

· 讲座 ·

新型冠状病毒肺炎背景下胃肠间质瘤的诊疗策略

王晓然¹ 胡旭华¹ 李政¹ 李保坤¹ 牛文博¹ 周超熙¹ 于滨¹ 张振亚¹ 张雪娜¹
高阳¹ 王贵英^{1,2}

¹河北医科大学第四医院外二科, 石家庄 050000; ²河北医科大学第三医院胃肠外科, 石家庄 050000

通信作者: 王贵英, Email: 13932186739@139.com

【摘要】 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19, 以下简称新冠肺炎)具有全球性流行、传染性极强、死亡基数极大的特点。在我国, 由于采取了积极主动的全民防控策略, 有效遏制了病毒传播的途径, 使新冠肺炎得到了很好的控制; 但同时, 这也对现有条件下的医疗结构模式带来了巨大的冲击, 对于恶性肿瘤等慢性疾病患者的治疗产生了客观影响。本文基于国内外文献进展及笔者团队实际处理经验, 就胃肠间质瘤(GIST)患者在疫情期间的治疗策略进行思考, 重点对原发性GIST进行风险分层, 并根据不同分层制定相应的治疗策略, 包括延迟手术的影响、医疗资源的利用负担、手术时间等待的紧迫感和急诊手术处理原则等几方面。此外, 我们着重探讨了非手术方法的证据级别, 以期在资源有限的情况下, 针对不同GIST的优先级, 建立“优先级处理原则”的整体治疗策略来指导临床治疗。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 胃肠间质瘤; 治疗策略; 分层治疗

基金项目: 河北省自然科学基金重点项目(H2020206485); 中央引导地方科技发展资金项目(206Z7705G); 2019年河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目

Treatment strategy of gastrointestinal stromal tumors in the background of COVID-19

Wang Xiaoran¹, Hu Xuhua¹, Li Zheng¹, Li Baokun¹, Niu Wenbo¹, Zhou Chaoxi¹, Yu Bin¹, Zhang Zhenya¹, Zhang Xuena¹, Gao Yang¹, Wang Guiying^{1,2}

¹The Second General Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050000, China; ²Department of Gastrointestinal Surgery, the Third Hospital of Hebei Medical University, Hebei Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Wang Guiying, Email: 13932186739@139.com

【Abstract】 COVID-19, caused by SARS-COV-2, has the characteristics of world epidemic, highly infectious and large base of death. In China, transmission route of SARS-COV-2 has been contained so effectively that COVID-19 has been well controlled due to the proactive national prevention and control strategy. However, not only does it bring a huge impact on the existing medical structure model, but also an objective impact on the treatment of patients with chronic diseases such as malignant tumors. Based on the progress reported in the domestic and international literatures and the actual management experience of our team, this paper reflects on the treatment strategies for patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) during the epidemic period of COVID-19. We focus on risk stratification for primary GIST and forming treatment strategies accordingly. Major considerations include the impact of delayed operation, the burden of medical resources, the waiting time for elective operation, and the principle of emergency operation. In addition, we focus on the level of evidence for non-surgical approaches with a view to

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210213-00064

收稿日期 2021-02-13 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 王晓然, 胡旭华, 李政, 等. 新型冠状病毒肺炎背景下胃肠间质瘤的诊疗策略[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(9): 825-829. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210213-00064.



developing a holistic strategy of "priority management principles" to guide clinical treatment in the context of limited resources and different GIST priorities.

[Key words] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); Gastrointestinal stromal tumor; Treatment strategy; Stratified treatment

Fund programs: Key Project of Natural Science Fund of Hebei Province(H2020206485); Local Project of Science and Technology Development Guided by Central Government (206Z7705G); Clinical Medicine Excellent Talents Training Project Funded by Hebei Provincial Government in 2019

新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19, 以下简称新冠肺炎),具有全球性流行、传染性极强、死亡基数极大的特点。据国家卫生健康委员会官方网站数据显示,截至2021年6月18日24时,我国现有确诊病例503例,累计死亡病例4 636例,累计报告确诊病例91 564例^[1]。新冠肺炎正影响着全球医疗服务的实施和内涵^[2-3]。由于新冠肺炎疫情的影响,择期手术大大减少,手术患者等待时间也较前大大增加;越来越多的肿瘤学会对新冠肺炎治疗策略进行了相应的修改,以更好地适应现有医疗资源下的肿瘤治疗^[4-5]。笔者团队也在新冠肺炎发病初期对于恶性肿瘤的整体治疗策略提出了我们的观点,以试图平衡和降低在新冠肺炎疫情之下癌症给患者带来的个人风险^[6-7]。

