·论著·

血药浓度监测指导下伊马替尼减量治疗胃肠间质瘤完整切除术后辅助治疗患者的疗效分析

陈志亮[1] 田红坤[1] 丁嘉宁[1] 李致颖[1] 毛淦[1] 杜雨强[1] 沈乾[1] 周红[2] 韩勇[2] 曾祥宇[1] 陶凯雄[1] 张鹏[1]

[1]华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科，武汉 430022；[2]华中科技大学同济医学院附属协和医院药剂科，武汉 430022

通信作者：张鹏，Email：zhangpengwh@hust.edu.cn

【摘要】 目的 探究血药浓度监测指导下伊马替尼减量治疗胃肠间质瘤完整切除术后辅助治疗患者的疗效。**方法** 采用描述性观察性研究方法。纳入标准：(1)手术完整切除且病理诊断为胃肠间质瘤；(2)术后行伊马替尼辅助治疗且存在剂量调整；(3)多次行伊马替尼血药浓度监测；(4)临床病理资料及随访资料完整。回顾性收集2015年1月至2023年12月于华中科技大学同济医学院附属协和医院就诊的70例胃肠间质瘤病例资料。男性15例(21.4%)，女性55例(78.6%)；中位年龄60(25~82)岁；高危患者49例(70.0%)，中危患者14例(20.0%)，低危患者6例(8.6%)，1例(1.4%)患者行伊马替尼术前治疗。患者每2~3个月至胃肠间质瘤专病门诊复查血药浓度。基于血药浓度监测下，综合患者不良反应是否≥Ⅲ级、首次血药谷浓度是否≥1 500 μg/L以及是否在血药浓度期望区间(760~1 100 μg/L)，将剂量调整为300 mg/d或200 mg/d。观察指标包括剂量调整前后本组患者的不良反应、生活质量情况、以及剂量调整后总体生存期(OS)和无复发生存期(RFS)。**结果** 剂量调整前，70例患者每日服药剂量均为400 mg，首次血药谷浓度水平为(1 900±568) μg/L，剂量调整前服药时长中位数为8.3个月。剂量调整后，60例患者每日服用剂量为300 mg，血药谷浓度水平为(1 216±350) μg/L；10例患者服用剂量为200 mg，血药谷浓度水平为(1 023±269) μg/L，剂量调整后服药中位时长为23.4个月。伊马替尼剂量调整后，全组患者骨髓抑制减少[74.3%(52/70)比51.4%(36/70)，χ^2=9.202，P=0.010]；水肿减少[95.7%(67/70)比50.0%(35/70)，χ^2=40.526，P<0.001]；皮肤反应减少[70.0%(49/70)比32.9%(23/70)，χ^2=22.495，P<0.001]；消化道反应减少[38.6%(27/70)比10.0%(7/70)，χ^2=15.899，P<0.001]，差异均有统计学意义(均P<0.05)。剂量调整前后患者躯体健康总测量评分分别为(76±5)和(88±4)分，心理健康总测量评分分别为(75±6)和(89±4)分。全组患者中位随访36(6~126)个月，共有5例高危非胃原发胃肠间质瘤在3年内复发，全组3年OS为100%，3年RFS为92.8%，高危患者3年RFS为89.8%。**结论** 针对完整切除术后行伊马替尼辅助治疗且不良反应严重的胃肠间质瘤患者，在血药浓度监测指导下适当调低服药剂量，有助于减轻患者不良反应，改善患者生活质量。

【关键词】 胃肠间质瘤； 伊马替尼； 不良反应； 剂量调整； 血药浓度； 生活质量

基金项目：国家自然科学基金(81702386、82072736)；湖北省自然科学基金(2021CFB566)

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20240807-00273

收稿日期 2024-08-07 **本文编辑** 朱雯洁

引用本文：陈志亮, 田红坤, 丁嘉宁, 等. 血药浓度监测指导下伊马替尼减量治疗胃肠间质瘤完整切除术后辅助治疗患者的疗效分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(11): 1148-1154. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240807-00273.

