

# 有关胃肠间质瘤治疗几个争议问题的思考

张信华<sup>1</sup>, 李勇<sup>2</sup>

(1. 中山大学附属第一医院, 广东 广州 510080; 2. 河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

**摘要:** 胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 的主要治疗方式是外科治疗和靶向治疗。近年靶向新药有突破性进展, 但手术治疗仍然是局限期 GIST 的唯一治愈手段。全文结合文献, 就贲门部位 GIST 的外科治疗、KIT 外显子 9 突变 GIST 辅助治疗以及复发转移性 GIST 基因分型和分线治疗的争议问题进行了回顾和探讨, 期待更多相关研究和临床证据以解决类似临床决策难题。

**关键词:** 胃肠间质瘤; 外科治疗; 靶向治疗

**中图分类号:** R730.262 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)06-0429-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.06.B003

## Certain Controversial Issues in the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor

ZHANG Xin-hua, LI Yong

(1. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

**Abstract:** Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is mainly treated by surgery and targeted therapy. In recent years, targeted new drugs have emerged and make a breakthrough, but surgery is still the only curative method for primary limited GISTs. In this paper, the controversial issues of surgical treatment of cardiac GIST, adjuvant therapy of those of KIT exon 9 mutation and sequential targeted therapies due to standard lines comparing with to different mutational status in recurrent and/or metastatic GISTs were reviewed and discussed. We look forward to see more relevant research and clinical evidence to solve similar clinical decision-making problems.

**Subject words:** gastrointestinal stromal tumor; surgery; targeted therapy

2020 年末在广州召开的中国抗癌协会胃肠间质瘤专委会年会讨论了胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 诊治的几个热点争议问题, 包括贲门部位 GIST 的手术方式, KIT 外显子 (ex) 9 突变高危 GIST 的辅助治疗策略以及晚期 GIST 基因分型治疗与分线治疗。笔者就相关问题目前的临床证据和进展进行回顾, 并展望相关领域的发展趋势。

### 1 贲门或食管胃结合部 GIST 的手术治疗

贲门或者食管胃结合部 (esophagogastric junction, EGJ) 指食管和胃的交界区域, 是一个区域的定

义, 而非器官的概念。由于该部位上皮源性恶性肿瘤, 也就是癌根治性手术涉及手术入路、切除范围尤其是淋巴结清扫范围的问题, 一直广受关注且具有争议。对于食管胃结合部腺癌 (AEG), WHO 定义为肿瘤中心位于贲门齿状线上下 5 cm 范围内的腺癌, 并且跨越或接触 EGJ<sup>[1]</sup>。目前常用的分型是德国学者提出的 Siewert 分型和日本学者提出的 Nishi 分型<sup>[2-3]</sup>。贲门部位 GIST 目前没有确切定义和分型。同时, GIST 属于间叶源性肿瘤, 明显与腺癌的生物行为、生长方式以及转移途径不同。GIST 起源于黏膜下层或肌层, 呈膨胀性生长, 有假包膜, 边界清楚, 极少发生淋巴结转移<sup>[4]</sup>。因此, GIST 的手术原则是阴性切缘的肿瘤完整切除, 避免肿瘤破溃, 一般无需行淋巴结清扫<sup>[5]</sup>。对于贲门部位的 GIST, 确保肿瘤完整切除的同时, 希望保全贲门功能, 减少胃食管反流的发生, 是其手术方式的重要考量。

对于食管胃结合部 GIST, 如果术前考虑 R0 切

**通信作者:** 李勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 博士; 河北医科大学第四医院外三科, 河北省石家庄市长安区健康路 12 号 (050011); E-mail: li\_yong\_hbth@126.com

