

·综述·

胃肠间质瘤领域新药临床研究的现状与进展

董智 李健

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142

通信作者:李健,Email:oncogene@163.com



扫码阅读电子版

【摘要】 伊马替尼开启了胃肠间质瘤(GIST)精准治疗的新时代,而近年来面对伊马替尼的耐药,始终缺乏令人满意的治疗药物。近期一系列新药的出现,不仅为打破这一局面带来了新的希望,同时再次验证了GIST药物研发仍需锁定驱动基因作为主要靶点。其中以阿泊替尼和瑞普替尼为代表的药物,显示出了令人惊喜的疗效,同时,其可能带动GIST药物治疗开启新的局面。以不同原发基因突变与继发耐药突变为引导的GIST药物精准治疗,必将取代传统的依据治疗线数的指南推荐。

【关键词】 胃肠间质瘤; 精准治疗; 驱动基因; 新药研发

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200701-00389

Current status and progress in novel drug research for gastrointestinal stromal tumors

Dong Zhi, Li Jian

Department of Gastrointestinal Oncology, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Li Jian, Email: oncogene@163.com

【Abstract】 Imatinib has created the era of precise treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST). However, in recent years, there has been a lack of satisfactory drugs for imatinib resistance. Recently, the emergence of a series of new agents not only brings new hope to break this situation, but also verifies that the drug development of GIST treatment still needs to lock the driving gene as the main target. New drugs, such as avapritinib and ripretinib, have shown surprising therapeutic efficacy, which may lead to a new situation in the treatment of GIST. The precise treatment of GIST guided by different primary gene mutations and secondary drug resistance mutations will replace the traditional guidelines based on the number of treatment lines.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; Precise treatment; Driving gene; Drug development

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200701-00389

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)作为胃肠道最常见的间质来源肿瘤,已被证实与KIT和血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFRA)功能性基因突变密切相关^[1-2]。从2000年第1例GIST患者接受伊马替尼治疗到现在正好走过20年,伊马替尼已经彻底改变了GIST患者治疗模式,显著延长晚期GIST患者生存,尤其是对外显子11突变人群,中位无进展生存期(progression free survival, PFS)达20个月,生存时长超过5年^[3-4]。同时,舒尼替尼与瑞戈非尼被批准为用于转移性GIST的二线与三线治疗,PFS分别为6.2个月与4.8个月,但对于转移性GIST特别是耐药后GIST治疗的需求依旧是不足的^[5-6]。同时,对于几乎全部酪氨酸激酶抑制均耐药的磷酸化的PDGFRA-D842V突变GIST,仍急需敏感的药物来提供有效的治疗方法。本文将聚焦GIST领域新药研究进展,探讨未来晚期GIST药物治疗发展方向。

一、胃肠间质瘤新药临床研究现状

自2010年至今,在clinicaltrials.gov网站上共有211项GIST药物临床研究,其中涉及新药的临床研究共81项,包括了75项靶向药物以及6项免疫治疗研究。晚期GIST靶向新药物研发,主要遵循两个策略,一个是开发针对已知耐药基因的、具有更高选择性的KIT与PDGFRA基因高效抑制剂,例如针对PDGFRA外显子18 D842V与KIT外显子17突变的avapritinib、PDGFRA抑制剂crenolanib、KIT开关抑制剂ripretinib、KIT外显子11抑制剂peixidartinib、KIT外显子17抑制剂PLX9486以及泛KIT/PDGFRA抑制剂AZD3229;另外一种则是开发针对其他信号传导通路,包括KIT/PDGFRA下游信号传导通路以及旁路的成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)抑制剂、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂、热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)抑制剂等。近几年备受关注的avapritinib、ripretinib今年已相继获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,其他针对KIT/PDGFRA抑制剂与多靶点抑制剂如dovitinib、cabozantinib、famitinib正在临床试验阶段。

从药物类型上来看,除了酪氨酸激酶抑制剂,封闭KIT和PDGFRA蛋白的新型抗体治疗是GIST治疗的新思路,给予靶向KIT单克隆抗体,可以减少细胞表面的KIT基因表达,

