

Artur Raiter<sup>1</sup>, Katarzyna Monika Pawlak<sup>2</sup>, Anna Wiechowska-Kozłowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Endoskopii Zabiegowej, Szpital Specjalistyczny im. dr Alfreda Sokołowskiego w Wałbrzychu  
<sup>2</sup>Oddział Gastroenterologii, Pracownia Endoskopii, Szpital MSWiA w Szczecinie

# Metody endoskopowego leczenia guzów stromalnych żołądka

## Endoscopic methods in the treatment of gastric GIST

### STRESZCZENIE

Guzy stromalne (GIST) żołądka należą do zmian podśluzówkowych o możliwym potencjale nowotworowym i stanowią 0,1–0,3% wszystkich zmian złośliwych przewodu pokarmowego. Nadrzędnym badaniem w diagnostyce różnicowej, pozwalającym jednocześnie na określenie charakteru zmiany i ryzyka złośliwości jest badanie endoskopowej ultrasonografii z biopsją (EUS). Dodatkowo endosonograficzna ocena jest kluczowa w kwalifikacji

GIST do wybranej techniki resekcji endoskopowej, z określeniem stopnia połączenia guza z mięśniówką właściwą żołądka. Dostępne techniki endoskopowe pozwalają na bezpieczną i doszczętną resekcję GIST żołądka, dając mniej inwazyjną alternatywę dla standardowego leczenia chirurgicznego metodą klinowej resekcji laparoskopowej.

**Gastroenterologia Kliniczna 2020, tom 12, nr 2, 61–69**

**Słowa kluczowe: GIST, endoskopowa resekcja, EUS, system szycia endoskopowego**

### ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) as submucosal lesions (SEL) with possible neoplastic potential represent 0.1–0.3% of all malignant lesions of the gastrointestinal tract. Endoscopic ultrasound with biopsy (EUS) is crucial in the differential diagnosis of SEL and allows the determination of the tumor character and to estimate the risk of malignancy. Moreover, endosonographic evaluation is the

key to the choice of endoscopic resection technique, by determining the GIST connection with muscularis propria of the stomach wall. The available endoscopic methods allow for safe and complete gastric GIST resection, providing a less invasive alternative to the current surgical approach.

**Gastroenterologia Kliniczna 2020, tom 12, nr 2, 61–69**

**Key words: GIST, endoscopic resection, endosonography, endoluminal suturing system**

### CHARAKTERYSTYKA GUZÓW STROMALNYCH

Guzy stromalne (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) należą do zmian podśluzówkowych (SML, *submucosal lesion*) o możliwym potencjale nowotworowym i stanowią 0,1–3% wszystkich zmian złośliwych przewodu pokarmowego [1, 2]. Częstość ich występowania jest taka sama u obu płci i szacuje się na około 10–20 przypadków na milion [3, 4]. Choć wśród guzów podścieliskowych przeważają zmiany sporadyczne, wyróżnia się także GIST dziedziczne autosomalnie dominująco [5]. Poza różniącym

je czynnikiem dziedzicznym, obie te formy są zbliżone fenotypowo i molekularnie [6]. W przypadku dziedzicznych GIST, około 5% występuje u pacjentów z zespołem neurofibromatozy typu 1 oraz w triadzie Carneya u młodych kobiet [7].

Zdecydowana większość guzów stromalnych jest bezobjawowa i najczęściej wykrywana przypadkowo w trakcie rutynowej endoskopii. Do manifestacji klinicznych GIST mogą należeć objawy krwawienia do światła przewodu pokarmowego, rzadziej dyskomfort oraz dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej. Wraz ze wzrostem

#### Adres do korespondencji:

Katarzyna Monika Pawlak  
Oddział Gastroenterologii  
Pracownia Endoskopii,  
Szpital MSWiA  
ul. Jagiellońska 44,  
70–382 Szczecin  
e-mail: pawlakatarzyna@gmail.com

zmiany w okolicach, takich jak część przedodźwiernikowa czy wpust żołądka, mogą wystąpić objawy „efektu masy” [8, 9].

Histologicznie, GIST wywodzą się ze śródmiąższowych komórek rozrusznikowych *Cajala*, zlokalizowanych pomiędzy komórkami błony mięśniowej właściwej, a większość z nich stanowi guzy wrzecionowatokomórkowe, rzadziej nabłonkowe lub mieszane [10]. Diagnostyka różnicowa guzów stromalnych bazuje przede wszystkim na wyniku badania immunohistochemicznego, w którym uwzględnia się aktywność kinazy tyrozynowej (KIT) oraz DOG1 — białka przezłonowego kanału chlorkowego aktywowanego jonami wapnia [11–13]. Kolejnym kluczowym elementem diagnostycznym jest określenie indeksu mitotycznego w oparciu o ocenę aktywności antygenu jądrowego — Ki-67. Jako marker proliferacji komórek jest uważany za predyktor wznowy w przypadku wysokich jego wartości [10].

