

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.043

儿童胃肠间质瘤治疗进展

周文强 朱冠宇 李岩峰 曲宏岩[△]

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胃肠外科二病区 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 胃肠道间质瘤 (Gastrointestinal stromal tumors, GIST) 是最常见的间叶源性肿瘤。最新统计结果显示, 其全球发病率约 5~19/106。成人患者临床表现常无特异性, 患者多有腹痛、血便、腹胀等症状。GIST 主要发生在中老年群体, 在儿科极为罕见, 因此儿童患者经常被漏诊或误诊。随着近年来基因检测的广泛应用, 以及有关儿童 GIST 研究的深入, 发现它代表着一个不同于成人 GIST 的临床疾病。成人 GIST 当前主要治疗方式以手术为主, 同时根据患者病情应用靶向药物辅助治疗。然而对于儿科患者, 一些用于成人肿瘤的治疗方案难以达到理想的治疗效果, 甚至会造成不良后果。儿童胃肠道间质瘤的独特生物学特性, 决定了它需要独特的治疗方案, 以达到最佳的临床疗效。本综述旨在研讨最新文献, 提供不同的儿童胃肠道间质瘤的治疗方式。

关键词: 胃肠道间质瘤; 儿童; 治疗

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)01-195-03

Progress in the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors in Children

ZHOU Wen-qiang, ZHU Guan-yu, LI Yan-feng, QU Hong-yan[△]

(Department of Gastrointestinal Surgery, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT: Gastrointestinal stromal tumors (GIST) is the most common tumor of mesenchymal origin. The latest statistical results showed that the incidence of the disease ranged from 5 to 19/106. Adult patient clinical expression often does not have specificity, the patient has the symptom such as abdominal pain, hematic defecate, abdominal distension. GIST mainly occurs in the middle-aged and elderly population, which is extremely rare in pediatrics, so pediatric patients are often missed or misdiagnosed. With the wide application of genetic testing in recent years and the in-depth study of GIST in children, it is found that it represents a clinical disease different from adult GIST. Currently, the main treatment modality for adult GIST is surgery, and targeted drug adjuvant therapy should be applied according to the patient's condition. However, for pediatric patients, some adult tumor treatment programs are difficult to achieve the desired therapeutic effect, or even cause adverse consequences. The unique biological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in children require a unique treatment regimen to achieve optimal clinical outcomes. The purpose of this review is to review the latest literature and to provide different approaches to the treatment of gastrointestinal stromal tumors in children.

Key words: Gastrointestinal stromal tumor; Children; Treatment

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)01-195-03

前言

胃肠道间质瘤(GIST)在 1983 年由 Mazur 及 Clark 等首次提出, 2000 年由世界卫生组织(WHO)消化系独立出来, 它是起源于起搏细胞的具有恶性倾向的胃肠道间叶组织肿瘤^[1]。大多数患者免疫组化 DOG1、CD117、CD34、Ki67 表达阳性。最新的基于人口研究的全球统计结果显示, 大约每百万人仅有 5-19 例^[2]。主要患病群体为中老年人, 且性别分布较均匀, 儿科患者的 GIST 极为罕见, 且主要以女性为主(约 70%)^[1]。由于其罕见性与疾病定义的发展, 确切发病率很难统计。目前关于儿童 GIST 的文献非常罕见, 与成人病例相比, 在临床表现上也存在很大差异。成人 GIST 常见发生部位为胃、小肠、结肠、阑尾、食管^[2], 儿童 GIST 发生部位不如成人广泛, 主要为胃, 主要的

临床表现为胃出血^[3]。二者的差异, 决定了其治疗方式的不同。

1 GIST 诊断

儿科患者 GIST 的初步诊断应该结合影像学、病理学、胃肠病学, 以确保快速诊断。在影像学选择方面与成人不同, 有急性表现如梗阻、出血或穿孔者应立即行 CT 和内镜检查评估^[4]。相反慢性表现的患者更适合磁共振成像(MRI)、超声造影和正电子发射计算机断层显像(PET-CT), 能够减少患儿童的电离辐射^[4]。

完整的手术切除, 可以避免假包膜破裂, 是儿童 GIST 首选的治疗方式。关于儿童 GIST 的手术治疗, 在手术方式的选择、手术切除范围、淋巴结探查和远处转移的处理等方面, 仍有部分内容尚未达成共识。

2 手术治疗

2.1 手术方式的选择

患者初次手术中应用的手段主要取决于术者, 大于 10 cm

作者简介: 周文强, 研究方向: 胃肠间质瘤诊疗,

E-mail: 719942287@qq.com

[△] 通讯作者: 曲宏岩, E-mail: quhongyan69@163.com

(收稿日期: 2019-02-23 接受日期: 2019-03-18)

