

# 伊马替尼在胃肠间质瘤术后辅助治疗中的20年回溯

石一航,张信华\*

中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 胃肠间质瘤是最常见的消化道间叶源性肿瘤。胃肠间质瘤对放疗和化疗不敏感,外科手术是目前治疗原发局限性胃肠间质瘤的首选治疗方式。在没有辅助治疗的情况下,超过40%的患者在完整切除术后会出现复发或者转移。伊马替尼将胃肠间质瘤的治疗从单一手术切除转变为手术与靶向治疗相结合的模式。伊马替尼最初被应用在晚期患者的治疗中,并取得了显著疗效。ACOSOG Z9000、ACOSOG Z9001、EORTC-62024等临床试验结果证明了伊马替尼也可显著改善中高危原发局限性胃肠间质瘤患者的预后,提高无复发生存率和总生存率。笔者以胃肠间质瘤的术后辅助治疗为主题,总结辅助治疗在胃肠间质瘤中的历程及现状,探讨目前伊马替尼在胃肠间质瘤辅助治疗中应用的现状及挑战。

【关键词】 胃肠间质瘤; 辅助治疗; 伊马替尼; 无复发生存率; 总生存率

## A 20-year backtrack of imatinib in postoperative adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors

Shi Yihang, Zhang Xinhua\*

Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

\*Corresponding author: Zhang Xinhua, E-mail: zhangxh\_sysu@163.com

【Abstract】 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common gastrointestinal mesenchymal tumor. GIST is not sensitive to radiotherapy and chemotherapy. Surgery is currently the preferred treatment for primary localized GIST, but more than 40% of patients experience recurrence and metastasis after resection. Imatinib shifts the treatment for GIST from a single surgical resection to a combination of surgery and targeted therapy. Imatinib was initially used in the treatment of patients with advanced GIST and achieved significant efficacy. In the field of postoperative adjuvant therapy, the results of clinical trials such as ACOSOG Z9000, ACOSOG Z9001, and EORTC-62024 have proved that imatinib can significantly improve the prognosis of patients with intermediate and high-risk primary localized GIST, and improve the recurrence-free survival and overall survival. The authors focus on postoperative adjuvant therapy of GIST, summarize the history and current situation of adjuvant therapy in GIST, and discuss the status and challenges of imatinib in adjuvant therapy for GIST.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; Adjuvant therapy; Imatinib; Recurrence-free survival; Overall survival

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一种起源于消化道Cajal细胞及其前体细胞的间叶源性肿瘤,年发病率为1/10万~2/10万,是软组织肉瘤中最常见的类型,GIST可发生在消化道的任何部位,最常见于胃和小肠,在结肠和食管较为少见<sup>[1]</sup>。GIST对放化疗不敏感,手术切除是治疗原发局限性GIST的首选方式<sup>[2]</sup>。伊马替尼

面世之前,GIST完整切除后患者5年生存率仅为50%,不完全切除则低于10%,有超过40%的患者在切除术后出现复发或转移,最终死亡<sup>[1,3]</sup>。因此,在强调完整切除肿瘤的同时,通过术后辅助治疗来降低肿瘤的复发和转移对于改善GIST患者预后极为重要<sup>[4]</sup>。

