

·XXXX·

胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识^Δ

中国药师协会精准药理学工作委员会,中国药师协会肿瘤专科药师分会,《胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识》编写组

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(XXXX)XX-0001-14



摘要 目的 为指导胃肠间质瘤(GIST)靶向药物伊马替尼的个体化用药管理,提高患者生存率、改善患者生活质量提供参考。方法 采用名义群体法,由多学科(临床、药学、循证)专家组成编写组,经共同讨论确定《胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识》编写大纲。编写组专家针对大纲涉及内容进行系统检索、分析、归纳,并根据我国现状、临床需求和研究证据制订相关共识。由临床经验丰富的多学科专家组成外审专家组。采用德尔菲法问卷方式,开放收集专家的外审意见,并对意见进行整理、归纳、分析、反馈、修订,最终形成共识。**结果与结论** 本共识内容包括伊马替尼针对GIST的新辅助治疗、手术切除后具有明显复发风险的成人患者的辅助治疗、复发转移性或不可切除患者的药物治疗的临床应用;药学监测及其长期用药管理。本共识的发布为我国医疗机构在GIST患者个体化用药管理方面提供了规范化的流程与方法,对提高伊马替尼的临床疗效、保障用药安全具有重要意义。

关键词 胃肠间质瘤;伊马替尼;个体化用药;专家共识

Consensuses of Chinese experts on individualized medication management of imatinib for gastrointestinal stromal tumors

Precision Pharmacy Working Committee of the Chinese Pharmacists Association, the Oncology Specialist Pharmacist Branch of the Chinese Pharmacists Association, the Writing Group of the *Consensuses of Chinese experts on individualized medication management of imatinib for gastrointestinal stromal tumors*

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide reference for guiding the individualized drug therapy management of gastrointestinal stromal tumor (GIST) with imatinib, with the goal of enhancing patient survival rates and improving their quality of life. **METHODS** Using a nominal group technique, a multidisciplinary (clinical, pharmaceutical and evidence-based) expert panel was formed to create the consensus outline through joint discussions. The expert panel conducted systematic retrieval, analysis, and summarization of the outline's content, and reached relevant consensus based on China's current situation, clinical needs, and research evidence. An external expert panel was also formed, comprising experienced multidisciplinary experts in clinical practice. Delphi method questionnaire was employed to openly collect the external experts' opinions, which were then organized, summarized, analyzed, provided with feedback, revised, and finally formed into a consensus. **RESULTS & CONCLUSIONS** The drafting of this consensus included the clinical application of imatinib in neoadjuvant therapy for GIST patients, adjuvant therapy for adult patients with significant risk of recurrence after surgical resection, and drug therapy for patients with recurrent, metastatic, or unresectable tumors; pharmaceutical monitoring and long-term medication management. This consensus provides standardized processes and methods for medical institutions in individualized drug therapy management for GIST patients and holds significant importance in improving the clinical efficacy of imatinib and ensuring drug safety.

KEYWORDS gastrointestinal stromal tumor; imatinib; individualized drug therapy; expert consensus

Δ 基金项目 江西省科学技术厅重点研发计划项目(No. 20201BBG71008)

第一作者 魏筱华:主任药师。研究方向:医院药学、临床药理学。
E-mail: wxh-hello@163.com

通信作者 栾家杰:主任药师。研究方向:个体化精准药学。
E-mail: luanjiajie7575@163.com

通信作者 李国辉:主任药师。研究方向:医院药学、肿瘤药学。
E-mail: lgh0603@126.com

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化系统最常见的间叶源性肿瘤,其发病机制主要与基因突变有关,多数为KIT/血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor α , PDGFR α)基因突变^[1]。随着靶向治疗药物的研发上市到现在的广泛应用,GIST的治疗已进入外科手术联合靶向药物治疗的综合模式。

伊马替尼(imatinib, IM)(分子式为 $C_{29}H_{31}N_7O$,分子量为439.60)是一种小分子酪氨酸激酶选择性抑制剂,其作用机制是通过占据包括KIT和PDGFRA在内的几种酪氨酸激酶分子的三磷酸腺苷结合位点来阻止下游蛋白底物的磷酸化,以抑制肿瘤细胞增殖^[2]。研究表明,超过80%的GIST患者在使用IM后取得了良好的临床疗效,GIST患者的总生存时间(overall survival, OS)和无进展生存时间(progression-free survival, PFS)明显延长,为GIST患者带来显著的生存获益^[3]。IM已成为治疗复发转移性或不可切除的GIST一线治疗药物,也是GIST术前治疗及术后辅助治疗的重要药物之一。

然而IM的药代动力学(pharmacokinetics, PK)参数存在显著的个体间差异,GIST患者服用相同剂量的IM,其个体间稳态血浆药物谷浓度(c_{min})却大不相同。研究表明,IM的 c_{min} 与药物效应密切相关,IM体内药物暴露量不足可能影响药物治疗效果^[4],导致耐药发生或疾病进展;而过高的体内药物暴露量可增加患者用药不良反应发生风险。临床联用的多种药物也可影响其体内代谢过程,进而影响IM体内药物暴露量^[5]。而且部分患者因依从性不佳也可能导致体内药物浓度的波动。因此,将IM的血药浓度监测纳入GIST患者的管理,并在治疗期间和剂量调整后持续监测IM的 c_{min} 非常有必要。此外,IM疗效与GIST患者基因突变位点和类型密切相关,我国《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》(2022版)明确指出,对拟行IM治疗的GIST患者,需进行基因检测,以更好地指导GIST靶向药物治疗^[6]。随着IM在GIST患者中的广泛应用,GIST患者生存期明显延长,故对GIST患者实行长期用药管理有着非常重要的意义。

当前,我国医疗机构收治的GIST患者数量正逐年递增,但靶向药物治疗的整体疗效和安全性仍有待提高,规范化、同质化、个体化药物治疗管理理念亟待加强。目前有关GIST的专家共识内容多集中在GIST的临床诊断、治疗等方面,对于IM在GIST患者的个体化用药管理,尤其是药学监测及长期用药管理尚未形成全面、系统的指导规范。因此,临床经验丰富的医师和药师共同合作,首次形成了IM用于GIST患者的个体化用药管理规范专家共识。本共识的发布可进一步解决IM在GIST领域规范化用药问题,为医师、药师等医疗团队成员提供指导性用药参考,进而提高医务人员对GIST患者个体化药物治疗的管理质量、延长患者生存时间、改善患者生活质量。

1 共识制定方法

本共识由中国药师协会精准药学工作委员会与肿瘤专科药师分会联合发起,南昌大学第一附属医院联合皖南医学院第一附属医院、中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院、四川大学华西第二医院作为共同牵头单

位,组织国内23家医院的56名多学科医药专家编写和审定,并在国际实践指南注册与透明化平台完成注册(注册编号为PREPARE-2022CN809)。

本共识采用名义群体法,由多学科(临床、药学、循证)专家组成编写组,采用线上和线下相结合的会议形式共同讨论确定共识编写大纲。其主要内容包括IM在GIST患者中的临床应用、药学监测及长期用药管理。编写组针对大纲涉及内容进行系统检索、分析、归纳,并根据我国现状、临床需求和研究证据制订相关共识。外审专家也是由临床实践经验丰富的多学科专家组成。采用德尔菲法问卷方式,开放收集专家的外审意见,并对意见进行整理、归纳、分析、反馈、修订,最后由牵头单位医药专家召开定稿会进行讨论,并确立共识。

2 IM的临床应用

IM广泛用于GIST新辅助治疗、手术切除后具有明显复发风险的成人患者辅助治疗、复发转移性或不可切除患者的药物治疗。

2.1 适应证

IM的适应证^[7]包括:(1)用于KIT/PDGFRA突变的GIST新辅助治疗(术前评估难以达到R0切除、手术风险高、肿瘤部位特殊,手术可能损害重要脏器功能、需要联合脏器切除以及存在潜在破裂风险的GIST);(2)用于KIT(CD117)阳性GIST完全切除后具有明显复发风险的成人患者的辅助治疗^[8];(3)复发转移性/不可切除GIST。

2.2 治疗时机及疗程

IM治疗GIST的时机及疗程^[7,9]详见表1。

表1 GIST患者IM治疗时机及疗程

分类	治疗时机及疗程
新辅助治疗	术前:推荐术前服用IM 6~12个月,术前1~2周停止服用 术后:术后2~4周再次服用IM治疗
原发GIST	胃来源中危GIST:术后4~8周开始服用IM,建议疗程1年 高危GIST及非胃来源中危GIST:术后4~8周开始服用IM,建议进行至少3年的IM辅助治疗。 是否进一步延长IM辅助治疗时间有待进一步研究
转移GIST	建议持续服用IM直至疾病进展或发生不耐受的副作用

