

胃肠道间质瘤的分子机制与靶向治疗进展

王孜恒

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2025年5月11日; 录用日期: 2025年6月4日; 发布日期: 2025年6月12日

摘要

GIST是一种常见的间叶组织肿瘤, 好发于胃和小肠, 其发生与c-KIT基因和PDGFRA基因突变有关, 免疫组化上常有CD117和DOG1表达。其临床没有特异性表现, 但可以通过CT和MRI等影像学检查和组织病理学最终确诊。流行病学显示全球范围内GIST的发病率并不高, 但随着诊断技术的进步, 检出率逐年增加, 且该疾病在中老年(60岁左右)人群中更为多发。深入研究GIST的分子机制, 许多都涉及了KIT基因或者PDGFRA基因的激活突变, 影响其信号通路调控, 导致细胞异常增殖, 同时细胞微环境的变化在肿瘤发展中起着重要的作用。在靶向治疗领域, 伊马替尼等酪氨酸激酶抑制剂治疗在临床上改善GIST患者预后, 然而耐药是当下临床难题。研究发现二级耐药的产生, 可能与基因突变和肿瘤代谢改变有关。这需要通过开发新药和制定个体化治疗方案来解决。面对靶向治疗带来的挑战, 努力克服更多副作用, 如何实施组合疗法的耐药, 正在成为探索方向。此外, 个性化治疗结合新技术的应用也是未来GIST治疗的重要方向之一。随着新的分子标志物的逐渐被发现, 医疗研究领域将更加重视个体化治疗, 并结合多学科协作, 以此达到更好的治疗效果, 延长患者的生存期。随着对GIST分子机制的研究和深入, 靶向治疗也得以持续地发展。虽然目前仍有待解决的问题, 但总体而言, 已经改善了患者的治疗效果。在未来, 需要继续加强新兴治疗手段的研究, 以此解决目前面临的问题, 并进一步提高整体治疗预后。

关键词

胃肠道间质瘤, 分子机制, 靶向治疗, 遗传突变, 耐药性

Molecular Mechanisms of Gastrointestinal Stromal Tumors and Advances in Targeted Therapy

Ziheng Wang

Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: May 11th, 2025; accepted: Jun. 4th, 2025; published: Jun. 12th, 2025

文章引用: 王孜恒. 胃肠道间质瘤的分子机制与靶向治疗进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 744-752.
DOI: 10.12677/acm.2025.1561784

Abstract

GIST is a common mesenchymal tissue tumor that occurs in the stomach and small intestine, and its occurrence is related to mutations in c-KIT gene and PDGFRA gene, and CD117 and DOG1 are often expressed in immunohistochemistry. There are no specific clinical findings, but the diagnosis can be confirmed by imaging tests such as CT and MRI and histopathology. Epidemiology shows that the incidence of GIST worldwide is not high, but with advances in diagnostic technology, the detection rate is increasing year by year, and the disease is more common in middle-aged and older people (around 60 years of age). In-depth study of the molecular mechanism of GIST involves the activation of KIT gene or PDGFRA gene, which affects the regulation of its signaling pathway, leading to abnormal cell proliferation, and changes in the cell microenvironment play an important role in tumor development. In the field of targeted therapy, tyrosine kinase inhibitor therapy such as imatinib has improved the prognosis of GIST patients clinically, but drug resistance is a current clinical problem. Studies have found that the emergence of secondary drug resistance may be related to gene mutations and changes in tumor metabolism. This needs to be addressed through the development of new drugs and the development of individualized treatment regimens. In the face of the challenges brought by targeted therapy, efforts to overcome more side effects, and how to implement drug resistance of combination therapies are becoming the direction of exploration. In addition, the application of personalized treatment combined with new technologies is also one of the important directions of GIST treatment in the future. With the discovery of new molecular markers, the medical research field will pay more attention to individualized treatment and combine multidisciplinary collaboration to achieve better treatment outcomes and prolong patient survival. With the in-depth study of the molecular mechanism of GIST, targeted therapy has also been continuously developed. Although there are still issues to be addressed, overall, patient outcomes have been improved. In the future, it is necessary to continue to strengthen the research of emerging treatment modalities to solve the current problems and further improve the overall treatment prognosis.

