

## 指南(共识)解读

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.06.13

# NCCN《软组织肉瘤临床实践指南(2017年第2版)》 胃肠间质瘤内容介绍与更新解读

汪明,曹晖

**【摘要】** 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)的诊断和治疗已日趋标准化和规范化。近10余年来,随着分子水平发病机制的揭示和小分子酪氨酸激酶受体抑制剂的成功应用,GIST已经成为精准医疗时代最经典的实体肿瘤靶向治疗成功范例之一。2017年2月,美国国家综合癌症网络(NCCN)发布了最新版的《软组织肉瘤临床实践指南(2017年第2版)》,与既往版本相比,新版指南中GIST部分内容主要更新了GIST的影像学评估及恶性潜能评估方面的内容,并在讨论章节中,根据新的循证医学证据,提出了基因分型与GIST病人预后的相关性,突出了腹腔镜手术在GIST治疗中的地位。

**【关键词】** 胃肠间质瘤;美国国家综合癌症网络;指南  
中图分类号:R6 文献标志码:A

## Updates and interpretations of the NCCN Clinical Practice Guidelines (2017 second version) on gastrointestinal stromal tumor

WANG Ming, CAO Hui.

Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: CAO Hui, E-mail: caohuishcn@hotmail.com

**Abstract** The diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST) is getting more and more standardized. In the last decade, due to the revelation of the molecular mechanism of its tumorigenesis, as well as the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors, GIST has become well known as one of the most classical models of targeted therapy on solid tumor in the precision medicine era. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) issued the latest version of clinical practice guideline on GIST in Feb. 2017. The updated guideline standardized the principle of imaging and updated the predictor of GIST biological behavior. Given the newly

emerged evidence from clinical trials, in the discussion chapter, the updated guideline also highlighted the prognostic value of mutational characteristics and the role of laparoscopic surgery in the treatment of GIST. The paper provides interpretations of the updates, aiming to improve the clinical practice of GIST.

**Keywords** gastrointestinal stromal tumor; National Comprehensive Cancer Network; guideline

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化道最常见的间叶源性肿瘤。近20年前,GIST中存在KIT基因功能获得性的突变的这一发现极大地推动了GIST的研究步伐<sup>[1]</sup>。目前,以甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate, IM)为代表的小分子酪氨酸激酶受体抑制剂(TKI)已经成功应用于复发转移性GIST及具有显著复发风险GIST的治疗,大大改善了GIST病人的生存<sup>[2]</sup>。在当今的“精准医学”时代背景下,GIST的这种针对特定基因的靶向药物治疗经常被研究者们作为一个值得参考的成功范例。

2017年1月和2月,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)相继发布了《软组织肉瘤临床实践指南》(简称“指南”,下同)的2017年第1版和第2版(以下简称“新版指南”)。这两个版本的指南之间只是存在软组织肉瘤其他部分内容的微调,GIST部分内容并无改动。但是与既往版本相比,新版指南还是有不少更新之处。新版指南中更新了GIST的影像学评估及恶性潜能评估方面的内容,并在讨论章节中,根据新的循证医学证据,提出了基因分型与GIST病人预后的相关性;针对以往对腹腔镜手术的作用与评价,新版指南突出了腹腔镜手术在GIST治疗中的地位。本文拟对新版指南做一介绍并对其中主要更新加以解读。

与既往版本一致的是,GIST部分的内容包括如下几个部分:(1)临床诊疗流程(以流程图的形式直观描述GIST的临床诊疗路径)。(2)临床诊疗原则(包括活检原则、生物学行为预测原则、病理学评估原则及外科手术原则)。(3)讨论部分(结合最新循证医学证据对GIST临床诊疗进行细致阐述)。

作者单位: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,E-mail:caohuishcn@hotmail.com

