

消化系统肿瘤

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002382

## 270例胃肠间质瘤基因突变谱及与临床病理特征关系

王梦莹<sup>1</sup>,张 军<sup>2</sup>,吴星焯<sup>2</sup>,白慧丽<sup>1</sup>,张玉洪<sup>1</sup>

(重庆医科大学附属第一医院 1. 检验科;2. 胃肠外科,重庆 400010)

**【摘要】目的:**分析研究 270 例胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)患者 c-kit 及血小板源性生长因子受体  $\alpha$  (platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ , PDGFRA)基因突变特点及与临床病理特征的关系。**方法:**回顾性收集 2016 年 6 月至 2019 年 1 月重庆医科大学附属第一医院收治的 270 例 GIST 患者基因检测结果和临床病理资料,分析两者之间的关系。**结果:**①270 例患者中 220 例检测到 c-kit 突变,突变最常发生于 11 号外显子,其次为 9 号外显子。9 号外显子均为 A502-Y503 重复突变。11 号外显子主要为缺失突变和点突变,最常发生于 557~560 位点。7 例 PDGFRA 突变中以 D842V 突变最常见。②c-kit 11 突变中点突变和混合突变发生在胃上的概率小于其他类型突变( $P=0.022$ )。c-kit 11 突变患者中大于 50 岁的频率高于其他 c-kit 突变( $P=0.040$ )。c-kit 9 突变发生在小肠上的频率大于其他突变( $P=0.000$ )。PDGFRA 突变与野生型患者核分裂象 $<5/50$  HPF 的比例大于 c-kit 突变的患者( $P=0.027$ )。c-kit 突变患者 CD117 阳性率大于 PDGFRA 突变与野生型( $P=0.000$ )。野生型患者平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)阳性率高于突变型( $P=0.002$ )。**结论:**GIST 患者发生 c-kit/PDGFRA 突变的频率高,且突变位点、类型多样与临床病理特征关系密切,是 GIST 患者个体化治疗的重要依据。

**【关键词】**胃肠间质瘤;c-kit 基因;PDGFRA 基因;基因突变;临床病理特征

**【中图分类号】**R735

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2019-06-16

## Gene mutation spectrum of 270 patients with gastrointestinal stromal tumor and its association with clinicopathological features

Wang Mengying<sup>1</sup>, Zhang Jun<sup>2</sup>, Wu Xingye<sup>2</sup>, Bai Huili<sup>1</sup>, Zhang Yuhong<sup>1</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the feature of c-kit and platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  (PDGFRA) gene mutation in 270 patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST), as well as its association with clinicopathological features. **Methods:** The gene detection result and clinicopathological data of 270 GIST patients, who underwent treatment in our hospital from June 2016 to January 2019, were collected retrospectively. **Results:** Among 270 patients, 220 patients had c-kit mutations which were mainly occurred in exon 11, and then exon 9. Multimutation of A502-Y503 was the unique genotype for exon 9. Deletion mutation and point mutation were the most common mutations in c-kit exon 11, which mainly occurred in location of 557-560. Among seven patients with PDGFRA mutation, D842V mutation in exon 18 was the most common type. Among all c-kit 11 mutations, the rate of point mutation or mixed mutations occurred in the stomach was lower than that of other mutation types ( $P=0.022$ ). In patients with c-kit 11 mutations, the frequency of patients who were older than 50 years was more than other c-kit exon mutations ( $P=0.040$ ). The rate of c-kit exon 9 mutation in the small intestine was higher than other mutations ( $P=0.000$ ). The rate of mitotic count  $<5/50$  HPF in patients with PDGFRA mutation and wild type was higher than that in c-kit mutation patients ( $P=0.027$ ). CD117 positive rate in c-kit mutation patients was significantly higher than that in PDGFRA mutation and wild type patients ( $P=0.000$ ). SMA positive rate in wild type patients was higher than that in mutation patients ( $P=0.002$ ). **Conclusion:** GIST patients have high frequency to experience c-kit/PDGFRA; mutation locations and types are closely correlated with clinicopathological features, which also are important judgements for individual treatment.

