

胃肠间质瘤恶性程度的影响因素研究

刘欣彤^{1,2}, 袁东红^{1,3}, 白如如^{1,2}, 高倩^{1,2}, 李鑫瑜^{1,2}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院全科医学科, 陕西 延安

³延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年5月17日; 录用日期: 2025年6月11日; 发布日期: 2025年6月18日

摘要

胃肠间质瘤(GISTs)是一种起源于消化道的稀有肿瘤, 其恶性程度对患者的预后和治疗方案具有重要影响。近年来, 随着分子生物学和肿瘤学的发展, 研究者们逐渐认识到多种因素在GISTs的恶性程度中扮演着重要角色, 包括基因突变、肿瘤大小、组织学特征等。然而, 目前关于这些因素在GISTs恶性程度中的具体作用机制及其相互关系的研究仍然存在不少争议和不足。本文旨在综合分析目前的研究成果, 探讨影响胃肠间质瘤恶性程度的相关因素, 并通过回顾近年来的相关文献, 提出对临床实践的启示与未来研究的方向, 从而为GISTs的早期诊断和个性化治疗提供理论依据。

关键词

胃肠间质瘤, 恶性程度, 基因突变, 肿瘤特征, 相关性研究

Study on Factors Influencing Malignancy in Gastrointestinal Stromal Tumors

Xintong Liu^{1,2}, Donghong Yuan^{1,3}, Ruru Bai^{1,2}, Qian Gao^{1,2}, Xinyu Li^{1,2}

¹Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²General Practice Department, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

³Digestive System Department, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: May 17th, 2025; accepted: Jun. 11th, 2025; published: Jun. 18th, 2025

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare neoplasms originating from the digestive tract, and their malignant potential significantly impacts patient prognosis and treatment strategies. In recent years, with advances in molecular biology and oncology, researchers have increasingly

文章引用: 刘欣彤, 袁东红, 白如如, 高倩, 李鑫瑜. 胃肠间质瘤恶性程度的影响因素研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1029-1036. DOI: 10.12677/acm.2025.1561821

recognized that multiple factors play crucial roles in determining the malignancy of GISTs, including genetic mutations, tumor size, and histological characteristics. However, current understanding of the precise mechanisms and interrelationships of these factors in GIST malignancy remains controversial and incomplete. This article aims to comprehensively analyze existing research findings, explore the factors influencing the malignant potential of GISTs, and review recent relevant literature to provide insights for clinical practice and future research directions. The ultimate goal is to establish a theoretical foundation for the early diagnosis and personalized treatment of GISTs.

Keywords

Gastrointestinal Stromal Tumor, Degree of Malignancy, Genetic Mutation, Tumor Characteristics, Association Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃肠间质瘤(GISTs)是一种相对罕见的肿瘤,主要发生在胃和小肠,近年来的研究逐渐揭示了其临床特征及生物学特性。GISTs 的恶性程度不仅影响患者的生存率,还与治疗方案的选择密切相关。因此,了解影响 GISTs 恶性程度的因素对于制定个性化的治疗策略和改善患者预后具有重要意义。GISTs 的发生与特定的基因突变密切相关,尤其是 KIT 和 PDGFRA 基因的激活突变,这些突变在大多数 GISTs 中被发现(Jaros D, 2023) [1]。这些突变的存在使得 GISTs 对传统化疗具有抵抗性,导致大多数患者需要依赖靶向治疗,如伊马替尼等酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)进行治疗(Watson S, 2024) [2]。在治疗过程中,肿瘤的分级和分期也是影响预后的关键因素。高风险患者在接受手术后的辅助治疗中,通常会选择 TKIs 作为标准治疗方案。此外, GISTs 的免疫微环境也在肿瘤的发生和发展中起到重要作用,许多免疫细胞参与了 GISTs 的进展,并在靶向治疗中发挥着关键作用(Gheorghe G, 2021) [3]。随着对 GISTs 研究的深入,新的治疗策略不断涌现,诸如免疫治疗在临床和实验研究中显示出良好的前景,尤其是在靶向治疗失败的情况下。因此,本文将从多个角度系统性地探讨 GISTs 的临床特征、生物学特性及其治疗进展,为制定个性化治疗策略提供依据。通过对不同分子亚型的研究,我们可以更好地理解 GISTs 的生物学行为,从而在临床上实现更精准的治疗(Ravegnini G, 2019) [4]。此外,随着精准医学的发展,基于患者的基因组特征制定的个性化治疗方案也将成为未来 GISTs 治疗的重要方向(Wang Y, 2019) [5]。综上所述,深入了解 GISTs 的恶性程度及其相关因素,对于改善患者的生存率和生活质量具有重要意义。

