

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 10 月 28 日 第 28 卷 第 20 期 (Volume 28 Number 20)



20 / 2020

ISSN 1009-3079



20>

9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 999 胃肠间质瘤耐药的研究现状与进展
李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立侨, 赵雪峰
- 1004 提高对胆石性肠梗阻的认识
孙宏伟, 闫洪峰, 孙培鸣, 崔彦

基础研究

- 1009 内质网应激-自噬肝癌SMMC-7721细胞模型的复制及金刚藤的干预
凌江红, 文一惠, 周芬敏, 陈珺明, 郭锦荣

临床研究

- 1016 益生菌应用于重症急性胰腺炎治疗效果的Meta分析
陈炜, 谢思明, 龚菊, 徐若欣, 黄坚

文献综述

- 1025 生物节律与肝脏能量代谢
高文康, 舒艳芸, 叶进, 潘晓莉
- 1036 胃底腺息肉的临床特征及其与结直肠肿瘤相关性的研究进展
杨雪梅, 徐红

临床实践

- 1042 增强CT与超声双重造影术前评估胃癌T分期的对比研究
沈伟芬, 周华玲, 李阳

病例报告

- 1048 失代偿期肝硬化合并感染性心内膜炎瓣膜穿孔1例
项艺, 王曦, 梅雪灿, 韩怡, 孔德润

消 息

- 1003 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1015 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1024 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
1041 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

胥萍, 主任技师, 苏州市第五人民医院. 苏州大学硕士生导师, 中国医院协会传染病医院管理分会自身免疫肝病管理学组常委、江苏“卫生拔尖人才”, 苏州市姑苏卫生重点人才. 近年来承担各级自然科学基金20余项, 获省市科技奖项多次, 发明专利1项, 实用新型专利3项, 任《世界华人消化杂志》、《抗感染药理学》杂志编委, 以第一作者或通讯作者在国内外统计源期刊发表文章60余篇, SCI 30余篇. 主要从事临床医学检验工作, 主要研究方向为感染免疫(肝炎、结核、艾滋等)及细胞免疫治疗.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 20 October 28, 2020

EDITORIAL

- 999 Research status and progress of drug resistance in gastrointestinal stromal tumors
Li Y, An ZJ, Tan BB, Zhao Q, Fan LQ, Zhao XF
- 1004 Focus on management of gallstone ileus
Song HW, Yan HF, Song PM, Cui Y

BASIC RESEARCH

- 1009 Reproduction of an SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cell model of endoplasmic reticulum stress induced autophagy: Impact on interventional effect of Smilax China L
Ling JH, Wen YH, Zhou FM, Chen JM, Guo JR

CLINICAL RESEARCH

- 1016 Efficacy of probiotics for treatment of severe acute pancreatitis: A meta-analysis
Chen W, Xu RX, Gong J, Xie SM, Huang J

REVIEW

- 1025 Circadian clock and liver energy metabolism
Gao WK, Shu YY, Ye J, Pan XL
- 1036 Clinical features of fundic gland polyps and their correlation with colorectal tumors
Yang XM, Xu H

CLINICAL PRACTICE

- 1042 Contrast-enhanced CT vs double contrast-enhanced ultrasound for preoperative evaluation of T stage of gastric cancer
Shen WF, Zhou HL, Li Y

CASE REPORT

- 1048 Decompensated cirrhosis with valve perforation due to infective endocarditis: A case report
Xiang Y, Wang X, Mei XC, Han Y, Kong DR

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 20 October 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ping Xu, Full Senior Technologist, The Fifth People's Hospital of Suzhou. No. 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215137, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

胃肠间质瘤耐药的研究现状与进展

李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立侨, 赵雪峰

李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立侨, 赵雪峰, 河北医科大学第四医院普外科 河北省石家庄市 050011

李勇, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 李勇负责本文的设计、文献评价及主体论文撰写工作; 安昭杰、檀碧波、赵群、范立侨及赵雪峰负责本文的文献收集、英文摘要撰写及论文编辑工作。

