

胃肠道间质瘤病理诊断新进展

梁建芳, 郑绘霞, 肖虹, 武丽娜, 王宏坤

背景资料
近年来, 由于对GIST的认识不断深入, 特别是对其基因突变的认识加深, GIST诊断率有了显著提高, 治疗方面也有了很大进展。但由于格列卫价格昂贵, 而且原发性及继发性耐药时有发生, 有着严格的适应证, 因此, 术前正确的病理诊断和危险度判定对患者进行个体化治疗有着非常重要的意义。

梁建芳, 郑绘霞, 肖虹, 武丽娜, 王宏坤, 山西医科大学第一医院病理科 山西省太原市 030001

作者贡献分布: 此课题由梁建芳与肖虹设计; 论文写作由郑绘霞、武丽娜及王宏坤完成。

通讯作者: 梁建芳, 博士, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院病理科。

jfliang2000@yahoo.com.cn

电话: 0351-4639639

收稿日期: 2009-11-16 修回日期: 2009-12-17

接受日期: 2009-12-21 在线出版日期: 2010-01-08

Advances in pathological diagnosis of gastrointestinal stromal tumors

Jian-Fang Liang, Hui-Xia Zheng, Hong Xiao, Li-Na Wu, Hong-Kun Wang

Jian-Fang Liang, Hui-Xia Zheng, Hong Xiao, Li-Na Wu, Hong-Kun Wang, Department of Pathology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Professor Jian-Fang Liang, Department of Pathology, the First Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. jfliang2000@yahoo.com.cn

Received: 2009-11-16 Revised: 2009-12-17

Accepted: 2009-12-21 Published online: 2010-01-08

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. The pathogenesis of GIST may be associated with the mutations of oncogenic c-kit or platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA). The pathological diagnosis of GIST needs a combined approach of macropathology, histopathology, immunohistochemistry and gene testing. Preoperative diagnosis is very important for patients with GIST, especially for those needing individualized treatment. In this article, we will review the recent advances in pathological diagnosis of GIST and the consensus criteria for risk stratification of GIST. Besides, we will also summarize the molecular biological parameters used for evaluation of the biological behavior of GIST.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Molecular biology; Diagnosis

Liang JF, Zheng HX, Xiao H, Wu LN, Wang HK.

Advances in pathological diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(1): 58-64

摘要

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是一类胃肠道最常见的间叶源性肿瘤, 由于特异的酪氨酸激酶受体c-kit或血小板转化生长因子(PDGFR α)突变而引起的。GIST病理诊断必须依据大体病理学、组织病理学、免疫组织化学检测结果以及基因检测结果综合判断, 正确的术前病理诊断和危险度判定对患者进行个体化治疗有着非常重要的意义。本文系统阐述近年来关于GIST病理诊断的最新进展, 以及国际国内对GIST危险度分级方案的最新共识。此外本文还总结了对GIST生物学行为评估有一定参考价值的分子生物学指标, 供同道参考。

关键词: 胃肠道间质瘤; 分子生物学; 诊断

梁建芳, 郑绘霞, 肖虹, 武丽娜, 王宏坤. 胃肠道间质瘤病理诊断新进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(1): 58-64

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/58.asp>

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是一类较为罕见但在胃肠道却是最常见的间叶源性肿瘤, 于1983年首次作为一类具有独立病理特征的肿瘤被人们认识^[1]。传统的放疗对GIST患者几乎无效, 手术切除成为治疗的主要手段, 但术后5年生存率仅50%-65%^[2]。酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼(格列卫)的临床应用使GIST的治疗发生了重大改变, 尤其对恶性程度高、难以手术切除的患者带来延长生存期的疗效^[3]。近年来, 由于对GIST的认识不断深入, 特别是对其基因突变的认识加深, GIST诊断率有了显著提高, 治疗方面也有了很大进展。但由于格列卫价格昂贵, 而且原发性及继发性耐药时有发生, 有着严格的适应证, 因此, 术前正确的病理诊断和危险度判定对患者进行个体化

