·述评·

动循矩法 应时而变
——当前胃肠间质瘤诊疗指南规范与临床实践应用中差异的剖析与探讨

曹晖 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:曹晖,Email:caohuishcn@hotmail.com

【摘要】 胃肠间质瘤(GIST)是胃肠道最常见的间叶来源肿瘤,当前国内外已有多个专业学术团体及行业学会针对GIST的诊断治疗推出了相应的诊疗指南。2020年,中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤专家委员会发布了我国首部《CSCO 胃肠间质瘤诊疗指南》;美国国家综合癌症网络(NCCN)也在同年首次把GIST相关内容从《软组织肉瘤指南》中独立出来,发布了首部NCCN《胃肠间质瘤诊疗实践指南》(2021年第1版)。但是从国内临床实践来看,在不少环节上存在指南推荐意见与临床实际操作不一致的情况,如在诊断方面,存在分子检测重视程度及普及程度参差不齐、分子检测报告格式并不统一规范、检测手段选择不合理、野生型GIST诊断不规范、危险度评估不合理以及内镜超声引导下细针穿刺活检(EUS-FNA)应用率低等问题;在药物治疗方面,存在靶向药物剂量和疗程不规范以及超适应证用药(如跨线治疗)等情况;在手术治疗方面,存在腹腔镜手术临床应用场景超过指南推荐范围以及指南对于晚期GIST外科介入相关的笼统表述不能很好地指导具体的临床工作等问题。在此背景下,临床医师一方面,需要了解学术前沿进展,以最新的指南来规范自身的医疗行为;另一方面,需要在部分指南尚未明晰的临床问题上,兼顾疗法的科学性和可及性,以患者是否能够最大程度获益为指导标准。

【关键词】 胃肠间质瘤; 诊疗指南; 临床实践
基金项目: 2017年上海市领军人才项目;国家自然科学基金面上项目(82072669);国家自然科学基金青年项目(81702303)

Act following etiquette and change with time: analysis and discussion on the difference between the current guidelines and clinical practice of gastrointestinal stromal tumor

Cao Hui, Wang Ming
Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China
Corresponding author: Cao Hui, Email: caohuishcn@hotmail.com

【Abstract】 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor in the gastrointestinal tract. At present, many professional academic groups and associations at home and abroad have released guidelines for the diagnosis and treatment of GIST. In 2020, Gastrointestinal Stromal Tumor Expert Committee of China Society of Clinical Oncology (CSCO) issued the first "CSCO gastrointestinal stromal tumor diagnosis and treatment guidelines" in China. In the same year, NCCN also released the first "NCCN guideline for the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors (first edition in 2021)" by separating GIST-related content from the guideline for soft tissue sarcoma. However, there are many inconsistencies between the guidelines´ recommendation and clinical practice

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210618-00350
收稿日期 2021-06-18 **本文编辑** 卜建红
引用本文:曹晖,汪明. 动循矩法 应时而变——当前胃肠间质瘤诊疗指南规范与临床实践应用中差异的剖析与探讨[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021,24(9):749-757. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210618-00350.

in China. For example, in the aspect of diagnosis, the emphasis on and implementation of molecular detection are variable, the format of molecular detection report is not unified or standardized, the selection of detection methods is inappropriate, the diagnosis of wild-type GIST is not standardized, the risk assessment is improper, and the use of EUS-FNA is relatively seldom; in the aspect of drug therapy, there are some problems, such as the lack of standardization in dose and course of targeted drugs, and off - label medication such as cross line therapy; in terms of surgical treatment, there are also some problems, such as the clinical application scenarios of laparoscopic surgery exceed the recommendations of the guidelines, and the general description of surgical intervention of advanced GIST in the guidelines cannot well guide specific clinical practice. In this context, on the one hand, clinicians need to understand the academic frontier and standardize their medical behavior with the latest guidelines; on the other hand, clinicians need to consider the scientific rationale and accessibility of treatment on some clinical problems that are not clear in the guidelines, and take whether patients can benefit the most as the criteria.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; Practice guidelines; Clinical practice

Fund program: 2017 Shanghai Outstanding Academic Leaders Plan; National Natural Science Foundation of China (82072669); Youth Program of National Natural Science Foundation of China (81702303)

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor,GIST)是胃肠道最常见的间叶来源肿瘤,*KIT*和*PDGFRA*基因的功能活化突变在GIST的发生中起重要作用,以甲磺酸伊马替尼为代表的分子靶向药物在GIST中获得了成功应用,该疾病已成为精准医学时代下肿瘤精准分子靶向治疗的经典成功模型[1]。随着多学科协作诊疗、微创外科治疗以及全程化患者管理等当代医学理念在GIST的诊疗中得以实践和发展,GIST这一疾病的总体治疗效果得到不断提升,患者的生存期明显延长,甚至部分原发不可切除、或复发转移性GIST患者也实现了靶向药物维持、或与外科干预相结合治疗下的长期生存,出现了由不可治愈的状态逐渐向慢病化转变的趋势[2]。

