



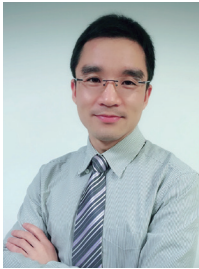
doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.002
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.002
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(4):406-411.

· 述评 ·

胃肠间质瘤研究进展

邱海波¹, 陈功², 周志伟¹

(中山大学肿瘤防治中心 / 华南肿瘤学国家重点实验室 1. 胃胰科 2. 结直肠科, 广东 广州 510060)



专家介绍: 邱海波, 医学博士, 中山大学肿瘤医院胃胰科硕士生导师。曾于2010—2012年作为联合培养博士生留学于哈佛医学院 Dana-Farber Cancer Institute, 师从 GIST 研究世界第一人 Jonathan Fletcher 博士, 主持国家自然科学基金项目、广州市科技计划等多项科研项目, 以第一作者在 Carcinogenesis、Ann Surg Oncol、Oncotarget 等杂志发表了 SCI 论文 10 余篇, 曾在国际外科医师联盟会议做口头汇报, CSCO 秘书处成员并担任大会同声传译。NCCN 临床实践指南胃癌、NCCN 临床实践指南胃肠间质瘤中文版翻译者。《NEJM 医学前沿》中文版翻译编辑, 发起并成立了中国胃肠间质瘤研究组 (CN-GIST)。

摘要

经过近 20 年的研究, 胃肠间质瘤 (GIST) 的治疗取得了巨大进步, 且目前处于一相对成熟的阶段, 但仍有很多疑问有待于解决。近年来, 在研究者们的共同努力下, 取得了一系列的进展, 笔者将简要阐述近些年 GIST 领域所取得的一些研究进展。

关键词

胃肠道间质肿瘤 / 诊断; 胃肠道间质肿瘤 / 治疗; 综述文献
中图分类号: R735

Research progress in gastrointestinal stromal tumors

QIU Haibo¹, CHEN Gong², ZHOU Zhiwei¹

(1. Department of Gastric and Pancreatic Surgery 2. Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center/State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangzhou 510060, China)

Abstract

After nearly 20 years of research, great achievements have been made in treatment of gastrointestinal stromal tumors (GISTs), which currently reached a relatively mature stage. However, there are still many problems that need to be solved. In recent years, a series of progresses have been made by the efforts of the researchers. Here, the authors briefly address the recent progress in the field of GISTs.

Key words

Gastrointestinal Stromal Tumors/diag; Gastrointestinal Stromal Tumors/therapy; Review
CLC number: R735

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GIST) 是一种相对少见病, 它从一个手术难以根治化疗不敏感预后不佳的肿瘤, 因为发病分子

机制明确, 开发新型药物, 取得了令人难以置信的疗效, 一跃成为肿瘤靶向治疗的标杆, 吸引了全世界肿瘤研究者的目光。回顾 GIST 几十年的发

基金项目: 国家自然科学基金项目资助项目 (81372474; 81602061); 广东省广州市科技计划资助项目 (2014J4100179)。

收稿日期: 2016-08-24; 修订日期: 2017-02-20。

通信作者: 邱海波, Email: qiuhb@sysucc.org.cn

展历程发现, GIST源源不断的治疗进展及越来越好的疗效, 正是跟随在肿瘤现代分子遗传学取得的巨大进步之后获得的, 是现代医学发展而获得突破进展的代表性疾病, 是个体化医疗的先驱。

GIST并非一经发现就是肿瘤研究的“明星”, 早在1960年, Matin等首先报道了来自胃壁的胞浆丰富的圆形或多角形细胞肿瘤, 命名为胃上皮样平滑肌瘤; 1962年, Stout将这种胃的间叶性肿瘤, 命名为“奇异型平滑肌瘤”或“平滑肌母细胞瘤”; 1969年, 在WHO的肿瘤分类中称之为上皮样平滑肌母细胞瘤, 因电镜下也未找到平滑肌的证据有所怀疑, 因此肿瘤研究者似乎对GIST并未重视。20世纪70年代的电子显微镜和80年代的免疫组化技术相继问世后, 该疾病研究的沉闷局面才被打破。1983年, Mazur和Clark^[1]发现大多数胃肠间质瘤缺乏平滑肌细胞的特征, 从而提出胃肠间质瘤概念, 将其定义为生物学行为与起源不明的胃肠道梭形细胞肿瘤。自此, GIST概念渐为多数人认识和接受。然而, 其他高发病率肿瘤的研究正如火如荼地开展, 对于这种放化疗效果不敏感、预后不佳的疾病研究仍然非常少, GIST再一次被人们遗忘。时间来到了1998年, Kindblom等^[2]研究表明, GIST与胃肠道肌间神经丛周围的Cajal细胞相似, 均有c-kit基因、CD117、CD34表达阳性。同年, 日本大阪大学医学院Hirota等^[3]报告, GIST含有活化的c-kit突变, 同时发现, 这种功能获得性突变在GIST的发病机理中发挥关键性的作用。从此以后, GIST的研究进入了快车道, 近十余年, 其所获得的成就迅速超越了其他实体瘤花费了数十年研究成绩, 当仁不让的成为其他肿瘤研究争相看齐的目标。