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一种少见肿瘤,80%~85%由酪氨酸激酶受体C-KIT(CD117)的外显子11、9、13、17等突变导致,5%~10%由血小板衍生的生长因子受体 α (PDGFRA)基因的外显子18、12等突变导致。手术治疗是其主要的治疗方式。但是随着酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)药物治疗理念的更新,借助于基因检测的精准治疗模式逐渐成为主流^[8]。其中,<2 cm的GIST预后较好,常被称作“小GIST”进行单独管理。2021年,NCCN指南将GIST从软组织肉瘤指南中删除,并发布了专门的NCCN GIST指南(2021年第1版)^[9]。但是在新冠疫情流行的特殊时期,指南规范的适用性需要进行相应的调整。鉴于此,在资源有限的情况下进行分层决策,为患者提供指南规范下的个体化治疗显得尤为重要。

对于GIST患者治疗策略调整是否会影响患者的远期预后,是临床医师及患者最为关注的方面。2021年,发表于CA Cancer J Clin的文献指出,新冠肺炎背景下,适当延长肿瘤患者的治疗,并不会对其生存预后起到决定性作用,但是目前尚缺乏大样本的循证医学证据,对该结论需要辩证思考^[10]。在本文中,我们旨在提供相关数据,以阐明在新冠肺炎疫情之下GIST治疗策略的优先级原则,并提供个体化、多模式的执行标准,为外科医师的治疗选择提供思路。

在大多数原发性GIST中,手术治疗是目前治疗的首选方式。本文重点对原发性GIST进行风险分层,并根据不同分层制定相应的治疗策略,包括延迟手术的影响、医疗资源的利用负担、手术时间等待的紧迫感和急诊手术处理原则等

方面。此外,我们着重探讨了非手术方法的证据级别,以建立一个在资源有限的情况下针对不同GIST进行的优先级整体治疗策略。

一、新冠肺炎背景下GIST手术的决策

(一)术前评估

手术治疗是原发性局限性GIST的根治手段。研究对低、中和高风险患者进行了分类和区分后发现,当仅接受手术治疗时,患者10年无进展生存率(PFS)分别为 $\geq 90\%$ 、80%~90%和30%~60%^[11]。研究者们据此开发出一系列危险分层工具^[12]。根据CSCO 2020年GIST诊疗指南,肿瘤大小、核分裂象、肿瘤位置最先被用来预测GIST的恶性潜能,如WHO胃肠间质瘤危险度分级、原发胃肠间质瘤疾病进展风险评价表[美军病理研究所(Armed Forces Institute of Pathology, AFIP)]等,但在实际工作中发现,单独基于以上病理特征很难完全预测GIST患者的生物学行为,故近些年又增加了针对肿瘤破裂的评估内容,如中国共识2017修改版,即NIH 2008改良版,并被CSCO 2020年GIST诊疗指南列为危险度评估和预后分组的I级推荐^[13]。这些风险分层工具是基于一系列接受手术治疗的患者开发的,以预测肿瘤切除术后进展风险。然而,未经治疗的GIST进展风险也可能与这些风险类别相关,高风险的GIST进展更快^[14]。因此,这些风险分层工具,尤其是中国共识2017修改版,对于告知手术以外的治疗选择可能是有用的。

随着疫情期间替代策略的进行,肿瘤的风险分层也在逐渐变化。因此,细针穿刺活检和全面的基因检测最好在初诊时进行。若肿瘤腹膜播散转移的风险低,则内镜下透壁活检更受欢迎;影像引导下的经皮穿刺活检可能适用于局部晚期或转移性疾病的确诊^[9]。基于此,可根据手术干预的优先级别,制定疫情期间的分层替代治疗策略,见表1。

(二)GIST手术方式和途径的选择

GIST手术适应证包括可治愈性原发肿瘤、局灶性复发转移和并发症的治疗。其中,复杂程度较低的手术包括胃或直肠GIST的内镜切除术,以及针对并发症的介入栓塞术、肠梗阻导管置入术和支架置入术;复杂程度中等的手术包括部分胃切除术、十二指肠局部切除、节段性小肠切除和直肠GIST局部切除等。复杂程度较高的手术包括多脏器切除术、胰十二指肠切除术、全胃切除术和腹会阴切除术。在一定程度上,GIST手术的复杂程度越高,资源利用越多,术后并发症越多。