**收稿日期:** 2021-06-03

除困难,或者贲门无法保留,建议先行伊马替尼(IM)新辅助治疗降期,待肿瘤退缩稳定后再次评估手术切除的时机和方式<sup>[5]</sup>。传统的开放手术优势在于良好的显露、熟悉的操作、更好的术野保护以及客观条件限制较少。沿肿瘤假包膜分离,局部切除后缝合重建贲门,在多数体积不大的贲门部 GIST 均可适用。但开放手术创伤较大是其固有缺点。腹腔镜和机器人手术,高度依赖术者经验。近年越来越多的文献支持对于适宜部位的胃 GIST 采取腹腔镜或机器人手术切除<sup>[6-7]</sup>。但食管胃结合部属于困难部位,尽管有文献支持在有经验的中心,困难部位胃 GIST 腹腔镜切除同样可行;而机器人手术系统由于缝合更有优势,对于非适宜部位的胃 GIST,例如需要缝合重建贲门的时候,可能机器人手术系统较腹腔镜系统更有优势<sup>[8]</sup>。内镜微创切除胃 GIST 方式包括内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)和内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)以及腹腔镜和内镜联合辅助手术(laparoscopic and endoscopic cooperative surgery, LECS)。国内以及日韩近年有越来越多的报道,应用既往在食管黏膜下肿瘤(SMT)治疗中取得成功的技术——STER 治疗食管胃结合部 GIST,尤其是靠近食管侧(近似于 Siewert I 型)和骑跨贲门齿状线的 GIST(近似于 Siewert II 型)<sup>[9-10]</sup>。STER 通过在消化道的黏膜层和固有肌层之间建立人工隧道,可以一次性完整剥离绝大多数固有肌层来源的黏膜下肿瘤。内镜 STER 切除非管壁全层切除,但多数能够保证肿瘤假包膜完整;而且食管 SMT 多为平滑肌瘤等良性肿瘤,这样的技术和治疗方式无疑是食管 SMT 的最佳治疗手段。然而,对于贲门部位 GIST,内镜切除的长期肿瘤学结局仍没有数据,目前暂不适宜推广,仅建议在有经验的内镜中心,选择体积较小、倾向于良性的 GIST 进行内镜切除。此外,近年出现了一些腹腔镜手术技术改进的报道,适用于该部位 GIST。例如胃壁环形浆肌层切开、黏膜切除的手术方式,在保证肿瘤假包膜完整的前提下,利用胃黏膜的延展性,最大限度减少了胃壁浆肌层的损失,使贲门或者幽门部位的功能得以保留<sup>[11]</sup>。还有腹腔镜胃腔内手术,把腹腔镜穿刺器置入胃腔内,在胃腔内进行直视下

腔镜操作,克服了相当于 Siewert III 型尤其是大弯侧拐角处内镜切除困难的问题。腔镜器械进入胃腔显露良好,切除和缝合均明显优于内镜下操作,国内外都有成功的病例报告<sup>[12-14]</sup>。至于双镜联合手术,以内镜操作为主腹腔镜为辅还是反之,主要在于肿瘤生长方式在于腔内还是腔外,并高度依赖于术者经验。经新辅助治疗无效或者肿瘤退缩不满意,未能实现局部切除的贲门部 GIST,建议行近端胃切除附加抗反流的重建手术方式,例如间置空肠,双通道吻合或其他术式。

综上所述,食管胃结合部 GIST 属于特殊部位 GIST,应该在有经验的 GIST 或者上消化道肿瘤中心进行治疗。多科学团队协作对于不同部位、不同大小和生长方式的贲门部位 GIST 治疗方案的决策非常重要且具有实用价值。应该在遵循手术原则、确保 R0 切除的前提下,选择适宜的手术方式,尽量保留贲门功能。

