

胃肠道间质瘤的诊断治疗

魏志刚, 韩超, 李健丁

魏志刚, 韩超, 山西医科大学第一临床医学院普外科 山西省太原市 030001

李健丁, 山西医科大学第一临床医学院放射科 山西省太原市 030001

作者贡献分布: 此课题由李健丁及魏志刚设计; 论文写作由韩超完成。

通讯作者: 李健丁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院放射科。

cjr.lijianding@vip.163.com

电话: 0351-4639848

收稿日期: 2009-11-16 修回日期: 2009-12-17

接受日期: 2009-12-21 在线出版日期: 2010-01-08

Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors

Zhi-Gang Wei, Chao Han, Jian-Ding Li

Zhi-Gang Wei, Chao Han, Department of General Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Jian-Ding Li, Department of Radiology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Professor Jian-Ding Li, Department of Radiology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cjr.lijianding@vip.163.com

Received: 2009-11-16 Revised: 2009-12-17

Accepted: 2009-12-21 Published online: 2010-01-08

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract with malignant potential. Because of the lack of specific clinical manifestations, an accurate preoperative diagnosis of GIST is very difficult. In recent years, the pathogenesis of GIST has been gradually clarified, and their diagnosis and treatment have been greatly improved. Oncogenic mutation of the KIT receptor tyrosine kinase is found in the majority of patients with GIST. Immunohistochemical detection of markers such as CD117 is key to the diagnosis of GIST. Although combined therapy has been emphasized recently, radical surgical treatment is still the most effective option for GIST. Postoperative molecular targeted therapies, including neoadjuvant therapy and adjuvant therapy, can greatly improve the outcomes of patients with GIST. The development of imatinib

offers new hope to patients with GIST.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Diagnosis; Molecular targeted therapy

Wei ZG, Han C, Li JD. Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(1): 65-69

摘要

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是消化系最常见的间叶组织源性肿瘤, 是一种潜在恶性的肿瘤。其临床表现缺乏特异性, 术前诊断上存在较大困难。近几年其发病机制已经逐渐被人们所认识, 诊断及治疗水平上也有了很大的提高。原癌基因 kit 突变是其主要发病机制之一。以CD117为代表的免疫组织化学染色在其诊断中作为一个重要的决定性因素。治疗上目前注重于综合治疗, 手术完整切除仍然是其首选治疗, 包括新辅助治疗及术后辅助治疗在内的分子靶向治疗的出现成为GIST治疗上的一次巨大进步, 甲磺酸伊马替尼等选择性酪氨酸激酶抑制剂的出现, 给GIST患者的治疗带来了新的希望。

关键词: 胃肠道间质瘤; 诊断; 分子靶向治疗

魏志刚, 韩超, 李健丁. 胃肠道间质瘤的诊断治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18(1): 65-69

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/65.asp>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化系最常见的间叶组织源性肿瘤, 具有非定向分化的特性, 为不成熟梭形细胞或上皮样细胞过度增殖形成^[1]。由于免疫组织化学及分子生物学的发展应用, 现已证实这类肿瘤起源于Cajal细胞(胃肠道间质干细胞)^[2], 具有 kit 或PDGFRA基因突变和干细胞因子受体KIT蛋白(CD117)或PDGFR α (胎盘源性生长因子 α)表达的生物学特征^[3]。其中 kit 的突变又包括外显子11、9、13、17突变等4种亚型, 而PDGFRA包括外显子18、12、14突变等亚型^[4,5]。 kit 的激活

背景资料

GIST占间叶组织源性肿瘤的多数, 形态上表现为梭形或/和上皮样细胞, 过去常被误诊为胃肠道的平滑肌源性或神经源性肿瘤。GIST的临床表现与肿瘤的部位、大小、是否引起梗阻、良恶性等有关。GIST的术前诊断仍较困难, 一是发病部位隐蔽; 二是临床表现缺乏特异性。GIST的治疗主要有手术、药物治疗及其他物理治疗手段, 常根据病变的性质和浸润范围分别处置, 强调综合治疗。GIST对放疗、化疗等辅助性治疗效果均不理想。