表1 新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)流行期胃肠间质瘤(GIST)手术干预的优先级别和替代策略

手术干预优先级别	分层依据	新冠肺炎流行期替代策略
高优先级	穿孔性 GIST	相应防护下急诊手术切除、减瘤或造瘘
	梗阻性 GIST	肠梗阻导管或支架置入术
	出血性 GIST	内镜或介入栓塞止血术
	原发局限高危、特殊部位的中危 GIST ^a	伊马替尼新辅助(<i>KIT</i> 基因突变) 阿泊替尼新辅助(<i>PDGFRA</i> 基因 18 显子突变) 内镜 ESD 或 EMR 或 STER(食管或胃小 GIST ^b) 等待观察(每 8~12 周行 EUS 或 CT 随诊)
中优先级	原发局限非特殊部位的中危 GIST	等待观察(每 8~12 周行 EUS 或 CT 随诊)
	原发局限低危、极低危 GIST	
低优先级	转移性 GIST 应用 TKI 后局限性进展	实体器官转移:进入下一线治疗;或伊马替尼加量;或药物治疗±射频消融术或栓塞术;或姑息性放疗 腹膜转移:进入下一线治疗;或伊马替尼加量
极低优先级	转移性 GIST 对 TKI SD 或 PR	继续目前治疗

注:TKI:酪氨酸激酶抑制剂;SD:病情稳定;PR:病情部分缓解;ESD:内镜下黏膜剥离术;EMR:内镜下黏膜切除术;STER:经内镜黏膜下隧道肿瘤切除术;EUS:内镜超声;CT:电子计算机断层扫描。^a特殊部位:靠近食管胃结合部、十二指肠乳头或肛门括约肌等;^b小 GIST:<2 cm 的 GIST

腹腔镜较开腹手术在胃和小肠 GIST 患者中手术时间和住院时间短、出血量少、资源消耗较少且整体并发症少、更加安全,但是可能存在固有的选择偏倚^[15-16]。在新冠肺炎大流行期间,病毒可能在腹腔镜术中通过气溶胶传播给医护人员,需通过适当使用个人防护设备、加强手术室通风、使用较低 CO₂ 压力、使用排烟器和 CO₂ 过滤器等方式,减少这种潜在风险。但由于缺乏与腹腔镜相关的 SARS-CoV-2 传播证据,决策时应基于风险类别和当地资源分配,充分考虑患者及医生个体风险、手术室环境安全性和微创方法的预期收益后,权衡利弊,决定是否进行腹腔镜手术。

二、新冠肺炎背景下 GIST 的非手术治疗

(一)急症手术的替代治疗

正常情况下,若 GIST 患者出现完全性肠梗阻、或肿瘤破裂穿孔、或大出血,应首选手术切除或减瘤手术。但是在新冠肺炎流行期间,也可以通过其他手段进行替代性治疗。根据 2020 年的 CSCO GIST 诊疗指南,完全梗阻性 GIST 患者可考虑置入肠梗阻导管缓解梗阻症状^[17];大出血患者可考虑介入栓塞止血,消化道内大出血可考虑内镜止血,但需注意十二指肠 GIST 内镜止血效果欠佳^[18-20];急诊情况解除后可继续药物治疗,必要时待疫情过后进行二期手术。值得注意的是,对于肿瘤破裂出血,目前尚无有效的急诊手术替代策略,尚需进一步研究。

(二)限期手术的替代治疗

正常情况下,除急症情况、无临床症状(肿瘤出血、溃疡形成)和超声内镜下不良因素(边界不规整、溃疡、强回声、异质性等)的胃小 GIST 以外,所有可完整切除且无严重并发症和阳性切缘风险的原发性局限性 GIST 患者均应当行限期手术。然而在新冠肺炎流行期间,上述限期手术可考虑以下替代治疗策略。