## 2 KIT ex9 突变 GIST 的辅助治疗争议

GIST 术后辅助治疗的两项大宗随机对照临床试验——北美 Z9001 以及欧洲 SSGXV III 试验,为具有复发风险的 GIST 术后接受辅助治疗提供了高级别证据。Z9001 试验纳入肿瘤大于 3cm 接受完整切除的 GIST,比较安慰剂与伊马替尼(IM)400mg/d 辅助治疗一年的临床结局<sup>[15]</sup>,这是最早的评价 IM 辅助治疗的随机对照临床研究。试验入组 713 例患者,随机进入治疗组(N=359)和对照组(N=354),分别服用 400mg/d IM 或安慰剂 1 年。结果公布时,试验中位随访 19.7 个月,治疗组 1 年无复发生存率(RFS)显著优于安慰剂组(98%和 83%,HR=0.35, P<0.01)。后续更新的亚组研究结果显示, KIT ex11 突变患者从辅助治疗中获益较其他突变类型更显著,治疗组(N=173)和安慰剂组(N=173)2 年无复发生存率分别为 91%和 65% ( P<0.001)。而 ex9 突变患者,治疗组(N=22)和安慰剂组(N=13)1 年 RFS 分别为 100%和 80%(P<0.01),但 2 年 RFS 差异无统计学意义。KIT 和 PDGFRA 野生型患者两组(各 32 例)RFS 无显著性差异。Z9001 试验结果提示, KIT ex11 突变的中高危 GIST 患者可明确从 IM 辅助治疗中获益,而野生型患者则可能无效<sup>[16]</sup>。至于 KIT ex9 突变的患者能否从

辅助治疗中获益,仍需要更多临床数据进一步验证。

较 Z9001 试验稍晚进行的北欧-德国的 III 期临床试验 (SSGXV III/AIO 试验), 比较了高危 GIST 患者术后 IM 治疗 3 年对比 1 年的治疗结局<sup>[17]</sup>。结果显示, 3 年组 (N=198) 和 1 年组 (N=199) 5 年 RFS 分别为 65.6% 和 47.9% (HR=0.46,  $P<0.001$ ), 且两组术后 5 年总生存 (OS) 差异也有统计学意义 (分别为 92.0% 和 81.7%, HR=0.45,  $P=0.019$ )。试验的结果直接使高危 GIST 术后辅助治疗 3 年成为新的时限推荐。然而, 在亚组分析中, 同样显示只有 *KIT ex11* 突变者辅助治疗 3 年显著优于 1 年, *ex9* 突变 (N=26) 和 *KIT/PDGFR* 野生型 (N=33) 的患者两组差异无统计学意义。尽管野生型和 *ex9* 突变患者例数较少, 但两个辅助治疗的临床试验中均提示两者从 IM 辅助治疗中获益有限甚至不能获益。*KIT/PDGFR* 野生型 GIST 涵盖不同的亚型, 包括 *SDH* 缺陷型 GIST、NF-1 相关性 GIST、*BRAF-RAS* 突变型 GIST 以及其他罕见和未知基因突变类型的 GIST, 超过半数都对 IM 呈现原发耐药, 辅助治疗也很可能不会获益。然而, *KIT ex9* 突变 GIST 对 IM 中度敏感, 来自北美和欧洲早期的 III 期临床研究提示, *KIT ex9* 的晚期 GIST 接受 IM 800mg/d 的高剂量治疗较 400mg/d 的标准剂量治疗获益更显著<sup>[18-19]</sup>。因此临床推荐晚期 *ex9* 突变的 GIST 都应该接受高剂量 IM 治疗。Z9001 和 SSGXV III 两项试验中, 显示 *ex9* 突变患者未能从辅助治疗中获益, 但两者 IM 的辅助治疗剂量均为 400mg/d, *ex9* 突变亚组人群不能从辅助治疗中获益是由于治疗剂量不足还是确实不获益仍不明确。而 2020 年 ASCO 公布了一项欧洲的多中心回顾性研究<sup>[20]</sup>, 试图回答这个问题。研究比较了 *ex9* 突变患者 IM 400mg/d 对比 800mg/d 的辅助治疗情况, 一共 15 个中心 105 例携带 *ex9* 突变、可手术切除的 GIST 患者, 69 例 (65.7%) 接受 400mg/d 的治疗, 36 例 (34.3%) 接受 800mg/d 的治疗。两个剂量组之间的风险评分 (AFIP-Miettinen 标准) 和辅助治疗时间无统计学差异 ( $P=0.29, 0.80$ ), 且两组绝大多数为高危患者 (78% 和 88%), 中位辅助治疗时间分别为 30 个月和 36 个月。结果显示, 术后 400mg/d 组和 800mg/d 中位无病生存时间分别 73.0 个月和 61.9 个月 (HR=0.82, 95%CI: 0.47~1.47;  $P=0.50$ ), 差异未达统计学意义, 甚至高剂量组绝对值更低。这是 *ex9* 突变 GIST

