

·论著·

散发型多原发胃肠间质瘤临床病理特征及预后

王涛¹ 曾祥宇¹ 杨文昶¹ 杨明² 范军² 贾杰¹ 李承果¹ 刘炜圳¹ 张鹏¹蔡开琳¹ 王国斌¹ 陶凯雄¹¹华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科,武汉 430022;²华中科技大学同济医学院附属协和医院病理科,武汉 430022

通信作者:张鹏, Email:zhangpengwh@hust.edu.cn

【摘要】 目的 探讨散发型多原发胃肠间质瘤(GIST)的临床病理特征及预后。**方法** 采用回顾性队列研究方法,病例纳入标准:(1)术后病理确诊为GIST;(2)单发或散发型多原发者(散发型GIST定义为除家族性和综合征相关GIST外的原发GIST,多原发GIST定义为同一患者GIST个数≥2个,且无证据表明肿瘤为复发或转移);(3)临床病理资料完整者。收集2010年1月至2020年12月期间,于华中科技大学同济医学院附属协和医院行外科手术治疗的单发GIST患者完整病例资料,排除肿瘤复发或伴远处转移、以及伴发其他恶性肿瘤者后,根据GIST原发数量将患者分为散发性多原发GIST组和单发GIST组。观察指标包括两组临床和肿瘤病理数据及预后的比较。**结果** 本研究共纳入1 200例原发GIST患者,男性628例(52.3%),女性572例(47.7%),发病中位年龄58(19~93)岁。1 165例(97.1%)为单发GIST,35例(2.9%)为散发型多原发GIST。35例散发型多原发GIST组中,有3例(8.6%)首发症状为反酸,比例高于单发GIST组(22/1 165,1.9%),差异有统计学意义($\chi^2=7.437, P=0.006$)。两组患者其他临床特征的差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。散发型多原发GIST组患者共包含80个原发肿瘤。与单发GIST组相比,散发型多原发GIST组肿瘤原发于胃的比例更高[87.5%(70/80)比59.1%(689/1 165)],组织学为梭形细胞型的比例更低[85.0%(68/80)比93.7%(1 092/1 165)],CD34阳性比例更高[97.5%(78/80)比87.6%(1 021/1 165)],肿瘤最大径更小[最大径≤2.0 cm:61.2%(49/80)比28.8%(335/1 165)],核分裂象更小[≤5个/50高倍视野(HPF):93.8%(75/80)比74.5%(868/1 165)],危险度更低[极低危:60.0%(48/80)比23.3%(271/1 165)],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。散发型多原发组和单发GIST组的3年无复发生存率(RFS)分别为96.6%和89.3%($P=0.160$),3年总体生存率(OS)分别为100.0%和92.8%($P=0.088$),差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 散发型多原发GIST以多个肿瘤同时原发于胃最为常见。与单发GIST相比,散发型多原发GIST肿瘤最大径和核分裂象较小,两组患者预后相当。

【关键词】 胃肠间质瘤,散发; 胃肠间质瘤,多原发; 预后**基金项目:** 国家自然科学基金(81702386、81874184、82072736);湖北省卫生健康委员会青年人才项目(WJ2019Q030)

Clinicopathological characteristics and prognosis of patients with sporadic multiple primary gastrointestinal stromal tumors

Wang Tao¹, Zeng Xiangyu¹, Yang Wenchang¹, Yang Ming², Fan Jun², Jia Jie¹, Li Chengguo¹, Liu Weizhen¹, Zhang Peng¹, Cai Kailin¹, Wang Guobin¹, Tao Kaixiong¹¹Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210426-00173

收稿日期 2021-04-26 本文编辑 朱雯洁

引用本文:王涛,曾祥宇,杨文昶,等. 散发型多原发胃肠间质瘤临床病理特征及预后[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021,24(9):783-788. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210426-00173.