**作者简介:**王梦莹, Email: 609854701@qq.com,

研究方向: 肿瘤的基因检测及与临床特点的关系研究。

**通信作者:**张玉洪, Email: zhangyuhong0730@126.com.

**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200114.1038.002.html>

(2020-01-14)

**【Key words】**gastrointestinal stromal tumor; c-kit gene; platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  (PDGFRA gene); mutation; clinicopathological feature

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,也是目前靶向药物治疗最成功的实体肿瘤。GIST 发病率低,年发病率为 1/10 万~2/10 万,占胃肠道肿瘤的 1%~4%<sup>[1]</sup>。原癌基因 c-kit 或血小板源性生长因子受体  $\alpha$ (platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ , PDGFRA)发生突变导致其编码产生的酪氨酸激酶异常活化,致使细胞增殖生长失控为 GIST 形成的主要因素<sup>[2]</sup>。故 GIST 患者常常发生 c-kit/PDGFRA 基因突变。目前手术治疗仍是 GIST 的主要治疗手段。但近年来,靶向治疗药物伊马替尼作为 GIST 的一线用药,显著改善了患者的预后,使患者生存期延长,但伊马替尼的疗效与患者基因突变类型密切相关。有研究表明,患者的预后与突变类型及特点密切相关<sup>[3-4]</sup>,故对 GIST 患者的基因突变类型及临床病理特征进行完善的统计、随访十分必要。本研究的目的在于探讨 GIST 患者基因突变特征及其与临床病理特点的关系,为 GIST 个体化治疗提供资料及依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 患者选择

收集重庆医科大学附属第一医院 2016 年 6 月至 2019 年 1 月收治的 270 例经临床确诊为 GIST 且具有完整基因检测结果、临床病理资料的患者信息。基因检测结果信息包括 c-kit 9、11、13、17 号外显子及 PDGFRA12、18 号外显子基因突变情况。临床病理资料包括性别、年龄、原发部位、肿瘤最大径、核分裂象、NIH 分级、转移情况、是否手术、CD117、DOG-1、CD34、Ki-67、S100 及平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)的表达。

### 1.2 基因检测

挑选合适的肿瘤组织石蜡包埋切片 5 张,圈出切片上肿

瘤细胞比例在 60%以上的肿瘤组织区域并行刮取以富集肿瘤细胞。提取 DNA(艾德生物医药科技股份有限公司),测定 DNA 浓度、纯度,进行聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增。通过双向 Sanger 测序检测 c-kit 9、11、13、17 外显子和 PDGFRA 12、18 号外显子突变,测序引物见表 1。对于 DNA 碎片严重标本,可针对性地设计短片段引物测序。最后使用 Chromas 软件解读测序结果。

### 1.3 统计学处理

使用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,卡方检验或 Fisher 确切概率法用以分析各临床病理特征之间基因突变分型的特点。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 临床病理特征

270 例 GIST 患者临床病理特征见表 2。男女发病比例无明显差异,发病年龄 29~90 岁(中位发病年龄 58 岁)。肿瘤直径范围为 0.8~30 cm。CD117 阳性 263 例(97.4%),CD34 阳性 235 例(87.0%),DOG-1 阳性 263 例(97.4%),S100 阳性 28 例(10.4%),SMA 阳性 68 例(25.2%),Ki-67 指数 <5%、 $\geq 5$  且 <10%、 $\geq 10\%$  分别有 117 例、73 例、80 例。

### 2.2 基因突变分析

270 例 GIST 患者的各外显子突变比例及突变类型如图 1A、B 所示,其中有 11 例双突变,包括 4 个 c-kit 9 及 c-kit 11 均发生突变,3 个 c-kit 11 及 c-kit 13 均发生突变,3 个 c-kit 11 及 c-kit 17 均发生突变,1 个 c-kit 9 与 c-kit 13 均发生突变。c-kit 9 号外显子突变均为 A502-Y503 重复突变。11 号外显子突变类型多样,如图 2 所示,包括缺失突变 75 例(39.5%),最常见的为 W557-K558 缺失;点突变 69 例(36.3%),最常见的为 W557R,其次为 V559D 和 L576P;重复突变 6 例(3.2%),插入突变 6 例(3.2%),混合突变 34 例(17.9%),绝大部分突变发生于 550~580 位点,以 557~560 位点(占 69.5%)最突出。13 号外显子均为点突变,最常见的为 K642E 突变(4 例),其次为 V654A 突变(3 例)。17 号外显子均为点突变,最

表 1 c-kit 和 PDGFRA 外显子引物

基因	正向引物	反向引物
c-kit 外显子		
9	TCCTAGACTAAGCCAGGGCTT	TGGTAGACAGAGCCTAAACATCC
11	CCAGAGTGCTCTAATGACTG	TGACATGGAAAGCCCCTGTT
13	GCTTGACATCAGTTTGCCAG	AAAGGCAGCTTGGACACGGCTTTA
17	CCTCCAACCTAATAGTGTATTTCACAG	ATGTGTGATATCCCTAGACAGGAT
PDGFRA 外显子		
12	TCCAGTCACTGTGCTGCTTC	GCAAGGGAAAAGGGAGTCTT
18	ACCATGGATCAGCCAGTCTT	TGAAGGAGGATGAGCCTGACC

