

· 论著 ·

Ki-67 表达对儿童髓母细胞瘤预后的影响研究



全文二维码

梁壮壮 赵恒 王佳甲 曹亮亮 赵阳 王保成 马杰
上海交通大学医学院附属新华医院小儿神经外科, 上海 200092
通信作者: 马杰, Email: majie@xinhumed. com. cn

【摘要】 目的 分析髓母细胞瘤 (medulloblastoma, MB) 患儿的临床特征及生存情况, 初步探讨 Ki-67 对 MB 患儿预后的影响。 **方法** 以 2006 年 1 月至 2015 年 12 月上海交通大学医学院附属新华医院小儿神经外科收治的 67 例术后病理证实为 MB 的患儿为研究对象, 采用 Kaplan-Meier 法计算患儿 5 年生存时间 (overall survival, OS) 和无进展生存时间 (progression free survival, PFS)。MB 患儿预后相关因素的单因素分析采用 Log-rank 检验, 多因素分析采用 Cox 回归。 **结果** 67 例 MB 患儿 Ki-67 指数为 $(34.85 \pm 16.72)\%$, Ki-67 低表达 ($<35\%$) 组 37 例, 5 年 PFS 为 70.27% (26/37)、OS 为 51.35% (19/37); Ki-67 高表达 ($\geq 35\%$) 组 30 例, 5 年 PFS 为 40.00% (12/30), OS 为 36.67% (11/30); Cox 比例风险回归模型显示: Ki-67 高表达是儿童 MB 生存时间短的独立影响因素 ($P=0.04$), 但与术后转移、复发无关 ($P>0.05$)。 **结论** Ki-67 指数可作为评估儿童 MB 预后的重要独立预测生物标志物。

【关键词】 髓母细胞瘤/诊断; 生物标记; 肿瘤; 髓母细胞瘤/外科学; 治疗结果; 儿童

基金项目: 上海市科委 (19411952100)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202105017-008

Effect of Ki-67 expression on prognosis of pediatric medulloblastoma

Liang Zhuangzhuang, Zhao Heng, Wang Jiajia, Cao Liangliang, Zhao Yang, Wang Baocheng, Ma Jie
Department of Pediatric Neurosurgery, Affiliated Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Ma Jie, Email: majie@xinhumed. com. cn

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics and survival profiles of pediatric medulloblastoma and examine the effect of Ki-67 on its prognosis. **Methods** From January 2006 to December 2015, a total of 67 postoperatively pathologically confirmed MB children were recruited. Their 5-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were calculated by Kaplan-Meier method. Univariate analysis was performed by Log-rank test and multivariate analysis by Cox regression. The relationship was examined between clinical characteristics of MB, treatments and the expression of Ki-67 on the prognosis. **Results** The average Ki-67 index was $(34.85 \pm 16.72\%)$. There were 37 cases in low-expression of Ki-67 group ($<35\%$), 5-year PFS (70.27%, 26/37) and OS (51.35%, 19/37); 30 cases in high-expression of Ki-67 group ($\geq 35\%$), 5-year PFS (40.00%, 12/30) and OS (36.67%, 11/30). Cox proportional risk regression model showed that a high expression of Ki-67 was an independent factor for MB survival in children ($P=0.04$). However, no statistically significant difference existed in postoperative metastasis or recurrence. **Conclusion** Ki-67 is an independent prognostic biomarker for pediatric MB.

【Key words】 Medulloblastoma/DI; Biomarkers, Tumor; Medulloblastoma/SU; Treatment Outcome; Child

Fund program: Shanghai Municipal Science & Technology Commission (19411952100)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202105017-008