比较 400mg/d 或 800mg/d IM 辅助治疗的最大宗病例对照研究, 结果提示, 对于 *ex9* 突变的 GIST, 高剂量 (800mg/d) 辅助治疗未见额外生存获益。综上几项研究, *KIT ex9* 中高危 GIST 术后辅助治疗仍存争议——标准剂量获益不确定, 高剂量不能增加获益。有必要进行更大样本多中心的真实世界研究, 确定 *ex9* 的中高危 GIST 术后辅助治疗价值。

### 3 晚期 GIST 按线治疗还是按照基因分型治疗的争议

由于 2020 年美国 FDA 批准了阿伐替尼和瑞派替尼的上市申请, 前者的适应证是 *PDGFR* *ex18* 突变的 GIST, 后者是 GIST 的标准四线治疗。2021 年 3 月我国也以同样的适应证正式批准两药应用于国内临床。因此, 目前晚期 GIST 一共有 5 种靶向药物。阿伐替尼适应证较窄, 针对 *PDGFR* *ex18* 这一特定基因的特点位点, 无论初治与否都是首选推荐。基于临床证据, 其余 4 种靶向药目前的治疗适应证是一到四线序贯使用。适应证推荐本身由于来自上市前严谨的临床对照试验, 因此按线序贯使用理应不存在争议。然而, GIST 是相对明确的基因驱动类型肿瘤, 由于 5 种靶向药的作用机制和抑制位点存在差异, 从理论、体外实验、动物试验以及临床实践上都可以证实这种差异的存在, 必然容易联想到在临床实际应用中, 是否有可能按照驱动基因的敏感类型选择靶向药或者联合用药以期精准诊治和优势互补。

要明确上述问题, 首先需要简单了解不同靶向药物的作用机制。一线标准用药 IM, 能够与 ATP 竞争性结合在跨膜酪氨酸激酶受体 (RTK) 的激酶结合域, 而 *KIT* 蛋白属于常见的 III 型 RTK, 是跨膜受体蛋白, *PDGFR* 蛋白与之高度同源, 功能相近。*KIT* 蛋白主要有胞外部分 (*ex9* 编码), 跨膜区, 近膜区 (*ex11* 编码), 激酶域 [又分为激酶结合域 (*ex13/14* 编码) 以及活化环 *ex17/18* 编码]。 *KIT* 蛋白有两种三维空间构象 (I 型—活化构象, II 型—非活化构象), 正常情况下可以互为转化, 动态平衡。IM 的作用机制在于, 激酶域的 ATP 结合位点被其占据后, 阻断了底物磷酸化和信号传导, 抑制了肿瘤细胞的增殖, 促进凋亡<sup>[21]</sup>。80% 以上的初治晚期 GIST 都表现为 *KIT* 单基因驱动的类型, 因此, IM 一线治疗的

临床获益率可达 84% 以上<sup>[18]</sup>。但是一线治疗显效以后陆续出现耐药的表现, 经过研究发现最常见的耐药原因是 *KIT* 基因存在继发位点的突变。最常见的继发突变几乎集中于结合域 (ex13/14) 和活化环 (ex17/18) 区域。编码结合域 (ex13 和 14) 的突变阻碍了 IM 与 RTK 的结合; 编码活化环 (ex17 和 18) 的突变会导致 *KIT* 趋向稳定于活化构象, 而 IM 为代表的多数“II 型 TKI”无法与活化构象的 RTK 结合。二线靶向药舒尼替尼 (SU) 和三线靶向药瑞戈非尼 (RE), 与 IM 一样, 同属 II 型 TKI; SU 可以克服结合域继发突变状态, 但对活化环 (ex17/18) 突变无效<sup>[22]</sup>; 而 RE 体外研究显示, 其对于 ex13/14 的抑制响应不如 SU, 但对部分活化环突变体有效<sup>[23]</sup>。此外, SU 和 RE 同为多靶点药物, 其存在交叉抑制 VEGFR2 的效应, 后者通过影响肿瘤血供和新生血管, 具备一定程度的肿瘤抑制效应。但 VEGFR2 抑制剂会导致高血压、手足皮肤反应等相关不良反应, 继而导致频繁的剂量调整和停药间歇, 不利于肿瘤控制。

