

从胃肠间质瘤的临床诊疗看医学技术与人文关怀的辩证统一



扫码阅读电子版

尹源 张波

四川大学华西医院胃肠外科, 成都 610041

通信作者: 张波, Email: zhangbo7310@126.com



张波

【摘要】 胃肠间质瘤(GIST)是消化道最常见的间叶源性肿瘤。从发展历程来看,GIST无疑是一个“年轻”的病种,但从治疗现状来看,GIST又是一个相对成熟的肿瘤。基础研究的进展是我们认识疾病本质、探索治疗手段的根本;技术进步带来疗效改善的同时,往往伴随着成本效应的失衡,社会和个体经济负担的增加,会在影响先进技术普及的同时,带来相应的社会问题;技术突破与其真正造福社会之间,往往存在较长的距离;短时间内快速的发展,使得疾病诊疗过程中各个环节的成功经验与随之相伴的问题较为集中和清晰地呈现出来。任何医学科学的探索和实践,其根本出发点都有人文关怀的内核。作为医学技术的践行者,医师在诊疗过程中,不能只关心技术本身,应把患者作为一个整体的“人”来对待,综合考量患者的身体-心理-社会属性,关注患者身心和社会需求,发现问题,努力解决,才能够真正推动医学科学向正确的方向前进。

【关键词】 胃肠间质瘤; 靶向治疗; 生活质量; 不良反应

【关键词】 胃肠间质瘤; 靶向治疗; 生活质量; 不良反应

基金项目: 华西医院学科卓越发展 1.3.5 工程项目 (ZYJC18034); 四川省科学技术厅重点研发项目 (2020YFS0234); 四川省卫生健康委员会重点项目 (20ZD007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200624-00380

Clinical diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor: matching technological breakthrough with patient care

Yin Yuan, Zhang Bo

Department of Gastrointestinal Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Zhang Bo, Email: zhangbo7310@126.com

【Abstract】 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the digestive tract.

Although GIST has only been recognized as a separate entity for several decades, management strategies for GIST have changed dramatically over time. Advances in treatment have yielded dramatic successes in improving prognosis of patients with GIST. However, the meaningful progress also brings escalating social and economic burdens. There is a long distance between technological breakthroughs and its real benefits of society. Due to the rapid development in a short period, successful experience in disease diagnosis and treatment and the accompanying problems have appeared in a more concentrated and obvious manner. Any medical science exploration and practice initially aim to have the essence of humanism. As practitioners of medical technology, doctors should treat patients as a whole "human" in the process of diagnosis and treatment instead of just focusing on the technology itself. Moreover, doctors should comprehensively consider patients' physical, psychological and social attributes, pay attention to their physical, mental and social needs, find and try to solve problems, so as to promote the development of medical science in the correct direction.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; Targeted therapy; Quality of life; Adverse reactions

Fund program: 1.3.5 Project of Discipline Excellence Development in West China Hospital (ZYJC18034); Major Program of Sichuan Provincial Science and Technology Department (2020YFS0234); Health Commission of Sichuan Province (20ZD007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200624-00380

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化道肿瘤大家族中较为特殊的成员。作为年发病率1~2/10万人的少见肿瘤,在近20年却备受关注。对生命本质的探索和医疗技术的发展,使得GIST的预后近年得到了巨大的改善。这种恶性肿瘤诊治水平跨越式的进步,给肿瘤研究者、临床专科医师以及整个社会带来了信心。但同时,技术进步带

来的医疗成本增加、预期生命延长之后面临的生活质量改变、少数特殊亚群以及耐药患者仍然存在的治疗窘境等相关问题,也在较短时间内浮出水面。医疗技术的本质是为患者服务,作为实体肿瘤靶向治疗和精准治疗的标杆病种,我们希望能够其他恶性肿瘤中重现 GIST 的成功,也希望能够通过对 GIST 临床诊疗发展的梳理,观察医学技术进展对疾病、患者、医生、社会保障制度等各个方面的影响,把握临床研究和实践的正确方向,更好地为患者服务。

