

• 论 著 •

晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者 新辅助化疗后 Ki-67 表达与预后的相关性分析^{*}

刘玥曦, 令狐华[△]

重庆医科大学附属第一医院妇科, 重庆 400016

摘要:目的 分析晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者新辅助化疗后 Ki-67 水平与患者预后的关系。方法 回顾性收集重庆医科大学附属第一医院 2017 年 1 月至 2019 年 6 月接受新辅助化疗联合间期肿瘤细胞减灭术的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者的病历资料, 对其临床病理特征、术后病理标本中卵巢癌组织 Ki-67 表达情况及患者无进展生存期进行统计分析。结果 根据时间依赖的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析, 判断患者预后情况的 Ki-67 最佳临界值为 20%。单因素分析显示, 新辅助化疗后 Ki-67 $\geq$ 20% 的患者无进展生存期短于 Ki-67 $<$ 20% 的患者, 差异有统计学意义($P<0.05$); 在除外分期、肿瘤分级、原发部位、手术方式及手术结局等因素的作用后, Ki-67 为患者无进展生存期的独立影响因素($P=0.004$, $HR=1.927$, 95% $CI:1.240\sim2.995$)。结论 新辅助化疗后 Ki-67 水平是晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者复发的独立影响因素, Ki-67 $\geq$ 20% 的患者可能倾向于早期复发。

关键词: 卵巢癌; 新辅助治疗; Ki-67; 无进展生存期

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.016

中图法分类号:R737.3

文章编号:1673-4130(2021)08-0961-06

文献标志码:A

Correlation analysis of Ki-67 expression after neoadjuvant chemotherapy and clinical prognosis of patients with advanced epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer^{*}

LIU Yuexi, LINGHU Hua[△]

Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between Ki-67 expression after neoadjuvant chemotherapy and prognosis of advanced epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. **Methods** Medical records of patients with epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer who received neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2017 to June 2019 were collected retrospectively. The relationship between Ki-67 and prognosis were evaluated through statistical analysis of the clinicopathological characteristics, Ki-67 expression of the postoperative specimen and progression-free survival of the patients. **Results** Time-dependent ROC curve analysis showed that the optimal cut-off value of Ki-67 to predict prognosis was 20%. Univariate analysis showed that progression-free survival of patients with Ki-67 $\geq$ 20% was shorter than that of patients with Ki-67 $<$ 20% after neoadjuvant chemotherapy ($P<0.05$). The results of multivariate Cox proportional hazards regression analysis showed that Ki-67 was an independent influenced factor for progression-free survival of patients after adjusting staging, grading, primary site, surgical approach and surgical outcome ($P=0.004$, $HR=1.927$, 95% $CI:1.240-2.995$). **Conclusion** Ki-67 expression is closely related to the prognosis of patients with advanced epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer who received neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery. Patients with Ki-67 higher than 20% have the tendency of early recurrence.

Key words: ovarian cancer; neoadjuvant therapy; Ki-67; progression-free survival

^{*} 基金项目: 希思科-石药肿瘤研究基金(Y-SY201901-0316)。

作者简介: 刘玥曦, 女, 在读硕士研究生, 主要从事妇科肿瘤方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: Linghu_hua@126.com。

本文引用格式: 刘玥曦, 令狐华. 晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌患者新辅助化疗后 Ki-67 表达与预后的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(8): 961-966.

