·综述·

胃肠间质瘤复发风险评估研究进展

宋丹军[1] 杨立涛[2]
[1]中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)介入治疗科,杭州 310022;[2]中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)胃外科,杭州 310022
通信作者:杨立涛, Email: yanglt@zjcc.org.cn

【摘要】 鉴定和精准评估胃肠间质瘤(GIST)患者预后相关因素及风险分层,不仅对建立可靠的预后模型和制定完善的随访计划至关重要,而且对选择潜在的新辅助治疗获益人群具有重要意义。尽管目前国际上已建立了多个风险分层模型,但是精准评估患者复发风险仍具有挑战性,且这些预测模型的性能仍需提高。本文综述了GIST患者复发风险评估相关的最新研究进展,总结了肿瘤相关特征参数、新型的实验室检查指标、影像学征象及分子病理学特征相关的潜在的复发风险预测标志物及模型,以期为GIST患者的精准风险分层和个体化靶向治疗评估提供参考。

【关键词】 胃肠间质瘤; 风险评估; 复发风险; 预测模型
基金项目:白求恩·胃肠间质瘤精准治疗专项研究基金(WCJZL202111)

Advances in recurrence risk assessment of gastrointestinal stromal tumor

Song Danjun[1], Yang Litao[2]
[1]Department of Interventional Therapy, Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou 310022, China; [2]Department of Gastric Surgery, Cancer Hospital of University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou 310022, China
Corresponding author: Yang Litao, Email: yanglt@zjcc.org.cn

【Abstract】 Identification of prognosis-related risk factors and accurate assessment of risk stratification in patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) is of great significance not only for establishing a reliable prognostic model and developing a follow-up plan but also for selecting potential populations benefiting from neoadjuvant therapies. Although several risk stratification models have been established, it is still challenging to accurately assess patients' risk of recurrence, and the performance of these prediction models still needs to be improved. This review focused on the latest studies in recurrence risk assessment for GIST patients, and summarized potential predictive markers and recurrence risk models related to tumor-related characteristic parameters, novel laboratory examinations, radiological imaging signatures and molecular pathological features, which could provide a reference for accurate risk stratification and individualized targeted therapies for GIST patients.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; Risk prediction; Recurrence risk; Prognostic model
Fund program: Bethune · Special Research Fund for Precise Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors (WCJZL202111)

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一种潜在的恶性肉瘤,来源于能分化为胃肠道的起搏细胞——卡氏间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)[1]。流行病学上,GIST的发病率在每年每10^6人中出现6~22例[1]。目前,根治性手术切除仍然是局限性或潜在可切除的GIST患者获得治愈性生存的主要治疗方式,但术后的复发和转

DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20211216-00500
收稿日期 2021-12-16 本文编辑 王静
引用本文:宋丹军, 杨立涛. 胃肠间质瘤复发风险评估研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(12): 1138-1143. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20211216-00500.

移是影响患者预后的主要因素[2]。

国际上已建立了多个风险分层系统来评估原发性GIST术后复发风险，包括改良版美国国立卫生研究院（National Institutes of Health，NIH）分类系统、美国国防病理研究所（Armed Forces Institute of Pathology，AFIP）标准以及国家癌症综合网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）指南等。临床实践中主要根据改良版NIH标准评估患者术后复发风险。该标准纳入肿瘤大小、核分裂象计数、肿瘤部位和肿瘤有无破裂，将GIST患者分为4类（极低、低、中、高危）。对于仅接受单纯手术治疗后的高风险的人群，其2年内的复发风险超过50%[3]。靶向*KIT*和（或）*PDGFRA*的酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）的问世，使晚期GIST患者的中位生存期从18个月提高至5年以上[4-5]。《胃肠间质瘤全程化管理中国专家共识（2020版）》建议高危GIST及非胃来源中危GIST患者应接受≥3年伊马替尼辅助治疗，胃来源的中危患者行≥1年辅助治疗，而极低危和低危患者则规律随访[6]。目前，精准评估患者的复发风险仍具有挑战性，一方面是由于GIST瘤内异质性及穿刺活检带来的局限性[7-8]；另一方面是目前普遍使用的改良版NIH标准分类的准确性仍需提高[9]。本文综述了GIST复发风险评估相关的最新研究进展，从临床参数、实验室检查、影像学及分子病理等方面总结了GIST潜在的风险预测标志物及风险预测模型，以期为GIST患者的精准风险分层和个体化靶向治疗评估提供参考。

