

· 讲座 ·

## 野生型胃肠间质瘤的特征与靶向治疗

童昕 蒋祈 张鹏 陶凯雄

华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科, 武汉 430022

通信作者: 陶凯雄, Email: kaixiongtao@hust.edu.cn



扫码阅读电子版



陶凯雄

**【摘要】** 胃肠间质瘤(GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤。有10%~15%的GIST不存在*C-kit/PDGFR*A基因突变,称为野生型GIST,其分子机制和临床特征与*C-kit/PDGFR*A突变型GIST存在显著差异。根据发病机制的不同,野生型GIST可分为SDH缺陷型、NF1相关性、*BRAF*突变型、*KRAS*突变型

以及四重野生型GIST。本文对不同野生型GIST临床特征与靶向治疗进行综述,以期为临床实践提供参考。

**【关键词】** 胃肠间质瘤; 野生型; 诊断; 靶向治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金(81874184、81702386); 中央高校基本科研业务费专项资金(2017KFYXJJ256)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200614-00356

### Characteristics and targeted therapy of wild - type gastrointestinal stromal tumor

Tong Xin, Jiang Qi, Zhang Peng, Tao Kaixiong

Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Tao Kaixiong, Email: kaixiongtao@hust.edu.cn

**【Abstract】** Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor in the gastrointestinal tract. Approximately 10%-15% of GIST does not harbor any mutation in *C-kit/PDGFR*A genes and is defined as wild-type GIST. There are significant differences in molecular mechanisms and clinical characteristics between wild-type GIST and *C-kit/PDGFR*A-mutant GIST. Wild-type GIST can be divided into SDH-deficient GIST, NF1-related GIST, *BRAF*-mutant GIST, *KRAS*-mutant GIST and quadruple wild-type GIST according to different pathogenesis. We elucidate the clinical features and targeted therapy of wild-type GIST in order to provide reference for clinical practice.

**【Key words】** Gastrointestinal stromal tumor; Wild -

type; Diagnosis; Targeted therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81874184, 81702386); The Fundamental Research Funds for the Central Universities (2017KFYXJJ256)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200614-00356

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,*C-kit*或血小板源性生长因子受体 $\alpha$ (platelet derived growth factor receptor alpha, *PDGFR*A)基因活化突变是GIST的主要发病机制。然而,有10%~15%的GIST未检测到*C-kit/PDGFR*A基因突变,称为野生型GIST(wild-type GIST)<sup>[1]</sup>。随着对GIST研究的深入,野生型GIST中多种发病机制陆续被阐明。野生型GIST在分子机制、临床特征及靶向治疗等方面与*C-kit/PDGFR*A突变型GIST存在显著差异<sup>[1-2]</sup>。本文重点对野生型GIST的临床特征和靶向治疗进行综述,以期为临床实践提供参考。

#### 一、野生型GIST的流行病学

挪威的一项研究显示,野生型GIST占全部GIST的14.6%(13/89)<sup>[3]</sup>。Wozniak等<sup>[4]</sup>报道427例波兰GIST患者中有76例(17.8%)未检测到*C-kit/PDGFR*A基因突变。国内的一项回顾性研究对253例GIST患者进行基因突变检测,其中24例(9.5%)显示为野生型GIST<sup>[5]</sup>。随着二代测序(next-generation sequencing, NGS)的推广以及对GIST发病机制的深入研究,GIST基因检测灵敏度及准确性显著提升,并且部分少见突变位点也逐渐被报道。Gao等<sup>[6]</sup>对146例野生型GIST行NGS检测,其中23例检测出*C-kit/PDGFR*A常规位点突变。此外,有文献报道,除常规突变位点外,*C-kit*基因第8和第10号外显子也可发生突变<sup>[7-8]</sup>。因此,传统的“野生型”定义并不十分准确,过去所诊断的部分野生型GIST可能并非真正的*C-kit/PDGFR*A野生型GIST。

#### 二、野生型GIST的临床特征和靶向治疗

根据琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)表达是否缺失,野生型GIST可分为SDH缺陷型GIST和非SDH缺陷型GIST。其中SDH缺陷型GIST包括Carney三联征相关性、Carney-stratakis综合征相关性和散发性GIST,非SDH缺陷型GIST包括NF1相关性、*BRAF*突变型、*RAS*突变型以及四重野生型GIST。

##### (一)SDH缺陷型GIST

SDH缺陷型GIST是最常见的野生型GIST,好发于胃,约

占胃 GIST 的 7.7%，青年女性患者多见，组织学类型以上皮样细胞为主，免疫组化表现为 SDHB 蛋白表达缺失，其生物学行为常呈惰性，肿瘤进展过程较为缓慢，当前常用的危险度分级标准并不适用于 SDH 缺陷型 GIST 患者<sup>[2,9]</sup>。