Science and Technology, Wuhan 430022, China; ²Department of Pathology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Zhang Peng, Email: zhangpengwh@hust.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathological characteristics and prognosis of sporadic multiple primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). **Methods** A retrospective cohort study was conducted. Case inclusion criteria: (1) postoperative pathological diagnosis of GIST; (2) primary GIST with single lesion or sporadic multiple primary GIST (sporadic GIST was defined as primary GIST other than familial and syndrome-related GIST, and multiple primary GIST was defined as the number of primary GISTs in the same patient ≥ 2); (3) patients with complete clinicopathological data. Those with tumor recurrence or distant metastasis, and with other malignancies were excluded. Medical records of patients with primary GIST who underwent surgical resection in the Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from January 2010 to December 2020 were collected. Patients were divided into sporadic multiple primary GIST group and single primary GIST group according to the number of primary GIST lesions. The clinicopathological data and prognosis of the two groups were observed and compared. **Results** A total of 1200 patients with primary GIST were enrolled in this study, including 628 males (52.3%) and 572 females (47.7%), with a median onset age of 58 (19-93) years. Among them, 1165 cases (97.1%) were sporadic primary GIST with single lesion; 35 cases (2.9%) were sporadic multiple primary GIST. Among 35 cases of sporadic multiple primary GIST, 3 cases (8.6%) had acid reflux as the first symptom, which was higher than the single primary GIST group (22 / 1165, 1.9%) ($\chi^2=7.437$, $P=0.006$). There were no significant differences in other clinical characteristics between the two groups (all $P>0.05$). Patients in the sporadic multiple primary GIST group contained a total of 80 primary tumors. Compared with the single primary GIST group, the sporadic multiple primary GIST group had a higher proportion of tumors originating in the stomach [87.5% (70/80) vs. 59.1% (689/1165)], lower proportion of spindle cell in histology [85.0% (68/80) vs. 93.7% (1092/1165)], higher proportion of positive CD34 [97.5% (78/80) vs. 87.6% (1021/1165)], smaller maximum diameter [maximum diameter ≤ 2.0 cm: 61.2% (49/80) vs. 28.8% (335/1165)], lower mitotic rate [$\leq 5/50$ high-power fields (HPF): 93.8% (75/80) vs. 74.5% (868/1165)], lower risk of recurrence [60.0% (48/80) vs. 23.3% (271 / 1165)], and the differences were all statistically significant (all $P<0.05$). The 3 - year recurrence-free survival rate in the sporadic multiple primary group and the single primary GIST group was 96.6% and 89.3% respectively ($P=0.160$), and the 3-year overall survival rate was 100.0% and 92.8%, respectively ($P=0.088$). **Conclusions** The most common type of sporadic multiple primary GIST is multiple tumors originating in the stomach at the same time. Compared with primary GIST with single lesion, sporadic multiple primary GIST presents smaller maximum diameter and lower mitotic rate. The prognosis of patients between two groups is not significantly different.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumors, sporadic; Gastrointestinal stromal tumors, multiple; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81702386, 81874184, 82072736); The Young Talent Project of Hubei Health Commission (WJ2019Q030)

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是最常见的消化道间叶源性肿瘤,研究报道其发病率为1~2/10万,好发于胃,其次为小肠^[1-2]。GIST常为单个病灶,散发型多原发GIST较为罕见。国内外文献对散发型多原发GIST相关报道较少,其临床病理特征及预后尚不明确^[3-4]。本研究对华中科技大学同济医学院附属协和医院11年间诊治的散发型多原发GIST行回顾性分析,并与单发GIST临床病理特征及预后进行对比,旨在为散发型多原

发GIST的诊疗提供更多参考。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用回顾性队列研究方法。收集2010年1月至2020年12月期间,于华中科技大学同济医学院附属协和医院就诊的1200例GIST患者临床病理资料,其中男性628例(52.3%),女性572例(47.7%);发病中位年龄58(19~93)岁;35例(2.9%)为散发型

多原发 GIST, 1 165 例(97.1%)为单发 GIST。本研究通过华中科技大学同济医学院附属协和医院伦理委员会批准,伦理批号为[2021]伦审字(0247)号。

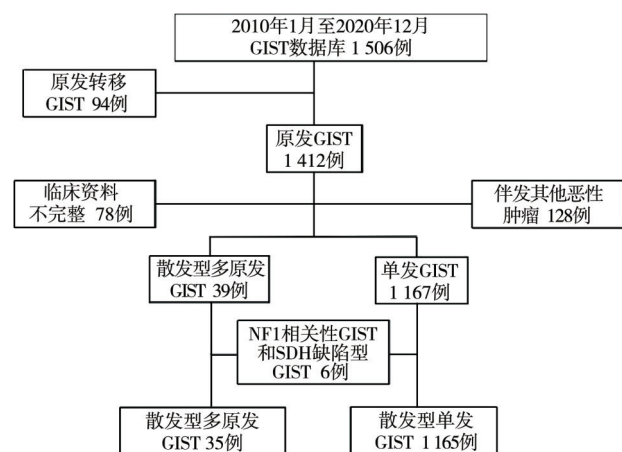
二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)术后病理确诊为 GIST;(2)单发或散发型多原发者;(3)临床病理资料完整。

