

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.007

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.007

Ki-67 对胃肠道间质瘤预后的评估价值

朱从波, 廖国庆, 赵丁民

(中南大学湘雅医院胃肠外科, 长沙 410008)

[摘要] 目的: 探讨增殖指数(Ki-67)对胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)患者预后评估的临床价值。方法: 回顾性分析2013年1月至2017年8月在中南大学湘雅医院胃肠外科接受手术治疗的90例原发性GIST患者的临床及病理资料(于病理科行Ki-67免疫组织化学检测), 依据Ki-67表达阳性率及美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)危险度分级标准建立受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算出Ki-67的最佳截点值, 根据最佳截点值分组, 进行临床病理特征比较及生存分析。结果: 根据ROC曲线计算出Ki-67的最佳截点值为2.5%, 敏感性为0.783, 特异性为0.667。Ki-67高表达组比Ki-67低表达组的肿瘤直径更大($P=0.002$)、核分裂象数目更多($P<0.001$), 而在性别、年龄、肿瘤原发部位、CD117、CD34及Dog-1上无明显差异。肿瘤部位、肿瘤大小和Ki-67指数是GIST患者的不良的独立预后因素。中位随访时间为18个月(5~59个月), 随访期间有8例患者出现复发或转移。Ki-67高表达组48个月无进展生存率明显低于Ki-67低表达组(75.8% vs 100.0%, $P=0.017$)。结论: Ki-67可能是评估GIST患者预后的重要参考指标之一。

[关键词] 胃肠道间质瘤; Ki-67; 病理特征; 预后

Prognostic value of Ki-67 index in gastrointestinal stromal tumor

ZHU Congbo, LIAO Guoqing, ZHAO Dingmin

(Department of Gastrointestinal Surgery, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract **Objective:** To fully evaluate the relationship between the Ki-67 and the clinicopathologic feature of gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients and the prognostic value of Ki-67 index in GIST patients. **Methods:** Clinical data of 90 GIST patients who were undergone surgical treatment from January 2013 to August 2017 in the Department of Gastrointestinal Surgery Xiangya Hospital of Central South University were reviewed retrospectively. The immunohistochemical of Ki-67 was detected at the Department of Pathology of Xiangya Hospital. The receiver operating characteristics (ROC) curves were constructed according to the Ki-67 index and the modified the National Institutes of Health (NIH) criteria grade to acquire the cut-off value of

收稿日期 (Date of reception): 2018-04-23

通信作者 (Corresponding author): 廖国庆, Email: liaogq1001@163.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省自然科学基金 (2017JJ2380)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (2017JJ2380).

Ki-67 index. We classified the GIST patients into low Ki-67 group or high Ki-67 group according to the cut-off value. The clinicopathologic feature and progression free survival rates (PFS) were analyzed between the two group. **Results:** The cut-off value of Ki-67 index was 2.5%, the sensitivity was 0.783 and the specificity was 0.667. Compared with low Ki-67 index group, high Ki-67 index group patients have bigger tumor diameter ($P=0.002$), more mitotic count ($P<0.001$). There was no significant difference in gender, age, tumor site, CD117, CD34, and Dog-1. The tumor site, tumor size and Ki-67 index are the poor independent prognostic factors of GIST patients. The median follow-up time was 18 months (from 5 to 59 months). During the follow-up time, 8 patients were found to have recurrence or metastasis. The PFS of 48 months of high Ki-67 index group was shorter than the low Ki-67 index group (75.8% vs 100%, $P=0.017$). **Conclusion:** Ki-67 index can be an important reference index of evaluation of GIST patients' prognosis and it is related to the tumor size, the mitotic count and the modified NIH criteria grade.