SDH 蛋白由 SDHA、SDHB、SDHC 及 SDHD 四个亚基组成，是柠檬酸循环和电子转移链的重要组成部分。SDH 亚基的遗传改变可导致 SDH 功能障碍，其中以 SDHA 突变较为常见。Boikos 等<sup>[2]</sup>发现 84 例 SDH 缺陷型 GIST 中有 34 例为 SDHA 突变，29 例为 SDHB、SDHC 和 SDHD 突变，其余 21 例表现为 SDHC 启动子高甲基化。SDH 复合物功能异常使琥珀酸在细胞内积累并激活低氧诱导因子-1 $\alpha$ ，引起胰岛素样生长因子受体 1R (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R) 过表达是肿瘤发生的主要机制<sup>[10]</sup>。

Carney 三联征 (Carney Triad) 包括多发性 GIST、肺软骨瘤和肾上腺外副神经节瘤，是由 SDHC 基因启动子高甲基化引起 mRNA 表达降低所致。Carney 三联征相关性 GIST 在 SDH 缺陷型 GIST 中所占比例约为 11%，无家族性，核分裂象计数较低；与 C-kit/PDGFR $\alpha$  突变型 GIST 相比，Carney 三联征相关性 GIST 淋巴结转移率更高<sup>[9,11]</sup>。

Carney-stratakis 综合征是一种以 GIST 和副神经节瘤为特征的常染色体显性遗传病，主要发病机制为 SDHB、SDHC、SDHD 基因胚系突变。Mason 和 Hornick<sup>[9]</sup>报道 76 例 SDH 缺陷型 GIST 中有 6 例 (8%) 被诊断为 Carney-stratakis 综合征。肿瘤呈多发性，部分患者有家族史，核分裂象差异较大，常出现淋巴管浸润<sup>[11]</sup>。

散发性 GIST 也称无综合征相关的 SDH 缺陷型 GIST，主要发病机制为 SDH 亚基胚系突变和 SDHC 启动子高甲基化导致基因表达沉默。散发性 GIST 组织学上主要表现为多结节状和丛状，具有上皮样形态，也可为梭形细胞-上皮样细胞混合型。部分散发性 GIST 较早出现淋巴结转移，并常转移至肝脏和腹膜腔<sup>[1,12]</sup>。

由于缺乏酪氨酸激酶功能获得性突变，SDH 缺陷型 GIST 对伊马替尼治疗反应不佳。有研究报道，舒尼替尼和瑞戈非尼可能使部分 SDH 缺陷型 GIST 患者获益<sup>[2,13]</sup>。体外研究实验发现，新一代酪氨酸激酶抑制剂尼洛替尼 (nilotinib) 细胞内浓度比伊马替尼高 7~10 倍，表明尼洛替尼对伊马替尼原发耐药的 GIST 可能具有治疗潜能<sup>[14]</sup>。linsitinib (OSI-906) 是一种高选择性的小分子 IGF-1R 抑制剂，一项多中心二期临床试验中纳入了 20 例接受 linsitinib 治疗的无 C-kit/PDGFR $\alpha$ /BRAF 突变的野生型 GIST 患者，有 4 例患者肿瘤缩小 10%，但未观察到客观缓解<sup>[15]</sup>。此外，烷化剂替莫唑胺 (temozolomide) 和 DNA 甲基转移酶抑制剂瓜德希他滨 (guadecitabine, SGI-110) 治疗 SDH 缺陷型 GIST 的相关临床试验 (NCT03556384, NCT03165721) 正在进行中。

## (二) 非 SDH 缺陷型 GIST

1. NF1 相关性 GIST: I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type 1, NF1) 是一种由双等位基因缺失引起的常染色体显性遗传病，其临床特征为多发性神经纤维瘤、皮肤牛奶咖啡斑

和虹膜错构瘤等。NF1 基因编码神经纤维蛋白，位于染色体 17q11.2 上，神经纤维蛋白的失活是 NF1 相关性 GIST 发生的主要机制。NF1 患者中 GIST 发生率约为 7%，研究表明 NF1 患者发生 GIST 的风险比普通人群至少高 45 倍<sup>[16-17]</sup>。NF1 相关性 GIST 细胞形态多为梭形细胞，好发于小肠，常伴胃肠功能紊乱，与其他类型 GIST 相比，患者预后无明显差异<sup>[18]</sup>。

