

胃肠道间质瘤基因突变类型与靶向治疗相关研究进展

魏新, 焦若男, 季国忠

南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 江苏 南京 210011

摘要: 胃肠道间质瘤(GISTs)是胃肠道最常见的间叶组织源性肿瘤,与基因突变密切相关,虽然手术切除仍是治疗早期GISTs的首选,但是对于无法手术切除及术后复发的GISTs,以伊马替尼为代表的靶向治疗疗效逐渐受到肯定。术前应用伊马替尼可有效缩小肿瘤体积,减少手术中出血,增加手术成功率,术后伊马替尼辅助治疗5年可有效预防患者复发。舒尼替尼及瑞戈非尼作为二三线的代表药物同样发挥着重要作用。但是靶向药物的耐药性限制了靶向治疗的进一步发展。近年来发现一种新型小分子酪氨酸激酶抑制剂Avapritinib(又称BLU-285)针对PDGFRA D842突变的耐药型GISTs效果较好,同时免疫治疗在GISTs的治疗上逐渐掀起热潮。本文就GISTs与基因突变类型的关系、靶向治疗及靶向药物耐药性、免疫治疗等最新进展进行综述。

关键词: 胃肠道间质瘤; 基因突变; 酪氨酸激酶抑制剂; 靶向治疗; 免疫治疗

中图分类号: R 735 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)04-0556-04

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是胃肠道最常见的间叶组织源性肿瘤,起源于Cajal间质细胞^[1]。组织学上GISTs可分为三大类:梭形细胞型、上皮样细胞型和混合细胞型。免疫组化显示90%以上的GISTs表达CD117,功能未知蛋白1(DOG-1)在GISTs患者中阳性率为80%~97%。此外GISTs患者还高表达CD34(70%),可有平滑肌肌动蛋白SMA阳性(25%)。GISTs绝大多数发生于胃(50%)、空回肠(30%)、十二指肠(5%)、直肠(5%)、食管(小于1%)^[2]。起病隐匿,常于胃肠镜检查时偶然发现,预计年发病率为10~20/100万,发病率在男女之间并无明显差异。本文对GISTs基因突变类型与靶向治疗的相关研究进展做一综述。

1 GISTs 与基因突变

GISTs的发生与基因突变密切相关,GISTs常见发病机制是基因突变导致蛋白产物酪氨酸激酶持续异常激活,促进细胞增殖及抑制凋亡,促进肿瘤形成。根据GISTs患者基因突变测定可分为三类:c-kit型(约占80%~85%)、PDGFRA型(约占5%~10%)以及野生型。

在1998年首次发现c-kit突变型GISTs^[3]。c-kit作为原癌基因,产物是Ⅲ型酪氨酸激酶受体CD117,c-kit基因突变后,可形成不依赖于配体的c-kit受体二聚体,进而激活RTK介导多重信号转导途径,酪氨酸激酶持续异常激活,干扰细胞正常凋亡机制,随后形成GISTs,突变形式包括点突变、重复突变、小片段插入缺失等^[4]。在所有c-kit基因突变的GISTs中,突变位点最常发生于11号外显子,约占所有c-kit突变型GISTs的85%。11外显子编码的是胞内近膜结构域KIT蛋白,KIT蛋白生理功能是形成自抑构象阻止激酶活化环激活,11外显子突变后破坏了自抑构象形成,激酶持续自发活化。

其次为编码胞外结构域的9号外显子突变(15%)^[2],13号和17号外显子突变较为罕见。

除了c-kit基因突变型GISTs,还存在血小板源性生长因子受体 α (PDGFRA)基因突变型GISTs,约占所有GISTs的5%~10%,PDGFRA与c-kit同属Ⅲ型酪氨酸激酶家族,PDGFRA基因突变型GISTs则以磷酸转移酶区的外显子18突变为主,近膜区的外显子12突变较为少见。PDGFRA基因突变形成GISTs的过程与c-kit类似,位于细胞膜上的由PDGFRA编码的酪氨酸激酶受体异常持续活化,自抑功能缺失,进而导致GISTs形成。