### 1 胃肠间质瘤伊马替尼靶向治疗回顾

GIST主要由KIT或血小板源性生长因子受体(platelet-

\*通信作者:张信华, E-mail: zhangxh\_sysu@163.com

derived growth factor receptor  $\alpha$ , PDGFRA)基因的功能获得性突变而致病, KIT 突变占比达 75%~80%, 最常见的突变位点为外显子 11、9<sup>[5]</sup>; PDGFRA 突变占 5%~8%, 大多为外显子 12、14 和 18。另有 12%~15% GIST 患者在 KIT 或 PDGFRA 基因上均不存在突变, 称为 KIT/PDGFRA 野生型(wild-type, WT)。WT GIST 通常由于琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 基因突变致其功能缺陷或其他罕见基因突变 (BRAF、KRAS 等) 而起病<sup>[6]</sup>。伊马替尼作为一种高选择性的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 最初被应用于慢性粒细胞白血病的靶向治疗<sup>[7]</sup>, 可竞争性结合肿瘤细胞酪氨酸激酶的 ATP 结合域来阻止肿瘤细胞增殖信号的传导, 并促进凋亡<sup>[8]</sup>。2001 年 Jones 等<sup>[9]</sup>首次将伊马替尼应用于 1 例晚期 GIST 患者, 取得显著疗效。这是 GIST 靶向治疗迈出的第一步。一项伊马替尼治疗晚期 GIST 的多中心前瞻性 II 期临床试验 (B2222) 随后开展, 最终结果显示 2 例患者 (1.4%) 获得完全缓解 (complete response, CR), 98 例患者 (66.7%) 获得部分缓解 (partial response, PR), 总体客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达到了 68.1%, 晚期 GIST 患者的中位总生存 (overall survival, OS) 期从不到 18 个月延长至 57 个月<sup>[3]</sup>。多项前瞻性多中心研究结果提示伊马替尼在大约 85% 的晚期 GIST 患者中有效<sup>[10-11]</sup>, 基于此, 2002 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准伊马替尼用于复发和转移的 GIST 一线治疗<sup>[12]</sup>。

## 2 胃肠间质瘤伊马替尼辅助治疗早期探索

参考晚期 GIST 患者的治疗, 学界也开始研究术后辅助性伊马替尼是否能够改善原发局限性患者切除术后后的生存情况。一系列以 GIST 术后伊马替尼辅助治疗为研究主题的临床试验在全世界范围内开展, 包括 ACOSOG Z9000<sup>[13]</sup>、ACOSOG Z9001<sup>[14]</sup>等。ACOSOG Z9000 试验是首个辅助治疗相关临床试验。该试验 2003 年完成入组, 是一项单臂多中心 II 期临床试验, 入组标准设定为接受 R0 或 R1 切除的原发性 GIST 且复发风险为“高危”的患者。“高危”定义为肿瘤直径  $\geq 10$  cm, 腹腔内肿瘤破裂或同时合并 5 个以内的腹膜转移肿瘤<sup>[13]</sup>。试验共入组 109 例患者, 接受伊马替尼 400 mg/d 治疗 12 个月。经过 7.7 年长时间随访, 结果提示高危 GIST 患者术后 1 年、3 年、5 年的 OS 率分别为 99%、97% 和 83%, 1 年、3 年、5 年的无复发生存 (recurrence-free survival, RFS) 率分别为 96%、60% 和 40%, 远远超过了既往未行辅助治疗的 5 年 OS 率 (35%)<sup>[13]</sup>。考虑到本试验纳入了腹腔转移的患者, 加上缺乏对照组以及样本量较少, 导致该试验结果的证据水平较低。国内于 2004 年开展的 II 期多中心临床试验是国际上最早公布伊马替尼 GIST 辅助治疗结果的临床试验之一。该试验共有 16 家教学医院参与, 招募了 57 例原发局限性高危 GIST 患者。与 ACOSOG Z9000 相比, 此项试验将 R1 切除和肿瘤转移的患者排除在外, 并首次将肿瘤的核分裂象计数作为复发风险的考量

因素, 与 Fletcher 等<sup>[15]</sup>在 2002 年提出的第一个 GIST 分级标准相匹配。试验中期结果显示 1 年 RFS 率达 96.1%, 试验不良事件发生率为 57.8%, 大多数为轻中度<sup>[16]</sup>。试验结果首次证实了中国高危 GIST 患者 12 个月的 400 mg/d 伊马替尼辅助治疗可有效减少肿瘤的复发和转移, 且耐受性良好。日本学者于 2004 年开展的单臂高危 GIST 切除术后伊马替尼辅助治疗的临床试验 (NCT00171977) 也得出了类似的结果<sup>[17]</sup>。

ASCOG Z9001 是首个大型 III 期随机对照临床试验。该试验于 2007 年 4 月结束入组, 北美的 230 家医疗机构共招募 713 例 CD117<sup>+</sup>、肿瘤  $> 3$  cm 且完整切除 (R0 或 R1) 的原发局限性 GIST 患者, 治疗组 (359 例) 和对照组 (354 例) 分别服用 400 mg/d 伊马替尼和安慰剂进行 12 个月的治疗。伊马替尼的显著疗效使得试验提前揭盲<sup>[14]</sup>。中位随访 19.7 个月结果显示治疗组和对照组的 1 年期 RFS 率分别为 98% 和 83% ( $HR = 0.35$ , 95%  $CI$ : 0.22~0.53,  $P < 0.001$ )。ACOSOG Z9000 的试验结果证明了术后辅助性伊马替尼治疗的疗效和安全性, 推动了伊马替尼于 2008 年 12 月通过美国 FDA 批准, 获得了用于 GIST 术后辅助治疗的适应证。

