

胃肠间质瘤 Ki-67 的表达特点及其临床意义*

汤苏敏, 沈朝勇, 尹源, 张波[△], 陈家驹, 陈海宁, 陈志新, 陈佳平

四川大学华西医院 胃肠外科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨胃肠间质瘤中增殖细胞核抗原 Ki-67 的表达特点及其临床意义。方法 回顾性分析我院胃肠外科自 2012 年 7 月至 2013 年 9 月期间收治的 97 例胃肠间质瘤患者的临床特征、病理免疫组化结果、治疗和随访情况,分析 Ki-67 的表达特点及其临床意义。结果 原始病例数 112,失访 15 例,97 例具有完整的随访和临床病理资料。随访 3~24 个月(中位时间 15 个月),复发或转移 30 例(30.9%),其中 4 例死亡。在不同年龄、性别分布中,Ki-67 表达差异无统计学意义($P>0.05$);在肿瘤部位、肿瘤长径、美国国立卫生研究院(NIH)危险度分级和核分裂象中,Ki-67 表达差异有统计学意义(P 均 <0.05),且肿瘤越大、NIH 危险度级别越高、核分裂象数越多,Ki-67 表达指数越高,呈正相关($P<0.05$);Ki-67、核分裂象和复发转移有关(r 分别为 0.395,0.266, $P<0.05$)。Cox 多因素分析示:Ki-67($P<0.001$,相对危险度=0.387,95%可信区间:0.229~0.654)和核分裂象($P=0.005$,相对危险度=0.494,95%可信区间:0.304~0.805)是影响术后无复发生存的独立危险因素。生存分析示:Ki-67 表达指数影响中高危患者的预后。结论 Ki-67 与肿瘤长径、NIH 危险度分级和核分裂象相关,并能辅助评估胃肠间质瘤患者的预后。

【关键词】 Ki-67 核分裂象 胃肠间质瘤 预后

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是一组起源于胃肠道 Cajal 细胞或其前体细胞,具有向神经源性或肌源性分化潜能的间叶组织源性肿瘤^[1]。过去,GIST 常被误诊为平滑肌源性肿瘤或神经鞘瘤,随着研究进展,目前发现大约 85%GIST 的发生是由 *KIT* 或 *PDGFRA* 基因功能获得性突变所致,是一类具有独特生物学行为的肿瘤。由于 GIST 临床病理特点的复杂性,目前几种评估其危险性的标准均存在一定的不足之处。增殖细胞核抗原 Ki-67 是一种与细胞有丝分裂密切相关的蛋白质,GIST 中 Ki-67 的表达指数具有显著异质性,探讨它在 GIST 中的表达特点以及复发转移的关系,对临床治疗及预后评估具有重要意义。本研究对我院 GIST 患者 Ki-67 的表达情况进行分析,探讨它在 GIST 中的表达特点及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2012 年 7 月至 2013 年 9 月我院 GIST 患者 112 例,97 例具有完整的临床病理资料和随访资料。中位年龄 55 岁(25~72 岁);男 56 例,女 41 例;胃为 GIST 最常见发生部位,其次为小肠、结直肠和其他;肿瘤中位长径为 7 cm(0.6~25 cm), ≤ 5 cm 45 例(46.4%);多数患者(75 例,77.3%)主要临床表现为消化道非特异性症状,包括:腹部不适、腹痛、腹胀、恶心、黑便等,其它症状 9 例(9.3%),少数患者(13 例,13.4%)无明显临床症状;术前 84 例(86.6%)经腹部增强 CT、胃镜、超声内镜、MRI 等检查发现病灶,13 例(13.4%)为其他手术偶然发现;2 例(2.1%)术前辅助用药(1 例术前服用伊马替尼 9 个月,1 例术前服用伊马替尼 3 个

月无效后改服舒尼替尼 6 个月),95 例(97.9%)术中完全切除肿瘤(其中 6 例因侵犯周围组织联合脏器切除,3 例术中肿瘤破裂),2 例(2.1%)因肿瘤巨大或转移行姑息性切除;13 例患者(13.4%)术后立即服用伊马替尼或舒尼替尼治疗;所有切除标本均行病理检查并被证实为 GIST。

1.2 组织病理

所有切除标本均经石蜡包埋、切片,进行组织病理检查,由我院经验丰富的病理科医师统一读片诊断。采用 SP 法,DAB 显色,Ki-67 以细胞核内出现棕黄色或棕褐色即为阳性,随机选择 5 个高倍视野($\times 400$),分别计数阳性肿瘤细胞数和肿瘤细胞总数,计算阳性细胞百分比。肿瘤标本经 HE 染色观察组织细胞类型,在高倍视野下($\times 400$)观察计数 50 个视野核分裂象。