儿童脑肿瘤已经超过儿童白血病, 成为发病率和病死率均居首位的儿童肿瘤^[1]。髓母细胞瘤

(medulloblastoma, MB) 是最常见的儿童恶性脑肿瘤, 被世界卫生组织 (World Health Organization,

WHO)定为Ⅳ级肿瘤^[2]。目前临床根据患儿年龄,肿瘤有无播散、切除程度以及病理亚型进行危险分层^[3]。近年又根据基因分型将MB分为四个亚型(WNT、SHH、Group 3和Group 4),各亚型生物学特征和预后各不相同^[4]。Ramaswamy等^[5]在分子亚型的基础上提出了最新的危险分层。有研究表明,细胞增殖指数与无进展生存率、整体生存率密切相关^[6]。Ki-67蛋白一直被广泛用作人类肿瘤细胞增殖的标志物,其存在于细胞周期所有活跃阶段(G1期,S期,G2期和有丝分裂期),但在静止期(G0期)细胞中不存在^[7]。在乳腺癌、膀胱癌患者中,Ki-67已被证明是评价预后的重要指标^[8-9]。国内多项研究发现,Ki-67的表达量是成人MB预后的独立影响因素^[10-11]。而在儿童(<18岁)MB中,Ki-67与患儿预后的关系还未见报道。本研究中我们收集MB患儿临床病理资料,旨在评估Ki-67指数与MB患儿预后之间的关联性。

材料与方法

一、临床资料

以2006年1月至2015年12月上海交通大学医学院附属新华医院收治的103例MB患儿为研究对象,收集患儿年龄、性别、组织病理分型、Ki-67指数(术后病理报告中的Ki-67表达量)、影像学特征(肿瘤位置、大小、有无转移)、手术切除程度(根据手术记录和术后72h内MRI结果)分为全切或近全切(术后磁共振显示:肿瘤无残留或残留<1.5 cm²),次全切除(术后磁共振显示肿瘤残余超过1.5 cm²)两类、生存时间(从手术到死亡或随访截止时间)、术后转移或复发时间(从手术到发现转移灶或复发灶的时间)、放疗和化疗情况等^[12]。本研究经上海交通大学医学院附属新华医院伦理委员会审核批准(XHEC-D-2022-144)。

二、入组标准

纳入标准:①经术前影像学检查及术后病理结果确诊为MB并行Ki-67检测;②存在原发肿瘤;③年龄≤18岁。排除标准:①围术期死亡;②随访期间非肿瘤原因导致死亡;③随访时间少于5年。

三、组织分子病理

组织学分型:按照2016版WHO中枢神经系统肿瘤分类标准,分为经典型MB(classic medulloblastoma,CMB)、结缔组织增生或结节型(desmoplastic/nodular medulloblastoma,DBM)、广泛结节型(medul-

loblastoma with extensive nodularity,MBEN)、大细胞/间变型(large cell and anaplastic medulloblastoma,LC/A)以及NOS未分类肿瘤^[12-14]。

四、Ki-67染色及计数

由本院病理科进行Ki-67的免疫组织化学检测。细胞核有黄色沉着为Ki-67阳性细胞。选取5个不同高倍镜视野,分别计数500个细胞,计算Ki-67阳性细胞数占总细胞数的百分比。

五、随访内容

术后每3个月随访1次头部增强MRI,每6个月随访1次头部和全脊椎增强MRI;或出现新发症状(头痛、呕吐、腰痛、四肢无力等)的情况下及时行头颅和全脊椎增强MRI,观察有无肿瘤复发和转移。通过电话、门诊等方式对患儿进行随访。按照预后情况分为存活组和死亡组、进展组和非进展组。

随访开始日期为2006年1月1日,截止日期为2020年12月31日,并计算预后相关指标,包括:①总体生存时间(overall survival,OS):从手术到死亡或截至随访的时间;②总体无进展生存时间(progression free survival,PFS):从手术到疾病出现进展(包括转移、复发、死亡)或截至随访的时间。

六、统计学处理

使用SPSS 21进行统计学分析(图1)。分类变量以相对数、构成比或率(%)表示;对符合正态分布的连续变量采用独立样本 t 检验;使用Kaplan-Meier方法构建生存曲线,使用Log-rank检验(单因素分析)分析各亚组之间OS和PFS的差异。单变量分析中有统计学意义的因素被放入Cox比例风险回归模型中。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基本情况

根据入组标准,103例患儿中67例最终纳入分析(图1),67例MB患儿年龄(5.24 ± 2.94)岁,年龄最小1.03岁,最大11.56岁;<5岁31例(31/67,46.27%),≥5岁36例(36/67,53.73%);男49例(49/67,73.13%),女18例(18/67,26.87%)。主要临床症状包括头痛、呕吐、共济失调、眼球震颤、颅神经麻痹、头围增大等。依据Chang氏分期标准,M(0)期56例(56/67,83.58%),M(+)期11例(11/67,16.42%)。MB位于小脑蚓部22例(22/67,32.84%),四脑室42例(42/67,62.69%),小脑半球3例(3/67,4.48%)。经典型45例(45/67,