的肿瘤更适于开放手术,腹腔镜技术在不增加假包膜破裂风险和发病率的情况下也是合适的。虽然通常不建议使用内窥镜切除肿瘤,但最近关于成人胃肠道间质瘤的腹腔镜内窥镜技术的研究,证明了腹腔镜和内窥镜治疗胃肠间质瘤的可行性^[5-7]。这些数据对于儿童胃肠间质瘤的治疗是有利的,但腹腔镜和内窥镜的开展需要熟练的手术技巧,在广泛开展前可能需要进一步验证。

2.2 手术切除的范围

对于有治疗意义的肿瘤切除,治疗目标是达到肿瘤边缘病理阴性。儿童 GIST 的初次手术与成人肿瘤手术有一些关键的区别,鼓励使用冰冻切片来实现切缘的阴性。但为了达到切缘镜下阴性而进行再次切除,导致发病率增加,则可能是不合理的。

肿瘤切缘病理阴性对某些癌症的无事件生存率(event free survival, EFS)存在益处,但它在 GIST 治疗中的绝对重要性仍不明确^[8]。一些成人研究似乎支持这样的结论,即 R0 切除会使 EFS 增加。然而许多其他研究都未能发现 R0 和 R1 切除之间的 EFS 在统计学上的显著差异^[9,10]。与 R0 和 R1 切除状态相比,肿瘤生物学、大小和位置更能预测肿瘤复发和远期生存。儿童胃肠道间质瘤的研究进一步支持了这一观点。Weldon 等人对 76 名儿科 GIST 患者进行了研究,结果显示,尽管 R0 切除术的发生率与成人病例相当,但术后 10 年的疾病进展率为 84%^[11]。这种复发很少发生在局部,71%的病例发生在远处,此外病理研究儿科 GIST 的生长模式显示多局灶,结节型。在组织病理学结果中,经常可以发现组织学上的正常组织将肿瘤细胞分离开来。这就对那些所谓的阴性边缘的病例提出了质疑^[12]。尽管儿童 GIST 看似天生具有侵袭性,但其完整的进展过程揭示了它是一种比成人型更有惰性的疾病,研究结果只能从这些病例中的少量病例来解释,两项独立研究表明:尽管疾病复发率在 70-80%之间,但是其 10 年生存率在 92-94%之间^[11,13]。

儿童 GIST 疾病进展的可能性高,肿瘤惰性强,进展速度慢,同时考虑到关于儿童 GIST 的 R0 和 R1 切除预后的文献结果不一,建议尽可能采用器官保留的方法。虽然 R0 切除术是一种良好的肿瘤治疗方法,并在可行的情况下进行尝试,但外科医生必须始终考虑到手术风险和患者术后的远期获益。在很多案例中,都支持这种器官保留和楔形切除的策略^[11,13]。

2.3 淋巴结探查与远处转移的处理

手术除了切除原发灶外,还应检查整个腹膜和腹膜后的隐匿性病灶,以作分期活检。只有当隐匿性病灶可能引起梗阻、出血或穿孔时,才应该对远处的肿瘤进行彻底清除。肿瘤扩散到淋巴结在儿科 GIST 比成人更为常见。因此虽然淋巴结取样不是成人 GIST 手术中常见部分,但所有引流原发肿瘤的淋巴结都要探查,任何可疑的淋巴结都要切除。此外如果在术前已经发现淋巴结扩散的迹象,这些淋巴结应在术中取样以确认转移性扩散。由于扩大手术不太可能增加 EFS,且这些盆腔大量的淋巴结切除术可能会增加手术并发症,因此目前的证据并不支持盆腔彻底的淋巴结清扫术。最后,在技术允许的情况下,应通过肉眼或术前、术中的超声检查肝脏,鉴别可疑病变,以便活检。不应尝试进行正式的肝脏切除,因为它不太可能会给患者带来任何额外获益^[14]。

转移性肿瘤的切除适用于初次手术时的诊断和分期,也适用于近期可能引起明显症状的患者。不推荐广泛的转移切除术,因为尚无已被证明的获益。然而需要指出的关键点是,不应由于转移性疾病的存在而放弃原发灶的切除,研究表明,即使存在转移的疾病,手术依然对患者有明显意义^[15]。最后,手术治疗复发性疾病,无论是局部还是转移性的肿瘤,其作用尚不清楚。然而一些儿科研究发现,进行复发再切除与 EFS 减少有统计学意义^[11]。由于受到多种因素影响,这些发现需进一步研究。

