

CSCO 胃肠间质瘤诊疗指南(2024版) ——更新及要点解读

北京大学肿瘤医院
李健 教授

2024 CSCO胃肠间质瘤诊疗指南更新内容

一、病理诊断

1.1、病理检测基本原则

I级推荐中，去除SDHB中“标注（胃）”的推荐。

1.2、免疫组织化学检测

去除SDHA（非胃）的II级推荐，并修订注释。

1.4 分子检测内容

修订注释

二、影像诊断

修订注释

三、外科治疗

跟既往一致

四、药物治疗

修订注释f，并更新参考文献

4.2.1 转移性胃肠间质瘤一线治疗

增加NTRK融合GIST中，恩曲替尼的III级推荐，并更新参考文献

4.2.3 转移性胃肠间质瘤二线治疗

更新参考文献

4.2.7 基因突变与药物治疗效果相关性

增加阿伐替尼治疗KIT基因17号外显子突变GIST敏感性的描述

五、新增章节

5 增加SDH缺陷型GIST的描述章节

一、胃肠间质瘤的病理诊断——病理检测基本原则

标本类型	I 级推荐					II 级推荐	III 级推荐
	大体检查 ^a	镜下检查	免疫组化	分子检测	危险度评估		
活检 ^{b, c}	标本类型 部位 组织大小 和数目	组织学类型 ⁱ	CD117 DOG1 Ki67 SDHB SDHA ^d	拟行靶向治疗 继发性耐药	不评估		
手术标本 ^{c, e, f, g}	标本类型 组织大小 和数目 肿瘤有无 破裂 ^h	组织学类型 ⁱ 核分裂象计数 (5mm ²) ^j 切缘或假包膜 情况	CD117 DOG-1 Ki67 SDHB SDHA ^d	拟行靶向治疗 继发性耐药	CSCO胃肠间 质瘤诊治共识 GIST危险度分 级2017修改版 (NIH2008改 良版)	CD34 (免疫组 化) 低危GIST分子 检测和野生型 NGS WHO预后分组 /AFIP风险评估	PDGFRA (免疫组化) 其他病理学特 征 ^k 新鲜组织留取 ^l

I 级推荐中，去除SDHB
中“标注(胃)”的推荐。

一、胃肠间质瘤的病理诊断——免疫组织化学检测

- 去除SDHA（非胃）的II级推荐，并修订注释

2023 CSCO

病理类型	I 级推荐	II级推荐	III级推荐
经典型GIST	CD117, DOG-1, Ki67	CD34	PDGFRA
SDH缺陷型GIST ^a	CD117, DOG-1, SDHB, SDHA, Ki67	SDHA (非胃)	
NF1相关性GIST ^b	CD117, DOG-1, Ki67	Neurofibromin c	
<i>BRAF</i> 突变型GIST ^d	CD117, DOG-1, Ki67	<i>BRAF</i>	
<i>NTRK3</i> 重排GIST ^e	CD117, DOG-1, Ki67, pan-TRK		

2024 CSCO

病理类型	I 级推荐	II级推荐	III级推荐
经典型GIST	CD117, DOG-1, Ki67	CD34	PDGFRA
SDH缺陷型GIST ^a	CD117, DOG-1, SDHB, SDHA, Ki67		
NF1相关性GIST ^b	CD117, DOG-1, Ki67	Neurofibromin c	
<i>BRAF</i> 突变型GIST ^d	CD117, DOG-1, Ki67	<i>BRAF</i>	
<i>NTRK3</i> 重排GIST ^e	CD117, DOG-1, Ki67, pan-TRK		

*NTRK3*重排在GIST中发生率很低^[11-12]，推荐检测抗体为clone EPR17341。增加一篇参考文献

携带 *NTRK* 融合基因 *GIST* 的临床病理学、免疫表型和分子研究



- 本研究使用荧光原位杂交 (FISH)、下一代测序 (NGS) 和免疫组织化学 (IHC) 筛选46例 WT *GIST* 中的 *NTRK* 融合，并对每种方法进行评价。
- 在46例 WT *GIST* 中，发现2例 *ETV6-NTRK3* 融合的*GIST*(5%)，其中1例 (50%)Pan-TRK 表达阳性。而在 Pan-TRK 阳性表达的6例 *GIST* 中，仅1例 (17%) 携带 *NTRK* 基因融合。与 FISH 和 IHC 相比，NGS是筛选WT *GIST* (包括 *NTRK* 重排) 的首选方法。
- 结合研究及文献综述进行临床和病理学分析显示，发生 *NTRK* 重排的 *GIST* **更少发生在胃中，肿瘤体积多较大，且上皮样类型的复发风险更高**。到目前为止，*NTRK3*融合在 *GIST* 中比 *NTRK1* 融合更常见。