2.3 用法用量

通常成人GIST患者服用IM剂量为400 mg/d,进餐时服用并饮水200 mL,以使胃肠道紊乱的风险降到最小。对于无法正常吞咽胶囊或片剂的患者,可将胶囊或片剂分散于水或苹果汁中。使用片剂时,可将药品分散于不含气体的水或苹果汁中(100 mg片约用50 mL,400 mg片约用200 mL),用勺子搅拌,待药片崩解完全后立即服用^[8]。患者在治疗中如果未能获得满意的疗效,且没有出现严重的药物不良反应,可以考虑将给药剂量从400 mg/d增加到600~800 mg/d,用法为每日2次,每次400 mg,若患者从本药持续获益,可持续接受本药治疗^[6]。

特殊患者由于其特殊的生理病理等因素对IM的PK存在影响,因此IM在特殊患者中的用法用量有所不同,详见表2。

表2 特殊患者IM剂量调整推荐

分类	IM剂量调整推荐
妊娠期妇女	用药需谨慎,权衡利弊;因为IM有引起自然流产和先天性畸形的风险。目前妊娠期妇女服用IM没有临床研究证据的支持
哺乳期妇女	不建议哺乳期妇女服用IM,不得不用时应停止哺乳
肝功能不全患者	轻、中度 轻度肝功能损害并未影响IM或其代谢产物的暴露量,推荐使用最小剂量400 mg/d 重度 重度肝功能损害(总胆红素>3~10倍正常上限且伴转氨酶升高)患者药物暴露量会增加,建议剂量减少25%; 对于治疗过程中出现肝毒性的患者(总胆红素升高>3倍正常上限或转氨酶>5倍正常上限),宜停药,直至胆红素<1.5倍正常上限且转氨酶<2.5倍正常上限,此后可减量继续使用(成人日剂量分别从400、600、800 mg减至300、400、600 mg)
肾功能不全患者	轻度 轻度肾功能损害(肌酐清除率为40~59 mL/min)患者服用IM剂量应不超过600 mg/d 中度 中度肾功能损害(肌酐清除率为20~39 mL/min)患者服用IM剂量应不超过400 mg/d 重度 肾功能损害(肌酐清除率<20 mL/min)的患者应谨慎使用IM
老年患者	与年龄有关的肌酐清除率的降低对IM的PK无明显影响,老年患者无需调整剂量
胃切除患者	手术切除后使用IM辅助治疗时应监测其血药浓度,基于TDM结果合理调整剂量 ^[8,10]

3 药理学监测

IM为GIST患者提供了显著的生存益处,然而其PK参数受多种因素影响,不同患者服用相同剂量IM时其血药浓度呈现显著差异^[11],且GIST临床特征与酪氨酸激酶基因外显子位点的不同突变相关,可针对不同突变采取不同的药物治疗方案^[12]。因此有必要开展IM个体化给药方案设计,实施治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),以调整、优化其治疗方案,提高IM疗效和安全性。

3.1 IM治疗方案设计

3.1.1 基本因素考量

(1)生理病理因素。需要考量的生理病理因素包括:①肝功能不全患者——IM主要经肝脏代谢,肝功能不全可影响IM在体内的暴露,因此必要时需考虑调整给药剂量^[8];②肾功能不全患者——IM药物排泄不经过肾脏,但肾功能不全可能影响患者IM体内的暴露^[12],因此,轻、中度肾功能损害GIST患者服用IM时应减少给药剂量。有严重肾功能损害患者应谨慎使用;③接受胃切除患者——手术切除后使用IM辅助治疗时应监测其血药浓度,基于TDM结果合理调整剂量^[8,10](见表2)。

(2)基因突变因素。大多数GIST是由KIT(约75%)或PDGFRA(10%~15%)基因的激活突变驱动的^[13-14],约10%~15%GIST患者缺乏酪氨酸激酶突变,被称为野生型GIST^[15],IM对GIST的疗效显现需要KIT或PDGFRA突变的存在^[16],因此,野生型GIST患者使用更高剂量的IM并不能增加患者获益,反而可能引起严重不良反应,可选用舒尼替尼治疗。

IM对于KIT外显子11突变的GIST患者疗效最好,而对于KIT外显子9突变者疗效较差。PDGFRA外显子

18突变(包含D842V突变)的GIST患者通常对IM无反应,针对此突变的患者接受阿伐替尼治疗获得的缓解率可达86%^[17-18],推荐选用阿伐替尼,详见表3。

表3 基因突变因素

突变位点	IM疗效
PDGFRA外显子18	通常对IM无反应,推荐选用阿伐替尼 ^[17-18]
KIT外显子11	IM对于KIT外显子11突变的GIST患者疗效最好 ^[19-20]
KIT外显子9	疗效较差,推荐剂量为每日600 mg,耐受良好者可提高至800 mg ^[19-20]

(3)药物相互作用。IM在肝内主要经细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)3A4代谢^[21],因此,当IM与肝药酶的诱导剂或抑制剂联用时,可能对IM的体内暴露量产生影响,造成由于代谢过快而降低疗效或代谢减慢而产生毒性。IM还可通过抑制药物转运体和代谢酶,影响环孢素、辛伐他汀、美托洛尔、对乙酰氨基酚、香豆素和左旋甲状腺素等药物的体内暴露量^[8](见表4)。

表4 IM药物相互作用

类型	举例	机制	建议
肝药酶诱导剂	地塞米松、苯妥英、卡马西平、圣-约翰草	IM由于代谢过快而降低疗效	IM剂量应至少增加50% ^[21]
肝药酶抑制剂	酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、利托那韦和伏立康唑	IM代谢减慢而产生毒性	需谨慎联用 ^[8]
CYP3A4底物	环孢素、辛伐他汀	IM增强经CYP3A4代谢的其他药物的血药浓度	同时服用IM和治疗窗狭窄的以CYP3A4为底物的药物需谨慎 ^[22-24]
CYP2C9、CYP2C19	华法林	IM在体外还可抑制CYP2C9和CYP2C19的活性	应短期监测凝血酶原时间
CYP2D6	美托洛尔	IM400 mg剂量,每天2次对CYP2D6诱导的美托洛尔代谢的抑制作用产生较弱的影响 ^[25]	IM与CYP2D6诱导剂(如美托洛尔)合用,不存在药物间相互作用的危险因素,可不必调整剂量
非甾体抗炎药	对乙酰氨基酚	IM抑制对乙酰氨基酚葡萄糖酸化,可能引起肝毒性和肝功能衰竭	使用IM的患者限制使用对乙酰氨基酚,对乙酰氨基酚的日给药量不得超过1300 mg ^[26] ,并且建议密切监测肝功能
甲状腺激素类	左旋甲状腺素	可能诱导非脱碘清除	建议在IM治疗开始时将左旋甲状腺素替代治疗剂量增加2倍,同时密切监测甲状腺功能 ^[23,27]

(4)饮食对药物的影响。高脂饮食可轻微降低IM的吸收,使其 c_{max} 和AUC分别降低11%和7.4%, t_{max} 延后1.5 h,但差异无统计学意义,食物与IM的生物利用度并无直接相关性^[28],但为了使胃肠道紊乱的风险降低到最小,建议进餐时服用。此外,葡萄柚(西柚)等食物可能升高IM血药浓度,增加毒副作用,用药期间应避免食用葡萄柚(西柚)及其制品^[8]。

3.1.2 耐药性

IM耐药仍然是目前的难题。对IM的耐药分为两种:一种是原发性耐药,即肿瘤在治疗的前6个月内出现进展;另一种是继发性耐药,即初始IM治疗有效,6个月后肿瘤出现进展^[2]。据统计,约14%的GIST患者对IM属于原发性耐药^[29],近50%的患者在2年内出现继发性

耐药^[30]。对于GIST患者而言,最常见的*KIT*突变发生在外显子11(约66%),而最常见的*PDGFRA*突变发生在外显子18(5.6%)^[15],这些原发性突变相互排斥。然而,患者可能在同一基因上存在一个或多个突变,这主要是由于在治疗过程中可能出现继发性耐药突变^[31]。对IM耐药的GIST患者其治疗方案可能包括改用舒尼替尼、增加剂量和外科干预以限制进展速度^[32],但两者证据有限。美国FDA批准舒尼替尼用于治疗对IM耐药的GIST^[33]。在耐药后也可在IM停止后再次使用IM作为三线治疗,但是不如作为三线治疗的瑞戈非尼有效^[34]。

