



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.020
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4077.shtml

· 文献综述 ·

胃肠间质瘤的相关研究进展

隋翔宇 综述 胡三元 审校

(山东大学齐鲁医院 普通外科, 山东 济南 250012)

摘要 胃肠道间质瘤 (GIST) 是最常见的胃肠道间叶源性肿瘤。外科手术仍然是 GIST 的唯一治愈方法, 且对局限性可切除的复发转移的 GIST 患者, 手术仍能使其获益。基因检测不仅对确诊 GIST 非常重要, 且对靶向药物治疗反应及预后的判断具有重要价值。笔者就以上相关进展作一综述。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(10):1411-1415]

关键词 胃肠道间质瘤; 外科手术; 肿瘤辅助疗法; 综述文献
中图分类号: R735.2

Research progress dealing with gastrointestinal stromal tumor

SUI Xiangyu, HU Sanyuan

(Department of General Surgery, Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012)

Corresponding author: HU Sanyuan, Email: husanyuan1962@hotmail.com

ABSTRACT Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the GI tract. Surgical resection remains the only curative treatment for GIST, and is also beneficial for patients with localized resectable recurrent GIST. Gene test is not only important for diagnosis of GIST, but also valuable for estimating the response of GIST to target drug therapy and the prognosis. Here, the authors address the progress in these issues.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(10):1411-1415]

KEYWORDS Gastrointestinal Stromal Tumors; Surgical Procedures, Operative; Neoadjuvant Therapy; Review
CLC number: R735.2

胃肠间质瘤的发生率约每年 1~2/10 万, 近年已渐为外科学界熟悉。更在 2011 年中国肿瘤临床协作组编写了 GIST 中国共识^[1], 为临床诊疗提供了重要的指南, 现将近年的有关 GIST 研究进展作一简述。

1 GIST 活检原则和适应证

GIST 起病隐匿, 消化道出血、腹部不适及腹

部肿块是 GIST 常见的症状, GIST 临床症状缺乏特异性, 只有病理才是确诊 GIST 的唯一方法。

GIST 血供丰富、质脆、部分肿瘤合并瘤内坏死、出血而呈囊实性, 活检可致肿瘤出血、破溃及肿瘤播散种植等严重后果。对于大多数可完整切除的原发局限性 GIST 术前不推荐常规进行活检。对于不能切除的疑为 GIST 者, 或局限性 GIST 拟进行伊马替尼术前辅助治疗, 或首诊即合并转移的可疑 GIST 患者, 治疗前需活检以明确诊断^[2]对于术中冷冻活检, 共识不推荐常规进行, 只有当术中怀疑 GIST 周围淋巴结转移或手术肉眼不能除外其他恶性肿瘤时, 才考虑术中冷冻活检。美国 NCCN 首选超声内镜引导下细针穿刺抽吸活检, 该方法由

收稿日期: 2014-06-04; 修订日期: 2014-09-08。

作者简介: 隋翔宇, 山东大学齐鲁医院硕士研究生, 主要从事普通外科肿瘤方面的研究。

通信作者: 胡三元, Email: husanyuan1962@hotmail.com

于穿刺针直径小, 导致肿瘤出血的风险极低, 且有效避免了经皮穿刺引起针道种植和肿瘤破溃导致腹腔播散转移的情况。诊断准确率达 90% 以上^[3]。

2 GIST 的外科治疗

微小 GIST 尽管可以检测到 kit 或 PDGFRA 基因突变, 但镜下呈非侵袭性形态, 生物学行为表现为自限性生长; 小 GIST (1~2 cm) 或微小 GIST (<1 cm) 尸检中发生率可达 20%~30%^[4], 这类 GIST 常见于胃, 而其他部位较少, 因此对胃的原发的小间质瘤在排除超声内镜下高危征象的情况下, 可以随访观察。

2.1 手术适应证

(1) 经活检证实的 <2 cm 的胃 GIST 如有超声内镜的高危征象 (肿瘤边缘不规则, 内部回声不均匀, 局部囊性或实性回声), 应考虑手术切除, 否则可 6~12 个月复查超声内镜, 暂不手术。(2) 如胃 GIST>2 cm 或其他部位的 GIST, 无论肿瘤大小, 如确诊为 GIST 均建议手术切除。(3) 局限性 GIST 不能手术的, 或临床可切除但风险较大, 或严重影响脏器功能者可先行伊马替尼治疗 (术前需活检证实诊断) 肿瘤缩小后再手术切除。(4) 对复发患者, 如表现为孤立病灶, 只要能耐受手术, 在手术风险不大的情况下, 先手术治疗, 术后再持续药物治疗^[5]。(5) 急症手术指征为: 完全性肠梗阻; 消化道穿孔; 保守治疗无效的消化道大出血; 肿瘤自发破裂引起的腹腔大出血。

