

酪氨酸激酶抑制剂与手术在进展期胃肠间质瘤中的作用

石维坤, 张信华, 何裕隆(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(GIST)是消化道中最常见的间叶源性肿瘤。对于局限性GIST,手术治疗是唯一的潜在治愈方法。对于进展期GIST,使用伊马替尼治疗可以显著改善预后。对进展期GIST实行手术治疗的最好人选要满足以下条件:酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗后达到有效或稳定;更少的转移灶;更可能达到R0/R1切除;术后尽快恢复TKIs治疗。多灶进展的患者不太可能从手术获益。除了考虑患者的整体状态外,还需要根据患者KIT和PDGFR α 的突变情况,设计多学科、个体化的治疗方案。

【关键词】 胃肠间质瘤; 伊马替尼; 减瘤手术

Role of tyrosine kinase inhibitors and surgery in advanced gastrointestinal stromal tumor SHI Wei-kun, ZHANG Xin-hua, HE Yu-long. Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong Province Guangzhou 510080, China

Corresponding author: HE Yu-long, Email: heyulong@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumors in the digestive tract. Surgery is the only potentially curative therapy for localized GIST. The prognosis of advanced GIST has increased substantially after the introduction of imatinib. The best candidates for surgery among patients with advanced GIST are those with stable or responding disease with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) therapy, fewer metastatic foci, and possibility of R0/R1 resection. TKIs treatment should be resumed postoperatively. Patients with multifocal progressive disease are significantly worse and these patients are unlikely to benefit from surgery. Individualization of multidisciplinary treatments needs to be designed based on c-kit and PDGFR α mutations in addition to the patient's status.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; Imatinib; Cytoreductive surgery

胃肠间质瘤(GIST)是消化道中最常见的间叶源性肿瘤。靶向药物伊马替尼用于治疗GIST,显著改善了患者的预后。进展期GIST是否行手术治疗仍然存在争议。我们将结合文献讨论酪氨酸激酶抑制剂与手术在进展期胃肠间质瘤中的作用

1 GIST介绍

1.1 概览 GIST是消化道中最常见的间叶源性肿瘤,生物学行为表现范围大,可以呈良性,也可以呈快速进展^[1]。GIST可能产生于胃肠道的各处,但最常见的原发部位是胃(50-60%),然后是小肠(30-35%),而在结肠(5%)和食管(<1%)中较少见^[2]。

GIST起源于名为Cajal的间质细胞。Cajal细胞与肠肌间神经丛相关,具有自主节律功能,协调全部胃肠道的蠕动^[3]。GIST在确诊时,肿瘤直径的中位数约为6厘米,也不乏超过20厘米的巨型肿瘤。GIST发病的年龄分布广泛,80%的患者确诊时大于50岁(中位年龄63岁)^[2]。

GIST约占软组织肉瘤的20%,年发病率约为十万分之1^[4,5]。有40%-69%的患者是因为表现出消化道出血等症状就医而确诊GIST^[6,7]。有23%-47%的恶性GIST患者在确诊时已发生转移,转移最多见于肝脏,然后是网膜和腹膜腔种植^[8,9]。手术对于可切除的,同时没有发生转移的原发性GIST是最有效的治疗方法^[10]。但是,在没有辅助治疗的情况下,术后局部复发或转移的风险可高达37%^[11]。

1.2 病理 GIST细胞在光镜下主要有三种形态:上皮样细胞、梭形细胞和前两者共存的混合型细胞^[12]。因其光镜下形态学的多样性,临床使用免疫组织化学染色用于确诊GIST。绝大多数GIST KIT(95%)^[13]和anoctamin-1(DOG-1; 98%)染色阳性^[14],同时平滑肌的生物标记物,如结蛋白

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81772579)

作者简介:石维坤,博士研究生,E-mail:840223471@qq.com;