2. 研究现状

2.1. 基因突变与恶性程度

2.1.1. c-KIT 基因突变

c-KIT 基因突变在多种肿瘤中扮演着关键角色,尤其是在胃肠道间质瘤(GISTs)中。大约 80% 的恶性 GISTs 存在 c-KIT 基因的遗传突变,突变可出现在第 9、11/13 或 17 号外显子上,以第 9 号或 11 号外显子比较普遍,这些突变导致 c-KIT 蛋白的功能异常,从而促进肿瘤细胞的增殖和存活(贺慧颖等, 2006) [6]。有研究表明, c-KIT 突变的存在与患者的预后密切相关,突变类型和位置的不同可能影响对酪氨酸

激酶抑制剂(如伊马替尼)的反应性和耐药性。例如, c-KIT 外显子 11 的突变通常与对治疗的反应较好, 而外显子 17 的突变则可能导致耐药(Kalfusova A, 2019) [7]。此外, c-KIT 突变还与其他恶性肿瘤, 如急性髓系白血病(AML)及某些类型的黑色素瘤相关, 提示该基因在肿瘤发生中的重要性(Wang S, 2021) [8]。

2.1.2. PDGFRA 基因突变

PDGFRA 基因突变在 GISTs 中同样具有重要意义, 约 20% 的 GISTs 出现在 PDGFRA 基因突变, 突变也可出现在第 12 或 18 号外显子, 尤其是在外显子 18 中。

研究指出, KIT 和 PDGFRA 基因突变之间呈现了相互排斥的特性, 另约有 10% 的 GIST 病人为野生型, 即不具有上述二种遗传的突变(童昕等, 2022) [9]。这些突变通常与肿瘤的生物行为和临床特征相关, PDGFRA 突变的存在常常与较差的预后和对治疗的耐药性相关联(Serrano C, 2023) [10]。例如, 有研究发现 PDGFRA 突变的 GISTs 在免疫细胞浸润方面表现出显著差异, 可能影响肿瘤的免疫逃逸机制, 从而影响治疗效果(Vitiello GA, 2019) [11]。

2.1.3. 其他基因突变的影响

除了 c-KIT 和 PDGFRA 之外, 其他基因的突变也对恶性程度产生影响。例如, BRAF 和 RAS 基因的突变在多种肿瘤中被广泛研究, 尤其是在黑色素瘤和结直肠癌中, BRAF V600E 突变被认为是预后不良的标志(Khan AA, 2021) [12]。在急性髓系白血病中, TET2 和 DNMT3A 等基因的突变与疾病的进展和患者的生存期密切相关, 这些突变可能通过影响基因组的表观遗传状态来促进肿瘤的形成(Padda J, 2021) [13]。此外, 肿瘤微环境中的基因突变, 如 SDH 复合物的突变, 也与肿瘤的恶性程度和预后相关, 提示我们在评估肿瘤的生物学特性时, 需综合考虑多种基因的突变状态(Snyder DB, 2022) [14]。这些研究结果强调了基因突变在肿瘤发生、发展及其临床管理中的重要性。

2.2. 肿瘤大小对预后的影响

2.2.1. 肿瘤大小的定义

肿瘤大小是指肿瘤在影像学检查或手术切除标本中测量的最大直径, 通常以厘米(cm)为单位。肿瘤大小是肿瘤分期的重要组成部分, 通常在临床上通过影像学(如 CT、MRI 等)进行评估, 并在手术切除后进行病理复核以确定最终的病理大小。根据国际癌症联盟(UICC)和美国癌症联合委员会(AJCC)的 TNM 分期系统, 肿瘤大小(T)与肿瘤的侵袭性、转移潜力及患者预后密切相关(Ma R, 2022) [15]。在不同类型的肿瘤中, 肿瘤大小的定义可能会有所不同, 例如在肺癌中, 肿瘤的固体成分直径被认为是更为重要的指标(Mimae T, 2020) [16]。

