

Avapritinib治疗血小板源性生长因子受体 α 外显子18突变的晚期胃肠间质瘤的研究进展

刘 昆, 李 洋*

重庆医科大学附属第二医院胃肠肛肠外科, 重庆

收稿日期: 2024年2月14日; 录用日期: 2024年3月9日; 发布日期: 2024年3月14日

摘 要

胃肠间质瘤(GIST)是一类起源于胃肠道间叶组织的肿瘤,可根据编码受体酪氨酸激酶蛋白(KIT)和血小板源性生长因子受体 α (PDGFRA)突变进行分子分类。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是胃肠间质瘤全身治疗的基础药物,显著延长了晚期胃肠间质瘤患者的生存期,但PDGFRA外显子18突变的晚期GIST对传统的靶向药物耐药。而Avapritinib是一种有效的KIT和PDGFRA-特异性酪氨酸激酶抑制剂,对PDGFRA外显子18 D842V突变的胃肠间质瘤患者显示出良好的缓解率,为耐药的晚期胃肠间质瘤患者提供了更多的治疗机会。本文对Avapritinib治疗PDGFRA外显子18 D842V突变的晚期胃肠间质瘤的研究进展进行综述。

关键词

Avapritinib, 胃肠间质瘤, PDGFRA突变, D842V突变, 研究进展

Research Progress of Avapritinib in the Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors with Mutation of Exon 18 of Platelet-Derived Growth Factor Receptor α

Kun Liu, Yang Li*

Gastrointestinal & Anorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 14th, 2024; accepted: Mar. 9th, 2024; published: Mar. 14th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 刘昆, 李洋. Avapritinib 治疗血小板源性生长因子受体 α 外显子 18 突变的晚期胃肠间质瘤的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 402-408. DOI: 10.12677/acm.2024.143716

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are a group of tumors originating from the stromal lobe of the gastrointestinal tract that can be molecularly classified by mutations encoding the receptor tyrosine kinase protein (KIT) and platelet-derived growth factor receptor α (PDGFRA). Tyrosine kinase inhibitors (tyrosine kinase inhibitor, TKI) are the basic drugs for the systemic treatment of gastrointestinal GISTs, significantly prolonging the survival of patients with advanced gastrointestinal GISTs, but the advanced GIST with PDGFRA exon 18 mutation is resistant to conventional targeted drugs. Avapritinib, a potent KIT and PDGFRA-specific tyrosine kinase inhibitor, showed a favorable response rate for patients with PDGFRA exon 18 D842V mutation, providing more therapeutic opportunities for resistant patients with advanced gastrointestinal GISTs. This paper reviews Avapritinib treatment for advanced gastrointestinal stromal tumors with PDGFRA exon 18 D842V mutation.

Keywords

Avapritinib, Gastrointestinal Stromal Tumors, PDGFRA Mutation, D842V Mutation, Research Progress

Copyright © 2024 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

胃肠间质瘤(GIST)是胃肠道中最常见的间叶性肿瘤,其细胞起源被认为与 Cajal 间质细胞有关[1],但它们很罕见,每年每百万患者中的发病率仅为 10~15 例[2] [3]。目前治疗方式有手术治疗和药物治疗,如术前评估肿瘤可 R0 切除,首选外科手术切除,手术切除后,根据危险度分级进行辅助治疗。术前评估预期肿瘤难以达到 R0 切除、需联合脏器切除、可完整切除但手术风险较大者,应考虑新辅助治疗[4] [5] [6]。需接受辅助治疗者,可接受 TKI 治疗,其疗效与肿瘤的基因突变位点有关[7] [8]。GIST 的分子亚型很大程度上影响预后,分子检测被认为是接受全身治疗的标准治疗方法[9]。大多数 GIST 是由编码受体酪氨酸激酶蛋白 KIT (69%~83%)和 PDGFRA (5%~15%)的基因突变驱动[10],少数野生型 GIST 涉及其他分子改变,包括 SDHx、BRAF、NF1、K/N-RAS 和 PIK3CA 等基因突变[11] [12]。PDGFRA 是 GIST 中第二大突变的癌基因[13],最常见的 PDGFRA 分子亚型,即改变激活环的基因外显子 18 突变,而 D842V 是最常见的外显子 18 突变,单个 D842V 突变(将天冬氨酸替换为缬氨酸)会产生错义突变,从而对伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼产生耐药性[14]。与 PDGFRA 外显子 18 非 D842V 突变 GIST 相比,具有 D842V 突变的患者的 OS 较差[15]。Avapritinib 是 KIT 和 PDGFRA 的有效选择性抑制剂,对 KIT 外显子 17 突变 D816V 和 PDGFRA D842V 突变激酶具有高效力,2020 年 1 月 9 日在美国已经被批准用于治疗患有 PDGFRA 外显子 18 突变(包括 PDGFRA D842V 突变)的成人 U/M GIST [16]。2021 年,我国批准 Avapritinib 上市用于治疗 PDGFRA 外显子 18 突变的转移性 GIST [17]。全文对 Avapritinib 治疗 PDGFRA 外显子 18 D842V 突变的晚期 GIST 的研究进展进行综述。