同行评议者
程英升, 教授, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

治疗有着非常重要的意义. 2008年, 欧洲临床肿瘤学会(ESMO)修订了2004年公布的《GIST诊断与治疗欧洲共识》^[4], 同年美国国家综合癌症网(NCCN)也修订了2007年公布的《GIST诊疗临床实践指南》, 2009年, 我国胃肠道间质瘤病理专家组也对2007年公布的《中国胃肠道间质瘤病理共识意见》进行了审定和修订^[5]. 本文对GIST病理诊断进展作一综述, 以期能够对该领域有一个较为全面的认识, 为进一步指导临床治疗提供参考依据.

1 GIST的病理诊断依据

GIST的病理诊断应依据大体病理学、组织病理学、免疫组织化学检测结果以及基因检测结果综合判断.

1.1 GIST大体病理学特征 GIST可以发生在胃肠道的任何部位, 65%发生在胃, 25%发生在小肠. 大约5%-10%的GIST发生在结直肠, 小于5%的GIST发生在食管^[6]. 罕见的GIST可见于网膜、肠系膜、膀胱、胆囊、胰腺、腹膜后腔及子宫^[7]. 在胃肠道外发生的GIST可能与Cajal细胞也在这些组织中存在有关^[8]. GIST通常表现为孤立、界限清楚的结节, 体积范围可以从微小到巨大, 大体表现为内翻形式, 切面可见出血、坏死, 囊性变, 质地脆或硬韧.

1.2 GIST组织病理学特征 GIST细胞形态依据组织学主要分为3型: 梭形细胞为主型, 上皮样细胞为主型, 混合细胞型(梭形细胞和上皮样细胞型混合存在), 极少数表现为多种形态的细胞^[9]. 有学者将发生于胃的GIST以前两型为主又细分为4种亚型, 梭形细胞为主型分为: 硬化性梭形细胞型, 栅栏状和有核旁空泡梭形细胞型, 富裕细胞性梭形细胞型, 肉瘤样梭形细胞型等; 上皮样细胞为主型又分为硬化性上皮样细胞型, 细胞黏附不良性上皮样细胞型, 富裕细胞性上皮样细胞型, 肉瘤样上皮样细胞型^[6]. 发生于小肠的GIST大多数为梭形细胞型, 且其超过半数包含有特征性的圆形、椭圆形或长形的嗜酸性的细胞和PAS染色阳性的沉积在细胞外的胶原纤维. 只有少数的病例发现有肉瘤样细胞型, 多形性罕见^[10]. 另外发现在小肠发生的GIST中有些肿瘤细胞无细胞核, 形似神经纤维组织, 该形态在胃中则较少见^[11]. 其他部位如发生于网膜的GIST与胃的GIST相似, 梭形细胞型和上皮样细胞型均常见, 而发生于肠系膜的GIST则有小肠GIST的特征^[12].

1.3 GIST免疫组织化学检测 组织学上典型, CD117阳性即可做出GIST的诊断. 研究表明CD117的表达模式可能与其状态有关, 野生型CD117主要在胞膜表达; 突变后的CD117会引起该蛋白亚细胞定位的改变, 使其主要表达在内质网和高尔基复合体^[13]. 所以目前认为CD117在GIST肿瘤细胞的胞膜和/或胞质着色都为阳性结果. 近来研究发现CD117的表达还与GIST的预后相关, 接受格列卫治疗后的GIST病例, 其CD117的表达出现了下降或是丢失, 可能与GIST的复发有关^[14]. 约5%的GIST病例CD117免疫组织化学染色阴性. 对于组织形态学上符合GIST诊断而CD117阴性患者可用免疫组织化学检测DOG1和(或)血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFRA)的表达来辅助诊断.

