

41 例胃肠间质瘤 *c-Kit* 及 *PDGFRa* 基因突变分析

江 慧, 宋 纯, 张桂荣, 李 奕, 袁 野

(辽宁省肿瘤医院, 大连医科大学临床肿瘤学院, 辽宁 沈阳 110042)

摘要: [目的] 探讨胃肠间质瘤(GIST)*c-Kit*、*PDGFRa* 基因突变特点。[方法] 收集 41 例 GIST 石蜡标本, 采用直接测序法检测 *c-Kit* 外显子 9、11、13、17, *PDGFRa* 外显子 12、18 突变状态。[结果] 41 例 GIST 样本中 34 例(82.9%)检测到 *c-Kit* 或 *PDGFRa* 突变。其中 *c-Kit* 外显子 9 突变 6 例(14.6%), 外显子 11 突变 24 例(58.5%), 外显子 13 突变 2 例(4.9%), *PDGFRa* 外显子 18 突变 2 例(4.9%)。 *c-Kit* 外显子 9 突变均发生在小肠, *PDGFRa* 外显子 18 突变则主要见于胃。小肠间质瘤中 *c-Kit* 外显子 9 突变型占 31.6%, 显著高于其它部位 ($P<0.05$), 而外显子 11 突变型占 36.8%, 显著低于其它部位 ($P<0.05$)。[结论] *c-Kit*/*PDGFRa* 基因突变类型与 GIST 发生部位有关。约 1/3 小肠 GIST 患者存在 *c-Kit* 外显子 9 突变, 在选择靶向药物治疗前应进行基因突变检测。

关键词: 胃肠间质瘤; *c-Kit*; *PDGFRa*; 基因突变

中图分类号: R735 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)11-0832-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.11.B002

Analysis of *c-Kit* and *PDGFRa* Gene Mutations in 41 Cases with Gastrointestinal Stromal tumor

JIANG Hui, SONG Chun, ZHANG Gui-rong, et al.

(Liaoning Cancer Hospital & Institute, Dalian Medical University Clinical Oncology College, Shenyang 110042, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the characteristics of *c-Kit* and *PDGFRa* gene mutations in gastrointestinal stromal tumor(GIST). [Methods] Forty-one cases of paraffin embedded GIST specimens were collected. Mutations in *c-Kit* exon 9, 11, 13, 17 and *PDGFRa* exon 12, 18 of these specimens were analyzed by direct sequencing. [Results] Of all 41 cases with GIST, 34 cases showed gene mutations. Six cases contained *c-Kit* mutations in exon 9 (14.6%), 24 cases in exon 11 (58.5%), 2 cases in exon 13 (4.9%) and 2 cases contained *PDGFRa* mutations in exon 18 (4.9%). *c-Kit* exon 9 mutations were exclusively observed in small intestine, while *PDGFRa* exon 18 mutations were mainly detected in stomach. In small intestine GIST, the proportion of *c-Kit* exon 9 mutations accounted for 31.6%, markedly higher than that in other locations ($P<0.05$). However, the proportion of *c-Kit* exon 11 mutations was 36.8%, significantly lower than that of the other locations ($P<0.05$). [Conclusion] The types of *c-Kit*/*PDGFRa* mutations are associated with the original site of GIST. About one third patients with small intestine GIST harbor *c-Kit* exon 9 mutations. It is crucial to analyze *c-Kit* or *PDGFRa* gene mutation status before target therapy for these patients.