Analysis of the efficacy of adjusting the dose of imatinib with therapeutic drug monitoring in adjuvant treatment after complete resection of gastrointestinal stromal tumors

Chen Zhiliang[1], Tian Hongkun[1], Ding Jianing[1], Li Zhiying[1], Mao Gan[1], Du Yuqiang[1], Shen Qian[1], Zhou Hong[2], Han Yong[2], Zeng Xiangyu[1], Tao Kaixiong[1], Zhang Peng[1]

[1] Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; [2] Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Zhang Peng, Email: zhangpengwh@hust.edu.cn

【**Abstract**】 **Objective** To explore the efficacy of adjusting the dose of imatinib dose in the context of therapeutic drug monitoring (TDM) in patients with gastrointestinal stromal tumors (GISTs) who are receiving adjuvant therapy after complete resection of their tumors. **Methods** This was a descriptive study. Inclusion criteria were (1) complete surgical resection with a pathological diagnosis of GIST, (2) postoperative adjuvant therapy with imatinib and dosage adjustment, (3) multiple TDM of imatinib, and (4) complete clinical, pathological, and follow-up data. The data of 70 patients with GISTs treated at Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology between January 2015 and December 2023 were collected retrospectively. The study cohort comprised 15 (21.4%) men and 55 (78.6%) women of median age 60 years (range: 25 – 82). Of the eligible patients, 49 (70.0%) were at high-risk, 14 (20.0%) at intermediate-risk, six (8.6%) at low-risk, and one (1.4%) at very low risk. Patients were followed up by the gastrointestinal stromal tumor clinic every 2 – 3 months and their plasma concentrations of imatinib were checked. The dose was adjusted to 300 mg/d or 200 mg/d depending on whether they had had ⩾ grade III adverse reactions, and whether the first plasma concentration of imatinib was ⩾ 1, 500 μg/L or between the expected range of 760 μg/L – 1, 100 μg/L. Studied indicators included adverse reactions, quality of life before and after dose adjustment, and overall survival and recurrence-free survival (RFS) after dose adjustment. **Results** Before dose adjustment, all 70 patients received 400 mg of imatinib daily, with initial TDM values of 1,900 ± 568 μg/L, for a median duration of 8.3 months. After dose adjustment, 60 patients received 300 mg daily, with a TDM of 1,216 ± 350 μg/L, whereas 10 received 200 mg daily, with a TDM of 1, 023 ± 269 μg/L. The median duration of treatment after dose adjustment was 23.4 months. Compared with those whose dosages were not adjusted, the incidence of bone marrow suppression was significantly lower (74.3% [52/70] vs. 51.4% [36/70], χ^2=9.202, P=0.010); as were the incidences of edema (95.7% [67/70] vs. 50.0% [35/70], χ^2=40.526, P<0.001); skin reactions (70.0% [49/70] vs. 32.9% [23/70), χ^2=22.495, P<0.001); and gastrointestinal reactions (38.6% [27/70] vs. 10.0% [7/70], χ^2=15.899, P<0.001) in those whose dosages were adjusted. The average total scores for physical health before and after dose adjustment were 76 ± 5 and 88 ± 4, respectively; whereas the mental health scores were 75 ± 6 and 89 ± 4, respectively. The median follow-up period was 36 months (range 6 – 126). During the first 3 years of follow-up, five high-risk patients with non-gastric GISTs developed recurrences. The 3-year overall survival rate was 100%, and the 3-year RFS rate was 92.8%, high-risk patients having a 3-year RFS rate of 89.8%. **Conclusion** The adverse reactions and quality of life of GIST patients with severe adverse reactions to adjuvant imatinib therapy after complete resection can be mitigated by appropriately reducing the dosage of imatinib under the guidance of TDM.

