

美国国家综合癌症网络软组织肉瘤临床实践指南(2019年第6版)胃肠间质瘤内容介绍与更新解读



扫码阅读电子版

赵文毅 赵刚 汪明

上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 200127

通信作者:汪明,Email:wangming1882@hotmail.com



汪明

【摘要】 胃肠间质瘤(GIST)的诊断和治疗已日趋标准化和规范化。近20年来,随着分子水平发病机制的揭示和小分子酪氨酸激酶受体抑制剂的成功应用,GIST治疗已经成为精准医疗时代最经典的实体肿瘤靶向治疗成功范例之一。2020年2月,美国国家综合癌症网络(NCCN)发布了最新版的《软

组织肉瘤临床实践指南(2019年第6版)》,与既往版本相比,新版指南中的一大亮点是更新了靶向新药avapritinib的治疗推荐,进一步推动了GIST的精准靶向治疗。

【关键词】 胃肠间质瘤; 美国国家综合癌症网络; 指南

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200731-00454

Updates and interpretations of the NCCN Clinical Practice Guidelines (2019 6th version) on gastrointestinal stromal tumor

Zhao Wenyi, Zhao Gang, Wang Ming

Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: wangming1882@hotmail.com

【Abstract】 The diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST) is getting more and more standardized. In the last two decades, due to the elucidation of molecular mechanism of tumorigenesis, as well as the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors, GIST has become well-known as one of the most classical models of targeted therapy on solid tumors in the precision medicine era. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) issued the latest version of clinical practice guideline on soft tissue

sarcoma in February 2020. Compared with previous versions, the new version of the guideline highlighted the treatment recommendations of avapritinib, which further promoted the precise targeted treatment of GIST.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; National Comprehensive Cancer Network; Guideline

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200731-00454

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)每年发布的各种恶性肿瘤临床实践指南,得到了全球临床医师的认可和遵循。2020年2月,NCCN发布了最新版的“软组织肉瘤临床实践指南(2019年第6版)”(新版指南)^[1]。与2018年最后一版指南(2018年第2版)相比,新版指南在胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)内容部分,一大亮点是更新了新型靶向药物avapritinib的治疗推荐,进一步推动了GIST的精准靶向治疗。本文拟对新版指南做一介绍并对其中主要更新点加以解读。

一、新版指南介绍

与既往版本一致,在新版指南中,GIST的内容包括如下几个部分:临床诊疗流程、临床诊疗原则和讨论部分。延续既往形式,新版指南以7张流程图的形式直观描述GIST的临床诊疗路径。

(一)GIST临床诊疗路径

1. 疑似GIST的初步评估:指南提出,所有疑似GIST的患者,需要接受具有肉瘤诊疗经验的多学科综合治疗协作组(multi-disciplinary team, MDT)的评估,以决定进一步处理原则。对于外科切除无显著风险者可直接切除,并根据病理决定后续治疗;对于外科切除伴显著风险者,需要评估其是否

可能从术前伊马替尼治疗中获益,从而决定是直接手术、还是活检后使用术前伊马替尼治疗;对于不可切除或转移性 GIST,在活检后开始靶向药物治疗。

指南强烈推荐,在药物治疗前对活检样本进行 *KIT/PDGFR* 基因突变检测,以确定突变类型对药物治疗是否敏感。对于 *KIT/PDGFR* 野生型的 GIST,推荐进行琥珀酸脱氢酶 B(succinate dehydrogenase B, SDHB)的免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测,如果阴性提示为琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)缺陷型 GIST,考虑行基因胚系突变检测。此处指南对 GIST 的病理报告规范加以要求,指出应包括解剖部位、大小和准确计数的核分裂象。

值得注意的是,在新版指南中,本流程的标题由之前版本的“GIST 的初步评估”改为“疑似 GIST 的初步评估”,无疑更符合临床使用实际,因为有一定比例初诊为 GIST 的黏膜下肿瘤,最终通过活检或外科手术证实并非 GIST,而是其他间叶来源肿瘤,如平滑肌瘤和神经鞘瘤。