GIST的发病机制多由RTKs癌基因kit或PDGFRA基因突变以及高度激活状态的癌基因蛋白表达导致的, 因其分子机制较为明确, 因为c-kit的激活是大部分GIST发病的主要分子机理, 因此抑制c-kit和手术成为了原发GIST的主要治疗模式。外科手术是局限型或潜在可切除GIST患者的首选治疗, 而对于晚期、不可切除或转移性GIST患者则首选靶向治疗, 目前靶向治疗有酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)标准一线伊马替尼^[4]、二线舒尼替尼^[5]和三线瑞戈非尼^[6]。正是这些药物的出现, GIST患者的预后已经

得到极大的改善。目前, GIST的分子生物学研究已经进入一个比较成熟的阶段, 分子遗传学信息已经深深渗透到病因学、发病机制、诊断、靶向治疗、耐药机制和预后判断等课题, 因而GIST的治疗效果发生了显著的变化。然而, GIST领域仍有很多疑问有待于解决, 近年来, 在所有研究者的共同努力下, 取得了一些列的进展。

1 危险度分期

在2002年Fletcher等^[7]首先通过大小和有丝分裂数将GIST患者的分为低、中、高复发风险之后, 危险度分期一直是临床关注的重点。2006年Miettinen等^[8]则根据这些预后因素, 计算出患者的复发风险比, 对每一例患者的具体复发风险计算出来, 对预后的判断简洁明了, 这项标准后来称为“AFIP标准”, 目前在美国和欧洲临床运用广泛。在2008年Joensuu等^[9]将术中肿瘤破裂一并纳入危险度分期, 使危险度分期进一步完善, 能够更好的预测GIST患者的预后已经指导辅助治疗, 称为改良NIH标准。然而在临床上, 仍然存在着争议, 这些预后判断的系统或多或少都存在着缺陷。因此, 如何更加准确的预测预后, 提供后续治疗的依据成为了研究者们的重要任务。近些年, 在该领域也获得了一些重要的进展, 涌现出了一些新的预后预测系统。2009年, 来自纽约Sloan-Kettering纪念癌症中心的一项研究^[10], 将肿瘤部位、大小和有丝分裂数等纳入研究, 采用了一种新的统计学方法列线图(nomogram), 其结果显示, 预测患者预后的价值好于2001年的NIH标准, 而与2006年的AFIP标准相比, 准确度更高但没有统计学差异。2012年, Joensuu等^[11]推出了一项新的方法, 即使用热图(contour map)的方式, 结果显示这种新的方法对于单病灶已接受手术切除的GIST患者其预后预测价值明显高于2006年的AFIP标准和2008年改良NIH标准, 可以相对准确的预测患者的复发风险系数。目前, 大家的共识是, 这些分期系统各有优劣势, 2008年NIH改良标准对GIST切除后进行分期分组, 对辅助治疗有指导价值, 而AFIP标准对每位个体患者进行预后复发判断, 列线图、热图等方法的出现, 在复发风险和预后判断的准确性上似乎有了

进一步的提升,但因操作上稍显复杂,而是否能够
在临床上广泛运用,仍有待于进一步的验证。

2 辅助治疗

辅助治疗也一直是GIST领域的研究热点。第一项双盲随机III期研究(ACOSOG Z9001)探讨了伊马替尼治疗,研究随机分配原发局限型GIST(肿瘤大小 ≥ 3 cm)手术切除术后给予伊马替尼400 mg(317例)或安慰剂(328例)治疗1年。经过74个月的中位随访时间后,伊马替尼组与安慰剂组相比,1年RFS率明显更高($HR=0.6$, $95\% CI=0.43\sim 0.75$, $P<0.001$),两组的总体生存率(OS)并无差异。进一步分析显示,在kit外显子11缺失(不是kit外显子11插入或点突变、kit外显子9突变、PDGFRA突变或野生型)的GIST患者有更高的无复发生存率(RFS)。肿瘤突变类型在安慰组中与RFS不相关^[12]。另外一项来自北欧肉瘤团队的III期随机临床研究(SSGXVIII/AIO)的结果提示,在估计复发风险高的患者,术后伊马替尼治疗36个月比12个月明显改善患者RFS和OS。在这项研究中,术后复发危险高的患者(肿瘤 >10 cm且核分裂数 $>10/50$ HPF、肿瘤 >5 cm且核分裂数 $>5/50$ HPF或复发风险 $>50\%$)随机分配12个月($n=200$)或36个月($n=200$)术后伊马替尼治疗,中位随访为54个月。36个月组RFS和OS均长于12个月组(5年RFS: 66% vs. 48% , $P<0.0001$; 5年OS: 92% vs. 82% , $P=0.019$)^[13]。

