

- 2 隋英军. 胸腔闭式引流术的护理[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(36): 310.
- 3 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 543.
- 4 Garry BP, Bivens HE. The Seldinger technique[J]. J Cardiothorac Anesth, 1988, 2(3): 403.
- 5 Gaba DM, Dunn WF. Procedural risks in thoracentesis: process, progress, and proficiency[J]. Chest, 2009, 135(5): 1120-1123.
- 6 章新花. 胸腔闭式引流术患者的护理指导与健康教育[J]. 中国初级卫生保健, 2010, 24(7): 23-24.
- 7 Holdgate A, Asha S, Craig J, et al. Comparison of a verbal numeric rating scale with the visual analogue scale for the measurement of acute pain[J]. Emerg Med (Fremantle), 2003, 15(5-6): 441-446.
- 8 Soubani AO, Valdivieso M. Complications of thoracentesis[J]. Intern Med J, 2009, 39(9): 628.

[收稿日期 2014-11-03][本文编辑 黄晓红]

新进展综述

胃肠间质瘤分子病理诊断及靶向治疗进展

农涛, 殷舞(综述), 钟晓刚(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号: Z2014205)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院胃肠外周血管外科(农涛, 钟晓刚), 病理科(殷舞)

作者简介: 农涛(1989-), 男, 在读研究生, 研究方向: 胃肠道肿瘤的诊断与治疗。E-mail: 308790291@qq.com

通讯作者: 钟晓刚(1974-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 胃肠道肿瘤的诊断与治疗。E-mail: xiaogangzhong@163.com

[摘要] 近年来, 胃肠间质瘤(GIST)在分子标记物、基因检测、靶向治疗药物药效评估等方面的研究有诸多进展。DOG1、PKC- θ 、ETV1等新标记物的发现有助于提高GIST的检出率, 同时为寻找新的靶向治疗的靶点提供了方向。目前伊马替尼作为靶向治疗一线药物对于改善GIST患者的预后具有重要意义, 其耐药机制及新的靶向药物的研制仍需要进一步探索研究。该文对GIST分子病理诊断及靶向治疗的研究进展进行综述。

[关键词] 胃肠间质瘤; 诊断; 靶向治疗; 进展

[中图分类号] R 735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)04-0370-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.04.26

Recent advances in molecular pathological diagnosis and targeted therapy of gastrointestinal stromal tumors

NONG Tao, YIN Wu, ZHONG Xiao-gang. Department of Gastrointestinal and Peripheral Vascular Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] In recent years, there are a lot of progress in these areas of gastrointestinal stromal tumor(GIST) include molecular markers, gene detection, targeted therapy drugs efficacy assessment. Discovery of DOG1, PKC- θ , ETV1 and other new markers helps to improve the detection rate of GIST, and provide new direction for discovering special therapeutic targets. Currently imatinib as first-line drugs for targeted therapy has great significance for improving the prognosis of patients with GIST, mechanisms of drug resistance and the development of new targeted drugs still need further exploration and research. In this paper, the recent advances in molecular pathological diagnosis and targeted therapy of GIST were reviewed.

[Key words] Gastrointestinal stromal tumors(GIST); Diagnosis; Targeted therapy; Recent advances

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, 好发于胃(60%)及小肠(30%), 极少数发生于结直肠、阑尾、网膜及

肠系膜^[1], 组织形态学上多为梭形、上皮样或多形细胞。目前研究表明 GIST 可能发源于卡哈尔间质细胞(interstitial cell of Cajal)^[2]。1998 年 Hirota 等^[3]

发现 GIST 含有 c-kit 基因突变,此后随着 kit 受体-酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼、舒尼替尼等分子靶向药物的相继问世,GIST 的治疗进入了分子靶向治疗时代。