通讯作者:何裕隆,教授,博士生导师,E-mail:heyulong@mail.sysu.edu.cn

(Desmin),染色阴性^[15]。

约75%~80%的GIST可检测出KIT基因突变,大多数发生在近膜结构域,即外显子11突变^[3]。也有少数突变发生在细胞外结构域,通常为外显子9突变(发生率约为6%),其次为激酶I、II结构域,即外显子13和17突变(患病率约为2%)^[16]。约10%至15%的GIST可检测出PDGFR α 基因突变,最常见于外显子12、14和18。不具有KIT或PDGFR α 基因突变的GIST约占5%~10%,被称为KIT/PDGFR α 野生型GIST^[17]。KIT和PDGFR α 基因高度同源,两者突变相互排斥,都会促进GIST原癌基因信号的持续传导^[5]。

2 局限性 GIST

对于局限性GIST,手术治疗是唯一的潜在治愈方法^[18]。手术过程中应尤其注意切除的完整性,保证肿瘤包膜的完整,尽可能达到R0切除^[19]。通常情况下,保证距肿瘤1~2厘米的肉眼切缘足以实现光镜下的阴性切缘^[5]。GIST很少发生淋巴结转移,因此不推荐常规行淋巴结清扫^[20]。

有一项基于10个人群系列的汇总分析,涉及了2560例未接受过辅助治疗且可行根治手术的患者。结果显示,汇总的GIST患者5年和15年无复发生存率分别为70.5%和59.9%(95%CI 56.2~63.6),这表明大约60%的局限性GIST患者通过手术治愈^[21]。

为了彻底切除肿瘤,同时避免行一些创伤较大的操作,如十二指肠GIST行Whipple术、直肠GIST行腹会阴联合切除术等,我们可以考虑术前使用伊马替尼治疗^[5]。为了使肿瘤在术前缩小达到最大程度,通常给药6~12个月之后才进行手术,并且在术后应尽快恢复使用,完成总计3年的伊马替尼治疗疗程^[21]。用药前应该设法进行肿瘤基因检测,治疗过程中需要密切监测患者的治疗效果,因为有一些GIST本身对伊马替尼不敏感,有一些GIST会产生伊马替尼耐药突变^[22]。

3 进展期 GIST

在伊马替尼用于治疗GIST之前,对于肿瘤无法切除或发生转移的GIST患者,治疗方法极为有限,中位生存期通常为10~20个月^[23]。GIST对常规细胞毒性化学治疗剂和放射治疗的反应很差^[1]。

然而,在引入酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)后,患者的生存率大幅增加。两项关于伊马替尼治疗进展期GIST的研究表明,患者的中位生存期可达51~57个月^[24,25]。

3.1 伊马替尼 伊马替尼是一种小分子TKI,具有抗ABL,BCR-ABL,KIT,PDGFR α ,PDGFR β ,ARG的活性^[26]。在使用伊马替尼之前,应对肿物行穿刺活检以明确病理诊断。此外,需尽可能行基因突变分析,因为肿瘤基因分型对伊马替尼治疗患者的选择非常重要^[27]。

具有KIT11外显子突变的肿瘤对伊马替尼治疗最敏感^[28]。KIT9外显子突变的患者较11外显子突变治疗效果

差,不过仍然可以通过提高伊马替尼的治疗剂量而获益^[29]。值得注意的是,PDGFR α D842V突变的GIST(约占全部GIST的8%)^[30]伊马替尼治疗无效^[31],但却对Avapritinib(BLU-285)敏感^[32]。

伊马替尼作为一线治疗方法用于进展期GIST,早已写入国际指南,只有在肿瘤基因分型提示伊马替尼耐药的情况下例外^[18,33]。使用伊马替尼治疗后,83~89%的患者肿瘤退缩或稳定,只有11~17%的患者表现原发耐药进展^[24]。

3.1.1 疗效评估 TKIs治疗的进展期GIST患者疗效评估与其他实体瘤相近,可以参考RECIST1.1标准,分别为:1)完全缓解;2)部分缓解;3)进展;4)疾病稳定^[34]。也有学者认为,进展期GIST靶向药物治疗后疗效评估可以分为四组:1)有效(完全缓解+部分缓解);2)疾病稳定;3)单灶进展;4)多灶进展^[35]。