3.1.3 药物耐受性

虽然IM通常耐受性良好,但也可能因药物引起的不良反应需要减少剂量,甚至停药。有研究者对长期服用IM的GIST患者(400 mg/d)进行了随访和统计,发现在5年内约有16.5%的患者因IM导致的不良反应停药,而需减少药物剂量的患者比例则更高,达28.5%^[35],且这一现象在年龄较大的患者中更为明显^[36]。对IM标准剂量方案(400 mg/d)不耐受的患者,可将400 mg分早晚两次服用或将剂量减少至300 mg/d。国内一项研究显示,对IM 400 mg/d不耐受的GIST患者,300 mg/d的剂量也能提供足够的血浆药物浓度和良好的疾病控制,并且能减轻不良应对患者的影响^[37]。

3.1.4 药物基因多态性

IM是外排转运蛋白P-糖蛋白(由*ABCB1*编码)和乳腺癌耐药蛋白[breast cancer resistance protein, BCRP(由*ABCG2*编码)]的底物。此外,包括有机阴离子转运蛋白家族在内的其他转运蛋白,如OATP1A2(由*SLCO1A2*编码)也参与了IM的转运过程。IM在肝内主要经CYP3A4和CYP3A5代谢为其活性代谢物CGP74588,这些基因均具有高度多态性^[21]。目前,对IM个体化治疗的研究主要集中在药物代谢酶和转运体的遗传多态性上^[38]。

尽管研究者们针对药物基因多态性(*CYP3A5* rs776746、*ABCB1* rs1045642、*SLCO1B3* rs4149117 和 *SLCO1A2* rs4148978 等)对IM代谢转运的影响进行了大量研究^[38-42],然而仍存在不少争议,因此目前暂无明确证据支持根据药物基因多态性进行个体化剂量的调整。

3.1.5 其他

GIST主要发生在60~65岁的成年人中^[43],而60岁以上的人由于代谢较慢,血药浓度相对稳定^[44]。有PK模型描述了IM清除率和体重之间的正相关关系^[45]。性别也被报道可影响IM的代谢,在相同的剂量下,女性患者的 c_{min} 显著高于男性,产生这种现象的原因可能是男女之间体重指数、体表面积以及代谢水平的差异^[46],但是这种差异暂不足以说明不同性别之间剂量调整的必要性^[47]。

3.2 治疗药物监测

3.2.1 治疗药物监测的必要性

GIST患者服用相同初始剂量的IM后,患者PK参数均呈现较大个体间及个体内差异,中国人群的研究数据亦表明,GIST患者服用400 mg/d初始剂量的IM,患者间 c_{min} 差异可高达7.06倍^[48]。研究表明,IM的临床疗效、不良反应发生风险与 c_{min} 等指标密切相关^[49],IM的 c_{min} 维持在阈值以上的晚期GIST患者其PFS显著长于 c_{min} 未达到阈值的患者^[50],且药物暴露量不足也是导致IM耐药或疾病进展加快的重要原因; c_{min} 与眶周和肢体水肿、贫血和皮疹等不良反应发生率相关,当患者服用IM引起严重不良反应时,应考虑是否因IM的 c_{min} 过高引起^[20]。此外,IM依从性不佳是中国GIST患者辅助治疗中存在的一个显著问题,且依从性不佳的患者 c_{min} 显著低于依从性良好的患者^[51],通过TDM可监测患者用药依从性问题,并及时干预。Lankheet等^[52]的研究证明,在接受IM治疗的GIST患者中通过TDM可使95%的患者达到足够的治疗血浆浓度,开展TDM可作为GIST患者调整剂量和评估药物疗效的重要参考指标之一,因此将IM的血药浓度监测纳入GIST患者的管理,并在治疗期间和剂量调整后持续监测IM的 c_{min} 非常有必要。

3.2.2 分析技术

目前国内外对于IM浓度监测以液相色谱-串联质谱(liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)法的运用较为广泛^[53]。因LC-MS/MS兼具了液相色谱法良好的分离性能及串联质谱法高灵敏度、高特异性的优势,近年来已成为体内药物定量分析的推荐方法,因此推荐有条件的医疗机构可采用LC-MS/MS法监测IM血药浓度^[54]。此外,亦可采用高效液相色谱法或二维液相色谱法对人血浆中IM的浓度进行定量监测^[55-57]。

3.2.3 目标人群、监测指标和目标浓度

IM治疗药物监测重点人群为^[58]:(1)治疗期间肿瘤进展的晚期GIST患者;(2)发生较严重不良反应需要进行剂量调整的GIST患者;(3)合并与IM具有潜在相互作用药物的GIST患者;(4)伴肝肾功能损害的GIST患者;(5)服药依从性差的GIST患者;(6)接受胃切除的GIST患者。

c_{min} 为反映IM临床疗效的重要监测指标,一项西方人群II期临床试验的分析结果显示,IM的 c_{min} 可预测GIST患者的预后,其和疗效之间关系密切。此研究指出,在不可切除或转移性GIST患者中,在治疗29 d后,IM的 c_{min} 水平低于1 110 ng/mL的GIST患者其肿瘤进展时间(11.3个月)显著短于 c_{min} 水平高于该浓度的患者(大于30个月, $P<0.01$)^[59],且客观缓解率更低。

最新一项日本人群的真实世界研究表明,不可切除

或复发的 GIST 患者服药 3 个月后, IM 的 c_{\min} 高于阈值 917 ng/mL 的患者相比未达到该阈值的患者 PFS 显著延长(5.90 年 vs. 3.05 年, $P=0.010$), 且 IM 的 c_{\min} 水平与任何级别的不良事件密切相关, 而 1 283 ng/mL 可能是预测 3 级或更高级别不良事件风险的一个临界值^[60]。

一项中国人群的研究表明, 对于接受 IM 辅助治疗的高危患者, c_{\min} 低于 1 100 ng/mL 与高危 GIST 患者的无复发生存率无关, c_{\min} 低于 1 100 ng/mL 并不影响高危 GIST 患者的预后^[61]。中国人群的 IM 确切治疗窗以及 IM 在 GIST 辅助治疗患者中的治疗窗还有待通过多中心、更大样本的研究进一步明确。

研究表明, 患者体内 IM 游离谷浓度($f_{c_{\min}}$)也与患者的临床获益相关, 对 IM 有应答者的 $f_{c_{\min}}$ 显著高于无应答者, 且以 $f_{c_{\min}}$ 20 ng/mL 作为截断值时具有最佳的灵敏度(86%)和特异性(100%)^[62]。尽管已有研究表明血浆游离 IM 监测具有一定的临床意义, 但临床对于是否检测游离 IM 的治疗靶点浓度缺乏统一共识, 且游离药物浓度的测定相较于总浓度的测定需要更为复杂的处理方法, 因此, 推荐有检测条件者可选择监测血浆游离 IM 浓度, 但不作为常规推荐。

3.2.4 监测时机和频率

推荐 GIST 患者连续每日规律服用 IM 至少 28 d 后, 于第 29 天距离上一次服药后 22~26 h(下一剂次服药前)采集外周静脉血检测 c_{\min} 为最佳^[59, 63], 如出现严重不良反应则可尽早监测。推荐监测频率为前 3 个月每个月监测 1 次, 其后每 3 到 6 个月监测一次, 随后可根据患者实际情况适当延长监测周期^[58]。

IM 口服生物利用度约为 98%, 几乎完全吸收, 半衰期为 18~20 h^[28], 其稳态血浆浓度应在持续给药一周左右达稳态^[64]。然而, 有研究显示, 在初次给药 28 d 后 IM 生物利用度下降约 17%, 3 个月后下降约 30%, 导致相同给药剂量下, 血药浓度逐渐降低^[45]。因此, 为保障对患者用药的及时、有效干预, 在每天口服一次的情况下, 至少 28 d 后开始进行血药浓度检测, 并于服药前采样^[65]。

3.2.5 报告解读

(1) 解读流程。在解读报告时, 应梳理好患者信息和用药信息。首先排除采样时间、样品储存、实验分析操作等因素所致的异常结果, 再根据患者生理病理状态、联合用药情况、遗传因素、饮食特点等, 运用专业知识对检测结果进行分析、提出用药建议、出具解读报告。

(2) 解读重点。出现如下情形应重点解读: (1) c_{\min} 检测值未达到阈值; (2) 监测结果处于目标范围内, 但发生较严重不良反应或临床治疗效果不理想时; (3) 检测结果超过实验室警戒浓度或需要通过遗传基因检测来指导用药时^[66]。