GIST的临床诊疗具有较高的专业性,对相关从业者的知识储备、职业技能和专业素养都有一定的要求,既要能够掌握规范化的诊疗手段,又要能够了解GIST领域最新的学术前沿进展和不断更新的诊疗指南。尤其近年来,作用机制独特的新型靶向药物不断问世,并在GIST的治疗中取得成功应用,极大地改变了GIST诊疗模式,对从事GIST诊疗的医师也提出了新的要求。当前,国内外已有多个专业学术团体及行业学会针对GIST的诊断治疗,推出了相应的诊疗指南,成为从事GIST临床诊疗的医务工作者应当遵循的规范。

“动循矩法”出自《新唐书·诸帝公主传》,意为行为举止应遵循规矩礼法,这种理念观点在我国传统文化中一直是得到推崇的,尤其在临床医学科学中有其重要的现实意义。而我国古代哲学家和思想家庄子提出“礼义法度者,应时而变者也,不矜于同而矜于治”,意为礼义法度不是谨慎于求同,而是谨慎于求治,应当“应时而变”。上述两个反映了古人智慧的成语,看似存在一定的矛盾,但其实是辩证的统一。在GIST的临床诊疗过程中,临床医师需要既遵循专家共识及指南规范来开展临床实践,做到动循矩法;又能兼顾前沿进展,并根据国情或临床实际情况,应时而变。本文拟结合笔者临床诊疗经验,对当前GIST诊疗指南规范与临床实践应用中产生的差异,进行剖析和探讨,以期更好地指导临床诊疗实践。

一、国内外GIST诊疗指南与共识的历史沿革

为了规范GIST的临床诊疗工作,目前,国内外各学术组织围绕GIST的诊疗实践,相继发布了诊疗指南和各种专家共识。多年以来,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology,CSCO)胃肠间质瘤专家委员会制定的《中国胃肠间质瘤诊疗专家共识》一直是国内GIST诊疗领域最为权威的重要文件和指导文献,其最早制定于2008年[3];其后分别在2011、2013和2017年得到适时更新[4-6];在2017年更新的同时,发布了首个英文版本[7];极大地推动了GIST诊疗规范领域的国内外交流。在各版专家共识的基础上,为了更好地指导国内GIST临床规范化诊疗,2020年,CSCO胃肠间质瘤专家委员会依据总会关于实体瘤诊疗指南的制定原则,结合GIST领域国内外最新研究进展以及我国诊疗现状,由来自

CSCO胃肠间质瘤专家委员会的专家共同制定发行了首部《CSCO胃肠间质瘤诊疗指南》[8]。这是CSCO临床诊疗指南系统中首次针对GIST发布指南，足见中国研究者对GIST这一小瘤种的重视程度。该指南的发布意义重大，让中国GIST患者临床诊疗有据可循，有规可依。

而在国际上，美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）和欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology，ESMO）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。在NCCN指南体系中，GIST相关内容过去一直是包含在《软组织肉瘤指南》中。2020年，NCCN更是首次把GIST相关内容从《软组织肉瘤指南》中独立出来，发布了首部NCCN《胃肠间质瘤诊疗实践指南》（2021年第1版）[9]。国际上对于GIST的重视程度和应时而变的趋势，也由此可见一斑。

亚洲、尤其是东亚地区，在胃肠肿瘤的发病率、诊疗理念和诊疗水平上都相对接近。2016年，为了更好地指导亚洲GIST临床实践，中、日、韩3国的GIST专家共同制定了第1版的《亚洲GIST诊疗专家共识》[10]。目前，该共识正在进行第2版的更新编写工作。笔者作为中方外科学专家，参与了这部分工作。更新后的《亚洲GIST诊疗专家共识》将更有助于指导亚洲国家的GIST临床诊疗工作，也为亚洲各国专家的共同交流平台提供了良好的对话基础[11]。

除了上述综合性专家共识或指南，国内GIST领域专家在各个协会的支持下，也曾陆续发布了针对GIST诊疗流程中某个具体环节或特定内容的专家共识，如聚焦于GIST外科治疗规范的《胃肠间质瘤规范化外科治疗专家共识》（2015年发布，2018年更新）[12-13]；聚焦于靶向药物治疗不良反应处理的《酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤不良反应处理中国专家共识》（2018年发布英文版，2019年发布中文版）[14-15]；聚焦于小GIST诊疗规范的《小胃肠间质瘤诊疗中国专家共识》（2020年发布）[16]；聚焦于GIST患者全程化管理的《胃肠间质瘤全程化管理中国专家共识》（2020年发布）[2]。目前，还有《胃肠间质瘤病人基因检测与临床应用中国专家共识》以及《胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识》等正在编写过程中，近期有望发布。这一系列的专家共识对普及和推动我国GIST领域的临床工作，无疑都起到了积极的促进作用。