一、预测患者预后风险的肿瘤相关特征参数

目前，临床上对GIST患者的风险分层根据肿瘤大小、核分裂象、肿瘤部位和肿瘤有无破裂来进行评估。Trinh等[10]对美国国家癌症数据库中的19 030例GIST患者进行分析，发现目前使用的肿瘤大小及核分裂象计数的阈值可能是不准确的。该研究指出，单一的肿瘤大小7 cm可以作为阈值来风险分层，并且指出，在AFIP、NCCN和AJCC系统中，单纯使用核分裂象计数≤5比>5/5 mm^2不是最优的区分转移风险的阈值。该研究基于新的截断值（肿瘤大小7 cm、核分裂象计数10/5 mm^2、肿瘤位置和数量）构建了Nashville风险评分，在独立验证数据集中证实了其在高转移风险评估中的价值，且预测性能和模型拟合性均优于AFIP、NCCN、AJCC和改良版NIH风险分层标准[10]。另一项研究回顾性分析了542例接受手术切除且经病理证实的胃GIST患者的临床资料，多因素分析结果显示，肿瘤大小、位置、内镜下肿瘤表面有无溃疡与GIST的恶性潜能有关，且基于这些因素构建的模型预测高危GIST的曲线下面积（area under curve，AUC）在验证组中为0.75（95% CI：0.69~0.81）[11]。最近的一项Meta分析研究显示，胃肠道出血患者的总生存期比非胃肠道出血的患者更差（HR=2.54，95% CI：1.13~5.73，*P*=0.025），提示术前相关症状能辅助临床医生对GIST患者进行初步风险评估[12]。

在接受伊马替尼的人群中，肿瘤越大、肿瘤位于小肠以及高核分裂象计数与更差的无复发生存率（recurrence-free survival，RFS）相关[13]。Joensuu等[14]基于SSG Ⅹ Ⅷ试验数据发现，肿瘤高核分裂象计数、非胃肠肿瘤位置、体积大、破裂以及辅助伊马替尼治疗12个月与不良的RFS独立相关。基于2个最相关的风险因素（核分裂象计数和肿瘤部位）构建的风险模型预测低、中和高风险人群的5年RFS分别为76.7%、47.5%和8.4%[14]；且该风险模型也在另一项独立研究中被验证[15]。这些结果提示，根据肿瘤相关的特征参数能够辅助评估伊马替尼治疗前或治疗后人群的复发风险，对于高复发风险的潜在人群可以采取个体化、全程化的治疗、管理方式[16]。

二、应用于术前预后风险评估的新型实验室检查指标

1. 预后营养指数：营养指数对评估手术患者的免疫营养状况有一定的价值，其中术前的Onodera预后营养指数（Onodera prognostic nutritional index，OPNI）被认为是GIST患者的独立预后指标[17-18]。Wang等[19]发现，低OPNI的患者2年和5年RFS分别为92.83%和76.22%，而高OPNI的患者则达100%和98.41%。主要的原因可能是术前低水平的OPNI提示低白蛋白血症和低淋巴细胞水平，而这可能促进肿瘤的发生和发展。另一种营养评估方法——老年营养风险指数（geriatric nutrition risk index，GNRI），也被报道与GIST患者术后的RFS相关（HR=2.802，95% CI：1.045~7.515，*P*=0.041），且亚组分析也揭示其在年轻和年长人群中的预后价值[20]。最近的一项研究发现，通过整合肿瘤部位、肿瘤大小、核分裂象、肿瘤破裂和PNI构建的列线图能准确预测患者2年和5年复发风险，且该列线图的预测性能高于NIH-Fletcher标准、NIH-Miettinen标准、改良版NIH标准和AFIP标准[21]。这些结果提示，单一的PNI与GIST风险相关，但整合临床相关的肿瘤学特征与PNI能提升对GIST的风险分层和管理。

