



第四军医大学

The Fourth Military Medical University

分类号 R735

U D C 616-006

密 级 公开

硕士学位论文

特殊部位间质瘤的临床病理特征及预后分析

刘震

培 养 类 别 全日制

学 位 类 型 学术学位

一级学科(专业类) 临床医学

二级学科(专业) 外科学(普通外科)

研 究 方 向 胃肠道间质瘤的临床特点与治疗

指 导 教 师 张洪伟 教授(主任医师)

培 养 单 位 西京医院消化外科

二〇一七年五月

独创性声明

秉承学校严谨的学风与优良的科学道德，本人声明所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，不包含本人或他人已申请学位或其他用途使用过的成果。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了致谢。

申请学位论文与资料若有不实之处，本人承担一切相关责任。

论文作者签名：_____ 日期：_____

保护知识产权声明

本人完全了解第四军医大学有关保护知识产权的规定，即：研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位为第四军医大学。本人保证毕业离校后，发表论文等使用本论文工作成果时第一署名单位仍然为第四军医大学。学校可以公布论文的全部或部分内容（含电子版，保密内容除外），可以采用影印，缩印或其他复制手段保存论文；学校有权允许论文被查阅和借阅，并在校园网上提供论文内容的浏览和下载服务。同意学校将论文加入《中国优秀博硕士学位论文全文数据库》和编入《中国知识资源总库》等，并可浏览和下载，同时享受《中国优秀博硕士学位论文全文数据库出版章程》规定的相关权益。

论文作者签名：_____ 导师签名：_____ 日期：_____

目 录

| | |
|-----------------------|----|
| 缩略语表 | 1 |
| 中文摘要 | 2 |
| ABSTRACT..... | 6 |
| 前 言 | 11 |
| 文献回顾 | 12 |
| 正 文 | 15 |
| 第一部分 肝脏 GIST..... | 15 |
| 1 研究资料..... | 15 |
| 2 统计方法..... | 15 |
| 3 结果..... | 17 |
| 4 讨论..... | 19 |
| 第二部分 胰腺 GIST..... | 22 |
| 1 研究资料..... | 22 |
| 2 统计方法..... | 22 |
| 3 结果..... | 22 |
| 4 讨论..... | 28 |
| 第三部分 十二指肠 GIST..... | 31 |
| 1 研究资料..... | 31 |
| 2 统计方法..... | 31 |
| 3 结果..... | 31 |
| 4 讨论..... | 39 |
| 第四部分 胃 GIST 合并胃癌..... | 42 |
| 1 研究资料..... | 42 |
| 2 统计方法..... | 42 |

| | |
|-----------------|----|
| 3 结果 | 42 |
| 4 讨论 | 48 |
| 小 结 | 50 |
| 参考文献 | 51 |
| 个人简历和研究成果 | 78 |
| 致 谢 | 81 |

缩略语表

| 缩略词 | 英文全称 | 中文全称 |
|---------------|--|----------------------|
| GIST | Gastrointestinal stromal tumor | 胃肠道间质瘤 |
| EGIST | Extra-gastrointestinal stromal tumor | 胃肠外间质瘤 |
| NIH | National Institutes of Health | 美国国立卫生署 |
| DFS | Disease-free survival | 无病生存 |
| DSS | Disease-specific survival | 疾病相关生存 |
| OS | Overall survival | 总体生存 |
| HPF | High-power field | 高倍镜视野 |
| ICC | Interstitial Cells of Cajal | Cajal 间充质细胞 |
| PDGFRA | Platelet-derived growth factor receptor α | 血小板衍生生长因子受体 α |
| SDH | Succinate dehydrogenase | 琥珀酰脱氢酶 |
| MAPK | Mitogen-activated protein kinase | 丝裂原活化蛋白激酶 |
| PI3K | Phosphoinositide-3-kinase | 磷脂酰肌醇-3-激酶 |
| STAT-3 | Signal transducer and activator of transcription-3 | 信号转导子和转录激活子-3 |
| HIF1 α | Hypoxia-inducible factor α | 缺氧诱导因子 α |
| NCCN | The National Comprehensive Cancer Network | 美国国立综合癌症网络 |
| CNKI | China National Knowledge Infrastructure | 中国知网 |
| HR | Hazard ratio | 危险比 |
| CI | Confidence interval | 置信区间 |

特殊部位间质瘤的临床病理特征及预后分析

硕士研究生：刘震

导师：张洪伟 教授

辅导教师：丰帆 讲师

第四军医大学西京医院消化外科，西安 710032

资助基金项目：国家自然科学基金（31100643, 31570907, 81572306, 81502403）

中文摘要

研究背景

胃肠道间质瘤（gastrointestinal stromal tumor, GIST）是最常见的胃肠道间叶源性肿瘤，主要发生于胃（50-60%）、小肠（30-35%）、结直肠（5%）和食管（小于1%），以及其它一些罕见部位，比如网膜、系膜、腹膜后腔等。肿瘤部位是GIST的一项预后危险因素，2008版改良美国国立卫生署（National Institutes of Health, NIH）分级将间质瘤部位分为“胃”和“非胃”，认为“非胃”GIST的预后更差，但并未将“非胃”作进一步区分，可能会对一些发病率较低的特殊部位GIST的复发风险评估造成偏倚。由于罕见部位GIST的发病率较低，目前相关研究非常缺乏。本研究收集并分析了肝脏GIST、胰腺GIST、十二指肠GIST以及合并胃癌的胃GIST等病例的临床病理特征和预后情况，为精确评估此类GIST的复发风险提供了新的证据。

第一部分 肝脏GIST

研究目的

分析肝脏GIST患者的临床病理特点及预后。

研究方法

通过收集本科经治的病例（2010年5月至2015年3月）以及文献检索（2001年至2015年），本研究共纳入肝脏GIST患者23例。我们分析了其临床病理特点及预后并与本科经治的297例胃GIST做了比较。

研究结果

肝脏 GIST 的发生部位以肝右叶居多 (47.6%), 接下来是左叶 (33.3%)。95.7% 的肝脏 GIST 大于 5 cm, 75.0% 的肝脏 GIST 核分裂象指数大于 5/50 高倍镜视野 (HPF), 85.7% 的肝脏 GIST 呈梭形细胞型, 所有肝脏 GIST 的 NIH 分级均为高危。肝脏 GIST 的 5 年中位无病生存期 (Disease-free survival, DFS) 为 24 个月, 5 年疾病相关生存率 (Disease-specific survival, DSS) 为 33.3%。与胃 GIST 相比, 肝脏 GIST 的肿瘤更大, 核分裂象指数和 NIH 危险度更高 ($P<0.05$)。生存分析显示肝脏 GIST 的 DFS 和 DSS 显著比胃 GIST 差 ($P<0.05$)。

研究结论

与胃 GIST 相比, 肝脏 GIST 肿瘤更大、复发风险更高, 预后更差。

第二部分 胰腺 GIST

研究目的

分析胰腺 GIST 患者的临床病理特点及预后。

研究方法

通过收集本科经治的病例 (2010 年 5 月-2015 年 3 月) 以及文献检索 (2001 年至 2015 年), 本研究共纳入胰腺 GIST 患者 45 例。我们分析了其临床病理特点及预后并与我科经治的 297 例胃 GIST 做了比较。

研究结果

胰腺 GIST 的主要发生部位是胰头 (38.5%)。74.4% 的胰腺 GIST 大于 5 cm, 42.5% 的胰腺 GIST 的核分裂象指数大于 5/50HPF, 85.7% 的胰腺 GIST 是 NIH 高危, 56.4% 的胰腺 GIST 表现为囊性或混合性的影像学特征。胰腺 GIST 的 5 年 DFS 和 DSS 生存率分别为 66.1% 和 95.8%, 核分裂象指数是其 DFS 唯一的预后危险因素 ($P=0.039$)。与胃 GIST 相比, 胰腺 GIST 的肿瘤更大, 混合型细胞形态更多, NIH 危险度更高 ($P<0.05$)。生存分析显示, 胰腺 GIST 的 5 年 DFS 生存率显著差于胃 (66.1% vs 93.5%, $P<0.001$), 但两组患者的 5 年 DSS 生存率并无差异 (95.8% vs 89.9%, $P=0.653$)。

研究结论

胰腺 GIST 主要发生于胰头, 核分裂象指数是其 DFS 的预后危险因素。与胃 GIST 相比, 胰腺 GIST 的 DFS 更差, 但 DSS 无差异。

第三部分 十二指肠 GIST

研究目的

分析十二指肠 GIST 患者的临床病理特点和手术方式对预后的影响。

研究方法

通过收集本科经治的病例（2010 年 5 月至 2016 年 11 月）以及文献检索（2000 年至 2017 年），本研究共纳入十二指肠 GIST 患者 301 例。我们分析了其临床病理特点以及手术对预后的影响。

研究结果

十二指肠 GIST 主要发生于降段（138/267, 51.7%），其主要术前体征是出血（128/301, 42.5%）。平均肿瘤大小为 4 cm（0.1 cm-28 cm）。66.4% 的患者接受了局限切除（LR），而胰十二指肠切除术（PD）主要实施于肿瘤较大或位于降段的十二指肠 GIST 患者（ $P < 0.05$ ）。但无论是对于总体患者还是十二指肠降段的患者，手术方式都不是独立的预后因素（ $P > 0.05$ ）。十二指肠 GIST 的肿瘤大小、核分裂象指数以及 NIH 分级与胃 GIST 存在统计学差异（ $P < 0.05$ ），生存分析显示，十二指肠 GIST 的 DFS 和 DSS 显著差于胃 GIST（ $P < 0.05$ ）。

研究结论

接受 LR 的十二指肠 GIST 患者较多，PD 主要对肿瘤更大或 GIST 位于降段的患者实施，但手术方式不是十二指肠 GIST 的独立预后危险因素。十二指肠 GIST 的预后比胃 GIST 差。

第四部分 胃 GIST 合并胃癌

研究目的

分析胃 GIST 合并胃癌患者的临床病理特点及预后。

研究方法

收集 2010 年 5 月至 2015 年 3 月期间，在本科确诊并接受治疗的胃 GIST 患者 241 例，其中合并胃癌 24 例，217 例为单独原发胃 GIST。我们分析了其临床病理特点及预后。

研究结果

与未合并胃癌的胃 GIST 相比，合并胃癌的胃 GIST 患者中，老年患者（66.7% vs 39.6%, $P = 0.001$ ）和男性患者（87.5% vs 48.4%, $P < 0.001$ ）的比例较高，且肿瘤更小、核分裂象指数和 NIH 分级更低（ $P < 0.05$ ）。合并胃癌的胃 GIST 的 5 年 DFS（54.9%

vs 93.5%, $P < 0.001$) 和总体生存 (overall survival, OS) (37.9% vs 89.9%, $P < 0.001$) 比未合并胃癌的胃 GIST 更差, 但其 5 年 OS 与原发胃癌相当 (37.9% vs 57.6%, $P = 0.474$)。

研究结论

胃 GIST 合并胃癌主要发生于老年男性患者, 其肿瘤较小, 核分裂象指数和 NIH 分级较低。合并胃癌的胃 GIST 的 DFS 和 OS 比未合并胃癌的胃 GIST 差, 但 OS 与原发胃癌相当。

关键词: 胃肠间质瘤; 肝脏; 胰腺; 十二指肠; 合并胃癌; 临床病理特征; 预后

The clinicopathological characteristics and prognosis of gastrointestinal stromal tumors arose from rare locations

Candidate for master: Liu Zhen

Supervisor: Zhang Hongwei

Tutor: Feng Fan

Department of gastrointestinal surgery, Xijing hospital,

Fourth Military Medical University,

Xi'an 710032, China

Sponsored Programs: NSFC (31100643, 31570907, 81572306, 81502403)

Abstract

Background

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor in human alimentary tract. GIST most occurs in stomach (50-60%), followed by small intestine (30-35%), colorectum (5%), esophagus (<1%) and other special locations such as omentum, mesentery, and retroperitoneum. Tumor location is a well documented independent prognostic factor for GIST. The modified National Institutes of Health (NIH) risk category distinguished GIST from “gastric” and “non-gastric”, and a series of special locations were not discussed in this system, which could lead to a bias to the recurrence risk prediction. Due to the rare incidence of this subgroup of GIST, the related research was lacking. The current study collected and analyzed the clinicopathological features and prognosis of hepatic GIST, pancreatic GIST, duodenal GIST and gastric GIST with synchronous gastric cancer, which might provide new evidence for accurately predicting the recurrence risk of

GIST.

Part I Hepatic GIST

Objective

To evaluate the clinicopathological features and prognosis of primary hepatic GIST in order to achieve the optimal treatment strategy.

Patients and Methods

One case of primary hepatic GIST from our center and 22 cases reported in MEDLINE or China National Knowledge Infrastructure (CNKI) were enrolled into this study. Clinicopathological features as well as survival data of hepatic GIST were analyzed and compared with 297 gastric GISTs from our center.

Results

Majority of the 22 cases (95.7%) of hepatic GIST was larger than 5 cm in size, and 75.0% of the tumors were over 5/50 HPF in mitotic index. Most of the hepatic GISTs (85.7%) displayed spindle cell shape in morphology. All of the hepatic GIST (100%) enrolled in this study were classified as high-risk category by the NIH risk classification. The 5-year median DFS time was 24.0 months and 5-year DSS rate was 33.3%, respectively. Distribution of clinicopathological features was significantly different between hepatic and gastric GIST. The DFS and DSS of hepatic GIST were significantly lower than those of gastric GIST.

Conclusion

Majority of the hepatic GIST is large in size and highly malignant. Prognosis of the primary hepatic GIST is worse than that of gastric GIST.

Part II Pancreatic GIST

Objective

To investigate the clinicopathological features and prognosis of primary pancreatic GIST.

Patients and Methods

One case of pancreatic GIST from our center and 44 cases reported in MEDLINE were enrolled in this study. Clinicopathological features and prognosis of pancreatic GISTs were

analyzed and compared with 297 gastric GISTs from our center.

Results

The most common location was head of pancreas (38.5%). The majority of pancreatic GISTs exceeded 5 cm (74.4%), displayed cystic or mixed imaging features (56.4%), and were high risk (85.7%). The 5-year DFS and DSS rates were 66.1% and 95.8%, respectively. Mitotic index was the only risk factor for DFS of pancreatic GISTs. The distribution of tumor size, histologic type and NIH risk category were significantly different between pancreatic and gastric GISTs. The 5-year DFS rate of pancreatic GISTs was significantly lower than that of gastric GISTs.

Conclusion

The most common location was head of pancreas. The majority of pancreatic GISTs were large and highly malignant. Pancreatic GISTs differed significantly from gastric GISTs in respect to clinicopathological features. The DFS of pancreatic GISTs was worse than that of gastric GISTs.

Part III Duodenal GIST

Objective

To explore the optimal surgical strategy and prognosis of duodenal GIST.

Patients and Methods

A total of 301 cases of duodenal GISTs were obtained from our center (37) and from case reports or series (264 cases) extracted from MEDLINE. Clinicopathological features, type of resection and survivals duodenal GISTs were analyzed.

Results

The most common location was descending portion (138/267, 51.7%) and the most common symptom was bleeding (128/301, 42.5%). The median tumor size was 4 cm. Most patients (66.4%) received limited resection (LR). Pancreaticoduodenectomy (PD) was mainly performed for GISTs with larger tumor size or arose from descending portion (both $P < 0.05$). For both the entire cohort and tumors located in the descending portion, PD was not an independent risk factor for DFS and DSS (both $P > 0.05$). Duodenal GISTs were significantly different from gastric GISTs with respect to tumor size, mitotic index and NIH

risk category (all $P<0.05$). The DFS and DSS of duodenal GISTs was significantly worse than that of gastric GISTs (both $P<0.05$).

Conclusion

LR was more prevalence and PD was mainly performed for tumors with larger diameter or located in descending portion. Type of resection was not an independent risk factor for the prognosis of duodenal GISTs. Prognosis of duodenal GISTs was significantly worse than that of gastric GISTs.

Part IV Coexistence of gastric GIST and gastric cancer

Objective

To explore the clinicopathological features and prognosis of gastric GIST patients with synchronous gastric cancer.

Patients and Methods

From May 2010 to November 2015, a total of 241 gastric GIST patients were retrospectively enrolled in current study. The clinicopathological features and prognosis of gastric GIST patients with synchronous gastric cancer were analyzed and compared with the single primary gastric GIST.

Results

Among the 241 patients, 24 patients had synchronous gastric cancer (synchronous group) and 217 patients did not (no-synchronous group). The synchronous group presented a higher percentage of elders (66.7% vs 39.6%, $P=0.001$) and males (87.5% vs 48.4%, $P<0.001$) than the no-synchronous group. The tumor diameter, mitotic index and NIH category were also significantly different between the two groups (all $P<0.05$). The 5-year DFS (54.9% vs 93.5%, $P<0.001$) and overall survival (OS) (37.9% vs 89.9%, $P<0.001$) rates of synchronous group were significantly lower than those of no-synchronous group. However, the 5-year OS between synchronous group and gastric cancer group were comparable (37.9% vs 57.6%, $P=0.474$).

Conclusion

The coexistence of gastric GIST and gastric cancer is common in elder male patients. The synchronous GIST is commonly in low risk category. The prognosis of gastric GIST

with synchronous gastric cancer is worse than that of primary-single gastric GIST, but is comparable with primary-single gastric cancer.

Key words: gastrointestinal stromal tumor; liver; pancreas; duodenum; synchronous gastric cancer; features; prognosis

前 言

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 起源于胃肠道的起搏细胞-Cajal 间充质细胞 (Interstitial Cells of Cajal, ICC) [1], 是最常见的消化道间叶源性肿瘤[2]。GIST 同时也是最常见的肉瘤, 约占整个软组织肉瘤的五分之一[3]。在西方国家, GIST 的年发病率约为 10 例 / 百万, 经年龄校正约为 7 例 / 百万[3-5]。最近上海市的一项流行病学调查 (2004-2008 年) 显示[6], GIST 在该城市的年发病率约为 2.11 例 / 10 万, 经年龄校正后约为 1.28 例 / 10 万, 虽低于西方, 但呈逐年上升趋势。

GIST 可发生于胃肠道的任何部位, 其中 50-60% 发生于胃, 30-35% 发生于小肠, 5% 发生于结直肠, 不到 1% 发生于食管; 其也可发生于胃肠道外 (少于 5%), 比如网膜、系膜、腹膜后腔等罕见部位[7], 这部分 GIST 被称为胃肠外 GIST (extra-gastrointestinal stromal tumor, EGIST)。不论何种部位的局限可切除 GIST, 手术都是首选的最佳治疗方式[8]。尤其是 2008 年以来, 外科切除辅以伊马替尼的术后治疗, 使得中、高危等进展期 GIST 患者的预后有了显著提高[9, 10]。

大量文献证明肿瘤部位是影响 GIST 术后复发的一个重要因素[7, 11, 12], 但由于罕见部位 GIST 较低的发病率, 对它们的临床病理特征以及预后的研究不是很充分[13]。2008 版改良美国国立卫生署 (National Institutes of Health, NIH) 危险度分级系统在预测 GIST 复发风险时将部位划分为胃和非胃[14], 但并未将“非胃”作进一步区分, 该预测结果可能会对罕见部位 GIST 的真实预后造成一定偏移。

在前期研究中, 我们收集并分析了肝脏、胰腺、十二指肠 GIST 以及合并胃癌的胃 GIST 患者的临床病理特征和预后情况, 填补了上述特殊部位 GIST 的研究空白, 为精确评估此类 GIST 的复发风险提供了新的证据。

文献回顾

1 GIST 的发病机制

GIST 的概念早在上世纪九十年代就被提出^[15], 但直到本世纪初才能够被准确的诊断, 这得益于 Hirota 等^[16]对 GIST 的 *KIT* 基因突变的发现。*KIT* 基因突变发生于约 75-80% 的 GIST^[1, 16], 通常是由于 exon 9、11、13 或 17 的缺失或错译突变导致^[17]; 除此之外, 约有 10% 的 GIST 可能会发生血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor α , *PDGFRA*) 基因突变, 主要为 exon 12 和 18 突变^[18, 19]。*KIT*/*PDGFRA* 突变会激活下游丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide-3-kinase, PI3K) 和信号转导子和转录激活子-3 (signal transducer and activator of transcription-3, STAT-3) 等致癌信号通路, 从而导致 GIST 的发生发展 (图 1) ^[1, 20, 21]。

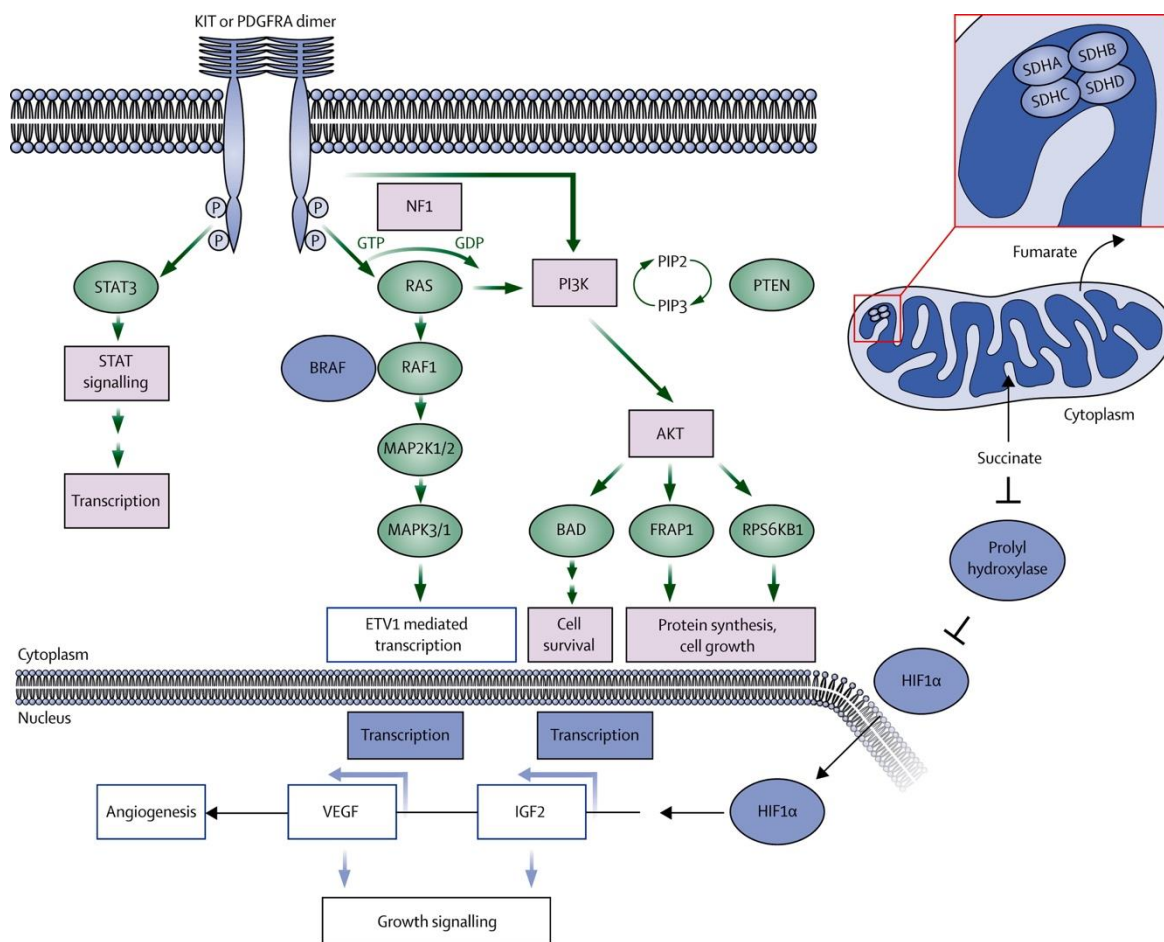


图 1 GIST 主要致癌信号通路

还有约 10%-15% 的 GIST 没有发生 *KIT* 或 *PDGFRA* 突变, 称为野生型^[22]。这部

分病例可能会携带 *NF-1*, *BRAF*, *RAS* 家族或琥珀酰脱氢酶 (Succinate dehydrogenase, *SDH*) 家族基因突变^[23, 24], 可以通过激活 MAPK 通路促进 GIST 发生发展或通过过表达缺氧诱导因子 α (hypoxia-inducible factor- α , HIF1 α) 促进肿瘤血管生成^[25-27]。