### DIAGNOSTYKA GUZÓW STROMALNYCH ŻOŁĄDKA

Guzy stromalne jako zmiany najczęściej bezobjawowe wykrywane są przypadkowo w trakcie badań endoskopowych lub obrazowych jamy brzusznej, jak tomografia komputerowa, czy badanie rezonansu magnetycznego. Kluczowy element diagnostyki stanowi endoskopowa ultrasonografia (EUS, *endoscopic ultrasound*), która pozwala na ustalenie ostatecznego rozpoznania na podstawie wyniku badania histopatologicznego biopsji. Ze względu na możliwość dokładnej oceny warstwy mięśniowej właściwej, z której wywodzą się guzy stromalne, endosonografia jest jedynym badaniem obrazowym pozwalającym na ocenę typu GIST, który jest podstawą kwalifikacji do resekcji endoskopowej [8, 14].

Endosonograficznie guzy stromalne żołądka są hipoechogennymi, homogennymi, litymi zmianami wywodzącymi się z czwartej warstwy ściany żołądka — *muscularis propria* [15–17]. Wśród morfologicznych cech GIST wysokiego ryzyka wyróżniono: rozmiar guza ponad 2 cm, nieregularne granice, niejednorodny wzorek echa, przestrzenie bez-echowe, ogniska echogeniczne oraz progresję

zmiany [8]. Ocena czynników wysokiego ryzyka czy możliwej wznowy wynika z biopsji i wartości Ki-67, a cechy endoskopowe mogą być czynnikami dodatkowymi.

Klasyfikacja GIST wyróżnia typy guzów w zależności od ryzyka złośliwości [9, 18]. Zaledwie 10–30% GIST stanowią zmiany wysokiego ryzyka, a przynależność do danej grupy ryzyka zależy przede wszystkim od wielkości zmiany, indeksu mitotycznego oraz lokalizacji (tab. 1) [9, 19, 20]. Co więcej, niezależnym od lokalizacji, niekorzystnym predyktorem jest pęknięcie guza. Ocena stopnia ryzyka znalazła zastosowanie w ustaleniu postępowania i ewentualnej dalszej kontroli.

### KWALIFIKACJA DO RESEKCJI ENDOSKOPOWEJ NA PODSTAWIE TYPU GIST

Najistotniejszymi cechami w kwalifikacji GIST do różnych technik resekcyjnych są: określenie położenia w ścianie żołądka oraz połączenia z *muscularis propria*. Cechy te zostały uwzględnione w klasyfikacji Kim i wsp. [21], która wyodrębnia cztery typy guzów stromalnych. Zmiany o typie I łączą się wąskim pasmem z błoną mięśniową właściwą, w przeciwieństwie do zmian typu II o nieco szerszym połączeniu. Zarówno typ I jak i II są zlokalizowane bardziej intraluminalnie i wypuklają się do światła żołądka. Zmiany o typie III położone są głębiej w ścianie żołądka i łączą się szerokim pasmem z *muscularis propria*. Natomiast GIST typu IV rosną głównie ekstraluminalnie, dając ewidentną protruzję błony surowiczej do jamy otrzewnej [14] (ryc. 1).

Poza typem zmiany, przy kwalifikacji do wybranej metody resekcyjnej powinny być także uwzględniane wielkość i wskaźnik mitotyczny [22–24]. W większości przypadków, w dalszym ciągu zabieg chirurgiczny jest postępowaniem z wyboru i polega na laparoskopowej, klinowej/miejscowej resekcji guza w granicach zdrowych tkanek bez resekcji odpowiadającego spływu chłonnego (przerzuty do węzłów chłonnych występują sporadycznie) [25, 26]. W przypadku zmian nawrotowych, pierwotnie trudnych resekcyjnie lub z obecnością przerzutów stosowane jest leczenie systemowe inhibitorami kinazy tyrozynowej [25–27].

**Tabela 1.** Zmodyfikowana klasyfikacja ryzyka według Fletchera w modyfikacji Miettinen [9, 11]

Kategoria ryzyka	Wielkość guza (cm)	Indeks mitotyczny (na 50 hpfs)	Lokalizacja zmiany
Bardzo małe ryzyko	< 2	≤ 5	Każda
Małe ryzyko	2,1–5,0	≤ 5	Każda
Pośrednie ryzyko	2,1–5,0	5	Żołądek
	5	6–10	Każda
	5,1–10	≤ 5	Żołądek
Duże ryzyko	Każda	Każdy	Pęknięcie/rozerwanie guza
	10	Każdy	Każda
	Każda	10	Każda
	5,0	5	Każda
	2,1–5,0	5	Poza żołądkiem
	5,1–10	≤ 5	Poza żołądkiem



