

· 医学继续教育 ·

重视胃肠间质瘤的诊断和治疗*

汪明[#] 曹晖[&]

上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科(200127)

摘要 胃肠间质瘤(GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,受体酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼用于GIST的治疗取得卓著疗效,GIST因此成为实体肿瘤靶向药物治疗最成功的范例。GIST在病理诊断、内镜和影像学诊断、手术原则、药物治疗等诸多方面与其他胃肠道肿瘤存在很大区别。多学科协作诊疗模式在GIST的诊断和治疗中发挥重要作用。当代医学已进入规范化、个体化和分子水平精准诊疗的新时代,临床医师尤其是从事胃肠肿瘤专业的医师应重视和规范GIST的诊断和治疗,并将从GIST诊疗中获得的经验运用到精准医学的临床实践中去。

关键词 胃肠间质瘤; 诊断; 分子靶向治疗; 精准医学; 受体酪氨酸激酶抑制剂; 甲磺酸伊马替尼

Pay Attention to Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors WANG Ming, CAO Hui. Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai (200127)

Correspondence to: CAO Hui, Email: caohuishen@hotmail.com

Abstract Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor in the gastrointestinal tract. The receptor tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate is used for the standard treatment of GIST and has achieved remarkable results. Thus, GIST has become the most successful model for targeted therapy of solid tumors. GIST is quite different from other gastrointestinal tumors in pathological diagnosis, endoscopic and imaging diagnosis, surgical principles and drug treatment. Multidisciplinary collaborative model plays an important role in the diagnosis and treatment of GIST. Contemporary medicine has entered a new era of standardized, individualized and precise diagnosis and treatment at molecular level. Clinicians, especially those engaged in gastrointestinal tumors, should pay attention to and standardize the diagnosis and treatment of GIST, and apply the experience gained from GIST to the clinical practice of precision medicine.

Key words Gastrointestinal Stromal Tumors; Diagnosis; Molecular Targeted Therapy; Precision Medicine; Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors; Imatinib Mesylate

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一类起源于胃肠道间叶组织的实体肿瘤,是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,占有胃肠道肿瘤的1%~2%。事实上,20世纪80年代之前诊断的胃肠道平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、神经鞘膜瘤等多种肿瘤,按当前诊断标准绝大多数可诊断为GIST。1998年,日本学者Hirota等^[1]报道了GIST中存在c-kit基因功能活化突变,揭示了GIST发病机制中

最核心的分子改变,这一里程碑式的发现颠覆性地推进了GIST基础研究和临床诊疗的进程。在此基础上,小分子受体酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate, IM)于2001年首次被尝试用于治疗1例传统治疗手段失败的晚期GIST患者并获得成功^[2],由此开启了GIST诊治和研究的全新时代,IM靶向治疗GIST成为实体肿瘤靶向治疗时代最成功的范例。近30年来,GIST从易误诊到引起高度关注,其背景是医学科学的飞速发展。从事消化内、外科以及肿瘤专业的临床医师正确认识GIST并了解相关研究领域的新进展,有助于更好地开展精准医学的临床实践。

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.05.001

* 基金项目:2017年上海领军人才培养计划;上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划项目(16CR3001A)

