



doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.020

http://www.lcbl.net/articles/650

52例原发胃肠间质瘤临床病理特点及预后分析

王永鹏¹, 李奕², 于慧会³, 宋纯¹

(1. 辽宁省肿瘤医院大肠外科; 2. 辽宁省肿瘤医院病理科; 3. 辽宁省肿瘤医院流行病学研究室, 沈阳 110042)

[摘要] 目的: 探讨原发性胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)的临床病理特点及影响预后的因素。方法: 回顾性分析2009年7月至2014年3月辽宁省肿瘤医院大肠外科经手术治疗的52例原发胃肠间质瘤病人的临床病理资料, 并比较不同因素对预后的影响。结果: 52例患者有6例见淋巴结转移(11.5%)。核分裂像平均值 6.3 ± 3.4 (3~34个/50 HPFs), Ki-67指数(%)平均值 10.8 ± 10.4 (1~40), 对二者进行相关性分析, 结果有统计学意义($r=0.419$, $P=0.002$)。CD117、CD34、DOG-1阳性率分别为86.5%(45/52)、78.8%(41/52)、84.6%(44/52), 三者同时阳性率为61.5%(32/52)。外显子11突变36例(69.2%), 外显子9突变7例(17.3%), 外显子12及18突变各2例, 野生型5例。所有病人均获随访, 1、3年生存率分别为97.7%、85.3%。单因素分析显示, 肿瘤是否完整切除、核分裂像数目、Ki-67指数对生存率有影响($P<0.05$); 多因素分析显示, 肿瘤是否完整切除是预后的独立影响因素($P<0.05$)。对外显子11突变患者进行分层分析, 口服伊马替尼生存率高于未口服伊马替尼患者($P=0.026$)。结论: 原发GISTs的核分裂像、Ki-67指数以及是否完整切除是判断预后的重要因素, 核分裂像与Ki-67指数具有相关性。完整切除肿瘤是原发GISTs最有效的治疗方法。中高危患者术后需靶向治疗, 外显子11突变患者对伊马替尼的治疗最为受益。

[关键词] 胃肠间质瘤; 甲磺酸伊马替尼; Ki67; 预后因素

Clinicopathologic features and prognosis for 52 cases with primary gastrointestinal stromal tumor

WANG Yongpeng¹, LI Yi², YU Huihui³, SONG Chun¹(1. Department of Colorectal Surgery, 2. Department of Pathology,
3. Department of Epidemiology, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

Abstract **Objective:** To investigate clinicopathologic features and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors (GISTs). **Methods:** The clinicopathological data of 52 patients of GISTs admitted between July 2009 and March 2014 in Colorectal Department of Liaoning Cancer Hospital & Institute were analyzed retrospectively and the prognostic factors were evaluated. **Results:** 6 patients with lymph nodes metastasis were found in 52 cases (11.5%). The mean of Mitotic index was 6.3 ± 3.4 (3-34/50 HPFs), and the mean of Ki-67 index (%) was 10.8 ± 10.4 (1-40). The results of the correlation analysis between them were statistically significant ($r=0.419$, $P=0.002$). The

收稿日期 (Date of reception): 2014-09-22

通信作者 (Corresponding author): 宋纯, Email: chunsong163@163.com

positive rates of CD117, CD34 and DOG-1 was 86.5% (45/52), 78.8% (41/52) and 84.6% (44/52) respectively, while the simultaneous positive rate of three was 61.5% (32/52). Kit exon 11 mutation was detected in 36 cases (69.2%), and exon 9 mutation in 7 cases (17.3%), exon 12 and 18 mutations in each 2 cases, the wild type in 5 cases. All patients were followed, The 1-, 3-year survival rates were 97.7% and 85.3%. Univariate analysis revealed that complete tumor resection, mitotic index and Ki-67 index (%) were related to the survival rates. Multivariate analysis demonstrated that complete tumor resection was the independent prognostic factor for survival. Stratified analysis of patients with exon 11 mutation showed that survival rate of patients with postoperative therapy of imatinib mesylate was higher than those without therapy of imatinib mesylate ($P=0.026$). **Conclusion:** Mitotic index, Ki-67 index and complete tumor resection are important prognostic factors of primary GISTs. Mitotic index has great correlate with Ki-67. Complete resection of tumors plays the key role in treatment for primary GISTs. Moderate and high risk patients are required to accept targeted therapy postoperatively, in which patients with kit exon 11 mutation may get more benefit with imatinib therapy.