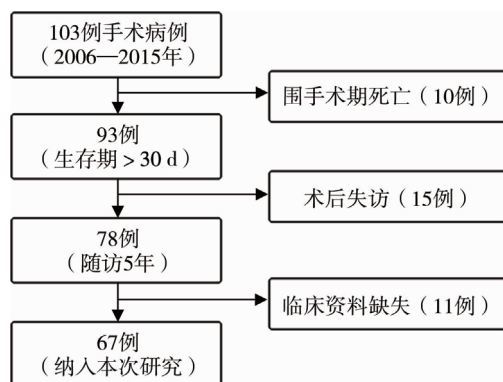


图1 儿童髓母细胞瘤病例纳入流程图

Fig.1 Flow chart of included cases

67.16%), 促纤维增生/结节型 7 例 (7/67, 10.45%), 伴广泛结节型 5 例 (5/67, 7.46%), 大细胞/间变型 1 例 (1/67, 1.49%), 未分类 9 例 (9/67, 13.43%)。

67 例患儿中 54 例有新鲜冷冻肿瘤组织标本,

对该 54 例标本进行 RNA-seq 测序, 37 例质检合格 (37/54, 68.52%), 根据 RNA-seq 检查结果, 其中 WNT 1 例 (1/37, 2.7%), SHH 8 例 (8/37, 21.62%), Group3 10 例 (10/37, 27.03%), Group4 12 例 (12/37, 32.43%), Group3 - Group4 6 例 (6/37, 16.22%); 未分类 30 例 (30/67, 44.78%)。

肿瘤全切 63 例 (63/67, 94.03%), 大部切除 4 例 (4/67, 5.97%); 术前有脑积水症状经手术干预 37 例 (37/67, 55.22%), 保守治疗 30 例 (30/67, 44.78%); 术后行化疗 53 例 (53/67, 79.10%), 未行化疗 14 例 (14/67, 20.90%); 放疗 55 例 (55/67, 82.09%), 未放疗 12 例 (12/67, 17.91%)。见表 1。

二、不同分组 MB 患儿的 Ki-67 表达特征

Ki-67 阳性指数为 (34.85 ± 16.72)%, 范围 5.00%~90.00%。按患儿预后及肿瘤进展分组统计, 存活组为 (30.53 ± 13.24)%, 死亡组为 (40.52

表1 67 例 MB 患儿 5 年总体生存时间和总体无进展生存时间影响因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of prognostic factors for OS/EFS in 67 MB children

影响因素	总例数	5 年总体生存时间	5 年总体无进展生存时间	影响因素	总例数	5 年总体生存时间	5 年总体无进展生存时间
总体预后[例(%)]	67	38(56.72)	30(44.78)	转移灶[例(%)]			
年龄[例(%)]				M(0)	56	33(58.93)	27(48.21)
<5 岁	31	17(54.84)	15(48.39)	M(+)	11	5(45.45)	3(27.27)
≥5 岁	36	21(58.33)	15(41.67)	P 值		0.31	0.25
P 值		0.67	0.90	术前脑积水处理[例(%)]			
性别[例(%)]				外科处理	37	19(51.35)	15(40.54)
男	49	25(51.02)	22(44.90)	保守治疗	30	19(63.33)	15(50.00)
女	18	13(72.22)	8(44.44)	P 值		0.29	0.11
P 值		0.16	0.94	切除程度[例(%)]			
组织分型[例(%)]				全切	63	36(57.14)	30(47.62)
CBM	45	23(51.11)	18(40.00)	大部切	4	2(50.00)	0(0.00)
DBM	7	6(85.71)	5(71.43)	P 值		0.82	0.17
MBEN	5	3(60.00)	1(20.00)	Ki-67 指数[例(%)]			
LC/A	1	0(0.00)	0(0.00)	<35%	37	26(70.27)	19(51.35)
NOS	9	6(66.67)	6(66.67)	≥35%	30	12(40.00)	11(36.67)
P 值		0.21	0.03	P 值		0.02	0.17
肿瘤部位[例(%)]				放疗[例(%)]			
四脑室	42	23(54.76)	19(45.24)	完成	55	37(67.21)	28(50.91)
小脑蚓部	22	13(59.09)	10(45.45)	未做	12	1(8.33)	2(16.67)
小脑半球	3	2(66.67)	1(33.33)	P 值		<0.01	<0.01
P 值		0.87	0.64	化疗[例(%)]			
肿瘤长径[例(%)]				完成	53	36(67.92)	27(50.94)
<5 cm	39	24(61.54)	20(51.28)	未做	14	2(14.29)	3(21.43)
≥5 cm	28	14(50.00)	10(35.71)	P 值		<0.01	<0.01
P 值		0.39	0.29				