2. PDGFRA 肿瘤发生机制

KIT 和 PDGFRA 属于 III 型受体酪氨酸激酶的同一家族,通过 JAK/STAT、Ras/ERK、PI3K 和 AKT

途径传递下游信号[18]。尽管 KIT 和 PDGFRA 突变型 GIST 的下游信号通路被认为是相似的, 但基因表达谱显示, 每一类突变都表现出下游信号通路的差异表达[19] [20]。在对 26 个 GIST 的分析中, KIT 突变的 GIST 中 AKT/PI3K 通路基因的水平较高, 而 PDGFRA 突变的 GIST 中与 T 细胞受体信号传导相关的基因水平较高[21]。然而, 对 22 个 GIST 的类似研究表明 PDGFRA 和 KIT 突变的 GIST 之间 70 个基因的表达存在差异[22]。尽管需要进一步的工作来充分了解差异基因表达的临床影响, 但很明显, PDGFRA 突变的某些亚组患者的一个重要临床区别是对 TKI 治疗缺乏敏感性。最常见的突变是单核苷酸取代 2664A → T, 导致 D842V 激活突变[23]。这种突变导致激酶激活环扭曲, 从而导致有利于活性结构的蛋白质构象改变。这导致 D842V 突变体对伊马替尼不敏感, 因为伊马替尼只能与 PDGFRA 的非活性形式结合[24]。

3. PDGFRA 突变——治疗意义

体外数据表明, PDGFRA 突变体之间的伊马替尼反应不同。几乎所有外显子 18 D842 突变体(D842Y 除外)已被证明具有伊马替尼耐药性[25] [26]。而其他 PDGFRA 突变体已被发现对伊马替尼敏感[25] [26]。然而, 在相对不常见的 PDGFRA 分子亚型中, 越来越多的文献证明, PDGFRA 外显子 18 D842V 突变和非外显子 18 D842V 突变患者对伊马替尼的反应存在差异[27]。PDGFRA 外显子 18 D842V 突变 GIST 患者预后较差。来自 PDGFRA 突变 GIST 回顾性队列的证据支持不同 PDGFRA 突变之间伊马替尼敏感性的差异。在一项欧洲回顾性研究中, 与携带 D842V 突变的患者相比, 携带非 PDGFRA D842V 突变的患者对伊马替尼的反应有所改善(D842V 疾病进展 = 68% vs 非 D842V = 12%) [28]。携带 D842V 突变的肿瘤患者与使用伊马替尼治疗的其他非 D842V 外显子 18 突变的肿瘤患者之间的 PFS 存在统计学显著性差异(分别为 2.8 个月和 28.5 个月)。具有 D842V 突变的患者的 OS 较差(14.7 个月 vs 未达到非 D842V 突变的患者) [28]。