3 辅助治疗

成人 GIST 治疗在 1998 年发生革命性变化,发现激活基因 KIT 突变是肿瘤主要特征。此前,并无明确的诊断,只将 GIST 确定为一种独特的肉瘤亚型。它们通常与更为严重的肠肉瘤亚型合并在一起,酪氨酸酶抑制剂 (tyrosine protein kinase inhibitors, TKIs) 的使用开创了 GIST 治疗的新时代。TKIs 已经成为成人转移性 GIST 和某些局限性肿瘤高危型的主要治疗手段^[16]。极少数情况下,被用于晚期 GIST 的新辅助治疗,使肿瘤收缩,降低围术期并发症^[17]。目前,这一策略在儿科人群中应用更少,有病例报告表明这种方法会导致更严重问题^[18]。

研究发现 85%的儿童 GIST 的 KIT 和 PDGFRA 均未表达突变,因此传统的 TKI 治疗反应较差。儿童 GIST 主要突变是 SDH 基因复合体的失活突变^[19]。由于儿科胃肠间质瘤突变的复杂性,在为其制定辅助治疗方案时,转诊到专门的诊治中心尤为重要。

与成人 GIST 治疗类似,如果原发肿瘤在初次手术时完全切除,无残留,则无需辅助治疗。鉴于疾病的高复发率,患者需要密切随访。在非局限性肿瘤治疗中,伊马替尼的辅助治疗在儿童 GIST 中未被证明有益^[20]。目前发现的肿瘤众多不同突变类型的药物敏感性还没有得到很好研究^[21]。多项研究表明,第二代 TKIs 对这些肿瘤亚群的活性增强^[22],这可能因为其对 KIT、PDGFRA、PDGFRB 和 VEGFR 的活性增加了^[23]。Reichard 的研究也表明。第二代 TKIs 在成人和儿童患者中,都使伊马替尼耐药 GIST 患者的疾病发展得到延缓^[24]。

在传统的应用酪氨酸酶抑制剂之外,也有新兴的治疗方法。目前在临床试验的不同阶段有很多治疗方法,如 ILGF1R 抑制剂 OSI-906(Linsitinib)^[25]。

4 放疗与细胞毒性药物治疗

在 TKI 发展之前,GIST 的治疗仅限于当时应用于其他软组织肉瘤的细胞毒性药物治疗方案。当意识到 TKI 治疗在成人中出现耐药性,以及在儿童的 GIST 中对 TKI 无反应时,一些研究再次尝试在 TKI 治疗失败时使用细胞毒性药物的治疗。然而,他们的研究结果与之前的研究结果一致,并没有显示这一组患者有任何显著的临床改善^[26]。在临床研究的不同阶段,有几种比较新的细胞毒性药物,但没有一种表现出明显的前景^[27]。

胃肠道间质瘤的放疗存在照射范围广、难以对移动器官的病灶定位、对胃肠道的副作用大的缺陷。然而,它在转移性病灶的缓和治疗中的应用在指南中得到了认可^[28]。此外,最近对较大的队列进行一些研究表明,GIST 可能不像之前认为的那样

对放疗具有耐药性^[20]。一些报告还显示,在临床情况下,放疗对于不适合手术治疗、转移的患者,在抢救或缓解治疗方面可能发挥关键作用^[30]。

5 小结与展望

GIST 是儿科罕见的肿瘤,完全的手术切除,没有假包膜破裂仍是最佳处理。外科治疗应尽可能保留器官。即使在已知转移情况下,原发灶切除也应继续进行,因为原发性肿瘤切除被证明有明显生存优势。虽然发现转移性病变应进行活检,但因其并发症风险高且预后无明显差异,不应进行根治性转移切除术。建议在儿科人群中分期进行引流淋巴结的取样。手术采用的技术应根据外科医生和肿瘤大小来选择。虽然辅助治疗在成人 GIST 患者中非常有益,但由于细胞生物学和基因突变差异,在儿科人群中并没有产生同样的结果,对于这些患者,转诊至专门的诊疗中心至关重要,因为一些儿童可能对伊马替尼、第二代 TKIs 或其他新出现的辅助药物有不良反应。规范化的治疗将有助于提升儿童胃肠间质瘤的治疗效果。

参考文献(References)