表 2 270 例 GIST 患者临床病理特征 ( n )

临床特点	总数
性别	
男	133
女	137
年龄/岁	
< 50	69
≥50	201
原发部位	
胃	144
小肠	94
直肠	9
结肠	4
其他 <sup>a</sup>	19
肿瘤最大径/cm	
< 5	82
≥5 且 < 10	125
≥10	63
核分裂象/个·50 HPF <sup>-1</sup>	
< 5	148
≥5 且 < 10	81
≥10	41
NIH 分级	
极低危	12
低危	67
中危	46
高危	145
是否转移	
是	27
否	243
是否手术	
是	260
否	10

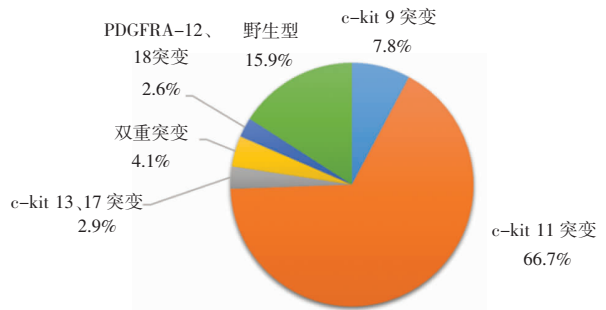
注:a,包括食管、盆腹腔、腹膜后等

常见的为 N822K 突变,共 4 例。7 例(2.6%)检测到 PDGFRA 突变,其中 3 例(1.1%)为 12 号外显子突变,2 例为点突变(G569V、Y555C),1 例为混合突变(S566R+P567\_E571del)。4 例(1.5%)为 18 号外显子突变,其中 3 例为 D842V 突变,1 例为 I843\_D846 缺失突变。

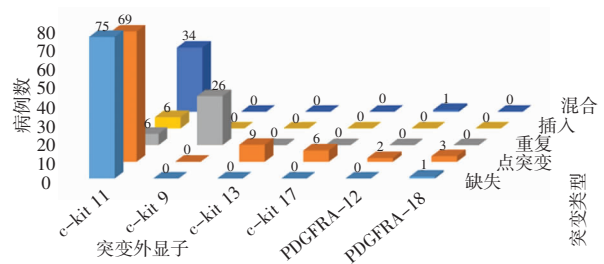
### 2.3 基因突变与临床病理特征的关系

270 例 GIST 患者中发生 PDGFRA 突变与野生型患者核分裂象<5/50 高倍镜视野(high power field, HPF)的比例明显大于发生 c-kit 突变的患者( $\chi^2=10.062, P=0.027$ )。c-kit 突变患者 CD117 阳性率大于 PDGFRA 突变与野生型( $\chi^2=17.116, P=0.000$ )。野生型患者 SMA 阳性率高于突变型( $\chi^2=12.557, P=0.002$ )。基因突变状态与其他临床病理特征无明显关联。大于 50 岁患者中发生 c-kit 11 突变的频率高于发生其他突

变的频率( $\chi^2=10.352, P=0.040$ )。c-kit 9 突变发生在小肠上的频率大于其他突变发生在小肠上的频率( $\chi^2=38.678, P=0.000$ )。其他临床病理特征与基因突变类型无明显关联。c-kit 11 突变中点突变和混合突变发生在胃上的概率小于其他 c-kit 11 类型突变,而发生在小肠上的概率大于 c-kit 11 其他突变类型( $\chi^2=21.141, P=0.022$ )。其他病理特征与 c-kit 11 突变类型无明显联系(表 3)。