【**Key words**】 Gastrointestinal stromal tumor; Imatinib; Adverse reactions; Dose adjustment; Therapeutic drug monitoring; Quality of life

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81702386, 82072736); Natural Science Foundation of Hubei Province (2021CFB566)

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化道最常见的间叶源性肿瘤,发病机制主要与 *KIT* 及血小板源性生长因子受体α(platelet-derived growth factor alpha, *PDGFRA*)基因突变所致的酪氨酸激酶活性增强有关[1]。以伊马替尼(imatinib mesylate, IM)为代表的酪氨酸激酶抑制剂可显著改善复发转移或不可切除GIST患者预后,也是完整切除后高复发风险的GIST患者的术后辅助治疗药物。然而,IM治疗容易引发不良反应,导致患者依从性下降,无法确保长期服用,影响临床疗效[2]。因此,针对IM不良反应严重的患者,基于血药浓度监测结果实施个体化给药具有重要意义。本研究分析华中科技大学同济医学院附属协和医院基于血药浓度监测调整IM剂量的GIST

完整切除术后辅助治疗患者的临床资料，探讨血药浓度监测指导下IM剂量调整对GIST完整切除术后辅助治疗患者的疗效。

资料与方法

一、研究对象

采用描述性观察性研究方法。

病例纳入标准：(1)手术完整切除且病理诊断为GIST；(2)术后行IM辅助治疗且存在剂量调整；(3)多次行IM血药浓度监测；(4)临床病理资料及随访资料完整。病例排除标准包括：(1)GIST为复发转移或不可切除状态；(2)伴发其他恶性肿瘤。

根据上述标准，收集2015年1月至2023年12月期间，于华中科技大学同济医学院附属协和医院就诊，接受IM血药浓度监测后调整IM剂量的70例GIST患者的临床病理资料。其中男性15例(21.4%)，女性55例(78.6%)；中位年龄60(25~82)岁；依据2008年改良美国国立卫生院(National Institutes of Health，NIH)分级[3]，高危患者49例(70.0%)，中危患者14例(20.0%)，低危患者6例(8.6%)，1例(1.4%)患者行IM术前治疗。本组病例入组流程见图1。基线资料详见表1。本研究已通过华中科技大学同济医学院附属协和医院医学伦理委员会审批，批号为[2023]伦审字(0523)号，所有患者均签署知情同意书。

二、IM给药方案

成人GIST患者服用IM剂量为400 mg/d，进餐时服用并饮水200 ml[4]。

三、IM血药谷浓度监测方案

每例患者至少做2次血药浓度测定，分别为初始剂量1个月后和剂量调整后1个月[5]。血药浓度监测的血浆标本均于华中科技大学同济医学院附属协和医院GIST专病门诊抽取。就诊前1日嘱患者上午服药，服药后22~26 h采集5 ml外周静脉血至乙二胺四乙酸抗凝管中[5]。抗凝全血于4℃、3 000 r/min离心10 min(德国Eppendorf公司5810R冷冻离心机)，取上清分装至1.5 ml离心管中，-80℃保存，集中送检。进行多次血药浓度监测的患者，以剂量调整前后第一次检测值为准。血药浓度监测前后1周内检测患者血常规及肝肾功能。所有标本均在华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)检测。检测流程参考笔者团队前