伊马替尼在 NF1 相关性 GIST 靶向治疗中效果不佳。舒尼替尼和瑞戈非尼具有抗肿瘤血管生成作用，对 NF1 相关性 GIST 可能有效，但目前多为个案报道<sup>[19-20]</sup>。selumetinib 是一种小分子 MEK1/2 抑制剂，在治疗 NF1 相关性丛状神经纤维瘤中效果较好，其对 NF1 相关性 GIST 的疗效需进一步研究<sup>[21]</sup>。

2. BRAF 突变型 GIST: BRAF 突变型 GIST 约占野生型 GIST 的 6%，BRAF 基因编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，突变位点主要位于第 15 号外显子，其中最常见突变类型为 BRAF<sup>V600E</sup> 突变<sup>[22]</sup>。BRAF 突变型 GIST 组织形态多为梭形细胞型，核分裂象计数较高，好发于小肠，女性多见<sup>[11]</sup>。VE1 抗体对于诊断 BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变的实体肿瘤具有较高的灵敏性和特异性。Huss 等<sup>[23]</sup>报道 BRAF 突变型 GIST 中 VE1 抗体阳性率约为 81.8%。

达拉非尼 (dabrafenib) 是一种 ATP 竞争性 BRAF 激酶抑制剂，已在 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型黑色素瘤中展现出较好的抗肿瘤活性<sup>[24]</sup>。然而，达拉非尼应用于 BRAF 突变型 GIST 的相关报道较少。Falchook 等<sup>[25]</sup>报道 1 例 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型 GIST 患者接受达拉非尼治疗后肿瘤缩小，提示达拉非尼可能为 BRAF 突变型 GIST 患者带来潜在获益。

3. KRAS 突变型 GIST: KRAS 基因编码 GDP/GTP 结合蛋白，对肿瘤细胞生长和血管生成有重要作用。KRAS 突变在胰腺癌、结直肠癌和肺癌中较为常见，而在 GIST 中 KRAS 突变率较低，突变位点主要位于第 2 号外显子的 12、13 号密码子；KRAS 突变后持续活化，通过促进细胞持续增殖介导肿瘤的发生和发展<sup>[26]</sup>。Lasota 等<sup>[26]</sup>对 514 例 GIST 进行基因检测未发现 KRAS 突变，并推测 GIST 中 KRAS 突变率低于 0.2%。KRAS 突变型 GIST 对伊马替尼等靶向药物不敏感，KRAS<sup>G12C</sup> 抑制剂 AMG-510 对非小细胞肺癌和结直肠癌有较好疗效，但目前尚无应用于 GIST 的相关报道<sup>[27]</sup>。

4. 四重野生型 GIST: 部分野生型 GIST 不存在 SDH、NF1、BRAF 以及 RAS 基因突变，称为四重野生型 GIST (quadruple wild-type GIST)。四重野生型 GIST 常见基因突变类型包括 NTRK、TP53、PIK3CA、EGFR、RBI 以及 MAX 突变等。

NTRK 融合基因突变: GIST 中 NTRK 融合基因突变率较低，以 ETV6-NTRK3 突变为主。有研究认为，ETV6-NTRK3 融合基因突变可能通过促进胰岛素受体底物过表达并激活 IGF1R 下游级联反应在肿瘤的发展中发挥作用<sup>[28]</sup>。Shi 等<sup>[29]</sup>通过全基因组分析在 186 例 GIST 中发现 1 例 ETV6-NTRK3 融合基因突变，组织学类型表现为上皮样细胞。拉罗替尼 (larotrectinib) 是一种小分子原肌球蛋白受体激酶 (tropomyosin receptor kinase, TRK) 抑制剂，于 2018 年 11 月

被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 *NTRK* 融合基因突变的实体肿瘤。Hong 等<sup>[30]</sup>的研究中纳入了 4 例 *NTRK* 融合基因突变的 GIST 患者,接受拉罗替尼治疗后 4 例患者均获得客观缓解。Selitrectinib(BAY 2731954)是一种新型、高选择性第二代 TRK 抑制剂,可用于治疗对拉罗替尼耐药的 *NTRK* 融合基因突变的实体肿瘤,目前相关临床试验(NCT03215511)正在进行当中。

**TP53 基因突变:** *TP53* 基因是一种抑癌基因,在 DNA 损伤修复和诱导细胞凋亡中发挥重要作用。*TP53* 基因突变在高危 GIST 患者中发生率约为 3.5%,这一基因突变与 GIST 恶性风险增加相关<sup>[31]</sup>。MDM2 抑制剂如 nutlin-3 可诱导细胞周期停滞和细胞凋亡,发挥肿瘤抑制作用,但目前仍处于细胞实验阶段<sup>[32]</sup>。