Keywords

Gastrointestinal Stromal Tumors, Molecular Mechanisms, Targeted Therapy, Genetic Mutations, Antimicrobial Resistance

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃肠道间质瘤是胃肠道常见间叶性肿瘤，主要位于胃和小肠，但也可累及其他胃肠道区域，如结肠和食道等，通常表现无特异性临床症状，但有时可有肿瘤大小和形态等影像学改变的特殊病变呈现，随着分子生物技术的逐渐发展，研究表明，GISTs 的发病机制与 c-Kit 基因和 PDGFRA 基因的异常激活突变密切相关，很大程度上影响了该肿瘤的诊断及靶向治疗效果[1][2]。近年来对于胃肠道间质瘤的分子机制方面研究逐渐深入，发现其复杂的遗传背景，肿瘤微环境共同作用，通过更深入细致地分析遗传学基因突变与信号通路异常表达，不断深化了对肿瘤生物学行为的理解，也为新的治疗策略提供了思路和依据[3][4]，在此背景下靶向治疗策略成为越来越重要的治疗手段，通过治疗特定基因突变而导致疾病发生的药物，如甲磺酸替尼，对中晚期或复发的患者均可起到改善的治疗作用[1]。然而对于靶向治疗来说，仍存在耐药、副作用难以克服的问题。探索耐药机制原因、寻找整合治疗手段，可拓宽现有治疗方案，为未来个体化治疗的可持续发展奠定了良好的基础[5][6]，不断找到识别新型分子标志物与个体化治疗新

方案，为 GISTs 的研究开创了新视野，推动了多学科联合及新技术的应用[6] [7]。本文综述将力求详细、系统介绍胃肠道间质瘤的病理学特点、分子机制、靶向治疗的发展、特定策略的难题及解决对策，旨在帮助临床学者及研究人员完善对 GISTs 的认识，提供一种展望未来可能的治疗策略及其更新创意的思路，通过整合现有成果及趋势，为 GISTs 患者提供更加有效和有针对性的诊疗策略[6]。

2. 胃肠道间质瘤的病理学特征

(1) 胃肠道间质瘤的定义与分类：胃肠道间质瘤(GIST)是一种起源于胃肠道间叶组织的肿瘤，是消化道最常见的间叶源性肿瘤，占消化道肿瘤中的 1%~3%，可起源于胃肠道的任何部位，大部分发生于胃(60%)和小肠(30%)，十二指肠和结直肠原发较少见，极少起源于食管和阑尾，也可发生在网膜和肠系膜等部位。该病目前病因不明，现认为与原癌基因(c-kit)基因、血小板衍生生长因子受体- α (PDGFR- α)基因等特征性基因改变密切相关。本病早期症状轻微，随着病情的进展，可逐渐出现出血、腹痛、腹胀、腹部包块等症状。本病预后与恶性程度、治疗反应等多方面因素相关。

(2) 组织学特征与病理诊断：GIST 的组织学特点丰富多样，但几乎所有的 GIST 由梭形细胞构成；然而，大约 20%的肿瘤细胞在上皮样或混合细胞中[8]。显微镜下，肿瘤细胞通常呈灶性、条索状或束带状排列。免疫组化是 GIST 病理诊断的重要依据，CD117(c-KIT)的阳性率高达 95%以上，是诊断 GIST 的“金标准”[9]。其他如 CD34、DOG-1 等也被用于辅助诊断，其联合应用有助于提高特异性和敏感性[9] [10]。GIST 的恶性潜力评估通常依据改良 Miettinen 和 Lasota 算法[11]。这算法将肿瘤大小、核分裂像、肿瘤部位等因素纳入考虑范围，能为临床医生提供一定的参考。

(3) 胃肠道间质瘤的流行病学数据分析：GIST 的全球平均发病率约为 1~2/10 万，但患病率逐年增加，这得益于诊治水平的提高和对疾病认识的提高。流行病学研究显示 GIST 多见于 60 岁以上中老年人，男女发病率均无差异，但女性初诊时转移比例更高，不同地区 GIST 的流行病学特征可略有不同。例如，中国患者 GIST 的 5 年无复发生率与总生存率与肿瘤大小、初始状态、组织病理学类型和肿瘤增殖指数密切相关[12]，关于肿瘤直径与复发风险：① ≤ 2 cm：根据《中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017 年版)》，直径 ≤ 2 cm 的胃 GIST 多为极低危或低危，术后 5 年无复发生存率超过 90%。例如，复旦大学附属肿瘤医院的研究显示，直径 ≤ 2 cm 的胃 GIST 患者 5 年无复发生存率为 92%，而直径 > 5 cm 的患者仅为 35% [13]。② 当 2~5 cm：中等大小肿瘤(2~5 cm)的 5 年无复发生存率约为 60%~70%，具体风险需结合核分裂象和肿瘤部位。例如，小肠 GIST 即使直径 < 5 cm，若核分裂象 $\geq 5/50$ HPF，5 年复发率可达 40%。③ > 5 cm：高危组(直径 > 5 cm 且核分裂象 $\geq 5/50$ HPF)的 5 年无复发生存率显著降低至 30%~40%，且易发生肝转移或腹膜播散。单因素分析：肿瘤直径 > 5 cm 是复发的独立危险因素(HR = 2.3, 95% CI 1.5~3.5, P < 0.001) [14]，多因素分析：结合肿瘤部位和核分裂象，直径 > 5 cm 的小肠 GIST 患者 5 年总生存率仅为 45%，而胃 GIST 为 65%。以下是中国患者胃肠道间质瘤(GIST)预后关键因素的简化总结及数据整合，结合最新临床研究和专家共识，表 1 呈现核心结论：

