

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.049

Ki67 在肿瘤中的表达及其临床指导意义 *

陈梦云¹ 张翠翠² 轩 菡³ 孙 彤³ 李 薇³ 张 博^{1,3,△}

(1 安徽医科大学生命科学学院 安徽 合肥 230000;

2 安徽医科大学皮肤病研究所 安徽 合肥 230000;3 安徽医科大学第二附属医院肿瘤中心 安徽 合肥 230000)

摘要:近年来,研究表明 ki67 的表达与很多肿瘤疾病的发生发展密切相关,如乳腺癌、卵巢癌、淋巴瘤等。临床上,常通过免疫组化的方法检测 ki67 指数,反映正常和病变组织或细胞的增殖活性,对良、恶性肿瘤进行鉴别诊断,帮助恶性肿瘤的早期诊断、治疗方法选择和疗效的评估。但是,目前在临床和基础研究中,均无法以一个固定的 ki67 值判定不同肿瘤疾病的恶性程度,也无法以一个精确的 ki67 临界值判定肿瘤的恶性程度,有时更需要在治疗过程中对病患肿瘤组织的 ki67 指标进行跟踪检查来指导新的治疗及判断预后。本文主要就目前 ki67 指数与不同肿瘤的恶性程度、治疗效果及预后判断的关系进行了综述。

关键词:Ki67;肿瘤;诊断;预后预测

中图分类号:R730 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)16-3193-04

The Expression and Clinical Significance of Ki67 in Tumor*

CHEN Meng-yun¹, ZHANG Cui-cui², XUAN Han³, SUN Tong³, LI Wei³, ZHANG Bo^{1,3,△}

(1 Institutes of life Sciences of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230000, China;

2 Institute of Dermatology and Department of Dermatology of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230000, China;

3 The Center of Tumor at the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230000, China)

ABSTRACT: In recent years, many studies have shown that Ki67 expression is closely related to the development of different kinds of tumors, such as breast cancer, ovarian cancer, lymphoma, etc. Clinically, Ki67 index is usually detected by immunohistochemical (IHC) to reflect the proliferative activity of normal and diseased tissue, which may help identify the benign and malignant disease. As a reference value, it guides a lot in the early diagnosis, treatment and evaluation of curative effect. But in clinical and basic research, there is no fixed threshold of Ki67 that can help determine the malignance; moreover, a precise Ki67 value is not enough to quantify the malignance of tumor. In some cases, the dynamic tracking for Ki67 is essential for optimizing treatment and prognosis. In this article, the correlations of Ki67 index with malignant grade, therapeutic effect and prognostic prediction of different kinds of tumors are reviewed.

Key words: Ki67; Carcinoma; Diagnosis; Prognostic prediction

Chinese Library Classification(CLC): R730 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)16-3193-04

前言

Ki67 作为一种肿瘤细胞增殖标记物,目前被广泛应用于肿瘤疾病的研究和临床应用中,且越来越多的证据表明 Ki67 是一个具有诸多临床价值的生物分子,有望成为临床肿瘤的诊断和预测重要的分子标记物。但由于目前的临床和基础研究均无法以一个固定的 ki67 值判定不同肿瘤的恶性程度,也无法以一个精确的 ki67 临界值判定肿瘤的恶性程度,因而需要在治疗过程中跟踪病患肿瘤组织的 ki67 指标以指导治疗及预后判断,这也限制了 Ki67 的临床应用。本文总结了 ki67 在一些临床常见肿瘤中的变化,以期对以后的肿瘤基础研究或临床工作提供更多的参考依据。

1 Ki67 简介

1.1 ki67 的结构

"Ki67" 是一种蛋白的常用术语,该蛋白最初被发现确定为鼠源的核单克隆抗体,是 1983 年 Gerdes 和他的同事用鼠源单克隆抗体检测一种来自霍奇金淋巴瘤系细胞核抗原时首次发现,Ki 源于研究者当时所在的德国 Kiel 大学,67 是研究时 96 孔板中发现该抗原的相对应的单克隆抗体的编号^[1]。Ki67 蛋白的测序已经全部完成,全长 29965bp,包括 5' 端的 74bp 和 3' 端的 264bp,定位于人类基因组 10q25,由 15 个外显子(长约 67-6845bp)和 14 个内含子(长约 87-3569bp)组成。第 13 个外显子居于该基因的核心部位,有 16 个相连的同源序列,每个序列长 366bp,含有一高度保守的 66bp 片段(Ki67 基元),编码 Ki67 的抗原决定簇^[2]。

