

·Beyond GIST Guideline 专栏·

系列一：胃肠间质瘤辅助治疗争议热点的专家意见

中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专业委员会

通信作者：叶颖江, Email: yeyingjiang@pkuph.edu.cn; 何裕隆, Email: heyulong@mail.sysu.edu.cn; 曹晖, Email: caohuishen@hotmail.com

导语：中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤(GIST)诊疗指南(下称“CSCO指南”)是临床医生在临床实践中诊治GIST患者的重要参考依据。而指南制定与专家推荐意见均来源于高级别的循证医学证据,在学科的发展过程中,对于GIST,在临床实践中很多存在争议的关键问题,目前指南无法给出明确的推荐意见。为此,CSCO胃肠间质瘤专家委员会选择GIST诊疗领域中争议较大的热点问题,邀请相关专家开展深入讨论,形成专家意见,以期对临床医生的GIST诊疗实践提供帮助。

本期关注的话题是GIST术后辅助治疗的争议。辅助治疗是GIST治疗领域中涉及患者最多、争议最大的领域,特别是GIST辅助治疗的时长是困扰医生和患者的最大问题。同时,低危GIST的复发风险评估、野生型GIST辅助治疗选择以及术后复发风险的监测方法等问题,均存在诸多争议。本期邀请十余位专注于GIST诊疗领域的资深专家组成讨论小组,对辅助治疗争议问题进行讨论投票(见表1),并将相关意见整理成文如下。

关于原发性胃肠间质瘤辅助治疗时长的争议

钱浩然(浙江大学医学院附属邵逸夫医院, Email: qianhaoran@zju.edu.cn)

目前指南推荐：CSCO指南2024版推荐,原发性胃肠间质瘤(GIST)手术完整切除后评估为中危的患者,如果肿瘤来源于胃,建议辅助治疗1年;如果来源于其他部位,则建议辅助治疗3年;评估为高危的患者,均建议辅助治疗3年;如果围手术期存在其他容易导致复发的因素,如术前或术中肿瘤破裂,则建议辅助治疗5年^[1]。上述推荐的证据级别并不一致,其中高危患者3年辅助治疗推荐级别最高,与全球其他指南推荐一致。而其他推荐则源自相对低级别的队列研究或单臂研究,全球各指南在这些问题上推荐并不统一。

存在争议及相关证据：自2009年Z9001研究数据发表后,GIST的辅助治疗开始在临床上推荐使用,并在2012年SSGXVIII研究数据发表后获得广泛认可^[2-3]。但是在临床

实践中,关于辅助治疗的时长仍存在较多争议。根据临床上长时间的随访研究,多数研究者发现,伊马替尼对于肿瘤复发的控制仅在用药期间,是“延迟了”复发而不是“降低了”复发率。其证据如下:(1)从Z9001和EORTC-62024研究的无复发生存(recurrence-free survival, RFS)曲线可以发现,当辅助治疗停药后,辅助治疗组和对照组的复发概率最终趋于一致^[2,4];(2)日本一项前瞻性观察性登记研究发现,无论辅助治疗时长多少,其停药后复发趋势都是一致的^[5]。另一个有趣的情况是,EORTC-62024研究的主要研究终点伊马替尼无失败生存和总体生存(overall survival, OS)的变化趋势一致,这提示,在GIST全程程治疗中,伊马替尼比其他后线靶向药物更为重要。对于辅助治疗来说,做到强化伊马替尼治疗最简单的方式,是在停药复发以前延长辅助治疗时间,这远比改善停药复发以后的伊马替尼再挑战治疗更容易实现。因此,无论是辅助治疗的临床研究设计,还是现实的操作,延长辅助治疗的趋势是显而易见的。但需要注意的是,辅助治疗的推动要稳步有序。原因在于:(1)部分原发性GIST通过手术即获得根治,辅助治疗本就属于“过度治疗”;(2)既然需要长时间使用伊马替尼,其安全性

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20241101-00362

收稿日期 2024-11-01 本文编辑 朱雯洁

引用本文:中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会. 系列一:胃肠间质瘤辅助治疗争议热点的专家意见[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(11): 1186-1189. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20241101-00362.



也是需要重点考虑的因素。从最新的 IMADGIST 的研究结果来看,根据术后复发的概率来分层延长辅助治疗时长可能是今后的一个趋势^[6]。

我们推荐:延长胃肠间质瘤辅助治疗时间虽是趋势,但需要稳步有序推动。

低危胃肠间质瘤是否需要辅助治疗?

