

伊马替尼耐药胃肠间质瘤治疗药物的研究进展

岳欣, 胡均

天津医科大学肿瘤医院 结直肠科, 天津 300060

摘要: 胃肠间质瘤是胃肠道发生频率最高的间质来源的恶性肿瘤, 彻底手术切除是其获得根治的唯一方法, 但术后复发和转移的频率较高。伊马替尼在 2002 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于胃肠间质瘤的治疗, 但治疗失败的病例依然不可避免。原发耐药和继发耐药是伊马替尼治疗胃肠间质瘤失败的主要耐药机制。相关指南推荐已获批准的用于伊马替尼治疗失败后的酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼和瑞戈非尼作为二、三线药物治疗, 同时 ATP 类似物索拉非尼、尼洛替尼、帕唑帕尼、帕纳替尼和马赛替尼, 其他 TKI 药物, 如达沙替尼、瓦塔拉尼、莫特塞尼, 以及其他靶向治疗药物依维莫司和 ganetespib 在临床试验中显示出对伊马替尼耐药胃肠间质瘤有效。综述伊马替尼治疗失败后用于临床治疗胃肠间质瘤的治疗药物的作用机制、临床应用、作用特点和主要副作用, 为临床胃肠间质瘤的治疗药物选择提供参考。

关键词: 伊马替尼; 胃肠间质瘤; 耐药; 舒尼替尼; 瑞戈非尼

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)11-1871-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.043

Research progress on drugs for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor

YUE Xin, HU Jun

Department of Colorectal Oncology, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract: Gastrointestinal stromal tumor is the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. Surgical resection is the mainly treatment for gastrointestinal stromal tumor, but metastasis and recurrence are frequent. Imatinib was approved by FDA for the treatment of gastrointestinal stromal tumors in 2002. Treatment failure from resistance to imatinib is unavoidable for its primary and secondary drug resistance. Sunitinib and regorafenib are approved as second- and third-line agents for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. ATP mimetics, such as sorafenib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, and masitinib provide clinical benefit in clinical trials for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. In addition, some other TKI agents such as dasatinib, vatalanib, and motesanib, and targeted therapeutic agents everolimus and ganetespib are effective. This article reviewed mechanism of action, clinical application, function, and main side effects of drugs for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor to provide reference for drug selection on clinics of gastrointestinal stromal tumors.

Key words: imatinib; gastrointestinal stromal tumor; drug resistant; sunitinib; regorafenib

胃肠间质瘤是胃肠道发生频率最高的间质来源的恶性肿瘤, 目前的学说认为发生于胃肠道 Cajal 间质细胞^[1]。胃肠间质瘤对放疗化疗不敏感, 彻底手术切除是其获得根治的唯一方法, 但术后复发和转移的频率较高。手术无法切除的复发、转移的晚期胃肠间质瘤预后差, 生存短。随着胃肠间质瘤被发现多数源于 KIT/PDGFRA 的突变所致, 针对这一机制的小分子酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼被引入晚

期胃肠间质瘤的治疗。伊马替尼在 2002 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于胃肠间质瘤的治疗, 并显著改善了胃肠间质瘤的生存获益^[2]。尽管伊马替尼在晚期胃肠间质瘤获得 18~20 月的无进展生存期和 51~57 月的总生存期, 但治疗失败的病例依然不可避免。治疗失败的主要原因是发生耐药^[3], 本文对伊马替尼耐药机制和伊马替尼耐药之后的治疗药物的情况加以总结。

收稿日期: 2016-09-21

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81101870)

作者简介: 岳欣 (1972—), 男, 天津人, 博士, 副主任医师, 从事消化道肿瘤外科工作。Tel: (022)23340123-1071 E-mail: yuexin@tjmuch.com