**Rycina 1.** Endosonograficzna ocena GIST z biopsją pod kontrolą EUS

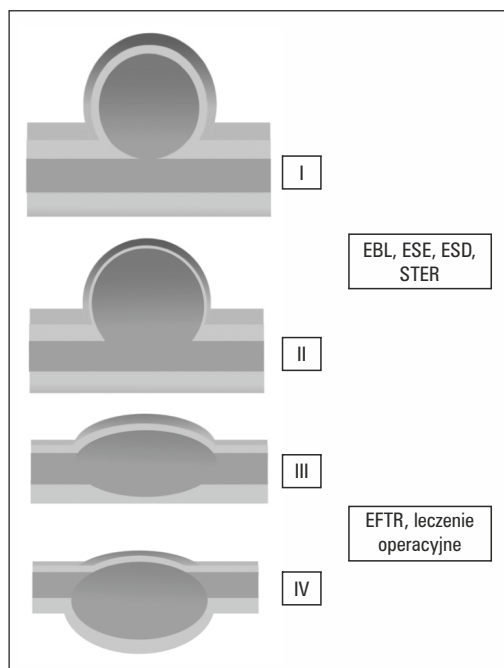
## TECHNIKI RESEKCJI ENDOSKOPOWEJ GIST

Wraz z rozwojem technik endoskopowych, w przypadku niektórych GIST, możliwa jest resekcja endoskopowa z ustaleniem strategii dalszego postępowania na podstawie wyniku badania materiału pooperacyjnego [8, 14, 28]. Dlatego kluczowym elementem

zabiegu endoskopowego, poza doszczętnym usunięciem zmiany, jest możliwość odzyskania jej w całości do badania histopatologicznego, którą determinuje szerokość przełyku. Średnica zmian nie może zatem przekraczać 4 cm [14, 29–39]. Jak wspomniano, wybór metody resekcji endoskopowej jest uzależniony od wielkości i typu zmiany według klasyfikacji Kima [21, 40]. Obecnie stosuje się techniki endoskopowej mukozektomii z ligacją (EMR-L, *endoscopic mucosal resection with ligation*), endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej (ESD, *endoscopic submucosal resection*), podśluzówkowej resekcji tunelowej (STER, *submucosal tunneling endoscopic resection*), endoskopowej resekcji pełnościennej (EFTR, *endoscopic full-thickness resection*), a także modyfikacje tych metod [8, 14, 28].

## Endoskopowa mukozektomia

Endoskopowa mukozektomia w połączeniu z ligacją (opaskowaniem zmiany) (ryc. 3) jest możliwa jedynie w przypadku zmian typu I, o wielkości do 0,4–0,5 cm [29–34]. Ograniczeniem tej metody jest nie tylko szerokość nasadki (zwykle około 1 cm), ale też stopień związania GIST z błoną mięśniową właściwą. Dlatego doszczętna resekcja jest możliwa w przypadku zmian, których maksymalny rozmiar wraz z pokrywającą je błoną śluzową jest mniejszy od 1 cm i zmiany te wywodzą się z najbardziej wewnętrznej warstwy *muscularis propria*. Cechy te umożliwiają aplikację opaski z na-



**Rycina 2.** Klasyfikacja wyodrębniająca typy GIST w zależności od ich lokalizacji w ścianie żołądka i połączenia z *muscularis propria*. Kim i wsp. [21], modyfikacja własna [14]; EBL — endoskopowe opaskowanie; EFTR — endoskopowa resekcja pełnościenna; ESD — endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; EMR — endoskopowa mukozektomia; STER — tunelowa podśluzówkowa resekcja endoskopowa; ESE — endoskopowa podśluzówkowa ekskawacja

stępową resekcją zmiany bez wytworzenia perforacji. Z praktycznego punktu widzenia, w technice tej należy unikać podstrzykiwania zmiany, ponieważ GIST jako guzy związane z *muscularis propria* nie unoszą się, robi to jedynie błona śluzowa ponad nimi i wokół nich, co uniemożliwia ich resekcję tą metodą [8].

### Endoskopowa dyssekcja podśluzkowa

Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa jest stosowana w resekcji GIST typu I i II według Kima. Technicznie jest znacznie trudniejsza niż EMR, a uzyskanie doszczędności R0 wyciętej zmiany jest tym trudniejsze im zmiana jest większa i im szerzej łączy się z *muscularis propria* [41]. Co więcej, nawet przy makroskopowej doszczędności zabiegu, jej weryfikacja histopatologiczna może być utrudniona [28], co jest związane z tym, że guzy stromalne nie mają zdefiniowanej torebki właściwej, dlatego histopatologicznie doszczędność w dużej mierze jest oceniana na podstawie obecności w prepara-

cie otaczającej prawidłowej błony śluzowej i mięśniowej właściwej [8–13, 42]. Dodatkowo technika dyssekcji podśluzówkowej, w porównaniu z EMR, wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań. Wśród najczęstszych obserwuje się odroczone krwawienie oraz perforację śródzabiegową i odroczoną, co wynika z konieczności głębokiego wycięcia zmiany i często braku możliwości zupełnego zamknięcia ubytku otaczającą błoną śluzową [41–47].