2.2 手术治疗原则

2.2.1 原发局限性 GIST 的手术治疗 (1) 遵循无瘤原则, 确保肿瘤完整切除和切缘阴性; (2) 术中操作轻柔, 避免过度挤压肿瘤, 防止肿瘤破裂; (3) 切缘距肿瘤边缘 1 cm 左右已经足够; (4) GIST 很少淋巴转移, 除非有明确淋巴结转移证据, 否则不必常规清扫; (5) 由于肿瘤质脆, 腹腔镜手术易引起肿瘤破裂而导致腹腔种植, 不常规推荐使用, 有经验的中心可根据肿瘤的部位和大小选择使用。微创手术的原则和开放手术一致。(6) GIST 区别于早期胃癌, 其起源于黏膜下层或肌层, 内镜下切除很难确保切缘阴性, 切除太深又有穿孔之虑, 因此内镜下切除不作常规推荐。(7) 如肿瘤位于直肠、食管、十二指肠, 或肿瘤属于临界可切除, 为了保全脏器功能或者缩小手术范围, 降低手术风险, 可以考虑先行新辅助靶向治疗^[6-7]。NCCN 指南建议对于临界可切除或手术风险较大的 GIST, 使用新辅助治疗所推荐治疗时间为 4~6 个月^[8]。

2.2.2 复发转移性 GIST 的外科干预 近年来, 外科手术在晚期 GIST 治疗中的作用已被重新审视。国外靶向药物治疗后联合手术切除治疗晚期 GIST 的较大宗回顾分析显示, 部分缓解和疾病稳定的患者术后 2 年无进展生存率接近 65%, 总体生存率接近 100%; 局限性进展的患者术后中位无进展生存 7.7~12.0 个月, 中位总生存 19~29 个月; 而广泛进展的患者术后中位无进展生存仅 3 个月。总体生存也只有 3.0~5.6 个月^[9-11]。显示手术前肿瘤控制良好或局限性进展的患者手术并发症发生率低, 术后中远期生存疗效较好, 而广泛性进展的患者未能从手术中获益。国内张信华等^[12]统计的病例也得出类似的结果。

3 基因突变的检测在胃肠道间质瘤的诊断和治疗中的应用价值

3.1 基因突变的检测

1998 年, Hirota 等^[13]发现了 GIST 特征性表达 KIT 蛋白 (CD117) 并存在 C-kit 基因的功能获得性突变。2003 年, Heinrich 等^[14]发现部分缺失 c-kit 基因突变的 GIST 中存在血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α) 的突变。突变的 KIT/PDGFR α 可自动磷酸化, 进而持续激活导致肿瘤发生。李世兰等^[15]综述 DOG1 与胃肠道间质瘤关系的研究证实, 由 TEME16A 基因编码的蛋白质 DOG1 在 GIST 中的表达较 kit 和 PDGFR α 更弥漫, 更特异。对 kit 和 PDGFR α 阴性的标本也显示出较高的特异性, 其特异性较 CD117 高 10%, 且与 CD117 相比, DOG1 不表达于肥大细胞中, 这就避免了实验过程中假阳性的出现。DOG1 成为诊断 GIST 更可靠的重要标记物。C-kit 基因与 PDGFR α 基因的突变状态对确立 GIST 诊断有重要意义, 同时与靶向药物治疗反应及疾病预后有关。当存在以下情况时需进行基因突变检测^[16]: (1) 所有初次诊断的复发和转移性 GIST, 拟行分子靶向治疗; (2) 中高度复发风险 GIST 手术后, 拟行伊马替尼辅助治疗; (3) 疑难病例; 临床上常会遇到 CD117 和 DOG1 均阴性的病例, 这类病人即使肿瘤形态学上符合 GIST 表现, 也应进行 C-kit/PDGFR α 基因突变的检测, 如果检测发现存在上述基因突变则 GIST 诊断可以成立^[1]。(4) 鉴别 NF1 型 GIST、完全性或不完全性 Camey 三联症、家族性 GIST 以及 α 儿童 GIST; (5) 鉴别同时性和异时性多原发 GIST。

根据 GIST 中 C-kit/PDGFR α 基因突变发生的规律, 常规的检测点位应至少包括 c-kit 基因的第 9、11、13、17 外显子及 PDGFR α 基因第 12 和 18 外显子^[1]。

