

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.017

网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220902.1732.002.html(2022-09-05)

KIT 外显子 9 突变胃肠间质瘤患者术后使用伊马替尼对预后的影响研究*

冉攀¹, 张军^{1△}, 李娟², 吴星烨¹, 阳昊³

(重庆医科大学附属第一医院:1. 胃肠外科;2. 药学部;3. 呼吸内科 400016)

[摘要] **目的** 探讨中高危酪氨酸蛋白激酶生长因子受体(KIT)外显子 9 突变胃肠间质瘤(GIST)患者术后采用伊马替尼(IM)辅助治疗的有效性和必要性,同时探讨其预后、IM 血药浓度和 IM 服用剂量三者之间的相关性。**方法** 采用回顾性研究方法,收集 2015 年 1 月至 2021 年 10 月该院收治的中高危原发局限性 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者的临床病理资料,在排除初诊时,肿瘤已复发或远处转移、合并其他肿瘤、以及接受其他靶向药物(非伊马替尼)治疗者后,根据术后是否进行伊马替尼(IM)辅助治疗,将经纳排标准筛选过后的患者分为用药组和未用药组,根据术后每天服用的 IM 剂量,将用药组进一步亚组分析,分为高剂量组(600 mg/d)和标准剂量组(400 mg/d)。观察并比较上述各 2 组患者的术后肿瘤复发情况、基线资料、IM 血药浓度分布,采用多因素 Cox 回归分析来控制混杂因素。随访时间截至 2021 年 12 月。**结果** 本研究共纳入 54 例中高危原发局限性 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者,用药组($n=36$)与未用药组($n=18$)的基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),用药组术后无复发生存率高于未用药组,差异有统计学意义($P=0.005$),多因素 Cox 回归分析提示,IM 辅助治疗($P=0.011$)是影响患者预后的独立因素。标准剂量组($n=28$)与高剂量组($n=8$)的基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),高剂量组的 IM 血药浓度显著高于标准剂量组,差异有统计学意义($P=0.042$),2 组患者的术后无复发生存率差异无统计学意义($P=0.189$)。**结论** IM 辅助治疗是有效的,但加量治疗仍待商榷。

[关键词] KIT 外显子 9;伊马替尼;血药浓度;无复发生存;胃肠间质瘤**[中图分类号]** R735.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)22-3869-06

Effect of postoperative imatinib adjuvant therapy on prognosis in patients with KIT exon 9-mutated gastrointestinal stromal tumors*

RAN Pan¹, ZHANG Jun^{1△}, LI Juan², WU Xingye¹, YANG Hao³

(1. Department of Gastrointestinal Surgery; 2. Department of Pharmacy; 3. Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;)

[Abstract] **Objective** To investigate the effectiveness and necessity of postoperative imatinib (IM) adjuvant therapy in patients with intermediate-or high-risk KIT exon 9-mutated gastrointestinal stromal tumor (GIST), and at the same time to investigate the correlation between prognosis, IM plasma concentration, and IM dose. **Methods** A retrospective study method was used. The clinicopathological data of the patients with intermediate-or high-risk primary localized KIT exon 9-mutated GIST treated in this hospital from January 2015 to October 2021 were collected, after excluding the patients with tumor recurrence or distant metastasis at initial diagnosis, concurrent other tumors, and receiving other targeted drugs (non-imatinib) treatment, the patients after screening by inclusion and exclusion standard were divided into the medication group and the non-medication group, then the medication group was further divided into the high-dose group (600 mg/d) and standard-dose group (400 mg/d) according to the postoperative daily IM dose. The each two groups observed and compared the prognosis, baseline data, and IM plasma concentration distribution. The multivariate Cox regression analysis was adopted to control the confounding factors. The follow-up time was up to December 2021. **Results** A total of 54 cases of intermediate-or high-risk primary localized KIT exon 9-mutated GISTs were included in this study. The baseline data had no statistical difference between the medication group ($n=36$) and the non-medication group ($n=18$), $P>0.05$. The postoperative recurrence-free survival rate of the medication group was higher than that of the non-medication group, and the difference was statistically