以上就是 GIST 标准一线、二线和三线药物的主要作用机制。可见尽管二线和三线药对于 *KIT* 的抑制效应存在互补 (前者主要抑制 ex13/14, 后者对于部分 ex17/18 有较好的抑制效应), 但由于同时对 VEGFR2 有抑制, 单药副作用已经比较明显, 患者无法耐受两药联合。有研究者希望对于一线进展的患者试用 SU 37.5mg/d、3 天, RE 120mg/d、4 天的两药交替持续治疗。试验招募 13 例患者, 中位 PFS 8.4 个月<sup>[24]</sup>; 试验中发现两药均未达稳态浓度, 可能一定程度上解释了未达 1+1>2 的预期结果 (SU 二线的中位 PFS 至少 6 个月, RE 三线的中位 PFS 4.8 个月)。

随着对于耐药 GIST 研究的深入, 2020 年获批的两个新药阿伐替尼 (Avapritinib, Ava) 与瑞派替尼 (Ripretinib, RI), 以创新的作用机制, 一定程度上实现了耐药突破。Ava 是区别于 IM、SU、RE 和 RI 的 I 型酪氨酸激酶抑制剂 (I 型 TKI)。前期研究发现该化合物对于导致肥大细胞增生症的 *KIT* ex17 D816V 突变体有强大的抑制效应。而该突变体就位于活化环。与之结构和功能高度相似的突变是 GIST 较常见的, 多药耐药的 *PDGFRA* ex18 D842V 突变。随后的体外、体内以及临床试验均证实, Ava 对于 *PDGFRA* ex18 突变 GIST 高度敏感, 且抑瘤时间长<sup>[25]</sup>。而 RI 虽然同为 II 型 TKI, 但其作用机制并非与 ATP 竞争

激酶的结合, 而是从研发之初就发现了 RTK 激活依赖于“开关口袋”, 而 RI 是专门针对开关口袋研发的抑制剂。体外实验显示, 其对于 *KIT* 不同位点的原发突变与 IM 相当或优于 IM, 仅在 *KIT* ex17 D816V 与 *PDGFRA* ex18 D842V 不如 Ava; 在不同的 *KIT* 继发突变体中, 几乎均优于或至少与上述 4 个靶向药对应的优势突变体抑制效力相当<sup>[26]</sup>。RI 的创新作用机制不负众望, 在已经公布的对照安慰剂治疗四线或以上 GIST 临床试验中, 取得了显著更优的 11% 的客观缓解率和 6.1 个月的中位 PFS<sup>[27]</sup>。然而, 从 RI 公布的四线研究亚组分析显示, 中位 PFS 绝对值, 原发 ex11 突变优于 ex9, ex17 继发突变优于 ex13 继发突变<sup>[28]</sup> (具体数值和差异是否具有统计学意义没有公布), 提示 RI 也可能存在治疗人群差异, 这种差异是否确实存在并且是否能够用不同基因类型解释尚不明确 (也可能是下游通路或者旁路继发激活)。如果确实存在这种差异, 相信在 2021 年末公布的 RI 挑战 SU 的 2 线随机对照研究会更明显。

目前, 晚期 GIST 治疗还没有高级别证据证实不同靶向药可以联合或者跨线治疗。相关的临床试验均以失败告终, 例如尼洛替尼一线治疗 GIST 的尝试, 以及 Ava 对比 RE 三线治疗的尝试 (未达优效终点) 等。目前最有希望跨线成功的是 RI 对比 SU 二线治疗 GIST 的 III 期临床试验, 该试验已经入组完毕, 预计 2021 年末公布结果。在还没有更多证据出现的当下, 除外 *PDGFRA* ex18 突变无论初治与否, 均应首选 Ava, 其他的晚期 GIST 从适应证本身就限制只能按线治疗。GIST 作为相对明确的基因驱动性疾病, 在肿瘤精准治疗方面一直具有示范效应。非常期待相关的方面能够支持对 GIST 突变亚型进行细分而选择优势靶向药物治疗的临床研究, 验证并实现 GIST 更多突变亚型的精准治疗。

## 参考文献:

- [1] World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system [M]. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2010.
- [2] Siewert JR, Holscher AH, Becker K, et al. Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification[J]. *Chirurg*, 1987, 58(1): 25-32.
- [3] Nishi M, Kajisa T, Akune T, et al. Cardia cancer proposal of cancer in the esophagogastric junction[J]. *Geka Shinryo*, 1973, 15: 1328-1338.