卵巢癌病死率居妇科恶性肿瘤首位^[1],其发病隐匿,大多数患者就诊时已存在盆腔和腹腔的广泛转移^[2],而输卵管癌和原发性腹膜癌的临床特点及诊疗方式均与卵巢癌相似,故通常将其共同研究^[3]。晚期卵巢癌的标准治疗方式为初始肿瘤细胞减灭术,术后辅以化疗^[4],对于手术风险高或难以获得满意减瘤效果的患者,新辅助化疗后行间期肿瘤细胞减灭术具有与初始手术相似的疗效,且术后并发症发生率更低^[5-6]。疾病分期、肿瘤组织学特点及手术结局是目前公认的与上皮性卵巢癌患者预后相关的重要影响因素^[7-8],此外,Ki-67 基因编码的肿瘤增殖抗原作为一种增殖标志物,被认为是多种恶性肿瘤分类、治疗反应和预后预测的临床标志物^[9-10]。近年来,越来越多试验致力于研究 Ki-67 在卵巢癌患者预后中的作用,但只有很少的研究报道了新辅助化疗后肿瘤组织 Ki-67 表达对卵巢癌患者预后的影响^[9,11-13]。本研究通过回顾性分析本院新辅助化疗联合间期肿瘤细胞减灭术患者的临床病理资料,探讨 Ki-67 表达水平与晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌及原发性腹膜癌患者临床病理特点及预后之间的关系,分析其评估接受新辅助化疗的患者预后情况的价值,以期为患者个体化诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 6 月于本院就诊,并首次经探查手术或腹腔镜穿刺获得组织学或细胞学病理依据确诊为国际妇产科联合会(FIGO)Ⅲ/Ⅳ期恶性肿瘤患者,接受以紫杉醇联合铂类为基础化疗后完成间期肿瘤细胞减灭术,经术后病理学确诊为上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌,术后接受相同方案辅助化疗,并在初始治疗完成后通过门诊、住院或电话规律随访的患者作为研究对象。排除标准:(1)治疗过程中因个人因素放弃后续治疗,或因疾病进展未行间期肿瘤细胞减灭术;(2)术后病理检查提示为交界性或非上皮性肿瘤;(3)术后病理检查提示为其他部位来源恶性肿瘤;(4)病历资料不完善,缺乏研究所需的重要指标。共纳入 132 例患者作为研究对象。年龄 29~73 岁,中位年龄 53 岁;95 例为 FIGO 分期Ⅲ期;随访时间 4.0~39.3 个月,中位随访时间 15.0 个月;91 例患者在随访中出现复发,4 例在随访过程中失访,失访率为 3.0%。患者的临床病理资料见表 1。本研究获得重庆医科大学生物医学伦理委员会批准(NO. 2020-674)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 自 2017 年 1 月起于本院首次经病理学确诊的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者,经 2 位及以上妇科主任医师综合评估后无初始手术机会,接受紫杉醇联合铂类为基础的新辅助化

疗。具体给药方式:紫杉醇注射液 175 mg/m²+顺铂 90 mg/m² 静脉滴注或紫杉醇注射液 175 mg/m²+卡铂[剂量根据 Calvet 公式进行计算,其中曲线下面积(AUC)为 5~6]静脉滴注,每周期的第 1 天给药,每 21 d 为 1 个周期。经临床医师综合评估,术前接受 1~6 个周期新辅助化疗。每周期新辅助化疗后,结合临床查体评估患者对化疗药物反应性及手术机会,有手术机会的患者在末次化疗后 3~6 周内接受间期肿瘤细胞减灭术。手术由工作 10 年以上或有妇科四级腹腔镜手术经验的妇科肿瘤医生参照美国国立综合癌症网络(NCCN)指南进行。术后予以原方案补充化疗至少 3 个周期,共化疗至少 6 个周期。初治结束后每 2~4 个月对患者进行随访,包括癌谱、胸部、腹部、盆腔影像学检查等,评估复发或转移情况。在最后一次随访时确认患者的存活及疾病进展情况,包括癌症进展或任何原因造成的死亡。

表 1 患者的临床病理信息

临床病理变量	病例数(n)	构成比(%)
年龄(岁)		
≤60	90	68.2
>60	42	31.8
原发部位		
输卵管/卵巢	117	88.6
腹膜	15	11.4
FIGO 分期		
Ⅲ期	95	72.0
Ⅳ期	37	28.0
病理分级		
1/2 级	8	6.1
3 级	114	86.4
未报告	10	7.6
病理学类型		
浆液性	124	93.9
其他类型	8	6.1
新辅助化疗周期(个)		
1~3	116	87.9
4~6	16	12.1
手术方式		
腹腔镜	102	77.3
经腹	30	22.7
残留最大径(cm)		
≤1	106	80.3
>1	26	19.7

