

·述评·

我国胃肠间质瘤临床诊疗与研究 20 年回眸和思考:理论、实践、探索、创新

曹晖 汪明

上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科,上海 200127

通信作者:曹晖,Email:caohuishcn@hotmail.com

【摘要】 胃肠间质瘤(GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤。20年前,靶向KIT/血小板源性生长因子受体 α 的酪氨酸激酶抑制剂应用于GIST治疗并取得巨大成功,从而使该少见的肿瘤引起临床医师和研究者的高度关注。经过20年的探索与实践,我国GIST临床诊疗与研究水平已经取得长足进步。在临床诊断与治疗方面,病理诊断体系得以建立并深化完善,外科治疗逐步趋向规范化、微创化和整体化,越来越多的靶向药物持续挑战GIST患者生存极限,规范化诊断与治疗模式初步形成并不断发展;在GIST相关研究方面,我国药物临床研究经历从模仿到尝试创新的探索,外科治疗相关临床研究正在进行初步探索,内镜下治疗相关研究已经形成独具我国特色的鲜明风格,转化研究也已助力解决临床难题。未来,我国的GIST临床诊断与治疗必将更加规范化、微创化、精准化、综合化和全程化,针对临床焦点问题开展高质量的多中心临床研究和有针对性的实验室研究将是GIST领域未来方向。

【关键词】 胃肠间质瘤; 诊断; 靶向治疗; 外科手术; 临床研究

基金项目:国家自然科学基金(82072669);2017年上海市领军人才项目

Review and reflection on the clinical diagnosis, treatment and research of gastrointestinal stromal tumor in China for 20 years: theory, practice, exploration and innovation

Cao Hui, Wang Ming

Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Cao Hui, Email: caohuishcn@hotmail.com

【Abstract】 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. Twenty years ago, tyrosine kinase inhibitors targeting KIT/platelet-derived growth factor receptor α were applied to GIST treatment and achieved great success. Therefore, this rare tumor has attracted great attention of clinicians and researchers. After 20 years of exploration and practice, great progress has been made in the clinical diagnosis and research level of GIST in China. In terms of clinical diagnosis and treatment, the pathological diagnosis system has been established and deepened, and the surgical treatment has gradually tended to be standardized, minimally invasive and integrated. More and more targeted drugs continue to challenge the survival limit of GIST patients, and the standardized diagnosis and treatment model has been initially formed and continuously developed. In terms of GIST related researches, drug clinical research from China has experienced the exploration from imitation to innovation, the clinical research related to surgical treatment is undergoing preliminary exploration. The research related to endoscopic treatment has formed a distinctive style with unique Chinese characteristics, and the translational research has also helped solving the clinical problems. In the future, the clinical diagnosis and treatment of GIST

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220615-00327

收稿日期 2022-06-15

引用本文:曹晖,汪明.我国胃肠间质瘤临床诊疗与研究20年回眸和思考:理论、实践、探索、创新[J].中华消化外科杂志,2022,21(8):1014-1024. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220615-00327.



in China will be more standardized, minimally invasive, precise, comprehensive and whole process. The research direction in the field of GIST will be to carry out high-quality multi-center clinical research and targeted laboratory researches for clinical focus issues.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; Diagnosis; Targeted therapy; Surgical procedures, operative; Clinical research

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82072669); 2017 Shanghai Outstanding Academic Leader Plan

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,虽然仅约占所有消化道肿瘤的2%,但却是胃肠道最常见的间叶来源肿瘤,也是胃肠道除胃癌和肠癌常见恶性肿瘤之一。在20世纪很长一段时间内,GIST与消化道其他间叶来源肿瘤如平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、神经鞘膜瘤等混淆。直到20世纪末,随着病理学尤其是分子病理学的发展,GIST中的核心分子改变——KIT或血小板衍生生长因子受体 α (platelet derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)基因的功能获得性突变被发现,GIST才得以作为一种独立的疾病被正确认识和分类^[1]。21世纪初,靶向KIT/PDGFRA的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)伊马替尼成功应用于GIST的治疗,成为当代医学步入精准医学时代具有里程碑意义的重要标志性事件之一,从而使该少见肿瘤引起临床医师和研究者的高度关注^[2]。

GIST在我国受到关注并引发研究热潮同样可以追溯到20年前。2002年伊马替尼在国内外相继获批用于复发转移性或不可切除晚期GIST的治疗,这一革新式的疗法显著地改善了我国晚期GIST患者的生存状态和生命质量,由于疗效格外显著,吸引不少临床医师与研究者转而将GIST作为重点关注和研究的方向。经过20年的探索与实践,我国的GIST临床诊断与治疗和研究水平已经取得长足进步,经历从理论到实践,通过不断探索进而实现初步创新之路,这个经历和过程同样可供其他病种研究或临床实践借鉴参考。笔者回顾梳理过去20年我国GIST诊断与治疗和研究之热点及亮点,展望未来GIST领域的探索方向,以期助力进一步推动我国GIST诊断与治疗和研究事业的不断前行发展。

一、我国GIST临床诊断与治疗和研究20年之理论与实践

(一)病理学诊断体系的建立与不断完善

与其他大多数瘤种一样,病理学进展是推动肿瘤研究最早和最大的动力,在我国早期GIST研究

中,病理学家做出了突出的贡献。我国最早的GIST原创性研究可以追溯到1991年发表在《癌症》的一项关于GIST组织发生学探讨的研究^[3]。在其后的多年内,已有的GIST研究多由病理科医师发表,内容涉及GIST的病理特征分析、免疫组化特征及超微结构观察等。2006年,由侯英勇和朱雄增^[4]主编的《胃肠道间质瘤》出版。该书是我国首部聚焦GIST的专著,其中对GIST的病理诊断进行了系统性阐述;次年,中国胃肠道间质瘤病理专家组成立并首次发布《中国胃肠道间质瘤病理共识意见》^[5],标志我国GIST病理诊断体系业已初步建立。上述开创性的工作对于规范我国的GIST病理诊断至关重要,也为临床医师了解认知该疾病,进而萌生关注和兴趣作出积极的推动作用,为我国GIST研究事业的进一步深入和发展奠定了基础。其后,病理专家一直是各版中国GIST诊断与治疗专家共识编写组的重要成员,在《中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版)》编写过程中,以复旦大学肿瘤医院王坚为代表的我国病理专家针对沿用已久的改良美国国立卫生院(National Institution of Health, NIH)危险度分层标准中一些不合理的细节进行修正,形成目前在我国广泛使用的危险度分层法^[6]。此外更以一张简明易懂的病理诊断路线图梳理GIST的病理诊断和鉴别诊断流程,极大提高了GIST病理诊断工作的效率和规范性,同时有助于进一步提高临床医师对该疾病的认识。

