

【临床研究】

作者简介:张伟莉(1971-),女,安徽亳州人,硕士,主治医师,研究方向:超声诊断及治疗。

胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是临床上最常见的间质性肿瘤^[1], 多位于胃、肠、肠系膜、网膜和腹膜中, 目前认为该肿瘤起源于胃肠道 Cajal 细胞^[2]。超声内镜引导下细针穿刺活检术 (endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration, EUS-FNA) 不仅可对病变部位进行病理诊断, 还可检测病变部位的 Ki-67 增殖指数。Ki-67 是一种与细胞增殖能力有关的抗原^[3], 其表达的变化与肿瘤的分化程度、浸润转移、预后情况等密切相关, 是许多恶性肿瘤预后评估的重要参考指标之一^[4]。Ki-67 作为一种可靠的预后评估标志物^[5-6], 已经在口腔癌^[7]、肺癌^[8]、神经鞘瘤^[9] 等诸多肿瘤中得到了证实。2020 年《间质瘤全程化管理中国专家共识》中将 Ki-67 也列为检测项目^[10]。彩色多普勒超声检查是临床最常用的无创性检查, 已成为多种疾病的首选检查和筛查方法^[9]。本研究旨在分析 GIST 超声表现联合 Ki-67 指数是否能作为评估 GIST 恶性程度的标准, 并验证 Ki-67 表达与 GIST 危险度分级是否一致。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 12 月于亳州市人民医院经术后病理及免疫组织化学检查确诊为 GIST 且满足 EUS-FNA 适应证的 86 例 GIST 患者作为研究对象。病例纳入标准: 患者符合 2020 年《间质瘤全程化管理中国专家共识》中关于 GIST 的病理学诊断标准。排除标准: (1) 并发其他系统肿瘤者; (2) 术前已接受放射治疗、化学治疗、靶向治疗者。86 例患者中男 36 例, 女 50 例; 年龄 28 ~ 83 (54.65 ± 5.80) 岁; 肿瘤位置: 直肠或大肠 4 例, 小肠 23 例, 胃 56 例, 其他 3 例; 根据美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) GIST 危险度分级标准^[11] 将 86 例患者分为极低危险度 25 例, 低危险度 22 例, 中危险度 13 例, 高危险度 26 例; 肿瘤最长径: ≤2 cm 44 例, 2 ~ 5 cm 30 例, 5 ~ 10 cm 10 例, >10 cm 2 例; 病灶转移: 未转移 68 例, 转移 18 例。患者均表现为不同程度的腹痛和黑便, 其中

表 1 不同部位 GIST 中 Ki-67 表达的比较

Tab. 1 Comparison of the expression of Ki-67 in different site of GIST

肿瘤部位	n	Ki-67 表达				χ^2	P
		极低表达/例 (%)	低表达/例 (%)	中表达/例 (%)	高表达/例 (%)		
胃肠道内	83	48 (57.83)	20 (24.10)	11 (13.25)	4 (4.82)	19.170	0.000
胃肠道外	3	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)	2 (66.67)		

2.2 GIST 大小与 Ki-67 表达的关系 结果见表 2。高表达患者的肿瘤长径 (long diameter, LD) 显著高于极低表达、低表达、中表达患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 极低表达、低表达、中表达患者

26 例患者有腹胀腹痛现象, 4 例患者腹部可触及明显包块且伴低热, 5 例患者出现黏液便并伴有肛门灼热感, 5 例无明显症状因体检被发现。

1.2 检查方法

1.2.1 EUS-FNA 检查 患者禁食禁水 8 h 后进行咽喉部局部麻醉, 并静脉注射 15 ~ 30 mL 异丙酚静脉麻醉。采用超声内镜检查仪 (日本奥林巴斯 CV-290 + CLV-290SL), 用水囊法选择常规探头以 7.5 MHz 的频率, 先行超声内镜检查, 重点记录肿瘤部位、大小、边缘及回声情况, 随后在疑似结节处负压穿刺 10 ~ 30 次。送至病理科制片、诊断, 并进行后续 Ki-67 指数检查