2.2.2. 大小与恶性程度的相关性分析

目前, 普遍认为间质瘤为恶性或者潜在恶性肿瘤, 其恶性程度越高, 预后越差, 死亡率越高(潘志忠, 2014) [17]。在一项有关胃肠间质瘤 CT 表现及预测肿瘤恶性程度分析的研究中, 发现肿瘤直径越大, 直径超过 10 cm 分组中, 2 例为中度恶性, 4 例为高度恶性, 可见直径越大, 恶性程度越高; 且分叶越多、边界不清晰及坏死越多, 恶性程度越高(曾卓辉, 2017) [18]。此外, 较大的肿瘤往往与更高的恶性程度和更差的预后相关。例如, 在下消化道的小肠腺癌患者中, 肿瘤大小被发现是影响生存的独立因素, 肿瘤越大, 患者的总生存率和癌症特异性生存率越低(Liang BY, 2021) [19]。以上研究表明, 肿瘤大小不仅反映了肿瘤的生物学特性, 还能作为预后评估的重要指标。

2.2.3. 临床意义与指导

肿瘤大小的临床意义主要体现在其对患者预后的预测能力和治疗决策的指导上。根据肿瘤大小, 医生可以对患者进行分层管理, 制定个性化的治疗方案。在 2023 版中国临床肿瘤学会《胃肠间质瘤诊疗指

南》中指出,对于直径大于 2 cm 胃肠间质瘤的一级推荐是手术切除,而直径小于 2 cm 的胃肠间质瘤,相比于外科手术切除治疗,内镜技术具有术后住院时间、禁食时间均显著缩短,住院费用显著降低,术中及术后并发症发生率显著降低等优点(Pang T, 2019) [20],推荐开展内镜治疗(中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织 2023) [21]。因此,肿瘤大小的精准测量与评估,可进一步提高患者预后的预测能力及治疗效益,在肿瘤管理中具有重要的临床价值。

2.3. 组织学特征与危险度分级

2.3.1. 危险度分级系统

危险度分级系统是评估肿瘤组织学特征和预后结果的重要参照指标。中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤诊疗指南(2024) I 类推荐采用美国国立卫生研究院(NIH) 2008 年改良版 GIST 危险度分级系统(中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 2024) [22],依据肿瘤直径及细胞核分裂象,将原发 GIST 分为极低、低、中和高危险度,以期指导治疗和预后。并指出高危险度 GIST 患者的预后普遍较差,是临床关注的重点;中高危险度 GIST 患者术后靶向药物治疗时间也是临床关注的问题;而极低、低危险度 GIST 因预后好,不推荐辅助治疗,需长期随访。

因此,危险度分级往往提示肿瘤的生物学行为。例如极低、低危险度肿瘤通常生长缓慢,预后较好,而高危险度肿瘤则往往表现出更高的侵袭性、恶变能力及转移能力。

有研究指出,高危险度 GIST 尤其合并病理状态表现为糜烂、溃疡及钙化时,其恶性病变的可能性增加(Kim GH, 2022) [23]。结合西方指南推荐,对于直径 ≥ 2 cm 的 GIST 或具有高危特征的 GIST 行手术切除治疗(Sharzehi K, 2022) [24]。

因此,了解肿瘤的危险度分级状态及高危特征,不仅有助于临床医师进行肿瘤的分类,还能为制定个体化治疗方案提供依据。

2.3.2. 组织学类别的影响

组织学类别在肿瘤的生物学特性和临床表现中起着重要作用。不同的组织学类型可能具有不同的分化特征和生物行为。例如,胃肠间质瘤(GIST)就是消化道粘膜下肿瘤(SMT)的一种组织学类型。消化道粘膜下肿瘤包括异位胰腺组织等非肿瘤性的病变和肿瘤性病变。在肿瘤性的病变中,胃肠道平滑肌瘤、脂肪瘤、颗粒细胞瘤、神经鞘瘤和血管球瘤等多表现为良性,仅<15%的可表现为组织学恶性(Polkowski M, 2005) [25]。SMT 中胃肠间质瘤(GIST)和神经内分泌瘤(NET)是具有一定恶性潜能的肿瘤,但这取决于其大小、位置及分型。而所有 GIST 均具有恶变潜能。在一项针对胃间质瘤超声内镜下特征的研究中发现,病变肿瘤直径越大,位于胃体、胃角及胃窦,表面溃疡、形状不规则、超声内镜下回声不均且强度越高,外生型生长方式的胃间质瘤通常具备更高的恶性潜能(陶怡, 2023) [26]。