除了确立明确的诊断之外,国内研究者还围绕通过病理特征预测肿瘤恶性潜能及复发转移风险开展有益的探索尝试。复旦大学中山医院侯英勇积极找寻病理形态学指标在评估肿瘤侵袭和转移风险上的可能价值,提出基于2项肉眼播散指标、5项显微镜下指标及5项肿瘤原位指标的病理形态学危险度分级法^[7],尝试让GIST危险度评估工作重新回到纯病理形态学观察的水平,其优势在于更客观准确,虽然尚未得到广泛的认可和推广,但已在国内较小范围内得到应用和验证。除了单纯病理形态学指标,国内的多个研究团队已经发现肿

瘤细胞增殖指数 Ki-67 等肿瘤免疫组化表型特征可能有助于预测 GIST 的复发转移风险^[8-9]。上述研究成果丰富了我国 GIST 病理体系的内涵和临床可操作性。

KIT/PDGFR 基因突变是驱动 GIST 发生的重要分子事件,基因突变检测在确立 GIST 病理诊断和指导靶向药物治疗上的价值毋庸置疑。此外,国内研究者还积极探索基因检测在进行预后判断和复发转移风险评估中的价值。如北京大学肿瘤医院沈琳、李健团队在国内较早发表单中心大样本(>100 例)GIST 基因突变分析数据,结果显示:KIT 突变状态和伊马替尼疗效及无进展生存时间(progression free survival, PFS)密切相关^[10]。笔者团队也通过一系列研究发现 KIT 基因本身的特定突变类型可能是 GIST 患者不良预后的强烈预测因素,结果分别在 2014 年和 2020 年发表^[11-12]。在此基础上完成的一项上海 GIST 协作组多中心回顾性分析,也论证了 KIT 基因第 11 外显子纯合性突变对 GIST 恶性预后的预测价值^[13]。随着分子生物学和遗传学技术的发展,当前的基因检测技术已经由传统的第一代 Sanger 测序逐渐发展为高通量的第二代测序技术(next generation sequencing, NGS)以及液体活检组织检查。2014 年,北京大学肿瘤医院团队在国内率先报道基于 NGS 技术对中国 GIST 患者伊马替尼治疗前后肿瘤相关基因突变情况分析^[14]。其为 GIST 驱动基因及耐药基因的研究提供真实世界数据,为后续深入研究提供思路和依据。2018 年,江苏省人民医院徐泽宽、徐皓团队评估循环肿瘤 DNA(circular tumor DNA, ctDNA)结合 NGS 检测在晚期 GIST 诊断方面的优势,并指出肿瘤大小及 ctDNA 检测到 KIT 基因 11 外显子突变可作为伊马替尼疗效的独立预测因子^[15]。2021 年,国内相关领域的临床和病理学专家对临床实践中涉及 GIST 基因检测的问题展开了热烈讨论,拟制订基于循证医学证据的 GIST 基因检测与临床应用专家共识,将有助于规范提高临床医师对 GIST 基因检测应用的重视并更好地指导靶向治疗,也标志着我国 GIST 病理诊断体系的进一步完善。

(二)外科治疗规范化、微创化和整体化有机结合的发展趋势

以詹文华、师英强、梁小波等为代表的外科专家和以秦叔逵、沈琳、王雅杰等为代表的肿瘤内科专家在我国 GIST 临床专业化治疗初期做了大量卓越的启蒙工作。这些消化道肿瘤内外科医师敏锐

察觉到 GIST 这一新瘤种的可研究价值,逐渐转到其诊断与治疗领域,也间接推动该项工作的兴起。至今,外科医师和肿瘤内科医师团队仍然是活跃在我国 GIST 诊断与治疗及研究领域的主体,主导我国 GIST 的临床研究、合作与交流。

外科手术切除是原发性 GIST 最重要的治疗手段,在靶向药物问世之前,外科手术甚至是复发转移性 GIST 唯一的治疗手段。因此,外科医师一直是 GIST 领域的生力军。GIST 作为一种相对少见肿瘤,诊断与治疗上具有一定的特殊性,尤其是基层医院的外科医师常对其认识不足,容易出现误诊误治,而对于 GIST 这种生物学行为高度多样性的肿瘤,初诊初治的正确与否其重要性不言而喻,初次治疗的失误常会给后续治疗带来巨大挑战。有鉴于此,中华医学会外科学分会胃肠外科学组在 2015 年推出《胃肠间质瘤规范化外科治疗专家共识》。2018 年,随着在腹腔镜技术适应证、小 GIST 内镜/外科处理及晚期 GIST 外科治疗等方面不断出现新的循证医学证据,中国医师协会外科医师分会(CCS)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再次对上述专家共识进行一次重要的更新,形成《胃肠间质瘤规范化外科治疗中国专家共识(2018 版)》。该共识对于规范我国 GIST 外科治疗,指导临床实践具有重要意义,已成为目前我国 GIST 外科处理的参考依据和行业标准。

近年来,随着对 GIST 生物学行为认识的深入和外科手术技术及器械的发展,GIST 的外科治疗明显呈现出规范化、微创化和整体化相结合的趋势。传统开腹手术过去一直是 GIST 主要的治疗手段,近年来随着以腹腔镜为代表的微创技术发展,腹腔镜手术在腹部外科已经得到广泛应用,甚至已成为包括胃癌、大肠癌在内的消化道上皮来源癌肿的标准手术方式之一。GIST 的外科治疗原则主要包括 R₀切除(切缘阴性)和避免肿瘤包膜破裂,不需要常规行淋巴结清扫和扩大脏器切除,上述原则使腹腔镜技术注定可以在 GIST 治疗中发挥重要作用,但是外科界对于腹腔镜技术用于 GIST 治疗也经历了从质疑到谨慎尝试,再到逐渐推广的过程。从最早的《中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识(2008 年版)》^[16]到最新的《中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤诊疗指南 2021》^[17]。在共识或指南多次修订更新过程中,可以看到腹腔镜手术适应证被逐渐有序稳步扩大,目前推荐在有经验的腹腔镜医疗中心,可

以根据肿瘤部位和大小考虑腹腔镜切除,如胃大弯侧及胃底体前壁直径 ≤ 5 cm的病灶被认为相对适合行腹腔镜手术,上述更新趋势也与国外GIST诊疗指南的更新变化保持一致,反映了微创理念在外科治疗中的普及。

