

文章编号:1005-6947(2006)02-0140-04

· 综述 ·

# 胃肠道基质瘤的研究进展

李嘉 综述 李非 审校

(首都医科大学宣武医院 普通外科, 北京 100053)

**摘要:** 胃肠道基质瘤是消化道最常见的间叶源性肿瘤,代表了一类在发病机制、组织学类型等方面具有相似性的肿瘤类型。它起源于胃肠道 Cajal 细胞,通常存在 KIT 或 PDGFRA 基因突变。近年来,有关胃肠道基质瘤诊断、治疗等方面的研究成为消化道肿瘤研究的一个热点,但在某些方面尚欠成熟。作者对近年有关胃肠道基质瘤的研究文献进行综述。

**关键词:** 胃肠肿瘤; 基质瘤; 综述文献

**中图分类号:** R735; R730.262

**文献标识码:** A

胃肠道基质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GIST) 的概念最早由 Mazur 和 Clark 在 1983 年提出,以区分一组既不是平滑肌来源也不是神经源性的消化道肿瘤。目前认为,GIST 是一组起源于胃肠道 Cajal 细胞 (intestinal cell of Cajal, ICC),以 KIT 或 PDGFRA 基因突变为主要发病机制,大部分细胞表达 KIT (85% ~ 95%) 的梭形、上皮样或混合细胞类型的间叶源性肿瘤,是最常见的消化道间叶源性肿瘤<sup>[1-2]</sup>。GIST 占有胃肿瘤的 2%,小肠肿瘤的 14%,结肠肿瘤的 0.1%<sup>[2]</sup>。最近的两组大宗病例报道其每年的发病率为 0.68/10 万和 1.45/10 万<sup>[3-4]</sup>。按此计算,我国每年 GIST 的发病人数在 15 000 ~ 20 000 人左右。GIST 可发生于任何年龄段,多见于 50 ~ 70 岁。其患病率在性别上无显著差异。GIST 的原发部位主要是胃 (50% ~ 60%) 和小肠 (20% ~ 30%),还可见于大肠 (5% ~ 10%)、食管 (< 5%)、网膜、肠系膜及腹膜后来源<sup>[3-4]</sup>。随着组织病理学和分子生物学等学科的进展,GIST 被逐渐认识,并成为消化道肿瘤研究的一个热点。

收稿日期:2005-07-18;

修订日期:2005-11-14。

**作者简介:** 李嘉,男,辽宁沈阳人,首都医科大学宣武医院硕士研究生,主要从事胃肠道肿瘤的诊治方面的研究。

**通讯作者:** 李嘉 E-mail: lijia1976@sohu.com。

## 1 GIST 的临床表现

### 1.1 一般症状

GIST 的一般症状与肿瘤部位、大小和生长方式有关,无特异性。超过 20% 的 GIST 体积较小,无任何症状,仅在内镜检查或手术时偶然发现<sup>[4]</sup>。体积较大者最常见的症状是急性或慢性消化道出血<sup>[5]</sup>,表现为呕血,黑便,贫血等,腹部不适或疼痛也比较常见。其他少见的症状有腹胀,恶心,呕吐,腹部肿块等。少数患者可以因肿瘤破裂出现急腹症的征象<sup>[5]</sup>。发生于十二指肠的 GIST 亦可引起梗阻性黄疸,而需与胰头癌鉴别<sup>[6]</sup>。

### 1.2 与 GIST 有关的家族性综合征

极少数病例的 GIST 可与其他疾病以家族性综合征的形式出现。在 Miettinen 等统计的 1 765 例来源于胃的 GIST 中,报告了 4 例 GIST - 嗜铬细胞瘤综合征 (Carney 三联征)。表现为 GIST 及肾上腺外的嗜铬细胞瘤和肺软骨瘤三联征;另有合并 I 型多发性神经纤维瘤和 von Hippel-Lindau 病的 GIST 各 1 例<sup>[5]</sup>。此外,临床上还有多发性 GIST 合并吞咽困难、色素过度沉着或合并 Cajal 细胞过度增生等的病例报道<sup>[2]</sup>。

## 2 GIST 的分子生物学研究

### 2.1 GIST 的免疫组化标记物

约有 85% ~ 95% 的 GIST 免疫组化染色表达 KIT (CD117),因此可以认为 KIT 是 GIST 诊断中的特征性标记物<sup>[1,3]</sup>。KIT 的表达与肿瘤的起源,组