1.2.2 Ki-67 指数检查 根据病理科所制细胞涂片在光学显微镜下观察, Ki-67 阳性肿瘤细胞的细胞核被染为棕黄色。在高倍镜视野区域, 每例患者的涂片取 5 个肿瘤细胞丰富区域进行计数, 计算 Ki-67 阳性细胞占视野内总细胞数的比例, 即为 Ki-67 指数。根据 Ki-67 指数将患者分为极低表达组 (阳性细胞比例 ≤3%)、低表达组 (3% < 阳性细胞比例 ≤5%)、中度表达组 (5% < 阳性细胞比例 ≤10%) 和高表达组 (阳性细胞比例 >10%)。

1.3 统计学处理 应用 IBM SPSS Statistics 26 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用方差分析; 计数资料以例数和百分率表示, 采用 χ^2 检验; 绘制受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC), 根据曲线下面积 (area under curve, AUC) 评估超声表现联合 Ki-67 指数对 GIST 恶性程度的诊断效能; 利用 Kappa 一致性检验评价 Ki-67 表达与危险度分级一致性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GIST 部位与 Ki-67 表达的关系 结果见表 1。胃肠道内肿瘤与肠道外肿瘤患者的 Ki-67 表达分布的构成比比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 19.170$, $P = 0.000$)。

的肿瘤 LD 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。极低表达、低表达、中表达、高表达患者的肿瘤长径与短径的比值 (long diameter to short diameter, LD/SD) 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 GIST 患者肿瘤大小与 Ki-67 表达的关系
Tab.2 Relationship between tumor size and KI-67 expression in GIST patients ($\bar{x} \pm s$)

Ki-67 表达	<i>n</i>	LD/mm	LD/SD
极低表达	34	37.2 ± 24.7	1.18 ± 0.20
低表达	22	53.6 ± 42.8	1.16 ± 0.23
中表达	15	59.4 ± 38.2	1.18 ± 0.26
高表达	15	115.8 ± 49.5 ^{abc}	1.24 ± 0.26
<i>F</i>		7.360	0.210
<i>P</i>		0.001	0.889

注:与极低表达比较^a*P* < 0.05;与低表达比较^b*P* < 0.05;与中表达比较^c*P* < 0.05。

表 3 GIST 边缘及内部回声与 Ki-67 表达的关系

Tab.3 Relationship between boundary and internal echo and Ki-67 expression in GIST patients						例(%)	
项 目	<i>n</i>	Ki-67 表达				χ^2	<i>P</i>
		极低表达	低表达	中表达	高表达		
边缘							
光滑	47	22(46.81)	14(29.79)	5(10.64)	6(12.77)	13.212	0.004
不规则	39	7(17.95)	6(15.38)	13(33.33)	13(33.33)		
内部回声							
均匀回声	45	23(51.11)	17(37.78)	3(6.67)	2(4.44)	60.963	0.000
不均匀回声	41	1(2.44)	1(2.44)	15(36.59)	24(58.53)		
回声高低							
低回声	37	13(35.14)	10(27.03)	9(34.32)	5(13.51)	5.391	0.494
中等回声	28	8(28.57)	4(14.29)	9(32.14)	7(25.00)		
高回声	21	4(19.05)	5(23.81)	5(23.81)	7(33.33)		

2.4 各检测方法诊断 GIST 效能比较 超声表现、Ki-67 指数及超声表现联合 Ki-67 指数诊断 GIST 的 AUC 分别为 0.594 (95% 可信区间为 0.436 ~ 0.753)、0.809 (0.436 ~ 0.753)、0.907 (0.818 ~ 0.997)。结果见图 1。超声表现联合 Ki-67 指数诊断 GIST 的 AUC 大于单纯的超声表现和 Ki-67 指数,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.5 GIST 的 NIH 危险度分级与 Ki-67 表达分组的一致性 结果见表 4。GIST 患者的 Ki-67 表达分级与危险度分级具有一致性(Kappa = 0.415,*P* < 0.05)。