二、国内外GIST诊疗指南与共识之异同

比较国内外不同的综合性GIST诊疗指南与共识，整体框架各具特色。如CSCO指南以表格形式结合证据级别，对诊疗选项进行推荐；NCCN指南以诊疗流程图的形式，对诊疗选项进行分支状推荐；而各类共识则大多以文献综述的形式，阐述推荐的诊疗意见。但是不同的指南、共识所涵盖的内容基本一致，均包括GIST的病理和影像诊断以及GIST的外科和药物治疗。在GIST病理诊断中，均包括了GIST的形态学、GIST的免疫组织化学（免疫组化）和分子检测、GIST的危险度评估和规范的GIST病理报告；在GIST的外科治疗中，均包括了GIST的活检、手术指征、手术原则及具体操作规范（如切缘、淋巴结清扫及腹腔镜技术）；在GIST的药物治疗中，均涵盖了GIST的术前治疗、辅助治疗和晚期GIST的一线、二线、三线乃至四线治疗，以及疾病进展后的处理及药物治疗的影像学疗效评估[17]。

相较于国外指南共识，我国GIST诊疗指南与共识的亮点包括：（1）GIST诊断流程图的展示。尤其是日渐重视的野生型GIST的诊断，以病理诊断流程图的形式进行展示，一目了然，层次清晰，逻辑性强，使疑难复杂GIST的鉴别诊断清晰明了，极大地降低了临床病理医师的工作难度和开拓了临床医师的诊断思路。（2）小GIST的诊疗推荐更具系统性。如≤1 cm的小GIST的不同随访时间间隔的推荐，以及应时引入了内镜治疗这一目前相对尚存较多争议的治疗手段，反映出小GIST治疗在我国的临床现实需求和发展趋势。（3）把关于腹腔镜手术的适应证中一些相对模糊的概念加以细化或量化。如把肿瘤大小量化为<5 cm；把适宜部位细化表述为胃体及胃底大弯侧或前壁；强调腹腔镜技术在小肠GIST中应用的价值主要在于定位病灶；指出直肠上段相对较小的GIST同样可以考虑通过腹腔镜进行切除等。（4）关于合并急诊情况的GIST的处理原则更为具体。针对不同急诊情况，推荐了相应的治疗选择。（5）规范了靶向药物的使用。结合国内实际情况，对高剂量伊马替尼耐受性、围手术期酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）使用方式等加以规范，提高了其在我国人群中的可操作性。（6）适时提出伊马替尼血浆药物浓度监测在GIST患者全程化管理中的价值。

三、GIST指南规范与临床实际应用中的差异

（一）GIST的诊断

规范的GIST诊断，是提高GIST诊疗水平的首要前提。GIST的诊断涵盖术前鉴别诊断、病理诊断、危险度评估等多个方面，国内外指南都对GIST诊断的各个环节加以规范，形成推荐意见。但是从国内临床实践来看，在不少环节上存在指南推荐意见与临床实际操作不一致的情况，造成这种差异的原因是多方面的，既有客观的设备技术层面限制，也有主观的医者经验和理念层面的掣肘。

1. GIST的分子检测：分子分型是GIST精准治疗的核心，国内外指南均以较大篇幅介绍了GIST的分子检测。由于不同的分子亚型对于靶向药物的敏感性迥异，指南强烈推荐对于拟接受靶向药物治疗的GIST必须进行分子检测，并指出了二代测序（next generation sequencing，NGS）在*KIT/PDGFRA*野生型GIST中用于鉴别*SDH*缺陷型、*NF1*相关型、*BRAF*相关型、*NTRK*融合和*FGFR*融合型等特殊类型GIST的价值。近年来，分子检测在国内临床实践中逐渐得以重视和应用，但总体来看，我国GIST分子检测工作还有不少有待规范并予以加强的地方。

首先，分子检测的重视程度及普及程度在我国存在严重的参差不齐。经济相对发达地区以及GIST诊疗相对专业化的中心往往已经把分子检测作为GIST病理诊断的常规工作加以开展；而不少经济相对欠发达地区、以及GIST诊疗量相对较小的中心受限于设备、技术等因素，甚至临床医师的主观重视也不到位，尚不能常规开展分子检测工作；导致我国的分子检测比例与国际上存在较大差距。

其次，分子检测报告格式并不统一规范。CSCO指南指出，GIST分子检测报告应包括对*KIT* 9、11、13和17外显子及*PDGFRA* 12、14和18外显子的检测，对耐药型GIST应增加对*KIT* 14和18外显子的检测。除此之外，并未对检测报告的内容作出要求。目前，国内GIST分子检测工作开展较早和较好的中心所出具的分子检测报告，信息量一般较丰富，除了常规报告突变基因、突变位点、突变类型、核苷酸改变以及氨基酸改变外，甚至可以附上突变的临床意义解读及相关权威指南、参考文献、专业数据库和分析工具网址。但部分中心出具的分子检测报告信息量极为有限，甚至仅报告*KIT*基因为突变型或野生型，而没有任何其他信息，这使临床医师对其的可信度产生质疑，并会给治疗决策带来一定的困扰。