织学形态以及生物学行为无关。由于有少数的 GIST 无 KIT 表达,故诊断 GIST 不能完全依赖 KIT 阳性这一证据。除 KIT 外,约 60% ~ 70% 的 GIST 表达 CD34,20% ~ 40% 表达 SMA,还有 < 2% 的 desmin 和 < 5% 的 S100 表达<sup>[2]</sup>。

在 GIST 诊断中,有无特异性高于 KIT 的标记物,目前还不确定。West 等<sup>[7]</sup>命名了一个 GIST 特异性基因: DOG1 (discovered on GIST 1, FLJ10261)。在 139 例 GIST 中有 97.8% 表达 DOG1。特别是在有 PDGFRA 基因突变的 GIST 中,DOG1 都呈阳性表达。Moteji 等<sup>[8]</sup>研究认为,PKC theta 在 GIST 中也有特异性表达,特别是对于 KIT 阴性的 GIST 病例。上述两个标记物对 GIST 的诊断意义尚待临床验证。

### 2.2 KIT 和 PDGFRA 基因突变

除免疫组化染色 KIT 阳性的病例外,对于怀疑 GIST 而 KIT 阴性的病例,应该行 KIT 或 PDGFRA 基因突变分析<sup>[1]</sup>。KIT 基因突变被认为是 GIST 形成的主要机制,其中第 11 外显子的突变最为常见,第 9,13,17 外显子的突变相对少见<sup>[5]</sup>。基因突变使酪氨酸激酶活化,持续激活酪氨酸激酶信号通路,导致肿瘤细胞不断增殖。

最近,血小板衍化生长因子受体  $\alpha$  (platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ , PDGFRA) 基因突变被发现为 GIST 形成过程中的另一个分子机制<sup>[9]</sup>。PDGFRA 与 KIT 属于酪氨酸激酶受体 III 的同一个亚族。因此,这两个基因可以

通过相同的途径,如 JAK/STAT 通路、Ras/ERK 通路、PLC- $\gamma$  通路、PKD 和 AKT 通路等转导信号刺激肿瘤的生成和发展。存在 PDGFRA 基因突变的 GIST 占 5.4%<sup>[5]</sup>。在免疫组化染色 KIT 弱阳性或阴性的 GIST 病例中,PDGFRA 基因突变的比率则明显升高<sup>[10]</sup>。PDGFRA 基因突变主要见于第

18 外显子<sup>[5,10]</sup>。突变方式有两种:点突变和/或缺失。发生 PDGFRA 基因突变的 GIST 绝大部分来源于胃,肿瘤细胞以上皮细胞为主,并且具有较低的有丝分裂率和相对较好的预后<sup>[5,10,11]</sup>。

研究认为,GIST 可以同时表现 KIT 和 PDGFRA 免疫组化染色阳性,但 KIT

和 PDGFRA 二者的基因突变在同一瘤体中则具有排他性<sup>[2,11]</sup>。在 KIT 阴性的 GIST 中,依然可以检测到 KIT 或 PDGFRA 基因突变<sup>[10]</sup>。还有极少数的野生型 GIST 无上述两种突变类型表达<sup>[2]</sup>。(表 1 概括了 GIST 常见的基因突变及其方式)

表 1 GIST 常见的基因突变及其方式<sup>[12]</sup>

突变基因	突变类型	占 GIST 比例(%)	原发部位
<b>KIT</b>			
第 11 外显子	密码子 557,559 缺失或插入,密码子 557,559,560 和 576 点突变	66~71	主要来源于胃
第 9 外显子	AY501-502 复制或插入,FAF506-508 复制或插入	10~18	90%~95% 来源于小肠
第 13 外显子	点突变 K642E	1~4	不确定
第 17 外显子	点突变 N822H,N822K,D816V	1~4	不确定
<b>PDGFRA</b>			
第 18 外显子	点突变 D842V	2~6	胃
第 12 外显子	点突变 V561D	1~2	胃
野生型	-	1~12	胃,网膜或肠系膜

### 3 影像学在 GIST 诊断和治疗中的应用

#### 3.1 诊断

在诊断 GIST 时,常用的影像学检查包括 CT,磁共振成像(MRI),正电子发射断层显像(PET),超声内镜(EUS)等,但对 GIST 均无特异性。

CT 是最常用的检查手段。GIST 常见的 CT 表现有<sup>[6]</sup>:大的肿瘤表现为胃肠腔外生长的肿块,增强后有不均质强化,肿瘤内可有出血或坏死。小的肿瘤表现为腔内生长的增强后均质强化的肿块。MRI 在评价直肠 GIST 的分期时效果优于 CT<sup>[1]</sup>。PET 在 GIST 中更多地应用于对于格列卫(Gleevec, STI-571, 甲磺酸伊马替尼)治疗效果的评价以及术后的随访。GIST 在 EUS 下并无特异性表现,但在 EUS 引导下细针穿刺活检(EUS-FNAB),可在术前获得 GIST 的诊断,并有助于判断 GIST 的良恶程度。EUS-FNAB 的不足在于检查部位受限,所取得的组织可能较少,不能满足免疫组化分析的需要,并可能有出血等并发症<sup>[13]</sup>。