Subject words: gastrointestinal stromal tumor; *c-Kit*; *PDGFRa*; gene mutation

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化系统最常见的间叶源性肿瘤, 占胃肠道恶性肿瘤的 1%~3%, 年发病率约为 1/10 万~2/10 万。研

基金项目: 辽宁省医学高峰建设工程项目(2010077); 辽宁省博士科研启动基金项目(20101059)

通讯作者: 宋纯, 主任医师, 博士; 辽宁省肿瘤医院中心实验室, 辽宁省沈阳市大东区小河沿路 44 号(110042); E-mail: csong88@aliyun.com

收稿日期: 2013-08-28; **修回日期:** 2013-10-10

究表明, *c-Kit* 或血小板衍生生长因子受体 α (*PDGFRa*) 基因的功能获得性突变是 GIST 发生的关键因素^[1-3]。肿瘤组织中 *c-Kit* 基因的蛋白产物 CD117 表达阳性是诊断 GIST 的重要依据。然而大约有 4%~15% 的 GIST 表现为 CD117 阴性, 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识(2011 年版)指出: 对于组织学形态符合 GIST, 而 CD117 阴性的肿瘤, 应检测是否存在

在 *c-Kit* 或 *PDGFRa* 基因突变。GIST 在基因型上分为 *c-Kit* 突变、*PDGFRa* 突变或二者均为野生型 3 种。近十年来,以 *c-Kit*、*PDGFRa* 基因为靶点的酪氨酸激酶抑制剂,如伊马替尼、舒尼替尼等分子靶向药物的临床应用使 GIST 的治疗取得了突破性进展,手术联合靶向药物的综合治疗是未来 GIST 治疗的趋势。然而这些分子靶向药物的疗效及用药剂量与 *c-Kit*、*PDGFRa* 基因突变状态及突变类型有关。由此可见,*c-Kit*、*PDGFRa* 基因突变状态在 GIST 诊断和靶向药物治疗中具有重要意义。本研究中我们对一组 GIST 进行 *c-Kit*、*PDGFRa* 突变检测,特别关注小肠间质瘤 *c-Kit*、*PDGFRa* 基因突变状态。

1 资料与方法

1.1 资料

收集辽宁省肿瘤医院 2011 年 12 月至 2012 年 12 月临床诊断、病理学诊断为 GIST 的石蜡标本 41 例。其中男性 15 例,女性 26 例,年龄 24~73 岁,中位年龄 54 岁。肿瘤原发部位位于胃 19 例,小肠 19 例,直肠 1 例,胃肠道外 2 例。所有患者术前均未接受化疗和放疗。

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 提取

采用 QIAGEN(QIAamp DNA FFPE Tissue KIT)试剂盒提取基因组 DNA。石蜡组织切片 5μm×(5~10)张装入 1.5ml EP 管中,二甲苯脱蜡,无水乙醇清洗 1 次后静置 10min。待无水乙醇挥发干后加入 180μl ATL 溶液,20μl 蛋白酶 K(20mg/ml),混匀后 56℃温浴 1h,90℃温浴 1h。再加入 AL buffer 200μl,无水乙醇 200μl,混匀后将全部液体加到吸附柱中,12 000r/min 离心 1min;更换收集管,加入 500μl AW1 溶液,12 000r/min 离心 1min;更换收集管,加入 500μl AW2 溶液,12 000r/min 离心 1min;再次更换收集管,向吸附柱中加入 50μl 预热 ATE 溶液,静置 5min 后 12 000r/min 离心 1min,回收 DNA 后,用分光光度计检测 DNA 浓度和纯度,OD260/280 值在 1.7~2.0 之间则进行下一步实验,

否则重新提取 DNA。

1.2.2 PCR 反应

PCR 反应体系为 50μl,包括 LA Taq 酶(Takara) 0.5μl,10×buffer 5μl,dNTP 5μl,基因组 DNA 5μl(总量 100~200ng),上下游引物各 1μl(10μmol/L),去离子水 32.5μl。引物(Table 1)由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。PCR 循环条件为:94℃变性 5min;94℃ 30s,56℃ 45s,72℃ 20s,循环 45 次;最后 72℃延伸 5min。

1.2.3 测序及突变分析

PCR 产物于生工生物工程(上海)股份有限公司进行双向测序,测序引物序列与 PCR 反应相同。采用 BLAST(<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>),将测序结果与 GenBank 公开发表的基因序列(*c-Kit*: NC_000004.11,*PDGFRa*:NC_000004.10)对比,发现纯合性突变,采用人工分析测序峰图发现杂合性突变。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS17.0 软件处理,进行卡方检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *c-Kit*、*PDGFRa* 基因突变类型和分布