* 基金项目:重庆市 2021 年科卫联合医学科研项目(2021MSXM335)。 作者简介:冉攀(1995—),住院医师,硕士,主要从事胃肠间质瘤研究。 △ 通信作者, E-mail: zjun2323@sina. cn.

significant ($P=0.005$). The multivariate Cox regression indicated that the IM adjuvant therapy ($P=0.011$) was an independent factor affecting the prognosis of the patients. The baseline data had no statistical difference between the standard-dose group ($n=28$) and the high-dose group ($n=8$), $P>0.05$. The IM plasma concentration in the high-dose group was significantly higher than that in the standard-dose group, and the difference was statistically significant ($P=0.042$). The postoperative relapse free survive rate had no statistical difference between the two groups ($P=0.189$). **Conclusion** The IM adjuvant therapy is effective in improving prognosis, but the method of increasing the dose of the drug to improve prognosis still needs to be further discussed.

[Key words] KIT exon 9; imatinib; blood drug level; relapse free survive; gastrointestinal stromal tumor

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是消化道最常见的间质源性肿瘤^[1-2]。多数 GIST 患者细胞中的酪氨酸蛋白激酶生长因子受体(tyrosine protein kinase growth factor receptor, KIT)原癌基因存在获得性功能突变,这种突变被广泛认为是 GIST 发病的关键因素^[3]。KIT 外显子 9 突变是 GIST 的第二大基因分型,约占每年新诊断病例的 10%,肿瘤原发部位常见于小肠^[4]。

术后 NIH 复发危险度为中高危的 GIST,需每天口服伊马替尼(imatinib, IM)行辅助治疗,其标准剂量和有效血药浓度分别为 400 mg/d 与 1 100 ng/mL,但并未强调 GIST 之间的基因分型差异^[5]。有研究报道,在晚期治疗时, KIT 外显子 9 突变 GIST 是唯一从加量 IM 治疗中获益的基因型^[4,6]。但辅助治疗时,有关中高危 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者的术后研究仍较为缺乏^[7],基于此,本研究对本院 7 年间诊治的中高危原发局限性 KIT 外显子 9 突变 GIST 行回顾性分析,分析这类型患者的临床病理特征,旨在探讨其采用 IM 辅助治疗的有效性和必要性,以及是否应增加 IM 剂量来改善预后,同时探讨其预后、IM 血药浓度和每天 IM 服用剂量三者间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性研究方法,收集 2015 年 1 月至 2021 年 10 月本院收治的 54 例中高危原发局限性 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者的临床病理资料。分为服药组和未服药组,服药组再分为高剂量组(600 mg/d)和标准剂量组(400 mg/d)。患者纳入标准:(1)病理及基因检测证实为 KIT 外显子 9 突变的 GIST,并具有完整临床病理及预后信息;(2)经过手术完整切除(R0 切除),依据 2008 年改良版 NIH 危险度分级^[8]为中高危的 GIST;(3)年龄大于或等于 18 周岁;(4)接受 IM 辅助治疗的患者需至少服药 3 个月,保证血药浓度基本达到稳态^[9],且采血前 1 个月内,未服用其他影响 IM 药代动力学的药物^[10],随访阶段未停药。排除标准:(1)初次就诊为不可切除/转移 GIST 患者;(2)随访期间行其他靶向药物治疗者(如舒尼替尼、瑞戈非尼等);(3)合并其他恶性肿瘤者。本研究经本院伦理委员会批准,审批号 2021-754。

1.2 方法

1.2.1 观察指标

IM 辅助治疗定义为患者术后(R0 切除)1 周至 1

个月,开始接受 IM 治疗至其遵医嘱停药、肿瘤复发转移或患者死亡的阶段;无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)定义为患者接受完整切除手术后至肿瘤复发转移、死亡或未次随访的时间;IM 血药浓度数值取自患者在术后接受 IM 辅助治疗时间内,行 IM 血药浓度监测的平均数值;未服药组指手术后(R0 切除)未服用 IM 的患者,服药组指手术后(R0 切除)服用 IM 的患者,标准剂量组指手术后服用 IM 的剂量为 400 mg/d 的患者(在辅助治疗中, GIST 患者口服 IM 的标准剂量为 400 mg/d,且一般耐受性良好)^[11],高剂量组指手术后服用 IM 的剂量为 600 mg/d 的患者(在进展期 KIT 外显子 9 突变的 GIST 患者中,中国患者的每天推荐剂量是 600 mg/d,而不是美国国立综合癌症网络(NCNA)指南中推荐的 800 mg/d,因为中国患者对 800 mg/d 的 IM 的耐受性明显低于欧美患者)^[12]。