注 MB: 髓母细胞瘤; CMB: 典型髓母细胞瘤; DBM: 结缔组织增生或结节型髓母细胞瘤; MBEN: 广泛结节型髓母细胞瘤; LC/A: 大细胞/间变型髓母细胞瘤; NOS: 未分类肿瘤; M(0): 术前未发现转移; M(+): 术前发现转移灶

$\pm 19.20\%$; 进展组为 $(31.50 \pm 12.94)\%$, 未进展组为 $(37.57 \pm 18.99)\%$; 存活组和死亡组 Ki-67 表达量差异有统计学意义 ($P=0.01$), 进展组与未进展组 Ki-67 表达量差异无统计学意义 ($P=0.14$)。根据 ROC 曲线计算 Ki-67 的最佳临界值为 35%, 以此为界, 将 Ki-67 分为两组: Ki-67 < 35% 为低表达组, 30 例 (30/67, 44.78%); Ki-67 $\geq 35\%$ 为高表达组, 37 例 (37/67, 55.22%)。

三、MB 预后情况及相关因素

67 例患儿术后 5 年随访中, 30 例无进展生存 (PFS: 44.78%), 38 例存活 (OS: 56.72%), 患儿随访时间为 (60 ± 35.06) 个月, 复发转移时间为术后 (11.93 ± 12.44) 个月。单因素生存分析结果显示: 组织病理分型、术后放疗和化疗与术后转移、

复发有关 ($P < 0.05$), 见图 2; Ki-67 表达量、术后放疗和化疗与总体生存时间有关 ($P < 0.05$), 见图 3。多因素生存分析显示: 放疗是术后转移、复发的独立影响因素 ($P < 0.05$); Ki-67 表达量和术后放疗是患儿整体生存时间的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

讨论

MB 是一种复杂的异质性疾病, 具有不同的组织学类型和不同的生物学临床特征。近几年来, 分子分型在 MB 患儿的个性化精准治疗中扮演着极其重要的角色。然而由于分子病理检测费用高、周期长, 目前仍处临床试验阶段。

表 2 MB 患儿 OS 影响因素的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of prognostic factors for OS in MB children

影响因素	回归系数(B)	标准误(SE)	Wald χ^2 值	P 值	HR(95% CI)
放疗	1.95	0.41	23.05	<0.01	7.03(3.17-15.59)
Ki-67	0.80	0.39	4.30	0.04	2.24(1.05-4.78)