1.3 肿瘤特点

术中大体情况:肿瘤大多质韧,触之活动度一般,剖视切面呈鱼肉状,常有溃疡形成,有时可见大量坏死组织或钙化灶。Ki-67 指数 $\leq 5\%$ 共 48 例(49.5%), $6\% \sim 8\%$ 共 10 例(10.3%), $>8\%$ 共 39 例(40.2%);核分裂象 $\leq 5/50$ HPF 的肿瘤比例最大, $>10/50$ HPF 的也占较大比例。肿瘤复发危险度分级参照 2008 年改良美国国立卫生研究院(NIH)危险度分级标准^[2],本研究中的大部分患者属于高危组,极低危组所占比例最小。免疫组化结果显示:CD117 阳性表达 90 例(92.8%),CD34 阳性表达 75 例(77.3%),DOG-1 阳性表达 91 例(93.8%)。镜下主要表现为:梭形细胞型 68 例(70.1%),上皮样型 16 例(16.5%),混合型 13 例(13.4%)。13 例患者肿瘤标本进行了基因检测,其中 *KIT*-11 突变 7 例(53.8%),*KIT*-9 突变 3 例(23.1%),*PDGFRA*-18 突变 1 例(7.7%),野生型 2 例(15.4%),未发现其他突变类型。

1.4 随访

随访方式为定期电话或门诊随访,记录患者术后恢复、

* 四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2014SZ0002-3)资助

[△] 通讯作者, E-mail: hxwewk@126.com

靶向药物服用情况及复查结果。随访时间为手术日期至末次随访时间。无复发转移时间定义为:从手术日起至 GIST 出现复发转移或末次随访的时间,末次随访时间为 2014 年 7 月 31 日或死亡、失访时间。

1.5 统计学方法

计数资料采用卡方检验,等级资料采用秩和检验,如果 $P<0.05$,再行 Spearman 相关性分析;无复发生存分析采用 Kaplan-Meier 法,单因素分析采用 log-rank 检验(时序检验),有统计学意义再采用 Cox 比例风险模型行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

截至 2014 年 7 月,随访时间为 3~24 个月,中位随访时间为 15 个月,失访 15 例。具有完整随访和临床病理资料的 97 例患者中,30 例(30.9%)发生复发或转移(主要转移部位为肝脏和腹腔,5 例术后服用伊马替尼或舒尼替尼),其中 4 例死亡。

2.2 Ki-67 在胃肠间质瘤中的表达特点

Ki-67 表达高低在年龄、性别分布中差异无统计学意义;在肿瘤部位、长径、NIH 危险度分级、核分裂象中,Ki-67 表达差异有统计学意义(P 均 <0.05),与 Ki-67 相关性由大到小依次为:NIH 危险度分级、核分裂象、肿瘤长径[r 分别为 0.790,0.602,0.379(P 均 <0.001)]。见表 1。

表 1 Ki-67 表达与 GIST 的临床病理参数[例数(%)]

	合计	Ki-67 表达			P
		$\leq 5\%$	6%~8%	$>8\%$	
年龄					0.733
≤55 岁	49 (50.5)	24 (50.0)	4 (40.0)	21 (53.8)	
>55 岁	48 (49.5)	24 (50.0)	6 (60.0)	18 (46.2)	
性别					0.972
男	56 (57.7)	28 (58.3)	6 (60.0)	22 (56.4)	
女	41 (42.3)	20 (41.7)	4 (40.0)	17 (43.6)	
部位					0.022
胃	53 (54.6)	28 (58.3)	6 (60.0)	19 (48.7)	
小肠	28 (25.8)	14 (29.2)	3 (30.0)	11 (28.2)	
结直肠	10 (3.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	9 (23.1)	
其它	6 (16.5)	5 (10.4)	1 (10.0)	0 (0.0)	
肿瘤长径 (cm)					0.011
≤2.0	5 (5.2)	4 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.6)	
2.1~5.0	40 (41.2)	27 (56.3)	3 (30.0)	10 (25.6)	
5.1~10.0	28 (28.9)	11 (22.9)	5 (50.0)	12 (30.8)	
>10.0	24 (24.7)	6 (12.5)	2 (20.0)	16 (41.0)	
NIH 分级					<0.001
极低危	3 (3.1)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
低危	29 (29.9)	27 (56.2)	2 (20.0)	0 (0.0)	
中危	19 (19.6)	14 (29.2)	2 (20.0)	3 (7.7)	
高危	46 (47.4)	4 (8.3)	6 (60.0)	36 (92.3)	
核分裂象 (/50HPF)					<0.001
≤5	42 (43.3)	34 (70.8)	5 (50.0)	3 (7.7)	
6~10	27 (27.8)	9 (18.8)	3 (30.0)	15 (38.5)	
>10	28 (28.9)	5 (10.4)	2 (20.0)	21 (53.8)	