对纳入本研究的 GIST 患者临床病理资料进行了汇总(Table 2)。41 例 GIST 样本中 34 例(82.9%)检测到 *c-Kit*/*PDGFRa* 突变,均为杂合性突变。其中 *c-Kit* 外显子 11 突变 24 例(58.5%),胃、小肠、肠道外均检测到,且突变类型多样,包括点突变 5 例,缺

Table 1 Primers in PCR reactions

Exon		Primers(5'→3')	Amplified fragment size (bp)
<i>c-Kit</i> 9	Forward	cttcctttagatgctctgcttc	244
	Reverse	cctaaacatcccccttaaattggatt	
<i>c-Kit</i> 11	Forward	ggtagatctattttccctttctccc	187
	Reverse	tgacatggaaagccctgtttc	
<i>c-Kit</i> 13	Forward	gtatgtactgcacgccttg	211
	Reverse	taaaaggcagcttgacacg	
<i>c-Kit</i> 17	Forward	atggtttcttttctctccaac	190
	Reverse	cctttgcaggactgtcaagc	
<i>PDGFRa</i> 12	Forward	ttcagtgaagctctggtgcac	210
	Reverse	atggaacttaccagcactagtcc	
<i>PDGFRa</i> 18	Forward	ttccttttcatgcagtgtg	170
	Reverse	agcctgaccagtggagggaag	

失突变 10 例,串联重复 4 例,混合突变(缺失+点突变;缺失+插入)4 例,主要集中在 550~580 密码子 (Table 2~4,Figure 1);外显子 9 突变 6 例(14.6%),集中在小肠,均为 502~503 密码子串联重复 (Table 2,3,Figure 1);外显子 13 突变 2 例(4.9%),均发生在小肠,为点突变(K642E、V654E);PDGFRa 外显子

18 突变 2 例 (4.9%),均发生在胃,分别为点突变 (D842V)和 12 个碱基缺失(843~846del)。未检测到 c-Kit 外显子 17 和 PDGFRa 外显子 12 突变 (Table 2,3,Figure 1)。