通讯作者: 李勇, 教授, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院普外科. liyong1958@hebm.edu.cn

收稿日期: 2020-06-04

修回日期: 2020-06-29

接受日期: 2020-07-15

在线出版日期: 2020-10-28

Research status and progress of drug resistance in gastrointestinal stromal tumors

Yong Li, Zhao-Jie An, Bi-Bo Tan, Qun Zhao, Li-Qiao Fan, Xue-Feng Zhao

Yong Li, Zhao-Jie An, Bi-Bo Tan, Qun Zhao, Li-Qiao Fan, Xue-Feng Zhao, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Corresponding author: Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, No. 12 Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. liyong1958@hebm.edu.cn

Received: 2020-06-04

Revised: 2020-06-29

Accepted: 2020-07-15

Published online: 2020-10-28

Abstract

Targeted drug therapy is another effective treatment for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in addition to surgical treatment, which has significantly improved the

prognosis of GIST patients, but drug resistance in some patients is still a tough problem in clinical work. This article reviews the mechanism of primary and secondary drug resistance in first-line treatment of GIST patients and the progress of second-line and third-line treatment, and describes the current problems faced by drug-resistant GIST patients and the direction of future efforts.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor; Targeted therapy; Drug resistance; Imatinib

Citation: Li Y, An ZJ, Tan BB, Zhao Q, Fan LQ, Zhao XF. Research status and progress of drug resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(20): 999-1003
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/999.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i20.999>

摘要

靶向药物治疗使胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)除手术治疗外的另一个有效治疗手段,使GIST患者的预后有了显著的改善,但部分患者的耐药仍是临床工作中的棘手问题。本文综述了GIST患者一线治疗原发和继发耐药的机制以及二线、三线治疗的进展情况,并对GIST耐药患者目前面临的问题及以后的努力方向进行了阐述。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠间质瘤; 靶向治疗; 耐药; 伊马替尼

核心提要: 本文综述了胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)患者一线治疗原发和继发耐药的机制以及二线、三线治疗的进展情况,并对GIST耐药患者目前面临的问题及以后的努力方向进行了阐述。

文献来源: 李勇, 安昭杰, 檀碧波, 赵群, 范立桥, 赵雪峰. 胃肠间质瘤耐药的研究现状与进展. 世界华人消化杂志. 2020; 28(20): 999–1003

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i20/999.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i20.999>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)源于消化道的间叶组织,是具有多向分化潜能的原始间质干细胞及潜在恶性生物学行为的肿瘤,可以发生在消化的任何部位,但最常发生于胃.胃肠道间质瘤是一个随着病理临床技术发展而逐渐被认识的诊断概念,是消化道最常见的间叶源性肿瘤,组织学上富于梭形细胞、上皮样细胞、偶尔为多形性细胞,呈束状、弥漫状排列,具有非定向分化的特性.间质瘤危险分级标准基于肿瘤大小及核分裂数目.人们目前认为Cajal间质细胞以及肠壁神经丛的梭形细胞是GIST肿瘤细胞的来源细胞,而这两种细胞和GIST肿瘤细胞的一个最显著的共同点就是能被检测到高含量的C-Kit蛋白(CD117).在众多的实体肿瘤中人类对GIST的认知水平经历了从病理形态到蛋白质组学,再至分子机制层层深入的过程,并开展了针对特异分子靶点的靶向药物治疗,取得了举世瞩目的疗效,一举成为肿瘤靶向治疗界的标杆,得到了全世界肿瘤研究者的广泛关注.