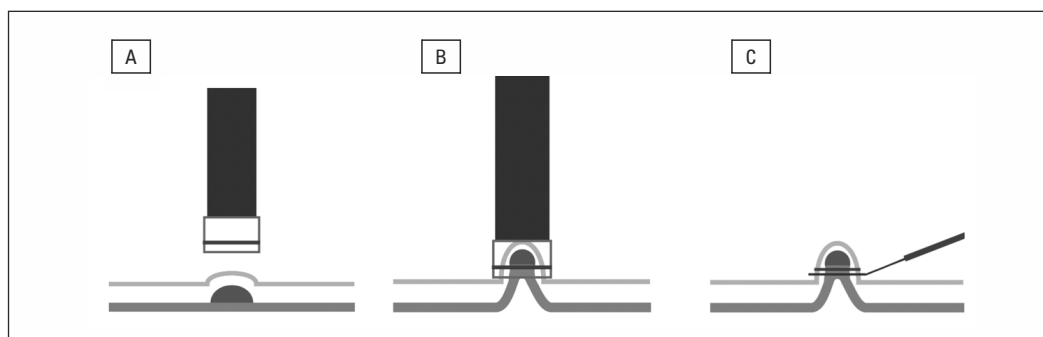
### Endoskopowa resekcja tunelowa

Endoskopowa resekcja tunelowa polega na wytworzeniu tunelu podśluzówkowego wokół zmiany, analogicznie do zabiegu przestycznej endoskopowej miotomii (POEM, *peroral endoscopic myotomy*) odpreparowaniu śluzówki od zmiany i wycięciu zmiany z szerokimi marginesami mięśniowymi nawet głęboko w kierunku ekstraluminalnym. Pozwala to na usunięcie zmian nawet szeroko związanych z błoną mięśniową właściwą. Zastosowanie tej metody znalazło miejsce w resekcji zmian o lokalizacji w obrębie wpustu żołądka, a najczęściej zlokalizowanych w przełyku.

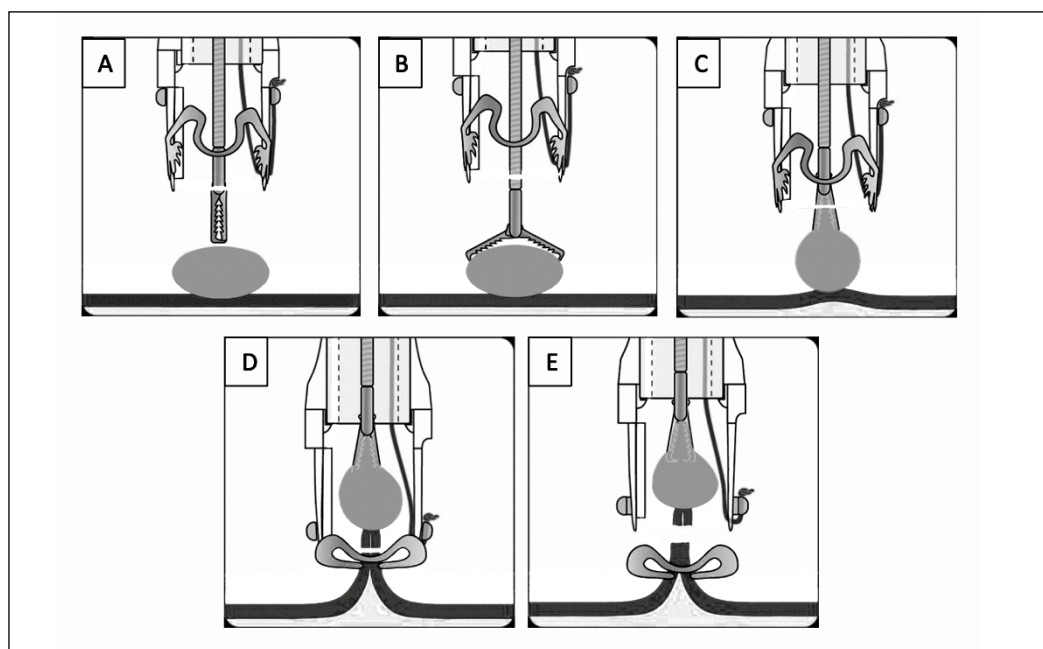
Dużą zaletą STER jest pozostawienie niezmiennego płata śluzówki ponad usuniętą zmianą, który pozwala na wycięcie większego fragmentu *muscularis propria*. Natomiast ograniczeniem metody wydaje się resekcja z wąskim marginesem od strony endoluminalnej (śluzówkowej), co może powodować trudności w określeniu doszczędności resekcji GIST w badaniu histopatologicznym [14, 48–50].