并可以增强巨噬细胞的吞噬作用,增强抗肿瘤免疫反应,抑制肿瘤的生长^[7]。一项 GPR20 抗体偶联药物 DS-6157a 在晚期 GIST 患者首次人体一期临床研究 (clinicaltrials 注册号: NCT04276415) 也在开始进行中,值得进一步关注。

与此同时,国内也开展了针对耐药 GIST 的临床研究,达沙替尼三线治疗耐药 GIST 临床研究 (clinicaltrials 注册号: NCT02776878) 已完成数据分析,安罗替尼二线治疗转移性 GIST 多中心研究已完成受试者入组 (clinicaltrials 注册号: NCT04106024),相信未来会为国内患者带来更多药物选择。

二、胃肠道间质瘤新药临床研究进展

笔者从 clinicaltrials 官网上查阅了 2011 年至今的 GIST 新药的临床注册研究资料,总结见表 1^[8-17]。另外,本文针对相对有前景或初期疗效较好的新药作进一步介绍,以供后续临床研究参考。

1. 阿泊替尼 (ayvakit, avapritinib, BLU-285): 阿泊替尼是一种对 *KIT* 活化环突变有明显抑制效应的 I 型抑制剂,对 *PDGFRA* D842V 与 *KIT* 外显子 17 D816V 突变显示出良好的抑制肿瘤作用^[18]。一期临床研究 NAVIGATOR 纳入 43 例携带 *PDGFRA* 外显子 18 突变 (38 例为 D842V 突变) 患者,中位随访 10.6 个月时,该亚组人群客观缓解率达 86%,中位 PFS 和总生存期 (overall survival, OS) 均未达到^[8]。基于这项优异的数据,美国 FDA 批准阿泊替尼用于晚期 *PDGFRA* 外显子 18 突变的转移性 GIST 治疗^[19]。而在总体人群的疗效评估中,客观缓解率获得了 22%,显著优于既往的研究药物在耐药 GIST 研究中的表现,但 PFS 仅为 3.7 个月,其中对 *KIT* V654A 和 T670I 突变 GIST 几乎无效,也从另一个角度证实了阿泊替尼是一个高效的窄谱 *KIT/PDGFRA* 抑制剂,其有自己的治疗优势人群,但也可能对部分突变患者完全无效。

在随后进行的对比瑞戈非尼三线或四线治疗转移性 GIST 的三期前瞻性随机对照试验 VOYAGER 研究 (clinicaltrials 注册号: NCT03465722) 中,证实了人们的担忧,研究未能达到主要终点 (中位 PFS: 4.2 个月比 5.6 个月),常见不良反应包括水肿、恶心、乏力、消化不良、呕吐、食欲下降、腹泻,贫血是最常见 3 度不良反应。需要注意的是,由于阿泊替尼可透过血脑屏障,26% 患者出现 1~2 级可逆认知功能障碍^[9]。中国正在开展阿泊替尼三线或四线治疗转移性 GIST 的二期研究 (clinicaltrials 注册号: NCT04254939)。

阿泊替尼因其对 *PDGFRA* D842V 突变的高效抑制作用,其极有可能成为这一亚组人群的首选治疗药物。但由于 VOYAGER 研究的失败,为其在其他突变类型 GIST 治疗中的前景蒙上了阴影。未来进一步研究数据的公布,可能有助于人们对阿泊替尼在不同基因突变亚组 GIST 中的治疗作用进行更加精准的评估。同时,在 VOYAGER 研究中,阿泊替尼获得 17% 的客观缓解率^[9]。依旧是在同类药物中表现最为出色的数据,缓解率的提供能否为耐药 GIST 患者带来二次手术机会,同样是外科医生在未来对阿泊替尼关注的焦点。

2. 瑞普替尼 (ripresitinib, DCC-2618): 与阿泊替尼同时受到国际广泛关注的是瑞普替尼,但其与阿泊替尼窄谱高效的特点不同,瑞普替尼是一种 II 型 *KIT* 开关抑制剂 (switch pocket inhibitor),通过与开关口袋结合而充当抑制开关的结构替代物,防止了激活环进入开关袋,从而将激酶锁定在非活性状态,抑制下游信号传导,是泛 *KIT* 高效抑制剂,同时其在体外表现对多种 *KIT* 突变 GIST 细胞系有效的抗肿瘤作用^[20-21]。

