尼(400 mg/天)辅助治疗或采用观察策略的疗效。共 908 名中高危患者纳入研究, 包括了腹腔内肿瘤破裂或术中肿瘤溢出的患者。主要研究终点是伊马替尼有效生存(Imatinib failure-free survival, IFFS)。IFFS 被定义为死亡时间或开始使用其他 TKI 治疗的时间。治疗组的 5 年 IFFS 为 87%, 而观察组 IFFS 为 84.1% (HR: 0.79, 95% CI: 0.52~1.25)。治疗组和观察组的 5 年 IFS 无明显统计学差异, 即使是在高风险亚组中, 5 年 IFS 也无明显差异。在接受伊马替尼治疗的患者中, RFS 明显更好(3 年 RFS 84.3% vs 65.8%, 5 年 RFS 69.4% vs 62.9%; $p < 0.01$)。两组的 OS 没有差异(3 年 OS 96.8% vs 96.3%, 5 年 OS 91.8% vs 92.7%)。这项研究再次支持了伊马替尼辅助治疗可以降低中高危 GIST 患者术后复发的风险。并且该研究指出很少有患者在接受辅助伊马替尼治疗期间出现复发, 这表明辅助治疗不会增加继发耐药性的风险, 而停止伊马替尼治疗后出现的复发可能会发生继发性耐药。

2.4. SSGXVIII/AIO 试验研究

SSGXVIII/AIO 试验是一项大型随机、开放的 III 期临床试验, 该试验比较了高危 GIST 患者术后接受伊马替尼(400 mg/天) 1 年和 3 年辅助治疗的疗效[16]。在本试验中, 高风险被定义为至少有以下情况之一: a) 肿瘤大小 > 10 cm, b) 有丝分裂计数 > 10/50 HPFs, c) 肿瘤大小 > 5 cm 且有丝分裂率 > 5/50 HPF,

或 d) 术中发生肿瘤破裂。研究结果显示, 与伊马替尼治疗 1 年的患者相比, 伊马替尼治疗 3 年的患者的 RFS 显著改善(5 年 RFS: 71.1% vs 52.3%; 10 年 RFS: 52.5 vs 42.8%), 总生存率提高(5 年 OS: 91.9% vs 85.3%; 10 年 OS: 79% vs 65.3%)。与伊马替尼治疗相关的不良反应在 3 年治疗的患者中发生率更高。大多数不良事件为 1 级或 2 级, ≥ 3 级的严重不良事件两组发生率相似。但是, 在治疗 3 年的患者中, 因疾病进展以外的其他原因停用伊马替尼的比例更高(26% vs 13%)。这项研究指出, 3 年的伊马替尼辅助治疗是高危 GIST 患者的标准治疗。

2.5. PERSIST-5 试验研究

与接受 1 年辅助伊马替尼治疗的患者相比, 3 年辅助伊马替尼治疗可以降低高危 GIST 患者的复发率, 因此出现了一个问题, 即伊马替尼辅助治疗的持续时间超过 3 年能否进一步改善预后。PERSIST-5 是一项前瞻性、多中心、单臂、II 期研究, 用于评估 GIST 患者对术后伊马替尼(400 mg/天)辅助治疗 5 年的耐受性和有效性[17]。该研究纳入了肿瘤大小 ≥ 2 厘米且有丝分裂率 $\geq 5/50$ HPFs 的任何部位的原发性 GIST 患者, 或肿瘤大小 ≥ 5 厘米的原发性非胃 GIST 患者。共有来自 21 家医疗机构的 91 名患者纳入研究, 根据 AFIP 分类标准, 24 名(26%)患者的 GIST 属于中复发风险, 而 67 名(74%)患者属于高复发风险。伊马替尼辅助治疗的中位持续时间为 55.1 个月(0.5~60.6)。46 名患者(51%)完成了 5 年的治疗, 45 名患者(49%)因个人选择(21%)、不良事件(16%)或其他原因(12%)在未满 5 年时停止治疗。携带伊马替尼敏感的突变基因的患者均未在伊马替尼治疗期间出现疾病复发。7 例复发患者中, 仅 1 例是在治疗期间复发, 该患者伴有 PDGFRA D842V 突变, 其余 6 例均在停止伊马替尼治疗后出现复发。这项 II 期研究表明伊马替尼辅助治疗 5 年是安全有效的, 可以控制伊马替尼敏感突变的患者的术后复发率。然而, 这种患者对 5 年伊马替尼辅助治疗的依从性较差, 近一半患者未能完成 5 年治疗。这项研究的结果强调了治疗前对 GIST 进行基因突变检测的重要性, 某些突变亚型是辅助治疗长期受益的驱动因素。然而与 3 年辅助治疗相比, 伊马替尼 5 年辅助治疗是否能进一步改善 RFS 和 OS 尚不清楚, 尽管这些研究的结果似乎与 EORTC 62024 和 SSG XVIII/AIO 的结果相当。