2 GIST 的诊疗策略

GIST 细胞的组织形态可以分为 3 类: 梭形细胞型 (70%)、上皮样细胞型 (20%) 和混合型 (10%)^[28, 29]。CD117 分子在 GIST 组织中的表达阳性率约为 94-98%, DOG-1 阳性率约为 94-96%, 多数梭形细胞会表达 CD34^[29-31]。临床中, 通常结合细胞学形态及免疫表型来进行 GIST 的病理诊断。

术前分子靶向药物 (伊马替尼) 治疗可以减小 GIST 肿瘤体积, 降低手术风险, 增加 R0 切除机会^[32]。根据《中国胃肠间质瘤诊断治疗共识 (2013 年版)》^[33], 对于局限性 GIST, 一般建议直接手术切除, 在达到 R0 切缘的同时应避免肿瘤破裂和术中播散。由于 GIST 很少发生淋巴结转移, 所以一般不建议常规清扫淋巴结。对于中、高危复发风险的 GIST 患者, 推荐进行伊马替尼术后辅助治疗^[34]。

3 GIST 的预后评估

一项收集了 2459 例 GIST 患者的观察性研究显示, 只接受外科切除而不进行术后辅助治疗的 GIST 患者, 其 5 年、15 年无病生存率分别为 70.5% 和 59.9%^[7]。

伊马替尼是 GIST 术后辅助治疗的一线靶向药物。在一项美国的前瞻性随机对照试验中, 接受外科切除的 GIST 患者随机分入伊马替尼组 (400mg/天) 和安慰剂组。结果显示, GIST 患者术后服用伊马替尼 1 年可以显著提高无病生存率 (98% vs 83%, $P < 0.001$), 风险比 (hazard ratio, HR) 为 0.35, 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为 0.22-0.53, 但总体生存并未提高。另一项在欧洲的随机对照试验显示, 与 12 个月相比, 术后接受 36 个月伊马替尼治疗的 NIH 高危或者术中肿瘤破裂的患者, 具有更高的 5 年无病生存率 (66% vs 48%, HR 0.46, 95% CI 0.32-0.65, $P < 0.001$) 和总体生存率 (92% vs 82%, HR 0.45, 95% CI 0.22-0.89, $P = 0.019$)。

《中国胃肠间质瘤诊断治疗共识 (2013 年版)》和美国国立综合癌症网络 (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南均建议对 NIH 中、高危 GIST 患者术后进行伊马替尼辅助治疗。NIH 分级是目前应用最广泛的 GIST 复发风险评估系统, 纳入了核分裂象、肿瘤大小、部位和肿瘤破裂等 4 项指标 (表 1)。但是, 在该系统中, 仅将部位分为了“胃”和“非胃”, 可能会对一些发病率较低的罕见部位

GIST 的复发风险评估造成偏倚^[14]。

复发风险预测始终是 GIST 诊疗中的一大难点，对罕见部位 GIST 的临床病理特征及预后的研究有助于对其复发风险进行准确的分级，从而制定更加精准的术后辅助治疗方案。

正文

第一部分 肝脏 GIST

1 研究资料

本研究共纳入 23 例肝脏 GIST 病例。其中 1 例来源于西京医院消化外科就诊的患者（2010 年 5 月至 2015 年 3 月）；另外 22 例提取自发表的个案报道，我们检索了 2001 年至 2015 年期间 MEDLINE 和中国知网（China National Knowledge Infrastructure, CNKI）数据库发表的有关肝脏 GIST 的个案报道，其中 12 例来自于 MEDLINE 数据库^[35-46]，10 例来自于 CNKI 数据库^[47-56]。我们分析了肝脏 GIST 的临床病理特征和预后，并与 2010 年 5 月至 2015 年 3 月期间我科经治的 297 例胃 GIST 患者进行了比较。

收集的临床病理资料有：年龄、性别、症状、部位、肿瘤密度、CT 强度、肿瘤大小、手术、组织类型、核分裂象、Ki-67 指数、免疫组化、基因突变、NIH 分级和术后辅助治疗。

生存分析的纳入标准：1. 未合并其他恶性肿瘤或其他部位 GIST；2. 无远处转移；3. 术中无肿瘤破裂；4. 未接受术前辅助治疗；5. R0 切除；6. 具有完整的随访资料。

2 统计方法

统计学分析采用 SPSS 22.0 软件进行。计量资料表示为均值±标准差，计数资料分析采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。无病生存（disease-free survival, DFS）和疾病相关生存（disease-specific survival, DSS）曲线采用 Kaplan-Meier 法分析并运用 Log-rank 检验进行比较。运用 COX 比例风险回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 肝脏 GIST 临床病理资料 (23 例)

| 临床资料 | 例数 (%) |
|------------------------|------------|
| 年龄 ($\Sigma=23$ 例) | |
| ≤ 60 岁 | 14 (60.9%) |
| > 60 岁 | 9 (39.1%) |
| 性别 ($\Sigma=23$ 例) | |
| 男 | 12 (52.2%) |
| 女 | 11 (47.8%) |
| 症状 | |
| 腹部疼痛 ($\Sigma=21$ 例) | 9 (42.9%) |
| 贫血 ($\Sigma=21$ 例) | 1 (4.8%) |
| 腹部包块 ($\Sigma=21$ 例) | 5 (23.8%) |
| 厌食 ($\Sigma=21$ 例) | 3 (14.3%) |
| 腹部不适 ($\Sigma=21$ 例) | 12 (57.1%) |
| 体重减轻 ($\Sigma=21$ 例) | 1 (4.8%) |
| 其他 ($\Sigma=21$ 例) | 12 (54.5%) |
| 部位 ($\Sigma=21$ 例) | |
| 右叶 | 10 (47.6%) |
| 左叶 | 7 (33.3%) |
| 左右叶 | 4 (19.0%) |
| 肿瘤密度 ($\Sigma=12$ 例) | |
| 低 | 11 (91.7%) |
| 中 | 1 (8.3%) |
| CT 强度 ($\Sigma=12$ 例) | |
| 无 | 0 |
| 轻 | 7 (58.3%) |
| 中 | 3 (25.0%) |
| 高 | 2 (16.7%) |
| 肿瘤大小 ($\Sigma=23$ 例) | |
| 0-2 cm | 0 |
| 2-5 cm | 1 (4.3%) |
| 5-10 cm | 8 (34.8%) |
| > 10 cm | 14 (60.9%) |
| 手术 ($\Sigma=23$ 例) | |
| R0 | 16 (69.6%) |
| R1/2 | 0 |
| 未手术 | 7 (30.4%) |
| 组织类型 ($\Sigma=21$ 例) | |

| | |
|----------------------------|-------------|
| 梭形细胞型 | 18 (85.7%) |
| 上皮样细胞型 | 0 |
| 混合型 | 3 (14.3%) |
| 核分裂象 ($\Sigma=16$ 例) | |
| $\leq 5/50$ HPF | 4 (25.0%) |
| $>5/50$ HPF | 12 (75.0%) |
| Ki-67 指数 ($\Sigma=6$ 例) | |
| $\leq 5\%$ | 0 |
| $> 5\%$ | 6 (100.0%) |
| 免疫组化 | |
| CD 117 阳性 ($\Sigma=23$ 例) | 23 (100.0%) |
| CD34 阳性 ($\Sigma=19$ 例) | 11 (57.9%) |
| DOG-1 阳性 ($\Sigma=6$ 例) | 5 (83.3%) |
| 基因突变 ($\Sigma=4$ 例) | |
| KIT | 2 (50.0%) |
| PDGFRA | 0 |
| 野生型 | 2 (50.0%) |
| NIH 分级 ($\Sigma=22$ 例) | |
| 极低危 | 0 |
| 低危 | 0 |
| 中危 | 0 |
| 高危 | 22 (100.0%) |
| 术后辅助治疗 ($\Sigma=12$ 例) | |
| 是 | 6 (50.0%) |
| 否 | 6 (50.0%) |

3 结果

肝脏 GIST 的临床病理特征见表 1。在 23 例患者中，男性有 12 例 (52.5%)，女性有 11 例 (47.8%)；年龄从 17 岁到 79 岁 (中位数，55 岁；均值，52 岁)。肝脏 GIST 最主要的症状是腹部不适 (12/21, 57.1%)，接下来是腹部疼痛 (9/21, 42.9%)、腹部包块 (5/21, 23.8%)、厌食 (3/21, 14.3%)、贫血 (1/21, 4.8%)、体重减轻 (1/21, 4.8%) 和其他症状 (12/22, 54.5%，包括呼吸困难、疲劳、便秘、呕吐和腹胀等)。47.6% 的肝脏 GIST 发生于右叶 (10/21)，33.3% 发生于左叶 (7/21)。大部分肝脏 GIST 表现为低 CT 强度。18 例患者 (85.7%) 的组织类型是梭形细胞型，3 例 (12.0%) 是混

合型。16 例患者（16/23, 69.6%）接受了根治性切除，肿瘤大小范围从 4.3 cm 到 44.0 cm（中位数，15.0 cm；均值，14.6 cm），大于 5/50 高倍镜视野（HPF）的患者有 12 例（12/16, 75.0%），Ki-67 指数大于 5% 的患者有 6 例（6/6, 100%）。6 例患者（6/12, 50%）接受了术后伊马替尼辅助治疗，1 例患者仅接受了伊马替尼治疗，1 例患者接受了射频消融治疗。

表 2 肝脏 GIST 随访资料

| 随访资料 | 结果 |
|---------------|-------------------|
| 随访时间（月） | |
| 均值±标准差 | 27.1±30.6 |
| 中位数 | 13.0 (4.0, 108.0) |
| 术后生存情况 | |
| 复发 | 2 |
| 转移 | 2 |
| GIST 相关死亡 | 3 |
| 5 年无病中位生存期（月） | 24.0 |
| 5 年疾病相关生存率（%） | 33.3 |

随访资料见表 2。根据纳入标准，我们对 11 例肝脏 GIST 进行了生存分析，随访时间为 4 个月至 108 个月（均值：27.1±30.6；中位数：13.0）。2 例患者术后原位复发，2 例患者术后远处转移，3 例死亡。11 例患者的 5 年 DFS 中位生存期为 24 个月，5 年 DSS 生存率为 33.3%。

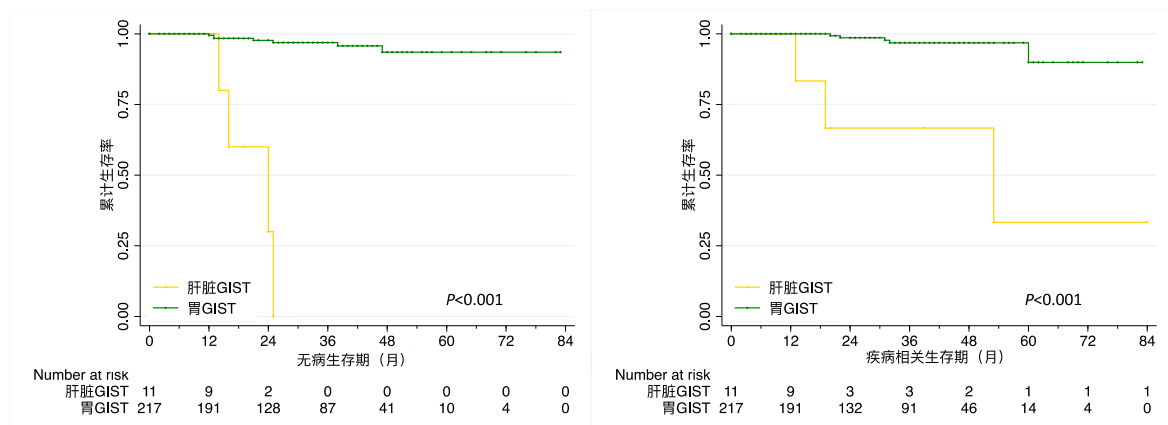


图 1 肝脏 GIST 与胃 GIST 患者生存比较

表 3 肝脏与胃 GIST 临床病理资料比较

| 临床资料 | 肝脏 GIST (23 例) | 胃 GIST (297 例) | P 值 |
|-------------|----------------|----------------|--------|
| 年龄 | | | 0.688 |
| ≤ 60 岁 | 14 (60.9%) | 168 (56.6%) | |
| > 60 岁 | 9 (39.1%) | 129 (43.4%) | |
| 性别 | | | 0.999 |
| 男 | 12 (52.2%) | 155 (52.2%) | |
| 女 | 11 (47.8%) | 142 (47.8%) | |
| 肿瘤大小 | | | <0.001 |
| 0-2 cm | 0 | 96 (32.3%) | |
| 2-5 cm | 1 (4.3%) | 107 (36.0%) | |
| 5-10 cm | 8 (34.8%) | 72 (24.2%) | |
| > 10 cm | 14 (60.9%) | 22 (7.4%) | |
| 组织类型 | | | 0.222 |
| 梭形细胞型 | 18 (85.7%) | 275 (92.6%) | |
| 上皮样细胞 / 混合型 | 0 | 22 (7.4%) | |
| 核分裂象 | | | 0.020 |
| ≤ 5/50 HPF | 4 (25.0%) | 163 (54.9%) | |
| > 5/50 HPF | 12 (75.0%) | 134 (45.1%) | |
| NIH 分级 | | | <0.001 |
| 极低危 | 0 | 83 (27.9%) | |
| 低危 | 0 | 58 (19.5%) | |
| 中危 | 0 | 87 (29.3%) | |
| 高危 | 22 (100.0%) | 69 (23.2%) | |

肝脏和胃 GIST 临床病理资料的比较见表 3。与胃 GIST 相比，肝脏 GIST 的肿瘤更大，核分裂象指数和 NIH 危险度更高 ($P<0.05$)。我们进一步比较了两组患者的生存，发现肝脏 GIST 的 5 年 DFS (中位生存期: 24 个月 vs 25 个月, $P<0.001$) 和 5 年 DSS (生存率: 33.3% vs 89.9%, $P<0.001$) 显著差于胃 (图 1)。多因素结果显示 (表 4)，部位是 GIST 的 DFS ($P=0.018$) 和 DSS ($P=0.001$) 的独立预后因素。

4 讨论

GIST 被报道是起源于胃肠道起搏细胞 ICC 的间叶源性肿瘤^[28]，有趣的是，在胃肠道外也可以观察到一些类间充质细胞，其功能与结构同 ICC 非常相似^[57]。在最近的一篇报道中，研究人员通过免疫组化的方法在人体肝门区域发现了 ICC^[58]，并进

一步证明了 ICC 的前体细胞在人类胚胎期肝脏中就已经存在^[59]。虽然 ICC 在肝脏中的增殖分化及其功能尚需进一步研究，但它在肝脏的存在可以为肝脏 GIST 是原发 GIST 的观点提供强有力的证据。在本研究中，肝脏 GIST 在左右两叶的发生率相当，提示 ICC 也可能具有类似的分布特点。但是，ICC 在 GIST 发生发展过程中的作用仍有待进一步研究。

表 4 肝脏和胃 GIST 的单因素分析

| 临床资料 | β 值 | HR (95%) | P 值 | β 值 | HR (95%) | P 值 |
|--------|-----------|-----------------------|--------|-----------|----------------------|-------|
| 无病生存 | | | | | | |
| 年龄 | -1.114 | 0.328 (0.070-1.547) | 0.159 | | | |
| 性别 | -1.452 | 0.234 (0.050-1.104) | 0.067 | | | |
| 肿瘤大小 | 2.316 | 10.136 (3.376-30.429) | <0.001 | 1.943 | 6.982 (2.171-22.453) | 0.001 |
| 组织类型 | 0.783 | 2.189 (0.897-5.340) | 0.085 | | | |
| 核分裂象 | 2.326 | 10.239 (1.271-82.498) | 0.029 | | | |
| 部位 | -3.470 | 0.031 (0.007-0.137) | <0.001 | -1.964 | 0.140 (0.028-0.711) | 0.018 |
| 疾病相关生存 | | | | | | |
| 年龄 | 1.525 | 4.594 (0.915-23.057) | 0.064 | 1.634 | 5.126 (0.905-29.025) | 0.065 |
| 性别 | 0.106 | 1.112 (0.273-4.533) | 0.882 | | | |
| 肿瘤大小 | 0.955 | 2.600 (1.119-6.042) | 0.026 | | | |
| 组织类型 | 1.048 | 2.851 (1.112-7.309) | 0.029 | | | |
| 核分裂象 | 2.160 | 8.669 (1.062-70.754) | 0.044 | | | |
| 部位 | -3.004 | 0.050 (0.011-0.223) | <0.001 | -2.672 | 0.069 (0.015-0.314) | 0.001 |

既往文献报道，肝脏是 GIST 最常见的转移部位^[60]，此类肝脏转移灶往往较大且均匀分布于肝两叶^[61]。实际上，GIST 的肝脏转移灶的 CT 表现与肝脏原发 GIST 非常相似^[62]。Vanel 等报道指出，GIST 肝脏转移灶的影像学特征是中心强化的异质性低密度病变^[63]。在本文中，肝脏 GIST 在左右两叶均有发生且肿瘤较大，并表现为低密度的影像学特点，与上述肝脏 GIST 转移灶的特征相似。因此，肝脏原发 GIST 的鉴别诊断对于制定合适的治疗方案极为重要，但难度较大。当前一般进行鉴别诊断的手段包括：CT、超声、食管胃十二指肠镜以及结肠镜检查。然而，Luo 等发现肝脏原发 GIST 和转移灶在超声造影和增强 CT 下的检查结果并不一致^[42]。因此，术中进一步确定 GIST 的原发灶十分必要^[64, 65]。

胃肠外 GIST 由于其特殊解剖结构使得术前诊断相对困难，甚至会造成误诊^[66]。肝脏 GIST 的鉴别诊断应该包括低分化癌、上皮样血管肌脂瘤、平滑肌肉瘤和恶性黑色素瘤^[67]。超声引导细针穿刺活检可以用来进行这方面的鉴别诊断，从而给予患者合适的治疗。

GIST 临床特征的多样性导致其治疗方法及预后往往也差别很大^[11, 13]，将近 10-30% 的 GIST 具有恶性潜能^[68]。本研究中，我们比较了肝脏 GIST 和胃 GIST 的临床病理特征。结果发现，肝脏 GIST 的肿瘤更大、NIH 分级更高。虽然肿瘤大小、核分裂象是 GIST 最主要的预后影响因子^[11]，由于样本量限制，本研究没有进一步分析这两个因素对肝脏 GIST 的预后影响。

GIST 的原发部位也是一个独立的预后影响因子^[69]。在 NIH 分级系统中，GIST 被分类为“胃”和“非胃”，肝脏并没有作为一个单独的部位参与到 GIST 的复发风险预测中^[14]。因此在本研究中，我们比较了肝脏 GIST 与胃 GIST 的预后。结果显示肝脏 GIST 的 DFS 和 DSS 要显著差于胃 GIST。由于较低的术后辅助治疗率，肝脏 GIST 的实际预后应该会比本研究更好。

综上所述，肝脏 GIST 主要发生于肝右叶，且肿瘤较大、复发风险较高，预后比胃 GIST 差。

本研究存在一些局限性：1. 这是一个回顾性研究，存在一定局限性；2. 肝脏 GIST 的样本量较小；3. 由于其他部位 GIST 样本量的限制，本研究仅将肝脏 GIST 与胃 GIST 进行了比较。

第二部分 胰腺 GIST

1 研究资料

本研究中胰腺 GIST 病例提取自本科室和文献检索。2010 年 5 月至 2015 年 3 月期间, 1 例胰腺 GIST 患者在西京医院消化外科确诊并接受治疗。我们搜索了 2001 年至 2015 年期间 MEDLINE 数据库发表的有关胰腺 GIST 的个案报道, 从 38 篇个案报道中提取出 44 例胰腺 GIST 病例^[70-107]。最终, 本研究纳入 45 例胰腺 GIST 患者。我们分析了胰腺 GIST 的临床病理特征和预后, 并与 2010 年 5 月至 2015 年 3 月期间我科经治的 297 例胃 GIST 患者进行了比较。

收集的临床病理资料有: 年龄、性别、合并肿瘤、症状、部位、肿瘤大小、影像学特点、手术、组织类型、淋巴结转移、核分裂象、免疫组化、基因突变、NIH 分级和术后辅助治疗。

生存分析的纳入标准: 1. 未合并其他恶性肿瘤或其他部位 GIST; 2. 无远处转移; 3. 术中无肿瘤破裂; 4. 未接受术前辅助治疗; 5. R0 切除; 6. 具有完整的随访资料。

2 统计方法

统计学分析采用 SPSS 22.0 软件进行。计量资料表示为均值±标准差, 计数资料分析采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法分析并运用 Log-rank 检验进行比较。运用 COX 比例风险回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