2019 年,欧洲肿瘤年会口头报告了瑞普替尼对比安慰剂四线及四线以上治疗转移性 GIST 的三期临床研究 INVICTUS 的数据,该研究达到了主要研究终点 (PFS: 6.3 个月比 1.0 个月),与安慰剂相比,接受瑞普替尼治疗患者肿瘤进展或死亡风险降低了 85%,中位 OS 为 15.1 个月,3~4 度不良反应主要为贫血 (9%)、腹痛 (7%)、高血压 (7%)^[10]。2020 年 5 月, FDA 批准了瑞普替尼四线治疗转移性 GIST 的适应证。目前,瑞普替尼对比舒尼替尼二线治疗转移性 GIST 的全球三期临床研究正在进行中 (clinicaltrials 注册号: NCT03673501),中国正在进行瑞普替尼四线治疗转移性 GIST 的二期临床研究 (clinicaltrials 注册号: NCT04282980)。

由于瑞普替尼作用于激酶通路的最后环节,理论上,其对不同继发耐药突变均具有强效抑制作用,但尚未有瑞普替尼治疗与基因分型临床数据报告,因此不同基因突变类型 GIST 的瑞普替尼的疗效是否存在差异,仍需要等待进一步的数据发布。

3. crenolanib: crenolanib 是一种新型的 III 型受体酪氨酸酶抑制剂,用于治疗 *PDGFRA* D842V 突变 GIST,同时对其他类型 *PDGFRA* 突变也显示出强有力的抑制作用,但是对 *KIT* 通路无效。临床前以及一期研究显示了其对 GIST 相关的 *PDGFRA* 突变激酶的活性抑制作用,至少比伊马替尼高 100 倍,尽管其对 *PDGFRA* 突变抑制作用类似于阿泊替尼,但由于其作用靶点较为广泛,可能因此带来更多的不良反应^[22]。目前 crenolanib 的三期临床临床研究正在进行中 (clinicaltrials 注册号: NCT02847429)。

4. AZD3229: AZD3229 是一种高效且选择性的 *KIT/ PDGFRA* 小分子抑制剂,对原发性和耐药性 *KIT/ PDGFRA* 突变谱均有效,同时无 VEGFR2 抑制作用,因此不良反应可能相对较轻。细胞与动物模型研究显示,对比包括阿泊替尼与瑞普替尼在内的多种小分子酪氨酸激酶抑制剂,具有更强的抗 *KIT/ PDGFRA* 作用^[23]。因此, AZD3229 临床研究将来一定会引起广泛的关注。

5. cabozantinib: cabozantinib 是靶向 MET、VEGFR2/KDR、RET、KIT、AXL 和 FLT 的多靶点抑制剂。二期 CaboGIST 研究,旨在评估 cabozantinib 在伊马替尼和舒尼替尼治疗进展的转移性 GIST 的疗效,2019 年报道初步结果,显示在纳入的 50 例患者中,客观缓解率为 14%, PFS 为 5.5 个月, OS 为 18.2 个月^[12]。显示出一定的疗效。

