



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250153
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250153
China Journal of General Surgery, 2025, 34(11):2433-2441.

· 文献综述 ·

Ki-67在甲状腺髓样癌分级与全程管理中的临床价值

蓝东媛, 杨明宇, 迟昊, 王宏博, 白柯成, 邱滢加, 隋成秋, 张大奇

(吉林大学中日联谊医院 甲状腺外科/吉林省外科转化医学重点实验室/吉林省甲状腺疾病防治工程实验室, 吉林 长春 130033)

摘要

Ki-67作为反映肿瘤细胞增殖活性的核心指标,在甲状腺髓样癌(MTC)诊疗中日益受到重视。随着国际甲状腺髓样癌分级系统(IMTCGS)的建立, Ki-67增殖指数 $\geq 5\%$ 已被纳入高级别MTC的重要判定标准,并与不良预后密切相关。本文围绕Ki-67在MTC全程管理中的应用价值进行系统综述。诊断方面,细针穿刺样本中的Ki-67增殖指数与术后组织标本高度一致,有助于术前评估肿瘤分级并指导影像学检查策略;预后方面,高Ki-67水平与更强的侵袭性特征、较短的生存时间以及更快的血清降钙素/CEA倍增时间相关,是稳健的独立预后指标;治疗方面, Ki-67对手术范围制定、随访强度选择及靶向治疗反应评估均具有潜在指导意义。Ki-67与RET突变及其他分子标志物间可能存在互补关系,未来多模态联合分析有望进一步提升风险分层的精确性。当前Ki-67评估仍受观察者差异影响,人工智能辅助病理计数及血清Ki-67的探索为其标准化和无创化提供了新的发展方向。综上, Ki-67在MTC的分级、预后判断及临床决策中具有重要价值,有望在精准管理中发挥更大作用。

关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 髓样; Ki-67抗原; 综述
中图分类号: R736.1

Clinical value of Ki-67 in the grading and comprehensive management of medullary thyroid carcinoma

LAN Dongyuan, YANG Mingyu, CHI Hao, WANG Hongbo, BAI Kecheng, QIU Yingjia, SUI Chengqiu, ZHANG Daqi

(Department of Thyroid Surgery/Jilin Provincial Key Laboratory of Surgical Translational Medicine/Jilin Provincial Engineering Laboratory of Thyroid Disease Prevention and Control, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China)

Abstract

Ki-67, a key marker of cellular proliferation, has gained increasing recognition in the management of medullary thyroid carcinoma (MTC). With the establishment of the International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System (IMTCGS), a Ki-67 proliferation index $\geq 5\%$ has been incorporated as a major criterion for defining high-grade MTC and predicting adverse outcomes. This review provides a comprehensive overview of the role of Ki-67 across the continuum of MTC care. In diagnosis, the Ki-67 index assessed in fine-needle aspiration samples correlates well with surgical specimens and assists in predicting tumor grade and optimizing imaging strategies. In prognosis, elevated Ki-67 levels are

基金项目: 吉林省科技发展计划基金资助项目(20240304036SF)。

收稿日期: 2025-03-18; 修订日期: 2025-10-22。

作者简介: 蓝东媛, 吉林大学中日联谊医院硕士研究生, 主要从事甲状腺疾病方面的研究。

通信作者: 张大奇, Email: zhangdq@jlu.edu.cn

significantly associated with aggressive clinicopathological features, shorter survival, and accelerated calcitonin/CEA doubling times, establishing Ki-67 as a robust independent prognostic indicator. In therapeutic decision-making, Ki-67 may help determine surgical extent, guide postoperative surveillance, and serve as a dynamic marker for evaluating response to targeted therapies. Ki-67 also demonstrates potential complementary value when combined with *RET* mutations and other molecular biomarkers, supporting more refined risk stratification. Although interobserver variability remains a limitation, advances in AI-assisted pathology and preliminary studies on serum Ki-67 offer promising avenues for standardization and non-invasive assessment. Overall, Ki-67 plays an increasingly important role in grading, prognostication, and clinical decision-making in MTC, and may further enhance individualized disease management.

Key words

Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Medullary; Ki-67 Antigen; Review

CLC number: R736.1

甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 是起源于甲状腺滤泡旁细胞的神经内分泌肿瘤, 其中 75%~80% 为散发性 MTC, 20%~25% 为家族性 MTC^[1]。尽管 MTC 的发病率仅占甲状腺恶性肿瘤的 1%~5%^[2], 但其病死率却高达 13.4%^[3]。MTC 患者预后差异巨大, 因此, 寻找能够指导诊疗决策和预后判断的生物标志物至关重要。Ki-67 蛋白是细胞增殖的核心标志物, 但其在 MTC 中的价值与局限亟待明晰。随着国际甲状腺髓样癌分级系统 (The International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System, IMTCGS)^[4] 的确立, Ki-67 已成为 MTC 组织学分级的核心指标之一。本文旨在系统性评估 Ki-67 在 MTC 中的价值, 以期为临床实践提供更深刻的见解。

