

胃肠道间质瘤临床病理诊断分析

蒙杰*, 许新才#

新疆医科大学第一附属医院胃肠外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月26日

摘要

胃肠道间质瘤(GIST)发病率不断上升, 其临床表现为非特异性呈多元化, 无症状患者在内镜检查或影像学检查中偶然发现。大多数GIST为良性肿瘤, 其中20%~30%为恶性肿瘤。病理诊断标准包括组织形态学(梭形细胞型, 上皮样细胞型, 混合型), 并辅以免疫组化标记物(主要是CD117、DOG-1)。治疗的金标准是手术切除, 伊马替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂, 是治疗手术难以切除、复发性和转移性GIST的首选方案。本文对目前GIST的临床病理、形态特征和诊断方法进行综述。

关键词

胃肠道间质瘤, 临床病理特征, 免疫组化, 诊断, 综述

Clinicopathological Diagnosis and Analysis of Gastrointestinal Stromal Tumors

Jie Meng*, Xincai Xu#

Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 26th, 2024

Abstract

The incidence of gastrointestinal stromal tumor (GIST) is increasing, and its clinical manifestations are non-specific and diversified. Asymptomatic patients are occasionally found in endoscopy or imaging examination. Most GIST are benign tumors, of which 20%~30% are malignant tumors. The pathological diagnostic criteria included histomorphology (spindle cell type, epithelioid cell type, mixed type) and immunohistochemical markers (mainly CD117, DOG-1). The gold standard

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 蒙杰, 许新才. 胃肠道间质瘤临床病理诊断分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1375-1382.

DOI: 10.12677/acm.2024.141198

of treatment is surgical resection. Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, is the first choice for the treatment of unresectable, recurrent and metastatic GIST. This article reviews the clinicopathology, morphological features and diagnostic methods of GIST.

Keywords

Gastrointestinal Stromal Tumor, Clinicopathological Features, Immunohistochemistry, Diagnosis, Summary

Copyright © 2024 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. 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,起源于卡哈尔(Cajal)间质细胞,可以发生在消化道的任何部位,包括胃(约60%~65%,大多数在近端胃),小肠(20%~25%,主要在近端小肠,十二指肠和近端空肠),结肠以及直肠(发病率低,主要在远端直肠),食管(1%) [1],约占整个胃肠道肿瘤发病率的1%~3% [2],很少发生在肠系膜、网膜和腹膜后(胃肠道外间质瘤);其特征是酪氨酸激酶受体(KIT)/血小板源性生长因子受体 α (PDGFRA)基因的激活突变[3] [4],但也存在其他罕见的亚型。虽然大多数胃肠道间质瘤来自KIT (75%~80%)或PDGFRA (<10%)突变,但10%~15%的胃肠道间质瘤具有野生型KIT/PDGFRA。这些突变包括包含BRAF V600E、EGFR、HRAS、NF1、EGFR [5] [6] [7] [8];基因融合如ETV6-NTRK3 [9]和FGFR1 [10],或SDHx突变失活后琥珀酸脱氢酶复合物蛋白(SDH)的丢失。这些替代的基因改变是罕见的(所有胃肠道间质瘤中<1%)。不同类型的原发性GIST几乎总是由相互排斥的分子驱动突变,而且与肿瘤原发部位有关,携带KIT第9外显子突变的GIST常位于肠道;SDH家族基因突变或缺失的GIST以女性为主,常见于胃部,且病灶非单发[11] [12] [13]。GIST不同分子亚型的发病率在不同的年龄段有差异,在儿童中野生型很常见,而带有KIT基因突变的GIST最常见于18岁以上人群[11] [14]。

