

## ·综述·

## 液体活检在胃肠间质瘤中的研究进展

孙建益 高晓东 沈坤堂

复旦大学附属中山医院普通外科,上海 200032

通信作者:沈坤堂,Email:shen.kuntang@zs-hospital.sh.cn



扫码阅读电子版

**【摘要】** 胃肠间质瘤(GIST)是胃肠道最常见的间叶组织来源肿瘤,手术完整切除是其唯一的根治办法,而伊马替尼是转移复发或不可切除 GIST 患者的一线治疗药物。然而,超过一半 GIST 患者于伊马替尼治疗 2 年内出现继发性耐药,进而导致肿瘤复发。因此,早期诊断、监测耐药性及肿瘤复发对 GIST 患者具有重要意义。液体活检是一项检测人体外周血中的肿瘤细胞标记,用于肿瘤早期诊断和治疗效果评估等的新兴技术。近几年来,液体活检技术在多种恶性肿瘤领域获得重要研究进展。本文将综述液体活检技术在 GIST 中的临床及基础研究进展,旨在为 GIST 的早期诊断、治疗效果评估等提供新的检测方法。

**【关键词】** 胃肠间质瘤; 液体活检; 外泌体**基金项目:**国家自然科学基金(81773080)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200604-00339

**Research advance of liquid biopsy in gastrointestinal stromal tumors**

Sun Jianyi, Gao Xiaodong, Shen Kuntang

Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Shen Kuntang, Email: shen.kuntang@zs-hospital.sh.cn

**【Abstract】** Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumors in the gastrointestinal tract. Surgical resection is the only curative treatment, while imatinib is the first-line therapy for recurrent, metastatic, and unresectable GIST. However, more than half of GIST patients suffer from secondary resistance to imatinib within 2 years after treatment initiation. Therefore, early diagnosis, drug resistance and recurrence surveillance are critical for GIST patients. Liquid biopsy is a new method which utilizes the detection of tumor biomarkers in peripheral blood for early diagnosis and therapeutic efficacy assessment. In recent years, liquid biopsy has achieved significant research progress in several kinds of malignancy. This review aims at presenting an overview on research advance of liquid biopsy in GIST and may provide a new method for early diagnosis and therapeutic efficacy assessment of GIST.

**【Key words】** Gastrointestinal stromal tumor; Liquid biopsy; Exosome

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81773080)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200604-00339

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)起源于 Cajal 细胞,是胃肠道最常见的间叶组织来源肿瘤<sup>[1]</sup>。绝大多数 GIST 中可见 KIT 基因(70%~80%)和血小板源性生长因子受体 $\alpha$ (platelet derived growth factor receptor alpha, PDGFR $\alpha$ )基因(10%~20%)突变<sup>[2-3]</sup>。GIST 患者前期往往无临床症状,其预后与肿瘤大小、位置、核分裂象计数及肿瘤破裂等因素显著相关<sup>[4]</sup>。手术完整切除是 GIST 唯一的根治办法,伊马替尼是转移复发或不可切除 GIST 患者的一线治疗药物。然而,超过一半 GIST 患者于伊马替尼治疗 2 年内出现继发性耐药,进而导致肿瘤复发<sup>[5]</sup>。因此,早期诊断、肿瘤耐药及复发监测对 GIST 患者具有重要意义。

液体活检是寻找外周血中肿瘤 DNA 或肿瘤细胞等,并用于早期诊断肿瘤和治疗效果评估等的一项新兴技术。近年来,液体活检逐步发展完善,被证实多种恶性肿瘤中能够实现早期诊断肿瘤、化疗效果动态评估及监测术后复发等<sup>[6]</sup>。相对于传统的肿瘤检测方法,液体活检具有采样简单方便、费用低和创伤小等多种优势。目前液体活检主要包括检测外周血循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)、循环肿瘤细胞和胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)等<sup>[7]</sup>。有多项基础和临床研究均提示,液体活检对于 GIST 的诊治具有积极意义<sup>[8]</sup>。本文将综述液体活检技术在 GIST 中的基因和临床研究进展,旨在为 GIST 早期诊断、治疗效果评估等提供新的检测方法。