1 靶向治疗的机制

人们从最初发现GIST到将其树立为肿瘤靶向治疗界的标杆,期间经历了一个漫长而复杂的过程. GITS在1960年最早被人们发现时是以“胃上皮样平滑肌瘤”的名称被命名的.随后在1962年, Stout指出这种所谓的“胃上皮样平滑肌瘤”应该被称作“奇异型平滑肌瘤”或“平滑肌母细胞瘤”;1969年,“上皮样平滑肌母细胞瘤”出现在世界卫生组织的肿瘤分类中^[1].随着电子显微镜技术以及免疫组化技术的发展, GIST在细胞水平的结构才最终被人类所揭晓.1983年, Mazur等^[2]借助电子显微镜观察到这种胃肠道间质肿瘤的细胞大多无平滑肌细胞的特征,不应被称作“上皮样平滑肌母细胞瘤”,故将这种胃肠道间叶源性肿瘤称为胃肠道间质瘤.此后,人类在真正意义上确认了GIST的名称.然而人们发现除手术治疗外, GIST对其它治疗手段(诸如放疗、化疗)效果的敏感性极低且具有相当高的转移率和复发率,预后较差.除手术治疗以外,人们对这种发病率最高的消化道间叶源性肿瘤的有效治疗手段一度遇到瓶颈.这个瓶颈直到GIST的发病机制被人们破译后才被突破.1998年, Kindblom等^[3]发现GIST的肿瘤细胞起源于胃肠道肌间神经丛周围的Cajal细胞,且高度表达

CD117及CD34. Hirota等^[4]研究发现大多数GIST肿瘤细胞中的C-Kit基因存在功能获得性突变,这种突变即为GIST发病过程的关键因素.自此,人类在真正意义上认识了GIST的发病机制,即KIT或PDGFRA基因突变导致KIT蛋白CD117表达异常,从而通过后续细胞传导信号的逐步活化导致了细胞周期的变化,细胞的增生越发活跃而凋亡水平不断下降,从而导致GIST的发生.随后针对抑制C-Kit的伊马替尼靶向治疗应运而生,人类终于找到了治疗GIST的另一个有效手段.伊马替尼靶向治疗GIST使得患者的预后得到了显著的改善,其所获得的成就跟以往相比有了长远的进步,因而成为了肿瘤靶向治疗的标杆.

跟其它实体肿瘤的药物化疗一样,即使身为肿瘤靶向治疗界的“明星”,GIST的伊马替尼治疗也同样要面对药物治疗的棘手问题-耐药.虽然伊马替尼能给约80%的无法切除或转移的GIST患者提供近3年的肿瘤控制时间,研究发现近一半的患者会在2年内出现继发耐药.即使这部分患者此后接受舒尼替尼与瑞戈非尼的二、三线治疗,其无进展生存期(progressionfree survival, PFS)也仅有24.1 wk^[5].况且仍有20%无法切除或转移的GIST患者无法从伊马替尼的靶向治疗中获益,故伊马替尼耐药依然是目前GIST治疗的主要难题.

2 一线治疗耐药

2.1 原发性耐药 原发性耐药是指GIST患者在接受伊马替尼治疗后疾病稳定(stable disease, SD)时间<6 mo或者疾病进展(progressive disease, PD),约有10%-14%的GIST患者为原发耐药.研究表明GIST患者对伊马替尼的敏感程度取决于其基因突变的类型,其中C-Kit基因11外显子突变的GIST患者应用伊马替尼的有效率最高,约为80%, 9外显子突变GIST患者的有效率则为40%,伊马替尼对野生型GIST患者有效率仅为14%,而在PDGFRA基因突变的GIST患者中(18外显子D842v突变除外)伊马替尼的有效率可达到66%^[6].故我们不难得出结论:存在C-Kit基因9外显子或PDGFRA基因的18外显子D842v突变的GIST患者以及基因检测结果为野生型GIST的患者对伊马替尼原发耐药的概率相对较大. Indio等^[7]的研究证实C-Kit基因外显子9突变使得受体激酶区结合同伊马替尼结合的紧密程度大大降低,故后续研究证实了对于此类GIST患者在应用伊马替尼治疗时提高其初始剂量能增加其对伊马替尼的敏感性.对于PDGFRA基因18外显子突变的GIST患者, Smrke等^[8]的研究发现了其耐药原因为D842V的点突变使得TK2的活化环得到了激活,从而使伊马替尼无法结合这种保持活性的KIT蛋白.而Hedenström等^[9]的研究报告显示一些PDGFRA基因18