1. 等待观察策略:对于无临床症状和超声内镜下不良因

素的胃小 GIST,等待观察是一种常规的治疗选择^[15]。而新冠肺炎流行期,也可考虑用于原发性局限性极低危或低危 GIST、甚至非特殊位置的中危 GIST。根据 CSCO 的 GIST 诊疗指南(2020 年)和小 GIST 诊治中国专家共识(2020 年),不同的 GIST 观察的时限也不尽相同:直径>1 cm 的胃小 GIST 观察时间间隔通常为 6~12 个月;直径≤1 cm 的胃小 GIST 应该适当延长随诊时间间隔。如果对在新冠肺炎疫情出现前就应该进行手术切除的患者进行等待观察,CT 扫描监测疾病进展的频率建议更频繁(8~12 周/次)。值得注意的是,对于不敏感的基因类型,等待观察时可能出现肿瘤进展,此时可以考虑启用新辅助治疗、内镜治疗或手术治疗;若出现肿瘤破裂穿孔,需要紧急追加手术。

2. 新辅助治疗策略:新辅助治疗通常用于 GIST 肿瘤退缩,包括局部晚期、不可切除或边缘可切除、而前期手术可能伴有高并发症或阳性切缘风险的患者。在新冠肺炎流行、手术治疗受限期间,新辅助治疗是一种有价值的选择,以避免原发性局限性高风险 GIST 和特殊部位(靠近食管胃结合部、十二指肠乳头或肛门括约肌等)的中风险 GIST 因等待观察而致肿瘤进展。对于特殊部位的 GIST 而言,单纯等待观察一旦发现进展,可能使外科手术从局部切除升级为根治性手术。因此在新冠肺炎流行期,新辅助治疗作为一种缓期策略显得尤为重要。

目前行之有效的新辅助治疗药物为酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。在新辅助治疗前,进行基因突变分子诊断是必要的。携带 *KIT* 突变的可以选择伊马替尼;对于伊马替尼不敏感、*PDGFRA* 第 18 外显子突变(包括 D842V)的可以选择阿泊替尼。应用舒尼替尼进行新辅助治疗的患者,手术并发症发生率高达 54%^[21];而伊马替尼新辅助治疗并没有使围手术期并发症发生率升高^[22]。因此,对于伊马替尼敏感的患者,还应首选伊马替尼作为新辅助治疗的药物。值得注意的是,若存

在 KIT 外显子 9 突变的 GIST 患者,应用高剂量伊马替尼(一般剂量为 400 mg/d,高剂量应为 600 mg/d,耐受性好的也可增至 800 mg/d)。

依据 NCCN 的 GIST 指南(2021 年第 1 版),新辅助治疗持续使用至出现最大反应通常需要口服 6 个月或更长时间。在这次新冠肺炎大流行期间手术治疗受限,已经取得预期反应的患者可能需要继续使用 TKI。就伊马替尼而言,在晚期 GIST 中,40% 的继发性耐药发生在伊马替尼治疗启动后 2 年之内,因此伊马替尼新辅助治疗延长到接近 2 年时应密切监测,出现耐药的患者可能需要启用内镜治疗或手术切除。由于携带 557 和(或)558 突变密码子的患者显示出更短的无事件生存期(event-free survival, EFS),对于外显子 11 突变中不包含 557-558 密码子的患者,新辅助伊马替尼的延长治疗可能更安全^[23]。值得注意的是,应充分考虑 TKI 的副作用,尤其是出现白细胞减低或中性粒细胞减少时,患者免疫力低下,若此时感染 SARS-CoV-2,病情将非常复杂^[24]。因此,应加强医患沟通,及时诊断和处理副作用,以降低新冠病毒感染风险。此外,新辅助治疗后进行手术的患者,其术后辅助治疗时间是否需要相应缩短,尚缺乏大样本的前瞻性研究进一步证实。

3. 内镜治疗:一项纳入 107 例食管 GIST 的系统综述显示,≤5 cm 的食管 GIST 的 DFS 明显优于>5 cm 组,前者内镜切除术后 5 年生存率为 92%,尤其是食管小 GIST,其远期预后不劣于食管切除术^[25]。因此,2020 年小 GIST 中国专家共识中,强烈推荐食管小 GIST 进行内镜治疗,包括内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和经内镜黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunnel endoscopic resection, STER)^[26]。胃小 GIST 可酌情开展内镜切除,十二指肠、小肠、结肠小 GIST 则证据不足。值得注意的是,由于内镜切除存在穿孔、瘤细胞种植等并发症风险,不作为常规推荐。内镜切除过程中需完整切除肿瘤,避免肿瘤破坏造成播散,因此内镜切除应当在有经验的中心内进行。