#### 3.2 CT 和 PET 对格列卫治疗效果的评价

主要通过肿瘤形态和代谢的变化来综合评价格列卫治疗效果<sup>[12]</sup>。

CT 观察到肿瘤形态学的变化一般要在治疗开始后的 3~4 个月,主要表现为肿瘤密度降低(CT 值下降大于

25%),肿瘤结节和供应血管减少<sup>[12,14]</sup>。对于疗效良好的病例,在治疗开始的 1 个月内即可观察到上述变化<sup>[1]</sup>。而肿瘤的大小,尤其是肝内转移灶大小的变化一般要较晚出现<sup>[1]</sup>。

PET 作为功能影像学检查应用于格列卫治疗效果的评价取得了很好的效果。虽然目前尚未有针对格列卫治疗效果评价的标准,但 Jager 等<sup>[15]</sup>认为只要标准摄取值(standard uptake values, SUV)降低超过 20%~40%,便可证明治疗有效。PET 相对于 CT 的优点是,在治疗的早期即能反映肿瘤代谢活动的变化从而判断治疗是否有效<sup>[14]</sup>。某些病例,甚至在治疗开始后的 24h 内就可观察到葡萄糖代谢活动的显著降低。而对于治疗后无代谢变化的肿瘤,通常预示着预后不良,并应采用其他治疗方法替代格列卫治疗<sup>[12]</sup>。

PET/CT 一体机的应用,使能在一次检查中,在同一条件下同时进行形态学和功能学两方面的评价,比较单独进行 PET 和 CT 检查能够取得更加准确的结果<sup>[14]</sup>。

### 4 GIST 的治疗

#### 4.1 外科治疗

对于局限性的 GIST,手术切除是目前首选的治疗方法<sup>[1]</sup>。手术的原则是完整切除肿瘤,并强调切缘阴性。

局限于胃或小肠的 GIST,可行胃楔形切除或小肠部分切除<sup>[1]</sup>。切除体积较大的 GIST 时,应注意避免肿瘤破裂。手术中除非有明确的淋巴结转移的证据,一般不进行常规的淋巴结清扫<sup>[1]</sup>。

在格列卫时代,GIST 肝转移灶的外科治疗原则还没有确定。Bucher 等<sup>[16]</sup>认为,在格列卫的远期效果尚未确定的情况下,如果条件允许,应切除肝转移灶。

#### 4.2 分子靶向治疗

格列卫的问世使得肿瘤治疗进入了分子靶向时代,使 GIST 的治疗策略发生了极大的变化。

4.2.1 格列卫的作用机制 格列卫是酪氨酸激酶抑制剂,酪氨酸激酶包括 KIT, BCR-ABL, PDGFR 等。格列卫通过与 ATP 竞争结合酪氨酸激酶催化部位的核苷酸结合位点,使得激酶不能发挥催化活性,底物的酪氨酸残基不能被磷酸化,使其不能与下游的效应分子进一步作用,从而导致细胞增殖受抑制,诱导肿瘤细胞凋亡。

4.2.2 格列卫治疗 GIST 的现状 应用格列卫治疗晚期 GIST(包括转移和无法切除的 GIST)的各期临床试验均取得令人满意的初步结果。(表 2 概括了目前有关格列卫的各期临床试验)

表2 格列卫治疗晚期 GIST 患者各期临床试验的初步结果<sup>[2,12,17]</sup>

分期	格列卫剂量 (mg)	病例数	完全缓解 (%)	部分缓解 (%)	肿瘤无进展 (%)	病情进展 (%)	无进展生存时间 (%)	
EORTC	1	400~1000	36	0	53	36	11	NA
US-Finland	2	400和600	147	0	63	19	12	NA
EORTC	2	400	27	4	67	18	11	73(1年)
NCI								
400mg, 1次/d			3	45	NA	NA		50(2年)
800mg, 1次/d			33	45	NA	NA		53(2年)
EORTC, ISG, AGITG	3	400和800	946					
400mg, 1次/d			5	45	32	13		44(2年)
800mg, 1次/d			6	48	32	9		52(2年)

注: EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer NCI: National Cancer Institute ISG: Italian Sarcoma Group AGITG: Australasian