[#] Email: wangming1882@hotmail.com

[&] 本文通信作者,Email: caohuishen@hotmail.com

一、GIST 的定义、流行病学和临床特征

根据最新中国 GIST 诊疗专家共识, GIST 定义为: 胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, 在生物学行为上可从良性至恶性, 免疫组化检测通常表达 CD117 和 DOG1, 显示 Cajal 间质细胞分化, 大多数病例具有 c-kit 基因或 PDGFRA 基因活化突变, 少数病例涉及其他分子改变, 包括 SDH、BRAF、NF1、K/N-RAS、PIK3CA 等基因突变等^[3]。GIST 的中位发病年龄约为 60 岁, 男女发病无明显差异。国内外流行病学调查显示, GIST 的年发病率介于 (1.1 ~ 2.1)/10 万^[4-5]。值得注意的是, 流行病学证据显示 GIST 发病率呈升高趋势, 且存在被低估的可能。GIST 可发生于胃肠道几乎任何部位, 最常见的部位为胃 (50% ~ 60%), 其次为小肠 (30% ~ 35%)、结直肠 (5%) 和食管 (<1%)^[6]。少部分腹部间质瘤起源于腹腔或腹膜后软组织, 与胃肠道无关, 但是其组织形态、免疫表型等与 GIST 相似, 这一类间质瘤被称为胃肠道外间质瘤 (extra-gastrointestinal stromal tumor, EGIST), 以与起源于胃肠道的 GIST 区分。GIST 的临床表现取决于肿瘤大小、部位及其生长方式, 通常无特异性。肿瘤早期, 尤其是直径 <2 cm 的肿瘤, 可能没有任何症状, 在体检或其他腹部手术时被发现。随着肿瘤体积的增长, 患者可出现一些非特异性症状, 以胃肠道出血最为常见。GIST 转移灶可发生于肝脏以及腹膜表面, 腹腔外转移极为罕见^[7]。

二、GIST 的病理诊断

GIST 的病理诊断主要依靠光学显微镜下组织形态学观察结合特定免疫组化标志物检测。对于少数诊断不明确或有困难的病例, 分子病理检测有助于明确诊断。另外, 由于 IM 治疗效果与 GIST 基因型密切相关, 分子病理检测被推荐用于拟行 IM 治疗的局部进展期或复发/转移性 GIST 以及术后拟行 IM 辅助治疗的中-高复发风险 GIST。

1. GIST 的组织学诊断: 组织学上, 根据肿瘤细胞形态可将 GIST 分为三大类: 梭形细胞型 (70%)、上皮样细胞型 (20%) 和梭形细胞-上皮样细胞混合型 (10%)^[8]。经靶向治疗后, GIST 的组织形态学可发生明显改变, 往往出现坏死和 (或) 囊性变, 瘤细胞成分稀疏, 间质伴有广泛胶原化。

免疫组化标志物检测对于确立 GIST 的病理

诊断至关重要, 推荐联合检测 CD117、DOG1、CD34、SDHB (琥珀酸脱氢酶 B 亚基) 和 Ki-67 五个标志物^[3]。CD117 蛋白由 c-kit 基因编码, 约 95% 的 GIST 表达 CD117, 因此 CD117 曾被作为 GIST 病理诊断最重要的免疫组化标志物。近年新发现的标志物 DOG1 选择性表达于 GIST 细胞, 诊断 GIST 的敏感性和特异性均优于 CD117。无论是对 c-kit 基因突变还是 PDGFRA 基因突变的 GIST, DOG1 都是一个良好的标志物^[9]。SDHB 在大多数 GIST 中呈阳性表达, c-kit 基因和 PDGFRA 基因野生型的 GIST 则近半数存在 SDHB 蛋白表达缺失, 由于该蛋白表达反映了 SDH 复合物的功能, 因此这一类野生型 GIST 被称为 SDH 功能缺陷型 GIST^[10], 其生物学行为以及对靶向药物的反应明显不同于 SDH 功能无缺陷的 GIST。Ki-67 是基于免疫组化染色的增殖细胞标志物, 有助于辨识细胞增殖活性。

2. GIST 的分子病理诊断: c-kit 或 PDGFRA 基因突变见于约 90% 的 GIST, 是 GIST 特征性的分子改变, 对于诊断和药物治疗效果预测具有重要意义。GIST 分子病理检测基因突变位点, 至少应包括 c-kit 基因的第 9、11、13、17 外显子和 PDGFRA 基因的第 12、18 外显子。对于继发耐药者, 应增加检测 c-kit 基因的第 14、18 外显子^[3]。原发性 c-kit 基因突变表现为多种突变类型, 其中缺失突变约占 50%, 特别是 557-558 缺失突变, 肿瘤生物学行为较非缺失突变者更差, 表现为自然预后差、IM 治疗有效时间相对较短等。因此, GIST 的分子病理诊断对评估肿瘤生物学行为和制订整体治疗策略有一定的指导意义^[11]。

