

# 胃肠道间质瘤的下游存活通路： 机制及意义

祁邓平<sup>1</sup>, 钟晓刚<sup>2\*</sup>, 韦党升<sup>1</sup>, 韦春莹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>右江民族医学院临床医学院, 广西 百色

<sup>2</sup>广西壮族自治区人民医院结直肠肛门外科, 广西 南宁

收稿日期: 2026年3月23日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月23日

## 摘要

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一类主要由KIT或PDGFRA激活性突变驱动的间叶性肿瘤。伊马替尼等酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)显著改善了GIST的临床结局, 但获得性耐药仍普遍存在。研究表明, GIST对伊马替尼的耐药并非单一由KIT突变所致, 而是与下游存活信号通路的持续激活和重连密切相关。KIT/PDGFRA激活可启动PI3K-AKT-mTOR、RAS-RAF-MEK-ERK、JAK-STAT及SRC/FAK等多条信号通路, 通过抑制凋亡、调控代谢重编程及诱导保护性自噬, 共同维持肿瘤细胞在治疗压力下的存活。本文系统综述了GIST下游存活信号通路的组成及其在伊马替尼耐药形成中的作用, 旨在为探索联合治疗策略及潜在生物标志物提供理论依据。

## 关键词

胃肠道间质瘤, 下游存活通路, 耐药

# Downstream Survival Pathways in Gastrointestinal Stromal Tumors: Mechanisms and Significance

Dengping Qi<sup>1</sup>, Xiaogang Zhong<sup>2\*</sup>, Dangsheng Wei<sup>1</sup>, Chunying Wei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

<sup>2</sup>Colorectal and Anal Surgery Department, The Peoples Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning Guangxi

Received: March 23, 2026; accepted: April 18, 2026; published: April 23, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 祁邓平, 钟晓刚, 韦党升, 韦春莹. 胃肠道间质瘤的下游存活通路: 机制及意义[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4594-4599. DOI: 10.12677/acm.2026.1641731

## Abstract

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is a mesenchymal malignancy predominantly driven by activating mutations in KIT or PDGFRA. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs), such as imatinib, have markedly improved clinical outcomes in GIST; however, acquired resistance remains common. Evidence indicates that resistance to imatinib is not solely attributable to KIT mutations but is closely associated with persistent activation and rewiring of downstream pro-survival signaling pathways. Activation of KIT/PDGFRA can initiate multiple signaling cascades, including PI3K-AKT-mTOR, RAS-RAF-MEK-ERK, JAK-STAT, and SRC/FAK, which collectively sustain tumor cell survival under therapeutic stress by inhibiting apoptosis, regulating metabolic reprogramming, and inducing cytoprotective autophagy. This review systematically summarizes the composition of downstream pro-survival signaling networks in GIST and their roles in the development of imatinib resistance, aiming to provide a theoretical basis for exploring combination therapeutic strategies and potential biomarkers.

## Keywords

Gastrointestinal Stromal Tumor, Downstream Pro-Survival Pathways, Drug Resistance

Copyright © 2026 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(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是起源于胃肠道间叶组织的恶性肿瘤, 被认为来源于 Cajal 间质细胞或其前体细胞。自 Hirota 等首次发现 GIST 中存在 c-KIT 基因获得性激活突变以来, KIT/PDGFRA 驱动突变已被确立为 GIST 发生和发展的核心分子基础[1]。这类突变可导致受体酪氨酸激酶在无配体条件下持续激活, 从而启动多条下游信号通路, 赋予肿瘤细胞持续增殖和存活能力[2][3]。分子靶向治疗的引入显著改变了 GIST 的临床结局。以伊马替尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)已成为不可切除或转移性 GIST 的一线治疗方案, 并在辅助治疗中显示出明确获益[4]。然而, 临床实践表明, 多数患者在长期治疗过程中仍会出现继发耐药或疾病进展。已有研究提示, 即便上游 KIT 或 PDGFRA 信号受到有效抑制, 部分下游存活信号仍可通过替代性或补偿性机制维持肿瘤细胞生存, 从而成为耐药和复发的重要分子基础[5][6]。因此, 单纯从“驱动突变”层面理解 GIST 的发生机制已难以全面解释其生物学行为。系统梳理 KIT/PDGFRA 下游存活信号通路的组成、调控机制及其在肿瘤持续生存中的作用, 对于深入认识 GIST 的分子病理学特征并探索新的治疗策略具有重要意义[7]。本文就以近些年来胃肠道间质瘤肿瘤细胞的下游存活通路的机制与意义进行综述, 旨在探索 GIST 的新的治疗方式。