### 一、外周血循环肿瘤 DNA

目前 ctDNA 被认为来自肿瘤细胞的凋亡、坏死、免疫细胞吞噬释放等<sup>[9]</sup>。在凋亡过程中,肿瘤细胞 DNA 被 DNA 分解酶分解为 166 bp 左右的 DNA 片段,并被包裹为核小体,最后通过细胞主动分泌至细胞外<sup>[8,10]</sup>。而肿瘤细胞坏死或被免疫细胞吞噬后可释放出 >1 000 bp 的 DNA 片段<sup>[11]</sup>。小部分 ctDNA 来源于循环肿瘤细胞凋亡或坏死释放出的 DNA 片段,但外周血中未检测到循环肿瘤细胞的肿瘤患者中也可以检测到 ctDNA,因此,ctDNA 被认为主要来源于肿瘤组织。目前,肿瘤组织来源的 ctDNA 如何进入外周血液循环的具体机制仍未明确<sup>[12]</sup>。未来这也将是一个非常具有临床意义的研究方向。

近些年,ctDNA 检测的研究在 GIST 中逐渐得到关注。

Reichardt 等<sup>[13]</sup>首先报道了 GIST 患者外周血存在含突变 *KIT* 的 ctDNA。随后在 Maier 等<sup>[14]</sup>的研究中,有 65.8% (25/38) GIST 患者检测出含 *KIT/PDGFR* 突变的 ctDNA。Kang 等<sup>[15]</sup>研究进一步表明,72% (13/18) *KIT* 11 外显子突变 GIST 患者术前可检测到含相同突变的 ctDNA。此外,GIST 患者 ctDNA 含量与 NIH 危险度评级,尤其与肿瘤大小显著相关,危险度越高,肿瘤越大,ctDNA 含量越高<sup>[16-17]</sup>。对于无 *KIT/PDGFR* 突变的野生型 GIST,目前尚无研究表明 ctDNA 中可检测到琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)、*K/N-RAS* 等突变基因。目前,仅有个案报道了在野生型 GIST 患者中发现含突变 *TP53* 的 ctDNA<sup>[18]</sup>。ctDNA 的检测也被发现可用评估于肿瘤的化疗耐药性。在 2016 年对非小细胞肺癌表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)耐药突变的外周血游离 DNA 检测被美国食品药品监督管理局批准上市<sup>[19]</sup>。在结直肠癌研究中表明,ctDNA 检测可发现 *KRAS* 基因突变导致的对抗 EGFR 药物治疗耐药,其敏感性和特异性分别达 87.2% 和 99.2%<sup>[20]</sup>。与传统影像学评估相比,可以提早数月进行准确预测。研究表明,在 GIST 患者的 ctDNA 中,也发现基因耐药性突变,如 *PDGFR* 第 18 外显子 D842V 突变、*KIT* 继发性耐药突变,并且与肿瘤组织的检测结果相同<sup>[21-22]</sup>。伊马替尼治疗经过 RECIST 评估为疾病进展(progressive disease, PD)患者的 ctDNA 量显著多于完全缓解(complete response, CR)患者;对于 PD 患者,ctDNA 检测特异度为 79.2%,敏感度为 55.2%;而对于 CR 患者,敏感度和特异度分别为 96% 和 44.7%<sup>[16]</sup>。此外,对伊马替尼耐药的 GIST 患者给予舒尼替尼治疗后,ctDNA 含量也随之下降<sup>[16]</sup>。2013—2020 年期间 GIST 中 ctDNA 检测研究的文献汇总见表 1。可以看出,近年研究发现 ctDNA 对于 GIST 的早期诊断及药物耐药性检测等方面具有积极意义,这也为 GIST 的诊疗提供了新的方向。