1 伊马替尼耐药机制

1.1 原发耐药

接受伊马替尼治疗的患者高达 15% 出现原发耐药, 即意味着在伊马替尼开始治疗 6 月内出现疾病进展。原发耐药的发生与胃肠间质瘤的基因型关系密切。不同的基因型胃肠间质瘤对于伊马替尼的敏感程度相异, 11 外显子突变的有效率是 80%, 9 外显子突变是 40%, 野生型胃肠间质瘤有效率是 14%, 除 18 外显子 D842v 突变之外的 PDGFRA 突变有效率为 66%^[4]。所以原发耐药多发生于野生型胃肠间质瘤、KIT9 号外显子突变、PDGFRA 的 D842v 突变。一般认为原发耐药与其 ATP 结合位点显示对伊马替尼的亲和力低的构象特点相关。近来有研究发现, 在某些非突变的胃肠间质瘤中检测出下游感受器出现突变, 如 BRAF, 提示与原发耐药相关。在药物代谢方面, 血药浓度低也可能是原发耐药的原因之一^[5]。

1.2 继发耐药

疾病进展发生于持续治疗 6 月以上, 一般多出现在治疗 2 年以上, 这被称为继发耐药, 这部分占治疗患者的 40%~50%, 是伊马替尼治疗失败的最多的原因。继发耐药的最主要的机制就是继发突变, 继发突变往往发生于最初具有 KIT 突变的患者, 也有少数发生于 PDGFR 突变的患者。继发突变常常发生在激酶区域的 ATP 结合位点 (13、14 号外显子) 或激酶的激活回路 (17、18 号外显子)。在野生型胃肠间质瘤未发现继发的 KIT 或 PDGFR 突变。病理活检和突变分析发现, 复发病灶常呈多克隆起源, 并伴各自独特的突变。继发突变最多见的突变是 T670I, 被定义为“守门人 (gatekeeper)”突变。正常的 KIT、苏氨酸 670 形成氢键稳定伊马替尼, 进而允许其进入疏水位点, 而当苏氨酸被构象较大的异亮氨酸替代后, 伊马替尼就不能结合形成稳定结合进入疏水位点。类似的还有发生在 654 位置的缬氨酸被丙氨酸替代 (Val654Ala)。另外一个 KIT 突变涉及激酶激活回路的酪氨酸被天门冬氨酸替代 (Tyr823Asp), 也阻碍伊马替尼的结合。除了继发突变这一主要机制外, 可能机制还包括: 基因扩增导致的 KIT 过表达; 其他替代途径的激活和 KIT 的丢失; 功能性耐药 (发生于 KIT 和 PDGFR 的非 IM 结合区域的突变)^[6]。

2 伊马替尼治疗失败后的治疗药物

针对伊马替尼治疗失败的病例, 美国国家综合

癌症网络组织 (NCCN) 的胃肠间质瘤治疗指南推荐同属酪氨酸激酶抑制剂的舒尼替尼和瑞戈非尼作为二、三线药物治疗, 而在上述药物治疗失败的基础可以考虑索拉菲尼、尼洛替尼和达沙替尼^[7-9]。就伊马替尼治疗失败后用于临床治疗胃肠间质瘤的治疗药物, 从作用机制、临床应用、作用特点和主要副作用进行比较、说明。

2.1 已获批准的用于伊马替尼治疗失败后的酪氨酸激酶抑制剂

除伊马替尼外, 酪氨酸激酶抑制剂类药物舒尼替尼和瑞戈非尼被美国 FDA 批准并被 NCCN 治疗指南推荐为晚期胃肠间质瘤一线伊马替尼治疗失败后的二、三线治疗用药。