表 4 NIH 危险度分级与 Ki-67 表达分级的一致性评价
Tab.4 Consistency evaluation of NIH risk grading and Ki-67

Ki-67 表达	<i>n</i>	NIH 危险度分级				<i>Kappa</i>	<i>P</i>
		极低危	低危	中危	高危		
极低表达	34	15	9	5	5	0.415	0.010
低表达	22	9	7	4	2		
中表达	15	1	5	2	7		
高表达	15	0	1	2	12		

3 讨论

EUS-FNA 是目前临床常用的一种对黏膜下肿瘤组织取样的方法^[12],可对活检组织进行免疫组织化学诊断^[13]。Ki-67 是一种与细胞增殖相关的基因,其表达水平可以特异性地体现肿瘤细胞的增殖能力,二者呈现明显的正相关。有研究表明,Ki-67

2.3 GIST 边缘及内部回声与 Ki-67 表达的关系 结果见表 3。GIST 边缘不规则与边缘光滑患者 Ki-67表达分布的构成比比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。GIST 内部回声不均匀与回声均匀患者 Ki-67 表达分布的构成比比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。GIST 内部回声低回声、中等回声及高回声患者 Ki-67 表达分布构成比比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

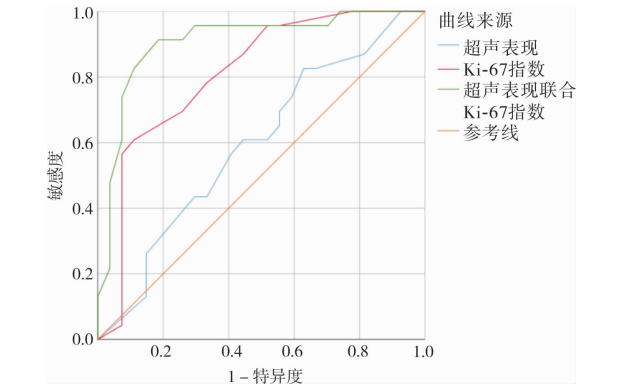


图 1 各检测方法诊断 GIST 的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curves of each test method for GIST

表达与细胞增殖周期有关,其在 G₀ 期几乎不表达, G₁ 期至 S 期的早期阶段低表达, G₂ 及 M 期表达明显升高^[14]。肿瘤细胞 Ki-67 指数越高,增殖越活跃,侵袭性则越强,发生复发、转移的可能性也随之增大。目前常用的 NIH 危险度分级所参考的核分裂象仅代表有丝分裂的 M 期^[15]。EUS-FNA 不仅可提供病理诊断,而且可检测 Ki-67 增殖指数^[16]。

腹膜、网膜、肠系膜等浆膜组织及肝脏等实质器官是 GIST 常见的转移部位,而腹膜外转移及淋巴结转移则较为少见,因此,通常认为位于胃肠道外的 GIST 可能具有更高的恶性风险。本研究结果显示,胃肠道外与肠道内 GIST 患者 Ki-67 表达分布的构成比比较差异有统计学意义,胃肠道外 GIST 患者肿瘤组织中 Ki-67 主要为中、高表达,本研究 3 例胃肠道外 GIST 患者中未见极低表达和低表达,提示胃肠道外 GIST 具有较高的恶性生物学行为。目前临床上认为,超声内镜显示不规则的边缘、内部回声不均和液性暗区是恶性间质瘤的表现,具备其中 2 项即可判断为恶性间质瘤。本研究结果发现,边缘不规则回声不均匀且回声较高的 GIST 具有更高的 Ki-67 指数,提示 GIST 的超声结果与 Ki-67 指数对于 GIST 是否为恶性间质瘤的判断可以相互参考;本研究还发现,GIST 中肿瘤 LD 越大,Ki-67 表达越高,与王瑾^[17]研究结果一致,提示 GIST 的 LD 与肿瘤恶性程度关系密切,LD 越长,Ki-67 越可能为高表达,相应预后可能越差。本研究还发现,GIST 的 NIH 危险度分级与 Ki-67 表达分级基本一致,上述结果与其他学者^[18-19]的研究结果一致。

综上所述,在对 GIST 患者进行诊断分级时,除了可以参考现行的危险度分级标准之外,还可参考超声表现结合 Ki-67 表达情况,从而更加精准地判断肿瘤恶性程度。

参考文献:

[1] YUAN Y,DING L,TAN M,*et al.* A concealed inguinal presentation of a gastrointestinal stromal tumor (GIST):a case report and literature review[J]. *BMC Surg*,2021,21(1):111.

