

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210114.1320.014.html\(2021-01-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210114.1320.014.html(2021-01-14))

Ki-67 增殖指数在初治可切除胃癌预后中的价值

廖承磊,刘立恒,王子卫[△]

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400010)

[摘要] **目的** 研究 Ki-67 增殖指数与胃癌患者临床病理参数的关系,分析 Ki-67 增殖指数对患者预后的影响,对 TNM 分期系统进行补充,进一步对患者进行分层指导治疗。**方法** 选取被确诊为胃癌的 90 例患者。利用免疫组织化学的方法对 Ki-67 增殖指数进行测定。利用生存分析研究 Ki-67 增殖指数及各临床病理参数与患者 5 年总体生存率的关系。并运用受试者工作特征(ROC)曲线评估 3 种模型对患者生存情况的预测能力。**结果** 低分化胃癌组 Ki-67 增殖指数明显低于中高分化胃癌组,差异有统计学意义($P=0.008$)。低分化、T3/T4 分期、淋巴结转移阳性、病理分期Ⅱ/Ⅲ期患者的 5 年总体生存率明显低于中高分化、T1/T2 分期、淋巴结转移阴性、病理分期Ⅰ期患者,差异均有统计学意义($P=0.012,0.013,0.008,0.006$)。且 Ki-67 增殖指数小于 30% 的患者 5 年总体生存率明显低于 Ki-67 增殖指数大于或等于 30% 的患者,差异有统计学意义($P=0.003$)。多因素 Cox 生存分析显示病理分期及 Ki-67 增殖指数是患者 5 年总体生存率的独立危险因素,差异有统计学意义($HR=5.114,P=0.026;HR=2.746,P=0.010$)。Ki-67 增殖指数联合病理分期及分化程度模型[ROC 曲线下面积(AUC)=0.778]明显优于病理分期模型(AUC=0.636)和 Ki-67 增殖指数联合病理分期模型(AUC=0.716)对患者生存情况的预测能力。**结论** 低 Ki-67 增殖指数是初治可切除胃癌患者预后较差的独立危险因素,Ki-67 联合病理分期及分化程度对患者生存有较好的预测能力。

[关键词] Ki-67;胃癌;Cox 回归;ROC 曲线;预后

[中图法分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)06-1004-08

The value of Ki-67 proliferation index in the prognosis of newly treated resectable gastric cancer

LIAO Chenglei,LIU Liheng,WANG Ziwei[△]

(Department of Gastrointestinal Surgery,the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400010,China)

[Abstract] **Objective** To study the relationship between Ki-67 proliferation index and clinicopathological parameters of resectable gastric cancer patients,analyze the influence of Ki-67 proliferation index on the prognosis of patients,supplement the TNM staging system,and further stratify patients to guide treatment.**Methods** Ninety patients diagnosed with gastric cancer were selected. The Ki-67 proliferation index was determined by immunohistochemistry. Survival analysis was used to study the relationship between Ki-67 proliferation index and various clinicopathological parameters and the 5-year overall survival rate of patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive ability of the three models for patient survival. **Results** Ki-67 proliferation index in the low-differentiated gastric cancer group was significantly lower than that in the patients with medium-high differentiated gastric cancer, and the difference was statistically significant ($P=0.008$). The 5-year overall survival rate of patients with low differentiation, positive lymph node metastasis, or in T3/T4 stage, pathological stage Ⅱ/Ⅲ were significantly shorter than that of patients with middle-high differentiation, negative lymph node metastasis, or in T1/T2 stage, pathological stage Ⅰ, and the differences were statistically significant ($P=0.012,0.013,0.008$, and 0.006). The 5-year overall survival rate of patients with Ki-67 proliferation index less than 30% was significantly lower than that of patients with Ki-67 proliferation index greater than or equal to 30%, the difference was statistically significant

($P=0.003$). Multivariate Cox survival analysis showed that pathological stage and Ki-67 proliferation index were independent risk factors for the overall 5-year survival rate of patients, and the difference were statistically significant ($HR=5.114, P=0.026$; $HR=2.746, P=0.010$). Ki-67 proliferation index combined with pathological stage and differentiation degree model ($AUC=0.778$) was significantly better than the other two models [the pathological stage model ($AUC=0.636$), and the Ki-67 proliferation index combined with pathological stage model ($AUC=0.716$)] in predicting the survival of patients. **Conclusion** The low Ki-67 proliferation index is an independent risk factor for the poor prognosis in patients with newly treated resectable gastric cancer. Ki-67 proliferation index combined with pathological stage and degree of differentiation has a good predictive ability for patient survival.