## 1 临床诊疗流程

同历史版本一致,新版指南以7张流程图的形式概括了GIST的诊疗,涵盖GIST的初始评估、直径 $< 2\text{ cm}$ 的胃极小GIST的诊治、GIST活检后治疗、潜在可切除GIST的术前治疗、不可切除或复发转移GIST的治疗、GIST的术后治疗及随访,以及GIST进展期的治疗。

**1.1 GIST的初始评估** 指南主张所有GIST病人需要接受具有肉瘤诊疗经验的多学科综合治疗协作组(MDT)的评估,根据肿瘤是局限性可切除还是不可切除或转移性的,来决定进一步处理原则。对于局限可切除或潜在可切除的GIST,需要评估病人是否可能从术前IM治疗中获益,从而决定是直接手术还是使用术前IM治疗。对于拟行术前IM治疗或不可切除或转移性GIST,则进入GIST活检后治疗的临床路径。在这一部分流程图中,指南强烈推荐进行KIT/PDGFR $\alpha$ 基因突变检测,并强调了拟进行药物治疗时突变检测的重要性。

**1.2 直径 $< 2\text{ cm}$ 的胃极小GIST的诊治** 由于内镜检查的普及,临床上有不少无症状的胃小GIST被检出,这部分GIST的临床处理有其特殊性,因此指南特别针对这部分GIST制定诊疗流程,具体为根据内镜超声引导下细针穿刺活检(EUS-FNA)及影像学手段评估肿瘤危险度,尤其是内镜超声(EUS)下的一些特征如边缘不规则、囊性变、溃疡形成、强回声灶以及异质性等往往提示肿瘤具有更高危险度。对于合并EUS下高危因素的GIST建议手术切除,反之可考虑定期的EUS随访。

**1.3 GIST活检后治疗** IM用于GIST治疗必须先取得明确的病理活检,因此,指南推荐这部分拟考虑接受IM治疗的GIST首先通过合适的手段(见后述)取得病理活检,然后根据病理学检查结果结合手术可切除性决定直接手术或IM治疗。此处指南指出IM术前治疗可能会影响对GIST复发风险的准确评估,因此,仅适用于通过药物治疗可实现肿瘤降期,进而降低手术并发症发生率的病例。指南也强调了推荐进行基因检测,因为基因表型有助于预测药物治疗反应。另外,指南指出潜在可切除而接受IM术前治疗的病人可能会在治疗过程中迅速进展为不可切除,因而必须密切监测。

**1.4 潜在可切除GIST的术前治疗** 对于可通过IM术前治疗降低手术并发症发生率的这部分潜在可切除的GIST,指南推荐通过基线的影像学评估后开始IM治疗,在兼顾治疗反应和病人耐受性的基础上,由肿瘤内科和外科医师共同判断外科手术的最佳时机(一般在药物治疗实现最大反应后出现疾病持续稳定时)。影像学评估中出现疾病进展的病例如存在手术机会者可行手术切除,反之则进入进展期GIST的诊疗流程(后述)。在此处,指南指出由于不同基因表型(包括KIT基因11外显子突变、KIT基因9外显子突变、PDGFR $\alpha$ 基因非D842V突变、PDGFR $\alpha$ 基因D842V突变、野生型、继发突变型及SDH缺乏型等)对于IM治疗反应不尽相同,因此,再次强调建议基因突变检测。关于药物治疗

反应的评估,指南指出有些情况下肿瘤体积的增大并不一定提示药物治疗无效,CT影像中病灶的密度也是评估药物治疗反应的重要指标。IM治疗期间的影像学评估一般选择每隔8~12周进行全腹部增强CT或MRI检查,正电子发射计算机断层(PET)有助于在药物治疗开始后2~4周内早期判断药物反应或用于CT及MRI无法明确判断药物反应时进行辅助诊断,但一般无须利用PET进行常规的随访。