FISH 评估NGS检测到的*NTRK*融合或 免疫组化Pan-TRK 阳性表达病例

Case	IHC for Pan-TRK		NGS		FISH		
	Intensity	Positive Proportion	<i>NTRK</i> Fusions	<i>ETV6-NTRK3</i>	<i>NTRK3</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK1</i>
#1	Strong	50%	<i>ETV6-NTRK3</i>	Positive	Positive	Negative	Negative
#2	Negative	0	<i>ETV6-NTRK3</i>	Positive	NP	Negative	Negative
#3	Weak-moderate	70%	No ^a	NP	Negative	Negative	Negative
#4	Strong	80%	No	NP	Negative	Negative	Negative
#5	Strong	50%	No	NP	NA ^b	NA ^b	NA ^b
#6	Weak-moderate	30%	No	NP	Negative	Negative	Negative
#7	Weak-moderate	30%	No	NP	Negative	Negative	Negative

NA: not available; NP: not performed



胃结肠间质瘤的病理诊断——分子检测内容

2024 CSCO

病理类型	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
经典型GIST	Sanger测序 外显子突变检测包括 <i>KIT</i> : 9, 11, 13, 17 <i>PDGFRA</i> : 12, 14, 18	二代基因测序 (NGS) ^a	
继发耐药突变GIST	增加 <i>KIT</i> : 14, 18	NGS ^a	
野生型GIST	NGS ^a		FISH ^b

修订注释

a 检测基因突变包括*KIT*、*PDGFRA*、*SDHA*、*SDHB*、*SDHC*、*SDHD*、*BRAF*、*NF1*、*KRAS*和*PIK3CA*；检测基因重排包括*FGFR1*、*NTRK3*和*BRAF* [16]。其中SDH亚单位和NF1多为胚系变异，Carney三联征涉及*SDHC*表观突变（启动子甲基化），其他基因检测体系变异。

b *NTRK3*和*BRAF*基因重排可采用FISH检测 [17]，或加做FISH用以验证NGS检测结果 [10]。

二、胃肠间质瘤影像诊断——影像学方法选择

目的	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
检出定位	平扫+增强CT ^a (1A类)	平扫+增强MRI _b (2A类)	
诊断和鉴别诊断	平扫+增强CT ^c (1A类)	平扫+增强MRI (2A类)	
危险度评估	平扫+增强CT ^d (1B类)	平扫+增强MRI (2A类)	功能影像学检查 ^e (3类)
靶向治疗疗效评价	平扫+增强CT ^f (1A类)	PET/CT ^g (1B类) 平扫+增强MRI (2A类)	功能影像学检查 ^h (3类)

修订注释

- b MRI 作为CT 增强扫描禁忌或怀疑肝转移时进一步检查的手段。直肠GIST 推荐MRI 作为首选检查方法 [2] 。多平面扫描至少包括轴位、冠状位和矢状位。
- f GIST治疗后体积缩小不明显或以坏死、囊变为主要征象者，建议参考Choi标准 (见7.6) [8] 。目前证据表明Choi标准仅适于伊马替尼一线治疗患者，在舒尼替尼二线治疗的应用尚存争议 [9] ；**多中心研究表明联合CT征象能够提高预测效能 [10] 。**

CT 征象结合RECIST 1.1标准改善舒尼替尼治疗的胃肠间质瘤的进展评估



- RECIST 1.1标准在预测进展方面的表现优于 Choi 标准 (AUC, 0.75 vs. 0.69, $p = 0.04$)。
- 多变量分析显示, 强化范围增大/强化程度增加($p = 0.001$)、肿瘤血管增粗 ($p = 0.000$) 和RECIST PD($p = 0.000$) 是独立预测因素。
- 制定了改良 RECIST(mRECIST) 标准, 显示训练队列和外部验证队列的 AUC 显著高于RECIST 1.1标准 (训练队列: 0.81 vs. 0.73, $p = 0.002$; 验证队列: 0.82 vs. 0.77, $p = 0.04$)。评分 = $(3.10 \times \text{RECIST PD}) + (2.57 \times \text{肿瘤血管增粗}) + (2.42 \times \text{强化范围增大/强化程度}) - 2.28$

训练队列中舒尼替尼疗效不佳的多变量回归分析

征象	B	p 值	OR	OR, 95%CI		加权评分
				下线	上线	
强化范围增大/强化程度	2.42	0.001*	11.291	2.822	45.179	2.42
肿瘤组织界面模糊	1.99	0.051	7.346	0.993	54.344	
进行性 肿瘤血管增粗	2.57	0.000*	13.119	4.223	40.754	2.57
RECIST PD	3.10	0.000*	22.196	9.145	53.869	3.10
常数	-2.28	0.000	0.102			

附录：GIST影像学规范化报告内容

指标	征象
位置	食管, 胃, 十二指肠, 空/回肠, 结直肠, 肠系膜等
大小	长径(mm)×短径(mm)
形状及边缘轮廓	类圆形, 分叶状, 不规则形; 清晰, 模糊
生长方式	I型, 壁间; II型, 腔内; III型, 腔外; IV型, 哑铃型
溃疡	潜掘样*, 裂隙样, 表浅凹陷
瘤内变性及分布特征	出血, 坏死, 囊变(黏液/胶样变性); 中心分布, 分散间杂
T1/T2WI信号	高, 低, 混杂
强化程度及CT值	无, 轻度, 中度, 高度; 肿瘤密度 (HU) (评效时测量静脉期)
强化模式	均匀/不均匀, 渐进强化/强化减低
血供来源	胃肠道壁, 胃/肠系膜血管, 邻近脏器血管分支
与邻近脏器关系	脂肪间隙清晰/消失, 嵌插, 弥漫浸润
肝脏/腹腔/淋巴结转移	无/有(位置、大小)