2.6. Kanda 等人试验研究

Kanda 等人在日本的 17 家医院中进行了一项评估伊马替尼辅助治疗疗效的单臂、开放标签、多中心临床试验[18]。研究对象为经组织学证实的原发性高危 GIST 患者, 并进行 R0 切除。患者在术后接受伊马替尼(400 mg/天)的治疗, 为期 1 年。主要终点是无复发生存率(RFS)。次要终点是总生存率(OS)和安全性。共有 64 名患者入选, 共 49 名(76.6%)患者完成了为期 1 年的治疗, 而 15 名(23.4%)患者由于复发、毒性反应和退出试验而未完成治疗。中位随访期为 109 周, 20 名患者发生复发。3 年复发率为 42.7% (95% CI 为 29.2%~56.3%)。2 年 RFS 和 OS 分别为 71.1%和 93.7%。最常见的伊马替尼药物不良反应是眼睑水肿(48.4%), 其次是中性粒细胞减少症(40.6%)、白细胞减少症(39.1%)、恶心(39.1%)、皮疹(37.5%)和周围水肿(37.5%), 大多数症状轻微且可控制。该研究得出日本患者对伊马替尼 400 mg/天的辅助治疗 1 年的耐受性良好, 并可能降低高危 GIST 早期复发的风险。该研究是少有的一项亚洲人开展的关于伊马替尼辅助治疗疗效和耐受性的研究。

2.7. 仍需解决的问题

目前仍需要解决的临床问题包括患者的选择、伊马替尼用药剂量和持续时间。在上述所有试验中, 研究的人群是不同的, 目前仍不能确定哪些患者将从伊马替尼辅助治疗中获益。尽管基于肿瘤部位、肿瘤大小、有丝分裂率和肿瘤破裂有几种风险分层工具可用, 但在选择患者时也应考虑突变亚型。具有 KIT

外显子 9 突变、PDGFRA 外显子 18 D842V 突变和野生型(缺乏 KIT 或 PDGFRA 突变)的患者在几个晚期 GIST 临床试验中对伊马替尼的反应较差[9] [10] [19] [20] [21]。当前的欧洲医学肿瘤学会(ESMO)和美国国家综合癌症网络(NCCN)指南一致认为 PDGFRA D842V 突变患者不应接受辅助治疗[22] [23]。因此,突变分析是决定辅助治疗的关键。Joensuu 等人利用 SSG XVIII 试验数据库研究了根治性切除术后的 GIST 复发的危险因素,使用 ACOSOG Z9001 试验数据库对确定的因素进行了验证[24]。在 SSG XVIII 队列的多变量分析中,五个因素(高肿瘤有丝分裂率、非胃部、大体积、肿瘤破裂和 1 年伊马替尼辅助治疗)与不良 RFS 独立相关。总的来说,目前仍需要进一步的试验来明确伊马替尼围术期治疗的患者选择。在目前的所有试验中,均采用伊马替尼每日 400 毫克的剂量。然而,有一 III 期研究结果显示,对于晚期或转移性 KIT 外显子 9 突变的患者,每日 800 mg 伊马替尼的治疗效果比每日 400 mg 有所改善[25]。因此需要进一步研究,根据分子特征确定最佳剂量,并评估高剂量辅助治疗的可行性。来自 SSG XVIII 试验的数据表明,对于高危 GIST 患者,建议至少 3 年的伊马替尼治疗[16]。伊马替尼剂量的持续时间可能是影响预后的一个因素。但是,还应考虑到药物的不良反应,包括长期服用伊马替尼引起的继发性耐药[26]。