2.3.3. 组织学特征与临床结果的关联

组织学特征与临床结果之间的关联是肿瘤研究的重要领域。而组织学亚型与临床行为呈相关性,一例研究表明, GIST 的组织学亚型中以梭形细胞型占比为主,约占 70%,预后相对较好;约 20%为上皮样细胞型,易发生肝转移;少数为混合型,生物学行为介于两者之间。其中,梭形细胞型对伊马替尼药物的敏感性高于上皮样细胞型(李吉友, 2019) [27]。免疫组化特征对于 GIST 的临床诊断结果及靶向药效反应具有一定的临床意义,一项有关胃肠间质瘤分子病理特征及临床治疗选择的 Meta 分析显示,表达 CD117 的阳性率约为 95%,阳性者的靶向药物治疗效果较好;表达 DOG-1 的阳性率约为 98%,表明此免疫组化标志物是诊断 GIST 的敏感指标;而表达 Ki-67 指数 > 10%的患者,其临床结果往往具有较差的预后效果;免疫标志物 SDHB 表达缺失的患者,追究其基因检测,通常与野生型基因突变有关,这类

患者对传统的靶向药物治疗反应较差(张祥宏, 2020) [28]。因此, 免疫标志物检测可有效提高其诊断准确率, 从而为临床对于该肿瘤的治疗提供一定的参考意义。

将组织学特征与临床结果相关联, 目前出现了许多组织学预后模型, 结合组织学特征的预后评估系统如 NIH 标准和改良的 NIH 标准, 以及 AFIP 风险分级系统, 在临床实践中具有重要价值。最新研究建议将肿瘤破裂也纳入高风险因素(Miettinen M, 2022) [29]。

综上所述, 胃肠间质瘤的组织学特征包括肿瘤大小、核分裂数、细胞形态、免疫表型和分子遗传学改变等, 这些因素共同决定了肿瘤的生物学行为和临床预后, 为个体化治疗提供了重要依据。

2.4. 其他相关因素

在临床诊疗中, 疾病的发生、发展及预后不仅受肿瘤本身生物学特征的影响, 还与患者的个体差异、临床复杂因素及客观评估手段密切相关。这些因素相互作用, 共同构成疾病管理的整体框架。为系统分析这些非肿瘤生物学层面的影响因素, 可将其划分为三个相互关联的维度: 患者固有特征(如人口学特征)、后天获得的临床复杂状态(如合并症), 以及量化评估这些交互作用的技术手段(如影像学)。以下将依次探讨这三个维度如何独立及协同影响疾病的临床评估与决策。

2.4.1. 人口学特征: 年龄与性别差异

年龄和性别在健康和疾病的表现上起着重要的作用。针对发病年龄, 有相关研究指出, 胃肠道间质瘤(GISTs)可发生在任何年龄, 但以中老年为主要发病群体, 发病中位年龄在 40~60 岁左右, 其发病率高于儿童及青少年群体(PIH G Y, 2020) [30]。这表示在 GISTs 医学研究中, 考虑疾病发病年龄可以更好地理解中老年人群体的健康需求。从性别层面探讨 GISTs 的发病率, 绝大多数临床研究结果表明, GISTs 男女发病率相比基本接近 1:1 (王振华, 2013) [31], 可见发病率在性别方面无明显差异。有研究指出, 随着年龄的增长, 男性和女性在某些疾病的易感性和预后上存在差异。例如, 女性在免疫衰老方面表现出更强的韧性, 通常寿命更长(Calabrò A, 2023) [32]。这表明, 性别和年龄的交互作用可能在疾病的发生和发展中发挥重要作用, 特别是在慢性病和多重疾病共存的情况下(Oertelt-Prigione S, 2021) [33]。因此, 在疾病发病与进展的医学研究中, 考虑性别和年龄的影响是至关重要的, 以便更好地掌握疾病发病的特征, 为后期临床诊断与评估提供参考价值。