2. 血浆纤维蛋白原及相关指标：高凝血状态被认为是参与肿瘤的血管生成、发生发展和侵袭转移等[22]。Song等[23]报道了术前血浆纤维蛋白原的水平（截断值=3.62 g/L）能够区分高危（改良版NIH标准）人群预后（*P*<0.001；AUC=0.735，95%CI：0.623~0.847），其水平的升高与肿瘤位置（*P*=0.041）、肿瘤大小（*P*<0.001）和NIH风险分类（*P*=0.006）有关，并且结合淋巴细胞计数能进一步提升对GIST人群的复发风险评估的价值[24]。Li等[25]报道了纤维蛋白原与白蛋白比值（fibrinogen to albumin ratio，FAR）也是GIST患者潜在的预后指标（*P*<0.001），并且其预测性能高于血红蛋白和PNI。另一项研究显示，纤维蛋白原结合中性粒细胞/白蛋白比值构建的预测评分在不同的NIH风险分组中也展现出在复发风险上的区分价值（极低/低/中风险组：*P*<0.001；高风险组：*P*<0.001）[26]。

3. 炎性相关指标：肿瘤相关的炎性反应在促进肿瘤的进展过程中起着重要的作用。目前，许多实验室指标可用于评估炎性反应，如C反应蛋白（C-reactive protein，CRP），中性粒细胞-淋巴细胞比率（neutrophil-to-lymphocyte ratio，NLR）、血小板-淋巴细胞比率（platelet-to-lymphocyte，PLR）

和单核细胞-淋巴细胞比率(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)等。研究报道显示,CRP/白蛋白比率(C-reactive protein/albumin ratio, CAR)整合NIH风险分类预测患者2年和5年的性能高于单独NIH风险分类(2年AUC: 0.801比0.775;5年AUC:0.777比0.735)[27]。炎性指标如NLR、PLR和MLR也被发现是GIST患者的独立预后因素[28];将这些预测指标纳入临床管理对患者的复发风险评估有一定的价值。

以上结果也提示,通过外周血相关检测指标能对GIST患者进行风险分层。外周血检测方便易行,且上述涉及的指标通常能从血常规、生化中获得,不额外增加患者成本。但目前尚缺乏合理设计的多中心、前瞻性研究来验证这些结果的预测价值。其次,不同研究中的截断值也有差异,因此合理的临界值也需要进一步探究。并且,通过比较不同的实验室检查指标的预测性进一步明确最优的预测子,也具有一定的价值。

三、基于影像学检查的术前风险评估

1.GIST风险分层相关的影像特征:影像学检查能提供原发肿瘤及远处转移相关的信息,对GIST的诊断、分期和治疗后反应评估具有重要的价值[29-30]。除了肿瘤大小及肿瘤部位(胃和非胃)被用于GIST风险评估,一些新CT图像参数如肿瘤位置(肿瘤近段与食管胃结合部<2 cm及其他)、入瘤或出瘤血管扩张和肠系膜脂肪浸润也被报道与高危GIST相关[31]。尽管《中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤诊疗指南2020》对GIST的诊断和随访优先推荐增强CT,但也肯定了MRI及MRI弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)在GIST风险评估和靶向治疗疗效评价中的价值[32]。其中,瘤体表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)参数ADC_{max}、ADC_{stdev}、90和95百分位数、不均匀性、熵值与高危GIST呈正相关(r=0.421~0.758),且ADC_{max}对区分极低-低危和中-高危GIST的AUC为0.938[33]。多个MRI序列联合(T1WI+T2WI+ADC)预测高危、中危和低危GIST的AUC为0.96、0.92、0.81[34]。相信随着功能影像学在GIST诊疗评估中的推广应用,其价值能得到进一步提升。在^{18}F-FDG PET-CT研究中,Hwang等[35]发现代谢肿瘤体积(metabolic tumor volume, MTV)和病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)是预测局限性、原发性GIST复发的独立预后因素,提示高MTV或TLG的患者应警惕疾病复发可能。