在早期的文献中,胃肠道间质瘤被认为是起源于平滑肌。20世纪70年代和80年代对胃肠道间质瘤、平滑肌瘤、平滑肌母细胞瘤和平滑肌肉瘤的早期研究表明,这些肿瘤主要是胃肠道间质瘤[15] [16]。在1983年,Mazur和Clark [17]评估了20例最初被归类为平滑肌瘤的胃壁肿瘤,发现9例既没有平滑肌(超微结构研究中的胞浆肌丝),也没有Schwann细胞特征(S100免疫反应性)。然而,这些肿瘤包含插入的细胞突起、原始连接和细胞质大空泡。他们由此总结:许多胃壁肿瘤实际上并不是来源于平滑肌,并创造了胃间质瘤这个术语。胃肠道间质瘤的生物学行为差异很大,从良性到恶性不等,但现在认为几乎所有的GIST均具有恶性潜能,其预后尚无统一标准,目前GIST的侵袭性取决于肿瘤的大小、有丝分裂指数和位置,肿瘤部位、大小、核分裂象、肿瘤术中是否完整切除和肿瘤是否破裂、组织学类型、免疫组化类型、增生抗原表达、增生倍数、性别、年龄、突变类型与肿瘤的预后相关。复发的危险因素是肿瘤的大小、有丝分裂指数、非胃部原发和肿瘤破裂。局部GIST是可治愈的,而手术R0切除是标准治疗方法。在靶向药物治疗出现之前,GIST的有效治疗手段仅限于手术切除,确诊GIST的患者5年生存率为35%,在有转移或复发的患者中位生存期仅为12~19个月[18]。KIT和PDGFRA均属于III型受体酪氨酸激酶家族,KIT和PDGFRA突变相互排斥,有报道[19] [20]称其中一些罕见的突变与KIT或PDGFRA突变共存。胃肠道间质瘤中KIT/PDGFRA激活突变的发现表明,GIST是一种依赖于不受控

制的、非受体的 KIT 激活驱动的关键信号通路的疾病。该假说认为, KIT 激活是一个驱动致癌事件, 是 GIST (致癌基因成瘤) 发病机制的关键和核心, 该通路的破坏或抑制可以抑制肿瘤发生[21]。这使得 GIST 成为研究 KIT/PDGFR α 选择性靶向信号转导抑制剂作用的理想模型[22]。在 GIST 中发现 KIT 激活突变后不久, 人们发现伊马替尼能够选择性抑制 KIT 信号[23], 并能有效地治疗不可切除和转移性 GIST [24] [25], 实现了疾病的控制, 平均无进展生存期 20~24 个月, 5 年总生存率 69% [26], 晚期 GIST 患者的中位总生存期(OS)从 18 个月增加到 57 个月[27], 显著延长了生存期。

手术切除和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)分别是局限性 GIST 和复发性/转移性 GIST 的主要治疗方法, 出现转移的患者不宜提前进行手术, 但应接受 TKI 治疗作为初始治疗。如果肿瘤含有对现有 TKIs 敏感的突变激酶, 则大型局部肿瘤和侵犯临近器官而难以手术切除的肿瘤可能需要先接受新辅助治疗。根据临床实践指南[28] [29]局部和晚期阶段的 GIST 治疗原则: 手术在局限性 GIST 起着核心作用, 对高危 GIST 提出了辅助治疗, 而伊马替尼治疗则在晚期 GIST 起着主要作用。在局限性 GIST 中, 手术切除分为 R0 (整体切除肿瘤组织, 切缘阴性)和 R1 (整体切除肿瘤组织, 切缘阳性)。在晚期 GIST 中, 手术、停用伊马替尼以及舒尼替尼和瑞格拉菲尼治疗的决定取决于疾病状态, 包括进展性疾病(PD)、反应缓解(PR)和稳定疾病(SD)。GIST 是癌症精准治疗成功的模型, 虽然由除 KIT/PDGFR α 外的基因突变导致 GIST 对第一代治疗药物舒尼替尼和瑞格拉菲尼的敏感性不同, 这些耐药性突变可以通过新一代的 TKIs 有效地靶向治疗, 如利普雷替尼[30] [31]。GIST 的罕见分子形式例如 NF1 失活、SDH 丢失和 NTRK 家族基因易位, 通常对 KIT 和 PDGFR α TKIs 有耐药性, 但可能对特定的 TKIs、BRAF 抑制剂如达拉非尼和 MEK 抑制剂敏感[5] [6]。随着医疗技术、手术器械不断发展, 内镜和超声内镜(EUS)的广泛应用, 越来越多的 GIST 被早期发现, 使得内镜下治疗 GIST 成为可能。目前可用的内镜方法包括内镜套扎术(EBL)、内镜黏膜下剥离术(ESD)、内镜黏膜下挖除术(ESE)、内镜全层切除术(EFTR)、黏膜下隧道式内镜切除术(STER)以及腹腔镜和内镜合作手术(LECS)。治疗早期 GIST, 内镜下切除术与传统开放性手术和腹腔镜手术相比, 在减少手术失血量、手术时间和住院时间方面具有优势, 且不会影响成功率或者增加并发症[32]。