1.2 ki67 的表达与功能

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81301771)

作者简介:陈梦云(1990-),女,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤遗传学,电话:18226639109,E-mail:chenmengyun888@163.com

△通讯作者:张博,电话:0551-62923252,E-mail:alvinbo@163.com

(收稿日期:2014-09-24 接受日期:2014-10-16)

Ki67 表达于所有活跃的细胞周期阶段,在细胞核内的定位复杂又有特异性,并随细胞周期改变^[3]。在细胞周期的 G1 期及 S 期早期,Ki67 的表达水平较低,在 S 期及 G2 期其表达急剧增加,在 M 期表达水平达到峰值,随后在细胞分裂后期和末期其表达量迅速下降^[4]。Ki67 单克隆抗体标记 G1 后期、S 期和 G2 期、M 期细胞核抗原,而 G0 期、G1 早期的细胞核不被标记,且 Ki67 抗原半衰期短,细胞脱离增殖周期后迅速降解。这些特点使 ki67 成为优质的细胞增殖标记物^[4]。

1.3 Ki67 抗原的检测

目前,有两种方法用于临床 ki67 表达的检测:一种是关于从冷冻或福尔马林固定石蜡包埋组织中提取 MKI67 信使 RNA 的半定量分析,另一种是基于细胞染色比的关于 ki67 的免疫组化^[5],临床上常用免疫组化法。

2 ki67 与不同肿瘤的关系

对于肿瘤增殖能力的判断是鉴别肿瘤恶性程度和判断预后的一个重要指标。ki67 作为一个重要的细胞增殖标记物,对很多常见的肿瘤疾病的诊断及预测有重要的帮助,目前广泛的应用于预测各种肿瘤疾病的病情进展。

2.1 乳腺癌

关于 ki67 的研究最常见于乳腺癌。2000 年,Perou 等依据 ER、PR、HER-2 及 Ki67 提出了乳腺癌的分子标记物分型,包括有腔上皮 A 型(Luminal A)、腔上皮 B 型(Luminal B)、HER-2 过表达型、基底样型和正常乳腺样型^[6]。Cheang 等提出通过细胞染色比的生物分析 ki67 在乳腺癌中的临界值为 ki67 $\geq$ 13%,并基于乳腺癌的基因内在表达和病理亚型分类特性提出 ki67 $\geq$ 14%是 Luminal A 型与 Luminal B 型的分界点^[7],这一发现曾被推荐应用于临床中^[8]。Aleskandarany 等指出 ki67 在 I 期乳腺癌中是一个强烈的指标,并提出 ki67 $\geq$ 10%可以作为 I 期和 II 期乳腺癌的分层指标^[9]。目前,越来越多的证据支持 ki67 作为一个预测指标用于乳腺癌的新辅助或非辅助治疗中^[10-14]。有研究表明 ki67 与浸润性乳腺癌的新辅助治疗有关,能预测乳腺癌患者接受新辅助治疗后的反应和预后^[13]。还有一些研究发现 ki67 与新辅助化疗中的病理完全缓解有关,其中一项研究表明 ki67 与疾病在新辅助化疗中的进程有关^[15]。在三阴性乳腺癌中,ki67 应用于 II 期新辅助化疗指标,ki67 $\geq$ 30%是判断的临界值,ki67 的高表达与更好的淋巴结转移率有关^[12]。

2.2 非小细胞肺癌

肺癌是世界上死亡率较高的癌症之一,近 10 年来,由于其外科手术和综合治疗手段的进步,其一年生存率提高了 40%,但 5 年生存率仍然较低。目前,已有一些因子被用来帮助预测肺癌患者的生存期^[16]。Ki67 作为细胞增殖标记物,其表达水平与肺癌的发生发展及预后相关性。如 Scagliottiet 等指出 ki67 $>$ 25%为高表达,预示肺癌的低生存率^[17]。但目前关于 ki67 在非小细胞肺癌中的预测价值仍有争议,一些研究认为 ki67 高表达提示临床预后较差^[18-20],但也有一些研究表明 ki67 与非小细胞肺癌预后没有显著相关性^[21-23]。近期,有研究表明 ki67 与非小细胞肺癌有着密切的联系,并可以作为预测因子,其临界值为 $>$ 30%^[24]。同时,又有研究指出纤维支气管镜活检免疫组化 ki67 和 p53 均阴性的生存率较 ki67 和 p53 均阳性患者更