4. Avapritinib 的作用机制

85%~90%的 GIST 病例存在肿瘤驱动基因 KIT (约 80%~85%)和 PDGFRA (约 10%)的活化突变, 其中 KIT 基因突变常发生在外显子 9 和 11, PDGFRA 基因突变常发生在外显子 12 和 18 [29] [30]。KIT 基因和 PDGFRA 基因同属于 III 型受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)家族成员, 分别表达蛋白产物 KIT (CD117)和 PDGFRA。KIT 和 PDGFRA 均属于跨膜酪氨酸激酶受体, 由胞外区(免疫球蛋白样结构域, 配体结合部位)、跨膜区(氨基酸残基)和胞内区(酪氨酸激酶结构域)组成[31] [32] [33]。正常情况下, KIT 的胞外区与其配体(干细胞因子(stem cell factor, SCF))结合, 引起 KIT 的二聚体化及磷酸化, 进而调控下游信号通路(MARK, JAK/STAT)的信号转导, 促发相关联级反应, 进而调控基因表达。当 KIT 基因活化突变, KIT 可在无配体结合时自主二聚体化及磷酸化, 活化相关信号通路, 引起细胞生长、增殖和分化的失控, 最终导致肿瘤的发生或进展[31] [34]。PDGFRA 基因位于 KIT 基因的下游(4q12), 其可表达蛋白产物 PDGFRA。正常情况下, PDGFRA 的胞外区与其配体[血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)]结合后, PDGFRA 会发生二聚化, 进一步通过反式磷酸化的方式激活, 调控 PDGF/PDGFRA 信号通路的信号转导[33]。PDGFRA 基因突变时, 导致 PDGFRA 的异常表达, PDGF/PDGFRA 信号通路转导紊乱, 比如 PDGFR β 胞外结构域被核有丝分裂蛋白 NUMA1 的卷曲螺旋结构域所置换, 导致形成二聚化的融合蛋白, 引起间质细胞无序增殖和迁移并促进肿瘤血管的生成, 最终导致肿瘤的发生或进展[33] [35]。Avapritinib 是一种能够强效、选择性地抑制突变激酶 KIT 和 PDGFRA (分别由活化突变的肿瘤驱动基因 KIT 和 PDGFRA 表达)的新型 TKI。Evans 等[36]通过细胞实验表明, Avapritinib 对 KIT D816V 和 PDGFRA D842V 基因突变体(对其他 TKIs 耐药的突变类型)的半抑制浓度(IC₅₀)分别为 0.27 和 0.24 nmol·L⁻¹, 具有

明显的抑制活性。Gebreyohannes 等[37]通过小鼠 GIST 异种移植模型研究表明, Avapritinib 能够显著抑制肿瘤细胞的生长。

5. Avapritinib 的临床研究及治疗效果

5.1. I 期临床研究: NAVIGATOR (NCT02508532)研究

NAVIGATOR 研究是一项将 Avapritinib 首次用于人类的单臂、开放标签、多中心 I 期临床试验 (NCT02508532), 旨在初步评价 Avapritinib 治疗晚期 GIST 或其他复发/难治性实体肿瘤的安全性和有效性[38]。NAVIGATOR 研究纳入了 250 例患者作为研究对象, 其中总共 38 例 PDGFRA D842V 突变 GIST 患者接受了阿伐替尼 300/400mg 起始剂量。研究起始给予患者口服 Avapritinib 400 mg·d⁻¹, 后由于 ADR, 剂量降低至 300 mg·d⁻¹, 连续用药直至疾病进展或出现不可耐受的 ADR。由于摄入 2 种剂量 Avapritinib 的患者在客观缓解率方面无明显差异, 所有数据进行汇总分析。亚组分析显示, 38 例 PDGFRA D842V 突变的 GIST 患者的 ORR 为 95% (36/38 例; 5 例(13%)患者达到完全缓解, 31 例(82%)患者达到部分缓解 [PR])。正是基于此项研究成果, Avapritinib 得以成功获批上市。