然而,TKI治疗后的GIST在增强CT上表现各异,尤其是伊马替尼治疗后的GISTCT图像可以表现为由出血或囊性变性引起的肿瘤体积增大,RECIST标准可能判为进展。实际上,这类表现肿瘤实性成分被囊性变代替,属于治疗显效。所以常规应用RECIST标准进行判断可能并不完全可靠。Choi及其同事利用肿瘤大小和密度的变化制定了GIST伊马替尼治疗后CT判效的Choi标准^[36]。Choi标准已被证明是可重复的,并且分型与疾病特异性的生存率呈显著相关,RECIST标准却没有^[37]。

3.1.2 伊马替尼的用法 欧洲相关研究组织有设计两项重要III期临床研究62005^[38,39]和S0033试验^[25],将伊马替尼400mg每日一次与400mg每日两次的治疗效果进行比较。两项试验都证实了伊马替尼400mg每日一次更有意义,该结论首次报道在B2222研究^[40]。应用400mg和800mg两组剂量患者的无进展生存(PFS)和总生存(OS)没有显著差异,于是确定400mg每日一次作为标准剂量。值得注意的是,KIT9外显子突变的患者如果可以耐受高剂量治疗,应每天接受两次伊马替尼400mg治疗^[41]。

BFR14试验研究停药对伊马替尼治疗的影响。选取伊马替尼治疗有效或稳定的患者,分别使用伊马替尼1、3或5年后观察停药对疗效的影响。可见持续治疗组的疾病进展率显著小于间断治疗组,即伊马替尼治疗有效或稳定的进展期GIST患者中断药物后1年内通常会进展,研究结论支持进展期GIST伊马替尼有效和患者应持续接受治疗,不能停药^[42~44]。相似的,Rutkowski等^[45]也表明,进展期GIST转移瘤切除术后停止伊马替尼治疗与疾病进展相关。

3.1.3 伊马替尼耐药 伊马替尼耐药性可分为两类:1)原发性耐药:患者初治6个月内未达到稳定或疾病进展。2)继发性耐药:患者治疗有效持续6个月后又出现单灶或多灶进展^[1]。

尽管伊马替尼被认为是GIST最有效的治疗药物,但约有一半无法切除或转移性GIST的患者,在伊马替尼治疗后2年内出现继发性耐药^[24]。肿瘤对伊马替尼继发耐药的主要原因是KIT或PDGFR α 基因产生新的突变,从而干

抗药物的结合^[46]。突变通常位于 KIT 的 13,14 和 17 外显子以及 PDGFRA 的 18 外显子^[47,48]。

3.2 舒尼替尼 舒尼替尼是几种酪氨酸激酶(包括 KIT、PDGFR 和 VEGFRs)的抑制剂^[49],是伊马替尼耐药或伊马替尼不耐受 GIST 患者的标准治疗方法。一项伊马替尼治疗失败或不耐受的晚期 GIST 随机接受舒尼替尼治疗与安慰剂对照的 III 期临床研究显示,接受舒尼替尼治疗患者的肿瘤进展中位时间为 6.8 个月(95%CI:4.0-8.0 个月),显著优于安慰剂组;半数以上患者表现为疾病稳定(SD),客观缓解率约为 3.7-11.1%^[50]。

3.3 瑞戈非尼 瑞戈非尼是一种多靶点的 TKI,靶点有 VEGFR1-3、TEK、KIT、RET、RAF1、BRAF、PDGFR 和 FGFR。在一项 GIST 三线治疗的临床研究中,瑞戈非尼治疗组与安慰剂对照组相比,中位无进展生存期显著提高(4.8 对 0.9 个月),但是其抗肿瘤作用对反复使用 TKI 治疗后的 GIST 患者有限。大多数患者在一年内对瑞戈非尼产生耐药性或不耐受^[51]。

3.4 手术 进入 TKIs 时代,进展期 GIST 一线标准治疗选用伊马替尼。手术治疗在进展期 GIST 治疗中的作用已经降低,许多研究表明,进展期 GIST 单纯手术治疗不能使患者获益^[7,52]。但是,仅使用 TKIs 并不能治愈 GIST。以下结合文献讨论进展期 GIST 的减瘤手术治疗。

3.4.1 伊马替尼治疗和手术治疗的先后顺序 研究表明,对进展期 GIST 行伊马替尼治疗,肿瘤负荷与预后呈负相关^[24,38]。于是有学者提出这样的假设:开始伊马替尼治疗前行减瘤术可能会改善预后。