1.2.2 IM 血药浓度测定

监测的血浆标本均于 GIST 专科门诊抽取。患者均于午餐时间服用 IM,并在服用 IM 的 1 d 后[服用 IM 后(24±3)h]抽取患者 3 mL 静脉血于肝素化小瓶中,血液样本在室温下以 3 000×g 离心 5 min。测量患者的术后 IM 血药浓度。血浆样本经蛋白质沉淀预处理。取 0.5 mL 血浆样品于 1.5 mL 离心管中,依次加入 100 μL 的乙腈和 50 μL 的 50%高氯酸,立即涡旋 5 s,待所有样品预处理完毕后,集中涡旋 15 s,并以 10 800 r/min 转速离心 15 min,取 400 μL 上清液,加入 50 μL 中和液(1.40 g 碳酸钾和 0.65 g 氯化钾溶解于 5 mL 纯水中),旋涡混匀,放入 4℃冰箱中静置 30 min 后,取上清液 30 μL 放入高效液相色谱系统。定量下限为 50 ng/mL。IM 血药浓度数据均由本院的岛津 HPLC LC-20A 仪器所测得。

1.2.3 随访

通过门诊、胃你肠在 APP 或电话等方式获取随访信息。随访信息包括患者手术后是否接受 IM 辅助治疗、术后生存及复发状况、每天服用的 IM 剂量和 IM 血药浓度监测等,随访频率为每 3 个月 1 次,且需复查腹部 CT 或腹部 B 超,以此判定肿瘤是否复发。随访截至 2021 年 12 月 1 日,研究终点定义为患者出现肿瘤复发或成立。

1.2.4 数据采集

以患者住院病历与门诊随访信息建立患者信息数据库(胃你肠在 APP),录入每个 GIST 患者的信息,包括性别、疾病确诊年龄、肿瘤原发部位、治疗信

息(手术记录及用药史)、基因检测(突变位点)和肿瘤病理信息(核分裂数、Ki-67 标记指数、CD117 和 CD34 阳性率)、血药浓度、术后生存及复发状况、改良版 NIH 危险度分级等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;通过 Kaplan-Meier 绘制 2 组的生存曲线,并用 Log-rank 法分析比较 2 组生存率的差异。所用检验均为双侧,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料比较

54 例中高危原发局限性 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者中,男 26 例(48.15%),女 28 例(51.85%),确诊年龄(53.30 ± 11.63)岁,肿瘤直径(7.64 ± 3.01)cm,小肠部位原发 42 例(77.78%),其他部位原发 12 例(22.22%),A502-Y503 重复 43 例突变(79.63%)。术后未接受 IM 辅助治疗者(未用药组)18 例(33.33%),术后接受 IM 辅助治疗者(用药组)36 例(66.67%)。2 组患者临床资料比较,差异均无统计学意义,见表 1。对 36 例用药组患者行进一步亚组分析,其中 28 例(77.78%)为标准剂量(400 mg/d),8 例(22.22%)为高剂量(600 mg/d);2 组患者临床资料的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 未用药组与用药组临床病理特征比较