**1.5 不可切除或复发转移GIST的治疗** 不可切除或复发转移GIST的治疗流程与潜在可切除GIST的术前治疗基本一致,具体为通过基线的影像学评估后开始IM治疗,IM治疗过程中如果疾病缓解或稳定的病例经过外科评估存在手术机会则选择手术切除,反之继续IM治疗;对于手术病例,IM治疗可以一直持续到手术前,并在术后可恢复进食后即恢复IM治疗,而其他靶向治疗(如舒尼替尼或瑞戈非尼)则应在术前至少1周停药,并根据术后恢复情况决定何时恢复治疗。疾病进展病例的治疗参照GIST进展期的治疗(后述)。指南在此处指出目前尚无关于手术改善转移性GIST预后的明确证据,目前正在进行中的一些前瞻性随机对照临床研究将有助于回答这一问题。

**1.6 GIST的术后治疗及随访** 在这部分,指南根据不同的术后转归状态(根治性切除、肉眼可见残留或转移性)及是否接受过IM术前治疗制定了相应的临床路径。概括来说低复发风险且未接受过术前治疗的病例建议随访观察;具有显著复发风险(中度或高度复发风险)病例或接受过术前治疗的根治性切除病例建议IM治疗,一旦复发参照不可切除或复发转移GIST的治疗;非根治性切除或转移性病例均应接受术后IM治疗,一旦疾病进展参照GIST进展期的治疗(后述)。关于药物治疗时限,指南指出对于接受过术前IM治疗并获得根治性切除的病例,目前已有的小样本临床研究数据支持术后继续IM治疗2年。对于存在显著复发风险病例,指南引用了SSGXV III/AIO及ACOSOG Z9001这两个最经典的辅助治疗临床研究结论,建议至少36个月的术后治疗。关于随访策略,指南推荐根治性切除后病例术后5年内每3~6个月进行健康查体及影像学检查,5年后改为每年1次检查;非根治性手术病例建议每3~6个月进行健康查体及影像学检查直至疾病进展。对于极小的(直径 $< 2\text{ cm}$ )的GIST,指南认为可采用更低频率的复查随访策略。

**1.7 GIST进展期的治疗** 指南建议,局限性进展的GIST可选的治疗选择包括:(1)在维持原剂量IM治疗的同时,对局部进展病灶采取手术切除(如果可行)、射频消融/血管栓塞/化疗栓塞或姑息性放射治疗(针对少数骨转移病例)。(2)IM加量。(3)换用舒尼替尼。广泛性进展的GIST在体力状态许可情况下(PS评分0~2分)可选择IM加量或换用舒尼替尼。如果经影像学评估疾病持续进展,可选的治疗策略包括瑞戈非尼、入组临床研究、选用其他有限数据证实有效的靶向药物或最佳支持治疗。指南指出,既往临床经验显示,终止酪氨酸激酶受体抑制剂(TKI)治疗可能会

加速疾病进展速度并引起临床症状加重,因此即使对于进展期病例,也不应中断TKI治疗,而应将此作为维持终生的最佳支持治疗的一部分以控制临床症状。

## 2 临床诊疗原则——病理学评估原则及外科手术原则

### 2.1 GIST的活检原则及生物学行为预测原则

由于GIST质地软而脆弱,推荐行原发部位的EUS-FNA活检。经皮穿刺存在出血和腹腔内播散种植的风险,因此,仅适用于转移性GIST的活检。由于在术前治疗开始之前必须取得明确的GIST诊断,因此,对于这类病例必须活检。指南强烈建议对活检标本行KIT和PDGFRA基因的突变检测,对于缺乏上述两种基因突变的病例(野生型),建议行SDH基因的胚系突变检测。GIST的病理学特征(如肿瘤大小及核分裂像)可以评估肿瘤的转移风险,除此以外,还可结合肿瘤的部位进行GIST的危险度分层:胃GIST生物学行为相对惰性,尤其直径<2cm的胃GIST几乎全为良性;小肠GIST肿瘤侵袭性要高于胃GIST;结肠GIST多发于直肠,具有侵袭性生物学行为,具有核分裂活性的结肠GIST即使直径<2cm也会发生复发或转移。虽然KIT或PDGFRA基因的特异突变类型与GIST肿瘤表型存在一定相关性,但基因突变分析不能用于肿瘤的个体化生物学行为预测。