An 等^[53]回顾了 249 名进展期 GIST 患者,中位随访时间为 44 个月。他们比较了先行减瘤术($n=35$)与先进行伊马替尼治疗患者($n=214$)的预后,其中先行减瘤术的患者切除了 $\geq 75\%$ 肿瘤体积。结果表明,尽管先行减瘤术的患者肿瘤体积的基线数据明显小于对照组,但并没有改善预后。研究提示先行减瘤术对进展期 GIST 没有获益,应先行伊马替尼治疗。结合其他研究结论,进展期 GIST 行减瘤术的最佳时机不应早于伊马替尼开始后 6 个月,以便确认患者是否达到 PR 或 SD,同时最好不晚于伊马替尼开始治疗后 2 年^[54,55]。

3.4.2 对伊马替尼治疗有效的患者行减瘤术 减瘤术在伊马替尼治疗有效患者中的作用存在争议。一项 EORTC 组织的回顾性研究指出,如果可以实现手术完全切除肿瘤,那么行转移瘤切除术同时接受伊马替尼治疗的转移性 GIST 患者可以实现长期生存。他们回顾了 191 例患者,R0/R1 组的中位 OS 为 8.7 年,而 R2 组为 5.3 年($p=0.0001$)。如果排除手术时疾病进展(包括局灶性进展)的患者,则 R0/R1 组未获得中位 OS,R2 组为 5.1 年($p=0.0001$)。尽管该研究纳入了少量术前没有接受伊马替尼治疗的患者,但结果表明,如果可以实现完全切除,对转移性 GIST 患者行减瘤术可改善预后^[56]。

许多美国、欧洲和亚洲机构进行了回顾性研究,探讨

对只用伊马替尼治疗的进展期 GIST 患者行减瘤术效果如何^[57-62]。这些回顾性研究一致表明,伊马替尼治疗有效的进展期 GIST 患者行减瘤术,比伊马替尼耐药的患者行减瘤术具有更高的切除率、更长的 PFS 和 OS。然而,这些回顾性研究似乎不可避免都具有选择偏倚,倾向选择一般情况更好、肿瘤部位利于切除以及手术风险相对较低的患者行减瘤术。因此,对于伊马替尼治疗有效的进展期 GIST 患者行减瘤术是否有效,不能仅依赖回顾性研究得出的结论。

RCT 研究方面,只有少数小样本量的 RCT,研究了伊马替尼治疗的进展期 GIST 行减瘤术的预后。Xia 等^[63]将 39 例肝转移的 GIST 患者随机分配至手术组(伊马替尼术前辅助治疗+手术+伊马替尼辅助治疗)或非手术组(单独使用伊马替尼治疗),并分析其生存情况,随访 36 个月。试验结果表明,与非手术组相比,手术组的 OS 明显提高(1 年 OS 分别为 85%和 100%;3 年 OS 分别为 60%和 89.5%, $P=0.03$),不过非手术组有 3 例 PD 患者。

我国师英强教授牵头^[64]进行的一项类似的多中心 RCT,其终点事件为 PFS。该试验因入组困难提前终止,原计划 210 名患者结果只招募了 41 名。2014 年,作者汇报了对这 41 名患者的研究结果。该试验的中位随访为 23 个月(15-34 个月),结果显示手术组($n=19$)和单用伊马替尼组($n=22$)之间的 PFS 没有显著差异(2 年 PFS 分别为 88.4%和 57.7%, $P=0.089$)。由于缺乏大样本量的随机对照试验,减瘤术对伊马替尼治疗有效的进展期 GIST 患者的预后影响尚不确定。

3.4.3 对伊马替尼治疗进展的患者行减瘤术 2006 年和 2007 年,美国的两个研究机构就进展期 GIST 行 TKI 治疗后的外科治疗,分别独立进行研究。他们分别评估了连续收治的 69 名和 40 名患者的预后。这些患者都是进展期 GIST,都首先接受了 TKI 治疗,然后才施行手术。两项研究得出同样的结论:对 TKIs 治疗有效或仅表现为局灶耐药的进展期 GIST 患者,可能会从减瘤术获益。对多灶抵抗的转移性 GIST 患者,则不推荐手术治疗,一是手术的死亡率很高,二是几个月内疾病会再次进展,除非是为了处理肠梗阻等并发症引起的严重的症状或止血。值得注意的是,这些研究只有 85 例(78.8%)患者在术前仅用伊马替尼治疗,其余患者还使用了舒尼替尼治疗^[65,66]。