- [1] Quiroz HJ, Willobee BA, Sussman MS, et al. Pediatric gastrointestinal stromal tumors-a review of diagnostic modalities [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3: 54
- [2] Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies[J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 40: 39-46
- [3] Harlan LC, Eisenstein J, Russell MC, et al. Gastrointestinal stromal tumors: treatment patterns of a population-based sample [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(6): 702-707
- [4] Herzberg M, Beer M, Anupindi S, et al. Imaging pediatric gastrointestinal stromal tumor (GIST)[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(9): 1862-1870
- [5] Maeda E, Fujiwara M, Suto H, et al. Multiple gastric gastrointestinal stromal tumors treated by laparoscopic-endoscopic cooperative surgery: A case report[J]. *Asian J Endosc Surg*, 2016, 9(4): 336-339
- [6] Yin X, Yin Y, Chen H, et al. Comparison Analysis of Three Different Types of Minimally Invasive Procedures for Gastrointestinal Stromal Tumors ≤ 5 cm[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2018, 28(1): 58-64
- [7] Chen L, Zhang Q, Li FY, et al. Comparison of treatment outcomes between laparoscopic and endoscopic surgeries for relatively small gastric gastrointestinal stromal tumors [J]. *Surg Oncol*, 2018, 27(4): 737-742
- [8] Catena F, Di BM, Ansaloni L, et al. Microscopic margins of resection influence primary gastrointestinal stromal tumor survival [J]. *Onkologie*, 2012, 35(11): 645-648
- [9] Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(8): 588-593
- [10] Gouveia AM, Pimenta AP, Capelinhá AF, et al. Surgical margin status and prognosis of gastrointestinal stromal tumor [J]. *World J Surg*, 2008, 32(11): 2375-2382
- [11] Weldon CB, Madenci AL, Boikos SA, et al. Surgical Management of Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Pediatric and Wildtype GIST Clinic[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(5): 523-528
- [12] Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B, et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 3204-3215
- [13] Nishida T, Blay JY, Hirota S, et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1): 3-14
- [14] Mullassery D, Weldon CB. Pediatric/"Wildtype" gastrointestinal stromal tumors[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2016, 25(5): 305-310
- [15] Fero KE, Coe TM, Fanta PT, et al. Surgical Management of Adolescents and Young Adults With Gastrointestinal Stromal Tumors: A US Population-Based Analysis[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(5)
- [16] Perez EA, Gutierrez JC, Jin X, et al. Surgical Outcomes of Gastrointestinal Sarcoma Including Gastrointestinal Stromal Tumors: A Population-based Examination[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(1): 114-125
- [17] Saied GM, Kensarah AM. Six months neoadjuvant imatinib improves resectability potential of gastric stromal tumors in Egyptian patients [J]. *Int J Surg*, 2010, 8(2): 105-108
- [18] Falor A, Arrington AK, Luu C, et al. Massive intra-abdominal imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor in a 21-year-old male [J]. *Case Reports in Medicine*, 2013, (2013-8-4), 2013, 2013(2013): 373981
- [19] Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFRα 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
- [20] Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15): 1563-1570
- [21] 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
- [22] Agaram NP, Wong GC, Guo T, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib naive and imatinib resistant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 47(10): 853-859
- [23] Sakamoto KM. Su-11248 Sugon [J]. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2004, 5(5): 1329-1339
- [24] Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib [J]. *Cancer*, 2015, 121(9): 1405-1413
- [25] Vadakara J, Mehren MV. Gastrointestinal Stromal Tumors: Management of Metastatic Disease and Emerging Therapies [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27(5): 905-920
- [26] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. 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 [J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 295-302