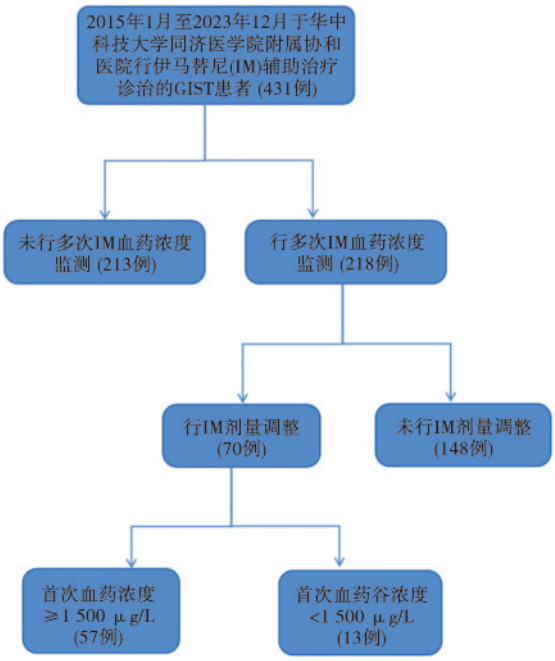

图1 本组胃肠间质瘤患者入组流程图

期研究[6]。依据末次服药时间、采样时间、IM半衰期对测量值使用IM谷浓度校正公式进行校正，以减小采样时间与末次服药时间间隔不等于24 h所导致的偏倚[7]。

四、基于血药浓度监测下的IM剂量调整方案

患者每2~3个月至GIST专病门诊复查血药浓度。

对发生Ⅲ级及以上或不能耐受的不良反应、且首次血药谷浓度≥1 500 μg/L的患者，结合血药浓度具体数值和期望区间(760~1 100 μg/L)综合分析，将剂量调整为300 mg/d或200 mg/d；对发生Ⅲ级及以上或不能耐受的不良反应、且首次血药谷浓度<1 500 μg/L的患者，结合血药浓度具体数值和期望区间(760~1 100 μg/L)综合分析，并与患者充分沟通后将剂量优先调整为300 mg/d。

五、观察指标与随访

观察指标包括剂量调整前后本组患者的不良反应、生活质量情况、以及剂量调整后总体生存期(overall survival，OS)和无复发生存期(recurrence free survival，RFS)。

不良反应依据美国国立癌症研究所不良反应事件评价标准评估[8]。生活质量评估依据美国波士顿健康研究所研制的简明健康调查问卷SF-36，评价指标包括躯体健康总测量(physical component summary，PCS)、心理健康总测量

表 1　血药浓度监测背景下胃肠间质瘤完整切除术后伊马替尼辅助治疗剂量调整的患者基本资料

临床病理特征	例数(%)
性别	
男	15(21.4)
女	55(78.6)
年龄[岁,*M*(范围)]	60(25~82)
体质指数(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	21.5±2.6
体表面积(m^2,$\bar{x}\pm s$)	1.7±0.1
原发部位	
胃	32(45.7)
非胃	38(54.3)
手术方式	
胃楔形切除	19(27.1)
胃部分切除或全胃切除	16(22.9)
小肠部分切除	29(41.4)
其他手术	6(8.6)
肿瘤直径[a](cm)	
≤10	60(87.0)
>10	9(13.0)
核分裂象(个/50高倍视野)	
≤10	64(92.8)
>10	5(7.2)
改良NIH分级[b]	
低危	6(8.6)
中危	14(20.0)
高危	49(70.0)
基因突变情况[c]	
*KIT*9	3(5.2)
*KIT*11	48(82.8)
其他	7(12.0)

注:[a]排除1例行伊马替尼术前治疗的患者;[b]根据2008年改良的美国国立卫生院(NIH)危险度分层标准[3];[c]共计58例患者行基因检测

(mental component summary,MCS)[9]。OS定义为手术至患者死亡所经历的时间,RFS定义为手术至术后首次出现复发转移所经历的时间。

通过GIST专病门诊、电话或网络平台进行随访,随访内容包括IM服药剂量、接受IM辅助治疗时间、不良反应发生情况、生活质量情况、RFS和OS。末次随访时间为2024年6月1日。

六、统计学方法

所有数据均采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,两组间比较采用独立样本t检验。非正态分布的计量资料以M(范围)表示,两组间比较采用Mann-Whitney U检验进行统计学分析;计数资料以例(%)表示,组间比较采用χ^2检验。所有检验中以$P<0.05$视为差异有统计学意义。

结　果

一、剂量调整前后IM服药及血药浓度监测情况

剂量调整前70例患者每日服药剂量均为400 mg,首次血药谷浓度水平为(1 900±568)μg/L,剂量调整前服药时长中位数为8.3个月;剂量调整后60例患者每日服用剂量为300 mg,血药谷浓度水平为(1 216±350) μg/L,10例患者服用剂量为200 mg,血药谷浓度水平为(1 023±269) μg/L,剂量调整后服药中位时长为23.4个月。