1 Ki-67 的生物学功能及检测方法

1.1 Ki-67 的发现、结构和生物学功能

Ki-67 最初由德国 Kiel 大学的 Gerdes 等^[5]在 1983 年研究霍奇金淋巴瘤细胞系核抗原时发现, 并以 Kiel 大学及其检测到的 67 号克隆抗体命名为 Ki-67。编码 Ki-67 的基因 *MKi-67* 位于 10 号染色体上, 由 15 个外显子和 14 个内含子组成, 外显子 13 含有 16 个 Ki-67 重复序列, 包括 1 个高度保守的 66 bp 基序, 命名为 Ki-67 基序。Ki-67 的表达在细胞周期中具有波动性, Ki-67 水平在 G₁ 期和 S 期较低, 在有丝分裂时达到峰值^[6], 而在有丝分裂后期和末期急剧下降^[7]。当增殖细胞处于间期时, Ki-67 主要位于核仁中, 在有丝分裂开始时, 其主要聚集在染色体

的外围, 在细胞周期调控和染色质结构维持中扮演重要角色^[8]。此外, Ki-67 还影响基因表达, 尤其是在肿瘤发生和发展过程中^[9-10], Ki-67 的表达水平与肿瘤细胞的增殖速率密切相关, 这使得临床上常用 Ki-67 作为评估肿瘤生长潜力和预后的重要指标。

1.2 Ki-67 的检测方法及截断值

Ki-67 的检测金标准是免疫组织化学染色 (immunohistochemistry staining, IHC)^[11], 其中 MIB-1 抗体应用最广^[12]。近年来, 发展出基于分子信标的活细胞成像技术, 能够动态观察 Ki-67 mRNA 的表达, 进一步揭示了可视化细胞增殖的前景^[13]。Ki-67 增殖指数是通过计算增殖活性最高的区域 (热点区) 内 Ki-67 阳性细胞数与总细胞数的比例来确定的。对于 MTC 肿瘤标本中 Ki-67 增殖指数的测定, 目前常用的方法主要包括手动计数、目测评估、深度学习算法和图像分析等四种方法^[14-15]。研究^[15]表明, 机器学习和深度学习算法在 Ki-67 的自动化评分中展现出优异的性能, 能够显著提高肿瘤细胞识别的准确率和评分的一致性, 优于传统的人工和非机器学习方法。此外, 数字病理技术和人工智能辅助分析正在成为 Ki-67 检测的重要发展方向^[16-18]。

Ki-67 增殖指数的截断值因肿瘤类型和临床应用而异。在大部分神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumors, NET) 中, 根据 Ki-67 增殖指数的不同, 肿瘤可分为 G1 级 ($\leq 2\%$)、G2 级 (3%~20%) 或 G3 级 ($> 20\%$)^[19-21]。不同于其他神经内分泌肿瘤, MTC 拥有其专属的 IMTCGS 分级系

统^[4]。IMTCGS 明确将 Ki-67 增殖指数 $\geq 5\%$ 作为定义高级别 MTC 的三大标准之一。5% 这一截断值并非凭空产生,而是基于大型队列验证得出的,能够显著区分患者总生存期(overall survival, OS)的关键阈值。

2 Ki-67 在 MTC 诊断的价值

2.1 术前的预测价值

细针穿刺活检(fine-needle aspiration, FNA)是术前诊断的关键^[22],辅助以细胞蜡块和免疫细胞化学方法有助于术前明确肿瘤性质^[23]。有研究表明,FNA 样本中的 Ki-67 表达与手术切除标本的 Ki-67 增殖指数高度相关(相关系数 r^2 达 0.72),Ki-67 增殖指数 $\geq 5\%$ 在预测高分级 MTC 时具有较高的特异度(100%)^[24]。这凸显了 Ki-67 主要适用于风险升高人群的术前识别。当 FNA 中 Ki-67 增殖指数 $\geq 5\%$ 时,即便其他证据不充分,也应高度警惕高级别 MTC 的可能,从而规划更彻底和积极的手术方案(如扩大中央区清扫、考虑预防性侧颈清扫)。Lubin 等^[25]支持 Ki-67 增殖指数在 FNA 中是有价值的。近几年,有研究报道利用 ELISA 检测乳腺癌的血清 Ki-67 水平, Ki-67 的高表达与乳腺癌肿瘤直径、淋巴结转移和组织学分级密切相关。血清 Ki-67 检测作为一种无创方法,具有创伤小、便捷、快速等优点^[26],这为 MTC 无创诊断提供了思路,但其在 MTC 中的可行性,尤其是能否反映组织增殖活性,是未来有待研究验证的方向之一。

2.2 影像学检查

临床上已有多种放射性显像剂用于 MTC 术后复发或转移病灶诊断,但均不常规推荐用于初始术前诊断^[27]。Adams 等^[28]发现 MTC 的 Ki-67 高表达与 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)摄取增加有关。随后,该团队还发现了在复发性 MTC 和 CEA 水平迅速升高的患者中,受体成像(SPET)显示不满意,而代谢成像(PET)则成功定位了 24 个局部淋巴结转移灶。在 2009 年 Faggiano 等^[29]也支持了上述观点,他们发现肿瘤的 Ki-67 增殖指数 $>2\%$ 时,且当术后血清降钙素(Ctn)水平逐渐升高,应在常规成像检查的基础上增加 FDG-PET/CT 检查。笔者建议,对于术前已知 Ki-67 增殖指数 $>2\%$ 以及术后 Ctn 和 CEA 持续升高且原发灶 Ki-67 增殖指数 $>2\%$ 的患者,应更积极地采用 FDG-PET/CT 以发现隐匿