还有约10%的GISTs患者并不存在c-kit或PDGFRA基因突变,称为野生型GISTs。野生型GISTs基因突变测定结果中最常见原癌基因BRAF突变、I型神经纤维瘤病(NF1)基因突变等^[5]。BRAF属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶RAF家族的一员,通过MAPK信号通路调控细胞周期及细胞增殖^[6]。BRAF V600E基因突变被认为是一种野生型GISTs的发病机制^[7]。BRAF突变型GISTs好发于小肠,具有高度恶性倾向^[8]。NF1是17号染色体NF1基因突变导致的常染色体显性肿瘤综合征,以多发性神经纤维瘤、皮肤咖啡牛奶斑等为特征,具体发病机制尚不清楚,好发于小肠,恶性程度较低,预后好^[7]。

2 GISTs 的靶向治疗

手术切除是早期治愈GISTs的主要手段,但有近50%的肿瘤完整切除患者的术后出现复发或转移^[9]。对手术无法完全切除或出现远处转移的GISTs,以及GISTs高危患者的术后处理,靶向治疗的疗效逐渐受到肯定。伊马替尼作为小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的代表药物,通过竞争性结合KIT、PDGFRA及bcrl-abl融合蛋白上的核苷酸结合位点,抑制酪氨

酸激酶及其受体磷酸化,阻断下游信号转导通路,抑制细胞增殖^[3]。研究表明约 80% 的晚期 GISTs 患者经过伊马替尼规律治疗 2~3 个月后可获得明显治疗效应,超过一半的晚期 GISTs 患者获得 5 年以上的生存期^[10],三分之一的 GISTs 患者生存期大于 9 年^[11]。

在 2017 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 年会上公布的临床 II 期 PERSIST-5 研究显示,术后存在高复发风险的 GISTs 患者术后伊马替尼辅助治疗 5 年有效预防患者复发^[12]。Lin 等^[13] 研究在术后复发高危组中服用伊马替尼 1 年、1~3 年、3~5 年、>5 年的患者,无复发生存率 (recurrence free survival, RFS) 分别为 36.5%、68.7%、71.2% 和 90.8%,总生存率分别为 36.7%、76.6%、84.0% 和 97.4%。目前推荐伊马替尼为不可手术切除以及术后复发、转移和中高危风险 GISTs 的一线治疗药物^[14]。也有观点认为 GISTs 术前需常规应用半年至一年的伊马替尼,可有效缩小肿瘤体积,减少手术中出血,增加手术成功率^[15]。

使用伊马替尼治疗的起始剂量一般推荐为 400 mg/d,每 2~3 个月进行一次疗效评估,持续时间最多 6~9 个月,不建议超过 1 年^[15]。也有学者认为应根据血药浓度检测指导用药剂量,但如何确定有效而安全的血药浓度标准,目前还在探索中^[16-17]。

伊马替尼的疗效和 GISTs 的突变方式和突变位点存在很大相关性。在 c-kit 突变型 GISTs 中,11 号外显子突变的 GISTs 对伊马替尼的敏感性远较 c-kit 其他外显子突变更高,给予伊马替尼 400 mg/d 即观察到显著疗效。同时在一些随机临床试验中,伊马替尼治疗 11 号外显子突变的疗效确实优于 9 号外显子及野生型。而 9 号外显子突变患者给予常规剂量 400 mg/d 的伊马替尼往往疗效较差,且其中位无进展生存期 (PFS) 较短^[14]。但是在 9 号外显子突变的患者组中给予伊马替尼 800 mg/d,该组的中位 PFS 比其他基因突变型病人的中位 PFS 延长^[18]。许多研究证实通过对耐药的 GISTs 患者加大伊马替尼剂量,可以提高患者的无进展生存率及总体生存率^[11]。值得注意的是,c-kit 11 号外显子的缺失突变,较其点突变或置换突变等其他突变类型相比,恶性程度明显增加,更具侵袭性,伊马替尼等靶向药物应用后效果不佳。在 c-kit 基因 11 号外显子缺失突变的 GISTs 患者,即便手术后规律应用伊马替尼,也极易出现术后复发或转移^[19]。Vincenzi 等^[2] 研究发现外显子 11 缺失突变可作为独立的不良预后因素。