多原发 GIST 定义为同一患者 GIST 数 ≥ 2 个,且无临床、病理及影像学证据表明肿瘤为复发或转移^[5];本研究纳入的多原发 GIST 均为同时性多原发 GIST。散发型 GIST 定义为除家族性 GIST 和综合征相关 GIST[Carney 三联征、Carney-Stratakis 综合征及 1 型神经纤维瘤(neurofibromatosis type 1, NF1)相关性 GIST 等]外的原发 GIST^[6]。

排除标准:(1)肿瘤复发或伴远处转移者;(2)伴发其他恶性肿瘤者。

病例纳入流程见图 1。



注: NF1: 为 1 型神经纤维瘤病; SDH: 为琥珀酸脱氢酶

图 1 本研究胃肠间质瘤(GIST)病例纳入流程图

三、观察指标和评价标准

观察指标: 对比分析散发型多原发 GIST 和单发 GIST 患者的临床特征(包括首发症状、手术方式、肿瘤破裂与否、是否 R₀ 切除、有无进行辅助治疗)、肿瘤组织病理学情况及其危险度分级和预后。

评价标准:(1)组织病理学评估: 所有病理标本经甲醛固定、石蜡包埋后按 5 μ m 厚度连续切片, 使用苏木精-伊红染色。按照 C-KIT/PDGFR α 基因突变检测试剂盒(厦门艾德生物医药有限公司)说明, 提取肿瘤组织中基因组 DNA, 保存于 -20 $^{\circ}$ C。使用 Sanger 测序法对肿瘤标本进行基因检测, 检测位点包括 C-KIT 基因中外显子 9、11、13、17 和 PDGFR α 基

因中外显子 12、18。Sanger 测序检测结果为野生型的 GIST 患者行二代基因测序, 在测序样本制备合格后, 利用高通量测序技术分析患者差异基因和突变序列。采用改良美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)危险度分级标准^[7]。(2)危险度分组: 根据多原发 GIST 的风险类型进行亚组分析。GIST 极低-低危组定义为同一患者肿瘤均为极低危或低危; 中高危组定义为同一患者至少有 1 个肿瘤为中危或高危。(3)预后: 分析无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)和总体生存率(overall survival, OS)。

四、随访方法

所有患者采用电话、门诊复查、微信及网络平台等方式进行随访, 随访频率为每 3~6 个月随访 1 次, 随访内容包括患者血常规、肝肾功能、肿瘤复发、转移和患者生存等信息。末次随访日期为 2021 年 1 月 31 日。

五、统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 非正态分布的计量资料采用 M(范围)进行描述; 计数资料采用例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 等级资料组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。通过 Kaplan-Meier 绘制两组的生存曲线, 并用 Log-rank 法分析比较两组生存率的差异, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者临床特征的比较

散发型多原发 GIST 组的 35 例患者中, 有 3 例(8.6%)首发症状为反酸, 比例高于单发 GIST 组的 1.9%(22/1 165 例), 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.437$, $P = 0.006$)。两组患者其他临床特征的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

二、两组患者肿瘤病理特征比较

35 例散发型多原发 GIST 患者包含 80 个原发肿瘤, 其中 2 个原发肿瘤者 28 例(80.0%), 3 个原发肿瘤者 6 例(17.1%), 6 个原发肿瘤者 1 例(2.9%)。两组患者肿瘤病理特征比较见表 2。

进一步对不同风险分级的散发型多原发 GIST 病例特征进行亚组分析。(1)极低-低危组: 25 例, 其中同时发生于胃 23 例, 同时发生于空肠 1 例, 同时发生于直肠 1 例; (2)中高危组: 10 例, 其中同时发生

表1 散发型多原发胃肠间质瘤(GIST)组和单发GIST组临床特征的比较[例(%)]