6. MEK 抑制剂 binimetinib 联合多靶点抑制剂 pexidatinib (PLX3397): *KIT/ PDGFRA* 的突变导致下游信号通路 PI3K/

表 1 2011—2020 年胃肠间质瘤(GIST)新药临床研究情况汇总

药物名称	靶点	研究阶段	入组人群	入组人数	中位无进展生存期	中位缓解时间	客观缓解率	注册号 (研究状态)	参考文献
酪氨酸激酶抑制剂(TKI)									
avapritinib(BLU-285)	KIT,PDGFRA	一期	四线及以上	111	NR	10.2个月(95%CI: 7.2~NE)	22%	NCT02508532 (未招募)	[8]
		一期	PDGFRA Ex18突变(已获批)	43	NR	NR(95%CI:11.3-NE)	86%	-	[8]
		三期	三线对比瑞戈非尼	240	4.2个月比5.6个月	-	17%比7%	NCT03465722 (未招募)	[9]
		一/二期	PDGFRA D842V突变; 三线及以上中国晚期GIST	87	-	-	-	NCT04254939 (招募中)	-
ripretinib(DCC-2618)	KIT,PDGFRA	三期	四线及以上,对照安慰剂(已获批)	129	6.3个月比1.0个月(HR:0.15; 95%CI:0.09~0.25;P<0.0001)	mOS: 15.1个月比6.6个月(HR:0.36; 95%CI:0.20~0.63; P=0.0004)	9.40%	NCT03353753 (未招募)	[10]
		一期	二线	38	42周	-	18%	NCT02571036 (招募中)	[11]
			三线	29	40周	-	24%	-	-
			四线及以上	111	24周	-	9%	-	-
		三期	二线对比舒尼替尼	426	-	-	-	NCT03673501 (招募中)	-
		二期	二线及以上中国GIST	35	-	-	-	NCT04282980 (招募中)	-
crenolanib	PDGFRA D842V	三期	四线及以上,对照安慰剂	120	-	-	-	NCT02847429 (招募中)	-
cabozantinib	MET,VEGFR2/KDR,RET,KIT,AXL和FLT	二期	IM,SU进展后	50	5.5个月(95%CI:3.6~6.9)	mOS 18.2个月(95%CI:14.3~22.3)	14%	NCT02216578 (未招募)	[12]
linsitinib	IGF-1R	二期	野生型GIST	20	9个月PFS率为52%	9个月CBR40%	0	NCT01560260 (未招募)	[13]
ponatinib	BCR-ABL,FGFR,PDGFR,SRC,RET,KIT,FLT1	二期	IM耐药	81	-	-	-	NCT03171389 (招募中)	-
HQP1351	BCR-ABL, p-KIT, p-AKT, p-ERK1/2, p-STAT3	一期	IM原发或继发耐药	30	-	-	-	NCT03594422 (招募中)	[14]
famitinib	c-kit,VEGFR-2/3,PDGFR,FLT3,RET	三期	IM失败后,对比SU,中国GIST	304	-	-	-	NCT04409223 (未开始招募)	-
lenvatinib	KIT,RET,PDGFRA,VEGFR 1-3,FGFR 1-4	二期	IM/SU失败后,对比安慰剂	74	-	-	-	NCT04193553 (招募中)	-
anlotinib	c-KIT,VEGFR,PDGFR,FGFR	二期	IM失败后	60	-	-	-	NCT04106024 (招募中)	-
MEK抑制剂									
binimetinib/MEK162+pexidartinib(PLX3397)	MEK+CSF-1R,KIT,FLT3	一期	IM耐药或者野生型GIST一线	2	一例患者经过五线治疗,PFS为6.1个月,OS为14.6个月;另一例患者NF-1突变,治疗19个月后肿瘤缩小27%			NCT03158103 (未招募)	[15]

(未完待续)

续表 1

药物名称	靶点	研究阶段	入组人群	入组人数	中位无进展生存期	中位缓解时间	客观缓解率	注册号 (研究状态)	参考文献
IM+MEK162	KIT/PDGFR+MEK	一/二期	IM 进展	62	-	-	-	NCT01991379 (招募中)	[16]
免疫治疗									
PDR001+IM	PD-1+KIT/PDGFR	一/二期	四线及以上(IM/舒尼替尼/RE失败)	41	-	-	-	NCT03609424 (招募中)	-
nivolumab+/- ipilimumab	PD-1+/-CTLA 4	二期	IM 进展	40	-	-	-	NCT02880020 (招募中)	-
DS-6157a(首次人体)	KIT, PDGFRA (ADC)	一期	二线及以上	100	-	-	-	NCT04276415 (招募中)	-
其他									
selinexor+IM	XPO1	一/二期	IM 耐药 GIST	26	-	-	-	NCT04138381 (招募中)	-
PLX9486+SU 或 PLX3397	KIT+CSF1R, KIT, FLT3	一/二期	标准治疗失败后	52	-	-	-	NCT02401815 (未招募)	[17]
替莫唑胺	烷化剂	二期	SDH-突变 GIST	23	-	-	-	NCT03556384 (招募中)	-

注:上述临床试验信息均来自 clinicaltrials.gov; IM:伊马替尼; NE: Not evaluated, 未评估; NR: not reached, 未达到; CBR: clinical benefit rate, 临床受益率; PFS: 无进展生存期; mOS: 中位生存期; SDH: 琥珀酸脱氢酶; “-” 示无内容