由于GIST起病隐匿,不少患者初诊即为晚期,丧失了根治性手术的机会;而部分GIST患者即使在接受了根治性手术后仍易出现复发转移,在靶向药物时代前,对于这些晚期GIST患者治疗常是姑息、被动、无奈的外科手术,甚至这样的手术需要在整个病程中反复进行,伴随手术次数的增加,手术效果越来越差,手术风险及难度则越来越大。以伊马替尼为代表的药物曾一度有效改变此尴尬局面,一方面,局部晚期GIST可以通过术前新辅助治疗实现肿瘤降期,进而实现手术风险的降低、根治性的提高以及脏器功能的保留;另一方面,伊马替尼术后辅助治疗也显著降低GIST术后复发的风险。但是随着伊马替尼的临床应用逐渐普及,伊马替尼耐药问题逐渐凸显并成为制约进展期GIST疗效的主要原因。在分子靶向药物治疗时代,外科手术在晚期GIST治疗中的地位究竟如何?该问题始终存在争议,具体可以体现在外科手术治疗介入的指征、时机与方式等问题。靶向药物问世的20年来,国内外研究者始终没有停止过外科手术在晚期GIST治疗中地位的探索,国外的一系列回顾性研究基本都一致发现,在靶向药物取得满意疗效的前提下,开展减瘤手术可能会使患者生存得到一定程度改善^[18-19]。多个国内研究团队也通过单中心数据的回顾研究,得到相似结论^[20-21]。上述循证医学证据提示在靶向药物时代,晚期GIST的外科治疗不应是独立的,而应是与药物进行有机结合,在合适的时机进行合理干预,这也反映了当前对GIST整体观的综合判断和认识。

(三)靶向药物推陈出新,不断挑战GIST患者生存极限

在靶向药物问世之前,晚期GIST患者因对放化疗不敏感,通常预后较差,伊马替尼彻底改变了晚期GIST患者的治疗局面,约85%的晚期GIST患者可以从伊马替尼治疗中获益,中位无进展生存时间(median progression free survival, mPFS)达20~24个月,中位总生存时间(median overall survival, mOS)达5年。基于一系列临床研究取得的证据,目前国内外指南均推荐伊马替尼作为不可切除、转移或复发性晚期GIST患者的一线治疗用药以及具有

显著复发风险的GIST根治性手术后的辅助治疗药物。2002年伊马替尼在国内快速通过药监部门审批获得用于治疗中国晚期GIST患者的适应证,但在该药上市的早期,由于价格昂贵使不少患者因为经济因素放弃了治疗,其后在临床医师、制药企业、慈善公益组织和国家相关部门的共同推动下,伊马替尼的治疗成本不断下降,可及性极大提高,目前对于绝大多数患者,经济因素已经不成为其限制治疗的因素。然而,伊马替尼治疗后2年内,约50%的GIST患者出现继发耐药,另有约4%的患者对伊马替尼不耐受。一项多中心、随机、双盲和安慰剂对照的Ⅲ期临床研究证实多靶点TKI药物舒尼替尼用于伊马替尼耐药或不耐受的晚期GIST患者的疗效,基于此研究,舒尼替尼被批准用于伊马替尼治疗失败或不耐受的晚期GIST患者^[22]。但在后续研究中发现,长期暴露于舒尼替尼可使激酶活化环出现新突变,常见于KIT外显子17(如D816H和Y823D),从而导致舒尼替尼耐药。一项多中心、随机、双盲和安慰剂对照的Ⅲ期研究(GRID研究)证实另一个多靶点TKI药物瑞戈非尼对于伊马替尼和舒尼替尼治疗进展的转移和(或)不可切除的GIST患者疗效,从而成为GIST标准三线药物^[23]。2020年,沉寂多年GIST药物治疗格局被打破,2种新型TKI药物相继在国外获得GIST治疗适应证并于2021年在国内获批上市。瑞派替尼是一种新型广谱酪氨酸激酶开关控制抑制剂,对发生在ATP结合区和活化环的2种突变均具有活性,可广泛、有效地抑制GIST中已知的激活突变,在INVICTUS研究(NCT03353753)中纳入129例进展中的 \geq 四线的晚期GIST患者,瑞派替尼组和安慰剂组的mPFS分别为6.3个月和1.0个月($HR=0.15, P<0.0001$),瑞派替尼组和安慰剂组的mOS分别为15.1个月和6.6个月($HR=0.36, P=0.0004$),两组总体安全性相当^[24]。而阿伐替尼是针对PDGFRA D842V这类伊马替尼原发耐药突变具有高度选择性的I型抑制剂,I期研究(NAVIGATOR)纳入56例D842V突变的GIST患者,针对存在PDGFRA D842V突变的晚期GIST患者,阿伐替尼在98%情况下可使肿瘤缩小,客观缓解率为84%,5例(9%)完全缓解,44例(79%)部分缓解^[25]。当前,国内外指南已明确GIST的药物治疗分线格局:一线伊马替尼、二线舒尼替尼、三线瑞戈非尼、四线瑞派替尼以及阿伐替尼用于PDGFRA18外显子治疗。回顾过去20年,逐步形成的该药物治疗管线,经历了从单靶点到多靶点再

到精准靶向基因特定突变类型,最终给患者带来精准治疗获益,晚期 GIST 患者的生存时间得到进一步延长,甚至一部分体内残余肿瘤负荷较小的晚期患者病情长期稳定,实现了与肿瘤的共存状态, GIST 逐渐呈现出慢病化的趋势。

(四)规范化诊断与治疗模式的逐步形成和不断发展

近 30 余年来,肿瘤治疗原则发生很大变化,由单一的外科治疗逐步发展演变为多学科共同参与的綜合治疗。随着专业的不断细分和亚专业的形成,学科界限也变得越发模糊,因此,各学科间的沟通与协作显得越来越重要。何种方案最适合个体患者,这就迫切需要建立一个多学科参与并制订最适宜的个体化治疗方案,多学科团队协作(multi-disciplinary team, MDT)的诊断与治疗模式应运而生。随着分子靶向精准治疗时代的到来, GIST 的诊断与治疗也越来越专业化和个体化,诊断与治疗模式也不断得以发展。加之 GIST 仍属较为少见疾病,其发病机制、诊断手段、病理学免疫组织化学染色检测、基因检测和靶向治疗又较其他消化道肿瘤更趋复杂和专业化,MDT 模式在 GIST 的诊断与治疗上尤显更加重要和必须,因此目前国内外 GIST 诊断与治疗指南中均强调了 MDT 在 GIST 诊断与治疗中的重要性。近 10 年来,我国各 GIST 诊断与治疗体量较大的医学中心相继成立了 GIST 专病门诊,并建立了各种形式的 GIST 疑难复杂病例的院内或院际 MDT 运行机制,给患者带来更专业化的诊断与治疗建议,也加强了自身的队伍建设。2011 年,由师英强和梁小波^[26]主编的《胃肠道间质瘤》由人民卫生出版社出版,该专著由我国 10 余家医疗中心的 30 余位临床专家参与编写,涵盖外科、病理科、医学影像科、肿瘤内科、消化内镜等各个专业,出版后在业界获得良好反响,是我国 GIST 规范化 MDT 诊断与治疗初步形成的重要标志之一,也成为我国 GIST 领域的经典专著。