除此以外，一代测序和二代测序的不合理选择，也是临床上逐渐凸显出的一个问题。一代测序即Sanger测序法是目前包括GIST在内的肿瘤基因检测应用最为广泛的方法，也是目前基因检测的金标准，可以满足绝大多数情况下GIST分子检测的临床需求。因此，CSCO指南将其作为Ⅰ级推荐。而二代测序虽然具有高通量的优势，但由于成本昂贵，在CSCO指南中作为Ⅱ级或Ⅲ级推荐，推荐用于耐药性GIST或野生型GIST的检测或复核。但是，在临床实践中，有时存在对原发性GIST不合理地滥用二代测序，造成了医疗资源的浪费和患者经济负担的不必要增加。

2. 野生型GIST：野生型一直是GIST研究领域和临床诊治的一大难点。有85%~90%的GIST存在*KIT*基因或*PDGFRA*基因的突变，其余的GIST不存在上述突变，即野生型GIST[18]。虽然这一亚群在GIST中所占的比例并不大，但由于其在发病机制和生物学特性上与突变型GIST存在显著差异，故其临床诊断与治疗策略也有一定特殊性。从CSCO指南相关内容及NCCN指南近年来的更新历程来看，野生型GIST、尤其是其中*SDH*缺陷型GIST，是始终被突出强调的，该类GIST的特征包括大多发生于胃、发病年龄较轻、对伊马替尼不敏感、惰性发展及发生淋巴结转移的比例较高[19]。由于生物学行为及治疗手段与其他GIST存在显著差异，临床医师需要加强对此类GIST的认识和甄别。由于*SDH*缺陷型GIST占了野生型GIST的大多数，而该类GIST的鉴别往往可以通过SDHB免疫组化染色完成，因此，目前国内不少中心已经遵循指南推荐，把SDHB作为GIST常规的免疫组化染色标记物。但是，仍有不少中心由于种种原因，尚未将该标记物引入GIST的诊断中，造成临床上对于野生型GIST诊断的困难，甚至导致不合理的药物应用。

3. 危险度评估：GIST的危险度评估，对于预测患者的预后及指导药物治疗决策至关重要。国内外指南均推荐了各种用于评估原发GIST术后复发风险的评估体系，这些评估体系所纳入的参数都包括了肿瘤部位、肿瘤大小、核分裂象计数及肿瘤有无破裂。对于肿瘤部位和肿瘤大小，一般较少产生误判，而核分裂象计数及肿瘤破裂与否，往往是临床实践中存在较大变量的参数。目前，国内外指南均已推荐用5 mm×5 mm视野取代沿用多年的50个高倍镜视野用于核分裂象计数，以此消除不同观测设备间带来的测量误差。但在临床实践中，不少中

心的病理科尚未根据指南更新调整检测工作规范，仍习惯性地沿用50个高倍镜视野作为计量单位。除此以外，不同单位的核分裂象计数工作水平差异较大，规范的中心其病理报告是报告相应视野中的具体核分裂象数；而仍有很多中心仅报告核分裂象计数<5个或≥5个。毫无疑问，前一种报告形式将更有助于指导临床医师对患者的治疗决策。至于肿瘤破裂的规范报告，更是临床上亟待规范的一个问题。不少中心的病理报告并不常规描述肿瘤破裂与否，临床医师往往只能通过手术记录中的术中所见来进行判断，可靠性并不高，可能对患者的药物治疗方案形成误判，容易造成严重后果。

4. 内镜超声引导下细针穿刺活检：由于GIST起源于黏膜下，普通内镜活检往往无法取到明确的肿瘤组织，内镜超声引导下细针穿刺活检（endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy，EUS-FNA）在胃肠道黏膜下肿瘤（submucosal tumor，SMT）的定性诊断上具有明显优势[20]。因此，得到了NCCN指南中用于所有疑似GIST病例鉴别诊断的推荐。但是，限于设备、技术和理念等因素，该技术在国内的应用较少。EUS-FNA的低临床应用率，必然直接造成了较高的SMT误诊率。据多项研究显示，在不应用EUS-FNA的情况下，GIST的术前与术后诊断一致率不足70%[21-22]。术前对SMT性质的误判，一方面，造成了医疗资源的浪费（部分良性生物学行为的SMT可安全地采取长期随访，而不需要手术干预）；另一方面也更重要的是，给患者带来不可逆的机体功能受损，尤其是贲门部位的SMT，不适宜地采取近端胃切除等手术，导致贲门括约肌功能的毁损。除此以外，手术及内镜治疗本身不可避免地会出现并发症。因此，笔者认为，应当大力推广EUS-FNA在胃肠道SMT诊断中的应用，以提高GIST的术前诊断率，从而避免不需要的手术干预。

