

イマチニブ投与中の進行消化管間質腫瘍に対する腫瘍減量手術の
臨床的有用性を評価する国際多施設共同後方視的研究

研究実施計画書

2021年5月5日 第1.1版

研究代表者

西田 俊朗

地域医療機能推進機構 大阪病院

〒553-0003 大阪府大阪市福島区福島 4-2-78

TEL: 06-6441-5451 (代)

E-mail: nishida-toshirou@osakajcho.go.jp/tnishida@ncc.go.jp

研究事務局

平野 秀和

国立がん研究センター中央病院 消化管内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (代)

E-mail: hihirano@ncc.go.jp

本間 義崇

国立がん研究センター中央病院 消化管内科/頭頸部・食道内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (代)

E-mail: yohonma@ncc.go.jp

目次

1.	背景	4
1.1.	消化管間質腫瘍	4
1.2.	進行 GIST に対する標準治療	4
1.3.	GIST に対する腫瘍減量手術	5
1.4.	本研究の意義	10
2.	目的	10
3.	研究デザイン	10
4.	対象症例	11
4.1.	選択規準	11
4.2.	除外規準	11
5.	研究方法	11
5.1.	臨床情報の収集方法	11
5.2.	収集する情報	11
5.2.1.	患者背景	11
5.2.2.	イマチニブおよび腫瘍減量手術に関する治療評価	12
5.2.3.	イマチニブ耐性後の TKI 治療およびフォローアップに関する情報	15
5.2.4.	収集データに関する付記	16
6.1.	評価項目	17
6.2.	サンプルサイズ	17
8.1.	遵守すべき諸規則	18
8.2.	同意取得について	18
8.3.	患者情報の保護	18
8.4.	データの二次利用	19
9.	利益相反	19
10.	試料・情報の提供に関する記録の作成・保管方法	19
11.	研究に関する資料等の利用と保存	19
12.	対象患者の利益と不利益および補償	20
13.	研究機関の長への報告内容および方法	20
14.	研究の資金源	20
15.	研究に関する、研究対象者等への対応	20
16.	公表ポリシー	20
17.	研究実施体制	20
18.	参考文献	25

1. 背景

1.1. 消化管間質腫瘍

消化管間質腫瘍(GIST: gastrointestinal stromal tumor)は年間罹患数 10 万人あたり 1～2 人である希少な間葉系腫瘍の一種である。GIST の発生には、Cajal の介在細胞の系統的な異常が関連している。GIST は全消化管に発生する。臓器別発生頻度では、胃が 50～60%と最も多く、次いで小腸 20～30%、大腸 10%、食道 5%、および腹腔内 5%と報告されている(1)。

KIT や *PDGFRA* の機能獲得変異は GIST の発症に重要な役割を担い、PI3K、MAPK、STAT 経路など下流のシグナル伝達経路の活性化に関連する。約 80%、約 10%の GIST がそれぞれ *KIT*(exon11[90%]、exon9[8%]、exon13[1%]、exon17[1%])、*PDGFRA*(exon 18[83%]、exon12[14%]、exon14[4%])に変異を有する(2, 3)。*KIT* や *PDGFRA* に遺伝子変異を有さない GIST は約 10%の頻度で認め、いわゆる wild type GIST と呼ばれている。Wild type GIST に関連する遺伝子異常として、*SDHX* 変異 (66%)、*SDHC* プロモーター領域の高メチル化 (22%)、その他遺伝子異常 (*NF1* 変異、*BRAF*V600E 変異、*NTRK3* 融合遺伝子、*FGFR1* 融合遺伝子)が報告されている(4, 5)。これらの遺伝子異常は相互に排他的であると考えられている。

診断時には、患者の 15～47%に遠隔転移病変が認められ、肝臓、腹膜が好発転移臓器である(1)。根治切除後であっても GIST の再発は稀ではない。推定 15 年無再発生存期間 は 59.9%であり、頻度の高い再発臓器は肝臓、腹膜であると報告されている(6)。GIST の増大は周囲を圧迫することによって腹部膨満感、早期満腹感、腸管閉塞、消化管出血、そして腫瘍死を惹起する(1)。

1.2. 進行 GIST に対する標準治療

チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI: tyrosine kinase inhibitor) の登場以前は、殺細胞性抗がん剤が進行 GIST に対する主な治療法であったが、奏効率は低く、生存期間中央値は約 1 年程度であった(7)。

過去数十年にわたって、TKI の登場は進行 GIST の治療戦略に大きな変革をもたらした。イマチニブの有用性を評価する重要なランダム化第 II 相試験は、イマチニブによる高い奏効割合 (53.7%)、長期にわたる病勢制御期間を示し、イマチニブのアメリカ食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration) 承認に至った(8)。引き続いて実施された第 III 相試験 (EORTC 62205 試験、S0033 試験)においてもイマチニブの優れた有効性(奏効割合: 45～54%、無増悪生存期間(PFS)中央値: 18～20 か月、全生存期間(OS)中央値: 51～55 か月)が示され、本薬剤が進行 GIST に対する標準治療であることを確立した(7, 9)。しかしながら、イマチニブによって腫瘍細胞の完全除去が得られることは稀である。イマチニブに奏効が得られた患者において、病理学的完全奏効割合は 8.3～12%に留まる(10, 11)。また殆どの患者において、治療経過中にイマチニブ耐性が発生する。

イマチニブ耐性は一次耐性(primary resistance)と二次耐性(secondary resistance)に分類される。一次耐性はイマチニブ投与開始後6か月以内に増悪するものと定義され、ほとんどの患者で複数病変の増悪が認められる。二次耐性はイマチニブ投与開始後6か月以降に増悪するものと定義される(12)。二次耐性を有する腫瘍では、*KIT* 遺伝子の ATP 結合ポケット(exon 13, 14)や活性化ループ(exon 17, 18)に新たな遺伝子変異が加わることが一般的に認められる(13, 14)。さらに PI3K/AKT/mTOR 経路の活性化も二次耐性を示す腫瘍で認められる(15)。イマチニブ導入開始から、無増悪期間中央値は約2年間である(16)。