### Endoskopowa resekcja pełnościenna

Endoskopowa resekcja pełnościenna wykonywana przy użyciu dedykowanego systemu endoskopowego (FTRD, *full-thickness resection device*; Ovesco Endoscopy Tuebingen Germany) daje możliwość usuwania zmian typu I–III z pozyskaniem kompletnie usuniętego guza wraz z wszystkimi warstwami ściany żołądka, co umożliwia dokładną ocenę histopatologiczną (ryc. 4). Ograniczeniem metody jest przede wszystkim wymiar wewnętrzny nasadki, który pozwala na usuwanie GIST o maksymalnych wymiarach 1 × 1,8 cm. Dodatkowo, lokalizacja zmiany także może utrudniać resekcję. Nasadka ogranicza zakres ruchomości endoskopu, szczególnie przy niezbędnych



**Rycina 3.** Schemat przedstawiający EMR w połączeniu z opaskowaniem zmiany. **A** — pozycjonowanie nasadki na zmianie podśluzówkowej; **B** — zassanie zmiany i założenie opaski pod zmianą; **C** — odcięcie pętli pod opaską (A. Raiter, K. Gajecki)



**Rycina 4.** Schemat przedstawiający EFTR z użyciem zestawu FRTD Ovesco. **A** — pozycjonowanie endoskopu na zmianie; **B** — pochwylenie zmiany kleszczami z zestawu; **C** — wciągnięcie zmiany w nasadkę; **D** — pochwylenie wszystkich warstw przez założenie klipsa; **E** — odcięcie zmiany ponad założonym klipsem (opracowanie własne na podstawie materiałów do zestawu FTRD Ovesco Tuebingen Germany). Modyfikacja A. Raiter, K. Gajecki

maksymalnych przygięciach jego końcówki. Dlatego usunięcie zmian zlokalizowanych między wpustem a dnem żołądka może być znacznie utrudnione bądź niemożliwe. Natomiast narzędzie może być zastosowane w ponownej resekcji, szczególnie w miejscu blizny pozabiegowej, gdy doszczętność histopatologiczna pierwotnego zabiegowa jest wątpliwa [1, 23].

### ALTERNATYWA DOTYCHCZASOWYCH ENDOSKOPOWYCH TECHNIK RESEKCYJNYCH

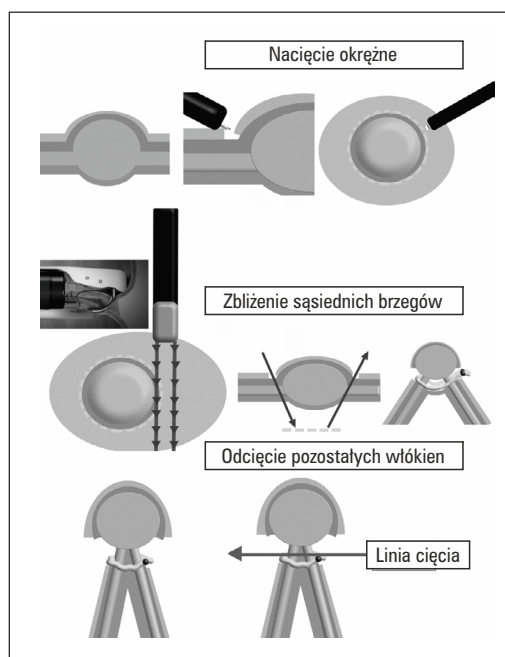
Rozwój technik szycia endoluminalnego (OverStitch Apollo Endosurgery TX USA) pozwolił na rozszerzenie wskazań do resekcji

endoskopowej GIST. Technika endoskopowej hybrydowej resekcji łącząca wybrane etapy ESD oraz aplikację szwów dała możliwość szerszego wycinania większych zmian, głębiej związanych z mięśniówką właściwą, znacząco redukując możliwość wytworzenia perforacji śródzabiegowej (ryc. 5).

Pierwszy etap polega na wykonaniu okrężnego nacięcia wokół zmiany (jak podczas ESD) z pogłębieniem go w warstwie podśluzowej do momentu widocznego związku zmiany z *muscularis propria*. Kolejnym etapem jest zdwojenie ściany żołądka pod guzem, co wykonuje się przy użyciu zestawu Apollo OverStitch. Następnie wszystkie warstwy pomiędzy linią szwów a zmianą

przecinane są przy użyciu noża stosowanego w dyssekcji podśluzówkowej.

