·Beyond GIST Guideline 专栏·

系列二：胃肠间质瘤 *KIT exon 9* 基因突变争议热点的专家意见

中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会

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

本期专题聚焦于 *KIT exon 9* 基因突变 GIST 相关争议问题。*KIT exon 9* 基因突变是 GIST 中第二常见的基因突变类型，占 GIST 患者总人群的 6%~9%，主要发生于小肠或结直肠。其中，20%~25% 的小肠 GIST 存在 *KIT exon 9* 基因突变。研究显示，与其他类型的 GIST 相比，携带 *KIT exon 9* 突变的 GIST，对伊马替尼的敏感性较差，预后普遍不及其他类型。虽然这一现象的具体机制尚未完全阐明，但其背后可能涉及复杂的分子和遗传学因素。此外，针对该类患者的辅助治疗管理尚未达成共识。由于这部分患者基数较小，目前高质量的循证医学证据仍相对有限。

针对这些问题，本期特别邀请了十余位在 GIST 诊疗领域深耕多年的资深专家组成讨论小组，就 *KIT exon 9* 基因突变 GIST 相关的争议问题展开深入探讨。通过专家投票形式，达成了若干初步共识（见表 1）。本文对讨论结果进行了系统整理和总结，以期为临床医生在实际诊疗中提供更多参考依据，同时为未来研究指明方向。

KIT exon 9 突变对标准剂量伊马替尼治疗敏感性不佳的机制

蔡兆伦　张波（四川大学华西医院，Email：zhangbo7310@126.com）

目前指南推荐：CSCO 指南 2024 版明确指出，*KIT exon 9* 基因突变的转移性 GIST 患者应采用高剂量伊马替尼作为一线治疗方案[1]。因为该基因突变患者对标准剂量伊马替尼的治疗敏感性较差，因此需要提高剂量治疗。该推荐与全球其他权威指南（如 NCCN 和 ESMO）基本一致[2-3]。此外 CSCO 指南还指出，对于我国患者，可将剂量增加至 600 mg/d，而对于耐受性较好的患者，也可考虑将剂量进一步增加至 800 mg/d[1]。

存在争议及相关证据：大量临床研究已证实，*KIT exon 9* 基因突变的 GIST 对标准剂量的伊马替尼治疗反应不佳[4]。机制研究表明这可能与以下因素有关。（1）结构机制：*KIT exon 9* 基因突变增强了胞外域 D5-D5 的相互作用，使 KIT 蛋白更容易二聚化并持续激活信号通路[5]。（2）转录水平差异：相较于 *KIT exon 11* 基因突变患者，*KIT exon 9* 基因突变患者分泌环路中的高干细胞因子（stem cell factor，SCF）水平可能进一步推动 KIT 的持续活化[6-7]。上述因素可能共同导致 *KIT exon 9* 基因突变 GIST 对常规剂量伊马替尼的敏感性降低。

值得注意的是，部分小样本研究显示，*KIT exon 9* 基因突变的具体突变位点可能对伊马替尼的敏感性存在差异，某些患者可能仍对常规剂量的伊马替尼敏感[8-9]。但目前相关研究仍不足，且缺乏大规模、高质量的临床证据支持。

此外，关于 *KIT exon 9* 基因突变 GIST 的预后为何相对较差，目前尚存在争议。这种不良预后是否直接由突变本身导致，仍未完全明确。有研究认为，*KIT exon 9* 突变 GIST 在胃外部位的患者中表现出较差的预后，提示其可能与肿

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20250120-00030

收稿日期 2025-01-20　　**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. 系列二：胃肠间质瘤 *KIT exon 9* 基因突变争议热点的专家意见[J]. 中华胃肠外科杂志, 2025, 28(3): 338-340. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250120-00030.