DOG1是新发现的GIST诊断标志之一, 认为其敏感性甚至优于CD117, 尤其是对于CD117表达阴性但形态上可疑的GIST可与PDGFRA一起或选择性使用来辅助诊断, 约36% CD117阴性的GIST DOG1表达阳性^[15]. DOG1是由人类11q13上的CCND1-EMS1基因座所编码的8次穿膜蛋白, 最近的研究表明其可能是钙离子调节相关的门控蛋白^[16,17]. 对于上皮样间质瘤、Pdgfr-a突变间质瘤、胃肠道外间质瘤、转移性间质瘤以及儿科间质瘤DOG1都有着良好的敏感性及特异性^[15,18]. 最近DOG1单抗的应用更加确定了DOG1诊断的准确性和特异性^[19]. Cajal细胞也呈DOG1免疫反应阳性, DOG1可能参与了III型酪氨酸激酶受体信号传导通路, 提示DOG1可能成为GIST治疗的潜在靶点. 但目前对GIST中DOG1基因全部的26个外显子进行检测, 尚未发现存在任何突变^[20].

PDGFRA由定位于人类4q12的Pdgfr-a基因编码, 与CD117同属于III型酪氨酸激酶家族, 有着与CD117相近的信号转导途径. 2003年Heinrich等^[21]报道了GIST中存在Pdgfr-a基因激活突变, 并进一步通过Western blot证实了GIST中PDGFRA蛋白的表达, 使得PDGFRA成为一种诊断GIST的新的标志物. CD117表达阴性的GIST患者, 约35% PDGFRA表达阳性^[22], 阳性病例主要见于胃部的GIST而且大多为上皮样细胞型^[10].

另外CD34、SMA、desmin和S100等分子标志物, 可作为GIST的辅助诊断及鉴别诊断. 细胞间黏附糖蛋白-CD34约在60%-80%的GIST

研发前沿
虽然近年来在GIST的研究方面取得了不少进展, 为GIST诊断和危险度判定提供了重要依据, 但准确进行GIST的诊断及危险度分级仍然是临床病理医师面临的重要课题, 寻找切实有效的GIST诊断和预后判断指标仍需进行深入研究.

相关报道

Nakajima等采用显微切割技术获得了GIST肿瘤旁的Cajal细胞,却没有发现有c-kit或Pdgfr- α 的突变,提示GIST的发生可能是肿瘤旁的Cajal细胞获得性多基因突变,多个事件共同参与的结果。

中表达阳性,小肠GIST和恶性GIST, CD34的阳性率稍低;平滑肌肌动蛋白(SMA)和结蛋白(desmin)分别在20%-40%和<2%的GIST中局灶表达,与二者在平滑肌瘤中的弥漫表达相鉴别;S100在GIST中的阳性率不足5%,且呈散在局灶阳性^[9,10],与其在神经鞘瘤中的弥漫阳性相鉴别。

1.4 c-kit和PDGFRA的突变检测 此外,对于组织形态学上符合典型GIST诊断而CD117阴性的患者,条件许可的实验室可进行c-kit和PDGFRA的突变检测来辅助诊断,而且对于要使用格列卫进行靶向治疗的患者还有着指导治疗的重要作用。

免疫组织化学CD117阴性并不等于不存在c-kit的突变,常用的突变检测位点主要包括11、9、13、17号外显子。这些突变主要集中在CD117的近膜区并且不在同一位点^[3,23,24]。在高级别的GIST中最常见的为11号外显子的突变,其突变多发生于密码子557-558^[25]。11号外显子主要编码CD117的近膜区,对CD117活性起负性调节作用;突变后其负性调节功能丢失,被认为是GIST预后不良的指标之一^[26,27]。但11号外显子突变的GIST患者对格列卫治疗反应良好,可能是因为格列卫竞争性替代近膜区而使突变CD117的失活^[28]。9号外显子的突变与不良预后及格列卫的原发耐药相关,但同野生型c-kit对苹果酸舒尼替尼有着较11号外显子突变患者更好的敏感性^[29]。13号外显子和17号外显子的突变较前两种突变少见,主要发生在梭形细胞型的GIST和小肠的GIST^[30]。13号外显子突变为1945A>G处的642赖氨酸与谷氨酸发生替换;17号外显子突变为2487T>A处的822天门冬酰胺与赖氨酸发生替换^[31]。8号和9号外显子突变为新近发现的CD117胞外区较为罕见突变^[31],与GIST患者预后的关系尚需进一步研究。研究认为c-kit的突变可能为GIST发生发展的早期事件^[32,33],但Nakajima等^[34]采用显微切割技术获得了GIST肿瘤旁的Cajal细胞,却没有发现有c-kit或Pdgfr- α 的突变,提示GIST的发生可能是肿瘤旁的Cajal细胞获得性多基因突变,多个事件共同参与的结果。