同行评议者

程英升, 教授, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

研究前沿
GIST性质判断目前仍存争议,比较一致的意见是良恶性的区分主要以肿瘤大小和核分裂为准,对临床上已出现肿瘤浸润、转移的GIST定为恶性并无异议。

存在于85%-90%的GIST患者中。在没有KIT突变的患者中可见PDGFRA的突变,但仍有5%-10%的患者没有以上两种变异^[6]。

间质瘤在人群中的发病率约为1/10万-2/10万人,占胃肠道肿瘤的1%-4%。该肿瘤最常发生于胃(60%-70%),其次为小肠(20%-30%),结直肠仅占5%,食管少于5%,偶有发生于腹膜后、肠系膜、网膜等。间质瘤的中位年龄为50-60岁,40岁以前少见,发病年龄越小,恶性的可能越大;无性别显著差异^[1,7,8],但小肠间质瘤以女性多见。鲜有家族聚集现象^[9]。一些与*kit*突变有关的综合征(如卡奈综合征)及多发性间质瘤已经被阐明,他们表现为:吞咽困难、皮肤色素沉着、Cajal细胞及肠肌层神经节细胞的增生。神经纤维瘤患者患GIST的风险更大^[10]。

1 病理组织学特征和生物学行为

GIST占间叶组织源性肿瘤的多数,形态上表现为梭形或/和上皮样细胞,过去常被误诊为胃肠道的平滑肌源性或神经源性肿瘤。GIST性质判断目前仍存争议,比较一致的意见是良恶性的区分主要以肿瘤大小和核分裂为准,对临床上已出现肿瘤浸润、转移的GIST定为恶性并无异议。但文献报道,一些体积小,组织为良性的GIST,术后仍有复发转移的可能,故认为所有的GIST均应看作是一种有复发转移潜能的肿瘤,并提议以“危险程度”来描述GIST的性质,参照Fletcher等提出的GIST恶性潜能分级标准,分为极低危险性(肿瘤直径 ≤ 2 cm,核分裂相 $< 5/50$ HPF);低危险性(肿瘤直径2-5 cm,核分裂相 $< 5/50$ HPF);中危险性(肿瘤直径 < 5 cm,核分裂相5-10/50 HPF或肿瘤直径5-10 cm,核分裂相 $< 5/50$ HPF);高危险性(肿瘤直径 > 5 cm、核分裂相 $< 5/50$ HPF或肿瘤直径 > 10 cm、任何核分裂相或核分裂相 $> 10/50$ HPF、任何肿瘤大小)^[11]。

2 临床表现

GIST的临床表现与肿瘤的部位、大小、是否引起梗阻、良恶性等有关。主要表现为呕血、黑便、腹部不适、饱胀感、腹痛、腹部肿块等非特异性症状,亦有恶心、呕吐,食欲下降,梗阻及体质量下降等症状。直径小于2 cm者,可无症状。约60%的十二指肠间质瘤可引起vater's壶腹梗阻,从而出现黄疸^[1,7]。

3 诊断

GIST的术前诊断仍较困难,一是发病部位隐蔽,

二是临床表现缺乏特异性。

3.1 影像学检查 各种影像学检查方法对GIST的诊断大多无定性价值。术前B超、内镜和X线胃肠道钡餐检查仍是最基本的检查方法,但往往只能发现病变部位。CT及MRI检查除能明确肿瘤的大小、部位及浸润范围外,尚可提供判断良恶性的参考指标。选择性血管造影在小肠GIST的定位和诊断中尤其具有不可替代的作用。PET是一种有效的且很有应用前景的诊断手段^[7,12]。

3.2 免疫组织化学 免疫组织化学是GIST诊断与鉴别诊断的决定条件,包括CD117、CD34、 α -SMA及PS-110等。CD117是决定性特征,GIST表达CD117阳性者达到90%以上。但应指出CD117阳性并不能判定GIST的良恶性。CD34在食管及大肠间质瘤中表达最高,特异性差。 α -SMA表达于20%-40%的CD34(-)GIST中,二者对CD117(-)的GIST有一定的诊断作用。PS-110可帮助区分神经鞘瘤与GIST^[13]。

3.3 超声内镜及其引导下的细针穿刺活检(EUS-FNA) 超声内镜检查是一种敏感的检查方法,用EUS-FNA来诊断的GIST准确性为91%,并避免了经皮穿刺活检引起腹膜种植的可能^[14]。多于进行酪氨酸激酶抑制剂的新辅助治疗或姑息治疗需病理结果支持时采用^[15,16]。