3.2.6 个体化剂量调整

可基于群体药代动力学(population pharmacokinetics, PPK)模型参考设计 IM 初始给药剂量和调整给药剂量, TDM 结果结合患者的临床治疗效果可作为综合评估 GIST 患者药物剂量调整的重要参考指标之一。在临床实践中, 由于各种原因可能导致患者未按照检测 c_{\min} 要求的时间点采血, 患者监测到的是随机血药浓度, 可考虑采用贝叶斯最大后验法(maximum a posteriori, MAP)、经典贝叶斯 MAP、基于消除常数的线性外推等方法预测 c_{\min} ^[67]。对达稳态后处于消除相的 IM 随机浓度, 可根据测得的 IM 随机药物浓度, 通过校正公式将其换算为 c_{\min} , 该公式换算的准确度为 75.9%^[68]。具体公式如下:

$$c_{\min, \text{pred}} = c_{\text{measured}} \times 0.5^{(\text{DI}-\text{TAD})/T}$$

其中, $c_{\min, \text{pred}}$ 表示预测的稳态血浆药物谷浓度, c_{measured} 表示测得的随机血药浓度, DI 表示给药时间间隔, TAD 代表此次采血时间距离上次给药的时间间隔, T 表示 IM 的消除半衰期(IM 的消除半衰期为 18 h)。

但校正公式外推 c_{\min} 存在一定误差, 且模型引导的用药专业性较强、临床推广受限, 目前经验证的可靠模型尚较少因此优先推荐患者进行 c_{\min} 检测以指导其剂量调整。如患者只测得随机药物浓度, 可根据校正公式换算为 c_{\min} 后再进行剂量调整。

在临床实践中, 患者使用 IM 后应综合评估患者 TDM 检测结果是否达到阈值、患者服药后的临床获益情况以及不良反应是否耐受等, 再根据患者具体情况确定剂量调整方案, 具体策略参见图 1。

4 GIST 患者长期用药管理

随着 IM 在 GIST 患者中的广泛应用, GIST 患者生存期明显延长, 对 GIST 患者实行长期用药管理有着非常重要的意义^[9]。定期随访、用药指导等慢病管理工作的开展有利于提高患者生存质量, 慢病管理方式包括门诊随访、电话随访及微信随访等。临床医生与临床药师组成治疗团队, 从不同专业角度充分发挥作用, 医生工作主要是疾病的诊断、评估、并发症处理及治疗方案的拟定, 而临床药师则侧重于关注患者的用药全过程, 评估药物疗效、监测不良反应、治疗药物监测咨询、开展用药科普以及对患者进行用药教育等, 提升患者用药依从性, 减少用药风险。Zhou 等^[69]研究表明, 加入 GIST 多学科医疗团队(multidisciplinary team, MDT)的药剂师可增加中国 GIST 患者对 IM 治疗的依从性, 提高 IM 治疗的有效性、安全性和经济性, MDT 可通过 GIST 门诊、居家药学服务以及线上等其他方式进行 IM 长期用药管理, 对患者进行信息收集、用药评估、用药建议、用药教育、随访指导并记录文书, GIST 患者 IM 长期用药管理流程可参考图 2^[70]。

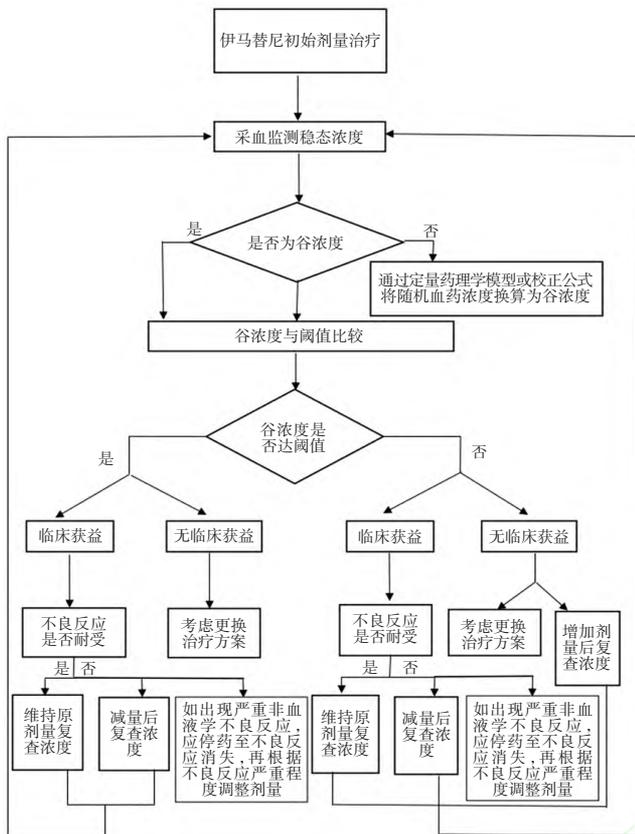


图1 IM剂量调整流程图



图2 GIST患者IM长期用药管理流程图

4.1 GIST专病门诊

随着GIST诊治技术的日渐成熟与发展,伊马替尼为更多GIST患者带来显著的生存获益,该类药物个体差异大、体内药物浓度易受诸多因素影响,临床决策较为复杂,建议开设GIST专病门诊,GIST专病医师联合临床药师出诊,优化患者诊疗模式,药师可在GIST专病门诊对服用IM的GIST患者进行IM用药教育,准备IM用药知识宣传册或海报,及时更新和宣教GIST诊治最新进展,提升患者对GIST的认知、提高诊治依从性,提供更加完善的药学服务,改善患者就医体验。

4.1.1 信息收集

药师应全面收集GIST患者的信息(见表5),明确患者此次就诊需求^[70]。

表5 GIST患者信息收集内容

信息收集类型	信息收集内容
用药前信息	包括但不限于患者的基本信息、现病史、既往史、家族史、过敏史、个人史、合并使用药物(包含西药、中草药、民间偏方等)、特殊饮食习惯、保健品服用情况等;药物不良反应史、用药依从性、肿瘤病理诊断信息、有无转移、辅助检查结果等
用药后信息	包括但不限于患者服用药物名称、药物服用剂量、每日服药时间点(精确到分)、药物不良反应、血药浓度检测结果及当日抽血时间等

4.1.2 用药评估

药师可基于循证依据结合患者具体情况对患者使用IM的适应证、有效性、安全性、经济性、依从性等方面进行评估与分析。药师应重点关注GIST患者的治疗需求,解决患者个体化用药及其他合理用药相关问题,具体评估内容见表6。

表6 GIST患者用药评估内容

评估类型	评估指标
适应证评估	IM用药适应证是否适宜、是否存在重复用药、是否无需药物治疗、是否需要增加药物治疗等
有效性评估	肿瘤辅助治疗患者是否复发转移、新辅助治疗患者和不可切除肿瘤患者或晚期患者肿瘤的大小、数量是否变化、对IM是否出现耐药等
安全性评估	与剂量无关的不良反应、药物相互作用引起的不良反应、用药禁忌、药物使用剂量过高、用药间隔时间长短、用药疗程过长、与其他药物相互作用导致的毒性反应、药物剂量调整过快等
经济性评估	医疗保险报销情况和患者经济承受能力评估等
依从性评估	患者对IM药物信息了解不足、患者更倾向于不服药、患者经常忘记服药、经济负担过重导致患者无法按医嘱用药、患者无法购买到该药物、患者是否因服用IM后发生药物不良反应影响其日常生活从而导致用药依从性差等出院患者的服药依从性测评可参照Morisky量表 ^[71]

4.1.3 用药建议

药师应当对不适宜用药提出调整建议。在本医疗机构内,药师可通过协议处方权或与相关医师沟通等方式调整治疗方案。药师应和GIST专病医师就患者药物调整进行沟通协商并形成一致意见。

4.1.4 用药教育

(1)IM用药教育的主要内容包括用法用量、用药时机、用药频次、进食的影响;相关注意事项与食物的相互作用、药品特殊储存条件等以及可能发生的毒副作用及处理方法的指导。并且在用药期间,对患者用药依从性进行评估,提醒服用IM期间患者需注意以下几点:1)建议每天固定时间服用药物,推荐餐中服用;2)动态监测血常规及肝功能;3)治疗药物监测的时间及频率(参见“3.2.4”部分);4)有生育能力的妇女在用药期间及停药后至少15d内需采取有效的避孕措施。此外,药师还需对GIST患者进行人文关怀和心理疏导,为患者缓解因疾病导致的焦虑不安等情绪,帮助患者增强战胜疾病的信心^[72]。

(2)用药教育文书记录:记录内容应包括但不限于患者基本信息、IM给药方式、剂量、疗程等;用药教育的内容及依据、患者对用药教育的结果是否理解并接受、药师签名并标注用药教育时间。可参见《胃肠间质瘤患

者伊马替尼用药教育记录表》^[70](见图3)。

姓名		性别	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	年龄		科室	
ID号/病历号		联系方式		诊断			
药物过敏史: <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有(描述药物名称、表现、处理和预后)							
伊马替尼及合并用药相关信息							
药品名称		用法用量		开始服药时间		备注	
用药教育主要内容				指导依据 <input type="checkbox"/> 药品说明书 <input type="checkbox"/> 医药工具书 <input type="checkbox"/> 指南/共识 <input type="checkbox"/> 医药软件/数据库 <input type="checkbox"/> 网络资源 <input type="checkbox"/> 其他			
患者用药疑问及解答							
用药教育后患者是否理解并接受 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否							
药师签字:		患者/家属签字:		日期:			