2.基于人工智能模型精准评估患者风险:人工智能技术能将医学图像转化为可挖掘的高维数据,在疾病诊断、分类和预后评估等方面具有巨大的应用潜力。最近的一项多中心研究比较了不同机器学习方法(Logistic回归、支持向量机、随机森林)对GIST风险分类的性能,发现在外部验证集中,基于CT的随机森林模型预测的AUC达0.90[36]。另一项研究通过深度学习术前评估患者核分裂象,发现基于CT的深度学习模型预测核分裂象的灵敏度为90.0%,特异度为70.0%,AUC为0.800。不仅仅是CT,基于MRI或超声图像的人工智能技术也展现出良好的风险区分能力。Yang等[37]利用影像组学评分整合肿瘤最大径及位置构建了GIST风险评估列线图,发现该列线图在训练集中的AUC为0.878(95%CI: 0.769~0.960),在验证集的AUC为0.903(95%CI: 0.732~0.922)。国内学者基于超声内镜图像的深度学习技术分类高和低风险GIST患者,构建的模型在验证集的灵敏度、特异度和准确率分别为99.7%、99.7%和99.6%[38]。

以上研究结果提示,术前的影像学检查能够无创评估GIST患者风险,并且部分模型在外部验证集中也展现了良好的预测性能。通过影像组学和深度学习技术对图像纹理和参数分析,能进一步挖掘肉眼不可见的相关风险特征。整合有意义的临床参数、实验室检查指标及分子病理信息,能进一步提高预测的准确性,但是繁琐的图像标注、复杂的算法结构以及难以界定的伦理学边界,仍限制了这些技术在临床的推广和应用。

四、分子病理学特征风险分层

1.分子表达参数:Wang等[39]报道了Ki-67是GIST患者的独立预后因素,其值(≥6%和<6%)能显著区分患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)(P<0.001),且预测患者PFS的AUC达0.813,提示高Ki-67的患者术后有更高的复发、转移风险。因此,密切的随访和必要的干预可能是有必要的。一些新的生物标志物,如*ETV1*、*LDLRAD4*、*PGRN*、*FABP4*、*CCR8*,也被报道与GIST的恶性潜能有关[40-45]。肿瘤微环境及肿瘤浸润淋巴细胞在GIST的复发转移上扮演着重要的作用。最近的一项研究通过对435例GIST患者的肿瘤中心(tumor center, TC)和肿瘤边缘(tumor margin, TM)的8个免疫特征以及PD-L1的表达分析,发现在外部验证集中,基于$CD3^+$ TC、$CD3^+$TM、$CD8^+$TM和$CD45RO^+$TM构建的II-GIST评分的预后预测性能高于NIH风险标准(OS: AUC为0.89比0.68; RFS: AUC为0.88比0.61)[46]。值得一提的是,具有高II-GIST评分的NIH中、高危人群能够从伊马替尼治疗中取得生存获益[46]。由于II-GIST评分能反应肿瘤浸润淋巴细胞富集,因此其既可能是一个有价值GIST预后风险评估指标,也是一个有前景的伊马替尼疗效预测标志物。

