

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.18.009  
文章编号: 1005-8982 (2019) 18-0048-05

## 直肠来源胃肠道间质瘤的治疗策略分析

过文泰, 王怀明, 王辉

(中山大学附属第六医院 结直肠外科, 广东 广州 510655)

**摘要:** 胃肠道间质瘤(GIST)是间叶组织来源肿瘤,可发生于全消化道,最常见于胃(60%~70%),其次是小肠(20%~30%),只有5%GIST起源于直肠。手术治疗一直是可切除直肠GIST的首选治疗方式,传统采用低位前切除和腹会阴联合切除等术式、切除范围广,对患者生活质量造成一定影响。随着研究的深入,GIST罕见发生淋巴结转移,使得直肠GIST存在经肛门、经骶尾和经阴道入路进行局部切除的可能。该术式创伤更小,对解剖结构和脏器功能不造成破坏。近年来,随着分子靶向药物不断研发上市,术前缩小肿瘤体积,使越来越多的直肠GIST可以实现局部R0切除。但由于直肠GIST发病率低,关于直肠GIST的治疗策略有待进一步研究与探讨。

**关键词:** 胃肿瘤;直肠肿瘤;分子靶向治疗;治疗结果

**中图分类号:** R735.2, 735.3

**文献标识码:** A

## Analysis of treatment strategy for rectal gastrointestinal stromal tumors

Wen-tai Guo, Huai-ming Wang, Hui Wang

(Department of Colonic and Rectal, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510655, China)

**Abstract:** Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is a mesenchymal tissue-derived tumor that can occur in the whole digestive tract, most commonly in the stomach (60% ~ 70%), followed by the small intestine (20% ~ 30%), and only 5% in the rectum. Surgical treatment has always been the preferred treatment for rectal GIST. Traditionally, low-position anterior resection and abdominal perineal resection have been used, and the scope of resection is wide, which may cause a certain impact on the quality of patients' life. With the deepening of the research, it has been reported that GIST rarely metastasizes to lymph node, which makes it possible for the rectal GIST to undergo local resection through the anus, the transsacral and the transvaginal approach. This type of surgical procedure has less trauma and does not cause significant damage to anatomical structures and organ function. In recent years, as molecular targeted drugs have been continuously developed and have been on the market, the tumor volume has been reduced before surgery. Therefore, more and more rectal GIST can achieve local R0 resection. However, due to the low incidence of rectal GIST, the treatment strategy for rectal GIST needs further research and discussion.

**Keywords:** stomach neoplasms; rectal neoplasms; molecular targeted therapy; treatment outcome

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)可发生于全消化道,最常见于胃(60%~70%),只有5%GIST起源于直肠。由于直肠位置特殊,外科

手术干预是首选的治疗方式<sup>[1]</sup>。常用的腹会阴联合切除等术式切除范围广、术后并发症多,对患者生活质量造成影响。随着靶向药物的研发深入,直肠GIST

收稿日期: 2019-03-25

[通信作者] 王辉, E-mail: wanghuislh@hotmail.com; Tel: 13926424886

经肛门、骶尾和阴道入路进行局部切除成为可能, 这类术式在实现 R0 切除的基础上, 创伤更小, 对解剖结构和脏器功能不造成破坏。但由于直肠 GIST 发病率低, 关于直肠 GIST 的治疗策略有待进一步研究与探讨<sup>[2]</sup>。

