

胃肠道间质瘤的病理诊断和预后

马大烈, 白辰光

马大烈, 白辰光, 第二军医大学长海医院病理科 上海市 200433

马大烈, 第二军医大学长海医院病理科教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤病理和免疫病理研究, 近年来专于胃肠道间质瘤和淋巴瘤的相关研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30070743和No. 30471702

通讯作者: 马大烈, 200433, 上海市长海路174号, 第二军医大学长海医院病理科, madalie@126.com

电话: 021-25074853 传真: 021-25074604

收稿日期: 2006-04-18 接受日期: 2006-06-26

摘要

胃肠道间质瘤(GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, GIST中*c-kit*基因功能获得性突变的发现和基因靶向治疗药物格列卫(STI-571)的问世, 使GIST的相关研究已成为热点。近年来的研究认为GIST是发生于胃肠道的CD117阳性, 或者存在*c-kit*/*PDGFRA*基因突变, 由梭形或/和上皮样细胞构成的间叶源性肿瘤。其起源于比Cajal细胞更原始、向Cajal细胞分化的间叶干细胞。根据目前相关基因学研究可将GIST分为3大类: *c-kit*基因突变型、*PDGFRA*基因突变型和野生型GIST。肿瘤的生物行为从良性到显著恶性不等, 准确判断肿瘤预后仍有困难。多数研究显示, 肿瘤的预后与其发生部位、大小、核分裂数密切相关, 肿瘤的免疫表型、基因改变以及手术方式等因素对其预后判断也有一定的参考价值, 但有待进一步细化研究。

关键词: 胃肠道间质瘤; 病理诊断; 预后

马大烈, 白辰光. 胃肠道间质瘤的病理诊断和预后. 世界华人消化杂志 2006;14(24):2367-2371

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2367.asp>

0 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^[1-3], 他是有别于平滑肌或神经源性肿瘤的一种独立肿瘤类型。患者以50-70岁最多, 且无性别差异^[3-5]。1998年, Hirota *et al*^[6]发现GIST特异性表达*c-kit*基因蛋白(CD117), 且该基因存在功能获得性突变。特别是基因靶向治疗药物格列卫(STI-571)

的问世^[7-8], 使GIST的相关研究成为热点, 在GIST的发生学、诊断、分子遗传学和预后评估方面取得诸多进展。但是GIST的良恶性判断和预后评估依然是难点, 尚无统一标准。因此我们总结国内外文献, 并结合自己的研究, 以GIST的病理诊断和预后为题进行叙述。

1 GIST的概念和起源

早期, 人们认为消化道间叶发生的梭形细胞肿瘤都是平滑肌肿瘤。1983年, Mazur *et al*^[9]应用免疫组化和电镜观察发现, 多数胃平滑肌肿瘤起源不明, 缺乏向平滑肌和神经鞘膜分化的确切证据, 因此1990年版世界卫生组织(WHO)消化系统肿瘤分类使用“间质肿瘤(stromal tumor)”特指此类肿瘤。随后研究发现, GIST多数表达CD34, 而真正的平滑肌肿瘤不表达CD34^[10], 其逐渐成为一个独立肿瘤类型。近年来相继发现GIST中存在*c-kit*基因^[6]和血小板源性生长因子受体A(platelet derived growth factor receptor A, *PDGFRA*)基因^[11]的功能获得性突变, 且Kit蛋白存在较特异的阳性表达, 这为GIST的诊断和研究提供了良好的标志物。2000年WHO消化系统肿瘤分类^[12]将GIST正式独立出来, 与平滑肌肿瘤和神经鞘瘤等并列。

起初人们推断GIST起源于消化道间质的Cajal细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)^[13-14], 因为免疫组化研究显示ICC和GIST均表达CD117, 且ICC的超微结构同时具有平滑肌细胞和神经细胞的某些特征。近来多数研究认为, GIST起源于比ICC更原始、向ICC分化的间叶干细胞。因为动物实验证实, ICC和平滑肌细胞均起源于一种更早的祖细胞, 肿瘤的平滑肌和神经分化更易解释。遗传学研究亦发现肿瘤周边ICC与肿瘤存在相同的突变^[15]。GIST还可发生于没有ICC的网膜和肠系膜等部位, 也说明GIST并非起源于ICC, 而是起源于更原始的间叶多能干细胞^[16]。