2. 直径 <2 cm 的胃极小 GIST 的诊治:指南针对直径 <2 cm 的胃极小 GIST,推荐通过内镜超声(endoscopic ultrasound, EUS)引导下细针穿刺活检及采取影像学手段(腹盆腔 CT 或 MRI)评估肿瘤危险度,进而决定治疗方式。EUS 下出现边缘不规则、囊性变、溃疡形成、强回声灶以及异质性等特征性表现,可能提示肿瘤具有更高危险度,建议手术切除;反之可考虑定期行 EUS 或影像学随访^[2]。

3. GIST 活检后的治疗:指南推荐, GIST 患者接受伊马替尼治疗必须先通过合适的手段进行病理学活检,然后根据其结果再结合手术可切除性,决定是否直接手术或伊马替尼治疗。指南指出,伊马替尼术前治疗可能会影响对 GIST 复发风险的准确评估,因此仅适用于通过药物治疗可实现肿瘤降期,进而降低手术并发症发生率的病例。指南也强调推荐进行基因检测,因为基因表型有助于预测药物治疗反应。术前治疗可能需要 6 个月甚至更久来达到最大反应,对于潜在可切除而接受伊马替尼术前治疗的患者,可能会在治疗过程中迅速进展为不可切除,因此必须密切监测。此处指南也指出,对于 SDH 缺陷型 GIST,并不推荐采取具有显著风险的扩大手术(如全胃切除术)。

4. 潜在可切除 GIST 的术前治疗:潜在可切除

GIST 指的是可通过外科手术实现完整(切缘阴性)切除的 GIST,但手术具有显著的风险。对于可通过伊马替尼术前治疗降低手术并发症发生率的潜在可切除 GIST,指南推荐通过基线影像学评估后开始伊马替尼治疗,在兼顾治疗反应和患者耐受性的基础上,由肿瘤内科和外科医师共同判断外科手术的最佳时机(在药物治疗实现最大反应后或疾病持续稳定时,一般需要至少 6 个月)。在药物治疗过程中出现疾病进展的病例,如仍存在手术机会者,可行手术切除;反之,则进入进展期 GIST 诊疗流程。指南指出,药物治疗过程中,如出现危及生命的严重不良反应,需要考虑换用舒尼替尼(sunitinib);如患者发生出血或出现临床症状,需要考虑及时外科手术。

GIST 的不同基因表型对伊马替尼治疗反应并不一致。约 90% 的 *KIT* 基因外显子 11 突变和约 50% 的 *KIT* 基因外显子 9 突变对伊马替尼标准剂量(400 mg/d)治疗有反应,后者可通过增加伊马替尼剂量到 800 mg/d 以提高反应率;除 D842V 突变的大多数 *PDGFR* 基因突变对伊马替尼治疗有反应;*KIT/PDGFR* 野生型 GIST 对伊马替尼治疗的反应率介于 0~45%,其中以 SDH 缺陷型、*NF1* 或 *BRAF* 基因突变为驱动的野生型 GIST 从伊马替尼治疗中获益的可能性较小,SDH 缺陷型 GIST 对于舒尼替尼治疗的反应率高于伊马替尼;转移性 GIST 出现耐药往往是由于出现了 *KIT/PDGFR* 基因的耐药性继发突变。

术前药物治疗期间的影像学评估一般选择每隔 8~12 周进行全腹部增强 CT 或 MRI 检查, PET-CT 有助于在药物治疗开始后 2~4 周内早期判断药物反应、或用于 CT 及 MRI 无法明确判断药物反应时进行辅助诊断,但一般无需利用 PET-CT 进行常规随访。