## 1 基因检测与术前治疗

有研究表明, 80% ~ 95% GIST 表达酪氨酸激酶生长因子受体 C-kit 的分化簇 CD117, 其他肿瘤标志物包括 CD34、DOG-1 及 SMA 等, C-kit 基因和血小板衍生生长因子受体  $\alpha$  (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA- $\alpha$ ) 突变促使 GIST 的发生、发展<sup>[3-4]</sup>。其中, C-kit 常见的基因突变类型为外显子 9、11、13、17 突变, PDGFRA 的常见突变类型则为外显子 18 号 D842V 突变。除此之外, 还有一类是病理诊断符合 GIST, 但无 C-kit 或 PDGFRA 基因突变的野生型 GIST<sup>[5]</sup>。以伊马替尼 (imatinib mesylate, IM) 为代表的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 能针对 C-kit 和 PDGFRA 这 2 个基因位点进行精准靶向治疗, IM 和舒尼替尼 (sunitinib malate, SU) 作为一线和二线靶向药物能改善 GIST 患者的预后。有关 GIST 术前 IM 治疗的研究较深入, DEMETRI 等<sup>[6]</sup>牵头多中心回顾性研究评价 147 例转移性 GIST 患者随机接受 IM 400 或 600 mg/d 治疗, 结果显示, >50% 患者 (79 例) 在接受治疗后, 肿瘤体积缩小, 获得手术 R0 切除机会, 且所有患者 1 年生存率达 88%。欧洲癌症研究与治疗组织前瞻性 II 期研究, 评估和分析 30 例原发性 GIST 和 22 例复发转移性 GIST 接受术前 IM 的安全性和有效性, R0 切除率分别为 66.7% 和 55.0%, 2 年无进展生存率达 83% 和 77%, 预计总生存率分别为 93% 和 91%。结果证明, 术前 IM 治疗局部晚期 GIST 提高肿瘤 R0 切除率, 远期疗效良好, 手术并发症和药物毒性小<sup>[7]</sup>。目前, IM 已被批准作为可切除局部晚期 GIST 的标准治疗药物。对于术前估计难以达到 R0 切除或手术风险较大、肿瘤体积巨大 (>10 cm)、需要联合脏器切除的直肠 GIST, 可先行术前治疗。

研究发现, 直肠 GIST 患者行 IM 术前治疗, 不仅有助于减小肿瘤大小、降低肿瘤危险度分级, 而且有助于减少肿瘤的复发、转移<sup>[8]</sup>。JAKOB 等<sup>[9]</sup>纳入 39 例确诊为直肠 GIST 患者进行研究, 比较术前使用 IM 治疗 (16 例) 与直接手术 (15 例) 的患者, 中位随

访时间为 41 个月, 与直接手术组相比, IM 组无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 和总体生存率 (overall survival, OS) 都有所提高, 且 IM 术前治疗增加手术 R0 切除的成功率 (14/16 例)。面对病理类型未知的拟行靶向治疗的直肠 GIST, 需要根据基因检测结果制定靶向药物的治疗方案, 并且建议术前穿刺活检的方式为经直肠腔内穿刺。现有专家共识普遍认为 C-kit 外显子 11 突变及非 D842V 突变的直肠 GIST 能从 IM 标准剂量 (400 mg) 治疗中获益, 对于 C-kit 外显子 9 突变需要增加初始用药剂量至 600 或 800 mg/d, 而 PDGFRA 的 D842V 突变则表现出对 IM 原发性耐药, 指南推荐换用 SU 进行治疗<sup>[10]</sup>。因此直肠 GIST 在考虑行术前靶向药物治疗前, 需行活检明确基因类型, 判断肿瘤对 TKIs 药物的敏感性, 选择合适的治疗方案。但对于野生型和外显子 9 突变的患者, 不建议根据基因类型来制定治疗方案, 应根据复发风险进行综合评估<sup>[10]</sup>。

## 2 手术时机选择

对于能达到 R0 切除且手术风险低、不严重影响重要脏器功能的直肠 GIST 患者选择直接手术切除。尚不能确定手术能否达到 R0 切除或需要联合多脏器手术, 预计术后合并症风险较高的患者, 则考虑行 IM 术前治疗, 等待 GIST 缩小达到手术要求再行手术治疗。而对于不可切除的原发、转移或复发 GIST, 暂无手术机会, 需要施行靶向药物治疗, 同时动态评估疗效, 以确定下一步治疗方案为调整药物方案或手术治疗。术前靶向药物治疗的时间一般控制在 6 ~ 12 个月内, 继续延长治疗时间无获益, 并有继发性耐药的可能<sup>[11]</sup>。在此期间每隔 2 ~ 3 个月应用 Choi 或参考 RECIST 标准评价靶向治疗疗效, 对于病灶全部消失、无新发病灶及 CT 测量肿瘤长径缩小 >10% 或肿瘤密度减小 >15% 的直肠 GIST, 疗效评级达到 CR 或 PR, 可在停药 1 ~ 2 周后实施手术。