2 GIST的病理诊断

GIST患者常因肿瘤位于黏膜下层和肌层而无

■背景资料

目前公认胃肠道间质瘤是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, 但其诊断尚未标准化, 仍存在许多不同的认识, 特别是肿瘤良恶性判断和预后评估依然是难点。

■研发前沿

目前GIST相关研究主要集中在肿瘤分子基因学特征方面。特异性基因靶向治疗药物研究仍将是未来GIST研究的热点,并将为其他肿瘤的基因靶向治疗提供可借鉴的经验。

特征性症状,故术前诊断较为困难。传统的辅助检查缺乏特异性,内镜和影像学检查仅有助于确定肿瘤部位。应用超声内镜下细针穿刺活检,GIST的诊断准确率虽然高,但获取组织量少,且有引起肿瘤播散的危险。因此,GIST的诊断应结合临床症状、体征、消化道内镜及影像学检查,但最终必须依靠病理诊断。

2.1 发生部位 GIST在整个消化道均可发生,最常见于胃(60%-70%)和小肠(20%-30%),结直肠(5%)和食管(5%以下)较少见^[17]。阑尾、胆囊、大网膜、肠系膜和腹膜后均有发生。我们认为,大网膜、肠系膜和腹膜后GIST经仔细检查大多与胃和小肠有联系,可视为相应脏器的肿瘤。其他部位GIST也有报道,例如肝脏^[18]、脾脏^[19]和前列腺^[20]等,但有待于进一步验证,需排除胃肠道原发GIST转移的可能性。GIST的诊断还应特别注意与其他部位的间质肿瘤相区别,他们虽然名称相同,但是组织来源、免疫表型和遗传学特征均不同。对那些确实与消化道没有联系,且表达CD117的间叶源性肿瘤,建议暂时应用“GIST样肿瘤”命名,并进行*c-kit*基因突变等分子遗传学检测,待病例数多后再做详细研究。

2.2 形态学特征 GIST主要由梭形细胞和上皮样细胞构成,少数可见多形性肿瘤细胞,甚至破骨细胞样巨细胞。依据梭形和上皮样细胞的比例可分为上皮样细胞型、梭形细胞型和混合细胞型。排列方式多样,梭形细胞多以束状、漩涡状和栅栏状排列为主,上皮样细胞常呈弥漫片巢状排列。部分肿瘤可伴有囊性变、透明变性、黏液变性、钙化,并可见核周空泡细胞和印戒样肿瘤细胞,少数肿瘤间质可见“丝团样纤维”(skeinoid fiber, SF)。

2.3 免疫组化特征 CD117是GIST敏感且特异的标记物^[21-22],随后发现巢蛋白(nestin)以及功能未知蛋白(discovered on GIST-1, DOG1)也是诊断GIST良好的标记物^[3],且无部位及良恶性的差异。此外,约70%的GIST表达CD34,与CD117联合应用有助于提高诊断准确率,具有一定的特异性^[23]。最近研究发现,蛋白激酶C θ (PKC θ)是诊断GIST的一个新免疫组化标记物,尤其是诊断CD117阴性的GIST^[24],但有待进一步观察。GIST亦可有肌源性或神经源性标志物的表达,如平滑肌肌动蛋白(SMA)、S-100蛋白、蛋白基因产物9.5(PGP 9.5)等,但大多在肿瘤中呈局灶弱阳性表达。结蛋白(desmin)在GIST中为弱阳性或阴性表达,这一特点有助于GIST与平滑肌肿

瘤的鉴别,因为真正的平滑肌肿瘤弥漫强表达desmin^[5]。

2.4 分子基因特征 随着GIST基因学研究的深入,越来越多的基因改变被人们所发现。目前具有特征性的只有*c-kit*和*PDGFRA*基因,他们同属于III型酪氨酸激酶家族,两者不仅结构相似,且基因都定位于4q11-13^[25]。