A. 不同外显子突变比例 (野生型指所检测 6 个外显子无突变)



B. 不同外显子突变类型

图 1 不同外显子突变比例及突变类型

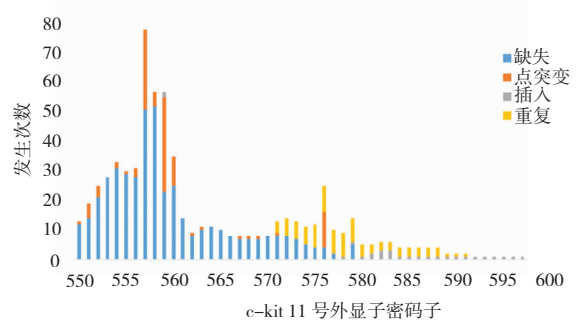


图 2 c-kit 11 号外显子各密码子突变频率

## 3 讨论

GIST 是发生于胃肠道的间叶组织肿瘤,起源于 Cajal 间质细胞。大部分 GIST 患者有 c-kit/PDGFRA 基因突变,相关研究显示,GIST 患者发生 c-kit 突变

表 3 270 例 GIST 患者基因突变类型与临床病理特征关系 ( *n* )

临床病理特征	c-kit 基因突变						PDGFR $\alpha$ 突变					$\chi^2$ 值	P 值	野生型	$\chi^2$ 值	P 值	
	外显子 11						外显子 9	外显子 13	外显子 17	外显子 12	外显子 18						
	总突变	缺失突变	点突变	插入突变	重复突变	混合突变											
性别							6.803						0.142	6.660	0.235	0.335	0.891
男	89	43	29	2	1	14						18	4	2	1	3	22
女	101	32	40	4	5	20						8	5	4	2	1	21
年龄/岁							6.748						0.119	10.352	0.040	5.375	0.068
<50	37	13	10	3	2	9						12	3	2	0	1	17
$\geq 50$	153	62	59	3	4	25						14	6	4	3	3	26
原发部位							21.141						0.022	38.678	0.000	10.667	0.068
胃	109	51	32	5	6	15						4	3	3	2	4	22
小肠	64	17	32	0	0	15						18	1	3	1	0	12
直肠	8	3	2	1	0	2						0	1	0	0	0	1
其他	9	4	3	0	0	2						4	4	0	0	0	8
肿瘤最大径/cm							7.129						0.506	11.680	0.225	1.358	0.878
<5	55	23	22	1	2	7						5	4	2	2	1	14
$\geq 5, < 10$	91	34	37	4	3	15						9	2	3	0	2	21
$\geq 10$	44	18	10	1	1	12						12	3	1	1	1	8
核分裂象							10.373						0.198	9.896	0.367	10.062	0.027
<5	95	30	39	2	4	20						11	5	5	3	3	31
$\geq 5, < 10$	65	27	24	3	2	9						9	1	1	0	0	9
$\geq 10$	30	18	6	1	0	5						6	3	0	0	1	3
NIH 分级							8.958						0.672	16.604	0.233	6.330	0.331
极低危	8	4	3	0	0	1						0	0	0	0	0	4
低危	47	16	20	1	3	7						3	2	1	2	1	12
中危	34	15	11	2	2	4						1	2	1	0	2	7
高危	101	40	35	3	1	22						22	5	4	1	1	20
CD117							6.685						0.242	12.469	0.087	17.116	0.000
阳性(+)	189	75	69	6	6	33						26	9	6	3	3	38
阴性(-)	1	0	0	0	0	1						0	0	0	0	1	5
CD34							2.794						0.583	4.247	0.405	0.913	0.643
阳性(+)	165	67	56	6	6	30						23	9	4	3	3	36
阴性(-)	25	8	13	0	0	4						3	0	2	0	1	7
DOG-1							4.025						0.420	8.034	0.159	5.109	0.064
阳性(+)	186	72	69	6	6	33						26	9	6	2	4	41
阴性(-)	4	3	0	0	0	1						0	0	0	1	0	2
Ki-67/%							10.018						0.232	5.766	0.872	3.288	0.524
<5	80	25	34	1	5	15						10	3	1	1	1	23
$\geq 5, < 10$	51	22	16	3	0	10						9	3	2	0	2	11
$\geq 10$	59	28	19	2	1	9						7	3	3	2	1	9
S100							5.156						0.220	2.228	0.725	3.527	0.160
阳性(+)	18	8	4	2	0	4						1	1	1	0	0	8
阴性(-)	172	67	65	4	6	30						25	8	5	3	4	35
SMA							7.071						0.107	6.731	0.181	12.557	0.002
阳性(+)	39	11	17	0	0	11						8	1	0	2	0	20
阴性(-)	151	64	52	6	6	23						18	8	6	1	4	23