新版指南对胃及小肠GIST的生物学行为预测表格进

表1 新版指南中胃GIST的生物学行为预测表格

肿瘤直径	核分裂像计数	预测的生物学行为
≤2 cm	≤5/50 HPF <sup>1)</sup>	转移发生率:0
≤2 cm	>5/50 HPF(新增)	转移发生率:0 <sup>2)</sup>
>2 cm, ≤5 cm	≤5/50 HPF(新增)	转移发生率:1.9%
>2 cm, ≤5 cm	>5/50 HPF	转移发生率:16%
>5 cm, ≤10 cm	≤5/50 HPF	转移发生率:<3.6%(更改)
>5 cm, ≤10 cm	>5/50 HPF	转移发生率:55%
>10 cm	≤5/50 HPF	转移发生率:12%
>10 cm	>5/50 HPF	转移发生率:86%

注:1)HPF(High-Power Field):高倍镜视野;2)基于小样本回顾性数据

表2 新版指南中小肠GIST的生物学行为预测表格

肿瘤直径	核分裂像计数	预测的生物学行为
≤2 cm	≤5/50 HPF <sup>1)</sup>	转移发生率:0
≤2 cm	>5/50 HPF(新增)	转移发生率:50% <sup>2)</sup>
>2 cm, ≤5 cm	≤5/50 HPF	转移发生率:4.3%~8.3%(更改)
>2 cm, ≤5 cm	>5/50 HPF	转移发生率:50%~73%(更改)
>5 cm, ≤10 cm	≤5/50 HPF	转移发生率:24%(更改)
>5 cm, ≤10 cm	>5/50 HPF	转移发生率:85%
>10 cm	≤5/50 HPF(新增)	转移发生率:34%~52%
>10 cm	>5/50 HPF	转移发生率:86%~90%

注:1)HPF(High-Power Field):高倍镜视野;2)基于小样本回顾性数据

行了更新,详见表1及表2。

### 2.2 GIST的病理学评估原则

GIST的病理学诊断基于形态学观察和免疫组化染色,CD117、DOG1和CD34是GIST常用的免疫组化标记物。KIT和PDGFRA基因野生型的病例需要考虑行进一步检测,包括SDHB免疫组化染色、BRAF突变检测及SDH基因突变检测。肿瘤大小及核分裂像计数被用于评估GIST的恶性潜能,核分裂像计数需要在肿瘤增殖活性最明显的区域进行。GIST中存在KIT或PDGFRA基因突变的频率分别约80%及5%~10%,另有约10%~15%的GIST缺乏上述基因突变,其中大部分存在SDH的功能失活(基因突变或表观静默造成),可通过SDHB免疫组化染色进行检测,小部分SDH表达的野生型GIST存在BRAF的活性突变。KIT或PDGFRA基因突变所致的蛋白异常表达会引起持续性的酪氨酸激酶活性。由于上述基因特定区域的突变与TKI药物反应相关,因此,TKI治疗前应当行基因突变分析。SDH突变的GIST具有如下特征:一般发生于胃,多见于年轻病人,易发生淋巴结或远处转移,生长缓慢,通常对IM治疗不敏感。对于进展期GIST,约90%KIT基因11外显子突变病人可从IM治疗中获益,约50%KIT基因9外显子突变病人可从IM治疗中获益且高剂量(800 mg/d)IM治疗可增加药物反应的可能性。PDGFRA基因突变一般对IM治疗有反应,但PDGFRA D842V突变为例外(耐药突变类型)。野生型GIST中仅小部分可从IM治疗中获益。KIT或PDGFRA基因的继发突变往往是继发耐药的原因。舒尼替尼可用于IM治疗失败或无法耐受者,瑞戈非尼适用于IM及舒尼替尼治疗失败者。