（二）GIST的药物治疗

伊马替尼的成功应用，是GIST领域里程碑式的事件。在伊马替尼之后，陆续有多种靶向药物获批用于GIST的治疗，大大改善了GIST患者的预后生存。国内外指南对不同靶向药物的适应证及其应用方法都做了明确推荐，但是在GIST的药物治疗决策的多个方面，临床实践与指南规范存在一定差异。

1. 靶向药物剂量与疗程：伊马替尼用于晚期GIST的治疗及中高危GIST辅助治疗的疗效，已经通过一系列临床研究得到证实[23-27]。因此，国内外指南都明确推荐了伊马替尼是晚期GIST的一线治疗；而GIST术后如具有显著复发风险，也推荐通过伊马替尼辅助治疗，降低复发风险。关于药物剂量，国内外指南存在些许差异。对于*KIT*基因9外显子突变的晚期GIST患者，国外指南推荐使用800 mg/d的高剂量伊马替尼治疗；而考虑到我国患者的体型特点及耐受性，国内指南推荐600 mg/d作为高剂量。

在临床实践中，笔者曾遇到各种与指南规范不一致的药物使用案例。如：不论基因型，直接选用600 mg/d、甚至800 mg/d作为初始治疗剂量；对于明确9外显子突变的晚期GIST，在没有明显药物不良反应情况下，使用400 mg/d作为治疗剂量；对于9外显子突变的原发GIST，在获得根治性切除后，采用600 mg/d甚至800 mg/d作为辅助治疗剂量。上述现象产生的原因是多方面的，既有专业知识不足的客观因素，也有治疗随意性太强的主观因素，但主要的还是临床医师没有遵循指南规范的主观意识在起作用。这样的不规范治疗，将使患者治疗不足、或治疗过度，严重时可能导致患者疾病进展，严重损害患者预后，应当尽可能避免。

除了治疗剂量，疗程也是指南与实践存在较大出入的地方。国内外指南均依据SSGXⅧ临床研究的结论，推荐具有显著复发风险GIST患者接受3年辅助治疗[26]；其中CSCO指南基于中国的一项回顾性研究，更具体地推荐胃来源中危GIST患者辅助治疗1年，非胃来源GIST辅助治疗3年[28]。PERSIST-5临床研究显示，辅助治疗5年，有可能进一步提高患者的无病生存率[27]。因此，国内外指南分别以Ⅲ级推荐或脚注的形式加以说明。随着患者教育的普及，使得患者的治疗意愿和信心不断加强，而靶向药物的治疗成本下降带来了药物可及性的大大提高。目前，国内临床实践中不乏远超辅助治疗疗程的实例。

肿瘤破裂，被认为是术后复发转移的高危因素。因此，临床上往往会对合并肿瘤破裂的患者建议延长辅助治疗时限。但不少未合并肿瘤破裂的患者，在标准的辅助治疗时限之后，并不愿意轻易终止治疗。国内目前正在进行的一项多中心前瞻性随机对照临床试验FAITH研究，旨在比较高危GIST患者5年辅助治疗对比3年辅助治疗的疗效。目前，该研究入组进度缓慢，其中一个主要原因是，受试者难以接受被随机分到3年组后，研究设计要求必须在辅助治疗3年后停药，这种情况颇让研究

者感到始料不及和无奈。

造成指南与实践中治疗疗程上出现矛盾的原因也是多方面的,包括药物的低毒性和耐受性相对较高、舆论媒体对GIST复发风险的过度宣传、以及医保监管的缺失等,但是不可否认的是,临床上的确存在接受标准疗程辅助治疗后停药、而后出现疾病复发转移的患者。因此笔者认为,要解决当前矛盾的根本,在于探明针对不同生物学特征的肿瘤是否应有个体化的治疗疗程。当前的临床实践看似混乱,但也不失为一种真实世界的实践过程,临床医师应在遵循指南指导治疗的大背景下,注意对那部分延长辅助治疗时限患者的数据采集整理分析,尽早得到结论以指导今后的治疗策略。

2. 基于基因型的超适应证治疗:以伊马替尼为代表的一系列TKI的成功应用,推动了GIST成为精准医疗的一个经典瘤种。近年来的研究显示,发生于*KIT*和*PDGFRA*不同位点的基因突变对不同的靶向药物疗效迥异。如GIST最常见的原发突变发生于*KIT* 11外显子,对伊马替尼治疗应答最佳;而常见的继发突变可发生于*KIT* 13、14、17和18外显子,其中*KIT* 13和14外显子突变对伊马替尼不敏感,对舒尼替尼治疗应答较好;*KIT* 17和18外显子突变对伊马替尼及舒尼替尼均不敏感,但对瑞戈非尼治疗应答较好[29]。

近两年来,有两个新型TKI加入GIST药物治疗布局,一个是阿伐替尼,其治疗*PDGFRA* 18外显子突变GIST疗效极佳,其中包括D842V突变这类对伊马替尼原发耐药的GIST;另一个是瑞派替尼,作为一种广谱KIT抑制剂,它对几乎所有的KIT原发和继发突变位点GIST均有较高的抑制活性[30-32]。