汪明(上海交通大学附属仁济医院,Email:wangming1882@hotmail.com)

目前指南推荐:国内 CSCO、欧洲肿瘤学会(ESMO)和美国国家综合癌症网(NCCN)指南对于低危 GIST 均不推荐辅助治疗(I A 类证据),建议临床观察。但现有指南在细节方面仍存在争议。

存在争议及相关证据:在非胃原发 GIST 的复发风险评价中,传统的美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)危险度分级体系存在低危与高危之间的“跃迁”。当前的危险度分级体系对 GIST 大小和核分裂像计数采用截断值作为重要的分级依据,而这两项参数本身在临床病理上存在一定误差空间:对于处于上述截断值附近的非胃低危 GIST,其复发风险接近于高危 GIST,甚至误判为低危 GIST 的风险较高。近期完成的国内多中心非胃原发低危 GIST 预后分析发现,出现复发转移的低危 GIST 中约 1/3 的肿瘤大小为临界值(5 cm)(参见本刊本期论著^[7])。

R₁切除的非胃原发低危 GIST 复发风险需要引起重视。虽然多项研究显示,R₁切除不影响 GIST 的 RFS 和 OS,但这些分析均纳入了其他独立危险因素(如肿瘤部位、高核分裂像、直径>5 cm、肿瘤破裂等)。在上述非胃低危 GIST 预后分析中,出现复发转移的 GIST 中 15%(9/60)为 R₁切除,包括 6 例直肠 GIST 经肛切除和 3 例十二指肠 GIST 经内镜下黏膜剥离术切除。多因素分析显示,R₁切除是预后的独立危险因素。

低危 GIST 患者能否从辅助治疗中获益?在上述非胃低危 GIST 预后分析中,辅助治疗与否对患者 RFS 和 OS 无明显影响,但可以观察到类似 Z9001 和 SSG XVIII 研究中出现的辅助治疗组与观察组 RFS 曲线“平移交汇”的现象,提示辅助治疗只能对部分确实存在复发风险的病例起到推迟复发的作用^[2-3]。

我们推荐:肿瘤大小 5 cm 或核分裂像计数 5/5 mm²或接受 R₁切除后(如直肠 GIST 经肛切除)的非胃原发 GIST,应在进行充分医患沟通后,决定是否进行伊马替尼辅助治疗。

野生型胃肠间质瘤是否需要辅助治疗?

张信华(中山大学第一附属医院,Email:zhangxh_sysu@163.com)

目前指南推荐:关于有关野生型 GIST 的辅助治疗,CSCO 指南辅助治疗认为,病理诊断明确的琥珀酸脱氢酶(SDH)缺陷型 GIST 和 NF-1 型 GIST,可能无法从伊马替尼辅助治疗中获益^[1];NCCN 指南相关章节备注,对于 SDH 缺陷型或 NF1 突变且缺乏 KIT/PDGFR 突变的 GIST,可以考虑进行随访观察,因为此类 GIST 大多数(但非全部)表现为惰性生物学行为^[8]。2021 年更新的 ESMO 指南也有类似表述^[9]。对于 NF1 相关和 SDH 表达阴性的 GIST 以及 BRAF 突变或 NTRK 重排病例,避免使用伊马替尼或任何辅助治疗已达成共识。

存在争议及相关证据:以往基于 Sanger 测序(一代测序)的研究,一般仅检测 KIT 和 PDGFR 基因共 6~8 个外显子,故最初的“野生型 GIST”泛指没有检测到 KIT 和 PDGFR 突变的 GIST 类型(占 10%~15%)。随着研究的深入,发现 SDH 缺陷型 GIST 是这类 GIST 中的最常见类型(约 50%),其他包括 NF-1、K-RAS、BRAF、FGFR 融合、NTRK 融合等基因改变也能导致 GIST,但发生率很低^[10]。此外,随着基因检测技术的改进和提高,二代测序能够从一代测序野生型的病例中,检出 16%~41% 的 KIT 或 PDGFR 突变型 GIST^[11-12]。因此,既往临床上 30%~50% 的野生型 GIST 患者会从伊马替尼辅助治疗中获益,这可能源自于一代测序技术的局限性。随着二代测序为代表的基因检测新技术的应用,真正意义上的野生型 GIST 比例已经不多(仅占 5% 以下)。从临床研究来看,早年的北美 Z9001 以及欧洲 SSG XVIII 研究中,基于一代测序的 KIT/PDGFR 野生型 GIST 亚组分析结果显示,无论是辅助治疗 1 年组与安慰剂组、还是辅助治疗 3 年组与治疗 1 年组比较,均未见 RFS 获益增加^[2-3]。由于荷瘤状态下 SDH 缺陷型、NF-1 相关、BRAF 突变型和 NTRK 融合等类型 GIST 未能从伊马替尼治疗中获益,结合上述研究结果可以推断,对于野生型 GIST,即使复发风险被评估为高危,其从辅助治疗中获益的概率也较低。