高,提示非小细胞肺癌的预后良好^[19]。最新研究表明 ki67 低表达与非小细胞肺癌脑转移患者的总生存率升高有关,提示 ki67 对脑转移的患者预后有一定的预测作用^[25]。

2.3 喉鳞状细胞癌

Ki67 对判断喉鳞状细胞癌的预后具有重要的价值。早期,有研究表明 Ki67 在低分化的喉癌中的表达升高,并与喉癌的淋巴结转移相关^[26,27]。在大多数 I 期喉鳞状细胞癌中,ki67 指数 $<$ 50%;而在高分期喉鳞状细胞癌中,ki67 指数 $\geq$ 50%^[28]。Ki67 在喉鳞状细胞癌组织中的表达水平可能是患者的预后判断的参考指标,增生性指数评价之后,喉粘膜活检样本可能有助于预测癌症的进展^[28,29]。有研究发现,Ki67 对早期和(或)颈部淋巴结阴性的喉鳞状细胞癌患者的预后判断价值更明显^[29]。

2.4 上皮性卵巢癌

上皮性卵巢癌的死亡率居女性恶性肿瘤的第 5 位^[30]。目前,手术切除、化疗及靶向药物治疗为其主要的治疗手段,生物分子分析和预测对不同时期卵巢癌患者的预后判断具有一定的意义。曾经有报道指出 ki67 与上皮性卵巢癌的发生有关^[31,32]。在上皮性卵巢癌中,ki67 阳性指标的临界值为 50%,而在卵巢癌中 ki67 $>$ 30%可以预测卵巢癌的进展过程^[33]。ki67 和 CD105 共同表达出现在上皮性卵巢癌的进程中,并提示上皮性卵巢癌的总体预后不良。研究同样指出,ki67 的过表达与卵巢癌的预后不良有着密切的联系^[33]。

2.5 膀胱癌

对于膀胱癌,近年来推荐的主要治疗方针为经尿道膀胱肿瘤和术后膀胱内的滴剂化疗,但是许多患者仍复发,因而寻找可跟踪膀胱癌病情发展的生物预测指标很有必要。最近的研究指出 ki67 指数是预测膀胱癌发生的重要的候选标志物^[34]。一些研究表明 ki67 指数是独立预测 Ta/T1 期膀胱癌无复发生存期的指标^[35,36]。ki67 指数与膀胱癌的分期、等级及肿瘤大小有关,ki67 阳性率的临界值为 ki67 $\geq$ 20%,联合检测 ki67 与 TP53 在非肌层浸润性膀胱癌的复发过程中有着重要的预测作用,联合检测 ki67 和 TP53 可以预测术后非肌层浸润性膀胱癌的发生风险^[37]。有研究发现 ki67 对女性膀胱癌患者的预测性更高,但鉴于男性膀胱癌的发病率较女性高,因而女性是否更容易发展为膀胱癌尚需进一步的研究^[38]。

2.6 间变性少突胶质细胞瘤

间变性少突胶质细胞瘤是中枢神经系统相对少见的一种肿瘤,目前的治疗主要包括肿瘤切除术和术后放化疗^[39]。有研究显示 ki67 指数与少突胶质细胞瘤的预后有关^[40]。在世界卫生组织脑部肿瘤的分类中,ki67 指数 $<$ 5%被认为与低分化的少突胶质细胞瘤相关^[39]。间变性少突胶质细胞瘤中 ki67 指数低者无进展生存期更长,总生存率更高^[41]。

2.7 结肠癌

结肠癌是胃肠道常见的恶性肿瘤之一,ki67、p73 等对于结肠癌有着重要的预测作用,但是不能单独用来清晰的辨别组间的不同患者的预后^[42,43]。约 30%~40%的结肠癌患者被诊断为 II 期,术前高水平的癌胚抗原和高表达的 ki67 指数预示着 II 期结肠癌的预后较差,其中 ki67 $>$ 40%被认为是高表达,ki67 的免疫组化可以预测肿瘤细胞在原位的增殖功能^[44]。

2.8 非霍奇金淋巴瘤

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤是最常见的淋巴瘤之一, 占有非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%, 临床上一些指标可以对其治疗方案, 预后等作出预测。有研究指出 ki67 指数水平与弥漫性大 B 细胞瘤患者的年龄、性别、分期、淋巴结转移及总体生存率均无关^[45]。但低水平的 ki67 指标可能是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的预后预测指标, ki67 指数 <49% 的患者进展生存期和总体生存率更差, 可以作为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的独立临床预测风险因素^[46]。