胰腺 GIST 的临床病理特征见表 1。在 45 例患者中, 男性有 23 例 (52.3%), 女性有 21 例 (47.7%); 年龄从 30 岁到 84 岁 (中位数, 55; 均值, 56.5)。胰腺 GIST 主要发生于胰头 (15/39, 38.5%)。肿瘤大小范围从 1.8 cm 到 35.0 cm (中位数, 9.0 cm; 均值, 11.0 cm), 核分裂象大于 5/50 HPF 的患者有 17 例 (42.5%)。43.6% 的 GIST

表现为实性包块(17/39), 35.9%表现为囊性包块(14/39), 20.5%为混合性包块(8/39)。26例患者(68.4%)的组织类型是梭形细胞型, 3例(7.9%)是上皮样细胞型, 9例(23.7%)是混合型。9例患者进行了基因突变检测, 其中7例发生了 *KIT* 基因突变, 1例发生了 *PDGFRA* 基因突变, 1例为野生型。36例(85.7%)患者根据 NIH 分级标准被确定为具有高复发风险。

表 1 胰腺 GIST 临床病理资料 (45 例)

| 临床资料 | 例数 (%) |
|-----------------------|------------|
| 年龄 ($\Sigma=45$ 例) | |
| ≤ 60 岁 | 27 (60.0%) |
| > 60 岁 | 18 (40.0%) |
| 性别 ($\Sigma=44$ 例) | |
| 男 | 23 (52.3%) |
| 女 | 21 (47.7%) |
| 合并肿瘤 ($\Sigma=45$ 例) | |
| 其他部位 GIST | 3 (6.7%) |
| 其他肿瘤 | 1 (2.2%) |
| 症状 ($\Sigma=44$ 例) | |
| 腹部疼痛 ($\Sigma=21$ 例) | 18 (40.0%) |
| 贫血 ($\Sigma=21$ 例) | 6 (13.3%) |
| 腹部包块 ($\Sigma=21$ 例) | 5 (11.1%) |
| 厌食 ($\Sigma=21$ 例) | 5 (11.1%) |
| 腹部不适 ($\Sigma=21$ 例) | 5 (11.1%) |
| 体重减轻 ($\Sigma=21$ 例) | 5 (11.1%) |
| 其他 ($\Sigma=21$ 例) | 12 (26.7%) |
| 部位 ($\Sigma=39$ 例) | |
| 钩突 | 4 (10.3%) |
| 钩突和胰头 | 1 (2.5%) |
| 胰头 | 15 (38.5%) |
| 胰头和胰体 | 1 (2.5%) |
| 胰体 | 4 (10.3%) |
| 胰体和胰尾 | 6 (15.4%) |
| 胰尾 | 8 (20.5%) |
| 肿瘤大小 ($\Sigma=43$ 例) | |
| ≤ 2 cm | 2 (4.7%) |
| 2-5 cm | 9 (20.9%) |

| | |
|----------------------------|------------|
| 5-10 cm | 17 (39.5%) |
| > 10 cm | 15 (34.9%) |
| 影像学特点 ($\Sigma=39$ 例) | |
| 实性 | 17 (43.6%) |
| 混合性 | 8 (20.5%) |
| 囊性 | 14 (35.9%) |
| 手术 ($\Sigma=44$ 例) | |
| R0 | 36 (81.8%) |
| R1/2 | 0 |
| 未手术 | 8 (18.2%) |
| 组织类型 ($\Sigma=38$ 例) | |
| 梭形细胞型 | 26 (68.4%) |
| 上皮样细胞型 | 3 (7.9%) |
| 混合型 | 9 (23.7%) |
| 淋巴结转移 ($\Sigma=7$ 例) | |
| 否 | 7 (100.0%) |
| 是 | 0 |
| 核分裂象 ($\Sigma=40$ 例) | |
| $\leq 5/50$ HPF | 23 (57.5%) |
| $>5/50$ HPF | 17 (42.5%) |
| 免疫组化 | |
| CD 117 阳性 ($\Sigma=44$ 例) | 43 (97.7%) |
| CD34 阳性 ($\Sigma=36$ 例) | 31 (86.1%) |
| DOG-1 阳性 ($\Sigma=9$ 例) | 8 (88.9%) |
| 基因突变 ($\Sigma=9$ 例) | |
| KIT | 7 (77.8%) |
| PDGFRA | 1 (11.1%) |
| 野生型 | 1 (11.1%) |
| NIH 分级 ($\Sigma=42$ 例) | |
| 极低危 | 2 (4.8%) |
| 低危 | 4 (9.5%) |
| 中危 | 0 |
| 高危 | 36 (85.7%) |
| 术后辅助治疗 ($\Sigma=41$ 例) | |
| 否 | 25 (61.0%) |
| 是 | 16 (39.0%) |

胰腺 GIST 的临床病理资料与囊实性的关系见表 2。肿瘤大于 5 cm 的 GIST 主要

表现为囊性或者混合性包块($P=0.039$),实性肿瘤主要表现为梭形细胞形态($P=0.016$)。虽然囊实性与 NIH 分级之间并无显著相关性,但是所有的囊性和混合性肿瘤全部具有高复发风险($P=0.056$)。

表 2 胰腺 GIST 临床病理资料与囊实性的关系

| 临床资料 | 实性 | 混合性 | 囊性 | P 值 |
|------------|-----------|-----------|------------|-------|
| 年龄 | | | | 1.000 |
| ≤ 60 岁 | 12 (71.0) | 5 (62.0) | 9 (64.0) | |
| > 60 岁 | 5 (29.0) | 3 (38.0) | 5 (36.0) | |
| 性别 | | | | 1.000 |
| 男 | 10 (59.0) | 4 (50.0) | 8 (57.0) | |
| 女 | 7 (41.0) | 4 (50.0) | 6 (43.0) | |
| 部位 | | | | 0.176 |
| 钩突 | 4 (24.0) | 0 | 0 | |
| 钩突和胰头 | 1 (6.0) | 0 | 0 | |
| 胰头 | 5 (29.0) | 3 (50.0) | 5 (42.0) | |
| 胰头和胰体 | 1 (6.0) | 0 | 0 | |
| 胰体 | 2 (12.0) | 0 | 2 (17.0) | |
| 胰体和胰尾 | 0 | 1 (17.0) | 4 (33.0) | |
| 胰尾 | 4 (24.0) | 2 (33.0) | 1 (8.0) | |
| 肿瘤大小 | | | | 0.039 |
| 0-2 cm | 2 (12.0) | 0 | 0 | |
| 2-5 cm | 6 (35.0) | 0 | 2 (14.0) | |
| 5-10 cm | 7 (41.0) | 2 (25.0) | 6 (43.0) | |
| > 10 cm | 2 (12.0) | 6 (75.0) | 6 (43.0) | |
| 组织类型 | | | | 0.016 |
| 梭形细胞型 | 15 (94.0) | 4 (50.0) | 5 (42.0) | |
| 上皮样细胞型 | 0 | 1 (13.0) | 2 (17.0) | |
| 混合型 | 1 (6.0) | 3 (38.0) | 5 (42.0) | |
| 核分裂象 | | | | 0.908 |
| ≤ 5/50 HPF | 10 (59.0) | 4 (57.0) | 6 (46.0) | |
| >5/50 HPF | 7 (41.0) | 3 (43.0) | 7 (54.0) | |
| NIH 分级 | | | | 0.056 |
| 极低危 | 2 (12.0) | 0 | 0 | |
| 低危 | 4 (24.0) | 0 | 0 | |
| 中危 | 0 | 0 | 0 | |
| 高危 | 11 (65.0) | 8 (100.0) | 14 (100.0) | |

表 3 胰腺 GIST 随访资料 (29 例)

| 随访资料 | 结果 |
|----------------|-----------|
| 随访时间 (月) | |
| 均值±标准差 | 27.8±22.1 |
| 中位数 | 24(1, 92) |
| 术后生存情况 | |
| 复发或转移 | 7 |
| 转移 | 1 |
| GIST 相关死亡 | |
| 5 年无病生存率 (%) | 66.1 |
| 5 年疾病相关生存率 (%) | 95.8 |

表 4 胰腺 GIST 无病生存的单因素分析

| 临床资料 | β 值 | HR (95%) | P 值 |
|-------|-----------|----------------------|-------|
| 年龄 | 0.687 | 1.988(0.442-8.948) | 0.371 |
| 性别 | -1.982 | 0.138(0.016-1.155) | 0.068 |
| 部位 | -1.383 | 0.251(0.055-1.141) | 0.074 |
| 肿瘤大小 | 0.177 | 1.194(0.498-2.862) | 0.691 |
| 影像学特点 | -0.402 | 0.669(0.282-1.589) | 0.363 |
| 组织类型 | 0.339 | 1.404(0.598-3.297) | 0.437 |
| 核分裂象 | 2.321 | 10.188(1.120-92.699) | 0.039 |

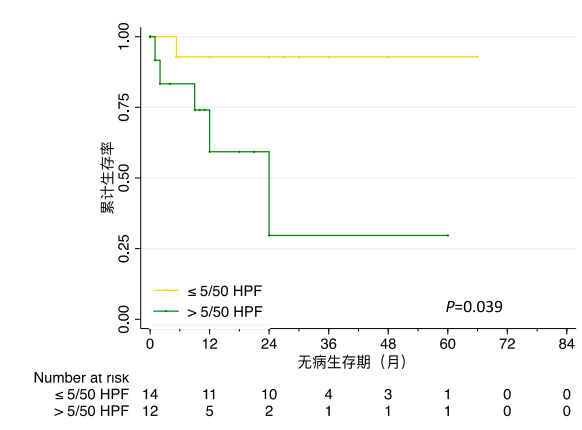


图 1 不同核分裂象指数胰腺 GIST 患者无病生存比较

随访资料见表 3。根据纳入标准，我们对 29 例胰腺 GIST 进行了生存分析，随

访时间为 1 个月至 92 个月（均值：27.8；中位数：24.0）。5 年 DFS 和 DSS 生存率分别为 66.1% 和 95.8%，其中 7 例患者发生术后复发或转移，1 例死亡。胰腺 GIST 患者 DFS 的单因素分析（见表 4）显示，核分裂象是唯一的预后因素（ $P=0.039$ ）。不同核分裂象指数的胰腺 GIST 的 DFS 生存曲线见图 1。

表 5 胰腺 GIST 与胃 GIST 临床病理资料比较

| 临床资料 | 胰腺 GIST (45 例) | 胃 GIST (297 例) | P 值 |
|------------|----------------|----------------|--------|
| 年龄 | | | 0.747 |
| ≤ 60 岁 | 27 (60.0%) | 168 (56.6%) | |
| > 60 岁 | 18 (40.0%) | 129 (43.4%) | |
| 性别 | | | 1.000 |
| 男 | 23 (52.3%) | 155 (52.2%) | |
| 女 | 21 (47.7%) | 142 (47.8%) | |
| 肿瘤大小 | | | <0.001 |
| 0-2 cm | 2 (4.7%) | 96 (32.3%) | |
| 2-5 cm | 9 (20.9%) | 107 (36.0%) | |
| 5-10 cm | 17 (39.5%) | 72 (24.2%) | |
| > 10 cm | 15 (34.9%) | 22 (7.4%) | |
| 组织类型 | | | <0.001 |
| 梭形细胞型 | 26 (68.4%) | 275 (92.6%) | |
| 上皮样细胞型 | 3 (7.9%) | 22 (7.4%) | |
| 混合型 | 9 (23.7%) | 22 (7.4%) | |
| 核分裂象 | | | 0.866 |
| ≤ 5/50 HPF | 23 (57.5%) | 163 (54.9%) | |
| >5/50 HPF | 17 (42.5%) | 134 (45.1%) | |
| NIH 分级 | | | <0.001 |
| 极低危 | 2 (4.8%) | 83 (27.9%) | |
| 低危 | 4 (9.5%) | 58 (19.5%) | |
| 中危 | 0 | 87 (29.3%) | |
| 高危 | 36 (85.7%) | 69 (23.2%) | |

胰腺和胃 GIST 临床病理资料的比较见表 5。与胃 GIST 相比，胰腺 GIST 的肿瘤更大，混合型细胞形态更多，NIH 危险度更高（ $P<0.05$ ）。我们进一步比较了两组患者的生存，如图 2 所示，胰腺 GIST 的 5 年 DFS 生存率显著差于胃（66.1% vs 93.5%， $P<0.001$ ），但两组患者的 5 年 DSS 生存率并无差异（95.8% vs 89.9%， $P=0.653$ ）。多

因素结果显示(表 6), 部位是 DFS($P=0.018$)的独立预后因素, 但并不是 DSS($P=0.055$)的独立预后因素。

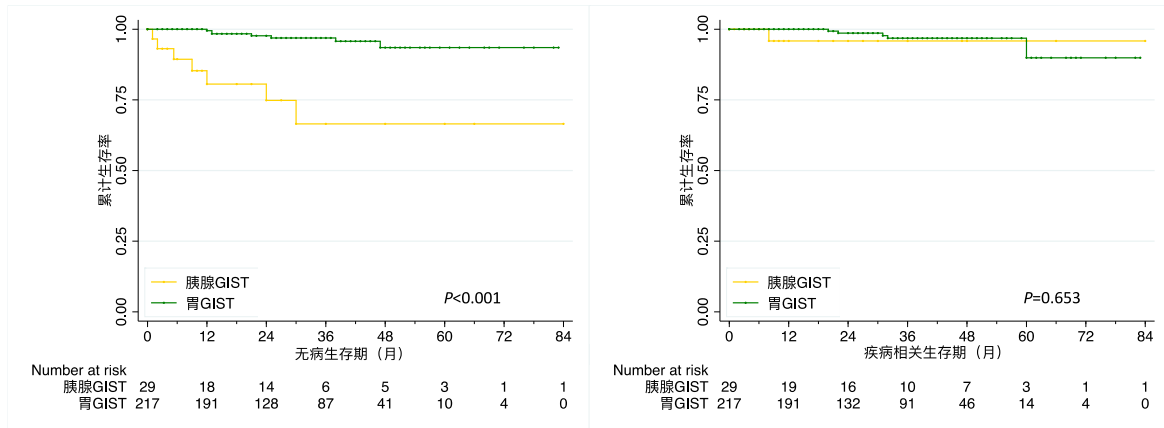


图 2 胰腺 GIST 和胃 GIST 患者生存比较

表 6 胰腺和胃 GIST 预后的单因素及多因素分析

| 临床资料 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|--------|-----------|------------------------------------|---------|-----------|----------------------|-------|
| | β 值 | HR (95%) | P 值 | β 值 | HR (95%) | P 值 |
| 无病生存 | | | | | | |
| 年龄 | -0.919 | 0.399 (0.111-1.431) | 0.158 | | | |
| 性别 | -0.359 | 0.698 (0.091-5.379) | 0.730 | -3.585 | 0.028 (0.003-0.263) | 0.002 |
| 肿瘤大小 | 1.479 | 4.390 (2.192-8.789) | < 0.001 | 1.887 | 6.599 (2.276-19.135) | 0.001 |
| 组织类型 | 0.868 | 2.382 (1.269-4.470) | 0.007 | | | |
| 核分裂象 | 1.908 | 6.738 (1.468-30.920) | 0.014 | | | |
| 部位 | -2.315 | 0.099 (0.034-0.283) | < 0.001 | -2.077 | 0.125 (0.037-0.427) | 0.001 |
| 疾病相关生存 | | | | | | |
| 年龄 | 1.121 | 3.068 (0.557-16.910) | 0.198 | | | |
| 性别 | -3.150 | 0.043 (0.000-2.676 $\times 10^4$) | 0.644 | | | |
| 肿瘤大小 | 0.159 | 1.172 (1.050-1.307) | 0.004 | | | |
| 组织类型 | 1.081 | 2.946 (1.219-7.119) | 0.016 | 1.197 | 3.310 (1.357-9.073) | 0.009 |
| 核分裂象 | 1.968 | 7.157 (0.830-61.747) | 0.073 | 2.173 | 8.784 (0.958-80.547) | 0.055 |
| 部位 | -0.491 | 0.612 (0.070-5.316) | 0.656 | | | |

4 讨论

本研究收集了目前最大样本量的胰腺 GIST, 我们发现胰腺 GIST 最常发生的部

位是胰头，接下来是胰尾，这与之前的一篇较大样本研究相似^[108]。GIST 被认为是起源于胃肠道起搏细胞 ICC^[28]，有趣的是 Yamaura 等在胰腺周围的导管和腺泡中发现了 KIT 阳性的间充质细胞^[109]，Popescu 等也在胰腺外分泌腺发现了与肠道 ICC 表型相类似的细胞^[110]。进一步研究证明，此类 ICC 在胰腺的功能可能是引起胰管和血管的自主性收缩^[111]。虽然其确切功能尚不清楚，但胰腺 ICC 的发现可以为胰腺原发 GIST 的诊断提供新的证据。但是目前我们对胰腺 ICC 的分布规律尚不是很清楚，因此，胰腺 GIST 各部位不同的发病率也需要进一步研究。

在本研究中，14 例患者表现为囊性包块，8 例表现为混合性包块。我们知道，胰腺囊性病变更通常是假性囊肿，与慢性胰腺炎相关。而胰腺囊性肿瘤则有可能是浆液性微囊性腺瘤、黏液性囊性肿瘤，导管内黏液性肿瘤和实性假乳头状瘤，以及囊性内分泌肿瘤，囊性畸胎瘤和囊性转移等罕见肿瘤^[112]。虽然胰腺 GIST 很罕见，但与上述囊性肿瘤的鉴别诊断也十分有必要。囊性胰腺 GIST 的术前诊断非常困难，CT 和超声引导下细针穿刺经常用于胰腺肿瘤的术前诊断。CT 诊断胰腺恶性肿瘤和良性囊肿的准确率分别为 76% 和 82%，但对囊性病变的组织学诊断的精确度不到 50%^[113]。内镜引导下细针穿刺术或许可以提高胰腺病变的诊断精度^[114]，但是该技术对囊性病变的诊断精度要显著低于实性包块，因为细针穿刺术的成功取决于足够的 GIST 样本。

对胰腺 GIST 和与胰腺毗邻的十二指肠 GIST 的鉴别诊断也十分重要，由于十二指肠近端对胰头的包绕使得单纯影像学检查很难区分 GIST 的原发部位。鉴于 EUS 能准确区分胃肠道不同层次，该技术也许是鉴别十二指肠和胰头 GIST 的可靠方法^[115, 116]。

在本研究中，将近 60% 的胰腺 GIST 表现为囊性或混合性包块，因此，我们分析了该影像学特征与临床病理资料的关系。我们发现囊性或混合性 GIST 的复发风险更高，这可能是由于该类肿瘤更大所致。有趣的是，大部分实性胰腺 GIST 表现为梭形细胞型，与此同时，只有一半的囊性或实性肿瘤表现为梭形细胞型的组织形态。但是，上皮样细胞型与囊性改变的关系还需要进一步研究。

肿瘤大小和核分裂象是 GIST 最重要的两个预后因子^[11]。在本研究中，核分裂象是胰腺 GIST 患者 DFS 的唯一预后因子，因此，不需要通过多因素分析来校正。这可能与本研究的样本量限制有关。

根治性切除是局限性 GIST 的首选治疗手段^[117]，由于 GIST 很少发生淋巴结转

移 (<1%), 因此并不推荐对该肿瘤进行扩大切除或淋巴结清扫^[118]。虽然既往文献报道了多种手术方式, 胰十二指肠区域的 GIST 由于其特殊的解剖结构, 仍然具有不小的挑战。对于此类 GIST, 胰十二指肠切除术 (Whipple 手术) 被证明是可行的^[78]。当患者不能耐受或肿瘤较小且有清楚边界时, 保留胰头的十二指肠切除或单纯的肿瘤切除也是可行的^[73]。当 GIST 位于胰体或胰尾时, 可以行胰腺部分切除或胰体尾脾切除术。胃切除术和肠节段切除术可以视肿瘤具体位置而选择实施^[108]。

除了肿瘤大小和核分裂象, 肿瘤部位也是 GIST 的一个独立预后影响因子^[69]。在改良版 NIH 分级系统中, GIST 被分类为“胃”和“非胃”, 胰腺并没有作为一个单独的部位参与到 GIST 的复发风险预测中^[14]。因此在本研究中, 我们比较了胰腺 GIST 与胃 GIST 的预后。结果显示胰腺 GIST 的 DFS 比胃 GIST 差, 但二者的 DSS 并无差异。

综上所述, 胰腺 GIST 主要发生于胰头, 核分裂象指数是其 DFS 的预后危险因素。与胃 GIST 相比, 胰腺 GIST 的 DFS 更差, 但 DSS 无差异。

本研究有以下几点不足: 1. 这是一个回顾性研究, 存在一定局限性; 2. 胰腺 GIST 的样本量较小; 3. 由于其他部位 GIST 样本量的限制, 本研究仅将胰腺 GIST 与胃 GIST 进行了比较。

第三部分 十二指肠 GIST

1 研究资料

本研究中十二指肠 GIST 病例提取自本科室和文献检索。2010 年 5 月至 2016 年 11 月期间, 37 例十二指肠 GIST 患者在西京医院消化外科确诊并接受治疗。我们搜索了 2000 年至 2017 年期间 MEDLINE 数据库发表的有关十二指肠 GIST 的个案报道, 从 102 篇个案报道中提取出 264 例胰腺 GIST 病例^[119-220]。最终, 本研究纳入 301 例十二指肠 GIST 患者。我们分析了十二指肠 GIST 的临床病理特征和预后, 并与 2010 年 5 月至 2016 年 11 月期间我科经治的 378 例胃 GIST 患者进行了比较。

收集的临床病理资料有: 年龄、性别、查体症状、十二指肠 GIST 解剖部位、手术方式、切缘、肿瘤大小、核分裂象、组织类型、免疫组化、基因突变、NIH 分级、术后辅助治疗以及随访资料。

生存分析的纳入标准: 1. 未合并其他恶性肿瘤或其他部位 GIST; 2. 无远处转移; 3. 未接受术前辅助治疗; 4. R0 切除; 5. 具有完整的随访资料。

2 统计方法

统计学分析采用 SPSS 22.0 软件进行。计量资料表示为均值±标准差, 计数资料分析采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法分析并运用 Log-rank 检验进行比较。运用 COX 比例风险回归模型进行单因素和多因素分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