若肿瘤继续增大且密度变化不符合 PR 标准或出现新发病灶、新发瘤内结节, 考虑 IM 耐药并疾病进展可能, 评估能否手术切除继发进展病灶。对局限进展的直肠 GIST, 在保证能完整切除病灶的情况下施行手术治疗。对广泛进展的则不建议手术治疗, 考虑增加 IM 剂量或换用二线 SU 进行治疗。一线 IM 治疗进展后直接换用二线 SU 的 PFS 优于增加 IM 剂量, 在 2017 版美国国立综合癌症网络指南中一线 IM 耐药后

推荐换用二线 SU 作为 I 类证据。

### 3 手术入路的选择

直肠 GIST 具有高度恶性潜能, 首选治疗是外科手术完整切除肿瘤, 避免瘤体假包膜的破损, 保持切除组织完整性和切缘的肉眼及显微镜下阴性。传统的低位前切除和腹会阴联合切除术等扩大切除术式, 需切除肿瘤所在肠段, 手术获益较低。由于直肠 GIST 部位特殊, 经肛门、骶尾部及会阴等入路的局部切除手术逐步成熟, 在确保完整切除的前提下, 尽可能减少对周围组织的损伤, 保留直肠、肛管的正常功能<sup>[11]</sup>。既往研究报道, GIST 是一类通常不伴有淋巴结转移的肿瘤, 为直肠 GIST 的局部切除提供了理论依据, 因此术中不常规推荐行淋巴结清扫, 但需要注意的是 SDH 缺陷型 GIST 常伴有病理性肿大淋巴结, 术中注意切除病变淋巴结<sup>[12-13]</sup>。

有研究报道, 经肛门入路是最常用的局部切除手术入路, 术中应用扩张器充分暴露视野, 根据肿瘤距齿状线距离选择直视下切除或经肛门微创手术装置下切除<sup>[14-16]</sup>。WU 等<sup>[17]</sup>报道 35 例直肠 GIST 经肛门内镜显微手术 (transanal endoscopic microsurgery, TEM), 无术中并发症发生, 肿瘤直径 0.2 ~ 5.3 cm, 距肛缘距离 2 ~ 10 cm, 中位随访时间 49.3 个月, 仅有 1 例在术后 1 个月出现吻合口瘘, 无局部复发或转移, 证明 TEM 是一种安全、有效的微创辅助治疗方式。相较传统的扩大切除术其用时更短、出血更少、恢复更快, 可视化的操作有助于确保切缘阴性, 提高 GIST 患者的生存率<sup>[18-19]</sup>。需要注意的是, TEM 从肛门口置入的内窥镜手术器械会影响肛周病变的暴露, 因此不适合于接近肛缘的病变<sup>[20]</sup>。经肛门内镜微创手术 (transanal minimally invasive surgery, TAMIS) 作为 TEM 的替代方案是近年来较热门的手术方式, 近年来研究主要集中于直肠肿瘤的局部切除, 尚无大样本研究证实 TAMIS 手术对于直肠 GIST 的有效性及其优势<sup>[21]</sup>。

若肿瘤上界未超过骶 3 平面, 可采用经骶尾入路手术, 有研究认为, 该手术入路适用于直径 <8.0 cm, 距肛缘 <7.0 cm 的肿瘤<sup>[22-23]</sup>。根据肿瘤位置在骶骨旁做一个环旁切口或横切口后切开皮肤及皮下组织, 游离肿瘤组织。当肿瘤体积较大时, 有时需切断尾骨、骶 5 或骶 4 以充分暴露视野, 并保证肿瘤能经骶尾部切口完整取出<sup>[24-25]</sup>。本中心已行 10 余例直肠前壁 GIST 经骶入路切除术, 也可达到满意的 R0 切除率和

术后并发症控制率。

经会阴入路可用于位于直肠前壁的直肠 GIST 患者, 沿直肠与会阴之间会阴体切开皮肤, 逐层分离至肿瘤周围行局部切除手术。这种手术入路比传统方法侵入性小, 肛门功能障碍的风险低, 但可能损伤会阴体, 导致直肠阴道瘘等并发症。KINOSHITA 等<sup>[20]</sup>报道, 1 例采用会阴入路进行局部切除的男性患者案例, 肿瘤直径约 2 cm, 位于直肠前壁, 距离肛门口 4 cm。研究者认为, 直肠前壁的较大肿瘤采用经会阴局部切除能够安全替代不必要的腹会阴联合切除术<sup>[26]</sup>。