三、胃肠间质瘤外科治疗

	分类	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
手术原则	手术目标	原发GIST R0切除 ^{a, b} (2A类) 或需急诊处理并发症 转移性GIST切除		
	淋巴结清扫	通常无需淋巴结清扫, 存在病理性肿大淋巴结的情况下需行淋巴结清扫 ^c (2A类)		
	无瘤原则	避免肿瘤破裂 ^d (2A类证据)		

注释:

- 对于术后肉眼无残留, 仅病理镜下切缘阳性的患者, 通常并无再次手术切除的指征
- 手术切除后, 根据危险度分级进行辅助治疗, 具体见辅助治疗部分
- GIST很少发生淋巴结转移, 一般情况下不必行常规清扫。SDH缺陷型GIST或可见淋巴结转移, 如术中发现淋巴结病理性肿大的情况, 须考虑有SDH缺陷型GIST的可能, 应切除病变淋巴结
- 肿瘤破裂及出血的原因包括术前发生的自发性肿瘤破裂出血以及术中触摸肿瘤不当造成的破裂出血。肿瘤破裂可显著影响患者预后。因此, 术中探查需细心、轻柔, 注意保护肿瘤完整

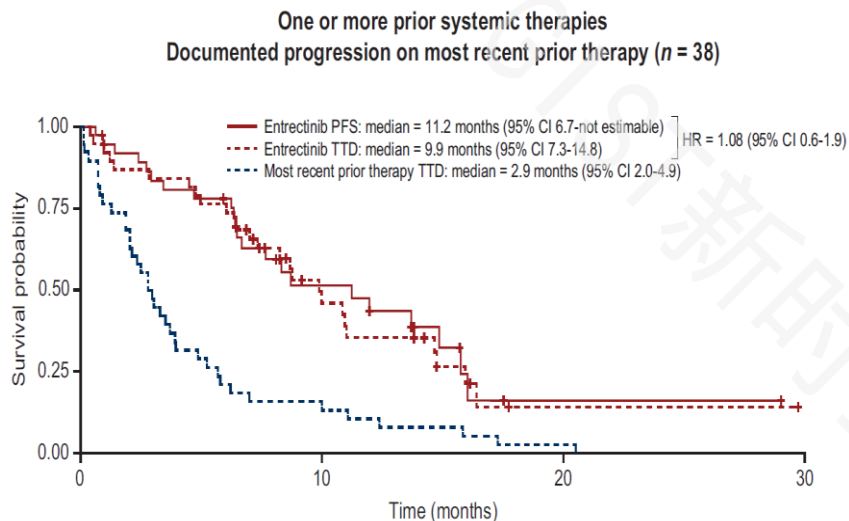
四、胃肠间质瘤药物治疗——转移性胃肠间质瘤一线治疗

增加NTRK融合GIST中，恩曲替尼的III级推荐，并更新参考文献

内容		I 级推荐	II级推荐	III级推荐
基因分型不明患者 ^b		伊马替尼 ^c (1A类)		达沙替尼 ^d (3类)
基因分型明确患者	<i>KIT</i> 外显子9突变	高剂量伊马替尼 ^e (1A类)		
	<i>PDGFRA</i> D842V突变	阿伐替尼 ^f (2A类)		
	<i>NTRK</i> 融合			拉罗替尼, 恩曲替尼 ^g
	除外 <i>KIT</i> 外显子9突变与 <i>PDGFRA</i> D842V突变之外的 基因类型	伊马替尼 (1A类)		阿伐替尼 (3类), 仅限于 <i>PDGFRA</i> 外显子18非 D842V突变 ^f

^g 两项分别评估拉罗替尼与恩曲替尼治疗*NTRK*融合实体瘤研究中，入组的*NTRK*融合胃肠间质瘤患者全部显示显著的肿瘤退缩^[8, 9]。

恩曲替尼治疗 *NTRK* 融合实体瘤



研究共纳入71例局部晚期/转移性 *NTRK* 融合阳性肿瘤患者，其中51例既往接受过全身治疗。在38例既往治疗期间疾病进展的患者中，恩曲替尼组的 ORR 为 60.5%(23/38)，最近一次既往治疗组的 ORR 为 15.8%(6/38)。

恩曲替尼的中位PFS[11.2个月；95%置信区间 (CI) 6.7-not estimable] 超过最近既往治疗的中位TTD (2.9个月；95%CI 2.0-4.9) 。