3. GIST 的新辅助治疗

伊马替尼对晚期不可切除 GIST 患者显著的治疗效果引出了一个问题,即新辅助伊马替尼治疗方法是否可能让 GIST 患者受益。新辅助治疗是一种很有吸引力的治疗策略,新辅助治疗可以使肿瘤降期,允许阴性切缘,并改善局部晚期和不可切除的实体瘤患者的局部肿瘤控制。目前指南建议可以考虑行肿瘤突变基因检测和术前伊马替尼新辅助治疗[22] [23]。术前伊马替尼治疗后可以降低肿瘤分期,并降低手术并发症发生率。这也适用于在技术上具有挑战性的肿瘤(直肠、十二指肠、胃食管交界处的间质瘤),肿瘤降期可促进肿瘤的可切除性(从开放式剖腹手术转变为微创手术)、进行器官保留手术,并可能改善手术结果,如实现阴性切缘的可能性,降低肿瘤穿孔、破裂的风险。术前使用伊马替尼治疗的疗程,应在达到最大反应(通常为治疗开始后 6~12 个月)时和出现继发性治疗抵抗之前。对治疗的反应应通过影像学检查仔细监测。由于无法对接受术前伊马替尼治疗的患者进行准确的复发风险评估,因此在手术切除后至少还应使用伊马替尼辅助治疗 3 年。这些建议是基于下文所述的有限的临床研究提出的。

3.1. RTOG 0132/ACRIN 6665 试验研究

RTOG 0132/ACRIN 6665 试验是一项针对伊马替尼新辅助治疗进行的前瞻性、多中心、非随机、II 期研究[27] [28],该研究纳入了 63 例符合以下条件之一: 1) 原发性且原发灶 ≥ 5 cm; 2) 复发性或转移性 GIST 且复发转移灶 ≥ 2 cm 的 KIT 阳性 GIST 患者。所有患者术前均接受伊马替尼(600 毫克/天,持续 8~12 周)治疗。所有患者在术后接受 2 年的伊马替尼辅助治疗。研究终点包括伊马替尼相关毒性评估、手术并发症评估、术前肿瘤对伊马替尼治疗的反应评估、发生进展的时间、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、DSS 和 OS。研究结果显示,在原发性 GIST 患者($n = 30$)中,有 83%患者达到病情稳定(stable disease, SD), 7%患者获得部分缓解(partial response, PR)。而在复发或转移性 GIST 患者($n = 22$)中,分别有 91%和 4.5%的患者出现 SD 和 PR。关于 2 年 OS 和 PFS,原发性 GIST 患者分别是 93.5%和 83.9%,复发或转移性 GIST 患者分别是 90.9%和 77.3%。总的来说,患者对新辅助伊马替尼治疗的耐受性良好,术后 3 级、4 级和 5 级毒性反应发生率分别为 34%、20.8%和 1.9%。手术时间延迟 8 到 12 周似乎对手术结果没有任何不良影响。这一研究的初步结果,证明术前 8~12 周的伊马替尼是安全的,耐受性良好,但尚不清楚本研究中观察到的明显生存益处是否可以归因于术前的伊马替尼治疗,或者是因为术后 2 年的伊马替尼治疗。本研究的长期随访结果于 2012 年公布,值得注意的是,在停用伊马替尼辅助治疗后,PFS 和 OS 显著下降,这似乎支持了术后中高危 GIST 患者需要长期使用伊马替尼治疗。

