

# 伊马替尼辅助治疗胃肠间质瘤的研究进展与挑战

张 杰, 吴星烨\*

重庆医科大学附属第一医院胃肠外科, 重庆

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

## 摘 要

胃肠间质瘤(Gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化系统最常见的间叶源性肿瘤。目前, 手术切除仍是GIST的首选治疗方式, 但即便实现肿瘤完整切除, 术后复发风险仍较高, 约30%的患者在随访期间会发生复发或转移。甲磺酸伊马替尼作为一种高选择性酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitor, TKI), 已显著改变晚期GIST的治疗格局, 成为该领域靶向治疗的里程碑式药物。近年来, 其在GIST术后辅助治疗中的应用价值受到学界广泛关注。本文系统综述伊马替尼辅助治疗高危GIST的关键研究进展, 重点探讨治疗时长对预后的影响、当前临床实践中存在的核心争议以及未来的研究方向, 以期为临床诊疗提供参考依据。

## 关键词

胃肠间质瘤, 伊马替尼, 辅助治疗, 手术, 治疗时长

# Research Advances and Challenges in Imatinib Adjuvant Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumours

Jie Zhang, Xingye Wu\*

Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 张杰, 吴星烨. 伊马替尼辅助治疗胃肠间质瘤的研究进展与挑战[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 323-329.  
DOI: 10.12677/acm.2026.1641255

## Abstract

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the digestive system. At present, surgical resection remains the first-line treatment for GIST. However, even with complete tumor resection, the risk of postoperative recurrence remains high: approximately 30% of patients develop recurrence or metastasis during follow-up. As a highly selective tyrosine kinase inhibitor (TKI), imatinib mesylate has dramatically revolutionized the treatment paradigm of advanced GIST and represents a milestone in targeted therapy for this disease. In recent years, its value as adjuvant therapy for resected GIST has attracted extensive attention in the medical community. This paper systematically reviews the key research progress of adjuvant imatinib therapy in high-risk GIST, focusing on the impact of treatment duration on prognosis, core controversies in current clinical practice, and future research directions, with the aim of providing a reference for clinical diagnosis and treatment.

## Keywords

Gastrointestinal Stromal Tumor, Imatinib, Adjuvant Therapy, Surgery, Duration of Treatment

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)是胃肠道最常见的软组织肉瘤, 占胃肠道肿瘤的1%~2%, 具有高度恶性潜能[1]。GIST 在欧美人群中中年发病率为1.1~1.5/10 万[2] [3], 亚洲人群发病率为每年1.2/10 万[4]。其发病与 KIT 或 PDGFRA 基因的获得性突变密切相关[5], 临床表现常无特异性, 消化道出血、腹痛及腹部包块较为常见。对于可切除但无转移的 GIST, 手术治疗是首选, 约 60%~70%的病例可通过单纯手术治愈[6]。然而, 根据改良的 NIH 危险度分级, 高危 GIST 患者术后 5 年复发风险可达 50%~90% [7] [8], 且复发多发生于腹腔内或肝脏, 再次手术疗效有限。

伊马替尼作为一种酪氨酸激酶抑制剂, 其应用极大改变了 GIST 的治疗格局, 对于不可切除的、转移性或复发性的 GIST, 伊马替尼的应用是目前主要的治疗方法[9], 自 2004 年获批用于晚期 GIST 以来, 研究证实其可显著改善晚期患者预后[8] [10]。这一成功自然引出了其在术后辅助治疗中价值的研究。目前, 伊马替尼辅助治疗已成为中高危 GIST 患者术后标准治疗的重要组成部分, 能显著提高无复发生存率与总生存率[10] [11]。然而, 伊马替尼辅助治疗仍面临诸多挑战, 近一半 GIST 患者在服药 2 年内出现继发耐药, 即在病情稳定 6 个月后发生疾病进展[7], 耐药后治疗选择有限且整体预后较差。此外, 最佳治疗时长、对不同基因突变类型的疗效差异以及在新辅助治疗中的具体应用策略(如最佳时长、疗效预测等)尚未完全统一, 国外报道的新辅助时长从 3 个月至 8 个月不等[12]。因此, 深入探讨伊马替尼辅助治疗的最新进展与现存挑战, 对于优化 GIST 整体治疗策略具有重要意义。