## 二、外周血循环肿瘤细胞

循环肿瘤细胞同样来自肿瘤组织,其来源机制为原位肿

瘤细胞通过上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),侵入血液循环,形成循环肿瘤细胞<sup>[26]</sup>。循环肿瘤细胞在预测上皮细胞来源肿瘤的转移和对靶向药物耐药性等具有积极意义。在乳腺癌、肺癌等实体性肿瘤中,循环肿瘤细胞被证实为肿瘤早期复发或转移的标志物<sup>[27-28]</sup>。

循环肿瘤细胞检测主要工具包括肿瘤细胞表面特异性标志。上皮细胞来源肿瘤循环肿瘤细胞特异性标志包括:上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)、细胞角蛋白(cytokeratin)和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)等<sup>[29]</sup>。间质来源肿瘤循环肿瘤细胞特异性标记包括细胞表面波形蛋白(cell-surface vimentin, CSV)和 N-钙黏素(N-Cadherin)等<sup>[30-31]</sup>。

尽管如此,目前 GIST 循环肿瘤细胞没有统一认可的标记。Li 等<sup>[32]</sup>将 ANO1 (DOG1) 阳性的外周血单核细胞定为 GIST 循环肿瘤细胞。其研究将健康人群外周血单核细胞的 ANO1 表达量设为阴性对照,发现 54% (65/121) 的 GIST 患者 ANO1 呈阳性<sup>[32]</sup>。外周血 ANO1 表达量与肿瘤危险度及患者预后显著相关,并且在手术切除或服用伊马替尼治疗后显著下降<sup>[32]</sup>。其研究还发现,对接受新辅助伊马替尼治疗患者,肿瘤缓解或稳定患者治疗后外周血 ANO1 表达量显著下降,而肿瘤进展患者则无明显变化<sup>[32]</sup>。另有研究发现,在 GIST 患者外周血中存在一种特殊类型循环肿瘤细胞,其细胞表面 CSV 阳性且同时表达巨噬细胞标记(CD14、CD68)和肿瘤细胞标记(DOG1、C-KIT),定义为波形蛋白阳性的类巨噬细胞的循环肿瘤细胞(CSV-positive macrophage-like 循环肿瘤细胞, ML-循环肿瘤细胞)<sup>[30]</sup>。在研究中发现,这种细胞在转移性 GIST 患者中显著多于未转移患者,对于提示肿瘤转移具有积极意义<sup>[30]</sup>。除了检测肿瘤细胞标记外,也有研究通过膜过滤分离肿瘤细胞技术(isolation by size of tumor cell, ISET)筛选 GIST 循环肿瘤细胞<sup>[33]</sup>。Zhang 等<sup>[33]</sup>研究通过 ISET 技术检测了 150 例 GIST 患者的循环肿瘤细胞,发现患者循环肿瘤细胞阳性率达 72%,而且循环肿瘤细胞数量与肿瘤大小、核