注 MB: 髓母细胞瘤; OS: 总体生存时间

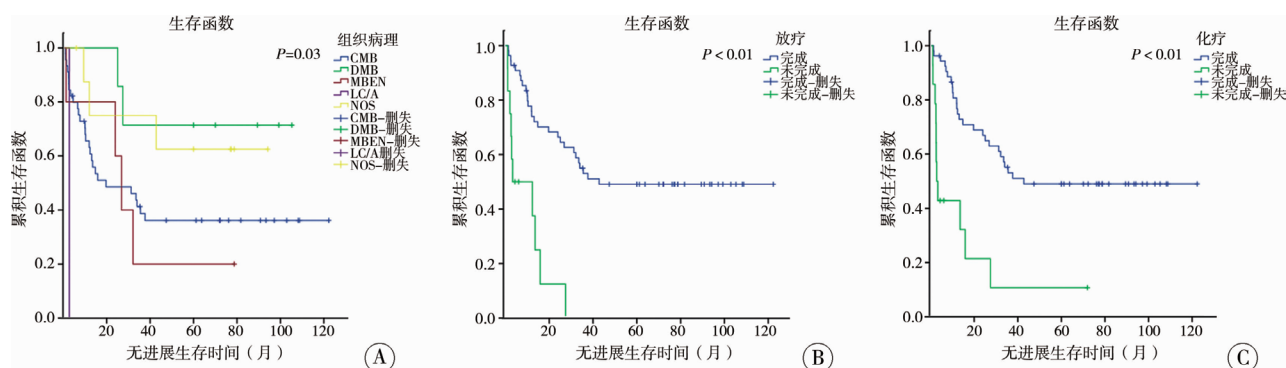


图 2 MB 患儿 PFS 生存曲线图 A: 组织病理与 PFS 的关系 ($P=0.03$); B: 放疗与 PFS 的关系 ($P < 0.01$); C: 化疗与 PFS 的关系 ($P < 0.01$) 注 MB: 髓母细胞瘤; PFS: 无进展生存时间

Fig. 2 Univariate analysis of PFS survival curves

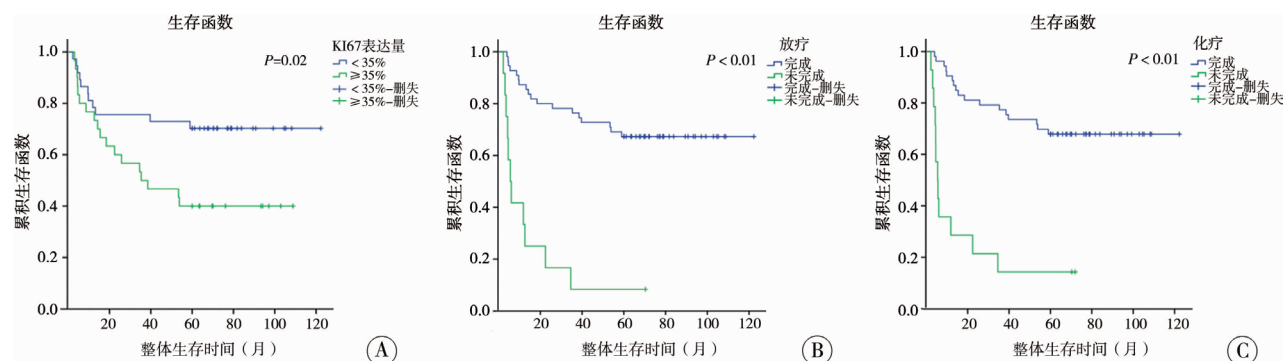


图 3 MB 患儿 OS 生存曲线 A: Ki-67 与 OS 的关系 ($P=0.02$); B: 放疗与 OS 的关系 ($P < 0.01$); C: 化疗与 OS 的关系 ($P < 0.01$)

注 MB: 髓母细胞瘤; OS: 总体生存时间

Fig. 3 Univariate analysis of OS (overall survival time) survival curve

目前根据患儿年龄、术前有无转移、手术切除范围、组织病理分类将髓母细胞瘤患儿分为标危组和高危组^[3]。2015 年新疆医科大学通过对 85 例髓母细胞瘤进行研究,发现间变型髓母细胞瘤 Ki-67 的表达比其他类型髓母细胞瘤高,说明 Ki-67 表达与髓母细胞瘤组织病理分类有关^[23]。Ki-67 指数作为重要的增殖标志物之一,与多种肿瘤的预后有关^[8-9]。而在儿童 MB 中,Ki-67 指数的预后意义存在争议。有研究者认为,Ki-67 指数高与 MB 患儿预后不良相关,而其他研究则否认 Ki-67 指数会影响 MB 患者预后,这种分歧可能与选择 Ki-67 表达量的临界值不同有关^[15-18]。Ki-67 是由 *MKI67* 基因编码的核蛋白,在细胞周期、细胞增殖和核糖体 RNA 转录中起关键作用^[19]。细胞在进行有丝分裂时,Ki-67 负责维持染色体分散于细胞质中,它主要覆盖在有丝分裂时期染色体的表面,主要与超螺旋 DNA 和 AT-富集区 DNA 结合^[20]。Ki-67 通常在细胞分裂的 G1 晚期、S 期、G2 期和 M 期表达,在 G0 期不能检测到 Ki-67 蛋白,而在 G2 期,Ki-67 蛋白在有丝分裂过程中高表达^[21]。除此之外,Ki-67 还常用作疗效的药理动力学标志,尤其是在接受化疗的乳腺癌患者中^[22]。