十二指肠 GIST 的临床病理特征见表 1。在 23 例患者中, 男性有 143 例(49.0%), 女性有 149 例(51.0%); 年龄从 7 岁到 84 岁(中位数, 56 岁; 均值, 55.4 岁)。十二指肠 GIST 最主要的症状是出血(128/301, 42.5%), 接下来是腹部疼痛(57/301, 18.9%)。十二指肠降段是 GIST 最频发的部位(138/267, 51.7%), 接下来是水平部(65/267, 24.3%), 上部(42/267, 15.7%), 升部(22/267, 8.2%)。99.0% 的患者接受了

R0 切除，只有 3 例接受了 R1 或 R2 切除。200 例患者（66.4%）接受了局限性切除（limited resection, LR），78 例患者（25.9%）接受了胰十二指肠切除（pancreaticoduodenectomy, PD）。肿瘤大小范围从 0.1 cm 到 28.0 cm（中位数，4.0 cm；均值，5.6 cm），大于 5/50 HPF 的患者有 59 例（24.5%）。根据 NIH 分级，128 例患者（49.4%）具有高复发风险，104 例（40.2%）是低危。共有 37 例患者（12.3%）接受了伊马替尼术后辅助治疗。

表 1 十二指肠 GIST 临床病理资料（301 例）

| 临床资料 | 例数（%） |
|-----------------------|-------------|
| 年龄（ $\Sigma=268$ 例） | |
| ≤ 60 岁 | 161 (60.1%) |
| > 60 岁 | 107 (39.9%) |
| 性别（ $\Sigma=292$ 例） | |
| 男 | 143 (49.0%) |
| 女 | 149 (51.0%) |
| 症状（ $\Sigma=301$ 例） | |
| 贫血 | 128 (42.5%) |
| 腹部疼痛 | 57 (18.9%) |
| 腹部包块 | 12 (4.0%) |
| 腹部不适 | 11 (3.7%) |
| 厌食 | 6 (2.0%) |
| 其他 | 37 (12.3%) |
| 解剖部位（ $\Sigma=267$ 例） | |
| 上部 | 42 (15.7%) |
| 降部 | 138 (51.7%) |
| 水平部 | 65 (24.3%) |
| 升部 | 22 (8.2%) |
| 手术方式（ $\Sigma=301$ 例） | |
| 局限切除 | 200 (66.4%) |
| 胰十二指肠切除 | 78 (25.9%) |
| 未手术 | 10 (3.3%) |
| 未知 | 13 (4.3%) |
| 切缘（ $\Sigma=301$ 例） | |
| R0 | 298 (99.0%) |
| R1/2 | 3 (1.0%) |
| 肿瘤大小（ $\Sigma=278$ 例） | |

| | |
|-----------------------|-------------------------|
| ≤ 2 cm | 34 (12.2%) |
| 2-5 cm | 135 (48.6%) |
| 5-10 cm | 74 (26.6%) |
| > 10 cm | 35 (12.6%) |
| 核分裂象 (∑=241 例) | |
| ≤ 5/50 HPF | 182 (75.5%) |
| >5/50 HPF | 59 (24.5%) |
| 组织类型 (∑=161 例) | |
| 梭形细胞型 | 149 (92.5%) |
| 上皮样细胞型 | 1 (0.6%) |
| 混合型 | 11 (6.8%) |
| 免疫组化 | |
| CD 117 阳性 (∑=289 例) | 285 (98.6%) |
| CD34 阳性 (∑=41 例) | 40 (97.6%) |
| DOG-1 阳性 (∑=168 例) | 126 (75.0%) |
| 基因突变 (∑=41 例) | |
| KIT | 31 (75.6%) |
| PDGFRA | 1 (2.4%) |
| KIT 合并 PDGFRA | 5 (12.2%) |
| 野生型 | 4 (9.8%) |
| NIH 分级 (∑=259 例) | |
| 极低危 | 25 (9.7%) |
| 低危 | 104 (40.2%) |
| 中危 | 2 (0.8%) |
| 高危 | 128 (49.4%) |
| 术前辅助治疗 (∑=301 例) | |
| 否 | 288 (95.7%) |
| 是 | 13 (4.3%) |
| 术后辅助治疗 (∑=301 例) | |
| 否 | 264 (87.7%) |
| 是 | 37 (12.3%) |
| 随访时间 (∑=301 例, 月) | |
| 均值±标准差 | 39.1 ± 39.4 |
| 中位数 | 25.0 (13.0, 58.5) |
| 1/3/5/10 年无病生存率 (%) | 94.4%/75.3%/64.4%/46.5% |
| 1/3/5/10 年疾病相关生存率 (%) | 99.5%/93.4%/80.9%/54.5% |

根据纳入标准, 我们对 203 例十二指肠 GIST 进行了生存分析 (表 1), 中位随

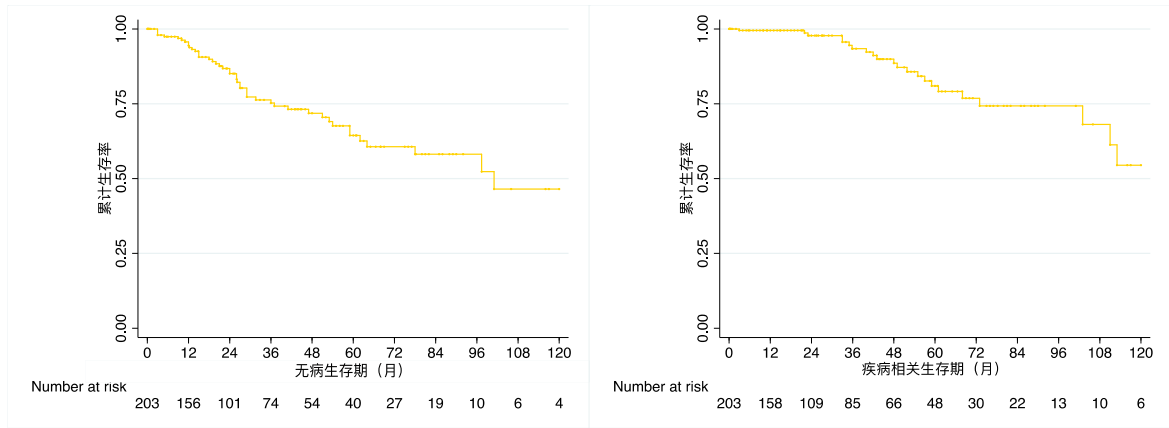


图 1 十二指肠 GIST 生存曲线

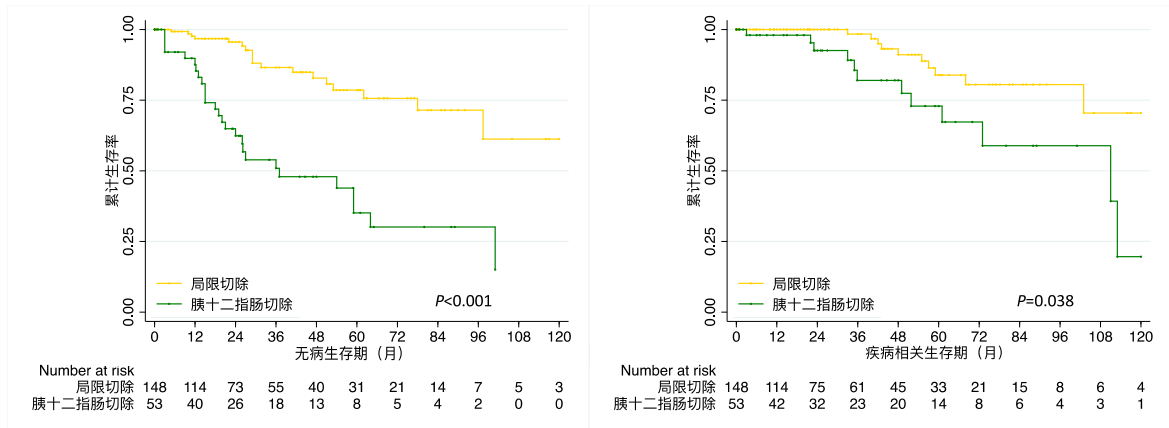


图 2 接受不同手术方式的十二指肠 GIST 患者的生存比较

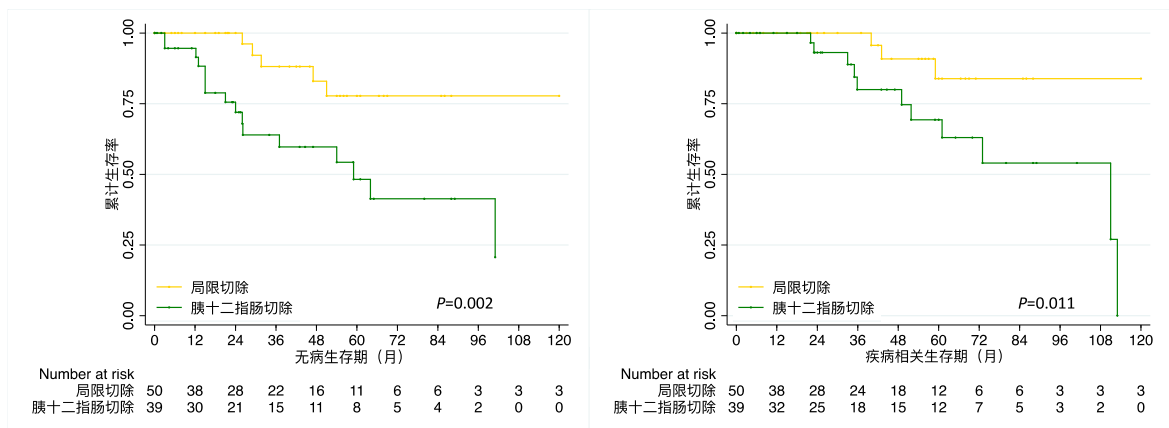


图 3 接受不同手术方式的十二指肠降段 GIST 患者的生存比较

访时间为 25.0 个月 (均值: 39.1 个月)。如图 1 所示, 十二指肠 GIST 的 1 年、3 年、

5年和10年的DFS生存率分别为94.4%、75.3%、64.4%和46.5%，1年、3年、5年和10年DSS生存率分别为99.5%、93.4%、80.9%和54.5%。

表 2 接受不同手术方式的十二指肠 GIST 患者的临床病理资料比较

| 临床资料 | 局限切除 (200 例) | 胰十二指肠切除 (78 例) | P 值 |
|------------|--------------|----------------|--------|
| 年龄 | | | 0.874 |
| ≤ 60 岁 | 101 (60.5%) | 48 (61.5%) | |
| > 60 岁 | 66 (39.5%) | 30 (38.5%) | |
| 性别 | | | 0.175 |
| 男 | 100 (51.3%) | 32 (42.1%) | |
| 女 | 95 (48.7%) | 44 (57.9%) | |
| 解剖部位 | | | <0.001 |
| 上部 | 37 (19.7%) | 3 (5.0%) | |
| 降部 | 73 (38.8%) | 53 (88.3%) | |
| 水平部 | 56 (29.8%) | 4 (6.7%) | |
| 升部 | 22 (11.7%) | 0 | |
| 肿瘤大小 | | | <0.001 |
| 0-2 cm | 28 (15.1%) | 3 (4.0%) | |
| 2-5 cm | 102 (54.8%) | 25 (33.3%) | |
| 5-10 cm | 37 (19.9%) | 33 (44.0%) | |
| > 10 cm | 19 (10.2%) | 14 (18.7%) | |
| 核分裂象 | | | <0.001 |
| ≤ 5/50 HPF | 144 (83.2%) | 33 (53.2%) | |
| > 5/50 HPF | 29 (16.8%) | 29 (46.8%) | |
| 组织类型 | | | 0.156 |
| 梭形细胞型 | 100 (94.3%) | 40 (87.0%) | |
| 上皮样细胞型 | 0 | 1 (2.2%) | |
| 混合型 | 6 (5.7%) | 5 (10.9%) | |
| NIH 分级 | | | <0.001 |
| 极低危 | 23 (12.4%) | 2 (2.8%) | |
| 低危 | 87 (47.0%) | 15 (20.8%) | |
| 中危 | 8 (4.3%) | 0 | |
| 高危 | 67 (36.2%) | 55 (76.4%) | |
| 术后辅助治疗 | | | 0.341 |
| 否 | 165 (82.5%) | 68 (87.2%) | |
| 是 | 35 (17.5%) | 10 (12.8%) | |

表 3 十二指肠 GIST 预后的单因素和多因素分析

| 临床资料 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|--------|-----------|----------------------|------------|-----------|---------------------|------------|
| | β 值 | HR (95%) | <i>P</i> 值 | β 值 | HR (95%) | <i>P</i> 值 |
| 无病生存 | | | | | | |
| 年龄 | 0.478 | 1.613 (0.872-2.982) | 0.127 | | | |
| 性别 | -0.149 | 0.861 (0.470-1.580) | 0.629 | | | |
| 解剖部位 | 0.108 | 1.114 (0.744-1.667) | 0.600 | | | |
| 手术方式 | 1.515 | 4.551 (2.506-8.266) | 0.000 | | | |
| 肿瘤大小 | 1.441 | 4.225 (2.770-6.445) | 0.000 | 1.407 | 4.084 (1.980-8.423) | <0.001 |
| 核分裂象 | 2.049 | 7.764 (3.754-16.058) | 0.000 | 1.296 | 3.655 (1.378-9.698) | 0.009 |
| NIH 分级 | 1.457 | 4.293 (2.393-7.700) | 0.000 | | | |
| 术后辅助治疗 | 0.328 | 1.388 (0.515-3.746) | 0.517 | | | |
| 疾病相关生存 | | | | | | |
| 年龄 | 0.338 | 1.402 (0.596-3.297) | 0.439 | | | |
| 性别 | 0.323 | 1.382 (0.587-3.254) | 0.459 | | | |
| 解剖部位 | 0.107 | 1.113 (0.649-1.909) | 0.697 | | | |
| 手术方式 | 1.081 | 2.949 (1.273-6.831) | 0.012 | | | |
| 肿瘤大小 | 1.630 | 5.101 (2.640-9.857) | 0.000 | 1.340 | 3.817 (1.743-8.360) | <0.001 |
| 核分裂象 | 1.720 | 5.582 (2.278-13.679) | 0.000 | | | |
| NIH 分级 | 1.035 | 2.815 (1.547-5.122) | 0.001 | | | |
| 术后辅助治疗 | -1.388 | 0.250 (0.033-1.878) | 0.178 | | | |

我们比较了接受不同手术方式的十二指肠 GIST 患者的临床病理资料 (表 2), 接受 PD 的患者主要位于降段 (53/78, 88.3%), 并且肿瘤更大, 核分裂象指数和 NIH 危险分级也更高 ($P<0.001$)。我们通过 COX 比例风险回归模型分析了影响十二指肠 GIST 预后的危险因素 (表 3), 结果显示, 手术方式、肿瘤大小、核分裂象和 NIH 分级同时是影响 DFS 和 DSS 的危险因素 ($P<0.05$)。如图 2 所示, 接受 LR 的患者比接受 PD 的患者具有更好的 5 年 DFS (78.6% vs 35.1%, $P<0.001$) 和 DSS (83.9% vs 72.9%, $P=0.038$), 但是多因素结果显示手术方式不是一个独立的预后危险因素 ($P>0.05$)。

我们进一步比较了接受不同手术方式的十二指肠降段 GIST 患者的临床病理资料 (表 4), 接受 PD 的降段肿瘤患者的肿瘤更大, 核分裂象指数和 NIH 危险分级更高 ($P<0.05$)。单因素分析 (表 5) 显示手术方式、肿瘤大小、核分裂象和 NIH 分级是 DFS 和 DSS 的独立预后因素 ($P<0.05$)。如图 3 所示, 与 PD 相比, LR 更能使十

十二指肠降段 GIST 患者的生存获益（5 年 DFS: 77.8% vs 48.2%, $P=0.002$; 5 年 DSS: 83.9% vs 69.3%, $P=0.011$ ）。但是，多因素分析（表 5）显示手术方式不是独立的预后危险因素（ $P>0.05$ ）。

表 4 接受不同手术方式的十二指肠降段 GIST 患者的临床病理资料比较

| 临床资料 | 局限切除（73 例） | 胰十二指肠切除（53 例） | <i>P</i> 值 |
|------------|------------|---------------|------------|
| 年龄 | | | 0.209 |
| ≤ 60 岁 | 31 (54.4%) | 30 (66.7%) | |
| > 60 岁 | 26 (45.6%) | 15 (33.3%) | |
| 性别 | | | 1.000 |
| 男 | 27 (42.9%) | 22 (42.3%) | |
| 女 | 36 (57.1%) | 30 (57.7%) | |
| 肿瘤大小 | | | 0.028 |
| 0-2 cm | 12 (17.4%) | 2 (3.9%) | |
| 2-5 cm | 33 (47.8%) | 19 (37.3%) | |
| 5-10 cm | 17 (24.6%) | 21 (41.2%) | |
| > 10 cm | 7 (10.1%) | 9 (17.6%) | |
| 核分裂象 | | | <0.001 |
| ≤ 5/50 HPF | 50 (86.2%) | 26 (55.3%) | |
| > 5/50 HPF | 8 (13.8%) | 21 (44.7%) | |
| 组织类型 | | | 0.114 |
| 梭形细胞型 | 35 (97.2%) | 28 (84.8%) | |
| 上皮样细胞型 | 0 | 1 (3.0%) | |
| 混合型 | 1 (2.8%) | 4 (12.1%) | |
| NIH 分级 | | | <0.001 |
| 极低危 | 10 (15.4%) | 1 (2.0%) | |
| 低危 | 28 (43.1%) | 11 (22.4%) | |
| 中危 | 0 | 0 | |
| 高危 | 27 (41.5%) | 37 (75.5%) | |
| 术后辅助治疗 | | | 0.705 |
| 否 | 33 (80.5%) | 31 (83.8%) | |
| 是 | 8 (19.5%) | 6 (16.2%) | |

表 5 十二指肠降段 GIST 预后的单因素和多因素分析

| 临床资料 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|--------|-----------|-----------------------|------------|-----------|----------------------|------------|
| | β 值 | HR (95%) | <i>P</i> 值 | β 值 | HR (95%) | <i>P</i> 值 |
| 无病生存 | | | | | | |
| 年龄 | 0.483 | 1.621 (0.629-4.176) | 0.317 | | | |
| 性别 | -0.378 | 0.685 (0.278-1.690) | 0.412 | | | |
| 手术方式 | 1.470 | 4.350 (1.593-11.878) | 0.004 | | | |
| 肿瘤大小 | 1.446 | 4.246 (2.075-8.689) | 0.000 | 1.723 | 5.601 (2.147-14.612) | <0.001 |
| 核分裂象 | 1.698 | 5.463 (2.069-14.428) | 0.001 | | | |
| NIH 分级 | 1.455 | 4.285 (1.593-11.522) | 0.004 | | | |
| 术后辅助治疗 | 0.547 | 1.728 (0.368-8.122) | 0.489 | | | |
| 疾病相关生存 | | | | | | |
| 年龄 | 0.276 | 1.318 (0.432-4.019) | 0.627 | | | |
| 性别 | 0.008 | 1.008 (0.316-3.218) | 0.989 | | | |
| 手术方式 | 1.519 | 4.569 (1.260-16.569) | 0.021 | | | |
| 肿瘤大小 | 2.142 | 8.515 (2.496-29.053) | 0.001 | 1.976 | 7.213 (2.138-24.338) | 0.001 |
| 核分裂象 | 1.567 | 4.792 (1.428-16.087) | 0.011 | | | |
| NIH 分级 | 1.143 | 3.136 (1.150-8.552) | 0.026 | | | |
| 术后辅助治疗 | -3.181 | 0.042 (0.000-212.916) | 0.465 | | | |

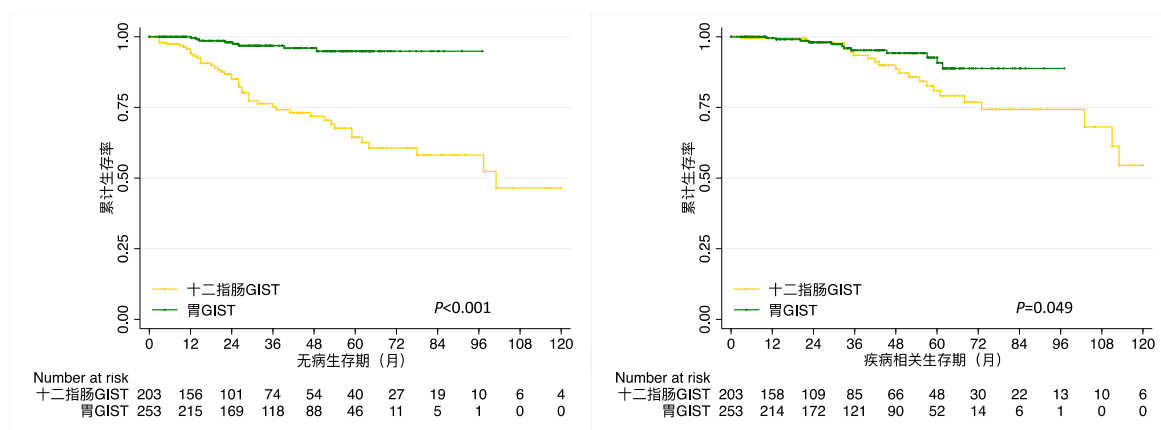


图 4 十二指肠 GIST 与胃 GIST 患者生存比较

十二指肠和胃 GIST 的临床病理资料的比较见表 6，两组患者的肿瘤大小、核分裂象和 NIH 分级均有显著差异 ($P<0.001$)。我们进一步比较了两组患者的生存 (图 4)，发现十二指肠 GIST 的 5 年 DFS (64.4% vs 94.9%, $P<0.001$) 和 DSS (80.9% vs 92.6%, $P=0.049$) 均比胃 GIST 差, 多因素分析(表 7)显示部位是 DFS 和 DSS ($P<0.001$)