PDGFRA 突变型 GISTs 对靶向药物的敏感性明显较 c-kit 差,而 PDGFRA 突变型 GISTs 中存在外显子 18 D842V 突变,更是对伊马替尼原发性耐药,即使增加伊马替尼剂量也难以获得满意疗效。但陈净慈等^[4] 发现 PDGFRA 12 号外显子点突变对伊马替尼极度敏感,常规剂量伊马替尼 (400 mg/d) 治疗后即可获得明显治疗效果,预后较好。

在使用伊马替尼治疗后超过 50% 的患者发生继发性耐药^[20-21]。因此舒尼替尼等二线治疗药物应运而生。与伊马替尼类似,舒尼替尼也是针对多靶点的 TKI,舒尼替尼主要针对 PDGFR、VEGFR、FLT-1/KDR、KIT 等位点的基因突变,通常用于对伊马替尼耐药或不能耐受伊马替尼的 GISTs 患者,尤

其是 c-kit 9 号外显子突变型的 GISTs 疗效最好^[11]。2017 版中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识推荐在使用标准剂量伊马替尼治疗后出现进展的 GISTs 患者,建议换用舒尼替尼^[22]。2017 版 NCCN 指南同样推荐伊马替尼治疗后出现局限至广泛进展的 GISTs 患者换用舒尼替尼 (1 类推荐) 或伊马替尼增量治疗 (2A 类推荐)^[23]。研究证实使用伊马替尼 (400 mg/d) 后换用舒尼替尼组的平均疾病进展时间为 10 个月,对比伊马替尼增量治疗 (800 mg/d) 组平均疾病进展时间为 5 个月 ($P = 0.012$),获益明显,尤其是对于使用伊马替尼疗效不佳的 c-kit 11 号外显子缺失突变 GISTs 患者,舒尼替尼可以显著延长疾病进展时间^[2]。

三线治疗药物如瑞戈非尼通常用于经过伊马替尼和舒尼替尼治疗失败,出现病情进展和远处转移的 GISTs 患者。2013 年瑞戈非尼已被美国 FDA 批准用于对其他 TKI 耐药的 GISTs 患者^[24]。George 等^[25] 完成的一项多中心的 II 期研究显示,瑞戈非尼针对伊马替尼/舒尼替尼治疗失败的 GISTs 临床受益率达到 79%,且该研究长期随访后发现,c-kit 11 号外显子突变使用瑞戈非尼疗效显著。Miyake 等^[26] 通过人源性异种移植 (PDOX) 模型,在外显子 11 和 17 突变型的 GISTs 中,瑞戈非尼组在抑制肿瘤生长对效果上明显优于伊马替尼组。Schvartsman 等^[27] 纳入 28 名接受伊马替尼或舒尼替尼治疗失败的 GISTs 患者,给予瑞戈非尼 120 mg/d 治疗,中位 PFS 为 8.7 个月,但是 3/4 级不良事件发生率高达 43%,包括腹泻、乏力、手足综合征等。较高的不良事件使瑞戈非尼的应用受到限制。尽管如此,瑞格非尼仍是晚期 GISTs 伊马替尼/舒尼替尼治疗失败的三线治疗方案。

3 靶向药物耐药性

3.1 原发性耐药 伊马替尼治疗半年后未获得临床缓解并且出现肿瘤进展即为原发性耐药,原发性耐药目前被认为与特殊类型的基因突变有关,发生率约为 10%^[3],基因突变类型主要为野生型或 PDGFRA D842V 突变型。