4 治疗

GIST的治疗主要有手术、药物治疗及其他物理治疗手段,常根据病变的性质和浸润范围分别处置,强调综合治疗。GIST对放疗、化疗等辅助性治疗效果均不理想。

4.1 手术切除 手术切除是最好的治疗方法,一旦GIST诊断成立,外科治疗的目的是完整切除肉眼可见及显微镜下病灶,避免肿瘤破裂的发生和获得阴性切缘^[15]。手术中确保肿瘤完整切除及避免肿瘤破裂较肿瘤广泛切除更有意义。对瘤体较大或术中瘤体有破损者,关腹前可行温热化疗(45℃-47℃蒸馏水加丝裂霉素10 mg浸泡10 min),以预防术后复发^[17]。

4.1.1 手术方式: 应根据肿瘤的大小、部位及良恶性等选择手术方式。最佳的手术方式应该是包括肿瘤组织和周围部分正常组织在内的整块切除,如有周围组织或脏器受累,应一并切除。

4.1.2 手术范围: 不宜过大亦不宜过小。主要通过肿瘤良恶性来决定手术范围。对于良性患者局部切除已无异议,只要能完全切除肉眼可见肿瘤,行局部楔形切除就能达到与规则胃肠切除

相似的效果,但仍须做切缘冰冻检查^[7].而近年由于对间质瘤潜在恶性的认识,局部及楔形切除的较少,而胃大部切除被视为比较稳妥、有效的方法^[18].目前多数学者认为恶性以腹腔种植和血行转移为主,鲜有淋巴结转移,故大多认为无需行淋巴结清扫,行胃肠的局部切除即可,如果区域淋巴结有转移,淋巴结清扫能减少局部复发率和提高存活率时,可以进行淋巴结清扫^[19].小肠GIST恶性程度高,要多切除肠管,所属淋巴结不宜扩大清扫,术后因淋巴转移复发的病例并不多见^[18].

4.1.3 不同部位间质瘤的手术特点: (1)胃: 肿瘤<3 cm可行局部或楔形切除, 3-5 cm应根据所在部位且胃楔形切除或胃大部切除, 而>5 cm者均应行胃大部切除. 但切缘距瘤体应>3 cm, 以保证切缘阴性^[14,18]. (2)小肠: 由于小肠间质瘤恶性程度高, 所以首次切除至关重要. 另外小肠间质瘤要较胃间质瘤更易破溃, 手术进腹后常有多发及自行破溃现象或包膜不完整. 十二指肠间质瘤较小的可行腔内切除, 缝合后无狭窄即可; 少数浸润性生长的恶性GIST, 胰十二指肠切除或范围更大的手术也不可避免^[20]; 空回肠GIST两端切缘应距肿瘤10 cm以上^[14]. 有时肿瘤与肠系膜血管成为一体, 肿瘤可能无法切除, 可用药后再考虑二次手术. 回肠易见多发肿瘤, 有时肿瘤易在腹腔、直肠膀胱陷窝内多发转移结节. 这些小结节术中应尽量肉眼摘除, 残余者服用药物治疗^[18]. (3)结、直肠间质瘤: 结肠肿瘤往往位于黏膜下, 位置相对固定, 可行左半或右半结肠切除术. 直肠间质瘤较为复杂, 一般来讲位于距肛门5 cm以上者可以行前切除, 切缘1 cm已足够, 几乎不会出现黏膜下浸润. 位于距肛门5 cm以下肿瘤诊断及处理均较困难, 肿瘤<2 cm可行局部切除, >2 cm原则上能保肛尽量行保肛治疗, 但病理冰冻切片常不能给予确切诊断, 此时保肛还是弃肛是外科医生所难决断的难题^[18].

4.1.4 GIST的微创外科治疗: 胃GIST微创手术的方式主要有4种: 内镜下切除技术、腹腔镜胃内切除技术、腹腔镜切除技术和腹腔镜与内镜联合切除技术. 因前两种技术有切除范围不足的可能, 又有并发出血和穿孔的风险, 所以应用较少. 而内镜、腹腔镜相结合的方法, 对部位判断更加准确. 根据探查的结果决定选择腹腔镜胃楔形切除术或腹腔镜经胃腔肿瘤外翻切除术. 腹腔镜小肠间质瘤的手术方式分完全腹腔镜下和腹腔镜辅助下小肠肠段切除, 两者的区别是

在腹腔内、还是在体外完成小肠肠段切除与消化系重建^[21].