2.3 Ki-67 与 GIST 预后关系

见表 2、表 3。GIST 是否易发生复发转移与 Ki-67 表达、核分裂象呈正相关, r 分别为 0.395($P<0.001$)、0.266($P=0.008$)。生存分析中 log-rank 检验示:Ki-67($P<0.001$),核分裂象($P=0.009$)影响患者的无复发生存;Cox 多因素分析示:Ki-67、核分裂象是影响患者无复发生存的独立因素。对中、

高危患者进行生存分析,log-rank 检验提示 Ki-67($P=0.045$)影响此组患者的无复发生存。见图 1~图 3。

表 2 Ki-67、核分裂象与复发转移[例数(%)]

	复发或转移	
	否	是
Ki-67 表达		
≤5%	41 (61.2)	7 (23.3)
6%~8%	8 (11.9)	2 (6.7)
>8%	18 (26.9)	21 (70.0)
核分裂象 (/50HPF)		
≤5	33 (49.3)	9 (30.0)
6~10	21 (31.3)	6 (20.0)
>10	13 (19.4)	15 (50.0)

表 3 Cox 多因素回归分析参数

	偏回归系数	标准误	P	相对危险度 (95%可信区间)
Ki-67	-0.950	0.268	<0.001	0.387 (0.229~0.654)
核分裂象	-0.704	0.249	0.005	0.494 (0.304~0.805)

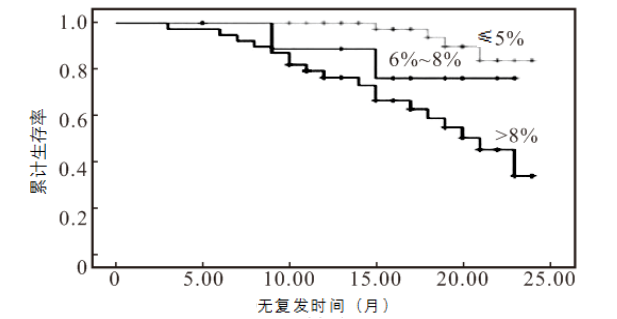


图 1 Ki-67 表达(>8%,6%~8%,≤5%)与预后

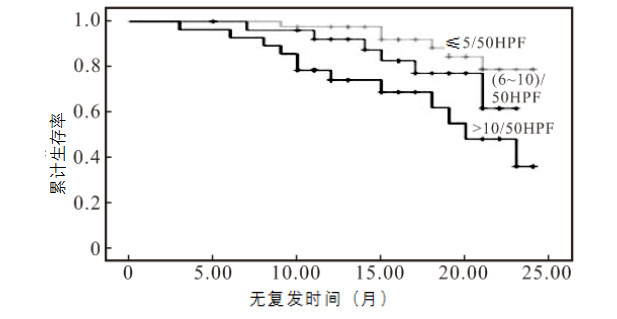


图 2 核分裂象(>10/50HPF,(6~10)/50HPF,≤5/50HPF)与预后

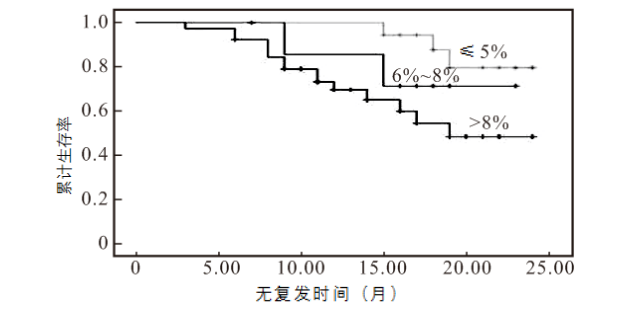


图 3 中、高危患者 Ki-67 表达(>8%,6%~8%,≤5%)与 GIST 预后

3 讨论

参 考 文 献

GIST 约占胃肠道间叶源性肿瘤的 80%，约 70% 的患者因发生腹痛、腹胀、黑便等症状而被诊断，其他为偶然情况下或体检中发现^[3-5]。目前，临床上评估 GIST 复发危险度的标准较多，常用的有 2008 改良 NIH 标准、AFIP 标准以及等高热线图等^[6]。但是，现有的 GIST 危险度分级标准和研究仅将核分裂数目以 5 或 10 为界限来区分，未对更高核分裂数进行细分，若以此对直径较小但核分裂数目很高的患者进行预后评估，这些标准则显得有所不足。