瘤发生部位、大小或其他危险因素相关，而非 *KIT exon 9* 突变的内在侵袭性生物学特性所致[10-12]。因此，对于该类突变患者的预后评估仍需进一步研究验证。

我们推荐：尽管存在一些争议和机制上的不确定性，但在当前证据有限的情况下，高剂量伊马替尼仍应是 *KIT exon 9* 基因突变的转移性 GIST 一线治疗的首选方案。同时，进一步研究不同突变位点对伊马替尼疗效的影响是未来的重要方向。对于具体患者，应结合其耐受性和临床反应，个体化调整伊马替尼剂量，以期达到更优的治疗效果。

KIT exon 9 基因患者的辅助治疗

张鹏（华中科技大学附属协和医院，Email：zhangpengwh@hust.edu.cn）

目前指南推荐：基于国内外临床研究的结果，CSCO 指南 2024 版建议，GIST 患者术后 4~8 周内应启动伊马替尼 400 mg 辅助治疗[1]。在治疗过程中，可根据患者的耐受情况对药物剂量进行适当调整，以确保疗效和安全性。NCCN 指南的推荐较为相似，并未特别提及基因型与用药剂量之间的关系[2]。但其他国际指南对辅助治疗的建议有所差异。ESMO 指南指出，对于携带 *exon 9* 突变的患者，每日 800 mg 剂量的辅助治疗或许能提供更多益处[3]。而西班牙指南却提出，对于 *KIT exon 9* 基因突变的 GIST 患者，辅助治疗使用 400 mg 剂量的伊马替尼可能带来获益[13]。

存在争议及相关证据：探究伊马替尼 400 mg 辅助治疗 GIST 的已有研究中，*KIT exon 9* 基因突变患者数量较少，亚组分析无法得出在该类患者中的确切疗效[14-15]。考虑到此前转移性 GIST 一线治疗的研究认为，*KIT exon 9* 基因突变可从高剂量伊马替尼治疗中获益，有研究者认为，该类患者同样可从 800 mg 伊马替尼辅助治疗中获益[3]。但欧洲一项关于 *KIT exon 9* 突变患者辅助治疗的回顾性研究发现，在生存方面，800 mg 剂量疗效并不优于 400 mg[16]。

我们推荐：在缺少有效证据的情况下，不建议 *KIT* 外显子 9 突变患者接受高剂量伊马替尼辅助治疗。

KIT exon 9 基因患者辅助治疗期间或治疗后复发转移的处理

伍小军（中山大学附属肿瘤医院，Email：wuxj@sysucc.org.cn）

目前指南推荐：根据 CSCO 指南 2024 版的建议，对于使用伊马替尼标准剂量治疗失败的患者，推荐选择舒尼替尼（Ⅰ级推荐）或增加伊马替尼剂量至 600 mg/d（Ⅱ级推荐）[1]。然而，对于携带 *KIT exon 9* 突变的患者，无论是在辅助治疗过程中、还是在辅助治疗结束后发生的复发或转移，目前尚有争议；包括美国 NCCN 指南、欧洲 ESMO 指南以及我国 CSCO 指南在内的权威指南，均未提供明确的治疗推荐。

存在争议及相关证据：关于 *KIT exon 9* 突变患者在辅助治疗过程中或结束后复发或转移的处理，目前尚缺乏确切的临床证据。针对这一情况，本轮专家通过投票形成的意见显示，大多数专家倾向于将伊马替尼的剂量增加至 600 mg/d，而次选方案为换用舒尼替尼。但这些选择仍基于专家共识，未能达到高等级证据支持，未来有必要开展相关临床研究。

我们推荐：针对具体病例，在现有证据不足的情况下，建议结合患者的具体临床情况，综合考虑医生和患者对药物剂量及可能副作用的耐受性和偏好。可选择舒尼替尼或伊马替尼加量至 600 mg/d。个体化治疗和密切随访对于优化患者预后尤为重要。