临床研究已证实腹腔镜胃和小肠手术具有创伤小、恢复快的优势. 肿瘤大小并不影响腹腔镜治疗的实施, 但肿瘤若太大需要延长腹部切口才能取出体外, 这样会失去腹腔镜微创的优势. 因此, 腹腔镜手术治疗GIST还是以小于5 cm的肿瘤为宜. 但亦有学者认为, 腹腔镜手术发生肿瘤破裂和腹腔种植的风险高于开腹手术, 一般不建议选择, 可在腔内肿瘤较小(≤ 2 cm)考虑使用腹腔镜手术^[15].

4.2 分子靶向治疗

4.2.1 新辅助治疗: 新辅助治疗指的是在外科手术之前采用的术前辅助治疗, 在GIST的治疗中, 新辅助治疗主要指新辅助应用选择性酪氨酸激酶抑制剂(TKI)制剂的靶向治疗, 以甲磺酸伊马替尼为代表^[4]. 对于较大的难以切除的肿瘤通过新辅助治疗可以获得良好的切除机会, 间质瘤在进展期或复发、转移性GIST患者, 利用TKI制剂进行新辅助治疗取得了很好的效果^[22,23]. 研究表明, TKI新辅助治疗的疗效与后续手术治疗效果及生存率存在显著相关性, 如果患者经过新辅助治疗仍出现疾病进展, 则不适合进行手术治疗^[24]. 由于评估肿瘤反应的困难以及原发性耐药的风险, 新辅助治疗不能作为一种常规治疗, 并且只能由在肉瘤及GIST治疗中有经验的医师进行^[25].

4.2.2 术后辅助治疗: 大约85%的原发GIST患者可接受根治性手术切除, 但术后2年内复发率高于50%, 5年生存率在50%左右. 所以如何降低复发率成为我们关注的重点. 研究表明: TKI新辅助治疗及手术切除后, 应继续TKI辅助治疗^[26]. 确诊为GIST且直接手术后, 高复发风险的患者应考虑行TKI辅助治疗^[23], 但持续时间目前尚无定论.

4.2.3 甲磺酸伊马替尼耐药及其对策: 尽管KIT, PDGFR α 受体都是酪氨酸激酶抑制剂STI571(甲磺酸伊马替尼)的作用靶点, 然而不到20%的患者最初就对治疗抵抗, 即原发性耐药; 还有部分患者在接受STI571治疗最初有效后2年相继出现继发性耐药. KIT, PDGFR α 的突变类型与耐药密切相关^[4]. 对于耐药患者主要措施: (1)提高STI571的剂量, 虽然不能增加客观缓解率, 但是有证据表明可以延长无进展生存时间(PFS), 当然不良反应也增加. (2)二线药物的应用, 2006-01, FDA新批准Sunitinib(SUI1248)用于

相关报道
目前多数学者认为恶性以腹腔种植和血行转移为主, 鲜有淋巴结转移, 故大多认为无需行淋巴结清扫, 行胃肠的局部切除即可, 如果区域淋巴结有转移, 淋巴结清扫能减少局部复发率和提高存活率时, 可以进行淋巴结清扫.

同行评价
胃肠道(外)间质瘤的认识近年来不断被引起重视,传统认识是平滑肌瘤或肉瘤,加强对其病理了解和影像诊断表现或特点非常意义。

STI571耐药GIST的二线治疗^[27-29]。

4.2.4 甲磺酸伊马替尼的不良反应:可发生水肿、恶心呕吐、白细胞减少、皮疹、贫血、转氨酶升高、肿瘤出血和流泪等。有报道称其可以导致骨髓增生异常综合征^[30]。尽管许多患者对伊马替尼有反应,但不应该中断该药的治疗,除非肿瘤进展、患者无法耐受以及患者拒绝^[31]。