1998年Hirota *et al*^[6]首次报道GIST特异性高表达Kit蛋白,且存在该基因功能获得性突变。此后研究发现GIST中*c-kit*基因突变大部集中于由外显子11编码的邻近膜区,突变率在50%-60%之间^[1,3,6],主要表现为缺失、插入或点突变。我们的研究也显示,该位点的突变率为41.5%,其中恶性组的突变率为54.8%^[26]。此外,GIST中尚存在*c-kit*基因其他位点的突变,包括外显子9,13,14,15,17,但远低于外显子11^[1,3]。所有这些位点的突变均可引起配体非依赖性C-kit受体二聚体形成,从而激活C-kit的酪氨酸激酶活性,导致肿瘤发生,我们的研究也予以证实^[27]。

尽管GIST中存在*c-kit*基因不同位点的功能获得性突变,但仍有部分GIST中未能检测到*c-kit*突变,因此有人推测在GIST中存在C-kit以外的其他酪氨酸激酶受体参与了肿瘤的发生和C-kit的激活。2003年,Heinrich *et al*^[11]发现GIST中存在*PDGFRA*基因的突变及表达,集中于外显子18和12,突变方式与*c-kit*基因相似,且*PDGFRA*突变阳性的病例*c-kit*突变均为阴性。国内近期的研究也取得相似的结果^[28-29]。Heinrich *et al*^[11]还发现*PDGFRA*和*c-kit*突变所激活的信号转导通路相似,提示*PDGFRA*基因突变参与了GIST的发生。

根据目前已发现的GIST相关基因改变可将肿瘤分为3类^[3](表1): (1)*c-kit*突变型(80%-85%); (2)*PDGFRA*突变型(5%-10%); (3)野生型GIST(10%)。近期有研究显示,极少数GIST与I型神经纤维瘤病相关,该型GIST不存在*c-kit*和*PDGFRA*基因的突变,表现为*NF1*等位基因的失活^[30]。

总之,GIST是消化道最常见的间叶源性肿瘤,组织学富于梭形细胞和/或上皮样细胞,偶见多形性细胞,呈束状或弥漫排列,免疫表型表达CD117, nestin, DOG1和PKC θ ,遗传学存在频发性*c-kit*和*PDGFRA*基因突变。胃肠道自主神经肿瘤(gastrointestinal autonomic nerve tumor, GANT)与GIST具有相同的免疫组化和分子基因学特征,因此被视为GIST的一个变异型^[21,31]。我们认

■创新盘点
与其他相关文章相比, 本文侧重于GIST的病理诊断和预后评估, 总结出相对规范的GIST病理诊断标准, 并提出了临床病理工作中可使用的相对广义的GIST概念。

表 1 GIST基因突变类型与临床病理因素的关系

突变类型	突变频率	组织类型	肿瘤部位	对格列卫的反应	
				体外实验	体内实验
<i>c-kit</i> 突变	80%–85%	梭形细胞型为主	小肠	有	中等
外显子9	10%			有	良好
外显子11	60%–70%			有	部分 ¹
外显子13	1%			有	部分 ¹
外显子17	1%				
<i>PDGFRA</i> 突变	5%–10%	上皮样细胞型或混合细胞型	胃		
外显子12	1%			有	部分 ¹
外显子14	<1%			有	不明
外显子18	6%			不明	D842V反应差, 其他有反应
野生型	10%	多为梭形细胞型		无	差

¹样本少, 部分患者对格列卫有反应。

为, 在临床工作中可使用相对广义的GIST概念, 即GIST指那些无确切平滑肌或神经分化证据的, 由梭形和/或上皮样细胞构成的胃肠道间叶源性肿瘤。这样既能与真正的平滑肌源性肿瘤和神经源性肿瘤有所区分, 又涵盖了那些没有任何定向分化和特异性基因改变, 且CD117阴性的胃肠道间叶源性肿瘤。

3 GIST的病理分级

GIST的生物学行为从良性到显著恶性不等, 判断其生物学行为需综合考虑肿瘤的大体、组织形态和临床情况, 目前尚无统一的病理分级标准。Rosai^[32]曾将胃肠道间叶来源的一大类梭形细胞肿瘤统称为GIST, 并将其分为良性、潜在恶性和恶性3类。但随着研究的深入, 人们发现GIST似乎没有绝对良性的, 因为: (1)直径小于1 cm的肿瘤同样存在基因突变; (2)GIST表达CD117, CD34, nestin等原始干细胞标志物; (3)随访发现直径小于2 cm, 甚至1 cm的GIST也可复发或转移^[1,33-34]。