## 2. GIST 下游存活信号通路的整体网络特征

KIT 和 PDGFRA 被激活后, 会通过自身的酪氨酸激酶结构域招募多种信号分子, 启动一系列下游信号通路, 形成复杂的信号网络。研究发现, 与肿瘤细胞存活密切相关的主要通路包括 PI3K-AKT-mTOR、RAS-RAF-MEK-ERK、JAK-STAT 以及 SRC/FAK 等[5]。这些通路并不是单独、线性地发挥作用, 而是相

互联系、相互影响,共同帮助肿瘤细胞抵抗凋亡。在 GIST 中,PI3K-AKT-mTOR 通路被认为是最关键的存活信号通路。它不仅可以直接抑制细胞凋亡,还能通过调控细胞周期、代谢重编程和基因转录等多种机制,从多个层面支持肿瘤细胞的生存[5]-[7]。同时,RAS-RAF-MEK-ERK 通路在促进细胞增殖的过程中,也可以与 PI3K-AKT 通路相互补偿,在靶向治疗的压力下维持信号的持续输出[6]。

### 3. PI3K-AKT-mTOR 通路在 GIST 中的核心存活作用

#### 3.1. PI3K 通路组成及亚型特异性

PI3K 是一类磷脂激酶,其中 I 类 PI3K 在肿瘤发生发展中研究最为深入。其催化亚基包括 p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$  和 p110 $\gamma$ ,不同亚型在信号来源和功能上具有显著差异[8]。近年来有研究说明,在以受体酪氨酸激酶持续激活为特征的肿瘤中,p110 $\beta$  (由 PIK3CB 编码)在维持基础 PI3K 信号和细胞存活方面发挥重要作用,在调控细胞增殖和运输方面具有激酶非依赖的功能,显示出 p110 $\beta$  的激酶依赖功能是癌症治疗中有前景的靶点[9] [10]。与 p110 $\alpha$  更依赖基因突变激活不同,p110 $\beta$  更倾向于介导由上游受体持续驱动的 PI3K 活性,这一特性使其在 KIT 或 PDGFRA 持续激活的 GIST 中具有潜在重要意义[11]。

#### 3.2. AKT 介导的抗凋亡与代谢调控

AKT,一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 AKT,也称为蛋白激酶 B (PKB),是一种分子量为 57-kDa 的丝氨酸/苏氨酸激酶,是生长因子诱导的细胞存活的关键介质,由存活因子诱导的 AKT 的激活可以通过磷酸化和凋亡机制的组分的失活以非转录依赖的方式抑制凋亡[12]。AKT 是 PI3K 通路的关键效应分子,其激活后不仅可以通过其众多下游靶点促进细胞存活、增殖、生长以及细胞代谢通路的变化。AKT 能够磷酸化促使细胞凋亡,例如,BAD 是 BCL2 蛋白家族的促凋亡成员,其通过与存活因子 BCL-XL 形成非功能性异源二聚体来促进细胞死亡。类似地,AKT 通过磷酸化抑制促死亡蛋白酶半胱天冬酶-9 的催化活性。最后,AKT 对 FKHR (转录因子 Forkhead 家族的成员)的磷酸化阻止其核转位和 FKHR 基因靶的激活,所述靶包括几种促凋亡蛋白如 BIM 和 FAS 配体[13] [14]。此外,AKT 通过激活 mTOR 复合体,增强蛋白质合成和能量代谢,为肿瘤细胞存活提供物质基础[13]。不仅如此,磷酸化后的 AKT 可以促进视网膜母细胞瘤蛋白(RB)发生磷酸化,使其与 E2F1 分离并释放出来。这个过程解除 RB 对 E2F1 的特异性抑制,从而增强 E2F1 的转录活性,进而通过调控下游靶基因的表达来抑制肿瘤的正常进展,发挥重要的抑癌作用[15][16]。有趣的是,AKT-mTOR 信号轴也具有协同调节功能,可在转录后层面进一步提高 E2F1 靶基因的表达效率[13]。