Key words gastrointestinal stromal tumors (GISTs); imatinib mesylate; Ki-67; prognostic factors

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是最常见的胃肠道间叶源性肿瘤, 约占胃肠道间叶源性肿瘤的80%^[1]。世界范围内的发生率大约为1~2/100 000, 发病部位最多是胃, 大约占总数的45%左右, 其次依次是小肠、大网膜、结直肠以及食管^[2-5]。过去, GIST曾被认为是平滑肌瘤、平滑肌肉瘤或雪旺瘤等, 直到1983年Mazur等^[6]通过对以往的胃肠道间叶肿瘤进行回顾性研究, 发现这组肿瘤既无平滑肌分化又无神经源性分化的抗原表达和超微结构, 而是一种非定向分化的间质瘤, 于是首先将其命名为“胃肠间质瘤”。1998年Hirota等^[7]报道了GIST c-kit基因功能获得性突变, 并通过免疫组化方法检测到kit蛋白产物, GIST真正从平滑肌及神经源性肿瘤中鉴别出来, 并逐渐发现GIST除了kit基因突变以外, 还有PDGFRA突变以及大约10%的野生型^[8]。GIST的治疗主要靠手术切除, 但复发率很高, 随着靶向药物甲磺酸伊马替尼^[9]的问世, 其治疗效果有了明显的改善, GIST的诊疗与研究进入了一个新的时代。但由于我国各家医院水平的参差不齐, 能够进行规范病理检测和基因检测的单位还很少, 对GIST的认识还有待进一步提高。本文通过对辽宁省肿瘤医院大肠外科52例原发GISTs病人临床病理资料的分析总结, 探讨GIST的特点及影响预后的因素, 以期为提高GIST的诊治水平、改善预后提供帮助。

1 资料与方法

1.1 病例入组标准

原发性GIST, 经过手术或术前穿刺得到明确

的病理学诊断; 依据CT、彩超或PET-CT等影像学检查排除转移复发病例; 均经手术治疗, 术前未应用靶向药物、化疗、放疗等其他任何治疗; 有完整的临床及随访资料, 其中临床病理资料包括完整的免疫组化结果、基因检测结果。

1.2 临床资料

2009年7月至2014年3月手术治疗并经病理证实的原发GISTs 52例, 其中男性29例, 女性23例。发病年龄35~81岁, 中位年龄60岁。肿瘤的发生部位: 胃10例, 小肠10例, 结直肠20例, 腹腔其他部位12例。患者首发症状不明显, 包括腹部不适、腹痛、腹胀24例(46.2%), 消化道出血13例(25%), 发现腹部肿块9例(17.3%), 无症状查体或合并其他疾病系统检查时发现12例(23.1%)。

1.3 治疗情况

52例均经手术治疗, 肿瘤直径平均为 9.2 ± 6.17 (1.0~30.0) cm。肿瘤完整切除(肉眼无病灶残留, 消化道切缘无肿瘤细胞残留)46例, 不完整切除(包括姑息切除、活检、剖腹探查)6例。本组全部行病灶局部淋巴结清扫, 清扫范围D1~D3不等, 请病理科医生进行仔细取材。术后26例病人应用甲磺酸伊马替尼, 推荐剂量400 mg/d, 日一次或早晚两次口服, 服用时间为4.9~48.9个月。

1.4 病理免疫组化及基因检测

本组病例术后标本均经病理学确诊。首先通过HE染色进行组织形态学观察, 然后在50个高倍视野下进行核分裂像计数。之后全部进行免疫组织化学染色, 主要检测指标有DOG-1, CD117,