Gastrointestinal Trials Group NA: 未提供数据。

目前格列卫应用于晚期患者可归纳为以下原则: (1) 在明确诊断后应立刻开始服用格列卫<sup>[1]</sup>。(2) 起始推荐剂量为 400mg/d<sup>[1]</sup>。现有的数据表明, 无论是 400mg/d, 600mg/d 或 800mg/d, 在总的生存率上并无明显差异<sup>[17]</sup>。(3) 对于治疗期间肿瘤进展的患者, 可以增加格列卫的剂量至 800mg/d。Verweij 等<sup>[17]</sup>的统计表明, 800mg/d 的剂量较 400mg/d 有更长的无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。(4) 当大剂量的格列卫治疗出现严重不良反应时, 可适当减少剂量, 但尽量避免减至 300mg/d 以下。统计表明, 当格列卫减至 200mg/d 时, PFS 会明显缩短<sup>[17]</sup>。(5) 在治疗过程中, 应持续用药。间断用药会导致肿瘤快速进展<sup>[12]</sup>。(6) 对格列卫治疗期间肿瘤持续进展的患者, 可考虑应用其他分子靶向治疗药物进行试验性治疗<sup>[12]</sup>。

#### 4.2.3 有关格列卫的其他问题<sup>[1]</sup>

(1) 目前的观点不主张 GIST 手术切除后进行辅助化疗; 术后化疗效果仅限于在临床试验中进行评价。(2) 对于能够切除的 GIST, 术前不主张行新辅助化疗。对于难以切除或手术可能造成器官功能丧失 (如侵及肛门括约肌的直肠 GIST) 的 GIST, 可以在术前应用格列卫, 并在肿瘤体积明显缩小后 (常见服药 4~6 个月) 后进行手术。(3) 应用该药 1 年后停药会有较高的复发风险, 因此对于晚期 GIST, 应持续使用格列卫, 直至出现肿瘤进展、机体不耐受或患者拒绝服药为止。(4) 对于野生型、KIT 第 9 外显子突变、PDGFRA 第 18 外显子 D842V 突变的 GIST, 格列卫疗效不佳。

4.2.4 新的分子靶向治疗药物 一些新的分子靶向药物用于 GIST 治疗的临

床试验正在进行。SU11248 是 KIT, PDGFR 及血管内皮生长因子等受体的多靶向激酶抑制剂。在 GIST 的治疗中, 54% 的患者临床有效, 13% 的患者获得部分缓解<sup>[18]</sup>。关于 SU11248 的三期临床试验正在进行。在格列卫治疗无效的患者中, 反义治疗药物 genasense, 血管内皮生长因子单克隆抗体 bevacizumab, 雷帕霉素类似物抑制剂 RAD001, 酪氨酸激酶抑制剂 AMG706 和 BAY43-9006, 蛋白激酶 C 抑制剂 PKC412 等药物的作用也正在评价中<sup>[12]</sup>。

## 5 GIST 的预后

### 5.1 5 年生存率

在格列卫应用以前, 低度恶性 GIST 的术后 5 年生存率为 48%~80%, 术后很少复发。而高度恶性 GIST 术后 5 年生存率仅为 0~30%, 术后有 80% 复发, 其中第 1 年的复发率接近 50%<sup>[16]</sup>。

### 5.2 判断预后的因素

临床用于帮助判断 GIST 预后的因素很多, 高的 Ki67 增殖指数, Bcl-2、血管内皮生长因子的过度表达, CD44 的缺失, p53 的阳性表达, KIT 及 PDGFRA 基因突变的某些类型等均可能提示预后不良<sup>[19-23]</sup>。但事实上没有一个因素可以作为公认的、可以独立预测 GIST 预后的因素。

目前最常用的两个因素是肿瘤的大小和细胞有丝分裂率。根据它们判断 GIST 复发和转移的可能性大小, 将 GIST 分为极低危险、低危险、一般危险和高危险 4 类 (表 3)<sup>[24]</sup>。根据这个标准, 极低危险的 GIST 具有良好的预后, 而高危险的 GIST 则具有较高的术后复

发率和病死率。

表3 Fletcher 等判断 GIST 预后的标准<sup>[24]</sup>

危险度	肿瘤大小 (cm)	有丝分裂率 (HPF)
极低危险	<2	<5/50
低危险	2~5	<5/50
一般危险	<5	6~10/50
	5~10	<5/50
高危险	>5	>5/50
	>10	任何有丝分裂率
	任何大小	>10/50

Bucher 等<sup>[16]</sup>最近提出了另一个判断 GIST 预后的标准 (表 4)。根据这个标准, 低度恶性倾向 GIST 的 5 年生存率为 95%, 而高度恶性倾向 GIST 的 5 年生存率不足 20%。