项目	未用药组(n=18)	用药组(n=36)	t/χ ²	P
确诊年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	51.56±10.31	54.17±12.29	0.775	0.442
肿瘤直径($\bar{x} \pm s$,cm)	7.47±3.11	7.58±3.16	0.291	0.772
Ki-67 标记指数($\bar{x} \pm s$,%)	8.72±8.39	10.17±8.89	0.585	0.561
性别[n(%)]			0.148	0.700
男	8(44.44)	18(50.00)		
女	10(55.56)	18(50.00)		
肿瘤原发部位[n(%)]			—	0.298 ^a
小肠	16(88.89)	26(72.22)		
非小肠	2(11.11)	10(27.78)		
核分裂数[n(%)]			0.040	0.842
≤5 个/50 HPF	7(38.89)	13(36.11)		
>5 个/50 HPF	11(61.11)	23(63.89)		
改良 NIH 危险度分级[n(%)]			—	0.547 ^a
中危	0	2(5.56)		
高危	18(100)	34(94.44)		
突变位点[n(%)]			1.727	0.189
A502-Y503	12(66.67)	31(86.11)		
非 A502-Y503	6(33.33)	5(13.89)		
CD117[n(%)]			—	0.547 ^a
阴性	0	2(5.56)		
阳性	18(100)	34(94.44)		
CD34[n(%)]			—	0.651 ^a
阴性	1(5.56)	5(13.89)		
阳性	17(94.44)	31(86.11)		

^a:Fisher 精确概率法;—,此项无数据。

表 2 标准剂量组与高剂量组临床病理特征比较

项目	标准剂量组(n=28)	高剂量组(n=8)	t/χ ²	P
确诊年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	54.00±13.49	54.75±7.21	0.087	0.882
肿瘤直径($\bar{x} \pm s$,cm)	7.25±2.50	9.38±3.96	0.192	0.078
Ki-67 标记指数($\bar{x} \pm s$,%)	9.14±9.00	7.75±5.31	0.470	0.716
IM 辅助治疗时间($\bar{x} \pm s$,月)	32.44±22.99	36.57±17.31	0.22	0.641
性别[n(%)]			—	0.228 ^a
男	12(42.86)	6(75.00)		
女	16(57.14)	2(25.00)		
肿瘤原发部位[n(%)]			—	1.000 ^a
小肠	20(71.43)	6(75.00)		
非小肠	8(28.57)	2(25.00)		
核分裂数[n(%)]			—	1.000 ^a
≤5 个/50 HPF	9(32.14)	3(37.50)		
>5 个/50 HPF	19(67.86)	5(62.50)		

续表 2 标准剂量组与高剂量组临床病理特征的比较

临床特征	标准剂量组(n=28)	高剂量组(n=8)	t/χ ²	P
改良版 NIH 危险度分级[n(%)]			—	0.400 ^a
中危	1(3.57)	1(12.50)		
高危	27(96.43)	7(87.50)		
突变位点[n(%)]			—	1.000 ^a
A502-Y503	24(85.71)	7(87.50)		
非 A502-Y503	4(14.29)	1(12.50)		
CD117[n(%)]			—	1.000 ^a
阴性	2(7.14)	0		
阳性	26(92.86)	8(100)		
CD34[n(%)]			—	0.305 ^a
阴性	3(10.71)	2(25.00)		
阳性	25(89.29)	6(75.00)		

^a:Fisher 精确概率法;—:此项无数据。

2.2 预后分析

54 例患者中有 21 例在随访期间出现肿瘤的复发转移,全组患者中位随访时间为 47(7~82)个月,其中,用药组 9 例,未用药组 12 例。用药组患者 1 年和 3 年无复发生存率分别为 88.89%和 77.78%,未用药组患者 1 年和 3 年无复发生存率分别为 88.89%和 38.89%,2 组同时间无复发生存率比较差异有统计学意义(Log-rank, P=0.005)。见图 1。

对用药组患者行进一步亚组分析,全组中位随访时间为 40(7~79)月。其中,有 9 例在随访期间出现肿瘤的复发转移,高剂量组 4 例,标准剂量组 5 例,高剂量组 1 年和 3 年无复发生存率分别为 87.50%和 62.50%,标准剂量组 1 年和 3 年无复发生存率分别为 85.71%和 82.14%,2 组同时间无复发生存率比较差异无统计学意义(Log-rank, P=0.189)。见图 2。

