

# 胃肠道间质瘤的治疗研究进展

金龙, 王强

内蒙古民族大学第二临床附属医院, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月19日

## 摘要

胃肠道间质瘤是起源于卡哈尔氏(Cajal)间质细胞的软组织。这类神经细胞与食物消化过程中的肠道运动相关。可发生于全消化道, 最常见部位是胃和小肠, 也可发生于胃肠道外网膜及肠系膜处。生物学行为上可以从良性到恶性。大部分的GIST (直径小于2 cm)和小的GIST (直径小于1 cm)是良性的。根据病人的具体情况, 选择合适的治疗方法, 达到最大程度的治愈效果。目前以手术为主, 化疗为主。该文综述了当前关于GIST的认识与处理方法, 并着重阐述了近年来的研究进展。

## 关键词

胃肠道间质瘤, 开放手术, 内镜治疗, 化疗

# Research Progress in the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors

Long Jin, Qiang Wang

The Second Clinical Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

Received: Aug. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 19<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Gastrointestinal stromal tumors are soft tissues originating from Cajal's interstitial cells. These types of nerve cells are associated with intestinal motility during food digestion. It can occur in the entire digestive tract, with the most common sites being the stomach and small intestine, as well as in the external omentum and mesentery of the gastrointestinal tract. Biological behavior can range from benign to malignant. Most GIST (diameter less than 2 cm) and small GIST (diameter less than 1 cm) are benign. Choose appropriate treatment methods based on the specific situation of the patient to achieve the maximum healing effect. At present, surgery is the main method, while chemotherapy is the main method. This article reviews the current understanding and

processing methods of GIST, and focuses on the research progress in recent years.

## Keywords

Gastrointestinal Stromal Tumors, Open Surgery, Endoscopic Treatment, Chemotherapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 概述

伊马替尼(Imatinib)等酪氨酸激酶抑制剂(Imatinib)的出现使 GIST 的疗效显著提高,但其作用机制尚不明确。即使在引入这种靶向治疗后, GIST 也只能通过手术切除来治愈[1]。这是因为大多数 GIST 是由 KIT 或 PDGFRA 受体酪氨酸激酶的功能获得突变驱动的。特异性 GIST 突变限制了明确的分子亚群,必须在诊断性检查期间确定这些亚群,以指导临床管理,包括治疗决策。手术是局部疾病治疗的基石,基本原则是对瘤体进行完整的切除。靶向药物和外科手术的正确组合和顺序可改善 GIST 患者的结局,应在多学科专家团队中单独讨论。现有的治疗胃肠道间质瘤的药物都是以 KIT 和 PDGFRA 为靶点的口服酪氨酸激酶抑制剂。

虽然一线伊马替尼实现了显著的长期疾病控制,但后续治疗的益处更为温和。新的治疗策略侧重于克服 KIT 或 PDGFRA 继发突变的异质性,并对特定的挑战性突变提供更为有效的抑制[2]。

## 2. 胃肠道间质瘤的起源,流行病学和临床特征

### 2.1. 起源

消化道间质瘤是最常见的消化道上皮下肿瘤。目前, GIST 的发生机制仍不清楚。目前, GIST 的发病机制仍不清楚。目前, GIST 的发病机制仍不清楚。卡哈尔氏(Cajal)是一种重要的消化道上皮细胞。已有研究显示,肿瘤基因突变与 GIST 密切相关。GIST 中有恶性临床病程病例可达 10%~30%。另外,有研究表明,较大的 GISTs 往往出现恶性进展,较小的 GISTs 也极少发生恶性转移。本研究对 149 例原发胃肠道间质肿瘤进行了回顾性分析。按照危险分级,病人被分成了低危险和高危险两组。对增强后的 CT 表现进行了观察和记录。在此基础上,通过单、多因素 Logistic 回归分析,筛选出与胃癌发生发展密切相关的危险因素,并基于这些危险因素建立简单得分模型。利用被试的工作特性曲线对该模型进行了评估。结果:在不同的性别、不同的年龄上,胃肠道间质瘤的危险分级没有显著性差异( $P = 0.168, 0.320$ ),但在肿瘤的大小、部位上有显著性差异( $P < 0.001$ ) [3]。因此,胃肠道间质瘤被认为是有可能发生恶性病变的。GIST 并没有被划分为良、恶两种类型,但是它是按照癌症发生的危险程度从非常低、低、中、高四个等级来划分的[4]。