表4 Bucher 等判断 GIST 预后的标准<sup>[16]</sup>

次要标准	肿瘤 ≥5cm
	有丝分裂率 ≥5/HPF
	存在坏死
	肿瘤侵及黏膜或浆膜
	MIB1 指数 ≥10%
主要标准	存在淋巴结转移
	存在远处转移
低度恶性倾向 GIST	具备少于 4 个次要标准
高度恶性倾向 GIST	具备 4 或 5 个次要标准或 1 个主要标准

Nilsson 等<sup>[4]</sup>总结出更为简单的公式: 危险评分 = 肿瘤大小 (cm) + % Ki67 max

依据评分的高低来判断 GIST 的预后。危险评分 > 7 分, 63% 的 GIST 复发或持续存在, 47% 的患者最终死于 GIST。危险评分 ≤ 7 分, 只有 4% GIST 复发, 少于 1% 的患者死于 GIST。

## 6 总结

GIST 代表了一类在发病机制、组织学形态等方面具有相似性的肿瘤类型。随着研究的深入, 人们对 GIST 的认识逐渐加深, 并逐步在 GIST 的诊断、治疗等方面达成共识。目前, 在野生型 GIST 的分子发病机制, 格列卫是否用于手术前后化疗以及对格列卫耐药的机制研究等方面尚无最终结论。进一步的研究将使 GIST 的诊断和治疗标准得以修改和完善。

## 参考文献:

- [1] Blay JY, Bonvalot S, Casali P, *et al.* Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16 (4): 566 - 578.
- [2] D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, *et al.* Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer Control*, 2005, 12 (1): 44 - 56.
- [3] 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.
- [4] Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era [J]. *Cancer*, 2005, 103 (4): 821 - 829.
- [5] 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.
- [6] Sandrasegaran K, Rajesh A, Rydberg J, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: clinical, radiologic, and pathologic features [J]. *Am J Roentgenol*, 2005, 184 (3): 803 - 811.
- [7] West RB, Corless CL, Chen X, *et al.* The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165 (1): 107 - 113.
- [8] Motegi A, Sakurai S, Nakayama H, *et al.* PKC theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors [J]. *Pathol Int*, 2005, 55 (3): 106 - 112.
- [9] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, *et al.* PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Science*, 2003, 299 (5607): 708 - 710.
- [10] Medeiros F, Corless CL, Duensing A, *et al.* KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28 (7): 889 - 894.
- [11] Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, *et al.* A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential [J]. *Lab Invest*, 2004, 84 (7): 874 - 883.
- [12] De Giorgi U, Verweij J. Imatinib and gastrointestinal stromal tumors: where do we go from here? [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4 (3): 495 - 501.
- [13] Okubo K, Yamao K, Nakamura T, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach [J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39 (8): 747 - 753.
- [14] Antoch G, Kanja J, Bauer S, *et al.* Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of Imatinib (STI-571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors [J]. *J Nucl Med*, 2004, 45 (3): 357 - 365.
- [15] Jager PL, Gietema JA, van der Graaf WT. Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: best monitored with FDG PET [J]. *Nucl Med Commun*, 2004, 25 (5): 433 - 438.
- [16] Bucher P, Villiger P, Egger JF, *et al.* Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment [J]. *Swiss Med Wkly*, 2004, 134 (11 - 12): 145 - 153.
- [17] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, *et al.* Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial [J]. *Lancet*, 2004, 364 (9440): 1127 - 1134.
- [18] Sakamoto KM. Su - 11248 SUGEN [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2004, 5 (12): 1329 - 1339.
- [19] Ozguc H, Yilmazlar T, Yerci O, *et al.* Analysis of prognostic and immunohistochemical factors in gastrointestinal stromal tumors with malignant potential [J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9 (3): 418 - 429.
- [20] Changchien CR, Wu MC, Tasi WS, *et al.* Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining [J]. *Dis Colon Rectum*, 2004, 47 (11): 1922 - 1929.
- [21] Takahashi R, Tanaka S, Kitadai Y, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor of the stomach [J]. *Oncology*, 2003, 64 (3): 266 - 274.
- [22] Montgomery E, Abraham SC, Fisher C, *et al.* CD44 loss in gastric stromal tumors as a prognostic marker [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28 (2): 168 - 177.
- [23] 李际辉, 方国恩, 郑成竹. p53 在胃基质瘤中的表达及其意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2003, 12 (7): 538 - 539.
- [24] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, *et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: A consensus approach [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33 (5): 459 - 465.