近 10 年来,中国临床肿瘤学会(CSCO)、CCS 胃肠道间质瘤诊疗专业委员会和中国抗癌协会(CACA)的胃肠间质瘤专家委员会相继成立,成为推进我国 GIST 规范化诊断与治疗 and 学术研究的最重要力量。虽然外科医师构成上述 3 个专业委员会的主体,但每个专业委员会都有来自病理科、医学影像科、肿瘤内科、消化内科等相关科室的专家参与,标志着我国的 GIST 跨学科专业诊断与治疗团队凝聚力不断加强。在上述专业学术团体的推动下,我国

在 2009 年首次推出《中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识(2008 年版)》,并在 2011 年、2013 和 2017 年进行更新^[27-28]。2015 年首次推出《胃肠间质瘤规范化外科治疗专家共识》,并在 2018 年进行更新。2017 年首次推出《胃肠间质瘤多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识》。2020 年在秦叔逵、沈琳、叶颖江等教授指导下,CSCO 推出我国首部《中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤诊疗指南 2020》^[29],并在 2021 年更新^[17]。上述专家共识和诊断与治疗指南的制订标志着我国 GIST 诊断与治疗标准的逐步形成,成为目前规范我国 GIST 诊疗从业者的重要文件。

学术会议是传递交流最新学术进展的重要形式,我国 GIST 领域的学术交流和合作研究在过去 20 年也经历了从无到有,再到目前的蓬勃开展。10 余年前,靶向药物的巨大成功催生了医学界对 GIST 的高度关注,当时每年一度的 GIST 全世界专家峰会(GISTGOLS)是 GIST 领域最重要的学术会议,曾相继在欧洲多地举行,彼时国内尚没有规模性的 GIST 学术会议,因此,国内专家结伴而行远赴欧洲去学习了解 GIST 领域最新的学术进展,笔者和国内同道有幸通过这样的交流与德国的 Hohenberger、美国的 Fletcher 和 Demetri、日本的 Nishida 和 Hirota 等 GIST 权威专家结识并建立交流和相继派出年轻医师留学,这对培养一批目前活跃在我国 GIST 事业青年学者的成长大有益处。随着国内 GIST 专业队伍的逐渐形成,学术交流的形式从“走出去”转向“请进来”,2009 年起由诺华主办一年一度的 GISTOUR 成为国内 GIST 领域的学术盛会,每年的会议都会邀请 2~3 位外国专家介绍 GIST 领域国际上的新进展,使得我国 GIST 的诊断与治疗规范和研究保持与国际同步。伴随国内三大 GIST 专业委员会的相继成立,每年年会均设有 GIST 专场学术会议,不乏有精彩的学术报告和高质量的原创性研究,吸引了大量关注 GIST 的研究者和医师参与。上述国内和国际学术交流,帮助国内 GIST 从业者保持与最新学术进展的同步,也开拓了国际化视野,为高质量的研究和国际合作奠定了基础。

伴随着专业学术团队的成立和专业人才队伍的发展壮大,我国 GIST 诊断与治疗专业化程度越来越高,研究工作也逐渐向纵深发展,国内各个单位携手合作围绕 GIST 诊断与治疗中的若干焦点问题做了大量细致的工作:针对 TKI 药物治疗过程中的不良反应缺乏专门的应对处理推荐,2018 年 CCS 胃肠道间质瘤诊疗专业委员会组织国内近 20 位不

同临床专业科室的专家编写了《酪氨酸激酶抑制剂治疗胃肠间质瘤不良反应及处理共识》，并在 2022 年更新；在靶向药物时代，接受规范治疗的 GIST 患者生存期显著延长，为加强 GIST 患者的全程化管理，《胃肠间质瘤全程化管理中国专家共识(2020 版)》于 2020 年在国内三大专业委员会组织下完成。在北京大学肿瘤医院李健的牵头和组织下，由国内 10 余位热衷于 GIST 事业的中青年医师组成 GIST 月评小组，每个月梳理国内外 GIST 领域新发表的文献，挑选其中的高质量文献进行点评导读，使国内关注 GIST 的同道可以更方便直接地了解最前沿的相关进展。

上述工作的开展标志着我国已经形成一支高质量和专业化的 GIST 诊断与治疗团队，国内的 GIST 临床诊断与治疗工作向步入规范化、精准化、个体化、综合化时代迈出坚实脚步。

二、我国 GIST 诊断与治疗及研究 20 年之探索与创新

(一) 药物临床研究从模仿到尝试创新的探索

GIST 能够得到极高的关注度离不开以伊马替尼为代表的靶向药物取得巨大成功，伊马替尼的成功首先来自数个针对晚期 GIST 的国际多中心 RCT，如 B2222 和 EORTC 62005 等，其后更有一系列 RCT (ASCOG Z9001、EORTC62024 及 SSGXVIII/AIO) 奠定伊马替尼在具有显著复发风险 GIST 患者术后辅助治疗的地位，由此掀开了精准医学时代的序幕。从这个过程不难看出，临床医学尤其是肿瘤学的发展离不开设计严谨的前瞻性药物临床试验，而牵头开展关键性药物临床试验意味着在国际上该领域更多的话语权，但是反观上述 GIST 领域重要的临床试验，均是由西方国家牵头完成，我国的研究者在 10~20 年前的当时由于自身的影响力因素基本均遗憾地缺席了上述试验。随着 GIST 在我国逐渐受到重视以及国内临床研究人才和专业化研究团队的逐渐形成，我国的研究者也逐渐加入 GIST 临床研究队伍中，这一方面表现在国内单位越来越多地作为分中心参与了国际大型药物临床试验(如瑞戈非尼的 GRID 研究、阿伐替尼的 VOVAGER 研究以及瑞派替尼的 INVICTUS 研究等)；另一方面表现在以国内顶尖肿瘤专科医院为代表的部分单位牵头开展一系列多中心临床研究，北京大学肿瘤医院是迄今为止牵头开展国内 GIST 药物临床试验数量最多且最具系统性的单位，在很大程度上主导了国内的 GIST 临床研究和作为我国主中心承接国际多

中心临床研究。早在 2004 年，沈琳、李健就组织开展“增量治疗伊马替尼 400 mg/d 失败的耐药 GIST”及“伊马替尼术后辅助治疗中高度复发风险 GIST”的研究，虽然这些研究在创新性和规模上与国外大型 RCT 研究尚难相提并论，但仍标志着国内 GIST 领域规范性药物临床试验的开启，也为相关药物在我国人群中的疗效提供重要的临床资料和证据。