图3 胃肠间质瘤患者服用伊马替尼用药教育记录表

4.1.5 用药随访指导

对于正在服用IM的GIST患者,医疗机构应建立完整的患者健康档案,收集家庭住址、联系方式、影像学检查、手术信息、病理学诊断、原发肿瘤部位及基因检测等信息,叮嘱患者定期复查,医师药师可根据患者随访细腻评估IM治疗效果、调整用药方案。随访信息详见图4。

患者类型	随访时间及频率	随访内容
原发GIST术后中、高危患者	前3年应每3个月随访一次,3年后每6个月随访1次至第5年;5年后每年随访1次	进行腹、盆腔增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)或核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查。由于GIST肺转移与骨转移概率较低,建议至少每年进行1次胸部影像学检查,在出现相关症状情况下推荐使用发射型计算机断层扫描(emission computed tomography, ECT)对骨进行扫描 ^[58]
原发GIST术后低危患者	每6个月随访一次并持续随访5年;5年后每年随访1次	同中、高危患者
转移复发性GIST患者	治疗前必须进行基线检查,开始治疗后,至少应该每3个月随访1次	进行腹盆增强CT或MRI检查;在有条件的中心可考虑监测IM血药浓度;必要时可以进行正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)扫描确认肿瘤对治疗的反应 ^[73]

图4 GIST患者随访信息表

4.1.6 文书管理

药师提供GIST门诊药学服务后应当书写医疗文书,文书内容包括但不限于患者基本信息、健康信息、需求信息、用药信息、相关主要检查指标、用药清单、用药建议、用药指导等,可参见《胃肠间质瘤药学门诊工作记录表》(图5)^[70]。

患者基本信息										
姓名:		性别: <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女		年龄(岁):		身高(cm):		体重(kg):		
首诊科室:		首诊医师:		家庭住址:		报销方式:		联系方式:		
原发肿瘤部位: <input type="checkbox"/> 胃、 <input type="checkbox"/> 十二指肠、 <input type="checkbox"/> 空肠、 <input type="checkbox"/> 结肠、 <input type="checkbox"/> 直肠、 <input type="checkbox"/> 其他:										
有无转移: <input type="checkbox"/> 有、 <input type="checkbox"/> 无		基因突变类型:				诊断:				
患病史(现病史和既往史): <input type="checkbox"/> 高血压 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 高血脂症 <input type="checkbox"/> 冠心病 <input type="checkbox"/> 脑梗死 <input type="checkbox"/> 慢性阻塞性肺疾病										
<input type="checkbox"/> 高尿酸血症 <input type="checkbox"/> 失眠 <input type="checkbox"/> 其他:										
药物不良反应史: <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有: 过敏史: <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有:										
妊娠期: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 哺乳期: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 疫苗接种史: <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有:										
特殊饮食习惯: 患者亟待解决的问题: <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有:										
重点检查项目及结果										
检查日期	ALT	AST	CREA	CHOL	TRIG	LDL-C	GLU	HbA _{1c}	UA	其他
检测结果										
用药清单(伊马替尼及合并用药)										
药品名称	治疗目的	规格	用药剂量	开始服用时间(精确到分)	停止服用时间(精确到分)	昨日用药时间(精确到分)				
药学监测										
是否进行伊马替尼治疗药物监测: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否										
采血时间	血药浓度检测结果					结果解读				
药学评估与建议										
药师建议:										
用药指导:										
相关注意事项:										
饮食与生活方式建议:										
医疗机构名称:	药师:	电话:	日期:							

ALT为丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase);AST为天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase);CREA为肌酐(creatinine);CHOL为胆固醇(cholesterol);TRIG为甘油三酯(triglyceride);LDL-C为低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol);GLU为葡萄糖(glucose);HbA_{1c}为糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin);UA为尿酸(uric acid)。

图5 胃肠间质瘤患者药学门诊工作记录表

4.2 居家药学服务

对于服用IM的特殊类型患者,如行动不便或语言沟通困难的患者可以采取居家药学服务模式,药师走入社区居民家庭,为患者提供个性化的药学服务。对于合并使用多种药物或反复就诊的患者,药师可协助居家患者整理和制作当前的用药清单,了解居家患者用药的依从性,参照“4.1.4”部分提供IM及其他合用药品的用药教育及咨询服务,并选择个性化的方式对居家患者进行科普宣教;指导有需要的患者整理家庭药箱,为居家患者进行效期药品管理、药品存放指导、药品回收等服务,告知患者药物有效期并做好效期管理工作,IM的储存条件(30℃以下保存),判断是否存在有潜在相互作用的药物并给出指导性建议,记录患者自我监测和异常情况处理结果。药师提供服务后,应请患者简要复述药师交代的事项,确保患者已准确理解。

药师提供IM居家药学服务后,应及时记录居家药学服务相关内容。如药师评估认为患者需调整用药方案的,最终用药方案应由主诊医生确认并签字。若药师帮助居家患者整理和制作了用药清单,应当将整理后的用药清单原件或副本提供给患者参照执行。记录表格可参见《胃肠间质瘤患者居家药学服务内容记录》(图6)^[70]

医疗卫生机构: _____ 记录人: _____ 记录日期: _____

姓名	性别	出生年月	身份证号
家庭地址	联系方式		
合并疾病	<input type="checkbox"/> 高血压 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 慢性阻塞性肺疾病 <input type="checkbox"/> 冠心病 <input type="checkbox"/> 其他恶性肿瘤 <input type="checkbox"/> 脑卒中 <input type="checkbox"/> 哮喘 <input type="checkbox"/> 慢性肾脏病 <input type="checkbox"/> 慢性皮炎 <input type="checkbox"/> 其他:		
过敏史			
服务主要内容 (药师可根据实际情况,补充每项工作的要点)	<input type="checkbox"/> 用药清单的整理和制作		
	药品通用名	适应证	医嘱剂量/用法/起止日期
			实际剂量/用法/起止日期
			开具医嘱的医疗机构/科别/医师
<input type="checkbox"/> 用药咨询	咨询要点:	答复内容:	
<input type="checkbox"/> 用药教育	教育要点:		
<input type="checkbox"/> 科普宣教	宣教要点:		
<input type="checkbox"/> 整理家庭药箱	存在问题:	处理方法:	
<input type="checkbox"/> 药品不良反应筛查	存在问题:	处理方法:	
<input type="checkbox"/> 药物相互作用	存在问题:	处理方法:	
<input type="checkbox"/> 依从性评估及干预	存在问题:	处理方法:	
<input type="checkbox"/> 随访上次访视问题	存在问题:	处理方法:	
<input type="checkbox"/> 用药方案调整建议	方案调整:	建议:	
伊马替尼治疗	问题分类(适应证/有效性/安全性/依从性)	药师建议内容	主诊医师反馈意见
问题描述			处方是否调整
<input type="checkbox"/> 其他:			
药师签名:	主诊医师签名:	居家患者或家属签名:	
本次服务日期:		下次服务日期:	

图6 胃肠间质瘤患者居家药学服务内容记录

4.3 其他管理方式

为方便异地患者就医,降低患者的就医成本,患者可通过网络、电话、微信、手机APP等线上途径进行IM用药咨询,药师可通过线上途径对服用IM的GIST患者进行用药指导与管理^[74]。使用网络平台及电话沟通时需遵守医院及伦理委员会相关管理规定,注意患者信息及隐私安全。

4.4 IM不良反应管理

以足够剂量持续给药是取得良好疗效的关键。IM通常耐受性良好,然而其也可导致严重的不良反应,而且不同患者在服用IM后出现的药物不良反应也不尽相同。有研究显示,约30%的患者因IM导致的严重不良反应而减少剂量,约17%的患者甚至因此停药,从而影响患者治疗效果^[38]。因此对于需要长期服用IM的GIST患者,对不良反应进行适当的管理是必要的。下述不良反应分级依据为美国国家癌症研究所常见不良反应评价标准5.0版本。

4.4.1 水肿和体液滞留

IM相关的非血液学不良反应中最常见的是体液滞留,据统计,约70%服用IM的患者可有不同程度的水肿,主要发生在眶周和下肢,一般早晨较为明显,活动后减轻^[75]。其发生发展的机制尚不明确,一般认为与IM的靶点之一血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)的抑制所引起的真皮间质液稳态失衡有关^[76-77]。大多数水肿不需要治疗,但对于影响日常生活的较严重的水肿,可使用限盐或利尿剂来进行对症处理^[78]。如出现严重的体液滞留,应停药,待恢复正常后根据体液滞留的严重程度调整剂量。