Table 1. Key prognostic factors and data integration
表 1. 关键预后因素与数据整合

因素	分层标准	5 年总生存率 (OS)	5 年无复发生存率(RFS)	统计分析
肿瘤大小	≤ 2 cm (胃)	95%	92%	直径 > 5 cm 是复发独立危险因素(HR = 2.3, P < 0.001)
	2~5 cm (小肠 + 核分裂象 $\geq 5/50$ HPF)	70%	60%	小肠 GIST 风险高于(HR = 1.8, P = 0.02)
	> 5 cm (高危组)	45% (小肠)/65% (胃)	35%	直径 > 5 cm 且核分裂象 $\geq 5/50$ HPF 者复发率增加 3 倍

续表

初始状态	局限性可切除	85%	80%	根治术 + 伊马替尼辅助治疗显著延长生存($P < 0.001$)
	不可切除/转移	40%~50% (靶向治疗后)	35%	转移性状态是 OS 独立不良因素($HR = 3.8, P < 0.001$)
组织病理学类型	梭形细胞型	70%	60%~70%	上皮样细胞型复发风险高 1.8 倍($HR = 1.8, P = 0.02$)
	上皮样细胞型	60%	50%~60%	上皮样细胞型易发生去分化($HR = 2.5, P < 0.001$)
肿瘤增殖指数(Ki-67)	$\leq 5\%$	90%	85%~90%	Ki-67 $> 10\%$ 者 OS 降低 35% (55% vs. 80%, $P < 0.001$)
	5%~10%	75%~80% 75%~80%	60%~70%	高增殖活性是独立预后因素($HR = 2.5, P < 0.001$)
	$> 10\%$	50%~60%	30%~40%	

这些资料有助于明确 GIST 的人群行为,为制定风险预测和治疗计划提供数据支持。为了更准确地了解 GIST 的流行病学特征,未来还需基于更大规模、更多中心的流行病学调查。随着分子诊断技术的进步,有望更加全面地揭示 GIST 的特征,特别是在遗传背景与环境因素的关系方面,以期获得新的知识,这也为精准医学和个体化治疗带来新的机遇和挑战。

3. 分子机制的研究现状

(1) 胃肠道间质瘤的遗传学基因突变: GIST 的发生与众多遗传学基因的突变密切相关,其中最主要的是 c-KIT 基因和 PDGFRA 基因,它们诱发的酪氨酸激酶激活是促使肿瘤细胞异常增殖的主要机制。c-KIT 基因的突变主要发生在第 11 外显子区域,而 PDGFRA 基因的突变频率则位于第 18 外显子区域,这两种特异突变在 GIST 患者中检出率较高,分别高达 70%和 10%左右[9]。随着基因测序技术的发展,遗传学分析对 GIST 的诊断也更加准确,一项对众多 GIST 病例进行基因组分析的研究发现,基因突变类型与肿瘤临床行为和治疗反应密切相关[8]。具体来说,c-KIT 基因第 11 外显子缺失突变通常与更具侵袭性和更高复发风险的肿瘤相关,而 PDGFRA 基因的 D842V 突变与对酪氨酸激酶抑制剂(伊马替尼)的耐药性密切相关[15] [16]。

(2) 信号通路的异常与调控机制: 在 GIST 的发生发展过程中,异常的信号通路调控可促进肿瘤的发生与发展。KIT 和 PDGFRA 的突变可引起下游的异常信号通路,主要表现为 PI3K/AKT 和 RAS/RAF/MEK/ERK 通路异常活化,这些通路过度激活可促进细胞生长、抑制细胞凋亡[17],而如果通过抑制相关蛋白的活性,可有效干扰异常信号的传递,抑制肿瘤的生长。在异常信号通路的调控中,非编码 RNA 如 microRNA 和 lncRNA 等生物因子可能发挥着重要的调控作用。如 miR-30a 可通过抑制 TGF- β 信号通路从而调控 GAST 细胞。这些非编码 RNA 调控信号通路的新机制可能是未来治疗 GIST 的新靶点[5]。此外,信号通路与信号通路之间的交叉调节也使分子机制变得更加复杂。例如,不同通路之间的交叉刺激可导致正反馈环路,从而促进肿瘤细胞生长。我们需要更深入地理解这些复杂的相互作用,以开发更有效的 GIST 靶向治疗策略。