2.1.1 舒尼替尼 (sunitinib) 辉瑞公司开发, 2006 年美国 FDA 批准用于伊马替尼耐药或不能耐受的胃肠间质瘤的治疗。同伊马替尼一样, 舒尼替尼也属于小分子酪氨酸激酶抑制剂, 通过与 KIT 和 PDGFRA 激酶的 ATP 结合位点结合发挥作用, 不同之处在于其作用靶点多。其结合特性不同于伊马替尼, 除了抑制 KIT/PDGFR 之外, 它还有效地抑制 VEGFR 和 RET 酪氨酸激酶, 兼具抑制癌激酶和抗血管生成特性。舒尼替尼可以压制除了 PDGFRA D842V 之外的其他多数突变。Demetri 等^[10]的一项 III 期随机对照研究使得舒尼替尼被批准为伊马替尼治疗失败的晚期伊马替尼的二线用药。在这项研究中, 与安慰剂组比较, 舒尼替尼治疗组在肿瘤进展时间 (27.3 周 vs 6.4 周)、无进展生存时间 (24.1 周 vs 6 周)、部分缓解率 (7% vs 0%)、疾病稳定率 (58% vs 48%) 等指标上呈现明显优势, 尽管允许安慰剂组交叉至治疗组, 但治疗组总生存仍优于安慰剂组, 重度不良反应发生率处于可接受范围 (20% vs 5%), 但 9% 患者因不良反应中断治疗。舒尼替尼的不良反应有贫血、粒细胞减少、疲劳、腹泻、皮肤褪色、恶心等, 还经常伴发手足综合征。舒尼替尼的推荐给药方式是每日口服 50 mg, 连用 4 周, 休息 2 周; 也可以采用连续用药方案, 即每日口服 37.5 mg, 不间断应用。舒尼替尼对伊马替尼治疗失败的病例能进一步发挥疗效, 但并非所有该类患者都受益, 舒尼替尼对于 KIT 突变患者二次突变位于 13 或 14 外显子的疗效优于 17 外显子二次突变。而且, 经过数月的治疗, 通常也会出现新的突变, 伴随着疾病的重新进展。研究认为二次突变点的位置是舒尼替尼产生耐药的原因之一。

2.1.2 瑞戈非尼 (regorafenib) 拜耳公司开发, 美国 FDA 在 2013 年批准用于晚期胃肠间质瘤的一个多靶点磷酸激酶抑制剂, 也是 NCCN 推荐的治疗晚期胃肠间质瘤的三线治疗药物。瑞戈非尼作用的激酶靶点涉及肿瘤增殖相关的原癌基因 (KIT、PDGFRA、RET、RAF1、BRAF)、肿瘤血管生成相关受体 (VEGFR1-3、TIE2)、肿瘤微环境相关的受体 (PDGFR- β 、FGFR-1) 等。George 等^[11]的一项多中心二期临床研究中, 34 例伊马替尼和舒尼替尼耐药的晚期胃肠间质瘤患者接受口服瑞戈非尼 160 mg/d, 连用 21 d, 中断 7 d, 28 d 为一个周期的治疗。其中 33 例患者至少接受了 2 个周期以上的治疗, 临床获益率是 79%, 4 例获得部分缓解, 22 例呈现病情稳定, 中位无进展生存 10 个月。Demetri 等^[12]进行的涉及 17 个国家 57 个医院的 III 期临床研究 (GRID 研究) 中, 199 例伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的晚期胃肠间质瘤患者被随机分配至瑞戈非尼组 (口服 160 mg/d) 和安慰剂组, 用药 3 周, 每 4 周为 1 个周期, 安慰剂组患者疾病进展后可交叉至接受瑞戈非尼治疗, 研究结果显示瑞戈非尼相较安慰剂获得更久的无进展生存 (4.8 月 vs 0.9 月)、更高的疾病控制率 (52.6% vs 9.1%)。基于这些研究, 瑞戈非尼被美国 FDA 和 NCCN 批准和推荐为晚期胃肠间质瘤的三线治疗。瑞戈非尼治疗过程中, 3 度及以上的不良反应该常见的是高血压 (23%)、手足综合征 (20%) 和腹泻 (5%)。

除了上述被美国 FDA 批准的用于晚期胃肠间质瘤的 3 种小分子酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗药物外, 还有一些靶向治疗药物在临床研究中被用于伊马替尼治疗失败的二线、三线及以上的治疗。这些药物包括具有其他适应症的上市靶向治疗药物, 还有一些尚未批准上市的药物。