#### 3.3. PI3K-AKT 通路与 GIST 的耐药机制

有多项研究证实,在伊马替尼耐药的 GIST 细胞中,PI3K-AKT 通路常呈持续激活状态。这种激活往往表现为对上游 KIT 抑制的不再依赖:也就是说使用 TKI 抑制了 KIT 的磷酸化,下游 AKT 仍可通过代偿性信号通路(如其他 RTKs 激活或 PI3K 亚型功能代偿)维持活性,从而介导细胞凋亡逃逸[17] [18]。这一现象启发,PI3K-AKT 通路是 GIST 获得性耐药的重要分子基础之一[6]。

#### 3.4. mTOR 信号及其治疗学意义

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,被认为是调控细胞代谢和生长的核心分子,能够根据外界环境信号促进细胞生长。mTOR 信号异常已被证实与多种人类疾病有关,包括糖尿病、神经退行性疾病和癌症[19]。在 GIST 中,mTOR 是 PI3K-AKT 通路的重要下游分子,在蛋白翻译、能量代谢及自噬调控中发挥关键作用。研究显示,在部分 GIST,尤其是 PDGFRA 突变或野生型 GIST 中,mTOR 信号呈现明显激活

状态[20]。基于上述机制，mTOR 抑制剂被认为具有潜在的治疗价值，并被尝试与 TKIs 联合应用[21]。有研究数据表明，依维莫司(mTOR 的一种抑制剂)联合伊马替尼治疗晚期伊马替尼耐药 GIST 患者，具有潜在的治疗益处[22]。

#### 4. RAS-RAF-MEK-ERK 通路：存活与增殖的协同调控

RAS-RAF-MEK-ERK 通路在 GIST 中不仅参与细胞增殖，也在细胞存活中发挥协同作用。ERK 的持续激活可上调 Cyclin D1 及部分抗凋亡基因，并与 PI3K-AKT 通路形成补偿性激活机制[23] [24]。在部分 GIST 中还可检测到 BRAF 突变，提示 MAPK 通路在特定分子亚型中具有更重要的生物学意义[25]。

#### 5. JAK-STAT 与 SRC/FAK 通路的补充作用

STAT3 (信号转导与转录激活因子 3)和 STAT5 (信号转导与转录激活因子 5)的持续激活可上调多种抗凋亡蛋白，在肿瘤细胞存活及免疫调控过程中发挥重要作用[26]。有研究通过 CRISPR-Cas9(成簇规律间隔短回文重复序列-Cas9)基因敲除筛选，验证了 9 个与伊马替尼耐药相关的基因，其中 TP53(肿瘤抑制蛋白 p53)和 SOCS6(细胞因子信号抑制因子 6)被认为是最有潜力的候选基因，因为它们可能参与调控细胞凋亡、Wnt(Wnt/ $\beta$ -连环蛋白)信号通路以及 JAK-STAT 信号通路等关键生物学过程[27]。此外，Src/FAK (Src 原癌基因/黏着斑激酶)信号轴通过协同调控细胞骨架重排与胞外基质黏附，在有效抑制细胞凋亡的同时，赋予肿瘤细胞极强的侵袭与转移潜力。这一机制不仅有助于维持恶性细胞的持续存活，还为其在远端组织中的定植提供了关键的生存优势[28] [29]。因此，通过靶向抑制 SRC/FAK 通路相关因子，从而达到抑制肿瘤细胞增殖的目的，可能成为一种值得进一步探索和发展的新型治疗思路。

