

不可切除或转移性胃肠间质瘤的治疗现状和未来发展

庄海文,董晨花,张晓雨

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.002

【中图分类号】 R735 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)08-0985-05

胃肠间质瘤(GIST)是发生于胃肠道间叶组织的肿瘤,手术是治疗该疾病的主要手段,但存在复发和进展为晚期的风险。随着对GIST发生发展的分子机制的研究,针对晚期GIST的靶向治疗药物相继被开发出来,首先是酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼。在国际指南中,伊马替尼被推荐作为一线治疗药物以降低高危、局部晚期不可切除及转移性GIST患者的复发风险。然而,不幸的是伊马替尼经常发生耐药,因此二线(舒尼替尼)和三线(瑞戈非尼)TKIs已在临床上使用。尽管有这些治疗,但进展期GIST患者的治疗选择还是很有限。国内外已经批准了许多其他用于晚期/转移性GIST的TKIs,其中瑞派替尼被批准作为GIST的四线治疗药物,阿伐替尼、拉罗替尼和恩曲替尼被批准用于含有特定基因突变的GIST。在日本,热休克蛋白90(HSP90)抑制剂匹米替比可作为GIST的第四线治疗药物,它具有好的疗效和耐受性,重要的是眼毒性没有先前的HSP90抑制剂重。对晚期GIST的其他治疗方法的研究包括现有的TKIs联合、新型TKIs、抗体-药物偶联和免疫疗法等。鉴于晚期GIST的预后不良,新的治疗方法仍然是今后研究的一个重要目标。本文就晚期不可切除GIST的治疗现状和未来发展作一综述。

1 流行病学

GIST是胃肠道(GI)最常见的软组织肿瘤。常发生于胃(60%~65%)和小肠(20%~35%),直肠、

结肠和食管较少见。GIST通常是由胃肠道肌层内负责维持和控制胃肠运动的Cajal间质细胞的前体发展而来^[1]。并非所有GIST都表现为恶性,20%~25%的胃GIST和40%~50%的小肠GIST表现出恶性行为^[2]。欧洲和美国的数据显示,GIST(有临床症状或需要治疗)的发病率为每年(6~22)/百万人^[3]。GIST在男性中的发病率略高于女性,诊断时的中位年龄为60~65岁^[4]。

2 分子机制

GIST治疗的一个重大进展是发现了其肿瘤发生的分子机制,最常见的是KIT原癌基因或血小板衍生生长因子受体 α (PDGFR α)基因的突变。60%~80%的GIST有KIT突变,5%~15%有PDGFR α 突变,这导致不需要依赖配体发生激酶被激活,该过程是GIST发生和发展的主要驱动因素。缺乏KIT或PDGFR α 突变的GIST被称为“野生型GIST”,发生率较低^[5]。野生型GIST可能存在v-raf病毒癌基因同源物B1(BRAF)、神经纤维蛋白(NF)、神经营养酪氨酸受体激酶(NTRK)和琥珀酸脱氢酶(SDH)基因突变^[1,5]。

3 晚期不可切除/转移性GIST的治疗现状

在GIST患者中,未发生转移病例的标准治疗是手术切除,晚期不可切除/转移性GIST对化疗和放疗具有耐药性^[4]。几十年来,处于晚期不可切除阶段的GIST患者预后很差,5年生存率约为12%^[6],中位生存期为18~24个月^[7]。然而,随着对肿瘤发生机制的深入研究,GIST的靶向治疗药物得到了应用。在21世纪初,酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(imatinib)被批准用于治疗转移性和/或不可切除的GIST。伊

作者单位: 223001 江苏省淮安,淮安市第二人民医院

通信作者: 张晓雨,医学博士,主任医师,硕士研究生导师。江苏省抗癌协会胃肠间质瘤专业委员会副主任委员,江苏省研究型医院学会胃食管反流病专业委员会副主任委员,江苏省医学会外科学分会委员,淮安市医学会普通外科分会主任委员。Email: yllzxy@163.com