性转移灶或复发病灶,从而实现早期干预。Ki-67 增殖指数可作为一项经济有效的“筛选器”,帮助临床医生判断哪些患者最有可能从昂贵的 FDG-PET/CT 检查中获益,实现医疗资源的优化配置。

Zhang 等^[30]的最新回顾性研究首次建立了基于常规超声特征的预测模型,他们发现肿瘤位于甲状腺上/中部、肿瘤大小 $>2.15\text{ cm}$ 以及呈显著低回声是 MTC Ki-67 高表达($\geq 5\%$)的独立预测因子,其模型曲线下面积(area under the curve, AUC)高达 0.812。这表明,无创性术前预测 Ki-67 表达已成为可能,未来更有潜力在术前对肿瘤的增殖活性和侵袭性进行初步风险分层,为制定初始手术范围提供有价值的信息。

3 Ki-67 在 MTC 中的预测预后价值

Ki-67 在 MTC 中通常呈现低表达状态,在 Vissio 等^[31]的 101 例 MTC 临床数据中 Ki-67 增殖指数的中位数为 2% (范围: 0~20%)。51 例病例呈现 Ki-67 增殖指数 $\geq 3\%$, 仅 15 例 Ki-67 增殖指数 $\geq 5\%$ 。早期研究^[32]表明, Ki-67 表达水平在有转移或死亡 MTC 患者中略高于无转移或存活的患者。还有研究发现了 MTC 淋巴结转移灶中 Ki-67 呈现高表达状态^[28],复发转移瘤的 Ki-67 增殖指数高于原发肿瘤^[33]。此外,有研究^[33]证明 Ki-67 的高表达可以独立预测 MTC 患者的生存,还证明了可以根据原发肿瘤的 Ki-67 增殖指数和手术时的年龄来估计患者的中位 OS,指出了 Ki-67 增殖指数和患者接受手术时的年龄越高,OS 越短。近年来,为了规范和验证国际上通用的 MTC 分级体系,2022 年, Xu 等^[4]在纪念斯隆·凯特琳癌症中心(MSKCC)分级系统^[34]和悉尼分级系统^[35]的基础上,利用对 327 例 MTC 国际队列开发并验证了 IMTCGS。根据 IMTCGS 高级别 MTC 被定义为至少具备以下 1 个特征:有丝分裂指数 $\geq 5/2\text{ mm}^2$, Ki-67 增殖指数 $\geq 5\%$,或存在肿瘤坏死。

在一些研究中,进一步评估了 Ki-67 增殖指数相关的生物风险,在肺分泌促肾上腺皮质激素的 NET 中, Ki-67 增殖指数每增加 1%,复发风险增加 1.41 倍。在回肠 NET 中, Ki-67 增殖指数每增加 1 个单位,死亡风险增加 18%^[36]。与此同时, Ki-67 增殖指数是连续变量,并且随着每个变量的增加,预后变差。因此,笔者呼吁,临床病理报告应明

确报告 Ki-67 增殖指数的具体数值，而非仅给出“高级别”的诊断，这为动态风险监测和模型计算提供了基础。

4 Ki-67 在 MTC 治疗中的潜在价值

在 Mian 等^[37]的研究中发现，高 Ki-67 水平与甲状腺外扩散、淋巴结转移、远处转移、晚期分期和较低的 OS 密切相关。在 Saglietti 等^[38]的研究中证明了 Ki-67 增殖指数是可以预测是否远处转移的指标。在冯佳佳等^[39]的研究中，Ki-67 增殖指数与患者肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移有关。叶柳青等^[40]证明了 Ki-67 增殖指数是预测 MTC 颈淋巴结转移的独立危险因素。在笔者研究中心的数据^[41]显示，在低 Ctn 负荷（ <171.18 pg/mL）的患者中，即使 Ki-67 增殖指数升高，其生化治愈率依然非常理想；反之，在高 Ctn 负荷的患者中，Ki-67 增殖指数则成为决定无病生存期（disease-free survival, DFS）的关键因素，Ki-67 增殖指数 $\geq 5\%$ 是高 Ctn 患者未能生化治愈的独立预测因子。这一发现对临床实践具有重要指导意义：对于术前 Ctn 水平较高的患者，术后病理报告中的 Ki-67 增殖指数应被视为核心风险指标，并据此制定更积极的随访策略或进一步辅助治疗，从而实现真正的个体化风险管理。

IMTCGS 在多个独立队列中被证实能有效预测 MTC 患者的生存结局，包括 OS、DFS、疾病特异性生存（disease-specific survival, DSS）和远处转移无病生存（disease-free metastasis-free survival, DMFS）。一项在 87 例 MTC 患者中的研究显示^[25]，IMTCGS 高级别与较差的 OS、DFS、DSS 和 DMFS 显著相关，且在多变量分析中仍保持独立预后价值。类似地，在印度的一项研究^[42]，IMTCGS 高级别与较差的 OS 和 DMFS 相关，多变量分析显示 IMTCGS 是 OS 和 DMFS 的独立预测因子（*HR* 分别为 28.30 和 15.70），强调了该系统在资源有限的医疗中心中的实用性。IMTCGS 的分级结果还能影响治疗决策，尤其是在识别需要强化管理的患者群体。有研究^[43]证明在散发性 MTC 中，高级别 MTC 与更高的术前 Ctn 水平、肿瘤大小、多灶性、甲状腺外扩展和淋巴结转移相关，这提示 IMTCGS 可用于分层患者以决定手术范围或辅助治疗。此外，IMTCGS 与分子特征^[44]（如 *RET* 突变）的关联进一步支持其在个性化医疗中的应用；高级别 MTC 更常见 *RET*