#### 6. 下游存活通路与细胞死亡方式的调控

自噬是一种由细胞主动调节的降解过程，其特点是形成具有双层膜结构的自噬囊泡(autophagic vesicles, AV)。这些囊泡可以包裹受损的细胞器和异常蛋白，并将其运送到溶酶体中进行降解和再利用，从而维持细胞内环境的稳定[30]。有研究表明伊马替尼治疗能够明显诱导胃肠道间质瘤(GIST)细胞发生自噬反应。在特定情况下，这种自噬具有细胞保护作用，帮助肿瘤细胞在药物带来的应激环境中继续存活。与单独使用伊马替尼相比，联合抑制自噬可与伊马替尼产生协同作用，可显著增加 GIST 细胞死亡，并有效抑制残留存活肿瘤细胞的持续增殖[31]。在分子机制层面，PI3K-AKT-mTOR 信号通路在自噬调控中处于核心位置，其异常激活不仅会直接影响自噬水平，还与肿瘤对靶向治疗产生耐药密切相关[32]。

#### 7. 结语

尽管酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)的应用显著改善了胃肠道间质瘤(GIST)患者的临床结局，但治疗耐药现象仍然普遍存在[4] [33]。新一代 TKIs 在一定程度上延长了患者的无进展生存期和总体生存期，但并未从根本上解决肿瘤细胞存活信号通路复杂和代偿激活的问题[34]-[36]。越来越多的研究表明，GIST 对伊马替尼(imatinib, IM)的耐药并非单一由 KIT 突变所驱动，而是 KIT 表达调控异常、下游信号通路重连、自噬激活以及多重细胞存活机制协同作用的综合结果。因此，未来的治疗策略亟需从传统的单一靶向 KIT 模式，转向联合阻断 KIT 及其关键下游存活通路，以期更有效地克服 IM 耐药并进一步改善患者预后[37]。综上所述，从下游存活信号通路的角度系统探索联合治疗策略及潜在生物标志物，已成为当前 GIST 研究领域的重要发展方向[7]。