表 1 2013—2020 年胃肠间质瘤(GIST)中循环肿瘤 DNA(ctDNA)检测研究汇总

| 文献                          | 年份   | 主要结果及结论                                                                                                                                          |
|-----------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reichardt 等 <sup>[13]</sup> | 2013 | 在伊马替尼和舒尼替尼耐药的 GIST 患者中,ctDNA 检测 <i>KIT</i> 基因第 9 和 11 外显子与肿瘤组织一致率达 84%                                                                           |
| Maier 等 <sup>[14]</sup>     | 2013 | 在 38 例 <i>KIT</i> 或 <i>PDGFR</i> 基因突变 GIST 患者中,15 例可检测到 ctDNA。肿瘤进展患者 ctDNA 量显著多于肿瘤缓解患者;5 例患者经治疗后 ctDNA 量显著下降                                     |
| Kang 等 <sup>[21]</sup>      | 2015 | 3 例 <i>KIT</i> 基因突变 GIST 患者的 ctDNA 可检测相同突变。其中 2 例患者 ctDNA 分别另外检测到 <i>PDGFR</i> 基因 18 外显子 D842V 突变和 <i>KIT</i> 基因 17 外显子 S821F 突变,其后续随访出现 TKI 耐药性 |
| Wada 等 <sup>[22]</sup>      | 2016 | 4 例伊马替尼耐药 GIST 患者 ctDNA 中可检测到耐药性突变                                                                                                               |
| Kang 等 <sup>[15]</sup>      | 2016 | 18 例 <i>KIT</i> 基因 11 外显子突变的 GIST 患者中,13 例患者 ctDNA 可检测到相同突变                                                                                      |
| Xu 等 <sup>[23]</sup>        | 2017 | ctDNA 检测与肿瘤组织 DNA 检测一致率达 71.9% (23/32)                                                                                                           |
| Namløs 等 <sup>[17]</sup>    | 2018 | ctDNA 含量与肿瘤危险度显著相关                                                                                                                               |
| Serrano 等 <sup>[24]</sup>   | 2019 | 12 例 TKI 耐药 GIST 患者中,有 11 例患者的 ctDNA 可检测到继发性耐药突变                                                                                                 |
| Jilg 等 <sup>[16]</sup>      | 2019 | ctDNA 含量与肿瘤负担和肿瘤对 TKI 治疗的反应程度显著相关                                                                                                                |
| Fratte 等 <sup>[18]</sup>    | 2020 | 1 例野生型 GIST 患者的 ctDNA 中检测到 <i>TP53</i> 基因突变                                                                                                      |
| Serrano 等 <sup>[25]</sup>   | 2020 | 伊马替尼耐药的转移性 GIST 患者 ctDNA 中能检测到 <i>KIT</i> 基因原发及继发性突变                                                                                             |

注:TKI 为酪氨酸激酶抑制剂

分裂象计数、Ki-67 表达水平显著相关。

不同于 ctDNA 等,通过循环肿瘤细胞可获取肿瘤细胞完整的 DNA、RNA 序列、蛋白质等信息,行单细胞测序、免疫杂交等检测。多项研究通过对循环肿瘤细胞的单细胞基因测序,来预测肿瘤细胞对靶向治疗药物的耐药性,如结直肠癌、乳腺癌和黑色素瘤等<sup>[34-36]</sup>。在 GIST 方面,有研究表明,血浆伊马替尼浓度与循环肿瘤细胞数量无显著相关性<sup>[33]</sup>。但循环肿瘤细胞能否预测 GIST 对 TKI 的耐药性仍需更基础、更全面的研究。

虽然目前循环肿瘤细胞在 GIST 方面的相关研究较少,但现有研究表明,循环肿瘤细胞不仅对评估 GIST 转移,而且对肿瘤的危险度和预后评估均有积极意义。另外,循环肿瘤细胞检测能否预测 GIST 对 TKI 的耐药性值得进一步研究。

### 三、胞外囊泡

胞外囊泡为细胞分泌到细胞外的膜性囊泡。正常和病理状态细胞均会分泌胞外囊泡,其广泛存在于人体体液,如血液、唾液、尿液等<sup>[37]</sup>。胞外囊泡可分为外泌体(exosome)和核外颗粒体(ectosome)等,前者为目前胞外囊泡的研究热点<sup>[38]</sup>。