野生型 GISTs 对伊马替尼等 TKI 存在原发性耐药,据统计野生型 GISTs 对伊马替尼治疗的有效反应率仅为 14%^[28]。在 BRAF 基因突变引起的野生型 GISTs 中,通过 MAPK 信号通路,即使上游 c-kit 和 PDGFRA 未出现基因突变,也可独立激活下游 RAS\RAF\MEK 通路,这也成为对 TKI 耐药的机制之一。Falchook 等^[29] 对 1 例 BRAF V600E 突变的 GISTs 患者使用 BRAF 抑制剂达拉非尼治疗,24 周后肿瘤体积缩小了 20%。因此野生型 GISTs 的靶向药物研发近来逐渐成为热点。

PDGFRA 外显子 18 D842V 突变型 GISTs 对目前的 TKI 均有原发耐药^[30]。李军等^[19] 对 185 例 GISTs 患者基因突变测定,发现 10 例 PDGFRA 突变均为 D842V 耐药突变。陈净慈等^[4] 同样对 133 例 GISTs 进行基因突变测定,11 例 PDGFRA 突变中存在 4 例 D842V 突变,相关文献报道 D842V 突变占所有 PDGFRA 突变的 70%,所以针对 PDGFRA D842V 突变的靶向治疗成为一大难题。最新研究证实 Avapritinib 作为一种新型 TKI,又称 BLU-285,可以有效抑制 PDGFRA D842V 突变体的活性^[31],体外实验证实 BLU-285 可以阻断 PDGFRA D842V

突变的肥大细胞株,在体内实验中能够抑制肿瘤生长及促进细胞凋亡^[32]。在另一项研究中,共有 15 例 PDGFRA D842V 突变的患者接受 BLU-285 治疗,其中 14 例患者出现了影像学上的肿瘤缩小,且均耐受良好^[33]。2017 年 ASCO 大会公布了 BLU-285 的 I 期临床研究结果,共两个队列,入组了 72 例患者,BLU-285 治疗组疾病控制率为 100%,采用最新的 GISTs 靶向疗效评估标准即 CHOI 标准来判断,100% 的患者达到了部分缓解。目前 BLU-285 即将开展 III 期临床研究,为 D842V 耐药突变的治疗提供了新的研究方向。

3.2 继发性耐药 继发性耐药是指患者在 TKI 初始治疗下有效,患者病情可获得明显缓解,随着治疗时间延长反而出现肿瘤进展。据统计超过 80% 的患者因继发性耐药导致疾病进展^[34]。目前认为二次突变是继发性耐药最主要的原因。

李军等^[19]通过对使用靶向药物治疗后出现复发及转移的 GISTs 进行基因突变检测后发现,约 85% 存在二次突变,其中 c-kit 基因外显子 13、14、17、18 最容易发生二次突变,以点突变为主,插入突变、重复突变和混合突变较少见。c-kit 基因里 13、14 外显子为激酶 ATP 结合部位,17、18 外显子为受体活化环^[35]。经过二次突变后改变了 c-kit 以及 PDGFRA 基因的酪氨酸激酶结构域,成为 GISTs 对靶向药物继发性耐药的主要机制。

但也有部分继发性耐药的 GISTs 患者中并不存在二次突变,猜测可能与 KIT 基因的缺失、c-kit 受体扩增、信号旁路出现或者其他受体酪氨酸激酶的活化取代 KIT 成为致病因素。也有观点认为可能与下游的信号通路的分子改变相关。因部分继发性耐药且未出现二次突变的 GISTs 患者在使用针对下游信号通路的抑制剂后出现肿瘤缩小^[3],临床症状明显好转,这为继发性耐药的治疗提供了新的方向。