从近年来国内外指南更新的趋势来看,GIST的药物治疗已经出现了由传统的分线治疗模式向精准的分型治疗逐渐转变的趋势。如最新的国内外指南,均已把阿伐替尼推荐用于携带有*PDGFRA* 18外显子突变GIST的一线治疗。但是除此之外,目前指南仍按照一线伊马替尼、二线舒尼替尼、三线瑞戈非尼和四线瑞派替尼的顺序对晚期GIST的药物治疗进行分线推荐。从临床实践来看,绝大多数临床医师仍是按照指南进行治疗药物的迭代选择。但是在某些特定情况下,还是会有超适应证用药如跨线用药的情况,这就面临着治疗规范性和医保约束性等现实问题。比如,对于明确肿瘤为*KIT* 17外显子原发突变基因型的情况下,考虑到肿瘤对于一线和二线药物均不敏感,可能会出现把瑞戈非尼提前到二线甚至一线使用的情况。但这需要医师和患者之间以及医师和管理部门之间的充分沟通,以规避超适应证用药的风险。而笔者也有一例患者,其原发灶和转移灶分别携带*KIT* 11外显子原发突变和*KIT* 13外显子继发突变,单用舒尼替尼难以实现很好的疾病控制,经过伊马替尼和舒尼替尼的联合应用,取得了相对满意的肿瘤控制,这样的TKI联合使用,毫无疑问也是超适应证的一种尝试,但是如何限定它的适用范围和具体操作,还有很多问题有待解决。

对于违背指南的超适应证用药,既不能大力倡导,也不能一棍打死。临床医师应当认识到,医学是一门通过不断探索才能取得进步的学科,除了随意用药的极个别情况外,基于足够的理论基础和一定的循证医学证据的个体化用药,其实也是精准医学的一种探索实践。当然,临床医师在进行任何超越常规诊疗规范的操作时,需要仔细评估该行为的风险,与患者做好充分的知情告知,全方面评估治疗方法的风险与获益。

(三)GIST的手术治疗

虽然TKI在GIST(尤其是不可切除或复发转移性GIST)的治疗中发挥了重要的作用,但外科手术依然是GIST重要的治疗手段。对于初始可切除的GIST,合理的术式选择和规范的手术操作对于疾病的转归,可能起到决定性的作用;而对于初始不可切除、或复发转移性的GIST,外科手术在靶向治疗期间的适时介入,也可能会极大地改善患者的预后。与GIST的诊断和药物治疗一样,当前国内外关于GIST手术治疗的临床实践和指南规范也存在一定差异。

1. 腹腔镜技术在GIST外科治疗中的应用:由于GIST几乎不通过淋巴途径转移,淋巴结清扫并非必须,保证切缘阴性的局部切除往往已经足够。以往GIST手术方式以开腹手术为主,近年来随着手术技术及器械的进步以及微创理念的推广,将腹腔镜手术运用于GIST治疗的适应证在各国/各地区的指南中逐步放宽。目前,国内外诊疗指南或专家共识均推荐,腹腔镜技术可应用于开展腹腔镜技术相对适合的解剖部位(如胃前壁和胃大弯侧),而对于非上述解剖部位是否应当开展腹腔镜手术,是当前临床实践与指南规范存在的最大分歧。

相对于“适宜”解剖部位,“非适宜”解剖部位包

括胃后壁、胃小弯侧、以及邻近贲门及幽门附近(尤其是食管胃结合部)等部位。之所以被认为不适宜开展腹腔镜技术,主要考虑到位于这些部位的肿瘤在腹腔镜手术切除过程中会面临更多的技术挑战和难度。比如,小弯侧的血管神经丰富,后壁显露困难,手术易造成贲门和幽门畸形或功能障碍等。但是,目前在国内绝大多数腹腔镜技术相对成熟的中心,胃GIST的解剖部位几乎已不再是限制腹腔镜技术开展的主要因素。国内数个单中心回顾性研究均显示,"非适宜解剖部位"GIST接受腹腔镜手术可以获得与"适宜解剖部位"GIST相同的疗效和安全性,在术后快速康复的一系列指标上优于开腹手术[33-35]。限于上述研究均为单中心回顾性研究,难以成为高级别的循证医学证据,目前国内即将开展聚焦于"非适宜解剖部位"GIST腹腔镜手术的多中心前瞻性临床研究,其结果将有助于探索腹腔镜技术用于这类GIST的安全性和有效性。但是不可否认的是,在特定情况下(如肿瘤较大甚至巨大、肿瘤囊变坏死明显、或腹腔镜技术不熟练等)贸然采取腹腔镜手术,会增加肿瘤破裂导致腹腔内播散的风险。因此,对腹腔镜技术加以合理的限制还是必要的。随着越来越多临床经验的积累和探索的深入,腹腔镜技术的适宜推广范围将逐渐得以明晰,将由指南规定的根据解剖部位或大小"一刀切"的形式,转为综合考虑肿瘤大小、部位、大体生长方式和内部成分等肿瘤因素和术者经验、团队配合等术者因素的个体化综合性判断。