一、GIST 发病机制的揭示加速了 GIST 临床诊疗水平的发展

尽管 GIST 的概念在 20 世纪 80 年代就已被提出,但在 1998 年 Hirota 教授及团队发现 GIST 的 *KIT* 基因突变机制之前,GIST 的定义仍不确切,它曾被称为胃肠道自主神经肿瘤(gastrointestinal autonomic nerve tumor)、或被模糊地认为与平滑肌瘤或平滑肌肉瘤同属一类^[1]。随着 *KIT* 和 *PDGFRA* 基因突变导致的酪氨酸激酶受体异常激活在此类肿瘤中的驱动作用被揭示,GIST 的诊断和治疗迅速进入了快车道。

机制的明确首先带来了肿瘤分类和诊断标准的确定。*CD117* 首先成为 GIST 诊断的主要病理工具;随后 2004 年,*DOG-1* 作为独立于 *KIT* 和 *PDGFRA* 基因突变状态的标志物被提出并逐步证实,GIST 诊断标准逐渐确定^[2]。明确定义和诊断之后,对 GIST 独特生物学行为的评估体系也在不断完善。2001 年 4 月,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)召集 Fletcher 等 12 名美国病理专家讨论 GIST 的诊断和预后标准时,制定了 NIH 风险评估标准。当时基于 GIST 大小和核分裂象计数的 2001 版 NIH 标准虽然并不完美,且缺乏独立的研究数据作为其依据,但该标准作为第一个被提出、且广泛使用的 GIST 专用风险评估工具,仍具有重大的意义,并为未来的工具制定了框架^[3]。随着病例数量的积累和研究的深入,对新的风险评估标志物和评估标准的探索一直在进展,美军病理研究所(Armed Force Institute of Pathology, AFIP)标准、改良 NIH 标准、热线图、诺莫图等多种工具先后被提出^[4-6];肿瘤部位、是否破裂、核分裂象精确计数等因素被纳入风险评估标准,基因突变状态、影像学表现、各种分子生物工具的探索,标志着人们对 GIST 生物行为和恶性潜能有了更深入的认识和思考。

更加耀眼的进步发生在 GIST 治疗领域。在诊断标准和风险评估手段进展的同时,GIST 的临床治疗在 2000 年前后迎来了革命性的变化。2001 年,芬兰的 Joensuu 教授对一例经放化疗无效的晚期 GIST 患者使用了小分子靶向药物 *STI571*,并取得了神奇的疗效^[7]。实际上,自 1960 年费城染色体在慢性粒细胞白血病中被发现开始,研究者始终在对这一染色体异常的致病机制进行探索,并尝试针对性的治疗。1983 年,美国学者发现了 *BCR-ABL* 融合基因及其编码的异常酪氨酸激酶,清晰地揭示了慢性粒细胞白血病的致病机制。在俄勒冈健康与科学大学的 Brian Drucker 教授以及同事的多年努力下,针对酪氨酸激酶受体的小分子靶向药物筛选工作一直在进行,终于确定了 *STI571* 的成功,并明确了其生物机制,发现它能够有效抑制 *BCR-ABL* 融合基因以及 *KIT* 和 *PDGFRA* 编码的酪氨酸激酶受体活性^[8]。由于此时 GIST 的主要发病机制已经阐明,*STI571* 在 GIST 中的应用既有心插柳的意外之喜,也是水到渠成之事。

2002 年,B2222 研究的初步结果在新英格兰医学杂志发表,*STI571* 以伊马替尼(格列卫)之名上市,开始在慢性粒细胞白血病和 GIST 治疗领域书写传奇^[9]。2002 年,随着在晚期 GIST 患者中取得成功,Z9001 研究开始尝试将伊马替尼的神奇拓展到 GIST 辅助治疗领域,并如愿看到与安慰剂相比,术后辅助伊马替尼能够有效降低患者的无复发生存^[10];2004 年,SSG XVIII/AIO 在欧洲启动^[11]。基于对伊马替尼辅助治疗效果的信心,在 Z9001 研究结果尚未正式发布前,该研究纳入了高风险患者,开始探索 1 年辅助治疗和 3 年辅助治疗的优劣,研究结果证实,更长的辅助治疗时间能够更好地降低复发风险,并在 2020 年美国临床肿瘤学会年会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)上报道了 10 年长期随访的结果:3 年治疗组在无复发生存率和总体生存率方面均较 1 年组明显获益。