5 复发转移处理

85%的GIST术后复发或转移,多局限于腹腔,以肝脏和腹膜多见,罕见于肺、胸膜及骨骼。研究发现:至今为止,男性比女性更易发生转移^[9]。对于肝脏转移者,因肝转移瘤具有多发性、跨肝段及隐匿性等特点,大多无肝硬化背景,行手术治疗时常行较大范围的规则性切除。且由于GIST属于富血管肿瘤,可进行肝动脉栓塞化疗术(TACE),常用介入化疗药物有顺铂、多柔比星和丝裂霉素,栓塞剂如:明胶海绵、液碘油和聚乙烯乙醇颗粒等。对于肝脏转移还可实施局部减瘤,如注射无水乙醇、射频消融(RFA)、微波消融及手术切除^[27,32,33]。对于腹膜浸润转移,腹腔灌注化疗有一定疗效,可选用多柔比星、米托蒽醌及顺铂等药物,2-3 wk 1次,共4-6次。术后复发转移者再次手术切除可以延长生命,不要轻易放弃手术。对无法手术切除的复发转移GIST,可应用伊马替尼治疗,某些患者可能重获手术机会。若能手术,尽可能完整切除肿瘤,并获得1 cm的无瘤切缘。

6 预后

与肿瘤大小、有丝分裂数、肿瘤位置、肿瘤是否破裂、基因突变类型及是否有临床症状等很多因素有关^[11,34-37]。Ki-67、S-100、CD44、Bcl-2、P53等指标亦与预后有一定相关性^[34]。性别上无明显差异,但胃的恶性间质瘤男性预后差于女性^[9]。GIST完全切除术后5年生存率为32%-63%,3年生存率为75%;不完全切除者为9%;转移性GIST的中位生存时间为20 mo;局部复发的中位生存期为9-12 mo^[7],但分子靶向治疗的出现及应用提高了患者的5年生存率^[38]。在相似大小及有丝分裂速度下,胃的恶性程度要小于小肠^[1,8]。由于GIST具有动态的非定向性分化的特性,因此,即使是良性的GIST手术切除若干年后仍有复发的可能,故均应定期随访,并应重视综合治疗。

7 结论

近几年,我们对GIST的认识从各个方面都有了

很大的提高。甲磺酸伊马替尼的出现对胃肠道间质瘤的治疗上产生了重大的影响。现如今,GIST的综合诊疗已经越来越受到人们的重视。因所有GIST都有复发和转移的风险,即都具有低度或潜在恶性,故手术仍是确诊后的首要选择。结合新辅助治疗及辅助治疗,患者的术后5年生存率有了明显的提高,那些不适宜手术的患者在辅助治疗后也取得了宝贵的手术机会。对于部分患者对STI571的耐药,分子生物学及分子遗传学的发展已逐步阐明其耐药机制,舒尼替尼等二线药的出现给患者带来了新的曙光。相信随着研究的不断深入,会有更多更好的办法应用于GIST的治疗,我们对此充满信心。

8 参考文献

- 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. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68
- 李金丽, 王仁本, 于金明. 胃肠间质瘤诊治进展. *中华肿瘤防治杂志* 2006; 13: 1591-1594
- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, Corless CL, Debiec-Rychter M, DeMatteo RP, Ettinger DS, Fisher GA, Fletcher CD, Gronchi A, Hohenberger P, Hughes M, Joensuu H, Judson I, Le Cesne A, Maki RG, Morse M, Pappo AS, Pisters PW, Raut CP, Reichardt P, Tyler DS, Van den Abbeele AD, von Mehren M, Wayne JD, Zalcberg J. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5 Suppl 2: S1-S29; quiz S30
- Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2007; 38: 679-687
- Lasota J, Stachura J, Miettinen M. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. *Lab Invest* 2006; 86: 94-100
- Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, Blay JY, Leyvraz S, Stul M, Casali PG, Zalcberg J, Verweij J, Van Glabbeke M, Hagemeijer A, Judson I. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093-1103
- 王全红, 王金桃, 乔英, 杜晓平, 李楠, 李华兵, 李建明, 李健丁, 杨晓棠, 杨敏玲, 宋建波, 张华, 张瑞平, 武志峰, 郭军红, 靳宏星, 魏志刚. 胃肠道间质瘤影像诊断. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2-3, 15, 17, 59-78
- Miettinen M, Makhoul H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 477-489
- Cichoż-Lach H, Kasztelan-Szczerbińska B, Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment.

- Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 216-221
- 10 Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarraf L, Besmer P, Antonescu CR. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. *Mod Pathol* 2005; 18: 475-484
 - 11 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 81-89
 - 12 Ye YJ, Gao ZD, Poston GJ, Wang S. Diagnosis and multi-disciplinary management of hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 787-792
 - 13 Parfitt JR, Streutker CJ, Riddell RH, Driman DK. Gastrointestinal stromal tumors: a contemporary review. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 837-847
 - 14 何裕隆. 胃肠间质瘤外科治疗的选择. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 15-16
 - 15 季加孚. 小肠间质瘤的诊断与治疗. *临床外科杂志* 2008; 16: 509-511
 - 16 Ha CY, Shah R, Chen J, Azar RR, Edmundowicz SA, Early DS. Diagnosis and management of GI stromal tumors by EUS-FNA: a survey of opinions and practices of endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1039.e1-1044.e1
 - 17 吴斌, 邱辉忠, 肖毅, 林国乐, 赵玉沛. 胃间质瘤的手术治疗. *中华现代手术学杂志* 2005; 9: 183-185
 - 18 师英强, 杜春燕. 胃肠间质瘤的外科治疗问题. *肿瘤研究与临床* 2006; 18: 518-520
 - 19 戴冬秋, 马振海. 胃间质瘤的外科治疗. *中国实用外科杂志* 2006; 26: 580-582
 - 20 张信华, 何裕隆. 十二指肠间质瘤的诊治和讨论. *中华普通外科学文献(电子版)* 2008; 2: 317-319
 - 21 胡伟国, 马君俊, 陆爱国, 王明亮, 李健文, 减璐, 董峰, 郑民华. 腹腔镜手术治疗胃和小肠间质瘤. *中华胃肠外科杂志* 2007; 10: 35-38
 - 22 Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, Pollock RE, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, Trent J, Patel SR, Raymond K, Feig BW. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 14-24
 - 23 顾晋, 姚云峰. 胃肠间质瘤新辅助与术后辅助治疗. *中华普通外科学文献(电子版)* 2008; 2: 262-264
 - 24 DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007; 245: 347-352
 - 25 Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, McClure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciort R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-578
 - 26 Gronchi A, Fiore M, Miselli F, Lagonigro MS, Coco P, Messina A, Pilotti S, Casali PG. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007; 245: 341-346
 - 27 廖世兵, 秦叔逵. 胃肠道间质瘤的现状和未来. *肿瘤研究与临床* 2006; 18: 529-533
 - 28 Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-1338
 - 29 Goodman VL, Rock EP, Dagher R, Ramchandani RP, Abraham S, Gobburu JV, Booth BP, Verbois SL, Morse DE, Liang CY, Chidambaram N, Jiang JX, Tang S, Mahjoob K, Justice R, Pazdur R. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1367-1373
 - 30 Pitini V, Arrigo C, Sauta MG, Altavilla G. Myelodysplastic syndrome appearing during imatinib mesylate therapy in a patient with GIST. *Leuk Res* 2009; 33: e143-e144
 - 31 Samelis GF, Ekmektzoglou KA, Zografos GC. Gastrointestinal stromal tumours: clinical overview, surgery and recent advances in imatinib mesylate therapy. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 942-950
 - 32 Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, Pollock RE, Ellis LM, Curley SA. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Arch Surg* 2006; 141: 537-543; discussion 543-544
 - 33 Kobayashi K, Gupta S, Trent JC, Vauthey JN, Krishnamurthy S, Ensor J, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, Murthy R, McRae SE, Hicks ME. Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response, survival, and prognostic factors. *Cancer* 2006; 107: 2833-2841
 - 34 Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-1419
 - 35 Takahashi T, Nakajima K, Nishitani A, Souma Y, Hirota S, Sawa Y, Nishida T. An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 369-374
 - 36 Hassan I, You YN, Shyyan R, Dozois EJ, Smyrk TC, Okuno SH, Schleck CD, Hodge DO, Donohue JH. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 52-59
 - 37 Lasota J, vel Dobosz AJ, Wasag B, Wozniak A, Kraszevska E, Michej W, Ptaszynski K, Rutkowski P, Sarlomo-Rikala M, Steigen SE, Schneider-Stock R, Stachura J, Chosia M, Ogun G, Ruka W, Siedlecki JA, Miettinen M. Presence of homozygous KIT exon 11 mutations is strongly associated with malignant clinical behavior in gastrointestinal stromal tumors. *Lab Invest* 2007; 87: 1029-1041
 - 38 Kosmadakis N, Visvardis EE, Kartsaklis P, Tsimara M, Chatziantoniou A, Panopoulos I, Erato P, Capsambelis P. The role of surgery in the management of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the era of imatinib mesylate effectiveness. *Surg Oncol* 2005; 14: 75-84

编辑 李军亮 电编 何基才