外泌体为 30~100 nm 的包含功能性分子的囊泡,如 DNA、RNA 和蛋白质等<sup>[39]</sup>。外泌体为生物体内重要的传递信号分子,形成了一种全新的细胞-细胞间信息传递系统,可参与细胞通讯、肿瘤生长、转移和免疫调节等过程<sup>[38,40]</sup>。在结直肠癌患者中研究发现,含突变 KRAS 蛋白的外泌体可以将突变 KRAS 蛋白转移至受体细胞,促进肿瘤进展<sup>[41]</sup>。外泌体同样参与肿瘤细胞的耐药。HER2 阳性乳腺癌细胞同样分泌含 HER2 蛋白的外泌体,并且外泌体中 HER2 蛋白拮抗结合曲妥珠单抗,使肿瘤对化疗敏感性变差<sup>[42]</sup>。

近期研究发现,GIST 细胞系(GIST-T1 和 GIST-882)在细胞培养状态下可持续分泌外泌体<sup>[43]</sup>。通过对 GIST 细胞系及临床患者肿瘤细胞分泌的外泌体内含蛋白进行蛋白组学分析,发现存在肿瘤相关特异蛋白,如 KIT、ANO1 和热休克蛋白 90 等<sup>[43]</sup>。而 GIST 细胞释放的含变异 KIT 蛋白的外泌体,可以被正常消化道平滑肌细胞所摄取,促使其发生形态学改变及出现肿瘤相关表型,如细胞内 KIT 下游信号通路激活,与细胞外基质蛋白黏附增强等,最终形成类 Cajal 细胞<sup>[44]</sup>。摄入肿瘤外泌体的消化道平滑肌细胞同时分泌基质金属蛋白酶 1,降解细胞外基质的胶原纤维,又正反馈促进肿瘤细胞的侵袭<sup>[44]</sup>。同时,GIST 转移患者血浆中相应外泌体显著多于未转移患者,经伊马替尼治疗后,GIST 细胞分泌的外泌体中 KIT 蛋白量显著减少<sup>[43]</sup>。

另外,不同于外泌体,Junquera 等<sup>[45]</sup>的研究在 GIST 患者外周血中发现一种新的胞外囊泡,即多囊球体,其由肿瘤细胞分泌至细胞外基质,并可通过侵入肿瘤附近血管壁进入血液循环,最终促进肿瘤侵袭。总之,目前有研究发现,GIST 细胞能分泌外泌体,而且参与了肿瘤的侵袭和转移。同时,外周血中外泌体也可作为 GIST 治疗效果评估的潜在监测指标。

### 四、液体活检的不足

虽然相关研究表明,液体活检在 GIST 的早期诊断、复发转移评估和耐药性检测方面有积极意义,但目前离应用于临床仍存在几大不足和挑战。(1)ctDNA、循环肿瘤细胞和外泌体等在外周血含量极低,目前尚缺乏灵敏检测方法。(2)尤其对于肿瘤早期患者,ctDNA 等检测更为困难。早期非小细胞肺癌研究表明,ctDNA 检测要达到有理想的敏感度,对应的肿瘤体积至少需  $>10 \text{ cm}^3$ <sup>[46]</sup>。但对于 GIST,有研究表明 ctDNA 中能检测到突变 KIT/PDGFR 患者的肿瘤中位直径为  $13.4 \text{ cm}^3$ <sup>[17]</sup>。(3)液体活检目标,尤其是 ctDNA,结构不稳定、易降解,其半衰期  $<2 \text{ h}$ ,这也为检测增加了难度<sup>[47]</sup>。(4)KIT/PDGFR 基因突变的异质性也影响液体活检的敏感性,有研究表明 PDGFR 敏感性显著低于 KIT 突变患者<sup>[17]</sup>。(5)尚无研究提示液体活检对于野生型 GIST 具有诊疗意义。