2.4.2. 临床复杂性: 合并症与辅助疾病的影响

在考虑患者的基础人口学特征后, 疾病管理还需关注其临床复杂状态, 尤其是合并症的影响。合并症不仅可能改变原发疾病的自然病程, 还会影响治疗策略的选择与预后。因此, 在评估疾病风险及制定个体化方案时, 需将合并症视为关键变量, 分析其与主病的交互作用。

合并症在慢性疾病管理中扮演着重要角色, 尤其是在老年患者中。研究显示, 合并症的存在不仅会加重原有疾病的病情, 还可能导致更高的医疗费用和更差的生活质量(Patel GB, 2019) [34]。例如, 慢性阻塞性肺病(COPD)患者常常伴随心血管疾病和糖尿病等合并症, 这使得其治疗变得更加复杂(Cazzola M, 2023) [35]。此外, 阿尔茨海默病患者常见的合并症包括心血管疾病和糖尿病, 这些合并症可能通过炎症等共同机制影响阿尔茨海默病的进展(Santiago JA, 2021) [36]。因此, 针对合并症的早期识别和管理, 对于改善老年患者的整体健康状况和预后至关重要。

2.4.3. 影像学整合: 可视化评估平台

在明确患者的人口学特征及合并症情况后, 如何客观、动态地评估疾病状态成为临床决策的关键。影像学技术不仅提供直观的形态学信息, 还能通过功能成像反映疾病与机体相互作用的动态变化, 从而成为整合人口学、合并症及疾病特征的重要工具。

影像学特征的评估在疾病诊断和治疗中具有重要意义。通过影像学技术,如磁共振成像(MRI)和计算机断层扫描(CT),可以获取关于肿瘤和其他病变的详细信息,这对于制定个体化的治疗方案至关重要(Capobianco E, 2023) [37]。例如,在肿瘤的评估中,影像学特征可以帮助医生判断肿瘤的类型、大小和侵袭性,从而影响治疗决策(Varga D, 2021) [38]。此外,影像学特征的变化也可以用来监测治疗效果和疾病进展,这对于慢性疾病的管理尤为重要(Feng C, 2022) [39]。因此,影像学评估不仅在诊断中起到关键作用,也在患者的随访和治疗调整中发挥着重要的作用。

3. 结论

通过对影响胃肠间质瘤(GISTs)恶性程度的相关因素进行全面的梳理与分析,我们可以清晰地认识到多种因素共同作用于 GISTs 的临床表现和预后。这些因素不仅包括肿瘤的生物学特征,如基因突变类型和肿瘤大小,还涵盖了患者的个体差异和治疗背景。这些发现为临床医生提供了重要的参考依据,有助于制定个体化的治疗方案,从而优化患者的预后。然而,在现有研究中,各种因素的权重和相互作用尚未完全明确,这导致了不同研究之间的结果存在一定的差异性。为了平衡这些观点,我们需要进一步深入探讨各个因素之间的关系,并通过大规模的临床研究和数据分析,建立更为准确的多因素模型。这不仅可以提高对 GISTs 恶性程度的理解,还能为未来的临床决策提供更为坚实的基础。未来的研究应着重于新生物标志物的发现与验证,这些标志物可能在早期诊断和预后评估中发挥关键作用。此外,结合现代生物技术和数据科学,建立多维度的分析模型,将有助于综合考虑各种影响因素,进而提升对 GISTs 恶性程度的预测能力和个体化治疗方案的制定。

综上所述,尽管当前对 GISTs 恶性程度的研究已取得了一定的进展,但仍需不断深入探索。通过多学科的合作与研究,我们有望在未来实现 GISTs 诊疗的重大突破,为患者提供更优质的医疗服务。