本研究中,Ki-67 阳性表达高于 35% 为高 Ki-67 指数组,低于 35% 为低 Ki-67 组,高 Ki-67 指数组患儿(5 年 OS:51.35%,5 年 PFS:36.67%)比低 Ki-67 组患儿(5 年 OS:70.27%,5 年 PFS:40.00%)预后更差,但 PFS 差异没有统计学意义,与 Zhao 等^[10]在成人 MB(18~45 岁)患者中的研究结果相似。因此,我们将 Ki-67 指数作为评估儿童 MB 预后的生物标志物。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,样本量少,难以消除偏倚因素;其次,本研究中未分析各分子亚型的预后,今后我们将扩大样本量,进一步结合分子病理和 Ki-67 指数,验证 Ki-67 表达量与儿童 MB 预后的关系。

本研究中 67 例髓母细胞瘤患儿 5 年 PFS 为 44.78%,OS 为 56.72%,与华山医院治疗结果相似,而国外研究报道远高于国内的 5 年生存率,这也说明我国髓母细胞瘤的诊治尚处于相对落后状态^[5,24]。因此,2017 年 5 月,本研究中心牵头成立了中国儿童脑肿瘤协助组,开展国内多中心髓母细胞瘤临床回顾性研究,这将有助于规范儿童、青少年脑肿瘤的综合治疗,促进其基础研究和临床研究的发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为梁壮壮、曹亮亮,论文调查设计为王佳甲、马杰,数据收集与分析梁壮壮、赵恒,论文结果撰写为梁壮壮、赵阳、王保成,论文讨论分析为梁壮壮、马杰

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [2] Liu X, Ding C, Tan W, et al. Medulloblastoma: molecular understanding, treatment evolution, and new developments [J]. Pharmacol Ther, 2020, 210: 107516. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107516.
- [3] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会. 儿童髓母细胞瘤多学科诊疗专家共识 (CCCG-MB-2017) [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(4): 169-174. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2018.04.001. Committee of Pediatrics, Chinese Anti-Cancer Association, Multidisciplinary therapists Consensus on Pediatric Medulloblastoma [J]. Journal of China Pediatric Blood and Cancer, 2018, 23(4): 169-174. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2018.04.001.
- [4] Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas [J]. Acta Neuropathol, 2012, 123(4): 473-484. DOI: 10.1007/s00401-012-0958-8.
- [5] Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus [J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 821-831. DOI: 10.1007/s00401-016-1569-6.
- [6] Shim KW, Joo SY, Kim SH, et al. Prediction of prognosis in children with medulloblastoma by using immunohistochemical analysis and tissue microarray [J]. J Neurosurg Pediatr, 2008, 1(3): 196-205. DOI: 10.3171/PED/2008/1/3/196.
- [7] Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker [J]. Chromosoma, 2018, 127(2): 175-186. DOI: 10.1007/s00412-018-0659-8.
- [8] Nielsen TO, Leung S, Rimm DL, et al. Assessment of ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international ki67 in breast cancer working group [J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(7): 808-819. DOI: 10.1093/jnci/djaa201.
- [9] 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): e0158891. DOI: 10.1371/journal.pone.0158891.
- [10] Zhao F, Zhang J, Li P, et al. Prognostic value of Ki-67 index in adult medulloblastoma after accounting for molecular subgroup: a retrospective clinical and molecular analysis [J]. J Neurooncol, 2018, 139(2): 333-340. DOI: 10.1007/s11060-018-2865-x.
- [11] 李克, 耿俊杰, 张振宇, 等. Ki-67 表达对髓母细胞瘤患者预后的影响 [J]. 中国实用医刊, 2019, 46(11): 1-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2019.11.001. Li K, Geng JJ, Zhang ZY, et al. Influence of Ki-67 on the prognosis of patients with medulloblastoma [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2019, 46(11): 1-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2019.11.001.
- [12] Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis [J]. J Neurooncol, 2021, 153(2): 233-240. DOI: 10.1007/s11060-021-03865-8.