5.2. I/II 期桥接研究: NCT04254939 研究

Avapritinib 对 PDGFRA D842V 突变 GIST 的安全性和初步临床疗效已在 NAVIGATOR 研究中得到证实。在中国进行了一项个体、开放标签、I/II 期桥接研究, 旨在确定 RP2D、评估阿伐替尼在中国不可切除或转移性 GIST 患者中的安全性和疗效[39]。第一阶段包括安全剂量递增和第二阶段剂量确定。II 期包括对具有 PDGFRA D842V 突变的患者或已接受至少 3 线治疗但无 PDGFRA D842V 突变的患者进行剂量扩展, 以进行安全性/有效性评估。主要终点是推荐的 II 期剂量、安全性和独立放射学审查委员会(IRRC)评估的客观缓解率(ORR)。研究共纳入 65 名 GIST 患者作为研究对象。一阶段中 6 名 59 名患者接受了 Avapritinib 的起始剂量为 200 毫克和 300 毫克, 在两个剂量组中, 总共有 47/65 (72%)名患者报告了≥3 级 TRAE。300 mg 剂量组的 2 名患者观察到 4 级 TRAE, 但没有报告 5 级 TRAE。表明, Avapritinib 对于不可切除或转移性胃肠道间质瘤(GIST)患者是安全且可耐受的。接受 300 mg 起始剂量 59 名患者中, 28 名为 PDGFRA D842V 突变 GIST 患者, 其中根据 IRRC 评估, 21 名患者实现了部分缓解(PR), ORR 为 75% (95% CI: 55%~89%)。CBR 为 86%。根据研究者评估, 1 名患者获得完全缓解(CR) (4%; 95% CI: 0%~18%), 21 名患者获得 PR (75%; 95% CI: 55%~89%), ORR 为 79% (95% CI: 59%~92%), CBR 为 86%。根据 Choi 标准评估 PDGFRA D842V 人群的抗肿瘤疗效显示, 25/28 例患者达到 PR, ORR 为 89% (95% CI: 72%~98%)。根据 Choi 标准的 CBR 为 89% (95% CI: 72%~98%)。接受 300 mg 起始剂量 59 名患者中, 23 名患者之前接受过至少 3 线 TKI 治疗(即第四线或后线治疗)并且没有 PDGFRA D842V 突变。根据 IRRC 评估, 5 名患者实现 PR (ORR 22%; 95% CI: 8%~44%)。根据研究者评估, 1 例达到 CR, 7 例达到 PR (ORR 35%; 95% CI: 16%~57%)。根据研究者和 IRRC 的评估, 四线或后线患者的 CBR 为 57% (95% CI: 35%~77%)。在 NAVIGATOR 研究中, Avapritinib 在接受过多次治疗且携带 PDGFRA D842V 突变的晚期 GIST 患者中表现出前所未有的持久抗肿瘤活性, ORR 为 91% (51/56 名患者)。在该研究中, 包括 PDGFRA D842V 患者群体, IRRC 评估的 ORR 为 75% (21/28 患者), CBR 为 86%。研究者评估的 ORR 为 79% (22/28 例患者), 与 IRRC 评估一致。NAVIGATOR 研究评估了第四线或后线队列中无 PDGFRA D842V 突变的患者的疗效, 报告 ORR 为 17%, 在该研究中, IRRC 评估的四线或后线患者的 ORR 为 22%, 结果一致。表明 Avapritinib 在携带 PDGFRA D842V 突变的 GIST 患者中显示出显著的抗肿瘤活性, 并且作为第四线或后线单一疗法具有显著的疗效。基于这些和全球 NAVIGATOR 研究结果, Avapritinib 在中国被批准用于治疗 PDGFRA D842V 突变 GIST。