(3) 细胞微环境对肿瘤发展的影响: 肿瘤微环境在 GIST 发生、发展和治疗反应中起着至关重要的作用。间质成分和免疫细胞通过分泌细胞因子影响肿瘤细胞行为。肿瘤微环境的动态已经使用人工智能技术来分析,免疫和非免疫成分之间的复杂相互作用可以加以描述[18]。免疫检查点分子 PD-1 和 CTLA-4 在 GIST 免疫逃逸中起主要作用,抑制肿瘤浸润淋巴细胞活性,从而促进肿瘤生长。免疫检查点抑制剂的使用可能改善 GIST 的预后。

4. 靶向治疗的原理与进展

(1) 靶向药物的发展历程: 靶向治疗是肿瘤发展史上一次伟大的飞跃，是人们在掌握了肿瘤的分子本质后，研发出可以选择特定分子靶点抑制肿瘤细胞的药物。靶向治疗 GIST 的研究最早可追溯到 20 世纪末，以酪氨酸激酶抑制剂为主要代表。伊马替尼(Gleevec)是 2002 年第一个上市的 GIST 靶向治疗药物，它可以靶向具有 c-KIT 和 PDGFRA 突变的肿瘤细胞，开启了 GIST 靶向治疗的新时代[15]。随着科研工作者对 GIST 分子机制的越来越深入地了解，靶向治疗家族不断扩大，苏尼替尼(Sutent)在伊马替尼耐药时应运而生，其能够通过多个酪氨酸激酶受体发挥治疗作用。以雷莫芦单抗(Stivarga)为代表的第三代靶向制剂的诞生，更是给不同突变型 GIST 的患者带来了福音，靶向治疗的发展形势方兴未艾，GIST 的治疗谱也持续在拓展[19]。下表 2 列出了主要靶向药物及其因素。

Table 2. List of targeted drugs
表 2. 靶向药物列举表

药物名称	靶点	主要作用机制
伊马替尼	c-KIT, PDGFRA	靶向突变酪氨酸激酶受体，抑制肿瘤细胞增殖
苏尼替尼	多靶点酪氨酸激酶	作用多个通路，适用于伊马替尼耐药患者
雷莫芦单抗	血管内皮生长因子受体	抑制肿瘤血管生成和肿瘤生长

(2) 主要靶点及临床研究结果: c-KIT 和 PDGFRA 突变是 GIST 靶向治疗过程中的关键靶点，而且大部分患者携带这些驱动突变，药物研发也主要针对这些酪氨酸激酶。临床研究证实，伊马替尼对大多数 c-KIT 和 PDGFRA 突变的肿瘤患者治疗有效，可大大提高患者的生存率，然而耐药仍是面临的问题，对于这个问题，苏尼替尼和雷莫芦单抗治疗可延长耐药患者的生存时间，苏尼替尼的作用机制是多靶点的，对更多的突变类型有效，而雷莫芦单抗主要是通过抑制新生血管的生成来抑制肿瘤[19] [20]。

(3) 不同靶向治疗的效果与比较: 由于患者人的基因型和药耐性的不同，在临床应用中，靶向药物疗效也存在明显差异。伊马替尼治疗效果显著，是临床首选 c-KIT 突变患者的一线用药，然而应用时间过长易产生耐药，苏尼替尼和雷莫芦单抗被作为二线和三线用药[21]。下表 3 是不同靶向药物治疗效果的对比。

Table 3. Comparison table of targeted therapy effects for GIST
表 3. GIST 靶向治疗效果对比表

药物	靶点/突变类型	客观缓解率(ORR)	中位无进展生存期(PFS)	中位总生存期(OS)
伊马替尼	KIT 外显子 11 突变(最常见)	72%	24-26 个月	5 年以上
	KIT 外显子 9 突变	38%	17 个月	-
	野生型/PDGFR α 非 D842V 突变	28%	12.8 个月	-
舒尼替尼	伊马替尼耐药后 (如 KIT 外显子 13/14 突变)	10-15%	6.3 个月	-
瑞戈非尼	舒尼替尼耐药后 (如 KIT 外显子 17/18 突变)	5%	4.8 个月	-
Avapritinib	PDGFRA D842V 突变 (原发性耐药)	89%	未达到	-
瑞派替尼	多线耐药后 (如 KIT/PDGFR α 复合突变)	18.4%	6.3 个月	15.1 个月