(三)转移性 GIST 应用 TKI 后局限性进展的治疗选择

根据 CSCO 2020 年 GIST 诊疗指南,正常情况下,若转移性 GIST 经过规律 TKI 治疗,仍出现局限性进展,可考虑进入下一线治疗,如换用舒尼替尼;若初始伊马替尼 400 mg/d,也可考虑伊马替尼加量;若为局限性实体器官转移,药物治疗可联合减瘤术、射频消融术、肝动脉栓塞术进一步控制转移灶^[27-28];还可应用姑息性放疗进行替代治疗。然而,在新冠肺炎流行期,应坚持药物治疗优先的原则,分子靶向药物联合手术切除或可减少继发突变的机会,改善复发或转移性 GIST 患者预后,但目前研究多为小样本回顾性研究,仍缺乏大样本前瞻性研究来佐证,疫情期间应尽量避免减瘤术,同时尽量减少射频消融术、肝动脉栓塞术和姑息性放疗的应用。

(四)转移性 GIST 应用 TKI 后病情稳定或部分缓解的治疗选择

对于应用 TKI 之后有效(病情稳定或病情部分缓解)的

转移性 GIST 患者,手术切除转移灶可能使患者生存获益^[29]。但是在新冠疫情期间,应以药物治疗为先,除非出现 TKI 耐药,否则应继续目前治疗。

三、降低监测与随访的频率

正常情况下,对于原发性 GIST 患者术后,中高危患者第 1~3 年每 3 个月进行随访,第 4~5 年每 6 个月随访,第 5 年后每年随访 1 次;低危患者每 6 个月随访 1 次,持续 5 年;复发转移性 GIST 至少每 3 个月随访 1 次。而新冠肺炎流行期间,为减少人员流动,根据 NCCN 的 GIST 诊疗指南(2021 年第 1 版),对于中、低核分裂象的小 GIST 患者,可尝试减少监测和随访的频率。随访减少的程度应与风险分层成反比,随访内容为腹盆 CT 或 MRI。

四、GIST 患者的门诊管理

新冠肺炎流行期间建议设立 GIST 门诊,通过信息化管理理念、符合 GIST 特点的管理系统和专职的 GIST 管理人员实行全程信息化管理^[30]。按如上原则对 GIST 患者进行二次分诊,需要手术的 GIST 患者收入相应科室病房,GIST 术后患者、非手术的 GIST 患者于门诊建立治疗档案,指导患者治疗;复杂 GIST 患者进行多学科综合治疗协作组线上会议,会诊科室包括:普通外科或胸外科、肿瘤内科、影像科、呼吸内科、传染病学专家等,根据讨论结果对患者实行个体化精准管理;疫情期间实行全预约制,减少院内感染发生的概率。

五、结语

尽管新冠肺炎的肆虐可能导致肿瘤治疗延迟,但可能并不会影响该类患者的预后。通过制定个体化的更加保守的方案,通过化急症为限期手术,化限期手术为非手术,减少部分患者监测与随访的频率,采用全程信息化手段管理 GIST 患者,网络 MDT 协作会诊疑难 GIST,部分患者可以足不出户得到最专业的治疗,减少人员流动,减少资源耗损,最终达到减少疫情传播的目的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会卫生应急办公室. 截至 6 月 18 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2021-06-19)[2021-06-19]. <http://www.nhc.gov.cn>.
- [2] Kaur A, Bhalla V, Salahuddin M, et al. COVID-19 infection: epidemiology, virology, clinical features, diagnosis and pharmacological treatment[J]. Curr Pharm Des, 2021, DOI: 10.2174/1381612827999210111185608.
- [3] Martín-Sánchez FJ, Valls Carbó A, López Picado A, et al. [Impact of Spanish public health measures on emergency visits and COVID-19 diagnosed cases during the pandemic in Madrid][J]. Rev Esp Quimioter, 2020, 33(4):274-277. DOI: 10.37201/req/053.2020.
- [4] Cinar P, Bold R, Bosslet BA, et al. Planning for post-pandemic cancer care delivery: Recovery or opportunity for redesign?[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):34-46. DOI: 10.3322/caac.