然而,临床实践过程中,仍会遇到一些悬而未决或者难以决策的问题。例如:(1)基于一代测序结果为 KIT/PDGFR 野生型、但没有条件进一步行二代测序检测的患者,是否推荐接受辅助治疗。(2)野生型 GIST 如果遇到肿瘤破裂等复发风险特别高的情况下,术后是否仍选择单纯随访观察。(3)二代测序后,没有发现常见 GIST 相关突变和其他 I 类变异的情况下,是否推荐接受伊马替尼辅助治疗。

我们推荐:针对具体病例,应经过熟悉 GIST 诊治的多学科专家讨论后确定治疗建议。对未明确突变类型的 GIST,给予伊马替尼标准剂量辅助治疗;而对于明确突变类

型、尤其是类似SDH缺陷型等倾向于惰性生物学行为的GIST,即使临床判断可疑复发风险高,仍不建议行伊马替尼辅助治疗。

ctDNA 检测在胃肠间质瘤辅助治疗中的监测作用

高志冬(北京大学人民医院,Email:gaozhidong@pkuph.edu.cn)

目前指南推荐:对于基于检测外周血ctDNA检测(即液体活检)在GIST中诊断和治疗领域,目前仍处于探索研究阶段,现有美国NCCN、欧洲ESMO及我国CSCO指南均未推荐单纯依靠液体活检结果来指导GIST诊断治疗。

存在争议及相关证据:与组织活检相比,检测ctDNA具有创伤小、可重复性、可克服肿瘤异质性等优点,并且可以检测到更多继发突变等信息。但GIST这类间质来源的肿瘤,相比于其他血液肿瘤及上皮来源肿瘤,外周循环游离DNA片段的释放程度较低,致使GIST液体活检阳性率较低,整体不足60%,特别是对于局部进展期或转移性肿瘤低负荷患者,阳性率几乎为0^[13]。

受限GIST液体活检通常需要肿瘤高负荷等因素,既往应用场景多用于晚期广泛复发转移患者,包括:(1)通过液体活检检测鉴定继发性突变,可以解决继发性突变的肿瘤标本通常难以获取的问题,以此来指导个体化的治疗^[14]。(2)对于接受靶向治疗的患者通过液体活检监测ctDNA水平及不同突变丰度变化,更早期发现肿瘤细胞分子亚型和抗性改变^[15]。

既往研究显示,局部进展期GIST肿瘤直径超过10 cm时,更容易检测到ctDNA^[16]。近年随着检测技术的更新,检测深度有所提高,液体活检在局部进展期GIST的检测、甚至术后辅助治疗的监测应用越来越广泛。应用场景包括:(1)通过比较术前、术后ctDNA水平变化,ctDNA是否转阴评价手术根治效果,持续ctDNA阳性患者提示术后复发风险更高^[17]。(2)基于ctDNA的微小残留病灶(minimal residual disease,MRD)监测,通过个体化定制探针进行极高深度的测序,提高检测灵敏度,中位直径6.5 cm的局部进展期高危GIST总体阳性检出率可提升至60%~70%,术后可以灵敏监测到未使用靶向药物或已经停止辅助治疗的患者的复发,灵敏度达100%,甚至在传统影像学检查之前发现复发;但对于正在接受靶向治疗的患者,监测灵敏度明显不足^[18]。

我们推荐:在现有技术框架和经济允许的情况下,ctDNA检测、特别是检测深度更高的个体化定制技术监测ctDNA-MRD可谨慎用于GIST手术切除后根治情况的判断和辅助治疗停药后复发的监测。对于检测的阴性结果应综合解读。

附:

表1 问卷及投票结果

诊治策略	赞同率(%)
原发性胃肠间质瘤(GIST)的辅助治疗时长	
中危患者	
1年	8
3年	8
按目前CSCO指南	62
应经多学科讨论决定	23
高危患者	
3年	13
应增加极高危分类	25
按目前CSCO指南	29
应由医患共同决定	33
低危GIST是否需要辅助治疗	
不需要	6
如果患者强烈要求则行辅助治疗	6
需要具体甄别	35
不确定,目前证据级别尚不充分	53
野生型GIST是否需要辅助治疗	
一代测序为中高危野生型GIST	
应辅助治疗	22
建议行二代测序	61
应由医患共同决定	17
二代测序为中高危野生型GIST	
应辅助治疗	12.5
检出明确突变者不应行辅助治疗	76
应由医患共同决定	12.5
ctDNA检测在GIST辅助治疗中的监测作用	
仅能用于监测复发	14
可用于晚期GIST的药物疗效评估	24
可用于评估术后复发风险	43
完全不看好	19