CD34。同时应用MIB-1免疫组化染色方法进行Ki-67抗原检测,在40倍物镜的高倍视野下至少查数500个肿瘤细胞,所有棕色染细胞核,无论染色强度,均按阳性计数,并按文献^[10]以K-i67指数(%)为8时对患者进行分层统计。所有病例标本在我院大肠癌中心实验室行基因检测,采用直接测序法^[11]检测c-kit基因外显子9, 11, 13及17, PDGFRA基因外显子12、18的突变状态。

1.5 NIH 复发风险评估

参考2008年Joensuu的文献^[12]及2010年NCCN Task Force^[13]报告的改良NIH复发风险评估,根据病变的核分裂像(每50个高倍镜视野下的细胞核分裂像计数)、部位、大小及肿瘤是否破裂,将GIST的复发风险分为4级,极低危、低危、中危和高危。

1.6 随访和统计学处理

所有病例通过电话或门诊进行随访,死亡病例向家属或当地公安机关询问明确死亡时间,末次随访时间为2014年8月1日。总生存期为检查确诊日至末次随访日或死亡所经历的时间。应用SPSS19.0软件进行统计学分析,均数用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,总体存活率采用Kaplan-Meier生存曲线,单因素分析采用Log-rank检验,多因素分析采用Cox回归模型分析,变量之间相关性用spearman检验。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特点

52例患者均进行不同范围的淋巴结清扫,有6例见淋巴结转移(11.5%),患者平均年龄54岁。显微镜下观察HE染色情况,梭形细胞41例(78.9%),上皮样细胞6例(11.5%),混合样细胞5例(9.6%)。核分裂数平均值 6.3 ± 3.4 (3~34个/50 HPFs),按NIH分级标准对核分裂像按 ≤ 5 , 6~10和 > 10 分三组进行例数统计,分别为39例、7例、6例。免疫组织化学检查结果:CD117阳性率为86.5%(45/52),CD34阳性率为78.8%(41/52),DOG-1阳性率为84.6%(44/52),三者同时阳性率为61.5%(32/52)。Ki-67指数(%)平均值 10.8 ± 10.4 (1~40),按8为标准进行界定, ≤ 8 者31例, > 8 者为21例。对Ki-67指数和核分裂像进行相关性分析,结果有统计学意义($r=0.419$, $P=0.002$)。基因检测结果:外显子11突变36例(69.2%),外显子9突变7例(17.3%),外显子12及18突变各2例,野生型5例。根据改良NIH复发

风险评估将病例资料进行归类,极低危,低危,中危,高危分别为2例, 11例, 4例, 35例。

2.2 总生存率

本组病例均获随访,随访时间4.9~48.9个月(中位随访时间27.3个月)。1年生存率为97.7%,3年生存率为85.3%,由于只有6例死亡病例,中位生存时间尚无法估计。总生存曲线(图1)。

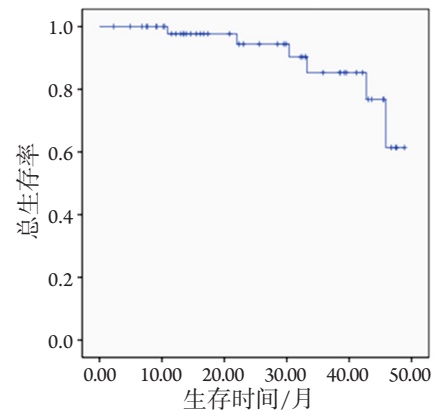


图1 患者的Kaplan-Meier总生存曲线

Figure 1 Overall survival curve

2.3 单因素生存分析

采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验对12个因素进行单因素分析,包括性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、淋巴结是否转移、是否完整切除、组织学形态、核分裂像计数、Ki-67指数、NIH分级、基因突变及是否服用甲磺酸伊马替尼。可能由于病例数较少,只得出是否完整切除、核分裂像与Ki-67指数对预后有影响,差异有统计学意义($P<0.05$)。其他因素对预后影响不大,差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。有些因素对预后影响虽然没有统计学差异,但比较生存期还是有区别的,考虑是样本量不足而未出现有意义的统计学结果。具体分析各因素与生存曲线的关系:根据肿瘤大小进行比较,肿瘤直径 > 10 cm的患者生存曲线有明显下降的趋势;NIH分级比较,极低危+低危没有死亡病例,曲线分开明显;根据基因型比较,由于病例数量有限,将外显子11突变与其他突变及野生型统一比较,差异未发现统计学意义($P=0.680$);是否口服甲磺酸伊马替尼,二者总生存期没有差异($P=0.251$),但发现未服用IM组患者死亡时间较早,提示复发比较提前(图2)。