4 展望

虽然靶向药物治疗 GISTs 疗效得到肯定,但是有相当一部分患者对于伊马替尼耐药甚至对于二线、三线药物都存在耐药。同时野生型 GISTs 的发病机制迄今为止仍不十分明确,如何针对野生型 GISTs 使用靶向治疗成为最大的难点。如何避免靶向治疗后二次突变并引起继发性耐药目前也未达成共识。但是对临床确诊的 GISTs 患者常规行基因突变分析,根据突变类型选择合适的靶向药物以及药物的最适剂量,从而实施个体化、差异化的分子靶向治疗并评估预后,将成为未来的治疗趋势。

除了靶向治疗,免疫治疗在 GISTs 的治疗中越来越受到重视,目前主流的免疫治疗是通过单克隆抗体阻断免疫检查点如 PD1/PD-L1、CTLA-4 等,观察对肿瘤的抑制效果。CTLA-4 又名 CD152,是倍受关注的免疫检查点分子,伊匹木单抗(ipilimumab)是抗 CTLA-4 单克隆抗体,在 MD 安德森癌症中心开展的一项对靶向药物耐药 GIST 患者采用伊马替尼联合伊匹木单抗治疗的研究中,9 例靶向药物耐药的 GISTs 患者,有 1 例野生型 GISTs 患者在联合治疗中获益^[36]。另外一项研究显示,在 c-kit 外显子 11 突变的小鼠模型中,抗 CD40 抗体可以激活小鼠体内肿瘤相关巨噬细胞,在体外直接抑制肿瘤

生长^[37]。所以近来有学者提出靶向治疗联合免疫治疗 GISTs,但免疫治疗目前尚有许多问题需要解决,相信会成为未来 GISTs 治疗的新契机,也相信未来会有更多新型靶向药物问世,给 GISTs 治疗带来新的希望。

参考文献

- [1] 赵晶晶,邹晓平. 胃肠道间质瘤预后相关分子标记物的研究进展[J]. 中国临床研究,2019,32(5):686-688.
- [2] Vincenzi B, Nannini M, Fumagalli E, et al. Imatinib dose escalation versus sunitinib as a second line treatment in KIT exon 11 mutated GISTs: a retrospective analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43):69412-69419.
- [3] 韩振宇,郑吉阳,周威,等. 胃肠道间质瘤基因突变及靶向治疗进展[J]. 西南国防医药,2018,28(6):599-601.
- [4] 陈净慈,吴焕文,陆俊良,等. 胃肠道间质瘤 c-KIT, PDGFRA 基因突变及 CD117, DOG-1 蛋白的表达情况[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(2):257-266.
- [5] Zheng Y, Zheng X, Li S, et al. Identification of key genes and pathways in regulating immune induced diseases of dendritic cells by bioinformatic analysis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6):7585-7594.
- [6] 时姗姗,王璇,夏秋媛,等. BRAF V600E 突变特异性抗体在胃肠道间质瘤中的应用[J]. 中华病理学杂志,2016,45(8):566-570.
- [7] 糜睿. 胃肠道间质瘤的基因研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(10):1341-1347.
- [8] Agaram NP, Wong GC, Guo T, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47(10):853-859.
- [9] Nishida T. Asian consensus guidelines for gastrointestinal stromal tumor; what is the same and what is different from global guidelines [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6):1-11.
- [10] Blank 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.
- [11] 罗云. 胃肠道间质瘤基因突变与分子靶向治疗的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2015, 28(4):217-221.
- [12] Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Extended treatment with adjuvant imatinib (IM) for patients (pts) with high-risk primary gastrointestinal stromal tumor (GISTs): The PERSIST-5 study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(7):15-16.
- [13] Lin JX, Chen QF, Zheng CH, et al. Is 3-years duration of adjuvant imatinib mesylate treatment sufficient for patients with highrisk gastrointestinal stromal tumor? A study based on long-term follow-up [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(4):727-734.
- [14] CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(11):1025-1032.
- [15] Ishikawa T, Kanda T, Kameyama H, et al. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumor [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(7):1-7.