[Key words] Ki-67; gastric cancer; cox regression model; ROC curve; prognosis

胃癌是世界上五大恶性肿瘤之一,并且是第三大癌症致死原因^[1]。在我国也是最常见的恶性肿瘤之一。由于人口老龄化及传统生活方式改变等原因,未来胃癌发病率将显著上升^[2]。虽然手术切除仍然是初治可切除胃癌最有效的治疗方式,但近一半的患者在手术切除后复发并发展成为晚期胃癌^[3],致使患者的 5 年总体生存率相对较低^[4]。目前 TNM 分期系统仍然是评估胃癌患者预后最重要的工具,但是在初治可切除胃癌患者当中,即使是相同 TNM 分期的患者,接受了根治性切除手术后,也会表现出不同的临床结局。因此,急需寻找新的工具去预测初治可切除胃癌的生存。

Ki-67 是一种核 DNA 结合蛋白,存在于细胞周期的 G_1 、 S 、 G_2 和 M 期,而在静止的 G_0 期细胞中不表达。近年来,Ki-67 增殖指数被广泛用于评估肿瘤细胞的增殖能力。除此之外,Ki-67 增殖指数与多种肿瘤的无病生存期(DFS)及总体生存期(OS)呈显著负相关。在乳腺癌中,Ki-67 增殖指数是影响 DFS 及 OS 的独立危险因素^[5-6]。同样,1 项回顾性研究表明,早期胃癌中,Ki-67 高表达与预后不良有关^[7]。然而,Ki-67 对预后的判断作用仍有争议,有学者认为 Ki-67 增殖指数并不能预测胃癌患者的临床结局^[8];有的甚至认为,低 Ki-67 表达水平患者,预后反而更差^[9]。本研究旨在评估 Ki-67 增殖指数在胃癌预后中的预测价值,进而指导临床治疗及患者分层。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 12 月至 2014 年 11 月就诊于本院胃肠外科并确诊为胃癌的患者。纳入标准:(1)患者年龄 18~80 岁。(2)经手术根治术后病理检测结果为腺癌。(3)患者病例资料齐全,包括:年龄、性别、联系方式、手术方式、术后病理资料,其中病理资料需包括 Ki-67 增殖指数。(4)患者术后均进行辅助化疗,化疗方案以氟尿嘧啶衍生物替吉奥为基础,连续口服给药 14 d,休息 7 d,或联合静脉给药奥沙利铂、多西他赛、伊立替康;或者以奥沙利铂为基础第 1 天静脉化疗,

联合伊立替康或多西他赛;药物剂量均以体表面积计算。排除标准:(1)术前新辅助放化疗者;(2)术前已经发生影像学能证实的远处转移,不能行根治性切除者,包括肝、肺、卵巢等;(3)大量腹水或恶病质的患者;(4)严重的心血管系统、呼吸系统、肝脏、肾脏疾病,精神病,糖尿病患者;(5)病理类型混合有神经内分泌癌及其他病理类型者。共纳入 90 例患者,对所有患者进行电话随访,随访时间将手术时间作为起始时间,截止时间为 2019 年 11 月 30 日,根据美国抗癌协会和国际抗癌联盟(AJCC/UICC)第 8 版 TNM 分期进行分期,预后评价指标为患者 5 年总体生存率。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂

鼠抗人 Ki-67、人类表皮生长因子受体 2(Her-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)单克隆抗体,免疫组织化学 Max Vision 试剂盒和二氨基苯联胺(DAB)试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.2.2 免疫组织化学

标本经 10% 甲醛固定,石蜡包埋,5 μm 厚度切片,脱蜡水化后,3% 过氧化氢灭活内源性过氧化物酶 15 min,磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗 3 min $\times$ 3 次;高温高压组织抗原修复(柠檬酸盐缓冲液 95 $^{\circ}C$ 浸泡反应 10 min),PBS 漂洗 3 min $\times$ 3 次;滴加一抗(以 PBS 取代一抗作阴性对照),4 $^{\circ}C$ 冰箱过夜,取出 PBS 漂洗 3 min $\times$ 3 次;滴加多聚酶标二抗室温孵育 15 min,PBS 漂洗 3 min $\times$ 3 次;DAB 显色 3 min;流水清洗,苏木素复染,脱水、透明、中性树胶封片,光镜观察结果,由重庆医科大学病理中心进行分析,以已知的 Ki-67、Her-2、VEGF、VEGFR 阳性的胃癌切片作阳性对照。

1.2.3 结果判定

每张切片选择 10 个高倍视野,每个视野观察 100 个肿瘤细胞,计算平均阳性细胞比例为该肿瘤的阳性细胞百分比。Ki-67 在细胞核内呈现为棕黄色颗粒为显色,Her-2、VEGF、VEGFR 以细胞膜或细胞质内出现棕黄色颗粒为显色,染色肿瘤细胞大于或等于 10%