外显子D842v突变的GIST患者对伊马替尼治疗敏感, 说明了PDGFR α 基因突变在GIST对伊马替尼原发耐药机制的调控中是极其复杂的。Kalfusova等^[10]发现了一部分野生型GIST患者的BRAF基因外显子15存在突变现象, 且此突变能过度活化RAS /MEK/ERK旁路从而作为野生型GIST的病因。Yan^[11]等在研究了部分野生型GIST患者的病例后发现很多肿瘤细胞中有高表达胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGF1R)的现象, 并认为其为野生型GIST对伊马替尼原发耐药的原因。

2.2 继发性耐药 继发性耐药是指部分GIST患者在接受伊马替尼治疗后病情稳定6 mo后发生疾病进展, 一般继发耐药现象大多出现在GIST患者接受伊马替尼治疗2年后。在伊马替尼耐药的GIST患者中, 继发耐药的患者的比例为40%-50%, 所以继发耐药是伊马替尼治疗GIST失败的主要因素。继发突变是GIST肿瘤患者出现继发耐药的最主要原因, 而这种继发突变的现象在起初KIT基因突变患者中的发生率要明显高于起初PDGFR α 基因突变的患者。激酶区域的ATP结合位点或激酶的激活回路是GIST继发耐药患者基因技法突变的最常见部位, 不过这种继发突变尚未在野生型GIST继发耐药患者KIT或PDGFR α 基因中发现。人们在GIST患者复发灶组织行病理活检及突变分析后得到结果: 复发灶中的KIT或PDGFR α 突变大多呈多克隆起源, 且为各自不尽相同的突变。被专家定义为“守门人”突变的T670I是继发突变中最常见的类型。通常情况下苏氨酸670与KIT可以形成氢键, 而伊马替尼则可通过此种氢键的作用到达疏水位点。但是当结构相对较大的异亮氨酸与KIT作用时, 这种弄稳定伊马替尼的功能则无法实现, 故后续的细胞传导通路亦无法进行。654位置的缬氨酸被丙氨酸替代(Val654Ala)亦属于此类现象, 另一个阻碍伊马替尼的结合的KIT突变则是天门冬氨酸(Tyr823Asp)替代激酶激活回路中的酪氨酸。除此之外, 其它替代途径的激活和KIT的丢失、基因扩增导致的KIT过表达、功能性耐药亦有可能是GIST患者继发耐药的原因^[12]。

3 一线治疗耐药后治疗策略

目前根据GIST的诊疗共识^[13], 如果GIST患者在接受了伊马替尼一线治疗后发生了肿瘤的复发、转移或其它进展, 在排除了患者依从性因素后, 应根据不同的情况制定一线治疗耐药后的治疗策略。(1)局限性进展: 即为大部分病灶处于部分缓解和/或SD状态而只有个别病灶出现PD。此时可以行手术完整切除局部进展病灶后可根据患者情况继续原靶向治疗方案或做出调整; 若手术中无法将进展病灶完整切除, 后续治疗应遵从广泛性进

展的处理原则; (2)广泛性进展: 此类患者无法从手术中获益, 增加伊马替尼剂量和改用舒尼替尼二线治疗为此类患者的主要治疗策略。营养支持、对症治疗以及肝转移病灶的动脉栓塞与射频消融等姑息治疗亦能起到提高患者生活质量、延缓病情进展的作用^[14]。