我们认为GIST没有真正良性的, 良恶性之间并无截然界限, 从良性到恶性是一种渐进过程, 即随着肿瘤的生长, 其恶性特征会逐渐显现。2001年Fletcher *et al*^[21]在美国国立卫生院会议上形成共识, 根据肿瘤大小和核分裂数目将GIST分为极低危、低危、中危和高危(表2)。该分类使用危险程度分级, 避免了良恶性这一敏感用语, 且分类指标少, 易于掌握, 又与肿瘤预后紧密联系。

4 GIST的预后判断

目前GIST的病理分级与肿瘤预后并不一致, 影响GIST预后的因素很多, 包括肿瘤大小、部

表 2 GIST NIH分级标准

危险程度	大小 (cm)	核分裂数 (个/50HPF)
极低危	<2	<5
低危	2–5	<5
中危	<5	5–10
高危	5–10	<5
	>5	>5
	>10	任何
	任何	>10

位、坏死、组织学类型、细胞密度、细胞异型性、有丝分裂计数、细胞增殖活性、临近器官侵犯、复发和转移等^[23]。

4.1 部位 食管间质瘤少见且预后较好。胃间质瘤具有较好的生存率, 小于5 cm的肿瘤通常预后良好, 5-10 cm且核分裂数少的肿瘤也常常有较好的预后。半数小肠和十二指肠间质瘤预后差, 直径大于4.5 cm或核分裂多于2/50 HPF的十二指肠肿瘤常预后不良。结肠间质瘤少见, 但多预后不良, 而直肠肿瘤常有较好的预后。胃肠道外间质瘤也多预后较差^[1]。

4.2 形态学 用于肿瘤预后判断的形态学指标主要是肿瘤大小和核分裂, 被各种分类广为采用。另外, 研究显示, 其他因素也与肿瘤预后有一定关系, 例如肿瘤细胞丰富, 肿瘤存在坏死均预示预后不良。肌层浸润对预后判断无意义, 但肿瘤侵犯黏膜提示预后差。黏膜溃疡的发生与肿瘤的大小相关, 但与肿瘤预后没有直接关系^[1]。

4.3 免疫组化 CD117虽是诊断GIST良好的标记物, 却无助于判断患者的预后。SMA阳性的小肠肿瘤多预后较好, 但发生于胃的肿瘤缺乏此特点^[1]。有研究显示, CD34阳性与肿瘤的预后相关, 但研究结果很不一致^[35-36]。增殖细胞活性标记物Ki-67和PCNA对肿瘤预后判断具有重要意义,

■应用要点

本文的实际应用价值在于总结GIST病理诊断和预后的相关研究成果,有助于临床病理诊断和相关研究的标准化。

大于10%的肿瘤细胞阳性提示预后不良^[22]。

4.4 分子基因 关于*c-kit*基因突变类型与预后的关系,我们和多数学者均认为,存在11号外显子突变的GIST在临床上表现的更具进展性,生物学行为更差,预后不良^[1,4]。有人认为*c-kit*基因突变可能发生在GIST进展早期,需进一步研究证实,11号外显子突变的某一特殊亚型与GIST恶性行为相关^[34]。近期有研究显示,*c-kit*外显子11单纯点突变比存在缺失突变预后好^[37]。而9号外显子突变频率恶性GIST组明显高于潜在恶性和良性GIST组,且59%为小肠肿瘤,提示存在9号外显子突变与GIST的部位和不良预后相关。Sakurai *et al*^[38]发现黏液上皮样GIST大部分有*PDGFRA*基因的突变,且患者无一死亡,提示黏液上皮样GIST可能是GIST中与*PDGFRA*基因突变密切相关的一个独特亚型,该型病人预后可能较好。Lasota *et al*^[39]研究认为,*PDGFRA*基因突变主要发生于胃,且大多数生物学行为呈“良性”经过。我们检测到*PDGFRA*基因突变的4例GIST均小于5 cm,核分裂均少于5/50HPF,提示患者预后可能较好。但也有研究显示,*PDGFRA*基因突变多见于发生于网膜/肠系膜的高度侵袭危险性GIST^[29]。