临床特征	散发型多原发 GIST组(35例)	单发GIST组 (1 165例)	χ^2 值	P值
年龄(岁)			0.551	0.458
≤60	19(54.3)	705(60.5)		
>60	16(45.7)	460(39.5)		
性别			0.012	0.913
男	18(51.4)	610(52.4)		
女	17(48.6)	555(47.6)		
首发症状				
腹痛	14(40.0)	398(34.2)	0.513	0.474
体检发现	5(14.3)	244(20.9)	0.916	0.338
便血	6(17.1)	244(20.9)	0.298	0.585
腹胀	5(14.3)	133(11.4)	0.275	0.600
反酸	3(8.6)	22(1.9)	7.437	0.006
腹部包块	1(2.9)	72(6.2)	0.657	0.418
腹泻便秘	1(2.9)	16(1.4)	0.536	0.464
进食梗阻	0	10(0.9)	—	1.000 ^a
呕血	0	26(2.2)	—	1.000 ^a
手术方式			4.599	0.100
开放	11(31.4)	539(46.3)		
腹腔镜	20(57.2)	457(39.2)		
内镜	4(11.4)	169(14.5)		
肿瘤破裂			—	0.485 ^a
是	0	16(1.4)		
否	35(100.0)	1 149(98.6)		
R ₀ 切除			0.257	0.612
是	34(97.1)	1 145(98.3)		
否	1(2.9)	20(1.7)		
辅助治疗			0.320	0.572
是	10(28.6)	386(33.1)		
否	25(71.4)	779(66.9)		

注:^a采用Fisher确切概率法;“—”表示无数值

于胃6例,同时发生于胃和空肠2例,同时发生于十二指肠1例,同时发生于空肠1例。本组有3例患者对所有原发肿瘤都进行了基因检测,发现同一患者的不同肿瘤具有不同的突变位点。见表3。

表2 散发型多原发胃肠间质瘤(GIST)组与单发GIST组肿瘤病理特征的比较[个(%)]

肿瘤病理特征	散发型多原发 GIST组 (80个)	单发GIST组 (1 165个)	统计值	P值
肿瘤部位			$\chi^2=25.297$	<0.001
胃	70(87.5)	689(59.1)		
非胃	10(12.5)	476(40.9)		
组织学类型			$\chi^2=9.017$	0.011
梭形细胞型	68(85.0)	1 092(93.7)		
上皮样细胞型	7(8.8)	41(3.5)		
混合细胞型	5(6.2)	32(2.7)		
免疫组织化学检验阳性				
CD117	80(100.0)	1 136(97.5)	—	0.253 ^a
DOG-1	79(98.8)	1 151(98.8)	$\chi^2=0.001$	0.969
CD34	78(97.5)	1 021(87.6)	$\chi^2=7.031$	0.008
肿瘤最大径(cm)			$Z=-5.884$	<0.001
≤2.0	49(61.2)	335(28.8)		
2.1~5.0	20(25.0)	429(36.8)		
5.1~10.0	10(12.5)	261(22.4)		
>10.0	1(1.3)	140(12.0)		
核分裂象(个/50 HPF)			$Z=-3.946$	<0.001
≤5	75(93.8)	868(74.5)		
6~10	5(6.2)	210(18.0)		
>10	0	87(7.5)		
改良NIH危险度分级			$Z=-7.001$	<0.001
极低危	48(60.0)	271(23.3)		
低危	19(23.8)	370(31.8)		
中危	8(10.0)	138(11.8)		
高危	5(6.2)	386(33.1)		

注:HPF为高倍视野;NIH为美国国立卫生研究院;^a采用Fisher确切概率法;“—”表示无数值

三、两组预后的比较

中位随访时间为37(3~131)个月。散发型多原发GIST组3年RFS为96.6%,单发GIST组3年RFS为89.3%,差异无统计学意义($P=0.160$);散发型多原发GIST组截至末次随访无死亡事件,3年OS为100%,单发GIST组3年OS为92.8%,差异无统计学意义($P=0.088$),见图2。