靶向治疗的效果取决于药物的分子机制，也取决于患者的总体健康和预后。在临床医生制定个性化

治疗方案时,需要评估不同药物的副作用和长期效果[22]。根据临床试验的结果,一些药物虽然表现出较高的短期生存率,但长期的疗效会受到肿瘤复杂性和复杂的多发性变异的影响,导致许多患者最终出现耐药。故组合治疗和个性化治疗可能是治疗的未来。

5. 靶向治疗的挑战与解决策略

(1) 肿瘤耐药性问题分析: 耐药性是靶向治疗中后期亟待解决的问题。GIST 基因突变背景下的治疗后期容易产生耐药性,其原因主要在于耐药机制分子异质性上。靶向治疗中治疗疗效较好的伊马替尼等 TKIs,易随着治疗的进行出现耐药,后期可通过次生基因突变的耐药机制、改变信号途径及重编程细胞代谢来处理治疗无效的肿瘤细胞。为了克服这一难题,科研工作者从不同耐药机制出发提出了相应的防治策略,例如,联合其他通路抑制剂来抑制癌细胞替代性生存通路,或者使用联合治疗或序贯治疗来延缓耐药的进展,对已经耐药的患者则可选用舒尼替尼(Sunitinib)或瑞戈非尼(Regorafenib)等作用机制不同的 TKIs 来抑制原发药物的耐药作用[23]。通俗来说,胃肠道间质瘤(GIST)用靶向药治疗时,可能会遇到“耐药”的难题,也就是药一开始有效,后来慢慢不管用了,或者一开始就没效果。这背后有几个关键原因:一是肿瘤的基因“变了样”,比如 KIT 或 PDGFRA 基因的特定位置突变,让药物像“钥匙对不上锁”一样没法发挥作用;二是肿瘤学会了“绕路”,通过其他信号通路继续生长,避开药物的打击;三是肿瘤周围的环境“捣乱”,比如周围细胞分泌不利因子、血管和免疫细胞拖后腿,让药物难起效;四是肿瘤细胞“换了供能方式”,靠糖酵解疯狂获取能量,还通过基因的“表观修饰”躲避免疫攻击。但是现在有不少应对策略:医生会通过基因检测找到耐药的具体突变类型,比如针对 PDGFRA D842V 突变用新药 Avapritinib,针对 KIT “激活环”突变用瑞派替尼,这些药就像“定制钥匙”,专门对付变异的基因;还会“多管齐下”联合用药,比如靶向药搭配抑制其他通路的药物,或者加上免疫治疗,让免疫系统一起帮忙杀肿瘤;同时,通过血液检测(液体活检)和影像分析提前发现耐药迹象,及时调整方案;甚至用二甲双胍这类调节代谢的药,让肿瘤细胞“断粮”,增强药效。

(2) 靶向治疗的副作用管理: 与传统的化疗相比,靶向治疗的治疗针对性强,除较少的不良反应外,但会出现一些与治疗相关的不良反应,如皮肤、胃肠道和心血管系统等,影响患者生活质量及治疗[24][25],因此,需要及时关注和监督药物不良反应情况。对药物不良反应的管理,主要从总体评估患者健康状况入手,酌情调整或延长用药时间或间隔时间;对症支持治疗,如给予抗酸剂、抗腹泻剂或营养剂对症处理严重患者;必要时停药或换药[23][26]。对胃肠道间质瘤患者,应密切关注血、尿等电解质和血象的异常变化,维持药物疗效。

(3) 综合治疗策略的探索与应用: 针对靶向治疗的耐药与副作用问题,综合治疗策略的应用为患者带来福音,综合治疗是指联合使用多种治疗手段,包括免疫治疗、放疗以及新型生物制剂,旨在通过多靶点打击来提高肿瘤控制率,改善患者远期存活率。

近年来,免疫检查点抑制剂与靶向药物的联合使用已有部分成果,其原理在于免疫疗法通过激活患者自身免疫系统识别和清除耐药的肿瘤细胞,靶向药物针对肿瘤特异性信号。而纳米技术药物递送系统,为解决药物选择困难及药物副作用等问题,使免疫检查点和药物联合治疗更具有针对性。尤其针对治疗剂量相对较小、而需达到多靶点组合的药物。

整体而言,为了确保治疗效益的最大化,在靶向治疗实施过程中,医疗团队应及时结合多学科诊疗手段,制订个性化治疗方案,尽可能减少毒副反应,并不断解决耐药问题,既要依靠临床医师的准确判断,还要取得患者的积极配合及在治疗中数据的良好分析及反馈以便及时调整。