Keywords gastrointestinal stromal tumors; Ki-67; pathology characteristic; prognosis

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)起源于Cajal细胞,是胃肠道最常见的间叶组织来源的肿瘤(发病率约11~19/1 000 000)^[1-2],可发生于胃肠道任何部位,多发于胃(约60%),其次是小肠(25%~30%),少数发生于结直肠(约5%)、食管及其他部位^[3]。病理学上,根据肿瘤细胞形态可将GIST分为3型:梭形细胞型(70%)、上皮细胞型(20%)和混合型(10%),免疫组织化学结果显示CD117, DOG-1, CD34常为阳性,大部分GIST患者具有c-kit基因或PDGFRA基因功能获得性突变^[4]。GIST是具有潜在恶性的肿瘤,不能单纯用良性肿瘤或恶性肿瘤将其划分,生物学行为难以预测是其特点之一。目前手术是治疗GIST的首要手段,分子靶向药物酪氨酸激酶抑制剂则是重要的辅助治疗手段,能够显著延长中、高危GIST患者的无进展生存期和总生存期。

Ki-67是一种核蛋白,已有研究^[5-8]表明其在多种恶性肿瘤的预后评估中均有一定意义,尤其是神经内分泌肿瘤。其他一些关于Ki-67与GIST的相关研究^[9-10]多为单中心、小样本的回顾性研究分析,存在一定的不足。Ki-67在细胞增殖的各个时期(G_1 , S, G_2 和M期)均有表达,似乎是一个更全面的评价细胞增殖的指标,与Ki-67相比,核分裂象作为美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)分级的重要依据,仅能代表有丝分裂的M期^[11]。本研究回顾性分析中南大学湘雅医院胃肠外科接受手术治疗的90例GIST患者的临床病理资料,对Ki-67与GIST的临床病理特征及预后关系进行探讨,以为GIST的诊治提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2013年1月至2017年8月在湘雅医院胃肠外科接受手术治疗的90例原发性GIST患者,其中男48例(53.3%),女42例(46.7%),年龄25~78(平均55.3)岁。按照Ki-67 \leq 2.5%及Ki-67 $>$ 2.5%将GIST患者分为Ki-67低表达组(33例)与Ki-67高表达组(57例)。纳入标准:术后病理结果明确诊断为原发性GIST且行Ki-67免疫组织化学分析者。排除标准:合并有其他恶性肿瘤或恶性肿瘤病史者;临床病理学资料不完全者。本研究经中南大学湘雅医院医学伦理委员会审核审批,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集入组患者的临床资料,如姓名、性别、年龄、住院号、电话、临床症状、内镜及影像学诊断资料、手术方式、及手术标本的病理学资料、免疫组织化学资料、基因检测资料等。按照《间质瘤诊治的中国共识指南》^[4]中推荐的NIH原发GIST术后的风险分级(2008版)对GIST进行复发危险度分级。

1.2.2 免疫组织化学(SP法)

标本离体后经10%福尔马林固定,制成0.4 μ m石蜡切片,脱蜡至水,进行抗原修复,阻断内源性过氧化物酶,3%牛血清白蛋白(BSA)室温封闭30 min,加入抗Ki-67单抗4 $^{\circ}$ C孵育过夜,加入二抗,室温孵育30 min,滴加辣根过氧化物酶标记的

链霉素卵白素工作液, 室温孵育30 min, 二氨基联苯胺(DAB)显色液显色, 显微镜下与Ki-67阳性对照切片对比控制显色时间, 苏木精复染细胞核, 脱水封片, 显微镜镜检分析。实验步骤严格按照试剂说明书进行。肿瘤细胞细胞核呈棕色为Ki-67阳性细胞, 在肿瘤细胞丰富、阳性细胞多的区域选择10个高倍镜视野计算Ki-67阳性细胞占肿瘤细胞的百分比, 取平均值作为Ki-67指数。

1.2.3 术后随访

采用门诊及电话的方式进行随访。无进展生存时间为首诊入院时间至末次随访时间、肿瘤进展或复发时间或随访数据库截止的时间(如失访、死于其他疾病等)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析, 计数资料的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。应用Cox比例风险回归模型进行单因素分析及多因素分析。应用Kaplan-Meier方法绘制生存分析函数, 生存率的比较采用log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理资料