4.4.2 胃肠道反应

胃肠道反应是服用IM的GIST患者常见的不良反应。其中,恶心发生率约为52.4%,腹泻发生率约为44.9%,呕吐发生率约为12.9%^[79]。IM导致的恶心在服药后可持续数小时,在空腹服用IM时更常见,这可能由药物刺激胃肠道后引起神经兴奋,进而刺激呕吐中枢引起^[79]。对于轻中度(1~2级)胃肠道反应,不需要减少药物剂量,但推荐IM在饭后服用或与食物同服且饮食调整为清淡和易消化的食物^[29,78]。如果出现较严重的胃肠道反应(3~4级),可能需要减少药物剂量甚至暂时停药,当症状明显改善,可以继续维持原治疗方案^[80]。

4.4.3 肌肉骨骼不适

此类不良反应较为常见,在接受IM治疗的GIST患者中发生率约为40%^[73],通常不严重,表现为肌肉痉挛或疼痛、骨痛和关节痛等,这些表现可能很大程度上与药物影响骨骼和矿物质代谢有关。肌肉痉挛可以通过增加每日液体摄入和服用钙、镁补充剂等来缓解^[80]。骨痛和关节痛可使用非甾体类抗炎药来减轻^[78]。

4.4.4 皮疹

在接受每日400 mg IM治疗的GIST患者中,皮疹发生率约为35%(其中3~4级约占10%)^[81],女性患者更为常见^[82]。有报告显示,接受每日800 mg的患者皮疹发生率比每日400 mg的患者升高约11.6%^[10],这提示IM引起的皮疹具有剂量依赖性,其发生发展的机制尚不明确,目前认为可能与超敏反应无关,而是由其药理作用引起的^[79]。IM导致的皮疹通常发生在开始治疗的一周内,最常表现为红斑疹,前臂和躯干最突出^[75]。轻中度皮疹患者可使用抗组胺药缓解症状,对于反复发作的较严重皮疹(3级及以上)应减少IM剂量甚至停药直到症状消退^[79]。对于出现非常罕见的严重皮肤反应(如Stevens-Johnson综合征)的患者,应暂时中断IM治疗。在这些严重病例中,患者可接受口服类固醇治疗^[82]。

4.4.5 血液毒性

IM导致的血液毒性一般较轻,但其也能引起较严重的贫血和中性粒细胞减少。据报道,约16.7%接受IM治疗的GIST患者可出现3~4级贫血^[83]。对于2级及以上的贫血,应对措施根据贫血的原因而有所不同,因为GIST患者可能会因术前慢性胃肠道出血而导致缺铁性贫血,或因术后维生素B₁₂和叶酸吸收障碍而导致巨幼细胞性贫血。缺铁性贫血的患者可口服硫酸亚铁,巨幼细胞性贫血的患者可口服维生素B₁₂和叶酸进行治疗^[77]。中性粒细胞减少在接受IM治疗的GIST患者中较为常见,一般发生在治疗开始后的6周内,通常较轻,无需采取措施。对于3级及以上中性粒细胞减少(发生率约为7%)的患者可给予粒细胞集落刺激因子进行治疗,同时暂停用药。而反复出现的3级及以上中性粒细胞减少的患者则可能需减少IM剂量^[79]。在接受IM治疗的GIST患者中很少观察到血小板减少的发生,对于1~2级的血小板减少,可维持原治疗方案;而发生3级及以上血小板减少时可使用重组人促血小板生成素或白细胞介素11,同时暂停用药,尽量避免使用阿司匹林等可能增加出血风险的药物^[79]。

4.4.6 乏力

乏力是IM常见的不良反应,其发生可能与药物引起5-羟色胺失调、促炎细胞因子生成和神经肌肉功能退化有关。服用IM的晚期GIST患者乏力发生率约为34.7%(均为1~2级)。无需特殊处理,而对于乏力(≥3级)应积极给予对症处理,同时进行适当锻炼,如瑜伽,并联合物理治疗如推拿按摩、针灸等;但对于出现肿瘤骨转移、血小板减少、贫血、发热或活动性感染等的患者,应谨慎治疗,并辅以心理治疗、营养支持等;对于严重乏力的患者可适当予以精神兴奋类药物如哌醋甲酯、莫达非尼等药物治疗^[84]。

4.4.7 肝毒性

IM的肝毒性应引起足够重视,因为其可能导致肝功能衰竭甚至死亡^[79]。约5.4%的GIST患者在接受IM治疗后出现异常的转氨酶和胆红素升高^[79],其中大部分患者转氨酶仅轻度升高,此类患者无需进行特殊治疗,但是应密切监测其肝功能。IM所致肝毒性是可逆的,通常在用药治疗的前8周内出现,停止治疗1~4周后恢复正常。胆红素升高至正常上限的3倍时,应中断IM治疗,直至指标恢复到正常上限的1.5倍以内。ALT和(或)AST升高至正常上限的5倍时,应中断IM治疗,直至恢复到正常上限的2.5倍以内^[8]。

4.4.8 心脏毒性

IM所致的心脏不良反应并不常见,在GIST的临床治疗中很少需要考虑,可能与IM抑制非受体型酪氨酸

激酶c-Abl相关^[85]。据报道,接受IM治疗的GIST患者心力衰竭的发生率为0.5%~1.7%,通常见于65岁以上有心脏相关危险因素的患者^[85]。当患者在治疗期间出现呼吸困难等症状时,可考虑进行心功能评估,仔细评估风险和获益,并对患者进行密切随访^[75]。

5 附则

5.1 共识制定利益声明

共识专家和共识起草成员均要求填写利益声明表,所有作者均声明不存在利益冲突。本共识获中国药师协会立项批准。

5.2 共识更新计划

本共识计划在2~3年间更新版本。

《胃肠间质瘤伊马替尼个体化用药管理中国专家共识》编写组

编写组成员(按姓氏拼音排序)

陈万一(重庆大学附属肿瘤医院)
丁海樱(浙江省肿瘤医院)
董梅(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)
董亚琳(西安交通大学第一附属医院)
方罗(浙江省肿瘤医院)
封宇飞(北京大学人民医院)
高志冬(北京大学人民医院)
韩勇(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
何义富(安徽省肿瘤医院)
胡锦涛(南昌大学第一附属医院)
黄程辉(中南大学湘雅三医院)
黄华(复旦大学附属肿瘤医院)
李刚(江苏省肿瘤医院)
李国飞(中国医科大学附属盛京医院)
李国辉(国家癌症中心,国家肿瘤临床医学研究中心,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)
李岩峰(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)
栾家杰[皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)]
赖家骏(汕头大学医学院附属粤北人民医院)
揭志刚(南昌大学第一附属医院)
蒋微琴(浙江大学医学院附属第一医院)
贾贝(国家癌症中心,国家肿瘤临床医学研究中心,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)
姜帅(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)
寇有为(中国医科大学附属盛京医院)
黎军和(南昌大学第一附属医院)
刘继勇(复旦大学附属肿瘤医院)
楼燕(浙江大学医学院附属第一医院)
马进安(中南大学湘雅二医院)
彭洪薇(南昌大学第一附属医院)

曲宏岩(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)
沙卫红(广东省人民医院)
孙浩(重庆大学附属肿瘤医院)
孙学军(西安交通大学第一附属医院)
孙言才(安徽省肿瘤医院)
盛莉莉[皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)]
邵建东(吉林大学第一医院)
万相斌(河南省肿瘤医院)
王相峰(吉林大学第一医院乐群院区)
汪进国[皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)]
汪志凌(四川大学华西第二医院)
王成锋(国家癌症中心,国家肿瘤临床医学研究中心,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)
魏继福(江苏省肿瘤医院)
魏筱华(南昌大学第一附属医院)
肖洪涛(四川省肿瘤医院)
颜苗(中南大学湘雅二医院)
燕锦(四川省肿瘤医院)
杨春艳[皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)]
曾英彤(广东省人民医院)
张伶俐(四川大学华西第二医院)
张建伟(国家癌症中心,国家肿瘤临床医学研究中心,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)
张李(天津医科大学肿瘤医院)
张鹏(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
张洁(天津医科大学肿瘤医院)
张文周(河南省肿瘤医院)
肇丽梅(中国医科大学附属盛京医院)
郑锦坤(汕头大学医学院附属粤北人民医院)
左笑丛(中南大学湘雅三医院)

外审组成员(按姓氏拼音排序)