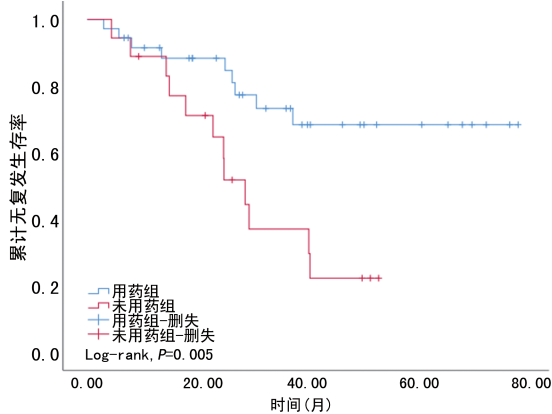


图 2 用药组与未用药组 GIST 患者无复发生存曲线比较

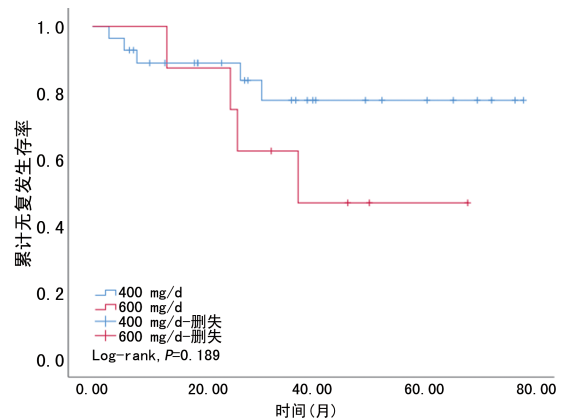


图 3 标准剂量组与高剂量组 GIST 患者无复发生存曲线比较

2.3 独立因素分析

将可能影响 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者预后的因素纳入单因素 Cox 分析,结果显示:确诊年龄、肿瘤直径、性别、肿瘤原发部位、核分裂数、改良 NIH 危险度分级和突变位点差异均无统计学意义(P > 0.05),Ki-67 标记指数和 IM 辅助治疗在单因素 Cox 分析中差异有统计学意义(P < 0.05)。将单因素分析中 P < 0.2 的 5 个变量(年龄、肿瘤直径、Ki-67 标记指数、肿瘤原发部位和 IM 辅助治疗)纳入多因素 Cox 分析,结果显示:Ki-67 标记指数、IM 辅助治疗是 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者预后的独立影响因素,差异有统计学意义(P < 0.05)。风险比(hazard ratio, HR)提示,选择 IM 辅助治疗可明显降低肿瘤复发风险(HR=0.29)。见表 3。

表 3 影响 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者无复发生存率的单因素及多因素 Cox 分析

项目	单因素 Cox 分析		多因素 Cox 分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
确诊年龄(岁)	1.03(1.00,1.07)	0.070	1.04(1.00,1.08)	0.052
肿瘤直径(cm)	1.10(0.95,1.26)	0.198	1.08(0.93,1.26)	0.316
Ki-67 标记指数(%)	1.04(1.01,1.08)	0.021	1.05(1.00,1.09)	0.032
性别		0.390	—	
男	1.00(ref)			
女	0.68(0.29,1.63)			
肿瘤原发部位		0.089		0.699
小肠	1.00(ref)		1.00(ref)	

续表 3 影响 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者无复发生存率的单因素及多因素 Cox 分析

项目	单因素 Cox 分析		多因素 Cox 分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
非小肠	0.28(0.07,1.21)		0.73(0.15,3.60)	
核分裂数		0.861	—	
≤5 个/50 HPF	1.00(ref)			
>5 个/50 HPF	0.92(0.38,2.24)			
改良 NIH 危险度分级		0.432	—	
高	1.00(ref)			
中	0.04(0.01,105.22)			
突变位点		0.452	—	
A502-Y503dup	1.00(ref)			
非 A502-Y503dup	1.47(0.54,4.04)			
IM 辅助治疗		0.008		0.011
否	1.00(ref)		1.00(ref)	
是	0.31(0.13,0.73)		0.29(0.11,0.76)	

—:此项无数据。

2.4 血药浓度分布

用药组患者 IM 血药浓度为(1 328.23±400.60) ng/mL,血药浓度分布见图 3。采用 *t* 检验评估高剂量组与标准剂量组的 IM 血药浓度分布,差异有统计学意义($P=0.042$),高剂量组的 IM 血药浓度明显高于标准剂量组,见图 4。