TTD: time to discontinuation至停药时间

2022年7月，恩曲替尼在我国获批，用于治疗12岁及以上*NTRK*融合阳性实体瘤；

2024年2月，获批用于治疗1月龄以上*NTRK*融合儿童实体瘤患者

转移性胃肠间质瘤二线治疗

更新参考文献

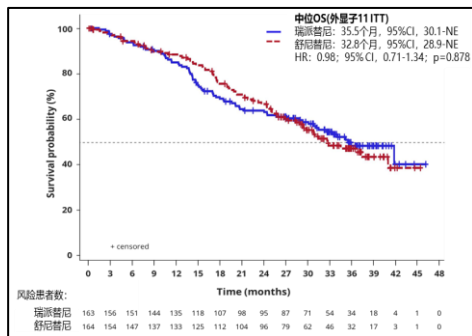
内容	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
伊马替尼标准剂量治疗失败	舒尼替尼 ^a (1A类) 瑞派替尼 ^b (原发KIT 外显子11突变) (1A类)	伊马替尼增加剂量 ^c (2A类)	达沙替尼 ^d (3类)

瑞派替尼在原发KIT外显子11突变人群中获益明显

全球：瑞派替尼对原发KIT 11 突变显示更好的获益趋势

- 在原发KIT外显子11突变人群中，瑞派替尼组的中位PFS在数值上比舒尼替尼组长1.3个月，HR 0.88 (95%CI 0.66, 1.16), P=0.36；中位OS在数值上延长2.7个月 (35.5 vs 32.8个月) HR 0.98；95%CI, 0.71-1.34；名义p=0.878。
- 瑞派替尼ORR 较高：23.9% vs 14.6%。

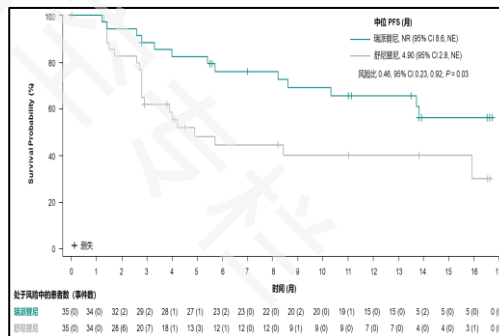
亚组	瑞派替尼 N (事件)	舒尼替尼 N (事件)	中位随访时间 (月)	中位无进展生存期 (月)	HR (95% CI)	瑞派替尼更佳	舒尼替尼更佳
所有人群	226 (146)	227 (130)	8.0	8.3	1.05 (0.82, 1.33)		
KIT外显子11	163 (100)	164 (98)	8.3	7.0	0.88 (0.67, 1.17)		
KIT外显子9	31 (27)	29 (14)	5.5	13.8	2.85 (1.48, 5.48)		
KITPDGFRA WT	15 (9)	18 (10)	7.0	4.1	0.90 (0.36, 2.23)		
其他KIT/POGFR A	17 (10)	16 (8)	6.8	8.4	0.90 (0.35, 2.28)		
伊马替尼不耐受							
是	22 (14)	23 (10)	13.7	10.9	1.01 (0.44, 2.33)		
否	204 (132)	204 (120)	7.1	8.1	1.02 (0.80, 1.31)		



中国：瑞派替尼对原发KIT 11突变人群疗效显著

亚组	瑞派替尼 人数 (事件)	舒尼替尼 人数 (事件)	瑞派替尼 mPFS (月)	舒尼替尼 mPFS (月)	风险比 (95% CI)	瑞派替尼更佳	舒尼替尼更佳
所有人群	54 (28)	54 (28)	10.3	8.3	0.99 (0.57, 1.69)		
KIT外显子11	35 (13)	35 (20)	NR	4.9	0.46 (0.23, 0.92)		
KIT外显子9	10 (9)	10 (6)	4.1	8.3	2.76 (0.91, 8.32)		
其他	9 (6)	9 (2)	4.8	NR	4.32 (0.86, 21.61)		

基于独立影像中心评估的无进展生存期的亚组分析



KIT 外显子11 突变人群的无进展生存期K-M曲线图

- 在原发KIT 11 突变人群中，瑞派替尼组的mPFS优于舒尼替尼组的中位PFS，瑞派替尼可将疾病进展或死亡风险可降低54%：

- 独立影像评估mPFS：NR vs 4.9 个月，HR=0.46，95%CI (0.23, 0.92)，P*=0.03。
- 研究者评估mPFS：13.8 vs 7.0 个月，HR=0.55，95%CI (0.29, 1.07)。
- 瑞派替尼ORR 较高：37.1% vs 22.9%

中外人群安全性数据一致，瑞派替尼较舒尼替尼安全性更佳



全球患者

- 瑞派替尼组总体耐受性良好
- 瑞派替尼 vs 舒尼替尼组3/4级TEAEs: **43% vs 67.4%**,
3/4级药物相关TEAEs: **27.4% vs 57.9%**