90例GIST患者中, 胃GIST最多, 为50例(55.6%), 十二指肠6例(6.7%), 空肠或回肠28例(31.1%), 直肠1例(1.1%), 其他部位5例(5.6%)。原发肿瘤大小1~34(平均6.9) cm; 肿瘤直径>5 cm者46例(51.1%), 2~5 cm者35例(38.9%), <2 cm者9例(10.0%)。核分裂象>5/50 HPF者40例(44.4%), ≤5/50 HPF者50例(55.6%)。NIH危险度分级高度侵袭危险性患者38例(42.2%), 中危患者22例(24.4%), 低危患者29例(32.2%), 极低危患者1例(1.1%)。免疫组织化学标志物CD117阳性率98.9%(89/90), CD34阳性率81.1%(73/90), Dog-1阳性率97.8%(88/90)。38例患者行c-kit及PDGFRA基因检测, c-kit基因11号外显子突变者24例(63.2%), c-kit基因9号外显子突变者2例(5.3%), c-kit基因11号及13号外显子同时突变者、c-kit基因17号外显子、PDGFRA基因12号外显子、18号外显子突变者各1例(各2.6%), 野生型GIST患者8例(21.1%)。

2.2 临床症状

50例胃GIST患者中以剑突下隐痛或饱胀不适

为主诉的有23例(46.0%), 以消化道出血如呕血、黑便为主诉的有16例(32.0%), 1例(2.0%)患者诉进食后梗阻感, 因胃镜或CT等检查发现GIST者10例(20.0%)。28例空肠或回肠GIST患者中以黑便、血便为主诉的有16例(57.1%), 以腹部饱胀或疼痛不适为主诉的有10例(35.7%), 健康体检发现2例(7.1%); 6例十二指肠GIST患者中3例(50.0%)表现为上腹部疼痛不适, 2例(33.3%)表现为黑便, 1例(16.7%)为呃逆、呕吐; 1例直肠GIST患者症状为大便习惯改变; 5例其他GIST患者中3例(60.0%)表现为腹痛及腹胀不适, 2例(40.0%)因体检发现。

2.3 ROC曲线分析与最佳截点值

以Ki-67阳性表达率作为检验变量, NIH分级标准作为状态变量, 作出相应的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 结果示: Ki-67阳性率与NIH分级有一定的相关性($AUC=0.803$, $P < 0.001$)。根据约登指数计算出Ki-67的最佳截断值为2.5%(敏感度0.783, 特异度0.667; 图1)。

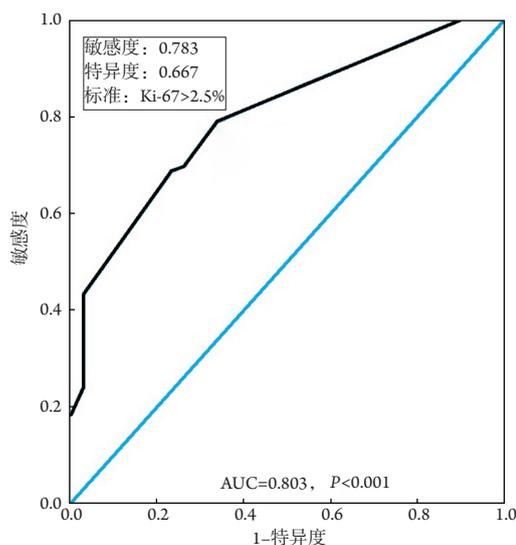


图1 Ki-67的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of Ki-67 in predicting GIST

2.4 Ki-67与GIST临床病理特征

与Ki-67低表达组相比, Ki-67高表达组肿瘤直径更大、核分裂象更多、术后复发进展患者更多, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而Ki-67表达与患者性别、发病年龄、肿瘤原发部位以及CD117, CD34及Dog-1表达等无关(图2, 表1)。