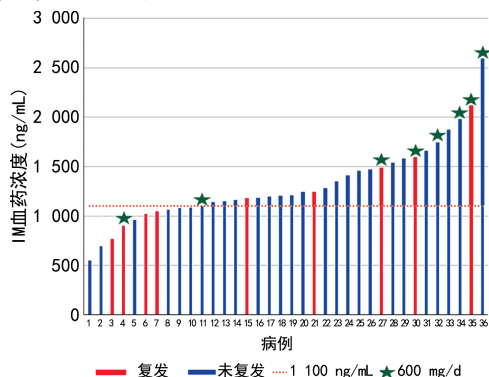


图 3 36 例中高危原发局限性 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者 IM 血药浓度分布

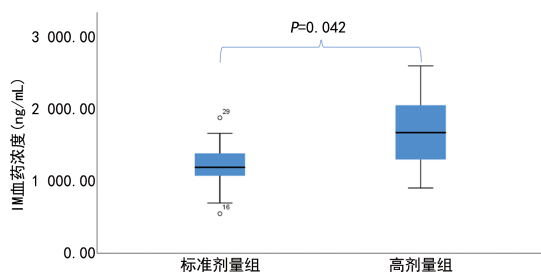


图 4 标准剂量组与高剂量组 IM 血药浓度分布

3 讨论

酪氨酸蛋白激酶生长因子受体原癌基因和血小板源性生长因子受体 α (platelet derived growth factor α , PDGFR α) 基因存在获得性功能突变,导致酪氨酸激酶活性增强,这种突变被广泛认为是 GIST 发病的关键因素^[3,13]。作为酪氨酸激酶抑制剂的 IM 具有阻断 KIT 活性的特性,这一特性被用来治疗 GIST,使酪氨酸激酶不能与下游的效应分子结合,从而导致 GIST 细胞增殖受抑制,诱导 GIST 细胞的凋亡^[14]。由此,IM 被应用于 GIST 患者术后的辅助治

疗,降低肿瘤复发率^[15]。本研究纳入 54 例中高危原发局限性 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者,按术后是否行 IM 辅助治疗分为 2 组进行生存分析,结果显示用药组与未用药组患者的预后差异有统计学意义(Log-rank, $P=0.005$),且经多因素 Cox 分析排除混杂因素后,IM 辅助治疗是影响 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者预后的独立因素。综上,接受 IM 辅助治疗对原发局限性 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者的预后改善值得肯定。

既往研究报道,治疗进展期 KIT 外显子 9 突变 GIST 接受标准剂量(400 mg/d)IM 疗效不佳,增加该类患者服用的 IM 剂量,可改善患者的预后^[4-5]。本研究纳入 36 例中高危原发局限性 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者,按术后服用的 IM 剂量分为 2 组进行生存分析,结果显示标准剂量组与高剂量组患者预后差异无统计学意义(Log-rank, $P=0.189$)。有研究报道,对于 IM 耐药的不可切除/复发转移 GIST 患者,经姑息性手术切除,减小肿瘤负荷后再次服用 IM,可达到控制肿瘤进展的目的^[16]。辅助治疗患者均已接受完整的肿瘤切除手术,与进展期 GIST 较高的肿瘤负荷相比,可能标准剂量的 IM 即可有效降低患者复发风险。与接受标准剂量比较,行高剂量 IM 治疗的 GIST 患者药物支出较高。有研究报道,患者的经济状况等社会因素,是影响 GIST 患者用药依从性的因素之一,进而可影响其预后^[17]。

患者体表面积、性别、每天用药量与其 IM 血药浓度有很高的相关性^[18],本研究发现,高剂量组与标准剂量组的 IM 血药浓度分布差异有统计学意义($P=0.042$)。高剂量 IM 治疗与高水平血药浓度的出现存在正相关性,高水平的 IM 血药浓度会导致药物不良反应程度加重和频率增加^[18-19]。GIST 患者术后口服 IM 治疗是一个长期过程,1 项 SSGXV III/AIO 的前瞻性试验中,计划服药 1 年组和 3 年组患者的总停药率分别为 13%和 26%,其中 8%和 14%患者停药原因可归因于药物不良反应^[20],无效药量的增加,对患者预后的负面连锁效应值得深思。

本研究发现,达到有效血药浓度(1 100 ng/mL)