关于术前停药和术后恢复治疗,伊马替尼可在术前停药并在术后恢复进食后继续治疗;如患者使用舒尼替尼或瑞戈非尼(regorafenib)则需要在术前 1 周停药,并在术后经过评估恢复后继续治疗。指南建议,药物治疗中出现疾病进展的病例转由肉瘤专业诊治中心进行评估,同时需要考虑到以下两个问题,即患者药物治疗依从性和少数情况下肿瘤的增大并不提示药物治疗无效。因此,CT 影像学评估需要综合肿瘤病灶的大小与密度。

5. 不可切除或复发转移 GIST 的治疗:不可切除或复发转移 GIST 的治疗流程与潜在可切除 GIST 的

术前治疗基本一致,具体为通过影像学基线评估后开始靶向药物治疗。新版指南在该部分做出了重要更新,将新型靶向药物 *avapritinib* 作为 *PDGFRA* 基因外显子 18 突变(包括 D842V 突变)的不可手术切除或转移性 GIST 患者的一线药物加以推荐,针对伊马替尼或 *avapritinib* 治疗过程中如果疾病缓解或稳定的病例,经过外科评估存在手术机会则选择手术切除,反之则继续药物治疗。疾病进展的病例治疗参照 GIST 进展期的治疗。指南指出,当前尚无关于手术改善转移性 GIST 预后的明确证据,一些正在进行中的前瞻性随机对照临床研究将有助于回答这一问题。

6. GIST 的术后治疗及随访:在此部分,指南根据根治性切除、肉眼可见残留或转移性这三种不同的术后转归及是否接受过术前靶向治疗,制定了相应的临床路径。概括来说,对于低复发风险、且未接受过术前治疗的病例,建议随访观察;具有显著复发风险(中度或高度复发风险)病例、或接受过术前伊马替尼治疗的根治性切除病例,建议伊马替尼治疗;肉眼可见残留(R₂切除)的病例,无论是否接受过术前治疗,均应接受术后伊马替尼或 *avapritinib* (如肿瘤为 *PDGFRA* 基因 D842V 突变)治疗,同时评估有无再手术机会。上述几种情况下一旦疾病进展,参照 GIST 进展期的治疗。

关于药物治疗时限,指南指出,对于接受过术前伊马替尼治疗并获得根治性切除的病例,一些单中心或多中心研究结果显示,术后继续伊马替尼治疗 2 年能够获益;对于显著复发风险病例,根据 SSG XVIII/AIO 研究的结果,指南建议,至少进行 36 个月的术后治疗。

关于随访策略,指南推荐,根治性切除后 5 年内每 3~6 个月进行健康查体及影像学检查,5 年后改为每年 1 次检查;非根治性手术病例建议每 3~6 个月进行健康查体及影像学检查,直至疾病进展。对于极小(直径 < 2 cm)的 GIST,指南认为,更低频率的复查随访策略是可行的。

7. 进展期 GIST 的治疗:指南建议,对局限性进展的 GIST 可选以下治疗:(1)在维持伊马替尼或 *avapritinib* 治疗的同时,对局部进展病灶采取手术切除(如果可行)、射频消融、血管栓塞或化疗栓塞(2B 类证据)、或姑息性放射治疗(针对少数骨转移病例,2B 类证据)等;(2)伊马替尼加量;(3)换用舒尼替尼(1 类证据)。广泛性进展的 GIST 患者,在体力

状态许可的情况下(PS 评分 0~2 分)可选择伊马替尼加量,或换用舒尼替尼(1 类证据)。舒尼替尼治疗后病情进展,建议换用瑞戈非尼(1 类证据),并对治疗反应进行重新影像学评估。

指南指出,如在上述靶向药物治疗下疾病仍持续进展,建议患者入组临床研究,选用其他有限数据证实有效的靶向药物或最佳支持治疗。指南指出,终止酪氨酸激酶受体抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗可能会加速疾病进展,因此,即使对于进展期病例也不应中断 TKI 治疗,而应选择既往治疗有效、且耐受良好的 TKI 作为姑息治疗,并将 TKI 治疗作为维持终生的最佳支持治疗的一部分,以控制临床症状。针对新版指南更新的治疗选项 *avapritinib*,指南指出,在其治疗过程中如出现肿瘤进展,目前尚无可选靶向药物治疗,建议入组临床研究。