2. 临床表现

GIST 生长方式包括腔外型、腔内型、内生型及混合型[33]。起源于粘膜下层的肿瘤通常朝粘膜生长(内生生长), 而起源于肌层的肿瘤则具有外生生长的趋势。内生生长的较大病变会导致粘膜拉伸、糜烂和溃疡, 从而导致胃肠道出血。外生肿块由于周围结构受压而引起压迫症状。极少数情况下, 肿瘤可能会破裂并出现急腹症。GIST 没有特殊的症状或体征, 病程可短至数天长至几十年, 其临床症状为多元化表现, 并取决于肿瘤的大小、解剖位置、瘤体是否破裂和消化道管壁的关系。当 GIST 位于黏膜下, 瘤体较小时, 可无明显症状。当肿瘤进行性增大达到引起管腔狭窄的大小时, 梗阻可能是其首发症状。最常见的临床症状包括消化道出血和随后的贫血, 其次是腹痛、可触及的包块、体重减轻和梗阻[34]。GIST 有时直到晚期才出现症状, 因为与恶性肿瘤相比, 其具有非侵入性行为, 生长相对较缓慢。胃肠道检查(包括内镜检查)有时会发现无症状的 GIST, 尤其是在胃部[35]。无症状的 GIST 可通过触诊、影像学检查或其他疾病的手术发现。早期组织学诊断和早期手术切除小范围病变是目前最可靠的治疗手段, 然而, GIST 临床症状缺乏特异性, 早期难以诊断, 且对大多数常规化疗药物和放疗都具有耐药性[36] [37] [38]。

3. GIST 的分子特征

3.1. CD117

CD117 是原癌基因 c-KIT 的蛋白产物, CD117 阳性表达的发现标志着 GIST 一个新的里程碑, 其他起源于胃肠道的梭形细胞肿瘤, 包括脂肪瘤、神经鞘瘤、血管瘤、平滑肌瘤和平滑肌肉瘤都是典型的 CD117

阴性[39]。而在 GIST 中, CD117 有很强的免疫反应性, 包括 CD34 阴性的病例, 具有良好的敏感度及特异度, 阳性表达为 94%~96%。其染色模式可分为弥漫性、局灶性和混合性, CD117 的表达与其他免疫组织化学染色(IHC)和肿瘤形态是鉴别 GIST 与其他间充质肿瘤的诊断特征。CD117 的高灵敏度和特异度使得它一直是 GIST 的确诊指标[40]。

3.2. DOG-1

DOG-1 是一种钙调节的氯离子通道蛋白, 不依赖于 c-KIT/PDGFR α 突变状态。Markku Miettinen 等[41]发现在 1040 例 GIST 肿瘤组织中有 986 例 DOG-1 阳性表达(灵敏度 94.8%), 在大约一半 CD117 阴性的胃肠道间质瘤中 DOG-1 呈阳性, 且胃间质瘤对 DOG-1 阳性表达略高于肠道间质瘤。这提示 DOG-1 是一个特异的 GIST 诊断标准, 在 CD117 阴性的 GIST 中也有一定诊断价值。