3.2. MD Anderson 癌症中心试验研究

MD Anderson 癌症中心 McAuliffe 等人开展了一项前瞻性、单中心研究[29], 该研究对 19 例 KIT 阳性、肿瘤大小 ≥ 1 cm 的可切除的 GIST 患者予以术前伊马替尼(600 mg/天)治疗。患者在术前随机接受伊马替尼治疗 3 天($n=7$)、5 天($n=7$)或 7 天($n=6$), 最后一次给药时间为手术当天上午。通过动态 CT (dCT) 和 PET-CT 以及组织学对术前肿瘤对伊马替尼的反应性进行放射成像评估。术后恢复伊马替尼治疗 2 年。这项研究结果显示术前伊马替尼治疗的效果在 1 周内即可通过影像学观察到。本研究通过 PET-CT 和 dCT 得出大多数患者对术前伊马替尼治疗有反应(分别为 69%和 71%)。该研究得出 2 年无疾病生存率(disease-free survival, DFS)为 87%, 中位 DFS 为 46 个月。由于所有患者术后接受伊马替尼治疗 2 年, 因此无法确定术前伊马替尼的生存效益。这项单中心、小样本量的 II 期试验证明术前短期伊马替尼治疗是安全的, 另外也表明肿瘤对 TKI 治疗有代谢反应, 可以在治疗后 1 周内通过 PET-CT 进行评估。

3.3. Kurokawa 等人试验研究

亚洲 Kurokawa 等人报道了一项针对胃 GIST 伊马替尼新辅助治疗的 II 期研究[30]。该研究对 53 名患有大胃 GIST (≥ 10 cm)的患者进行了术前伊马替尼(400 mg/天)为期 6~9 个月的治疗。最终有 46 名患者完成了至少 6 个月的给药。伊马替尼治疗反应率为 62%, 最终有 91%的患者进行了 R0 切除术, 这部分术后患者的 2 年 OS 为 89%。9 名(18%)患者出现手术并发症(术后出血: 2 名, 手术部位感染: 3 名, 吻合口瘘: 2 名, 肠梗阻: 1 名, 幽门狭窄: 1 名), 无治疗相关死亡。这表明新辅助伊马替尼治疗对较大的胃 GIST 是有益的。该研究存在局限性 1) 随访期短; 2) 单臂; 3) 非随机研究; 4) 仅胃 GIST; 5) 在伊马替尼治疗前未进行基因突变分析。

3.4. 仍需解决的问题

以前的研究中仅对伊马替尼进行了评估, 尚不清楚包括舒尼替尼和雷戈拉非尼在内的其他药物在新辅助治疗中是否有效。关于伊马替尼的剂量, 在 RTOG0132A/ACRIN6665 试验中, 伊马替尼剂量为每天 600 毫克[31]。而大多数新辅助疗法的回顾性研究采取每天 400 毫克的剂量。欧洲医学肿瘤学会(ESMO)指南建议将 800 mg/天的伊马替尼作为 KIT 外显子 9 突变病例的治疗剂量[23]。伊马替尼治疗的最佳持续时间也尚不清楚。手术的最佳时机是在获得对伊马替尼的二次耐药之前的最佳反应点。伊马替尼的中位应答时间为 3 个月, 正如伊马替尼治疗不可切除 GIST 的 II 期试验所报告的, 肿瘤对伊马替尼的应答率在 6 个月时达到平台期[32]。鉴于这些数据, 新辅助伊马替尼治疗的最佳持续时间似乎为 3~6 个月。