随着我国生物医药产业的发展和研究者经验的积累，我国 GIST 领域的药物临床试验也逐步走向创新。中山大学肿瘤医院周志伟、邱海波团队在国内牵头开展新药 HQP1351 在伊马替尼耐药晚期 GIST 治疗的 1 期临床研究，在 2022 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上公布的数据显示：该药物对琥珀酸脱氢酶缺陷型 GIST 具有较明确的疗效，值得期待。伊马替尼用于中高复发风险 GIST 患者术后的辅助治疗可以显著降低复发风险，但是辅助治疗时限一直是临床关注的问题。针对该问题，北京大学肿瘤医院沈琳与中山大学肿瘤医院周志伟共同牵头国内 10 余个中心开展一项旨在比较伊马替尼辅助治疗 3 年对照 5 年时限的 RCT。由于伊马替尼的可及性日益提高，国内患者延长辅助治疗的意愿也日益增强，导致该研究在开展一段时间后陷入招募缓慢的困境，但该研究的设计理念有一定创新性，具有较高的临床应用价值，可以媲美欧美同期开展的类似设计的 2 项 RCT(SSGXXII 研究和 IMADGIST 研究)，标志我国 GIST 药物临床研究已经开启从模仿走向成熟甚至创新的探索。

(二) 外科治疗相关临床研究的初步探索

作为一种实体肿瘤，外科手段在 GIST 的治疗中发挥重要作用，因此，GIST 领域的临床研究除了上述药物临床试验还包括各种旨在评估手术安全性及疗效的外科治疗相关临床研究。我国研究者在该领域也尝试开展积极探索，其方向包括：(1) 评价外科手术在晚期 GIST 治疗中的价值。(2) 评价伊马替尼在 GIST 术前治疗中的作用。(3) 评价腹腔镜技术在 GIST 治疗中的可行性。

虽然靶向药物很好地改善晚期 GIST 患者的生存，但伊马替尼耐药现象仍是极大制约疗效的问题。对于处于晚期状态的 GIST，究竟是否应该进行外科手术干预，选择什么时间点进行干预以及如何干预是外科医师热衷讨论但一直没有标准答案的问题。由于针对此类问题开展前瞻性的 RCT 研究难度很大，因此，在国际上常采取回顾性研究进行初步探索，国内研究者也曾进行过类似的

尝试,中山大学附属第一医院张信华等牵头国内 13 家单位对伊马替尼耐药后接受 R_0 切除或满意减瘤手术的 GIST 患者队列开展一项回顾性队列研究,结果显示:手术后换用二线药物患者的 PFS 显著长于手术后仅维持伊马替尼治疗的患者,但 OS 无显著差异^[30]。该研究对于指导临床如何开展与靶向药物相结合的减瘤手术具有一定意义。复旦大学附属肿瘤医院师英强、周烨早在 2008 年就在国际上率先牵头开展一项旨在比较伊马替尼联合手术对比单纯伊马替尼治疗复发转移性 GIST 的平行对照、随机、开放、多中心的临床试验(COMVIA)研究,该研究计划入组 210 例患者,遗憾的是最终由于招募困难仅入组 46 例患者,但研究结果仍提示伊马替尼联合手术切除比单纯伊马替尼治疗在 PFS 上有一定优势^[31]。目前,复旦大学附属中山医院沈坤堂牵头开展的一项“手术对伊马替尼治疗后局部进展 GIST 的作用研究”(前瞻性、多中心、开放对照、注册登记研究)及笔者单位牵头开展的一项“瑞派替尼用于伊马替尼耐药的潜在可切除的转移性 GIST 的研究”(前瞻性、多中心、单臂研究)正在招募中,这些研究的完成将进一步提高我国在国际 GIST 研究领域的话语权。

在其他消化道恶性肿瘤中,围手术期综合治疗已经成为一种重要的治疗模式,术前药物的应用可以使部分患者成功实现肿瘤降期,极大提高手术的安全性和根治性。伊马替尼在晚期 GIST 中取得的成功使研究者迅速将视线转移到伊马替尼术前治疗(新辅助治疗)上。在一项北京大学肿瘤医院季加孚、李子禹团队的研究中,通过对比 15 例接受伊马替尼新辅助治疗及术后辅助治疗和 33 例术后接受辅助治疗的 GIST 的疗效数据,发现伊马替尼新辅助治疗总体反应率可以达到 93.3%,虽然新辅助治疗组平均肿瘤体积大于辅助治疗组,但两组的 R_0 切除率、并发症发生率、DFS 和 OS 均接近,提示伊马替尼新辅助治疗可能具有潜在的临床获益^[32]。该研究为我国开展伊马替尼新辅助治疗提供初步经验。作为相对比较特殊的解剖部位,直肠一直是新辅助治疗研究的热点,中山大学第六医院邓艳红等比较直肠 GIST 接受手术+辅助治疗(33 例)和新辅助治疗+手术+辅助治疗的疗效(52 例),发现新辅助治疗组无远处转移生存率及疾病特异生存率均显著高于无新辅助治疗组^[33]。华中科技大学同济医学院附属协和医院陶凯雄、张鹏和上海交通大学医学院附属仁济医院协作牵头的一项国内多中

心研究也发现伊马替尼新辅助治疗可以显著缩小肿瘤体积,增加完整切除率及肛门功能保留率^[34]。

传统 GIST 外科手术方式多提倡开腹下进行,但自 Lukaszczuk 在 1992 年首次报道了腹腔镜下成功切除 GIST 后,伴随超声刀和直线切割闭合器等腹腔镜手术器械和缝合技术的发展,腹腔镜手术治疗 GIST 逐渐被广泛接纳,其适应证也在逐渐扩大。越来越多的证据表明:腹腔镜下对胃 GIST 病变所在胃壁行楔形或局部切除可以获得与开腹状态相同的疗效,而微创的优势更加凸显。原则上,只要能够完成肿瘤完整切除(R_0 切除)并能在术中避免肿瘤破裂、保留肿瘤包膜和取出标本的完整性,在规范控制肿瘤大小的前提下,即可实行腹腔镜手术。近年来,国内多个腹腔镜技术成熟的中心均通过单中心或多中心回顾性研究证实腹腔镜手术治疗胃 GIST 的安全性、可行性和在加速术后康复上的优势^[35-37]。伴随着循证医学证据的不断产生,腹腔镜技术在胃 GIST 中的应用价值已经得到逐步肯定,国内外指南及专家共识对于腹腔镜技术适应证也逐步放宽,但是目前仅推荐腹腔镜技术用于适宜解剖部位(胃大弯侧、胃前壁)的胃 GIST,对于非适宜和(或)困难解剖部位(胃小弯侧、后壁、邻近贲门及幽门),指南并未给予推荐。而在临床实践中,在有丰富经验的医疗中心均可成熟运用腹腔镜技术对几乎任何部位胃 GIST 予以安全切除,甚至在上述研究也有不少腹腔镜用于非适宜解剖部位 GIST 的安全性的数据,但遗憾的是上述研究均为回顾性研究。有鉴于此,笔者在数年前即计划在国内开展多中心、前瞻性临床研究论证腹腔镜技术用于非适宜解剖部位胃 GIST 治疗的安全性和疗效,该研究(CLASS06, NCT05197933)目前仍在筹备阶段,虽然在筹备过程中遇到重重困难,但是这也标志着我国临床研究的管理已日趋严格规范并步入正轨,期望该研究能够顺利开展,产出有价值的高质量证据。