突变（尤其是 *M918T*），这表明分级系统可指导靶向治疗选择。然而，在已有远处转移或 *RET* 突变的情况下，IMTCGS 的预测作用可能减弱，凸显了其在早期疾病管理中的重要性^[43]。Ni 等^[45]在我国 137 例 MTC 患者中比较了 IMTCGS 与传统风险因子，结果显示 IMTCGS 是疾病特异性死亡的独立预测因子（*HR*=11.23, *P*=0.05），而术后 Ctn 水平对结构性复发的预测能力优于 IMTCGS（*AUC*: 0.90 *vs.* 0.64, *P*=0.002），提示 IMTCGS 与传统指标具有互补性。

随后，IMTCGS 被整合到更全面的预测工具中，以优化临床决策。例如，一项研究^[46]开发了基于 IMTCGS 和其他临床病理因素的列线图模型，用于预测无复发生存，在外部验证中表现出高预测精度（*AUC*=0.9），这可通过在线工具辅助医生制定个体化随访和治疗计划。同时，IMTCGS 与 SEER-based 风险评分的结合显示^[47]，发现高分级患者事件无进展生存率显著降低，且血管侵犯与转移和死亡相关性显著，提示血管侵犯应纳入未来风险模型。Williams 等^[48]的研究表明 IMTCGS 具有良好的可重复性和可靠性，适合临床常规应用。多项研究支持将 IMTCGS 纳入常规病理实践，以提升患者管理质量。未来研究可进一步探索 IMTCGS 在治疗决策中的具体应用。

指南推荐对于症状性的或进展性的持续/复发或转移性 MTC 患者，应考虑凡他尼布、卡博替尼、安罗替尼等泛靶点药物治疗；对于 *RET* 变异的症状性或进展性持续/复发或转移性 MTC 患者推荐塞帕替尼、普拉替尼，且显示出卓越的疗效。对远处转移引起全身症状的 MTC 患者，首选靶向药物治疗^[23]。而 Ki-67 在靶向治疗中可能具有潜力的作用，通过治疗前后肿瘤组织 Ki-67 增殖指数的变化，来直观地评估药物对肿瘤增殖的抑制效果。在其他一些肿瘤类型中，高 Ki-67 患者对辅助化疗或靶向治疗更敏感已有报道^[49]。未来需要进一步研究探讨 MTC 患者中 Ki-67 与辅助化疗或靶向药物治疗反应之间的关系，以便更好地指导临床实践。一项研究^[50]显示，塞来昔布在低剂量下对人类 MTC 模型具有抗肿瘤作用，能够显著抑制肿瘤体积并降低 Ctn 水平，肿瘤细胞的增殖显著减少。为了提高 MTC 患者的治疗效果，未来的研究应集中在靶向 Ki-67 及其相关信号通路上，探索新型靶向药物的应用，并结合现有的化疗方案，以期改善患者的预后。

5 Ki-67与其他生物标志物的关系

Ki-67 是特异性较低的增殖标志物,通常需要与其他生物标志物或临床参数联合使用。在 Ki-67 增殖指数与 MTC 特异性标志物的关联性分析中,现有研究结论尚不完全一致。多项研究支持 Ki-67 与肿瘤侵袭性之间存在显著相关性。Laure Giraudet 等^[51]发现 Ki-67 与术后 Ctn 倍增时间(相关系数 $Z=-0.36$, $P=0.03$)及 CEA 倍增时间(相关系数 $Z=-0.51$, $P=0.002$)存在显著负相关,提示 Ki-67 越高,肿瘤标志物倍增越快。类似地, Nigam 等^[52]在 117 例 MTC 患者中发现,高级别 MTC 患者的 Ctn 倍增时间显著较短。此外,另有回顾性研究^[53]根据术前 Ctn 水平分为阴性和阳性两组,发现阴性组中 Ki-67 增殖指数 $\leq 10\%$ 的比例显著高于阳性组($P<0.001$),进一步佐证了 Ki-67 在区分肿瘤增殖状态中的作用。而 Saglietti 等^[38]并未发现 Ki-67 表达与术前 Ctn 或 CEA 水平之间存在显著相关性,但 Prox1 的表达可以显著预测 Ki-67 的表达,提示在 Ki-67 调控机制中可能存在其他关键分子途径。同样,冯佳佳等^[39]在回顾性研究中分析了 44 例 MTC 组织和 20 例癌旁组织中 Ki-67 与病理蜡块 Ctn 的表达水平,结果显示尽管二者的表达水平与肿瘤恶性行为相关,但两者之间并无显著相关性。笔者中心的 90 例 MTC 数据^[41]中,同样支持了 Ki-67 与术前 Ctn 并无显著相关性($r=0.147$, $P=0.167$)。目前, Ki-67 增殖指数与 Ctn(包括术前 Ctn、IHC Ctn 及术后 Ctn)的相关性已成为研究热点,但由于研究结果存在差异,仍需进一步的大规模研究加以验证。Pennelli 等^[54]研究了 64 例 MTC 患者的 *PDCD4* 基因与 miR-21 的相关性,发现核 IHC *PDCD4* 的低表达与 Ki-67 高指数呈显著相关($P=0.04$)。Herac 等^[55]在对 97 例 MTC 患者的回顾性 IHC 分析中发现,生长抑素受体 2A 蛋白的表达与 Ki-67 增殖指数显著相关($P=0.002$)。这些研究表明,将 Ki-67 增殖指数与其他生物标志物相结合,有助于为临床医生提供更全面的肿瘤生物学信息,进而辅助评估肿瘤恶性程度、预测患者预后并制定个体化治疗方案。