评估 GIST 对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)反应的最佳方式仍存在争议。CT 不仅有助于评估肿瘤大小, 还可通过 CT 密度值反映肿瘤血供情况从而评估肿瘤生存能力。当观察到肿瘤密度降低而肿瘤大小不变时, 也能说明伊马替尼对肿瘤治疗有效。因此, 实体瘤疗效评价标准(RECIST)可能低估了伊马替尼的治疗效果。Choi 标准将肿瘤 CT 密度的变化纳入考虑, 这对评估伊马替尼的疗效敏感性更高[33]。GIST 具有高糖代谢性, 使用 18 氟脱氧葡萄糖(FDG-PET)的正电子发射断层扫描对 GIST 具有高敏感性, 在用药几天内即可观察到肿瘤对伊马替尼的反应[29]。然而, 在治疗前完善 FDG-PET 检查至关重要, 因为在基线监测中, 20%的 GIST 未显示肿瘤摄取 FDG 异常, 若未进行基线检测, 极可能误判肿瘤对伊马替尼的反应[34]。在新辅助治疗时, 尽可能需要进行早期放射学评估, 因为如果伊马替尼无效, 应考虑进行根治性切除或使用舒尼替尼作为二线治疗。

4. 结语

TKIs 的发展极大地改变了 GIST 的治疗管理, 并改善了 GIST 患者的预后。我们回顾并总结了原发

性 GIST 新辅助治疗和辅助治疗的临床相关问题, 仍有以下问题亟需进一步的研究解决: 患者的选择标准、根据分子生物学指导伊马替尼用药剂量、高剂量伊马替尼的可行性、辅助治疗中伊马替尼的持续治疗时间以及新辅助治疗中用药疗效评价和手术时机选择。

参考文献

- [1] Goettsch, W.G., Bos, S.D., Breekveldt-Postma, N., Casparie, M., Herings, R.M. and Hogendoorn, P.C. (2005) Incidence of Gastrointestinal Stromal Tumours Is Underestimated: Results of a Nation-Wide Study. *European Journal of Cancer*, **41**, 2868-2872. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.009>
- [2] 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.
- [3] Ma, G.L., Murphy, J.D., Martinez, M.E. and Sicklick, J.K. (2015) Epidemiology of Gastrointestinal Stromal Tumors in the Era of Histology Codes: Results of a Population-Based Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **24**, 298-302. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1002>
- [4] Joensuu, H., Vehtari, A., Riihimaki, J., Nishida, T., Steigen, S.E., Brabec, P., *et al.* (2012) Risk of Recurrence of Gastrointestinal Stromal Tumour after Surgery: An Analysis of Pooled Population-Based Cohorts. *The Lancet Oncology*, **13**, 265-274. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70299-6)
- [5] Aghdassi, A., Christoph, A., Dombrowski, F., Doring, P., Barth, C., Christoph, J., *et al.* (2018) Gastrointestinal Stromal Tumors: Clinical Symptoms, Location, Metastasis Formation, and Associated Malignancies in a Single Center Retrospective Study. *Digestive Diseases*, **36**, 337-345. <https://doi.org/10.1159/000489556>
- [6] DeMatteo, R.P., Lewis, J.J., Leung, D., Mudan, S.S., Woodruff, J.M. and Brennan, M.F. (2000) Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors: Recurrence Patterns and Prognostic Factors for Survival. *Annals of Surgery*, **231**, 51-58. <https://doi.org/10.1097/0000658-200001000-00008>
- [7] Martin, J., Poveda A., Llombart-Bosch, A., Ramos, R., Lopez-Guerrero, J.A., Garcia Del Muro, J., *et al.* (2005) Deletions Affecting Codons 557-558 of the C-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>
- [8] Bannon, A.E., Klug, L.R., Corless, C.L. and Heinrich, M.C. (2017) Using Molecular Diagnostic Testing to Personalize the Treatment of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **17**, 445-457. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1308826>
- [9] Heinrich, M.C., Corless, C.L., Demetri, G.D., Blanke, C.D., Von Mehren, M., Joensuu, H., *et al.* (2003) Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 4342-4349. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.190>
- [10] Heinrich, M.C., Owzar, K., Corless, C.L., Hollis, D., Borden, E.C., Fletcher, CD., *et al.* (2008) Correlation of Kinase Genotype and Clinical Outcome in the North American Intergroup Phase III. Trial of Imatinib Mesylate for Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 5360-5367. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.4284>
- [11] von Mehren, M., Randall, R.L., Benjamin, R.S., Boles, S., Bui, M.M., Ganjoo, K.N., *et al.* (2018) Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 536-563. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0025>
- [12] Casali, P.G., Abecassis, N., Aro, H.T., Bauer, S., Biagini, R., Bielack, S., *et al.* (2018) Gastrointestinal Stromal Tumors: ESMO-EURACAN. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **29**, iv68-iv78.
- [13] De Matteo, R.P., Ballman, K.V., Antonescu, C.R., Corless, C., Kolesnikova, V., Von Mehren, M., *et al.* (2013) GSTfAfCTiO. American College of Surgeons Oncology Group Intergroup Adjuvant. Long-Term Results of Adjuvant Imatinib Mesylate in Localized, High-Risk, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) Intergroup Phase 2 Trial. *Annals of Surgery*, **258**, 422-429. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a15eb7>
- [14] Corless, C.L., Ballman, K.V., Antonescu, CR., Kolesnikova, V., Maki, R.G., Pisters, P.W., *et al.* (2014) Pathologic and Molecular Features Correlate with Long-Term Outcome after Adjuvant Therapy of Resected Primary GI Stromal Tumor: The ACOSOG Z9001 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 1563-1570. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.2046>
- [15] Casali, P.G., Le Cesne, A., Poveda Velasco, A., Kotasek, D., Rutkowski, P., Hohenberger, P., *et al.* (2015) Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI. Stromal Tumors Treated with Imatinib as an