3. GIST 的危险度分级: GIST 的生物学行为多变, 既可表现为几乎没有任何恶性潜能的微小病灶, 也可表现为易发生肝脏或盆腔转移的巨大肿瘤, 单纯的组织形态学观察不足以评估 GIST 的复发风险。为了准确评估 GIST 外科手术切除后的复发风险, 相继有多个 GIST 复发危险度评估体系被提出并应用于临床实践, 包括美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 危险度分级标准 (NIH 标准)^[8]、美军病理学研究所 (Armed Forces Institute of Pathology, AFIP) 标准 (AFIP 标准)^[12] 和改良 NIH 标准^[13]。此外, 近年还提出了一些较新的 GIST 危险度分级方法, 如列线图法 (nomogram)^[14]

和热图 (Contour map)^[15], 但尚未被临床广泛接受。出于便捷性和操作简单性考虑, 目前我国 GIST 诊疗专家共识仍主要推荐改良 NIH 标准 (表 1)^[3] 用于 GIST 的复发风险评估。

表 1 GIST 复发风险评估: 改良 NIH 标准

危险度分级	肿瘤大小 (cm)	核分裂象 (/50 HPF)	原发部位
极低	≤2	≤5	任何
低	2.1 ~ 5.0	≤5	任何
中等	2.1 ~ 5.0	6 ~ 10	胃
	≤2	6 ~ 10	任何
高	5.1 ~ 10.0	≤5	胃
	任何	任何	肿瘤破裂
	>10	任何	任何
	任何	>10	任何
	>5	>5	任何
	>2 且 ≤5	>5	非胃原发
	>5 且 ≤10	≤5	非胃原发

三、GIST 的内镜和影像学诊断

GIST 的临床诊断主要依靠内镜, 尤其是内镜超声 (endoscopic ultrasonography, EUS) 技术和放射影像学技术 (包括 CT、MRI 和 PET-CT)。

1. GIST 的内镜诊断: 在内镜下, 大多数 GIST 与其他胃肠道黏膜下肿瘤 (submucosal tumor, SMT) 一样, 表现为有光滑、完整、正常黏膜覆盖的隆起型病灶, 部分病例可出现黏膜溃疡改变。普通内镜检查能初步评估病变大小、黏膜形态、活动度和硬度, 但很难准确作出 GIST 的诊断, 且由于 GIST 绝大多数起源于固有肌层, 很难通过普通内镜下钳夹活检获得明确的病理诊断。EUS 检查可提供黏膜下病变各种有价值的信息, 如肿瘤大小、肿瘤壁层来源、回声、血供以及肿瘤边缘形态等。绝大多数情况下, GIST 来源于超声图像中胃肠道管壁的四层, 即固有肌层, 表现为边缘光滑、圆形的均匀低回声病变。国内外相关专家共识和指南均推荐根据 GIST 的 EUS 下表现确定其风险分级, 进而指导小 GIST (< 2 cm) 的治疗策略 (手术或随访), 不良因素为边界不规整、溃疡、强回声和异质性^[3, 16-17]。EUS 引导下细针抽吸活检 (EUS-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA) 是获得黏膜下病变组织最常用的方法, 具有较高的敏感性和准确性, 适用于需在术前取得明确病理证据的病例。

2. GIST 的影像学诊断: 增强 CT 检查为 GIST 首选的影像学检查方法。在肠道准备较好的情况下, 增强 CT 可发现直径 1 cm 以上的 GIST, 明确其数量、位置、形态、大小、密度、强化水平、淋巴结以及远处转移信息; 三维重建成像有助于多方位观察病变与邻近组织、脏器的毗邻关系, 为术前评估病变恶性程度、分级、分期等提供详细信息^[18]。MRI 在 GIST 诊断中的地位与 CT 相似, 有助于更早发现肝脏转移灶且无放射性。PET-CT 系通过肿瘤糖代谢异常显示病变, 在判断 GIST 复发、转移以及评估药物治疗效果方面有其独特的优势, 尤其适用于靶向药物治疗初期需明确治疗反应的患者, 但因价格昂贵, 临床应用受限^[17]。