- [4] Rossi S, Gasparotto D, Toffolatti L, et al. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(10): 1480–1491.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃肠间质瘤诊疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.  
Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines for diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors 2020 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.
- [6] Chen K, Zhou YC, Mou YP, et al. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(2): 355–367.
- [7] Inaba CS, Dosch A, Koh CY, et al. Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors: survival outcomes from the NCDB [J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(3): 923–932.
- [8] Winder A, Strauss DC, Jones RL, et al. Robotic surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors: a single center case series [J]. *J Surg Oncol*, 2020 Jun 2. [Ahead of print]
- [9] Jiao R, Zhao S, Jiang W, et al. Endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal stromal tumours: a retrospective cohort study [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4055–4061.
- [10] 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 等. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2011, 28(11): 606–610.  
Xu MD, Yao LQ, Zhou PH, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from muscularis propria layer [J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2011, 28(11): 606–610.
- [11] Tanabe K, Urabe Y, Tokumoto, et al. A new method for intraluminal gastrointestinal stromal tumor resection using laparoscopic seromuscular dissection technique [J]. *Dig Surg*, 2010, 27(6): 461–465.
- [12] Dong HY, Wang YL, Jia XY, et al. Modified laparoscopic intragastric surgery and endoscopic full-thickness resection for gastric stromal tumor originating from the muscularis propria [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(5): 1447–1453.
- [13] Conrad C, Nedelcu M, Ogiso S, et al. Techniques of intra-gastric laparoscopic surgery [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(1): 202–206.
- [14] 马志明, 刘天舟, 刘晶晶, 等. 完全腹腔镜胃腔内手术治疗胃黏膜下肿瘤 11 例 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(8): 845–847.  
Ma ZM, Liu TZ, Liu JJ, et al. Complete laparoscopic intra-gastric surgery for 11 cases with gastric submucosal tumors [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2015, 18(8): 845–847.
- [15] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9669): 1097–1104.
- [16] Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15 suppl): abstr 10006.
- [17] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall 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.
- [18] Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(8): 1093–1103.
- [19] Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (Meta GIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1247–1253.
- [20] Vincenzi B, Napolitano A, Nannini M, et al. Role of adjuvant imatinib dose in radically resected GIST harboring KIT exon 9 mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl): abstr 11533.
- [21] Scheijen B, Griffin JD. Tyrosine kinase oncogenes in normal hematopoiesis and hematological disease [J]. *Oncogene*, 2002, 21(21): 3314–3333.
- [22] Gajiwala KS, Wu JC, Christensen J, et al. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(5): 1542–1547.
- [23] Ben-Ami E, Barysaukas CM, von Mehren M, et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(9): 1794–1799.
- [24] Serrano C, Leal A, Phallen J, et al. Phase I b study of rapid alternation of sunitinib (SU) and regorafenib (RE) in patients with advanced GIST [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl): abstr 11510.
- [25] Evans EK, Gardino AK, Kim JL, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(414): eaa01690.
- [26] Smith BD, Kaufman MD, Lu WP, et al. Ripretinib (DCC-2618) is a switch control kinase inhibitor of a broad spectrum of oncogenic and drug-resistant KIT and PDGFRA variants [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(5): 738–751.
- [27] Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, 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.
- [28] Schöffski P, Bauer S, Heinrich M, et al. Ripretinib demonstrated activity across all kit/pdgfra mutations in patients with fourth-line advanced gastrointestinal stromal tumor: analysis from the phase 3 invictus study [R]. *COST*, 2020.