### 五、小结

综上所述,目前,液体活检技术在 GIST 中的研究尚处于起步阶段。GIST 患者的外周血 ctDNA、循环肿瘤细胞及胞外囊泡等研究表明,液体活检技术对于 GIST 的早期诊断、靶向药物耐药性评估及复发筛查等具有积极意义,其在 GIST 诊疗领域具有广泛的应用前景。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal [J]. Am J Pathol, 1998, 152(5): 1259-1269. DOI: 10.1002/jemt.1060180315.
- [2] Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(12): 865-878. DOI: 10.1038/nrc3143.
- [3] von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(2): 136-143. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.9705.
- [4] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor [J]. Hum Pathol, 2008, 39(10): 1411-1419. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.025.
- [5] Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(24): 7510-7518. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0190.
- [6] Mader S, Pantel K. Liquid biopsy: current status and future perspectives [J]. Oncol Res Treat, 2017, 40(7-8): 404-408. DOI: 10.1159/000478018.
- [7] Finotti A, Allegretti M, Gasparello J, et al. Liquid biopsy and PCR-free ultrasensitive detection systems in oncology (Review) [J]. Int J Oncol, 2018, 53(4): 1395-1434. DOI: 10.3892/ijo.2018.4516.
- [8] Heitzer E, Haque IS, CES R, et al. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology [J].