2.2 ATP 类似物

这是一类口服小分子靶向治疗药物, 其作用机制是与 ATP 竞争靶向结合激酶的 ATP 结合位点。

2.2.1 索拉非尼 (sorafenib) 拜耳公司开发, 2005 年上市, 是小分子联芳胺类多激酶抑制剂, 在结构和作用的激酶组上类似瑞戈非尼, 对 KIT、VEGFR、FLT3、PDGFRA/B 酪氨酸激酶具有很强的作用, 并且对细胞内特定的丝氨酸/苏氨酸激酶有微弱的作用, 包括 RAF1 和 BRAF。Heinrich 等^[13]在体外实验中证实索拉非尼抑制药物-ATP 结合位点和激活回路发生突变的伊马替尼耐药的激酶, 但发生在

KIT 的 D816 密码子和 PDGFRA 的 842 密码子的替代是例外。索拉非尼比伊马替尼和舒尼替尼能更有效地抑制具有耐药 KIT 突变的激酶活性。Park 等^[14]在一项 II 期临床研究中对伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的患者给予口服索拉非尼 400 mg、每日 2 次的治疗至疾病进展, 部分缓解率 13%, 疾病稳定率 52%, 治疗 24 周的疾病控制率是 36%, 无进展生存和总生存分别达到了 4.9、9.7 个月。Montemurro 等^[15]在一项回顾性研究中, 将索拉非尼设置为伊马替尼、舒尼替尼、尼罗替尼之后的三线或四线治疗, 获得了 10% 的部分缓解和 57% 的疾病稳定, 中位无进展生存达到了 6.4 个月。索拉非尼治疗最常见的 3 度以上的不良反应包括手足皮肤反应 (16%)、贫血 (7%)、肝酶或胆色素升高 (7%)、高血压 (5%) 和疲乏 (5%)。

2.2.2 尼洛替尼 (nilotinib) 诺华公司开发, 2007 年上市, 第二代的酪氨酸激酶抑制剂, 高度亲和 ABL 激酶的 ATP 结合位点, 体内和体外实验均证实它可以强烈抑制 KIT 和 PDGFRA 激酶突变的细胞。尼洛替尼使用剂量为 400 mg, 每日 2 次, 口服给药。Montemurro 等^[16]在一项三线治疗设置中, 对于伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的病例给予每日 2 次口服尼洛替尼治疗, 结果疾病控制率 47%, 无进展生存 12 周, 总生存 34 周。Sawaki 等^[17]的一项二期三线治疗研究 24 周时疾病控制率为 29%, 中位无进展生存 113 d, 中位总生存 310 d。但在 Reichardt 等^[18]的 III 期临床研究中, 248 例患者按 2:1 的比例分别进入尼洛替尼治疗组和最佳支持组, 得出两组无进展生存无明显差异的结论, 但事后子集分析显示治疗组能提供更久的总生存时间。由于 III 期临床研究未显示出明显的阳性结果, 尼洛替尼在胃肠间质瘤治疗中被终止了, 但对于不耐受伊马替尼治疗的 11 外显子突变的患者可以考虑使用, 鉴于其不良反应相对轻微。

2.2.3 帕唑帕尼 (pazopanib) 葛兰素史克开发, 2009 年上市, 是一种口服小分子多激酶抑制剂, 作用靶点是 KIT、VEGFR1-3 和 PDGFR (α 和 β)。Ganjoon 等^[19]在多中心 II 期临床研究中给予经多线治疗失败的晚期胃肠间质瘤患者每日口服帕唑帕尼 800 mg 治疗, 48% 的患者观测到稳定, 24 周时无进展率为 17%, 中位无进展生存期 1.9 个月, 中位总生存期 10.7 个月。Ramaswamy 等^[20]的临床研究报道的该药物在多线治疗失败的胃肠间质瘤治疗中无