二、患者临床特征与血药浓度的相关性分析

相关性分析显示,IM血药浓度与患者年龄(r=0.007,P=0.956)、体表面积(r=−0.165,P=0.173)相关性不明显,而与体质指数线性相关(r=−0.294,P=0.013)。见图2。IM血药浓度在不同性别(t=0.159,P=0.187)、不同手术方式患者(F=0.039,P=0.750)间的分布差异无统计学意义。见图3和图4。

三、剂量调整前后不良反应和生活质量情况

与IM剂量调整前相比,患者骨髓抑制减少[74.3%(52/70)比51.4%(36/70),χ^2=9.202,P=0.010],其中2例发生Ⅲ级骨髓抑制的患者程度减轻至Ⅱ级;水肿减少[95.7%(67/70)比50.0%(35/70),χ^2=40.526,P<0.001],其中7例发生Ⅲ级水肿的患者,6例减轻至Ⅰ~Ⅱ级,1例水肿完全消失;皮肤反应发生显著减少[70.0%(49/70)比32.9%(23/70),χ^2=22.495,P<0.001],其中7例发生Ⅲ级皮肤反应的患者,5例减轻至Ⅰ级,2例皮肤反应完全消失;消化道反应发生显著减少[38.6%(27/70)比10.0%(7/70),χ^2=15.899,P<0.001],其中2例发生Ⅲ级消化道反应的患者程度减轻至Ⅰ~Ⅱ级。见表2。剂量调整前后患者躯体健康总测量评分分别为(76±5)和(88±4)分,心理健康总测量评分分别为(75±6)和(89±4)分。

四、生存复发情况

全组70例患者均获得有效随访,中位随访时间36(6~126)个月。随访期间,共有5例(7.1%)高危非胃原发GIST在3年内复发,全组3年OS为100%,3年RFS为92.8%,高危患者3年RFS为89.8%。

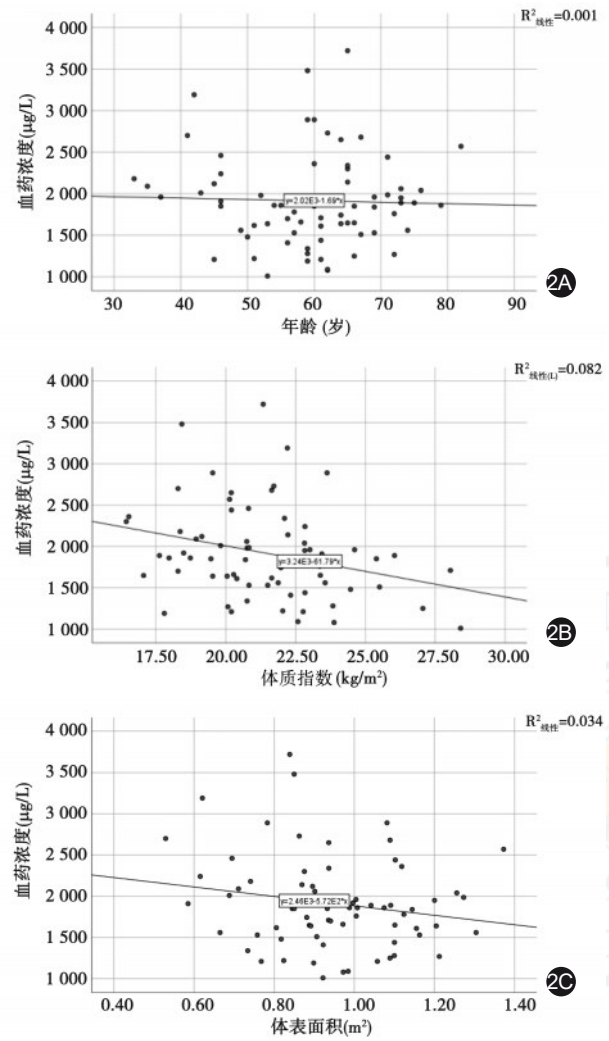

图2 70例胃肠间质瘤患者伊马替尼(IM)血药浓度与临床病理特征的相关性分析 2A.不同年龄患者与IM血药浓度的关系;2B.不同体质指数患者与IM血药浓度的关系;2C.不同体表面积患者与IM血药浓度的关系