表1 影响预后的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of prognosis

影响因素	例数/(%)	生存率/(%)		χ^2 值	P
		1年	3年		
性别					
男	29 (55.8)	95.8	71.1	2.372	0.124
女	23 (44.2)	100	80.0		
年龄/(岁)					
≤60	28 (53.8)	100	85.6	0.891	0.345
>60	24 (46.2)	94.7	85.3		
肿瘤大小/(cm)					
≤5	12 (23.1)	100	100	4.348	0.114
6~10	22 (42.3)	100	81		
>10	18 (34.6)	94.1	65.2		
肿瘤部位					
胃	10 (19.2)	100	87.5	2.949	0.400
小肠	10 (19.2)	100	100		
结直肠	20 (38.5)	100	87.5		
腹腔其它	12 (23.1)	90	67.5		
完整切除					
是	46 (88.5)	100	95.0	4.796	0.029
否	6 (11.5)	83.3	44.4		
组织学形态					
梭形	41 (78.8)	100	84.6	0.438	0.508
上皮+混合型	11 (21.2)	88.9	88.9		
淋巴结转移					
是	6 (11.5)	100	85.4	0.136	0.713
否	46 (88.5)	80	80		
核分裂像*					
≤5	39 (75)	100	100	12.014	0.002
6~10	7 (13.5)	100	83.3		
>10	6 (11.5)	80	40		
Ki-67 指数/(%)					
≤8	31 (59.6)	100	90.9	4.227	0.040
>8	21 (40.4)	94.7	77.2		
NIH分级					
极低+低	13 (25)	100	100	1.148	0.284
中+高	39 (75)	97.1	82.8		
基因突变					
外显子11	36 (69.2)	96.8	91.4	0.170	0.680
其它	16 (30.8)	100	59.3		
是否服用IM					
是	26 (50)	100	90.9	1.317	0.251
否	26 (50)	95.2	80		