3.3. CD34

CD34 是一种跨膜磷脂酸糖蛋白, 并在内皮细胞、纤维原细胞及纤维源性肿瘤可呈阳性表达, 它在间叶源性肿瘤的表达也有一定意义。CD34 作为早期应用于研究 GIST 的一种造血前体细胞抗原, 在部分 CD117 阴性的 GIST 组织中 CD34 总体阳性表达率可达 70.0% [2], 在发现 CD117 之前被认为是 GIST 最有效的免疫标志物, 但由于 CD34 可在多种肿瘤细胞(结直肠和食道恶性肿瘤)中表达, 这导致它对 GIST 的确诊是非特异性的。

3.4. Ki-67

Ki-67 是一种与细胞有丝分裂密切相关的核抗原, 能准确反映肿瘤细胞的增殖活性, 是细胞增殖和分裂的指标之一, 在恶性肿瘤细胞中呈高表达状态, 正常组织细胞中几乎检测不到。Ki-67 值越高, 肿瘤侵袭性越强, 转移和复发的可能性越高, 从而导致无进展生存期(PFS)越短, 总生存期越低。多项研究表明 Ki-67 值与多种恶性肿瘤的进展、复发及耐药性相关, 如乳腺癌及胰腺、神经、内分泌肿瘤等[42] [43], 可作为判断肿瘤细胞增殖及预后的重要因素。目前在临床上一般参考美国国立卫生研究院(NIH)2008 改良版中国共识 2017 修改版[40]颁布的标准对 GIST 术后复发风险进行危险度分级, 根据肿瘤的大小、位置、核分裂象以及是否有破裂因素将其分为极低危、低危、中危、高危 4 个等级。该标准虽已被证实对判断 GIST 术后预后具有显著意义, 但即使被归为极低危险的 GIST 患者在根治性手术后也有可能出现复发、转移, 仅以 4 个因素判断肿瘤恶性程度及预后不够全。有研究[44]发现 Ki-67 是决定 GIST 复发风险的一个重要的预后标志物, 与 GIST 的进展和不良临床预后显著相关($P < 0.05$), 是胃肠道间质瘤风险分类的独立影响因素, 对预测胃肠道间质瘤的恶性潜能和预后具有重要价值, 可作为 NIH 改良分类的补充。

4. GIST 的病理诊断

GIST 肿瘤大体形态呈结节状或分叶状, 境界清楚, 直径从小于 1 cm 到大于 20 cm 不等, 呈局限性生长。向腔内生长者多呈息肉样肿块, 也可伴随溃疡形成; 向腔外生长形成浆膜下肿块。体积大的肿瘤可以伴随囊性变、坏死、局灶性出血甚至瘤体破裂, 也可以穿透黏膜层形成溃疡。大多数肿瘤没有完整的包膜, 偶尔可见到假包膜。GIST 形态学特征包括主要的梭形细胞型(70%)、上皮样细胞型(20%)和梭形-上皮细胞混合型(10%)。在瘤细胞密度、瘤细胞异型性、核分裂象计数和生长方式等方面, 即使是同一亚型, GIST 的形态也有很大的差异[40]。除外经典形态, GIST 还有一些特殊形态, 约 5%的病变有不同程度的黏液样间质, 在部分小肠还会显示出类实性副神经节瘤样或类癌样生长模式, 只有极少数(2%~3%)病变可见多形性细胞。梭形细胞型 GIST 由相对均匀的嗜酸性细胞组成, 具有苍白嗜酸性纤维细胞质、卵圆形细胞核和合胞体细胞边界(即细胞边缘不清), 细胞呈短束状或轮状排列。与平滑肌肿瘤相比, 肿瘤细胞细胞质嗜酸

性较淡,常呈纤维状、合体状;细胞核在外观上趋向均匀,并且比平滑肌肿瘤细胞核更呈卵圆形或更短;此外,细胞质内核旁常见空泡和细胞外致密胶原蛋白形成的束状纤维,大多数 NF1 相关 GIST 表现为这一类型(在过去被错误地认为这是平滑肌分化的特征)。在大多数情况下,基质胶原蛋白很少,且血管壁较薄导致间质易出血。上皮样 GIST 细胞质呈淡嗜酸性或透明,细胞核呈圆形或椭圆形,细胞呈巢状、片状或索状排列;部分病变在细胞核周围可见“缩回”的嗜酸性细胞质(类似于包涵体)。上皮样细胞型与梭形细胞型 GIST 形态相识,通常具有均匀的圆形至卵圆形细胞核,并带有泡状细胞质,但上皮样细胞型 GIST 细胞巢状排列更常见,增加了与上皮或黑色素细胞肿瘤混淆的风险。混合细胞型 GIST 表现介于梭形细胞型和上皮样细胞型之间的突然转变,或在整个肿瘤中具有这两类细胞的复杂混合[45]。