表 1　问卷及投票结果

诊治策略	赞同率（%）
KIT exon 9 基因突变位点在体内外对伊马替尼的敏感性可能存在差异	
是	86
否	7
不确定	7
中国 *KIT exon 9* 突变中高危胃肠间质瘤（GIST）患者应接受伊马替尼辅助治疗的剂量应为：	
标准剂量 400 mg/d	86
高剂量 600 mg/d	14
高剂量 800 mg/d	0
不推荐辅助治疗	0
KIT exon 9 突变患者辅助治疗研究，800 mg 剂量疗效并不优于 400 mg	
认同	79
不认同	7
不确定	14
中国 *KIT exon 9* 突变患者 400 mg/d 辅助治疗过程中，复查时发现肿瘤出现复发或转移，下一步治疗方案应选择：	
伊马替尼加量至 600 mg/d	43
伊马替尼加量至 800 mg/d	14
换用二线药物舒尼替尼	29
其他	14
中国 *KIT exon 9* 突变患者 400 mg/d 辅助治疗结束停药后，复查时发现肿瘤出现复发/转移，下一步治疗方案应选择：	
恢复伊马替尼治疗，400 mg/d	21
恢复伊马替尼治疗，加量至 600 mg/d	64
恢复伊马替尼治疗，加量至 800 mg/d	0
换用二线药物舒尼替尼	14

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）：蔡兆伦（四川大学华西医院）、翟刚（山西省肿瘤医院）、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）、孙小峰（江苏省肿瘤医院）、汪明（上海交通大学医学院附属仁济医院）、吴欣（解放军总医院第一医学中心）、伍小军（中山大学附属肿瘤防治中心）、徐皓（南京医科大学第一附属医院）、尹晓南（四川大学华西医院）、张波（四川大学华西医院）、张鹏（华中科技大学附属协和医院）、张信华（中山大学附属第一医院）、周烨（复旦大学附属肿瘤医院）、周永建（福建医科大学附属协和医院）

撰写小组（按撰写顺序）：蔡兆伦（四川大学华西医院）、张波（四川大学华西医院）、张鹏（华中科技大学附属协和医院）、伍小军（中山大学附属肿瘤医院）

统稿专家：张波（四川大学华西医院）

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

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: GIST (version 1.2024) [EB/OL]. (2024-03-08) [2025-01-20]. https://www. nccn. org/guidelines/guidelines-detail-category=1&id=1507.

[3] 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.

[4] Casali PG, Zalcberg 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.

[5] Yuzawa S, Opatowsky Y, Zhang Z, et al. Structural basis for activation of the receptor tyrosine kinase KIT by stem cell factor[J]. Cell, 2007, 130(2):323-334. DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.055.

[6] Antonescu CR, Viale A, Sarran L, et al. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(10):3282-3290. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0715.

[7] Hou XW, Bai CG, Liu XH, et al. Expression of stem cell factor in gastrointestinal stromal tumors: Implications for proliferation and imatinib resistance[J]. Oncol Lett, 2013, 5(2):552-558. DOI: 10.3892/ol.2012.1019.

[8] Wong N, Garcia-Petit C, Dangoor A, et al. A literature review and database of how the primary KIT/PDGFRA variant of a gastrointestinal stromal tumour predicts for sensitivity to imatinib[J]. Cancer Genet, 2022, 268-269: 46-54. DOI: 10.1016/j.cancergen.2022.09.002.

[9] Liu NN, Ohkouchi M, Hashikura Y, et al. Extracellular domain c-kit mutation with duplication of Ser501Ala502 found in gastrointestinal stromal tumors is more imatinib- and nilotinib-sensitive than that with duplication of Ala502Tyr503[J]. Lab Invest, 2013, 93(5): 502-507. DOI: 10.1038/labinvest.2013.43.

[10] Künstlinger H, Huss S, Merkelbach-Bruse S, et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 9 mutations: Update on genotype-phenotype correlation and validation of a high-resolution melting assay for mutational testing[J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(11): 1648-1659. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182986b88.

[11] Wozniak A, Rutkowski P, Schöffski P, et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on Contica GIST [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(23): 6105-16.

[12] Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(4):477-489. DOI: 10.1097/00000478-200604000-00008.

[13] Serrano C, Martín-Broto J, Asencio-Pascual JM, et al. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors[J]. Ther Adv Med Oncol, 2023, 15: 17588359231192388. DOI: 10.1177/17588359231192388.

[14] 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.

[15] 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.

[16] Vincenzi B, Napolitano A, Fiocco M, et al. Adjuvant imatinib in patients with GIST harboring exon 9 KIT mutations: results from a multi-institutional European retrospective study[J]. Clin Cancer Res, 2022,28(8):1672-1679. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1665.