马替尼是一种 KIT/PDGFRα 酪氨酸激酶抑制剂,目前已在包括美国、欧洲、日本和中国在内的许多国家获得批准,并被包括中国临床肿瘤学会在内的国内外指南推荐为 GIST 的一线治疗药物,用于降低高风险患者的复发概率,以及治疗局部晚期、不可切除和/或转移性 GIST。然而,一些 GIST 患者对伊马替尼没有任何反应(原发性耐药),大多数 GIST 最终也会出现继发性耐药。KIT 外显子 9 重复突变导致对伊马替尼的反应下降,需要更高的药物剂量^[8-9],而 PDGFRα D842V 替代突变导致对伊马替尼原发性耐药^[10]。继发性伊马替尼耐药是由于 KIT 或 PDGFRα 获得新的突变导致^[11],这使得酪氨酸激酶得以再次被激活。有证据表明,伊马替尼耐药性 GIST 对后续治疗的敏感性取决于获得性 KIT 突变的位点^[12]。美国和欧洲的指南建议对伊马替尼治疗有效的特定患者考虑手术切除,尽管这种方法的益处证据有限。为了满足对伊马替尼耐药 GIST 的治疗需求,其他 TKIs 已被批准应用于临床(表 1)。舒尼替尼和瑞戈非尼现已在包括中国在内的全球多个国家上市^[13],国际指南推荐舒尼替尼作为 GIST 的二线治疗,瑞戈非尼作为三线治疗^[14]。

综上所述,大多数 GIST 患者具有 KIT 或 PDGFRα 突变,但也有一些为野生型 GIST。对于后一类患者,治疗方法与其他癌症治疗方法类似。预计个体化基因组治疗将最终成为治疗 GIST 的标准,二代测序可用于指导 BRAF、NF1 突变和成纤维细胞生长因子受体(FGFR)基因融合患者的治疗。拉罗替尼和恩曲替尼已在美国获得批准用于治疗任何含有神经生长酪氨酸激酶(NTRK)融合的实体瘤,这两种药物治疗亦可用于治疗晚期/难治性 GIST。尽管有这些治疗方法,但对三线治疗无反应的 GIST 患者所能选择的治疗还是很有局限的,在瑞戈非尼三线治疗的试验中,安慰剂的中位无病生存期(PFS)仅为 0.9

个月^[15],表明难治性 GIST 患者预后较差。

4 晚期不可切除 GIST 治疗的最新进展

4.1 非药物治疗 非药物治疗包括对转移性病灶进行放疗,尽管目前的指南不推荐将放疗作为 GIST 的治疗方法,因为这种类型的肿瘤传统上被认为是耐放疗的,但在病例报告/系列中已经有一些令人鼓舞的病例结果^[16];还有一些治疗手段包括肝脏病灶的肝动脉栓塞和射频消融^[17]。

4.2 TKIs 再挑战 重新使用之前耐受良好且有效的 TKI 药物被证明是有益的。一项回顾性、非随机研究表明,对于使用过至少二线药物治疗以后的局部晚期或转移性 GIST 的患者,伊马替尼再使用联合最佳支持治疗(BSC)可能比单独使用 BSC 更有优势^[18]。

4.3 匹米替比 热休克蛋白是一类依赖于三磷酸腺苷(ATP)的蛋白质,其作用类似于分子中的“监护人”。它们在细胞许多正常功能和生存至关重要的事件中起协助作用,如“客户”蛋白的折叠。热休克蛋白在肿瘤细胞中的表达增加,有助于驱动肿瘤的发生和肿瘤细胞的稳定存活^[19]。HSP90 有许多“客户”蛋白参与细胞的生长及控制细胞的信号转导,包括 KIT、PDGFRα、BRAF、血管内皮生长因子(VEGFR)和缺氧诱导因子-1^[20]。因此,抑制 HSP90 是治疗 GIST 的一种可行方法。许多 HSP90 抑制剂已被开发并被作为 GIST 的潜在治疗药物,包括坦螺旋霉素、阿螺旋霉素、盐酸瑞他霉素(IPI-504)^[21]、Ganetespib(STA-9090)^[22]、BIIB021(CNF2024)^[23]、芦米司匹(AUY922)^[24]和奥那司匹(AT13387)^[25]。迄今为止,这些药物在临床中均未取得长足发展,还有几种药物因耐受性差而被停药。

匹米替比是 HSP90α 和 HSP90β 的选择性抑制剂,于 2022 年 6 月在日本被批准用于治疗其他治疗方法后进展的 GIST 患者。与其他一些 HSP90 抑制

表 1 伊马替尼耐药 GIST 的药物治疗

一线	二线	三线	四线
伊马替尼,中位无进展生存期:18 个月	舒尼替尼,中位无进展生存期:5.6 个月	瑞戈非尼,中位无进展生存期:4.8 个月	瑞派替尼,中位无进展生存期:4.8 个月,中国、美国和欧洲国家批准上市
阿伐替尼,PDGFRα exon 18 突变(包括 PDGFRα D842V 突变),美国和欧洲国家批准上市			匹米替比,中位无进展生存期:2.8 个月,日本批准上市
拉罗替尼、恩曲替尼,只应用于存在 NTRK 融合基因的 GIST			