### 2.2. 流行病学

GIST 通常发生在老年人中,主要病例系列研究的患者中位年龄在 60~65 岁之间变化。40 岁以前的 GIST 是比较少见的,21 岁以前的 GIST 发生率  $< 1\%$ 。有些系列的表现略显男性化。超过一半的 GIST 发生在胃中。大约 30%的胃肠道和体征在空肠或回肠中检测到,5%在十二指肠中检测到,5%在直肠中检测到, $< 1\%$ 在食管中检测到。根据我们对武装部队病理学研究所(AFIP)病例的回顾,多达 10%的 GIST

被检测为晚期播散性腹部肿瘤, 其确切来源难以确定[5]。

### 2.3. 临床表现

许多 GIST 可通过临床识别, 因为症状包括消化道出血和随后的贫血、早饱、腹胀以及肿瘤压迫引起的不适和/或疼痛。然而, GIST 有时直到晚期才出现症状, 因为与癌相比, GIST 具有黏膜下定位和非侵入性行为[6]。

## 3. 应用组织病理学方法对胃肠道间质瘤的诊断

胃、小肠、食道、肠系膜、大网膜分别位于胃、六成、小肠六成、二十五成, 但在结肠、直肠、食管、肠系膜及大网膜等处并不常见。研究表明, 与 CT、MRI 相比, 胃镜下超声引导下的细针穿刺(EUS)对胃肠道间质瘤(GIST)具有更高的诊断价值。在大多数情况下, EUS-FNA 可以提供十二指肠 GIST 的组织学诊断[7]。

## 4. 胃肠间质瘤的治疗

### 4.1. 治疗原则

2 cm 以下的胃肠道间质瘤, 是否应采取保守治疗或外科切除, 目前在国际上仍有较大争议。2017《中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识》和 2020 年 NCCN 指南都推荐对于内镜下具有高风险的微小 GIST, 如果其边界不整齐, 囊性, 出现溃疡, 钙化, 回声异常, 则需要在 6~12 个月后进行内镜检查, 如果发现病变有进一步发展, 则需要及时进行手术以及化学药物治疗[8][9]。欧洲和日本专家推荐对组织学证实是胃肠道间质瘤的患者进行手术切除[10][11]。中国临床肿瘤学会(CSCO)在 2020 年第一次公布了《胃肠间质瘤诊疗指南 2020》[11], 它为小 GIST 的手术方法提出了一些指导意见, 要以 EUS 的特点和病变部位为依据, 来选择手术方法。在 EUS 下, 不存在高危度特征的 GIST, 可以选择腹腔镜切除, 也可以选择内镜切除。在 EUS 下, 有上述高危度特征的 GIST, 建议进行开腹手术切除或腹腔镜切除。其中, 位于腹腔镜不易操作部位(胃窦、幽门、胃小弯、胃后壁、贲门等)的肿瘤, 被推荐进行腹腔镜或内镜切除[12]。《中国消化道间质瘤内镜下诊断与治疗专家共识(2020, 北京)》认为, 有规律地进行随访的病人, 如果肿瘤在短时间内有扩大的迹象, 或者病人有强烈的要求, 可以进行内镜下切除[13]。

### 4.2. GIST 的外科手术治疗

#### 4.2.1. 手术原则

局部胃内间质瘤可在不使用任何药物的情况下由外科手术切除。对于无法切除的或可以切除的肿瘤, 手术风险较大或对脏器的损伤较大的患者, 需要在术前对其实施分子靶向性的药物治疗, 以达到缩小肿瘤体积的目的。对怀疑为胃肠道间质瘤的患者, 在没有临床表现的情况下, 应当通过胃镜检查的危险分级来判断其手术适应证。当存在不利因素时, 应考虑手术。若无不良影响, 则应每半年至一年定期复查一次胃镜超超声为宜。胃肠道间质瘤的恶性程度在其它部位是相当高的, 因此, 一经发现, 必须立即进行手术。如果胃-食管交界处和十二指肠有特定的解剖学位置, 如直肠和胃-食管交界处和十二指肠, 当肿瘤变大时, 肛门或心脏保留、多面切除等手术难度会显著增加, 或者在最初不可切除的 GIST 接受伊马替尼治疗以达到缓解并评估病变可切除后, 应尽快进行手术。