1.2.2 Ki-67 检测方法 肿瘤细胞减灭术完成后采集标本,离体后 30 min 内采用甲醇固定,并送重庆医

科大学临床病理部, HE 染色后采用免疫组化 S-P 法检测 Ki-67 表达情况。根据美国临床肿瘤学会/美国病理学家学院(ASCO/CAP)指南, Ki-67 定位于癌细胞核, 阳性表达即细胞核有淡黄、棕黄或者棕褐色颗粒, Ki-67 评分定义为恶性细胞总数中阳性染色细胞的百分比。

1.2.3 临床资料收集及相关定义 通过本院病历系统回顾性收集患者的年龄、确诊及首次治疗日期、确诊病理学依据、FIGO 分期、新辅助化疗方案及周期、间期肿瘤细胞减灭术记录(手术方式、手术结局)、术后病检报告等资料。通过门诊、住院资料及电话随访患者生存情况。满意的肿瘤细胞减灭术: 术后残瘤最大径≤1 cm。疾病进展定义为任何影像学上出现的新发病灶或血清 CA125 水平持续上升至超过正常上限 2 倍。无进展生存期定义为初次接受治疗到出现疾病进展或者发生任何原因的死亡之间的时间, 若随访截止时患者仍未出现结局, 则无进展生存期定义为首次治疗到最后一次随访的日期。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 和 R-4.0.3 统计软件进行数据分析。偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料采用百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精

确检验。绘制时间依赖的受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 选取灵敏度和特异度相加最大时 Ki-67 值为判断患者预后的最佳临界值(cut-off 值)。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 对可能影响预后的临床病理因素进行单因素 COX 回归分析, 有统计学意义的变量以及具有重要临床意义的变量(如分期、肿瘤分级等)进入多因素 COX 回归分析, 得到与复发相关的独立危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Ki-67 界值确定 时间依赖的 ROC 曲线分析结果显示, 判断患者预后情况的 Ki-67 cut-off 值为 20% ($n=132$, $AUC=0.657$, 灵敏度=58.33%, 特异度=70.83%, $P=0.005$)。

2.2 Ki67 与患者病理特征的关系 根据 cut-off 值将患者分为 Ki-67<20%组和 Ki-67≥20%组, 患者年龄、原发部位、分期、病理学类型及手术结局在两组中的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。而病理分级不同的患者肿瘤组织 Ki-67 水平差异有统计学意义($P=0.003$)。Bonferroni 法对检验水准进行校正后提示病理分级为 3 级的 Ki-67≥20%患者比例高于病理分级为 1/2 级患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 Ki-67 与患者临床病理特征的关系[n(%)]

组别	n	年龄(岁)		原发部位		FIGO 分期		新辅助化疗周期(个)	
		≤60	>60	输卵管/卵巢	腹膜	Ⅲ期	Ⅳ期	1~3	4~6
Ki-67<20%组	66	45(68.2)	21(31.8)	60(90.9)	6(9.1)	46(69.7)	20(30.3)	59(89.4)	7(10.6)
Ki-67≥20%组	66	45(68.2)	21(31.8)	57(86.4)	9(13.6)	49(74.2)	17(25.8)	57(86.4)	9(13.6)
χ^2		<0.001		0.677		0.338		0.051	
P		1.000		0.411		0.561		0.821	

组别	n	病理分级		病理学类型			残瘤最大径(cm)	
		1/2 级	3 级	未报告	浆液性	其他类型	≤1	>1
Ki-67<20%组	66	8(12.1)	114(86.4)	10(7.6)	61(92.4)	5(7.6)	52(78.8)	14(21.2)
Ki-67≥20%组	66	0(0.0)	63(95.5)	3(4.5)	63(95.5)	3(4.5)	54(81.8)	12(18.2)
χ^2		—		—			0.192	
P		0.003		0.718			0.662	