参考文献

- [1] Jaros, D., Bozic, B. and Sebesta, C. (2022) Gastrointestinale Stromatumoren (GIST). *Wiener Medizinische Wochenschrift*, **173**, 201-205. <https://doi.org/10.1007/s10354-022-00965-8>
- [2] Watson, S. and Bonnet, C. (2024) Prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales [Management of Gastrointestinal Stromal Tumors]. *La Revue du Praticien*, **74**, 537-541.
- [3] Gheorghe, G., Bacalbasa, N., Ceobanu, G., Ilie, M., Enache, V., Constantinescu, G., *et al.* (2021) Gastrointestinal Stromal Tumors—A Mini Review. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, Article No. 694. <https://doi.org/10.3390/jpm11080694>
- [4] Ravegnini, G., Hrelia, P. and Angelini, S. (2019) Somatic Pharmacogenomics of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancer Drug Resistance*, **2**, 107-115. <https://doi.org/10.20517/cdr.2019.02>
- [5] Wang, Y. and Call, J. (2019) Mutational Testing in Gastrointestinal Stromal Tumor. *Current Cancer Drug Targets*, **19**, 688-697. <https://doi.org/10.2174/1568009619666190326123945>
- [6] 贺慧颖, 方伟岗, 钟镐镐. 165 例胃肠道间质瘤中 c-kit 和 PDGFRA 基因突变的检测和临床诊断意义[J]. *中华病理学杂志*, 2006(5): 262-266.
- [7] Kalfusova, A., Linke, Z., Kalinova, M., Krskova, L., Hilska, I., Szabova, J., *et al.* (2019) Gastrointestinal Stromal Tumors—Summary of Mutational Status of the Primary/Secondary KIT/PDGFRA Mutations, BRAF Mutations and SDH Defects. *Pathology—Research and Practice*, **215**, Article ID: 152708. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152708>
- [8] Wang, S., Zhang, Q., Wu, H., Yang, Z., Guo, X., Wang, F., *et al.* (2021) Mutations of the C-Kit and PDGFRA Gene in Gastrointestinal Stromal Tumors among Hakka Population of Southern China. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, **24**, 814-820. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_582_19
- [9] 童昕, 王涛, 黄永周. 胃的胃肠间质瘤患者基因突变状态及预后分析[J]. *肿瘤*, 2022, 42(10): 673-680.
- [10] Serrano, C., Bauer, S., Gómez-Peregrina, D., Kang, Y., Jones, R.L., Rutkowski, P., *et al.* (2023) Circulating Tumor DNA Analysis of the Phase III VOYAGER Trial: KIT Mutational Landscape and Outcomes in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor Treated with Avapritinib or Regorafenib. *Annals of Oncology*, **34**, 615-625. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.006>
- [11] Vitiello, G.A., Bowler, T.G., Liu, M., Medina, B.D., Zhang, J.Q., Param, N.J., *et al.* (2019) Differential Immune Profiles