研究发现Pdgfr-a突变可能与GIST的预后相关,Pdgfr-a基因突变的GIST具高度侵袭危险性,Pdgfr-a D842V被认为会引起格列卫的原发耐药^[21]。Pdgfr-a的18、12和14号外显子为较为常见的检测位点^[21,24,35]。

2 局限性GIST危险度的评估

2.1 组织形态学的危险度评估 GIST可在腹腔

表 1 确定局限性GIST危险程度的Fletcher分级方案(2002年)

Fletcher分级	肿瘤大小(cm)	核分裂(/50 HPF)
极低	<2	<5
低	2-5	<5
中	<5	6-10
	5-10	<5
高	>5	>5
	>10	任意
	任何	>10

内扩散形成多发性的肿瘤结节,最常见的远处转移部位为肝脏,罕见转移至淋巴结、肺、骨及皮肤^[36-38],对于这类病例可直接诊断为恶性。而对于原发局限性GIST生物学行为评估就较为复杂,经历了一个从不成熟到逐渐成熟的过程。早在1995年, Franquemont等^[39]提出将GIST分为良性(肿瘤最大直径<5 cm及核分裂相<2个/10 HPF)、恶性(肿瘤最大直径 \geq 5 cm及核分裂相 \geq 2个/10 HPF)和交界性(肿瘤最大直径 \geq 5 cm或核分裂相 \geq 2个/10 HPF)。但是后来研究发现GIST即使体积很小,也会发生复发或转移,因此人们对良性GIST的诊断产生了疑问。随着病例的积累,人们对GIST的认知不断得到更新,在2002年Fletcher等^[9]提出:依据肿瘤大小和核分裂相作为指标,应用危险度代替良恶性,将GIST危险度分为4级,即极低、低、中和高度侵袭危险性,而不再用良恶性划分GIST(表1)。该方案认为肿瘤直径小于2 cm,其生物学行为是非侵袭危险性或仅具有极低的侵袭危险性,而一旦肿瘤超过2 cm则就增加了其复发或转移的可能。经过大宗病例的随访和回顾性研究,学者们发现该标准对评价GIST预后具有显著性意义,是有效的预测GIST危险度的方案。

Miettinen等^[10]对大量病例研究后发现,GIST预后不但与肿瘤大小和核分裂数有关,而且与肿瘤发生的部位有关,如肿瘤体积和核分裂数几乎相同的情况下,小肠发生的GIST其侵袭危险性明显高于胃发生的GIST,相应又对GIST危险度提出了新的方案(表2),这项新的方案整合了肿瘤大小、核分裂相及肿瘤发生的部位,更能对发生于胃和小肠的GIST作出较为准确的危险度评价。但对于发生于其他少见部位如食管、结肠和直肠等的GIST,从预后的角度讲,可能与发生于小肠的GIST结果相似。由于肿瘤破裂引起腹腔内积血是一项非常有价值的临床预后指标,在此基础上,美国国立卫生研究院

表 2 确定局限性GIST危险程度的Miettinen分级方案(2006年)

分组	肿瘤参数		在随访期出现病情进展的患者(%)及恶性潜能			
	大小(cm)	核分裂/50 HPF	胃	GIST	小肠	GIST
1	≤2	≤5	0.0	极低	0.0	极低
2	>2且≤5	≤5	1.9	低	4.3	低
3A	>5且≤10	≤5	3.6	低	24.0	中
3B	>10	≤5	12.0	中	52.0	高
4	≤2	>5	0.0	低 ^a	50.0	高 ^a
5	>2且≤5	>5	16.0	中	73.0	高
6A	>5且≤10	>5	55.0	高	85.0	高
6B	>10	>5	86.0	高	90.0	高

^a这些组的病例数少, 不足以预测恶性潜能. 发生在少见部位如食管、结直肠的GIST以类似于小肠的GIST的标准评价其预后.