2.2 小肠间质瘤 c-Kit/ PDGFRa 基因突变分析
19 例小肠 GIST 中 15 例检测到 c-Kit 基因突变

Table 2 Clinicopathological and molecular characteristics of GIST patients

No.	Gender	Age(years)	Anatomic site	Size(cm)	Mitotic index (/50HPF)	Type of mutation
1	F	53	Stomach	2~5	<5	WT
2	M	48	Stomach	2~5	<5	PDGFRa exon18 D842V
3	M	53	Stomach	2~5	<5	c-Kit exon11 574~580del
4	M	52	Stomach	2~5	<5	c-Kit exon11 L576P
5	M	56	Stomach	5~10	<5	c-Kit exon11 V559D
6	M	66	Stomach	2~5	5~10	c-Kit exon11 576~580dup
7	F	61	Stomach	5~10	<5	c-Kit exon11 V559D
8	F	64	Stomach	>10	5~10	c-Kit exon11 557~558del
9	F	69	Stomach	>10	5~10	c-Kit exon11 573~577dup
10	F	58	Stomach	>10	<5	c-Kit exon11 W557R
11	F	65	Stomach	5~10	5~10	c-Kit exon11 558~562dup
12	F	50	Stomach	5~10	5~10	PDGFRa exon18 843~846del
13	F	59	Stomach	>10	5~10	c-Kit exon11 558~562del
14	M	54	Stomach	2~5	>10	c-Kit exon11 552~557del K558R
15	M	41	Stomach	5~10	<5	c-Kit exon11 K558T V559S
16	M	39	Stomach	5~10	5~10	c-Kit exon11 557~558del
17	F	73	Stomach	2~5	<5	c-Kit exon11 V560D
18	F	59	Stomach	5~10	<5	c-Kit exon11 557~558del
19	M	51	Stomach	2~5	<5	c-Kit exon11 569~576delinsGSCV
20	F	62	Small bowel	>10	5~10	c-Kit exon11 557~558del
21	F	58	Small bowel	5~10	5~10	c-Kit exon11 566~573del
22	F	50	Small bowel	2~5	<5	c-Kit exon13 K642E
23	M	53	Small bowel	5~10	5~10	c-Kit exon9 502~503dup
24	F	56	Small bowel	2~5	5~10	c-Kit exon11 567~576delinsKEV
25	F	59	Small bowel	5~10	5~10	c-Kit exon9 502~503dup
26	M	70	Small bowel	5~10	5~10	WT
27	F	31	Small bowel	5~10	<5	c-Kit exon13 V654E
28	F	36	Small bowel	>10	<5	c-Kit exon11 557~558del V560C
29	F	57	Small bowel	>10	5~10	WT
30	M	60	Small bowel	5~10	5~10	c-Kit exon11 550~558del
31	M	41	Small bowel	5~10	<5	WT
32	F	41	Small bowel	2~5	<5	c-Kit Exon9 502~503dup
33	F	64	Small bowel	2~5	<5	c-Kit Exon11 566~577del
34	F	44	Small bowel	2~5	>10	c-Kit Exon9 502~503dup
35	F	51	Small bowel	5~10	5~10	WT
36	F	43	Small bowel	5~10	5~10	c-Kit Exon11 557~560del
37	F	42	Small bowel	5~10	5~10	c-Kit Exon9 502~503dup
38	F	71	Small bowel	2~5	5~10	c-Kit Exon9 502~503dup
39	F	61	Rectum	2~5	<5	WT
40	M	50	Extragastrintestinal	>10	5~10	c-Kit Exon11 572~578dup
41	M	24	Extragastrintestinal	>10	5~10	WT

Note:F:female; M: male; WT: wild type; del:deletion; dup:duplication; delins:deletion+insertion.

Table 3 Tumor location and *c-Kit* / *PDGFRa* gene status

Tumor location	n	WT	<i>c-Kit</i> mutation			<i>PDGFRa</i> mutation
			Exon 9	Exon 11	Exon 13	Exon 18
Stomach	19	1	0	16	0	2
Small bowel	19	4	6	7	2	0
Other location	3	2	0	1	0	0
Total number	41	7	6	24	2	2

Table 4 Mutations in *c-Kit* exon 9

Types and sites of mutations					Total number
550	560	570	580	590	
KPMYEVQWKVVVEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF					
.....VVEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF					1
KP.....R	VVEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF				1
KPMYEVQ	R	KVVVEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF			1
KPMYEVQ	VVEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF				4
KPMYEVQ	V	C	EEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF		1
KPMYEVQ	EEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF				1
KPMYEVQW	T	S	VVEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF		1
KPMYEVQW	I	NGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF			1
KPMYEVQW	K	VVEE	INGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF		1
KPMYEVQWK	D	VVEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF			2
KPMYEVQWKV	D	EEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSF			1
KPMYEVQWKVVVEEING	T	QLPYDHKWEFPRNRLSF			1
KPMYEVQWKVVVEEING	Y	DHKWEFPRNRLSF			1
KPMYEVQWKVVVEEINGN	K	EV	PYDHKWEFPRNRLSF		1
KPMYEVQWKVVVEEINGNNY	G	SCV	PYDHKWEFPRNRLSF		1
KPMYEVQWKVVVEEINGNNYVYI	D	PTQLPY	DHKWEFPRNRLSF		1
KPMYEVQWKVVVEEINGNNYVYID	P	TQLPY	DHKWEFPRNRLSF		1
KPMYEVQWKVVVEEINGNNYVYIDP	K	WEFPRNRLSF			1
KPMYEVQWKVVVEEINGNNYVYIDPTQ	L	PYDH	KWEFPRNRLSF		1
KPMYEVQWKVVVEEINGNNYVYIDPTQ	P	PYDHKWEFPRNRLSF			1

Note: [X]: point mutation;: deletion; [X X X X]: duplication; [X X]: deletion+insertion.