(三)内镜下治疗独具我国特色的鲜明风格

近年来,随着人们健康意识的提高以及内镜和影像学技术的进步和发展而带来的胃小 GIST 检出率提高,根据国外大样本尸检报告,胃的微小 GIST 的检出率高达 20%~30%,因此,这部分小 GIST 中的绝大多数应属于惰性生物学行为,通常不需要进行临床干预。但是也有观点认为即使是小的 GIST 也具有恶性潜能,手术切除病变是唯一可以根除病灶的手段。但是手术切除(不管是传统开腹手术还

是腹腔镜微创手术)虽然疗效确切,但均具有一定的创伤,尤其是开腹手术更不宜采用,因此,目前国内诊断与治疗指南推荐对于胃小 GIST,建议通过 EUS 检查评估其性质,对于不合并 EUS 下不良征象的小 GIST 可以采取随访策略。但在临床上,不乏有患者对于持续随访持焦虑心态,希望通过积极干预消除对于疾病性质转变或进展的顾虑。随着近年来消化内镜诊断和治疗技术的日新月异,尤其是以内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)为代表的内镜治疗技术的发展,给内镜下微创完整切除 GIST 带来可能。以内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和 ESD 为代表的内镜治疗技术最先用于消化道早癌的治疗取得成功,后该技术逐渐向黏膜下肿瘤(submucosal tumor, SMT)切除拓展。国际上最早的 1 例内镜下切除 GIST 的报道是 2002 年美国的 Matthews BD 等的经验分享,随着近年来内镜技术在我国发展迅速,国内一些大的内镜中心如复旦大学附属中山医院内镜治疗水平(无论是技术难度还是成功率)已在国际上处于领先地位,国内的内镜医师也在国际学术期刊报道不少内镜下治疗 GIST 的临床经验和研究成果,我国的内镜下治疗 GIST 逐渐形成鲜明特色。

根据不同大小、部位、大体生长方式的胃 GIST 可选择不同的内镜下治疗方法,主要包括套扎术、ESD、内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)以及经黏膜下隧道内镜切除术等。内镜治疗具有经口入路、无体表伤痕、创伤小、恢复快、患者术后生命质量高等微创优势,然而目前对于内镜下切除技术用于 GIST 的治疗仍存在较大争议,主要争议点在于其本身的技术安全性和肿瘤学安全性是否足够。作为一种 SMT, GIST 起源于固有肌层,这一特性决定了 SMT 的内镜下治疗技术不同于消化道早癌的 EMR 和 ESD,切除深度必须至少达到固有肌层,切除过程中极易造成胃壁穿孔导致被动局面。当然,随着 EFTR 技术的逐渐成熟,内镜下造成主动性穿孔然后通过内镜下钳闭或荷包技术关闭创面已经成为一种 GIST 内镜下治疗的特殊手段,但是在这一过程中是否会增加腹腔内肿瘤播散种植的风险成为新的争议点,除此以外,较大的肿瘤(长径>3 cm)如何保持完整地由消化道(口腔)取出也是内镜下治疗 GIST 的一大挑战,如果切割分离标本则严重违反 GIST 病理完整的规范性,上述争议已经在外科医师与内镜医师之间存在

多年,但是随着内镜医师不断给出样本量越来越大、随访时间越来越长的临床经验总结,内镜下切除在胃小 GIST 治疗中的地位已经难以被忽视或轻易否定。该观点可以从近年来国内专家共识及指南更新时的变化观察到:2018 年对《胃肠间质瘤规范化外科治疗专家共识》更新时,纳入经验较丰富的内镜医师参与撰写,对 GIST 内镜下治疗相关内容进行了篇幅较大的更新,较以往版本谨慎地拓展了 GIST 内镜下治疗的适应证。无论是内镜治疗抑或外科手术治疗,初衷都是在确保医疗安全、遵循肿瘤根治、考虑脏器功能保留和延长患者生存时间的前提下提高患者生命质量。内镜治疗虽然有其优势,但是一旦出现严重并发症将使原本极优的微创治疗变为巨创,而肿瘤的医源性播散更是一种悲剧。可以预见黏膜外科与浆膜外科之间理念和立场的碰撞在未来一段时间内仍将持续。但是这样的碰撞其实有利于技术和学科的发展进步,未来的 GIST 微创治疗手段选择必将是应综合患者病情(包括肿瘤大小、部位、大体生长方式、患者治疗意愿)和医师技术(包括软硬件实力、并发症的预警防范和损伤控制能力)进行个体化决策,外科医师和内镜医师终将精诚合作,以学科合作的态度携手开展,相互补缺,共同提高^[38]。

(四)转化研究聚焦助力解决临床难题

20 年前,正是分子生物学上的突破才带来 GIST 临床治疗上里程碑式的发展。20 年来,基础研究的新进展正在不断完善 GIST 的肿瘤发生、发展机制和临床疗法,以阿伐替尼为代表新疗法的问世更是将 GIST 推上精准靶向治疗的新高度。20 年来,国内的临床医师和研究者以临床问题为导向,开展一系列转化研究,产出不少硕果,在这其中,比较典型的是高校附属医院与研究院所的交叉互哺合作,成为科研产出的有力助推剂。如中国科学院上海营养与健康研究所的王跃祥与上海交通大学医学院附属仁济医院通过临床资源与实验室资源的优势互补开展合作研究,产出部分重磅研究成果,发现 DEPDC5 和 CDK1 在介导 GIST 靶向药物耐药中发挥重要作用,有望揭示 GIST 治疗可能的新靶点^[39-40]。浙江理工大学的欧文斌与王跃祥同样曾在 GIST 领域权威专家美国哈佛大学医学院 Jonathan Fletcher 教授所在实验室从事多年 GIST 科研,回国后继续在 GIST 基础研究领域深耕,通过一系列研究为克服 KIT 缺失表达导致的伊马替尼“非经典耐药”提供可能的靶点及联合治疗方式^[41]。

三、我国 GIST 诊断与治疗及研究的前景和进一步探索方向展望

回眸我国 GIST 诊断与治疗及研究走过的这 20 年, GIST 已经从一种少见易误诊的肿瘤成为精准医疗实践的标准化模型之一, 国内 GIST 工作者与时俱进地开展精准治疗、微创治疗和全程化管理, 切实把医学科学的先进理念转化为患者生存与生命质量的提升。但无论是对于 GIST 这一疾病本身的认识, 还是对于 GIST 患者最优化治疗模式的探索都还远未完成, 展望未来, 在 GIST 领域还有不少有待攻克的难关以及值得探索的方向。