イマチニブ耐性 GIST に対する治療として、イマチニブの増量、スニチニブやレゴラフェニブなど他の TKI への変更が挙げられる。しかしながらそれらの薬剤の抗腫瘍効果は限定的である。イマチニブ 600~800mg/日への増量は標準用量 400mg/日で治療を受けた一部の患者に短期間の病勢制御を示す(奏効割合:2.3~3%、病勢制御割合:27.1~28%、無増悪生存期間中央値:2.7~5か月、全生存期間中央値:19か月[イマチニブ高用量開始日を起算日とする])。しかしながらイマチニブ高用量による治療ベネフィットは *KIT* exon 9 変異の GIST を有する患者に限定される(9, 17, 18)。スニチニブはマルチキナーゼ阻害薬であり、イマチニブ耐性 GIST に有効な薬剤である。盲検下無作為化第 III 相試験において無増悪期間におけるプラセボに対するスニチニブの優越性が示された(無増悪期間中央値: スニチニブ群 27.3 週 versus プラセボ群 6.4 週; ハザード比 0.33; $p < 0.0001$)(19)。奏効割合はスニチニブ群、プラセボ群でそれぞれ 7%、0%であった($p = 0.006$)。プラセボ群で病勢増悪後にスニチニブへのクロスオーバーが認められていたが、全生存期間中央値はスニチニブ群、プラセボ群でそれぞれ 72.7 週、64.9 週であった(ハザード比 0.876; $p = 0.306$)(20)。レゴラフェニブもマルチキナーゼ阻害薬であり、イマチニブ・スニチニブに耐性を示した進行 GIST 患者を対象とした第 III 相試験 (GRID 試験)において、プラセボに対する優越性を示した(21)。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間中央値であったが、プラセボ群に対してレゴラフェニブ群で有意な延長が認められた(レゴラフェニブ群 4.8 月 versus プラセボ群 0.9 月; ハザード比 0.27; $p < 0.0001$)。奏効割合はレゴラフェニブ群、プラセボ群でそれぞれ 4.5%、1.5%であった。

以下に要約を示す。イマチニブの登場によって進行 GIST を有する患者の予後は有意に延長しているが、イマチニブによって腫瘍の完全除去が得られることは稀であり約半分の患者で2年以内に病勢増悪が認められる。標準用量のイマチニブ不応後には、イマチニブ増量や他の TKI が用いられるが、それらの有効性は限定的である。従って、進行 GIST を有する患者の予後は薬物療法単独ではいまだ不良である。

1.3. GIST に対する腫瘍減量手術

腫瘍減量手術は TKI への二次耐性を示す腫瘍の除去あるいは出現の遅延に寄与する可能性が示唆されている。TKI(特にイマチニブ)導入後の腫瘍減量手術の潜在的なベネフィットは限定された症例数ではあるが過去の研究において示されている(Table1, 2)。

イマチニブ導入後に腫瘍制御が得られた患者においては、腫瘍減量手術と長期生存の関連性が示唆されている。Bauerらは、進行GISTを有する患者において、完全な腫瘍減量手術の達成が長期生存と関連するかもしれないことを示した(22)。大多数の患者(84%)は腫瘍減量手術前にイマチニブの投与を受けた。本研究では、腫瘍減量術後から3か月以内にイマチニブ投与を受けた患者のみが解析に組み込まれている。R0/R1切除が達成された患者群はR2切除であった患者群と比較して無増悪生存期間および全生存期間の延長を示した(無増悪生存期間中央値:R0/R1切除群6.3年 versus R2切除群3.4年、全生存期間中央値:R0/R1切除群8.7年 versus R2切除群5.3年; $p = 0.001$)。しかしながら、腫瘍増大時に腫瘍減量手術を受けた患者においては、R0/R1切除群とR2切除群の間に、無増悪生存期間と全生存期間の有意差は認められなかった。多変量解析では、腫瘍減量手術前のイマチニブの反応性(進行[PD] versus 部分奏効/安定[PR/SD])が全生存期間への主要な寄与因子であった(ハザード比=3.98; $p < 0.0001$)。Parkらは、イマチニブ導入後に6か月以上の期間で病勢制御が得られた進行GISTを有する患者を対象として、腫瘍減量手術が有用である可能性を、傾向スコア解析法を用いて示した(23)。腫瘍減量手術施行群では非施行群と比較して、無増悪生存期間および全生存期間が有意な延長がみられた(無増悪生存期間中央値:腫瘍減量手術施行群87.7か月 versus 非施行群42.8か月; $p = 0.001$ 、全生存期間中央値:腫瘍減量手術施行群未到達 versus 非施行群88.8か月; $p = 0.001$)。多変量解析では、腫瘍減量手術の非施行が独立した予後不良因子であった(ハザード比=3.65; $p = 0.018$)。これまでにイマチニブに治療反応性を示した進行GIST患者を対象に腫瘍減量手術の有用性を検証する目的として、2つのランダム化比較試験が欧州(NCT00956072)と中国で実施された(24)。これらの試験は患者集積が不良で試験途中で中止となったが、中国で実施された試験はイマチニブ投与後に病勢制御が得られた患者における腫瘍減量手術が生存延長に寄与するかもしれないと示唆している。腫瘍減量手術施行群、非施行群における2年無増悪生存割合はそれぞれ88.4%、57.7%であり($p = 0.089$)、全生存期間中央値はそれぞれ未到達、49か月であった($p = 0.024$)。腫瘍減量手術の実際の生存ベネフィットは十分なサンプルサイズのランダム化試験で非切除の治療選択肢と比較されなければならないが、疾患希少性や腫瘍減量手術の潜在的な有用性の考慮からそのような比較試験の実施は困難である。