对于复发或转移的胃肠道间质瘤, 外科治疗的考量因人而异: 在使用分子靶向剂前, 若评估出肿瘤可以被彻底清除, 并且危险性很低, 可考虑与随后的药物治疗相结合的外科治疗; 对于分子靶向治疗效果较好, 且肿瘤相对稳定的病人, 即使有可能彻底切除, 也需要手术切除; 对于复发/转移性肿瘤, 若仅

有一处或几处病灶, 且仍能维持其稳定性, 可根据病情发展情况, 择优选择整体状态较好的病人实施手术切除。手术的目标是尽可能切除进行性病变和更多的转移瘤, 并达到令人满意的肿瘤缩小手术; 在使用了分子靶向药物后出现了一般性的疾病时, 不推荐进行手术; 姑息性肿瘤缩小手术仅限于患者可以耐受手术的情况, 并且预计手术可以改善生活质量[14]。主要适用于: 肿瘤引起的完全性肠梗阻或胃肠道穿孔, 保守治疗引起的胃肠道出血, 以及肿瘤自发破裂引起的腹腔出血[9]。

#### 4.2.2. 手术方法

1) 开放手术: 仍然是 GIST 中常用的手术方法。在大多数情况下, 楔形或节段性切除足以根治性切除肿瘤。做手术切除主要是为了降低术后的并发症, 比如全胃切除术、腹部-会阴切除术等, 也可以做一些比较复杂的手术, 比如胰十二指肠切除术等。在 GIST 位于特殊位置的情况下, 分别建议进行功能保留或器官保留手术, 例如下直肠保留括约肌手术和胃食管交界处保留食管手术。在涉及多次手术和保存器官的情况下, 推荐在术前进行伊马替尼治疗的情况下进行多学科协商。在直肠或阴道隔区, 可考虑行部分切除术。近几年来, 腹腔镜下的手术指征不断扩展。腹腔镜术可在有经验的医学中心实施, 这取决于肿瘤的部位及大小。当病灶在较好的解剖学位置时, 如较大的弯曲或较大的胃体、胃底部前壁, 可用腹腔镜检查。对空、回肠胃肠道间质瘤患者, 腹腔镜下胃肠道间质瘤的诊断价值在于对病变部位进行探查、定位。此外, 直肠上部的小 GIST 也可以考虑与腹腔镜切除术。如果大尺寸的肿瘤需要更大的腹部切口来完成切除, 则不建议进行腹腔镜手术。肿瘤爆裂是预后较差的独立因素, 因此, 在手术中, 要坚持“不接触, 少挤压”的原则, 为防止爆裂及外溢, 需采用“提取袋”[15][16]。

2) 内镜切除术: 内窥镜切除术(ER)是早期胃癌(EGC)和胃粘膜下肿瘤(SMT)的广泛使用的治疗方法。胃间质瘤(gGIST)是上消化道中最常见的 SMT 类型。ER 已被证明是一种有效且安全的 gGIST 管理方法, 具有术后恢复迅速、住院时间短和成本更低等优点。然而, 由于 gGIST 的恶性潜力, 需要定期监测病变 <2 cm, 这可能会给患者带来心理负担。因此, 近年来为治疗 gGIST 而进行的 ER 程序数量逐渐增加[15]。