从外科治疗角度, 对腹腔镜技术和内镜技术治疗 GIST 完全否定和怀疑的观点将被逐渐边缘化, 取而代之的将是对于不同的 GIST 应当如何选择最合适有效的技术手段应用于个体, 医疗技术选择的原则是在确保医疗安全、遵循肿瘤根治和延长生存的前提下提高患者生命质量。这就需要外科医师和内镜医师精诚合作, 以学科合作的态度携手开展研究(尤其是前瞻性 RCT), 探索不同部位、大小、大体生长方式 GIST 最优化手术方案(开腹、腹腔镜、内镜或双镜联合), 获得令人信服的数据和循证证据以减少质疑。可预见的近期, 高清、3D、4K、机器人和新型能量平台等硬件将逐渐普及, 对于一些特殊解剖部位的 GIST(如食管胃结合部、十二指肠、低位直肠等)有望通过对手术径路和操作细节的改进提升形成优于目前新的手术规范。外科手术在复发转移性 GIST 治疗中的价值虽尚存争议, 但已得到越来越多证据的支持, 外科手术的具体介入时机和操作规范尚有待更深探索, 尤其是随着近年来新的靶向药物不断问世, 外科手术和具有更高客观缓解率的靶向药物如何有机整合是值得研究的课题。

从药物治疗角度, 当前已经获批用于 GIST 治疗的靶向药物已有 5 种, 伊马替尼的一线治疗地位短期内看来依然难以被撼动, 但新药阿伐替尼在治疗携带有 PDGFRA18 外显子突变 GIST 中的惊艳表现提醒研究者, 靶向特定突变亚型的分型治疗可能是比分线治疗更为精准的靶向治疗策略。但是除 PDGFRA 18 外显子之外, 是否还有其他的靶点更适合选择伊马替尼以外的靶向药物作为初始治疗? 是否应该根据伊马替尼耐药后的异质性选择相应的靶向药物跨线提前作为二线治疗? 野生型 GIST 的靶向药物应该如何选择? 靶向药物的不良反应如何更有效地预警和控制? 上述都是需要进行深

入探索的问题。靶向药物阵营正在不断扩大, 但是晚期 GIST 生存改善仍存在巨大提升空间, 尤其是多线药物治疗疾病仍进展后, 后线治疗的选择依然有限, 疗效也差强人意, 在这种背景下, 很容易想到的解决方案之一是各线靶向药物的联合应用是否可行? 这样的联合可以是 I 型+II 型 TKI, 或是窄谱 TKI+广谱 TKI, 抑或是靶向 ATP 结合位点的 TKI+靶向活化环的 TKI; 剂量的增减选择策略以及各线药物血药浓度的应用配合如何推进? 虽然靶向药物与免疫检查点抑制剂联合治疗的临床试验大多折戟沉沙, 但也观察到取得明确疗效的个例, 因此, 在安全性允许、不良反应可控的前提下, 上述的多种联合用药方案都具有探索空间。

从转化研究角度, 实验室最迫切要攻关的切入点仍将是探明靶向药物耐药的分子机制, 越来越多的临床案例提示继发突变是耐药的重要机制, 但绝非唯一机制, 对耐药病灶的研究既要关注 KIT 本身的变化, 也要关注 KIT 上下游信号转导通路的异常, 还要研究肿瘤所处的微环境、免疫、代谢等方面的改变, 这样的研究可能将有助于临床应对甚至在未来逆转靶向药物的耐药问题。

四、结语

综上, 近 20 年来我国 GIST 的临床诊断与治疗 and 科学研究经历一条从理论到实践, 通过不断探索实现初步创新的道路, 这个过程中离不开我国 GIST 领域前辈开拓性的工作, 也离不开在他们的指导帮助下成长起来的新一代具有良好学历结构、国际教育背景和视野、兼具临床和科研能力及投身 GIST 事业热忱的中青年中坚力量的不懈努力与耕耘。笔者相信: 大力倡导标准化、规范化、微创化、精准化、综合化和全程化将是 GIST 领域未来发展的方向, 针对临床焦点问题开展高质量的多中心临床试验和有针对性的实验室研究将是正确的解决之道, 这将有助于提高我国在国际 GIST 领域学术地位和影响力, 也将最终造福于 GIST 患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.1126/science.279.5350.577.
- [2] Blay JY, Kang YK, Nishida T, et al. Gastrointestinal stromal tumours[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 22. DOI: 10.1038/s41572-021-00254-5.