3 结语

作为重要的肿瘤细胞增殖标记物, ki67 目前被广泛地应用于临床肿瘤的恶性程度及其治疗预后效果的判断, 且越来越多的证据表明 Ki67 是一个具有诸多临床价值的生物分子, 有望成为临床肿瘤的诊断和预后预测的分子标记物。ki67 适用于以乳腺癌为代表的许多肿瘤疾病, 如卵巢癌、淋巴瘤及膀胱癌等。但也有一些肿瘤的 ki67 指数的预测功能存在争议或者无任何意义, 如非小细胞肺癌、直肠癌及弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等。大多数研究提示 ki67 指数越高, 肿瘤的恶性程度越大, 但也有 ki67 指数越低, 恶性程度越高。处于不同时期的细胞 Ki67 的表达是不同的, 因而对于患者肿瘤组织的 ki67 检测, 应该是一个动态连续的跟踪式的检测过程。Ki67 指数通常是不同的病理专家根据其临床经验主观判断的, 并无统一的判断标准, 寻找其统一的检测手段及标准仍是十分必要的。

参考文献(References)

- [1] Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation[J]. *Int J Cancer*, 1983, 31(1): 13-20
- [2] Schluter C, Duchrow M, Wohlenberg C, et al. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins [J]. *J Cell Biol*, 1993, 123(3): 513-522
- [3] Romero Q, Bendahl PO, Klintman M, et al. Ki67 proliferation in core biopsies versus surgical samples - a model for neo-adjuvant breast cancer studies[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:341
- [4] Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):174-183
- [5] Pathmanathan N and Balleine RL Ki67 and proliferation in breast cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(6): 512-516
- [6] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747-752
- [7] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(10): 736-750
- [8] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1736-1747
- [9] Aleskandarany MA, Rakha EA, Macmillan RD, et al. MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(3): 591-599
- [10] Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(34): 5569-5575
- [11] Penault-Llorca F, Abrial C, Røedlils I, et al. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki-67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Oncologist*, 2008, 13(12): 1235-1245
- [12] Kashiwagi S, Yashiro M, Takashima T, et al. Advantages of adjuvant chemotherapy for patients with triple-negative breast cancer at Stage II: usefulness of prognostic markers E-cadherin and Ki67 [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6): R122
- [13] Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 486
- [14] Von Minckwitz G, Schmitt WD, Loibl S, et al. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16): 4521-4531
- [15] Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11): 1821-1828
- [16] Ciancio N, Galasso MG, Campisi R, et al. Prognostic value of p53 and Ki67 expression in fiberoptic bronchial biopsies of patients with non small cell lung cancer[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2012, 7(1): 29
- [17] Scagliotti GV, Micela M, Gubetta L, et al. Prognostic significance of Ki67 labelling in resected non small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 1993, 29A(3): 363-365
- [18] Mascaux C, Martin B, Verdebout JM, et al. Fragile histidine triad protein expression in nonsmall cell lung cancer and correlation with Ki-67 and with p53[J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(5): 753-758
- [19] Raikhlin NT, Bukaeva IA, Smimova EA, et al. Significance of the expression of nucleolar argyrophilic proteins and antigen Ki-67 in the evaluation of cell proliferative activity and in the prediction of minimal (T1) lung cancer[J]. *Ark Patol*, 2008, 70(3): 15-18
- [20] Werynska B, Pula B, Muszczynska-Bernhard B, et al. Correlation between expression of metallothionein and expression of Ki-67 and MCM-2 proliferation markers in non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(9): 2833-2839
- [21] Nguyen VN, Mirejovsky P, Mirejovsky T, et al. Expression of cyclin D1, Ki-67 and PCNA in non-small cell lung cancer: prognostic significance and comparison with p53 and bcl-2 [J]. *Acta Histochem*, 2000, 102(3): 323-338
- [22] Paik KH, Park YH, Ryoo BY, et al. Prognostic value of immunohistochemical staining of p53, bcl-2, and Ki-67 in small cell lung cancer[J]. *J Korean Med Sci*, 2006, 21(1): 35-39
- [23] Erler BS, Presby MM, Finch M, et al. CD117, Ki-67, and p53 predict survival in neuroendocrine carcinomas, but not within the subgroup of small cell lung carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2011, 32(1): 107-111
- [24] Lei B, Liu S, Qi W, et al. PBK/TOPK expression in non-small-cell