- sis[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(4):484-495. DOI: 10. 1016/S1470-2045(15)00581-1.
- [13] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6):803-820. DOI: 10. 1007/s00401-016-1545-1.
- [14] Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas[J]. Radiology, 1969, 93(6):1351-1359. DOI: 10. 1148/93. 6. 1351.
- [15] 余建忠, 施伟, 赵瑞, 等. 儿童髓母细胞瘤的临床特点及预后相关因素分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(3):236-240, 247. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 03. 009. Yu JZ, Shi W, Zhao R, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pediatric medulloblastoma[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(3):236-240, 247. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 03. 009.
- [16] Nam DH, Wang KC, Kim YM, et al. The effect of isochromosome 17q presence, proliferative and apoptotic indices, expression of c-erbB-2, bcl-2 and p53 proteins on the prognosis of medulloblastoma[J]. J Korean Med Sci, 2000, 15(4):452-456. DOI: 10. 3346/jkms. 2000. 15. 4. 452.
- [17] Son EI, Kim IM, Kim DW, et al. Immunohistochemical analysis for histopathological subtypes in pediatric medulloblastomas[J]. Pathol Int, 2003, 53(2):67-73. DOI: 10. 1046/j. 1440-1827. 2003. 01444. x.
- [18] Woodburn RT, Azzarelli B, Montebello JF, et al. Intense p53 staining is a valuable prognostic indicator for poor prognosis in medulloblastoma/central nervous system primitive neuroectodermal tumors[J]. J Neurooncol, 2001, 52(1):57-62. DOI: 10. 1023/a:1010691330670.
- [19] Cuylen S, Blaukopf C, Politi AZ, et al. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes[J]. Nature, 2016, 535(7611):308-312. DOI: 10. 1038/nature18610.
- [20] MacCallum DE, Hall PA. The biochemical characterization of the DNA binding activity of pKi67[J]. J Pathol, 2000, 191(3):286-298. DOI: 10. 1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH628>3.0.CO;2-J.
- [21] Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67[J]. J Immunol, 1984, 133(4):1710-1715.
- [22] D'cunja J, Shalaby T, Rivera P, et al. Antisense treatment of IGF-IR induces apoptosis and enhances chemosensitivity in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumours cells[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(10):1581-1589. DOI: 10. 1016/j. ejca. 2007. 03. 003.
- [23] 苗娜, 楚慧, 王志强, 等. 85 例髓母细胞瘤临床病理学分析[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(1):77-79. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5551. 2015. 01. 020. Miao N, Chu H, Wang ZQ, et al. Clinicopathological analysis of 85 cases with medulloblastoma[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2015, 38(1):77-79. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5551. 2015. 01. 020.
- [24] Zhang ZY, Xu J, Ren Y, et al. Medulloblastoma in China: clinicopathologic analyses of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups reveal different therapeutic responses to adjuvant chemotherapy[J]. PLoS One, 2014, 9(6):1932-6203. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0099490.

(收稿日期:2021-05-12)

本文引用格式:梁壮壮, 赵恒, 王佳甲, 等. Ki-67 表达对儿童髓母细胞瘤预后的影响研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(8):746-751. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202105017-008.

Citing this article as: Liang ZZ, Zhao H, Wang JJ, et al. Effect of Ki-67 expression on prognosis of pediatric medulloblastoma[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(8):746-751. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202105017-008.

2023 年征订启事

本刊 2023 年征订工作已经启动, 邮发代号为 46-261, 欢迎广大读者通过微信公众号“菁医汇”(微信号 cmayouth)、中华医学网(<http://medline.org.cn/>)、中华医学期刊网(<http://medjournals.cn/>)、全国各地邮局或本刊编辑部联系订阅。编辑部常年办理破季、破月征订及补订手续。联系地址: 410007, 长沙市梓园路 86 号(湖南省儿童医院内), 临床小儿外科杂志编辑部, 贾佩君, E-mail: china_jcps@sina.com