进展生存期达到 11.9 个月。II 期随机 PAZOGIST 研究对比帕唑帕尼和最佳支持治疗伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的胃肠间质瘤, 4 个月的无进展生存率治疗组优于最佳支持组 (45% vs 18%)。3 度以上的不良反应发生率 72%, 高血压的发生率 37%。数据显示帕唑帕尼的疗效并不优于瑞戈非尼。

2.2.4 帕纳替尼(ponatinib) Ariad 公司开发, 2012 年上市, 是一种 ATP 竞争性 KIT 抑制剂, 可以抑制 ABL、T315I-突变的 ABL、VEGFR、PDGFR、FGFR、EPH 受体、SRC 家族激酶、KIT、RET、TIE2 和 FLT3 等。一项 II 期非随机研究的初步结果显示^[7], 多线治疗失败的胃肠间质瘤患者接受 45 mg/d 治疗, 最初 11 外显子突变的患者临床收益率达到 55%。常见不良反应包括皮疹、疲乏、肌痛、干皮和头痛。

2.2.5 马赛替尼(masitinib) 目前未上市, 处于 III 期临床阶段, 是一个新的 TKI 药物, 具有比伊马替尼更强的选择性和活性, 可以抑制 KIT 和 PDGFRA 受体。针对野生型胃肠间质瘤和跨膜 KIT 突变作用可能强于伊马替尼。该药物的使用剂量为每日 7.5 mg/kg。在一项小型随机临床研究中, 伊马替尼治疗失败的患者随机接受马赛替尼和舒尼替尼治疗, 马赛替尼组较舒尼替尼组无进展生存期稍短, 但总生存期更长^[21]。Blay 等^[22]应用该药物在未经伊马替尼治疗的晚期胃肠间质瘤获得了 41 个月的无进展生存期和 4 年总生存率 72%。主要的毒副作用是皮疹、粒细胞减少和腹痛。

2.3 其他 TKI 药物

2.3.1 达沙替尼(dasatinib) Bristol-Myers Squibb 公司开发, 2006 年上市。达沙替尼是 BCR-ABL 和 SRC 家族激酶的抑制剂, 同时也对 KIT 和 PDGFR 具有抑制作用。II 期临床研究中, 达沙替尼 70 mg 口服每日 2 次治疗对于伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的病例, 部分缓解率 32%, 21% 的患者在 6 个月无进展生存, 中位无进展生存期和总生存期分别是 2、19 个月, 而野生型胃肠间质瘤的无进展生存期是 8.4 个月。其不良反应主要发生在胃肠道或肺 (3 度 48%, 4 度 5%)^[23]。

2.3.2 瓦塔拉尼(vatalanib) 目前未上市, 处于 II 期临床研究阶段, 也是一个激酶抑制剂, 可以作用于 KIT、PDGFR 和 VEGFR。Joensuu 等^[24]的 II 期临床研究, 在伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的病例中, 每日口服 1 250 mg 瓦塔拉尼, 40% 的患者临床获益。该药耐受良好, 不良反应有高血压、恶心

和眩晕。

2.3.3 莫特塞尼(motesanib) 目前未上市, 处于 II 期临床研究阶段。是一个针对 VEGF、PDGF 和 KIT 受体的口服抑制剂。Benjamin 等^[25]的多中心 II 期临床研究表明, 该药治疗伊马替尼耐药的胃肠间质瘤的客观有效率为 3%, 59% 的患者疾病稳定, 中位无进展生存期 16 周。该试验中莫特塞尼的使用剂量为 125 mg/d, 口服给药。主要不良反应包括高血压、疲乏和腹泻。

2.4 其他靶向治疗药物

KIT/PDGFR 是胃肠间质瘤的主要发病机制, 所以激酶抑制剂类药物在该病的治疗中占主导地位, 但不排除其他通路和致病机制的存在, 尤其在耐药胃肠间质瘤中, 其他旁路激活也是可能的继发耐药机制之一。其他一些治疗药物也在初步的临床研究中显示出一定的疗效, 如热休克蛋白合成抑制剂和 mTOR 抑制剂等。