基于ACOSOG Z9001研究和随机III期研究(SSGXVIII/AIO)的结果,指南推荐,对于术前未接受伊马替尼治疗且具有中危或高危复发风险。专家组推荐高危GIST患者在术后应考虑接受至少36个月的伊马替尼治疗。复发风险评估对于筛选出能够从完全切除术后治疗中获益的患者至关重要。在ACOSOG Z9001研究中,仅基于肿瘤大小进行风险分层,术后伊马替尼治疗提高了肿瘤 ≥ 3 cm的GIST患者的RFS;然而,在有中危(≥ 6 cm且 <10 cm)和高危(>10 cm)复发风险的患者中,术后伊马替尼治疗对RFS的改善显著。在SSGXVIII/AIO研究中,基于肿瘤大小、部位、有丝分裂数以及肿瘤破裂进行风险分层,有高危复发风险的患者具有生存获益(分裂指数 >5 核分

裂象/50 HPF,肿瘤大小 >5 cm,非胃部肿瘤,肿瘤破裂)。

然而,仔细研究这些临床研究的结果,我们注意到一些细节。在ACOSOG Z9001研究中,在停止给予伊马替尼辅助治疗后每年的复发率又升至31%;在治疗期间,每年复发率为4%,但是在治疗停止后每年复发率增至8%,其总体生存时间并无明显统计学差异。

2016年刚刚发表的另外一项欧洲EORTC62024的研究中,手术切除肿瘤危险度分级评价为高危的患者,被随机分配至伊马替尼辅助治疗2年或无伊马替尼治疗,3年的无病生存率分别为84%和66%,而5年的无病生存率之间的差异已经大大缩小,分别为69%和63%。作者在文章说道,患者及时停药后复发转移,绝大部分患者仍对伊马替尼敏感,因此,提出了一个新的概念IFFS(imatinib failure-free survival, IFFS),发现伊马替尼辅助治疗2年组与无辅助治疗组的患者,其IFFS并无明显统计学差异。尽管这个研究存在着小的瑕疵,然而对于胃肠间质瘤的临床医生带来了巨大的困惑:那就是胃肠间质瘤术后辅助治疗到底能否让患者总生存时间受益?辅助治疗时候只是推迟了患者复发和转移的时间^[13]?针对辅助治疗的一系列困惑,国内中山大学肿瘤医院和北京肿瘤医院也牵头了国内多中心临床研究,针对高危的患者探讨辅助治疗的年限,期待这些研究结果能够为临床实践提供更多的证据支持。

3 晚期治疗

靶向作用于KIT、PDGFR和VEGFR的多激酶抑制剂瑞戈非尼最近被FDA批准用于既往接受过伊马替尼和舒尼替尼治疗的局部进展、不可切除或转移性GIST患者的治疗。在一项随机III期研究中,199例既往接受伊马替尼和舒尼替尼治疗后疾病发生进展的转移性和(或)不可切除GISTs随机分组接受瑞戈非尼($n=133$)或安慰剂治疗($n=66$)。瑞戈非尼组的中位PFS(4.8个月 vs. 0.9个月, $P<0.0001$)和疾病控制率(DCR: 53% vs. 9%)均显著高于安慰剂组。瑞戈非尼组3个月及6个月的PFS率分别为60%和38%,而安慰剂组为11%和0%。OS的HR为0.77,安慰剂组85%的患者由于疾

病进展交叉至瑞戈非尼组。最常见的治疗相关不良事件(3级或以上)为高血压(23%)、HFSR(20%)和腹泻(5%)。GRID研究首次确立了晚期GIST的三线治疗地位,在伊马替尼、舒尼替尼治疗失败的GIST中瑞戈非尼可获得4.8个月的中位PFS^[6]。