对于扩大切除和局部切除, 研究发现两者在无疾病生存率和总体生存率等方面无差异, 但手术方式选择扩大还是局部切除仍存在争议。CHANGCHIEN 等<sup>[27]</sup>研究经局部切除和扩大切除的直肠 GIST 患者共 42 例, 中位随访时间 52 个月, 结果显示局部切除 (local resection, LR) 13 例和扩大切除 (radical excision, RE) 29 例术后远处转移率分别为 38% 和 45%, 总体 1、2 和 5 年无病生存率分别为 90.2%、76.7% 和 43.9%, 但局部切除组的术后局部复发率高于根治性切除组 (77% VS 31%)。HAWKINS 等<sup>[28]</sup>对比分析经局部切除 (163 例) 和扩大切除 (158 例) 治疗的直肠 GIST 患者, 对于直径 <5 cm 的肿瘤, 5 年总体生存率分析比较无差异 (82.3% VS 82.6%); 而对于直径 >5 cm 的肿瘤, 接受术前化疗的患者相较未接受术前化疗者 5 年总体生存率分析能获得受益 (79.2% VS 51.2%)。对 144 例直肠 GIST 的研究中, MIETTINEN 等<sup>[29]</sup>发现, 扩大手术 (17 例) 和局部切除 (24 例) 患者之间 OS 比较无差异, 但扩大手术可能损伤肛门括约肌功能, 带来不良后果。

直肠 GIST 相较于于其他部位的 GIST, 术后更易出现复发转移, 可能与肿瘤生长部位特殊有关。笔者认为, 尽管局部切除在总体生存率方面与扩大切除术比较无差异, 但是需充分考虑直肠 GIST 的特定生长方式和直肠壁受累情况, 根据患者自身情况和术者经验选择适宜的手术方式, 而不受具体的肿瘤大小和距离限制。如经骶尾入路局部切除术, 当需要切除骶尾骨时, 需要注意创面出血情况, 及保证骨盆的稳定。对于是否需行预防性回肠造口, 2 种切除方式在文献中并无明显推荐, 需结合术中情况具体确定。

### 4 直肠 GIST 术后治疗及预后

直肠 GIST 术后复发率较高, 针对已行手术治

疗的直肠 GIST, 根据术后危险度及复发风险分级评估辅助治疗方案。对于直肠来源的 GIST, 当核分裂象  $<5/50$  HPF 且直径  $<5$  cm 时属于低度进展风险, 除此之外均为高度进展风险, 转移或肿瘤相关病死率高于胃来源 GIST, 术后应尽快开始 IM 辅助治疗。参考 NCCN 指南推荐的改良 NIH 标准, 肿瘤初始大小是影响术后生存率的重要因素之一, 而术前 IM 靶向治疗能使肿瘤体积缩小, 进而改善直肠 GIST 患者预后<sup>[30-33]</sup>。HAN 等<sup>[18]</sup>比较分析 25 例直肠 GIST 患者围手术期 IM 治疗的安全性和有效性, 其中 8 例接受 IM 术前治疗, 肿瘤体积平均缩小 14.5% ( $3.05 \pm 1.85$ ) VS ( $2.49 \pm 1.42$ ) cm, 术后中位随访时间 36 个月, 随访结果均未显示复发或转移。Z9001 基于大型双盲随机 III 期研究显示, 对于直径  $>3$  cm 的局限性 GIST 手术切除后接受 IM 治疗的患者 (317 例), 其 RFS 率高于接受安慰剂治疗的患者 (354 例) (98% VS 83%) ( $\hat{HR}=0.350$ ,  $P=0.000$ ), 中位随访时间 19.7 个月, 结论是 GIST 术后行 IM 辅助治疗具有安全性, 并能改善 GIST 的肿瘤学预后<sup>[34]</sup>。