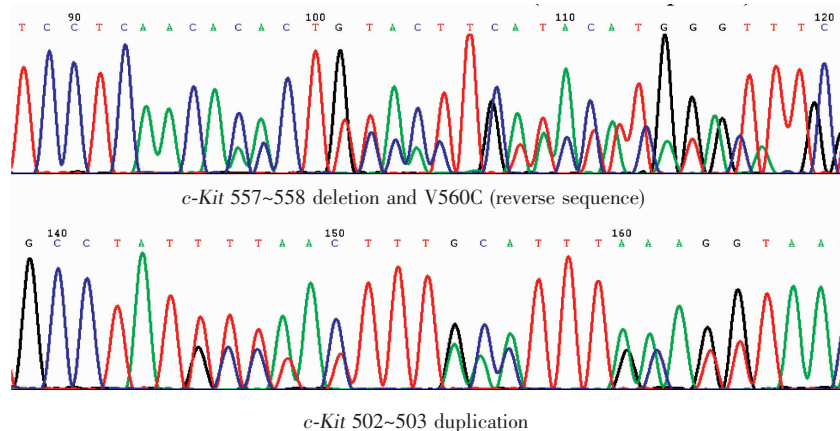


Figure 1 Sequencing analysis of 2 GIST cases representing the DNA sequences of *c-Kit* exon 11 (upper) and exon 9 (lower)

(78.9%),其中 9 外显子 6 例(31.6%),11 外显子 7 例 (36.8%),13 外显子 2 例 (10.5%), 未检测到 *PDGFRa* 突变(Table 2,3)。小肠 GISTs *c-Kit* 外显子 9 突变率显著高于其它部位 ($P=0.016$)(Table 5),而外显子 11 突变率显著低于其它部位 ($P=0.009$), (Table 6)。

Table 5 Correlation of *c-Kit* exon 9 mutations with tumor location

Primary location	<i>c-Kit</i> exon 9 mutations		<i>P</i>
	+	-	
Small bowel	6	13	0.016
Other locations	0	22	

Table 6 Correlation of *c-Kit* exon 11 mutations with tumor location

Primary location	<i>c-Kit</i> exon 11 mutations		<i>P</i>
	+	-	
Small bowel	7	12	0.009
Other locations	17	5	

3 讨 论

GIST 起源于胃肠道 Cajal 间质细胞(ICC),可发生在消化道任何部位,以胃 (60%~70%) 和小肠 (20%~30%)最多见,还见于胃肠道外(5%),如肠系膜、网膜、腹膜后腔等。研究表明,大约 70%~80% GIST 患者存在 *c-Kit* 基因突变^[4]。外显子 11 突变最常见,且突变类型多样,缺失、插入突变多发生在外显子的前半部分,特别是 557~559 密码子;点突变则局限于 557、559、560、576 这 4 个密码子,约 17.8%为半合或纯合性。本研究中检测到的外显子 11 突变均为杂合性,占 58.5%,以缺失最常见(10/24),遍布 550~580 密码子,大部分涉及 557、558 密码子;其次为点突变(5/24),其中 2 例包含 558 密码子;混合性突变中缺失+点突变主要位于 550~565 密码子,而缺失+插入则集中在 565~580 密码子;本研究还发现一些未曾报道的突变类型,如 567~576 密码子缺失,插入 aag gaa gtt 等。外显子 9 突变不多见,突变类型少,常见的形式是 AY502~503 串联重复插入,仅有 1 例报道为 FAF506~508 串联重复插入。本研究中外显子 9 突变占 14.6%,均为常见形式。外显子 13 突变很少见,仅占 0.8%~4.1%,以点突变为。本研究发现 2 例外显子 13 点突变(4.9%)。外显子 17 突变也很少见,多为继发耐药性点突变,