一项纳入52例对伊马替尼和舒尼替尼耐药的晚期GIST患者的回顾性分析显示,尼洛替尼带来了10%的反应率和37%的DCR^[14]。中位PFS和OS分别为12周和34周。一项尼洛替尼三线治疗对比最佳支持治疗(联合或不联合TKI)用于对伊马替尼和舒尼替尼耐药或不可耐受GIST患者(248例)的随机III期研究显示,尼洛替尼组的PFS并未优于最佳支持治疗(109 d vs. 111 d, $P=0.56$)。一项事后亚组分析结果显示,伊马替尼和舒尼替尼治疗后均发生疾病进展且未接受其他任何治疗的患者接受尼洛替尼治疗的OS(>4个月)优于最佳支持治疗(405 d vs. 280 d, $P=0.02$)。尼洛替尼的临床获益或许主要见于既往接受过伊马替尼和舒尼替尼治疗、KIT外显子17突变的亚组患者^[15]。对于不可切除或远处转移的GIST,最近一项探讨尼洛替尼替代伊马替尼作为替代一线治疗的III期研究ENESTg1,结果发现总体上尼洛替尼并不优于伊马替尼,而在外显子9突变的患者中,其有效性甚至明显更差^[16]。

达沙替尼对导致伊马替尼产生最高耐药性的PDGFRA D842V突变有治疗活性,因此可作为此类伊马替尼耐药GIST患者的有效治疗选择^[17]。在一项纳入50例对伊马替尼耐药的晚期GIST患者的II期研究中,采用Choi标准^[18]对应答情况进行评估,结果显示达沙替尼治疗的中位PFS和OS分别为2个月和19个月,而野生型GIST患者的中位PFS为8.4个月^[19]。

在一项纳入38例接受伊马替尼和舒尼替尼治疗后疾病发生进展的肿瘤不可切除、KIT阳性的GIST患者的前瞻性多中心II期临床研究中,索拉非尼治疗带来了68%的DCR(55%患者获得了SD,13%获得了PR)^[20]。中位PFS和OS分别为5.2个月和11.6个月;1年和2年生存率分别为50%和29%。在一项纳入124例对伊马替尼和舒尼替尼耐药的转移性GIST患者的回顾性分析中,索拉非尼也显示出了治疗活性,中位PFS和OS分别为6.4个月和

13.5个月^[21]。值得注意的是,这项研究中的患者既往并未接受瑞戈非尼治疗,瑞戈非尼序贯索拉非尼用于对伊马替尼和舒尼替尼耐药的转移性GIST患者治疗的疗效尚未进行研究。

帕唑帕尼对非选择性的、既往接受了充分治疗的晚期GIST患者显示出临界疗效。在一项纳入至少经历过伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的晚期GIST患者($n=25$)的多中心II期研究中,帕唑帕尼具有良好的耐受性,48%的患者获得了SD,24周疾病无进展(CR+PR+SD)率为17%,中位PFS和OS分别为1.9个月和10.7个月^[22]。

4 野生型 GIST

绝大部分GIST(95%)表达kit(CD117)。近80%的GIST在酪氨酸激酶受体编码基因KIT存在着突变;5%~10%在另外一个酪氨酸激酶受体相关编码基因PDGFRA存在着突变^[3, 23-24]。大约10%至15%的GIST无法检测出KIT及PDGFRA的突变(野生型GIST)。对于KIT或PDGFRA基因无突变的GIST,以前称之为野生型GIST,在2010年发现这一类患者很多是因为SDH缺乏^[25],后来发现SDH缺乏包括了SDHX突变以及SDHC表观遗传学的改变^[26],因此在2016年JAMA Oncol杂志首次对kit或PDGFRA基因无突变的GIST患者分为了3类:SDH表达,SDHX突变以及SDHC表观遗传学改变^[27]。针对这一类患者,也有Linsitinib等药物正在进行临床研究。此外,还有Vandetanib用于野生型GIST的II期临床研究,我们也期待这些研究的结果为临床治疗带来更多的证据。

5 疾病新知识及新药研究

2014年新英格兰医学杂志首次发现GIST患者常常伴有甲状腺功能低下,是由于D3酶活性增高,给予伊马替尼或舒尼替尼均可以增加D3的活性,然而抑制D3酶活性并不能增强TKIs的有效性^[28]。此外,基础研究也一直在寻找治疗GIST新的药物,包括:SR1-kit的单克隆抗体,其无论在体内还是体外可显示出了很强的抑制肿瘤生长的能力,特别是针对已产生继发突变的细胞,即该药物的作用不论突变突变的类型^[29]。