肿瘤抑制基因失活(甲基化)是肿瘤形成发展过程中的一个促动因素,因而有人推测在GIST中基因甲基化也许可用于预测肿瘤预后。House *et al*^[40]对38例*c-kit*阳性的胃间质瘤进行了11个肿瘤抑制基因甲基化的研究,发现了6个最常见的甲基化基因,依次为:*MGMT*, *pl6*, *RASSF1A*, *E-cadherin*, *hMLH1*和*APC*,其中*E-cadherin*是GIST早期复发的一个独立预后指标。人们还发现,GIST中存在DNA拷贝数的变化,且恶性和转移性GIST中较良性GIST更常见,提示与GIST的预后有关^[41]。Sabah *et al*^[42]研究发现,所有的高危GIST端粒酶均阳性,而大部分低危GIST阴性,认为GIST进展时可出现端粒酶的活动。

4.5 手术方式 两组病例回顾性研究发现GIST患者行根治手术生存时间长于仅行肿瘤切除术^[43-44]。因此,对于GIST患者主张尽量扩大手术范围,以提高存活时间。

总之,有关*c-kit*突变与肿瘤预后的研究有待细化,需要进一步证实*c-kit*基因某一特殊亚型与肿瘤预后的关系。与*c-kit*基因突变相比,*PDGFRA*基因突变,特别是突变亚型与肿瘤预后的关系更不明了,有待扩大样本进一步研究。野生型GIST虽然很少,是否有其他特征性基因学

改变亦有待研究。另外,肿瘤手术切除的安全距离有待确定,以便于肿瘤根治手术范围的确定。STI-571治疗GIST虽然有效,但治疗效果的评判尚不规范,且耐药性已经显现,肿瘤耐药机制有待研究,新的药物有待开发。

5 参考文献

- 1 Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002; 33: 478-483
- 2 Duensing A, Heinrich MC, Fletcher CD, Fletcher JA. Biology of gastrointestinal stromal tumors: KIT mutations and beyond. *Cancer Invest* 2004; 22: 106-116
- 3 Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Histopathology* 2006; 48: 83-96
- 4 马大烈, 刘晓红, 白辰光, 谢强, 冯菲. *c-kit*基因突变对胃肠道间质瘤预后的影响. *中华外科杂志* 2004; 42: 140-144
- 5 侯英勇, 杨雄华, 谭云山, 许建芳, 王岫南, 曾海英, 宿杰·阿克苏, 高峰, 朱雄增. 不同部位胃肠道间质瘤免疫组化表达的研究. *临床与实验病理学杂志* 2005; 21: 142-146
- 6 Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580
- 7 Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, Rahman A, Chen G, Staten A, Griebel D, Pazdur R. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3034-3038
- 8 van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Scot R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-1423
- 9 Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519
- 10 Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. CD34 immunoreactivity in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatosis. *Histopathology* 1994; 25: 469-473
- 11 Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. *PDGFRA* activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-710
- 12 Hamilton SR, Aaltonen LA. World health organization classification of tumours. pathology & genetics, tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press. 2000: 62-65
- 13 Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 377-389
- 14 Thomsen L, Robinson TL, Lee JC, Faraway LA, Hughes MJ, Andrews DW, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker

- current. *Nat Med* 1998; 4: 848-851
- 15 Ogasawara N, Tsukamoto T, Inada K, Mizoshita T, Ban N, Yamao K, Joh T, Itoh M, Tatematsu M. Frequent c-Kit gene mutations not only in gastrointestinal stromal tumors but also in interstitial cells of Cajal in surrounding normal mucosa. *Cancer Lett* 2005; 230: 199-210
 - 16 Sakurai S, Hishima T, Takazawa Y, Sano T, Nakajima T, Saito K, Morinaga S, Fukayama M. Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol Int* 2001; 51: 524-531
 - 17 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12
 - 18 Hu X, Forster J, Damjanov I. Primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1606-1608
 - 19 陶琨, 侯英勇, 袁亚, 朱雄增. 脾脏胃肠道间质瘤型间叶源性肿瘤1例. *临床与实验病理学杂志* 2002; 18: 460-461
 - 20 Van der Aa F, Sciort R, Blyweert W, Ost D, Van Poppel H, Van Oosterom A, Debiec-Rychter M, De Ridder D. Gastrointestinal stromal tumor of the prostate. *Urology* 2005; 65: 388
 - 21 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465
 - 22 Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 2002; 33: 669-676
 - 23 刘晓红, 马大烈, 吴丽莉, 白辰光, 胡宏杰. 原癌基因 c-kit 在胃肠道间质瘤中的表达及其临床意义. *中华外科杂志* 2002; 40: 277-279
 - 24 Duensing A, Joseph NE, Medeiros F, Smith F, Hornick JL, Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. Protein Kinase C theta (PKCtheta) expression and constitutive activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Cancer Res* 2004; 64: 5127-5131
 - 25 Gronwald RG, Adler DA, Kelly JD, Distech CM, Bowen-Pope DF. The human PDGF receptor alpha-subunit gene maps to chromosome 4 in close proximity to c-kit. *Hum Genet* 1990; 85: 383-385
 - 26 马大烈, 刘晓红, 蔡在龙, 谢强. 胃肠道间质瘤中原癌基因 c-kit 突变及其蛋白表达. *中华肿瘤学杂志* 2002; 24: 461-464
 - 27 Bai CG, Liu XH, Xie Q, Feng F, Ma DL. A novel gain of function mutant in C-kit gene and its tumorigenesis in nude mice. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7104-7108
 - 28 贺慧颖, 项一宁, 李燕, 钟镐镐, 郑杰, 吴秉铨. 胃肠道间质瘤60例中C-kit和PDGFRA基因突变的检测. *北京大学学报(医学版)* 2005; 37: 320-324
 - 29 贺慧颖, 方伟岗, 钟镐镐, 李燕, 郑杰, 杜鹃, 衡万杰, 吴秉铨. 165例胃肠道间质瘤中C-kit和PDGFRA基因突变的检测和临床意义. *中华病理学杂志* 2006; 35: 262-266
 - 30 Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Sciort R, Pauwels P, De Wever I, Vermeesch JR, de Raedt T, De Paepe A, Speleman F, van Oosterom A, Messiaen L, Legius E. Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1015-1023
 - 31 Lee JR, Joshi V, Griffin JW Jr, Lasota J, Miettinen M. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: immunohistochemical and molecular identity with gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 979-987
 - 32 Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc, 1996: 589-814
 - 33 Ballarini C, Intra M, Ceretti AP, Prestipino F, Bianchi FM, Sparacio F, Berti E, Perrone S, Silva F. Gastrointestinal stromal tumors: a "benign" tumor with hepatic metastasis after 11 years. *Tumori* 1998; 84: 78-81
 - 34 Tornoczky T, Kover E, Pajor L. Frequent occurrence of low grade cases among metastatic gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2003; 56: 363-367
 - 35 Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, Jeong JS, Cho MY, Jin SY, Choi JS, Kang DY. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: it's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 977-984
 - 36 Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68
 - 37 Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-3825
 - 38 Sakurai S, Hasegawa T, Sakuma Y, Takazawa Y, Motegi A, Nakajima T, Saito K, Fukayama M, Shimoda T. Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Hum Pathol* 2004; 35: 1223-1230
 - 39 Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest* 2004; 84: 874-883
 - 40 House MG, Guo M, Efron DT, Lillemoe KD, Cameron JL, Syphard JE, Hooker CM, Abraham SC, Montgomery EA, Herman JG, Brock MV. Tumor suppressor gene hypermethylation as a predictor of gastric stromal tumor behavior. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1004-14; discussion 1014
 - 41 El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Knuutila S, Miettinen M. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: tumor progression and prognostic significance. *Cancer Res* 2000; 60: 3899-3903
 - 42 Sabah M, Cummins R, Leader M, Kay E. Expression of human telomerase reverse transcriptase in gastrointestinal stromal tumors occurs preferentially in malignant neoplasms. *Hum Pathol* 2004; 35: 1231-1235
 - 43 Clary BM, DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Brennan MF. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 290-299
 - 44 Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001; 136: 383-389

■同行评价

本文总结出相对规范的GIST病理诊断标准, 并提出了临床病理工作中可使用的相对广义的GIST概念, 有一定的理论意义及应用价值. 文章观点新颖, 综述全面、重点突出.

电编 李琪 编辑 潘伯荣