部分増大(focal progression:一部の病変が腫瘍内結節あるいはPET検査でFDG集積の増加を伴う増大を示すが、他の病変は病勢制御が得られている)の場合においても、腫瘍減量手術の有用性が提唱されている(12)。Rautらは部分増大を示す腫瘍を有する患者において、イマチニブ耐性腫瘍の完全切除後にイマチニブを継続することによって無増悪生存期間が延長するかもしれないと提案した(25)。同様に、Yehらの後方視的研究では部分増大に対する腫瘍減量手術後にTKIを継続することによって一部の患者において長期間の病勢制御が得られた(2年無増悪生存割合:35.9%)(26)。

多巣性増悪 (multifocal progression: 多くの病変で同時期に腫瘍増悪を認める) を示す場合、腫瘍減量手術の有用性は否定的であり、症状緩和目的を除いて推奨されていない(12)。

以下に要約を示す。イマチニブ後の腫瘍減量手術は、イマチニブ導入後に病勢制御が得られた、あるいは部分増大を示す患者において病勢制御期間や生存期間の延長に寄与する可能性があるが、過去の研究が少数例の後方視あるいは前向き試験であったことから腫瘍減量手術の有用性は十分に解明されていない。また、年齢(23)、性別(22)、performance status(27)、初回腫瘍量(23)、イマチニブ導入から腫瘍減量手術までの期間(22)、切除状態(2)、イマチニブへの治療反応性(22)、および転移部位(22)などの腫瘍減量手術後の生存に関連する効果予測因子が報告されているが、腫瘍減量手術のベネフィットを得られる患者集団は十分に確立されていない。

Table 1. TKI 治療を受けた進行 GIST を有する患者を対象とする腫瘍減量手術を用いた後方視的研究の要約(28)

Author	Study Period	N	TKI at surgery imatinib/sunitinib	Median preoperative TKI duration (months)	Complete resection rate by disease status at surgery (%)				Median follow-up from surgery (months)	Median PFS by disease status at surgery (%)				2-yr PFS by disease status at surgery (%)				Median OS by disease status at surgery (%)				2-yr OS by disease status at surgery (%)				
					O	R/S	LR	SR		O	R/S	LR	SR	O	R/S	LR	SR	O	R/S	LR	SR	O	R/S	LR	SR	
Raut (25)	Mar 2002– Nov 2004	69	45/21	–	–	78	25	7	14.6 (9.5–36)	–	NR	7.7	2.9	–	58	18	0	–	NR	29.8	5.6	–	90	72	0	
DeMatteo (29)	Jan 2001– Jul 2005	40	37/3	15 (1–48)	62.5	85	46.2	28.6	15 (6–46)	15	NR	12	3	39	61	24	0	39	NR	19	11	62	100	36	0	
Gronchi (30)	Jan 2001– Jun 2005	38	38/0	>12	81.5	88.9	50	100	29 (6–36)	–	NR	3	–	–	69	0	0	–	NR	NR	–	–	100	60	0	
Sym (31)	Jun 2001– Jan 2006	26	26/0	18.1 (2.2–53)	62	79	33	14	25.7 (4.3–59)	–	21.8	5.1	3.3	–	65	0	0	–	NR	22.5	23.5	–	96	68	38	
Yeh (26)	Jan 2001– May 2009	35	35/0	>1	18.4	42.9	4.8	0	37 (7.7–75)	–	NR	8.3	2	–	59.4	35.9	0	–	NR	NR	–	–	69.6	48.4	–	
Mussi (32)	Jul 2002– Oct 2007	80	80/0	>15	–	88	45	–	>13 (0–76)	–	NR	8	–	–	64.4	9.7	–	–	NR	NR	–	–	82.9	67.6	–	
Fairweather (33)	Jan 2001– Dec 2014	400	234/93	20 (8–39)	34	–	–	–	33.6 (9.5–45)	11	31/19	10	5	–	–	–	–	81	NR/110	54	26	–	–	–	–	
			234/0 (imatinib group)	16 (7–36)	–	–	–	–	–	–	16	36/30	11	6	–	–	–	–	105	NR/110	59	24	–	–	–	–
			0/93 (sunitinib group)	25 (12–39)	–	–	–	–	–	–	7	–	–	–	–	–	–	–	48	–	–	–	–	–	–	–
Raut (34)	Feb 2003– Feb 2008	50	0/50	6.7 (1.9–48.2)	50	40	64	39	15.2 (1.0–55)	5.8	11.0	6.1	4.1	–	–	–	–	16.4	NR	18.5	8.9	–	–	–	–	

GIST, gastrointestinal stromal tumor; LR, limited resistance; NR: not reached; O, overall; R/S, response/stable; SR, systemic resistance; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Table 2. 進行 GIST を有する患者を対象として TKI と腫瘍減量手術を比較する過去の研究の要約

Author	Study Period	Patient Selection	Median follow-up duration (months)	N (Up: surgery, Down: TKI)	TKI at participation Imapinib/sunitinib	Median TKI duration at participation (months)	Complete resection rate by disease status at participation (%)				Median PFS by disease status at participation (months)				2-yr PFS by disease status at participation (%)				Median OS by disease status at participation (months)				2-yr OS by disease status at participation (%)			
							O	R/S	LR	SR	O	R/S	LR	SR	O	R/S	LR	SR	O	R/S	LR	SR	O	R/S	LR	SR
Du (pro) (34)	Not reported	No progression for 3-12 months following imatinib	23	19	19/0	6.3 (mean)	74	89/40	-	-	NR	NR	-	-	88	88	-	-	NR	NR	-	-	-	-	-	-
				22	22/0	6.7 (mean)	-	-	-	-	30-35	30-35	-	-	58	58	-	-	49	49	-	-	-	-	-	-
Xia (pro) (24)	Jan 2005-Dec 2005	Only liver recurrence, Preoperative imatinib for 6 months .	>36	19	19/0	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	33	NR/30-35	-	-	90-95	100/60-65	-	-	
				20	20/0	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26	NR/-	-	-	60-65	80-85/-	-	-
Park (retro) (23)	Jan 2001-Jun 2010	No progression for 6 months following imatinib	58.9	42	42/0	19.1 (7.2-87.0)	62	-	-	-	88	-	-	-	90-95	-	-	-	NR	-	-	-	100	-	-	-
				92	92/0	-	-	-	-	-	43	-	-	-	60-65	-	-	-	89	-	-	-	90-95	-	-	-
Sato (retro) (35)	Jan 2003-Dec 2007	Only recurrent cases	75.2	50	-	-	68	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	82	-	-	-	85-90	-	-	-	
				43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	47	-	-	-	85-90	-	-	-
Rubió (retro) (27)	Jan 2001-Dec 2008	No progression for 6 months following imatinib	56.6	27	27/0	-	70	-	-	-	73	-	-	-	80-85	-	-	-	88	-	-	-	90-95	-	-	-
				144	144/0	-	-	-	-	-	45	-	-	-	70-75	-	-	-	60	-	-	-	85-90	-	-	-