6 Ki-67与基因突变的相关性

几乎所有遗传性 MTC 患者均存在 *RET* 胚系突变,而约 50% 的散发性 MTC 患者携带体细胞 *RET*

突变。Mian 等^[37]通过回顾性研究 60 例散发性 MTC 患者,发现体细胞 *RET* 突变患者的 Ki-67 表达水平显著高于非 *RET* 突变患者($P=0.02$),这一结果为散发性 MTC 患者的风险分层提供了重要依据。Frank-Raue 等^[56]在 839 例散发性 MTC 患者的回顾性分析中,发现 Ki-67 增殖指数 $>50\%$ 的 3 例患者均检测到体细胞 *RET M918T* 突变。一项对 20 例马其顿 MTC 患者的研究^[57]中,进一步支持了 Ki-67 与 *RET* 突变的相关性,低 Ki-67 表达及高 Bcl-2 表达与较好 OS 相关,提示分子标志物与 Ki-67 增殖指数的联合分析有助于细化风险分层。近年来, Romei 等^[58]对 149 例 MTC 患者进行了回顾性分析,结果显示 *RET* 阳性病例的 Ki-67 表达水平高于 *RAS* 阳性病例。此外,该研究还发现,在所有 *RET* 突变中, *M918T* 突变具有最高的增殖率。然而,在 Nadeem 等^[14]的研究中,发现 Ki-67 增殖指数与 *RET/RAS* 突变(包括 *RET* 生殖系突变、*RET* 体细胞突变、*M918T* 体细胞突变和 *RAS* 体细胞突变)之间没有显著相关性。目前证据尚不完全一致,可能与研究队列大小、种族差异等因素有关,但多数研究支持 *RET* 突变(特别是 *M918T*)与更高增殖活性的关联。Pezzani 等^[59]发现 Ki-67 表达水平与通过定量 PCR 检测的 *PTTG1* 表达水平存在显著相关性。一项研究^[60]比较了 49 例 MTC 患者中葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体 mRNA 的表达水平,结果表明 GIPR 的稳态水平与 Ki-67 增殖指数之间存在显著正相关关系。

7 局限性与未来展望

Ki-67 增殖指数的判读存在一定的主观性,阅片者间差异性可能影响结果的可重复性。近年来,人工智能辅助病理分析系统的发展为克服这一局限提供了新的思路。该系统能够有效识别并排除细胞重叠、背景染色等常见干扰因素,显著提升了 Ki-67 检测的分析效率、准确率、可重复性。因此,人工智能辅助 Ki-67 评估有望成为 MTC 病理诊断与风险分层的新标准。近期有研究在乳腺癌中探索了血清 Ki-67 的检测价值,揭示循环 Ki-67 作为液态活检标志物的潜在临床意义。这一思路为 MTC 的诊疗提供了新的研究方向,如在术前无创识别高级别 MTC,或在术后通过动态监测血清 Ki-67 水平来评估治疗反应与疾病进展,从而拓展了 Ki-67 在 MTC 全程管理中的应用维度。尽管 Ki-67

增殖指数已被确立为MTC中一个重要的预后标志物,但其独立预测作用仍需通过大规模、多中心的前瞻性研究来进一步验证。特别值得关注的是,对于术前超声检查显示侧颈淋巴结阴性(cN0)的患者,是否需要预防性侧颈淋巴结清扫是目前临床决策的困境。因此,未来可深入探讨Ki-67能否作为预测隐匿性淋巴结转移的有效生物标志物。未来研究可继续探索将Ki-67与其他生物标志物、影像学及RET基因突变谱相结合,构建多模态预测模型,以期在术前评估肿瘤的侵袭性。

综上,Ki-67增殖指数在MTC的管理中扮演着日益重要的角色。它不仅是IMTCGS分级系统的核心构件和强有力的预后指标,更在术前风险评估、影像学检查选择、潜在治疗反应和预测预后中展现出其多方面的价值。未来,通过推动检测标准化、探索血清检测新技术,并尤其注重将其与多组学数据整合,以充分挖掘其在MTC精准诊疗与个体化管理中的价值。