### 2.3 GIST的手术原则

原发(可切除)GIST的手术原则包括完整切除肿瘤保证切缘的组织学阴性,避免肿瘤破裂,大多情况下仅须行节段性或楔形切除,一般不行淋巴结清扫(但在SDH缺乏型GIST须清扫可疑肿大的淋巴结),若术后病理提示镜下切缘阳性一般不考虑行再次手术。原发GIST的手术应尽量保留器官功能并避免行复杂的多器官联合切除(包括腹会阴联合切除),否则应通过MDT讨论评估IM术前治疗的必要性。腹腔镜手术可由有经验的医师选择性地应用于合适解剖部位的GIST(包括胃大弯或前壁、空肠或回肠),腹腔镜手术遵循开放手术的肿瘤学原则,切除标本须置入标本袋。

不可切除或转移性GIST首选IM治疗,手术适应证包括IM耐药的局限进展病灶及IM术前治疗后取得良好疗效的晚期GIST。

## 3 更新解读

新版指南相较于上一版指南在临床诊疗流程方面做出几点更新,介绍如下。

### 3.1 影像学评估的规范及整合

这一更新的基础是新版指南在软组织肉瘤总的诊疗原则中新增一个章节:SARC-A影像学原则,在这一总则中详细描述了针对包括

GIST在内的各类软组织肿瘤相应的影像学评估原则。具体为:(1)在初始评估流程时,对于直径 $<2\text{ cm}$ 的胃GIST推荐使用腹或盆腔CT,对于其他GIST推荐使用腹/盆腔CT和(或)MRI,并可考虑通过X光胸片或胸部CT进行胸部检查。(2)在药物反应评估时,首先通过腹/盆腔CT和(或)MRI建立基线评估。如果选择PET-CT进行随访则进行基线PET-CT评估,但PET-CT并不可用于替代CT检查。腹/盆腔CT和(或)MRI的复查周期一般为8~12周,在药物反应良好的病例可降低复查的频率。在潜在可切除GIST的术前治疗过程中,如果需要早期判断药物反应可在治疗开始2~4周进行PET检查。疾病的进展应基于腹/盆腔CT和(或)MRI加以临床解读,在腹/盆腔CT和(或)MRI结果有疑问时可选用PET-CT检查。(3)在随访时,根治性手术后病例应每3~6个月接受腹/盆腔CT检查,持续3~5年,后转为每年1次;对极小GIST(直径 $<2\text{ cm}$ ),降低随访复查频率是可行的;非根治性切除或术中发现已存在转移病例应持续接受每3~6个月腹/盆腔CT检查;进展期疾病治疗后的疗效评估采用腹/盆腔CT和(或)MRI,仅对上述检查结果有疑问时选用PET-CT检查。

另外,新版指南在不可切除或复发转移GIST的治疗流程图中增加了IM用药前的基线影像学评估,这进一步规范了晚期GIST的临床处理。

**3.2 GIST恶性潜能评估表的更新** 新版指南继上一版本对胃及小肠GIST的恶性潜能评估表做出更新后,再次做出更新。将恶性潜能评估表的第3列内容由“转移或肿瘤相关病死率”一致改为“转移发生率”。更新后的胃GIST恶性潜能评估表新增“肿瘤 $\leq 2\text{ cm}$ ,核分裂像计数 $>5/50\text{HPF}$ ”及“肿瘤 $>2\text{ cm}$ 且 $\leq 5\text{ cm}$ ,核分裂像计数 $\leq 5/50\text{HPF}$ ”两行,并对“肿瘤 $>5\text{ cm}$ 且 $\leq 10\text{ cm}$ ,核分裂像计数 $\leq 5/50\text{HPF}$ ”这一行的预测转移发生率数据进行修改。更新后的小肠GIST恶性潜能评估表新增“肿瘤 $\leq 2\text{ cm}$ ,核分裂像计数 $>5/50\text{HPF}$ ”及“肿瘤 $>10\text{ cm}$ ,核分裂像计数 $\leq 5/50\text{HPF}$ ”两行,并对“肿瘤 $>2\text{ cm}$ 且 $\leq 5\text{ cm}$ ,核分裂像计数 $\leq 5/50\text{HPF}$ ”、“肿瘤 $>2\text{ cm}$ 且 $\leq 5\text{ cm}$ ,核分裂像计数 $>5/50\text{HPF}$ ”及“肿瘤 $>5\text{ cm}$ 且 $\leq 10\text{ cm}$ ,核分裂像计数 $\leq 5/50\text{HPF}$ ”这3行的预测转移发生率数据进行修改。