[2] PARK J,SUL H,KIM J. Rare occurrence of microsatellite instability in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021,57(2):174.

[3] TIAN Y,MA Z,CHEN Z,*et al.* Clinicopathological and prognostic value of Ki-67 expression in bladder cancer;a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*,2016,11(7):e158891.

[4] SHUI R,YU B,BI R,*et al.* An interobserver reproducibility analysis of Ki67 visual assessment in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2015,10(5):e0125131.

[5] SUN X,KAUFMAN P D. Ki-67:more than a proliferation marker [J]. *Chromosoma*,2018 127(2):175-186.

[6] MIRIAN C,SKYRMAN S,BARTEK J,*et al.* The Ki-67 proliferation index as a marker of time to recurrence in intracranial meningioma[J]. *Neurosurgery*,2020,7(2):nyaa226.

[7] JING Y,YANG Y,HAO F,*et al.* Higher Ki67 expression in fibroblast like cells at invasive front indicates better clinical outcomes in oral squamous cell carcinoma patients [J]. *Biosci Rep*,2018,38(6):BSR20181271.

[8] DEL G,FUSCO N,BARELLA M,*et al.* CXCL12 expression is a bona fide predictor of recurrence in lung neuroendocrine tumours;a multicentric study with emphasis on atypical carcinoids;a short report[J]. *Cell Oncol (Dordr)*,2018,41(6):687-691.

[9] LI B,LI J,MIAO W,*et al.* Prognostic analysis of clinical and immunohistochemical factors for patients with spinal schwannoma [J]. *World Neurosurg*,2018,120:e617-e627.

[10] 陶凯雄,张鹏,李健,等. 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.

[11] 田华开,宗振. 胃肠间质瘤术后复发影响因素分析及治疗决策展望[J]. 岭南现代临床外科,2019,19(6):12-15.

[12] SONG L J,GE H J,SHI X Q,*et al.* Prognostic and predictive values of the KIT11-mutated grading system in patients with gastrointestinal stromal tumors;a retrospective study[J]. *Hum Pathol*,2021,4(110):31-42.

[13] 陈倩. EUS-FNA 细胞学检查方法诊断 GIST 病例浅析[J]. 医药前沿,2017,7(27):87-88.

[14] LI P,LI M,WANG K,*et al.* Genetic alterations in cell cycle regulation-associated genes may promote primary progression of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Lab Invest*,2020,100(3):426-437.

[15] HOLMEBAKK T,BJERKEHAGEN B,BOYE K,*et al.* Definition and clinical significance of tumourrupture in gastrointestinal stromal tumours of the small intestine[J]. *Br J Surg*,2016,103(6):684-691.

[16] ZHANG Q W,GAO Y J,ZHANG R Y,*et al.* Personalized CT-based radionics nomogram preoperative predicting Ki-67 expression in gastrointestinal stromal tumors;a multicenter development and validation cohort[J]. *Clin Transl Med*,2020,9(1):12.

[17] 王瑾. 胃肠道间质瘤 CT 表现与 Ki-67 表达的相关性研究[D]. 青岛:青岛大学,2020.

[18] LIU X,QIU H,ZHANG P,*et al.* Ki-67 labeling index may be a promising indicator to identify "very high-risk" gastrointestinal stromal tumor;a multicenter retrospective study of 1 022 patients [J]. *Hum Pathol*,2018,74:17-24.

[19] SEO S H,KIM K H,OH S H,*et al.* Ki-67 labeling index as a prognostic marker in advanced stomach cancer [J]. *Ann Surg Treat Res*,2019,96(1):27-33.

(本文编辑:孟 月)