TEAE总结, n(%)	瑞派替尼 n = 223	舒尼替尼 n = 221
任何TEAE^a	221 (99.1)	219 (99.1)
任何3/4级TEAE	96 (43.0)	149 (67.4)
任何药物相关TEAE^b	211 (94.6)	214 (96.8)
任何3/4级药物相关TEAE	61 (27.4)	128 (57.9)
任何治疗期间发生的SAE	64 (28.7)	61 (27.6)
任何药物相关治疗期间发生的SAE	19 (8.5)	22 (10.0)
任何导致减量的TEAE	45 (20.2)	107 (48.4)
任何导致暂停用药的TEAE	70 (31.4)	95 (43.0)
任何导致终止治疗的TEAE	11 (4.9)	20 (9.0)
任何导致死亡的TEAE	6 (2.7)	8 (3.6)
任何导致死亡的药物相关TEAE	0	1 (0.5)

安全性人群中TEAE的总结

中国患者

- 瑞派替尼 vs 舒尼替尼组3/4级TEAEs: 35% vs 65%, 发生3/4级药物相关TEAEs: 17% vs 56%
- 舒尼替尼组血液学毒性和皮肤毒性更大, 3/4级中性粒细胞减少/高血压/PPES发生率更高

	瑞派替尼 (N=54)	舒尼替尼 (N=54)
TEAEs, n (%)	54 (100)	54 (100)
3/4级TEAE, n (%)	19 (35)	35 (65)
TRAEs, n (%)	52 (96)	54 (100)
3/4级TRAE, n (%)	9 (17)	30 (56)
治疗中出现的SAE, n (%)	9 (17)	12 (22)
导致研究用药暂停的TRAE, n (%)	4 (7)	23 (43)
导致研究用药减量的TRAE, n (%)	11 (20)	16 (30)
导致研究用药终止的TRAE, n (%)	1 (2)	4 (7)
导致死亡的TRAE, n (%)	0	1 (2)

治疗后出现的不良事件(TEAEs)

首选术语 n (%)	瑞派替尼	舒尼替尼
中性粒细胞计数降低	0	14 (26)
血小板计数降低	0	10 (19)
高血压	0	7 (13)
白细胞计数降低	0	6 (11)
贫血	2 (4)	5 (9)
淋巴细胞计数降低	0	2 (4)
掌跖红肿综合征	0	2 (4)
腹泻	2 (4)	0

任一组中发生率 ≥2%的3/4级TRAE

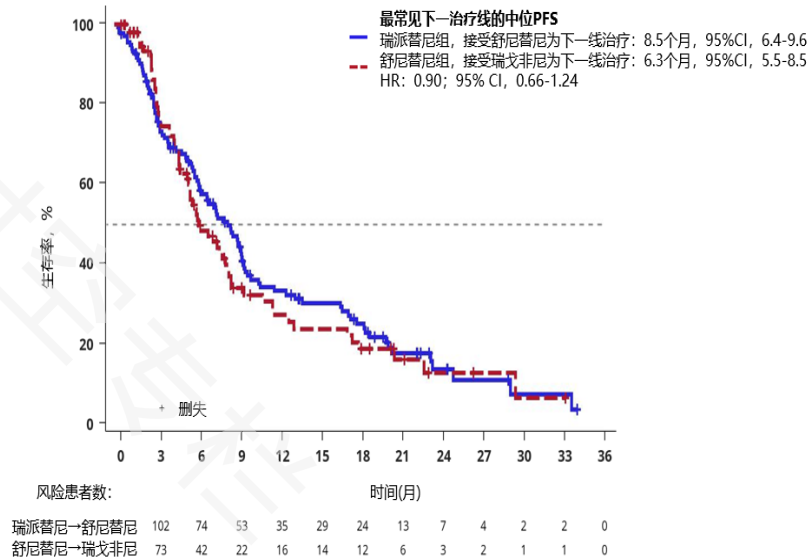
1. BAUER S, JONES RL, BLAY JY, et al. J Clin Oncol, 2022, 1;40(34):3918-3928.
2. ZALCBERG JR, JONES RL, BLAY JY, et al. JCO, 2024, 42: 748-748.
3. LI J, ZHANG J, ZHANG Y, et al. Eur J Cancer, 2024, 196:113439.

瑞派替尼二线治疗不影响后续舒尼替尼等TKI的疗效

- INTRIGUE研究的长期随访数据显示，在所有人人群中，瑞派替尼组与舒尼替尼组接受三线治疗的患者中，其下一治疗线的PFS相似 (中位PFS, 7.7 vs 7.4个月; HR 1.03; 95%CI 0.78-1.35)
- 瑞派替尼组接受三线治疗的患者中约85% (135/158) 的患者选择了舒尼替尼作为三线治疗，其**三线舒尼替尼治疗的mPFS为8.5个月**，与舒尼替尼作为二线治疗时的mPFS疗效**相近**，提示瑞派替尼前线使用不影响后续TKI疗效

