



关注公众号



阅读本文

[DOI]10.3969/j.issn.1005-6483.20242008

<http://www.lcwkkz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.20242008>

Journal of Clinical Surgery, 2025, 33(1):018-020

· 专家笔谈 ·

美国国立综合癌症网络临床实践指南： 胃肠间质瘤(2024. V1-V2)更新解读

张再重 肖春红 王冰 王烈

[关键词] 胃肠间质瘤； 美国国立综合癌症网络； 指南解读

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)自1996年首次发布8个癌种的临床实践指南以来,现已发展成为全球领域内涵盖癌种最多、更新速度最快、传播范围最广的肿瘤学临床实践指南,超过60余个癌种、亚型和主题内容,涉及肿瘤诊疗、预防、筛查、监测等内容推荐,其紧跟最新研究进展,几乎做到同步更新,每个癌种每年都会修订和发布至少1次版本的内容更新。以往,胃肠间质瘤(GIST)诊疗内容涵盖在NCCN软组织肉瘤临床实践指南中,直到2020年10月才首次独立发布NCCN第1版GIST临床实践指南。在我国,其与中国临床肿瘤学会(CSCO)、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)编写的GIST诊疗指南被广泛认可和遵循,并称为指导GIST医生临床决策的国内外三大指南,为GIST临床诊疗水平的规范和提高发挥了重要作用^[1-2]。2024年,NCCN分别于3月和7月修订更新了2个版本的GIST指南,尤其是2024第1版(2024 V1),从诊疗流程、病理检测、影像学检查、系统治疗药物等多个方面进行了修订更新,外科手术和肿瘤介入治疗原则方面没有实质性内容更新;2024第2版(2024 V2)则增加了对系统治疗新药瑞普替尼(Repotrectinib)的推荐^[3]。下面,我们就NCCN 2024版GIST诊疗指南(含2024 V1和V2版本)更新内容进行解读。

一、病理诊断和基因突变状态检测

1. 删除了将CD34作为GIST病理诊断时免疫组织化学标记的推荐:GIST病理诊断通常需要经过组织病理形态学、免疫组织化学标记和分子病理检测,其中绝大多数GIST可经病理形态学和免疫组织化学标记

明确诊断,极少数病例则需要结合分子病理检测才能最终确诊。2024版NCCN指南中,关于GIST病理诊断的免疫组织化学标记,推荐将SDHB、CD117和DOG-1作为必做标记,删除了先前版本推荐将CD34作为必做标记的内容。

大多数GIST的免疫组织化学标记CD117和DOG-1均呈弥漫强阳性表达,CD117阴性的比例约占5%、DOG1阴性的比例也约占5%、CD117和DOG1同时阴性的比例仅约1%^[4]。尽管临床上约70%(60%~80%)GIST的CD34表达阳性,但CD34不是GIST的特异性标记,CD34阳性的肿瘤除了GIST,还包括孤立性纤维性肿瘤、血管源性肿瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤、脂肪肉瘤等多种软组织肿瘤^[5]。

目前,国内GIST病理诊断临床实践指南(2022版)中推荐CD117和DOG-1为两个必做标记,但同时要求CD34和Ki-67常规加做,并指出胃来源尤其是儿童和青年女性病人的上皮型和混合性GIST加做SDHB,SDHB阴性者,有条件可加做SDHA。2024版CSCO指南中,将CD117、DOG-1、Ki-67、SDHB和SDHA(SDHB阴性者加做)作为1级推荐,CD34标记仍作为2级推荐。

2. 基因突变状态检测:基因突变状态与GIST对不同络氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗反应相关,能够指导TKIs药物的选择。2024版NCCN指南中,在对确诊或临床怀疑的GIST考虑进行药物治疗前行基因突变状态检测的推荐方面较先前版本没有变化,但在脚注中增加了关于野生型GIST中琥珀酸脱氢酶(SDH)缺陷型和I型神经纤维瘤病(NF1)相关性GIST大多(非全部)生物学行为较为惰性,治疗上可考虑随访观察。

先前版本的NCCN指南已经明确推荐野生型(无KIT/PDGFRA突变)GIST应行SDH缺陷检测,以明确是否属于SDH缺陷型,并通过NGS二代测序检测其

基金项目:福建省自然科学基金面上项目(2022J01489, 2021J011278),联勤保障部队第九〇〇医院面上项目(2022MS01)

作者单位:350025 福州,福建医科大学福总临床医学院(厦门大学附属东方医院,联勤保障部队第九〇〇医院)普通外科

通信作者:王烈,Email:fptwk@163.com

他驱动基因的突变状态(如 BRAF、NF1、NTRK、FGFR 融合)。2024 版 NCCN 指南在此基础上新增了以下内容:基因突变状态检测优先使用组织活检标本进行,循环肿瘤 DNA(ctDNA)等新方法在某些特殊情况下也可能适用,如经上述分子特征检测未发现突变基因,建议与负责检测的实验室病理学、医学遗传学等专家咨询核实,以确保对所有感兴趣的分子异常情况进行了检测,必要时重复检测。这就强调了要重视审查 NGS 二代测序机构的相关资质和操作的规范性。2024 年,ESMO 精准医学工作组发布的最新全瘤种 NGS 检测指南也进一步扩大了 NGS 的应用指导范围,将复发转移性 GIST 病人进行 TKI 和 PDGFRA 基因的 NGS 检测作为 1 级推荐^[6]。