## 2. 辅助治疗地位的确立: 关键临床试验回顾

伊马替尼最初是为治疗慢性粒细胞白血病(Chronic Myeloid Leukemia, CML)而研发的靶向药物, 但其在 GIST 领域大放异彩, 源于一项关键的病理发现: 绝大多数 GIST 的发生与 KIT 或 PDGFRA 基因

的突变密切相关[13]。该发现于 1998 年后逐步明晰, 而 2002 年一项里程碑式的研究证实, 伊马替尼能有效抑制由这些突变基因驱动的肿瘤生长, 为晚期 GIST 患者带来了革命性的治疗希望[13]。正是这一突破, 将 GIST 的治疗模式从单一手术彻底转变为“手术联合靶向治疗”的综合模式[14]。

在证实了对晚期 GIST 的卓越疗效后, 研究者开始探索伊马替尼在术后辅助治疗的应用, 以期清除可能残存的微小病灶, 预防复发。最初的 ACOSOG Z9001 研究[15]显示, 术后使用 1 年伊马替尼相比安慰剂, 能显著改善高危患者的无复发生存率。随后, 更具影响力的 SSGXVIII/AIO 研究[16]-[18]进一步表明, 治疗 3 年相较于 1 年能够带来更优的无复发生存和总生存获益, 从而确立了 3 年辅助治疗作为高危 GIST 患者的标准方案。

然而, 临床实践发现, 部分极高危患者在完成 3 年辅助治疗后仍会出现复发, 提示可能需要更长时间的治疗进一步降低复发风险。EORTC-62024 研究[19]经过 9.1 年随访证实, 高危 GIST 患者接受 3 年伊马替尼辅助治疗可获得虽小但持续的长期总生存获益, 研究同时指出, 相较于单纯切缘阳性, 肿瘤破裂是更重要的预后不良因素。此外, PERSIST-5 研究旨在探索伊马替尼辅助治疗时限延长至 5 年对于中高危 GIST 患者的疗效和安全性[20] [21], 其结果显示, 5 年辅助治疗具有良好的耐受性, 且 5 年无复发生存率和总生存率均较高, 提示延长辅助治疗时间可能有助于进一步改善患者的预后。然而, 由于该研究为单臂设计, 缺乏对照组, 其结果不能直接证明延长辅助治疗的绝对必要性, 但为后续研究提供了重要的参考依据。

目前, GIST 辅助治疗的最佳时限仍需更多高质量的随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)予以明确。PERSIST-5 研究[22]作为早期探索延长辅助治疗时限的尝试, 为该领域的研究提供了重要的数据支持和方向指引。IMADGIST 试验是首个评估伊马替尼辅助治疗延长至 6 年效果的 III 期随机对照研究, 比较了 3 年与 6 年辅助治疗的效果, 发现将伊马替尼服药时间延长至 6 年, 可以进一步显著降低高危患者的复发风险[22]。基于这项研究, 中国临床肿瘤学会在 2025 年的指南更新中, 将伊马替尼辅助治疗 6 年新增为 II 级推荐(3 年方案仍为 I 级推荐)。目前, GIST 辅助治疗的焦点已不再局限于“用多久”, 而是深入到“为谁用”和“如何更好地用”。

### 3. GIST 的病理诊断与分子分型研究进展

GIST 的确诊需综合组织形态学、免疫组织化学表型及分子检测结果。在组织学上, 约 70% 的病例呈现为梭形细胞型, 部分病例以上皮样细胞型或混合型为主。研究表明, GIST 的组织学亚型与其基因突变背景存在一定关联, 例如携带 KIT、NF1 或 BRAF 突变的 GIST 多表现为梭形细胞形态[1] [23]。免疫组织化学检测方面, CD117 与 DOG-1 在 GIST 中的阳性率分别可达 95%~97.9% [24] [25]。此外, 基因检测不仅有助于 GIST 的分子诊断分型, 更为关键的是可指导靶向治疗策略的制定, 提示患者对特定靶向药物的潜在治疗反应。例如, KIT 第 11 号外显子突变通常对伊马替尼敏感, KIT 基因第 9 号外显子突变的 GIST 需要更高剂量的伊马替尼才能达到最佳的疾病控制效果[26]。KIT 基因第 13 号外显子与第 17 号外显子突变对伊马替尼均不敏感, KIT 基因第 17 号外显子突变对瑞派替尼及瑞戈非尼敏感, KIT 基因第 13 号外显子突变对舒尼替尼和瑞派替尼均有一定的敏感性[25] [27]。有报道显示具有外显子 18 非 D842V 突变的 GIST 具有更高的侵袭性[28]。对于野生型 GIST, 因其发病机制复杂、缺乏有效靶点, 手术治疗是其首选方案[28]。在长期辅助治疗过程中, 部分患者可能出现继发性耐药突变, 导致疾病复发。