表3 中高危组散发型多原发胃肠间质瘤3例患者各原发肿瘤的基因检测特点

病例	性别	年龄 (岁)	肿瘤部位	组织学类型	肿瘤大小 (cm)	核分裂象 (个/50 HPF)	NIH危险 度分级	基因突变类型
1	男	52	部位1:胃	梭形细胞	5.5	4	中危	<i>PDGFRA</i> 12 c.1697_1711del
			部位2:胃	梭形细胞	2.5	2	低危	<i>PDGFRA</i> 12 c.1698_1712del
2	男	45	部位1:胃	梭形细胞	6.0	6	高危	<i>C-KIT</i> 11 c.1671_1679del
			部位2:空肠	梭形细胞	2.0	5	极低危	<i>C-KIT</i> 11 c.1693_1719del
3	男	64	部位1:胃	梭形细胞	6.0	3	中危	<i>C-KIT</i> 11 c.1658_1669del
			部位2:胃	梭形细胞	0.6	1	极低危	<i>C-KIT</i> 11 c.1674_1676del

注:HPF为高倍视野;NIH为美国国立卫生研究院

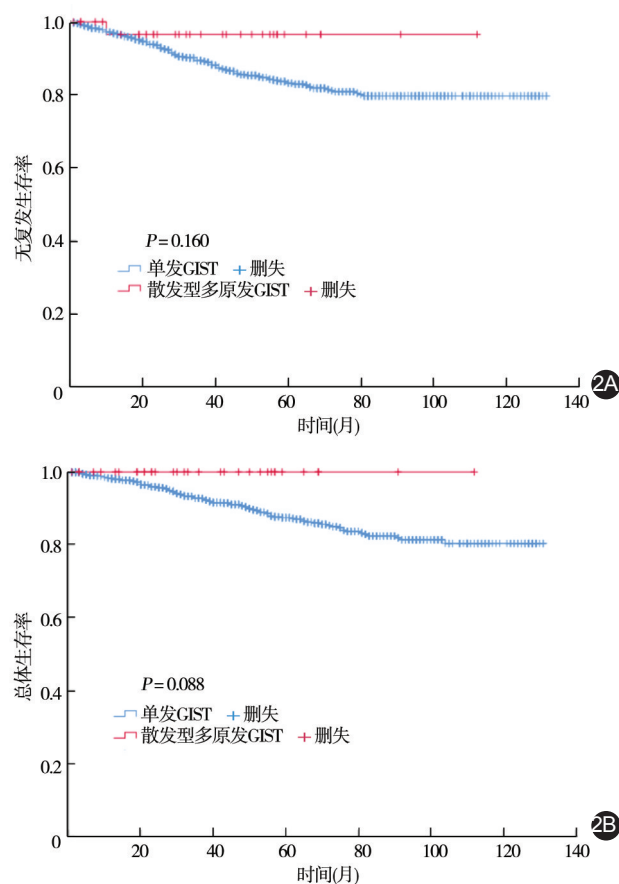


图2 散发型多原发组与单发组胃肠道间质瘤(GIST)患者生存曲线的比较 2A.无复发生存率;2B.总体生存率

讨 论

既往认为,多原发GIST常与家族性GIST、NF1相关性GIST、Carney-Stratakis综合征和Carney三联征等特殊类型GIST相关^[4]。Haller等^[5]对4例多原发GIST所有原发肿瘤行基因检测,证实了散发型多原发GIST的存在。既往研究报道,散发型多原发GIST占有GIST比例为1.0%~2.0%^[8-9]。本研究纳入35例散发型多原发GIST,是迄今为止最大样本量的单中心散发型多原发GIST报告,散发型多原发GIST占比为2.9%,与相关报道一致。

GIST好发年龄为55~60岁,男女发病率相当^[10]。Shen等^[9]纳入27例散发型多原发GIST,与单发GIST相比,散发型多原发GIST女性患者多于男性,差异具有统计学意义;然而本研究结果显示,散发型多原发GIST男女患者比例相当,两项研究样本量均相对较小可能是结论存在争议的主要原因。GIST临床症状的发生取决于肿瘤大小、肿瘤部位以及生长方式,可表现为腹痛腹胀、消化道出血和腹部包块等;体积较小或无临床症状的GIST可于内镜、影像学检查或开腹探查中偶然发现。本研究表

明,散发型多原发GIST常见临床表现为腹痛和便血,与单发GIST相一致(均 $P>0.05$);但散发型多原发GIST组首发症状为反酸的比例更高,差异有统计学意义($\chi^2=7.437, P=0.006$)。