(二)临床诊疗原则

1. GIST 的活检原则及生物学行为预测原则:由于 GIST 肿瘤质地软且脆弱,推荐经原发部位进行 EUS-FNA 活检,由于经皮穿刺存在出血和腹腔内播散种植的风险,因此,仅适用于转移性 GIST 的活检。指南推荐,术前治疗前必须取得明确的 GIST 病理诊断,故活检对于该类病例是必须的。指南同时建议,对活检标本行 *KIT* 和 *PDGFRA* 基因突变检测,明确基因突变亚型;对于缺乏上述两种基因突变、且免疫组化提示 SDH 表达缺失的(野生型)病例,建议进一步行 *SDH* 基因的胚系突变检测。*KIT/PDGFRA* 基因突变与肿瘤的表型有一定相关性,但基因突变并不能预测个体肿瘤的生物学潜能。指南将 GIST 的生物学行为预测按照胃 GIST 和非胃 GIST 以表格的方式进行了展示,并提供了不同危险度分层的转移风险概率,见表 1 和表 2^[3]。

表 1 胃的胃肠间质瘤潜在恶性生物学行为预测^[3]

肿瘤直径(cm)	核分裂象计数 (/50 高倍镜视野)	预测的生物学行为 [转移率(%)]
≤2	≤5	0
≤2	>5	0*
>2, ≤5	≤5	1.9
>2, ≤5	>5	16.0
>5, ≤10	≤5	<3.6
>5, ≤10	>5	55.0
>10	≤5	12.0
>10	>5	86.0

注:*基于小样本研究结果

表 2 非胃的胃肠间质瘤潜在恶性生物学行为预测^[3]

肿瘤直径(cm)	核分裂象计数 (/50 高倍镜视野)	预测的生物学行为 [转移率(%)]
≤2	≤5	0
≤2	>5	50~54
>2, ≤5	≤5	1.9~8.5
>2, ≤5	>5	50~73
>5, ≤10	≤5	24
>5, ≤10	>5	85
>10	≤5	34~52
>10	>5	71~90

2. GIST 的病理学评估原则: GIST 的病理学评估要点如下: (1) GIST 的病理学诊断基于形态学观察和免疫组化染色, 对于 CD117、DOG1 和 CD34 的免疫组化染色及 *KIT/PDGFR* 基因突变检测是非常有效的、支持 GIST 诊断的技术手段; (2) 对于 *KIT* 和 *PDGFR* 基因野生型的 GIST 病例, 需要考虑行进一步检测, 包括 *SDHB* 免疫组化染色、*BRAF* 突变检测及 *SDH* 基因突变检测; (3) 肿瘤大小及核分裂象计数被用于评估 GIST 的恶性潜能, 核分裂象计数以每 50 个高倍视野的形式进行报告, 需要在肿瘤增殖活性最明显的区域进行; (4) GIST 中存在 *KIT* 或 *PDGFR* 基因突变的频率分别为 80% 及 5%~10%, 另有 10%~15% 的 GIST 缺乏上述基因突变, 其中大部分存在 *SDH* 的功能失活(基因突变或表观静默造成), 可通过 *SDHB* 免疫组化染色进行检测, 小部分 *SDH* 表达的野生型 GIST 存在 *BRAF* 突变; *KIT* 或 *PDGFR* 基因突变所致的蛋白异常表达会引起持续性的酪氨酸激酶活性, 由于上述基因特定区域的突变与 TKI 药物反应相关, 故 TKI 治疗前应当行基因突变检测; (5) *SDH* 突变的 GIST 一般发生于胃, 多见于年轻患者, 易发生淋巴结或远处转移, 生长缓慢, 通常对伊马替尼治疗不敏感; (6) 对于进展期 GIST, 约 90% 的 *KIT* 外显子 11 突变患者可从伊马替尼治疗中获益, 约 50% 的 *KIT* 外显子 9 突变患者可从伊马替尼治疗中获益, 且高剂量(800 mg/d)伊马替尼治疗会增加药物的有效性; *PDGFR* 基因突变一般对伊马替尼治疗有反应, 但 D842V 突变除外; 野生型 GIST 中仅小部分可从伊马替尼治疗中获益; *KIT* 或 *PDGFR* 基因的继发突变往往是继发耐药的原因; 舒尼替尼可用于伊马替尼治疗失败、或无法耐受者, 瑞戈非尼适用于伊马替尼及舒尼替尼治疗失败者。