#### 4.3. 化学药物治疗

以酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)为代表的化疗药物在胃肠道上皮间质转化(GIST)中被广泛应用。对转移性胃肠道间质瘤及不能手术切除的病人, 以 TKI 为确定疗法。转移性病变应进行活检以确认诊断, 并应评估突变分析。为减少胃肠道间质瘤的复发率, 手术后 3 年内接受了较高的复发率(>50%) [17]。对胃内大转移的病人, 需在手术前进行 6~12 个月的新辅助化疗, 以缩小肿瘤体积, 使其成为可切除的肿瘤。新辅助疗法, 如食道切除 GIST, 十二指肠切除 GIST, 和直肠 GIST, 腹壁会阴切除[18]。PET/CT 应在使用新辅助治疗后一个月进行, 以评估其效果。如果肿瘤在手术过程中发生了爆裂, TKI 也被推荐应用, 而且应该维持 3 年到一生。也有学者建议在胃肠道移植术后发生急性出血时给予新辅助疗法[19]。对采用新辅助治疗的患者在术后的处理没有任何指南。高危 GIST、TKI 患者应持续数年。伊马替尼为舒尼替尼及瑞戈非尼(三线 TKIs)的二线用药, 用于辅助及新辅助[20]。TKIs 的疗效依赖于 KIT 及 PDGFRA 基因变异。包含 11 号外显子变异的 GIST 及 50%包含 9 号外显子变异的 GIST 对伊马替尼治疗有效。但 TKIs 的剂量越大, 效果越好。GIST 基因 13 号、14 号外显子发生 KIT 基因突变者, 对舒尼替尼治疗更易产生反应。TKIs 的治疗效果与 KIT 和 PDGFRA 基因多态性有关。携带 11 位基因突变和携带 9 位基因突变的 GIST 对伊马替尼的疗效均为 50%。随着 TKIs 剂量的增加, 其作用逐渐增强[21]。近期, 针对 PDGFRA 第 18 号外显子发生突变的非切除/转移性 GIST (包含 PDGFRAD842V), 加入了一种名为 Avapritinib 的新型 TKIs [22]。在接受伊马替尼或其它 TKIs 治疗后病情继续进展的胃肠道间质瘤病人中, 阿伐普替尼同样可以使用。所以, 检测 KIT 和 PDGFRA 两个基因的突变对于指导临床用药具有重要意义。在实施治疗前,

应该有一个跨领域的小组, 他们拥有 GIST 的经验和专长。按照 NCCN 准则, 应该将发生率最小的可切除性 GIST 切除, 并且应该在 GIST 病理基础上对其进行评价, 见图 1。应考虑将有显著并发症发生率的可切除 GIST 用于术前 TKI 治疗, 以降低手术并发症发生率影像学应该被用来评价疗效。如果患者对 TKI 有效, 则应继续进行手术治疗。1) GIST 经 TKI 治疗后出现了进展, 只要是可行的, 就应该采取手术, 但如果不能: a) 持续接受 TKI (伊马替尼或阿伐替尼), 其进展有限, (如有可能, 也可以考虑采用外科切除或射频消融术, 以及栓塞、化疗及姑息放疗等方法; b) 在(病人)表现出耐受性的情况下, 伊马替尼可以适当增加, 或者舒尼替尼可以替代。影像学检查应用于评估疗效及患者依从性。2) 以广泛恶化为目标——a) 增加伊马替尼的剂量, 或在发生耐受性时以舒尼替尼替代伊马替尼; b) 如果 GIST 的舒尼替尼疗效有了进步, 就改用瑞戈非尼; c) 如果瑞戈非尼的 GIST 进展, 则改为阿瓦替尼。

可切除胃肠道间质瘤的治疗选择

发病率最低的可切除胃肠道	具有显著发病率的可切除胃肠道
切除后对病理进行风险分层: (1) 极低或低风险类别 - 无TKI; (2) 中度或高风险类别 - TKI。	术前TKI: (1) 如果患者对TKI有反应: 继续TKI并继续手术; (2) 如果患者对TKI无反应: 如果可行, 则进行手术。如果手术不可行: (a) 对于有限的进展, 选择包括射频消融、栓塞、化疗栓塞和姑息性放疗; (b) 对于广泛的进展 - 在耐受的情况下增加伊马替尼的剂量, 如果失败 - 应尝试舒尼替尼后瑞戈非尼, 然后阿瓦替尼。如果尽管存在TKI, GIST仍继续进展, 其他选择包括临床试验、针对GIST的全身性药物和最佳支持性治疗。

GIST: 胃肠道间质瘤; TKI: 酪氨酸激酶抑制剂。

**Figure 1.** Treatment principles for resectable gastrointestinal stromal tumors

**图 1.** 可切除胃肠道间质瘤的治疗原则

## 5. 结论

消化道间质瘤(GIST)是一种常见的消化道肿瘤。尽管他们在小的时候没有任何症状, 但是一旦他们变大或者迅速增长, 他们就会出现各种各样的临床症状。其诊断方法是影像学, 内窥镜, 内部超音波, 有时是手术后。其遗传变异、免疫组化特点及危险度分级标准各不相同。手术、内镜下切除及 TKI 是目前最有效的治疗手段。对顽固性疾病的临床实验也在进行之中。由于我们找到了更多的靶向胃肠道间质瘤的药物, 将来的治疗方法将会改变。