的频率高达 75%~95%,最主要发生于 c-kit 11,其次为 c-kit 9、13、17,偶可见 14、18 号外显子突变,GIST 患者发生 PDGFRA 突变的频率为 3%~10%,多见于外显子 12、18,外显子 14 少见<sup>[5-7]</sup>。本研究中 c-kit 突变型、PDGFRA 突变型、野生型患者分别占 81.5%、2.6%、15.9%,且 c-kit 突变以 11 号外显子最多,其次为 9 号外显子,与研究基本相符。c-kit 突变与 PDGFRA 突变均为独立出现,与 Heinrich MC 等<sup>[8]</sup>的研究相符。c-kit 11 突变类型、位点多样,突变以缺失和点突变为主,突变频率最高的为 557~560 位点,这与李艳艳<sup>[3]</sup>、Wang M<sup>[9]</sup>等的研究相符。同时 Wang M 等<sup>[9]</sup>研究提示 c-kit 11 号外显子缺失密码子数大于 3 个是独立的预后不良因素,W557-K558 缺失与核分裂象和复发密切相关。本研究中 c-kit 11 缺失突变 75 例(占总病例数 27.8%),且以 W557-K558 缺失为主,所占比例较大,日后可进一步研究密码子缺失情况,以评估患者预后。c-kit 9 号外显子均为 A502-Y503 重复突变,主要发病部位为小肠(69.2%),显著大于其他突变型及野生型发生在小肠上的频率,与李艳艳<sup>[3]</sup>、陈家驹<sup>[9]</sup>等的研究基本相符。但陈家驹等<sup>[9]</sup>报道 9 号外显子以 Y503-F504 插入为主,这可能与本研究与其所选病例的地区、病例数等有关,有待更大数据量更大地区范围数据的分析。c-kit 13、17 号外显子均为点突变,PDGFRA 以 D842V 突变最常见,这与李艳艳等<sup>[3]</sup>的研究符合。另有研究提示,无 c-kit 或 PDGFRA 突变的野生型患者可能存在琥珀酸脱氢酶 B(succinate dehydrogenase B,SDHB)基因缺失、原癌基因 BRAF 突变、EGFR 突变、I 型神经纤维瘤病等<sup>[10-14]</sup>。本研究中也存在相当部分野生型患者,对于此类患者可以拓宽基因检测范围,以进一步分型指导治疗改善预后。

相关研究提示,肿瘤直径、核分裂象、Ki-67 增殖指数、危险度分级、术后复发、转移是影响预后的重要因素<sup>[3,6,15]</sup>。本研究中,发生 PDGFRA 突变与野生型患者核分裂象 $<5/50$  HPF 的比例明显大于发生 c-kit 突变的患者( $\chi^2=10.062, P=0.027$ ),提示 PDGFRA 突变与野生型较 c-kit 突变患者预后更好。本研究中,c-kit 11 突变类型与发病部位有关( $\chi^2=21.141, P=0.022$ ),但与其他临床特征无关,这与李艳艳等<sup>[3]</sup>

报道的外显子 11 突变类型与患者年龄、性别、肿瘤原发部位、肿瘤大小、核分裂象及 CD 34 表达有关不完全符合,还需要更多数据进一步研究论证。本研究中,c-kit 突变患者 CD117 阳性率大于 PDGFRA 突变与野生型( $\chi^2=17.116, P<0.05$ )。野生型 SMA 阳性率高于突变型( $\chi^2=12.557, P=0.002$ ),其他病理特征与突变状态无明显关系,这与陈家驹等<sup>[9]</sup>报道的 PDGFRA 突变患者 DOG-1 阳性率低于 c-kit 突变及野生型患者不符合可能与研究的数据量及患者地区不同有关。日后可进行大样本数据进一步分析。

有研究表明,c-kit 13 号外显子的 V654A 为服用伊马替尼后产生的对其耐药的二次突变<sup>[6]</sup>。本研究统计的患者中有 3 例有 c-kit 13 的 V654A 突变,其中 2 例有服用伊马替尼的历史,考虑为服药后的二次突变。同时有研究提示家族性 GIST 在 c-kit 13 号外显子上发生 K642E 突变<sup>[7]</sup>。本研中 GIST 患者中有 4 例患者也具有这种突变,对于具有这个突变的患者的直系亲属可以建议进行肠镜或 CT 等检查,争取早期发现治疗,改善预后。伊马替尼作为治疗 GIST 的一线用药,显著改善了 GIST 患者预后,但是 c-kit/PDGFRA 发生某些突变时会产生耐药,最近有研究发现即使是敏感型的突变,当其联合 KRAS 或 BRAF 突变时,会对伊马替尼产生原发耐药<sup>[8]</sup>,故敏感型突变对伊马替尼反应不佳时,可进行 KRAS、BRAF 基因检测以制定更好治疗方案。最近研究发现,单磷酸腺苷脱氢酶 3(adenosine monophosphate deaminase 3,AMPD3)联合酪氨酸激酶抑制剂可更好地治疗 GIST 患者<sup>[9]</sup>,对于基因检测显示伊马替尼耐药患者可以考虑联合使用 AMPD3 以期改善患者预后。