2.4.1 依维莫司(everolimus) 由诺华公司开发, 2009 年上市, 是一种口服 mTOR 抑制剂。在 Schöffski 等^[26]的 II 期研究中, 该药联用伊马替尼, 对于仅对伊马替尼治疗失败的病例和伊马替尼和其他 TKI 治疗失败的病例, 剂量设置分别为伊马替尼 600 mg/d 联合依维莫司 2.5 mg/d, 无进展生存期分别是 1.9、3.5 个月, 总生存期是 14.9、10.7 个月, 前组 36% 获得病情稳定, 后一组 2% 的部分缓解, 43% 的病情稳定。常见的不良反应是腹泻、恶心、疲乏和贫血。

2.4.2 ganetespib 目前未上市, 处于 II 期临床研究阶段。该药是一个 Hsp90 的强效合成抑制剂。早期的临床研究和临床前研究显示了其安全性和对于携带 PDGFRAD842v 突变的胃肠间质瘤的有效性。Demetri 等^[27]的研究招募先前治疗失败的患者给予该药每周 2 000 mg/m², 连用 3 周, 停药 1 周, 52% 的患者病情稳定, 但客户蛋白的配对活检分析并未显示出对于 KIT 激活和其下游通路的抑制延长, 提示剂量尚待调整。20% 以上的患者出现 1~2 度的不良反应, 包括腹泻、疲乏、恶心、呕吐、碱性磷酸酶升高、失眠、腹痛等。

3 结语

作为一个 C-kit 激酶抑制剂, 伊马替尼于 2000 年第一次开始应用于临床, 由于其显示出的良好的有效性和耐受性, 从而被强烈推荐为晚期胃肠间质瘤的一线用药, 并成为恶性肿瘤靶向治疗的典范,

但该药的耐药问题也是临床关注的热点^[28-30]。基于大宗临床随机试验获得的有效数据,舒尼替尼和瑞戈非尼被确立为二线和三线治疗药物,应用于伊马替尼耐药的胃肠间质瘤。除此之外,一些其他的针对 C-kit 和 PDGFR 的酪氨酸抑制剂类药物和针对其他信号通路的药物也在早期临床试验和临床前试验中显示出潜在有效性,但仍需要经过进一步的全面评估。笔者建议在胃肠间质瘤的临床诊治中,争取每例患者均应及时、全面地进行基因突变分析,不只是治疗初始,还应涵盖患者出现疑似耐药时,确立基因突变的结果与药物疗效、耐药发生等之间的相关联系,相信伴随着对于胃肠间质瘤的发病机制以及其耐药机制的研究的逐渐深入,会有更多的治疗靶点被发掘出来,进而会催生更多不同作用机制和作用于不同信号通路的靶向治疗药物,会更加完善胃肠间质瘤的靶向治疗,更好地解决伊马替尼耐药之后地胃肠间质瘤的治疗问题。

本文从耐药机制以及伊马替尼以后的其他靶向治疗药物的比较分析,为临床治疗胃肠间质瘤的药物选择提供参考,并对药物临床疗效、治疗特点及副反应进行分析讨论,并通过上述靶向药物临床研究比较,希望为临床用药选择提供参考。