本文章首先说明了胃肠道间质瘤起源, 通过描述胃肠道间质瘤的流行病学, 根据不同患者肿瘤部位, 大小, 这是一种很好的治疗方法。介于胃肠道间质瘤有些是偏良性, 有些是偏恶性的, 有些是良恶性之间的, 所以手术治疗是胃肠道间质瘤目前最重要的治疗手段手术方式有开腹、开腹、微创、腹腔镜等。其它一些重要的疗法包括化疗。本文回顾了目前对 GIST 的理解和处理, 重点介绍了最近的进展, 为胃肠道间质瘤的治疗和预后提供了重要参考的依据。

## 参考文献

- [1] Schmidt, T., Ghadimi, M., Fuchs, H.F. and Bruns, C.J. (2022) Chirurgische und interdisziplinäre Therapie gastrointestinaler Stromatumoren [Surgical and Interdisciplinary Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors]. *Der Chirurg*, **93**, 27-33. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00104-021-01527-1>
- [2] Schaefer, I.M., DeMatteo, R.P. and Serrano, C. (2022) The GIST of Advances in Treatment of Advanced Gastrointes-

- tinal Stromal Tumor. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **42**, 885-899. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_351231](https://doi.org/10.1200/EDBK_351231)
- [3] Wang, Y., Bai, G., Zhang, H. and Chen, W. (2023) Simple Scoring Model Based on Enhanced CT in Preoperative Prediction of Biological Risk of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **22**, Article ID: 15330338231194502. <https://doi.org/10.1177/15330338231194502>
- [4] Akahoshi, K., Oya, M., Koga, T. and Shiratsuchi, Y. (2018) Current Clinical Management of Gastrointestinal Stromal Tumor. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2806-2817. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2806>
- [5] Miettinen, M. and Lasota, J. (2013) Gastrointestinal Stromal Tumors. *Gastroenterology Clinics of North America*, **42**, 399-415. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.001>
- [6] Nishida, T., Blay, J.Y., Hirota, S., Kitagawa, Y. and Kang, Y.-K. (2016) The Standard Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Gastrointestinal Stromal Tumors Based on Guidelines. *Gastric Cancer*, **19**, 3-14. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0526-8>
- [7] Du, H., Ning, L., Li, S., Lou, X., Chen, H., Hu, F., Shan, G., Zhang, F. and Xu, G. (2020) Diagnosis and Treatment of Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **11**, e00156. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000156>
- [8] 赵文毅, 赵刚, 汪明. 美国国家综合癌症网络软组织肉瘤临床实践指南(2019年第6版)胃肠间质瘤内容介绍与更新解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(9): 866-871. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn.441530-20200731-00454>
- [9] Li, J., Ye, Y., Wang, J., Zhang, B., Qin, S., Shi, Y., He, Y., Liang, X., Liu, X., Zhou, Y., Wu, X., Zhang, X., Wang, M., Gao, Z., Lin, T., Cao, H. and Shen, L. (2017) Chinese Consensus Guidelines for Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Chinese Journal of Cancer Research*, **29**, 281-293. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.01>
- [10] Casali, P.G., Abecassis, N., Aro, H.T., Bauer, S., Biagini, R., Bielack, S., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J.V.M.G., Brodowicz, T., Broto, J.M., Buonadonna, A., De Álava, E., Dei Tos, A.P., Del Muro, X.G., Dileo, P., Eriksson, M., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., Ferrari, S., Frezza, A.M., Gasperoni, S., Gelderblom, H., Gil, T., Grignani, G., Gronchi, A., Haas, R.L., Hassan, B., Hohenberger, P., Issels, R., Joensuu, H., Jones, R.L., Judson, I., Jutte, P., Kaal, S., Kasper, B., Kopeckova, K., Krákorová, D.A., Le Cesne, A., Lugowska, I., Merimsky, O., Montemurro, M., Pantaleo, M.A., Piana, R., Picci, P., Piperno-Neumann, S., Pousa, A.L., Reichardt, P., Robinson, M.H., Rutkowski, P., Safwat, A.A., Schöffski, P., Sleijfer, S., Stacchiotti, S., Sundby Hall, K., Unk, M., Van Coevorden, F., van der Graaf, W.T.A., Whelan, J., Wardelmann, E., Zaikova, O. and Blay, J.Y. (2018) Corrections to “Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up”. *Annals of Oncology*, **29**, iv267. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy320>
- [11] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤诊疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [12] 汪明, 曹晖. 从 2020 年国内外主要指南更新变化解读胃肠间质瘤精准诊治[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(2): 125-129. <https://doi.org/10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.02.02>
- [13] 中华医学会消化内镜学分会消化内镜隧道技术协作组, 中国医师协会内镜医师分会, 北京医学会消化内镜学分会. 中国胃肠间质瘤内镜下诊治专家共识(2020, 北京) [J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 38(7): 505-514. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321463-20201208-00949>
- [14] Du, C.-Y., Zhou, Y., Song, C., et al. (2014) Is There a Role of Surgery in Patients with Recurrent or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumours Responding to Imatinib: A Prospective Randomised Trial in China. *European Journal of Cancer*, **50**, 1772-1778. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.280>
- [15] Sun, Y., Liu, L., Shi, D., Ma, C. and Xu, X. (2023) Assessment of a Real-World Learning Curve for the Endoscopic Resection of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of International Medical Research*, **51**. <https://doi.org/10.1177/03000605231194448>
- [16] Huang, C.M., Chen, Q.-F., Lin, J.-X., et al. (2017) Can Laparoscopic Surgery Be Applied in Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors Located in Unfavorable Sites?: A Study Based on the NCCN Guidelines. *Medicine*, **96**, e6535. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006535>
- [17] Joensuu, H., Wardelmann, E., Sihto, H., Eriksson, M., Sundby Hall, K., Reichardt, A., Hartmann, J.T., Pink, D., Cameron, S., Hohenberger, P., Al-Batran, S.E., Schlemmer, M., Bauer, S., Nilsson, B., Kallio, R., Junnila, J., Vehtari, A. and Reichardt, P. (2017) Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors Treated with Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **3**, 602-609. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5751>
- [18] Iwatsuki, M., Harada, K., Iwagami, S., Eto, K., Ishimoto, T., Baba, Y., Yoshida, N., Ajani, J.A. and Baba, H. (2019) Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumors. *Annals of Gastroenterological Surgery*, **3**, 43-49. <https://doi.org/10.1002/ags3.12211>