GIST, gastrointestinal stromal tumor; LR, limited resistance; NR: not reached; O, overall; Pro, prospective study; Retro, retrospective study; R/S, response/stable; SR, systemic resistance; TKI, tyrosine kinase inhibitor

1.4. 本研究の意義

進行 GIST を有する患者における腫瘍減量手術の生存ベネフィットは十分に解明されていない。また、腫瘍減量手術による長期間の生存ベネフィットがあったとして、ベネフィットが得られる患者集団は明確に確立されていない。加えて、過去の研究は概ね 2010 年以前に治療を受けた患者データを用いており、GIST 診療の最近の進歩(内科治療[例:スニチニブ、レゴラフェニブ]、手術器具、画像診断モダリティ[例:造影 MRI、PET-CT])を十分に反映していない。しかしながら、腫瘍減量手術の潜在的な有用性や GIST の希少性の観点から、ランダム化比較試験を含む前向き試験の実施は困難である。

本研究はアジア諸国で国際多施設共同後方視的研究として行い、近年の患者を含む大規模臨床情報を収集する。本研究の目的は以下の通りである。

- 現在における腫瘍減量手術とイマチニブ継続に対する有用性を、傾向スコアマッチングを用いて明らかにすること
- 腫瘍減量手術のイマチニブ以降の治療に対する影響を明らかにすること
- イマチニブ治療を受けた進行 GIST 患者における腫瘍減量手術の良好な効果予測因子を同定すること
- イマチニブ治療後に腫瘍減量手術を受ける患者の再発リスクや予後を予測するシステムを構築すること

本研究の結果は、腫瘍減量手術によるベネフィットが得られる患者集団の同定を可能とし、進行 GIST を有する患者の予後向上に寄与することが予測される。

2. 目的

進行 GIST を有する患者のイマチニブ導入後の腫瘍減量手術の有用性を評価する。

3. 研究デザイン

本研究は国際多施設共同後方視的研究である。

4. 対象症例

4.1. 選択規準

1. 組織学的に GIST であることが確認されている
2. 再発と診断されている、あるいは GIST 診断時に遠隔転移を有する
3. 転移性あるいは再発 GIST に対してイマチニブが 2010 年 1 月から 2017 年 12 月までに開始されている(腫瘍減量手術の施行を問わない)。
4. イマチニブ投与後に RECIST1.1 版の基準で PR または SD が 6 か月以上達成されている。

4.2. 除外規準

1. 進行 GIST の予後に影響を与えうる重複癌を有する。
2. 転移性あるいは再発 GIST の診断時に内科的なコントロールが得られていない状況
 - コントロール不良な高血圧
 - 不安定狭心症や心筋梗塞の既往
 - インスリン使用下でもコントロール不良な糖尿病
 - 酸素投与を要する呼吸器疾患
 - 血清クレアチニン > 1.5 mg/dL
 - T-bil > 2.0 mg/dL
3. 転移性あるいは再発 GIST の診断時の ECOG PS が 3~4
4. 研究者が本研究への参加を不相当と判断する

5. 研究方法

5.1. 臨床情報の収集方法

すべての施設は患者個別情報を匿名化し、データセット内の症例報告書に入力する。

5.2. 収集する情報

5.2.1. 患者背景

- 患者情報
 - 転移または再発確定日
 - 転移または再発時の年齢
 - 性別
 - 転移または再発時の ECOG-PS
- 腫瘍情報
 - 原発臓器
 - 疾病状態(転移性または再発)
 - 転移または再発時の腫瘍の存在部位

- 病理学的情報(利用可能な場合に限る)
 - 組織型(紡錘形細胞型、類上皮型、混合型)
 - 原発巣の核分裂数(/mm³)
 - 転移または再発腫瘍の核分裂数(/mm³)(1次治療としてのイマチニブ投与前)
 - 原発巣、転移または再発腫瘍の免疫組織化学染色(1次治療としてのイマチニブ投与前)
 - 原発巣、転移または再発腫瘍の遺伝子型(1次治療としてのイマチニブ投与前)
 - ◇ *c-KIT*
 - ◇ *PDGFR α*
- 切除可能な状況における原発巣に対する治療情報(利用可能な場合に限る)
 - 原発巣の切除日
 - 術後補助化学療法としてのイマチニブ投与歴
 - 術後補助化学療法としてのイマチニブの開始日
 - 術後補助化学療法としてのイマチニブの終了日
 - 再発の確定日
- 転移あるいは再発腫瘍に対する1次治療としてのイマチニブ投与に関する情報
 - イマチニブの開始日
 - イマチニブ開始用量
 - イマチニブ導入後の腫瘍減量手術の有無
 - 腫瘍減量手術前の病勢状況*(腫瘍減量手術を受けた患者のみ)(NP、FP、MP)
 - 腫瘍減量手術前の病勢状況の評価日*(腫瘍減量手術を受けた患者のみ)