四、GIST 的外科治疗

外科手术切除是 GIST 唯一可能获得根治的手段, 是 GIST 最主要、最有效的治疗选择, 因此外科医师在 GIST 患者的全程化管理中起主导作用。2018 年, 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和中华医学会外科学分会胃肠外科学组组织我国外科学专家撰写了《胃肠间质瘤规范化外科治疗中国专家共识 (2018 版)》^[19], 对推动我国 GIST 的规范化外科治疗起到积极作用。

1. GIST 的手术适应证和手术治疗原则: 对于临床上考虑为 GIST 的患者, 应先进行临床评估, 判定肿瘤部位、大小、是否局限、有无转移, 综合评判进而决定治疗方式。直径 ≤ 2 cm 的胃 GIST 如有临床症状, 可考虑手术切除; 无症状的拟诊 GIST 者, 如合并 EUS 下不良因素, 应考虑切除, 如无不良因素, 可定期内镜或影像学随访, 随访时间间隔通常为 6 ~ 12 个月。直径 > 2 cm 的胃 GIST, 如预期能实现 R₀ 切除且不需联合脏器切除, 或严重影响脏器功能者, 首选手术切除。其他部位的 GIST 由于进展风险高于胃 GIST, 原则上不论大小均应考虑手术治疗的可行性。可切除的局部晚期和孤立性复发或转移 GIST 在预期能达到 R₀ 切除且手术风险不大、不会严重影响相关脏器功能的前提下, 可直接行手术切除, 必要时可予 IM 术前治疗。不可切除的复发或转移性 GIST 原则上不主张手术治疗, 在靶向药物对疾病总体控制良好的前提下对局部进展期病灶行手术切除的价值仍有争议。GIST 引起完全性肠梗阻、消化道穿孔、保守治疗无效的消化道大出血以

及肿瘤自发破裂引起腹腔大出血时,必须行急诊手术。

GIST 手术治疗的基本原则包括通过外科手术完整切除肿瘤、术中避免肿瘤破裂、注意保护肿瘤假性包膜完整、保证切缘组织学阴性,故大多数胃 GIST 可行楔形切除术。由于 GIST 很少发生淋巴结转移,故一般情况下无需常规清扫淋巴结,但对于年轻胃 GIST 患者,如术中发现肿大的淋巴结,需考虑 SDH 功能缺陷型野生型 GIST 的可能,应切除病变淋巴结^[20]。完整切除肿瘤的同时,应充分考虑保留胃肠道功能,如在切除贲门、幽门附近的肿瘤时应尽量保留贲门和幽门功能,必要时术前可先使用靶向药物实现肿瘤缩小,再进行手术。

2. GIST 的腹腔镜手术:腹腔镜手术具有创伤小、术后恢复快等优势,但 GIST 肿瘤质脆、易破溃的特点限制了腹腔镜手术的应用。随着技术的日益成熟,国内外陆续有腹腔镜手术成功用于治疗 GIST 的报道^[21-24]。国内外相关共识指南对腹腔镜手术在 GIST 治疗中应用的推荐亦随之发生改变,由最初的“不推荐”,到曾经的“限定大小”,直至目前推荐“可在适宜解剖部位开展”^[19]。肿瘤大小现已不再是限制腹腔镜手术开展的决定性因素,但临床医师在选择腹腔镜手术治疗 GIST 时应严格掌握其适应证且操作应谨慎规范,肿瘤较大、操作难度较高或需行联合脏器切除者不推荐腹腔镜手术。腹腔镜手术治疗 GIST 同样遵循开腹手术的基本原则,术中应根据肿瘤部位、大小和生长方式决定具体术式(胃楔形切除、胃大部切除或全胃切除),对于特殊部位的胃 GIST 可采取腹腔镜与内镜双镜联合切除术或其他方式。手术中须遵循“非接触、少挤压”的原则,注意避免肿瘤破溃播散,导致腹腔种植或血行转移,必须使用“取物袋”,应避免为追求微创和切口小而分块切取肿瘤后取出,影响术后病理评估。