#### 基金项目

广西自然科学基金项目(2022JJA141373)。

## 参考文献

- [1] Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., Hashimoto, K., Nishida, T., Ishiguro, S., *et al.* (1998) Gain-of-Function Mutations of C-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science*, **279**, 577-580. <https://doi.org/10.1126/science.279.5350.577>
- [2] Blay, J.Y., Kang, Y.K., Nishida, T. and von Mehren, M. (2021) Gastrointestinal Stromal Tumours. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00254-5>
- [3] Corless, C.L., Barnett, C.M. and Heinrich, M.C. (2011) Gastrointestinal Stromal Tumours: Origin and Molecular Oncology. *Nature Reviews Cancer*, **11**, 865-878. <https://doi.org/10.1038/nrc3143>
- [4] Demetri, G.D., von Mehren, M., Blanke, C.D., Van den Abbeele, A.D., Eisenberg, B., Roberts, P.J., *et al.* (2002) Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *New England Journal of Medicine*, **347**, 472-480. <https://doi.org/10.1056/nejmoa020461>
- [5] Bauer, S., Duensing, A., Demetri, G.D. and Fletcher, J.A. (2007) KIT Oncogenic Signaling Mechanisms in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor: PI3-Kinase/AKT Is a Crucial Survival Pathway. *Oncogene*, **26**, 7560-7568. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210558>
- [6] Tarn, C., Skorobogatko, Y.V., Taguchi, T., Eisenberg, B., von Mehren, M. and Godwin, A.K. (2006) Therapeutic Effect of Imatinib in Gastrointestinal Stromal Tumors: AKT Signaling Dependent and Independent Mechanisms. *Cancer Research*, **66**, 5477-5486. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-3906>
- [7] Antonescu, C.R. (2011) The GIST Paradigm: Lessons for Other Kinase-Driven Cancers. *The Journal of Pathology*, **223**, 252-262. <https://doi.org/10.1002/path.2798>
- [8] Fruman, D.A., Chiu, H., Hopkins, B.D., Bagrodia, S., Cantley, L.C. and Abraham, R.T. (2017) The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*, **170**, 605-635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029>
- [9] Jia, S., Liu, Z., Zhang, S., Liu, P., Zhang, L., Lee, S.H., *et al.* (2016) Correction: Corrigendum: Essential Roles of PI(3)K-p110 $\beta$  in Cell Growth, Metabolism and Tumorigenesis. *Nature*, **533**, 278-278. <https://doi.org/10.1038/nature16543>
- [10] Wee, S., Wiederschain, D., Maira, S.M., Loo, A., Miller, C., deBeaumont, R., *et al.* (2008) PTEN-Deficient Cancers Depend on PIK3CB. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 13057-13062. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802655105>
- [11] 张少婷, 朱光荣, 石君, 杨继辉, 蒋宗英, 张良颖, 等. 磷脂酰肌醇 3 激酶  $\beta$  (PI3K $\beta$ )和 PI3K $\delta$  在 KIT 突变介导的细胞转化中起不同作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(1): 39-46.
- [12] Datta, S.R., Brunet, A. and Greenberg, M.E. (1999) Cellular Survival: A Play in Three AKTs. *Genes & Development*, **13**, 2905-2927. <https://doi.org/10.1101/gad.13.22.2905>
- [13] Manning, B.D. and Toker, A. (2017) AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, **169**, 381-405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001>
- [14] Vivanco, I. and Sawyers, C.L. (2002) The Phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT Pathway in Human Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **2**, 489-501. <https://doi.org/10.1038/nrc839>
- [15] Johnson, D.G. and De Gregori, J. (2006) Putting the Oncogenic and Tumor Suppressive Activities of E2F into Context. *Current Molecular Medicine*, **6**, 731-738. <https://doi.org/10.2174/156652406778773493>
- [16] Dimova, D.K. and Dyson, N.J. (2005) The E2F Transcriptional Network: Old Acquaintances with New Faces. *Oncogene*, **24**, 2810-2826. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208612>
- [17] Heinrich, M.C., Corless, C.L., Demetri, G.D., Blanke, C.D., von Mehren, M., Joensuu, H., *et al.* (2003) Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 4342-4349. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.04.190>
- [18] Duensing, A., Medeiros, F., McConarty, B., Joseph, N.E., Panigrahy, D., Singer, S., *et al.* (2004) Mechanisms of Oncogenic KIT Signal Transduction in Primary Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). *Oncogene*, **23**, 3999-4006. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207525>
- [19] Laplante, M. and Sabatini, D.M. (2012) mTOR Signaling in Growth Control and Disease. *Cell*, **149**, 274-293. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017>
- [20] Sapi, Z., Fule, T., Hajdu, M., Matolcsy, A., Moskovszky, L., Mark, A., *et al.* (2011) The Activated Targets of mTOR Signaling Pathway Are Characteristic for PDGFRA Mutant and Wild-Type Rather than KIT Mutant Gists. *Diagnostic Molecular Pathology*, **20**, 22-33. <https://doi.org/10.1097/pdm.0b013e3181eb931b>
- [21] von Mehren, M. (2006) Imatinib-Refractory Gastrointestinal Stromal Tumors: The Clinical Problem and Therapeutic Strategies. *Current Oncology Reports*, **8**, 192-197. <https://doi.org/10.1007/s11912-006-0019-3>
- [22] Schoffski, P., Reichardt, P., Blay, J.Y., Dumez, H., Morgan, J.A., Ray-Coquard, I., *et al.* (2010) A Phase I-II Study of