5.2.2. イマチニブおよび腫瘍減量手術に関する治療評価

1. イマチニブ導入後に腫瘍減量手術を施行されなかった患者
 - 進行GISTに対する初回治療としてのイマチニブ
 - RECIST 1.1版に基づく最良腫瘍評価(CR、PR、SD、PD、NE)
 - Choi criteriaに基づく最良主要評価(CR、PR、SD、PD、NE)
 - イマチニブの最終投与日および最終投与用量
 - イマチニブ投与終了の理由
 - RECIST 1.1版に基づく病勢増悪の判定日
2. 腫瘍増悪を伴わず腫瘍減量手術を受けた患者
 - 進行GISTに対する初回治療としてのイマチニブ
 - RECIST 1.1版に基づく最良腫瘍評価(CR、PR、SD、PD、NE)
 - Choi criteriaに基づく最良主要評価(CR、PR、SD、PD、NE)
 - 腫瘍減量手術前のイマチニブの投与中断日

- 腫瘍量減量手術
 - 腫瘍減量手術の施行日
 - 術前情報
 - ◇ 画像的評価に基づく腫瘍の個数
 - ◇ 画像的評価に基づく腫瘍の存在部位
 - ◇ 画像的評価に基づく腫瘍の最大径
 - 術中情報
 - ◇ 画像的評価で検知されなかった術中における腹膜転移の有無
 - ◇ 切除腫瘍の個数
 - ◇ 切除腫瘍の存在部位
 - ◇ 残存腫瘍量** (NED、MRD、BRD)
 - 切除腫瘍の病理学的情報
 - 組織型 (紡錘形細胞型、類上皮型、混合型)
 - 切除状態*** (R0、R1、R2)
 - 最大径
 - 最大径を示す腫瘍の存在部位
 - 最大の核分裂数 (/5 mm²)
 - 免疫組織学的染色
 - ◇ KIT
 - ◇ DOG1
 - 遺伝子型
 - ◇ *c-KIT*
 - ◇ *PDGFR α*
 - 腫瘍量減量手術後の治療情報
 - イマチニブの再開の有無
 - イマチニブの再開日
 - 再開時のイマチニブ投与量
 - イマチニブの最終投与日および最終投与用量
 - イマチニブ投与終了の理由
 - RECIST 1.1 版に基づく病勢増悪の判定日
3. 部分増悪あるいは多巣性増悪後に腫瘍減量手術を受けた患者
- 進行 GIST に対する初回治療としてのイマチニブ
 - RECIST 1.1 版に基づく最良腫瘍評価 (CR、PR、SD、PD、NE)
 - Choi criteria に基づく最良主要評価 (CR、PR、SD、PD、NE)
 - 部分増悪あるいは多巣性増悪の診断日

- 腫瘍減量手術前のイマチニブの投与中断日
- 腫瘍量減量手術の詳細
 - 腫瘍減量手術の施行日
 - 術前情報
 - ◇ 画像的評価に基づく腫瘍の個数
 - ◇ 画像的評価に基づく腫瘍の存在部位
 - ◇ 画像的評価に基づく腫瘍の最大径
 - ◇ 部分増悪あるいは多巣性増悪を示す腫瘍の個数
 - ◇ 部分増悪あるいは多巣性増悪を示す腫瘍の存在部位
 - ◇ 部分増悪あるいは多巣性増悪を示す腫瘍の最大径
 - ◇ 画像的評価に基づく新病変の個数
 - ◇ 画像的評価に基づく新病変の存在部位
 - 術中情報
 - ◇ 画像的評価で検知されなかった術中における腹膜転移の有無
 - ◇ 切除腫瘍の個数
 - ◇ 切除腫瘍の存在部位
 - ◇ 部分増悪あるいは多巣性増悪を示した腫瘍の切除個数
 - ◇ 部分増悪あるいは多巣性増悪を示した腫瘍の切除部位
 - ◇ 残存腫瘍量** (NED、MRD、BRD)
- 切除腫瘍の病理学的情報
 - 組織型 (紡錘形細胞型、類上皮型、混合型)
 - 切除状態*** (R0、R1、R2)
 - 最大径
 - 最大径を示す腫瘍の存在部位
 - 最大の核分裂数 (/5 mm²)
 - 免疫組織学的染色
 - ◇ KIT
 - ◇ DOG1
 - 遺伝子型
 - ◇ *c-KIT*
 - ◇ *PDGFR α*
 - 切除状態*** (部分増悪あるいは多巣性増悪を示した腫瘍を対象) (R0、R1、R2)
 - 最大径 (部分増悪あるいは多巣性増悪を示した腫瘍を対象)
 - 最大径を示す腫瘍の存在部位 (部分増悪あるいは多巣性増悪を示した腫瘍を対象)
 - 免疫組織学的染色 (部分増悪あるいは多巣性増悪を示した腫瘍を対象)

- ◇ KIT
- ◇ DOG1
- 遺伝子型(部分増悪あるいは多巣性増悪を示した腫瘍を対象)
 - ◇ *c-KIT*
 - ◇ *PDGFR α*
- 腫瘍量減量手術後の治療情報
 - イマチニブの再開の有無
 - イマチニブの再開日
 - 再開時のイマチニブ投与量
 - イマチニブの最終投与日および最終投与用量
 - イマチニブ投与終了の理由
 - RECIST 1.1 版に基づく病勢増悪の判定日

5.2.3. イマチニブ耐性後の TKI 治療に関する情報

- 標準用量のイマチニブ投与後の用量増量
 - 用量増量の有無
 - 用量増量日
 - イマチニブ用量
 - 終了日
 - 投与終了の理由
 - RECIST1.1 版に基づく病勢増悪日
- スニチニブ投与
 - スニチニブ投与の有無
 - 開始日
 - 導入用量
 - 終了日
 - 投与終了の理由
 - RECIST1.1 版に基づく病勢増悪日
 - スニチニブ導入後の腫瘍減量手術の有無
- レゴラフェニブ
 - レゴラフェニブの有無
 - 開始日
 - 導入用量
 - 終了日
 - 投与終了の理由
 - RECIST1.1 版に基づく病勢増悪日