1 病理学诊断

1.1 分子病理诊断标志物 免疫组织化学是诊断 GIST 的常用手段。常见免疫组化标记物包括 CD117、DOG-1、CD34、SMA、S-100、Desmin,对协助 GIST 的诊断有重要作用,其阳性率分别为 CD117 约 95%,DOG-1 约 95%,CD34 约 70%,SMA、S-100、Desmin 可协助鉴别诊断^[4-6]。目前较为广泛运用且敏感性及特异性较高的分子标志物包括 CD117、CD34、DOG-1,其他新的分子标志物也在不断研究中。KIT 蛋白(CD117)由 c-kit 基因(位于人染色体 4q12)编码,属于 III 型酪氨酸激酶受体家族。正常情况下,KIT 蛋白被配体干细胞因子激活。配体与胞外结构域结合导致 KIT 形成二聚体,并在胞内酪氨酸激酶区发生酪氨酸磷酸化,从而引起磷酸化级联反应并激活包括 Ras/MAP kinase、Rac/Rho-JNK、PI3K/AKT and SFK/STAT 等信号网络在内的信号传导通路^[7,8]来调节细胞生长、分化、增生。c-kit 基因突变导致酪氨酸激酶非配体激活,使细胞异常生长,最终发展成 GIST。CD117 在 GIST 中有极高的敏感性和特异性,使其成为 GIST 诊断的金标准。DOG-1 蛋白是由 DOG-1 (aka TMEM16,位于人染色体 11q13)编码,是一种表达于细胞膜的氯离子通道蛋白^[9]。有大约 5%~7% 的 GIST 为 CD117 表达阴性,而 DOG-1 在 CD117 表达阳性及阴性的 GIST 中均有较高的表达,具有很好的特异性和灵敏度,因而 DOG-1 对于 CD117 阴性病例诊断有重要的补充诊断作用^[10]。此外,一些新的分子标志物诊断 GIST 也在研究之中。Ríos-Moreno 等^[11]发现蛋白激酶 C 亚型(PKC- θ)在 GIST 中也有较高的表达率,其对 CD117、DOG-1 阴性病例诊断亦具有协助作用。Kang 等^[12]研究显示,在 26 例 KIT 阴性表达 GIST 中,表达 DOG-1 和 PKC- θ 分别为 24 例(92%)和 25 例(96%),两者均为阳性者为 23 例(88%)。DOG-1 或 PKC- θ 与 CD117 联合应用检验可有效提高 GIST 的检出率。Chi 等^[13]研究发现,ETV1 普遍高表达在胃肠道间质瘤和伊马替尼的敏感和耐药的 GIST 细胞株中,促进其生长和增殖,这使其编码蛋白 ER81 有望成为 GIST 分子病理诊断的新标记物。胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors,IGFs)是一类多功能细胞增殖调控因子,在细胞的分化、增殖、个体的生长

发育中具有重要的促进作用。近期的研究表明,在 KIT 及血小板源性生长因子受体 α (PDGFRA) 突变阴性的野生型 GIST (wild-type GIST, WT-GIST) 中 IGF1R 的 mRNA 和蛋白水平均过度表达,IGF1R 可能成为 WT-GIST 患者一种新的潜在治疗靶点^[14,15]。而 IGF2 高表达的 GIST 患者较 IGF2 低表达或不表达的 GIST 患者预后差^[16]。WT-GIST 具有独特的转录模式,除了过度表达 IGF1R 外,还伴有琥珀酸脱氢酶 (Succinate dehydrogenase, SDH) 的缺陷^[17]。SDH 是线粒体内膜的结合酶,是连接氧化磷酸化与电子传递的枢纽之一,有 SDHA、SDHB、SDHC、SDHD 四个亚型。琥珀酸脱氢酶缺陷型 GIST (SDH-deficiency GIST) 临床上常伴有 Carney-Stratakis 综合征或 Carney 三联征^[18],不表达 SDHB,免疫组化检测 SDHB 为阴性^[19]。Miettinen 等^[20]还发现,大约 30% SDHB 阴性的琥珀酸脱氢酶缺陷型 GIST,免疫组化检测 SDHA 为阴性,基因分析提示存在 SDHA 基因突变。这些新的分子标志物的发现与应用,有助于疑难病例的诊断与鉴别诊断。

1.2 常见基因突变位点及意义 约 80% 的成人 GIST 为 c-kit 突变,而 5%~10% 的成人 GIST 为 PDGFRA 突变,大约 10%~15% 的成人 GIST 和 85% 的儿童 GIST 无法检测到 c-kit 突变和 PDGFRA 突变,称为 WT-GIST^[21,22]。c-kit 基因的 11 号外显子突变是最为常见的基因突变类型。在胃 GIST 中,11 号外显子的缺失突变较置换突变更具有侵袭性,11 号外显子突变的 GIST 患者对伊马替尼敏感。9 号外显子 Ala502-Tyr503 区段突变较为少见,主要发生在小肠 GIST。18 号外显子的 Asp842Val 突变是最常见的 PDGFRA 基因突变,恶性程度较低。此外还发现的突变位点有 c-kit 基因的 13、14、17 号外显子以及 PDGFRA 基因 12 号外显子。c-kit 基因的二次突变影响 13-17 号外显子,发生在 13、14 号外显子二次突变的 GIST 对舒尼替尼敏感^[23]。在随机临床试验^[24,25]中,发现 11 号外显子突变患者的靶向治疗总体疗效比 9 号外显子突变及野生型突变较好,有更长的无进展生存期和总生存期。EORTC62005 研究^[24]中,对于 c-kit 基因 9 号外显子突变患者能够通过提高伊马替尼剂量至 800 mg/d,延长无进展生存期。近年的美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南^[21]中也指出,c-kit 11 号外显子突变及非 D842V 的 PDGFRA 突变患者能在接受伊马替尼治疗中获益。基因检测有助于疑难病例的诊断,同时也有助于预测分子靶向治疗药物疗效、研究耐药机制和指