2.基因突变参数:作为一个基因驱动型肿瘤,基因突变对GIST患者的预后具有重要的影响。据研究统计,*KIT 11*外显子突变是GIST最常见的突变类型,约占65%,而其他突变如*KIT 9*外显子(约占10%),*PDGFRA*(占5%~10%)等占比相对较小[6,47]。目前,仅依据突变状态尚不能用于评估局限性GIST的恶性潜力,但是一些突变亚群,如*KIT 11*外显子第557和558号密码子缺失的GIST患者,其复发风险比其他患者更高[48]。国内一项多中心研究发现*KIT*外显子11纯合突变的GIST患者与杂合突变患者相比,术后更易复发[中位无疾病生存期(disease-free survival, DFS):72个月比148个月,P=0.015],且发生复发转移的患者对伊马替尼的反应更差,预后更差(中位PFS:38个月比69个月,

$P<0.05$)[49]。Incorvaia 等[50]发现，携带 *KIT* 第 11 外显子 557 或 558 密码子缺失，或缺失且插入的患者，与携带其他密码子缺失、缺失且插入或出现其他密码子复制、插入、单核苷酸变异的患者相比，表现出更强的肿瘤生物学行为（7 年 RFS：50% 比 73.1% 比 88.2%，$P<0.001$），而携带 557 和（或）558 位点缺失的中危人群的预后与携带 557 和（或）558 以外的密码子缺失的或复制/插入/SNV 的高危人群相似。

对于接受伊马替尼靶向治疗的患者，*KIT* 外显子缺失和（或）突变的患者与伊马替尼辅助治疗获益时间相关[51]。与接受 1 年伊马替尼的患者相比，*KIT 11* 外显子缺失或插入-缺失突变的患者接受 3 年治疗时有更好的 RFS（5 年 RFS：71.0% 比 41.3%，$P<0.001$）；*KIT 11* 外显子缺失突变、涉及密码子 557 和（或）558 的缺失以及导致 pTrp557_Lys558del 的缺失与 1 年伊马替尼治疗组的不良 RFS 有关[52]。在 *KIT 11* 外显子缺失突变的亚群中，有丝分裂数高于中位数与 1 年组的更差 RFS 有关[52]。Song 等[53]根据 *KIT 11* 突变的位点和类型，将经伊马替尼治疗的 *KIT 11* 突变的人群分成了 3 个等级，结果显示，属于Ⅲ级的 GIST 患者的 5 年 DFS 明显低于Ⅰ级和Ⅱ级的患者（$P=0.001$），并且发现Ⅰ级患者具有良好的伊马替尼治疗反应，而Ⅲ级患者可能对伊马替尼相对不敏感。另一项研究发现，*KIT* 外显子 11 同源突变或 *KIT* 内含子 10/外显子 11 交界处缺失的患者更易复发，并且携带这些突变的患者在术后伊马替尼治疗后，仍易产生耐药并最终导致疾病复发[54]。因此，在实际的临床诊治中，针对这部分人群的治疗措施仍需探索。

这些研究也支持在常规的风险分层中考虑致病变体类型和密码子位置的重要性，并且基于基因检测结果评估患者伊马替尼治疗后的复发风险也具有一定参考意义。目前的风险评估标准尚未将基因突变状况作为评估指标纳入风险评估标准中，因此，未来仍需要结合基因突变等情况进一步优化和更新 GIST 风险评估标准。

五、总结和展望

综上所述，基于肿瘤相关的临床特征、实验室检查、影像学检查及分子病理相关特征能够良好评估 GIST 患者预后风险，通过精准的风险评估能进一步实现个体化和精准化的诊疗策略，避免治疗不足或治疗过度。但是，仍迫切需要大样本、多中心的前瞻性研究验证这些特征或模型的预测价值。另一方面，深入探索 GIST 恶性潜能转化相关的分子病理机制、筛选与构建新辅助治疗疗效相关的风险特征和评估模型对寻找新的治疗靶点、筛选潜在的靶向治疗获益人群及提升患者的生存预后，具有重要的价值。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Blay JY, Kang YK, Nishida T, et al. Gastrointestinal stromal tumours[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 22. DOI:10.1038/s41572-021-00254-5.

[2] von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(5): 536-563. DOI:10.6004/jnccn.2018.0025.