6 液体活检

在外周血中提取循环游离DNA (cf-DNA) 及血浆游离DNA (fcDNA) 进行测序, 从而发现kit及PDGFRA突变的情况^[30], 从而建议在外周血上提取fcDNA进行测序作为生物标记, 方便临床检测突变, 特别是针对可能产生耐药的患者, 早期发现耐药突变, 从而影响临床决策。2013年在美国临床肿瘤学年会报道的BEAMing技术的继发突变检出率甚至高于肿瘤组织, 在临床上具有一定的运用前景。

7 小 结

GIST目前处于相对较成熟的研究阶段, 但是目前全世界仍在许多方面针对GIST做研究, 包括新型靶向治疗制剂、免疫治疗、肿瘤代谢等, 仍有大量的研究在开展, 并期待这些研究进一步揭示GIST的真相, 最终改善患者的预后。

参考文献

- [1] Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis[J]. *Am J Surg Pathol*, 1983, 7(6):507-519.
- [2] Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal[J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(5):1259-1269.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
- [7] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5):459-465.
- [8] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23(2):70-83.
- [9] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10):1411-1419. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.025.
- [10] Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(11):1045-1052. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70242-6.
- [11] 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. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6.
- [12] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60500-6.
- [13] 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. doi: 10.1001/jama.2012.347.
- [14] Montemurro M, Schoffski P, Reichardt P, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(13):2293-2297. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.030.
- [15] Cauchi C, Somaiah N, Engstrom PF, et al. Evaluation of nilotinib in advanced GIST previously treated with imatinib and sunitinib[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(4):977-982. doi: 10.1007/s00280-011-1785-7.
- [16] Blay JY, Shen L, Kang YK, et al. Nilotinib versus imatinib as first-line therapy for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (ENESTg1): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5):550-560. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70105-1.
- [17] Dewaele B, Wasag B, Cools J, et al. Activity of dasatinib, a dual SRC/ABL kinase inhibitor, and IPI-504, a heat shock protein 90 inhibitor, against gastrointestinal stromal tumor-associated PDGFRAD842V mutation[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(18):5749-5758. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0533.
- [18] Choi H, Chamsangavej 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] Trent J, Wathen K, Von Mehren M, et al. A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST)[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(Suppl): abstract 10006.
- [20] Kindler HL, Campbell NP, Wroblewski K, et al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15 Suppl):abstract 1000.
- [21] Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: a retrospective analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(5):1027–1031. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.009.
- [22] Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, et al. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1):236–240. doi: 10.1093/annonc/mdt484.
- [23] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Science*, 2003, 299(5607):708–710.
- [24] Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(3):660–667.
- [25] Janeway KA, Kim SY, Lodish M, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(1):314–318. doi: 10.1073/pnas.1009199108.
- [26] Killian JK, Kim SY, Miettinen M, et al. Succinate dehydrogenase mutation underlies global epigenomic divergence in gastrointestinal stromal tumor[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(6):648–657. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0092.
- [27] Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFR Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(7):922–928. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0256.
- [28] Boikos SA, Helman LJ, Stratakis CA, et al. Thyroid hormone inactivation in gastrointestinal stromal tumors[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(1):85–86. doi: 10.1056/NEJMc1405198#SA2.
- [29] Edris B, Willingham SB, Weiskopf K, et al. Anti-KIT monoclonal antibody inhibits imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor growth[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(9):3501–3506. doi: 10.1073/pnas.1222893110.
- [30] Maier J, Lange T, Kerle I, et al. Detection of mutant free circulating tumor DNA in the plasma of patients with gastrointestinal stromal tumor harboring activating mutations of CKIT or PDGFRA[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(17):4854–4867. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0765.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 邱海波, 陈功, 周志伟. 胃肠间质瘤研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(4):406–411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.002

Cite this article as: Qiu HB, Chen G, Zhou ZW. Research progress in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(4):406–411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.002

本刊 2017 年各期重点内容安排

本刊 2017 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 1 期 肝脏肿瘤的临床与基础研究

第 2 期 胆道疾病的诊断与外科手术治疗

第 3 期 胰腺手术及其消化道重建术式

第 4 期 胃肠肿瘤及腹部外科微创治疗

第 5 期 乳腺、甲状腺肿瘤的外科规范化治疗

第 6 期 血管疾病的腔内微创及综合治疗

第 7 期 肝脏外科疾病及肝移植

第 8 期 胆道肿瘤的临床与基础研究

第 9 期 胰腺肿瘤的临床与基础研究

第 10 期 胃肠道肿瘤手术及综合治疗

第 11 期 乳腺、甲状腺疾病的临床与基础研究

第 12 期 血管外科疾病的治疗进展及其他

中国普通外科杂志编辑部