临床研究显示当携带 KIT 外显子 11 原发性突变的 GIST 患者出现继发耐药时, 约 80% 的患者可检测到新的二次突变, 而突变位点决定了后续治疗策略的选择[29]。具体而言, 对于出现 KIT 外显子 13 或 14 二次突变患者, 舒尼替尼的疗效显著优于瑞派替尼[30]。从作用机制上讲, 伊马替尼和舒尼替尼均靶向 KIT 的 ATP 结合口袋, 而外显子 13/14 突变恰位于该功能区域, 因此舒尼替尼仍能有效抑制突变型 KIT

的激酶活性[31]。而对于携带 KIT 外显子 17 或 18 二次突变的患者, 则推荐使用瑞普替尼或瑞戈非尼。INTRIGUE 研究结果表明, 在该亚组中, 瑞普替尼组的中位无进展生存期优于舒尼替尼组, 且舒尼替尼未能实现客观缓解, 而瑞普替尼的客观缓解率达 44.4% [30]。此外, 一项日本的研究证实, 瑞戈非尼对伴有外显子 17/18 继发突变的 GIST 具有显著疗效, 可作为此类患者的有效治疗选择[29]。上述耐药机制的复杂性也推动了对“药物假期”(即停药策略)及高灵敏度监测手段(如 ctDNA 检测)的深入探索。在局部晚期或特殊解剖部位(如胃食管结合部、直肠)的 GIST 治疗中, 术前应用伊马替尼进行新辅助治疗有助于缩小肿瘤体积、提高根治性切除率, 并在功能保留的前提下实现更优的器官保留效果。新辅助治疗与术后辅助治疗的合理衔接, 共同构成了 GIST 围手术期综合治疗的重要策略。

#### 4. 争议: 能否实现“功能性治愈”及最佳时长?

争议核心在于辅助治疗的终极目标: 是仅限于“延迟复发”, 还是力求实现“功能性治愈”(即在停药后实现长期且稳定的无复发生存)? SSG XVIII 研究的 10 年随访数据显示, 尽管 3 年辅助治疗的总生存获益得以长期维持, 但两组的无复发生存曲线在停药数年后再次趋于平行, 提示微小残留病灶未被彻底清除, 复发风险持续存在[32]。因此, 目前学界的共识倾向于认为: 现行辅助治疗模式主要实现的是“延迟复发”, 而非真正意义上的“功能性治愈”。后者意味着停药后, 机体免疫系统或肿瘤微环境能够长期有效地抑制肿瘤细胞生长, 在当前 GIST 治疗策略下仍难以达成。

基于微小残留病灶(Minimal Residual Disease, MRD)动态监测的个体化治疗策略, 有望成为实现“功能性治愈”的关键突破口。近年来, 液体活检成为精准肿瘤学的一个突破性进展, 通过微创程序对各种体液(最常见的是血液)进行详细分析, 为肿瘤负荷的动态评估提供了可行工具[33]。在此背景下, 循环肿瘤 DNA (circulating Tumor DNA, ctDNA)检测, 尤其是针对 KIT/PDGFRA 基因型中的原发及继发耐药突变的监测, 在 GIST 的临床管理中发挥着至关重要的作用[34] [35]。研究表明 ctDNA 是 GIST 监测的有效生物标志物, 其存在与更差总生存期显著相关, 可为个性化治疗策略提供参考[36]。ctDNA 检测能够有效地识别已知的和新的 KIT 突变, 包括传统的基于组织的基因分型检测不到的改变[37], 从而为临床提供更精准、动态的肿瘤进化图谱, 对评估进展风险及优化 TKI 治疗策略具有重要意义。

通过 ctDNA 通量测序技术, 可实现对分子层面残留病灶的超早期预警与动态追踪, 较传统影像学更灵敏地反映体内肿瘤负荷。基于此, 临床可探索“按需治疗”新模式: 若患者在辅助治疗满 2 年后 ctDNA 持续阴性(清零), 可考虑提前终止治疗, 避免不必要的药物暴露与毒性累积; 若治疗 3 年后 ctDNA 仍可检出阳性, 则提示分子残留病灶持续存在, 应继续原方案治疗或及时升级为强化方案。该策略将治疗决策由固定时长导向转向个体化的动态分子指导, 更贴近“根治”目标。相关研究表明, ctDNA 动态监测在多种实体瘤中均展现出良好的预后分层价值, 基于 ctDNA 的干预策略有望优化辅助治疗时长并改善患者生存结局。