[3] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. 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. DOI: 10.1016/s0140-6736(09)60500-6.

[4] Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29 Suppl 4: S68-S78. DOI:10.1093/annonc/mdy095.

[5] von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Gastrointestinal stromal tumors, version 2.2014[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(6): 853-862. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0080.

[6] 陶凯雄，张鹏，李健，等. 胃肠间质瘤全程化管理中国专家共识(2020 版) [J]. 中国实用外科杂志，2020, 40(10): 1109-1119. DOI: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208.2020.10.01.

[7] Mao X, Yang X, Chen X, et al. Single-cell transcriptome analysis revealed the heterogeneity and microenvironment of gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer Sci, 2021, 112(3): 1262-1274. DOI:10.1111/cas.14795.

[8] Rutkowski P. Why We Still Need the Better Risk Classification for GIST[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(5): 2425-2427. DOI:10.1245/s10434-021-09620-9.

[9] 张妙泉，邱海波，周志伟. 胃肠间质瘤危险度分级的前世与今生及其临床指导价值[J]. 中华胃肠外科杂志，2020, 23(9): 845-851. DOI: 10.3760/cma. j. cn. 441530-20200516-00279.

[10] Trinh VQ, Dashti NK, Cates JMM. A proposed risk assessment score for gastrointestinal stromal tumors based on evaluation of 19, 030 cases from the National Cancer Database[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(11): 964-975. DOI:10.1007/s00535-021-01831-x.

[11] Kim JY, Kim TJ, Lee DK, et al. A preoperative risk prediction model for high malignancy potential gastrointestinal stromal tumors of the stomach[J]. Surg Endosc, 2021, 36(3): 2129-2137. DOI: 10.1007/s00464-021-08501-2.

[12] Fan X, Han H, Sun Z, et al. Prognostic value of bleeding in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 15330338211034259. DOI:10.1177/15330338211034259.

[13] Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15): 1563-1570. DOI:10.1200/JCO.2013.51.2046.

[14] Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, et al. Risk factors for gastrointestinal stromal tumor recurrence in patients treated with adjuvant imatinib[J]. Cancer, 2014, 120(15): 2325-2333. DOI:10.1002/cncr.28669.

[15] Tang J, Zhao R, Zheng X, et al. Using the recurrence risk score by Joensuu to assess patients with gastrointestinal

stromal tumor treated with adjuvant imatinib: A retrospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(29):11400. DOI:10.1097/md.0000000000011400.

[16] 田晓文,梁小波. 列线图在评估胃肠道间质瘤术后复发风险中的研究进展[J]. 中华消化外科杂志,2015,14(5):438-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.05.020.

[17] 田晓文, 梁小波, 王振华,等. 胃肠道间质瘤术后复发危险因素及列线图的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(1): 71-76. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1673-9752.2017. 01.014.

[18] Wang F, Tao T, Yu H, et al. Prognostic value of Onodera's nutritional index for intermediate- and high-risk gastrointestinal stromal tumors treated with or without tyrosine kinase inhibitors[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 227. DOI:10.1186/s12957-021-02345-9.

[19] Wang H, Xu YY, You J, et al. Onodera's prognostic nutritional index is a novel and useful prognostic marker for gastrointestinal stromal tumors[J]. World J Gastrointest Surg, 2021,13(10):1202-1215. DOI:10.4240/wjgs.v13.i10.1202.

[20] Lu Z, Li R, Cao X, et al. Assessment of systemic inflammation and nutritional indicators in predicting recurrence-free survival after surgical resection of gastrointestinal stromal tumors[J]. Front Oncol, 2021, 11: 710191. DOI:10.3389/fonc.2021.710191.

[21] Li S, Chen D, Li S, et al. Novel prognostic nomogram for recurrence-free survival of patients with primary gastrointestinal stromal tumors after surgical resection: combination of prognostic nutritional index and basic variables[J]. Front Oncol, 2020, 10:581855. DOI:10.3389/fonc.2020.581855.