但 IM 是否确实改善直肠 GIST 患者的预后和总体生存期, 还是单单延缓患者的复发时间还有待进一步论证<sup>[35]</sup>。因为 JOENSUU 等<sup>[36]</sup>一项关于 IM 辅助治疗的随机对照研究中发现, IM 并没有改善患者的长期生存率, 尽管用药组与对照组 3 年 PFS 分别为 84% 和 66%, 但是 5 年的 PFS 之间的差异仅为 69%、63%。因此术后 IM 停药时机还有待商榷, 国内新版专家共识建议非胃来源的中高危 GIST 行 IM 辅助治疗  $\geq 3$  年。2017 年 ASCO 大会上临床 II 期 PERSIST-5 研究报告结果, 5 年估计的 RFS 率和 OS 率分别为 90% (95% CI: 80, 95) 和 95% (95% CI: 86, 99), 并证实高复发风险 GIST 患者术后 IM 辅助治疗 5 年能有效预防患者复发<sup>[37]</sup>。

但仍有部分患者术后尽管及时采取 IM 辅助治疗, 仍发生肿瘤复发或转移, 这种情况尚缺乏高级别循证医学证据支持后续治疗方法, 对于选择增加 IM 剂量或换用二线 SU 治疗或维持原方案进行治疗仍存在争议。

## 5 小结

临床对直肠 GIST 的认识尚不足, 手术方式的选择目前尚无定论, 最佳手术方式取决于肿瘤大小、位置及是否存在局部侵袭等因素。对于潜在可切除的直

肠 GIST, 以手术 R0 切除为主; 对于不可切除的原发、转移或复发性直肠 GIST, 则以靶向治疗为基础, 综合考虑手术切除可能。直肠 GIST 局部复发率高, 需要制定更加标准化的治疗方法, 以减少复发转移倾向, 提高患者生存质量。且需要根据患者的实际情况考虑手术方式, 实现规范化、个体化、最优化治疗, 进一步提高直肠 GIST 的临床治疗效果。

## 参 考 文 献:

- [1] 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]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4(1): 31-43.
- [2] ZHU R, LIU F, GRISOTTI G, et al. Distinctive features of gastrointestinal stromal tumors arising from the colon and rectum[J]. J Gastrointest Oncol, 2018, 9(2): 231-240.
- [3] CORLESS C L, FLETCHER J A, HEINRICH M C. Biology of gastrointestinal stromal tumors[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(18): 3813-3825.
- [4] HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors[J]. Science, 1998, 279(5350): 577-580.
- [5] HEINRICH M C, MAKI R G, CORLESS C L, 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.
- [6] DEMETRI G D, von MEHREN M, BLANKE C D, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. N Engl J Med, 2002, 347(7): 472-480.
- [7] EISENBERG B L, HARRIS J, BLANKE C D, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665[J]. Journal of Surgical Oncology, 2009, 99(1): 42-47.
- [8] HARLAN L C, EISENSTEIN J, RUSSELL M C, et al. Gastrointestinal stromal tumors: treatment patterns of a population-based sample[J]. J Surg Oncol, 2015, 111(6): 702-707.
- [9] JAKOB J, MUSSI C, RONELLENFITSCH U, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: results of surgical and multimodality therapy in the era of imatinib[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(2): 586-592.
- [10] FIORE M, RAUT C P, GRONCHI A. Are we allowed to limit surgical aggressiveness with small rectal gastrointestinal stromal tumors[J]. Annals of Surgical Oncology, 2017, 24(5): 1153-1156.
- [11] KAMEYAMA H, KANDA T, TAJIMA Y, et al. Management of rectal gastrointestinal stromal tumor[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018, DOI: 10.21037/tgh.2018.01.08.
- [12] HARA M, TAKAYAMA S, ARAKAWA A, et al. Transvaginal resection of a rectal gastrointestinal stromal tumor[J]. Surgery Today, 2012, 42(9): 909-912.