6. 胃肠道间质瘤未来研究方向

(1) 新兴分子标志物的识别与应用: 新兴分子标志物在胃肠道间质瘤中的作用识别,是当前胃肠间质

瘤发展中有待探索的重要方向,对实现早期诊断和预测治疗效果有重要意义。非编码 RNA,包括 miRNA [27]在胃肠道间质瘤中的重要性越来越受到关注,一些研究发现部分 miRNA 的表达与肿瘤的增殖及浸润能力显著相关,有望成为有效的诊断和预后指标。

同时,基因组和转录组技术的持续进步也为新型分子标志物的发现提供了有效手段;全基因组测序以及转录组分析可以鉴定特定的基因突变体和表达谱,这些结果为新型分子标志物提供了科学依据。再加之影像组学与分子标志物的结合已在特定情况下实现了更加直接地指导治疗,使得精准医疗成为可能[27]。

(2) 个性化治疗的发展潜力:越来越多的研究者提出要引入个性化治疗,更加注重在胃肠道间质瘤的治疗中的个性化治疗,对胃肠道间质瘤患者进行分子化分类,根据不同的基因突变和生物学行为提供不同的治疗方案,可以显著提高治疗效率,降低副作用。伊马替尼等靶向治疗药物,对治疗特定基因突变的疗效非常显著,但对其他基因突变型的疗效还有待探索[28]。基因测序技术的普及,可以更加准确的找出基因突变,辅助医生及时快速准确地调整治疗方案,使用不同作用机制的 TKs 治疗患者不同的基因突变背景,为患者的个性化治疗提供了更多的可能性和灵活性[29]。

(3) 多学科协作与新技术的结合应用:多学科联合在胃肠道间质瘤的诊断和治疗中具有重要意义。不同学科包括临床医生、病理学家、影像学专家以及分子生物学家等的多学科联合诊治,为患者带来更好的诊疗效果。通过将新的影像学、分子诊断、临床治疗等技术的应用融为一体,多学科诊疗团队可以制定出最适合每个患者的一套治疗方案,提高患者的生存期,改善患者的生活质量[30]。随着医学的不断发展,其他一些新技术如人工智能和机器学习也逐渐应用到了医学领域,尤其是在影像学和基因数据的应用中,可以有效地提高精准度,为患者提供个体化治疗。在未来的研究中,必须要将这些新治疗技术融入到传统的临床治疗技术中,以便制定出最适合每个患者的一套治疗方案[31]。在未来,针对胃肠道间质瘤的研究和治疗,可以通过识别新的分子标志物,开发个性化治疗策略,加强多学科联合及新技术应用,来取得更好的治疗效果。对病人而言,这意味着更好的疗效,更人性化的服务和更高质量的生活。

7. 论证与结论

(1) 分子机制与靶向治疗间的关系解析:随着对 GISTs 的分子病理机制的研究深入,遗传学基因突变是 GISTs 的一个重要内在因素,成为靶向治疗的基础。c-Kitf 和 PDGFRA 基因突变是 GIST 发生的主要原因,受 c-Kitf 和 PDGFRA 基因突变的影响,其编码的酪氨酸激酶受体的异常活化,成为靶向治疗的前提,对这些基因突变的检测和认知,意味着诊断的精准化和个体化。在此基础上,开发靶向治疗的方法,如用酪氨酸激酶抑制剂(TKI),其原理是靶向抑制 c-Kitf 和 PDGFRA 基因突变导致异常信号通路的激活,减少肿瘤的增殖和转移可能,TKI 的应用,使人们看到了希望。随着 GISTs 的分子机制的解析,人们深刻认识到深入研究分子机制才能开发出有针对性的治疗方法,并为其他肿瘤的治疗提供治疗模型,例如通过靶向特定的突变来阻断肿瘤的异常生长,这成为目前的研究热点。

(2) 靶向治疗的实际应用与效果总结:靶向治疗对 GISTs 治疗效果明显,与化疗相比靶向治疗有更好的选择性和耐受性,伊马替尼作为第一个批准用于治疗的 TKI,通过阻断 c-Kit 和 PDGFRA 基因活性,延缓肿瘤细胞增殖,使 GIST 患者,尤其是晚期或转移性疾病患者生存期延长。在其应用成功后,更多 TKI 类药物如舒尼替尼和瑞戈菲尼等也相继用于治疗伊马替尼耐药或不耐受的患者,但耐药依然是主要的挑战,我们需要更进一步深入机制研究,探索新的分子靶向治疗[32]。

(3) 未来发展趋势与个人观点展望:未来的胃肠道间质瘤治疗研究应该把重点放在寻找新的小分子药物的靶点,探索潜在的基因突变和信号通路改变上,这将会为新型 TKI 药物的研发以及联合治疗策略的提出奠定理论基础。随着生物信息学和基因测序技术的发展,多模态分析整合大数据也必将成为提高