- Adjuvant: A. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration with the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 4276-4283. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4304>
- [16] Joensuu, H., Eriksson, M., Sundby Hall, K., Hartmann, J.T., Pink, D., Schutte, J., *et al.* (2012) One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor: A Randomized Trial. *JAMA*, **307**, 1265-1272. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.347>
- [17] Cameron, S. (2018) Long-Term Adjuvant Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) with Imatinib-A Comment and Reflection on the PERSIST-5 Study. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **3**, Article No. 16. <https://doi.org/10.21037/tgh.2018.03.01>
- [18] Kanda, T., Nishida, T., Wada, N., Kobayashi, O., Yamamoto, M., Sawaki, A., *et al.* (2013) Adjuvant Therapy with Imatinib Mesylate after Resection of Primary High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors in Japanese Patients. *International Journal of Clinical Oncology*, **18**, 38-45. <https://doi.org/10.1007/s10147-011-0339-7>
- [19] Patrikidou, A., Domont, J., Chabaud, S., Ray-Coquard, I., Coindre, J.M., Bui-Nguyen, B., *et al.* (2016) Long-Term Outcome of Molecular Subgroups of GIST Patients Treated with Standard-Dose Imatinib in the BFR14 Trial of the French Sarcoma Group. *European Journal of Cancer*, **52**, 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.069>
- [20] Debiec-Rychter, M., Dumez, H., Judson, I., Wasag, B., Verweij, J., Brown, M., *et al.* (2004) Use of C-KIT/PDGFR α Mutational Analysis to Predict the Clinical Response to Imatinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumours Entered on Phase I and II Studies of the EORTC. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *European Journal of Cancer*, **40**, 689-695. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.11.025>
- [21] Corless, C.L., Schroeder, A., Griffith, D., Town, A., McGreevey, L., Harrell, P., *et al.* (2005) PDGFR α Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors: Frequency, Spectrum and in Vitro Sensitivity to Imatinib. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 5357-5364. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.068>
- [22] von Mehren, M., Kane, J.M., Bui, M.M., Choy, E., Connelly, M., Dry, S., *et al.* (2020) NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **18**, 1604-1612. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0058>
- [23] Casali, P.G., Blay, J.Y., Abecassis, N., Bajpai, J., Bauer, S., Biagini, R., *et al.* (2022) Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **33**, 20-33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>
- [24] Joensuu, H., Eriksson, M., Hall, K.S., Hartmann, J.T., Pink, D., Schutte, J., *et al.* (2014) Risk Factors for Gastrointestinal Stromal Tumor Recurrence in Patients Treated with Adjuvant Imatinib. *Cancer*, **120**, 2325-2333. <https://doi.org/10.1002/cncr.28669>
- [25] Blanke, C.D., Rankin, C., Demetri, G.D., Ryan, C.W., Von Mehren, M., Benjamin, R.S., *et al.* (2008) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 626-632. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4452>