表 3 NIH确定GIST危险度分级(2008年)

危险度分级	肿瘤大小(cm)	核分裂/50 HPF	肿瘤原发部位
极低	<2	≤5	任何部位
低	2.1-5.0	≤5	任何部位
中	2.1-5.0	>5	胃
	<5.0	6-10	任何部位
	5.1-10.0	≤5	胃
高	任何大小	任意	肿瘤破裂
	>10	任意	任何部位
	任何大小	>10	任何部位
	>5.0	>5	任何部位
	2.1-5.0	>5	非胃来源
	5.1-10.0	≤5	非胃来源

(NIH)最近又重新讨论并报道原发GIST的危险度分级方案(表3)^[40], 将肿瘤破裂列为高度危险性GIST, 认为不论肿瘤大小和核分裂数, 一旦肿瘤发生了破裂即认为具有高度危险性, 该方案在中国人群中同样适用.

2.2 一些与GIST危险度评估相关的分子生物学标记

虽然GIST危险度评估分级方案日趋完善, 但仍然不能完全对GIST生物学行为作出评价, 一些肿瘤体积小于2 cm, 核分裂数小于5/50 HPF, 虽经手术完整切除的GIST, 几年后仍发生了复发或转移, 因此国内外学者试图借助分子生物学指标的方法来完善GIST危险度评估. 下面介绍几种与GIST危险度评估相关的分子生物学标记.

2.2.1 Pftin: Pftin属于钾通道蛋白, 是新近发现与GIST危险度呈负相关的标志之一. Suehara等^[41]发现Pftin阳性的GIST患者5年无病生存率明显高于Pftin阴性的患者. 进一步的研究验证了Pftin阳性的GIST恶性程度较低, 并可能成

同行评价

胃肠道(外)间质瘤的认识近年来不断被引起重视, 传统认识是平滑肌瘤或肉瘤, 加强对其病理了解和影像诊断表现或特点非常有益.

为预防GIST患者复发的潜在治疗靶点^[42]. Pftin在Cajal细胞中免疫组织化学反应阴性^[38], 其对GIST的作用仍需进一步研究.

2.2.2 黏着斑激酶(FAK): FAK属于非受体型的酪氨酸激酶, 在多种恶性肿瘤中都表现过度表达, 并且与肿瘤的进展及恶化相关. 在对GIST进行基因表达谱分析时发现FAK明显上调^[43], 体外实验证实FAK抑制剂(TAE226)可以抑制GIST细胞生长并诱导细胞凋亡, 格列卫耐药的细胞株FAK具有更高的活性^[44], 提示FAK可能参与了GIST的发生发展及恶化, 有望成为GIST治疗的另一靶点.

2.2.3 Ki-67: 增殖指数Ki-67对评价肿瘤增殖率是非常有效的指标, 已经有报道发现Ki-67预测GIST的侵袭行为和恶性潜能是非常有效的标志物, 可作为GIST的一项独立预测指标^[45,46]. Di Giorgi等^[23]应用生存期分析发现, Ki-67过表达不但与高度危险性相关, 而且与患者的总生存期和无瘤生存期密切相关.