3. GIST 的内镜治疗:GIST 大多呈管腔内膨胀性生长且几乎不发生淋巴结转移,因此从理论上来说,对于部分小 GIST,开展类似于其他 SMT 或胃肠道早癌的内镜下切除,如内镜黏膜切除术(EMR)、内镜黏膜下剥离术(ESD)等是可行的^[25]。但内镜切除过程中存在瘤体破损后肿瘤细胞进入腹腔播散的风险,以及切除深度和范围无法确保术后无病

灶残留的风险,因此对 GIST 的内镜治疗目前仍有较大争议,尤其体现在以外科医师为代表的“浆膜外科”(以开放或腹腔镜为平台经体腔和脏器浆膜面入路的传统外科)和以内镜医师为代表的“黏膜外科”(以内镜为平台从自然腔道黏膜面入路的内镜外科)之间理念和实践的碰撞^[26]。

近年来内镜技术在我国发展迅速,尤其是某些著名大型内镜中心,其内镜治疗水平(无论是难度还是成功率)在国际上均居领先地位,并在国际学术期刊发表了不少关于 GIST 内镜治疗的回顾性研究成果。但在缺乏前瞻性设计的研究和大样本长期随访数据的前提下,GIST 的内镜切除应慎之又慎,临床医师应严格掌握适应证且需规范操作,对于不合并 EUS 下不良因素的小 GIST,可考虑在内镜治疗技术成熟的单位,由具有丰富经验的内镜医师实施内镜下切除^[27]。

五、GIST 的药物治疗

IM 在晚期 GIST 的治疗中取得巨大成功,可显著延长患者生存期,这一成功迅速催生了其在局部进展期 GIST 的术前治疗和中高危复发风险 GIST 术后辅助治疗中的应用,成为恶性肿瘤靶向药物治疗的成功范例。IM 治疗过程中出现耐药是临床上较为棘手的问题,继 IM 出现的 TKI 类药物舒尼替尼(sunitinib)和瑞戈非尼(regorafenib)在耐药进展后的晚期 GIST 病例中显示出一定疗效,分别确立了其二线和三线药物的地位。

1. 基因分型指导下的 GIST 靶向药物治疗:不同基因型的 GIST 对不同靶向药物治疗的反应不尽相同。c-kit 基因 11 外显子突变所致相应编码结构域的改变对 IM 结合的影响很小,因此 11 外显子突变的 GIST 对常规剂量(400 mg/d) IM 治疗反应最好。c-kit 基因 9 外显子突变的 GIST 对 IM 的反应较 11 外显子突变者差,但研究证明通过加大 IM 治疗剂量至 800 mg/d(国内推荐 600 mg/d)可使这部分患者获益^[28]。c-kit 基因 13、14、17、18 外显子突变多为继发突变,对 IM 治疗不敏感,也是继发耐药产生的主要原因之一。其中 13、14 外显子突变对二线药物舒尼替尼更敏感,17、18 外显子突变对三线药物瑞戈非尼更敏感^[29-30]。PDGFRA 基因 18 外显子 D842V 突变属于原发耐药突变,对现有的一线至三线药物均不敏感^[31],除此之外的 PDGFRA 基因突

变对 IM 治疗均敏感。野生型 GIST 对靶向药物的反应尚不确定,相对较为明确的是野生型 GIST 中的部分亚型如 SDH 功能缺陷型 GIST 和神经纤维瘤 1 型(NF1)相关 GIST 对 IM 治疗不敏感。目前正在进行临床研究的一些新药如 avapritinib (BLU-285)^[32-33]和 DCC-2618^[33]在前期研究中显示出对各类原发和继发突变(包括 PDGFRA 基因 D842V 突变)有良好疗效,有望在上市后改变 GIST 靶向药物治疗规则。