5.3. III 期临床研究: VOYAGER (NCT03465722)研究

VOYAGER (NCT03465722)是一项 III 期研究,评估了 Avapritinib 与瑞戈非尼作为不可切除或转移性 GIST 患者的三线或后续治疗的疗效和安全性[40]。VOYAGER 研究纳入 476 名既往接受伊马替尼和一种或两种额外 TKI 治疗的 U/M GIST 患者作为研究对象,476 名患者被随机分配(Avapritinib, n = 240; regorafenib, n = 236)至 Avapritinib 300 mg 每日一次(连续 4 周)或瑞格非尼 160 mg 每日一次(连续 3 周,停药 1 周)。Avapritinib 和瑞戈非尼之间的中位 PFS 没有统计学差异(风险比, 1.25; 95% CI, 0.99 至 1.57; 4.2 个月 vs 5.6 个月; P = 0.055)。Avapritinib 和瑞戈非尼的 ORR 分别为 17.1%和 7.2%, 缓解持续时间分别为 7.6 和 9.4 个月;DCR 为 41.7% (95% CI, 35.4 至 48.2)和 46.2% (95% CI, 39.7 至 52.8)。Avapritinib (92.5% 和 55.2%)和瑞戈非尼(96.2%和 57.7%)的治疗相关不良事件(任何级别, ≥3 级)相似。在接受 Avapritinib 治疗的 7 名 PDGFRA D842V 突变 GIST 患者中, ORR 为 42.9% (95% CI, 9.9 至 81.6; 全部 PR), 57.1% 出现 SD, 没有患者出现 PD, DCR 为 100.0% (95% CI, 59.0 至 100.0)。相比之下, 接受瑞戈非尼治疗的 6 名 PDGFRA D842V 突变 GIST 患者均未出现放射学反应, 50.0% 出现 SD, 16.7% 出现 PD, DCR 为 33.3% (95% CI, 4.3 至 77.7; 数据补充)。NAVIGATOR 研究中的观察结果类似, Avapritinib 在所有 PDGFRA D842V 突变 GIST 患者中均表现出抗肿瘤活性。在安全人群中, 接受 Avapritinib (92.5%)和瑞戈非尼(96.2%)治疗的患者中任何级别的治疗相关不良事件(TRAЕ)的发生率相似, 分别有 55.2%和 57.7%报告级别 ≥ 3 TRAЕ。≥30%的患者中最常见的任何级别 TRAЕ 为贫血(40.2%)、恶心(39.3%)和疲劳(35.1%), 使用 Avapritinib 和疲劳(34.2%)、腹泻(34.6%)和手掌 - 瑞戈非尼引起的足底红斑感觉综合征(59.0%)。截至目前, 在分子未选择的晚期 GIST 患者中, 阿伐替尼和瑞非尼的中位 PFS 没有显著差异。该研究还未达到主要终点, 期待后续数据进一步展示。

6. 结语

Avapritinib 是一种能够强效、选择性地抑制突变激酶 KIT 和 PDGFRA 的新型 TKI, 且不同于传统的分子靶向药物(如伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼) [41] [42], 它对于携带 PDGFRA D842V 活化突变的 GIST 也具有强大的抗肿瘤活性。目前, Avapritinib 也是全球首款针对性治疗携带 PDGFRA 外显子 18 突变的 GIST 患者的靶向药物。现今有限的研究数据表明, Avapritinib 对于特定类型的 GIST 具有不错的疗效, 已经先后被多个国家批准上市用于治疗 PDGFRA 外显子 18 突变的晚期 GIST 患者。其 III 期临床试验数据还未完全统计, 就目前来看, Avapritinib 在治疗晚期 PDGFRA 外显子 18 突变的 GIST 患者的过程中, 疗效可观, 期待更进一步研究, 在未来为晚期 PDGFRA 外显子 18 突变 GIST 患者带来更多希望。

参考文献

- [1] Huizinga, J.D., Thuneberg, L., Klüppel, M., *et al.* (1995) W/Kit Gene Required for Interstitial Cells of Cajal and for Intestinal Pacemaker Activity. *Nature*, **373**, 347-349. <https://doi.org/10.1038/373347a0>
- [2] Verschoor, A.J., Bovée, J., Overbeek, L.I.H., *et al.* (2018) The Incidence, Mutational Status, Risk Classification and Referral Pattern of Gastro-Intestinal Stromal Tumours in the Netherlands: A Nationwide Pathology Registry (PALGA) Study. *Virchows Archiv*, **472**, 221-229. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2285-x>
- [3] Søreide, K., Sandvik, O.M., Søreide, J.A., *et al.* (2016) Global Epidemiology of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST): A Systematic Review of Population-Based Cohort Studies. *Cancer Epidemiology*, **40**, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031>
- [4] Fiore, M., Palassini, E., Fumagalli, E., *et al.* (2009) Preoperative Imatinib Mesylate for Unresectable or Locally Advanced Primary Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *European Journal of Surgical Oncology*, **35**, 739-745. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.11.005>
- [5] Li, W., Li, X., Yu, K., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Neoadjuvant Imatinib Therapy for Patients with Locally Advanced Rectal Gastrointestinal Stromal Tumors: A Multi-Center Cohort Study. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Ar-