几乎在同一时间段,相似设计的 S0033 研究和 EORTC62005 研究开始探索伊马替尼在晚期 GIST 中的疗效和剂量^[12-13]。而随后对上述重磅研究的反复分析,以及大量临床研究的报道,加深了我们对 GIST 基因突变状态和靶向治疗、药物剂量、血药浓度与疗效等方面的认知,靶向治疗更加有的放矢,精准治疗也随之成为目前医疗发展的主要方向。在美国和欧洲发力的同时,我国的 GIST 研究也迎来

了蓬勃的发展。2004 年,国内 16 家中心参与的伊马替尼术后辅助治疗研究开启^[14]。2008 年,第一版《中国 GIST 诊断治疗专家共识》发布^[15]。对国人伊马替尼剂量方案和药物浓度的探索也逐渐深入。GIST 诊疗从一筹莫展进入了振奋人心的时代,相关研究也从无人问津变得炙手可热。

二、GIST 靶向治疗中存在的耐药和复发问题有赖于进一步研究

在靶向治疗的前进道路上,耐药是始终无法回避的问题。在伊马替尼治疗 GIST 的初期经验中,已经发现少部分患者对靶向药物反应不佳,表现出原发耐药;而在 S0033 和 EORTC62005 研究中,随着治疗时间的延长,原本控制良好的患者中,有 50%~70% 在 1~3 年内出现继发耐药,表现为疾病再次进展^[12-13]。耐药现象很快被与特殊基因突变和继发基因突变联系起来。如何克服特殊突变和继发突变成为长久以来的研究重点^[16]。二线药物舒尼替尼和三线药物瑞戈菲尼先后在 2006 年和 2013 年发布,分别为患者提供了 10 个月和 8 个月左右的无进展生存期,从而进一步延长了患者的疾病控制时间^[17-18]。而此后数年间,对于多线耐药患者的药物治疗,始终乏善可陈,多种待选药物,包括被寄予厚望的免疫治疗,纷纷在耐药 GIST 的挑战中败下阵来。而对于手术切除之后接受靶向药物辅助治疗的患者,Z9001 和 SSG XVIII 研究很早就发现,在接受了 1 年或 3 年辅助治疗停药之后,很多患者在较短时间内出现复发^[10-11]。延长辅助用药时间似乎能够改善患者的无复发生存。

多年来,对于最佳辅助治疗时间的探索一直在继续。而这一现象的存在,也使得高复发风险的患者在面临是否停药的选择时进退两难。近年来,包括新药研发、用药方案调整、联合用药、序贯用药等方案一直在尝试中。随着 avapritinib 和 ripritinib 的成功研发,使 GIST 后线治疗乏力的局面燃起了希望,上述药物依然聚焦在更加精准或广谱的酪氨酸激酶受体靶点^[19-20]。尽管如此,耐药复发依然是 GIST 治疗在已经取得的光明局面下,始终笼罩的乌云。基于 GIST 相对短时间内取得的成功经验,基础研究和技术的进步,是可能驱散这些阴霾的唯一途径。

三、从技术进步到患者获益之间的道路并不平坦

尽管在 2000 年初,就已经明确了 *KIT* 和 *PDGFRA* 基因突变在 GIST 中的关键致病机制,然而,作为诊断和指导用药金标准的 *KIT* 和 *PDGFRA* 基因突变状

态的检测,对当时大多数医院来说仍是“奢侈品”。以笔者所在四川大学华西医院为例,直到 2008 年左右,基因检测才开始作为常规检测手段在临床应用,此后病例量逐年增加,见图 1。

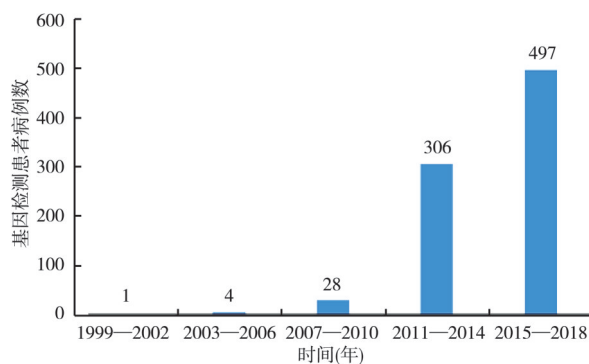


图 1 四川大学华西医院 1999—2018 年胃肠间质瘤患者接受基因检测的人数

基因检测的广泛开展,一方面与规范诊疗理念的发展和普及有关,另一方面是伊马替尼的使用率逐渐增加带来的“需求推动”。瑞士诺华公司的原研产品格列卫(Gleevec, Imatinib)在社会中引起广泛的关注和讨论,很大程度上是由于其神奇的疗效和昂贵的价格。2003 年格列卫在中国上市,由于其高昂的治疗费用,真正有能力获益的患者寥寥无几,尽管同年中华慈善总会 GIPAP 项目启动,很大程度上缓解了患者的经济压力,但在早期仍然只能惠及少部分晚期患者。