为阳性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件对数据进行统计学处理。采用描述性统计学方法对患者临床病理特征分布情况进行统计,非正态分布的计量资料用中位数和四分位间距 $[M(P_{25},P_{75})]$ 表示,Mann-Whitney U 检验进行 Ki-67 增殖指数及临床病理参数比较。Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 风险回归模型单因素及多因素分析研究各临床病理特征与预后的关系,log-rank 检验曲线间差异。采用 logistic 回归进行单独病理分期、Ki-67 联合病理分期及 Ki-67 联合病理分期及分化程度的生存分析并获得其预测概率。利用概率值制作受试者工作特征(ROC)曲线评价病理分期、Ki-67 联合病理分期,以及 Ki-67 联合病理分期及分化程度对预后的判断价值。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

90 例患者中,男 76 例(84.44%),女 14 例(15.56%)。45 例(50.00%)患者年龄大于或等于 60 岁,45 例(50.00%)患者年龄小于 60 岁。63 例(70.00%)患者为低分化,22 例(24.44%)患者为中高分化,5 例(5.56%)患者病理检测结果未报告分化程度。30 例(33.33%)患者为 T1/T2 期,60 例(66.67%)患者为 T3/T4 期。35 例(38.89%)患者未见淋巴结转移,55 例(61.11%)患者有淋巴结转移。21 例(23.33%)患者 I 期,69 例(76.67%)患者 II/III 期。Her-2 阳性 52 例(57.78%),Her-2 阴性 37 例(41.11%),1 例(1.11%)患者病理未报告 Her-2 表达情况。41 例(45.56%)患者 VEGF/VEGFR 表达阳性,39 例(43.33%)患者 VEGF/VEGFR 表达阴性,10 例(11.11%)患者未报告 VEGF/VEGFR 表达情况,见表 1。Ki-67、Her-2、VEGF、VEGFR 染色见图 1。

表 1 Ki-67 增殖指数与临床病理特征的相关性比较($n=90$)

临床病理参数	占比 [$n(\%)$]	Ki-67 增殖指数 [$M(P_{25},P_{75}),\%$]	Z	P
性别			1.173	0.241
男	76(84.44)	42.50(30.00,60.00)		
女	14(15.56)	35.00(20.00,52.50)		
年龄(岁)			2.156	0.031
≥ 60	45(50.00)	50.00(30.00,70.00)		
< 60	45(50.00)	40.00(30.00,55.00)		
分化程度			-2.634	0.008
低分化	63(70.00)	40.00(30.00,60.00)		

续表 1 Ki-67 增殖指数与临床病理特征的相关性比较($n=90$)