曹舫(西安长安医院)
陈琦(贵州省人民医院)
陈文刚(皖南医学院第二附属医院)
傅昌芳[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)]
高华(宁夏医科大学总医院)
黄勇(皖南医学院第二附属医院)
刘丽娟(江西省肿瘤医院)
桑冉(蚌埠医学院第一附属医院)
苏方(蚌埠医学院第一附属医院)
谭诗生(贵州省人民医院)
王磊(宁夏医科大学总医院)
王道荣(苏北人民医院)
杨建华(新疆医科大学第一附属医院)

赵征(陕西省肿瘤医院)
张慧卿(江西省肿瘤医院)
张华(新疆医科大学第一附属医院)
朱华(苏北人民医院)

秘书组成员(按姓氏拼音排序)

伯贞艳(四川大学华西第二医院)
孔滢(南昌大学第一附属医院)
柳威(中南大学湘雅三医院)
乔涌起(国家癌症中心,国家肿瘤临床医学研究中心,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)
田旭(吉林大学第一医院乐群院区)
张智瑞[皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)]

执笔者

魏筱华(南昌大学第一附属医院)
孔滢(南昌大学第一附属医院)
刘红(南昌大学第一附属医院)
江学辉(泉州市第一医院)
凯散尔·热西提(南昌大学药学院)
陈旭(南昌大学药学院)

参考文献

- [1] VON MEHREN M, JOENSUU H. Gastrointestinal stromal tumors[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(2):136-143.
- [2] AL-SHARE B, ALLOGHBI A, AL HALLAK M N, et al. Gastrointestinal stromal tumor: a review of current and emerging therapies[J]. Cancer Metastasis Rev, 2021, 40(2):625-641.
- [3] ARSHAD J, COSTA P A, BARRETO-COELHO P, et al. Immunotherapy strategies for gastrointestinal stromal tumor[J]. Cancers, 2021, 13(14):3525.
- [4] HERVIOU P, THIVAT E, RICHARD D, et al. Therapeutic drug monitoring and tyrosine kinase inhibitors[J]. Oncol Lett, 2016, 12(2):1223-1232.
- [5] 陈江飞. 伊马替尼药动学相关的药物相互作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12):1596-1599.
CHEN J F. Advances in drug-drug interaction related to pharmacokinetics of imatinib[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2019, 36(12):1596-1599.
- [6] 中华人民共和国国家健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则:2022版[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(7):91-92.
National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for clinical application of novel anti-tumor drugs: 2022 version[J]. Chin J Rational Drug Use, 2023, 20(7):91-92.
- [7] 中国临床肿瘤协会. CSCO胃肠间质瘤诊疗指南:2022版[M]. 北京:人民卫生出版社. 2022:48-64.
Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of

- Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Gastrointestinal Stromal Tumors :2022 Version[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022; 48-64.
- [8] Novartis Pharmaceuticals Corporation. GLEEVEC® (imatinib mesylate) tablets, for oral use initial U. S. [EB/OL]. (2015-02-03)[2023-12-30]. <https://db.yaozh.com/instruct>.
- [9] 陶凯雄,张鹏,李健,等. 胃肠间质瘤全程化管理中国专家共识:2020版[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(10): 1109-1119.
- TAO K X, ZHANG P, LI J, et al. Chinese expert consensus on whole-process management of gastrointestinal stromal tumor: 2020 edition[J]. Chin J Pract Surg, 2020, 40(10):1109-1119.
- [10] RAMANATHAN R K, EGORIN M J, TAKIMOTO C H M, et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: a study by the National cancer institute organ dysfunction working group[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(4): 563-569.
- [11] WESTERDIJK K, DESAR I M E, STEEGHS N, et al. Imatinib, sunitinib and pazopanib: from flat-fixed dosing towards a pharmacokinetically guided personalized dose [J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(2): 258-273.
- [12] ANDERSON W, O'SULLIVAN B, HUGHES F, et al. Microscopic gastrointestinal stromal tumours: a clinical and molecular study of 13 cases[J]. Histopathology, 2017, 70(2): 211-216.
- [13] CORLESS C L, BARNETT C M, HEINRICH M C. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(12): 865-878.
- [14] HEINRICH M C, CORLESS C L, DUENSING A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. Science, 2003, 299(5607): 708-710.
- [15] CORLESS C L, FLETCHER J A, HEINRICH M C. Biology of gastrointestinal stromal tumors[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(18): 3813-3825.
- [16] BOND M, BERNSTEIN M L, PAPPO A, et al. A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: a children's oncology group study [J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(2): 254-258.
- [17] LI J, SHEN L. The current status of and prospects in research regarding gastrointestinal stromal tumors in China [J]. Cancer, 2020, 126(Suppl 9): 2048-2053.
- [18] BAUER S, JONES R L, BLAY J Y, et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib (INTRIGUE): a randomized, open-label, phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(34): 3918-3928.
- [19] GRUNEWALD S, KLUG L R, MÜHLENBERG T, et al. Resistance to avapritinib in PDGFRA-driven GIST is caused by secondary mutations in the PDGFRA kinase domain[J]. Cancer Discov, 2021, 11(1): 108-125.
- [20] XIA Y Z, CHEN S L, LUO M J, et al. Correlations between imatinib plasma trough concentration and adverse reactions in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer, 2020, 126(Suppl 9): 2054-2061.
- [21] EECHOUTE K, SPARREBOOM A, BURGER H, et al. Drug transporters and imatinib treatment: implications for clinical practice[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(3): 406-415.
- [22] RIZACK M A, HILLMAN C D. The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions 1998[M]. New Rochelle: The Medical Letter Inc, 1998: 757.
- [23] CHOLONGITAS E, PIPILI C, KATSOGRIDAKIS K, et al. Dermatitis after suspected imatinib-levothyroxine interaction in a patient with gastrointestinal stromal tumor[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 61(6): 1083-1084.
- [24] O'BRIEN S G, MEINHARDT P, BOND E, et al. Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome P450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia[J]. Br J Cancer, 2003, 89(10): 1855-1859.
- [25] VAN ERP N P, GELDERBLOM H, GUCHELAAR H J. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors[J]. Cancer Treat Rev, 2009, 35(8): 692-706.
- [26] DEMETRI G D, BENJAMIN R S, BLANKE C D, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST): update of the NCCN clinical practice guidelines[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2007, 5(Suppl 2): S1-S29; quiz S30.
- [27] DE GROOT J W B, ZONNENBERG B A, PLUKKER J T M, et al. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine[J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78(4): 433-438.
- [28] PENG B, LLOYD P, SCHRAN H. Clinical pharmacokinetics of imatinib[J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(9): 879-894.
- [29] DEMETRI G D, VON MEHREN M, BLANKE C D, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. N Engl J Med, 2002, 347(7): 472-480.
- [30] HU X C, WANG Z, SU P, et al. Advances in the research of the mechanism of secondary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors[J]. Front Oncol, 2022, 12: 933248.
- [31] PATEL S R, REICHARDT P. An updated review of the

- treatment landscape for advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer*, 2021, 127(13):2187-2195.
- [32] NISHIDA T, DOI T, NAITO Y. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(14):1979-1989.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] RAUT C P, ESPAT N J, MAKI R G, et al. 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 [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12):e184060.
- [36] VAN GLABBEKE M, VERWEIJ J, CASALI P G, et al. Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG) [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(14):2277-2285.
- [37] YIN Y, XIANG J, TANG S M, et al. A lower dosage of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors with toxicity of the treatment[J]. *Medicine*, 2016, 95(49):e5488.
- [38] LIU J, CHEN Z Y, CHEN H M, et al. Genetic polymorphisms contribute to the individual variations of imatinib mesylate plasma levels and adverse reactions in Chinese GIST patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3):603.
- [39] WIDMER N, DECOSTERD L A, CSAJKA C, et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62(1):97-112.
- [40] HARIVENKATESH N, KUMAR L, BAKHSHI S, et al. Influence of MDR1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on trough levels and therapeutic response of imatinib in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 120:138-145.
- [41] YAMAKAWA Y, HAMADA A, NAKASHIMA R, et al. Association of genetic polymorphisms in the influx transporter SLC01B3 and the efflux transporter ABCB1 with imatinib pharmacokinetics in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Ther Drug Monit*, 2011, 33(2):244-250.
- [42] MAEKAWA K, YAMAMURA M, MATSUKI A, et al. Impacts of SNPs on adverse events and trough concentration of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2022, 43:100441.
- [43] MA G L, MURPHY J D, MARTINEZ M E, et al. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24(1):298-302.
- [44] XU H, LIU Q. Individualized management of blood concentration in patients with gastrointestinal stromal tumors [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:13345-13355.
- [45] JUDSON I, MA P M, PENG B, et al. Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time: EORTC soft tissue and bone sarcoma group[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 55(4):379-386.
- [46] WU X Y, LI J, ZHOU Y, et al. Relative factors analysis of imatinib trough concentration in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chemotherapy*, 2018, 63(6):301-307.
- [47] HOUK B E, BELLO C L, KANG D, et al. A population pharmacokinetic meta-analysis of sunitinib malate (SU11248) and its primary metabolite (SU12662) in healthy volunteers and oncology patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7):2497-2506.
- [48] 张鹏, 韩勇, 周红, 等. 中国胃肠间质瘤患者服用伊马替尼稳态谷浓度的初步分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(20):1787-1790.
- ZHANG P, HAN Y, ZHOU H, et al. Distribution of imatinib trough concentration at steady state in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2016, 36(20):1787-1790.
- [49] CLARKE W A, CHATELUT E, FOTOOHI A K, et al. Therapeutic drug monitoring in oncology: international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology consensus guidelines for imatinib therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 157:428-440.
- [50] BOUCHET S, POULETTE S, TITIER K, et al. Relationship between imatinib trough concentration and outcomes in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours in a real-life setting[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 57:31-38.
- [51] WANG Y R, ZHANG P, HAN Y, et al. Adherence to adjuvant imatinib therapy in patients with gastrointestinal stro-