- 21644.
- [5] Lenihan D, Carver J, Porter C, et al. Cardio-oncology care in the era of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an International Cardio-Oncology Society (ICOS) statement [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(6):480-504. DOI: 10.3322/caac.21635.
- [6] 胡旭华, 牛文博, 张建锋, 等. 新型冠状病毒肺炎背景下的肿瘤医院结直肠癌患者诊疗策略 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(3):201-208. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200217-00058.
- [7] van de Haar J, Hoes LR, Coles CE, et al. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era [J]. *Nat Med*, 2020, 26(5):665-671. DOI: 10.1038/s41591-020-0874-8.
- [8] 秦新裕, 沈坤堂, 刘凤林. 从外科角度看胃肠间质瘤治疗理念的变迁 [J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(1):5-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2020.01.002.
- [9] National Comprehensive Cancer Network work group. National Comprehensive Cancer Network, Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) [EB/OL]. (2021-10-30) [2021-06-19]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf.
- [10] Fillon M. Cancer treatment delays caused by the COVID-19 pandemic may not hinder outcomes [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):3-6. DOI: 10.3322/caac.21651.
- [11] 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 Oncol*, 2012, 13(3):265-274. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6.
- [12] 务森, 张谢夫, 赵春临, 等. 胃肠道间质瘤组织中 Ki-67、Cyclin D1、ICAM-1、Livin 及 MMP-9 蛋白表达与危险度分级 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2011, 46(6):895-897. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6825.2011.06.025.
- [13] 中国胃肠道间质瘤病理共识意见专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗专家共识(2017 年版)病理解读 [J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(1):2-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.01.002.
- [14] 陈卉娇, 张波, 张红英. 胃肠间质瘤危险度评估系统比较——从 NIH 共识标准到预后等高线图 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(2):163-168. DOI: 10.7507/1007-9424.201702005.
- [15] Xiong H, Wang J, Jia Y, et al. Laparoscopic surgery versus open resection in patients with gastrointestinal stromal tumors: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Surg*, 2017, 214(3):538-546. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.042.
- [16] Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO - EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 Suppl 4:S267. DOI: 10.1093/annonc/mdy320.
- [17] Sorour MA, Kassem MI, Ael-H G, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) related emergencies [J]. *Int J Surg*, 2014, 12(4):269-280. DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.02.004.
- [18] 钱浩然, 林天宇. 十二指肠胃肠间质瘤外科治疗的艰难选择: 胰十二指肠切除还是局部切除 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(9):861-865. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200615-00357.
- [19] Shi X, Yu S, Wang F, et al. A gastrointestinal stromal tumor with acute bleeding: management and nursing [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(9):e9874. DOI: 10.1097/MD.00000000000009874.
- [20] Pih GY, Ahn JY, Choi JY, et al. Clinical outcomes of tumor bleeding in duodenal gastrointestinal stromal tumors: a 20-year single-center experience [J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(3):1190-1201. DOI: 10.1007/s00464-020-07486-8.
- [21] Raut CP, Wang Q, Manola J, et al. Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(2):407-415. DOI: 10.1245/s10434-009-0784-y.
- [22] Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9):2937-2943. DOI: 10.1245/s10434-013-3013-7.
- [23] Ramaswamy A, Bal M, Swami R, et al. Early outcomes of exon 11 mutants in GIST treated with standard dose Imatinib [J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(6):134. DOI: 10.21037/atm.2017.03.31.
- [24] Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(4):620-625. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4403.
- [25] Pence K, Correa AM, Chan E, et al. Management of esophageal gastrointestinal stromal tumor: review of one hundred seven patients [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(12):1-5. DOI: 10.1093/dote/dox064.
- [26] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专业委员会, 中国抗癌协会胃肠间质瘤专业委员会, 中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会. 小胃肠间质瘤诊疗中国专家共识(2020 年版) [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(4):349-355. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.04.012.
- [27] Cao G, Zhu X, Li J, et al. A comparative study between Embosphere® and conventional transcatheter arterial chemoembolization for treatment of unresectable liver metastasis from GIST [J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(1):124-131. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.11.
- [28] Yoon IS, Shin JH, Han K, et al. Ultrasound-guided intraoperative radiofrequency ablation and surgical resection for liver metastasis from malignant gastrointestinal stromal tumors [J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19(1):54-62. DOI: 10.3348/kjr.2018.19.1.54.
- [29] Kim BJ, Milgrom DP, Feizpour C, et al. Role for targeted resection in the multidisciplinary treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4:26. DOI: 10.21037/tgh.2019.04.02.
- [30] 吴星烨, 张军. 胃肠间质瘤患者的全程化信息管理 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(9):858-860. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200531-00328.