注:—代表 Fisher 精确检验。

2.3 Ki-67 与患者预后之间的关系 Kaplan-Meier 曲线, 显示 Ki-67≥20%组和 Ki-67<20%组中位无进展生存期分别为 13.5 个月和 22.0 个月。单因素 COX 分析显示, 两组患者的无进展生存期比较, 差异有统计学意义($P=0.002$), 且化疗后 Ki-67≥20%组无进展生存期较短。见图 1。此外, 对患者其余临床病理因素进行单因素分析, 结果显示原发部位、手术方式和手术结局与无进展生存期相关, 见表 3, 进一步多因素 COX 回归分析提示, 在排除分期、肿瘤分级、

原发部位、手术方式及手术结局等因素后, Ki-67 水平为患者无进展生存期的独立影响因素($P=0.004$)。原发部位($P=0.006$)和手术方式($P=0.012$)也为影响患者预后的独立危险因素。见表 4。

表 3 临床病理因素与患者无进展生存关系的单因素回归分析

变量	HR(95%CI)	Wald χ^2	P
年龄(岁)			
≤60	1.136(0.733~1.760)	0.327	0.567
>60			

续表 3 临床病理因素与患者无进展生存关系的单因素回归分析

变量	HR(95%CI)	Wald χ^2	P
原发部位			
腹膜	0.442(0.247~0.789)	7.621	0.006
输卵管/卵巢			
FIGO 分期			
Ⅲ期	1.305(0.840~2.033)	1.402	0.236
Ⅳ期			
病理分级			
未报告	1.000 [△]	2.574	0.276
1/2 级	1.419(0.381~5.292)	0.272	0.602
3 级	2.071(0.759~5.655)	2.019	0.155
病理学类型			
其他类型	2.282(0.721~7.222)	1.969	0.161
浆液性癌			
新辅助化疗周期(个)			
1~3	1.078(0.558~2.083)	0.050	0.824
4~6			
手术方式			
经腹	0.558(0.354~0.880)	6.296	0.012
腹腔镜			
残留最大径(cm)			
≤1	1.807(1.123~2.906)	5.944	0.015
>1			
Ki-67(%)			
<20	1.939(1.276~2.947)	9.611	0.002
≥20			

注:△以病理分级未报告为参考。

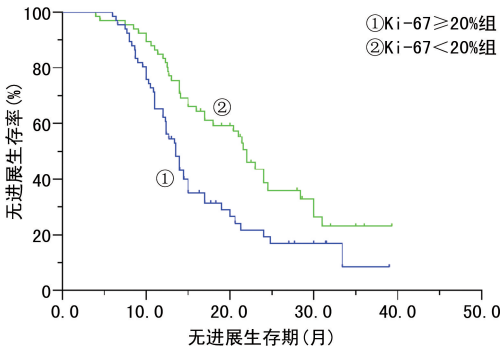


图 1 新辅助化疗后不同 Ki-67 水平患者无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线分析

表 4 临床病理因素与患者无进展生存关系的多因素 COX 回归分析

变量	HR(95%CI)	Wald χ^2	P
原发部位			
腹膜	0.411(0.218~0.774)	7.578	0.006
输卵管/卵巢			

续表 4 临床病理因素与患者无进展生存关系的多因素 COX 回归分析

变量	HR(95%CI)	Wald χ^2	P
FIGO 分期			
Ⅲ期	1.385(0.831~2.309)	1.558	0.212
Ⅳ期			
病理分级			
未报告	1.000 [△]	0.850	0.654
1/2 级	1.434(0.374~5.492)	0.276	0.599
3 级	1.612(0.577~4.504)	0.830	0.362
手术方式			
经腹	0.522(0.328~0.832)	7.479	0.006
腹腔镜			
残留最大径(cm)			
≤1	1.516(0.887~2.590)	2.315	0.128
>1			
Ki-67(%)			
<20	1.927(1.240~2.995)	8.509	0.004
≥20			