欧洲内科肿瘤协会(European Society of Medical Oncology, ESMO)于 2004 年发布了《关于 GIST 诊疗的欧洲共识》^[21];2007 年,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发表了 GIST 诊疗临床实践指南^[22];2008 年,中国胃肠间质瘤诊断治疗共识问世,并定期持续更新^[15]。临床诊疗规范的形成,与确诊患者逐年增多在时间点上相契合,推动了医务人员对 GIST 的认识,从而带动了社会 and 患者对该疾病的重视。2014 年,“格列卫代购案”令进口药品同药不同价的问题愈发受到关注。而后我国逐渐将酪氨酸激酶受体抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)纳入医保范畴,同时,由于专利到期,国内多家厂商开始生产国产伊马替尼^[23-24]。在这一漫长过程中,在技术进步的前提下,通过临床工作者的推动和健康教育、慈善机构的帮助、社会保障制度的完善、医疗定价政策的发展等多方面努力,科学进步带来的获益才正式落

实到民众身上。技术突破、到技术普及,需要一定的过程,有其自身发展规律。而技术发展带来的成本增加,往往是新技术从实验室到市场再真正造福社会之间的障碍。

四、关注生存改善给 GIST 患者带来的社会心理问题

近年来,随着数个大型临床研究长期随访结果的发表,TKI 在 GIST 晚期治疗和辅助治疗中的长期疗效有了客观的证据^[25-26]。新药的出现,使得多线耐药患者的治疗出现曙光。在较短的时间内,GIST 从无药可治、预后极差的恶性肿瘤,发展到了可以长期存活的临床可治性疾病。但随之而来的患者心理、社会层面的困惑突显。2012 年,Wiener 等^[27]发现,在 GIST 长期生存患者中,存在长时间的慢性疼痛、创伤后应激障碍以及严重的焦虑。而在另一项研究中,虽然与其他预后较差的癌症患者相比较,GIST 患者的生活质量总体良好,却仍有高达 52% 的患者,表现出严重的对肿瘤复发进展的恐惧(fear of cancer recurrence/progression, FCR);并且发现,存在较高 FCR 的患者,其焦虑、社会功能损害以及无法为未来作出计划的状态明显加重^[28]。这种不良心理状态是否会对 GIST 预后产生影响,目前仍有待观察,但有理由担忧,生活质量的下降和心理状态异常,可能影响患者对治疗的配合度。国内华中科技大学同济医院的研究发现,在伊马替尼治疗过程中,有 58% 的患者存在依从性较差的情况,主观不依从的情况十分常见,并且发现不依从患者伊马替尼血浆药物浓度明显低于依从性较高的患者^[29]。必须意识到,患者心理状态和治疗依从性是医务人员必然面临的客观问题,应避免对患者“扁鹊见蔡恒公”式的放弃,而应对患者心理、社会层面的问题主动关注,探索其规律,并寻找有效的干预手段。

研究发现,年轻患者在恶性肿瘤长期生存的背景下,表现出更高层次的 FCR^[30]。基于本中心数据,40 岁以下 GIST 患者并不罕见,见图 2。在临床实践中,年轻患者对于肿瘤带来的生活改变有更多的咨询,并且明显关注其长期药物治疗对体育运动、健身、生育的影响。而既往研究对上述问题的关注明显不足,有待进一步探索。此外,对于年轻患者,有更大的比例通过网络论坛、社交平台或病友群等多种新媒体手段获取信息。在既往的研究中发现,肿瘤患者通过公共平台获取疾病相关信息,一方面可能会有正面作用,但也有可能导致更

严重的焦虑^[31-32]。在 GIST 患者中,由于患者疾病负荷、基因状态、复发风险因人而异,此类外部信息在缺乏专业解读的情况下,可能会对患者决策产生的影响需要仔细调查分析,并主动干预。