治疗方案	瑞派替尼 (n=226)	舒尼替尼 (n=227)
接受三线治疗的患者, n(%)	158 (69.9)	142 (62.6)
舒尼替尼	135 (59.7)	0
伊马替尼	9 (4.0)	10 (4.4)
瑞戈非尼	7 (3.1)	97 (42.7)
阿伐替尼	4 (1.8)	3 (1.3)
甲磺酸伊马替尼	1 (0.4)	0
伊马替尼+塞利尼索	1 (0.4)	0
司美替尼	1 (0.4)	0
瑞派替尼	0	20 (8.8)
研究药物 ^a	0	3 (1.3)
Avelumab+瑞戈非尼	0	2 (0.9)
仑伐替尼	0	2 (0.9)
瑞戈非尼+西罗莫司	0	1 (0.4)
瑞格列奈+瑞派替尼	0	1 (0.4)
索拉非尼	0	1 (0.4)
替莫唑胺	0	1 (0.4)
曲美替尼	0	1 (0.4)

表. AP ITT人群的三线治疗方案



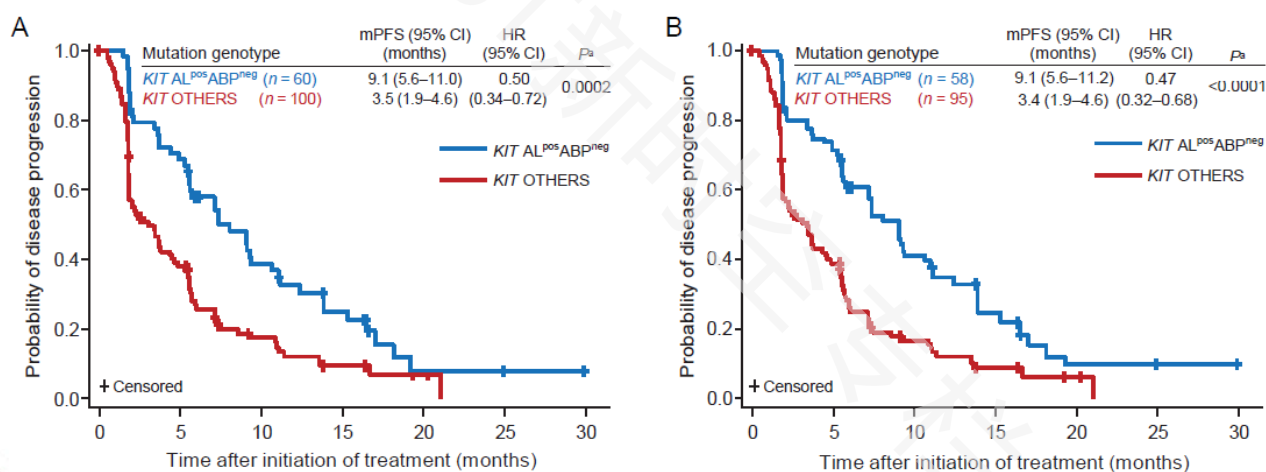
三线治疗方案——最常见治疗的mPFS

基因突变与药物治疗效果相关性

- *KIT* 与 *PDGFRA* 基因原发与继发突变与靶向治疗药物疗效存在相关性。在原发突变中，伊马替尼一线治疗 *KIT* 外显子11 突变GIST 具有更好的疗效 [1]，舒尼替尼二线治疗 *KIT* 外显子9 突变GIST 可显著延长无进展生存期 [2]，*PDGFRA*18 号外显子突变，阿伐替尼具有更好的抑制作用 [3]；*KIT* 继发突变普遍对伊马替尼无效，舒尼替尼对 *KIT* 继发外显子13 与14 突变有一定的抑制作用 [2]，瑞戈非尼与阿伐替尼对 *KIT* 继发外显子17 突变具有较好的抑制效果 [4, 5]；瑞派替尼对不同的 *KIT* 原发与继发突变均显示抑制作用 [6]，在二线治疗中，瑞派替尼对 *KIT* 原发外显子11 突变显示更好的抑制作用 [7]。

阿伐替尼对 *KIT* 继发外显子17 突变具有较好的抑制效果 GIST 新时空

- I期NAVIGATOR和II期CS3007-101研究的事后分析，纳入160例接受阿伐替尼 300mg QD治疗（治疗线数 ≥ 2 L）的*KIT*突变患者：*KIT* AL^{pos}ABP^{neg}：N=60；其他*KIT*突变：N=100；
- 结果显示，*KIT* AL^{pos}ABP^{neg}组的未校正和IPW_{BL}校正的中位PFS均显著高于其他*KIT*突变组(9.1 vs 3.5个月；9.1 vs 3.4个月)