导临床治疗。随着基因检测的发展,其作用将越来越明显。

2 靶向药物治疗

2.1 常用靶向治疗药物

2.1.1 伊马替尼 (Imatinib) 过去,常规放化疗对 GIST 效果甚微。随着 KIT 蛋白活化机制的发现, KIT 蛋白阻滞剂一直作为治疗 GIST 的最主要的药物。伊马替尼作为选择性 KIT 蛋白酪氨酸激酶阻滞剂,是目前 GIST 靶向治疗的一线治疗用药,其作用靶点为 c-kit、PDGFRA 和 BCR-Abl。世界范围内的大量临床试验均表明大部分 GIST 患者可在接受伊马替尼治疗中受益。术前治疗相关研究中, RTOG0132 和 ACRIN6665 II 期临床试验^[26]、BFR14 III 期前瞻性试验^[27]以及 Fiore 等^[28]的研究中显示,对于大部分原发 GIST、局限进展期 GIST、复发转移性 GIST 患者术前应用伊马替尼治疗有效,且能延长无进展生存期和改善总生存率。ACOSOG Z9001^[29]及 SSGXVIII/AIO^[30]的试验结果表明,中高危复发风险患者在接受辅助治疗后可明显改善预后。2011 版中国专家共识^[31]推荐伊马替尼作为中高危 GIST 辅助治疗药物。NCCN 指南^[21]也指出,对于经术前治疗后完整切除患者能在接受术后 2 年连续性辅助治疗中受益。RTOG0132^[32]研究发现对于中断术后 2 年连续性辅助治疗的患者,肿瘤进展的机率很高。对于经术前治疗后行 R2 切除的患者,应考虑在进展期前行二次切除残留病灶,并尽早术后行辅助治疗。伊马替尼是转移复发/不可切除 GIST 的一线治疗药物。B2222^[33]试验结果表明,伊马替尼治疗转移复发 GIST 的客观疗效高,并且能够明显地改善患者的中位总生存期。

2.1.2 舒尼替尼 (Sunitinib) 当伊马替尼治疗过程中不能耐受,或出现广泛进展时,可给予二线药物舒尼替尼治疗。舒尼替尼是多靶点治疗药物,作用靶点包括血管内皮生长因子 (VEGFR 1-3)、血小板衍生长因子 (PDGFR α/β)、c-kit、fms 样酪氨酸激酶 3 受体 (FLT-3) 和 ret 原癌基因 (RET) 编码的胶质细胞源性营养因子^[34]。对于 KIT 基因 9 号外显子突变和 WT-GIST,特别是 PDGFRA 基因 18 号外显子 D842V 突变者,可直接使用舒尼替尼二线治疗^[21]。

2.2 新的靶向治疗药物

2.2.1 尼罗替尼 (Nilotinib) 第二代酪氨酸激酶阻滞剂。作用靶点为 c-kit、PDGFRA 和 BCR-Abl。尼罗替尼不作为 GIST 治疗的常规推荐药物,但对部分耐药的突变有效,且较伊马替尼副作用小,可作为

耐药 GIST 及不可耐受伊马替尼、舒尼替尼患者的替代选择。III 期临床试验表明,尼罗替尼不能改善无病进展生存期,但可延长中位生存期^[35]。

2.2.2 达沙替尼 (Dasatinib) 第二代酪氨酸激酶阻滞剂。达沙替尼是强效小分子 ATP 竞争抑制剂。作用靶点 Src 家族、c-kit、PDGFRA、EPHA2 和 BCR-Abl。研究表明,达沙替尼对野生型、伊马替尼耐药的 KIT 突变和伊马替尼耐药的 PDGFRA 突变 (D842V) 均有作用^[36,37]。