回顾历年指南这部分内容更新历程,自2015年更新后,本指南便摒弃了原先使用的良性、极低恶性、中度恶性、高度恶性的分组表述(主要基于改良NIH标准<sup>[3]</sup>),而采用了基于AFIP危险度分层标准<sup>[4]</sup>的恶性潜能评估表,并在后续版本中不断加以完善并对预测的转移发生率数据加以更新。这提示NCCN充分肯定AFIP危险度分层标准的临床实用价值,并通过每年的更新完善不断提高这一恶性潜能评估表的可操作性。与历史版本相比,新版指南中的这一表格中每一行不再存在任何重叠,且并未遗漏任何临床可能遇到的肿瘤类型(即使是极为罕见的如:肿瘤直径 $\leq 2\text{ cm}$ ,核分裂像计数 $>5/50\text{HPF}$ )。直至今日,GIST的生物学行为预测仍是GIST研究领域的一大难题,虽然目前

已有各类用于GIST生物学行为的标准,如改良NIH标准、AFIP标准及一些基于数学模型的工具如复发风险热图<sup>[5]</sup>、MSKCC列线图<sup>[6]</sup>及Rossi列线图<sup>[7]</sup>等,但尚未形成统一标准。就预测精度而言,其中AFIP标准在不少研究中显示出较改良NIH标准有一定优势<sup>[8-9]</sup>。目前,国内临床上仍较多使用更简便易记的改良NIH危险度分层表,是否在今后的工作中需要加以调整值得我国临床工作者加以思考。

**3.3 提出基因分型与GIST病人预后的相关性** 虽然新版指南在GIST活检原则部分指出基因突变分析尚不能用于肿瘤的个体化生物学行为预测。但在后续的讨论部分章节,新版指南较上一版本新增引用了一项基于1056例GIST的Contica GIST研究的结果,该研究发现GIST的基因表型是病人预后的独立危险因素,KIT基因9外显子突变、KIT基因11外显子缺失突变、非胃部位、肿瘤直径大及核分裂像计数高于GIST病人不良预后相关,而PDGFRA基因18外显子突变则预示预后良好<sup>[10]</sup>。其实除了上述研究以外,其他的一些研究(包括本中心曾经发表的一项研究)均发现基因突变特征与GIST病人的预后相关<sup>[11-13]</sup>。相信随着越来越多循证医学证据的发表,基因突变特征与GIST病人预后的相关性会得以被逐渐揭示,并有可能被NCCN指南列入诊疗流程或诊疗。

**3.4 腹腔镜手术在GIST治疗中的地位** 对于将腹腔镜手术运用于GIST的治疗这一问题,历年NCCN指南的更新体现了适应证的逐步放宽:从一开始的“不推荐”,到之后的“限制于特定大小”,再到近年的“无明确肿瘤大小限制而推荐在合适解剖部位开展”。其后至今已 $>5$ 年未再更新。但是在新版指南的讨论部分章节,引用了一项我国学者发表的纳入19项研究、共计1060例病例的Meta分析,该研究发现开放手术与腹腔镜手术在长期生存上差异无统计学意义,但是腹腔镜手术具有失血少、并发症发生率低及住院天数短的优势<sup>[14]</sup>。随着外科器械的革新和微创理念的深入,相信腹腔镜技术在GIST治疗中的应用将日趋成熟,甚至有望在后续的指南更新中突破现有的限制,获得更大程度的推荐。