另外,2024 版 NCCN 指南新增了关于 NF1 相关性 GIST 的相关描述:NF1 相关性 GIST 生物学行为相对惰性,属于常染色体显性遗传,应寻求遗传咨询。NF1 相关性 GIST 也可能与 KIT 或 PDGFRA 突变并存,对于未合并 KIT 或 PDGFRA 突变的 NF1 相关性 GIST,使用 TKIs 治疗的临床数据有限,可以考虑参加临床试验。相关研究发现,NF1 相关性 GIST 多发生于小肠,常为多结节性(多灶性),肿瘤体积小,核分裂活性低,基因突变状态检测显示 NF1 功能丢失性胚系突变,但无热点突变,可为插入/缺失或框内移位突变、错义突变。NF1 基因突变会导致 RAS/RAF/MAP 信号通路的异常激活,这可能与 GIST 发生有关,临床上发现 GIST 可见于约 7% 的 NF1 病人中,NF1 病人罹患 GIST 的风险是一般人群的 45 倍。与散发性 GIST 不同,NF1 相关性 GIST 发病年龄较早,女性更常见,进展缓慢,且对伊马替尼不敏感。临床上,对于合并胃肠道症状的 NF1 病人,应考虑存在 GIST 的可能性。对于发生在胃以外的多发性 GIST 病人,也应考虑 NF1 的可能性^[7]。

二、影像学检查

在影像学检查方面,近几年 NCCN 指南主要推荐计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)和正电子发射计算机断层扫描(PET/CT)三项影像学技术手段。CT 是优先选择,其在 GIST 初诊检出、定位和定性诊断、术前评估、TKIs 疗效评价、随访监测方面都有重要临床意义,但电离辐射制约着其短期内不适合多次重复检查;MRI 对软组织分辨力更佳,短期内需多次重复检查、造影剂过敏、直肠 GIST 术前分期、已知或可疑肝转移时,可行 MRI 检查。MRI 常规序列和扩散加权成像(DWI)在评估瘤体内部变化、瘤体与周围脏器血管关系、发现转移性小病灶、评估 TKIs 疗效方面具有较高价值。PET/CT 则在早期评估 TKIs 疗效方面具有

优势,研究表明,伊马替尼用药 2~4 周后即可在 PET/CT 影像上捕捉到治疗反应,而这种变化用药 8~12 周后才能在 CT 或 MRI 影像上呈现。因此,必要时可以早期通过 PET/CT 评估 TKIs 的治疗反应情况^[8]。另外,临床上也可以尝试选择某些合适病例、间断使用腹部超声来替代频繁的 CT 检查。2024 版 NCCN 指南则着重强调了 CT 和 MRI 检查需行对比增强扫描的声明。一方面,新增了一条影像学检查手段选择上的总体原则,指出 GIST 病人盆腹部 CT 检查应采用增强扫描。胸部 CT 检查(通常为排除肺部转移),可以根据临床指征选择平扫或增强。除非有禁忌证,否则 MRI 检查也应该选择平扫加增强。另外,在 GIST 初始诊断、疗效评估,明确不可切除、复发或转移和随访过程等各个环节的影像检查原则中,也将先前版本中关于推荐行“腹盆腔 CT 和(或)MRI”的描述,全部修改为“腹盆腔增强 CT 和(或)MRI 平扫加增强”。

三、外科手术原则

2024 版 NCCN 指南中外科手术原则方面并没有进行直接的实质性内容更新,原发可切除、不可切除、转移性 GIST 手术原则和术前注意事项方面均延续了先前版本的基本观点和表述,说明目前外科手术方面的认识相对统一。但是,新增两点关于外科手术不同根治程度与后续治疗决策选择上的变化,一是在辅助治疗流程图中明确将 R1 切除(镜下切缘阳性)划归到完全切除的类型中,其后续辅助治疗、随访原则和方案与 R0 切除一致;二是将 R2 切除(肉眼切缘阳性、肉眼可见病灶残留)与肿瘤破裂的治疗路径合并,两者都视为疾病转移,需进行终身系统治疗。R2 切除意味着残留病灶可能成为局部复发的源头,术中潜在发生的肿瘤细胞脱落可能导致远处转移,是术后复发和转移的高风险因素。

四、系统治疗药物

1. 辅助治疗时限:目前,国内外 GIST 指南基本推荐高危复发风险 GIST 病人的术后时长 3 年的标准辅助治疗方案,但临床上部分病人在结束上述时限的辅助治疗后仍面临着较高的复发风险。2024 版 NCCN 指南中进一步规范了关于辅助治疗时限的表述,指出目前伊马替尼敏感型 GIST 辅助治疗的最佳时限仍不确定,但现有数据支持复发高风险(新增)的 GIST 伊马替尼至少辅助治疗 3 年,PERSIST 研究结果已经显示了伊马替尼辅助治疗 5 年的可行性,并且在伊马替尼敏感的 GIST 病人中没有证据显示复发^[9]。今年,一项为期 10 年的旨在评估伊马替尼 3 年辅助治疗后维持 3 年组(6 年组)和中断组(3 年组)临床疗效的多中心、开放标签、随机 III 期临床试验 IMADGIST