3.2 基因突变与靶向药物治疗

甲磺酸伊马替尼 (格列卫) 是一种小分子选择性酪氨酸激酶抑制剂, 其可与 KIT 蛋白的激酶结构域结合发挥作用, 其作用靶点包括 KIT, PDGFR (α 和 β) 和 BCR-ABL 等, 通过选择性抑制酪氨酸激酶活性, 阻断基因向酪氨酸残基转移进而抑制间质瘤细胞的增殖分化。

C-kit 基因 11 外显子突变导致相应密码子结构域的改变, 对伊马替尼结合的影响很小, 因此 11 外显子突变的 GIST 对常规剂量 400 mg/d 伊马替尼治疗的反应最好^[17]。9 外显子突变的 GIST 对伊马替尼反应较 11 外显子突变为差。通过加大伊马替尼治疗剂量至 800 mg/d (国内推荐 600 mg/d), 可使这部分病例获益^[18]。NCCN 指南和欧洲 ESMO 指南推荐 C-kit 基因外显子 9 突变的 GIST 患者接受 800 mg/d 伊马替尼治疗, 而其他类型接受 400 mg/d 治疗剂量^[19]。对于 C-kit 基因其他外显子突变和野生型患者应用伊马替尼治疗的效果, 由于发病率低, 尚缺乏令人信服的数据报道, 但野生型 GIST 如合并 I 型神经纤维瘤, 对伊马替尼治疗无效, 应避免应用。

GIST 中 PDGFR α 基因最常见的突变形式是 D842V, 是目前已知在体内外对伊马替尼和舒尼替尼均原发耐药的突变^[20]。这是临床上对 GIST 患者进行伊马替尼治疗前进行基因突变检测的一个主要原因。但值得一提的是 PDGFR α 基因 D842V 突变多发生于胃, 预后普遍良好^[21]。

在接受伊马替尼治疗 1~3 年后, 有 50%~70% 患者可能出现疾病进展^[18, 22]。大量研究证实, C-kit 基因的继发突变是导致伊马替尼耐药的主要原因。继发突变往往是在原有突变的基础上, 出现新的位点突变。如 C-kit 基因第 13 第 17 外显子的突变, 可以改变 KIT 蛋白的第一和第二个激酶的结构域, 影响伊马替尼的结合, 导致耐药的发生^[23-24]。其他少见的突变类型如 C-kit 基因 14 外显子的 T670 突变, 通过改变 ATP 结合域的苏氨酸 (看门氨基酸), 进而影响伊马替尼的结合^[25-26]。

苹果酸舒尼替尼是伊马替尼治疗失败的首选二线治疗药物^[27]。包括 C-kit 基因 9 外显子突变 GIST, 野生型 GIST 和存在 V654A 及 T670I 的继发突变 GIST 在内的多种 GIST 亚型有可能从舒尼替尼治疗中获益^[28-29]。刘星等^[30] 研究结果显示外显子 9 突变者舒尼替尼的治疗效果优于外显子 11 突变者。

但是, 越来越多的舒尼替尼耐药被报道并加以研究。C-kit 基因 D816 和 D860 位点的突变导致的酶自身活化可能是舒尼替尼耐药的原因之一^[31-32]。

临床医师在遇到靶向治疗过程中疾病进展的病例时, 应合理利用基因突变检测进行原因分析: 是出现了继发突变导致耐药? 还是血药浓度低于阈值导致治疗效果不佳? 或是其他原因导致? 对于多病灶的进展期 GIST, 如果部分病灶出现继发突变, 但主要病灶仍为原发突变类型, 那么在切除大部分继发突变病灶 (耐药克隆) 后, 即使原发突变病灶无法根除, 使用靶向药物治疗还是有可能使患者获得满意的疾病稳定时间^[16]。

3.3 基因突变与预后评估

早期的研究大多认为: (1) 存在 C-kit 基因 11 外显子突变的 GIST 患者预后差于 C-kit 基因 11 外显子野生型的 GIST^[33]。(2) C-kit 基因 9 外显子突变的 GIST 集中发生于小肠, 预后差^[34-35]。(3) 存在 C-kit 基因删失 / 插入突变的 GIST 患者预后差于错义突变的 GIST^[36]。(4) C-kit 基因 557/558 号密码子删失突变的 GIST 有较高的术后复发和转移率^[37]。其预后显著差于 PDGFR α 突变或 C-kit 基因 11 外显子突变者^[38]。(5) PDGFR α 基因突变主要形式为 18 外显子突变, 多发生于胃 GIST, 核分裂像计数普遍较低, 预后较好^[21]。部分 GIST 存在 PDGFR α 基因 14 外显子的突变, 该突变形式同样集中于胃 GIST, 形态学上以上皮样细胞为主, 具有良性生物学行为^[39]。