Zaletą tej metody jest uzyskanie szerokiego marginesu do oceny histopatologicznej, a także zaopatrzenie szwami miejsca resekcji, co redukuje ryzyko perforacji



**Rycina 5.** Schemat techniki hybrydowej przy użyciu Apollo OverStitch system (K.M. Pawlak)

śródzabiegowej i odroczonej. Metoda ta ma ograniczone zastosowanie w przypadku GIST o lokalizacji w dnie żołądka. Wynika to z niewielkiej grubości ściany żołądka w tym miejscu, co utrudnia szycie oraz ograniczonej funkcjonalności sprzętu stosowanego do resekcji (zestaw FTRD Ovesco, czy OverStitch Apollo). Dodatkowym ograniczeniem pozostaje wielkość zmiany ograniczana przez światło przetyku i, jak wynika z doświadczenia autorów niniejszej pracy, największy wymiar zmiany możliwej do usunięcia wynosi 4 cm [1, 4, 23].

## PODSUMOWANIE

Guzy stromalne są zmianami podśluzówkowymi potencjalnie złośliwymi, które mogą być bezpiecznie usuwane technikami endoskopowymi. Podczas planowania zabiegu endoskopowego należy uwzględnić maksymalny rozmiar zmiany, lokalizację, połączenie z *muscularis propria* oraz inne czynniki warunkujące doszczętną resekcję. Stosowanie metod resekcji pełnościennej pozwala na kompletne usuwanie guzów stromalnych żołądka oraz radykalizację poprzedniego zabiegu i stanowi alternatywę dla

**Tabela 2.** Porównanie technik endoskopowej resekcji GIST

Technika/metoda	Wskazania	Ewentualne powikłania związane z metodą	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi o resekcji RO w badaniu hist-pat
EMR-L	GIST < 1 cm wraz z otaczającą błoną śluzową wyłącznie typu I	Małe ryzyko krwawienia i perforacji	Duże
ESD	GIST typu I, II wielkości do 4 cm	Spore ryzyko odroczonej perforacji i krwawienia zwłaszcza w typie II GIST	Zwykle informacja o niedostatecznych marginesach
EFTR z użyciem specjalnego zestawu	GIST typu I, II, III maksymalnej wielkości 1,2 × 2,3 cm	Małe ryzyko perforacji i krwawienia Trudności z przeprowadzeniem zestawu przez UES i ewentualne jego uszkodzenie	Duże
STER	GIST typu I, II, względnie III wielkości do 4 cm	Ryzyko odroczonej perforacji i krwawienia do łoża i krwawienia do przestrzeni ekstraluminalnej	Duże
ESD + OverStitch (zmodyfikowane EFTR)	GIST typ I, II, III wielkości do 4 cm Względnie typ IV	Małe ryzyko krwawienia i perforacji	Duże

EFTR — endoskopowa resekcja pełnościennej; EMR-L — endoskopowa mukozektomia z ligacją; ESD — endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; EUS — endoskopowa ultrasonografia; GIST — guzy stromalne; STER — podśluzówkowa resekcja tunelowa

standardowego leczenia metodą klasycznej resekcji chirurgicznej lub laparoskopowej. Porównanie technik endoskopowej resekcji GIST zebrano w tabeli 2.