3. GIST 的手术原则: 指南指出, 原发(可切除)

GIST 的手术原则包括: 完整切除肿瘤并保证切缘组织学阴性, 避免肿瘤破裂; 大多情况下仅行节段性或楔形切除, 一般不行淋巴结清扫(但在 *SDH* 缺陷型须清扫可疑肿大的淋巴结); 若术后病理学检查提示镜下切缘阳性, 一般不考虑行再次手术。原发 GIST 的手术应尽量保留脏器功能, 并避免行复杂的多脏器联合切除(包括腹会阴联合切除), 否则应通过 MDT 讨论评估术前药物治疗的必要性。对于腹腔镜手术, 可由有经验的医师选择性地应用于合适解剖部位的 GIST(包括胃大弯或前壁、空肠或回肠), 腹腔镜手术遵循开放手术的肿瘤学原则, 切除标本须置入标本袋。对于不可切除或转移性 GIST, 首选药物治疗, 手术适应证包括伊马替尼耐药的局限进展病灶, 局部进展期或先前无法切除的 GIST 接受伊马替尼术前治疗后取得良好疗效, 以及出现出血或梗阻症状的患者。

二、指南更新解读

纵览新版指南与 2018 年第 2 版相比, 在总体框架上没有大的调整, 但在药物治疗方面做出了几个重要更新, 其中最重要的更新点是结合了最新的药物研发进度和临床试验结果, 更新了新型靶向药物 *avapritinib* 的临床应用。具体如下: (1) 对于 *PDGFR* 外显子 18 突变(包括 D842V 突变)的不可切除/转移性 GIST 患者, 新增了推荐使用 *avapritinib* 治疗; (2) 对于术后有肿瘤残留(R₂切除)、基因检测为 *PDGFR* 基因 D842V 突变的 GIST 患者, 新增了推荐使用 *avapritinib* 治疗; (3) 新增了 *avapritinib* 治疗出现局限性进展后, 在 *avapritinib* 维持治疗的基础上联合局部治疗(手术切除、射频消融、栓塞或姑息性放射治疗等)的治疗选择, 并指出 *avapritinib* 治疗后的疾病进展目前并没有合适的治疗选择, 推荐患者参加临床试验; (4) 在各亚型软组织肉瘤的全身治疗药物和治疗方案列表中(该列表列出所有具有 2A 类证据级别的药物, 包含未获得适应证的药物), 新增 *avapritinib* 作为 GIST 治疗选择, 并在 GIST 传统一至三线药物(伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼)治疗失败后的备选药物列表中, 加入 *avapritinib*, 并与索拉菲尼(*sorafenib*)、尼洛替尼(*nilotinib*)和达沙替尼(*dasatinib*)等并列。

除了 *avapritinib* 外, 新版指南还引用相应循证医学证据, 在各亚型软组织肉瘤的全身治疗药物和治疗方案列表中, 把瑞戈非尼、拉罗替尼(*larotrectinib*)和恩曲替尼(*entrectinib*)加入非组织特异性软组织