- レゴラフェニブ導入後の腫瘍減量手術の有無

5.2.4. 経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)や肝動脈化学塞栓術/肝動脈塞栓術(TACE/TAE)に関する情報

- RFA
 - 施行の有無
 - RFA 施行日
- TACE/TAE
 - 施行の有無
 - 施行日

5.2.5. フォローアップに関する情報

- 生存状態
 - 最終フォローアップ日
 - 最終フォローアップ時の生存状態
 - 死亡日
 - 死亡理由

5.2.6. 収集データに関する付記

*腫瘍減量手術時の「病勢状況」

- 無増悪(no progression; NP):
イマチニブ投与後に増悪が認められていない
- 部分増悪(focal progression; FP):
 - 1~2 個の既知の病変が少なくとも以下の状態を示すが、その他の既知病変は制御が得られており、かつ新規病変が認められない
 1. 最小径と比較して 20%以上の増大
 2. 腫瘍内結節の出現
- 多巣性増悪(multifocal progression; MP):
 - 3 個以上の既知の病変が少なくとも以下の状態を示す、または新規病変が認められる
 1. 最小径と比較して 20%以上の増大
 2. 腫瘍内結節の出現

**残存腫瘍量 (25)

- No evidence of disease (NED):
腫瘍減量手術がすべての肉眼的に確認可能な病変を除去し、肉眼的に可能な腫瘍が残存していない状態(注意:部分増悪あるいは多巣性増悪を認めた患者において、増悪

した腫瘍のみが完全切除されて残存腫瘍が認められる場合、残存腫瘍量は“MRD”あるいは、“BRD”に分類される)。

- Minimal residual disease (MRD) :
腫瘍減量手術後、すべての残存腫瘍の径が 1cm 未満である。
- Bulky residual disease (BRD) :
腫瘍減量手術後、1cm 以上の径の腫瘍が 1 つ以上認められる。

***切除状態

- R0 切除 (R0) :
すべての切除病変は肉眼的に完全切除され、病理学的評価において断端陰性である。
- R1 切除 (R1) :
すべての切除病変は肉眼的に完全切除されたが、病理学的評価において断端陽性である腫瘍が 1 つ以上認められる。
- R2 切除 (R2) :
1 つ以上切除腫瘍が不完全切除のため肉眼的に切除されていない。

6. 統計学的事項

6.1. 評価項目

主要評価項目

- 全生存期間

副次的評価項目:

- 無増悪生存期間
- 臨床的有効性と全生存期間や無増悪生存期間の関連
- スニチニブ・レゴラフェニブの実施割合

6.2. サンプルサイズ

イマチニブ単独群と腫瘍減量手術群の臨床学的背景の不均衡の補正のため、傾向スコアマッチングを計画している。

イマチニブへの反応性を示した患者を対象とした過去の研究では、5 年生存割合はイマチニブ単独継続群、腫瘍減量手術群でそれぞれ約 30~65%、約 65~95%であり、腫瘍減量手術による 5 年生存割合における生存ベネフィットは 25~35%であった(23, 27, 36)。臨床的転帰の不均一性が過去の研究では認められている。一方で、腫瘍減量手術の生存ベネフィットは概ね一貫している。

Author	Study Design	5-year OS in the imatinib alone group	5-year OS in the cytoreductive surgery group	Ref.
Du	Prospective	About 30%	About 65%	(36)
Park	Retrospective	About 65%	About 95%	(23)
Rubio-Casadevall	Retrospective	50%	75%	(27)

OS: overall survival(全生存期間:イマチニブ開始日から死亡日までの期間)

本研究では、5年生存割合をイマチニブ単独群、腫瘍減量手術群でそれぞれ40%、65%と推定する。傾向スコアマッチングを用いる正確な解析のため(登録期間:0.0001年、経過観察期間:4年間、 α エラー:10%[両側]、検出力:70%、マッチングによる脱落割合:0.5)、患者の総数は、172人以上(86人以上/群)を目標とする。

7. 研究期間

研究期間:倫理審査委員会承認日~2023年12月31日

8. 倫理的配慮

8.1. 遵守すべき諸規則

本研究は、ヘルシンキ宣言(2013年10月改訂[フォルタレザ、ブラジル])および国別の規制に従って実施される。

8.2. 同意取得について

同意取得の必要性は国別の規制に従う。

以下に日本における、本研究の同意取得について記載する。本研究は侵襲及び介入を伴わない研究であり、利用する情報はいずれも過去の診療情報であり、既に通院していない患者も含まれることから、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第12の1(3)の同意取得が困難な場合に該当すると考える。そのため、指針第12の1(3)ア(ウ)及び(4)に基づき対応する。診療情報を提供する機関及び提供を受ける機関の双方において、掲示あるいは容易に到達できるホームページ等に本研究の実施を公開し、研究対象者に拒否の機会を与える。公開する事項は当該研究の意義、目的、方法、研究機関名、問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先に関する情報を含む。

8.3. 患者情報の保護

患者情報に関するデータの閲覧および編集に関しては、セキュリティ強化のためにパスワードが適用される。各施設において研究対象者には研究用番号を付し匿名化を行う。各施設

の研究責任者が連結可能匿名化の対応表を管理する。各国/地域の研究責任者は各国/地域で収集された情報を収集する。各国/地域のデータセットを作成されたのちに、全ての国の個人情報保護規制に配慮した上で、研究事務局および医療イノベーション推進センターはそれらのデータセットを一つに統合する。

いかなる学会発表や論文報告において、個人を特定可能な情報は公表されない。

8.4. データの二次利用

本研究で得られたデータを研究目的で二次利用することがあり得る。その場合も、8.1.～8.3.の項にある記載に従った配慮を行う。

9. 利益相反

本研究に関与する者の利益相反は、各研究機関の規定に従い適切に管理しなければならない。

10. 試料・情報の提供に関する記録の作成・保管方法

試料または情報を受け取る研究者(提供先)と、試料または情報を提供する研究者(提供元)の両方が、試料および情報に関する記録を作成および保存する義務を負う。義務は、次のように記録事項 A に分類される。原則として、提供先は提供元の義務を引き受ける。