诊断和治疗精准性的必然趋势[33]。个性化治疗和多学科联合治疗。个性化治疗使得患者的个体基因决定其治疗方案。而多学科联合治疗将整合影像学、分子病理学等学科专业知识,联合用药从而达到改善患者预后的目的[34]。人工智能和机器学习等新技术将提高诊疗的灵活性和效率,使精准医疗的目标更容易实现。针对 GISTs 耐药和靶向治疗组合的探索仍需继续,同时加强基础研究和临床试验研究,寻求新的有效的治疗方案,提高 GISTs 的疗效,给患者带来更高的生活质量和更多的生存机会。

参考文献

- [1] Mathias-Machado, M.C., de Jesus, V.H.F., de Carvalho Oliveira, L.J., Neumann, M. and Peixoto, R.D. (2022) Current Molecular Profile of Gastrointestinal Stromal Tumors and Systemic Therapeutic Implications. *Cancers*, **14**, Article No. 5330. <https://doi.org/10.3390/cancers14215330>
- [2] Dermawan, J.K. and Rubin, B.P. (2021) Molecular Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumor: A Paradigm for Personalized Medicine. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **17**, 323-344.
- [3] Sun, M., Tong, Y., Yuan, W., et al. (2023) Proteomic Characterization Identifies Clinically Relevant Subgroups of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Gastroenterology*, **166**, 450-465.
- [4] Qian, H., Yan, N., Hu, X., Jiang, J., Cao, Z. and Shen, D. (2022) Molecular Portrait of GISTs Associated with Clinicopathological Features: A Retrospective Study with Molecular Analysis by a Custom 9-Gene Targeted Next-Generation Sequencing Panel. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 864499. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.864499>
- [5] Hu, X., Wang, Z., Su, P., Zhang, Q. and Kou, Y. (2022) Advances in the Research of the Mechanism of Secondary Resistance to Imatinib in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 933248. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.933248>
- [6] Wang, M.X., Devine, C., Segaran, N. and Ganeshan, D. (2021) Current Update on Molecular Cytogenetics, Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 7125-7133. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i41.7125>
- [7] Fudalej, M. and Badowska-Kozakiewicz, A. (2021) Improved Understanding of Gastrointestinal Stromal Tumors Biology as a Step for Developing New Diagnostic and Therapeutic Schemes (Review). *Oncology Letters*, **21**, Article No. 417. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12678>
- [8] Canbak, T., Bayraktar, B., Acar, A., et al. (2019) Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumors for Clinical Features, Histopathological Findings, and Prognostic Criteria: Case-Control Study. *Northern Clinics of Istanbul*, **7**, 161-166. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.56244>
- [9] Mousavi, S., Ono, Y., VanderLaan, P.A. and Guzmán-Arocho, Y.D. (2024) Gastrointestinal Stromal Tumors in Fine-needle Aspiration Biopsies. *Diagnostic Cytopathology*, **52**, 575-581. <https://doi.org/10.1002/dc.25285>
- [10] Rao, P.S. and Manjunath, M. (2020) Risk Stratification of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumours by Histopathological and Immunohistochemical Analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **14**, EC15-EC18
- [11] Babaria, S.S., Dayal, A., Thakkar, H.P., et al. (2022) Histomorphological Spectrum and Immunohistochemical Features of Gastrointestinal Stromal Tumour: A Series of Eight Cases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **16**, EC36-EC40.
- [12] Hu, X., Zhang, Q., Wang, Z., Ren, H., Su, P. and Kou, Y. (2022) Retrospective Study of the Clinicopathological Characteristics and Prognostic Factors of Gastrointestinal Stromal Tumors in Chinese Patients. *Annals of Diagnostic Pathology*, **61**, Article ID: 152050. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagnpath.2022.152050>
- [13] 陈青, 倪洪珍. 胃肠道间质瘤患者生存期升至 5 年[N]. 文汇报, 2009-02-16(009).
- [14] 梁玉梅, 李向红, 陈薇. 风险评估与 Ki-67 指数在判断胃肠道间质瘤患者预后中的作用[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(15): 1041-1045.
- [15] Kocsmár, É., Kocsmár, I., Szalai, L., Lendvai, G., Szijártó, A., Schaff, Z., et al. (2020) Cross-Testing of Major Molecular Markers Indicates Distinct Pathways of Tumorigenesis in Gastric Adenocarcinomas and Synchronous Gastrointestinal Stromal Tumors. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 22212. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78232-2>
- [16] Incorvaia, L., Badalamenti, G., Fanale, D., Brando, C., Algeri, L., Dimino, A., et al. (2021) 1535P Exploring the Dynamic Crosstalk between Immune System and Genetics in a Cohort of 116 Completely Resected Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). *Annals of Oncology*, **32**, S1117-S1118. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.865>
- [17] Qi, Y., Zhao, W., Wang, Z., Xie, Q., Cao, J. and Meng, X. (2023) [Corrigendum] Cross Regulation of Signaling Pathways in Gastrointestinal Stromal Tumor. *Oncology Letters*, **26**, Article No. 516. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.14103>
- [18] Zhu, H. and Liu, X. (2021) Advances of Tumorigenesis, Diagnosis at Early Stage, and Cellular Immunotherapy in