- [16] Yoo C, Ryu MH, Kurokawa Y, et al. Serial monitoring of imatinib pharmacokinetics (PK) in perioperative imatinib treatment in patients (pts) with gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Results from the multinational phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (11):4-5.
- [17] Zhuang W, Qiu HB, Chen XM, et al. Simultaneous quantification of Imatinib and its main metabolite N-emethyl-Imatinib in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to therapeutic drug monitoring in patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(12):1-11.
- [18] Yoo C, Ryu MH, Ryoo BY, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of imatinib dose escalation to 800 mg/day in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *Inve New Drug*, 2013, 31 (5):1367-1374.
- [19] 李军, 蔡航航, 王渝. 胃肠道间质瘤 c-Kit 及 PDGFRA 基因突变与临床病理特征、免疫表型及预后的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(8):834-839.
- [20] Gao X, Xue A, Fang Y, et al. Role of surgery in patients with focally progressive gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:22840.
- [21] Wozniak A, Gebreyohannes YK, Debiec-Rychter M, et al. New targets and therapies for gastrointestinal stromal tumors[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(12):1117-1129.
- [22] Li J, Ye Y, Wang J, et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(4):281-293.
- [23] George S. Evolving Treatment of Soft Tissue Sarcoma [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(5S):733-736.
- [24] Lim KT, Tan KY. Current research and treatment for gastrointestinal stromal tumors [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(27):4856-4866.
- [25] George S, Wang Q, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(19):2401-2407.
- [26] Miyake K, Kawaguchi K, Kiyuna T, et al. Regorafenib regresses an imatinib-resistant recurrent gastrointestinal stromal tumor (GISTs) with a mutation in exons 11 and 17 in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17 (6):722-727.
- [27] Schvartsman G, Wagner MJ, Amini B, et al. Treatment patterns, efficacy and toxicity of regorafenib in gastrointestinal stromal tumour patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1-7.
- [28] Ravegnini G, Nannini M, Sammarini G, et al. Personalized Medicine in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): Clinical Implications of the Somatic and Germline DNA Analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (7):15592-15608.
- [29] Falchook GS, Trent JC, Heinrich MC, et al. BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(2):310-315.
- [30] Oppelt PJ, Hirbe AC, Van Tine BA. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(3):466-473.
- [31] Evans EK, Hodous BL, Gardino AK, et al. Abstract 791: BLU285, the first selective inhibitor of PDGFR α D842V and KIT Exon 17 mutants [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15):791.
- [32] Gebreyohannes YK, Zhai ME, Wozniak A, et al. Efficacy of BLU-285, a novel, potent inhibitor of Exon 17 Mutant KIT and PDGFRA D842V, in patient-derived xenograft model of gastrointestinal stromal tumor (GISTs) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(9):4-5.
- [33] Anon. BLU-285, DCC-2618 Show Activity against GISTs [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2):121-122.
- [34] 赵宏. 伊马替尼耐药后, GISTs 病人的治疗选择瑞戈非尼对伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的晚期胃肠道间质瘤的疗效和安全性 (GRID): 一项国际、多中心、随机、安慰剂对照、III 期试验解读 [J]. *肝癌电子杂志*, 2017, 4(1):34-40.
- [35] 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 USA*, 2009, 106(5):1542-1547.
- [36] Reilly MJ, Bailey A, Subbiah V, et al. Phase I clinical trial of combination imatinib and ipilimumab in patients with advanced malignancies [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5:35.
- [37] Zhang JQ, Zeng S, Vitiello GA, et al. Macrophages and CD8⁺ T cells mediate the anti-tumor efficacy of combined CD40 ligation and imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(4):345-346.

收稿日期:2019-09-18 修回日期:2019-10-15 编辑:石嘉莹