的独立预后因素。

表 6 十二指肠 GIST 与胃 GIST 临床病理资料比较

| 临床资料 | 十二指肠 GIST (301 例) | 胃 GIST (378 例) | P 值 |
|------------|-------------------|----------------|--------|
| 年龄 | | | 0.835 |
| ≤ 60 岁 | 161 (60.1%) | 224 (59.3%) | |
| > 60 岁 | 107 (39.9%) | 154 (40.7%) | |
| 性别 | | | 0.792 |
| 男 | 143 (49.0%) | 189 (50.0%) | |
| 女 | 149 (51.0%) | 189 (50.0%) | |
| 肿瘤大小 | | | <0.001 |
| 0-2 cm | 34 (12.2%) | 126 (33.5%) | |
| 2-5 cm | 135 (48.6%) | 138 (36.7%) | |
| 5-10 cm | 74 (26.6%) | 86 (22.9%) | |
| > 10 cm | 35 (12.6%) | 26 (6.9%) | |
| 核分裂象 | | | <0.001 |
| ≤ 5/50 HPF | 182 (75.5%) | 225 (61.1%) | |
| >5/50 HPF | 59 (24.5%) | 143 (38.9%) | |
| 组织类型 | | | 0.801 |
| 梭形细胞型 | 149 (92.5%) | 341 (93.9%) | |
| 上皮样细胞型 | 1 (0.6%) | 2 (0.6%) | |
| 混合型 | 11 (6.8%) | 20 (5.5%) | |
| NIH 分级 | | | <0.001 |
| 极低危 | 25 (9.7%) | 105 (28.5%) | |
| 低危 | 104 (40.2%) | 97 (26.3%) | |
| 中危 | 2 (0.8%) | 87 (23.6%) | |
| 高危 | 128 (49.4%) | 80 (21.7%) | |

4 讨论

本研究分析了目前最大样本量的十二指肠 GIST 病例，我们发现接受 LR 的患者更多，而 PD 主要对肿瘤较大或位于十二指肠降段的 GIST 患者实施，但手术方式并不是独立的预后因素。十二指肠 GIST 的预后比胃 GIST 差。

GIST 起源于胃肠道起搏细胞 ICC^[28]，最近的一项研究显示分布在十二指肠近端的 ICC 的类型与胃 ICC 非常相似，而分布于远端的 ICC 类型则与空回肠更相似^[221]。

该研究还发现，只有在十二指肠近端才有环状肌层的 ICC 分布，远端并没有。在本研究中，与既往文献一致，GIST 主要发生于近端十二指肠（升部和降部）。十二指肠 GIST 的分布特点可能与 ICC 的分布有关，但还需要进一步研究。

表 7 十二指肠和胃 GIST 预后的单因素及多因素分析

| 临床资料 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|--------|-----------|----------------------|------------|-----------|---------------------|------------|
| | β 值 | HR (95%) | <i>P</i> 值 | β 值 | HR (95%) | <i>P</i> 值 |
| 无病生存 | | | | | | |
| 年龄 | -0.084 | 0.919 (0.516-1.637) | 0.775 | | | |
| 性别 | -0.393 | 0.675 (0.384-1.186) | 0.172 | | | |
| 部位 | -2.105 | 0.122 (0.057-0.259) | 0.000 | -2.121 | 0.120 (0.054-0.266) | <0.001 |
| 肿瘤大小 | 1.451 | 4.269 (2.932-6.214) | 0.000 | 1.417 | 4.125 (2.526-6.735) | <0.001 |
| 核分裂象 | 1.283 | 3.609 (1.868-6.972) | 0.000 | 0.929 | 2.531 (1.226-5.225) | 0.012 |
| NIH 分级 | 1.813 | 6.127 (3.253-11.541) | 0.000 | | | |
| 疾病相关生存 | | | | | | |
| 年龄 | 0.387 | 1.472 (0.748-2.898) | 0.263 | 0.758 | 2.134 (1.040-4.382) | 0.039 |
| 性别 | 0.279 | 1.322 (0.668-2.614) | 0.423 | | | |
| 部位 | -0.717 | 0.488 (0.236-1.011) | 0.049 | -1.065 | 0.345 (0.164-0.726) | 0.005 |
| 肿瘤大小 | 1.297 | 3.658 (2.304-5.808) | 0.000 | 1.386 | 3.999 (2.408-6.642) | <0.001 |
| 核分裂象 | 1.202 | 3.328 (1.574-7.033) | 0.002 | | | |
| NIH 分级 | 1.094 | 2.985 (1.820-4.895) | 0.000 | | | |

由于十二指肠特殊的解剖结构，对此类 GIST 的外科切除一直具有挑战性^[210]。术前需综合考量其肿瘤大小、部位和邻近器官浸润，避免术中肿瘤破裂并尽量保证阴性切缘^[8, 222-224]。部分研究建议将 PD 作为十二指肠 GIST 的常规术式，因为扩大切除可以保证胰十二指肠区域的切缘阴性从而达到较好的生存^[222, 225, 226]。另一方面，LR 操作简单，可以明显的减少围手术期并发症，且患者的生存获益与接受 PD 的患者相当^[226, 227]或更好^[228]。一篇 meta 分析也建议将 LR 作为首选术式，因为 LR 可以带来更低的并发症和更好的肿瘤学结果^[229]。但是以上结果均建立在小样本研究的基础上。本研究中，PD 主要对肿瘤较大、NIH 分级更高以及肿瘤位于降段的患者实施。虽然接受 PD 的患者预后较差，但多因素结果显示手术方式并不是独立的预后因素。PD 导致较差预后的现象可能与接受该种术式的患者的 NIH 分级较高有关。

实际上，对于 LR 和 PD 的争议，主要是针对十二指肠降段 GIST 而言。本研究

中，PD 主要对降段 GIST 患者实施。由于降段的特殊解剖结构，我们进一步分析比较了手术方式对降段 GIST 的影响。结果显示，接受 PD 的降段 GIST 具有更大的肿瘤和更差的预后，但是多因素分析显示手术方式并不是影响降段 GIST 预后的独立危险因素。

虽然本研究显示手术方式不影响患者预后，但此结论尚需谨慎讨论。比如，当肿瘤太大或过于靠近复杂的解剖区域时，只有 PD 才可能达到 R0 切除。因此，脱离肿瘤大小和部位来讨论手术方式对患者的影响并没有实际意义，只有当肿瘤不是特别大且远离特殊的解剖结构时，二者才可以进行比较。但是，目前并没有此类研究。未能提供更精确的肿瘤部位以及胰十二指肠区域的浸润情况也是本项研究的不足。

除了肿瘤大小和核分裂象，肿瘤部位也是 GIST 的一个独立预后影响因子^[69]。在改良版 NIH 分级系统中，GIST 被分类为“胃”和“非胃”，十二指肠并没有作为一个单独的部位参与到 GIST 的复发风险预测中^[14]。目前，比较十二指肠 GIST 与其他部位 GIST 预后的研究非常少^[177]。因此在本研究中，我们比较了十二指肠 GIST 与胃 GIST 的预后，结果显示十二指肠 GIST 的 DFS 和 DSS 均比胃 GIST 差。

综上所述，接受 LR 的十二指肠 GIST 患者较多，PD 主要对肿瘤更大或 GIST 位于降段的患者实施，但手术方式不是十二指肠 GIST 的独立预后危险因素。十二指肠 GIST 的预后比胃 GIST 差。

本研究有以下几点不足：1. 这是一个回顾性研究，存在一定局限性；2. 基因突变信息缺失较多或者没有检测；3. 胰十二指肠区域浸润情况缺失，可能会对结果造成一定偏倚；4. 由于其他部位 GIST 样本量的限制，本研究仅将十二指肠 GIST 与胃 GIST 进行了比较。

第四部分 胃 GIST 合并胃癌

1 研究资料

2010年5月至2015年11月期间,共有312例胃GIST患者在西京医院消化外科确诊并接受治疗。纳入标准如下:1.只合并胃癌;2.无远处转移;3.无术中肿瘤破裂;4.R0切除;5.无术前辅助治疗;6.完整随访资料。最终纳入241例胃GIST患者,其中24例合并胃癌,217例患者未合并胃癌。

胃癌患者纳入标准如下:1.未合并其他肿瘤;2.无远处转移;3.R0切除;4.无术前放化疗;5.完整随访资料。最终纳入3385例胃癌患者。

收集的临床病理资料有:GIST:年龄、性别、GIST部位、肿瘤大小、组织类型、核分裂象、Ki-67指数、出血、溃疡、坏死、基因突变、免疫组化、NIH分级和术后辅助治疗;胃癌:年龄、性别、胃癌部位、肿瘤大小、分化程度、T分期、N分期和TNM分期。术前体征包括:腹痛、腹胀、出血以及其他(疲劳、咳嗽、呼吸困难、发热和呕吐等)。

2 统计方法

统计学分析采用SPSS 22.0软件进行。计量资料表示为均值±标准差,计数资料分析采用卡方检验或Fisher确切概率法。生存曲线采用Kaplan-Meier法分析并运用Log-rank检验进行比较。运用COX比例风险回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

合并胃癌与未合并胃癌的胃GIST患者的临床病理资料比较见表1。在241例患者中,男性有126例,女性有115例;平均年龄为57.5岁,中位年龄是58岁。其中,24例合并有胃癌,217例为原发胃GIST。与原发胃GIST患者相比,合并胃癌组患者年龄偏大(>60 岁,66.7% vs 39.6%, $P=0.011$)且男性居多、肿瘤更小、核分裂象和Ki-67指数以及NIH分级更低、溃疡更少、DOG-1阳性率更低($P<0.05$)。

表 1 合并胃癌组与未合并胃癌组患者临床病理资料的比较

| 临床资料 | 合并胃癌组 (24 例) | 未合并胃癌组 (217 例) | P 值 |
|-------------|--------------|----------------|--------|
| 年龄 | | | 0.011 |
| ≤ 60 岁 | 8 (33.3%) | 131 (60.4%) | |
| > 60 岁 | 16 (66.7%) | 86 (39.6%) | |
| 性别 | | | <0.001 |
| 男 | 21 (87.5%) | 105 (48.4%) | |
| 女 | 3 (12.5%) | 112 (51.6%) | |
| GIST 部位 | | | 0.193 |
| 近端 | 9 (39.1%) | 120 (58.0%) | |
| 中部 | 11 (47.8%) | 63 (30.4%) | |
| 远端 | 3 (13.0%) | 24 (11.6%) | |
| 肿瘤大小 | | | <0.001 |
| ≤ 2 cm | 21 (87.5%) | 61 (28.2%) | |
| 2-5 cm | 3 (12.5%) | 82 (38.0%) | |
| 5-10 cm | 0 | 60 (27.8%) | |
| > 10 cm | 0 | 13 (6.0%) | |
| 组织类型 | | | 0.553 |
| 梭形细胞型 | 17 (100.0%) | 200 (93.5%) | |
| 上皮样细胞 / 混合型 | 0 | 12 (0.9%) | |
| 核分裂象 | | | 0.002 |
| ≤ 5/50 HPF | 14 (93.3%) | 112 (54.1%) | |
| > 5/50 HPF | 1 (6.7%) | 95 (45.9%) | |
| Ki-67 指数 | | | 0.009 |
| ≤ 5% | 19 (95.0%) | 142 (66.7%) | |
| > 5% | 1 (5.0%) | 71 (33.3%) | |
| 出血 | | | 0.217 |
| 是 | 0 | 13 (6.0%) | |
| 否 | 24 (100.0%) | 203 (94.0%) | |
| 溃疡 | | | <0.001 |
| 是 | 0 | 69 (36.5%) | |
| 否 | 24 (100.0%) | 120 (63.5%) | |
| 坏死 | | | 0.939 |
| 是 | 2 (8.3%) | 19 (8.8%) | |
| 否 | 22 (91.7%) | 197 (91.2%) | |
| 基因突变 | | | 0.216 |
| KIT | 6 (54.5%) | 59 (77.6%) | |
| PDGFRA | 1 (9.1%) | 2 (2.6%) | |

| | | | |
|----------|-------------|-------------|--------|
| 野生型 | 4 (36.4%) | 15 (19.7%) | |
| 免疫组化 | | | |
| CD117 阳性 | 23 (95.8%) | 214 (99.5%) | 0.059 |
| CD34 阳性 | 24 (100.0%) | 208 (96.7%) | 0.370 |
| DOG-1 阳性 | 19 (90.5%) | 193 (98.5%) | 0.020 |
| NIH 分级 | | | <0.001 |
| 极低危 | 11 (64.7%) | 45 (21.7%) | |
| 低危 | 6 (35.3%) | 53 (25.6%) | |
| 中危 | 0 | 57 (27.5%) | |
| 高危 | 0 | 52 (25.1%) | |
| 术后辅助治疗 | | | 0.008 |
| 是 | 0 | 50 (23.0%) | |
| 否 | 24 (100.0%) | 167 (77.0%) | |

表 2 合并组与未合并组患者术前症状比较

| 术前症状 | 合并胃癌组 (24 例) | 未合并胃癌组 (217 例) | P 值 |
|------|--------------|----------------|--------|
| 腹痛 | 9 (37.5%) | 98 (45.2%) | 0.473 |
| 腹胀 | 10 (41.7%) | 77 (35.5%) | 0.550 |
| 贫血 | 2 (8.3%) | 51 (23.5%) | 0.089 |
| 其他 | 16 (66.6%) | 49 (22.6%) | <0.001 |
| 患者总数 | 22 (91.7%) | 182 (83.9%) | 0.315 |

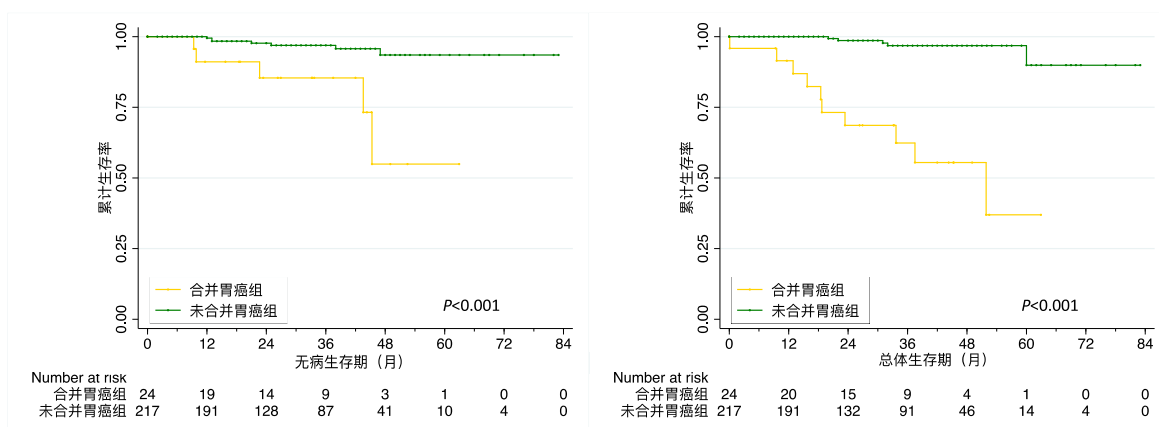


图 1 合并胃癌与未合并胃癌的胃 GIST 患者的生存比较

表 2 比较了合并胃癌与未合并胃癌患者的术前体征，两组中术前阳性体征的患者总数并没有统计学差异 (91.7% vs 83.9%, $P=0.315$)。我们进一步比较了两组患者的

生存,单因素分析(表3)显示,合并胃癌是影响胃GIST的DFS和总体生存(overall survival, OS)的危险因素($P<0.05$)。如图1所示,合并胃癌组患者的3年、5年DFS和OS显著比未合并胃癌组患者差(DFS:3年:85.4% vs 96.9%, $P=0.009$;5年:54.9% vs 93.5%, $P<0.001$. OS:3年:64.0% vs 96.8%, $P<0.001$;5年:37.9 vs 89.9%, $P<0.001$)。多因素分析(表4)显示,合并胃癌是影响胃GIST患者的DFS和OS的独立预后因素($P<0.001$)。

表3 胃GIST的单因素分析

| 临床资料 | β 值 | HR (95% CI) | P 值 |
|----------------|-----------|----------------------|--------|
| 无病生存 | | | |
| 年龄 | -0.871 | 0.419 (0.113-1.547) | 0.192 |
| 性别 | -4.054 | 0.017 (0.000-1.847) | 0.089 |
| 是否合并胃癌 | -1.918 | 0.147 (0.046-0.465) | 0.001 |
| GIST 部位 | | | |
| 近端 VS 远端 | 1.069 | 1.478 (0.182-12.018) | 0.715 |
| 中部 VS 远端 | 1.119 | 1.269 (0.142-11.374) | 0.831 |
| 肿瘤大小 | 0.820 | 2.270 (1.183-4.356) | 0.014 |
| 组织类型 | 0.440 | 1.553 (0.550-4.384) | 0.406 |
| 核分裂象 | 0.482 | 1.619 (0.464-5.656) | 0.450 |
| Ki-67 指数 | 0.058 | 1.060 (1.004-1.119) | 0.036 |
| NIH 分级 | 0.485 | 1.624 (0.871-3.031) | 1.624 |
| 术后辅助治疗 | 1.192 | 3.295 (1.039-10.453) | 0.043 |
| 总体生存 | | | |
| 年龄 | 0.102 | 1.107 (1.049-1.169) | <0.001 |
| 性别 | -1.576 | 0.207 (0.046-0.927) | 0.040 |
| 是否合并胃癌 | -2.753 | 0.064 (0.021-0.191) | <0.001 |
| GIST 部位 | | | |
| 近端 VS 远端 | -0.225 | 0.799 (0.161-3.957) | 0.783 |
| 中部 VS 远端 | 0.094 | 1.099 (0.218-5.545) | 0.909 |
| 肿瘤大小 | -0.218 | 0.804 (0.437-1.481) | 0.484 |
| 组织类型 | 0.538 | 1.712 (0.606-4.836) | 0.310 |
| 核分裂象 | 0.355 | 1.426 (0.411-4.954) | 0.576 |
| Ki-67 指数 | 0.051 | 1.053 (0.987-1.123) | 0.116 |
| NIH 分级 | 0.051 | 1.052 (0.603-1.836) | 0.858 |
| 术后辅助治疗 | -0.568 | 0.567 (0.124-2.588) | 0.464 |

表 4 胃 GIST 的多因素分析

| 临床资料 | β 值 | HR (95% CI) | P 值 |
|-------------|-----------|----------------------|--------|
| 无病生存 | | | |
| 是否合并胃癌 | -4.809 | 0.008 (0.001-0.082) | <0.001 |
| 肿瘤大小 | 1.718 | 5.573 (1.818-17.085) | 0.003 |
| Ki-67 指数 | 0.827 | 2.286 (0.533-9.806) | 0.266 |
| 术后辅助治疗 | 1.216 | 3.374 (0.595-19.129) | 0.170 |
| 总体生存 | | | |
| 年龄 | 0.079 | 1.082 (1.021-1.147) | 0.008 |
| 性别 | -0.482 | 0.617 (0.114-3.351) | 0.576 |
| 是否合并胃癌 | -2.264 | 0.104 (0.031-0.354) | <0.001 |

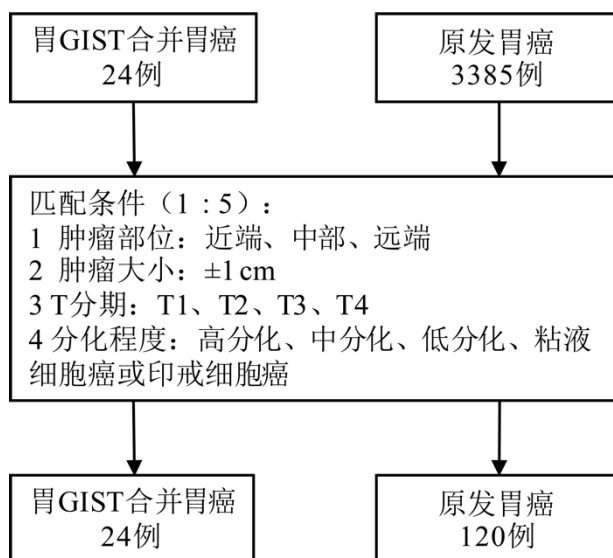


图 2 匹配流程图

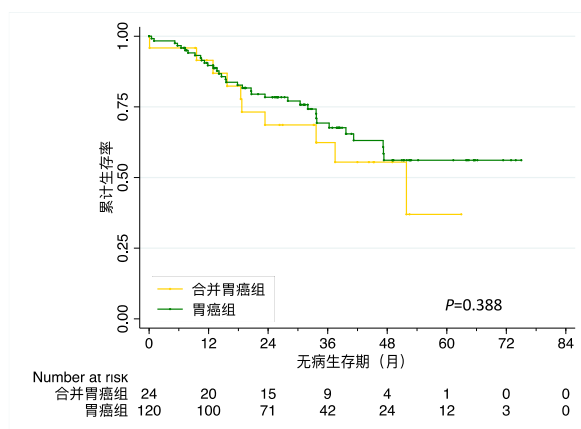


图 3 合并胃癌组与胃癌组患者的生存比较

表 5 合并胃癌组与胃癌组患者配对之后临床病理资料的比较

| 临床资料 | 合并胃癌组 (24 例) | 胃癌组 (120 例) | P 值 |
|-------------|--------------|-------------|-------|
| 年龄 | | | 0.086 |
| ≤ 60 岁 | 8 (33.3%) | 63 (52.5%) | |
| > 60 岁 | 16 (66.7%) | 57 (47.5%) | |
| 性别 | | | 0.568 |
| 男 | 21(87.5%) | 96 (80.0%) | |
| 女 | 3 (12.5%) | 24 (20.0%) | |
| 胃癌部位 | | | 1.000 |
| 近端 | 14 (58.3%) | 70 (58.3%) | |
| 中部 | 2 (8.3%) | 10 (8.3%) | |
| 远端 | 8 (33.3%) | 40 (33.3%) | |
| 肿瘤大小 | | | 1.000 |
| ≤ 3 cm | 10 (41.7%) | 50 (41.7%) | |
| 3.1-6 cm | 9 (37.5%) | 45 (37.5%) | |
| > 6 cm | 5 (20.8%) | 25 (20.8%) | |
| 组织类型 | | | 1.000 |
| 高分化 | 9 (37.5%) | 45 (37.5%) | |
| 中分化 | 6 (25.0%) | 30 (25.0%) | |
| 低分化 | 8 (33.3%) | 40 (33.3%) | |
| 粘液细胞癌或印戒细胞癌 | 1 (4.2%) | 5 (4.2%) | |
| T 分期 | | | 1.000 |
| T1 | 6 (25.0%) | 30 (25.0%) | |
| T2 | 6 (25.0%) | 30 (25.0%) | |
| T3 | 10 (41.7%) | 50 (41.7%) | |
| T4 | 2 (8.3%) | 10 (8.3%) | |
| N 分期 | | | 0.065 |
| N0 | 8 (33.3%) | 58 (48.3%) | |
| N1 | 7 (29.2%) | 15 (12.5%) | |
| N2 | 8 (33.3%) | 28 (23.3%) | |
| N3 | 1 (4.2%) | 19 (15.8%) | |
| TNM 分期 | | | 0.695 |
| I | 7 (29.2%) | 44 (36.7%) | |
| II | 9 (37.5%) | 35 (29.2%) | |
| III | 8 (33.3%) | 41 (34.2%) | |