- title 950101. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.950101>
- [6] Yang, H., Shen, C., Yin, X., *et al.* (2021) Clinicopathological Features, Clinical Efficacy on 101 Cases of Rectal Gastrointestinal Stromal Tumors, and the Significance of Neoadjuvant Therapy. *BMC Surgery*, **21**, Article No. 400. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01397-8>
- [7] Sciot, R., Debiec-Rychter, M., Daugaard, S., *et al.* (2008) 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. *European Journal of Cancer*, **44**, 1855-1860. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.06.003>
- [8] Bannon, A.E., Klug, L.R., Corless, C.L., *et al.* (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] Casali, P.G., Abecassis, N., Aro, H.T., *et al.* (2018) Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **29**, Iv68-Iv78.
- [10] 刘柏钊, 蔡兆伦, 张波. 晚期胃肠间质瘤新药相关 I 期临床试验进展[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(2): 64-68.
- [11] Patel, S.R. and Reichardt, P. (2021) An Updated Review of the Treatment Landscape for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer*, **127**, 2187-2195. <https://doi.org/10.1002/cncr.33630>
- [12] Boikos, S.A., Pappo, A.S., Killian, J.K., *et al.* (2016) Molecular Subtypes of KIT/PDGFR α Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncology*, **2**, 922-928. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0256>
- [13] Cassier, P.A., Ducimetière, F., Lurkin, A., *et al.* (2010) A Prospective Epidemiological Study of New Incident GISTs during Two Consecutive Years in Rhône Alpes Region: Incidence and Molecular Distribution of GIST in a European Region. *British Journal of Cancer*, **103**, 165-170. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605743>
- [14] Sun, Y., Yue, L., Xu, P., *et al.* (2022) An Overview of Agents and Treatments for PDGFR α -Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 927587. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.927587>
- [15] Smrke, A., Gennatas, S., Huang, P., *et al.* (2020) Avapritinib in the Treatment of PDGFR α Exon 18 Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors. *Future Oncology*, **16**, 1639-1646. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0348>
- [16] Joseph, C.P., Abaricia, S.N., Angelis, M.A., *et al.* (2021) Optimal Avapritinib Treatment Strategies for Patients with Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. *Oncologist*, **26**, E622-E631. <https://doi.org/10.1002/onco.13632>
- [17] Jones, R.L., Serrano, C., Von, Mehren, M., *et al.* (2021) Avapritinib in Unresectable or Metastatic PDGFR α D842V-Mutant Gastrointestinal Stromal Tumours: Long-Term Efficacy and Safety Data from the NAVIGATOR Phase I Trial. *European Journal of Cancer*, **145**, 132-142. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.008>
- [18] 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>
- [19] Sihto, H., Sarlomo-Rikala, M., Tynnenin, O., *et al.* (2005) KIT and Platelet-Derived Growth Factor Receptor α Tyrosine Kinase Gene Mutations and KIT Amplifications in Human Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 49-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.093>
- [20] Du, Z.Q., Dong, J., Li, M.X., *et al.* (2020) Overexpression of Platelet-Derived Growth Factor Receptor α D842V Mutants Prevents Liver Regeneration and Chemically Induced Hepatocarcinogenesis via Inhibition of MET and EGFR. *Journal of Cancer*, **11**, 4614-4624. <https://doi.org/10.7150/jca.44492>
- [21] Subramanian, S., West, R.B., Corless, C.L., *et al.* (2004) Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) with KIT and PDGFR α Mutations Have Distinct Gene Expression Profiles. *Oncogene*, **23**, 7780-7790. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208056>
- [22] Kang, H.J., Koh, K.H., Yang, E., *et al.* (2006) Differentially Expressed Proteins in Gastrointestinal Stromal Tumors with KIT and PDGFR α Mutations. *Proteomics*, **6**, 1151-1157. <https://doi.org/10.1002/pmic.200500372>