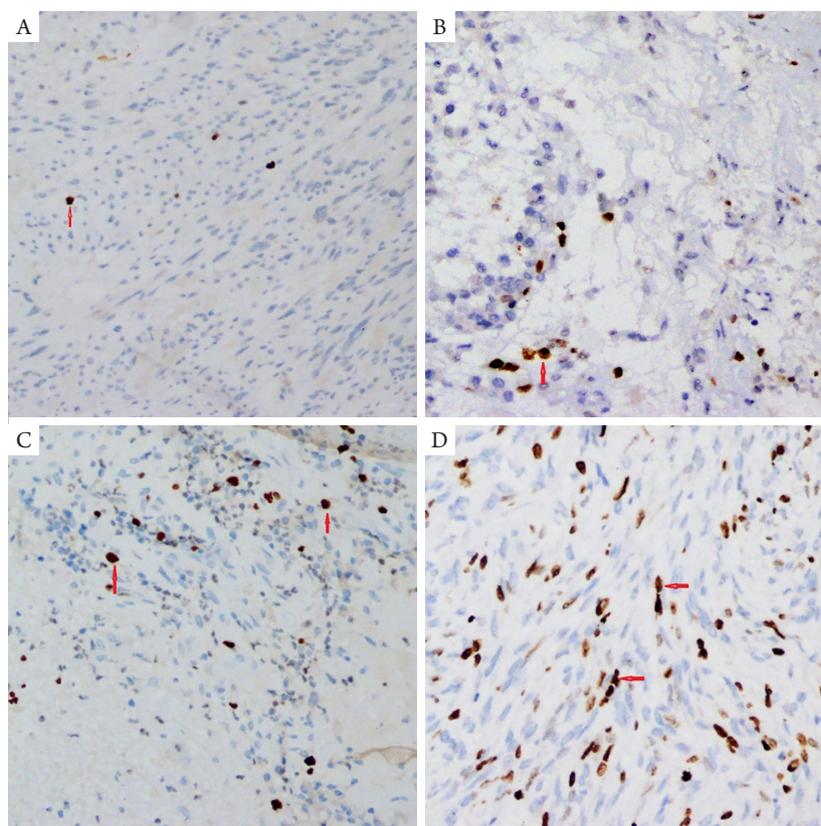


图2 箭头所示为Ki-67阳性细胞(SP染色, $\times 200$)

Figure 2 The arrows indicated the Ki-67 positive cell (SP staining, $\times 200$)

(A)十二指肠GIST, Ki-67阳性率1%; (B)胃GIST, Ki-67阳性率5%; (C)胃GIST, Ki-67阳性率8%; (D)十二指肠GIST, Ki-67阳性率20%。

(A) Duodenal GIST, Ki-67 positive rate 1%; (B) Gastric GIST, Ki-67 positive rate 5%; (C) Gastric GIST, Ki-67 positive rate 8%; (D) Duodenal GIST, Ki-67 positive rate 20%.

表1 Ki-67表达与临床病理特征的相关性($n=90$)

Table 1 Correlation between Ki-67 expression and clinicopathological features ($n=90$)

临床病理特征	Ki-67/[例(%)]		P
	低($n=33$)	高($n=57$)	
性别			0.254
女	18 (54.5)	24 (42.1)	
男	15 (45.5)	33 (57.9)	
年龄/岁			0.776
≤ 65	24 (72.7)	43 (75.4)	
>65	9 (27.3)	14 (24.6)	
部位			0.557
胃	17 (51.5)	33 (57.9)	
其他	16 (48.5)	24 (42.1)	
肿瘤大小/cm			0.002
≤ 2	5 (15.2)	4 (7.0)	
>2 且 ≤ 5	19 (57.6)	16 (28.1)	
>5	9 (27.3)	37 (64.9)	

续表 1

临床病理特征	Ki-67/[例(%)]		P
	低(n=33)	高(n=57)	
核分裂象/HPF			<0.001
≤5/50	29 (87.9)	21 (36.8)	
>5/50	4 (12.1)	36 (63.2)	
NIH分级			<0.001
低危或极低危	20 (60.6)	10 (17.5)	
中危或高危	13 (39.4)	47 (82.5)	
CD117			1.000 [‡]
阳性	33 (100.0)	56 (98.2)	
阴性	0 (0.0)	1 (1.8)	
CD34			0.071
阳性	30 (90.9)	43 (75.4)	
阴性	3 (9.1)	14 (24.6)	
Dog-1			0.530 [‡]
阳性	33 (100.0)	55 (96.5)	
阴性	0 (0.0)	2 (3.5)	
复发*			0.022 [‡]
是	0 (0.0)	8 (17.0)	
否	28 (100.0)	39 (83.0)	

*15 例患者失访; [‡] 进行 χ^2 检验时理论频数小于 5 的格子数超过格子数的 20%, 改用 Fisher 确切概率法。

*15 patients were lost to follow-up; [‡] more than 20% cells have expected count less than 5, the P was got by Fisher's exact test.