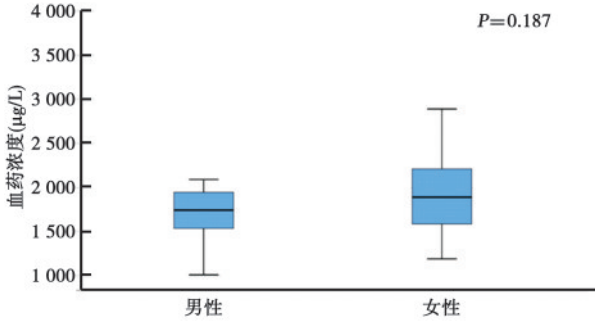

图3 不同性别胃肠间质瘤患者伊马替尼(IM)血药浓度的比较

讨 论

完整切除的GIST仍有约50%的概率会发生复发转移,而IM辅助治疗可显著降低完整切除术后的中高危患者复发风险[10]。SSG XⅧ研究表明,相较于1年IM辅助治疗,3年IM辅助治疗可显著延长高危GIST患者无复发生存期[11];而IMADGIST研究发现,高危GIST接受6年IM辅助治疗的预后优于接受3年IM辅助治疗[12]。此外上述研究均观察到,停止辅助治疗后6~12个月内,GIST复发率出现明显升高趋势。因此,对于高危GIST患者而言,IM辅助治疗具体时长及是否停药仍有待进一步研究。

长期服用IM为患者带来临床获益的同时,其不良反应对患者的生活质量也造成负面影响,包括症状负担、精神负担、生活影响和形象问题等[13]。不良反应的发生还会进一步影响患者服药依从性。

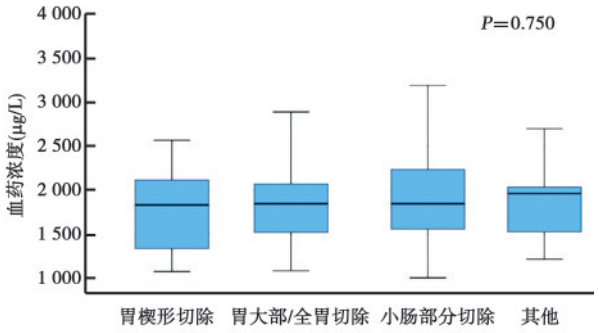

图4 不同手术方式胃肠间质瘤患者伊马替尼(IM)血药浓度的比较

表2 血药浓度监测背景下胃肠间质瘤(GIST)完整切除术后伊马替尼辅助治疗剂量调整前后患者不良反应事件对比[例(%)]

不良反应	调整剂量前	调整剂量后	χ^2值	P值
骨髓抑制			9.202	0.010
0级	18(25.7)	34(48.6)		
Ⅰ和Ⅱ级	50(71.5)	36(51.4)		
Ⅲ级	2(2.8)	0		
水肿			40.526	<0.001
0级	3(4.3)	35(50.0)		
Ⅰ和Ⅱ级	60(85.7)	35(50.0)		
Ⅲ级	7(10.0)	0		
皮肤反应			22.495	<0.001
0级	21(30.0)	47(67.1)		
Ⅰ和Ⅱ级	42(60.0)	23(32.9)		
Ⅲ级	7(10.0)	0		
消化道反应			15.899	<0.001
0级	43(61.4)	63(90.0)		
Ⅰ和Ⅱ级	25(35.7)	7(10.0)		
Ⅲ级	2(2.9)	0		

注:不良反应依据美国国立癌症研究所不良反应事件评价标准评估[8]