- [23] Lasota, J. and Miettinen, M. (2008) Clinical Significance of Oncogenic KIT and PDGFR α Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumours. *Histopathology*, **53**, 245-266. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.02977.x>
- [24] Szucs, Z., Thway, K., Fisher, 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>
- [25] Corless, C.L., Schroeder, A., Griffith, D., *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>
- [26] Heinrich, M.C., Owzar, K., Corless, C.L., *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>
- [27] Farag, S., Somaiah, N., Choi, H., *et al.* (2017) Clinical Characteristics and Treatment Outcome in a Large Multicentre Observational Cohort of PDGFRA Exon 18 Mutated Gastrointestinal Stromal Tumour Patients. *European Journal of Cancer*, **76**, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.007>
- [28] Cassier, P.A., Fumagalli, E., Rutkowski, P., *et al.* (2012) Outcome of Patients with Platelet-Derived Growth Factor Receptor α -Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era. *Clinical Cancer Research*, **18**, 4458-4464. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3025>
- [29] Mei, L., Smith, S.C., Faber, A.C., *et al.* (2018) Gastrointestinal Stromal Tumors: the GIST of Precision Medicine. *Trends in Cancer*, **4**, 74-91. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.11.006>
- [30] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4(1): 31-43.
- [31] Kang, W., Zhu, C., Yu, J., *et al.* (2015) KIT Gene Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumor. *Frontiers in Bioscience*, **20**, 919-926. <https://doi.org/10.2741/4346>
- [32] Iorio, N., Sawaya, R.A. and Friedenberg, F.K. (2014) Review Article: the Biology, Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumours. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **39**, 1376-1386. <https://doi.org/10.1111/apt.12761>
- [33] 王媚媚, 秦晓红, 米立志. 血小板衍生长因子受体结构与功能的研究[J]. 中国科学(生命科学), 2019, 49(6): 683-697.
- [34] Hemming, M.L., Heinrich, M.C., Bauer, S. and George, S. (2018) Translational Insights into Gastrointestinal Stromal Tumor and Current Clinical Advances. *Annals of Oncology*, **29**, 2037-2045. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy309>
- [35] Appiah-Kubi, K., Lan, T., Wang, Y., *et al.* (2017) Platelet-Derived Growth Factor Receptors (PDGFRs) Fusion Genes Involvement in Hematological Malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **109**, 20-34. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.11.008>
- [36] Evans, E.K., Gardino, A.K., Kim, J.L., *et al.* (2017) A Precision Therapy against Cancers Driven by KIT/PDGFR Mutations. *Science Translational Medicine*, **9**, eaao1690. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao1690>
- [37] Gebreyohannes, Y.K., Wozniak, A., Zhai, M.E., *et al.* (2019) Robust Activity of Avapritinib, Potent and Highly Selective Inhibitor of Mutated KIT, in Patient-Derived Xenograft Models of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clinical Cancer Research*, **25**, 609-618. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1858>
- [38] Heinrich, M.C., Jones, R.L., Von Mehren, M., *et al.* (2020) Avapritinib in Advanced PDGFRA D842V-Mutant Gastrointestinal Stromal Tumour (NAVIGATOR): A Multicentre, Open-Label, Phase I Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 935-946. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30269-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30269-2)
- [39] Li, J., Zhang, X., Deng, Y., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Avapritinib in Treating Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study. *Oncologist*, **28**, 187-e114. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac242>
- [40] Kang, Y.K., George, S., Jones, R.L., *et al.* (2021) Avapritinib versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 3128-3139. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00217>
- [41] 许高奇, 张轶雯, 孔思思, 等. 酪氨酸激酶抑制剂的群体药动力学研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1899-1906.
- [42] 张轶雯, 潘宗富, 叶强, 等. 新一代 TKI 类药物瑞派替尼在胃肠间质瘤中的作用及研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(23): 2690-2694.