## 3 术后伊马替尼辅助治疗时长的探索

前述两项临床试验均采用了术后服药 1 年的治疗方案, 而两项试验最终得出的生存曲线显示 RFS 率在术后 18 个月均出现了明显降低<sup>[13]</sup>。前文所提的试验 (NCT00171977) 同样发现术后 72 周受试者的 RFS 率明显下降<sup>[17]</sup>。这不禁让人猜测 1 年的治疗时间是否尚未发挥辅助治疗的最佳效应。基于此, 学界开始就术后辅助治疗时长进行探索。欧洲癌症研究和治疗组织 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 开展的 EORTC-62024 随机对照临床试验, 将治疗延长至 2 年<sup>[18]</sup>。试验至 2008 年共入组 908 例接受 R0 或 R1 切除的中高危 GIST 患者<sup>[18]</sup>。该试验最初的主要终点是 OS, 在 2009 年的中期分析中, 研究人员考虑到由于预后的改善导致试验持续时间可能过长, 将试验的主要终点从 OS 期更改为伊马替尼治疗未失败生存 (imatinib failure-free survival, IFFS) 期。IFFS 定义为从随机分配日期起至切换到其他任何一种除伊马替尼外的 TKI 或治疗方式或者任何原因导致死亡的生存间隔<sup>[18]</sup>。EORTC-62024 试验在中位随访时间达到 9.1 年后, 最终结果显示治疗组 5 年、10 年的 IFFS 率分别为 87%、75%, 对照组为 83%、74% ( $HR = 0.87$ , 95%  $CI$ : 0.65~1.15,  $P = 0.31$ ); 治疗组与对照组的 5 年 RFS 率分别为 70% 和 63%, 10 年分别为 63% 和 61% ( $HR = 0.71$ , 95%  $CI$ : 0.57~0.89,  $P = 0.002$ ); 5 年 OS 率分别为 93% 与 92%; 10 年 OS 率为 80% 与 78% ( $HR = 0.88$ , 95%  $CI$ : 0.65~1.21,  $P = 0.43$ )<sup>[19]</sup>。最终试验结果未达到预定的主要终点, 治疗组的 IFFS 与 OS 仅呈现出一种略优于对照组的趋势。但两者的 RFS 体现出显著差异, 提示 2 年辅助治疗虽然有效地避免了 GIST 复发, 但

似乎并没有转化为OS期改善。该研究者认为治疗组OS优势未体现出统计学差异可能在于2年辅助治疗时间仍不充足。EROTC-62024的亚组分析结果显示在526例通过美军病理研究所(Armed Force Institute of Pathology, AFIP)分级标准<sup>[20]</sup>评定为高危的GIST患者中,治疗组与对照组的10年IFFS率和RFS率分别为69%和61%,48%和43%。对局限性GIST而言,辅助治疗的获益程度与复发风险呈正相关。EROTC-62024虽然未达试验终点,但其在IFFS与OS上的趋势提示在2年伊马替尼辅助治疗期仍有进一步发挥疗效的空间。由韩国Kang牵头的II期单臂的多中心临床试验(NCT00278876)佐证了这一结论。该试验入组接受完全切除的高危GIST患者47例进行伊马替尼辅助治疗2年或以上。结果公布,辅助治疗2年的患者,1年和2年的RFS率分别为97.7%和92.7%,6例患者出现复发(6/47,12.8%)<sup>[21]</sup>。