综上所述,新版NCCN指南在GIST的影像学评估及恶性潜能评估方面的内容做出了更新,并在讨论章节中,根据新的循证医学证据,提出了基因分型与GIST病人预后的相关性,肯定了较存争议的腹腔镜手术在GIST治疗中现时情形下的地位。结合指南的上述更新及既往版本的历年更新,不难看出NCCN指南始终是以最新循证医学证据为基石,以高效解决临床问题为切入点,重视临床可操作性及实践性,也正是因为这些原因,该指南成为目前国际上接受程度最高的临床实践指南。GIST真正作为一种独立的疾病被研究不过近20年,但已迅速成为精准医学时代的研究热点。在近年来NCCN指南各版本中GIST部分内容陆续进行多处的更新,一方面说明GIST的规范化诊疗始终是临床关注的热点之一,另一方面也说明GIST的临床实践还有不少值得深入探索和规范之处。相信随着越来越多

临床研究的循证医学证据的出现,NCCN指南将不断得到充实并更好地指导临床工作。当然,指南的制定都是建立在特定的国情和医疗资源配置基础上,在临床实践中,我国临床工作者应该辩证地、有选择地利用好这一指南,才能够最优化GIST临床诊疗工作,实现标准化、规范化和个体化的GIST诊疗。

参考文献

[1] Nakahara M,Isozaki K,Hirota S,et al.A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors[J].Gastroenterology, 1998, 115(5): 1090-1095.

[2] Joensuu H,Eriksson M,Sundby Hall K,et al.Adjuvant imatinib for high-risk GI stromal tumor: Analysis of a randomized trial [J].J Clin Oncol, 2016, 34(3):244-250.

[3] Miettinen M,Lasota J.Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites[J].Semin Diagn Pathol, 2006, 23(2):70-83.

[4] Joensuu H.Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor [J]. Hum Pathol, 2008, 39(10): 1411-1419.

[5] 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 Oncology, 2012, 13(3): 265-274.

[6] 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.

[7] Rossi S,Miceli R,Messerini L,et al.Natural history of imatinib-naïve GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram

based on mitotic index and size as continuous variables [J].Am J Surg Pathol, 2011, 35(11): 1646-1656.

[8] Goh BK,Chow PK,Yap WM,et al.Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(8): 2153-2163.

[9] Belfiori G,Sartelli M,Cardinali L,et al.Risk stratification systems for surgically treated localized primary Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). Review of literature and comparison of the three prognostic criteria: MSKCC Nomogram, NIH-Fletcher and AFIP-Miettinen [J].Ann Ital Chir, 2015, 86(3):219-227.

[10] Wozniak A,Rutkowski P,Schöffski P,et al.Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST [J].Clin Cancer Res, 2014, 20(23): 6105-6116.

[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.

[12] Joensuu H,Rutkowski P,Nishida T,et al.KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence [J].J Clin Oncol, 2015, 33(6):634-642.

[13] Quek R,Farid M,Kanjanapan Y,et al.Prognostic significance of KIT exon 11 deletion mutation in intermediate-risk gastrointestinal stromal tumor [J].Asia Pac J Clin Oncol, 2016, 2016 Oct 17. doi: 10.1111/ajco.12603. [Epub ahead of print].

[14] Chen K,Zhou YC,Mou YP,et al.Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach [J].Surg Endosc, 2015, 29(2):355-367.

(2017-04-20收稿)

本期主要审稿专家(按姓氏汉语拼音顺序排列)

曹 晖,陈 凜,董 明,冯 勇,葛春林,胡建昆  
揭志刚,李桂臣,李国立,李航宇,李子禹,刘凤林  
刘金钢,刘荫华,刘峥嵘,孙益红,所 剑,田 文  
田雨霖,田 忠,王海江,王 权,王 勇,吴丹明  
吴国豪,徐大华,徐 强,徐泽宽,印 慨,臧 潞  
张福先,张 宏,赵海鹰,郑志超,周建平,朱维铭