国外的一项研究报告发现，行1年和3年IM辅助治疗的患者分别有12.6%和25.8%因不良反应等原因停药[14]。本中心既往牵头的一项全国多中心研究也表明，IM不良反应可降低患者服药依从性[15]。IM常见不良反应包括水肿、白细胞计数降低、肝功能损伤、腹泻、皮肤毒性等[16-17]。有研究报道，眶周肢体水肿、皮肤毒性反应、消化道反应与IM血药浓度直接相关[18-20]。因此，通过调整IM剂量降低血药浓度，可减少不良反应发生，提高生活质量。本研究中剂量调整前患者不良反应尤其是Ⅲ级及以上不良反应发生率较高，出现严重并发症的患者不能耐受；剂量调整后患者上述不良反应均不同程度减轻或消失，显著提高患者生活质量的同时确保服药依从性。同时本研究发现，女性患者更易发生较严重的不良反应，这可能与女性体表面积及体质指数相对较低有关。

对于基于血药浓度监测的个体化剂量调整标准，2021年发布的《胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识》[5]和2024年发布的《胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识》[4]均未提及血药浓度的具体标准，共识均建议，临床实践中应综合考虑监测指标与目标范围、分析临床疗效以及不良反应情况等确定剂量方案。2021年欧洲的IATDMCT共识指南中亦未提及剂量调整的血药浓度的具体标准[21]；但引用Yoon等[22]2例病例报告结果，对于复发转移或不可切除GIST患者，血药浓度监测指导下减少IM剂量使血药谷浓度水平降至1 480 μg/L时，可在减轻不良反应、提高服药依从性的同时保障疗效。因此，本研究中行剂量调整并不局限于特定的血药浓度水平或不良反应情况，而是结合患者血药谷浓度和期望区间的差异以及实际情况综合考量。

2009年，Demetri等[23]的研究表明，IM血药谷浓度>1 100 μg/L可显著提高复发转移或不可切除GIST患者临床获益。2016年，Bouchet等[24]的研究则表明，IM血药谷浓度高于760 μg/L即可降低复发转移或不可切除GIST疾病进展风险，但IM血药浓度与辅助治疗的GIST患者预后的相关性尚不明确。本中心既往研究发现，高危辅助治疗GIST患者IM血药浓度个体差异性大，IM血药谷浓度<1 100 μg/L并不影响高危辅助治疗GIST患者预后[6]。结合上述文献结论，我们团队认为，760~1 100 μg/L可作为辅助治疗阶段患者血药谷浓度合理水平的参考区间。本研究中剂量调整前患者平均血药谷浓度达1 900 μg/L，剂量调整后患者平均血药谷浓度降至1 023~1 216 μg/L，仍处于上述参考区间。本研究中的高危患者3年OS为100%，3年RFS为89.8%。与本中心既往研究接近［2015—2022年间诊治的高危患者3年OS为91.4%，3年RFS为88.7%[25]；SSG ⅩⅧ研究中行3年IM（400 mg/d）辅助治疗的高危患者，3年OS为92%，3年RFS为66%[11]］。因此，在血药浓度监测指导下调整IM剂量仍可有效保障高危GIST患者预后。

作为一项单中心回顾性单臂研究，本研究纳入病例数相对有限，后续需进行倾向性评分匹配分析后进一步探究剂量调整对预后的影响。此外，本研究仅纳入行IM辅助治疗的GIST患者，对于调整IM剂量能否减轻复发转移或不可切除GIST患者的不良反应且保障预后，仍有待进一步研究。

综上，针对完整切除术后行IM辅助治疗且不良反应严重的GIST患者，临床医师可在血药浓度监测指导下，适当调低服药剂量以减轻患者不良反应，改善患者生活质量并可有效保障患者长期预后，实现GIST个体化及精准化治疗。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明　张鹏、陶凯雄和韩勇负责课题设计；陈志亮负责数据收集和论文撰写；田红坤，丁嘉宁，李致颖，毛淦，杜雨强和沈乾负责数据收集；周红和曾祥宇负责数据分析

参　考　文　献

[1] Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST)[J]. Ann Oncol, 2006,17 Suppl 10:x280-286. DOI:10.1093/annonc/mdl274.

[2] 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中国专家共识(2022版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022,21(8):997-1013. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20220523-00292.