2. 晚期 GIST 的药物治疗:晚期 GIST 指转移、复发或不可切除的 GIST, B222、S0033 等临床试验结果确立了 IM 作为晚期 GIST 一线治疗药物的地位^[34-35]。目前一般主张初始治疗剂量为 400 mg/d, c-kit 基因 9 外显子突变者则推荐高剂量(国外推荐 800 mg/d, 国内推荐 600 mg/d)^[3]。如 IM 治疗有效,应持续用药,直至疾病进展或出现不能耐受的毒性。如在 IM 治疗期间出现疾病进展,在除外患者依从性因素后,对局部进展期病例可考虑手术切除或介入治疗(如动脉栓塞或射频消融),对广泛进展病例可考虑换用二线药物舒尼替尼或增加 IM 剂量^[36-38]。如二线药物治疗失败,可考虑换用三线药物瑞戈非尼治疗^[3,19]。

3. GIST 的术前治疗:IM 用于 GIST 的术前治疗可实现有效缩小肿瘤体积、降低临床分期、缩小手术范围,从而减少医源性播散,最大限度地避免不必要的联合脏器切除,保留重要器官结构和功能,降低手术风险,提高患者术后生存质量。临床上对于符合下列情况的 GIST 患者应考虑术前治疗:①局限性 GIST 肿瘤体积巨大;②临界可切除或虽可切除但手术风险较大;③特殊部位的肿瘤(如食管胃连接部、十二指肠、低位直肠等);④预计需行联合脏器切除;⑤局部晚期和孤立性的复发或转移 GIST。GIST 的术前治疗不同于晚期 GIST 的药物治疗,密切随访和准确的治疗效果评估相当重要,否则可能错过最佳手术时机。应通过多学科协作讨论模式判断手术时机,达到最大治疗反应后(通常需时 6 ~ 12 个月)可进行手术^[19]。

4. GIST 的辅助治疗:IM 术后辅助治疗可显著降低 GIST 术后复发风险。经来自美国的 ACOSOG Z9001 研究^[39]和来自欧洲的 SSGXV III 研究^[40]探索,目前 3 年 IM 辅助治疗已被作为高复发风险

GIST 术后的标准治疗方案。中度复发风险 GIST 是否能从辅助治疗中获益尚有待探索,考虑到非胃来源的 GIST 复发风险高于胃来源的 GIST,目前我国专家共识推荐对于中度复发风险的 GIST,胃来源者应辅助治疗 1 年,非胃来源者应辅助治疗 3 年^[3]。辅助治疗停药后,有一部分 GIST 患者会出现复发或转移,因此有必要强调停药后的密切随访。国外 PERSIST-5 单臂临床试验已证实 5 年辅助治疗有利于进一步延长 GIST 患者的无病生存时间^[41]。国内外正在进行的关于延长辅助治疗时限的前瞻性随机对照临床研究有助于进一步解答 3 年辅助治疗是否足够的问题。

六、结语

作为一个在 20 世纪末才真正被正确认识的少见疾病,近年来 GIST 在学界受到的关注程度以及在实体肿瘤靶向治疗领域的示范作用超出了众人的预期。GIST 领域的研究进展和治疗经验助推了精准医学发展的步伐,同时精准医学理念的普及也带动了 GIST 个体化诊疗的深入。当代医学已进入规范化、个体化和分子水平精准诊疗的新时代,临床医师尤其是从事胃肠肿瘤专业的医师应重视和规范 GIST 的诊断和治疗,并将从 GIST 诊疗中获得的经验运用到精准医学的临床实践中去。

参考文献

- 1 Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors [J]. *Science*, 1998, 279 (5350): 577-580.
- 2 Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (14): 1052-1056.
- 3 Li J, Ye Y, Wang J, et al; Chinese Society Of Clinical Oncology; CSCO Expert Committee On Gastrointestinal Stromal Tumor. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor [J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29 (4): 281-293.
- 4 Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003; the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study [J]. *Int J Cancer*, 2005,