如 D816A/G/H/V、D820A/E/G/Y 等^[5]。本组样本未检测到外显子 17 突变,可能与入组人群未经任何治疗有关。研究发现,约 5%~7%GIST 患者存在 *PDGFRa* 基因突变,*PDGFRa* 与 *c-Kit* 突变相互排斥,不同时发生。*PDGFRa* 突变主要发生在外显子 18,其次是外显子 12。本研究发现 2 例外显子 18 突变(4.9%),均发生在胃,其中点突变 D842V 为常见原发性耐药突变,未检测外显子 12 突变。由上可见,本组检测到的 *c-Kit* / *PDGFRa* 突变比例和文献报道基本一致^[6],而突变类型、突变位点有部分差异,可能与研究人群及样本量不同有关。

目前,小肠 GIST 基因型特点尚未见报道,本研究特别关注了小肠 GIST 基因型。我们发现小肠 GIST 基因突变型占 78.9%,与总体 GIST 突变比率接近(82.9%)。然而 *c-Kit* 外显子 11 突变占 36.8%,低于其他部位;而外显子 9 突变占 31.6%,高于其他部位;且未发现 *PDGFRa* 突变。可见 GIST 基因突变类型及突变率与肿瘤部位有关,小肠 GIST 有独特的基因型。*c-Kit* 外显子 9 突变 GIST 患者比较特殊,此类人群对常规剂量 TKI 类药物伊马替尼反应差,需增加剂量才能提高疗效,而对另一 TKI 类药物舒尼替尼的反应则优于其它基因型患者^[7-10]。研究表明95%外显子 9 突变发生在小肠,本组中 6 例外显子9 突变均发生在小肠,且占小肠 GIST 基因型的 1/3。因此,临床上如遇发生在小肠的 GIST,考虑靶向药物治疗时,有必要先行基因突变检测,再确定用何种药及合适的用药剂量。此外,本研究在 1 例未使用 TKI 类靶向药的小肠 GIST 中检测到常见的继发性耐药突变 *c-Kit* 外显子 13 V654E。对于存在这样突变的患者是否适用 TKI 类药物治疗,适用何种 TKI,有效的用药剂量等需要进一步的临床研究。

本研究中 *c-Kit* / *PDGFRa* 基因状态的多样性反映出 GIST 基因表达谱的高度异质性,这可能是肿瘤生物学行为、恶性潜能异质性的分子基础。越来越多的研究发现 GSIT 患者的基因突变类型不仅与 TKI 类药物疗效有关,而且与预后也有很大的相关性^[11-14]。GIST 基因型能否作为 GIST 患者预后判断的有效指标有待进一步证实,这将是我们的下一步的研究方向。

综上所述,GISTs 基因型以 *c-Kit* 外显子 11 突变为,不同部位基因突变类型和比例有差异,*c-Kit*

外显子 9 突变在小肠 GIST 中较常见, 临床医师应根据 *c-Kit/ PDGFRa* 基因突变特征制定合适的治疗方案。

参考文献:

- [1] Duensing A, Heinrich MC, Fletcher CD, et al. Biology of gastrointestinal stromal tumors; KIT mutations and beyond [J]. *Cancer Invest*, 2004, 22(1): 106–116.
- [2] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Science*, 2003, 299(5607): 708–710.
- [3] Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(7): 660–667.
- [4] Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(12): 865–878.
- [5] Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(24): 7510–7518.
- [6] Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (18): 3813–3825.
- [7] Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (16): 4458–4464.
- [8] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (23): 4342–4349 .
- [9] Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, 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.
- [10] Gajiwala KS, Wu JC, Christensen J, et al. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(5): 1542–1547.
- [11] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (23): 4342–4349.
- [12] Andersson J, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(6): 1573–1581.
- [13] Steigen SE, Eide TJ, Wasag B, et al. Mutations in gastrointestinal stromal tumors—a population-based study from Northern Norway[J]. *APMIS*, 2007, 115(4): 289–298.
- [14] Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Deletions affecting codons 557–558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumours: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 6190–6198.