AKT 以及 MAPK 信号同路的激活, 目前 GIST 的治疗, 基本上都是针对 KIT 为靶点的治疗, 一旦耐药之后, 其下游的信号通路分子又将活化导致肿瘤生长。既往的试验结果并不理想, 或是因为不良反应较大抑或是快速发生再次耐药导致治疗失败。2019 年 10 月报道的一期研究 binimetinib 联合 pexidatinib 治疗 2 例患者, 其中 1 例在多线耐药之后获得 6.1 个月 PFS, 另外一例是 NF1 突变的患者肿瘤负荷也降低了 27%, 同时治疗耐受性良好^[15]。

7. linsitinib: 部分 KIT/PDGFR 野生型 GIST 通常表现为胰岛素生长因子-1 受体 (insulin like growth factors-1 receptor, IGF-1R) IGF-1R 高表达和琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 表达缺失, 目前缺少有效的治疗药物, 因此 linsitinib (OSI-906) 作为 IGF-1R 高选择性小分子抑制剂, 开展的多中心二期研究 (SARC) 被寄予了较高的期望。该研究入组 20 例 KIT/PDGFR/BRAF 野生型患者, 研究结果中规中矩, 9 个月 PFS 率为 52%, 患者耐受情况良好^[13]。但 linsitinib 能否用于 SDH 缺陷型 GIST 的治疗选择, 仍需要进一步评估。

8. 免疫治疗: 免疫检查点抑制剂在多种实体瘤中取得了良好的疗效, 但遗憾的是, 其在 GIST 研究中, 并未呈现理想的数据。在一项一期研究中, 伊马替尼联合伊匹木单抗在多线耐药的 KIT 突变 GIST 患者中未能获益^[24]。故未能证实伊马替尼与免疫治疗具有协同作用的理论。基础研究显示, 与 KIT 突变的 GIST 肿瘤组织相比, PDGFRA 突变的 GIST 肿瘤组织中具有更多的免疫细胞 (CD45+ 细胞、CD8+ 细胞) 浸润, 表

明 PDGFRA 突变 GIST 具有更高的免疫原性, 期待在 PDGFRA 突变 GIST 患者中, 免疫治疗会有所突破。另外, 目前多项免疫联合靶向临床研究正在进行, 尤其针对野生型以及 PDGFRA 突变患者 (clinicaltrials 注册号: NCT01643278、NCT03475953、NCT04258956、NCT03609424), 期待免疫治疗在 GIST 研究中能取得突破^[25]。

三、GIST 药物治疗方向

从过去的 20 年 GIST 新药研发的过程来看, 最终能够走到三期临床试验的药物寥寥无几, 从伊马替尼到阿泊替尼与瑞普替尼, 无一不是以 GIST 驱动基因为作用靶点的高效抑制剂, 即使是多靶点药物舒尼替尼与瑞戈非尼, 同样因其对部分伊马替尼耐药的基因突变类型具有优势性的抑制作用而占据了二线与三线治疗地位。与此相对照的是, 大量对 KIT/PDGFR 基因缺乏足够高效抑制作用的多靶点药物、作用于 KIT/PDGFR 旁路的药物, 均在一期或二期临床研究后销声匿迹了。这些成功和失败的研究均提示, 对 GIST 的药物研发, 以 KIT/PDGFR 驱动基因为作用靶点仍是最有希望和前途的, 也因此, 人们会对诸如 AZD3229 这样的药物具有更高的期待。

另一方面, 以阿泊替尼为典型代表的窄谱高效抑制剂的出现, 预示着依据基因分型, 特别是耐药后的基因分型为依据, 来选择个体化的药物治疗必将成为 GIST 未来药物治疗的主要方向。即使是目前的二、三线药物舒尼替尼与瑞戈非尼, 也均具有自己各自的优势治疗人群, 而广谱的抑制剂如瑞普替尼, 相信即使其作为 KIT 开关抑制剂, 在三期临床数

据披露后,也一定会有最敏感的基因类型与相对效果不佳的亚组人群。因此,未来 GIST 药物治疗领域,一定会打破传统的依据治疗线数来推荐的药物治疗理念,会变为在一张以原发与继发基因分型的图示中,在每个突变类型的坐标上,会对其治疗最为敏感的药物进行推荐,这将会成为 GIST 精准治疗的蓝图。