作者贡献声明:蓝东媛负责文献收集、论文撰写与修改;杨明宇、迟昊参与文献整理与数据提取;王宏博、白柯成参与文献整理与数据核查;邱滢加、隋成秋参与研究讨论与技术支持;张大奇负责课题设计、研究指导、论文审阅与经费支持。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 郭瑶,但家强,袁智英.甲状腺髓样癌术后生存影响因素分析及列线图的构建[J].中国普通外科杂志,2023,32(5):698-706. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.009.
- [2] Guo Y, Dan JQ, Yuan ZY. Analysis of prognostic factors and nomogram construction for postoperative survival of medullary thyroid carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(5):698-706. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.009.
- [3] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2009, 19(11):1167-1214. doi:10.1089/thy.2009.0110.
- [4] 赵敬柱,胡琳斐,李大鹏,等.甲状腺髓样癌侧颈淋巴结转移危险因素的单中心回顾性分析[J].中国普通外科杂志,2025,34(5):930-936. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250211.
- [5] Zhao JZ, Hu LF, Li DP, et al. Risk factors for lateral cervical lymph node metastasis in medullary thyroid carcinoma: a single-center retrospective analysis[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(5):930-936. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250211.
- [6] Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, et al. International medullary thyroid carcinoma grading system: a validated grading system for medullary thyroid carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(1): 96-104. doi:10.1200/JCO.21.01329.
- [7] 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. doi:10.1002/ijc.2910310104.
- [8] Starborg M, Gell K, Brundell E, et al. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression[J]. J Cell Sci, 1996, 109 (Pt 1):143-153. doi:10.1242/jcs.109.1.143.
- [9] Mrklić I, Čapkun V, Pogorelić Z, et al. Prognostic value of Ki-67 proliferating index in triple negative breast carcinomas[J]. Pathol Res Pract, 2013, 209(5):296-301. doi:10.1016/j.prp.2013.02.012.
- [10] Ding Z, Hagan M, Yan F, et al. Ki-67 deficiency impedes chromatin accessibility and BCR gene rearrangement[J]. J Exp Med, 2024, 221(8):e20232160. doi:10.1084/jem.20232160.
- [11] Mrouj K, Andrés-Sánchez N, Dubra G, et al. Ki-67 regulates global gene expression and promotes sequential stages of carcinogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(10): e2026507118. doi:10.1073/pnas.2026507118.
- [12] Liu M, Lin C, Huang Q, et al. SRSF3-mediated Ki-67 exon 7-inclusion promotes head and neck squamous cell carcinoma progression via repressing AKR1C2[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3872. doi:10.3390/ijms24043872.
- [13] Filhoulaud G, Guilmeau S, Dentin R, et al. Novel insights into ChREBP regulation and function[J]. Trends Endocrinol Metab, 2013, 24(5):257-268. doi:10.1016/j.tem.2013.01.003.
- [14] Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 174-183. doi:10.1016/S1470-2045(09)70262-1.
- [15] Murata Y, Jo JI, Tabata Y. Molecular beacon imaging to visualize Ki-67 mRNA for cell proliferation ability[J]. Tissue Eng Part A, 2021, 27(9/10):526-535. doi:10.1089/ten.TEA.2020.0127.
- [16] Nadeem S, Hanna MG, Viswanathan K, et al. Ki-67 proliferation index in medullary thyroid carcinoma: a comparative study of multiple counting methods and validation of image analysis and deep learning platforms[J]. Histopathology, 2023, 83(6):981-988. doi:10.1111/his.15048.
- [17] Behrman DB, Lubin DJ, Magliocca K, et al. Exploration of digital image analysis for Ki-67 quantification in the grading of medullary