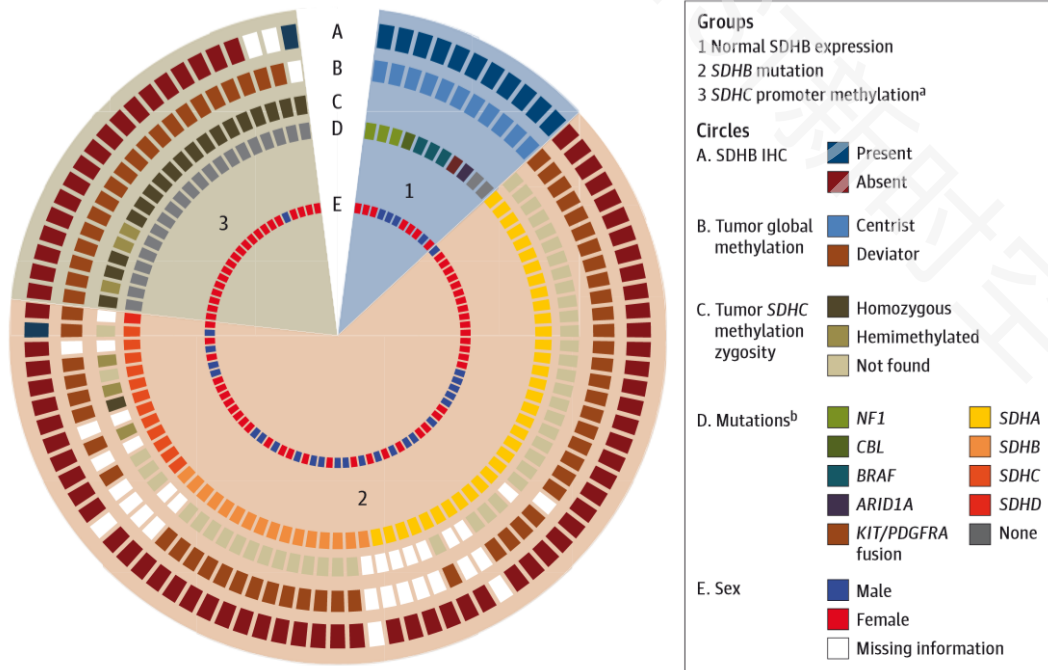
由IRR根据mRECIST评估的PFS的Kaplan-Meier估计值 (A)未校正的, (B) IPWBL校正后

五、新增部分——SDH 缺陷型胃肠间质瘤

- SDH 缺陷型GIST 是野生型胃肠间质瘤中最常见的类型，因其独特的生物学行为与不同的治疗策略而逐渐受到越来越多的重视。SDH 缺陷型GIST 主要发生在**儿童和年轻人**，**女性居多**，病灶几乎均原发于胃，极少数原发于小肠或其他部位，**可合并淋巴结转移**，肿瘤呈**惰性**发展特征 [1] 。免疫组化可发现**SDHB 表达缺失**，基因检测均无KIT/PDGFR_A 突变，部分患者可检测到SDH 突变 [2] 。
- **完整切除手术**依旧是局限性SDH 缺陷型GIST 的主要治疗方法，建议术中进行**区域淋巴结清扫**，完整切除术后，**不推荐伊马替尼辅助治疗**；复发转移性SDH 缺陷型GIST，目前尚缺乏精准的靶向药物治疗推荐，**抗血管生成药物**对控制或延缓肿瘤的进一步发展有一定作用 [3] ；减瘤手术、射频消融、介入栓塞治疗可在多学科评估的基础上，谨慎用于部分病情适合的SDH 缺陷型GIST。

SDH缺陷型患者的分子特征和临床表现

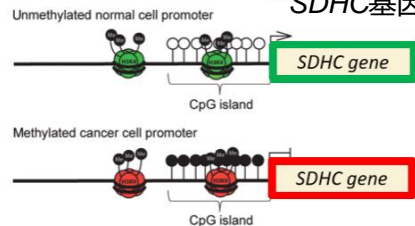
- 从2008年开始，美国国立卫生研究院进行一项观察性研究，招募已知 WT GIST 患者（无 *KIT* 或 *PDGFRA* 突变）。研究招募了116名患者入组，95名有病理组织，分别做了SDHB免疫组化，*SDHX*基因突变筛查，*SDHC*甲基化检查，同时做了SDH胚系突变的筛查。



根据检测结果将患者分为三组：

- 1: *SDHB*蛋白正常表达组 (n=11)
- 2: *SDHX*基因突变组 (n=63)
- 3: *SDHC*启动子甲基化 (n=21)