[22] Repetto O, De Re V. Coagulation and fibrinolysis in gastric cancer[J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1404(1): 27-48. DOI: 10.1111/nyas.13454.

[23] Song S, Cao X, Pan H, et al. Prognostic significance of preoperative plasma fibrinogen levels in primary gastrointestinal stromal tumours: a retrospective cohort study[J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(8): 1506-1514. DOI: 10.1007/s10147-020-01689-8.

[24] Guo Y, Liu J, Zhang W, et al. Prognostic value of fibrinogen and lymphocyte count in intermediate and high risk gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:8149-8157. DOI:10.2147/cmar.S262570.

[25] Li R, Song S, He X, et al. Relationship between fibrinogen to albumin ratio and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a retrospective cohort study[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:8643-8651. DOI:10.2147/cmar.S271171.

[26] Li R, Sun Z, Song S, et al. NARFIB: a novel prognostic score based on the neutrophil-to-albumin ratio and fibrinogen can predict the prognosis of gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:11183-11190. DOI: 10.2147/cmar.S281375.

[27] Cao X, Cui J, Li Z, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio is a prognostic indicator for survival in surgically treated gastrointestinal stromal tumors: a retrospective cohort study[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13:4155-4167. DOI:10.2147/cmar.S307873.

[28] Cananzi FCM, Minerva EM, Samà L, et al. Preoperative monocyte-to-lymphocyte ratio predicts recurrence in gastrointestinal stromal tumors[J]. J Surg Oncol, 2019, 119(1): 12-20. DOI:10.1002/jso.25290.

[29] 马菊香, 叶兆祥, 李绪斌,等. 多层螺旋CT检查在胃肠道间质瘤危险度分级中的应用[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(3):242-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.03.015.

[30] Ntahompagaze Théophile,吴海福,施晨晔,等. 腹腔镜与开腹手术治疗胃肠间质瘤的疗效分析及不同危险度对患者预后的影响[J]. 中华消化外科杂志, 2016,15(9):882-887. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.09.007.

[31] Li C, Fu W, Huang L, et al. A CT-based nomogram for predicting the malignant potential of primary gastric gastrointestinal stromal tumors preoperatively[J]. Abdom Radiol(NY),2021,46(7):3075-3085.DOI:10.1007/s00261-021-03026-7.

[32] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020.

[33] Zhou Z, Lu J, Morelli JN, et al. Utility of noncontrast MRI in the detection and risk grading of gastrointestinal stromal tumor: a comparison with contrast-enhanced CT[J]. Quant Imaging Med Surg, 2021, 11(6): 2453-2464. DOI: 10.21037/qims-20-578.

[34] Mao H, Zhang B, Zou M, et al. MRI-based radiomics models for predicting risk classification of gastrointestinal stromal tumors[J]. Front Oncol, 2021, 11: 631927. DOI: 10.3389/fonc.2021.631927.

[35] Hwang SH, Jung M, Jeong YH, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on preoperative (18)F-FDG PET/CT in patients with localized primary gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer Metab, 2021, 9(1): 8. DOI: 10.1186/s40170-021-00244-x.

[36] Wang M, Feng Z, Zhou L, et al. Computed- tomography-based radiomics model for predicting the malignant potential of gastrointestinal stromal tumors preoperatively: a multi-classifier and multicenter study [J]. Front Oncol, 2021, 11: 582847. DOI: 10.3389/fonc.2021.582847.

[37] Yang L, Zheng T, Dong Y, et al. MRI texture-based models for predicting mitotic index and risk classification of gastrointestinal stromal tumors[J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 53(4): 1054-1065. DOI:10.1002/jmri.27390.

[38] Seven G, Silahtaroglu G, Kochan K, et al. Use of artificial intelligence in the prediction of malignant potential of gastric gastrointestinal stromal tumors[J]. Dig Dis Sci, 2021, 67(1):273-281. DOI:10.1007/s10620-021-06830-9.