- 
- [19] Jakob, J. and Hohenberger, P. (2018) Neoadjuvant Therapy to Downstage the Extent of Resection of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Visceral Medicine*, **34**, 359-365. <https://doi.org/10.1159/000493405>
- [20] Nishida, T., Doi, T. and Naito, Y. (2014) Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **15**, 1979-1989. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.937707>
- [21] Demetri, G.D., Reichardt, P., Kang, Y.K., Blay, J.Y., Rutkowski, P., Gelderblom, H., Hohenberger, P., Leahy, M., von Mehren, M., Joensuu, H., Badalamenti, G., Blackstein, M., Le Cesne, A., Schöffski, P., Maki, R.G., Bauer, S., Nguyen, B.B., Xu, J., Nishida, T., Chung, J., Kappeler, C., Kuss, I., Laurent, D. and Casali, P.G. (2013) Efficacy and Safety of Regorafenib for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumours after Failure of Imatinib and Sunitinib (GRID): An International, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet*, **381**, 295-302. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1)
- [22] Blay, J.Y., Bonvalot, S., Casali, P., Choi, H., Debiec-Richter, M., Dei Tos, A.P., Emile, J.F., Gronchi, A., Hogendoorn, P.C., Joensuu, H., Le Cesne, A., McClure, J., Maurel, J., Nupponen, N., Ray-Coquard, I., Reichardt, P., Sciot, R., Stroobants, S., van Glabbeke, M., van Oosterom, A., Demetri, G.D. and GIST Consensus Meeting Panelists (2005) Consensus Meeting for the Management of Gastrointestinal Stromal Tumors Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the Auspices of ESMO. *Annals of Oncology*, **16**, 566-578. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi127>