如图 2 所示, 通过 gmatch 匹配胃癌的部位、肿瘤大小、T 分期和分化程度, 我

们比较了 24 例合并胃癌的胃 GIST 和 120 例原发胃癌的预后 (1:5 匹配), 两组间的临床病理资料没有差异 (表 5)。生存分析 (图 3) 显示, 两组患者的 OS 并无差异 (37.9% vs 57.6%, $P=0.474$)。

4 讨论

既往文献报道, GIST 合并恶性肿瘤的发病率约为 2.95-33%, 一项纳入了 14 篇文献的 meta 分析显示将近 9.2% 的 GIST 患者合并有其他恶性肿瘤, 其中约有 4.7% (228/4813) 的合并肿瘤是胃肠道肿瘤^[230-234]。本研究发现胃 GIST 合并胃癌的发病率约为 9.96% (24/241)。

有文献报道, 合并恶性肿瘤的主要是老年 GIST 患者^[235]。Shen 等^[236]发现 60 岁以上的老年 GIST 患者合并恶性肿瘤的发病率约为 37.89%, 高于上述的总体发病率。与此相同, 本研究中 66.7% (16/24) 的合并胃癌患者年龄大于 60 岁。多因素分析显示, 年龄是胃 GIST 患者 OS 的独立预后因素。但是, 也有文献指出, 年龄与预后并无直接关联^[236]。Tham 等^[237]报道 65 岁以上的老年患者与年轻患者具有一样的生存。因此, 年龄对 GIST 患者的预后影响还需要进一步研究。有趣的是, 本研究中合并胃癌的胃 GIST 患者以男性居多。因此, 临床上应该对老年男性的 GIST 患者施以更多关注。

合并其他恶性肿瘤的 GIST 的术前诊断异常困难, Zhang 等^[238]报道只有约 12.5% (4/32) 的患者可以在术前成功诊断。CT 和内镜检查是进行此类术前鉴别诊断的常规手段^[239]。由于合并胃 GIST 的癌灶较小, 因此它的症状经常经常被胃癌所掩盖^[240]。而且, 胃 GIST 还有可能在术中被误诊为淋巴结转移^[241]。据报道, 胃 GIST 合并胃癌的术前确诊率只有 2.4% (1/42)^[240]。在本研究中, 与既往文献结果一致, 未合并胃癌的胃 GIST 与合并胃癌的胃 GIST 患者的术前体征并无差别, 合并胃 GIST 的术前确诊率为 0% (0/24)。考虑到其发病率, 胃癌合并胃 GIST 的实际术前确诊率会更低。

有文献报道, 小 GIST 的增殖潜能较低^[242], 而合并其他恶性肿瘤的 GIST 一般小于 2 cm^[234, 241, 243]。Yan 等^[244]报道了 15 例胃 GIST 合并胃癌的病例, 其中 14 例的肿瘤小于 2 cm。于此类似, 本研究中, 合并胃癌的胃 GIST 的平均大小为 1.19 ± 1.08 cm, 其中 93.3% (21/24) 的 GIST 肿瘤小于 2 cm, 93.3% 的 GIST 核分裂象指数小于

5/50HPF, 95.0%的 GIST 的 Ki-67 指数小于 5%, 且 24 例 GIST 全部为 NIH 低危或极低危。事实上, 小于 2 cm 的 GIST 被认为预后良好^[245]。本研究中, 24 例合并胃癌的胃 GIST 患者的复发率为 0%。即便如此, 一些外科医生出于对恶性转化的考虑, 仍然建议对合并其他恶性肿瘤的 GIST 进行手术切除^[246]。另外, 二次手术操作的复杂性也使得医生们在发现合并 GIST 的时候选择立即切除^[244]。

大部分 GIST 都具有 CD117 和 CD34 的免疫阳性表型, 但是 Lin 等发现合并胃癌的胃 GIST 的 CD117 和 CD34 阳性率会降低^[240]。但本研究却发现合并胃癌的胃 GIST 其 DOG-1 的阳性率出现了下降。因此, 免疫表型与合并胃癌的胃 GIST 的关系还需要进一步研究。

既往文献报道中, 胃 GIST 的 5 年 OS 生存率从 42%到 75.9%不等^[247, 248], 得益于手术技巧的不断改进和伊马替尼的术后辅助治疗, GIST 患者的生存得到了显著提高。但是, 合并胃癌的胃 GIST 的 OS 生存率却只有 57.8%, 中位生存只有 36 个月^[246]。据报道, 合并胃癌的胃 GIST 的 5 年 OS 生存率显著低于原发的胃 GIST^[240]。在本研究中, 合并胃癌的胃 GIST 的 5 年 DFS 和 OS 也比原发胃 GIST 差。我们通过对胃癌的临床病理资料(部位, 肿瘤大小, T 分期, 分化程度)的 gmatch 匹配, 进一步比较了合并胃癌的胃 GIST 与原发胃癌的预后。结果显示, 两组患者的 OS 并无差异。该结果提示合并胃癌的胃 GIST 的较差的预后可能主要有由胃癌导致, 而 GIST 在该过程中发挥的作用很小。

综上所述, 胃 GIST 合并胃癌主要发生于老年男性患者, 其肿瘤较小, 核分裂象指数和 NIH 分级较低。合并胃癌的胃 GIST 的 DFS 和 OS 比未合并胃癌的胃 GIST 差, 但 OS 与原发胃癌相当。

本研究有几点不足之处: 1. 这是一个回顾性研究, 存在一定局限性; 2. 合并胃癌的胃 GIST 的样本量不是很大; 3. 本研究并未讨论合并其他恶性肿瘤的情况。

小 结

GIST 的复发风险预测一直是一大难点，尤其是发病率较低的罕见部位 GIST。本文通过分析肝脏 GIST、胰腺 GIST、十二指肠 GIST 以及合并胃癌的胃 GIST 患者的临床病理特征和预后，得出以下结论：

1. 与胃 GIST 相比，肝脏 GIST 肿瘤更大、复发风险更高，预后更差。
2. 胰腺 GIST 主要发生于胰头，核分裂象指数是其 DFS 的预后危险因素。与胃 GIST 相比，胰腺 GIST 的 DFS 更差，但 DSS 无差异。
3. 接受 LR 的十二指肠 GIST 患者较多，PD 主要对肿瘤更大或 GIST 位于降段的患者实施，但手术方式不是十二指肠 GIST 的独立预后危险因素。十二指肠 GIST 的预后比胃 GIST 差。
4. 胃 GIST 合并胃癌主要发生于老年男性患者，其肿瘤较小，核分裂象指数和 NIH 分级较低。合并胃癌的胃 GIST 的 DFS 和 OS 比未合并胃癌的胃 GIST 差，但 OS 与原发胃癌相当。

本研究有以下几点不足之处：

1. 本研究是回顾性研究，存在一定局限性；
2. 部分数据缺失，比如基因突变信息；
3. 受肝脏 GIST、胰腺 GIST 和合并胃癌的胃 GIST 的样本量限制，其结果可能会导致一定偏倚。
4. 由于小肠和结直肠 GIST 的样本量限制，本研究中所有特殊部位的 GIST 只与胃 GIST 进行了比较。

参考文献

1. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(12): 865-878.
2. Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(8): 865-873.
3. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Decouvelaere AV, Peoc'h M, Istier L, Chalabreysse P, Muller C, Alberti L, Bringuier PP, Scoazec JY, Schott AM, Bergeron C, Cellier D, Blay JY, Ray-Coquard I. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e20294.
4. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, Marcheselli L, Luppi G, Federico M. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 230.
5. 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.
6. Lv M, Wu C, Zheng Y, Zhao N. Incidence and survival analysis of gastrointestinal stromal tumors in shanghai: a population-based study from 2001 to 2010[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 2014: 834136.
7. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 265-274.
8. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours[J]. *Br J Surg*, 2003, 90(10): 1178-1186.

9. Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. Approval summary: imatinib mesylate in the adjuvant treatment of malignant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Oncologist*, 2010, 15(3): 300-307.
10. Cohen MH, Johnson JR, Justice R, Pazdur R. Approval summary: imatinib mesylate for one or three years in the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Oncologist*, 2012, 17(7): 992-997.
11. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gonen M, Liau KH, Maki RG, Singer S, Besmer P, Brennan MF, Antonescu CR. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST)[J]. *Cancer*, 2008, 112(3): 608-615.
12. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23(2): 70-83.
13. Feng F, Tian Y, Liu Z, Xu G, Liu S, Guo M, Lian X, Fan D, Zhang H. Clinicopathologic Features and Clinical Outcomes of Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumor: Evaluation of a Pooled Case Series[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(2): e2446.
14. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10): 1411-1419.
15. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis[J]. *Am J Surg Pathol*, 1983, 7(6): 507-519.
16. 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[J]. *Science*, 1998, 279(5350): 577-580.
17. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Demetri G, Xiao S, Singer S, Fletcher CD, Fletcher JA. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(3): 791-795.
18. 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[J]. *Science*, 2003, 299(5607): 708-710.

19. 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[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(3): 660-667.
20. O'Brien KM, Orlow I, Antonescu CR, Ballman K, McCall L, DeMatteo R, Engel LS. Gastrointestinal stromal tumors, somatic mutations and candidate genetic risk variants[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62119.
21. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. *Lancet*, 2007, 369(9574): 1731-1741.
22. Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors[J]. *Virchows Arch*, 2010, 456(2): 111-127.
23. Miranda C, Nucifora M, Molinari F, Conca E, Anania MC, Bordoni A, Saletti P, Mazzucchelli L, Pilotti S, Pierotti MA, Tamborini E, Greco A, Frattini M. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6): 1769-1776.
24. Agaram NP, Wong GC, Guo T, Maki RG, Singer S, Dematteo RP, Besmer P, Antonescu CR. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47(10): 853-859.
25. Wagner AJ, Remillard SP, Zhang YX, Doyle LA, George S, Hornick JL. Loss of expression of SDHA predicts SDHA mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(2): 289-294.
26. Doyle LA, Nelson D, Heinrich MC, Corless CL, Hornick JL. Loss of succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) expression is limited to a distinctive subset of gastric wild-type gastrointestinal stromal tumours: a comprehensive genotype-phenotype correlation study[J]. *Histopathology*, 2012, 61(5): 801-809.
27. Celestino R, Lima J, Faustino A, Vinagre J, Maximo V, Gouveia A, Soares P, Lopes JM. Molecular alterations and expression of succinate dehydrogenase complex in wild-type KIT/PDGFR α /BRAF gastrointestinal stromal tumors[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(5): 503-510.
28. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal

pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal[J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(5): 1259-1269.

29. 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[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 459-465.

30. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT)[J]. *Mod Pathol*, 2000, 13(10): 1134-1142.

31. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, Taniere P, Seddon B, Toffolatti L, Sartor C, Hogendoorn PC, Sciot R, Van Glabbeke M, Verweij J, Blay JY, Hohenberger P, Flanagan A, Dei Tos AP. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours[J]. *Histopathology*, 2010, 57(2): 259-270.

32. Fujimoto Y, Akiyoshi T, Konishi T, Nagayama S, Fukunaga Y, Ueno M. Laparoscopic sphincter-preserving surgery (intersphincteric resection) after neoadjuvant imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the rectum[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2014, 29(1): 111-116.

33. 中国 CSCO 胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识 (2013 年版) [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(4): 393-398.

34. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K, American College of Surgeons Oncology Group Intergroup Adjuvant GST. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9669): 1097-1104.

35. Bhoy T, Lalwani S, Mistry J, Varma V, Kumaran V, Nundy S, Mehta N. Primary hepatic gastrointestinal stromal tumor[J]. *Trop Gastroenterol*, 2014, 35(4): 252-253.

36. De Chiara A, De Rosa V, Lastoria S, Franco R, Botti G, Iaffaioli VR, Apice G. Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver with lung metastases successfully treated with

- STI-571 (imatinib mesylate)[J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 498-501.
37. Hu X, Forster J, Damjanov I. Primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the liver[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2003, 127(12): 1606-1608.
38. Kim HO, Kim JE, Bae KS, Choi BH, Jeong CY, Lee JS. Imaging findings of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the liver[J]. *Jpn J Radiol*, 2014, 32(6): 365-370.
39. Li ZY, Liang QL, Chen GQ, Zhou Y, Liu QL. Extra-gastrointestinal stromal tumor of the liver diagnosed by ultrasound-guided fine needle aspiration cytology: a case report and review of the literature[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(2): 392-397.
40. Lin XK, Zhang Q, Yang WL, Shou CH, Liu XS, Sun JY, Yu JR. Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver treated with sequential therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(8): 2573-2576.
41. Louis AR, Singh S, Gupta SK, Sharma A. Primary GIST of the liver masquerading as primary intra-abdominal tumour: a rare extra-gastrointestinal stromal tumour (EGIST) of the liver[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2014, 45(3): 392-394.
42. Luo XL, Liu D, Yang JJ, Zheng MW, Zhang J, Zhou XD. Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver: a case report[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(29): 3704-3707.
43. Mao L, Chen J, Liu Z, Liu CJ, Tang M, Qiu YD. Extracorporeal hepatic resection and autotransplantation for primary gastrointestinal stromal tumor of the liver[J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(1): 174-178.
44. Ochiai T, Sonoyama T, Kikuchi S, Ikoma H, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Kikuchi S, Fujiwara H, Okamoto K, Sakakura C, Kokuba Y, Taniguchi H, Otsuji E. Primary large gastrointestinal stromal tumor of the liver: report of a case[J]. *Surg Today*, 2009, 39(7): 633-636.
45. Su YY, Chiang NJ, Wu CC, Chen LT. Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver in an anorectal melanoma survivor: A case report[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(4): 2366-2370.
46. Zhou B, Zhang M, Yan S, Zheng S. Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver: report of a case[J]. *Surg Today*, 2014, 44(6): 1142-1146.
47. 蔡世江, 敬勇, 李琪桂. 肝胃肠外间质瘤误诊 1 例报告[J]. *中国伤残医学*, 2013,

(06): 449-450.

48. 胡兴荣. 原发性肝脏恶性间质瘤一例[J]. 中华消化外科杂志, 2008, 7(1): 74-74.
49. 胡智强. 巨大肝脏恶性间质瘤 1 例报告[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27(5): 417-417.
50. 卢翼. 肝脏原发性恶性间质瘤 1 例[J]. 实用放射学杂志, 2013, 29(8): 1368-1369.
51. 任师颜. 肝脏原发性胃肠间质瘤一例[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(46): 3311-3311.
52. 吴培平. 肝脏巨大间质瘤 1 例[J]. 西南国防医药, 2012, 22(2): 197-197.
53. 肖大伟. CT 误诊肝脏胃肠道间质瘤 1 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(11): 2140-2141.
54. 薛永杰. 肝原发性胃肠间质瘤 1 例[J]. 肿瘤学杂志, 2013, (2): 159-160.
55. 杨艳丽. 原发性肝脏间质瘤 1 例报告并文献复习[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(12): 2432-2434.
56. 王玉丹. 《请您诊断》病例 34 答案: 原发性肝间质瘤并多发性转移[J]. 放射学实践, 2009, 24(12): 1396-1398.
57. Huizinga JD, Faussone-Pellegrini MS. About the presence of interstitial cells of Cajal outside the musculature of the gastrointestinal tract[J]. J Cell Mol Med, 2005, 9(2): 468-473.
58. Rusu MC, Pop F, Hostiu S, Curca GC, Streinu-Cercel A. Extrahepatic and intrahepatic human portal interstitial Cajal cells[J]. Anat Rec (Hoboken), 2011, 294(8): 1382-1392.
59. Rusu MC, Duta I, Didilescu AC, Vrapciu AD, Hostiu S, Anton E. Precursor and interstitial Cajal cells in the human embryo liver[J]. Rom J Morphol Embryol, 2014, 55(2): 291-296.
60. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival[J]. Ann Surg, 2000, 231(1): 51-58.
61. Zhu J, Yang Y, Zhou L, Jiang M, Hou M. A long-term follow-up of the imatinib mesylate treatment for the patients with recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST): the liver metastasis and the outcome[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 199.
62. Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charnsangavej C. Gastrointestinal

stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib[J]. *Radiographics*, 2006, 26(2): 481-495.

63. Vanel D, Albiter M, Shapeero L, Le Cesne A, Bonvalot S, Le Pechoux C, Terrier P, Petrow P, Caillet H, Dromain C. Role of computed tomography in the follow-up of hepatic and peritoneal metastases of GIST under imatinib mesylate treatment: a prospective study of 54 patients[J]. *Eur J Radiol*, 2005, 54(1): 118-123.

64. Hodges K, Kennedy L, Meng F, Alpini G, Francis H. Mast cells, disease and gastrointestinal cancer: A comprehensive review of recent findings[J]. *Transl Gastrointest Cancer*, 2012, 1(2): 138-150.

65. Mastoraki A, Toliaki E, Chrisovergi E, Mastoraki S, Papanikolaou IS, Danias N, Smyrniotis V, Arkadopoulos N. Metastatic Liver Disease Associated with Gastrointestinal Stromal Tumors: Controversies in Diagnostic and Therapeutic Approach[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(3): 237-242.

66. Gao YN, Jiang GQ, Liu JX, Tang WS, Chen LZ. Preoperational misdiagnosis of extragastrointestinal stromal tumors as ovarian cancer: report of three cases with literature review[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2005, 40(5): 339-341.

67. Zhao X, Yue C. Gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2012, 3(3): 189-208.

68. Huang RX, Xiang P, Huang C. Gastrointestinal stromal tumors: current translational research and management modalities[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(20): 3076-3085.

69. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Limon J, Siedlecki J, Grzesiakowska U, Kakol M, Osuch C, Polkowski M, Gluszek S, Zurawski Z, Ruka W. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(7): 2018-2027.

70. Stanek M, Pedziwiatr M, Matlok M, Budzynski A. Laparoscopic removal of gastrointestinal stromal tumors of uncinat process of pancreas[J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2015, 10(2): 311-315.

71. Joseph P, Goyal R, Bansal P, Parmar R, Dutt S. Pancreatic extra-gastrointestinal stromal

tumour with documentation of C-kit mutation: a case report[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(4): ED17-18.

72. Aziret M, Cetinkunar S, Aktas E, Irkorucu O, Bali I, Erdem H. Pancreatic Gastrointestinal Stromal Tumor after Upper Gastrointestinal Hemorrhage and Performance of Whipple Procedure: A Case Report and Literature Review[J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16: 509-513.

73. Tian YT, Liu H, Shi SS, Xie YB, Xu Q, Zhang JW, Zhao DB, Wang CF, Chen YT. Malignant extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: report of two cases and review of the literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(3): 863-868.

74. Hansen Cde A, Jose FF, Caluz NP. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) mistaken for pancreatic pseudocyst - case report and literature review[J]. *Clin Case Rep*, 2014, 2(5): 197-200.

75. Beltrame V, Gruppo M, Pastorelli D, Pizzi S, Merigliano S, Sperti C. Extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report and review of the literature[J]. *World journal of surgical oncology*, 2014, 12: 105.

76. Ambrosio MR, Rocca BJ, Mastrogiulio MG, Pesci A, De Martino A, Mazzei MA, Volterrani L, Arcuri F, Cintorino M, Tripodi SA. Cystic gastrointestinal stromal tumors of the pancreas simulating cystoadenocarcinoma. Report of three cases and short review of the literature[J]. *Histol Histopathol*, 2014, 29(12): 1583-1591.

77. Akbulut S, Yavuz RD, Otan E, Hatipoglu S. Pancreatic extragastrointestinal stromal tumor: A case report and comprehensive literature review[J]. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014, 6(9): 175-182.

78. Soufi M, Bouziane M, Massrouri R, Chad B. Pancreatic GIST with pancreas divisum: A new entity[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2013, 4(1): 68-71.

79. Serin KR, Keskin M, Gulluoglu M, Emre A. An atypically localized gastrointestinal stromal tumor: a case report of pancreas gastrointestinal stromal tumor[J]. *Ulus Cerrahi Derg*, 2013, 29(1): 42-44.

80. Paklina O, Setdikova G, Voskanyan S. Extragastrointestinal stromal tumor of the pancreas: A case report. In: 25 th European congress of pathology; Lisbon; 2013.