注:△以病理分级未报告为参考。

3 讨 论

卵巢癌发病隐匿,大多数患者在就诊时已处于疾病晚期,预后差^[14]。对于因合并症风险高,或评估初次减瘤可能不满意而不适宜立即手术的卵巢癌患者,新辅助化疗后行间期肿瘤细胞减灭术不仅同样有效^[15],而且更为安全^[16-21]。尽管大部分患者对初始治疗反应良好,但只有 10%~30%的患者可获得长期生存,多数患者会在两年内出现复发^[22]。因此,对复发危险因素进行研究对评估疾病预后具有重要意义。

Ki-67 是一种核蛋白,表达于所有活跃的细胞周期阶段。Ki-67 表达水平在 G1 期及 S 期早期较低,S 期及 G2 期表达急剧增加,M 期达到峰值,随后在细胞分裂后期和末期表达量迅速下降,且 Ki-67 半衰期短,细胞脱离增殖周期后迅速降解。上述特点使 Ki-67 成为良好的细胞增殖标志物,针对肿瘤组织 Ki-67 进行免疫组织化学检测是一项简单可行的辅助检查,可以增加重要的预后价值,目前广泛应用于评估肿瘤的恶性程度及其治疗及预后效果的判断^[23]。

然而,有研究表明高水平 Ki-67 与患者不良预后相关^[11],也有研究提示 Ki-67 升高的患者预后更好^[12]。在不同研究中这些矛盾的结论阻碍了 Ki-67 表达在卵巢癌患者预后中的临床应用。有学者认为具有较高增殖能力的肿瘤预后往往也较差,然而,肿瘤的增殖指数越高,对大多数化疗药物的敏感性就越高^[24]。此外,肿瘤的治疗是一个动态的过程,不同患者的肿瘤增殖水平及对化疗的敏感性等都可能

疗过程中动态改变,这可能导致了不同试验结果的差异。VON MINCKWITZ 等^[25]进行的一项试验提示,相较使用于治疗前 Ki-67 水平或辅助化疗引起 Ki-67 水平变化对患者预后进行评估,Ki-67 在化疗后的水平更能反映患者预后。

目前,部分研究报道了新辅助化疗后 Ki-67 水平对卵巢癌患者预后的影响,结果均提示化疗后高水平 Ki-67 与不良预后显著相关^[26-27]。并且由于评估方法的差异,Ki-67 临界值在不同试验中各不相同,本研究分析了新辅助化疗后 Ki-67 水平与患者临床病理因素及预后的关系,发现 Ki-67 $\geq 20\%$ 组患者中肿瘤病理分级为 3 级者的比例明显较高,而患者年龄、原发部位、FIGO 分期、病理学类型及残瘤最大径在不同 Ki-67 表达水平的两组患者中差异无统计学意义($P > 0.05$)。单因素分析显示,Ki-67 $\geq 20\%$ 的患者,其无进展生存期也短于 Ki-67 $< 20\%$ 患者($P = 0.002$)。此外,多因素 COX 回归分析进一步表明 Ki-67 水平是影响患者无进展生存期的独立影响因素($P = 0.004$),提示新辅助化疗后 Ki-67 $\geq 20\%$ 与患者不良预后相关,可能倾向于早期复发。

同时,治疗后 Ki-67 水平高的患者提示当前的一线化疗方案抗肿瘤效应的有限性,针对这类患者,可以在术后采用个体化的治疗方案,如适度延长化疗疗程、调整化疗方案、加用靶向药物等,以期延长患者的疾病无进展生存时间及总生存时间。