[3] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. Hum Pathol, 2008, 39(10):1411-1419. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.025.

[4] 中国药师协会精准药学工作委员会, 中国药师协会肿瘤专科药师分会, «胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识»编写组, 等. 胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识[J]. 中国药房, 2024, 35(3):257-270. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.03.01.

[5] 中国药学会医院药学专业委员会, 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会, «胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识»编写组. 胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2021,41(20):2041-2049. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.20.01.

[6] 万文泽, 张鹏, 曾祥宇, 等. 高危胃肠间质瘤患者辅助治疗

中伊马替尼血药浓度特点及其相关临床分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(9):848-855. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.009.

[7] Crombag M, van Doremalen J, Janssen JM, et al. Therapeutic drug monitoring of small molecule kinase inhibitors in oncology in a real-world cohort study: does age matter? [J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(12): 2770-2778. DOI: 10.1111/bcp.13725.

[8] Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version3.0[EB/OL]. (2006-08-06) [2024-08-07]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf.

[9] Ware JE. SF-36 health survey update[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2000,25(24):3130-3139. DOI: 10.1097/00007632-200012150-00008.

[10] 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.

[11] Eisenberg BL. The SSG XVIII/AIO trial: results change the current adjuvant treatment recommendations for gastrointestinal stromal tumors[J]. Am J Clin Oncol, 2013, 36(1):89-90. DOI: 10.1097/COC.0b013e31827a7f55.

[12] 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. In press. DOI:10.1016/j.annonc.2024.08.2343.

[13] 胡成俊, 沈云峰, 周新, 等. 不同酪氨酸激酶抑制剂对慢性粒细胞白血病患者不良反应分析及生活质量影响[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(7):532-534. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.07.010.

[14] Scott LC, White JD, Reid R, et al. Management of skin toxicity related to the use of imatinib mesylate (STI571, Glivectrade mark) for advanced stage gastrointestinal stromal tumours[J]. Sarcoma, 2005, 9(3-4): 157-160. DOI: 10.1080/13577140500349717.

[15] 张鹏, 张军, 张波, 等. 中国胃肠间质瘤患者伊马替尼服药依从性的多中心横断面调查[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(9): 775-782. DOI: 10.3760/cma. j. cn. 441530-20210426-00174.

[16] 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.

[17] 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.

[18] Xia Y, Chen S, Luo M, et al. Correlations between imatinib plasma trough concentration and adverse reactions in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer, 2020, 126 Suppl 9:2054-2061. DOI: 10.1002/cncr.32751.

[19] Liu M, Guo T, Ma Z, et al. Correlation between n-demethyl imatinib trough concentration and serious adverse reactions in patients with gastrointestinal stromal tumors: a retrospective cohort study[J]. Ther Drug Monit, 2024, 46(3): 344-350. DOI: 10.1097/FTD.0000000000001160.

[20] Zhang Q, Xu J, Qian Y, et al. Association of imatinib plasma concentration and single-nucleotide polymorphisms with adverse drug reactions in patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(12): 2780-2787. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0498.

[21] Clarke WA, Chatelut E, Fotoohi AK, et al. Therapeutic drug monitoring in oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology consensus guidelines for imatinib therapy[J]. Eur J Cancer, 2021,157:428-440. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.08.033.

[22] Yoon S, Ryu MH, Yoo C, et al. Imatinib plasma monitoring-guided dose modification for managing imatinib-related toxicities in gastrointestinal stromal tumor patients[J]. J Korean Med Sci, 2013, 28(8): 1248-1252. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.8.1248.

[23] Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(19): 3141-3147. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4818.

[24] Bouchet S, Poulette S, Titier K, et al. Relationship between imatinib trough concentration and outcomes in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours in a real-life setting[J]. Eur J Cancer, 2016, 57:31-38. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.029.

[25] 蒋祈,田红坤,杜雨强,等. 2004—2022年单中心高危胃肠道间质瘤的诊断与治疗(附568例报告)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(3): 398-405. DOI: 10.3760/cma. j. cn115610-20240203-00065.