- Nat Rev Genet, 2019, 20(2):71-88. DOI:10.1038/s41576-018-0071-5.
- [9] Elazezy M, Joosse SA. Techniques of using circulating tumor DNA as a liquid biopsy component in cancer management [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2018, 16:370-378. DOI:10.1016/j.csbj.2018.10.002.
  - [10] Jiang P, Chan CW, Chan KC, et al. Lengthening and shortening of plasma DNA in hepatocellular carcinoma patients [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(11):E1317-E1325. DOI:10.1073/pnas.1500076112.
  - [11] JCM W, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(4):223-238. DOI:10.1038/nrc.2017.7.
  - [12] Alix -Panabières C, Schwarzenbach H, Pantel K. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA [J]. Annu Rev Med, 2012, 63:199-215. DOI:10.1146/annurev-med-062310-094219.
  - [13] Reichardt P, Demetri GD, Jeffers M, et al. Mutational analysis of plasma DNA from patients (pts) in the phase III GRID study of regorafenib (REG) versus placebo (PL) in tyrosine kinase inhibitor (TKI) - refractory GIST: correlating genotype with clinical outcomes[J]. Oncol Res Treat, 2013, 37 Suppl 15:S58. DOI:10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.10503.
  - [14] Maier J, Lange T, Kerle I, et al. Detection of mutant free circulating tumor DNA in the plasma of patients with gastrointestinal stromal tumor harboring activating mutations of CKIT or PDGFRA [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(17):4854-4867. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-0765.
  - [15] Kang G, Sohn BS, Pyo JS, et al. Detecting primary KIT mutations in presurgical plasma of patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(4):347-351. DOI:10.1007/s40291-016-0203-6.
  - [16] Jilg S, Rassner M, Maier J, et al. Circulating cKIT and PDGFRA DNA indicates disease activity in gastrointestinal stromal tumor (GIST) [J]. Int J Cancer, 2019, 145(8):2292-2303. DOI:10.1002/ijc.32282.
  - [17] Namløs HM, Boye K, Mishkin SJ, et al. Noninvasive detection of ctDNA reveals intratumor heterogeneity and is associated with tumor burden in gastrointestinal stromal tumor [J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(11):2473-2480. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-18-0174.
  - [18] Fratte CD, Guardascione M, De Mattia E, et al. Clonal selection of a novel deleterious TP53 somatic mutation discovered in ctDNA of a KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumor resistant to Imatinib [J]. Front Pharmacol, 2020, 11:36. DOI:10.3389/fphar.2020.00036.
  - [19] Kwapisz D. The first liquid biopsy test approved. Is it a new era of mutation testing for non-small cell lung cancer? [J]. Ann Transl Med, 2017, 5(3):46. DOI:10.21037/atm.2017.01.32.
  - [20] Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(224):224ra24. DOI:10.1126/scitranslmed.3007094.
  - [21] Kang G, Bae BN, Sohn BS, et al. Detection of KIT and PDGFRA mutations in the plasma of patients with gastrointestinal stromal tumor [J]. Target Oncol, 2015, 10(4):597-601. DOI:10.1007/s11523-015-0361-1.
  - [22] Wada N, Kurokawa Y, Takahashi T, et al. Detecting secondary C-KIT mutations in the peripheral blood of patients with Imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor [J]. Oncology, 2016, 90(2):112-117. DOI:10.1159/000442948.
  - [23] 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.
  - [24] Serrano C, Leal A, Kuang Y, et al. Phase I study of rapid alternation of sunitinib and regorafenib for the treatment of tyrosine kinase inhibitor refractory gastrointestinal stromal tumors [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(24):7287-7293. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-2150.
  - [25] Serrano C, Vivancos A, López-Pousa A, et al. Clinical value of next generation sequencing of plasma cell-free DNA in gastrointestinal stromal tumors [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):99. DOI:10.1186/s12885-020-6597-x.
  - [26] Kölbl AC, Jeschke U, Andergassen U. The significance of epithelial-to-mesenchymal transition for circulating tumor cells [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(8):1308. DOI:10.3390/ijms17081308.
  - [27] Bidard FC, Proudhon C, Pierga JY. Circulating tumor cells in breast cancer [J]. Mol Oncol, 2016, 10(3):418-430. DOI:10.1016/j.molonc.2016.01.001.
  - [28] Hodgkinson CL, Morrow CJ, Li Y, et al. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer [J]. Nat Med, 2014, 20(8):897-903. DOI:10.1038/nm.3600.
  - [29] Joosse SA, Gorges TM, Pantel K. Biology, detection, and clinical implications of circulating tumor cells [J]. EMBO Mol Med, 2015, 7(1):1-11. DOI:10.15252/emmm.201303698.
  - [30] Heming Li, Qing H Meng, Hyangsoon Noh, et al. Cell-surface vimentin-positive macrophage-like circulating tumor cells as a novel biomarker of metastatic gastrointestinal stromal tumors [J]. Oncoimmunology, 2018, 7(5):e1420450. DOI:10.1080/2162402X.2017.1420450.
  - [31] Satelli A, Mitra A, Cutrera JJ, et al. Universal marker and detection tool for human sarcoma circulating tumor cells [J]. Cancer Res, 2014, 74(6):1645-1650. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-1739.
  - [32] Li Q, Zhi X, Zhou J, et al. Circulating tumor cells as a prognostic and predictive marker in gastrointestinal stromal tumors: a prospective study [J]. Oncotarget, 2016, 7(24):36645-36654. DOI:10.18632/oncotarget.9128.
  - [33] Zhang Q, Xu K, Chen M, et al. Circulating tumor cells in whole process management of gastrointestinal stromal tumor in a real-life setting [J]. Saudi J Gastroenterol, 2020, 26(3):160-167. DOI:10.4103/sjg.SJG\_24\_20.
  - [34] Mohamed Suhaimi NA, Foong YM, Lee DY, et al. Non-invasive