KIT/PDGFR 原发突变与继发突变并非包含全部 GIST 的耐药机制,野生型 GIST 发病机制尚未明了,同时缺乏针对性的治疗药物。此外,并非全部 *KIT* 突变 GIST 耐药后均可检测到继发的 *KIT* 突变,因此,在 *KIT/PDGFR* 通路之外的其他发病或耐药机制,诸如 *ETV1* 等依旧是 GIST 研究领域里无法忽视的部分^[26]。中国科学院上海生命科学研究院王跃祥团队体外细胞与动物实验首次发现并证实,抑癌基因 *DEPDC5* 失活可促进 GIST 肿瘤生长,为部分 GIST 患者的精准治疗开拓了一条新的道路。*DEPDC5* 通过抑制 mTORC1 通路进而诱导细胞周期阻滞抑制细胞增殖,提示 *DEPDC5* 失活患者中 mTOR 抑制剂依维莫司联合伊马替尼或许成为值得尝试的方法^[27]。

四、结语

GIST 治疗开启了实体肿瘤精准治疗时代,在不断的新药研发中,经历过失败,也再次接近成功,这些新药的出现再次证实了 GIST 的药物治疗仍需坚定地沿着精准之路走下去。精准治疗的核心在于基础研究的创新,而国内在这一领域的研究仍显薄弱,如果中国医生希望在 GIST 领域做出更多的贡献,基础研究则是我们必须突破的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. Lancet, 2007,369(9574):1731-1741. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60780-6.
- [2] Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: an update [J]. Histopathology, 2006,48(1):83-96. DOI:10.1111/j.1365-2559.2005.02291.
- [3] Casali PG, Zalcberg J, Le CA, 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. DOI:10.1200/JCO.2016.71.0228.
- [4] Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, et al. Correlation of long-term results of Imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors with next-generation sequencing results: analysis of phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033[J]. JAMA Oncol, 2017,3(7):944-952. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.6728.
- [5] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69446-4.
- [6] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
- [7] Hemming ML, Heinrich MC, Bauer S, et al. Translational insights into gastrointestinal stromal tumor and current clinical advances [J]. Ann Oncol, 2018,29(10):2037-2045. DOI:10.1093/annonc/mdy309.
- [8] Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Clinical activity of avapritinib in ≥ fourth - line and PDGFRα exon 18 gastrointestinal stromal tumors [C/OL]. Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, 2020. [2020-01-03]. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.826.
- [9] Joseph CP, Abaricia SN, Michelle AA, et al. Avapritinib for the treatment of GIST: analysis of efficacy, safety, and patients management strategies at the recommended phase 2 dose [C/OL]. Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting. Tokyo, 2019. [2019-07-01]. <https://www.blueprintmedicines.com/wpcontent/uploads/2019/11/Blueprint-Medicines-CTOS-2019-Avapritinib-GIST-Analysis-Efficacy-Safety-Patient-Management-Poster-1.pdf>
- [10] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30168-6.
- [11] George S, Rodon Ahnert J, Wolf J, et al. 16030 Initial results of phase I study of DCC-2618, a broad-spectrum KIT and PDGFRα inhibitor, in patients (pts) with gastrointestinal stromal tumor (GIST) by number of prior regimens [J]. Ann Oncol, 2018,29 Suppl 8:mdy299.002. DOI:10.1093/annonc/mdy299.002.
- [12] Schoffski P, Mir O, Kasper B, et al. Activity and safety of cabozantinib in patients with gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: EORTC phase II trial 1317 CaboGIST [J]. J Clin Oncol, 2019,37 Suppl 15:11006. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11006.
- [13] von MM, George S, Heinrich MC, et al. Linsitinib (OSI-906) for the treatment of adult and pediatric wild - type gastrointestinal stromal tumors, a SARC phase II study [J]. Clin Cancer Res, 2020,26(8):1837-1845. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-1069.
- [14] Liu X, Wang G, Yan X, et al. Preclinical development of HQP1351, a multikinase inhibitor targeting a broad spectrum of mutant KIT kinases, for the treatment of imatinib - resistant gastrointestinal stromal tumors [J]. Cell Biosci, 2019,9:88. DOI:10.1186/s13578-019-0351-6.
- [15] Rosenbaum E, Kelly C, D'Angelo SP, et al. A phase I study of binimetinib (MEK162) combined with pexidartinib (PLX3397) in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor [J]. Oncologist, 2019,24(10):1309-1309e983. DOI:10.1634/theon