- [4] 李小强, 曾照芳, 陈宏础. 基因诊断的新进展 [J]. 临床检验杂志, 2005, 23(1): 71-72
- [5] 李珊珊, 焦娟. 基因诊断技术及其临床应用 [J]. 医学综述, 2015, 21(17): 3198-3200
- [6] 李蓓, 包洪岩, 兰小筠. 基于专利地图的中美肿瘤基因诊断技术竞争力分析[J]. 中国医药生物技术, 2016, 11(1): 82-87
- [7] 李理, 文朝阳. 基因诊断在肿瘤早期诊断中的应用[C]. 郑州: 中医药生物化学与分子生物学通讯, 2008: 110-114
- [8] Zhang JX, Guo JM, Zhang TT, et al. Antiproliferative Phenothiazine Hybrids as Novel Apoptosis Inducers against MCF-7 Breast Cancer [J]. *Molecules*, 2018, 23(6): E1288
- [9] Setthawongsin C, Techangamsuwan S, Tangkawattana S, et al. Cell-based polymerase chain reaction for canine transmissible venereal tumor (CTVT) diagnosis [J]. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 2016, 78(7): 1167-1173
- [10] Dietel M. Molecular Pathology: A Requirement for Precision Medicine in Cancer [J]. *Oncology Research and Treatment*, 2016, 39(12): 804-810
- [11] 张小珍, 尤崇革. 下一代基因测序技术新进展 [J]. 兰州大学学报 (医学版), 2016, 42(3): 73-80
- [12] Smith M. DNA Sequence Analysis in Clinical Medicine, Proceeding Cautiously[J]. *Frontiers in Bioscience*, 2017, 4: 24
- [13] Marzancola MG, Sedighi A, Li PC. DNA Microarray-Based Diagnostics[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2016, 1368: 161-178
- [14] 李兰莲, 王耿新, 孙培敏. PCR 技术在肿瘤研究与检测诊断方面的意义[J]. 医药产业资讯, 2016, 3(12): 56-60
- [15] Deepak S, Kottapalli K, Rakwal R, et al. Real-time PCR: revolutionizing detection and expression analysis of genes[J]. *Current Genomics*, 2007, 8(4): 234-251
- [16] Navarro E, Serrano-Heras G, Castaño MJ, et al. Real-time PCR detection chemistry[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2015, 439: 231-250
- [17] Ares M Jr. Basic quantitative polymerase chain reaction using real-time fluorescence measurements [J]. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2014, 10: 1118-1124
- [18] Thway K, Wren D, Lee J, et al. Evaluation of the optimal provision of formalin-fixed, paraffin-embedded material for reverse transcription-PCR in soft-tissue tumour diagnosis[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2017, 70(1): 20-24
- [19] Gibriel AA, Adel O. Advances in ligase chain reaction and ligation-based amplifications for genotyping assays: Detection and applications [J]. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2017, 773: 66-90
- [20] Sun Y, Lu X, Su F, et al. Real-time fluorescence ligase chain reaction for sensitive detection of single nucleotide polymorphism based on fluorescence resonance energy transfer [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2015, 74: 705-710
- [21] 陈明洁, 方倜, 柯涛, 等. 多重 PCR- 一种高效快速的分子生物学技术[J]. 武汉理工大学学报, 2005, 27(10): 33-36
- [22] Ward DG, Baxter L, Gordon NS, et al. Multiplex PCR and Next Generation Sequencing for the Non-Invasive Detection of Bladder Cancer[J]. *Plos One*, 2016, 11(2): e014975
- [23] Quan PL, Sauzade M, Brouzes E. dPCR: A Technology Review[J]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(4): E1271
- [24] Gutteridge A, Rathbone VM, Gibbons R, et al. Digital PCR analysis of circulating tumor DNA: a biomarker for chondrosarcoma diagnosis, prognostication, and residual disease detection [J]. *Cancer Medicine*, 2017, 6(10): 2194-2202
- [25] Tafvizi F, Fard ZT. Detection of human cytomegalovirus in patients with colorectal cancer by nested-PCR [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, 15(3): 1453-1457
- [26] Sato S, Kabeya H, Negishi A, et al. Molecular survey of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in pet cats across Japan by species-specific nested-PCR [J]. *Epidemiology and Infection*, 2017, 145(13): 2694-2700
- [27] Hong T, Wang T, He Z, et al. Qualitative and quantitative detection of methylation at CpG sites using the fluorescein-dGTP incorporated asymmetric PCR assay strategy[J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(50): 6653-6655
- [28] Heiat M, Ranjbar R, Latifi AM, et al. Essential strategies to optimize asymmetric PCR conditions as a reliable method to generate large amount of ssDNA aptamers [J]. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2017, 64(4): 541-548
- [29] 傅俊英, 赵蕴华, 王道仁, 等. 基于论文和专利的中美脑科学领域对比研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(1): 170-176
- [30] 傅俊英, 郑佳, 袁芳. 中国 PCT 国际专利申请后的状况分析 [J]. 全球科技经济瞭望, 2018, 33(8): 38-45

(上接第 197 页)

- [27] Alturkmani HJ, Pessetto ZY, Godwin AK. Beyond standard therapy: drugs under investigation for the treatment of gastrointestinal stromal tumor[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(8): 1045
- [28] Group ESNW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 21-26
- [29] Cuaron JJ, Goodman KA, Lee N, et al. External beam radiation therapy for locally advanced and metastatic gastrointestinal stromal tumors[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8(1): 1-8
- [30] Gatto L, Nannini M, Saponara M, et al. Radiotherapy in the management of gist: state of the art and new potential scenarios[J]. *Clin Sarcoma Res*, 2017, 7(1): 1