4 二线治疗

舒尼替尼是目前伊马替尼一线治疗失败后GIST患者唯一的二线酪氨酸激酶抑制剂药物。舒尼替尼抑制酪氨酸激酶是通过降低KIT、PDGFR α 和PDGFR β 的活性实现的, 并且舒尼替尼还能够阻断Fms相关的酪氨酸激酶3受体和血管内皮生长因子。研究^[15]表明在接受伊马替尼一线治疗耐药的GIST患者中, KIT基因9外显子突变的患者用二线药物舒尼替尼治疗组比提高伊马替尼剂量组有明显更好的疗效, 而且舒尼替尼对这部分患者有很好的敏感性。故有部分专家建议对KIT基因9外显子突变的伊马替尼耐药患者尽早转用舒尼替尼治疗。另外, 实验数据表明野生型GIST患者也能从舒尼替尼的治疗中明显获益, 且舒尼替尼还对部分伊马替尼继发性耐药的GIST患者有效, 因此美国国家综合癌症网络和欧洲医学肿瘤学学会指南都把舒尼替尼作为GIST患者的二线治疗药物。值得注意的是, 与伊马替尼相比, 舒尼替尼的药物不良反应相对较大, 比如心脏病、难以控制的高血压和甲减症状等。因此, 接受舒尼替尼治疗的GIST患者若出现病情进展或不能耐受舒尼替尼的药物不良反应, 应及时更换治疗方案。

5 三线治疗

作为一种多靶点的靶向药物, 瑞戈非尼对KIT、PDGFR α 和VEGFR这三个靶点均有一定的抑制作用^[16], 且KIT外显子17继发性突变的GIST患者在服用瑞戈非尼后预后能获得一定的改善, 因此瑞戈非尼被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于治疗接受伊马替尼和舒尼替尼治疗后病灶局部进展、不可切除或新发转移病灶的GIST患者。作为GIST标准的三线治疗方案可使上述类型患者在总生存期方面获益。越来越多的研究课题发现, 其它一些酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)如索拉菲尼^[17-19]、尼洛替尼^[20,21]、达沙替尼^[22,23]、帕唑帕尼^[24]等对在伊马替尼和舒尼替尼耐药GIST患者的治疗亦有一定的效果。相信随着临床试验和治疗随访的不断跟进, 我们能越发探明这些新型靶向药物的疗效能并以此作为指导不断改进用药方案, 使越来越多的胃肠间质瘤耐药患者受益。

6 结论

综上所述, 靶向药物的出现极大的改变了胃肠道间肌

瘤的诊疗策略, 并使GIST患者从中获益颇深, 一些GIST病人通过靶向药物治疗达到长期生存甚至治愈。抑制C-Kit和手术依然是GIST的两大主要治疗手段。可切除GIST患者首选手术治疗, 而靶向治疗则是晚期、不可切除或转移性GIST患者的首选治疗策略。但随着GIST诊疗层次的不断深入, 肿瘤耐药问题已成为进一步提高GIST诊疗水平需要逾越的新山峰。目前基于循证医学证据支持, 美国FDA已经批准二线治疗方案舒尼替尼及三线治疗方案瑞格非尼的应用, 更多更新的分子靶向药物也在逐步进行临床探索和验证。目前, 对GIST病因学、发病机制、诊断、靶向治疗、耐药机制和预后判断的研究已经进入了一个相对成熟的阶段, 但在某些领域方面仍需我们不断努力探索。例如: 标准剂量一线治疗失败的GIST耐药患者在手术无法根治切除进展病灶的情况下, 对于伊马替尼增加剂量治疗还是换用舒尼替尼二线治疗的选择。对于原发KIT基因外显子9突变的中晚期GIST患者, 初次治疗时能否选用二、三线TKIs药物, 以免患者接受一线伊马替尼药物治疗后由于病情进展而失去接受二、三线药物治疗的机会。对于对伊马替尼耐药的大部分的继发耐药患者, 接受二、三线TKIs药物治疗的临床指南、试验规范、疗效数据以及深层分子机制还需进一步深入研究。对于二、三线药物靶向治疗耐药的研究还有待进展。相信随着外科、内科、病理、内镜、影像、介入等各相关科室的密切合作、不断进取, 我们将会为GIST患者制定出更加规范化、标准化、个体化、精准化的综合诊治方案, 让GIST患者能够从中获得更大的益处。