核分裂象对评估 GIST 预后具有重要意义，多个研究报道，核分裂象是影响 GIST 复发转移的独立因素^[4,7,8]。但是，对核分裂象进行计数是一项耗时费力且结果容易出现偏差的工作，因此需要我们寻找与肿瘤生长相关、并易于在临床中检测的指标。肿瘤细胞 Ki-67 表达越高，增殖越活跃。目前，Ki-67 已成为多种恶性肿瘤的热门指标，利用其评估乳腺癌和神经内分泌肿瘤患者的预后，已被广泛认可^[9,10]。但是，GIST 中 Ki-67 应用价值的报道较少。Zhao 等^[11]对 370 例患者 Ki-67 表达指数进行受试者工作特征(ROC)曲线法分析后得出：5% 和 8% 为最佳截断点，敏感度、特异度均较高。因此，本研究将 Ki-67 分为 $\leq 5\%$ 、 $6\% \sim 8\%$ 、 $> 8\%$ 三组，探索 Ki-67 在 GIST 中的应用价值。结果显示：肿瘤部位、肿瘤长径和 NIH 危险度分级均可影响 Ki-67 的表达，Spearman 相关分析提示 Ki-67 的表达指数与肿瘤长径、NIH 危险度分级呈正相关。肿瘤大小是影响 GIST 患者预后的独立因素^[8,12]，Ki-67 与肿瘤大小的关联性提示临床上预测 GIST 恶性行为可参考 Ki-67 的表达情况。

国外学者 Salama 等^[13]指出 Ki-67 能对神经内分泌肿瘤进行有效分级，并且优于核分裂象。Duregon 等^[14]研究肾上腺皮质癌与 Ki-67、核分裂象、磷酸化组蛋白 H3 的关系后，认为 Ki-67 是三者之中预测该病预后情况的最佳指标，易于检测且测定结果一致性好。在本组 GIST 患者中也显示出了类似的结果，Ki-67、核分裂象均与 GIST 复发或转移相关，表明 Ki-67 对 GIST 危险度分级具有重要意义，核分裂象结合 Ki-67 能更好地预测 GIST 的预后。

靶向药物伊马替尼应用于 GIST 后，中高危患者术后至少服药 1 年和 3 年，已成为治疗规范^[15]。本研究发现，同系中高危组患者，Ki-67 表达指数不尽相同，无复发生存率也有差异，临床上笼统的将 GIST 高恶性度的患者纳入中高危组，实施统一治疗，可能会有不足之处。因此，我们需要正确评估 GIST 恶性行为，这是临床治疗的基础。本组生存分析结果显示 Ki-67 表达指数越高，患者无复发生存率越低，Cox 多因素分析显示，Ki-67 是影响患者预后的独立因素。因此，Ki-67 对评估 GIST 恶性生物学行为，实施个体化治疗具有重要意义。但是，本研究样本量少，随访时间短，所得结果有待考证。

1 Al-Thani H, El-Menyar A, Rasul KI, *et al.* Clinical presentation, management and outcomes of gastrointestinalstromal tumors. *Int J Surg*, 2014; 12(10):1127-1133.

2 中国胃肠道间质瘤专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识. *中华病理学杂志*, 2009; 38(10):697-702.

3 Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, *et al.* Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol*, 2002; 3(11):655-664.

4 DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, *et al.* Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, 2000; 231(1):51-58.

5 Ashwin R, Jeswanth S, Kamalakannan R, *et al.* A gist of gastrointestinal stromal tumors: a review. *World J Gastrointest Oncol*, 2013; 5(6):102-112.

6 Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, *et al.* Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*, 2012; 13(3): 265-274.

7 Seung HJ, Ji EK, Jee HK, *et al.* Prediction of tumor recurrence in patients with non-gastric gastrointestinal stromal tumors following resection according to the Modified National Institutes of Health Criteria. *Intestinal Res*, 2014; 12(3): 229-235.

8 Dematteo RP, Gold JS, Saran L, *et al.* Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*, 2008; 112(3):608-715.

9 Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G, *et al.* Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*, 2013; 84(4):219-225.

10 Koumarianou A, Chatzellis E, Boutzios G, *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of poorly differentiated gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Endokrynol Pol*, 2013; 64(1):60-72.

11 Zhao WY, Xu J, Wang M, *et al.* Prognostic value of Ki67 index in gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014; 7(5):2298-2304.

12 Beham AW, Schaefer IM, Schüler P, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors. *Int J Colorectal Dis*, 2012; 27(6):689-700.

13 Salama A, Badawy O, Mokhtar N. Ki-67 is a powerful tool for grading neuroendocrine tumors among Egyptian patients: a 10-year experience. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014; 140(4): 653-661.

14 Duregon E, Molinaro L, Volante M, *et al.* Comparative diagnostic and prognostic performances of the hematoxylin-eosin and phospho-histone H3 mitoticcount and Ki-67 index in adrenocortical carcinoma. *Mod Pathol*, 2014; 27(9):1246-1254.

15 杨弘鑫, 陈海宁, 张 波等. 349 例胃肠道间质瘤的预后影响因素分析. *四川大学学报(医学版)*, 2013; 44(1):155-158.

(2015-04-03 收稿, 2015-07-06 修回)
编辑 吕 熙