本研究有以下局限性,首先本研究为单中心、回顾性研究,样本量相对较小,结果可能受混杂因素影响;其次,由于随访时间相对较短,难以评估总生存期是否存在差异;此外,Ki-67 在整个肿瘤中的内源表达也分布不均,单一样本可能不能完全反映肿瘤的异质性^[28]。本研究中 Ki-67 的表达是使用术后病理组织标本进行评估的,多部位取材并计算平均结果可能会减少这种差异。因此,Ki-67 在卵巢癌患者预后中的预测价值尚需前瞻性随机对照试验进行验证。由于输卵管癌及原发性腹膜癌发病率明显低于卵巢癌,本研究中输卵管癌共 14 例,原发性腹膜癌共 15 例,在样本量限制下统计学意义有限,可在未来进一步扩大样本量的情况下针对输卵管癌及原发性腹膜癌患者中该指标的预后意义进行进一步研究。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391

- (10125): 1023-1075.
- [3] 蒋清秀, 令狐华. HE4 对晚期卵巢癌患者初次肿瘤细胞减灭术结局的预测价值[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(11): 5-7.
- [4] ORR B, EDWARDS R P. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(6): 943-964.
- [5] MATSUO K, MATSUZAKI S, NUSBAUM D J, et al. Possible candidate population for neoadjuvant chemotherapy in women with advanced ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2021, 160(1): 32-39.
- [6] NARASIMHULU D M, THANNICKAL A, KUMAR A, et al. Appropriate triage allows aggressive primary debulking surgery with rates of morbidity and mortality comparable to interval surgery after chemotherapy[J]. Gynecol Oncol, 2020, 160(3): 681-687.
- [7] ROMERO I, LESKELA S, MIES B P, et al. Morphological and molecular heterogeneity of epithelial ovarian cancer: Therapeutic implications[J]. EJC Suppl, 2020, 15: 1-15.
- [8] TANG X, ZHANG X, LIU X, et al. A novel laparoscopy-based model for the prediction of optimal cytoreduction and prognosis of epithelial ovarian cancer in a Chinese population[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 256: 256-262.
- [9] BATTISTA M J, MANTAI N, SICKING I, et al. Ki-67 as an independent prognostic factor in an unselected cohort of patients with ovarian cancer: results of an explorative, retrospective study[J]. Oncol Rep, 2014, 31(5): 2213-2219.
- [10] 马春艳. 卵巢癌组织中 KI67 蛋白的表达及临床病理特征与预后的相关性[J]. 河北医学, 2019, 25(7): 1102-1104.
- [11] AUNE G, STUNES A K, TINGULSTAD S, et al. The proliferation markers Ki-67/MIB-1, phosphohistone H3, and survivin may contribute in the identification of aggressive ovarian carcinomas[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2011, 4(5): 444-453.
- [12] QIU D, CAI W, ZHANG Z, et al. High Ki-67 expression is significantly associated with poor prognosis of ovarian cancer patients: evidence from a meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 299(5): 1415-1427.
- [13] KUCUKGOZ GULEC U, GUMURDULU D, GUZEL A B, et al. Prognostic importance of survivin, Ki-67, and topoisomerase II α in ovarian carcinoma[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(2): 393-398.
- [14] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [15] MELAMED A, HINCHCLIFF E M, CLEMMER J T, et al. Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer in the United States[J]. Gynecol Oncol, 2016, 143(2): 236-240.
- [16] VERGOTE I, TROPE C G, AMANT F, et al. Neoadju-