2. 外科手术在晚期GIST治疗中的应用:靶向药物治疗是晚期GIST治疗的基石,但是不容忽视的是,随着用药时间的延长,大部分患者最终会不可避免地发生耐药而致疾病进展。在这种情况下,是不断地切换到后线TKI、还是选择外科干预,是临床上的一个难点。在这个问题上,国内外指南均肯定了外科手术在TKI治疗有效(部分缓解或疾病稳定或局限性疾病进展)时的价值。但是从目前的临床实践来看,指南在这部分内容的表述相对笼统,不能很好地指导具体的临床工作。造成这一结果的原因,是由于种种因素使晚期GIST手术干预的前瞻性临床研究较难开展,目前已有的数据往往基于回顾性数据分析,选择偏倚不可避免。指南肯定了TKI治疗有效期间手术的价值,但是大多数晚期GIST在接受TKI治疗的早期均会实现肿瘤退缩甚至达到PR,但是在实际临床工作中,不可能单以影像学PR作为外科介入的标准,大多数情况下,不管是临床医师还是患者本人,在药物治疗有效的情况下往往乐于继续接受药物治疗。考验外科医师的却是在TKI失效时,要不要考虑外科手术介入,以及如何选择合适的患者、并在合适的时机进行手术干预。另外,由于缺乏高级别的循证医学证据,指南也很少提到在伊马替尼之外的后线靶向药物治疗进展期间的外科手术问题。但是,随着以阿伐替尼和瑞派替尼等具有较高客观缓解率的新型靶向药物的问世,后线药物联合外科手术的问题将被提上议事日程。

外科手术在治疗进展期GIST中的价值不应、也不可能被轻易否定。在靶向治疗前时代,腹腔内软组织肉瘤(其实后来被证实大部分是GIST)的唯一有效治疗手段就是外科手术切除,复发转移后的再次手术虽然往往难以实现根治性切除,但是反复多次的手术仍可一定程度上延缓病情的进展,延长患者的生存期[36]。影响外科医师决心和信心的不外乎以下几个因素:手术难度和再次手术不可预测的各种风险、围手术期并发症的发生影响患者正常康复、以及术后疾病可能出现的快速进展。虽然目前已有的循证医学证据还不足以很好地消除外科医师的顾虑,但是,随着真实世界数据的不断积累,未来的指南规范将会形成更加明确的、指导外科医师实践的推荐。

笔者认为,在目前的临床实践中,外科医师在进行手术评估的过程中需要综合考虑以下问题:当前靶向药物疗效及后线靶向药物疗效的预判、预计手术实现减瘤的满意程度、器官脏器功能损伤程度、围手术期靶向药物中断程度、患者依从性及经济状况、以及术者的能力经验(尤其是应对术中突发事件能力)等。而从术者能力方面来说,从事晚期GIST手术治疗的外科医师应具备的能力包括:(1)系统的知识:即对腹腔巨大肿瘤、或多次腹部手术涉及到的肝、胆、胰、十二指肠、盆腔腹膜后生殖泌尿系统器官、重要血管的解剖处理要点及可能的后果与预防等要有充分的认识;(2)精良的技术:即除胃肠外科常规手术之外,还要对其他普通外科亚专科技术(如肝胆胰外科和血管外科)有一定掌握;(3)丰富的经验:即掌握合理的手术路径以便以较小的损伤达到手术的目标;(4)无畏的担当:即一切为患者考虑,具备不畏艰难险阻的勇气和决心。

除上述几个方面之外,在GIST内镜治疗、患者

全程化管理、治疗依从性和药物浓度监测等方面，临床实践中还有许多尚待规范之处。但是可喜的是，针对上述问题，我国专业从事GIST诊疗的医务工作者已经在国内各个专业学术团体的组织下形成了相应的专家共识，其中部分已经发布，部分近期即将发布。相信这些专家共识的推出将有助于进一步规范我国的GIST诊疗工作，并提高GIST总体的诊疗效果。

综上所述，GIST的临床诊疗具有较高的专业性，尤其在研究不断深入和新药不断问世的背景下，GIST诊疗模式已经出现了新的改变。当前国内外指南规范已经据此作出了与时俱进的不断更新，临床医师需要动循矩法，应时而变，既要以最新的指南来规范自身的医疗行为，也要兼顾前沿进展，在部分指南尚未明晰的临床问题上，兼顾疗法的科学性和可及性，以患者是否能够最大程度获益作为指导工作的标准，努力通过规范、合理、精准的诊疗，实现患者生存的延长和生活质量的最大提升。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 曹晖，汪明. 胃肠间质瘤诊断与治疗的新挑战——从循证医学到精准医学的思考与实践[J]. 中华胃肠外科杂志，2016，19(1)：17-21. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.01.004.

[2] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组，中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会，中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会，等. 胃肠间质瘤全程化管理中国专家共识(2020版)[J]. 中国实用外科杂志，2020，40(10)：1109-1119. DOI：10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.10.01.