肿瘤形态学指导 GIST 的病理诊断,但需要 IHC 来进一步确诊,最重要的 IHC 标记是 CD117 (KIT)。然而,仅 CD117 阳性染色不足以确诊,因为在其他肿瘤 IHC 上 CD117 也可呈阳性,如转移性黑色素瘤、血管肉瘤、尤文氏肉瘤、儿童神经母细胞瘤、髓外髓系肿瘤、精原细胞瘤和小细胞肺癌[46]。因此,在诊断 GIST 时必须同时考虑形态学和免疫表型。对于 5% 的 GIST 在 IHC 上不表达 CD117,建立准确的诊断具有挑战性。对于 CD117 阴性的 GIST,DOG-1 是一个有用的免疫标记物。DOG-1 在 KIT 突变、PDGFRA 突变的 GIST 和没有 KIT 或 PDGFRA 突变的 GIST 之间的表达没有差异,但 PDGFRA 突变的 GIST 通常弱表达 CD117 [41],因此 DOG-1IHC 有助于 CD117 阴性的 GIST 诊断,CD117 联合 DOG-1 检测可提高对 GIST 诊断的准确度,所以 GIST 诊断治疗共识中也强调 CD117 与 DOG-1 联合检测。其他可能有助于诊断 CD117 阴性的免疫标记物包括 CD34、PKC- θ 和 SMA。S100 和结蛋白染色可以排除神经肿瘤和平滑肌肿瘤,已被确定为潜在的 GIST 标记物,但他们缺乏可靠性。几乎所有的 GIST 对 Desmin (成熟平滑肌细胞的阳性标志物)和 S-100 蛋白(Schwann 细胞的标志物)都是阴性的[47]。

根据中国胃肠间质瘤诊断治疗共识[40],GIST 诊断思路与标准:1) 组织形态学表现符合 GIST 且免疫组化 CD117、DOG-1 均呈弥漫阳性的病例可以直接诊断为 GIST;2) 表现为上皮细胞型但 CD117 弱(+)、DOG1 (+)或 CD117 (-)、DOG1 (+)的病例,需要通过分子检测来确定 PDGFRA 基因是否存在突变(尤其是 D842V 突变)或 C-KIT 基因其他外显子突变;3) 当 CD117 (+)而 DOG1 (-)的病例则需先排除其他表达 CD117 的肿瘤再考虑诊断 GIST,必要时进行分子检测,以帮助鉴别诊断;4) 当组织学形态及免疫组化标志物与 GIST 相同,但分子检测显示无 C-KIT 或 PDGFRA 基因突变时,应考虑野生型 GIST 的可能,此时应加 SDHB 标志物判断,SDHB 表达缺失者考虑 SDHB 缺陷型 GIST,无表达缺失者可能考虑其他野生型 GIST,有条件者做相应的免疫组化(如 BRAF)和分子检测;5) CD117 (-)和 DOG1 (-)的病例大多数不考虑诊断 GIST。当排除其他类型肿瘤后仍需考虑 GIST 时,需要进行分子检测。如果存在 C-KIT 或 PDGFRA 基因突变,则诊断 GIST,但有一个例外,即胃肠道炎性纤维性息肉,肿瘤细胞不表达 CD117 和 DOG-1,但表达 CD34 和 PDGFRA,分子检测可能有 PDGFRA 基因第 12 和 18 号外显子突变。