- lung cancer: its correlation and prognostic significance with Ki67 and p53 expression[J]. *Histopathology*, 2013, 63(5): 696-703
- [25] Berghoff AS, Ilhan-Mutlu A, Wohrer A, et al. Prognostic significance of Ki67 proliferation index, HIF1 alpha index and microvascular density in patients with non-small cell lung cancer brain metastases [J]. *Strahlenther Onkol*, 2014, 190(7): 676-685
- [26] Mielcarek-Kuchta D, Olofsson J, and Golusinski W p53, Ki67 and cyclin D1 as prognosticators of lymph node metastases in laryngeal carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2003, 260(10): 549-554
- [27] Cabanillas R, Rodrigo JP, Astudillo A, et al. P53 expression in squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx and its lymph node metastases: new results for an old question [J]. *Cancer*, 2007, 109(9): 1791-1798
- [28] Ashraf MJ, Maghbul M, Azarpira N, et al. Expression of Ki67 and P53 in primary squamous cell carcinoma of the larynx [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2010, 53(4): 661-665
- [29] Ritta M, De Andrea M, Mondini M, et al. Cell cycle and viral and immunologic profiles of head and neck squamous cell carcinoma as predictable variables of tumor progression [J]. *Head Neck*, 2009, 31(3): 318-327
- [30] Li YL, Ye F, Cheng XD, et al. Identification of glia maturation factor beta as an independent prognostic predictor for serous ovarian cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(11): 2104-2118
- [31] Goff BA, Ries JA, Els LP, et al. Immunophenotype of ovarian cancer as predictor of clinical outcome: evaluation at primary surgery and second-look procedure[J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 70(3): 378-385
- [32] Adams SF, Levine DA, Cadungog MG, et al. Intraepithelial T cells and tumor proliferation: impact on the benefit from surgical cytoreduction in advanced serous ovarian cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115(13): 2891-2902
- [33] Liu P, Sun YL, Du J, et al. CD105/Ki67 coexpression correlates with tumor progression and poor prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(4): 586-592
- [34] Proctor I, Stoeber K, Williams GH. Biomarkers in bladder cancer[J]. *Histopathology*, 2010, 57(1): 1-13
- [35] Gonzalez-Campora R, Davalos-Casanova G, Beato-Moreno A, et al. Apoptotic and proliferation indexes in primary superficial bladder tumors[J]. *Cancer Lett*, 2006, 242(2): 266-272
- [36] Santos LL, Amaro T, Pereira SA, et al. Expression of cell-cycle regulatory proteins and their prognostic value in superficial low-grade urothelial cell carcinoma of the bladder [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29(1): 74-80
- [37] Wang L, Feng C, Ding G, et al. Ki67 and TP53 expressions predict recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4): 2989-2995
- [38] Wang L, Feng C, Ding G, et al. Relationship of TP53 and Ki67 expression in bladder cancer under WHO 2004 classification [J]. *J BUON*, 2013, 18(2): 420-424
- [39] Fuller GN. The WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th edition [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(6): 906
- [40] Coleman KE, Brat DJ, Cotsonis GA, et al. Proliferation (MIB-1 expression) in oligodendrogliomas: assessment of quantitative methods and prognostic significance[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2006, 14(1): 109-114
- [41] Preusser M, Hoeffberger R, Woehrer A, et al. Prognostic value of Ki67 index in anaplastic oligodendroglial tumours—a translational study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group[J]. *Histopathology*, 2012, 60(6): 885-894
- [42] Padilla D, Cubo T, Villarejo P, et al. Molecular profile of node-negative colorectal cancer of poor prognosis using immunohistochemical determination of p53, ki67, VEGF, and metalloproteinase-9[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2007, 99(7): 424-425
- [43] Allegra CJ, Paik S, Colangelo LH, et al. Prognostic value of thymidylate synthase, Ki-67, and p53 in patients with Dukes' B and C colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(2): 241-250
- [44] Peng Y, Wang L, Gu J. Elevated preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) and Ki67 is predictor of decreased survival in IIA stage colon cancer[J]. *World J Surg*, 2013, 37(1): 208-213
- [45] Prognostic Significance of Bcl-2 and p53 Protein Expressions and Ki67 Proliferative Index in Diffuse Large B-cell Lymphoma [J]. *Turk J Haematol*, 2013, 30(3): 275-282
- [46] Hasselblom S, Ridell B, Sigurdardottir M, et al. Low rather than high Ki-67 protein expression is an adverse prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(8): 1501-1509