WT: wild type野生型; IM: Imatinib Mesylate甲磺酸伊马替尼。*, 核分裂像(个/50 HPFs)。

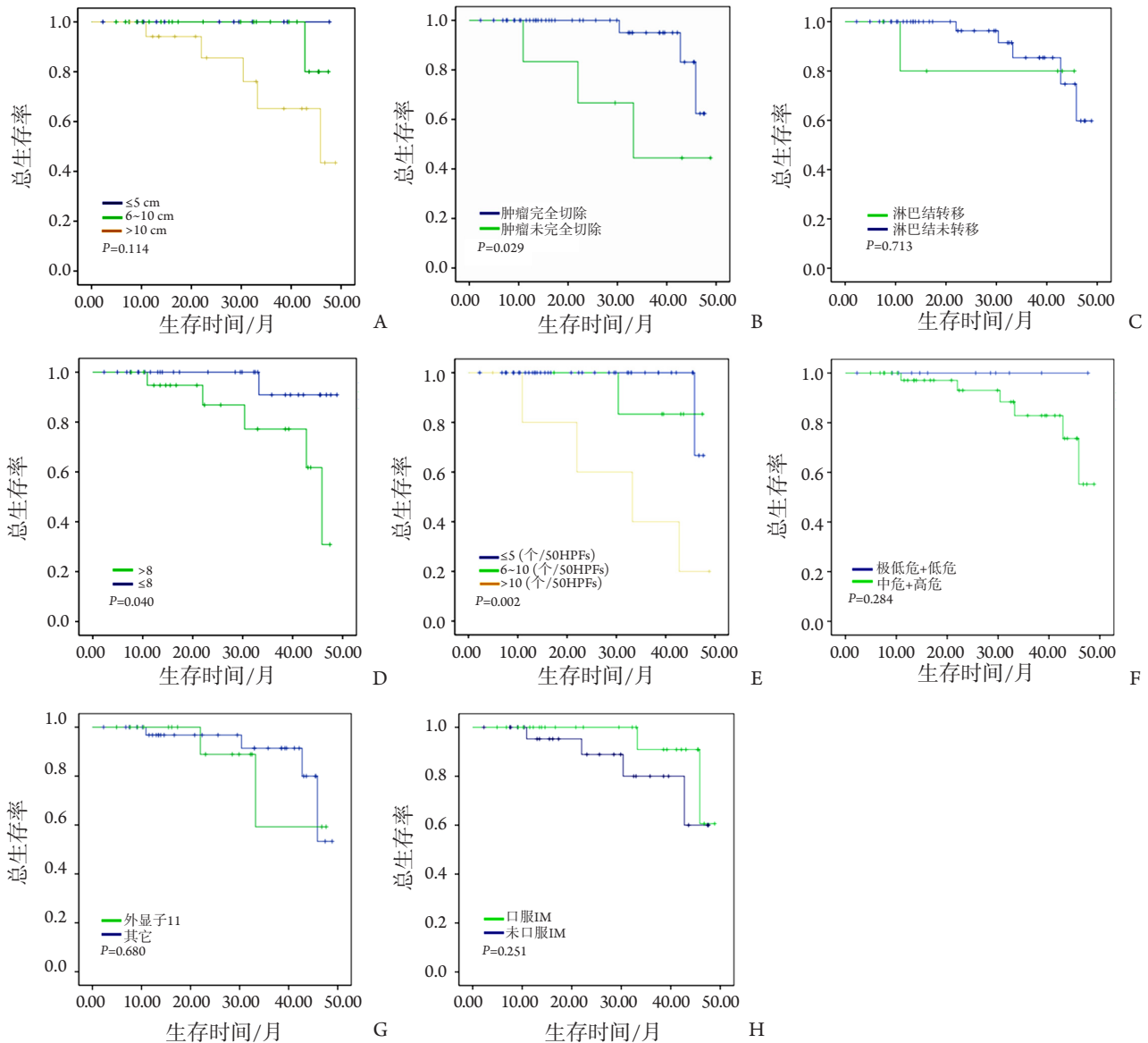


图2 患者单因素分析生存曲线

Figure 2 Survival curve for univariate analysis

A: Comparison of tumor size. The survival curve of tumor diameter >10 cm has a clear downward trend, but without statistical significance ($P=0.114$); B: Complete resection or not of the tumor; C: Lymph node metastasis; D: Comparison of Ki-67(%); E: Comparison of mitotic index; F: Comparison of NIH classification: no death was in very low and low risk group according to the obviously separate curve, but the difference was not statistically significant ($P=0.284$); G: Comparison of genotype: the cases were divided into two groups because of the limited number, no statistical significance between the group of exon 11 mutations and the other ($P=0.680$); H: With or without therapy of IM, there was no statistical significance of overall survival ($P=0.251$), but we found the patients without therapy of IM died earlier.

2.4 多因素生存分析

按 $P=0.05$ 标准进一步将单因素分析结果纳入Cox回归方程进行多因素分析, 由于核分裂像与NIH分级(包括肿瘤大小、核分裂像、部位及破裂与否)变量间存在交互影响, 所以将核分裂像与NIH分级作为交互变量后引入Cox模型中, 结果显示: 肿瘤是否完整切除是GIST患者长期生存的独立影响因素(表2)。

2.5 外显子11突变与IM的关系

52例患者c-Kit外显子11突变有36例, 进一步分析其与靶向药物的关系, 发现在这部分患者中, 口服IM受益明显, 4个死亡病例均在未服用IM组, 口服IM的患者无1例死亡(图3)。其他基因突变及野生型患者样本量较少, 本文暂不做分析。

表 2 影响预后的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of prognosis

变量	回归系数	标准误	P	相对危险度	95% 置信区间	
					下限	上限
核分裂像 *NIH 分级交互	0.573	0.298	0.055	1.773	0.988	3.181
是否完整切除	2.514	0.916	0.006	12.350	2.052	74.322
Ki-67 指数	2.348	1.209	0.052	10.470	0.980	111.867