5. 随访

ESMO 指南[48]提到了典型的随访方案:对于中高风险患者,CT 常规随访可以每 3~4 个月进行一次,持续 3 年,然后每 6 个月进行一次,直到 5 年,之后每年进行一次;对于低风险肿瘤,5 年每 6 个月进行一次;非常低风险的 GIST 可能不值得常规随访。Alexander W Beham 等[49]建议高风险 GIST 的 CT 复查间隔为 6 个月,并在 3 个月时进行超声检查。5 年后,如果疾病无法检测或稳定,每年进行一次 CT 扫描就足够了。

6. 总结

在过去的 20 年里,GIST 患者的常规管理取得了极大的进展。尤其是伊马替尼用于临床治疗 GIST

后, 一系列的回顾性研究显示 GIST 患者的生存率显著提高。尽管我们对 GIST 的分子生物学研究取得了一定的进展, 由不同的基因突变导致的 GIST 具有不同的临床病理特征, 但其确诊仍然是一种基于临床、形态学和免疫组化特征的组织病理学诊断。我们现在面临的挑战是如何利用免疫标记物更精准诊断、判断预后和利用分子数据来优化治疗模式。下一阶段的临床研究应侧重于早期诊断干预和开发新的治疗措施。

参考文献

- [1] Nishida, T., Yoshinaga, S., Takahashi, T. and Naito, Y. (2021) Recent Progress and Challenges in the Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancers*, **13**, Article 3158. <https://doi.org/10.3390/cancers13133158>
- [2] Mantese, G. (2019) Gastrointestinal Stromal Tumor: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Current Opinion in Gastroenterology*, **35**, 555-559. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000584>
- [3] Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., et al. (1998) Gain-of-Function Mutations of c-Kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science*, **279**, 577-580. <https://doi.org/10.1126/science.279.5350.577>
- [4] Heinrich, M.C., Corless, C.L., Duensing, A., et al. (2003) PDGFRA activating Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science*, **299**, 708-710. <https://doi.org/10.1126/science.1079666>
- [5] Agaram, N.P., Wong, G.C., Guo, T., et al. (2008) Novel V600E BRAF Mutations in Imatinib-Naive and Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Genes, Chromosomes & Cancer*, **47**, 853-859. <https://doi.org/10.1002/gcc.20589>
- [6] Agaimy, A., Terracciano, L.M., Dirnhofer, S., et al. (2009) V600E BRAF Mutations Are Alternative Early Molecular Events in a Subset of KIT/PDGFR Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumours. *Journal of Clinical Pathology*, **62**, 613-616. <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.064550>
- [7] Lasota, J., Felisiak-Golabek, A., Wasag, B., et al. (2016) Frequency and Clinicopathologic Profile of PIK3CA Mutant GISTs: Molecular Genetic Study of 529 Cases. *Modern Pathology*, **29**, 275-282. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.160>
- [8] Shi, S.S., Wu, N., He, Y., et al. (2017) EGFR Gene Mutation in Gastrointestinal Stromal Tumours. *Histopathology*, **71**, 553-561. <https://doi.org/10.1111/his.13251>
- [9] Brenca, M., Rossi, S., Polano, M., et al. (2016) Transcriptome Sequencing Identifies ETV6-NTRK3 as a Gene Fusion Involved in GIST. *The Journal of Pathology*, **238**, 543-549. <https://doi.org/10.1002/path.4677>
- [10] Shi, E., Chmielecki, J., Tang, C.M., et al. (2016) FGFR1 and NTRK3 Actionable Alterations in “Wild-Type” Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of Translational Medicine*, **14**, Article No. 339. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1075-6>
- [11] Boikos, S.A., Pappo, A.S., Killian, J.K., et al. (2016) Molecular Subtypes of KIT/PDGFR Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncology*, **2**, 922-928. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0256>
- [12] Ma, G.L., Murphy, J.D., Martinez, M.E., et al. (2015) Epidemiology of Gastrointestinal Stromal Tumors in the Era of Histology Codes: Results of a Population-Based Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **24**, 298-302. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1002>
- [13] Von Mehren, M. and Joensuu, H. (2018) Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 136-143. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9705>
- [14] Janeway, K.A., Kim, S.Y., Lodish, M., et al. (2011) Defects in Succinate Dehydrogenase in Gastrointestinal Stromal Tumors Lacking KIT and PDGFRA Mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 314-318. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009199108>
- [15] Rancho, M. and Kempson, R.L. (1977) Smooth Muscle Tumors of the Gastrointestinal Tract and Retroperitoneum: A Pathologic Analysis of 100 Cases. *Cancer*, **39**, 255-262. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197701\)39:1<255::AID-CNCR2820390139>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197701)39:1<255::AID-CNCR2820390139>3.0.CO;2-H)
- [16] Miettinen, M. (1988) Gastrointestinal Stromal Tumors. An Immunohistochemical Study of Cellular Differentiation. *American Journal of Clinical Pathology*, **89**, 601-610. <https://doi.org/10.1093/ajcp/89.5.601>
- [17] Mazur, M.T. and Clark, H.B. (1983) Gastric Stromal Tumors Reappraisal of Histogenesis. *The American Journal of Surgical Pathology*, **7**, 507-520. <https://doi.org/10.1097/00000478-198309000-00001>
- [18] Dematteo, R.P., Lewis, J.J., Leung, D., et al. (2000) Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors: Recurrence Patterns and Prognostic Factors for Survival. *Annals of Surgery*, **231**, 51.