- thyroid carcinoma: a pilot study with 85 cases[J]. *Head Neck Pathol*, 2023, 17(3):638–646. doi:10.1007/s12105-023-01564-8.
- [16] Bodén ACS, Molin J, Garvin S, et al. The human-in-the-loop: an evaluation of pathologists' interaction with artificial intelligence in clinical practice[J]. *Histopathology*, 2021, 79(2): 210–218. doi: 10.1111/his.14356.
- [17] Acs B, Rantalainen M, Hartman J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1):62–81. doi:10.1111/joim.13030.
- [18] 刘才广, 莫屈, 肖羿, 等. 医学影像人工智能在甲状腺癌诊疗中的应用:现状与展望[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(11): 1874–1882. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.014.
- Liu CG, Mo Q, Xiao Y, et al. Applications of medical imaging artificial intelligence in the diagnosis and treatment of thyroid cancer: current status and future prospects[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(11): 1874–1882. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.014.
- [19] Nadler A, Cukier M, Rowsell C, et al. Ki-67 is a reliable pathological grading marker for neuroendocrine tumors[J]. *Virchows Arch*, 2013, 462(5): 501–505. doi: 10.1007/s00428-013-1410-8.
- [20] Saeger W, Schnabel PA, Komminoth P. Grading of neuroendocrine tumors[J]. *Pathologe*, 2016, 37(4): 304–313. doi: 10.1007/s00292-016-0186-4.
- [21] 何达, 宋彬. 胰腺神经内分泌肿瘤诊疗现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(3): 311–320. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.001.
- He D, Song B. Current status of diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(3): 311–320. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.001.
- [22] 袁芊芊, 侯晋轩, 李金朋, 等. 细针穿刺细胞学检查与粗针穿刺活检术对甲状腺结节的诊断效能比较[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(5):772–779. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.010.
- Yuan QQ, Hou JX, Li JP, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of fine-needle aspiration cytology and core needle biopsy for thyroid nodules[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(5):772–779. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.010.
- [23] 苏艳军, 彭颖, 董治中, 等. 2025 版《中国肿瘤整合诊治指南(CACA)—甲状腺癌》系统解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(5):867–878. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250270.
- Su YJ, Peng Y, Dong ZZ, et al. Systematic interpretation of the 2025 Chinese Guidelines for Integrated Diagnosis and Treatment of Tumors(CACA)—Thyroid Cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(5): 867–878. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250270.
- [24] Viswanathan K, Behrman DB, Lubin DJ. Grading medullary thyroid carcinoma on fine-needle aspiration cytology specimens with the International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: a cytologic-histologic correlation[J]. *Cancer Cytopathol*, 2024, 132(4):224–232. doi:10.1002/cncy.22778.
- [25] Lubin DJ, Behrman DB, Goyal S, et al. Independent validation of the international grading system for medullary thyroid carcinoma: a single institution experience[J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(9): 100235. doi:10.1016/j.modpat.2023.100235.
- [26] 任爱雄, 卫美辰, 杨玉庆, 等. 血清 KI-67 抗原(Ki-67)水平检测及用于浸润性乳腺癌临床诊断的评价[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(12):1124–1128. doi:10.13423/j.cnki.cjcmmi.009119.
- Ren AX, Wei MC, Yang YQ, et al. Detection and value of serum antigen KI-67(Ki-67)in clinical diagnosis of breast cancer patients[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2020, 36(12): 1124–1128. doi: 10.13423/j.cnki.cjcmmi.009119.
- [27] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科专家工作组, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会普通外科学分会. 甲状腺再次手术中国专家共识[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(11). doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250473. [网络首发]
- Working Group of Thyroid Surgery, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association; Thyroid Disease Committee, Chinese Research Hospital Association; Chinese General Surgery Association; China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care. Chinese expert consensus on thyroid reoperation[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(11). doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250473. [Online ahead of print]
- [28] Adams S, Baum RP, Hertel A, et al. Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen[J]. *Nucl Med Commun*, 1998, 19(7): 641–647. doi: 10.1097/00006231-199807000-00005.
- [29] Faggiano A, Grimaldi F, Pezzullo L, et al. Secretive and proliferative tumor profile helps to select the best imaging technique to identify postoperative persistent or relapsing medullary thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(1):225–231. doi:10.1677/ERC-08-0152.
- [30] Zhang Q, Hu Y, Chen X, et al. Preoperative prediction of Ki-67 expression in medullary thyroid carcinoma based on ultrasonographic features: a 10-year retrospective study[J]. *Eur J Radiol*, 2025, 188:112134. doi:10.1016/j.ejrad.2025.112134.
- [31] Vissio E, Maletta F, Fissore J, et al. External validation of three available grading systems for medullary thyroid carcinoma in a