在WT-GIST中，88% (n=84) 的患者为SDH缺陷型：77名患者为SDHB表达缺失，63名患者为SDHX基因突变，25名患者为SDHC基因甲基化。

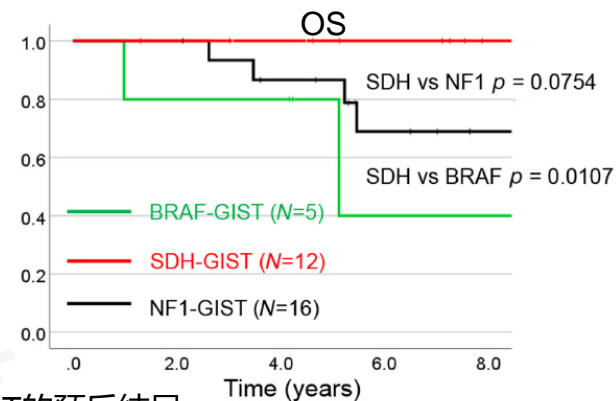
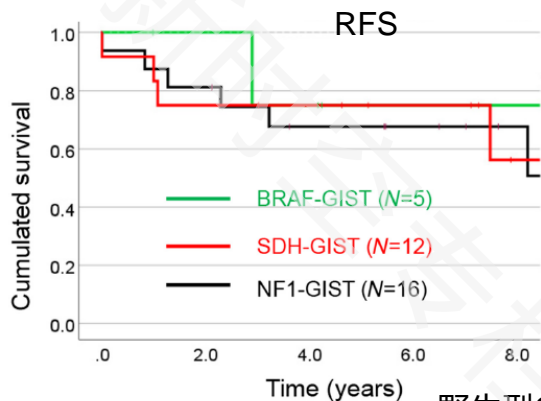


- 在 *SDH* 突变肿瘤患者中，62%为女性 (39/63)，中位年龄（范围）为**23**(7-58) 岁，约30%出现转移（肝脏 [12/58]、腹膜 [6/58]、淋巴结 [15/23]）。
- SDHC*-表观突变肿瘤主要累及年轻女性 (20/21；中位年龄（范围）为**15**[8-50] 岁)，约40%表现为转移（肝脏 [7/19]、腹膜 [1/19]、淋巴结 [3/8]）。
- SDH* 缺陷肿瘤仅发生于胃，呈惰性发展特征。

野生型GIST患者的分子、临床病理学特征和预后

- 在35例野生型 GIST 中，靶向 NGS 分析检测到NF1、SDH或 BRAF突变。
- 有**12例 (34%)** SDH-GIST，其中4例有 SDHA 突变，4例有SDHB 突变，4例 SDHB 阴性染色。SDH-GIST主要见于胃 (N = 11; 92%)，表现出上皮样细胞 (N = 6; 50%) 和多种 (N = 6, 50%) 特征。SDH-GIST好发于年轻患者，胃多灶性，临床惰性。
- SDH-GIST 患者的总生存期似乎分别优于BRAF-GIST($p = 0.0107$) 或NF1-GIST($p = 0.0754$)。

基因分型	N=35
NF1	16 (46%)
SDH	8 (23%)
BRAF	5 (14%)
Unavailable	6 (17%)
SDHB-IM-negative	4 (11%)
No mutations	2 (6%)



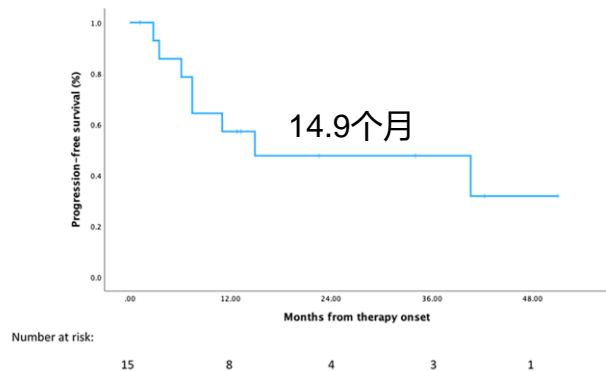
野生型GIST的预后结局

瑞戈非尼一线治疗野生型（尤其SDH缺陷型）GIST具有一定的临床获益

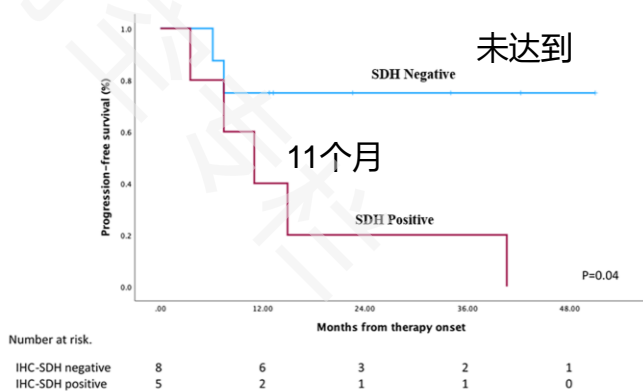


- 由西班牙、法国和意大利15个三级肉瘤中心开展的II期临床研究（REGISTRI），旨在探索瑞戈非尼在晚期KP-wt GIST（KIT和PDGFRA基因野生型）患者中的一线治疗应用。
- 研究共纳入15例患者，中位随访时间为42个月(95% CI 28-56)，根据RECIST标准的中心评估，中位PFS为**11个月**(95% CI, 0.79-21.21)，Choi标准评估为**14.9个月**(95% CI, 0-47)，中位OS尚未达到；
- 根据Choi标准，除PFS以外，未发现SDH缺陷GIST与临床结果之间存在显著相关性。亚组分析结果显示，**SDH缺陷型GIST的PFS更长**，11个月(95% CI, 3.3-18.6) vs **未达到(NR)**。

Choi标准评估的PFS



中心Choi标准评估的PFS（SDH免疫组化单变量分析）



感谢全体委员对指南编写工作的付出!

谢谢!