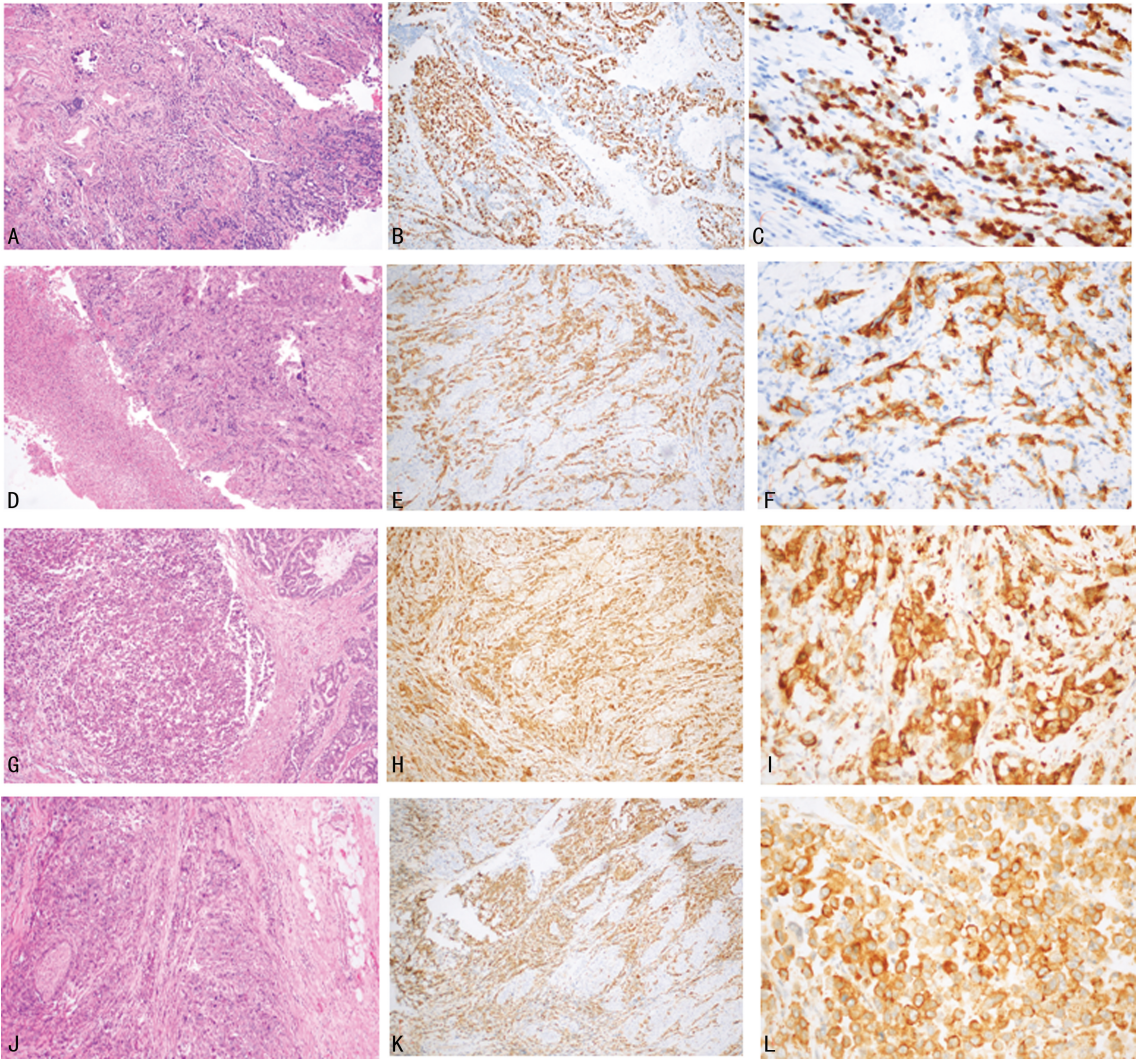
临床病理参数	占比 [$n(\%)$]	Ki-67 增殖指数 [$M(P_{25},P_{75}),\%$]	Z	P
中高分化	22(24.44)	60.00(40.00,70.00)		
未报告	5(5.56)			
T 分期			0.859	0.391
T1/T2	30(33.33)	47.50(20.00,60.00)		
T3/T4	60(66.67)	40.00(30.00,60.00)		
N 分期			0.392	0.695
N0	35(38.89)	40.00(30.00,60.00)		
N+	55(61.11)	40.00(30.00,60.00)		
病理分期			-0.389	0.697
I 期	21(23.33)	50.00(30.00,60.00)		
II/III 期	69(76.67)	40.00(30.00,60.00)		
Her-2 表达			0.596	0.551
阳性	52(57.78)	50.00(30.00,60.00)		
阴性	37(41.11)	40.00(30.00,60.00)		
未报告	1(1.11)			
VEGF/VEGFR 表达			-0.490	0.624
阳性	41(45.56)	40.00(20.00,60.00)		
阴性	39(43.33)	40.00(30.00,60.00)		
未报告	10(11.11)			

2.2 Ki-67 增殖指数与临床病理参数的相关性

结果显示,Ki-67 增殖指数与患者性别、浸润深度、淋巴结转移、病理分期、Her-2 表达状态、VEGF/VEGFR 表达状态无关($P>0.05$)。但是,年龄大于或等于 60 岁患者的 Ki-67 增殖指数明显高于年龄小于 60 岁患者,差异有统计学意义($Z=2.156,P=0.031$),且低分化胃癌患者 Ki-67 增殖指数明显低于中高分化胃癌患者,差异有统计学意义($Z=-2.634,P=0.008$),见表 1。

2.3 各临床病理参数与 5 年总体生存率的 Kaplan Meier 分析

为了进一步研究 Ki-67 增殖指数及临床病理因素与患者预后的关系,笔者进行了 Kaplan-Meier 生存分析,结果显示,患者的性别、年龄与 5 年总体生存率无关($P>0.05$)。而低分化、T3/T4 分期、N+期、病理分期 II/III 期患者的 5 年总体生存率明显低于中高分化、T1/T2 分期、N0 期、病理分期 I 期患者,差异均有统计学意义($P=0.012,0.013,0.008,0.006$),见表 2。值得注意的是,Ki-67 增殖指数小于 30%的患者 5 年总体生存率明显低于 Ki-67 增殖指数大于或等于 30%的患者,5 年总体生存率分别为 35.29%、71.23%,差异有统计学意义($P=0.003$)。生存曲线见图 2。