2.2.3 索拉非尼 (Sorafenib) 为多靶点激酶抑制剂。索拉非尼能同时抑制多种存在于细胞内和细胞表面的激酶,包括 RAF 激酶、VEGFR-2、PDGFR、c-kit 和 FLT-3、TET^[38]。血管生成在肿瘤形成中的作用非常重要,抗肿瘤新生血管生成在抗肿瘤生长及转移方面具有重要意义。由此可见,索拉非尼具有双重抗肿瘤效应,一方面,它可以通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号传导通路,直接抑制肿瘤生长;另一方面,它又可通过抑制 VEGFR 和 PDGFR 而阻断肿瘤新生血管的形成,间接抑制肿瘤细胞的生长。常见的不良反应有皮疹、腹泻和手足综合征。有研究及回顾性分析表明,索拉非尼对伊马替尼、舒尼替尼耐药的 GIST 有效,可延长无病进展生存期^[39,40]。

2.2.4 其他 除了酪氨酸激酶抑制剂外,一些针对酪氨酸激酶以外的靶向治疗药物也在研制中,如作用于 KIT 和 PDGFRA 下游途径 mTOR 位点的伊维莫司 (RAD001)、热休克蛋白 90 (Hsp90) 抑制剂 17-AAG 以及非选择性蛋白激酶抑制剂 PKC412 等,虽然这些药物在体外实验中显示了较好的前景,但临床上均还处于试验阶段。

2.3 靶向治疗耐药机制 靶向治疗耐药分为原发性耐药和继发性耐药。原发性耐药多发生在用药后 6 个月之内,主要发生于 WT-GIST、c-kit 基因 9 号外显子突变或 PDGFRA 18 号外显子的 D842V 突变的患者^[41],其耐药机制尚不明确,对于此类型耐药主要策略是改二线用药及增加药物剂量。继发性耐药多发生在伊马替尼治疗控制后 1~2 年内出现,目前发现其耐药机制:(1)与基因二次突变有关;(2)c-kit 受体扩增;(3)信号旁路出现或者 kit 缺失^[42]。此外有文献报道,胃肠道上皮细胞内转运蛋白 OCT-1 的表达异常,影响了伊马替尼的吸收代谢,可引起伊马替尼耐药^[43]。

3 靶向治疗评价与随访

由于 GIST 具有潜在恶变倾向,因此对 GIST 患者定期进行药效评价与随访是有必要的。2008 年

Choi^[44]提出的评价标准因其结合肿瘤大小变化及 CT 的 HU 值能更好地对酪氨酸激酶抑制剂疗效进行评价,目前被广泛运用。对于完整切除的患者及中高危患者应该每 3 个月进行 CT 或 MRI 检查,持续 3 年,此后每 6 个月 1 次,持续 5 年后每年复查 1 次;低危患者应每 6 个月进行 CT 或 MRI 检查,持续 5 年后每年复查 1 次。复发转移、不可切除患者及术前治疗患者,密切监测肿瘤反应及病情进展^[21,31]。对预后相关分子标记物的研究有助于对 GIST 生物学行为的认识,对于 GIST 的预后、分类及治疗有重要意义。目前已发现的 GIST 预后相关分子标记物有 Ki-67、p16、p53、E2F1、CHFR、Bcl-2、PDCD4、CD44、OPN、E-cadherin、FAK、KCTD12、CAII、MK 等^[45]。目前尚无独特的分子标志物作为预测的独立预后因子。

4 结语

目前关于 GIST 新的分子标记物的发现、靶向药物的开发及耐药机制应对方法仍有待进一步的探索研究。但随着分子生物学和基因分析技术的发展,人们对 GIST 发生机制和耐药机制的认识不断深入,将不断克服这些难题。这不仅使 GIST 治疗发生了革命性的改变,同时为其他肿瘤的治疗提供了新的思路。