81. Wegge J, Bartholomew DM, Burke LH, Miller LA. Pancreatic extra-gastrointestinal stromal tumour masquerading as a bleeding duodenal mass[J]. *BMJ case reports*, 2012, 2012.
82. Kim HH, Koh YS, Park EK, Seoung JS, Hur YH, Kim JC, Cho CK, Kim HJ. Primary extragastrointestinal stromal tumor arising in the pancreas: report of a case[J]. *Surg Today*, 2012, 42(4): 386-390.
83. Babu SR, Zhang Y, Su A, Wang W. Extra-Gastrointestinal Stromal Tumor Arising in the Pancreas: A Case Report and Literature Review[J]. *Journal of Gastroenterology & Hepatology Research*, 2012, 1(5).
84. Yang F, Jin C, Fu D, Ni Q. Extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: clinical characteristics, diagnosis, treatment, and outcome[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(7): 739-740.
85. Vij M, Agrawal V, Pandey R. Malignant extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas. A case report and review of literature[J]. *JOP*, 2011, 12(2): 200-204.
86. Rao RN, Vij M, Singla N, Kumar A. Malignant pancreatic extra-gastrointestinal stromal tumor diagnosed by ultrasound guided fine needle aspiration cytology. A case report with a review of the literature[J]. *JOP*, 2011, 12(3): 283-286.
87. Meng L, Fang SH, Jin M. An unusual case of pancreatic and gastric neoplasms (2010: 12b). Malignant GISTs originating from the pancreas and stomach[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(3): 663-665.
88. Cecka F, Jon B, Ferko A, Subrt Z, Nikolov DH, Tycova V. Long-term survival of a patient after resection of a gastrointestinal stromal tumor arising from the pancreas[J]. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*, 2011, 10(3): 330-332.
89. Barros A, Linhares E, Valadao M, Goncalves R, Vilhena B, Gil C, Ramos C. Extragastrointestinal stromal tumors (EGIST): a series of case reports[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2011, 58(107-108): 865-868.
90. Saif MW, Hotchkiss S, Kaley K. Gastrointestinal stromal tumors of the pancreas[J]. *JOP*, 2010, 11(4): 405-406; author reply 412.
91. Padhi S, Kongara R, Uppin SG, Uppin MS, Prayaga AK, Challa S, Nagari B, Regulagadda SA. Extragastrointestinal stromal tumor arising in the pancreas: a case report

- with a review of the literature[J]. JOP, 2010, 11(3): 244-248.
92. Crisan A, Nicoara E, Cucui V. Prolonged Fever Associated With Gastrointestinal Stromal Tumor - Case Report[J]. J Exp Med Surg Res, 2010, 17: 219-224.
93. Trabelsi A, Yacoubabid LB, Mtimet A, Abdelkrim SB, Hammedi F, Ali AB, Mokni M. Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: A case report and review of the literature[J]. North American Journal of Medical Sciences, 2009, 1(6): 324-326.
94. Pauser U, Hinz S, Merz H, Feller AC. Gastrointestinal stromal tumors with pseudocystic change mimicking a pancreatic tumor: two case reports[J]. Journal of medical case reports, 2009, 3(1): 1-4.
95. Joshi J, Rustagi T. Pancreatic Extra-Gastrointestinal Stromal Tumor: An Unusual Presentation of a Rare Diagnosis[J]. Gastrointestinal Cancer Research Gcr, 2009, (Suppl 1): S29-S30.
96. Harindhanavudhi T, Tanawuttiwat T, Pyle J, Silva R. Extra-gastrointestinal stromal tumor presenting as hemorrhagic pancreatic cyst diagnosed by EUS-FNA[J]. Jop Journal of the Pancreas, 2009, 10(10): 189-191.
97. Goh BK, Kesavan SM, Wong WK. An unusual cause of a pancreatic head tumor[J]. Gastroenterology, 2009, 137(2): e5-6.
98. Yang F, Long J, Di Y, Fu DL, Jin C, Ni QX, Zhu HG. A giant cystic lesion in the epigastric region[J]. Gut, 2008, 57(11): 1494, 1636.
99. Yan BM, Pai RK, Van DJ. Diagnosis of pancreatic gastrointestinal stromal tumor by EUS guided FNA[J]. Jop Journal of the Pancreas, 2008, 9(2): 192-196.
100. Showalter SL, Lloyd JM, Glassman DT, Berger AC. Extra-gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report and a review of the literature[J]. Archives of Surgery, 2008, 143(3): 305-308.
101. Ganesh M, Kumar S, Krishnamoorthy R, Ang Y. Rare cause of pancreatic mass responding to imatinib treatment[J]. Gastroenterology Today, 2008, 18: 50-51.
102. Pauser U, Da SM, Placke J, Klimstra DS, Klöppel G. Cellular hamartoma resembling gastrointestinal stromal tumor: a solid tumor of the pancreas expressing c-kit (CD117)[J]. Modern Pathology, 2005, 18(9): 1211-1216.

103. Krska Z, Pesková M, Povýsil C, Horejs J, Sedláčková E, Kudrnová Z. GIST of pancreas[J]. Prague Medical Report, 2005, 106(2): 201-208.
104. Daum O, Klecka J, Ferda J, Treska V, Vanecek T, Sima R, Mukensnabl P, Michal M. Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of KIT gene mutation[J]. Virchows Archiv, 2005, 446(4): 470-472.
105. Yamaura K, Kato K, Miyazawa M, Haba Y, Muramatsu A, Miyata K, Koide N. Stromal tumor of the pancreas with expression of c-kit protein: report of a case[J]. Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2004, 19(4): 467-470.
106. Neto MR, Machuca TN, Pinho RV, Yuasa LD, Bleggitorres LF. Gastrointestinal stromal tumor: report of two unusual cases[J]. Virchows Archiv, 2004, 444(6): 594.
107. Boyer C, Duvet S, Wacrenier A, Toursel H, Ernst O, L'Herminé C. Leiomyosarcoma and stromal tumor of the pancreas[J]. Journal De Radiologie, 2001, 82(12 Pt 1): 1723-1725.
108. Akbulut S, Yavuz R, Otan E, Hatipoglu S. Pancreatic extragastrointestinal stromal tumor: A case report and comprehensive literature review[J]. World J Gastrointest Surg, 2014, 6(9): 175-182.
109. Yamaura K, Kato K, Miyazawa M, Haba Y, Muramatsu A, Miyata K, Koide N. Stromal tumor of the pancreas with expression of c-kit protein: report of a case[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(4): 467-470.
110. Popescu LM, Hinescu ME, Ionescu N, Ciontea SM, Cretoiu D, Ardelean C. Interstitial cells of Cajal in pancreas[J]. J Cell Mol Med, 2005, 9(1): 169-190.
111. Wang XY, Diamant NE, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal: pacemaker cells of the pancreatic duct?[J]. Pancreas, 2011, 40(1): 137-143.
112. Gintowt A, Hac S, Dobrowolski S, Sledzinski Z. An unusual presentation of pancreatic pseudocyst mimicking cystic neoplasm of the pancreas: a case report[J]. Cases J, 2009, 2: 9138.
113. Visser BC, Yeh BM, Qayyum A, Way LW, McCulloch CE, Coakley FV. Characterization of cystic pancreatic masses: relative accuracy of CT and MRI[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189(3): 648-656.

114. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, Oya M, Akinaga R, Kubokawa M, Motomura Y, Honda K, Watanabe M, Nagaie T. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(14): 2077-2082.
115. Harindhanavudhi T, Tanawuttiwat T, Pyle J, Silva R. Extra-gastrointestinal stromal tumor presenting as hemorrhagic pancreatic cyst diagnosed by EUS-FNA[J]. *JOP*, 2009, 10(2): 189-191.
116. Yan BM, Pai RK, Van Dam J. Diagnosis of pancreatic gastrointestinal stromal tumor by EUS guided FNA[J]. *JOP*, 2008, 9(2): 192-196.
117. Valsangkar N, Sehdev A, Misra S, Zimmers TA, O'Neil BH, Koniaris LG. Current management of gastrointestinal stromal tumors: Surgery, current biomarkers, mutations, and therapy[J]. *Surgery*, 2015, 158(5): 1149-1164.
118. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 973-983.
119. Zioni T, Dizengof V, Kirshtein B. Laparoscopic resection of duodenal gastrointestinal stromal tumour[J]. *Journal of minimal access surgery*, 2016.
120. Yamamoto R, Kato S, Maru T, Ninomiya R, Ozawa F, Beck Y, Abe K, Tamaru J, Nagoshi S, Yakabi K. The Coexistence of Somatostatinoma and Gastrointestinal Stromal Tumor in the Duodenum of a Patient with Von Recklinghausen's Disease[J]. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 2016, 55(6): 617-622.
121. Valli PV, Valli C, Pfammatter T, Bauerfeind P. Life-threatening bleeding of a duodenal gastrointestinal stromal tumor in a teenager: a rare case report[J]. *Endoscopy international open*, 2016, 4(12): E1244-e1246.
122. Sugase T, Takahashi T, Nakajima K, Hirota S, Masuzawa T, Nishida T, Kimura Y, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Clinicopathological Characteristics, Surgery and Survival Outcomes of Patients with Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors[J]. *Digestion*, 2016, 94(1): 30-36.
123. Palomeque Jimenez A, Rubio Lopez J, Perez Cabrera B, Jimenez Rios JA. [Partial duodenectomy as a therapeutic option in multiple duodenal gastrointestinal stromal tumour

associated with neurofibromatosis type 1][J]. *Gastroenterologia y hepatologia*, 2016.

124. Kumar T, Gupta B, Das P, Jain D, Jain HA, Madhusudhan KS, Dash NR, Gupta SD. Combined presence of multiple gastrointestinal stromal tumors along with duodenal submucosal somatostatinoma in a patient with neurofibromatosis type 1[J]. *Indian journal of pathology & microbiology*, 2016, 59(3): 359-361.

125. Katagiri H, Sakamoto T, Shimaguchi M, Lefor AT, Kubota T, Mizokami K, Kishida A. Giant gastrointestinal stromal tumor arising from the fourth portion of the duodenum[J]. *Surgery*, 2016, 159(2): 665-667.

126. Crown A, Biehl TR, Rocha FG. Local resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors[J]. *American journal of surgery*, 2016, 211(5): 867-870.

127. Chung JC, Kim HC, Hur SM. Limited resections for duodenal gastrointestinal stromal tumors and their oncologic outcomes[J]. *Surg Today*, 2016, 46(1): 110-116.

128. Boselli C, Ciocchi R, Gemini A, Barberini F, Grassi V, Avenia S, Polistena A, Sanguinetti A, Pironi D, Santoro A, Tabola R, Avenia N. Urgency surgical treatment for duodenal GISTs: analysis of aged patients and review of the literature[J]. *Aging clinical and experimental research*, 2016.

129. Okasha HH, Amin HM, Al-Shazli M, Nabil A, Hussein H, Ezzat R. A duodenal gastrointestinal stromal tumor with a large central area of fluid and gas due to fistulization into the duodenal lumen, mimicking a large duodenal diverticulum[J]. *Endoscopic ultrasound*, 2015, 4(3): 253-256.

130. Mrak K, Liegl-Atzwanger B, Haybaeck J, Petritsch W, Mischinger HJ, Kornprat P. Surgical Management of Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors: A Case Report[J]. *Anticancer research*, 2015, 35(11): 6321-6324.

131. Mitsui Y, Kagemoto K, Itagaki T, Inoue S, Yamasaki S, Naruse K, Tamura S, Muguruma N, Takayama T. [Duodenal gastrointestinal stromal tumor (GIST) with deletion in exon 11 of c-kit treated with emergency pancreaticoduodenectomy due to massive bleeding: a case report][J]. *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology*, 2015, 112(4): 690-698.

132. Mikityanskiy Y, Marshak JE, Stavropoulos SN, Friedel DM. Images of the Month:

Excavated Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumor Diagnosed via Standard Endoscopic Biopsy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(7): 964.

133. Kumar A, Jakhmola CK, Chauhan SS, Singh A. Atypical presentation of gastrointestinal stromal tumor masquerading as a large duodenal cyst: A case report[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2015, 9: 123-126.

134. Karaahmet F, Hamamci M, Coskun Y, Akinci H, Yuksel I. Hidden duodenal gastrointestinal stromal tumor[J]. *Endoscopy*, 2015, 47 Suppl 1 UCTN: E176.

135. Jarczyk G, Bereziak L, Jackowski M. Massive gastrointestinal bleeding caused by a gastrointestinal stromal tumour of the third part of the duodenum treated by means of emergency partial duodenal resection[J]. *Przegląd gastroenterologiczny*, 2015, 10(3): 181-184.

136. Ginori A, Scaramuzzino F, Marsili S, Tripodi S. Late hepatic metastasis from a duodenal gastrointestinal stromal tumor (29 years after surgery): report of a case and review of the literature[J]. *Int J Surg Pathol*, 2015, 23(4): 317-321.

137. Castro-Pocas FM, Araujo TP, Silva JD, Lopes CA, M MS. Duodenal gastrointestinal stromal tumor and endoscopic ultrasound[J]. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 2015, 107(12): 759-760.

138. Ueda K, Hijioka M, Lee L, Igarashi H, Niina Y, Osoegawa T, Nakamura K, Takahashi S, Aishima S, Ohtsuka T, Takayanagi R, Ito T. A synchronous pancreatic neuroendocrine tumor and duodenal gastrointestinal stromal tumor[J]. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 2014, 53(21): 2483-2488.

139. Takeda Y, Nakahira S, Katsura Y, Ohmura Y, Kusama H, Kuroda Y, Goto T, Hashimoto T, Kimura K, Matsushita K, Sato Y, Morimoto Y, Ishida T, Nitta K, Kagawa Y, Okishiro M, Takeno A, Sakisaka H, Taniguchi H, Egawa C, Ohzono K, Nakatsuka S, Kato T, Tamura S. [A case of recurrent duodenal gastrointestinal stromal tumor resistant to imatinib and sunitinib, successfully treated with regorafenib][J]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*, 2014, 41(12): 1545-1547.

140. Slavik T, du Plessis J, Sparaco A, van der Merwe SW. Duodenal gastrointestinal

stromal tumor with epithelioid and neural features mimicking a primary pancreas head neuroendocrine tumor[J]. *Pancreas*, 2014, 43(3): 482-483.

141. Patil M, Sheth KA, Adarsh CK, Manjunath S, Devarbhavi H. Duodenal gastrointestinal stromal tumor presenting as massive gastrointestinal bleed[J]. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 2014, 33(2): 192-194.

142. Parisi A, Desiderio J, Trastulli S, Grassi V, Ricci F, Farinacci F, Cacurri A, Castellani E, Corsi A, Renzi C, Barberini F, D'Andrea V, Santoro A, Ciocchi R. Robotic pancreaticoduodenectomy in a case of duodenal gastrointestinal stromal tumor[J]. *World journal of surgical oncology*, 2014, 12: 372.

143. Fukuyama K, Fujikawa T, Kuramitsu S, Tanaka A. Successful treatment of bleeding large duodenal gastrointestinal stromal tumour in a patient under dual antiplatelet therapy after recent drug-eluting coronary stent implantation[J]. *BMJ case reports*, 2014, 2014.

144. Donatelli G, Vergeau BM, Roseau G, Meduri B. Unusual presentation of a gastrointestinal stromal tumor of the duodenum mimicking an inflammatory enlargement of a peripancreatic lymph node[J]. *Annals of gastroenterology : quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 2014, 27(4): 410.

145. Cheng JM, Tirumani SH, Shinagare AB, Jagannathan JP, Hornick JL, Raut CP, Ramaiya NH. MDCT of primary, locally recurrent, and metastatic duodenal gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a single institution study of 25 patients with review of literature[J]. *Clinical radiology*, 2014, 69(2): 137-144.

146. Bormann F, Wild W, Aksoy H, Dorr P, Schmeck S, Schwarzbach M. A Pancreatic Head Tumor Arising as a Duodenal GIST: A Case Report and Review of the Literature[J]. *Case reports in medicine*, 2014, 2014: 420295.

147. Shaw A, Jeffery J, Dias L, Nazir S. Duodenal wedge resection for large gastrointestinal stromal tumour presenting with life-threatening haemorrhage[J]. *Case reports in gastrointestinal medicine*, 2013, 2013: 562642.

148. Serio G, Zampatti C, Ballabio A, Ricci R, Martini M, Zurleni F. Neurofibromatosis

1 presenting with multiple duodenal GISTS associated with a somatostatin-producing D cell neoplasm[J]. *Endocrine pathology*, 2013, 24(2): 100-105.

149. Otsu H, Oki E, Kawano H, Ando K, Ito S, Sugimachi K, Saeki H, Uchiyama H, Soejima Y, Kawanaka H, Morita M, Sakaguchi Y, Kusumoto T, Ikeda T, Maehara Y. [Patient with bulky duodenum GIST became complete resection possible after primary systemic therapy: a case report][J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2013, 104(12): 585-588.

150. Ohi M, Yasuda H, Ishino Y, Katsurahara M, Saigusa S, Tanaka K, Tanaka K, Mohri Y, Inoue Y, Uchida K, Kusunoki M. Single-incision laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor arising from the duodenum[J]. *Asian journal of endoscopic surgery*, 2013, 6(4): 307-310.

151. Mouaqit O, Chbani L, Maazaz K, Amarti A, Ait Taleb K, Oussaden A. A large gastrointestinal stromal tumor of the duodenum treated by partial duodenectomy with Roux-en-Y duodenojejunostomy: a case report[J]. *Journal of medical case reports*, 2013, 7: 184.

152. Mokhtare M, Taghvaei T, Tirgar Fakheri H. Acute bleeding in duodenal gastrointestinal stromal tumor[J]. *Middle East journal of digestive diseases*, 2013, 5(1): 47-51.

153. Liang X, Yu H, Zhu LH, Wang XF, Cai XJ. Gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: surgical management and survival results[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(36): 6000-6010.

154. Inoue T, Okumura F, Fukusada S, Kachi K, Anbe K, Nishie H, Nishi Y, Mizushima T, Sano H. [Two cases of distal duodenal gastrointestinal stromal tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy][J]. *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology*, 2013, 110(12): 2112-2118.

155. Hoepfner J, Kulemann B, Marjanovic G, Bronsert P, Hopt UT. Limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors: Surgical management and clinical outcome[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2013, 5(2): 16-21.

156. Beham A, Schaefer IM, Cameron S, von Hammerstein K, Fuzesi L, Ramadori G, Ghadimi MB. Duodenal GIST: a single center experience[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(4): 581-590.

157. Acar F, Sahin M, Ugras S, Calisir A. A gastrointestinal stromal tumor of the third portion of the duodenum treated by wedge resection: A case report[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2013, 5(12): 332-336.
158. Singh S, Paul S, Khandelwal P, Khichy S. Duodenal GIST presenting as large pancreatic head mass: an uncommon presentation[J]. *Jop*, 2012, 13(6): 696-699.
159. Salas NR, Cubillo A. Resected duodenal gastrointestinal stromal tumour with an affected margin and exon 9 mutation: adjuvant therapy[J]. *Anti-cancer drugs*, 2012, 23 Suppl: S18-21.
160. Nishitai R, Manaka D, Uehara M, Hamasu S, Konishi S, Sakamoto K, Yoshino K, Kanto S, Yokoyama D, Kobayashi A, Jinzai Y, Yasuhara Y. [Long-term progression-free survival after reduction surgery and postoperative low-dose imatinib administration for multiple liver metastases of duodenal gastrointestinal stromal tumor][J]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*, 2012, 39(6): 979-982.
161. Muroi M, Ravaioli M, Del Gaudio M, Nigri G, D'Angelo F, Uccini S, Ramacciato G. Pancreas-preserving segmental duodenectomy for gastrointestinal stromal tumor of the duodenum and splenectomy for splenic angiosarcoma[J]. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*, 2012, 11(3): 325-329.
162. Lin C, Chang Y, Zhang Y, Zuo Y, Ren S. Small duodenal gastrointestinal stromal tumor presenting with acute bleeding misdiagnosed as hemobilia: Two case reports[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(5): 1069-1071.
163. El-Gendi A, El-Gendi S, El-Gendi M. Feasibility and oncological outcomes of limited duodenal resection in patients with primary nonmetastatic duodenal GIST[J]. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 2012, 16(12): 2197-2202.
164. Cubas RF, Ballarino EA, Nieto FA, Diaz MD. Local resection of a gastrointestinal stromal tumor of the third portion of the duodenum[J]. *The American surgeon*, 2012, 78(1): E22-23.
165. Cavaniglia D, Petrucciani N, Lorenzon L, Caterino S, Cavallini M. Partial duodenectomy with end-to-end anastomosis for duodenal gastrointestinal stromal tumor[J].

The American surgeon, 2012, 78(5): E273-275.

166. Yamashita K, Hosaka S, Kawamoto S, Yoshida T. [A case of ruptured gastrointestinal stromal tumor of the duodenum with intraabdominal bleeding][J]. Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy, 2011, 38(12): 2039-2041.

167. Yagishita A, Matsubayashi H, Kakushima N, Tanaka M, Takizawa K, Yamaguchi Y, Ono H. Gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a report of four cases[J]. Clinical journal of gastroenterology, 2011, 4(3): 162-166.

168. Okamoto N, Yamafuji K, Takeshima K, Hayashi N, Baba H. [A case of gastrointestinal stromal tumor of the duodenum with a huge abscess][J]. Nihon Shokakibyo Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology, 2011, 108(11): 1886-1891.

169. Morcos B, Al-Ahmad F. A large gastrointestinal stromal tumor of the duodenum: a case report[J]. Journal of medical case reports, 2011, 5: 457.

170. Machado NO, Chopra PJ, Al-Haddabi IH, Al-Qadhi H. Large duodenal gastrointestinal stromal tumor presenting with acute bleeding managed by a whipple resection. A review of surgical options and the prognostic indicators of outcome[J]. Jop, 2011, 12(2): 194-199.

171. Li LF, Tse YH, Ho SL, Yan KW, Lui WM. Duodenal GIST metastasized to skull and orbit managed by surgery: a case report[J]. Asian journal of surgery, 2011, 34(4): 181-184.

172. Kato M, Nakajima K, Nishida T, Yamasaki M, Nishida T, Tsutsui S, Ogiyama H, Yamamoto S, Yamada T, Mori M, Doki Y, Hayashi N. Local resection by combined laparoendoscopic surgery for duodenal gastrointestinal stromal tumor[J]. Diagnostic and therapeutic endoscopy, 2011, 2011: 645609.

173. Chung JC, Kim HC, Chu CW. Segmental duodenectomy with duodenojejunostomy of gastrointestinal stromal tumor involving the duodenum[J]. Journal of the Korean Surgical Society, 2011, 80 Suppl 1: S12-16.

174. Yamaguchi T, Nishizaki D, Kagawa R, Takeda R, Onoyama H, Yosida K. Duodenum-preserving local excision of a gastrointestinal stromal tumor presenting with duodenal bleeding[J]. The American surgeon, 2010, 76(4): 444-446.

175. Wall ML, Ghallab MA, Farmer M, Durkin DJ. Gastrointestinal stromal tumour presenting with duodenal-jejunal intussusception: a case report[J]. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 2010, 92(7): W32-34.
176. Ohtake S, Kobayashi N, Kato S, Kubota K, Endo I, Inayama Y, Nakajima A. Duodenal gastrointestinal stromal tumor resembling a pancreatic neuroendocrine tumor in a patient with neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): a case report[J]. *Journal of medical case reports*, 2010, 4: 302.
177. Miki Y, Kurokawa Y, Hirao M, Fujitani K, Iwasa Y, Mano M, Nakamori S, Tsujinaka T. Survival analysis of patients with duodenal gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(2): 97-101.
178. Kansakar R, Adhikari S. Local resection of gastrointestinal stromal tumor of the second part of duodenum[J]. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, 2010, 50(180): 306-308.
179. Hecker A, Hecker B, Bassaly B, Hirschburger M, Schwandner T, Janssen H, Padberg W. Dramatic regression and bleeding of a duodenal GIST during preoperative imatinib therapy: case report and review[J]. *World journal of surgical oncology*, 2010, 8: 47.
180. Frampton AE, Bong JJ, Kyriakides C, Cohen P, Jiao LR. En bloc resection of the pancreatic head and second part of duodenum for a duodenal gastrointestinal stromal tumor: a multi-media report[J]. *Jop*, 2010, 11(4): 396-400.
181. Chung JC, Chu CW, Cho GS, Shin EJ, Lim CW, Kim HC, Song OP. Management and outcome of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum[J]. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 2010, 14(5): 880-883.
182. Castillo O, Frisancho O, Contardo C, Morales D, Garatea R. [Gastrointestinal stromal tumor (GIST) of Duodenum: Case report][J]. *Revista de gastroenterologia del Peru : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru*, 2010, 30(3): 241-246.
183. Buchs NC, Bucher P, Gervaz P, Ostermann S, Pugin F, Morel P. Segmental duodenectomy for gastrointestinal stromal tumor of the duodenum[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(22): 2788-2792.