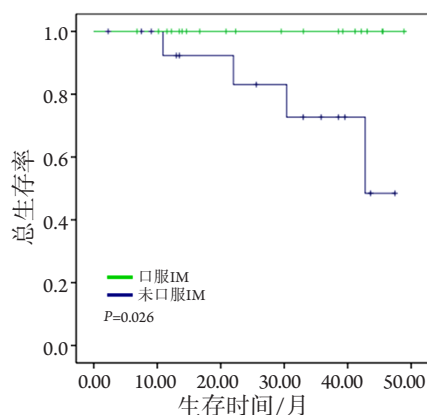


图 3 c-kit 基因外显子 11 突变患者是否应用 IM 的生存曲线
Figure 3 Survival curve for c-kit exon 11 mutation patients with or without imatinib treatment

The figure shows deaths are concentrated in patients without IM therapy, suggesting that for patients with exon 11 mutations, can get longer survival time from IM therapy ($P=0.026$).

3 讨论

GIST发病率较低, 约占所有胃肠道肿瘤的0.1%~3.0%。c-kit基因和血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)基因突变导致的酪氨酸激酶活性过度激活是GIST发生、发展的重要机制^[7,14]。国内外文献报道^[15-16]发病的中位年龄大约在60岁左右, 多数病人发病年龄在50岁以上, 这与我们的资料基本一致。GIST临床表现缺乏特异性, 就诊相对较晚。临床症状与病灶的大小和部位有关, 最常见的症状有贫血、体重减轻、消化道出血、腹痛及腹部包块等, 大约10%~30%的病人没有症状^[17]。本组资料中有12例(23.4%)术前无症状, 是通过系统查体或合并其他疾病系统检查时发现。GIST的最后确诊需要病理及免疫组化检测, 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)^[18]将CD117和DOG-1检测作为共同诊断GIST的指标, CD117阳性率在94-

98%, DOG-1阳性率在94-96%, 两组具有高度一致性, 同时建议有条件单位联合检测CD34。本组资料中CD117阳性率为86.5%(45/52), CD34阳性率为78.8%(41/52), DOG-1阳性率为84.6%(44/52), CD117和DOG-1共同阳性率82.7%, 三者同时阳性率为61.5%, 一致性比较高, 但阳性率比文献报道略低, 考虑标本离体后的时间较长, 未能够及时固定, 需要在以后临床工作中加以注意。

近几年, 在GIST的病理诊断中Ki-67作为免疫组化的指标之一被越来越多的病理科医生所重视, Ki-67被普遍认为是一种与恶性肿瘤细胞增殖相关的核蛋白, 国外文献报道通过对手术标本进行免疫组化检测Ki-67蛋白, 判断其与GIST预后的关系, 发现Ki-67的表达与核分裂像及高复发风险相关, 建议Ki-67作为GIST判断预后的因子^[19-20]。国内学者Yang J等^[21]通过对63例GIST的分析, 表明Ki-67的表达和核分裂像之间具有良好的一致性。Zhao WY等^[10]通过对418例GIST患者的无复发生存期的分析, 得出Ki-67指数在预测GIST预后方面对NIH复发风险评估是一个有效的补充, 并对Ki67指数以8%进行分层, 认为Ki-67 > 8%的GIST患者术后极易复发转移, 即使坚持服用甲磺酸伊马替尼。我们的结果显示Ki-67与核分裂像有相关性($r=0.419$, $P=0.002$), 且Ki-67 > 8%可以作为GIST判断预后的因素($P=0.040$), 但不是独立的预后因子。

对于原发性GIST的治疗, 手术是能够根治的唯一方法。能够进行完整切除并保证1~2 cm的阴性切缘是手术的标准^[22]。对于体积较大的原发GIST肿瘤, 没有梗阻、穿孔、出血等需要急诊手术的指征, 行单纯减瘤手术的治疗意义存在争议。笔者认为, GIST肿瘤外一般有假包膜, 内部往往富含血管, 结构密度不均、囊实相间, 与外界器官组织边界不清, 术中一旦不能完整切除, 是必造成假包膜破损, 瘤内出血是必然的风险, 造成手术的被动, 甚至有生命危险。此外, 假包膜破损后易造成肿瘤破裂的危险。在2008年的改良NIH复发风险评估中, 不管原发肿瘤大小, 肿