記録事項 A

	記録の保管期間	
	提供元	提供先
提供先の研究機関の名称	提供先で代行	5年
提供先の研究機関の研究責任者の指名	提供先で代行	5年
提供元の機関の名称等		5年
提供元の機関の研究責任者の名称等		5年
試料・情報の項目	提供先で代行	5年
試料・情報の取得の経緯		5年

11. 研究に関する資料等の利用と保存

研究に関する資料等は、研究終了日から5年を経過した日、または本研究の結果の最終公表日から10年を経過した日、のいずれか遅い日までの期間保存される。

12. 対象患者の利益と不利益および補償

本研究による対象患者への利益はない。また、既存の臨床情報のみを用いる研究であり、対象患者に不利益や健康被害が発生することは想定されない。したがって、補償の用意は行わない。

13. 研究機関の長への報告内容および方法

研究責任者は、研究を終了(中止を含む)したときは、その旨および研究の結果概要を文書により遅滞なく研究機関の長に報告する。

14. 研究の資金源

国立がん研究センター研究開発費(31-A-14)によって部分的に研究運営が賄われる。

15. 研究に関する、研究対象者等への対応

各研究施設の責任者は本研究に関する患者の相談に対応する。

16. 公表ポリシー

研究者は研究データを議論し、主たる結果を科学雑誌または学会で公表する。原則として、研究者、生物統計学者、およびその他の研究を支援した人々による貢献度に応じて、調整委員会は科学出版物の著者を決定する最終責任を負う。調整委員会は原則として出版に関するすべての権利と責任を有する。ある公表物のすべての著者は原稿を確認して同意する必要がある。著者が特定の原稿に関して合意に達しなかった場合、調整委員会は反対著者を除外する最終責任を負う。原則として、発表者は学会で結果を発表する責任を有する。

17. 研究実施体制

1. 研究責任者

西田 俊朗

施設: 地域医療機能推進機構 大阪病院

〒553-0003 大阪府大阪市福島区福島 4-2-78

TEL: +81-6-6441-5451

E-mail: nishida-toshirou@osakajcho.go.jp/tnishida@ncc.go.jp

2. 研究事務局

平野 秀和

施設: 国立がん研究センター中央病院 消化管内科

住所: 東京都中央区築地5丁目1-1

TEL: +81-3-3542-2511

Email: hihirano@ncc.go.jp

本間 義崇

施設: 国立がん研究センター中央病院 消化管内科/頭頸部・食道内科

住所: 東京都中央区築地5丁目1-1

TEL: +81-3-3542-2511

Email: yohomma@ncc.go.jp

3. 調整委員会

(中国)

Hui Cao (Ren Ji Hospital の研究責任者、および中国の研究責任者)

施設: Division of Gastrointestinal Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine,
Shanghai Jiao Tong University

住所: 160 Pujian Road, Shanghai, People's Republic of China

TEL: +86-21-68383751

Email: caohuishcn@hotmail.com

Ming Wang

施設: Division of Gastrointestinal Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine,
Shanghai Jiao Tong University

住所: 160 Pujian Road, Shanghai, People's Republic of China

TEL: +86-21-68383751

Email: wangming1882@hotmail.com

(韓国)

Han-Kwang Yang (Seoul National University Hospital の研究責任者、および韓国の研究責任者)

施設: Department of Surgery, Division of Gastrointestinal Surgery, Seoul National
University Hospital

住所: 101, Daehak-Ro Jongno-gu, Seoul 03080, Rep. of Korea

TEL: +82-2-2072-0505

Email: hkyang@snu.ac.kr

Do-Joong Park

施設: Department of Surgery, Division of Gastrointestinal Surgery, Seoul National
University Hospital

住所: 101, Daehak-Ro Jongno-gu, Seoul 03080, Rep. of Korea

TEL: +82-2-2072-0505

Email: dojoongpark@gmail.com

(台湾)

Li-Tzong Chen (National Institute of Cancer Research, National Health Research Institutes の研究責任者、および台湾の研究責任者)

施設: National Institute of Cancer Research, National Health Research Institutes

Address: 35 Keyan Road, Zhunan, Miaoli County 35053, Taiwan

住所: 35 Keyan Road, Zhunan, Miaoli County 35053, Taiwan

TEL: +886-37-246-166

Email: 850107@nhri.edu.tw

Hui-Jen Tsai

施設: National Institute of Cancer Research, National Health Research Institutes

住所: 35 Keyan Road, Zhunan, Miaoli County 35053, Taiwan

TEL: +886-37-246-166

Email: hamutaro07@yahoo.com.tw

(日本)