在新辅助及辅助治疗领域, 针对高危 GIST 患者, 单纯依赖伊马替尼单药难以实现微小残留病灶的彻底清除, 成为制约疗效的关键瓶颈。为应对这一挑战, 当前研究正积极探索以瑞派替尼、舒尼替尼为代表的二代 TKI 在辅助治疗中的应用, 旨在通过更强的靶点抑制深度, 有效清除残留的肿瘤克隆。与此同时, 未来的治疗策略正逐步向联合治疗模式演进, 主要方向包括“TKI 联合免疫治疗”以及“TKI 联合表观遗传调控剂”。这类组合方案的核心在于唤醒宿主免疫系统, 使其能够识别并清除残余的肿瘤细胞, 从而突破传统靶向治疗的局限。通过协同作用, 期望最终实现疾病的“功能性治愈”, 即虽可能无法彻底清除所有肿瘤细胞, 但能长期控制疾病进展, 使患者达到无瘤生存状态, 为高危 GIST 的治疗开辟新的路径。

#### 5. 总结与展望

伊马替尼辅助治疗的问世, 无疑是 GIST 治疗史上的一座里程碑。从最初的 1 年疗程, 逐步延长至 3

年,再到如今对5年乃至更长时间的持续探索,治疗策略不断演进与优化。目前形成的共识是:对于中危患者,可根据具体危险因素考虑1至3年的辅助治疗;高危患者则以3年伊马替尼为标准方案;而对于极高危患者,可考虑将疗程延长至5年或更久,但需综合权衡长期用药带来的毒性风险、经济负担与潜在的生存获益。

在个体化治疗理念的引领下,基于基因突变类型、肿瘤负荷(如通过ctDNA动态监测)等生物学特征制定更为精细的给药时长,已成为优化辅助治疗的重要方向。此外,针对伊马替尼原发性耐药或敏感性较低的基因型(如KIT外显子9突变及野生型GIST),新型TKI在辅助治疗阶段的应用价值正逐步受到关注。同时,探索联合用药策略以克服继发耐药,或尝试间歇性给药模式以延缓耐药发生、改善患者生活质量,亦成为当前研究的热点。