瘤一旦破裂就是高危复发风险^[12-13]。并有学者认为^[23]肿瘤破裂对预后的影响甚至大于肿瘤大小、核分裂像和肿瘤部位三个因素,而且对于腹腔镜行较大肿瘤的切除,以及术前穿刺都要谨慎,防止肿瘤破裂。本组资料52例患者中有6例未能完整切除肿瘤,其中3例死亡,生存期与完整切除组相比差异有统计学意义($P < 0.01$),且多因素回归分析认为完整切除是影响预后的独立因素。所以,在原发GIST治疗中,如果没有把握完整切除,术前靶向治疗是更好地选择,待病灶缩小以后,有完整切除的把握再进行手术。GIST淋巴转移率很低,国外文献相关报道较少,少数病例报告^[24-25]提示淋巴转移率为6%~29%之间,并认为好发于青少年人群,且与生存期无关。本组病例有6例(11.5%)发生淋巴结转转移,在生存率及发病年龄上未发现与其他患者的差异。Kigure W等^[26]研究发现GIST发生淋巴转移较少与VEGF-C的低表达有关,VEGF-C表达情况与淋巴管密度及淋巴管有无转移密切相关,胃癌VEGF-C高表达而胃GIST检测不到VEGF-C表达。由于GIST淋巴结转转移发生率低,一般可以不进行常规清扫。

即使能完整切除肿瘤,但仍有40%~70%的病人出现复发转移,而且大部分复发或转移的病例发生在术后2年内^[27]。根据2013中国专家共识^[18],原则上中危患者术后需要1年的靶向药物辅助治疗,而高危患者需要3年,肿瘤破裂需延长辅助治疗时间。高危患者术后口服3年伊马替尼与口服1年相比总生存期(overall survival, OS)和无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)差异有统计学意义^[28]。我国北京肿瘤医院单中心前瞻性对照实验提示中高危患者术后口服靶向药物3年与单纯接受手术相比,可以改善RFS和OS^[29]。ACOSOG Z9001实验2014年提供的最新数据,术中辅助用药1年与对照组相比OS差异无统计学意义,但RFS有明显区别($P < 0.01$),而且尤其在外显子11的患者中表现突出,由于其他基因突变及野生型病例有限,未发现在外显子9和野生型的受益,但在PDGFRA突变的患者中看到了受益的趋势^[30]。本组52例患者中,口服伊马替尼与未口服者OS未见统计学差异,这与Z9001实验的结果基本吻合,但是从生存曲线的走势,可以发现未服用伊马替尼患者死亡时间提前,提示用药还是能够延缓复发,使生存期延长。进一步分析,外显子11突变患者口服伊马替尼与未服用者比较,OS差异有统计学意义($P < 0.05$),说明外显子11突变患者受益最

明显。

综上所述,原发胃肠间质瘤的核分裂像、Ki-67指数以及是否完整切除是判断预后的重要因素,核分裂像与Ki-67具有相关性,而是否完整切除是独立预后因素。术后中高危患者需靶向治疗,外显子11突变患者对伊马替尼的治疗最为受益。

参考文献

- Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review[J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38 Suppl 5, S39-51.
- von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Gastrointestinal stromal tumors, version 2.2014[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(6): 853-862.
- Huang H, Liu YX, Zhan ZL, et al. Different sites and prognoses of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: report of 187 cases[J]. *World J Surg*, 2010, 34(7): 1523-1533.
- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(1): 162-168.
- Bülbül Doğuşoy G; Turkish GIST Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: A multicenter study of 1160 Turkish cases[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2012, 23(3): 203-211.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis[J]. *Am J Surg Pathol*, 1983, 7(6):507-519.
- 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.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Science*, 2003, 299(5607): 708-710.
- Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 466-477.
- Zhao WY, Xu J, Wang M, et al. Prognostic value of Ki67 index in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 2298-2304.
- 江慧, 宋纯, 张桂荣, 等. 41例胃肠间质瘤c-Kit及PDGFRA基因突变分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(11): 832-837.
- JIANG Hui, SONG Chun, ZHANG Gui-Rong, et al. Analysis of c-Kit and PDGFRA Gene Mutations in 41 Cases with Gastrointestinal Stromal tumor[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2013, 19(11): 832-837.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal

- stromal tumor[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10): 1411-1419.
13. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8 Suppl 2: S1-41; quiz S42-44.
 14. 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(3): 660-667.
 15. Ruiz-Tovar J, Diez-Tabernilla M, Housari G, et al. Gastrointestinal stromal tumors: actin expression, a new prognostic factor[J]? *Am Surg*, 2010, 76(11): 1244-1250.
 16. 王刚, 张汝鹏, 赵敬柱, 等. 胃肠间质瘤172例治疗及预后分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 30(4): 297-300.
WANG Gang, ZHANG Ru-Peng, ZHAO Jing-Zhu, et al. Treatment and prognosis of gastrointestinal stromal tumor: an analysis of 172 patients[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2010, 30(4): 297-300.
 17. Sorour MA, Kassem MI, Ghazal Ael-H, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) related emergencies[J]. *Int J Surg*, 2014, 12(4): 269-280.
 18. 沈琳, 李健, 秦叔逵, 等. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(11): 1030-1037.
SHEN Lin, LI Jian, QIN Shu-Kui, et al. Chinese consensus of gastrointestinal stromal tumors (Version 2013)[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2013, 18(11): 1030-1037.
 19. Artigiani Neto R, Logullo AF, Stávale JN, et al. Ki-67 expression score correlates to survival rate in gastrointestinal stromal tumors (GIST)[J]. *Acta Cir Bras*, 2012, 27(5): 315-321.
 20. Di Vizio D, Demichelis F, Simonetti S, et al. Skp2 expression is associated with high risk and elevated Ki67 expression in gastrointestinal stromal tumours[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:134.
 21. Yang J, Feng F, Li M, et al. Surgical resection should be taken into consideration for the treatment of small gastric gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11:273.
 22. Fendrich V, Bartsch DK. Gastrointestinal stromal tumors: diagnostics and therapy[J]. *Chirurg*, 2014, 85(6): 545-556.
 23. Peparini N, Chirletti P. Tumor rupture during surgery for gastrointestinal stromal tumors: pay attention[J]! *World J Gastroenterol*, 2013, 19(12): 2009-2010.
 24. Agaimy A, Wünsch PH. Lymph node metastasis in gastrointestinal stromal tumours (GIST) occurs preferentially in young patients < or = 40 years: an overview based on our case material and the literature[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2009, 394(2): 375-381.
 25. Otto C, Agaimy A, Braun A, et al. Multifocal gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with lymph node metastases in children and young adults: a comparative clinical and histomorphological study of three cases including a new case of Carney triad[J]. *Diagn Pathol*, 2011, 6: 52.
 26. Kigure W, Fujii T, Sutoh T, et al. The association of VEGF-C expression with tumor lymphatic vessel density and lymph node metastasis in patients with gastric cancer and gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(122): 277-280.
 27. Samiian L, Weaver M, Velanovich V. Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term follow-up[J]. *Am Surg*, 2004, 70(3): 187-191; discussion 191-192.
 28. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall 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.
 29. Li J, Gong JF, Wu AW, et al. Post-operative imatinib in patients with intermediate or high risk gastrointestinal stromal tumor[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(4): 319-324.
 30. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15): 1563-1570.

本文引用: 王永鹏, 李奕, 于慧会, 宋纯. 52 例原发胃肠间质瘤临床病理特点及预后分析 [J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(5): 546-553. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.020

Cite this article as: WANG Yongpeng, LI Yi, YU Huihui, SONG Chun. Clinicopathologic features and prognosis for 52 cases with primary gastrointestinal stromal tumor[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(5): 546-553. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.020