### Piśmiennictwo:

1. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016; 40: 39–46, doi: [10.1016/j.canep.2015.10.031](https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031), indexed in Pubmed: [26618334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26618334/).
2. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer.* 2005; 41(18): 2868–2872, doi: [10.1016/j.ejca.2005.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.009), indexed in Pubmed: [16293410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293410/).
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438(1): 1–12, doi: [10.1007/s004280000338](https://doi.org/10.1007/s004280000338), indexed in Pubmed: [11213830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213830/).
4. Steigen SE, Eide TJ. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *APMIS.* 2009; 117(2): 73–86, doi: [10.1111/j.1600-0463.2008.00020.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2008.00020.x), indexed in Pubmed: [19239429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239429/).
5. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer.* 2005; 41(18): 2868–2872, doi: [10.1016/j.ejca.2005.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.009), indexed in Pubmed: [16293410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293410/).
6. Janeway KA, Liegl B, Harlow A, et al. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2007; 67(19): 9084–9088, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-1938](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1938), indexed in Pubmed: [17909012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17909012/).
7. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 2013; 5: 102–112.
8. Akahoshi K, Oya M, Koga T, et al. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(26): 2806–2817, doi: [10.3748/wjg.v24.i26.2806](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2806), indexed in Pubmed: [30018476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30018476/).
9. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013; 382(973): 983.
10. Hirota S. Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by histopathology and immunohistochemistry. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 27.
11. Nishida T, Blay JY, Hirota S, et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer.* 2016; 19(1): 3–14, doi: [10.1007/s10120-015-0526-8](https://doi.org/10.1007/s10120-015-0526-8), indexed in Pubmed: [26276366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26276366/).
12. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogenboom PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 96–102.
13. 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. *Am J Pathol.* 2004; 165(1): 107–113, doi: [10.1016/S0002-9440\(10\)63279-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63279-8), indexed in Pubmed: [15215166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15215166/).
14. Pawlak KM, Raiter A, Kozłowska-Petriczko K, et al. Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD—a New Alternative? *J Clin Med.* 2020; 9(6), doi: [10.3390/jcm9061776](https://doi.org/10.3390/jcm9061776), indexed in Pubmed: [32521691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521691/).
15. Akahoshi K, Oya M. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach: How to manage? *World J Gastrointest Endosc.* 2010; 2(8): 271–277, doi: [10.4253/wjge.v2.i8.271](https://doi.org/10.4253/wjge.v2.i8.271), indexed in Pubmed: [21160626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160626/).
16. Hwang JHa, Rulyak SD, Kimmey MB, et al. American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology.* 2006; 130(7): 2217–2228, doi: [10.1053/j.gastro.2006.04.033](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.04.033), indexed in Pubmed: [16762644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16762644/).
17. Sekine M, Imaoka H, Mizuno N, et al. Clinical course of gastrointestinal stromal tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Dig Endosc.* 2015; 27(1): 44–52, doi: [10.1111/den.12333](https://doi.org/10.1111/den.12333), indexed in Pubmed: [25059428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059428/).
18. Poveda A, García Del Muro X, López-Guerrero JA, et al. GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas/Spanish Group for Sarcoma Research). GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev.* 2017; 55: 107–119, doi: [10.1016/j.ctrv.2016.11.011](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.011), indexed in Pubmed: [28351781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28351781/).
19. 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. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(1): 52–68, doi: [10.1097/01.pas.0000146010.92933.de](https://doi.org/10.1097/01.pas.0000146010.92933.de), indexed in Pubmed: [15613856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613856/).
20. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1466–1478.
21. Kim HH. Endoscopic treatment for gastrointestinal stromal tumor: Advantages and hurdles. *World J Gastrointest Endosc.* 2015; 7(3): 192–205, doi: [10.4253/wjge.v7.i3.192](https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i3.192), indexed in Pubmed: [25789089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25789089/).
22. Tan Y, Tan L, Lu J, et al. Endoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2: 115, doi: [10.21037/tgh.2017.12.03](https://doi.org/10.21037/tgh.2017.12.03), indexed in Pubmed: [29354772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29354772/).

23. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. ESMO Guidelines Committee and EURACAN, ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4): iv68–iv78, doi: [10.1093/annonc/mdy095](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy095), indexed in Pubmed: [29846513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846513/).
24. Li J, Ye Y, Wang J, et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. *Chin J Cancer Res.* 2017; 29(4): 281–293, doi: [10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.01](https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.01), indexed in Pubmed: [28947860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947860/).
25. Verweij J, Casali PG, Zalcborg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004; 364(9440): 1127–1134, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17098-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17098-0), indexed in Pubmed: [15451219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15451219/).
26. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368(9544): 1329–1338, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4), indexed in Pubmed: [17046465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17046465/).
27. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863): 295–302, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1), indexed in Pubmed: [23177515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23177515/).
28. Guo J, Liu Z, Sun S, et al. Endosonography-assisted diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Endosc Ultrasound.* 2013; 2(3): 125–133, doi: [10.7178/eus.06.003](https://doi.org/10.7178/eus.06.003), indexed in Pubmed: [24949380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24949380/).
29. Inoue H, Endo M, Takeshita K, et al. A new simplified technique of endoscopic esophageal mucosal resection using a cap-fitted panendoscope (EMRC). *Surg Endosc.* 1992; 6(5): 264–265, doi: [10.1007/BF02498820](https://doi.org/10.1007/BF02498820), indexed in Pubmed: [1465738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1465738/).
30. Inoue H, Takeshita K, Hori H, et al. Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc.* 1993; 39(1): 58–62, doi: [10.1016/s0016-5107\(93\)70012-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(93)70012-7), indexed in Pubmed: [8454147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8454147/).
31. Imada-Shirakata Y, Sakai M, Kajiyama T, et al. Endoscopic resection of rectal carcinoid tumors using aspiration lumpectomy. *Endoscopy.* 1997; 29(1): 34–38, doi: [10.1055/s-2007-1024058](https://doi.org/10.1055/s-2007-1024058), indexed in Pubmed: [9083735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9083735/).
32. Oshitani N, Hamasaki N, Sawa Y, et al. Endoscopic resection of small rectal carcinoid tumours using an aspiration method with a transparent overcap. *J Int Med Res.* 2000; 28(5): 241–246, doi: [10.1177/147323000002800507](https://doi.org/10.1177/147323000002800507), indexed in Pubmed: [11092235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11092235/).
33. Kajiyama T, Sakai M, Torii A, et al. Endoscopic aspiration lumpectomy of esophageal leiomyomas derived from the muscularis mucosae. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90(3): 417–422, indexed in Pubmed: [7872281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7872281/).
34. Endo S, Hirasaki S, Doi T, et al. Granular cell tumor occurring in the sigmoid colon treated by endoscopic mucosal resection using a transparent cap (EMR-C). *J Gastroenterol.* 2003; 38(4): 385–389, doi: [10.1007/s005350300068](https://doi.org/10.1007/s005350300068), indexed in Pubmed: [12743780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12743780/).
35. Cai JQ, Chen Ke, Mou YP, et al. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc.* 2015; 29(2): 355–367, doi: [10.1007/s00464-014-3676-6](https://doi.org/10.1007/s00464-014-3676-6), indexed in Pubmed: [25005014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25005014/).
36. Koh YX, Chok AY, Zheng HL, et al. A systematic review and meta-analysis comparing laparoscopic versus open gastric resections for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(11): 3549–3560, doi: [10.1245/s10434-013-3051-1](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3051-1), indexed in Pubmed: [23793362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23793362/).
37. Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, et al. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy.* 2012; 44(3): 225–230, doi: [10.1055/s-0031-1291659](https://doi.org/10.1055/s-0031-1291659), indexed in Pubmed: [22354822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22354822/).
38. Ye LP, Zhang Yu, Mao XL, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc.* 2014; 28(2): 524–530, doi: [10.1007/s00464-013-3197-8](https://doi.org/10.1007/s00464-013-3197-8), indexed in Pubmed: [24013472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24013472/).
39. Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, et al. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc.* 2011; 25(9): 2926–2931, doi: [10.1007/s00464-011-1644-y](https://doi.org/10.1007/s00464-011-1644-y), indexed in Pubmed: [21424195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21424195/).
40. Akahoshi K, Fujimaru T, Nakanishi K, et al. Endosonography probe-guided endoscopic resection of small flat rectal carcinoid tumor using band ligation technique. *Endoscopy.* 2001; 33(5): 471, doi: [10.1055/s-2001-14270](https://doi.org/10.1055/s-2001-14270), indexed in Pubmed: [11396774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11396774/).
41. Białek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest Endosc.* 2012; 75(2): 276–286, doi: [10.1016/j.gie.2011.08.029](https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.08.029), indexed in Pubmed: [22032850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032850/).
42. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(14): 2077–2082, doi: [10.3748/wjg.v13.i14.2077](https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i14.2077), indexed in Pubmed: [17465451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17465451/).
43. Lee DG, Kim GH, Park DY, et al. Endoscopic submucosal resection of esophageal subepithelial lesions using band ligation. *Endoscopy.* 2011; 43: 822–825.
44. Park YS, Park SW, Kim TI, et al. Endoscopic enucleation of upper-GI submucosal tumors by using an insulated-tip electrocautery knife. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59: 409–415.



45. Chun SY, Kim KO, Park DS, et al. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric subepithelial tumors that originate from the muscularis propria layer: a preliminary analysis of appropriate indications. *Surg Endosc.* 2013; 27: 3271–3279.
46. Białek A, Wiechowska-Kozłowska A, Huk J. Endoscopic submucosal dissection of large gastric stromal tumor arising from muscularis propria. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8: 119–120.
47. Liu BR, Song JT, Qu B, Wen JF, Yin JB, Liu W. Endoscopic muscularis dissection for upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Surg Endosc.* 2012; 26: 3141–3148.
48. Xu MD, Cai MY, Zhou PH, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2012; 75(1): 195–199, doi: [10.1016/j.gie.2011.08.018](https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.08.018), indexed in Pubmed: [22056087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056087/).
49. Khashab MA, Saxena P, Valeshabad AK, et al. Novel technique for submucosal tunneling and endoscopic resection of submucosal tumors (with video). *Gastrointest Endosc.* 2013; 77(4): 646–648, doi: [10.1016/j.gie.2012.11.011](https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.11.011), indexed in Pubmed: [23352498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352498/).
50. Ge N, Sun S, Wang S, et al. Endoscopic Ultrasound-Assisted Tunnel-Type Endoscopic Submucosal Dissection for the Treatment of Esophageal Tumors Arising in the Muscularis Propria (with video). *Endosc Ultrasound.* 2013; 2(1): 11–15, doi: [10.7178/eus.04.004](https://doi.org/10.7178/eus.04.004), indexed in Pubmed: [24949361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24949361/).