北欧开展的1年比3年辅助治疗多中心、前瞻性III期临床试验(SSG XVIII/AIO试验)将治疗时长延长至3年。该试验在欧洲24家医院共入组400例手术切除后的高危GIST患者,风险评估标准基于改良NIH分级标准<sup>[22]</sup>。Joensuu等<sup>[23]</sup>于2008年在原NIH分级的基础上将肿瘤原发部位与肿瘤是否破溃引入了评价体系,形成了改良版NIH分级。中位随访时间达到119个月后,该试验于2020年发布了最新结果。3年与1年治疗组的5年、10年RFS率分别为71.4%、52.5%和53.0%、41.8%( $HR=0.66, 95\%CI=0.49\sim 0.87, P=0.003$ )。3年治疗组的5年和10年OS率分别为92.0%和79.0%,1年治疗组分别为85.5%和65.3%( $HR=0.55, 95\%CI=0.37\sim 0.83, P=0.004$ )。SSG XVIII/AIO试验结果表明治疗3年获得了比1年更高的RFS率和OS率,并避免了大约50%死亡事件的发生,同时在更长时间的治疗中并未出现严重的不良反应。SSG XVIII/AIO试验在10年跨度上证实了对于高危的GIST患者,延长辅助治疗至3年能进一步降低术后的复发、死亡风险。我国开展的II期单中心、前瞻性、非随机对照试验将3年400 mg/d伊马替尼辅助治疗与非随机的安慰剂对照组进行对比,共入组了105例经完全切除术的中高危GIST患者(治疗组56例,对照组49例)。随访45个月后,1、2、3年的RFS率,治疗组均高于对照组(1年:100%比90%;2年:96%比57%;3年:89%比48%, $P<0.001, HR=0.188$ ),同时高危组比中危组获益更加显著(中危组3年RFS率:95%比72%;高危组3年RFS率:85%比31%)<sup>[24]</sup>。基于上述研究成果,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲肿瘤内科学会指南(European Society for Medical Oncology, ESMO)以及中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南均建议对高危GIST患者术后至少辅助治疗3年<sup>[25]</sup>。

SSG XVIII/AIO试验的生存曲线显示3年治疗组在术后3年对1年治疗组具有最大的RFS优势,术后3~5年优势逐渐减小,直至随访10年后,两者之间的RFS仅有略微

的差距。这种趋势引起学界思考:对于高危GIST辅助治疗3年是否仍未达最佳。美国于2009年开展的一项II期多中心、开放、单臂试验(PERSIST-5)将辅助治疗时间延长至5年。PERSIST-5采用AFIP标准,共入组了91例患者进行400 mg/d伊马替尼辅助治疗5年。试验结果在随访55.1个月公布。患者整体5年RFS率为90%,OS率达到95%<sup>[26]</sup>。在7例复发的入组患者中,仅有1例完成了5年的伊马替尼治疗。试验结果显示更长时间的伊马替尼辅助治疗进一步提高了伊马替尼敏感型突变患者的5年RFS率。但本试验缺乏对照且有51%的患者治疗时间不足5年,因此试验结果证据水平较低,目前5年期辅助治疗尚未得到指南推荐。目前分别由芬兰和法国牵头开展的NCT02413736试验和NCT02260505试验正在入组,两项研究分别比较3年与5年的辅助治疗和3年与6年辅助治疗的区别。

对伊马替尼辅助治疗时长的探索在不断延伸,无限制地延长服药时间,乃至终身服药是否能够对患者预后产生根本性的影响呢?2022年日本学者发表的一项前瞻性真实世界研究结果给出了他们的答案。日本研究人员招募了于2012年12月至2015年12月期间患有高危GIST的515例患者进行了真实世界中的随访调查,并将患者分为3年辅助治疗组(平均服药3.07年)和超过3.5年辅助治疗组(平均服药5.21年)<sup>[27]</sup>。研究旨在探究真实世界中超过3年标准期的长期服药治疗对预后产生的影响。中位随访时间达到6.2年后,3年辅助治疗组的5年RFS率为78.7%,超过3.5年辅助治疗组为92.7%( $P<0.001$ ),而5年OS率的对比中,3年辅助治疗组为96.2%,超过3.5年辅助治疗组为98.9%,两者未体现出差异。这一发现与SSG XVIII/AIO随访10年后的发现不谋而合。这一真实世界研究的结果说明,对于高危GIST,伊马替尼辅助治疗可能无法治愈疾病,但可以达到延迟复发的效果,然而无论服药时间长短,高危GIST患者的最终复发风险无差别。面对高危GIST患者的术后辅助时间选择,进一步延长服药时长是否对根本性改善预后存在积极意义?是否高危GIST患者中存在异质性,使得不同患者所需的服药时间不同?如果是,我们如何对其进行区别和个体化治疗?这将是研究界亟待解决的问题。