- [13] DOYLE L A, NELSON D, HEINRICH M C, et al. Loss of succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) expression is limited to a distinctive subset of gastric wild-type gastrointestinal stromal tumours: a comprehensive genotype-phenotype correlation study[J]. *Histopathology*, 2012, 61(5): 801-809.
- [14] KOSCINSKI T, MALINGER S, DREWS M. Local excision of rectal carcinoma not-exceeding the muscularis layer[J]. *Colorectal Dis*, 2003, 5(2): 159-163.
- [15] SUN L F, HE J J, YU S J, et al. Transsacral excision with pre-operative imatinib mesylate treatment and approach for gastrointestinal stromal tumors in the rectum: a report of two cases[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(4): 1455-1460.
- [16] KOSCINSKI T, MALINGER S, DREWS M. Local excision of rectal carcinoma not-exceeding the muscularis layer[J]. *Colorectal Dis*, 2003, 5(2): 159-163.
- [17] WU X, LIN G, QIU H, et al. Transanal endoscopic microsurgery for patients with rare rectal tumors[J]. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 2018, 28(5): 546-552.
- [18] HAN X, XU J, QIU H, et al. A novel curative treatment strategy for patients with lower grade rectal gastrointestinal stromal tumor: chemoreduction combined with transanal endoscopic microsurgery[J]. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 2017, 27(6): 579-585.
- [19] DUEK S D, KLUGER Y, GRUNNER S, et al. Transanal endoscopic microsurgery for the resection of submucosal and retrorectal tumors[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2013, 23(1): 66-68.
- [20] KINOSHITA H, SAKATA Y, UMANO Y, et al. Perineal approach for a gastrointestinal stromal tumor on the anterior wall of the lower rectum[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12:62.
- [21] MARTIN-PEREZ B, ANDRADE-RIBEIRO G D, HUNTER L, et al. A systematic review of transanal minimally invasive surgery (TAMIS) from 2010 to 2013[J]. *Tech Coloproctol*, 2014, 18(9): 775-788.
- [22] 袁航, 屠世良, 董全进, 等. 经骶尾入路手术治疗骶前肿瘤[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016(4): 462-463.
- [23] ARANDA-NARVAEZ J M, GONZALEZ-SANCHEZ A J, MONTIEL-CASADO C, et al. Posterior approach (Kraske procedure) for surgical treatment of presacral tumors[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2012, 4(5): 126-130.
- [24] MATSUSHIMA K, KAYO M. Transsacral approach to resect a gastrointestinal stromal tumor in the rectum: report of two cases[J]. *Surgery Today*, 2007, 37(8): 698-701.
- [25] TERKIVATAN T, den HOED P T, LANGE J J, et al. The place of the posterior surgical approach for lesions of the rectum[J]. *Dig Surg*, 2005, 22(1/2): 86-90.
- [26] HELLAN M, MAKER V K. Transvaginal excision of a large rectal stromal tumor: an alternative[J]. *The American Journal of Surgery*, 2006, 191(1): 121-123.
- [27] CHANGCHIEN C R, WU M C, TASI W S, et al. Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining[J]. *Dis Colon Rectum*, 2004, 47(11): 1922-1929.
- [28] HAWKINS A T, WELLS K O, KRISHNAMURTY D M, et al. Preoperative chemotherapy and survival for large anorectal gastrointestinal stromal tumors: a national analysis of 333 cases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(5): 1195-1201.
- [29] MIETTINEN M, FURLONG M, SARLOMO-RIKALA M, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(9): 1121-1133.
- [30] MACHLENKIN S, PINSK I, TULCHINSKY H, et al. The effect of neoadjuvant imatinib therapy on outcome and survival after rectal gastrointestinal stromal tumour[J]. *Colorectal Dis*, 2011, 13(10): 1110-1115.
- [31] HUYNH T K, MEEUS P, CASSIER P, et al. Primary localized rectal/pararectal gastrointestinal stromal tumors: results of surgical and multimodal therapy from the French sarcoma group[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 156.
- [32] ZANWAR S, OSTWAL V, SAHU A, et al. Rectal GIST-outcomes and viewpoint from a tertiary cancer center[J]. *Indian Journal of Gastroenterology*, 2016, 35(6): 445-449.
- [33] CAVNAR M J, WANG L, BALACHANDRAN V P, et al. Rectal gastrointestinal stromal tumor (GIST) in the era of imatinib: organ preservation and improved oncologic outcome[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2017, 24(13): 3972-3980.
- [34] DEMATTEO R P, BALLMAN K V, ANTONESCU C R, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *The Lancet*, 2009, 373(9669): 1097-1104.
- [35] HB Q. Research progress in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(4): 406-411.
- [36] JOENSUU H, ERIKSSON M, SUNDBY H K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 307(12): 1265-1272.
- [37] RAUT C P, ESPAT N J, MAKI R G, et al. Extended treatment with adjuvant imatinib (IM) for patients (pts) with high-risk primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): the PERSIST-5 study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(15): 7-12.

(唐勇 编辑)