- sensitive detection of KRAS and BRAF mutation in circulating tumor cells of colorectal cancer patients [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(4):850-860. DOI:10.1016/j.molonc.2014.12.011.
- [35] Beije N, Onstenk W, Kraan J, et al. Prognostic impact of HER2 and ER status of circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients with a HER2 - negative primary tumor [J]. *Neoplasia*, 2016, 18(11):647-653. DOI:10.1016/j.neo.2016.08.007.
- [36] Aya - Bonilla CA, Morici M, Hong X, et al. Detection and prognostic role of heterogeneous populations of melanoma circulating tumour cells [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(7):1059-1067. DOI:10.1038/s41416-020-0750-9.
- [37] Lane RE, Korbie D, Hill MM, et al. Extracellular vesicles as circulating cancer biomarkers: opportunities and challenges [J]. *Clin Transl Med*, 2018, 7(1):14. DOI:10.1186/s40169-018-0192-7.
- [38] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478):eaau6977. DOI:10.1126/science.aau6977.
- [39] Buzás EL. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(16):2667-2688. DOI:10.1007/s00018-011-0689-3.
- [40] Fan Y, Che X, Qu J, et al. Exosomal PD - L1 retains immunosuppressive activity and is associated with gastric cancer prognosis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(11):3745-3755. DOI:10.1245/s10434-019-07431-7.
- [41] Shang A, Gu C, Zhou C, et al. Exosomal KRAS mutation promotes the formation of tumor - associated neutrophil extracellular traps and causes deterioration of colorectal cancer by inducing IL-8 expression[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1):52. DOI:10.1186/s12964-020-0517-1.
- [42] Ciravolo V, Huber V, Ghedini GC, et al. Potential role of HER2-overexpressing exosomes in countering trastuzumab-based therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(2):658-667. DOI:10.1002/jcp.22773.
- [43] Atay S, Wilkey DW, Milhem M, et al. Insights into the proteome of gastrointestinal stromal tumors-derived exosomes reveals new potential diagnostic biomarkers[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2018, 17(3):495-515. DOI:10.1074/mcp.RA117.000267.
- [44] Atay S, Banskota S, Crow J, et al. Oncogenic KIT-containing exosomes increase gastrointestinal stromal tumor cell invasion [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(2):711-716. DOI:10.1073/pnas.1310501111.
- [45] Junquera C, Castiella T, Muñoz G, et al. Biogenesis of a new type of extracellular vesicles in gastrointestinal stromal tumors: ultrastructural profiles of spherosomes [J]. *Histochem Cell Biol*, 2016, 146(5):557-567. DOI:10.1007/s00418-016-1460-5.
- [46] Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution [J]. *Nature*, 2017, 545(7655):446-451. DOI:10.1038/nature22364.
- [47] Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics [J]. *Nat Med*, 2008, 14(9):985-990. DOI:10.1038/nm.1789.
- (收稿日期:2020-06-04)
- (本文编辑:万晓梅)

#### 本文引用格式

孙建益,高晓东,沈坤堂. 液体活检在胃肠间质瘤中的研究进展 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2020,23(9):917-921. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200604-00339.

### 2020 年第 3 期继续教育题目 (单项选择题)

(授予 II 类学分,答题二维码见活插页)

- 下列不属于常见的液体活检检测目标的是( )
  - A. 外周血循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)
  - B. 外周血循环肿瘤 RNA(circulating tumor RNA, ctRNA)
  - C. 外周血循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)
  - D. 胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)
- 目前,液体活检相较传统肿瘤活检计数的优势不包括( )
  - A. 采样简单方便
  - B. 费用低
  - C. 创伤小
  - D. 准确率高
- 根据目前研究,下列关于胃肠间质瘤 ctDNA 检测说法错误的是( )
  - A. ctDNA 检测有助于早期诊断胃肠间质瘤
  - B. ctDNA 检测有助于胃肠间质瘤靶向药物耐药性评估
  - C. ctDNA 检测可辨别胃肠间质瘤所有基因突变类型
  - D. ctDNA 检测含量与胃肠间质瘤危险度相关
- 下列不属于胃肠间质瘤循环肿瘤细胞表面标记的为( )
  - A. DOG-1
  - B. C-KIT
  - C. 细胞表面波形蛋白(cell-surface vimentin, CSV)
  - D. 上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)
- 下列关于外泌体于胃肠间质瘤的研究尚未证实的是( )
  - A. 胃肠间质瘤细胞可持续分泌外泌体
  - B. 外泌体促进胃肠间质瘤对靶向药物的耐药性
  - C. 外泌体促进胃肠间质瘤的侵袭
  - D. 外周血中外泌体量与胃肠间质瘤是否转移相关