参考文献

- [1] Ravegnini G, Nannini M, Sammarini G, *et al.* Personalized medicine in gastrointestinal stromal tumor (GIST): clinical implications of the somatic and germline DNA analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 15592-15608.
- [2] 曹 晖, 汪 明. 胃肠间质瘤诊断与治疗的新挑战——从循证医学到精准医学的思考与实践 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(1): 17-21.
- [3] van Glabbeke M, Verweij J, Casali P G, *et al.* Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24): 5795-5804.
- [4] Comandone A, Boglione A. The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST [J]. *Recenti Prog Med*, 2015, 106(1): 17-22.
- [5] Miranda C, Nucifora M, Molinari F, *et al.* KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6):1769-1776.
- [6] Gounder M M, Maki R G. Molecular basis for primary and secondary tyrosine kinase inhibitor resistance in gastrointestinal stromal tumor [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(Suppl 1): S25-S43.
- [7] Bauer S, Joensuu H. Emerging agents for the treatment of advanced, imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors: current status and future directions [J]. *Drugs*, 2015; 75(12): 1323-1334.
- [8] Lamba G, Ambrale S, Lee B, *et al.* Recent advances and novel agents for gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5: 21.
- [9] Jeong W, Doroshow J H, Kummar S. US FDA approved oral kinase inhibitors for the treatment of malignancies [J]. *Curr Probl Cancer*, 2013, 37(3): 110-144.
- [10] Demetri G D, van Oosterom A T, Garrett C R, *et al.* Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2006, 368(9544): 1329-1338.
- [11] George S, Wang Q, Heinrich M C, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(19): 2401-2407.
- [12] Demetri G D, Reichardt P, Kang Y K, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 295-302.
- [13] Heinrich M C, Marino-Enriquez A, Presnell A, *et al.* Sorafenib inhibits many kinase mutations associated with drug-resistant gastrointestinal stromal tumors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(8): 1770-1780.
- [14] Park S H, Ryu M H, Ryoo B Y, *et al.* Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(6): 2377-2383.
- [15] Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, *et al.* Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(5): 1027-1031.
- [16] Montemurro M, Schöffski P, Reichardt P, *et al.* Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(13): 2293-2297.
- [17] Sawaki A, Nishida T, Doi T, *et al.* Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor [J]. *Cancer*, 2011, 117(20): 4633-4641.

- [18] Reichardt P, Blay J Y, Gelderblom H, *et al.* Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7): 1680-1687.
- [19] Ganjoo K N, Villalobos V M, Kamaya A, *et al.* A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1): 236-240.
- [20] Ramaswamy A, Pande N, Shetty O, *et al.* Pazopanib in metastatic multiply treated progressive gastrointestinal stromal tumors: feasible and efficacious [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(4): 638-643.
- [21] Adenis A, Blay J Y, Bui-Nguyen B, *et al.* Masitinib in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib: a randomized controlled open-label trial [J]. *Ann Oncol*, 2014; 25(9): 1762-1769.
- [22] Blay J, Cesne A L, Bui N B, *et al.* Overall survival benefit with masitinib mesylate in imatinib-naive, locally advanced, or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST): 4-years follow-up of the French Sarcoma Group phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4 Suppl): 85.
- [23] Trent J C, Wathen K, von Mehren M, *et al.* A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15 Suppl. 1): 10006.
- [24] Joensuu H, De Braud F, Grignani G, *et al.* Vatalanib for metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant to imatinib: final results of a phase II study [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(11): 1686-1690.
- [25] Benjamin R S, Schöffski P, Hartmann J T, *et al.* Efficacy and safety of motesanib, an oral inhibitor of VEGF, PDGF, and Kit receptors, in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(1): 69-77.
- [26] Schöffski P, Reichardt P, Blay J Y, *et al.* A phase I-II study of everolimus (RAD001) in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(10): 1990-1998.
- [27] Demetri G D, Heinrich M C, Chmielowski B, *et al.* An open-label phase II study of the Hsp90 inhibitor ganetespib (STA-9090) in patients (pts) with metastatic and/or unresectable GIST [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15 Suppl): 10011.
- [28] Cheloni G, Tantarli M. The culture repopulation ability (CRA) assay and incubation in low oxygen to test antileukemic drugs on imatinib-resistant CML stem-like cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1465: 73-85.
- [29] Guerra B, Martín-Rodríguez P, Díaz-Chico J C, *et al.* CM363, a novel naphthoquinone derivative which acts as multikinase modulator and overcomes imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia [J]. *Oncotarget*, 2016, doi: 10.18632/oncotarget.11425.
- [30] Chakraborty S N, Leng X, Perazzona B, *et al.* Combination of JAK2 and HSP90 inhibitors: an effective therapeutic option in drug-resistant chronic myelogenous leukemia [J]. *Genes Cancer*, 2016, 7(5-6): 201-208.