**PIK3CA 基因突变:** *PIK3CA* 基因编码 PI3K 的催化亚基,突变后 PI3K 的催化活性异常增强,导致 PI3K-AKT-mTOR 信号通路异常是肿瘤发生的主要机制。Lasota 等<sup>[33]</sup>在 529 例 GIST 中鉴定出 7 例(1%)*PIK3CA* 基因突变。*PIK3CA* 抑制剂如 alpelisib(BYL719)在乳腺癌等实体肿瘤中显示出良好的抗肿瘤活性<sup>[34]</sup>。但其对 *PIK3CA* 基因突变的 GIST 的疗效有待进一步研究。

**其他基因突变:**原发性 GIST 中 *EGFR* 基因突变率约为 0.9%,*EGFR* 基因突变后持续活化,通过调控下游信号通路促进细胞增殖介导肿瘤的发生<sup>[35]</sup>。*RBI* 基因可维持染色质结构稳定,有研究显示 *RBI* 基因突变与 GIST 转移和复发相关<sup>[36]</sup>。*MAX* 基因编码螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链转录因子,它通过与 MYC 分子结合来调节细胞增殖、分化和凋亡;GIST 中 *MAX* 基因突变可导致 p16 表达缺失,并通过调节细胞周期促进肿瘤进展<sup>[37]</sup>。

### 三、总结

野生型 GIST 发病机制较为复杂,其临床特征和靶向治疗与 *C-kit/PDGFR* 突变型 GIST 存在较大差异。NGS 有助于明确野生型 GIST 具体突变类型、预测靶向药物疗效并发现潜在治疗靶点。随着分子生物学的发展和基因检测技术的逐步成熟,众多新型靶向药物已展现出一定治疗前景,以分子机制为基础的个体化治疗是未来野生型 GIST 治疗的发展趋势。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Mei L, Smith SC, Faber AC, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the GIST of precision medicine [J]. Trends Cancer, 2018,4(1):74-91. DOI:10.1016/j.trecan.2017.11.006.
- [2] Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the national institutes of health gastrointestinal stromal tumor clinic[J]. JAMA Oncol, 2016,2(7):922-928. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.0256.
- [3] Steigen SE, Eide TJ, Wasag B, et al. Mutations in gastrointestinal stromal tumors -- a population-based study from Northern Norway [J]. APMIS, 2007,115(4):289-298. DOI:10.1111/j.1600-0463.2007.apm\_587.x.
- [4] Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, et al. Prognostic value of KIT / PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience [J]. Ann Oncol, 2012,23(2):353-360. DOI:10.1093/annonc/mdr127.
- [5] 张鹏,曾祥宇,蔡明,等. 原发胃肠间质瘤 1027 例诊治分析 [J]. 中国实用外科杂志, 2018,38(11):1300-1304. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.11.19.
- [6] Gao J, Li J, Li Y, et al. Intratumoral KIT mutational heterogeneity and recurrent KIT/ PDGFRA mutations in KIT/ PDGFRA wild - type gastrointestinal stromal tumors [J]. Oncotarget, 2016,7(21):30241-30249. DOI:10.18632/oncotarget.7148.
- [7] Huss S, Künstlinger H, Wardelmann E, et al. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p. D419del) [J]. Mod Pathol, 2013,26(7):1004-1012. DOI:10.1038/modpathol.2013.47.
- [8] Brahmi M, Alberti L, Dufresne A, et al. KIT exon 10 variant (c.1621 A > C) single nucleotide polymorphism as predictor of GIST patient outcome [J]. BMC Cancer, 2015,15:780. DOI:10.1186/s12885-015-1817-5.
- [9] Mason EF, Hornick JL. Conventional risk stratification fails to predict progression of succinate dehydrogenase - deficient gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic study of 76 cases [J]. Am J Surg Pathol, 2016,40(12):1616-1621. DOI:10.1097/PAS.0000000000000685.
- [10] Neppala P, Banerjee S, Fanta PT, et al. Current management of succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors [J]. Cancer Metastasis Rev, 2019,38(3):525-535. DOI:10.1007/s10555-019-09818-0.
- [11] Wada R, Arai H, Kure S, et al. "Wild type" GIST: Clinicopathological features and clinical practice [J]. Pathol Int, 2016,66(8):431-437. DOI:10.1111/pin.12431.
- [12] 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. DOI:10.1097/PAS.0b013e3182671178.
- [13] Ben-Ami E, Barysaukas CM, von MM, et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. Ann Oncol, 2016,27(9):1794-1799. DOI:10.1093/annonc/mdw228.
- [14] Prenen H, Guetens G, de Boeck G, et al. Cellular uptake of the tyrosine kinase inhibitors imatinib and AMN107 in gastrointestinal stromal tumor cell lines [J]. Pharmacology, 2006,77(1):11-16. DOI:10.1159/000091943.
- [15] von MM, George S, Heinrich MC, et al. Linsitinib (OSI-906) for the treatment of adult and pediatric wild-type gastrointestinal