- vant chemotherapy or primary surgery in stage III C or IV ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10): 943-953.
- [17] ONDA T, SATOH T, SAITO T, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602 [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 64: 22-31.
- [18] KEHOE S, HOOK J, NANKIVELL M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9990): 249-257.
- [19] MEDINA-FRANCO H, CORTES-GONZALEZ R, LAM-BRETON-HINOJOSA F, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Increases R0 Cytorreduction Rate But Does Not Improve Final Outcome in Advanced Epithelial Ovarian Cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(5): 1330-1335.
- [20] MAHESHWARI A, KUMAR N, GUPTA S, et al. Outcomes of advanced epithelial ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Indian J Cancer*, 2018, 55(1): 50-54.
- [21] YANG L, ZHANG B, XING G, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of peri-operative outcome[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186725.
- [22] ZHANG D, JIANG Y X, LUO S J, et al. Serum CA125 levels predict outcome of interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 32-35.
- [23] 陈梦云, 张翠翠, 轩菡, 等. Ki67 在肿瘤中的表达及其临床指导意义[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(16): 3193-3196.
- [24] FASCHING P A, HEUSINGER K, HAEBERLE L, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 486.
- [25] VON MINCKWITZ G, SCHMITT W D, LOIBL S, et al. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16): 4521-4531.
- [26] HEAYN M, SKVARCA L B, ZHU L, et al. Impact of Ki-67 Labeling Index on Prognostic Significance of the Chemotherapy Response Score in Women With Tubo-ovarian Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy [J/OL]. *Int J Gynecol Pathol* (2020-09-04) [2020-11-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897953/>.
- [27] POLCHER M, FRIEDRICHS N, RUDLOWSKI C, et al. Changes in Ki-67 labeling indices during neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer are associated with survival[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(4): 555-560.
- [28] ZHANG J, GAO S, ZHENG Q, et al. A Novel Model Incorporating Tumor Stiffness, Blood Flow Characteristics, and Ki-67 Expression to Predict Responses After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 603574.
- (收稿日期: 2020-09-28 修回日期: 2021-02-04)
-
- (上接第 960 页)
- [10] 史凌燕, 梁晓正, 吕玉琳, 等. 血糖变异性对 2 型糖尿病并发缺血性脑卒中的影响: 一项多中心, 回顾性研究[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2020, 42(3): 275-278.
- [11] 张丽华, 葛艳红, 唐雨梅, 等. 认知行为疗法对脑卒中合并糖尿病患者血糖及自我管理行为的影响[J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(11): 1286-1288.
- [12] 陈炼. 缺血性脑卒中合并糖尿病临床特征及对预后影响[J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(4): 485-486.
- [13] LI W, CHANG M, QIU M, et al. Exogenous obestatin decreases beta-cell apoptosis and alfa-cell proliferation in high fat diet and streptozotocin induced type 2 diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 851(1): 36-42.
- [14] 胡志娟, 何伟, 高占红, 等. 慢性肾脏病患者血浆酰基 Ghrelin 及 肥胖抑制素水平研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(21): 79-83.
- [15] 王键, 侯花屏. 老年糖尿病胃轻瘫患者 ghrelin 及 obestatin 与胃液体排空的相关性分析[J]. *西南国防医药*, 2019, 29(5): 566-567.
- [16] TOOSI A, SHAJIEE H, KHAKSARI M, et al. Obestatin improve spatial memory impairment in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders via inhibiting apoptosis and neuroinflammation[J]. *Neuropeptides*, 2019, 74(1): 88-94.
- [17] WANG Z Z, CHEN S C, ZOU X B, et al. Nesfatin-1 alleviates acute lung injury through reducing inflammation and oxidative stress via the regulation of HMGB1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9): 5071-5081.
- [18] LIU Y, CHEN X, QU Y, et al. Central nesfatin-1 activates lipid mobilization in adipose tissue and fatty acid oxidation in muscle via the sympathetic nervous system [J]. *Biofactors*, 2020, 46(3): 454-464.
- [19] 徐海波, 闫晓光, 钟威. 新诊断 2 型糖尿病患者血清 Nesfatin-1、肿瘤坏死因子- α 水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(1): 45-48.
- [20] 石杰, 邱红, 艾永梅, 等. 急性期脑卒中患者的抑郁程度与神经功能、Nesfatin-1 的关系[J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(5): 841-843.
- (收稿日期: 2020-09-12 修回日期: 2020-12-12)