7 参考文献

- Qiu HB, Chen G, Zhou ZW. Research progress in gastrointestinal stromal tumors. *Chinese Journal of General Surgery* 2017; 26: 406-411 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.002]
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519 [PMID: 6625048 DOI: 10.1097/00000478-198309000-00001]
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-1269 [PMID: 9588894]
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580 [PMID: 9438854 DOI: 10.1126/science.279.5350.577]
- Martin-Broto J, Moura DS. New drugs in gastrointestinal stromal tumors. *Curr Opin Oncol* 2020; 32: 314-320 [PMID: 32541319 DOI: 10.1097/CCO.0000000000000642]
- Fan J, Yang M, Huang B, Wang Z, Luo D, Zhang J, Zhang P, Shi H, Li Y, Nie X. ALK expressed in a gastrointestinal stromal tumor harboring PDGFRA p. D842V mutation: a case report. *Diagn Pathol* 2020; 15: 8 [PMID: 32005261 DOI: 10.1186/s13000-020-0926-x]
- Indio V, Astolfi A, Tarantino G, Urbini M, Patterson J, Nannini M, Saponara M, Gatto L, Santini D, do Valle IF, Castellani G, Remondini D, Fiorentino M, von Mehren M, Brandi G, Biasco G, Heinrich MC, Pantaleo MA. Integrated Molecular Characterization of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Harboring the Rare D842V Mutation in PDGFRA Gene. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 732 [PMID: 29510530 DOI: 10.3390/ijms19030732]
- Smrke A, Gennatas S, Huang P, Jones RL. Avapritinib in the treatment of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol* 2020; Epub ahead of print [PMID: 32517495 DOI: 10.2217/fon-2020-0348]
- Hedenström P, Andersson C, Sjövall H, Enlund F, Nilsson O, Nilsson B, Sadik R. Pretreatment Tumor DNA Sequencing of KIT and PDGFRA in Endosonography-Guided Biopsies Optimizes the Preoperative Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Mol Diagn Ther* 2020; 24: 201-214 [PMID: 32124386 DOI: 10.1007/s40291-020-00451-0]
- Kalfusova A, Linke Z, Kalinova M, Krskova L, Hilska I, Szabova J, Vicha A, Kodet R. Gastrointestinal stromal tumors - Summary of mutational status of the primary/secondary KIT/PDGFRA mutations, BRAF mutations and SDH defects. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 152708 [PMID: 31708372 DOI: 10.1016/j.prp.2019.152708]
- Yan J, Chen D, Chen X, Sun X, Dong Q, Hu C, Zhou F, Chen W. Downregulation of lncRNA CCDC26 contributes to imatinib resistance in human gastrointestinal stromal tumors through IGF-1R upregulation. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52: e8399 [PMID: 31166382 DOI: 10.1590/1414-431x20198399]
- Hsueh YS, Chang HH, Shan YS, Sun HS, Fletcher JA, Li CF, Chen LT. Nuclear KIT induces a NFkBIB-RELA-KIT autoregulatory loop in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2019; 38: 6550-6565 [PMID: 31363162 DOI: 10.1038/s41388-019-0900-9]
- 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会, 余一伟, 崔越宏, 刘天舒. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版). *肿瘤综合治疗电子杂志* 2018; 4: 31-43
- Wang ZQ, Wen ZQ, Yang J, Zhang HB, Kou ZY, Zhou RZ, Li WL. Preoperative therapy with sunitinib malate in a patient with a gastrointestinal stromal tumor and liver metastases: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14222 [PMID: 31860943 DOI: 10.1097/MD.00000000000014222]
- Den Hollander D, Van der Graaf WTA, Desar IME, Le Cesne A. Predictive factors for toxicity and survival of second-line sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Acta Oncol* 2019; 58: 1648-1654 [PMID: 31345082 DOI: 10.1080/0284186X.2019.1637017]
- Miyake K, Kawaguchi K, Kiyuna T, Miyake M, Igarashi K, Zhang Z, Murakami T, Li Y, Nelson SD, Elliott I, Russell T, Singh A, Hiroshima Y, Momiyama M, Matsuyama R, Chishima T, Endo I, Eilber FC, Hoffman RM. Regorafenib regresses an imatinib-resistant recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST) with a mutation in exons 11 and 17 of c-kit in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model. *Cell Cycle* 2018; 17: 722-727 [PMID: 29334307 DOI: 10.1080/15384101.2017.1423223]
- Rutkowski P, Jagielska B, Andrzejuk J, Bylina E, Lugowska I, Switaj T, Kosela-Paterczyk H, Kozak K, Falkowski S, Klimczak A. The analysis of the long-term outcomes of sorafenib therapy in routine practice in imatinib and sunitinib resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Contemp Oncol (Pozn)* 2017; 21: 285-289 [PMID: 29416434 DOI: 10.5114/wo.2017.72393]
- Brzozowska M, Wierzbza W, Szafraniec-Buryło S, Czech M, Polowinczak-Przybyłek J, Potemski P, Śliwczynski A. Real-