- mal tumor in clinical practice: a cross-sectional study[J]. *Chemotherapy*, 2019, 64(4):197-204.
- [52] LANKHEET N A G, DESAR I M E, MULDER S F, et al. Optimizing the dose in cancer patients treated with imatinib, sunitinib and pazopanib[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(10):2195-2204.
- [53] ZHANG Y J, QIANG S P, YU Z, et al. LC-MS-MS determination of imatinib and N-desmethyl imatinib in human plasma[J]. *J Chromatogr Sci*, 2014, 52(4):344-350.
- [54] MIURA M, TAKAHASHI N, SAWADA K I. Quantitative determination of imatinib in human plasma with high-performance liquid chromatography and ultraviolet detection[J]. *J Chromatogr Sci*, 2011, 49(5):412-415.
- [55] 董馨蔚, 蒋刚, 马松涛, 等. 二维液相色谱法同时测定人血浆中伊马替尼及其代谢产物浓度的方法学研究[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(10):918-925.
- DONG X W, JIANG G, MA S T, et al. Simultaneous determination of imatinib mesylate and its metabolites in human plasma by two-dimensional liquid chromatography: a methodological study[J]. *J Cancer Contr Treat*, 2021, 34(10):918-925.
- [56] 孔滢, 刘红, 彭洪薇, 等. 二维液相色谱法同时测定人血浆中伊马替尼及去甲伊马替尼药物浓度及临床应用[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(17):2229-2235.
- KONG Y, LIU H, PENG H W, et al. Simultaneous determination of imatinib and N-desmethyl imatinib in human plasma by two-dimensional liquid chromatography and its clinical application[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2022, 39(17):2229-2235.
- [57] ZHOU Y, LAI J L, QIU F, et al. Development and validation of an HPLC-UV method for routine trough plasma concentration monitoring of imatinib in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2020, 29(9):637-648.
- [58] 张玉, 缪丽燕. 胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(20):2041-2049.
- ZHANG Y, MIAO L Y. Chinese expert consensus on therapeutic drug monitoring of targeted drugs for gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2021, 41(20):2041-2049.
- [59] DEMETRI G D, WANG Y F, WEHRLE E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19):3141-3147.
- [60] TERANISHI R, TAKAHASHI T, NISHIDA T, et al. Plasma trough concentration of imatinib and its effect on therapeutic efficacy and adverse events in Japanese patients with GIST[J]. *Int J Clin Oncol*, 2023, 28(5):680-687.
- [61] WAN W Z, ZHANG P, ZENG X Y, et al. Analysis of imatinib trough concentration at steady state in adjuvant therapy of patients with high risk gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2019, 22(9):848-855.
- [62] WIDMER N, DECOSTERD L A, CSAJKA C, et al. Imatinib plasma levels: correlation with clinical benefit in GIST patients[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(7):1198-1199.
- [63] DELBALDO C, CHATELUT E, RÉ M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of imatinib and its main metabolite in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20 Pt 1):6073-6078.
- [64] WANG Q, JIANG Z P, YU E Q, et al. Population pharmacokinetic and pharmacogenetics of imatinib in Chinese patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Pharmacogenomics*, 2019, 20(4):251-260.
- [65] GSCHWIND H P, PFAAR U, WALDMEIER F, et al. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers[J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(10):1503-1512.
- [66] 中国药学会医院药专业委员会. 治疗药物监测结果解读专家共识[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(23):2389-2395.
- Professional Committee of Hospital Pharmacy, Chinese Pharmaceutical Association. The expert consensus on the interpretation of therapeutic drug monitoring[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(23):2389-2395.
- [67] GOTTA V, WIDMER N, MONTEMURRO M, et al. Therapeutic drug monitoring of imatinib: Bayesian and alternative methods to predict trough levels[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(3):187-201.
- [68] JANSSEN J M, DORLO T P C, BEIJNEN J H, et al. Evaluation of extrapolation methods to predict trough concentrations to guide therapeutic drug monitoring of oral anticancer drugs[J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(4):532-539.
- [69] ZHOU Y, WU X Y, LI J, et al. Clinical and economic benefits of a pharmacist in a multidisciplinary team for Chinese outpatients with gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2021, 30(7):598-605.
- [70] 张威, 张宇晴, 陆进, 等. 医疗机构药事管理与药学服务团体标准体系设计及构建[J]. *医药导报*, 2023, 42(10):1455-1459.
- ZHANG W, ZHANG Y Q, LU J, et al. Design and construction of group standard system framework for pharmacy administration and pharmacy practice in healthcare

- institutions[J]. *Her Med*, 2023, 42(10):1455-1459.
- [71] MORISKY D E, ANG A, KROUSEL-WOOD M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting[J]. *J Clin Hypertens*, 2008, 10(5): 348-354.
- [72] 尹源, 张波. 从胃肠间质瘤的临床诊疗看医学技术与人文关怀的辩证统一[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(9): 852-857.
- YIN Y, ZHANG B. Clinical diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor: matching technological breakthrough with patient care[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2020, 23(9):852-857.
- [73] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专业委员会, 中国抗癌协会胃肠间质瘤专业委员会, 中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会. 小胃肠间质瘤诊疗中国专家共识: 2020年版[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(4): 349-355.
- Expert Committee on Gastrointestinal Stromal Tumors of Chinese Society of Clinical Oncology, Professional Committee on Gastrointestinal Stromal Tumors of Chinese Anti-Cancer Association, Professional Committee on Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors of Surgeons Branch of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus of standard diagnosis and treatment in small GIST in China: version 2020[J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 25(4):349-355.
- [74] 广东省药学会. 肾移植患者免疫抑制剂长期管理医药专家共识[J]. *今日药学*, 2022, 32(11):801-816.
- Guangdong Pharmaceutical Society. Expert consensus on long-term management of immunosuppressants in renal transplant recipients[J]. *Pharm Today*, 2022, 32(11): 801-816.
- [75] DEININGER M W, O' BRIEN S G, FORD J M, et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(8):1637-1647.
- [76] SOBEL R K, CARTER K D, ALLEN R C. Periorbital edema: a puzzle no more? [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2012, 23(5):405-414.
- [77] PIETRAS K, OSTMAN A, SJÖQUIST M, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor receptors reduces interstitial hypertension and increases transcapillary transport in tumors[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(7):2929-2934.
- [78] GRIFFIN J M, AMAND M S, DEMETRI G D. Nursing implications of imatinib as molecularly targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2005, 9(2):161-169.
- [79] 中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会. 酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤不良反应及处理共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(9):801-806.
- Professional Committee on Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors, Chinese Society of Surgeons, Chinese Medical Doctors Association. Adverse reactions of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of gastrointestinal stromal tumors and their management consensus[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2019, 22(9):801-806.
- [80] VALEYRIE L, BASTUJI-GARIN S, REVUZ J, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48(2):201-206.
- [81] VERWEIJ J, CASALI P G, ZALCBERG J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9440):1127-1134.
- [82] AYDIN Z, MALLAT M J, SCHAAPHERDER A F, et al. Randomized trial of short-course high-dose erythropoietin in donation after cardiac death kidney transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(7):1793-1800.
- [83] BLANKE C D, RANKIN C, DEMETRI G D, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase; S0033[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4):626-632.
- [84] LI J, WANG M, ZHANG B, et al. Chinese consensus on management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(46):5189-5202.
- [85] KERKELÄ R, GRAZETTE L, YACOBI R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate [J]. *Nat Med*, 2006, 12(8):908-916.

(收稿日期:2023-12-01 修回日期:2024-01-04)

(编辑:刘明伟)