184. Asami S, Idani H, Kubota S, Kubo S, Kumano K, Kurose Y, Nojima H, Nakano KY, Yoshioka T, Sasaki H, Muro M, Kin H, Takakura N. [A case of duodenal gastrointestinal stromal tumor treated by pancreas-sparing partial duodenectomy][J]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*, 2010, 37(12): 2786-2788.
185. Yang WL, Yu JR, Wu YJ, Zhu KK, Ding W, Gao Y, Shen QY, Lv KZ, Zhang Q, Yang XJ. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics, and surgical prognosis[J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100(7): 606-610.
186. Takeuchi H, Matsumoto T, Kusumoto T, Yoshikawa Y, Muto Y. Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumor Treated by Wedge Resection in a Patient with Neurofibromatosis Type 1: Report of a Case and Review of the Japanese Literature[J]. *Case reports in gastroenterology*, 2009, 3(3): 343-349.
187. Takahashi Y, Shimizu S, Sakurai S, Kumagai A, Mori S, Fukusato T. Gastrointestinal stromal tumor in the duodenum exhibiting hemangiopericytoma-like histological pattern[J]. *Pathology international*, 2009, 59(2): 98-101.
188. Oguri H. [A case of multiple gastrointestinal stromal tumors of the duodenum and jejunum with von Recklinghausen's disease in which CT during angiography was useful for localization and diagnosis][J]. *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology*, 2009, 106(9): 1351-1358.
189. Matsui T, Mitsui H, Sekigawa K, Kobayashi K, Okubo M, So E, Nakachi K, Hashimoto N, Yamaguchi H, Ishikawa M, Okuda J, Sato K, Terashima H, Kishida Y, Tamura K, Suzuki T. A case of a duodenal gastrointestinal stromal tumor diagnosed with the aid of diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. *Clinical journal of gastroenterology*, 2009, 2(6): 384-387.
190. Adamiak A, Lee CH, Nielsen TO, Webber D, O'Connell JX. Duodenal epithelioid gastrointestinal stromal tumor with prominent granular cell features[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(4): 599-602.
191. Mennigen R, Wolters HH, Schulte B, Pelster FW. Segmental resection of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor (GIST)[J]. *World journal of surgical oncology*,

2008, 6: 105.

192. Liyanage CA, Abeygunawardhana S, Kumarage S, Deen KI. Duodenum-preserving local excision of a gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*, 2008, 7(2): 214-216.

193. Bhattacharya S, Choudhury AK, Ravi S, Morrissey J, Mathew G. Six years survival on imatinib with no disease progression after diagnosis of metastatic duodenal gastrointestinal stromal tumour: a case report[J]. *Journal of medical case reports*, 2008, 2: 110.

194. Asakawa M, Sakamoto Y, Kajiwara T, Nara S, Esaki M, Shimada K, Hamaguchi T, Kosuge T. Simple segmental resection of the second portion of the duodenum for the treatment of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Langenbeck's archives of surgery*, 2008, 393(4): 605-609.

195. Takeda A, Watanabe Y, Uehara T, Maruyama T, Tanaka H, Matsuzaki H, Arima H, Natsune T, Kudo H, Sakama A, Tohnosu N, Shimada H, Sato H. Successful surgical resection of a huge gastrointestinal stromal tumor of the third portion of the duodenum[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(2): 283-284.

196. Sakakura C, Kumano T, Mizuta Y, Yamaoka N, Sagara Y, Hagiwara A, Otsuji E. [Successful treatment of huge peritoneal metastasis from duodenal gastrointestinal stromal tumor resistant for imatinib mesylate][J]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*, 2007, 34(12): 2144-2146.

197. Mohiuddin K, Nizami S, Munir A, Memon B, Memon MA. Metastatic duodenal GIST: role of surgery combined with imatinib mesylate[J]. *International seminars in surgical oncology : ISSO*, 2007, 4: 9.

198. Ludvigsen L, Toxvaerd A, Mahdi B, Krarup-Hansen A, Bergenfeldt M. Successful resection of an advanced duodenal gastrointestinal stromal tumor after down-staging with imatinib: report of a case[J]. *Surg Today*, 2007, 37(12): 1105-1109.

199. Lanuke K, Bathe OF, Mack LA. Local excision of duodenal gastrointestinal stromal tumor[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 95(3): 267-269.

200. Kwon SH, Cha HJ, Jung SW, Kim BC, Park JS, Jeong ID, Lee JH, Nah YW, Bang

- SJ, Shin JW, Park NH, Kim DH. A gastrointestinal stromal tumor of the duodenum masquerading as a pancreatic head tumor[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(24): 3396-3399.
201. Kan EY, Wong LM. Massive occult haemoperitoneum following spontaneous rupture of duodenal gastrointestinal stromal tumour[J]. *Australasian radiology*, 2007, 51 Spec No.: B130-132.
202. Gupta N, Schirmer BD, Mishra R, Shami VM. Malignant GIST masquerading as a bleeding duodenal diverticulum[J]. *Endoscopy*, 2007, 39 Suppl 1: E142-143.
203. Chiarugi M, Galatioto C, Lippolis P, Zocco G, Seccia M. Gastrointestinal stromal tumour of the duodenum in childhood: a rare case report[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 79.
204. Akatsu T, Aiura K, Kawachi S, Tanabe M, Shimazu M, Ueda M, Kameyama K, Kitajima M. Duodenal gastrointestinal stromal tumor adjacent to the minor papilla with concomitant pancreatic divisum[J]. *Digestive diseases and sciences*, 2007, 52(11): 3191-3198.
205. Winfield RD, Hochwald SN, Vogel SB, Hemming AW, Liu C, Cance WG, Grobmyer SR. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum[J]. *The American surgeon*, 2006, 72(8): 719-722; discussion 722-713.
206. Stratopoulos C, Soonawalla Z, Piris J, Friend PJ. Hepatopancreatoduodenectomy for metastatic duodenal gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*, 2006, 5(1): 147-150.
207. Sakakura C, Hagiwara A, Soga K, Miyagawa K, Nakashima S, Yoshikawa T, Kin S, Nakase Y, Yamaoka N, Sagara Y, Yamagishi H. Long-term survival of a case with multiple liver metastases from duodenal gastrointestinal stromal tumor drastically reduced by the treatment with imatinib and hepatectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(17): 2793-2797.
208. Juergens KU, Weckesser M, Bettendorf O, Wormanns D. Duodenal somatostatinoma and gastrointestinal stromal tumor associated with neurofibromatosis type 1: diagnosis with PET/CT[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187(2): W233-234.
209. Vu HA, Xinh PT, Kikushima M, Zhu Y, Tokuhara M, Tani M, Shimizu T, Saito K,

Tokunaga K, Sato Y. A recurrent duodenal gastrointestinal stromal tumor with a frameshift mutation resulting in a stop codon in KIT exon 13[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005, 42(2): 179-183.

210. Uchida H, Sasaki A, Iwaki K, Tominaga M, Yada K, Iwashita Y, Shibata K, Matsumoto T, Ohta M, Kitano S. An extramural gastrointestinal stromal tumor of the duodenum mimicking a pancreatic head tumor[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12(4): 324-327.

211. Kurihara N, Kikuchi K, Tanabe M, Kumamoto Y, Tsuyuki A, Fujishiro Y, Otani Y, Kubota T, Kumai K, Kitajima M. Partial resection of the second portion of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor after effective transarterial embolization[J]. *International journal of clinical oncology*, 2005, 10(6): 433-437.

212. Goh BK, Chow PK, Ong HS, Wong WK. Gastrointestinal stromal tumor involving the second and third portion of the duodenum: treatment by partial duodenectomy and Roux-en-Y duodenojejunostomy[J]. *J Surg Oncol*, 2005, 91(4): 273-275.

213. Cavallini M, Cecera A, Ciardi A, Caterino S, Ziparo V. Small periampullary duodenal gastrointestinal stromal tumor treated by local excision: report of a case[J]. *Tumori*, 2005, 91(3): 264-266.

214. Sakakima Y, Inoue S, Fujii T, Hatsuno T, Takeda S, Kaneko T, Nagasaka T, Nakao A. Emergency pylorus-preserving pancreatoduodenectomy followed by second-stage pancreatojejunostomy for a gastrointestinal stromal tumor of the duodenum with an intratumoral gas figure: report of a case[J]. *Surg Today*, 2004, 34(8): 701-705.

215. Hughes JA, Cook JV, Said A, Chong SK, Towu E, Reidy J. Gastrointestinal stromal tumour of the duodenum in a 7-year-old boy[J]. *Pediatric radiology*, 2004, 34(12): 1024-1027.

216. Aksoy NH, Cevikol C, Ogus M, Elpek GO, Gelen T. Adenocarcinoma arising in villous adenoma of the ampulla of Vater with synchronous malignant gastrointestinal stromal tumour of the duodenum: a case report[J]. *Journal of clinical pathology*, 2004, 57(10): 1118-1119.

217. Sawaki A, Ohashi K, Yamao K, Inada K, Shimizu Y, Matsuura A, Nakamura T,

Suzuki T, Hara K, Okubo K, Ohno R. Effect of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with hepatic metastases from a duodenal gastrointestinal stromal tumor[J]. *Journal of gastroenterology*, 2003, 38(7): 690-694.

218. Sakamoto Y, Yamamoto J, Takahashi H, Kokudo N, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Segmental resection of the third portion of the duodenum for a gastrointestinal stromal tumor: a case report[J]. *Japanese journal of clinical oncology*, 2003, 33(7): 364-366.

219. Mussack T, Szeimies U, Arbogast S, Schiemann U, Siebeck M, Hallfeldt K. Extraluminal gastrointestinal stromal tumour in the second portion of the duodenum[J]. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2003, 15(9): 1043-1046.

220. Takahashi Y, Noguchi T, Takeno S, Uchida Y, Shimoda H, Yokoyama S. Gastrointestinal stromal tumor of the duodenal ampulla: report of a case[J]. *Surg Today*, 2001, 31(8): 722-726.

221. Radenkovic G. Two patterns of development of interstitial cells of Cajal in the human duodenum[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(1): 185-192.

222. Johnston FM, Kneuert PJ, Cameron JL, Sanford D, Fisher S, Turley R, Groeschl R, Hyder O, Kooby DA, Blazer D, 3rd, Choti MA, Wolfgang CL, Gamblin TC, Hawkins WG, Maithel SK, Pawlik TM. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a multi-institutional analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(11): 3351-3360.

223. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, Pink D, Strobel P, Wardelmann E, Reichardt P. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(12): 1854-1859.

224. Pihorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management[J]. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(9): 705-712.

225. Goh BK, Chow PK, Kesavan S, Yap WM, Wong WK. Outcome after surgical treatment of suspected gastrointestinal stromal tumors involving the duodenum: is limited resection appropriate?[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 97(5): 388-391.

226. Otsu H, Oki E, Kawano H, Ando K, Ito S, Sugimachi K, Saeki H, Uchiyama H,

Soejima Y, Kawanaka H, Morita M, Sakaguchi Y, Kusumoto T, Ikeda T, Maehara Y. Patient with bulky duodenum GIST became complete resection possible after primary systemic therapy: a case report[J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2013, 104(12): 585-588.

227. Duffaud F, Meeus P, Bachet JB, Cassier P, Huynh TK, Boucher E, Bouche O, Moutardier V, le Cesne A, Landi B, Marchal F, Bay JO, Bertucci F, Spano JP, Stoeckle E, Collard O, Chaigneau L, Isambert N, Lebrun-Ly V, Mancini J, Blay JY, Bonvalot S. Conservative surgery vs. duodeneopancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group (FSG)[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(10): 1369-1375.

228. Zhang Q, Shou CH, Yu JR, Yang WL, Liu XS, Yu H, Gao Y, Shen QY, Zhao ZC. Prognostic characteristics of duodenal gastrointestinal stromal tumours[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(8): 959-964.

229. Chok AY, Koh YX, Ow MY, Allen JC, Jr., Goh BK. A systematic review and meta-analysis comparing pancreaticoduodenectomy versus limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(11): 3429-3438.

230. Agaimy A, Wunsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23(2): 120-129.

231. Hechtman JF, DeMatteo R, Nafa K, Chi P, Arcila ME, Dogan S, Oultache A, Chen W, Hameed M. Additional Primary Malignancies in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): A Clinicopathologic Study of 260 Patients with Molecular Analysis and Review of the Literature[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(8): 2633-2639.

232. Pandurengan RK, Dumont AG, Araujo DM, Ludwig JA, Ravi V, Patel S, Garber J, Benjamin RS, Strom SS, Trent JC. Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(10): 2107-2111.

233. Ferreira SS, Werutsky G, Toneto MG, Alves JM, Pianta CD, Breunig RC, Brondani da Rocha A, Grivicich I, Garicochea B. Synchronous gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other primary cancers: case series of a single institution experience[J]. *Int J Surg*, 2010,

8(4): 314-317.

234. Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Cebulski W, Slodkowski M, Wasiutynski A, Krasnodebski IW. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(33): 5360-5362.

235. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden[J]. *Cancer*, 2005, 103(4): 821-829.

236. Shen C, Chen H, Yin Y, Chen J, Han L, Zhang B, Chen Z, Chen J. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other digestive tract malignancies in the elderly[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 8397-8406.

237. Tham CK, Poon DY, Li HH, Tan MH, Choo SP, Foo KF. Gastrointestinal stromal tumour in the elderly[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 70(3): 256-261.

238. Zhang P, Deng R, Xia Z, Shuai X, Chang W, Gao J, Wang G, Tao K. Concurrent gastrointestinal stromal tumor and digestive tract carcinoma: a single institution experience in China[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 21372-21378.

239. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model[J]. *Ann Surg*, 2006, 244(2): 176-184.

240. Lin M, Lin JX, Huang CM, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang JB, Lu J. Prognostic analysis of gastric gastrointestinal stromal tumor with synchronous gastric cancer[J]. *World journal of surgical oncology*, 2014, 12: 25.

241. Liszka L, Zielinska-Pajak E, Pajak J, Golka D, Huszno J. Coexistence of gastrointestinal stromal tumors with other neoplasms[J]. *Journal of gastroenterology*, 2007, 42(8): 641-649.

242. Rossi S, Gasparotto D, Toffolatti L, Pastrello C, Gallina G, Marzotto A, Sartor C, Barbareschi M, Cantaloni C, Messerini L, Bearzi I, Arrigoni G, Mazzoleni G, Fletcher JA, Casali PG, Talamini R, Maestro R, Dei Tos AP. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size[J]. *Am J Surg*

Pathol, 2010, 34(10): 1480-1491.

243. Cai R, Ren G, Wang DB. Synchronous adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumors in the stomach[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(20): 3117-3123.

244. Yan Y, Li Z, Liu Y, Zhang L, Li J, Ji J. Coexistence of gastrointestinal stromal tumors and gastric adenocarcinomas[J]. Tumour Biol, 2013, 34(2): 919-927.

245. 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[J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(1): 52-68.

246. Liu YJ, Yang Z, Hao LS, Xia L, Jia QB, Wu XT. Synchronous incidental gastrointestinal stromal and epithelial malignant tumors[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(16): 2027-2031.

247. Wong NA, Young R, Malcomson RD, Nayar AG, Jamieson LA, Save VE, Carey FA, Brewster DH, Han C, Al-Nafussi A. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach[J]. Histopathology, 2003, 43(2): 118-126.

248. Huang H, Liu YX, Zhan ZL, Liang H, Wang P, Ren XB. Different sites and prognoses of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: report of 187 cases[J]. World J Surg, 2010, 34(7): 1523-1533.

个人简历和研究成果

个人简历

刘震，男，中共党员，1991年4月2日出生，籍贯陕西榆林。

2009年9月-2014年7月，石河子大学，临床医学专业，国防生

2014年9月-至今，第四军医大学，第一附属医院胃肠外科，硕士研究生

硕士期间研究成果

共发表论文 12 篇，SCI 累计影响因子（IF）42.898：

1. 第一作者：SCI 论文 5 篇（总 IF=15.352），核心期刊 2 篇；
2. 共同第一作者：SCI 论文 5 篇（总 IF=27.546）；

1. **Zhen Liu[#]**, Peng Gao[#], Shushang Liu[#], Gaozan Zheng, Jianjun Yang, Li Sun, Liu Hong, Daiming Fan, Hongwei Zhang*, Fan Feng*. Tumor volume increases the predictive accuracy of prognosis for gastric cancer: A retrospective cohort study of 3409 patients. *Oncotarget*. 2017, 8(12):18968-18978. **第一作者, IF: 5.008**
2. **Zhen Liu[#]**, Fan Feng[#], Man Guo[#], Shushang Liu, Gaozan Zheng, Guanghui Xu, Xiao Lian, Daiming Fan, Hongwei Zhang*. Distal gastrectomy versus total gastrectomy for distal gastric cancer. *Medicine*. 2017, 96(5):e6003. **第一作者, IF:2.133**
3. **Zhen Liu[#]**, Yangzi Tian[#], Guanghui Xu[#], Shushang Liu, Man Guo, Xiao Lian, Daiming Fan, Hongwei Zhang*, Fan Feng*. Clinicopathological features and prognosis of coexistence of gastric gastrointestinal stromal tumor and gastric cancer. *Medicine*. 2016, 95(45):e5373. **第一作者, IF:2.133**
4. **Zhen Liu[#]**, Yangzi Tian[#], Guanghui Xu[#], Shushang Liu, Man Guo, Xiao Lian, Daiming Fan, Hongwei Zhang*, Fan Feng*. Pancreatic gastrointestinal stromal

- tumor: clinicopathological features and prognosis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016, doi: 10.1097/MCG.0000000000000719. 第一作者, **IF: 3.163**
5. **Zhen Liu**[#], Yangzi Tian[#], Shushang Liu[#], Guanghui Xu, Man Guo, Xiao Lian, Daiming Fan, Hongwei Zhang*, Fan Feng*. Primary hepatic gastrointestinal stromal tumor: clinicopathological features and prognosis. *Cancer Medicine*. 2016, 5(9):2268-2275. 第一作者, **IF: 2.915**
 6. 刘震[#], 黄斌, 靳雁, 丰帆, 孙力, 郭曼, 连肖, 张洪伟*, 远端胃切除术与全胃切除术治疗远端胃癌的术后并发症和长期预后比较, *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(12): 1240-1243. 第一作者
 7. 刘震[#], 刘书尚, 徐光辉, 丰帆, 郭曼, 连肖, 柰超, 杨学文, 郑高赞, 张洪伟*, 毕 I 式与毕 II 式吻合对远侧胃癌患者并发症及生存的影响, *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(7): 785-788. 第一作者
 8. Guanghui Xu[#], Fan Feng[#], **Zhen Liu**[#], Shushang Liu, Gaozan Zheng, Shuao Xiao, Lei Cai, Xuwen Yang, Guocai Li, Xiao Lian, Man Guo, Li Sun, Jianjun Yang, Daiming Fan, Qun Lu, Hongwei Zhang*. Prognosis and Progression of ESCC Patients with Perineural Invasion. *Scientific Reports*. 2017, 7: 43828. 共同第一作者, **IF: 5.228**
 9. Fan Feng[#], Li Sun[#], **Zhen Liu**[#], Shushang Liu, Gaozan Zheng, Guanghui Xu, Man Guo, Xiao Lian, Daiming Fan, Hongwei Zhang*. Prognostic values of normal preoperative serum cancer markers for gastric cancer. *Oncotarget*. 2016, 6;7(36):58459-58469. 共同第一作者, **IF: 5.008**
 10. Fan Feng[#], Yangzi Tian[#], **Zhen Liu**[#], Shushang Liu, Guanghui Xu, Man Guo, Xiao Lian, Daiming Fan, Hongwei Zhang*. Clinicopathological features and prognosis of omental gastrointestinal stromal tumor: evaluation of a pooled case series. *Sci Rep*. 2016, 6:30748. 共同第一作者, **IF: 5.228**
 11. Fan Feng[#], Yangzi Tian[#], **Zhen Liu**[#], Shushang Liu, Guanghui Xu, Man Guo, Xiao Lian, Daiming Fan, Hongwei Zhang*. Clinicopathological features and prognosis of colonic gastrointestinal stromal tumors: evaluation of a pooled case series.

Oncotarget. 2016, 7(26):40735-40745. 共同第一作者, **IF: 6.359**

12. Fan Feng[#], Yangzi Tian[#], **Zhen Liu[#]**, Guanghui Xu, Shushang Liu, Man Guo, Xiao Lian, Daiming Fan, Hongwei Zhang*. Clinicopathologic Features and Clinical Outcomes of Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumor: Evaluation of a Pooled Case Series. Medicine (Baltimore). 2016, 95(2):e2446. 共同第一作者, **IF: 5.723**

致 谢

年年岁岁花相似，岁岁年年人不同。入学的号角似仍在耳边缭绕，毕业的离愁已悄然爬上心头。回顾这段学习旅程，有太多的感动和回忆。

值此论文完成之际，我衷心的感谢我的导师张洪伟教授（主任医师）对我学习生活中的教导和关心，您崇高仁爱的医德医风、精益求精的医术理念、严谨负责的治学态度、创新求真的科研思维、无微不至的人文关怀永远是我工作学习的榜样和一生追求的目标！

衷心感谢孙力副教授、杨建军副教授、洪流副教授、李孟斌副教授和靳雁护士长等各位老师对我的帮助和指导，你们精湛的医术和严谨的工作态度让我由衷的钦佩！

衷心感谢丰帆博士、蔡磊博士、徐光辉硕士对我在科研和临床方面对我的热心指导和帮助。丰帆博士深厚的科研积累和敏锐的思维逻辑给了我极大的启发，蔡磊博士精湛的医术让我记忆深刻，徐光辉硕士手把手的指导我的实验技能，交流操作心得，你的耐心负责使我感动不已。

衷心感谢杨学文师兄、郭曼护士、连肖硕士、张磊硕士、柰超硕士、柳金强硕士、肖书傲硕士、刘书尚硕士、郑高赞硕士、王乔硕士、王飞博士的大力支持和热心帮助！

衷心感谢我的家人和朋友，你们的理解和支持，是我奋斗最大的动力！

三年的硕士生涯似弹指而逝，可这段奋斗的历程却早已镌刻进我的骨髓深处，跨越时光的洪流，激励我不忘初心，砥砺前行。