剂不同,匹米替比口服即能获得性良好效果,比单纯静脉给药具有更大的灵活性。药物基因组学分析(探索性终点)表明,在KIT13/14和17/18外显子继发性突变的患者中,匹米替比比安慰剂更有效(PFS改善)。在接受匹米替比治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者之间,未观察到健康相关生活质量(HRQOL探索性终点)有显著差异。在大鼠中评估了匹米替比的组织分布和眼毒性,对组织分布谱的评估显示,匹米替比在视网膜中的分布明显小于肿瘤。在接受匹米替比治疗的患者中,很少有视觉异常报告,最常见的是1级夜盲($n=8, 13.8\%$),至疾病消退的中位时间为21 d,并且没有相关的停药或剂量调整;2例 ≥ 2 级异常报告的不良事件为视网膜静脉阻塞和视力损害,分别在停药和中断/减少剂量后缓解。此外,大多数视觉异常可以通过调整剂量而不是停药治疗来控制,未出现与治疗相关的死亡病例。这些数据提示,与现有的GIST治疗方法相比,匹米替比具有可接受的安全性^[26]。

4.4 晚期GIST治疗的展望 TKIs已经彻底改变了GIST的治疗,但仍存在许多挑战,包括:治疗对当前TKIs无反应的罕见GIST分子亚型患者(如SDH缺乏性GIST)和对TKIs有明显不耐受的患者;对治疗有反应的患者需要持续长期的TKI治疗(以防止“持续性”GIST细胞的增殖),以及TKI耐药性的发生发展^[27]。这些挑战将促使努力寻找GIST治疗的替代方法。

4.5 TKIs单药跳线治疗 目前已经研究了在治疗过程早期使用过的药物被批准用于晚期GIST的策略。瑞派替尼在多个国家被批准用于之前接受过 ≥ 3 种TKIs治疗的患者。然而,瑞派替尼(与舒尼替尼相比)作为二线治疗的有效性仅在使用伊马替尼进展或不耐受的晚期GIST患者中进行了评估。在一项3期临床试验中,二线使用瑞派替尼客观缓解率(ORR)高于二线使用舒尼替尼^[28]。

4.6 TKIs联合治疗 比美替尼(Binimetinib)是一种MAP激酶1/2(MEK1/2)的变张抑制剂。一项针对晚期GIST患者的比美替尼-伊马替尼联合治疗的2期研究发现,42例可评估患者中有29例出现部分缓解(PR),最佳ORR为69%,中位PFS为29.9个月^[29]。染色体区域维持蛋白1(CRM1)抑制剂 Selin-

exor正在进行1b/2期临床试验,该药与伊马替尼联合治疗伊马替尼耐药的不可切除和或转移性GIST患者,初步结果显示耐受性良好,ORR为67%,12例患者中有2例(17%)达到PR,6例(50%)病情稳定达到最佳缓解^[30]。一项体外研究则显示伊马替尼联合MEK抑制剂和磷酸肌肽3激酶抑制剂的联合治疗方法很有前景^[31]。

4.7 新TKIs的应用 基于酪氨酸激酶在GIST发生中的重要作用,新的TKIs正在进行临床试验。THE-630是下一代TKI,试验观察到其对KIT突变型GIST中主要类型的激活和耐药突变都具备有效活性。该药目前在美国处于1/2期试验阶段,作为转移性GIST的二线或以后的治疗。多韦替尼(Dovitinib)是一种多靶向受体TKI,在一项对伊马替尼难治性或不耐受的GIST患者的2期试验中进行了该药的评估,结果显示12周时疾病控制率(DCR)为52.6%,中位PFS为4.6个月^[32]。另一种多靶向TKI法米替尼(舒尼替尼的结构类似物)在一项包括两名GIST患者的1期试验中显示有疗效,其中1例患者达到了PR^[33]。

4.8 SDH缺乏性GIST SDH缺乏性GIST临床难治^[34]。偶尔也有TKI成功治疗这种肿瘤类型的报道,例如靶向VEGFR的TKI帕唑帕尼(Pazopanib)^[35]。然而,一般来说,SDH缺乏性GIST对TKIs反应较差^[34]。相比之下,替莫唑胺在这类患者中取得了一些成功。在接受替莫唑胺治疗的5例SDH缺乏性GIST患者中,DCR达到100%^[36]。