- Distinguish the Mutational Subtypes of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 1863-1877. <https://doi.org/10.1172/jci124108>
- [12] Khan, A.A., Liu, X., Yan, X., Tahir, M., Ali, S. and Huang, H. (2021) An Overview of Genetic Mutations and Epigenetic Signatures in the Course of Pancreatic Cancer Progression. *Cancer and Metastasis Reviews*, **40**, 245-272. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09952-0>
 - [13] Padda, J., Khalid, K., Yadav, J., Almanie, A.H., Mehta, K.A., Al Hennawi, H., *et al.* (2021) JAK2 and TET2 Mutation in Polycythemia Vera. *Cureus*, **13**, e17854. <https://doi.org/10.7759/cureus.17854>
 - [14] Snider, D.B., Arthur, G.K., Falduto, G.H., Olivera, A., Ehrhardt-Humbert, L.C., Smith, E., *et al.* (2022) Targeting KIT by Frameshifting mRNA Transcripts as a Therapeutic Strategy for Aggressive Mast Cell Neoplasms. *Molecular Therapy*, **30**, 295-310. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.08.009>
 - [15] Ma, R., Liu, Z., Cheng, Y., Zhou, P., Pan, Y., Bi, H., *et al.* (2022) Prognostic Value of Tumor Size in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Urology Open Science*, **42**, 19-29. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2022.06.001>
 - [16] Mimae, T., Tsutani, Y., Miyata, Y., Imai, K., Ito, H., Nakayama, H., *et al.* (2020) Solid Tumor Size of 2 cm Divides Outcomes of Patients with Mixed Ground Glass Opacity Lung Tumors. *The Annals of Thoracic Surgery*, **109**, 1530-1536. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.12.008>
 - [17] 潘志忠, 伍小军, 姜武. 胃肠间质瘤分子分型的临床实践价值[J]. 中华外科杂志, 2014, 17(4): 317-320.
 - [18] 曾卓辉, 林岗, 赵振军. 胃肠间质瘤 CT 表现及预测肿瘤恶性程度分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2017, 15(1): 101-103.
 - [19] Liang, B., Gu, J., Xiong, M., Zhang, E., Zhang, Z., Chen, X., *et al.* (2021) Tumor Size May Influence the Prognosis of Solitary Hepatocellular Carcinoma Patients with Cirrhosis and without Macrovascular Invasion after Hepatectomy. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 16343. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95835-5>
 - [20] Pang, T., Zhao, Y., Fan, T., Hu, Q., Raymond, D., Cao, S., *et al.* (2019) Comparison of Safety and Outcomes between Endoscopic and Surgical Resections of Small (≤ 5 cm) Primary Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of Cancer*, **10**, 4132-4141. <https://doi.org/10.7150/jca.29443>
 - [21] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤诊疗指南-2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
 - [22] 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 2024 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 44-65.
 - [23] Kim, G.H. (2022) Systematic Endoscopic Approach for Diagnosing Gastric Subepithelial Tumors. *Gut and Liver*, **16**, 19-27. <https://doi.org/10.5009/gnl20296>
 - [24] Sharzei, K., Sethi, A. and Savides, T. (2022) AGA Clinical Practice Update on Management of Subepithelial Lesions Encountered during Routine Endoscopy: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 2435-2443.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.05.054>
 - [25] Polkowski, M. (2005) Endoscopic Ultrasound and Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Biopsy for the Diagnosis of Malignant Submucosal Tumors. *Endoscopy*, **37**, 635-645. <https://doi.org/10.1055/s-2005-861422>
 - [26] 陶怡, 王威东, 谢芳, 等. 胃间质瘤超声内镜特征与术前恶性潜能评估的相关性研究[J]. 中国社区医师, 2023, 39(22): 72-75.
 - [27] 李吉友, 等. 胃肠间质瘤病理诊断规范[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(15): 769-774.
 - [28] 张祥宏, 等. 胃肠间质瘤分子病理特征与临床治疗选择[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(4): 325-330.
 - [29] Miettinen, M., *et al.* (2022) Gastrointestinal Stromal Tumors: Pathology and Prognosis at Different Sites. *Modern Pathology*, **35**, 1-12.
 - [30] Pih, G.Y., Jeon, S.J., Ahn, J.Y., Na, H.K., Lee, J.H., Jung, K.W., *et al.* (2019) Clinical Outcomes of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor. *Surgical Endoscopy*, **34**, 696-706. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06816-9>
 - [31] 王振华, 梁小波. 胃肠道间质瘤流行病学研究进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2013, 40(3): 211-214.
 - [32] Calabrò, A., Accardi, G., Aiello, A., Caruso, C. and Candore, G. (2023) Sex and Gender Affect Immune Aging. *Frontiers in Aging*, **4**, Article ID: 1272118. <https://doi.org/10.3389/fragi.2023.1272118>
 - [33] Oertelt-Prigione, S. (2021) Why We Need Ageing Research Sensitive to Age and Gender. *The Lancet Healthy Longevity*, **2**, e445-e446. [https://doi.org/10.1016/s2666-7568\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/s2666-7568(21)00149-5)
 - [34] Patel, G.B. and Peters, A.T. (2019) Comorbidities Associated with Severe Asthma. *Journal of Precision Respiratory Medicine*, **2**, 5-9. <https://doi.org/10.2500/jprm.2019.190006>

-
- [35] Cazzola, M., Rogliani, P., Ora, J., Calzetta, L. and Matera, M.G. (2023) Cardiovascular Diseases or Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Airway Diseases: Mutual Pharmacological Interferences. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **14**, Article ID: 20406223231171556. <https://doi.org/10.1177/20406223231171556>
 - [36] Santiago, J.A. and Potashkin, J.A. (2021) The Impact of Disease Comorbidities in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 631770. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.631770>
 - [37] Capobianco, E. and Dominietto, M. (2023) Assessment of Brain Cancer Atlas Maps with Multimodal Imaging Features. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 385. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04222-3>
 - [38] Varga, D. (2021) No-Reference Image Quality Assessment with Global Statistical Features. *Journal of Imaging*, **7**, Article No. 29. <https://doi.org/10.3390/jimaging7020029>
 - [39] Feng, C., Ye, L. and Zhang, Q. (2022) Cross-Domain Feature Similarity Guided Blind Image Quality Assessment. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, Article ID: 767977. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.767977>