肉瘤的药物列表。值得一提的是,拉罗替尼和恩曲替尼都是靶向NTRK融合基因的泛瘤种靶向药物,而NTRK融合基因已知是野生型GIST发病机制中的一种。

除此以外,新版指南还更新了野生型GIST诊断,指出如果免疫组化结果提示SDH缺失,应考虑检测SDH基因胚系突变。

作为新版指南更新的最大亮点,avapritinib是新一代口服、强效、高选择性的TKI,可高选择性抑制KIT和PDGFRA蛋白活性^[4,5]。avapritinib对KIT和PDGFRA突变的GIST均有抑制作用,与现有的其他TKI相比,尤其对PDGFRA外显子18突变(包括D842V突变)和KIT基因D816V突变高度敏感。已公布的临床试验数据也证实,avapritinib用于PDGFRA外显子18突变(包括D842V突变)GIST患者,显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性和良好的耐受性^[4]。

截止目前,avapritinib已经在晚期GIST患者中开展了一系列临床研究。在2018年的结缔组织肿瘤学会(Connective Tissue Oncology Society, CTOS)年会上,研究者公布了一项一期临床试验(NAVIGATOR研究,NCT02508532)的结果:avapritinib治疗四线或以上治疗的晚期GIST患者(109例),客观缓解率(objective remission rate, ORR)达到20%,中位缓解持续时间(duration of remission, DOR)为7.3个月;在既往未接受过瑞戈非尼治疗的三线/四线治疗的23例患者中,ORR为26%,中位DOR为10.2个月;最值得关注的是,在56例PDGFRA基因D842V突变的GIST患者中,avapritinib获得高达84%的ORR,12个月的DOR率为76.3%,12个月的无进展生存率(progression free survival, PFS)为81.3%^[6]。这项研究的结果高度提示了avapritinib在治疗伊马替尼原发耐药的PDGFRA基因D842V突变型GIST中的优势和有效性,引起了学界的高度关注。随后在2019年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)大会上,研究者再次更新了NAVIGATOR研究的数据,研究共入组了164例患者,包括两个队列:43例PDGFRA外显子18突变患者和121例四线及以上治疗患者(主要为KIT突变);两个队列患者均接受avapritinib 300 mg/d(二期研究推荐剂量)或400 mg/d(最大耐受剂量)治疗,疗效分析结果显示,43例PDGFRA外显子18突变的GIST患者中,avapritinib的ORR达到86%,其中3例患者取得完全缓解(complete response, CR),临床获益率(clinical

benefit rate, CBR)达到95.3%,PFS和中位DOR均未达到,根据患者的治疗线数进行分析,一线接受avapritinib治疗的患者,ORR达到100%;在121例四线或以上治疗的GIST患者中,avapritinib的ORR为22%,CBR为41%,中位DOR为10.2个月,中位PFS为3.7个月;安全性分析显示,大多数不良事件为1~2级,发生率≥2%的3~4级治疗相关不良事件包括贫血、乏力、低磷血症、高胆红素血症、中性粒细胞减少和腹泻,10%的患者由于治疗相关不良事件而终止治疗^[7]。基于上述结果,美国食品药品监督管理局于2020年1月9日批准avapritinib上市,用于治疗携带PDGFRA基因外显子18突变(包括D842V突变)的不可手术切除或转移性GIST患者。

除了携带PDGFRA基因外显子18突变的晚期GIST,avapritinib是否在晚期GIST的三线或四线治疗中有所用武之地?这也是GIST领域临床医师和研究者关注的一个问题。2020年4月,avapritinib的研发者Blueprint公司宣布了一项avapritinib对比瑞戈非尼三线/四线治疗转移性GIST的前瞻性随机对照三期研究(VOYAGER研究,NCT03465722)的初步结果,与瑞戈非尼相比,avapritinib虽然获得了更高的ORR,但在主要研究终点PFS上未显示出优势,因此该研究提前终止。上述结果出乎了大多数原本对avapritinib寄予厚望的研究者的意料,但是由于该研究的细节(如不同基因型的亚组分析数据)尚未完全公布,目前简单地否定avapritinib的后线治疗地位,还为时过早。