- 117 (2): 289-293.
- 5 Chan KH, Chan CW, Chow WH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12 (14): 2223-2228.
 - 6 Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour [J]. *Lancet*, 2013, 382 (9896): 973-983.
 - 7 DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival [J]. *Ann Surg*, 2000, 231 (1): 51-58.
 - 8 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33 (5): 459-465.
 - 9 Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33 (9): 1401-1408.
 - 10 Gill AJ, Chou A, Vilain R, et al. Immunohistochemistry for SDHB divides gastrointestinal stromal tumors (GISTs) into 2 distinct types [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34 (5): 636-644.
 - 11 曹晖,汪明. 基因突变检测在胃肠间质瘤诊断和治疗中的应用及其价值 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16 (3): 208-211.
 - 12 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23 (2): 70-83.
 - 13 Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor [J]. *Hum Pathol*, 2008, 39 (10): 1411-1419.
 - 14 Rossi S, Miceli R, Messerini L, et al. Natural history of imatinib-naive GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35 (11): 1646-1656.
 - 15 Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (3): 265-274.
 - 16 Nishida T, Goto O, Raut CP, et al. Diagnostic and treatment strategy for small gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer*, 2016, 122 (20): 3110-3118.
 - 17 von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16 (5): 536-563.
 - 18 Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (13): 1753-1759.
 - 19 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;中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 胃肠间质瘤规范化外科治疗中国专家共识(2018版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38 (9): 965-973.
 - 20 Doyle LA, Nelson D, Heinrich MC, et al. Loss of succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) expression is limited to a distinctive subset of gastric wild-type gastrointestinal stromal tumours: a comprehensive genotype-phenotype correlation study [J]. *Histopathology*, 2012, 61 (5): 801-809.
 - 21 Honda M, Hiki N, Nunobe S, et al. Long-term and surgical outcomes of laparoscopic surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28 (8): 2317-2322.
 - 22 Shoji Y, Takeuchi H, Goto O, et al. Optimal minimally invasive surgical procedure for gastric submucosal tumors [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21 (3): 508-515.
 - 23 Huang CM, Chen QF, Lin JX, et al. Can laparoscopic surgery be applied in gastric gastrointestinal stromal tumors located in unfavorable sites?: A study based on the NCCN guidelines [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (14): e6535.
 - 24 Inaba CS, Dosch A, Koh CY, et al. Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors: survival outcomes from the NCDB [J]. *Surg Endosc*, 2019, 33 (3): 923-932.
 - 25 中华医学会消化内镜学分会外科学组;中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会;中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2018版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38 (8): 840-850.
 - 26 苗毅,高文涛,肖斌. 当浆膜外科遇见黏膜外科:消化外科的机遇与挑战 [J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15 (1): 18-21.

- 27 曹晖,汪明. 胃肠间质瘤综合诊治中若干焦点问题思考[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38 (5): 485-493.
- 28 Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian Gastrointestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours [J]. Eur J Cancer, 2006, 42 (8): 1093-1103.
- 29 Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (33): 5352-5359.
- 30 Yeh CN, Chen MH, Chen YY, et al. A phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or a unresectable gastrointestinal stromal tumor harboring secondary mutations of exon 17 [J]. Oncotarget, 2017, 8 (27): 44121-44130.
- 31 Weisberg E, Wright RD, Jiang J, et al. Effects of PKC412, nilotinib, and imatinib against GIST-associated PDGFRA mutants with differential imatinib sensitivity[J]. Gastroenterology, 2006, 131 (6): 1734-1742.
- 32 Gebreyohannes YK, Wozniak A, Zhai ME, et al. Robust Activity of Avapritinib, Potent and Highly Selective Inhibitor of Mutated KIT, in Patient-derived Xenograft Models of Gastrointestinal Stromal Tumors[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25 (2): 609-618.
- 33 BLU-285, DCC-2618 Show Activity against GIST [J]. Cancer Discov, 2017, 7 (2): 121-122.
- 34 Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. N Engl J Med, 2002, 347 (7): 472-480.
- 35 Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, 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.
- 36 Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group; Australasian Gastrointestinal Trials Group. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg [J]. Eur J Cancer, 2005, 41 (12): 1751-1757.
- 37 Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, 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.
- 38 George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure [J]. Eur J Cancer, 2009, 45 (11): 1959-1968.
- 39 Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2009, 373 (9669): 1097-1104.
- 40 Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial [J]. JAMA, 2012, 307 (12): 1265-1272.
- 41 Raut CP, Espat NJ, Maki RG, 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.

(2019-04-01收稿;2019-04-27 修回)