也有其他研究^[40]认为, C-kit 或 PDGFR α 基因的突变状态并非是 GIST 患者术后生存的独立影响因素。国内李超亿等^[41]发现突变型 GIST 的预后优于野生型 GIST, 但基因突变并非预后的独立影响因素。有研究^[42]发现, 一种细胞连接成分 connexin-43 特异性表达于小肠间质瘤中, 而在胃间质瘤中则表达较少, 两者之间分子机制差异可能是导致两者预后差异的关键。可见 C-kit/PDGFR α 基因突变与 GIST 预后之间的联系还有待进一步的研究证实。

在诊治 GIST 的过程中, 临床医师必须认识到基因突变检测的价值并加以合理应用, 才能提高 GIST 的诊疗效果。

4 GIST 术后辅助治疗的随访及时限

Joensuu 等^[43]SSGXV III/AIO 试验结果显示, GIST 术后使用伊马替尼辅助治疗 3 年组, 其 5 年

生存率明显优于伊马替尼治疗 1 年组。国内李健等^[44] 研究结果证实辅助治疗时间 3 年或 3 年以上者, 5 年无复发生存率明显优于治疗不足 3 年者。因此, 使用伊马替尼 400 mg/d 辅助治疗的时间延长至 3 年, 成为高危 GIST 辅助治疗的新标准^[1], 且 SSGXV III 试验结果显示 3 年伊马替尼辅助治疗不会增加二次耐药的发生率。如果患者出现复发或转移也是因为疾病的恶性程度所导致, 而并非二次耐药导致的疾病进展。再次使用伊马替尼仍旧能够控制病情。因此, 对于辅助治疗后复发的患者可考虑再次使用伊马替尼 400 mg/d。

GIST 患者术后无复发生存率的全球数据显示: 随访 5、10、15、20 年所检测到的复发比例分别为 68%、88%、94%、100%^[45]。可见 GIST 的复发风险在术后 20 年持续存在。

现阶段对 3 年辅助治疗的 GIST 患者的监测推荐: (1) 伊马替尼辅助治疗前 3 年, 每 6 个月复查 1 次 CT; 随访第 4 年和第 5 年为复发高峰期, 每 3~4 个月复查 1 次 CT; 随访第 6~10 年, 每 6~12 个月复查 1 次 CT; (2) 尽量使用 MRI, US 或 PET-CT 复查。(3) 伊马替尼辅助治疗中, 每 1~3 个月进行随访和血液学检查。

SSGXV III/AIO 试验结果显示, 辅助治疗 3 年相较于 1 年能进一步延缓复发, 但 3 年辅助治疗停止后, 复发率再次升高, 似乎说明 3 年仍不是辅助治疗的最终时间^[43]。欧美国家的临床指南建议, 伊马替尼治疗要一直持续到疾病进展或无法耐受^[6]。对任何风险级别的 GIST, 最佳的辅助治疗持续时间和随访方案仍处于边治疗边总结中。10 年可能是合理的随访时间。

5 问题与展望

综上所述, GIST 的诊断已经形成共识, 对可以手术切除的 GIST 患者应该首先手术治疗, 但对晚期或者复发转移性 GIST 患者, 需要根据个体基因检测结果采用外科手术与靶向药物治疗相结合的综合治疗方法以延长患者的生存时间。由于基因突变的多样性和复杂性, 靶向治疗的耐药性机制尚不完全清楚。耐药问题仍是临床上靶向治疗中的棘手问题。在现有条件下, 我们更应该强调以分子机制为基础的个体化治疗方法。我们相信在不久的将来, 随着分子生物学技术的进步和循证医学证据的积累, GIST 的治疗将会迈向规范化、个体化的综合治疗模式之路。