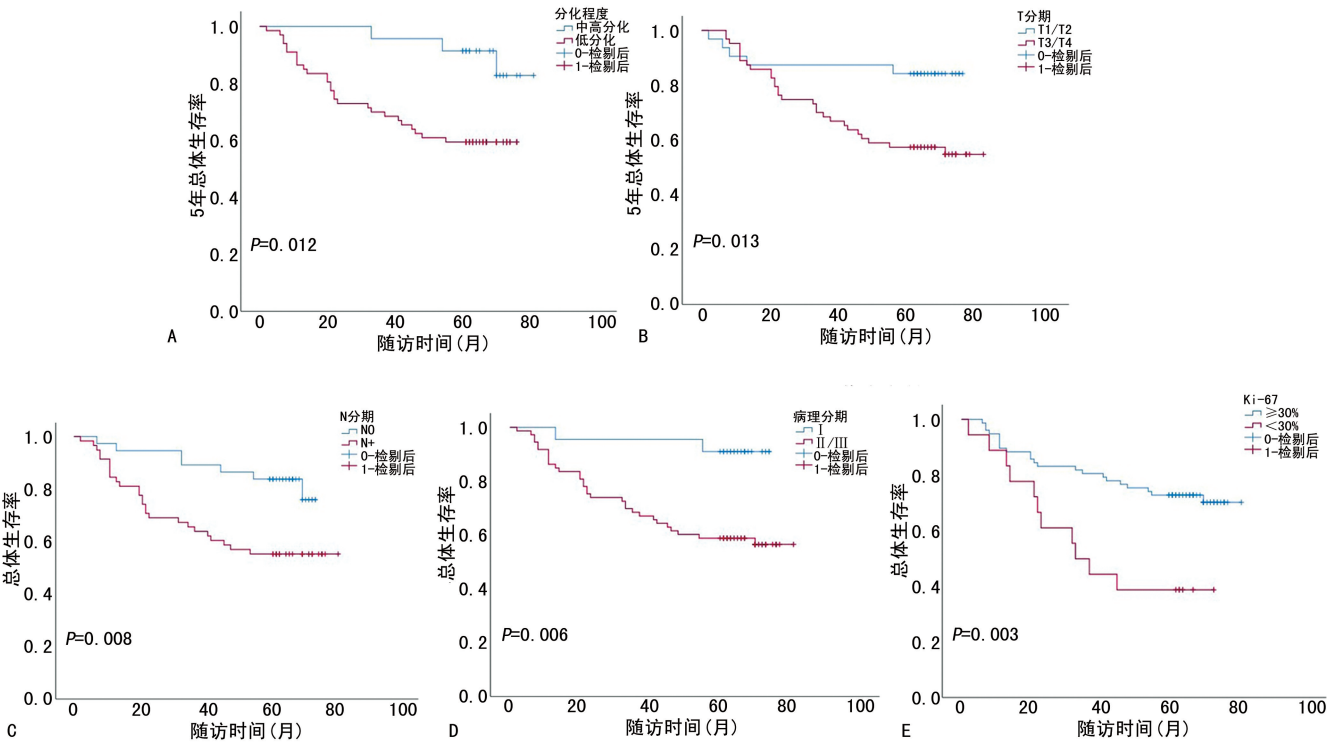


A:Ki-67 HE 染色(50×);B:Ki-67 免疫组织化学阳性(100×);C:Ki-67 免疫组织化学阳性(400×);D:Her-2 HE 染色(50×);E:Her-2 免疫组织化学阳性(100×);F:Her-2 免疫组织化学阳性(400×);G:VEGF HE 染色(50×);H:VEGF 免疫组织化学阳性(100×);I:VEGF 免疫组织化学阳性(400×);J:VEGFR HE 染色(50×);K:VEGFR 免疫组织化学阳性(100×);L:VEGFR 免疫组织化学阳性(400×)。

图 1 Ki-67、Her-2、VEGF、VEGFR 病理染色及免疫组织化学染色

表 2 临床病理参数与 5 年总体生存率的 Kaplan Meier 分析				
临床病理参数	<i>n</i>	5 年总体生存率(%)	χ^2	<i>P</i>
性别			0.633	0.426
男	76	65.79		
女	14	57.14		
年龄(岁)			0.134	0.715
≥60	45	62.22		
<60	45	66.67		
分化程度			6.288	0.012
低分化	63	57.14		
中、高分化	22	90.91		
T 分期			6.193	0.013
T1/T2	30	83.33		
T3/T4	60	55.00		
N 分期			7.092	0.008

续表 2 临床病理参数与 5 年总体生存率的 Kaplan Meier 分析				
临床病理参数	<i>n</i>	5 年总体生存率(%)	χ^2	<i>P</i>
N0	35	82.86		
N+	55	52.73		
病理分期			7.570	0.006
I 期	21	90.48		
II / III 期	69	56.52		
Her-2 表达			1.890	0.169
阳性	52	71.15		
阴性	37	54.05		
VEGF/VEGFR 表达			1.158	0.282
阳性	41	56.10		
阴性	39	69.23		
Ki-67 增殖指数			8.908	0.003
<30%	17	35.29		
≥30%	73	71.23		



A:分化程度;B:T分期;C:N分期;D:病理分期;E:Ki-67 增殖指数。

图 2 不同临床病理特征下胃癌患者的 Kaplan Meier 生存曲线

2.4 各临床病理参数与 5 年总体生存率的单因素 Cox 回归分析

为了验证 Ki-67 增殖指数及各临床病理因素与患者预后的关系,笔者进行了单因素 Cox 回归分析。结果显示,分化程度、T 分期、N 分期、病理分期及 Ki-67 增殖指数是胃癌患者 5 年总体生存率的影响因素,差异有统计学意义 ($HR = 4.073, P = 0.021$; $HR = 3.135, P = 0.019$; $HR = 2.940, P = 0.011$; $HR = 5.833, P = 0.016$; $HR = 2.885, P = 0.005$),性别、年龄、Her-2 表达状态、VEGF/VEGFR 表达状态与患者 5 年总体生存率无明显相关性 ($P = 0.428, 0.716, 0.171, 0.285$)。见表 3。