综上所述,新版指南围绕着GIST领域近十年来首次出现的新药avapritinib做出了重要更新,确立了avapritinib在PDGFRA外显子18突变型(包括D842V突变)晚期GIST中的临床治疗价值,结束了该类型GIST原先无药可用的历史。此外,针对目前已有适应证的靶向药物(伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼)治疗失败的晚期GIST,指南推荐的备选治疗选择中增加了avapritinib和两个靶向NTRK融合基因的泛瘤种靶向药物,这反映出GIST的治疗日趋精准,也折射出GIST药物治疗已从基因(KIT/PDGFRA)驱动转向分子亚型靶点(D842V)驱动,相信随着新药的不断研发和研究的不断深入,GIST的药物治疗最终将从传统的按照线数顺序进行治疗,发展为按照分子亚型开展精准靶点驱动的治疗。

NCCN指南能够成为国际上接受程度最高的临床实践指南,一个重要的原因就是该指南会随着不

断产生的新的循证医学证据进行及时、动态地更新。在本版指南发布之后,其实在 GIST 药物治疗领域有了新的突破,如广谱 *KIT/PDGFR*A 抑制剂 ripretinib 已经在近期获美国食品药品监督管理局(U.S.Food and Drug Administration, FDA)批准作为晚期 GIST 的四线药物。相信下一版本的指南仍会有不小幅度的更新,且更新重点仍将围绕 GIST 的靶向药物治疗,从而将精准医学在 GIST 领域的实践推上新的高度。

注:NCCN 于 2020 年 5 月 28 日发布了最新版软组织肉瘤指南,因本文成文于最新版指南发布日期之前,故本文仍针对 2019 年第 6 版加以解读。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, Version 6. 2019 [EB / OL]. [2020.2.10]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma_blocks.pdf.
- [2] Evans J, Chandrasekhara V, Chatahadi, KV, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82(1): 1-8. DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1967.
- [3] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology

and prognosis at different sites[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23(2): 70-83. DOI: 10.1053/j.semdp.2006.09.001.

- [4] vans EK, Gardino AK, Kim JL, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT / PDGFRA mutations [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(414): eao1690. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao1690.
- [5] 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.
- [6] Heinrich M, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib is highly active and well-tolerated in patients with advanced GIST driven by a diverse variety of oncogenic mutations in KIT and PDGFRA[C/OL]. //CTOS, Rome, 2018.
- [7] Heinrich M, Jones RL, von Mehren M, et al. Clinical activity of avapritinib in \geq fourth - line (4L+) and PDGFRA Exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST)[C]. ASCO, 2019, Abstract 11022.

(收稿日期:2020-07-31)

(本文编辑:卜建红)

本文引用格式

赵文毅,赵刚,汪明. 美国国立综合癌症网络软组织肉瘤临床实践指南(2019年第6版)胃肠间质瘤内容介绍与更新解读[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(9): 866-871. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200731-00454.

·读者·作者·编者·

中华医学会系列杂志关于伦理委员会的审批以及知情同意的规范

在临床试验研究中涉及人体数据的研究时,应该在文中说明所采用的试验程序是否已经通过伦理审查委员会(单位或国家)的评估,并著录其审批文号;如果没有正式的伦理委员会,则应在文中描述该研究是否符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》(www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html)的要求。通常情况下,涉及人的研究包括以下几种:

- (1) 针对个体采取干预措施,获得相关安全性和(或)有效性的信息:如药物、医疗器械、手术疗法、健康宣教等。
- (2) 与个体直接接触,通过采血或组织标本、访谈或调查问卷等形式收集个人信息。
- (3) 收集既往保存的个人信息,涉及隐私且可辨别个人身份。

中华医学会杂志社