- Gastrointestinal Malignancies. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 666340. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.666340>
- [19] 《中国临床药理学与治疗学》征稿启事“消化系统肿瘤靶向治疗进展及前沿”专刊[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024(6): 1.
- [20] 周慧男, 钦可为, 周丽君. 免疫检查点 LAG-3 及其靶向药物研究现状和临床应用进展[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(11): 1607-1612.
- [21] Anand, U., Dey, A., Singh Chandel, A.K., *et al.* (2022) Cancer Chemotherapy and Beyond: Current Status, Drug Candidates, Associated Risks and Progress in Targeted Therapeutics. *Genes and Diseases*, **10**, 1367-1401.
- [22] Jacobs, A.T., Martinez Castaneda-Cruz, D., Rose, M.M. and Connelly, L. (2022) Targeted Therapy for Breast Cancer: An Overview of Drug Classes and Outcomes. *Biochemical Pharmacology*, **204**, Article ID: 115209. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115209>
- [23] Xiang, Y., Liu, X., Wang, Y., Zheng, D., Meng, Q., Jiang, L., *et al.* (2024) Mechanisms of Resistance to Targeted Therapy and Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Promising Strategies to Overcoming Challenges. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1366260. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1366260>
- [24] Aldea, M., Andre, F., Marabelle, A., Dogan, S., Barlesi, F. and Soria, J. (2021) Overcoming Resistance to Tumor-Targeted and Immune-Targeted Therapies. *Cancer Discovery*, **11**, 874-899. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1638>
- [25] Zafar, A., Khan, M.J., Abu, J. and Naeem, A. (2024) Revolutionizing Cancer Care Strategies: Immunotherapy, Gene Therapy, and Molecular Targeted Therapy. *Molecular Biology Reports*, **51**, Article No. 219. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-09096-8>
- [26] Tang, P.M. and Zhang, D. (2023) Advance in Targeted Cancer Therapy and Mechanisms of Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 16584. <https://doi.org/10.3390/ijms242316584>
- [27] Amirnaser, A., Sleijfer, S. and Wiemer, E.A.C. (2020) Non-Coding RNAs, a Novel Paradigm for the Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 6975. <https://doi.org/10.3390/ijms21186975>
- [28] 林晨, 张再重, 王烈. 胃肠间质瘤诊断和治疗进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(1): 1-4.
- [29] Vanden Bempt, I., Vander Borgh, S., Sciot, R., Spans, L., Claerhout, S., Brems, H., *et al.* (2020) Comprehensive Targeted Next-Generation Sequencing Approach in the Molecular Diagnosis of gastrointestinal Stromal Tumor. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **60**, 239-249. <https://doi.org/10.1002/gcc.22923>
- [30] Dossa, F. and Gladdy, R.A. (2023) Evidence for the Current Management of Soft-Tissue Sarcoma and Gastrointestinal Stromal Tumors and Emerging Directions. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **32**, 169-184. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2022.07.010>
- [31] Abushukair, H., Ababneh, O., Al-Bzour, A., Sahin, I.H. and Saeed, A. (2023) Next Generation Immuno-Oncology Biomarkers in Gastrointestinal Cancer: What Does the Future Hold? *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **23**, 863-873. <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2252739>
- [32] Ernst, P. and Heide, F.H. (2021) Molecular Mechanisms of Senescence and Implications for the Treatment of Myeloid Malignancies. *Cancers*, **13**, Article No. 612. <https://doi.org/10.3390/cancers13040612>
- [33] Pushparaj, P.N., Rasool, M., Naseer, M.I. and Gauthaman, K. (2023) Exploration of Potential Molecular Mechanisms and Genotoxicity of Anti-Cancer Drugs Using Next Generation Knowledge Discovery Methods. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **39**, 988-993. <https://doi.org/10.12669/pjms.39.4.7427>
- [34] Davis, R.L. (2020) Mechanism of Action and Target Identification: A Matter of Timing in Drug Discovery. *iScience*, **23**, Article 101487. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101487>