2.5 生存分析

90 例 GIST 患者中共 75 例患者得到有效随访, 15 位患者失访(失访率 16.67%), 随访时间为 5~59(中位数 18)个月, 随访期间有 8 例(10.7%)术后发现 GIST 复发或转移, 67 例(89.3%)无复发。Cox 比例风险回归模型的单因素分析结果显示: 年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、Ki-67 指数是 GIST 患者的不良预后因素; 多因素分析显示: 肿瘤部位、肿瘤大小和 Ki-67 指数是 GIST 患者的不良的独立预后因素(表 2)。进一步根据 Ki-67 高、低

表达分组进行生存分析, Ki-67 高表达组有 8 位患者在随访期间发现 GIST 术后复发, Ki-67 低表达组无复发患者, Ki-67 高表达组 48 个月无复发生存率明显低于 Ki-67 低表达组(75.8% vs 100.0%, $P=0.017$; 图 3)。

根据 NIH 分级分组进行生存分析, 极低危组及低危组随访期间未发现复发患者, 中危组 1 例患者出现复发, 高危组 7 例患者出现复发。4 组 36 个月无复发生存率分别为 100.0%, 100.0%, 87.5%, 67.4% ($P=0.026$, 图 4)。

表 2 GIST 患者 PFS 影响因素的单因素和多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analyses of factors associated with PFS in GISTs

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	PFS 风险比(95% CI)	P	PFS 风险比(95% CI)	P
性别	2.115 (0.505~8.862)	0.305	—	—
年龄	1.092 (1.011~1.179)	0.026	1.105 (0.973~1.225)	0.124
肿瘤部位	2.293 (1.261~4.168)	0.007	2.977 (1.106~8.012)	0.031
肿瘤大小	1.268 (1.113~1.444)	<0.001	1.415 (1.102~1.817)	0.007
核分裂象	3.066 (0.727~12.926)	0.127	1.097 (0.200~6.020)	0.915
Ki-67 指数	1.136 (1.072~1.204)	<0.001	1.114 (1.027~1.209)	0.010