[3] 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.

[4] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志，2011，16(9)：836-844. DOI：10.3969/j.issn.1009-0460.2011.09.018.

[5] 中国临床肿瘤学会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]. 中华胃肠外科杂志，2014，17(4)：393-398. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.04.022.

[6] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会. 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.

[7] Li J, Ye YJ, 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. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.01.

[8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤诊疗指南2020[M]. 北京：人民卫生出版社，2020.

[9] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs), Version 1.2021[EB/OL]. (2020-10-30)[2020-10-30] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf.Accessed October 30, 2020.

[10] Koo DH, Ryu MH, Kim KM, et al. Asian consensus guidelinesfor the diagnosis and management of gastrointestinal stromaltumor[J]. Cancer Res Treat, 2016, 48(4): 1155-1166. DOI: 10.4143/crt.2016.187.

[11] 曹晖，汪明. 从《亚洲胃肠间质瘤诊疗专家共识》探究中日韩三国诊治的异同与合作之前瞻思考[J]. 中华胃肠外科杂志，2019，22(9)：812-819. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.003.

[12] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 胃肠间质瘤规范化外科治疗专家共识[J]. 中国实用外科杂志，2015，35(6)：593-598. DOI：10.7504/cjps.issn1005-2208.2015.06.04.

[13] 中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会，中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 胃肠间质瘤规范化外科治疗中国专家共识(2018版)[J]. 中国实用外科杂志，2018，38(9)：965-973. DOI：10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.09.01.

[14] 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.

[15] 中国医师协会外科医师分会胃肠道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：10.3748/wjg.v24.i46.5189.

[16] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会，中国抗癌协会胃肠间质瘤专业委员会，中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会. 小胃肠间质瘤诊疗中国专家共识(2020年版)[J]. 临床肿瘤学杂志，2020，25(4)：349-355. DOI：1009-0460(2020)04-0349-07.

[17] 曹晖，汪明. 智者见于未萌——论胃肠间质瘤诊断和治疗决策中应努力规避的陷阱和困境[J]. 中华胃肠外科杂志，2020，23(9)：823-834. DOI：10.3760/cma.j.cn.441530-20200508-00264.

[18] 曹晖，汪明. 重视野生型GIST的诊断与治疗[J]. 中华胃肠外科杂志，2014，17(4)：312-316. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.04.004.

[19] 贡其星，张炜明，李红霞，等. 琥珀酸脱氢酶缺陷型胃肠道间质瘤临床病理观察[J]. 中华病理学杂志，2015，44(10)：709-713. DOI：10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.10.005.

[20] Mekky MA, Yamao K, Sawaki A, et al. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors[J]. Gastrointest Endosc, 2010, 71(6): 913-919. DOI: 10.1016/j.gie.2009.11.044.

[21] Min YW, Park HN, Min BH, et al. Preoperative predictive

factors for gastrointestinal stromal tumors: analysis of 375 surgically resected gastric subepithelial tumors[J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19(4): 631-638. DOI: 10.1007/s11605-014-2708-9.

[22] Ganai S, Prachand VN, Posner MC, et al. Predictors of unsuccessful laparoscopic resection of gastric submucosal neoplasms[J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(2): 244-255. DOI: 10.1007/s11605-012-2095-z.

[23] 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.

[24] 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.

[25] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373(9669): 1097-1104. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60500-6.

[26] 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.

[27] Raut CP, Espat J, 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.

[28] Wu X, Li J, Xu W, et al. Postoperative imatinib in patients with intermediate risk gastrointestinal stromal tumor [J]. Future Oncol, 2018, 14(17): 1721-1729. DOI: 10.2217/fon-2017-0691.

[29] 曹晖,汪明.基因突变检测在胃肠间质瘤诊断和治疗中的应用及其价值[J].中华胃肠外科杂志, 2013, 16(3): 208-211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.03.003.

[30] Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(7): 935-946. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30269-2.

[31] 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.

[32] 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.

[33] Xiong Z, Wan W, Zeng X, et al. Laparoscopic versus open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors: a propensity score matching analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2020, 24(8): 1785-1794. DOI: 10.1007/s11605-019-04318-6.

[34] Huang CM, Chen QF, Lin JX, et al. Can laparoscopic surgery be applied in gastric gastrointestinal stromal tumors located in unfavorable sites: a study based on the NCCN guidelines[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(14): e6535. DOI: 10.1097/MD.0000000000006535.

[35] 吴欣,孙林德,汪明,等.腹腔镜与开腹手术治疗胃来源且长径大于2 cm的胃肠间质瘤多中心倾向评分匹配法疗效比较[J].中华胃肠外科杂志, 2020, 23(9): 888-895. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200616-00366.

[36] 曹晖,汪明.靶向药物治疗时代的柳叶刀——手术在晚期胃肠间质瘤治疗中的地位[J].中华胃肠外科杂志, 2016, 19(11): 1211-1216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.11.003.