- <https://doi.org/10.1097/00000658-200001000-00008>
- [19] Wu, J., Zhou, H., Yi, X., *et al.* (2021) Targeted Deep Sequencing Reveals Unrecognized KIT Mutation Coexistent with NF1 Deficiency in GISTs. *Cancer Management and Research*, **13**, 297-306. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S280174>
- [20] Brcic, I., Kashofer, K., Skone, D. and Liegl-Atzwanger, B. (2019) KIT Mutation in a Naïve Succinate Dehydrogenase-Deficient Gastric GIST. *Genes, Chromosomes & Cancer*, **58**, 798-803. <https://doi.org/10.1002/gcc.22768>
- [21] 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>
- [22] Rubin, B.P., Heinrich, M.C. and Corless, C.L. (2007) Gastrointestinal Stromal Tumour. *The Lancet*, **369**, 1731-1741. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60780-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60780-6)
- [23] Heinrich, M.C., Griffith, D.J., Druker, B.J., *et al.* (2000) Inhibition of c-Kit Receptor Tyrosine Kinase Activity by STI 571, a Selective Tyrosine Kinase Inhibitor. *Blood*, **96**, 925-932. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.3.925>
- [24] Demetri, G.D., Von Mehren, M., Blanke, C.D., *et al.* (2002) Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *The New England Journal of Medicine*, **347**, 472-480. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461>
- [25] Kelly, C.M., Gutierrez Sainz, L. and Chi, P. (2021) The Management of Metastatic GIST: Current Standard and Investigational Therapeutics. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01026-6>
- [26] Verweij, J., Casali, P.G., Zalcberg, J., *et al.* (2004) Progression-Free Survival in Gastrointestinal Stromal Tumours with High-Dose Imatinib: Randomised Trial. *The Lancet*, **364**, 1127-1134. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17098-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17098-0)
- [27] Blanke, C.D., Rankin, C., Demetri, G.D., *et al.* (2008) Phase III Randomized, Intergroup Trial Assessing Imatinib Mesylate at Two Dose Levels in Patients with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing the Kit Receptor Tyrosine Kinase: S0033. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 626-632. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4452>
- [28] Von Mehren, M., Randall, R.L., Benjamin, R.S., *et al.* (2014) Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **12**, 853-862. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0080>
- [29] Casali, P.G., Abecassis, N., Aro, H.T., *et al.* (2018) Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **29**, iv267.
- [30] Smith, B.D., Kaufman, M.D., Lu, W.P., *et al.* (2019) Ripretinib (DCC-2618) Is a Switch Control Kinase Inhibitor of a Broad Spectrum of Oncogenic and Drug-Resistant KIT and PDGFRA Variants. *Cancer Cell*, **35**, 7387-51.E9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.04.006>
- [31] Evans, E.K., Gardino, A.K., Kim, J.L., *et al.* (2017) A Precision Therapy against Cancers Driven by KIT/PDGFRA Mutations. *Science Translational Medicine*, **9**, eaao1690. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao1690>
- [32] Tan, Y., Tan, L., Lu, J., *et al.* (2017) Endoscopic Resection of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **2**, Article 115. <https://doi.org/10.21037/tgh.2017.12.03>
- [33] Madhusudhan, K.S. and Das, P. (2022) Mesenchymal Tumors of the Stomach: Radiologic and Pathologic Correlation. *Abdominal Radiology*, **47**, 1988-2003. <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03498-1>
- [34] Blay, J.Y., Kang, Y.K., Nishida, T. and von Mehren, M. (2021) Gastrointestinal Stromal Tumours. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00254-5>
- [35] Nishida, T., Blay, J.Y., Hirota, S., *et al.* (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>
- [36] Zalupski, M., Metcalf, B., Balcerzak, S., *et al.* (1991) Phase III Comparison of Doxorubicin and Dacarbazine Given by Bolus versus Infusion in Patients with Soft-Tissue Sarcomas: A Southwest Oncology Group Study. *Journal of the National Cancer Institute*, **83**, 926-932. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.13.926>
- [37] Ryan, D.P., Puchalski, T., Supko, J.G., *et al.* (2002) A Phase II and Pharmacokinetic Study of Ecteinascidin 743 in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *The Oncologist*, **7**, 531-538. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.7-6-531>
- [38] Trent, J.C., Beach, J., Burgess, M.A., *et al.* (2003) A Two-Arm Phase II Study of Temozolomide in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors and Other Soft Tissue Sarcomas. *Cancer*, **98**, 2693-2699. <https://doi.org/10.1002/cncr.11875>
- [39] Lamba, G., Ambrale, S., Lee, B., *et al.* (2012) Recent Advances and Novel Agents for Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Journal of Hematology & Oncology*, **5**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-5-21>
- [40] 年中国胃肠道间质瘤病理共识意见专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗专家共识(2017 年版)病理解读[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(1): 2-6.