参考文献

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23(2): 70-83.
- Negreanu LM, Assor P, Mateescu B, et al. Interstitial cells of Cajal in the gut-A gastroenterologist's point of view[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(41): 6285-6288.
- 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.
- Blackstein ME, Blay JY, Corless C, et al. Gastrointestinal stromal tumors: consensus statement on diagnosis and treatment[J]. *Can J Gastroenterol*, 2006, 20(3): 157-163.
- 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.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach[J]. *Int J Surg Pathol*, 2002, 10(2): 81-89.
- Bayraktar UD, Bayraktar S, Rocha-Lima CM. Molecular basis and management of gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(22): 2726-2734.
- Hofmann UB, Kauczok-Vetter CS, Houben R, et al. Overexpression of the KIT/SCF in uveal melanoma does not translate into clinical efficacy of imatinib mesylate[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(1): 324-329.
- Espinosa I, Lee CH, Kim MK, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(2): 210-218.
- Wada T, Tanabe S, Ishido K, et al. DOG1 is useful for diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumor of stomach[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(47): 9133-9136.
- Ríos-Moreno MJ, Jaramillo S, Pereira Gallardo S, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC-θ expression. Is there any advantage in using several markers? [J]. *Pathol Res Pract*, 2012, 208(2): 74-81.
- Kang CH, Srivastava A, Kim YE, et al. DOG1 and PKC-θ are useful in the diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumors[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(6): 866-875.
- Chi P, Chen Y, Zhang L, et al. ETV1 is a lineage survival factor that cooperates with KIT in gastrointestinal stromal tumours[J]. *Nature*, 2010, 467(7317): 849-853.
- Pantaleo MA, Astolfi A, Di Battista M, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor expression in wild-type GISTs: a potential novel therapeutic target[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(12): 2991-2994.
- Beadling C, Patterson J, Justusson E, et al. Gene expression of the IGF pathway family distinguishes subsets of gastrointestinal stromal tumors wild type for KIT and PDGFRA[J]. *Cancer Med*, 2013, 2(1): 21-31.
- Steigen SE, Schaeffer DF, West RB, et al. Expression of insulin-like growth factor 2 in mesenchymal neoplasms[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(7): 914-921.
- Belinsky MG, Rink L, von Mehren M. Succinate dehydrogenase deficiency in pediatric and adult gastrointestinal stromal tumors[J]. *Front Oncol*, 2013, 3(117): 117.
- Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(1): 147-151.
- 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.
- Miettinen M, Killian JK, Wang ZF, et al. Immunohistochemical loss of succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) signals SDHA germline mutation[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(2): 234-240.
- von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Gastrointestinal stromal tumors, version 2. 2014 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(6): 853-862.
- Belinsky MG, Skorobogatko YV, Rink L, et al. High density DNA array analysis reveals distinct genomic profiles in a subset of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48(10): 886-896.
- Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Histopathology*, 2008, 53(3): 245-266.

- 24 Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. Use of c-KIT/PDG-FRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(5): 689-695.
- 25 Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(33): 5360-5367.
- 26 Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor(GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665[J]. *J Surg Oncol*, 2009, 99(1): 42-47.
- 27 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: 72.
- 28 Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors(GIST)[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(7): 739-745.
- 29 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.
- 30 Majer IM, Gelderblom H, van den Hout WB, et al. Cost-effectiveness of 3-year vs 1-year adjuvant therapy with imatinib in patients with high risk of gastrointestinal stromal tumour recurrence in the Netherlands; a modelling study alongside the SSCXVIII/AIO trial[J]. *J Med Econ*, 2013, 16(9): 1106-1119.
- 31 CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(11): 1025-1032.
- 32 Wang D, Zhang Q, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(4): 1074-1080.
- 33 Saito S, Nakata K, Kajiura S, et al. Long-term follow-up outcome of imatinib mesylate treatment for recurrent and unresectable gastrointestinal stromal tumors[J]. *Digestion*, 2013, 87(1): 47-52.
- 34 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.
- 35 Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7): 1680-1687.
- 36 Schittenhelm MM, Shiraga S, Schroeder A, et al. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(1): 473-481.
- 37 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 PDG-FRAD842V mutation[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(18): 5749-5758.
- 38 Ranieri G, Gadaleta-Caldarola G, Goffredo V, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) in hepatocellular carcinoma patients: from discovery to clinical development[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(7): 938-944.
- 39 Heinrich MC, Marino-Enriquez A, Presnell A, et al. Sorafenib inhibits many kinase mutations associated with drug-resistant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(8): 1770-1780.
- 40 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.
- 41 Benjamin RS, Debiec-Rychter M, Le Cesne A, et al. Gastrointestinal stromal tumors II: medical oncology and tumor response assessment[J]. *Semin Oncol*, 2009, 36(4): 302-311.
- 42 Counder MM, Maki RG. Molecular basis for primary and secondary tyrosine kinase inhibitor resistance in gastrointestinal stromal tumor[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(Suppl 1): S25-S43.
- 43 White DL, Radich J, Soverini S, et al. Chronic phase chronic myeloid leukemia patients with low OCT-1 activity randomized to high-dose imatinib achieve better responses and have lower failure rates than those randomized to standard-dose imatinib[J]. *Haematologica*, 2012, 97(6): 907-914.
- 44 Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Oncologist*, 2008, 13(Suppl 2): 4-7.
- 45 林慧, 陈远钦. 胃肠道间质瘤预后相关的分子标志物研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(20): 3393-3396.

[收稿日期 2014-10-31][本文编辑 谭毅 黄晓红]