4.9 抗体-药物偶联 抗体-药物偶联物是利用单克隆抗体选择性地靶向表达抗原的肿瘤细胞递送细胞毒性药物。GIST细胞高表达3-5-8-孤氨酸G蛋白偶联受体GPR20^[37]。在与早期治疗的GIST病例样本比较中发现在接受多线治疗后的GIST样本中可观察到更高表达水平的该受体蛋白的表达。DS-6157a是一种GPR20抗体偶联药物,由一种靶向GPR20的单抗和一种拓扑异构酶I衍生物抑制剂组成^[37]。DS-6157a对来自人GIST-T1细胞系的GPR20阳性GIST细胞有明显的抑制作用^[37]。DS-6157a用于晚期GIST患者的1期研究(NCT04276415; DS6157-A-U101)最近也有报道(仅为摘要形式)。在数据截止时,34例患者中位治疗持续时间为9.9周,仅显示

中等疗效。

4.10 免疫治疗 免疫治疗已成为某些肿瘤(如黑色素瘤和非小细胞肺癌)的标准治疗。这种方法亦在GIST中有了相关研究,但免疫检查点抑制剂作为单一疗法使用时效果有限。然而,在GIST基因工程小鼠模型中发现,程序性细胞死亡受体-1(PD-1)或程序性死亡受体配体1(PD-L1)抗体与伊马替尼联合使用可增强伊马替尼的抗肿瘤作用^[38]。在此动物实验基础上,研究了TKIs与免疫疗法的联合应用。一项给予28例晚期GIST(对伊马替尼和舒尼替尼难治或不耐受)患者达沙替尼与伊匹利姆单抗(CTLA-4单抗)联合使用的1b期研究发现,无患者达到PR或CR,中位PFS为2.8个月。免疫联合治疗也在研究中,包括伊匹木单抗联合纳武利尤单抗的几项研究^[39]。迄今为止,仅一项试验报道了结果。在这项针对晚期/转移性GIST患者的2期研究中,患者被随机分配到单独纳武单抗或纳武单抗加伊匹单抗,与纳武利尤单抗单药治疗相比,联合治疗似乎也没有显著获益^[40]。

5 总结

在国际上,已经建立了针对至少二线药物无反应的晚期GIST的治疗方法。在许多国家,瑞派替尼可以用作第四线治疗,阿伐替尼已被批准用于PDGFRA外显子18突变的GIST,而匹米替比目前在日本被批准用于GIST的第四线治疗。虽然匹米替比在日本目前的治疗体系中可能改善患者预后,但这一阶段疾病患者的选择仍然非常有限。因此,开发新药物和联合治疗仍然是今后一个重要目标。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] BLAY J Y, KANG Y K, NISHIDA T, et al. Gastrointestinal stromal tumours[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 22.
 [2] MIETTINEN M, LASOTA J. Gastrointestinal stromal tumors: Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130(10): 1466-1478.
 [3] NISHIDA T, YOSHINAGA S, TAKAHASHI T, et al. Recent progress and challenges in the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancers, 2021, 13(13): 3158.
 [4] CASALI P G, ABECASSIS N, ARO H T, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines

for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29 (Suppl 4): iv267.
 [5] CORLESS C L, BARNETT C M, HEINRICH M C. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(12): 865-878.
 [6] NG E H, POLLOCK R E, MUNSELL M F, et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging[J]. Ann Surg, 1992, 215(1): 68-77.
 [7] RUBIN B P, HEINRICH M C, CORLESS C L. Gastrointestinal stromal tumour[J]. Lancet, 2007, 369(9574): 1731-1741.
 [8] DEBIEC-RYCHTER M, SCIOT R, LE CESNE A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(8): 1093-1103.
 [9] 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.
 [10] FARAG S, SOMAIAH N, CHOI H, et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients[J]. Eur J Cancer, 2017, 76: 76-83.
 [11] NISHIDA T, KANDA T, NISHITANI A, et al. Secondary mutations in the kinase domain of the KIT gene are predominant in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor[J]. Cancer Sci, 2008, 99(4): 799-804.
 [12] SERRANOC, MARINO-ENRIQUEZ A, TAO D L, et al. Complementary activity of tyrosine kinase inhibitors against secondary KIT mutations in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours[J]. Br J Cancer, 2019, 120: 612-620.
 [13] KELLY C M, GUTIERREZ SAINZ L, CHI P. The management of metastatic GIST: Current standard and investigational therapeutics[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 2.
 [14] VON MEHREN M, KANE J M, BUI M M, et al. NCCN guidelines insights: Soft tissue sarcoma, version 1.2021[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(12): 1604-1612.
 [15] DEMETRI G D, REICHARDT P, KANG Y K, 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.
 [16] JOENSUU H, ERIKSSON M, COLLAN J, et al. Radiotherapy for GIST progressing during or after tyrosine kinase inhibitor therapy: A prospective study[J]. Radiother Oncol, 2015, 116(2): 233-238.
 [17] JONES R L, MCCALL J, ADAM A, et al. Radiofrequency ablation is a feasible therapeutic option in the multi modality management of sarcoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(5): 477-482.
 [18] SAWAKI A, KANDA T, KOMATSU Y, et al. Impact of rechallenging with imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib[J]. Gastroenterol Res Pract, 2014, 2014: 342986.
 [19] WHITESELL L, LINDQUIST S L. HSP90 and the chaperoning of

- cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(10): 761-772.
- [20] GARCIA-CARBONERO R, CARNERO A, PAZ-ARES L. Inhibition of HSP90 molecular chaperones: Moving into the clinic[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): e358-e369.
- [21] TATOKORO M, KOGA F, YOSHIDA S, et al. Heat shock protein 90 targeting therapy: State of the art and future perspective[J]. *EXCLI J*, 2015, 14: 48-58.
- [22] DICKSON M A, OKUNO S H, KEOHAN M L, et al. Phase II study of the HSP90-inhibitor BIIB021 in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 252-257.
- [23] BENDELL J C, BAUER T M, LAMAR R, et al. A phase 2 study of the Hsp90 inhibitor AUY922 as treatment for patients with refractory gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Invest*, 2016, 34(6): 265-270.
- [24] WAGNER A J, AGULNIK M, HEINRICH M C, et al. Dose-escalation study of a second-generation non-ansamycin HSP90 inhibitor, onalespib (AT13387), in combination with imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 61: 94-101.
- [25] SHAPIRO G I, KWAK E, DEZUBE B J, et al. First-in-human phase I dose escalation study of a second-generation non-ansamycin HSP90 inhibitor, AT13387, in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 87-97.
- [26] DOI T, ONOZAWA Y, FUSE N, et al. Phase I dose-escalation study of the HSP90 inhibitor AUY922 in Japanese patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(3): 629-636.
- [27] KLUG L R, KHOSROYANI H M, KENT J D, et al. New treatment strategies for advanced-stage gastrointestinal stromal tumours[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(5): 328-341.
- [28] BAUER S, JONES R L, BLAY J Y, et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib (INTRIGUE): A randomized, open-label, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(34): 3918-3928.
- [29] CHI P, QIN L X, NGUYEN B, et al. Phase II trial of imatinib plus binimetinib in patients with treatment-naïve advanced gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(9): 997-1008.
- [30] SERRANO C, VALVERDE C, CRUZ JURADO J, et al. A phase Ib/II study of selinexor in combination with imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST): SeliGIST/GEIS-41 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 11534.
- [31] GUPTA A, MA S, CHE K, et al. Inhibition of PI3K and MAPK pathways along with KIT inhibitors as a strategy to overcome drug resistance in gastrointestinal stromal tumors[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0252689.
- [32] JOENSUU H, BLAY J Y, COMANDONE A, et al. Dovitinib in patients with gastrointestinal stromal tumour refractory and/or intolerant to imatinib[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(9): 1278-1285.
- [33] ZHOU A P, ZHANG W, CHANG C X, et al. Phase I study of the safety, pharmacokinetics and antitumor activity of famitinib[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(5): 1043-1053.
- [34] NEPPALA P, BANERJEE S, FANTA P T, et al. Current management of succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(3): 525-535.
- [35] GANJOO K N, VILLALOBOS V M, KAMAYA A, et al. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1): 236-240.
- [36] YEBRA M, BHARGAVA S, KUMAR A, et al. Establishment of patient-derived succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumor models for predicting therapeutic response[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(1): 187-200.
- [37] IIDA K, ABDELHAMID AHMED A H, NAGATSUMA A K, et al. Identification and therapeutic targeting of GPR20, selectively expressed in gastrointestinal stromal tumors, with DS-6157a, a first-in-class antibody-drug conjugate[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(6): 1508-1523.
- [38] SEIFERT A M, ZENG S, ZHANG J Q, et al. PD-1/PD-L1 blockade enhances T-cell activity and antitumor efficacy of imatinib in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2): 454-465.
- [39] VALLILAS C, SARANTIS P, KYRIAZOGLOU A, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Novel therapeutic strategies with immunotherapy and small molecules[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): E493.
- [40] SINGH A S, HECHT J R, ROSEN L, et al. A randomized phase II study of nivolumab monotherapy or nivolumab combined with ipilimumab in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(1): 84-94.

收稿日期:2024-07-01

(本文编辑:吴迪汉)