参考文献

- [1] 中国 CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识 (2011 年版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(3):301-307.
- [2] 何裕隆. 胃肠间质瘤外科诊治共识和争议 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(3):201-203.
- [3] Fernández-Esparrach G, Sendino O, Solé M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study[J]. *Endoscopy*, 2010, 42(4):292-299.
- [4] Rossi S, Gasparotto D, Toffolatti L, et al. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(10):1480-1491.
- [5] 詹文华. 胃肠间质瘤——分子生物学研究实体瘤的先驱 [J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(4):247-249.
- [6] Casali PG, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(suppl 5):v98-102.
- [7] Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1):72.doi: 10.1186/1471-2407-11-72.
- [8] Eisenberg BL, Smith KD. Adjuvant and neoadjuvant therapy for primary GIST[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(suppl1):S3-8.
- [9] Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15):2325-2331.
- [10] DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(3):347-352.
- [11] Mussi C, Ronellenfisch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients?[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(2):403-408.
- [12] 张信华, 何裕隆, 陈创奇, 等. 酪氨酸激酶抑制剂联合手术治疗转移性胃肠间质瘤 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(7):502-505.
- [13] 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.
- [14] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Science*, 2003, 299(5607):708-710.
- [15] 李世兰, 钱建忠. DOG1 与胃肠道间质瘤关系的研究进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(10):1287-1290.
- [16] 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.
- [17] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(23):4342-4349.
- [18] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised

- trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9440):1127-1134.
- [19] 季鑫, 季加孚. 胃肠间质瘤治疗进展[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(3):292-296.
- [20] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up[J]. *Am J surg pathol*, 2005, 29(1):52-68.
- [21] Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, et al. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential[J]. *Lab Invest*, 2004, 84(7):874-883.
- [22] 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.
- [23] Chen LL, Trent JC, Wu EF, et al. A missense mutation in KIT kinase domain I correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(17):5913-5919.
- [24] Nishida T, Kanda T, Nishitani A, et al. Secondary mutations in the kinase domain of the KIT gene are predominant in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(4):799-804.
- [25] Tamborini E, Priol S, Negri T, et al. Functional analyses and molecular modeling of two c-Kit mutations responsible for imatinib secondary resistance in GIST patients[J]. *Oncogene*, 2006, 25(45):6140-6146.
- [26] Negri T, Pavan GM, Viridis E, et al. T670X KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors: making sense of missense[J]. *J Natl Cancer inst*, 2009, 101(3):194-204.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Prenen H, Cools J, Mentens N, et al. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(8):2622-2627.
- [30] 刘星, 蒋伟忠, 官国先, 等. 舒尼替尼治疗伊马替尼耐药胃肠间质瘤的疗效及安全性分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(3):221-225.
- [31] Gajiwala KS, Wu JC, Christensen J, et al. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(5):1542-1547.
- [32] DiNitto JP, Deshmukh GD, Zhang Y, et al. Function of activation loop tyrosine phosphorylation in the mechanism of c-Kit auto-activation and its implication in sunitinib resistance[J]. *J Biochem*, 2010, 147(4):601-609.
- [33] Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, et al. Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas[J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(1):53-60.
- [34] Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M, et al. Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(4):1091-1095.
- [35] Sakurai S, Oguni S, Hironaka M, et al. Mutations in c-kit gene exons 9 and 13 in gastrointestinal stromal tumors among Japanese[J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92(5):494-498.
- [36] Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(18):3898-3905.
- [37] Martin-Broto J, Gutierrez A, Garcia-del-muro X, et al. Prognostic time dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for relapse-free survival (RFS) in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(7):1552-1557.
- [38] Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, et al. Prognostic value of KIT/PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(2):353-360.
- [39] Lasota J, Stachura J, Miettinen M. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology[J]. *Lab Invest*, 2006, 86(1):94-100.
- [40] Kern A, Görgens H, Dittert DD, et al. Mutational status of KIT and PDGFRA and expression of PDGFRA are not associated with prognosis after curative resection of primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs)[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(1):59-65.
- [41] 李超亿, 梁小波, 马俊杰, 等. C-kit 与血小板源性生长因子受体基因突变特征与胃肠间质瘤患者预后的关系[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(3):271-275.
- [42] 欧阳洋, 欧阳植庭, 廖国庆, 等. 影响胃肠间质瘤根治术患者预后因素的分析: 附术后 5 年 97 例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(10):974-977.
- [43] 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.
- [44] 李健, 党运芝, 高静, 等. 延长伊马替尼辅助治疗时间对中高度复发风险胃肠间质瘤的疗效观察[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(3):216-220.
- [45] 潘志忠, 任小军. 胃肠间质瘤辅助治疗新观点[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(3):212-215.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 隋翔宇, 胡三元. 胃肠间质瘤的相关研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(10):1411-1415. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.020

Cite this article as: SUI XY, HU SY. Research progress dealing with gastrointestinal stromal tumor [J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(10):1411-1415. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.020