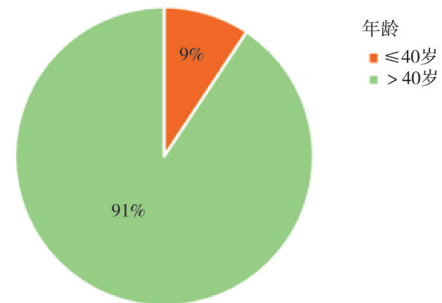


图2 四川大学华西医院单中心胃肠间质瘤患者年龄比例

除了心理状态对治疗的影响之外,随着生存时间和治疗时间的延长,药物不良反应的管理也需要得到关注。尽管一直以来认为,伊马替尼的不良反应用可耐受,严重不良反应发生率极低。但在长期的治疗过程中,即使是美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准(CTCAE 标准)下轻-中度的不良反应,依然会给患者带来较大的生活质量损害。参照针对慢性粒细胞白血病伊马替尼治疗的患者研究发现,548 例中国患者中,71% 认为伊马替尼不良反应用于自己生活质量产生影响,17% 的患者认为影响严重^[33]。在辅助治疗的研究 Persist-5 中,在取得 95% 的 5 年无复发生存率和 90% 的总体生存率时,仍有 49% 的患者在试验早期终止治疗,而直接因不良反应停药者占 16%^[34]。我国于 2018 年发布了胃肠间质瘤 TKI 治疗相关不良反应的专家共识,体现了临床医师对于不良反应管理的日益重视^[35-36]。在客观疗效大获成功的时代,对于长期慢性不良反应的积极监测和干预是提高治疗质量的关键。

除此之外,TKI 类药品在 GIST 患者中的药物浓度、量效关系的探索仍在继续^[37]。能否通过相应的手段,改变伊马替尼固定剂量模式,建立合理的个体化剂量治疗方案;各种形式的患者教育活动是否能够改善患者随访质量;如何继续推动指南规范面向基层的普及,避免不规范治疗;如何高效地整合各中心资源,总结和归纳新的经验;如何在总体成功的背景下保持对少数亚群患者的关注,同时不断优化药品研发、上市、定价和支付等各个环节政策流程等,都是所谓“后伊马替尼时代”需要专业人员和全社会继续努力的具体问题。