讨论小组组长:李健(北京大学肿瘤医院)

讨论小组(按拼音首字母顺序):高志冬(北京大学人民医院),李健(北京大学肿瘤医院),钱浩然(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),汪明(上海交通大学医学院附属仁济医院),伍小军(中山大学附属肿瘤防治中心),吴欣(解放军总医院),徐皓(南京医科大学第一附属医院),张波(四川大学华西医院),张鹏(华中科技大学同济医学院附属协和医院),张信华(中山大学附属第一医院),赵岩(辽宁省肿瘤医院),周林森(盐城市第一人民医院),周烨(复旦大学附属肿瘤医院)

撰写小组(按撰写顺序):钱浩然(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),汪明(上海交通大学医学院附属仁济医院),张信华(中山大学附属第一医院),高志冬(北京大学人民医院)

统稿专家:钱浩然(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突

责任声明:本意见仅供学术交流,临床情况应通过具体个体的综合评估进行判断

参 考 文 献

- [1] 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 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to definitive failure to the first tyrosine kinase inhibitor in localized GI stromal tumors treated with imatinib as an adjuvant: a European organisation for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group intergroup randomized trial in collaboration with the Australasian gastro-intestinal trials group, unicancer, French sarcoma group, Italian sarcoma group, and Spanish group for research on sarcomas[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(36):4276-4283. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4304.
- [5] Nishida T, Sato S, Ozaka M, et al. Long-term adjuvant therapy for high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(5):956-965. DOI: 10.1007/s10120-022-01310-z.
- [6] Blay JY, Schiffler C, Bouché O, et al. A randomized study of 6 versus 3 years of adjuvant imatinib in patients with localized GIST at high risk of relapse[J]. *Ann Oncol*, 2024: S0923-7534(24)03924-03923 [pii]. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2343.
- [7] 杨琳希, 杨伟历, 吴欣, 等. 非胃来源低复发风险胃肠间质瘤的远期预后及影响因素的全国多中心回顾性研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2024, 27(11): 1123-1132. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240904-00303.
- [8] NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: GIST (version 1.2024)[S]. 2024.
- [9] Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO - EURACAN - GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(1):20-33. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.005.
- [10] Blay JY, Kang YK, Nishida T, et al. Gastrointestinal stromal tumours[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):22. DOI: 10.1038/s41572-021-00254-5.
- [11] Gao J, Li J, Li Y, et al. Intratumoral KIT mutational heterogeneity and recurrent KIT/ PDGFRA mutations in KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21):30241-30249. DOI: 10.18632/oncotarget.7148.
- [12] Unk M, Bombač A, Jezeršek Novaković B, et al. Correlation of treatment outcome in sanger/RT-qPCR KIT/PDGFRA wild-type metastatic gastrointestinal stromal tumors with next-generation sequencing results: a single-center report[J]. *Oncol Rep*, 2022, 48(3): 167. DOI: 10.3892/or.2022.8382.
- [13] Arshad J, Roberts A, Ahmed J, et al. Utility of circulating tumor DNA in the management of patients with GI stromal tumor: analysis of 243 patients[J]. *JCO Precis Oncol*, 2020, 4:66-73. DOI: 10.1200/PO.19.00253.
- [14] Kang G, Bae BN, Sohn BS, et al. Detection of KIT and PDGFRA mutations in the plasma of patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Target Oncol*, 2015, 10(4):597-601. DOI: 10.1007/s11523-015-0361-1.
- [15] Gómez-Peregrina D, García-Valverde A, Pilco-Janeta D, et al. Liquid biopsy in gastrointestinal stromal tumors: ready for prime time?[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(4):32. DOI: 10.1007/s11864-021-00832-5.
- [16] Xu H, Chen L, Shao Y, et al. Clinical application of circulating tumor DNA in the genetic analysis of patients with advanced GIST[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(1):290-296. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0436.
- [17] Johansson G, Berndsen M, Lindskog S, et al. Monitoring circulating tumor DNA during surgical treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(12):2568-2576. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0403.
- [18] Gao ZD, Cheng BS, Bao YD, et al. Personalized tumor-informed circulating tumor DNA analysis in monitoring recurrence following resection of high-risk stage II-III gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16 suppl): 11534.