(NCT02260505) 研究结果显示,伊马替尼延长至 6 年能够显著降低高危 GIST 病人复发风险,无复发生存期显著获益[$HR=0.40(0.19 \sim 0.80)$, $P=0.000$],有望树立起高危 GIST 6 年辅助治疗的新标准。同时,该研究进一步分析发现对于复发风险 $>70\%$ 的病人,在完成 6 年辅助治疗停用伊马替尼后疾病复发率迅速升高,提示更长时间伊马替尼辅助治疗的必要性^[10]。

2. 神经营养因子受体络氨酸激酶 (NeuroTrophin Receptor Kinase, NTRK) 融合阳性 GIST 新增推荐瑞普替尼 (Repotrectinib) 治疗:继先前版本 NCCN 指南陆续将新药阿伐替尼作为 PDGFRA 外显子 18 突变(包括 D842V 突变)GIST 术前新辅助治疗和晚期一线治疗药物推荐,将新药瑞派替尼常规剂量作为晚期二线(舒尼替尼无法耐受者)、标准四线治疗推荐之后,基于二代新药原肌球蛋白受体络氨酸激酶 (Trophin Receptor Kinase, TRK) 抑制剂瑞普替尼 (Repotrectinib) 在 NTRK 融合阳性局部晚期和转移性实体瘤治疗中的研究证据^[11-12],2024 版 NCCN 指南更新了对 NTRK 基因融合阳性 GIST 病人新辅助、一线和二线治疗中新增推荐使用瑞普替尼 (Repotrectinib) 治疗(2B/2A 类推荐)。该药 2023 年 11 月经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市,成为全球首款获批上市的第二代 NTRK/ROS1 抑制剂,2024 年 5 月快速通过我国国家药品监督管理局优先评审程度批准上市(瑞普替尼胶囊,商品名:奥凯乐/AUGTYRO),并于今年 11 月成功进入我国新版医保目录,适应症暂时仅限于局部晚期或转移性 NTRK/ROS1 阳性非小细胞肺癌。目前,该药在 GIST 中尚未见临床应用的公开报道,毕竟 NTRK 融合型 GIST 在整个 GIST 群体中占比较低,其在 GIST 中的临床适用范围极为有限。

五、小结

当前,GIST 临床实践相关国内外各大指南中,ESMO 指南尚停留在 2022 年版本,而 NCCN 紧跟最新研究进展,更新速度快,每年至少修订更新 1~2 个版本,在一定程度上成为包括 CSCO 等其他国内外指南修订更新的风向标,同时也为国内外 GIST 学者的临床

实践提供了最新的遵循和参考原则。鉴于近年来 IMADGIST 研究关于 GIST 辅助治疗时长的数据更新以及新药瑞普替尼的上市,相信未来 NCCN 等国内外指南将会进一步作为相应内容的更新,延长 GIST 辅助治疗时长和 NTRK 融合阳性 GIST 病人的治疗必然成为今后一段时间内的热点话题。

参考文献

- [1] 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.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. Gastrointestinal Stromal Tumours (Version 2. 2024) [S]. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf. Accessed December 27, 2024.
- [3] 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.
- [4] Judson I, Jones RL, Wong NACS, et al. Gastrointestinal stromal tumour (GIST): British Sarcoma Group clinical practice guidelines [J]. Br J Cancer, 2024.
- [5] Koo DH, Ryu MH, Kim KM, et al. Asian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor [J]. Cancer Res Treat, 2016, 48(4): 1155-1166.
- [6] Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group [J]. Ann Oncol, 2024, 35(7): 588-606.
- [7] Yao MQ, Jiang YP, Yi BH, et al. Neurofibromatosis type 1 with multiple gastrointestinal stromal tumors: A case report [J]. World J Clin Cases, 2023, 11(10): 2336-2342.
- [8] Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV, et al. Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(3): 439-445.
- [9] Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy and Tolerability of 5-Year Adjuvant Imatinib Treatment for Patients With Resected Intermediate- or High-Risk Primary Gastrointestinal Stromal Tumor: The PERSIST-5 Clinical Trial [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): e184060.
- [10] 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, 35(12): 1157-1168.
- [11] Rais T, Shakeel A, Naseem L, et al. Repotrectinib: a promising new therapy for advanced nonsmall cell lung cancer [J]. Ann Med Surg (Lond), 2024, 86(12): 7265-7269.
- [12] Yang AT, Laetsch TW. Safety of current treatment options for NTRK fusion-positive cancers [J]. Expert Opin Drug Saf, 2023, 22(11): 1073-1089.

(收稿日期: 2024-12-27)

(本文编辑: 孙清源 杨泽平)