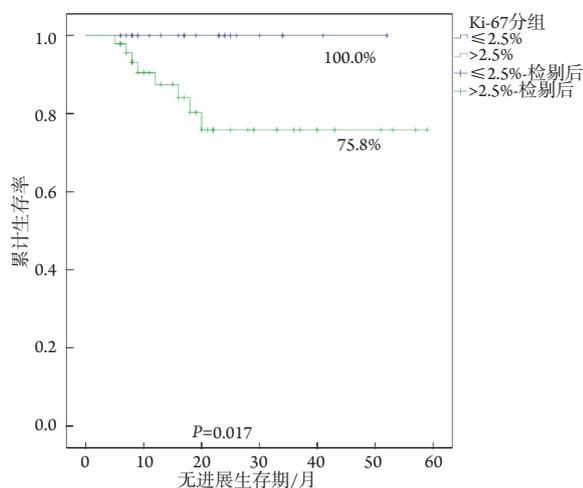


图3 根据Ki-67指数分组的生存分析

Figure 3 Survival analysis of GIST patients stratified by Ki-67 index

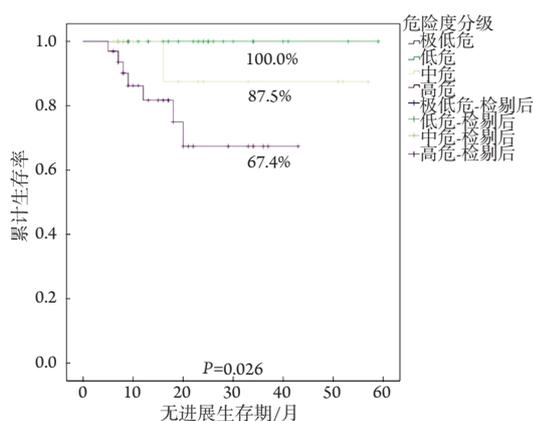


图4 根据NIH分级分组的生存分析

Figure 4 Survival analysis of GIST patients stratified by NIH criteria

3 讨论

GIST是一种具有恶性潜能的肿瘤,且恶性潜能难以预测。目前主要根据NIH危险度分级标准预测GIST恶性潜能,NIH分级标准根据肿瘤部位、肿瘤大小、核分裂象及术中肿瘤是否破裂将GIST分为极低危、低危、中危、高危4级,在极高危患者中GIST的生物学行为表现不一,即使同是极高危侵袭性患者,患者的预后情况仍不尽相同。单纯采用NIH分级标准评估GIST的恶性潜能并不全面,其他多种因素对临床治疗及预后也有重要影响^[12],但并未纳入NIH分级标准。随着对GIST

研究的深入,应建立一个更加全面的标准以指导GIST的临床精准治疗。

Ki-67与细胞有丝分裂相关,可在一定程度上反映肿瘤的增殖能力,一般来说Ki-67表达率越高,说明肿瘤增殖越活跃^[13]。在GIST的预后评估中,Ki-67的临床价值并不明确,不过已有多个研究^[14-17]表明Ki-67具有应用价值。Gumurdulu等^[14]研究发现:Ki-67作为预后因素与GIST细胞类型、大小以及核分裂象密切相关。Belev等^[15]在研究中也提出高Ki-67表达提示肿瘤可能会出现转移或复发。本研究与上述研究结论一致,与低Ki-67指数的GIST患者相比,高Ki-67指数的GIST患者肿瘤直径更大、核分裂象更多,无进展生存期更短。Bülbül Doğusoy等^[16]在一个有关间质瘤的大样本多中心研究中发现:Ki-67与GIST的原发部位有一定的关系,胃GIST、小肠GIST的Ki-67表达常低于其他部位GIST。但本研究并未发现不同原发部位Ki-67表达的差异有统计学意义,但4例(80.0%)腹膜GIST患者的Ki-67指数在10%以上,直肠GIST患者的Ki-67指数为20%,比胃GIST及小肠GIST患者中高Ki-67患者的比例要高。近来证实Ki-67在GIST预后评估中有一定临床价值的研究越来越多,但究竟以一个怎样的水平来划分Ki-67高、低表达还没达到共识。本研究通过以患者NIH分级为中、高度侵袭风险的ROC曲线确定了Ki-67表达的最佳截点值为2.5%,具有较好的特异度及敏感度。Zhao等^[17]通过复发或转移阳性的ROC曲线得到了2个Ki-67的最佳截断值5%和8%,并根据这2个值将患者分为3组进行分析,认为Ki-67表达在评价GIST预后上可作为NIH分级标准的有效补充指标。

Ki-67指数和核分裂象同为评价细胞增殖的指标,是否可以相互代替或者相互补充尚未有定论。本研究将核分裂象以5/50 HPF为临界值、Ki-67以2.5%为临界值对患者进行分组,90例患者中Ki-67与核分裂象一致(两者均为高值或均为低值)的有65例(72.2%),其余25例患者中低核分裂象、Ki-67高表达者21例(23.3%),高核分裂象、Ki-67低表达者4例(4.5%),可见当核分裂象低,提示肿瘤增殖不活跃时,仍有部分患者Ki-67指数提示肿瘤增生活跃,这样的矛盾如何统一有待进一步研究。本研究中危患者组的1例多发腹膜后GIST术后复发的患者就是高Ki-67、低核分裂象

(Ki-67: 40%+, 核分裂象2~5/50 HPF), 该患者术后规范接受伊马替尼治疗1年后停药, 但停药4个月复诊时发现腹腔复发, 而后改用索坦治疗, 复发7个月后死亡。该患者GIST所表现出来的侵袭能力更加符合通过Ki-67指数评估的高增殖能力, 而不是核分裂象表现出来的低增殖能力。这或许是一个特例, 但如果临床医师在制定该患者术后辅助治疗方案及治疗时间时参考了该患者的Ki-67指数, 或许会延长该患者术后接受伊马替尼治疗的时间, 而延缓该患者术后复发, 改善该患者的预后。