表 3 临床病理参数与 5 年总体生存率的单因素 Cox 回归分析

临床病理参数	HR(95%CI)	β	Wald	P
分化程度				
低分化	4.073(1.234~13.444)	1.404	5.313	0.021
中、高分化	1.0(REF)			
T 分期				
T1/T2	1.0(REF)	1.143	5.515	0.019
T3/T4	3.135(1.208~8.135)			
N 分期				
N0	1.0(REF)	1.078	6.388	0.011

续表 3 临床病理参数与 5 年总体生存率的单因素 Cox 回归分析

临床病理参数	HR(95%CI)	β	Wald	P
N+	2.940(1.274~6.785)			
病理分期				
I 期	1.0(REF)	1.763	5.831	0.016
II/III 期	5.833(1.394~24.405)			
Ki-67 增殖指数				
<30%	2.885(1.387~5.999)	1.060	8.048	0.005
≥30%	1.0(REF)			

—:此项无数据。

2.5 各临床病理参数与预后的多因素的 Cox 回归分析

将上述指标进一步纳入多因素 Cox 回归分析,平衡分化程度、浸润深度及淋巴结转移的影响后,结果表明,病理分期及 Ki-67 增殖指数是患者 5 年总体生存率的独立危险因素,差异有统计学意义 ($HR = 5.114, P = 0.026$; $HR = 2.746, P = 0.010$),见表 4。

表 4 临床病理参数与 5 年总体生存率的多因素 Cox 回归分析

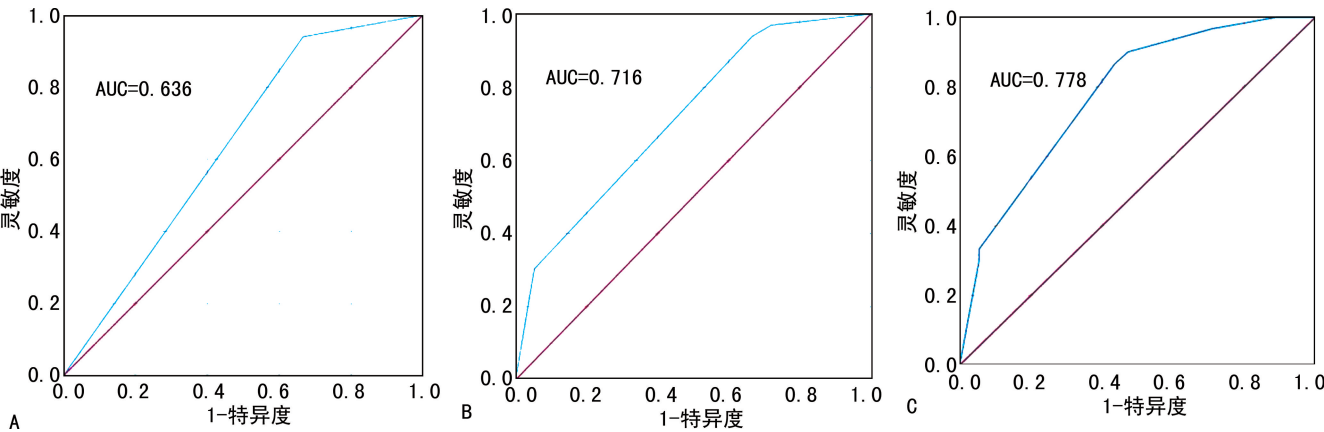
临床病理参数	HR(95%CI)	β	Wald	P
病理分期				
I 期	1.0(REF)	1.632	4.952	0.026

续表 4 临床病理参数与 5 年总体生存率的多因素 Cox 回归分析				
临床病理参数	HR(95%CI)	β	Wald	P
Ⅱ/Ⅲ期	5.114(1.215~21.527)			
Ki-67 增殖指数				
<30%	1.0(REF)			
≥30%	2.746(1.276~5.911)	1.010	6.668	0.010

2.6 ROC 曲线分析 3 种模型对患者生存的预测能力

为了提高 AJCC/UICC 第 8 版 TNM 分期在判断胃癌患者生存率的能力,笔者以 Ki-67 增殖指数 30%为临界点将胃癌患者分成高低两组,并按病理分期分为Ⅰ期及Ⅱ/Ⅲ期两组,按分化程度分为低分化及中