2.2.4 其他: Pauser等^[47]研究发现P53表达阳性的GIST患者有着较P53表达阴性的GIST患者更差的预后, 认为P53与高级别GIST高度相关^[48]. 有学者^[49]应用组织微阵列技术对GIST中P16蛋白的表达情况进行研究, 认为P16缺失为GIST独立预后不良的标志物并且可作为常规的间质瘤预后的分子标志物; 此种P16蛋白表达下调或丢失可能与P16基因启动子区甲基化有关^[50]. GIST中抑癌基因Rb的丢失可能与预后不良相关, 13q的丢失可能参与了该事件^[51]. 利用比较基因组杂交(CGH)技术研究人员发现染色体的不稳定性还与c-Myc、E2F1等蛋白的过度表达有关, 成为

GIST危险度判定的指标之一^[52,53].

3 结论

虽然近年来在GIST的研究方面取得了不少进展,为GIST诊断和危险度判定提供了重要依据,但准确进行GIST的诊断及危险度分级仍然是临床病理医师面临的重要课题,寻找切实有效的GIST诊断和预后判断指标仍需进行深入的研究.胃肠道内GIST的诊断标准是否同样适用于与胃肠道外的GIST也仍需进一步探讨.

4 参考文献

- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519
- Gelen T, Elpek GO, Aksoy NH, Oğuş M, Keleş N. p27 Labeling index and proliferation in gastrointestinal stromal tumors: correlations with clinicopathologic factors and recurrence. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 346-352
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, Issels R, van Oosterom A, Hogendoorn PC, Van Glabbeke M, Bertulli R, Judson I. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-1134
- Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: 64-67
- 中国胃肠道间质瘤病理专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识. *中华病理学杂志* 2009; 38: 697-702
- 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
- Terada T. Gastrointestinal stromal tumor of the uterus: a case report with genetic analyses of c-kit and PDGFRA genes. *Int J Gynecol Pathol* 2009; 28: 29-34
- Biasco G, Velo D, Angriman I, Astorino M, Baldan A, Baseggio M, Basso U, Battaglia G, Bertin M, Bertorelle R, Bocus P, Brosolo P, Bulzacchi A, Cannizzaro R, Da Dalt GF, Di Battista M, Errante D, Fedrigo M, Frustaci S, Lionetti I, Massani M, Mencarelli R, Montesco MC, Norberto L, Pantaleo MA, Pasquali C, Pastorelli D, Rossi CR, Ruffolo C, Salvagno L, Saponara MS, Vittadello F, Zaccaria F, Zovato S, Farinati F. Gastrointestinal stromal tumors: report of an audit and review of the literature. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18: 106-116
- 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
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-1478
- Yantiss RK, Rosenberg AE, Selig MK, Nielsen GP. Gastrointestinal stromal tumors: an ultrastructural study. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 101-113
- Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1109-1118
- Tabone-Eglinger S, Subra F, El Sayadi H, Alberti L, Tabone E, Michot JP, Théou-Anton N, Lemoine A, Blay JY, Emile JF. KIT mutations induce intracellular retention and activation of an immature form of the KIT protein in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2285-2294
- Mearadji A, den Bakker MA, van Geel AN, Eggermont AM, Sleijfer S, Verweij J, de Wilt JH, Verhoef C. Decrease of CD117 expression as possible prognostic marker for recurrence in the resected specimen after imatinib treatment in patients with initially unresectable gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological analysis. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 607-612
- Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 437-446
- Caputo A, Caci E, Ferrera L, Pedemonte N, Barsanti C, Sondo E, Pfeffer U, Ravazzolo R, Zagarra-Moran O, Galletta LJ. TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. *Science* 2008; 322: 590-594
- Yang YD, Cho H, Koo JY, Tak MH, Cho Y, Shim WS, Park SP, Lee J, Lee B, Kim BM, Raouf R, Shin YK, Oh U. TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. *Nature* 2008; 455: 1210-1215
- Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1401-1408
- Espinosa I, Lee CH, Kim MK, Rouse BT, Subramanian S, Montgomery K, Varma S, Corless CL, Heinrich MC, Smith KS, Wang Z, Rubin B, Nielsen TO, Seitz RS, Ross DT, West RB, Cleary ML, van de Rijn M. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 210-218
- Miwa S, Nakajima T, Murai Y, Takano Y, Sugiyama T. Mutation assay of the novel gene DOG1 in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Gastroenterol* 2008; 43: 531-537
- 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
- Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125: 660-667
- De Giorgi U, Verweij J. Imatinib and gastrointestinal stromal tumors: Where do we go from here? *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 495-501
- Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in

- gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2008; 53: 245-266
- 25 Andersson J, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Sihto H, Nupponen N, Joensuu H, Odén A, Gustavsson B, Kindblom LG, Nilsson B. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1573-1581
 - 26 Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, Ramos R, López-Guerrero JA, García del Muro J, Maurel J, Calabuig S, Gutierrez A, González de Sande JL, Martínez J, De Juan A, Lafnez N, Losa F, Alija V, Escudero P, Casado A, García P, Blanco R, Buesa JM. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol* 2005; 23: 6190-6198
 - 27 Kontogianni-Katsarou K, Dimitriadis E, Lariou C, Kairi-Vassilatou E, Pandis N, Kondi-Paphiti A. KIT exon 11 codon 557/558 deletion/insertion mutations define a subset of gastrointestinal stromal tumors with malignant potential. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1891-1897
 - 28 Gajiwala KS, Wu JC, Christensen J, Deshmukh GD, Diehl W, DiNitto JP, English JM, Greig MJ, He YA, Jacques SL, Lunney EA, McTigue M, Molina D, Quenzer T, Wells PA, Yu X, Zhang Y, Zou A, Emmett MR, Marshall AG, Zhang HM, Demetri GD. KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1542-1547
 - 29 Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, Wasag B, Verweij J, Brown M, Dimitrijevic S, Sciort R, Stul M, Vranck H, Scurr M, Hagemeijer A, van Glabbeke M, van Oosterom AT. Use of c-KIT/PDGFRα mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2004; 40: 689-695
 - 30 Thalheimer A, Schlemmer M, Bueter M, Merkelbach-Bruse S, Schildhaus HU, Buettner R, Hartung E, Thiede A, Meyer D, Fein M, Maroske J, Wardelmann E. Familial gastrointestinal stromal tumors caused by the novel KIT exon 17 germline mutation N822Y. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1560-1565
 - 31 Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, Ryan CW, von Mehren M, Blanke CD, Rankin C, Benjamin RS, Bramwell VH, Demetri GD, Bertagnolli MM, Fletcher JA. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5360-5367
 - 32 Chetty R. Small and microscopically detected gastrointestinal stromal tumours: an overview. *Pathology* 2008; 40: 9-12
 - 33 Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rümmele P, Gaumann A, Dietmaier W, Hartmann A. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 113-120
 - 34 Nakajima T, Miwa S, Ando T, Fujinami H, Kajiura S, Hosokawa A, Takano Y, Sugiyama T. Interstitial cells of Cajal do not harbor c-kit or PDGFRα gene mutations in patients with sporadic gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol* 2009; 44: 426-431
 - 35 Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, Shiraga S, Bainbridge T, Morich J, Heinrich MC. PDGFRα mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5357-5364
 - 36 Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2007; 369: 1731-1741
 - 37 Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, Corless CL, Debiec-Rychter M, DeMatteo RP, Ettinger DS, Fisher GA, Fletcher CD, Gronchi A, Hohenberger P, Hughes M, Joensuu H, Judson I, Le Cesne A, Maki RG, Morse M, Pappo AS, Pisters PW, Raut CP, Reichardt P, Tyler DS, Van den Abbeele AD, von Mehren M, Wayne JD, Zalcberg J. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5 Suppl 2: S1-S29; quiz S30
 - 38 Wang WL, Hornick JL, Mallipeddi R, Zelger BG, Rother JD, Yang D, Lev DC, Trent JC, Prieto VG, Brenn T, Calonje E, Lazar AJ. Cutaneous and subcutaneous metastases of gastrointestinal stromal tumors: a series of 5 cases with molecular analysis. *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 297-300
 - 39 Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 41-47
 - 40 Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-1419
 - 41 Suehara Y, Kondo T, Seki K, Shibata T, Fujii K, Gotoh M, Hasegawa T, Shimada Y, Sasako M, Shimoda T, Kurosawa H, Beppu Y, Kawai A, Hirohashi S. Pftin as a prognostic biomarker of gastrointestinal stromal tumors revealed by proteomics. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1707-1717
 - 42 Kikuta K, Gotoh M, Kanda T, Tochigi N, Shimoda T, Hasegawa T, Katai H, Shimada Y, Suehara Y, Kawai A, Hirohashi S, Kondo T. Pftin as a Prognostic Biomarker in Gastrointestinal Stromal Tumor: Novel Monoclonal Antibody and External Validation Study in Multiple Clinical Facilities. *Jpn J Clin Oncol* 2009 Oct 7. [Epub ahead of print]
 - 43 Koon N, Schneider-Stock R, Sarlomo-Rikala M, Lasota J, Smolkin M, Petroni G, Zaika A, Boltze C, Meyer F, Andersson L, Knuutila S, Miettinen M, El-Rifai W. Molecular targets for tumour progression in gastrointestinal stromal tumours. *Gut* 2004; 53: 235-240
 - 44 Sakurama K, Noma K, Takaoka M, Tomono Y, Watanabe N, Hatakeyama S, Ohmori O, Hirota S, Motoki T, Shirakawa Y, Yamatsuji T, Haisa M, Matsuoka J, Tanaka N, Naomoto Y. Inhibition of focal adhesion kinase as a potential therapeutic strategy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 127-134
 - 45 Nakamura N, Yamamoto H, Yao T, Oda Y, Nishiyama K, Imamura M, Yamada T, Nawata