#### 4 胃肠间质瘤基因型与辅助治疗

GIST起病主要源于KIT和PDGFRA基因突变导致的KIT蛋白持续性活化,不同基因突变位点从辅助治疗中获益存在差异。GIST的众多基因型中有部分突变类型对伊马替尼不敏感<sup>[6,26]</sup>,例如PDGFRA外显子18 D842V、BRAF等。ACOSOG Z9001试验的亚组分析指出KIT外显子11点突变从辅助治疗中获益明显,而外显子9突变和WT GIST从辅助治疗中获益不显著,尤其是WT和PDGFRA D842V突变的患者。SSG XVIII/AIO试验中外显子9表现出最差的预后,治疗1年组与3年组的5年RFS率分别为42.9%和25.0%( $P=0.49$ )。相比之下,KIT外显子11突变和PDGFRA

突变(非 D842V 突变)具有更高的 RFS 率,其中外显子 11 缺失突变或插入-缺失突变明显在 3 年辅助治疗中受益明显(5 年 RFS 率:71%比 41.3%, $P<0.001$ )<sup>[28]</sup>。

*PDGFRA* D842V 突变型对伊马替尼原发耐药,因此不推荐使用伊马替尼辅助治疗<sup>[29]</sup>。阿伐替尼作为一种 I 型 TKI 在 NAVIGATOR 试验中对 *PDGFRA* 外显子 18 突变患者表现出显著改善预后的效用,并于 2020 年获得美国 FDA 批准用于 *PDGFRA* 外显子 18 突变晚期 GIST 患者的治疗,并于 2022 版 NCCN 指南中被推荐用于此类患者的术前新辅助治疗。*PDGFRA* D842V 突变 GIST 术后复发率低,目前尚无相关证据显示阿伐替尼辅助治疗能够使其获益,因此 *PDGFRA* D842V 基因型患者目前不推荐行术后辅助治疗。

晚期 *KIT* 外显子 9 突变患者可从高剂量的伊马替尼中获益,辅助治疗是否同理尚无定论。一项旨在比较 800 mg/d 与 400 mg/d 伊马替尼辅助治疗的多中心回顾性研究在欧洲 15 个中心收集了 105 例 *KIT* 外显子 9 突变的 GIST 患者的生存数据。其结果于 2020 年公布,105 例患者中 69 例接受了 400 mg/d 治疗,36 例接受 800 mg/d 治疗,两组的中位无病生存期分别为 73 个月和 61.9 个月( $HR=0.82,95\% CI:0.47\sim 1.47,P=0.50$ ),分析结果指出,对于 *KIT* 外显子 9 突变的高危 GIST,伊马替尼辅助治疗中的高剂量或标准剂量,与患者存活率并无关联<sup>[30]</sup>。另一项以 *KIT* 外显子 9 为研究对象的回顾性研究则指出目前对于 *KIT* 外显子 9 突变患者的辅助治疗策略目前尚无定论,仍需进一步研究探索<sup>[31]</sup>。

考虑到基因型对伊马替尼辅助治疗疗效的影响,治疗前进行基因检测显得尤为重要。如今随着生物技术的发展,ctDNA 液体活检等方法提供了一种实时、微创的手段,可用于检测临床相关的基因组改变,并且已应用于结肠癌等肿瘤的临床治疗中<sup>[32]</sup>。目前这一技术在 GIST 诊疗过程中的应用正在探索中。

## 5 总结

得益于近 20 年的不懈探索,伊马替尼术后辅助治疗已被证明可以延迟中高危患者的复发,并可以转化为生存获益。对于高危的患者应至少进行 3 年的辅助治疗。中危患者辅助治疗是否获益、3 年以上的辅助治疗时限延长、伊马替尼非敏感突变类型的辅助治疗决策、经历新辅助治疗接受手术后的术后辅助治疗时限等临床问题,仍存在争议。期待相关临床研究的展开和结果,为辅助治疗决策提供更多证据。

## 参考文献

[1] JOENSUU H, VEHTARI A, RIIHIMÄKI J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts [J]. *Lancet Oncol*,

2012, 13(3):265-274.