高分化两组,利用二元 logistic 回归计算病理分期模型及 Ki-67 增殖指数联合病理分期模型、Ki-67 增殖指数联合病理分期及分化程度模型预测患者的生存能力,并利用预测概率制作 3 种情况下的 ROC 曲线,并计算 ROC 曲线下面积(area under curve,AUC)。结果显示,病理分期模型的 AUC 为 0.636($P=0.032$),灵敏度和特异度分别为 0.939、0.667,临界值为 0.272 2;Ki-67 增殖指数联合病理分期模型的 AUC 为 0.716($P=0.001$),灵敏度和特异度分别为 0.970、0.719,临界值为 0.155 7;而 Ki-67 增殖指数联合病理分期及分化程度模型的 AUC 为 0.778($P<0.001$),灵敏度和特异度分别为 0.967、0.709,临界值为 0.119 8。可见,Ki-67 联合病理分期及分化程度模型明显优于其他两种模型的预测能力。见图 3。



A:病理分期模型的 ROC 曲线;B:Ki-67 联合病理分期模型的 ROC 曲线;C:Ki-67 联合病理分期及分化程度模型的 ROC 曲线。
图 3 3 种模型预测胃癌患者生存能力的 ROC 曲线分析

3 讨论

Ki-67 作为一种核 DNA 结合蛋白,参与了有丝分裂时期染色体外表面蛋白外壳的形成,在染色体表面作为一种表面激活剂促进有丝分裂的进行^[10],似乎 Ki-67 高的肿瘤细胞具有更差的表型及更强的侵袭性,而本研究得出低 Ki-67 增殖指数的胃癌细胞倾向于低分化,可能与 Ki-67 抑制细胞分裂期间染色体的聚集有关^[11-12],低 Ki-67 增殖指数对于染色体聚集的抑制作用弱。而异染色体的形成与 SMAD4 基因表达呈现负相关的关系^[13]。SMAD4 是一种抑癌基因,它在多种肿瘤中表现出表达缺失,包括胃腺癌^[14]。低 Ki-67 增殖指数促进异染色质的形成,下调了 SMAD4 基因的表达,从而促进胃癌的进展,使得胃癌细胞向低分化发展,进而缩短患者的生存时间。同时,端粒是一种特殊的异染色体结构,研究显示^[15],中高分化的胃癌细胞端粒长度明显长于低分化的胃癌细胞,并

且,淋巴结转移的胃癌细胞端粒长度明显短于未发生淋巴结转移的胃癌细胞,提示端粒缩短会促进胃癌细胞的进展,这进一步提示低 Ki-67 的胃癌细胞不能阻止端粒缩短,致使胃癌细胞低分化。综上所述,低 Ki-67 增殖指数的胃癌细胞向低分化发展,导致患者预后更差。

目前,已经发现许多与胃癌增殖、分化、转移相关的生物标志物,如 EGRF、VEGF、Her-2、Ki-67。本研究表明,Ki-67 增殖指数与 VEGF/VEGFR、Her-2 的表达并不存在相关性,VEGF/VEGFR、Her-2 的阳性表达也与胃癌患者预后无关。Ki-67 增殖指数被报道与多种肿瘤的预后相关,比如胃癌、结肠癌、乳腺癌,大多数倾向于高 Ki-67 增殖指数的患者预后更差^[6,16]。笔者以 30%为截断值将胃癌患者进行分组,结果显示,低 Ki-67 增殖指数的患者的预后明显更差,Ki-67 增殖指数小于 30%及大于或等于 30%的患者 5

年总体生存率分别为 35.29%、71.23%，两组生存曲线有明显差异($P=0.003$)。这也是国内率先报道高 Ki-67 增殖指数的胃癌患者 5 年总体生存率更长。低 Ki-67 增殖指数患者的 5 年总体生存率更短，反映了在非转移胃癌患者当中，低 Ki-67 表达的癌细胞具有低增殖能力及高侵袭性的特点。

大量研究表明，增殖能力强的肿瘤细胞对化疗敏感性好。1 项前瞻性研究表明^[17]，Ki-67 增殖指数大于 35% 的乳腺癌新辅助化疗患者的化疗反应性更好，在病理完全缓解组的 Ki-67 增殖指数平均水平显著高于未获得病理完全缓解组。1 项 meta 分析^[18]显示，在接受新辅助化疗的乳腺癌患者中，高表达 Ki-67 组比低表达 Ki-67 组有更高的病理完全缓解率。因此，本研究中，低 Ki-67 增殖指数组患者 5 年总体生存率低可能与胃癌细胞低增殖率对化疗不敏感有关。所以，Ki-67 增殖指数预测胃癌患者新辅助或辅助化疗效果可能具有相当大的价值。为此，迫切需要一个多中心前瞻性研究，以探究 Ki-67 增殖指数与胃癌患者化疗的关系。