随着上述研究的持续推进与证据积累,伊马替尼辅助治疗策略正朝着更加精细化、个体化的方向发展,最终有望为每一位GIST患者争取最大的治愈机会。

## 参考文献

- [1] Blay, J., Kang, Y., 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>
- [2] Musa, J., Kochendoerfer, S.M., Willis, F., Sauerteig, C., Harnoss, J.M., Rompen, I.F., et al. (2024) The GIST of It All: Management of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) from the First Steps to Tailored Therapy. A Bibliometric Analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 409, Article No. 95. <https://doi.org/10.1007/s00423-024-03271-6>
- [3] Serrano, C., Martín-Broto, J., Asencio-Pascual, J.M., López-Guerrero, J.A., Rubió-Casadevall, J., Bagué, S., et al. (2023) 2023 GEIS Guidelines for Gastrointestinal Stromal Tumors. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 15. <https://doi.org/10.1177/17588359231192388>
- [4] Jia, G. and Li, X. (2025) Survival Trends of Gastrointestinal Stromal Tumor in Real-World Settings: A Population-Based Retrospective Study. *Pathology and Oncology Research*, 31, Article ID: 1611896. <https://doi.org/10.3389/pore.2025.1611896>
- [5] de Pinieux, G., Karanian, M., Le Loarer, F., Le Guellec, S., Chabaud, S., Terrier, P., et al. (2021) Nationwide Incidence of Sarcomas and Connective Tissue Tumors of Intermediate Malignancy over Four Years Using an Expert Pathology Review Network. *PLOS ONE*, 16, e0246958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246958>
- [6] Wang, L., Ni, Z., Xu, W., Mei, Y., Li, C., Zhu, Z., et al. (2023) Clinical Characteristics and Outcomes of Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Receiving Surgery with or without TKI Therapy: A Retrospective Real-World Study. *World Journal of Surgical Oncology*, 21, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-02897-y>
- [7] Casali, P.G., Zalcberg, J., Le Cesne, A., Reichardt, P., Blay, J., Lindner, L.H., et al. (2017) Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients with Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. *Journal of Clinical Oncology*, 35, 1713-1720. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.0228>
- [8] Zheng, J., Xia, Y., Xu, A., Weng, X., Wang, X., Jiang, H., et al. (2021) Combined Model Based on Enhanced CT Texture Features in Liver Metastasis Prediction of High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors. *Abdominal Radiology*, 47, 85-93. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03321-3>
- [9] Kelly, C.M., Gutierrez Sainz, L. and Chi, P. (2021) The Management of Metastatic GIST: Current Standard and Investigational Therapeutics. *Journal of Hematology & Oncology*, 14, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01026-6>
- [10] Nishida, T., Sato, S., Ozaka, M., Nakahara, Y., Komatsu, Y., Kondo, M., et al. (2022) Long-Term Adjuvant Therapy for High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors in the Real World. *Gastric Cancer*, 25, 956-965. <https://doi.org/10.1007/s10120-022-01310-z>
- [11] Joensuu, H. (2008) Risk Stratification of Patients Diagnosed with Gastrointestinal Stromal Tumor. *Human Pathology*, 39, 1411-1419. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.06.025>
- [12] Sun, X., Lin, X., Zhang, Q., Li, C., Shu, P., Gao, X., et al. (2024) Safety, Effectiveness and the Optimal Duration of Preoperative Imatinib in Locally Advanced Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Medicine*, 13, e70237. <https://doi.org/10.1002/cam4.70237>
- [13] Penel, N., Le Cesne, A. and Blay, J. (2025) Adjuvant Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor: State of the Art in

2025. *European Journal of Cancer*, **222**, Article ID: 115473. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115473>
- [14] von Mehren, M. (2008) The Role of Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Current Opinion in Oncology*, **20**, 428-432. <https://doi.org/10.1097/cco.0b013e328302ed82>
- [15] DeMatteo, R.P., Ballman, K.V., Antonescu, C.R., Maki, R.G., Pisters, P.W., Demetri, G.D., *et al.* (2009) Adjuvant Imatinib Mesylate after Resection of Localised, Primary Gastrointestinal Stromal Tumour: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **373**, 1097-1104. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60500-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60500-6)
- [16] Joensuu, H., Eriksson, M., Sundby Hall, K., Hartmann, J.T., Pink, D., Schütte, J., *et al.* (2012) One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor: A Randomized Trial. *JAMA*, **307**, 1265-1272. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.347>
- [17] Joensuu, H., Eriksson, M., Sundby Hall, K., Reichardt, A., Hartmann, J.T., Pink, D., *et al.* (2016) Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 244-250. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.62.9170>
- [18] Joensuu, H., Wardelmann, E., Sihto, H., Eriksson, M., Sundby Hall, K., Reichardt, A., *et al.* (2017) Effect of *kit* and *pdgfra* Mutations on Survival in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors Treated with Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **3**, Article No. 602. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5751>
- [19] Casali, P.G., Le Cesne, A., Velasco, A.P., Kotasek, D., Rutkowski, P., Hohenberger, P., *et al.* (2021) Final Analysis of the Randomized Trial on Imatinib as an Adjuvant in Localized Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG), the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), UNICANCER, French Sarcoma Group (FSG), Italian Sarcoma Group (ISG), and Spanish Group for Research on Sarcomas (geis). *Annals of Oncology*, **32**, 533-541. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.004>
- [20] Raut, C.P., Espat, N.J., Maki, R.G., Araujo, D.M., Trent, J., Williams, T.F., *et al.* (2018) 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. *JAMA Oncology*, **4**, e184060. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4060>
- [21] Brinch, C.M., Aggerholm-Pedersen, N., Hogdall, E. and Krarup-Hansen, A. (2022) Medical Oncological Treatment for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)—A Systematic Review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **172**, Article ID: 103650. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103650>
- [22] Blay, J.Y., Schiffler, C., Bouché, O., Brahmi, M., Duffaud, F., Toulmonde, M., *et al.* (2024) A Randomized Study of 6 versus 3 Years of Adjuvant Imatinib in Patients with Localized GIST at High Risk of Relapse. *Annals of Oncology*, **35**, 1157-1168. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2343>
- [23] Kim, Y. and Lee, S.H. (2024) Pathologic Diagnosis and Molecular Features of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Mini-Review. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article ID: 1487467. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1487467>
- [24] Ali, R.H., Alsaber, A.R., Mohanty, A.K., Alnajjar, A., Mohammed, E.M.A., Alateeqi, M., *et al.* (2024) Molecular Profiling of KIT/PDGFRΑ-Mutant and Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) with Clinicopathological Correlation: An 18-Year Experience at a Tertiary Center in Kuwait. *Cancers*, **16**, Article No. 2907. <https://doi.org/10.3390/cancers16162907>
- [25] Miyake, K., Kawaguchi, K., Kiyuna, T., Miyake, M., Igarashi, K., Zhang, Z., *et al.* (2018) 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*, **17**, 722-727. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1423223>
- [26] Serrano, C., Álvarez, R., Carrasco, J.A., Marquina, G., Martínez-García, J., Martínez-Marín, V., *et al.* (2023) SEOM-GEIS Clinical Guideline for Gastrointestinal Stromal Tumors (2022). *Clinical and Translational Oncology*, **25**, 2707-2717. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03177-7>
- [27] Heinrich, M.C., Jones, R.L., George, S., Gelderblom, H., Schöffski, P., von Mehren, M., *et al.* (2024) Ripretinib versus Sunitinib in Gastrointestinal Stromal Tumor: ctDNA Biomarker Analysis of the Phase 3 INTRIGUE Trial. *Nature Medicine*, **30**, 498-506. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02734-5>
- [28] Indio, V., Ravegnini, G., Astolfi, A., Urbini, M., Saponara, M., De Leo, A., *et al.* (2020) Gene Expression Profiling of PDGFRA Mutant GIST Reveals Immune Signatures as a Specific Fingerprint of D842V Exon 18 Mutation. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 851. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00851>
- [29] Kawabata, K., Takahashi, T., Nishida, T., Kurokawa, Y., Yamamoto, K., Saito, T., *et al.* (2025) Clinical Impact of Primary and Secondary KIT Mutations on the Efficacy of Molecular-Targeted Therapies in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Gastric Cancer*, **28**, 899-910. <https://doi.org/10.1007/s10120-025-01639-1>
- [30] (2023) GIST: Molecular Profiling Suggests 2nd Therapy. *Cancer Discovery*, **13**, 521-522.
- [31] Gebreyohannes, Y.K., Burton, E.A., Wozniak, A., Matusow, B., Habets, G., Wellens, J., *et al.* (2018) PLX9486 Shows