西田 俊朗

施設: 地域医療機能推進機構 大阪病院

住所: 大阪府大阪市福島区福島 4-2-78

TEL: +81-6-6441-5451

E-mail: nishida-toshirou@osakajcho.go.jp/tnishida@ncc.go.jp

内藤 陽一

施設: 国立がん研究センター東病院

住所: 千葉県柏市柏の葉6丁目5-1

TEL: +81-4-7134-6991

Email: ynaito@east.ncc.go.jp

平野 秀和

施設: 国立がん研究センター中央病院 消化管内科

住所: 東京都中央区築地5丁目1-1

TEL: +81-3-3542-2511

Email: hihirano@ncc.go.jp

本間 義崇

施設: 国立がん研究センター中央病院 消化管内科/頭頸部・食道内科

住所: 東京都中央区築地5丁目1-1

TEL: +81-3-3542-2511

Email: yohomma@ncc.go.jp

菊池 寛利

施設: 浜松医科大学医学部附属病院第二外科

住所: 静岡県浜松市東区半田山一丁目20-1

TEL: +81-3-3542-2511

Email: kikuchih@hama-med.ac.jp

高橋 剛

施設: 大阪大学医学部附属病院消化器外科

住所: 大阪府吹田市山田丘2-2

TEL: +81-3-3542-2511

Email: kikuchih@hama-med.ac.jp

4. 参加施設・代表者

施設	各施設の研究責任者
Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine (中国)	Hui Cao
Zhongshan Hospital, Fudan University (中国)	Kuntang Shen
Shanghai Cancer Hospital, Fudan University (中国)	Ye Zhou
Peking University Cancer Hospital (中国)	Jian Li
The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University (中国)	Xinhua Zhang
Union Hospital affiliated to Tongji Medical college of Huazhong University of Science and Technology (中国)	Kai-Xiong Tao
Seoul National University Hospital (韓国)	Han-Kwang Yang
National Institute of Cancer Research, National Health Research Institutes (台湾)	Li-Tzong Chen
National Cheng Kung University Hospital (台湾)	Yan-Shen Shan
地域医療機能推進機構 大阪病院 (日本)	西田 俊朗
国立がん研究センター中央病院 (日本)	平野 秀和
国立がん研究センター東病院 (日本)	内藤 陽一
浜松医科大学医学部附属病院 (日本)	菊池 寛利

大阪大学医学部附属病院（日本）	高橋 剛
大阪警察病院（日本）	中原 裕次郎
静岡県立総合病院（日本）	佐藤 真輔
北野病院（日本）	上田 修吾
大阪市立大学医学部附属病院（日本）	豊川 貴弘

5. データセンター

阪峯 基広

施設:医療イノベーション推進センター

住所:神戸市中央区港島南町1丁目5番地4号

TEL: +81-78-303-9095

Email: sakamine@tri-kobe.org

6. 医学統計家

鍵村 達夫

施設:医療イノベーション推進センター

住所:神戸市中央区港島南町1丁目5番地4号

TEL: +81-78-303-9095

Email: kagimura@tri-kobe.org

18. 参考文献

1. Quek R, George S. Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(1):69-78, viii.
2. von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol.* 2018;36(2):136-43.
3. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(23):5357-64.
4. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, LaQuaglia MP, Weldon CB, George S, et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA oncology.* 2016;2(7):922-8.
5. Shi E, Chmielecki J, Tang CM, Wang K, Heinrich MC, Kang G, et al. FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in "Wild-Type" gastrointestinal stromal tumors. *J Transl Med.* 2016;14(1):339.
6. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):265-74.
7. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet (London, England).* 2004;364(9440):1127-34.
8. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *The New England journal of medicine.* 2002;347(7):472-80.
9. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(4):626-32.
10. Scaife CL, Hunt KK, Patel SR, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, et al. Is there a role for surgery in patients with "unresectable" cKIT+ gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? *American journal of surgery.* 2003;186(6):665-9.
11. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, Lang H, Grabellus F, Antoch G, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *International journal of cancer.* 2005;117(2):316-25.
12. Koo DH, Ryu MH, Kim KM, Yang HK, Sawaki A, Hirota S, et al. Asian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1155-66.

13. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5352-9.
14. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(12):865-78.
15. Li J, Dang Y, Gao J, Li Y, Zou J, Shen L. PI3K/AKT/mTOR pathway is activated after imatinib secondary resistance in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Med Oncol.* 2015;32(4):111.
16. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(4):620-5.
17. Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2005;41(12):1751-7.
18. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(7):1247-53.
19. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2006;368(9544):1329-38.
20. Demetri GD, Garrett CR, Schoffski P, Shah MH, Verweij J, Leyvraz S, et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2012;18(11):3170-9.
21. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, 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. *Lancet (London, England).* 2013;381(9863):295-302.
22. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, Miceli R, Fumagalli E, Siedlecki JA, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib -- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(4):412-9.

23. Park SJ, Ryu MH, Ryoo BY, Park YS, Sohn BS, Kim HJ, et al. The role of surgical resection following imatinib treatment in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors: results of propensity score analyses. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4211-7.
24. Du CY, Zhou Y, Song C, Wang YP, Jie ZG, He YL, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(10):1772-8.
25. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(15):2325-31.
26. Yeh CN, Chen TW, Tseng JH, Liu YY, Wang SY, Tsai CY, et al. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesylate treatment. *Journal of surgical oncology*. 2010;102(6):599-603.
27. Rubio-Casadevall J, Martinez-Trufero J, Garcia-Albeniz X, Calabuig S, Lopez-Pousa A, Del Muro JG, et al. Role of surgery in patients with recurrent, metastatic, or unresectable locally advanced gastrointestinal stromal tumors sensitive to imatinib: a retrospective analysis of the Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):2948-57.
28. Kikuchi H, Hiramatsu Y, Kamiya K, Morita Y, Sakaguchi T, Konno H, et al. Surgery for metastatic gastrointestinal stromal tumor: to whom and how to? *Translational gastroenterology and hepatology*. 2018;3:14.
29. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Annals of surgery*. 2007;245(3):347-52.
30. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, Lagonigro MS, Coco P, Messina A, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Annals of surgery*. 2007;245(3):341-6.
31. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, Chang HM, Kim TW, Kim HC, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Journal of surgical oncology*. 2008;98(1):27-33.
32. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, Tamborini E, Reichardt P, Casali PG, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21(2):403-8.
33. Fairweather M, Balachandran VP, Li GZ, Bertagnolli MM, Antonescu C, Tap W, et al. Cytoreductive Surgery for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A 2-institutional Analysis. *Annals of surgery*. 2018;268(2):296-302.

34. Raut CP, Wang Q, Manola J, Morgan JA, George S, Wagner AJ, et al. Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(2):407-15.
35. Sato S, Tsujinaka T, Masuzawa T, Yamamoto K, Takahashi T, Yamashita Y, et al. Role of metastasectomy for recurrent/metastatic gastrointestinal stromal tumors based on an analysis of the Kinki GIST registry. *Surgery today*. 2017;47(1):58-64.
36. Du CY, Zhou Y, Song C, Wang YP, Jie ZG, He YL, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur J Cancer*. 2014;50(10):1772-8.