总结 从发展历程来看,GIST无疑是一个“年轻”的病种,但从治疗现状来看,GIST又是一个相对成熟的肿瘤。短时间内快速的发展,使得疾病诊疗过程中各个环节的成功经验和与之相伴的问题较为集中和清晰地呈现出来,成为一个良好的观察样本。人类对大多数疾病的处置,都会沿着类似的脉络前进。基础研究的进展是我们认识疾病本质、探索治疗手段的根本;技术进步带来疗效改善的同时,往往伴随着成本效应的失衡,社会和个体经济负担的增加,会在影响先进技术普及的同时,带来相应的社会问题;技术突破与其真正造福社会之间,往往存在较长的距离;任何医学科学的探索和实践,其根本出发点都有人文关怀的内核。现代医学要求医师在诊疗过程中,把患者作为一个整体的“人”来对待,综合考量患者的身体-心理-社会属性。作为医学技术的践行者,不能只关心技术本身,应积极、全面关注患者身心和社会需求,发现问题,努力解决,才能够真正推动医学科学向正确的方向前进。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors [J]. *Science*, 1998, 279(5350): 577-580. DOI: 10.1126/science.279.5350.577.
- [2] 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. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63279-8.
- [3] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach [J]. *Int J Surg Pathol*, 2002, 10(2): 81-89. DOI: 10.1177/106689690201000201.
- [4] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1 765 cases with long-term follow-up [J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(1): 52-68. DOI: 10.1097/01.pas.0000146010.92933.de.
- [5] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor [J]. *Human Pathol*, 2008, 39(10): 1411-1419. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.025.
- [6] Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6.
- [7] Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1052-1056. DOI: 10.1056/NEJM200104053441404.
- [8] Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1038-1042. DOI: 10.1056/NEJM200104053441402.
- [9] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa020461.
- [10] 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. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.2046.
- [11] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2012, 307(12): 1265-1272. DOI: 10.1001/jama.2012.347.
- [12] Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, et al. Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organisation for research and treatment of cancer, the Italian sarcoma group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG) [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(14): 2277-2285. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.03.029.
- [13] 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. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4452.
- [14] 詹文华,王鹏志,邵永孚,等.伊马替尼术后辅助治疗胃肠间质瘤的多中心前瞻性临床试验中期报告 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 9(5): 383-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2006.05.006.
- [15] 中国胃肠道间质瘤专家组.中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识(2008年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(8): 746-754. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2009.08.021.
- [16] 孙祥飞,高晓东,沈坤堂.胃肠间质瘤中伊马替尼继发性耐药机制的研究进展 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(9): 886-890. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.014.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Smith BD, Kaufman MD, Lu WP, et al. Ripretinib (DCC-2618) is a switch control kinase inhibitor of a broad spectrum of oncogenic and drug-resistant KIT and PDGFRA variants [J]. *Cancer cell*, 2019, 35 (5): 738-751.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.04.006.
- [20] Martin-Broto J, Moura DS. New drugs in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(4): 314-320. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000642.
- [21] Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST consensus conference of 20-21 march 2004, under the auspices of ESMO [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(4): 566-578. DOI: 10.1093/annonc/mdi127.
- [22] Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN task force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines [J]. *J Nat Compr Canc Netw*, 2007, Suppl 2: S1-S29; quiz S30.
- [23] 徐一. “网红”伊马替尼燃起战火两家已过评, 四家拼市场 [N]. *医药经济报*, 2019-10-24(7).
- [24] 肖玲珊. 格列卫药物技术专利分析 [J]. *产业创新研究*, 2019 (11): 52-53.
- [25] Casali PG, Zalcborg 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0228.
- [26] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Survival outcomes associated with 3 years vs 1 year of adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: an analysis of a randomized clinical trial after 10-year follow-up [J]. *JAMA Oncol*, 2020, e202091. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2091.
- [27] Wiener L, Battles H, Zadeh S, et al. Gastrointestinal stromal tumor: psychosocial characteristics and considerations [J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(6): 1343-1349. DOI: 10.1007/s00520-012-1426-7.
- [28] Custers JA, Tielen R, Prins JB, et al. Fear of progression in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): is extended lifetime related to the sword of damocles? [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(8): 1202-1208. DOI: 10.3109/0284186X.2014.1003960.
- [29] Wang Y, Zhang P, Han Y, et al. Adherence to adjuvant imatinib therapy in patients with gastrointestinal stromal tumor in clinical practice: a cross-sectional study [J]. *Chemotherapy*, 2019, 64(4): 197-204. DOI: 10.1159/000505177.
- [30] Crist JV, Grunfeld EA. Factors reported to influence fear of recurrence in cancer patients: a systematic review [J]. *Psychooncology*, 2013, 22(5): 978-986. DOI: 10.1002/pon.3114.
- [31] Case DO, Andrews JE, Johnson JD, et al. Avoiding versus seeking: the relationship of information seeking to avoidance, blunting, coping, dissonance, and related concepts [J]. *J Med Libr Assoc*, 2005, 93(3): 353-362.
- [32] Macdonald N, Shapiro A, Bender C, et al. Experiences and perspectives on the GIST patient journey [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6: 253-262. DOI: 10.2147/PPA.S24617.
- [33] 于露, 汪海波, 黄晓军, 等. 格列卫相关不良反应对中国慢性髓性白血病患者日常生活影响的研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(7): 554-558. DOI: 0.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2016.07.003.
- [34] Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate- or high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PERSIST-5 clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): e184060. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4060.
- [35] Li J, Wang M, Zhang B, et al. Chinese consensus on management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in gastrointestinal stromal tumors [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(46): 5189-5202. DOI: 10.3748/wjg.v24.i46.5189.
- [36] 中国医师协会外科医师分会胃肠间质瘤诊疗专业委员会. 酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤不良反应及处理共识 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(9): 801-806. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.001.
- [37] 杨琳希, 汪明, 徐润灏, 等. 伊马替尼血药浓度监测在胃肠间质瘤患者全程化管理中的应用探索 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(9): 841-847. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274. 2019.09.008.

(收稿日期: 2020-06-24)

(本文编辑: 卜建红)

本文引用格式

尹源, 张波. 从胃肠间质瘤的临床诊疗看医学技术与人文关怀的辩证统一 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(9): 852-857. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200624-00380.