- Everolimus (RAD001) in Combination with Imatinib in Patients with Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Annals of Oncology*, **21**, 1990-1998. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq076>
- [23] Lake, D., Corrêa, S.A.L. and Müller, J. (2016) Negative Feedback Regulation of the ERK1/2 MAPK Pathway. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **73**, 4397-4413. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2297-8>
- [24] Downward, J. (2003) Targeting RAS Signalling Pathways in Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **3**, 11-22. <https://doi.org/10.1038/nrc969>
- [25] Agaram, N.P., Wong, G.C., Guo, T., Maki, R.G., Singer, S., DeMatteo, R.P., *et al.* (2008) Novel V600E BRAF Mutations in Imatinib-Naive and Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **47**, 853-859. <https://doi.org/10.1002/gcc.20589>
- [26] Yu, H., Pardoll, D. and Jove, R. (2009) STATs in Cancer Inflammation and Immunity: A Leading Role for STAT3. *Nature Reviews Cancer*, **9**, 798-809. <https://doi.org/10.1038/nrc2734>
- [27] Cao, J., Wei, J., Yang, P., Zhang, T., Chen, Z., He, F., *et al.* (2018) Genome-Scale CRISPR-Cas9 Knockout Screening in Gastrointestinal Stromal Tumor with Imatinib Resistance. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0865-2>
- [28] Thomas, S.M. and Brugge, J.S. (1997) Cellular Functions Regulated by SRC Family Kinases. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **13**, 513-609. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.13.1.513>
- [29] Sulzmaier, F.J., Jean, C. and Schläpfer, D.D. (2014) FAK in Cancer: Mechanistic Findings and Clinical Applications. *Nature Reviews Cancer*, **14**, 598-610. <https://doi.org/10.1038/nrc3792>
- [30] Ravegnini, G., Sammarini, G., Nannini, M., Pantaleo, M.A., Biasco, G., Hrelia, P., *et al.* (2017) Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): Facing Cell Death between Autophagy and Apoptosis. *Autophagy*, **13**, 452-463. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1256522>
- [31] Rubin, B.P. and Debnath, J. (2014) Therapeutic Implications of Autophagy-Mediated Cell Survival in Gastrointestinal Stromal Tumor after Treatment with Imatinib Mesylate. *Autophagy*, **6**, 1190-1191. <https://doi.org/10.4161/auto.6.8.13430>
- [32] Amaravadi, R.K., Kimmelman, A.C. and Debnath, J. (2019) Targeting Autophagy in Cancer: Recent Advances and Future Directions. *Cancer Discovery*, **9**, 1167-1181. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-0292>
- [33] Verweij, J., Casali, P.G., Zalcberg, J., LeCesne, A., Reichardt, P., Blay, J., *et al.* (2004) Progression-Free Survival in Gastrointestinal Stromal Tumours with High-Dose Imatinib: Randomised Trial. *The Lancet*, **364**, 1127-1134. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17098-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17098-0)
- [34] Demetri, G.D., van Oosterom, A.T., Garrett, C.R., Blackstein, M.E., Shah, M.H., Verweij, J., *et al.* (2006) Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour after Failure of Imatinib: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **368**, 1329-1338. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69446-4)
- [35] Casali, P.G., Blay, J.Y., Abecassis, N., Bajpai, J., Bauer, S., Biagini, R., *et al.* (2022) Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **33**, 20-33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>
- [36] Blay, J.Y., Serrano, C., Heinrich, M.C., Zalcberg, J., Bauer, S., Gelderblom, H., *et al.* (2020) Ripretinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumours (INVICTUS): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 923-934. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30168-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30168-6)
- [37] Zhou, S., Abdihamid, O., Tan, F., Zhou, H., Liu, H., Li, Z., *et al.* (2024) KIT Mutations and Expression: Current Knowledge and New Insights for Overcoming IM Resistance in Gist. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 153. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01411-x>