- Anti-Tumor Efficacy in Patient-Derived, Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant KIT-Mutant Xenograft Models of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clinical and Experimental Medicine*, **19**, 201-210. <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0541-2>
- [32] Joensuu, H., Eriksson, M., Sundby Hall, K., Reichardt, A., Hermes, B., Schütte, J., *et al.* (2020) Survival Outcomes Associated with 3 Years vs 1 Year of Adjuvant Imatinib for Patients with High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of a Randomized Clinical Trial after 10-Year Follow-Up. *JAMA Oncology*, **6**, 1241-1246. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2091>
- [33] Nikanjam, M., Kato, S. and Kurzrock, R. (2022) Liquid Biopsy: Current Technology and Clinical Applications. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01351-y>
- [34] 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>
- [35] Maier, J., Lange, T., Kerle, I., Specht, K., Bruegel, M., Wickenhauser, C., *et al.* (2013) Detection of Mutant Free Circulating Tumor DNA in the Plasma of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor Harboring Activating Mutations of *ckit* or *pdgfra*. *Clinical Cancer Research*, **19**, 4854-4867. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-0765>
- [36] Matheus, G.T.F.U., Ribeiro, D.M., Menegat, A.L.R.S., Menegat, B.L.R.S., Aguiar, I.J.M., de Souza Wagner, P.H., *et al.* (2025) Prognostic Significance of Circulating Tumor DNA Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Time-to-Event Data. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **56**, Article No. 153. <https://doi.org/10.1007/s12029-025-01271-3>
- [37] Calderillo-Ruíz, G., Pérez-Yepez, E.A., García-Gómez, M.A., Millan-Catalan, O., Díaz-Romero, C., Ugalde-Silva, P., *et al.* (2024) Genomic Profiling in GIST: Implications in Clinical Outcome and Future Challenges. *Neoplasia*, **48**, Article ID: 100959. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100959>