- cologist.2019-0418.
- [16] Ran L, Sirota I, Cao Z, et al. Combined inhibition of MAP kinase and KIT signaling synergistically destabilizes ETV1 and suppresses GIST tumor growth[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(3): 304-315. DOI:10.1158/2159-8290.CD-14-0985.
- [17] Gebreyohannes YK, Burton EA, Wozniak A, et al. PLX9486 shows anti-tumor efficacy in patient-derived, tyrosine kinase inhibitor-resistant KIT-mutant xenograft models of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Exp Med*. 2019, 19(2):201-210. DOI: 10.1007/s10238-018-0541-2.
- [18] Gebreyohannes YK, Wozniak A, Zhai ME, et al. Robust activity of avapritinib, potent and highly selective inhibitor of mutated KIT, in patient-derived Xenograft models of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 609-618. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1858.
- [19] American Association for Cancer Research. Avapritinib approved for GIST Subgroup[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(3): 334. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2020-003.
- [20] Klug LR, Kent JD, Heinrich MC. Structural and clinical consequences of activation loop mutations in class III receptor tyrosine kinases[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 191:123-134. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.016.
- [21] Schneeweiss M, Peter B, Bibi S, et al. The KIT and PDGFRA switch-control inhibitor DCC-2618 blocks growth and survival of multiple neoplastic cell types in advanced mastocytosis [J]. *Haematologica*, 2018, 103(5): 799-809. DOI: 10.3324/haematol.2017.179895.
- [22] Heinrich MC, Griffith D, McKinley A, et al. Crenolanib inhibits the drug-resistant PDGFRA D842V mutation associated with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(16):4375-4384. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0625.
- [23] Banks E, Grondine M, Bhavsar D, et al. Discovery and pharmacological characterization of AZD3229, a potent KIT/PDGFR α inhibitor for treatment of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(541): eaz2481. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz2481.
- [24] Reilley 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. DOI: 10.1186/s40425-017-0238-1.
- [25] Vitiello GA, Bowler TG, Liu M, et al. Differential immune profiles distinguish the mutational subtypes of gastrointestinal stromal tumor [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 1863-1877. DOI:10.1172/JCI124108.
- [26] Chi P, Chen Y, Zhang L, et al. ETV1 is a lineage survival factor that cooperates with KIT in gastrointestinal stromal tumours [J]. *Nature*, 2010, 467(7317):849-853. DOI: 10.1038/nature09409.
- [27] Pang Y, Xie F, Cao H, et al. Mutational inactivation of mTORC1 repressor gene DEPDC5 in human gastrointestinal stromal tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(45): 22746-22753. DOI:10.1073/pnas.1914542116.

(收稿日期:2020-07-01)

(本文编辑:万晓梅)

本文引用格式

董智,李健. 胃肠间质瘤领域新药临床研究的现状与进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020,23(9):911-916. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200701-00389.

·读者·作者·编者·

本刊对参考文献撰写的要求

本刊文稿引用参考文献时,请按采用顺序编制著录,依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的观察资料一般不用作参考文献,确需引用时,可将其在正文相应处注明。2次文献亦不宜引为参考文献。尽量避免引用摘要作为参考文献。文献作者在3位以内者,姓名均予以列出;3位以上者,只列前3位,后加“等”、“et al”(西文)、“他”(日文)、“ИДР”(俄文);作者姓名一律姓氏在前、名字在后。外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”、“and”等连词。文献类型和电子文献载体标志代码参照GB 3469《文献类型与文献载体代码》,题名后标注文献类型标志对电子文献是必选著录项目。外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑的《Index Medicus》格式为准。参考文献必须与其原文核对无误,将参考文献按引用的先后顺序(用阿拉伯数字标出)排列于文末。**每条参考文献均须著录卷、期及起、止页。对有DOI编码的文章必须著录DOI,列于文献末尾。**