- stromal tumors, a sarcoma phase II study [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(8): 1837-1845. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1069.
- [16] 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.
- [17] Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(1): 90-96. DOI: 10.1097/01.pas.0000176433.81079.bd.
- [18] Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I [J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(6): 571-578. DOI: 10.1007/s00535-015-1132-6.
- [19] Kalender M, Sevinc A, Tutar E, et al. Effect of sunitinib on metastatic gastrointestinal stromal tumor in patients with neurofibromatosis type 1: a case report [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(18): 2629-2632. DOI: 10.3748/wjg.v13.i18.2629.
- [20] Fujimi A, Nagamachi Y, Yamauchi N, et al. Gastrointestinal stromal tumor in a patient with neurofibromatosis type 1 that was successfully treated with regorafenib [J]. *Intern Med*, 2019, 58(13): 1865-1870. DOI: 10.2169/internalmedicine.2321-18.
- [21] Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26): 2550-2560. DOI: 10.1056/NEJMoa1605943.
- [22] Jasek K, Buzalkova V, Minarik G, et al. Detection of mutations in the BRAF gene in patients with KIT and PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors [J]. *Virchows Arch*, 2017, 470(1): 29-36. DOI: 10.1007/s00428-016-2044-4.
- [23] Huss S, Pasternack H, Ihle MA, et al. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFRA wild-type GISTs are rare events [J]. *Hum Pathol*, 2017, 62: 206-214. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.01.005.
- [24] Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF<sup>V600</sup>-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 863-873. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1.
- [25] Falchook GS, Trent JC, Heinrich MC, et al. BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(2): 310-315. DOI: 10.18632/oncotarget.864.
- [26] Lasota J, Xi L, Coates T, et al. No KRAS mutations found in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): molecular genetic study of 514 cases [J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(11): 1488-1491. DOI: 10.1038/modpathol.2013.89.
- [27] Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2019, 575(7781): 217-223. DOI: 10.1038/s41586-019-1694-1.
- [28] Brenca M, Rossi S, Polano M, et al. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST [J]. *J Pathol*, 2016, 238(4): 543-549. DOI: 10.1002/path.4677.
- [29] Shi E, Chmielecki J, Tang CM, et al. FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in "Wild-type" gastrointestinal stromal tumors [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 339. DOI: 10.1186/s12967-016-1075-6.
- [30] Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 531-540. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.
- [31] Ihle MA, Huss S, Jeske W, et al. Expression of cell cycle regulators and frequency of TP53 mutations in high risk gastrointestinal stromal tumors prior to adjuvant imatinib treatment [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0193048. DOI: 10.1371/journal.pone.0193048.
- [32] Henze J, Mühlenberg T, Simon S, et al. p53 modulation as a therapeutic strategy in gastrointestinal stromal tumors [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37776. DOI: 10.1371/journal.pone.0037776.
- [33] Lasota J, Felisiak-Golabek A, Wasag B, et al. Frequency and clinicopathologic profile of PIK3CA mutant GISTs: molecular genetic study of 529 cases [J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(3): 275-282. DOI: 10.1038/modpathol.2015.160.
- [34] Juric D, Rodon J, Tabernero J, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase  $\alpha$ -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the first-in-human study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(13): 1291-1299. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7107.
- [35] Shi SS, Wu N, He Y, et al. EGFR gene mutation in gastrointestinal stromal tumours [J]. *Histopathology*, 2017, 71(4): 553-561. DOI: 10.1111/his.13251.
- [36] Merten L, Agaimy A, Moskalev EA, et al. Inactivating mutations of RB1 and TP53 correlate with sarcomatous histomorphology and metastasis/recurrence in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 146(6): 718-726. DOI: 10.1093/ajcp/aqw193.
- [37] Schaefer IM, Wang Y, Liang CW, et al. MAX inactivation is an early event in GIST development that regulates p16 and cell proliferation [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14674. DOI: 10.1038/ncomms14674.

(收稿日期: 2020-06-14)

(本文编辑: 王静)

**本文引用格式**

童昕, 蒋祈, 张鹏, 等. 野生型胃肠间质瘤的特征与靶向治疗 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(9): 907-910. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200614-00356.