2017 年,上述两家研究机构汇总他们的数据,分析了 323 例 TKI 治疗的转移性 GIST 患者行 400 例手术的临床资料。试验结果显示,手术时的影像学反应分型与患者行转移瘤切除术后的中位 OS 呈显著相关(好转:未获得;稳定:110 月;单灶进展:54 月;多灶进展:26 月, $P<0.001$)。他们得出结论:在没有多灶进展的情况下,对伊马替尼治疗后的转移性 GIST 患者行减瘤术,其预后至少可以与舒尼替尼治疗相当,符合条件的患者可以考虑行手术治疗。然而,多灶进展患者手术治疗的效果非常差,不太可能从手术中获益,这些患者更多是行对症的急诊手术^[35]。

3.4.4 对舒尼替尼治疗的患者行减瘤术 Raut 等^[67]研究了 50 例使用舒尼替尼治疗的转移性 GIST 患者,他们都接受了手术治疗,并于 2010 年进行报道。结果显示,肉眼完全切除仅在 25 例(50%)患者中实现,并且切除完全与否,与手术时对舒尼替尼的反应无关。此外,术后重大并发症的发生率高达 54%,二次手术率高达 16%。于是,作者得出结论:由于不完全切除和并发症的发生率很高,是否手术应该仔细权衡症状严重程度以及其它替代治疗方法。

Yeh 等^[68]研究了 26 名舒尼替尼治疗后产生局部进展的患者,他们都接受了手术治疗。术后 III 级并发症发生率为 15.3%。在这项研究中,与未接受手术治疗的患者($n=43$)相比,舒尼替尼治疗并接受减瘤术的患者($n=26$),其 PFS 和 OS 获得了显著提高,分别为用药后 18.9 月和 27.9 月($p<0.003$ 和 $p<0.02$)。作者得出结论:手术对于接受舒尼替尼治疗后局部进展的 GIST 患者是可行的,患者需仔细挑选。

4 小结

对于进展期 GIST,使用伊马替尼治疗前实行减瘤术已被证明是没有益处的。对进展期 GIST 实行手术治疗的最佳人选要满足以下条件:TKIs 治疗后达到有效或稳定;更少的转移灶;更可能达到 R0/R1 切除;术后尽快恢复 TKIs 治疗。多灶进展的患者不太可能从手术获益。除了考虑患者的整体状态外,还需要根据患者 KIT 和 PDGFR α 的突变情况,设计多学科、个体化的治疗方案。

参考文献

- [1] Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. *Lancet*, 2007, 369(9574): 1731-1741.
- [2] Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki 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.
- [3] Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(12): 865-878.
- [4] Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e20294.
- [5] Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 973-983.
- [6] Nilsson B, Bummig P, Meis -Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden[J]. *Cancer*, 2005, 103(4): 821-829.
- [7] Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease [J]. *European Journal of Cancer*, 2002, 38: S37-S38.
- [8] 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.
- [9] Woodall CE, 3 rd, Brock GN, Fan J, et al. An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system[J]. *Arch Surg*, 2009, 144(7): 670-678.
- [10] Frankel TL, Chang AE, Wong SL. Surgical options for localized and advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(8): 882-887.
- [11] 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.
- [12] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 459-465.
- [13] Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT -Negative Gastrointestinal Stromal Tumors: Proof of Concept and Therapeutic Implications [J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2004, 28(7): 889-894.
- [14] West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(1): 107-113.
- [15] Mikami T, Terada T, Nakamura K, et al. The gastric hypercellular microleiomyoma as a precursor lesion for clinical gastrointestinal stromal tumors[J]. *Hum Pathol*, 1997, 28(12): 1355-1360.
- [16] Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(3): 791-795.
- [17] Ricci R. Syndromic gastrointestinal stromal tumors [J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2016, 14: 15.
- [18] Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8 Suppl 2: S1-41; quiz S42-44.
- [19] Hohenberger P, Ronellenfisch U, Oladeji O, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(12): 1854-1859.
- [20] Dematteo RP, Heinrich MC, El -Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 466-477.
- [21] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant

- Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(3): 244-250.
- [22] Antonescu CR, 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.
- [23] Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours [J]. *Lancet Oncol*, 2002, 3(11): 655-664.
- [24] Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4): 620-625.
- [25] Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, 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.
- [26] Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 295(1): 139-145.
- [27] von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(2): 136-143.
- [28] Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15): 1563-1570.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Arteaga C. BLU-285, DCC-2618 Show Activity against GIST [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 121-122.
- [33] Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Supplement_4): iv68-iv78.
- [34] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [35] Fairweather M, Balachandran VP, Li GZ, et al. Cytoreductive Surgery for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A 2-institutional Analysis[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(2): 296-302.
- [36] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. 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[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1753-1759.
- [37] Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1760-1764.
- [38] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial [J]. *Lancet*, 2004, 364(9440): 1127-1134.
- [39] 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.
- [40] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(7): 472-480.
- [41] Patel S, Zalcberg JR. Optimizing the dose of imatinib for treatment of gastrointestinal stromal tumours: lessons from the phase 3 trials[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(4): 501-509.
- [42] Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(9): 1107-1113.
- [43] Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10): 942-949.
- [44] Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I, et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(4): 1087-1093.
- [45] Rutkowski P, Nowecki Z, Nycowski P, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(4): 304-311.

- [46] Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(29): 4764-4774.
- [47] Reichardt P, Hogendoorn PC, Tamborini E, et al. Gastrointestinal stromal tumors I: pathology, pathobiology, primary therapy, and surgical issues[J]. *Semin Oncol*, 2009, 36(4): 290-301.
- [48] Martin -Broto J, Rubio L, Alemany R, et al. Clinical implications of KIT and PDGFRA genotyping in GIST [J]. *Clin Transl Oncol*, 2010, 12(10): 670-676.
- [49] Demetri GD, Heinrich MC, Fletcher JA, et al. Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of gastrointestinal stromal tumor patients treated with sunitinib malate after imatinib failure [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(18): 5902-5909.
- [50] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 368(9544): 1329-1338.
- [51] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 295-302.
- [52] Bischof DA, Kim Y, Blazer DG, 3rd, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors: an international multi-institutional analysis of 158 patients [J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 219(3): 439-449.
- [53] An HJ, Ryu MH, Ryoo BY, et al. The effects of surgical cytoreduction prior to imatinib therapy on the prognosis of patients with advanced GIST [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13): 4212-4218.
- [54] Bonvalot S, Eldweny H, Pechoux CL, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(12): 1596-1603.
- [55] Keung EZ, Fairweather M, Raut CP. The Role of Surgery in Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17(2): 8.
- [56] Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib -- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study)[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(4): 412-419.
- [57] Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(3): 341-346.
- [58] Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs)[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(1): 27-33.
- [59] Yeh CN, Chen TW, Tseng JH, et al. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesylate treatment [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(6): 599-603.
- [60] Mussi C, Ronellenfisch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(2): 403-408.
- [61] Park SJ, Ryu MH, Ryoo BY, et al. The role of surgical resection following imatinib treatment in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors: results of propensity score analyses [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(13): 4211-4217.
- [62] Rubio-Casadevall J, Martinez-Trufero J, Garcia-Albeniz X, et al. Role of surgery in patients with recurrent, metastatic, or unresectable locally advanced gastrointestinal stromal tumors sensitive to imatinib: a retrospective analysis of the Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(9): 2948-2957.
- [63] Xia L, Zhang MM, Ji L, et al. Resection combined with imatinib therapy for liver metastases of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Surg Today*, 2010, 40(10): 936-942.
- [64] Du CY, Zhou Y, Song C, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(10): 1772-1778.
- [65] Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15): 2325-2331.
- [66] DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(3): 347-352.
- [67] Raut CP, Wang Q, Manola J, et al. Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(2): 407-415.
- [68] Yeh CN, Wang SY, Tsai CY, et al. Surgical management of patients with progressing metastatic gastrointestinal stromal tumors receiving sunitinib treatment: A prospective cohort study [J]. *Int J Surg*, 2017, 39: 30-36.