近年, GIST研究领域出现了一个新的声音, 即对于高危GIST患者, 术后辅助伊马替尼治疗时间是否需要从3年延长至5年以及何种患者需要延长辅助治疗时间。对此Raut等^[18]最先做出了尝试, 将高危患者术后辅助治疗时间延长至5年, 其结果显示: 延长治疗时间后安全性良好, 且与其他研究对比, 5年的辅助治疗时间或许能使高危患者获益。由于该研究只是单臂、二期临床研究, 将其结论应用于临床尚显证据不足。在本研究的临床实践中, 确实碰到不少停药后复发的患者, 因此延长GIST术后辅助治疗时间的适应证也应被纳入考虑中。同时, 本研究为回顾性分析, 受限于样本量偏少、术后复发率较低, 尚不能就Ki-67和核分裂象的关系得出更进一步的结论, 但笔者认为Ki-67可以作为GIST术后延长辅助伊马替尼治疗时间的参考指标之一, 具体以何值作为标准还需做大量的深入研究, 将Ki-67与核分裂象整合成一个复合指标或许也是一个可选的方案。

综上所述, Ki-67指数与间质瘤大小、核分裂象、危险度分级、术后无进展生存时间相关, 或可作为评估GIST患者预后的重要参考指标之一。

参考文献

- Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e20294.
- Mazzola P, Spitale A, Banfi S, et al. Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study in the South of Switzerland, 1999—2005[J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23(11): 1379-1386.
- Cameron S, Beham A, Schildhaus HU, et al. Current standard and future perspectives in the treatment of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Digestion*, 2017, 95(4): 262-268.
- Li J, Ye Y, Wang J, et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(4): 281-293.
- Tay TK, Thike AA, Pathmanathan N, et al. Using computer assisted image analysis to determine the optimal Ki67 threshold for predicting outcome of invasive breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(14): 11619-11630.
- Huang L, Wang X, Huang X, et al. Diagnostic significance of CK19, galectin-3, CD56, TPO and Ki-67 expression and BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4269-4277.
- He X, Chen Z, Fu T, et al. Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 153.
- Klöppel G, La Rosa S. Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(3): 341-349.
- Artigiani Neto R, Logullo AF, Stávale JN, et al. Ki-67 expression score correlates to survival rate in gastrointestinal stromal tumors (GIST)[J]. *Acta Cir Bras*, 2012, 27(5): 315-321.
- Lu C, Liu L, Wu X, et al. CD133 and Ki-67 expression is associated with gastrointestinal stromal tumor prognosis[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(5): 1289-1294.
- Jeong SY, Park WW, Kim YS, et al. Prognostic significance of Ki-67 expression in patients undergoing surgical resection for gastrointestinal stromal tumor[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2014, 64(2): 87-92.
- Oppelt PJ, Hirbe AC, Van Tine BA, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(3): 466-473.
- Schonk DM, Kuijpers HJ, van Drunen E, et al. Assignment of the gene(s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10[J]. *Hum Genet*, 1989, 83(3): 297-299.
- Gumurdu D, Erdogan S, Kayaselcuk F, et al. Expression of COX-2, PCNA, Ki-67 and p53 in gastrointestinal stromal tumors and its relationship with histopathological parameters[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(3): 426-431.
- Belev B, Brčić I, Prejac J, et al. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(4): 523-527.
- Bülbul Doğusoy G, Turkish GIST Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: A multicenter study of 1160 Turkish cases[J]. *Turk J*

- Gastroenterol, 2012, 23(3): 203-211.
17. Zhao WY, Xu J, Wang M, et al. Prognostic value of Ki67 index in gastrointestinal stromal tumors[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(5): 2298-2304.
 18. Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Extended treatment with adjuvant imatinib (IM) for patients (pts) with high-risk primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): the PERSIST-5 study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(15_suppl): 11009.

本文引用: 朱从波, 廖国庆, 赵丁民. Ki-67对胃肠道间质瘤预后的评估价值[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(8): 1632-1639. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.007

Cite this article as: ZHU Congbo, LIAO Guoqing, ZHAO Dingmin. Prognostic value of Ki-67 index in gastrointestinal stromal tumor[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(8): 1632-1639. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.007