- H, Tsuneyoshi M. Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum Pathol* 2005; 36: 828-837
- 46 Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Histopathology* 2006; 48: 83-96
- 47 Pauser U, Schmedt Auf der Gönne N, Klöppel G, Merz H, Feller AC. P53 expression is significantly correlated with high risk of malignancy and epithelioid differentiation in GISTs. An immunohistochemical study of 104 cases. *BMC Cancer* 2008; 8: 204
- 48 Neves LR, Oshima CT, Artigiani-Neto R, Yanaguibashi G, Lourenço LG, Forones NM. Ki67 and p53 in gastrointestinal stromal tumors--GIST. *Arq Gastroenterol* 2009; 46: 116-120
- 49 Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J, Peters B, Corless CL, Ruemmele P, Terracciano L, Pross M, Insabato L, Di Vizio D, Iesalnieks I, Dirnhofer S, Hartmann A, Heinrich M, Miettinen M, Roessner A, Tornillo L. Loss of p16 protein defines high-risk patients with gastrointestinal stromal tumors: a tissue microarray study. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 638-645
- 50 梁建芳, 郑绘霞, 李宁, 程彩霞, 肖虹, 王宏坤. 胃肠道间质瘤中P16基因甲基化和P16蛋白表达的临床意义. *中华胃肠外科杂志* 2007; 10: 372-375
- 51 Zhou W, Zeng X, Liu T. Aberrations of chromosome 13q in gastrointestinal stromal tumors: analysis of 91 cases by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Diagn Mol Pathol* 2009; 18: 72-80
- 52 梁建芳, 王宏坤, 程彩霞, 李宁, 肖虹, 高建忠, 赵玉泽, 郑绘霞. 胃肠道间质瘤中染色体变化与预后相关因子表达的研究. *山西医科大学学报* 2008; 39: 972-975
- 53 Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002; 33: 484-495

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》按时完成2009年度出版任务

本刊讯 《世界华人消化杂志》按时完成2009年1-36期的出版任务, 出版各类文章774篇, 全部经过同行专家评议. 其中评论性文章158篇(20.41%), 原创性文章237篇(30.62%), 研究快报91篇(11.76%), 临床经验253篇(32.69%), 病例报告13篇(1.68%), 会议纪要2篇(0.26%).

2010年, 《世界华人消化杂志》将坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)