- [26] Zhao, Q., Zhang, C., Qi, C., Yang, J., Chen, Y., Ge, S., *et al.* (2021) Preclinical Model-Based Evaluation of Imatinib Resistance Induced by KIT Mutations and Its Overcoming Strategies in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *American Journal of Translational Research*, **13**, 13608-13624.
- [27] Eisenberg, B.L., Harris, J., Blanke, C.D., Demetri, G.D., Heinrich, M.C., Watson, J.C., *et al.* (2009) 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. *Journal of Surgical Oncology*, **99**, 42-47. <https://doi.org/10.1002/jso.21160>
- [28] Van Den Abbeele, A.D., Gatsonis, C., De Vries, D.J., Melenevsky, Y., Szot-Barnes, A., Yap, J.T., *et al.* (2012) ACRIN 6665/RTOG 0132 Phase II Trial of Neoadjuvant Imatinib Mesylate for Operable Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor: Monitoring with 18F-FDG PET and Correlation with Genotype and GLUT4 Expression. *Journal of Nuclear Medicine*, **53**, 567-574. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.094425>
- [29] McAuliffe, J.C., Hunt, K.K., Lazar, A.J., Choi, H., Qiao, W., Thall, P., *et al.* (2009) A Randomized, Phase II Study of Preoperative Plus Postoperative Imatinib in GIST: Evidence of Rapid Radiographic Response and Temporal Induction of Tumor Cell Apoptosis. *Annals of Surgical Oncology*, **16**, 910-919. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0177-7>
- [30] Kurokawa, Y., Yang, H.K., Cho, H., Ryu, M.H., Masuzawa, T., Park, S.R., *et al.* (2017) Phase II Study of Neoadjuvant Imatinib in Large Gastrointestinal Stromal Tumours of the Stomach. *British Journal of Cancer*, **117**, 25-32. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.144>
- [31] Wang, D., Zhang, Q., Blanke, C.D., Demetri, G.D., Heinrich, M.C., Watson, J.C., *et al.* (2012) Phase II Trial of Neoadjuvant/adjuvant Imatinib Mesylate for Advanced Primary and Metastatic/recurrent Operable Gastrointestinal Stromal Tumors: Long-Term Follow-Up Results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Annals of Surgical On-*

-
- cology*, **19**, 1074-1080. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2190-5>
- [32] Nishida, T., Shirao, K., Sawaki, A., Koseki, M., Okamura, T., Ohtsu, A., *et al.* (2008) Efficacy and Safety Profile of Imatinib Mesylate (ST1571) in Japanese Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: a Phase II Study (ST1571B1202). *International Journal of Clinical Oncology*, **13**, Article No. 244. <https://doi.org/10.1007/s10147-007-0746-y>
- [33] Choi, H., Charnsangavej, C., Faria, S.C., Macapinlac, H.A., Burgess, M.A., Patel, S.R., *et al.* (2007) Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution with Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 1753-1759. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.3049>
- [34] Farag, S., Geus-Oei, L.F., Van Der Graaf, W.T., Van Coevorden, F., Grunhagen, D., Reyners, A.K.L., *et al.* (2018) Early Evaluation of Response Using ¹⁸F-FDG PET. Influences Management in Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Treated with Neoadjuvant Imatinib. *Journal of Nuclear Medicine*, **59**, 194-196. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.196642>