本研究发现,散发型多原发GIST肿瘤原发于胃比例高于单发GIST,且散发型多原发GIST同一患者多个肿瘤常同时发生于胃,这提示,在胃GIST手术中临床医师应充分探查以免漏诊。散发型多原发GIST具有独特的病理特征,本研究结果表明,大多数散发型多原发GIST肿瘤按改良NIH危险度分级为极低危或低危,这与既往研究报道散发型多原发GIST肿瘤直径和核分裂象较单发GIST小相一致^[4,11]。目前,GIST完整切除术后最常用的复发危险度分级系统为改良NIH危险度分级,其主要依据肿瘤大小、肿瘤部位、核分裂象计数及肿瘤是否破裂等指标将GIST术后复发风险分为极低危、低危、中危和高危4个等级^[7]。然而,多原发GIST危险度分级标准尚存争议,危险度分级是否应考虑肿瘤个数及不同肿瘤大小仍需进一步研究。因此,对于散发型多原发GIST,临床医师更应注重个体化诊疗,临床决策制定需结合多个原发肿瘤病理特征综合考量。

散发型多原发GIST不同部位肿瘤来源于不同的ICC细胞亚群,因此,同一患者不同部位原发肿瘤携带相同基因突变类型的可能性较小^[9]。既往研究表明,散发型多原发GIST患者不同部位原发病灶常具有不同的基因突变类型,基因检测有助于协助多原发GIST诊断^[6]。本研究散发型多原发GIST组患者中,中高危组3例患者所有原发肿瘤行基因检测结果也提示了此类肿瘤的多克隆来源。

散发型多原发GIST总体预后较好。Shen等^[9]研究纳入的散发型多原发GIST患者中,极低-低危组19例和中高危组8例完整切除术后均未出现复发转移。本研究纳入35例散发型多原发GIST,截至末次随访仅1例患者出现复发;散发型多原发GIST 3年RFS和OS与单发GIST相比,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组患者长期预后的差异还需延长随访时间进一步探讨。

综上,散发型多原发GIST具有独特的临床病理特征,以多个肿瘤同时发生于胃最为常见,肿瘤最大径及核分裂象较单发GIST组小。散发型多原发GIST预后与单发GIST组相当。然而散发型多原发GIST发病率低,受限于本研究样本量,结果仍需多中心研究证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wu CE, Tzen CY, Wang SY, et al. Clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): from the molecular genetic point of view[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 679. DOI:10.3390/cancers11050679.
- [2] Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies[J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 40:39-46. DOI:10.1016/j.canep.2015.10.031.
- [3] 刘祥,夏立建,刘玉林,等. 术后 9 年异时性多原发直结肠间质瘤一例[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(5):507-508. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20190413-00161.
- [4] Gasparotto D, Rossi S, Bearzi I, et al. Multiple primary sporadic gastrointestinal stromal tumors in the adult: an underestimated entity[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(18):5715-5721. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-0622.
- [5] Haller F, Schulten HJ, Armbrust T, et al. Multicentric sporadic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach with distinct clonal origin: differential diagnosis to familial and syndromal GIST variants and peritoneal metastasis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(6):933-937. DOI:10.1097/01.pas.0000213440.78407.27.
- [6] Kang DY, Park CK, Choi JS, et al. Multiple gastrointestinal stromal tumors: clinicopathologic and genetic analysis of 12 patients[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(2):224-232. DOI:10.1097/01.pas.0000213318.66800.94.
- [7] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10):1411-1419. DOI:10.1016/j.humpath.2008.06.025.
- [8] Li K, Tjhoi W, Shou C, et al. Multiple gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinicopathologic characteristics and prognosis of 20 patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:7031-7038. DOI: 10.2147/CMAR.S197560.
- [9] Shen YY, Ma XL, Yang LX, et al. Clinicopathologic characteristics, diagnostic clues, and prognoses of patients with multiple sporadic gastrointestinal stromal tumors: a case series and review of the literature[J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1):56. DOI:10.1186/s13000-020-00939-7.
- [10] Zhang X, Ning L, Hu Y, et al. Prognostic factors for primary localized gastrointestinal stromal tumors after radical resection: Shandong Gastrointestinal Surgery Study Group, study 1201[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(8):2812-2821. DOI:10.1245/s10434-020-08244-9.
- [11] Agaimy A, Dirnhofer S, Wünsch PH, et al. Multiple sporadic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the proximal stomach are caused by different somatic KIT mutations suggesting a field effect[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(10):1553-1559. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31817587ea.