- World Evidence of Patient Outcome Following Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) with Imatinib, Sunitinib, and Sorafenib in Publicly Funded Health Care in Poland. *Med Sci Monit* 2019; 25: 3846-3853 [PMID: 31121600 DOI: 10.12659/MSM.914517]
- 19 Franck C, Rosania R, Franke S, Haybaeck J, Canbay A, Venerito M. The BRAF Status May Predict Response to Sorafenib in Gastrointestinal Stromal Tumors Resistant to Imatinib, Sunitinib, and Regorafenib: Case Series and Review of the Literature. *Digestion* 2019; 99: 179-184 [PMID: 30179868 DOI: 10.1159/000490886]
 - 20 Sugase T, Takahashi T, Ishikawa T, Ichikawa H, Kanda T, Hirota S, Nakajima K, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Takiguchi S, Wakai T, Mori M, Doki Y. Surgical resection of recurrent gastrointestinal stromal tumor after interruption of long-term nilotinib therapy. *Surg Case Rep* 2016; 2: 137 [PMID: 27864817 DOI: 10.1186/s40792-016-0266-y]
 - 21 Alkeraye S, Dadban A, Lok C, Arnault JP, Chaby G. C-Kit non-mutated metastatic melanoma showing positive response to Nilotinib. *Dermatol Online J* 2016; 22: 13030/qt13s758x1 [PMID: 26990482]
 - 22 D'Angelo SP, Shoushtari AN, Keohan ML, Dickson MA, Gounder MM, Chi P, Loo JK, Gaffney L, Schneider L, Patel Z, Erinjeri JP, Bluth MJ, Sjöberg A, Streicher H, Takebe N, Qin LX, Antonescu C, DeMatteo RP, Carvajal RD, Tap WD. Combined KIT and CTLA-4 Blockade in Patients with Refractory GIST and Other Advanced Sarcomas: A Phase Ib Study of Dasatinib plus Ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2972-2980 [PMID: 28007774 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2349]
 - 23 Dong Y, Liang C, Zhang B, Ma J, He X, Chen S, Zhang X, Chen W. Bortezomib enhances the therapeutic efficacy of dasatinib by promoting c-KIT internalization-induced apoptosis in gastrointestinal stromal tumor cells. *Cancer Lett* 2015; 361: 137-146 [PMID: 25737303 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.044]
 - 24 Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, Fisher GA, Butrynski JE, Morgan JA, Wagner AJ, D'Adamo D, McMillan A, Demetri GD, George S. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2014; 25: 236-240 [PMID: 24356634 DOI: 10.1093/annonc/mdt484]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传递、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