水平以上后,肿瘤复发患者的 IM 血药浓度呈均匀分散分布,无集中趋势,这一点与相关报道一致^[9],对已接受完 R0 切除的患者,可能达到有效血药浓度后,即可有效降低 GIST 复发风险^[9]。综上,经手术 R0 切除后,中高危原发局限性 KIT 外显子 9 突变 GIST 患者接受 IM 辅助治疗,可有效降低肿瘤复发率。与接受标准剂量 IM(400 mg/d)比较,行高剂量(600 mg/d)IM 治疗的 GIST 患者的预后并未得到改善。每天服用的 IM 剂量与血药浓度呈正相关。

参考文献

- [1] SUGIYAMA Y, SASAKI M, KOUYAMA M, et al. Current treatment strategies and future perspectives for gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2022, 13(1): 15-33.
- [2] QIAN X H, YAN Y C, GAO B Q, et al. Prevalence, diagnosis, and treatment of primary hepatic gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(40): 6195-6206.
- [3] DERMAWAN J K, RUBIN B P. Molecular Pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor: a paradigm for personalized medicine [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 323-344.
- [4] NAPOLITANO A, THWAY K, SMITH M J, et al. KIT Exon 9-mutated gastrointestinal stromal tumours: biology and treatment [J]. *Chemotherapy*, 2022, 67(2): 81-90.
- [5] 沈琳, 曹晖, 秦叔逵, 等. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017 年版)[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2018, 4(1): 31-43.
- [6] LANDI B, BLAY J Y, BONVALOT S, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO)[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(9): 1223-1231.
- [7] VINCENZI B, NAPOLITANO A, FIOCCO M, et al. Adjuvant imatinib in patients with GIST harboring exon 9 KIT mutations: results from a multi-institutional european retrospective study [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(8): 1672-1679.
- [8] JUNG H, LEE S M, KIM Y C, et al. Gastrointestinal stromal tumours: preoperative imaging features to predict recurrence after curative resection[J]. *Eur J Radiol*, 2022, 149: 110193.
- [9] 万文泽, 张鹏, 曾祥宇, 等. 高危胃肠间质瘤患者辅助治疗中伊马替尼血药浓度特点及其相关临床分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(9): 848-855.
- [10] XU H, LIU Q. Individualized management of blood concentration in patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 13345-13355.
- [11] TAO K, ZENG X, LIU W, et al. Primary gastrointestinal stromal tumor mimicking as gynecologic mass: characteristics, management, and prognosis[J]. *J Surg Res*, 2020, 246: 584-590.
- [12] HAMILTON J G, SHUK E, GENOFF M C, et al. Interest and attitudes of patients with advanced cancer with regard to secondary germline findings from tumor genomic profiling[J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(7): e590-601.
- [13] PAPKE D J J R, FORGÓ E, CHARVILLE G W, et al. PDGFRA immunohistochemistry predicts PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2022, 46(1): 3-10.
- [14] FOO T, GOLDSTEIN D, SEGELOV E, et al. The management of unresectable, advanced gastrointestinal stromal tumours [J]. *Target Oncol*, 2022, 17(2): 95-110.
- [15] USHIMARU Y, TAKAHASHI T, NAKAJIMA K, et al. Real-world data on the efficacy and safety of adjuvant chemotherapy in Japanese patients with a high-risk of gastrointestinal stromal tumor recurrence[J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(5): 921-929.
- [16] YONKUS J A, ALVA-RUIZ R, GROTZ T E. Surgical management of metastatic gastrointestinal stromal tumors[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(5): 37.
- [17] 张鹏, 张军, 张波, 等. 中国胃肠间质瘤患者伊马替尼服药依从性的多中心横断面调查[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(9): 775-782.
- [18] WU X, LI J, ZHOU Y, et al. Relative factors analysis of imatinib trough concentration in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chemotherapy*, 2018, 63(6): 301-307.
- [19] XIA Y, CHEN S, LUO M, et al. Correlations between imatinib plasma trough concentration and adverse reactions in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer*, 2020, 126 Suppl 9: 2054-2061.
- [20] REICHARDT P, JOENSUU H, BLAY J Y. New fronts in the adjuvant treatment of GIST [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(4): 715-723.