[39] Wang JP, Liu L, Li ZA, et al. Ki-67 labelling index is related to the risk classification and prognosis of gastrointestinal stromal tumours: a retrospective study[J]. Gastroenterol Hepatol, 2021, 44(2): 103-114. DOI:10.1016/j.gastrohep.2020.05.022.

[40] Sakamaki K, Funasaka K, Miyahara R, et al. Low ETV1 mRNA expression is associated with recurrence in gastrointestinal stromal tumors[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14767. DOI:10.1038/s41598-020-71719-y.

[41] Xie W, Xiao H, Luo J, et al. Identification of low-density lipoprotein receptor class A domain containing 4 (LDLRAD4) as a prognostic indicator in primary gastrointestinal stromal tumors[J]. Curr Probl Cancer, 2020, 44(6): 100593. DOI: 10.1016/j. currproblcancer.2020.100593.

[42] Do IG, Jung KU, Koo DH, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of gastrointestinal stromal tumors with high progranulin expression[J]. PLoS One, 2021, 16(1): 0245153. DOI:10.1371/journal.pone.0245153.

[43] Li HL, Wang LH, Hu YL, et al. Clinical and prognostic significance of CC chemokine receptor type 8 protein expression in gastrointestinal stromal tumors[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(31): 4656-4668. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4656.

[44] Zang WJ, Wang ZN, Hu YL, et al. Expression of fatty acid-binding protein-4 in gastrointestinal stromal tumors and its significance for prognosis[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(11): 24017. DOI:10.1002/jcla.24017.

[45] 艾晓辉, 刘蔚东, 谢钢, 等. 缺氧诱导因子-1α 和血管内皮素-1 及血管内皮生长因子在胃肠道间质瘤中的表达及意义[J]. 中华消化外科杂志, 2013, 12(4): 290-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.04.013.

[46] Wei ZW, Wu J, Huang WB, et al. Immune-infiltration based signature as a novel prognostic biomarker in gastrointestinal stromal tumour[J]. EBio Medicine, 2020, 57:102850. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102850.

[47] 沈健, 宋斌, 储海瑞, 等. CT 检查纹理分析对胃肠间质瘤 c-KIT Exon 11 基因突变的预测价值[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(12): 1324-1331. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201114-00724.

[48] Martin-Broto J, Gutierrez A, Garcia-Del-Muro X, et al. Prognostic time dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for relapse-free survival (RFS) in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study[J]. Ann Oncol, 2010, 21(7): 1552-1557. DOI:10.1093/annonc/mdq047.

[49] 沈艳莹, 李晓琦, 杨琳希, 等. KIT/PDGFRA 基因"纯合性"突变胃肠间质瘤的临床病理特征及预后分析: 一项多中心回顾性队列研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(9): 804-813. DOI: 10.3760/cma. j. cn. 441530-20210720-00293.

[50] Incorvaia L, Badalamenti G, Fanale D, et al. Not all KIT 557/558 codons mutations have the same prognostic influence on recurrence-free survival: breaking the exon 11 mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211049779. DOI:10.1177/17588359211049779.

[51] Wu X, Li J, Xu W, et al. Postoperative imatinib in patients with intermediate risk gastrointestinal stromal tumor[J]. Future Oncol, 2018, 14(17): 1721-1729. DOI: 10.2217/fon-2017-0691.

[52] Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(5): 602-609. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5751.

[53] Song LJ, Ge HJ, Shi XQ, et al. Prognostic and predictive values of the KIT11-mutated grading system in patients with gastrointestinal stromal tumors: a retrospective study[J]. Hum Pathol, 2021, 110: 31-42. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.01.001.

[54] Shen YY, Ma XL, Wang M, et al. Exon 11 homozygous mutations and intron 10/exon 11 junction deletions in the KIT gene are associated with poor prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer Med, 2020, 9(18): 6485-6496. DOI:10.1002/cam4.3212.