最新的指南提示,GIST 的明确诊断依赖于病理学、免疫组织化学(CD117、DOG1、CD34、a-SMA、S-100 等)及基因检测(kit 基因第 9、11、13、17 外显子及 PDGFRA 基因第 12、18 外显子)<sup>[20]</sup>。本研究通过单中心较大样本量的统计分析了 GIST 患者基因表达情况及其与免疫组织化学的关系,为以后多中心样本分析及基因库的建立提供了数据支持。

综上所述,GIST 患者发生 c-kit/PDGFRA 突变的频率高,且突变位点、类型多变。基因突变类型与

靶向药物敏感性、预后等息息相关,本研究样本由于受到样本量、地域等因素影响,可能在分析上存在偏差,而对于 GIST 患者来说,基因检测结果及其与临床病理特征的关系十分重要,希望能有更多不同地域及更大数据量的样本来进行分析,得到更准确的基因突变与临床病理特征、药物敏感性、患者预后等的关联,以期为 GIST 患者提供更个体化的治疗,使患者拥有更好的生存质量。

### 志谢

感谢吴星焯教授及其团队为本研究提供大量临床资料,感谢重庆医科大学附属第一医院学术带头人储备人才项目对本研究的支持!

### 参 考 文 献

- [1] Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 973-983.
- [2] Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. *Lancet*, 2007, 369(9574): 1731-1741.
- [3] 李艳艳,高静,田野,等. 827 例胃肠间质瘤 c-kit 或 PDGFR $\alpha$  基因突变谱解读及其与临床病理特征的关系[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(4): 332-337.
- [4] Comandone A, Boglione A. The importance of mutational status in prognosis and therapy of GIST[J]. *Recenti Prog Med*, 2015, 106(1): 17-22.
- [5] von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(2): 136-143.
- [6] 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.
- [7] Doyle LA, Hornick JL. Gastrointestinal stromal tumours: from kit to succinate dehydrogenase[J]. *Histopathology*, 2014, 64(1): 53-67.
- [8] Heinrich MC, Corless LC, Duensing A, et al. PDGFR $\alpha$  activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Science*, 2003, 299(5607): 708-710.
- [9] 陈家驹,沈朝勇,陈卉娇,等. 179 例胃肠间质瘤临床病理特征及基因突变类型分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(2): 275-278, 282.
- [10] 姚思敏,罗庆锋. 野生型胃肠间质瘤分子机制研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(13): 1166-1172.
- [11] Shi SS, Wu N, He Y, et al. EGFR gene mutation in gastrointestinal stromal tumours[J]. *Histopathology*, 2017, 71(4): 553-561.
- [12] Ran L, Murphy D, Sher J, et al. ETV1-positive cells give rise to BRAF V600E mutant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(14): 3758-3765.
- [13] Nannini M, Astolfi A, Urbini M, et al. Integrated genomic study of quadruple-WT GIST(KIT/PDGFR $\alpha$ /SDH/RAS pathway wild-type GIST)[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 685.
- [14] Nannini M, Urbini M, Astolfi A, et al. The progressive fragmentation of the KIT/PDGFR $\alpha$  wild-type(WT) gastrointestinal stromal tumors (GIST)[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 113.
- [15] 李军,蔡航航,王渝. 胃肠道间质瘤 c-kit 及 PDGFR $\alpha$  基因突变与临床病理特征、免疫表型及预后的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(8): 834-839.
- [16] Heinrich M, Maki R, Corless C, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(33): 5352-5359.
- [17] Engin G, Eraslan S, Kayserili H, et al. Imatinib response of gastrointestinal stromal tumor patients with germline mutation on kit exon 13: a family report[J]. *World J Radiol*, 2017, 9(9): 365-370.
- [18] Miranda C, Nucifora M, Molinari F, et al. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6): 1769-1776.
- [19] Wong M, Funasaka K, Obayashi T, et al. AMPD3 is associated with the malignant characteristics of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1281-1287.
- [20] 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, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 胃肠间质瘤规范化外科治疗中国专家共识(2018 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(9): 965-973.

(责任编辑:张辉洁)