- [3] 叶玉玲,梁英杰.101例胃肠道间质性肿瘤的免疫组织化学研究-组织发生学的探讨[J].癌症,1991,10(5):390-394,459.
- [4] 侯英勇,朱雄增.胃肠道间质瘤[M].上海:上海科学技术文献出版社,2006:1-197.
- [5] 中国胃肠道间质瘤病理专家组.中国胃肠道间质瘤病理共识意见[J].中华病理学杂志,2007,36(10):704-707. DOI:10.3760/j.issn:0529-5807.2007.10.014.
- [6] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会.中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版)[J/CD].肿瘤综合治疗电子杂志,2018,4(1):31-43.
- [7] 侯英勇,朱雄增,卢韶华,等.胃肠道间质瘤恶性指标的研究[J].中华病理学杂志,2010,39(5):325-331. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2010.05.008.
- [8] Zhao WY, Xu J, Wang M, et al. Prognostic value of Ki67 index in gastrointestinal stromal tumors[J]. Int J Clin Exp Pathol,2014,7(5):2298-2304.
- [9] 孙梅,张兴义,邹洪杰,等.细胞周期蛋白 D1、Ki-67 和 bcl-2 的表达与 CD117 阳性的胃肠道间质瘤生物学行为的关系[J].中华病理学杂志,2005,34(12):788-790. DOI:10.3760/j.issn:0529-5807.2005.12.007.
- [10] Gao J, Dang Y, Sun N, et al. C-KIT mutations were closely associated with the response to imatinib in Chinese advanced gastrointestinal stromal tumor patients[J]. Med Oncol, 2012,29(5):3039-3045. DOI:10.1007/s12032-012-0308-7.
- [11] Wang M, Xu J, Zhao W, et al. Prognostic value of mutational characteristics in gastrointestinal stromal tumors: a single-center experience in 275 cases[J]. Med Oncol,2014, 31(1):819. DOI:10.1007/s12032-013-0819-x.
- [12] Shen YY, Ma XL, Wang M, et al. Exon 11 homozygous mutations and intron 10/exon 11 junction deletions in the KIT gene are associated with poor prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer Med,2020,9(18): 6485-6496. DOI:10.1002/cam4.3212.
- [13] 沈艳莹,李晓琦,杨琳希,等.KIT/PDGFR α 基因"纯合性"突变胃肠间质瘤的临床病理特征及预后分析:一项多中心回顾性队列研究[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(9):804-813. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210720-00293.
- [14] 齐长松,高静,田野,等.基于二代测序技术对中国胃肠间质瘤患者伊马替尼治疗前后肿瘤相关基因突变情况分析[C].第八届中国肿瘤学术大会暨第十三届海峡两岸肿瘤学术会议论文集,2014:4-5.
- [15] Xu H, Chen L, Shao Y, et al. Clinical application of circulating tumor DNA in the genetic analysis of patients with advanced GIST[J]. Mol Cancer Ther,2018,17(1):290-296. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-17-0436.
- [16] 中国胃肠道间质瘤专家组.中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识(2008年版)[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(8):746-754. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2009.08.021.
- [17] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤诊疗指南 2021[M].北京:人民卫生出版社,2021: 1-83.
- [18] Ford SJ, Gronchi A. Indications for surgery in advanced/metastatic GIST[J]. Eur J Cancer,2016,63:154-167. DOI:10.1016/j.ejca.2016.05.019.
- [19] Fairweather M, Balachandran VP, Li GZ, et al. Cytoreductive surgery for metastatic gastrointestinal stromal tumors treated with tyrosine kinase inhibitors: a 2-institutional analysis[J]. Ann Surg,2018,268(2):296-302. DOI:10.1097/SLA.0000000000002281.
- [20] Xu J, Ling TL, Wang M, et al. Preoperative imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: patient experiences and systematic review of 563 patients[J]. Int Surg,2015,100(5):860-869. DOI:10.9738/INTSURG-D-14-00178.1.
- [21] 曹晖,汪明.靶向药物治疗时代的柳叶刀-手术在晚期胃肠间质瘤治疗中的地位[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(11): 1211-1216. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.11.003.
- [22] Goodman VL, Rock EP, Dagher R, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res,2007,13(5):1367-1373. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2328.
- [23] 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.
- [24] Bauer S, Heinrich MC, George S, et al. Clinical activity of ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor harboring heterogeneous KIT/PDGFR α mutations in the phase III invictus study[J]. Clin Cancer Res, 2021,27(23):6333-6342. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-1864.
- [25] Jones RL, Serrano C, von Mehren M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFR α D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial[J]. Eur J Cancer,2021,145:132-142. DOI:10.1016/j.ejca.2020.12.008.
- [26] 师英强,梁小波.胃肠道间质瘤[M].北京:人民卫生出版社, 2011:1-289.
- [27] 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].临床肿瘤学杂志,2011,16(9):836-844. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2011.09.018.
- [28] Li J, Ye Y, Wang J, et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor[J]. Chin J Cancer Res,2017,29(4):281-293. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.01.
- [29] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤诊疗指南 2020[M].北京:人民卫生出版社,2021: 1-79.
- [30] Zhang X, Zhou Y, Wu X, et al. Cytoreductive surgery for metastatic gastrointestinal stromal tumors followed by sunitinib compared to followed by imatinib-a multi-center cohort study[J]. Eur J Surg Oncol,2019,45(3):318-323. DOI:10.1016/j.ejso.2018.08.001.
- [31] Du CY, Zhou Y, Song C, 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[J]. Eur J Cancer,2014,50(10):1772-1778. DOI:10.1016/j.ejca.2014.03.280.
- [32] 李双喜,李子禹,张连海,等.围手术期伊马替尼治疗在可切除原发中高危胃肠间质瘤患者中的应用[J].中华胃肠外科杂志,2013,16(3):226-229. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.03.007.
- [33] Ling JY, Ding MM, Yang ZF, et al. Comparison of outcomes between neoadjuvant imatinib and upfront surgery in patients with localized rectal GIST: an inverse probability of treatment weighting analysis[J]. J Surg Oncol,2021,124 (8):1442-1450. DOI:10.1002/jso.26664.
- [34] Yang W, Liu Q, Lin G, et al. The effect of neoadjuvant imatinib therapy on outcome and survival in rectal gastroin-

- testinal stromal tumors: a multiinstitutional study[J]. J Surg Oncol, 2021, 124(7): 1128-1135. DOI: 10.1002/jso.26628.
- [35] Liao GQ, Chen T, Qi XL, et al. Laparoscopic management of gastric gastrointestinal stromal tumors: a retrospective 10-year single-center experience[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(19): 3522-3529. DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3522.
- [36] 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. DOI: 10.1097/MD.0000000000006535.
- [37] Xiong Z, Wan W, Zeng X, et al. Laparoscopic versus open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors: a propensity score matching analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2020, 24(8): 1785-1794. DOI: 10.1007/s11605-019-04318-6.
- [38] 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. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.05.01.
- [39] Pang Y, Xie F, Cao H, et al. Mutational inactivation of mTORC1 repressor gene DEPDC5 in human gastrointestinal stromal tumors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(45): 22746-22753. DOI: 10.1073/pnas.1914542116.
- [40] Lu X, Pang Y, Cao H, et al. Integrated screens identify CDK1 as a therapeutic target in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer Res, 2021, 81(9): 2481-2494. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3580.
- [41] Chen T, Ni N, Yuan L, et al. Proteasome inhibition suppresses KIT-independent gastrointestinal stromal tumors via targeting Hippo/YAP/Cyclin D1 signaling[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 686874. DOI: 10.3389/fphar.2021.686874.

读者·作者·编者

本刊 2022 年各期重点选题

精心策划选题, 引领学术前沿一直是《中华消化外科杂志》秉承的办刊路线。专家办刊是杂志兴旺发达的不竭动力, 优质稿源不仅是引领学术前沿的风向标, 更是提升期刊学术质量的重要基础。经本刊编辑委员会讨论确定了 2022 年各期重点选题。请各位作者根据每期重点选题提前 4~5 个月投稿, 本刊将择优刊登。

电子邮箱: digsurg@zhxhwk.com

远程投稿: <http://cmaes.medline.org.cn>

门户网站: <http://www.zhxhwk.com>

微信公众号: 中华消化外科杂志

微信小程序: 消化菁英荟

第 1 期: 《中华消化外科杂志》创刊 20 周年专题

第 2 期: 肝癌转化治疗与肝移植

第 3 期: 胃癌综合治疗

第 4 期: 胰腺癌

第 5 期: 微创及数字医学

第 6 期: 结直肠癌综合治疗

第 7 期: 胆道疾病与内镜外科

第 8 期: 消化道少见肿瘤

第 9 期: 疝与腹壁外科

第 10 期: 食管疾病与食管胃结合部腺癌

第 11 期: 减重代谢外科

第 12 期: 外科感染与营养



本刊网站



本刊微信



微信小程序



微信视频二维码