TNM 分期目前仍然是使用最为广泛的对胃癌患者进行分层及指导治疗的工具，而分期越晚，患者的 OS 或 PFS 越短是业界所公认的事实^[19]。本研究也表明，在可切除胃癌患者当中，Ⅱ/Ⅲ期患者 5 年总体生存率明显低于Ⅰ期患者。但是，不同的患者，即使是 TNM 分期相同，经过相同的治疗后，也可能会获得不同的生存期，TNM 分期系统的不足日益展现，对 TNM 分期系统进行补充是必然的趋势。笔者发现联合 Ki-67 增殖指数、病理分期及分化程度要比单独使用病理分期能更准确地评估患者生存结局。Ki-67 增殖指数作为术后病理检测常规项目之一，可以作为对 TNM 分期系统的一种补充，帮助更准确地预测初治可切除胃癌患者术后 5 年生存情况，这样有助于进一步对患者进行分层，指导后续治疗方案的选择。

本研究也存在一定的不足，Ki-67 增殖指数判定可能被各种因素影响，如不同的免疫组织化学方法，不同的抗体选择，计数病变区域的方法和病理医师判断标准等。

综上所述，本研究表明，Ki-67 增殖指数高与初治可切除胃癌 5 年总体生存率升高有关。笔者认为，这一发现可以帮助预测临床结果和定义预后不良的患者亚组，并可用于选择更有可能受益于辅助化疗的患者。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] ASADI-LARI M, HOMAEI-SHANDIZ F, ESMAEILI-HESARI A. Changes in health-related quality of life in oesophagogastric cancer patients participating in palliative and curative therapies[J]. Med J Islam Repub Iran, 2018, 32(1): 182-190.
- [3] GAO Y, QI W W, SUN L B, et al. FOXO3 inhibits human gastric adenocarcinoma (AGS) cell growth by promoting autophagy in an acidic microenvironment[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(1): 335-348.
- [4] ALLEMANI C, WEIR H K, CARREIRA H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995—2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. Lancet, 2015, 385(9972): 977-1010.
- [5] HU Y P, WANG S M, DING N H, et al. Platelet/lymphocyte ratio is superior to neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of chemotherapy response and disease-free survival in luminal b-like (HER2(-)) breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 20(4): e403-409.
- [6] DARWITO D, DHARMANA E, RIWANTO I, et al. Effects of omega-3 supplementation on Ki-67 and VEGF expression levels and clinical outcomes of locally advanced breast cancer patients treated with neoadjuvant CAF chemotherapy: a randomized controlled trial report[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(3): 911-916.
- [7] GO S I, KO G H, LEE W S, et al. The use of CD44 variant 9 and Ki-67 combination can predicts prognosis better than their single use in

- early gastric cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(4):1411-1419.
- [8] LAZĂR D, TĂBAN S, SPOREA I, et al. Ki-67 expression in gastric cancer. Results from a prospective study with long-term follow-up[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2010, 51(4): 655-661.
- [9] LEE H E, KIM M A, LEE B L, et al. Low Ki-67 proliferation index is an indicator of poor prognosis in gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(3):201-206.
- [10] SUN X M, KAUFMAN P D. Ki-67: more than a proliferation marker[J]. *Chromosoma*, 2018, 127(2):175-186.
- [11] CUYLEN S, BLAUKOPF C, POLITI A Z, et al. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes[J]. *Nature*, 2016, 535(7611):308-312.
- [12] TAKAGI M, NATSUME T, KANEMAKI M T, et al. Perichromosomal protein Ki67 supports mitotic chromosome architecture [J]. *Genes Cells*, 2016, 21(10):1113-1124.
- [13] YE S, DING Y F, JIA W H, et al. SET domain-containing protein 4 epigenetically controls breast cancer stem cell quiescence[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18):4729-4743.
- [14] RITTERHOUSE L L, WU E Y, KIM W G, et al. Loss of SMAD4 protein expression in gastrointestinal and extra-gastrointestinal carcinomas[J]. *Histopathology*, 2019, 75(4):546-551.
- [15] HU H, ZHANG Y, ZOU M, et al. Expression of TRF1, TRF2, TIN2, TERT, KU70, and BRCA1 proteins is associated with telomere shortening and may contribute to multistage carcinogenesis of gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(9):1407-1414.
- [16] KO G H, GO S I, LEE W S, et al. Prognostic impact of Ki-67 in patients with gastric cancer—the importance of depth of invasion and histologic differentiation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(25):e7181-7184.
- [17] JAIN P, DOVAL D C, BATRA U, et al. Ki-67 labeling index as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(4):329-338.
- [18] CHEN X Y, HE C, HAN D D, et al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(9):843-857.
- [19] 曹惠华, 束平, 唐兆庆, 等. 美国癌症联合会第 7 版与第 8 版胃癌 TNM 分期系统的差异及其对预后评估的比较(附 1 383 例报告)[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(6):605-611.

(收稿日期:2020-10-01 修回日期:2020-12-16)