-
- [41] Miettinen, M., Wang, Z.F. and Lasota, J. (2009) DOG1 Antibody in the Differential Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Study of 1840 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, **33**, 1401-1408. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181a90e1a>
- [42] Davey, M.G., Hynes, S.O., Kerin, M.J., *et al.* (2021) Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. *Cancers*, **13**, Article 4455. <https://doi.org/10.3390/cancers13174455>
- [43] Luchini, C., Pantanowitz, L., Adsay, V., *et al.* (2022) Ki-67 Assessment of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Systematic Review and Meta-Analysis of Manual vs. Digital Pathology Scoring. *Modern Pathology*, **35**, 712-720. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01055-1>
- [44] Wang, J.P., Liu, L., Li, Z.A., *et al.* (2021) Ki-67 Labelling Index Is Related to the Risk Classification and Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumours: A Retrospective Study. *Gastroenterologia y Hepatologia*, **44**, 103-114. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.05.022>
- [45] Fletcher, C.D., Berman, J.J., Corless, C., *et al.* (2002) Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach. *International Journal of Surgical Pathology*, **10**, 81-89. <https://doi.org/10.1177/106689690201000201>
- [46] Miettinen, M. and Lasota, J. (2005) KIT (CD117): A Review on Expression in Normal and Neoplastic Tissues, and Mutations and Their Clinicopathologic Correlation. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **13**, 205-220. <https://doi.org/10.1097/01.pai.0000173054.83414.22>
- [47] Hirota, S. (2018) Differential Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumor by Histopathology and Immunohistochemistry. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **3**, Article 27. <https://doi.org/10.21037/tgh.2018.04.01>
- [48] Casali, P.G. and Blay, J.Y. (2010) Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **21**, V98-V102. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq208>
- [49] Beham, A.W., Schaefer, I.M., Schöler, P., *et al.* (2012) Gastrointestinal Stromal Tumors. *International Journal of Colorectal Disease*, **27**, 689-700. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1353-y>