- [2] 汪明, 曹晖. 从腹部外科医师的角度审视食管胃结合部胃肠间质瘤微创治疗策略的演变发展趋势 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2021, 13(1):1-5.
- [3] DEMATTEO RP, LEWIS JJ, LEUNG D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival [J]. *Ann Surg*, 2000, 231(1):51-58.
- [4] 石维坤, 张信华, 何裕隆. 酪氨酸激酶抑制剂与手术在进展期胃肠间质瘤中的作用 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2019, 11(1):10-15.
- [5] JOENSUU H, RUTKOWSKI P, NISHIDA T, et al. *KIT* and *PDGFRA* mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6):634-642.
- [6] CORLESS CL, BARNETT CM, HEINRICH MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(12):865-878.
- [7] GOLDMAN JM, MELO JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia [J]. *NEJM*, 2001, 344(14):1084-1086.
- [8] TUVESON DA, WILLIS NA, JACKS T, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications [J]. *Oncogene*, 2001, 20(36):5054-5058.
- [9] JOENSUU H, ROBERTS PJ, SARLOMO-RIKALA M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *NEJM*, 2001, 344(14):1052-1056.
- [10] CASALI PG, ZALCBERG J, LE CESNE A, et al. Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15):1713-1720.
- [11] DEMETRI GD, VON MEHREN M, BLANKE CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. *NEJM*, 2002, 347(7):472-480.
- [12] DAGHER R, COHEN M, WILLIAMS G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(10):3034-3038.
- [13] DEMATTEO RP, BALLMAN KV, ANTONESCU CR, 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.
- [14] 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.
- [15] FLETCHER CDM, BERMAN JJ, CORLESS C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 459-465.
- [16] ZHAN WH, GROUP CGC. Efficacy and safety of adjuvant post-surgical therapy with imatinib in patients with high risk of relapsing GIST [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18\_suppl): 10045-10045.
- [17] KANDA T, NISHIDA T, WADA N, et al. Adjuvant therapy with imatinib mesylate after resection of primary high-risk gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients [J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(1): 38-45.
- [18] CASALI PG, LE CESNE A, POVEDA VELASCO A, et al. 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 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(36): 4276-4283.
- [19] CASALI PG, LE CESNE A, VELASCO AP, et al. Final analysis of the randomized trial on imatinib as an adjuvant in localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG), the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), UNICANCER, French Sarcoma Group (FSG), Italian Sarcoma Group (ISG), and Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4): 533-541.
- [20] MIETTINEN M, LASOTA J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23(2): 70-83.
- [21] KANG B, LEE J, RYU M, et al. A phase II study of imatinib mesylate as adjuvant treatment for curatively resected high-risk localized gastrointestinal stromal tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15\_suppl): e21515-e21515.
- [22] JOENSUU H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor [J]. *Human pathology*, 2008, 39(10): 1411-1419.
- [23] JOENSUU H, ERIKSSON M, SUNDBY HK, et al. Survival Outcomes Associated With 3 Years vs 1 Year of Adjuvant Imatinib for Patients With High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of a Randomized Clinical Trial After 10-Year Follow-up [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(8): 1241-1246.
- [24] LI J, GONG JF, WU AW, et al. Post-operative imatinib in patients with intermediate or high risk gastrointestinal stromal tumor [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(4): 319-324.
- [25] CASALI PG, BLAY JY, ABECASSIS N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(1): 20-33.
- [26] RAUT CP, ESPAT NJ, MAKI RG, et al. Efficacy and Tolerability of 5-Year Adjuvant Imatinib Treatment for Patients With Resected Intermediate-or High-Risk Primary Gastrointestinal Stromal Tumor: The PERSIST-5 Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): e184060.
- [27] NISHIDA T, SATO S, OZAKA M, et al. Long-term adjuvant therapy for high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world [J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(5): 956-965.
- [28] 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.
- [29] CASSIER PA, FUMAGALLI E, RUTKOWSKI P, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(16): 4458-4464.
- [30] 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(15\_suppl): 11533-11533.
- [31] CALLEJO A, FAOUZI S, BOUCH? O, et al. Starting Imatinib at 400 mg Daily in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors Harboring KIT Exon 9 Mutations: A Retrospective, Multicenter Study [J]. *Targeted Oncology*, 2021, 16(4): 485-492.
- [32] 林健梅, 韦丽丽, 王豪华. 循环肿瘤 DNA 在早期结肠癌诊疗中的临床应用 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(3): 258-261.