- single institution cohort[J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(3): 359–370. doi:10.1007/s12022-022-09719-z.
- [32] Wang W, Johansson H, Bergholm U, et al. Apoptosis and expression of the proto-oncogenes bcl-2 and p53 and the proliferation factor ki-67 in human medullary thyroid carcinoma[J]. *Endocr Pathol*, 1996, 7(1):37–45. doi:10.1007/BF02739913.
- [33] Tisell LE, Oden A, Muth A, et al. The Ki-67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(11):2093–2097. doi:10.1038/sj.bjc.6601453.
- [34] Alzumaili B, Xu B, Spanheimer PM, et al. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(9):1690–1701. doi:10.1038/s41379-020-0532-1.
- [35] Fuchs TL, Nassour AJ, Glover A, et al. A proposed grading scheme for medullary thyroid carcinoma based on proliferative activity (ki-67 and mitotic count) and coagulative necrosis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(10): 1419–1428. doi: 10.1097/PAS.0000000000001505.
- [36] La Rosa S. Diagnostic, prognostic, and predictive role of Ki-67 proliferative index in neuroendocrine and endocrine neoplasms: past, present, and future[J]. *Endocr Pathol*, 2023, 34(1):79–97. doi: 10.1007/s12022-023-09755-3.
- [37] Mian C, Pennelli G, Barollo S, et al. Combined RET and Ki-67 assessment in sporadic medullary thyroid carcinoma: a useful tool for patient risk stratification[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(6): 971–976. doi:10.1530/EJE-11-0079.
- [38] Saglietti C, La Rosa S, Sykietis GP, et al. Expression of Prox1 in medullary thyroid carcinoma is associated with chromogranin A and calcitonin expression and with Ki-67 proliferative index, but not with prognosis[J]. *Endocr Pathol*, 2019, 30(2): 138–145. doi: 10.1007/s12022-019-9576-5.
- [39] 冯佳佳, 王家东. 甲状腺髓样癌中Ki-67和降钙素的表达及临床意义[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(24):1921–1924. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.24.004.
- Feng JJ, Wang JD. Expression and clinical significance of Ki-67 and calcitonin in medullary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2014, 28(24):1921–1924. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.24.004.
- [40] 叶柳青, 朱慧能, 丁金旺, 等. Ki-67增殖指数在评估甲状腺髓样癌淋巴结转移及预后中的临床价值[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2023, 30(6):355–359. doi:10.16066/j.1672-7002.2023.06.004.
- Ye LQ, Zhu HN, Ding JW, et al. Clinical value of Ki-67 in the evaluation of lymph node metastasis and prognosis of medullary thyroid carcinoma[J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2023, 30(6): 355–359. doi: 10.16066/j. 1672-7002.2023.06.004.
- [41] 蓝东媛, 杨明宇, 迟昊, 等. Ki-67增殖指数联合血清Ctn对甲状腺髓样癌预后的临床预测价值[J]. *中华内分泌外科杂志:中英文*, 2025, 19(4): 514–520. doi: 10.3760/cma.j.cn115807-20250429-00116.
- Lan DY, Yang MY, Chi H, et al. Clinical predictive value of Ki-67 proliferation index combined with serum Ctn for prognosis of medullary thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Endocrine Surgery*, 2025, 19(4): 514–520. doi: 10.3760/cma.j.cn115807-20250429-00116.
- [42] Rai V, Saha A, Mehta S, et al. International medullary thyroid carcinoma grading system: an Indian tertiary care centre experience[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2024, 281(3): 1571–1579. doi:10.1007/s00405-023-08341-x.
- [43] Prete A, Torregrossa L, Gambale C, et al. The usefulness of the international grading system in the management of sporadic medullary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2025, 35(4): 387–396. doi:10.1089/thy.2024.0444.
- [44] Censi S, Galuppini F, Clausi C, et al. Tumor grade and molecular characteristics associated with survival in sporadic medullary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2024, 34(2): 177–185. doi:10.1089/thy.2023.0482.
- [45] Ni J, Zhang X, Liu Y, et al. A comparison of the predictive value of international medullary thyroid carcinoma grading system (IMTCGS) with that of other risk factors in a Chinese medullary thyroid carcinoma cohort[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2025, 102(5): 589–599. doi:10.1111/cen.15195.
- [46] Aksoy YA, Xu B, Viswanathan K, et al. Novel prognostic nomogram for predicting recurrence-free survival in medullary thyroid carcinoma[J]. *Histopathology*, 2024, 84(6): 947–959. doi: 10.1111/his.15141.
- [47] Torricelli F, Santandrea G, Botti C, et al. Medullary thyroid carcinomas classified according to the international medullary carcinoma grading system and a surveillance, epidemiology, and end results-based metastatic risk score: a correlation with genetic profile and angioinvasion[J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(9):100244. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100244.
- [48] Williams JF, Zhao M, Najdawi F, et al. Grading of medullary thyroid carcinoma: an interobserver reproducibility study[J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(3):371–377. doi:10.1007/s12022-022-09718-0.
- [49] Jovanović B, Mayer IA, Mayer EL, et al. A randomized phase II neoadjuvant study of cisplatin, paclitaxel with or without everolimus in patients with stage II/II triple-negative breast cancer (TNBC): responses and long-term outcome correlated with increased frequency of DNA damage response gene mutations, TNBC subtype, AR status, and Ki-67[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15):4035–4045. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3055.

- [50] Quidville V, Segond N, Tebbi A, et al. Anti-tumoral effect of a celecoxib low dose on a model of human medullary thyroid cancer in nude mice[J]. Thyroid, 2009, 19(6): 613–621. doi: 10.1089/thy.2008.0194.
- [51] Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(2):239–246. doi:10.1530/EJE-07-0667.
- [52] Nigam A, Xu B, Spanheimer PM, et al. Tumor grade predicts for calcitonin doubling times and disease-specific outcomes after resection of medullary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2022, 32(10): 1193–1200. doi:10.1089/thy.2022.0217.
- [53] 王苏, 方其根, 崔萌. 降钙素阴性甲状腺髓样癌临床分析[J]. 河南医学研究, 2023, 32(22): 4083–4087. doi: 10.3969/j.issn.1004-437X.2023.22.013.
- Wang S, Fang QG, Cui M. Clinical Analysis of Calcitonin-Negative Medullary Thyroid Carcinoma[J]. Henan Medical Research, 2023, 32(22):4083–4087. doi:10.3969/j.issn.1004-437X.2023.22.013.
- [54] Pennelli G, Galuppini F, Barollo S, et al. The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma[J]. Hum Pathol, 2015, 46(1):50–57. doi:10.1016/j.humpath.2014.09.006.
- [55] Herac M, Niederle B, Raderer M, et al. Expression of somatostatin receptor 2A in medullary thyroid carcinoma is associated with lymph node metastasis[J]. APMIS, 2016, 124(10): 839–845. doi: 10.1111/apm.12584.
- [56] Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, et al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2013, 23(3): 294–300. doi: 10.1089/thy.2012.0236.
- [57] Jovanovic R, Kostadinova-Kunovska S, Janevska V, et al. Novel RET mutations in macedonian patients with medullary thyroid carcinoma: genotype-phenotype correlations[J]. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2015, 36(1):93–107.
- [58] Romei C, Ramone T, Mulè C, et al. RET mutated C-cells proliferate more rapidly than non-mutated neoplastic cells[J]. Endocr Connect, 2021, 10(2):124–130. doi:10.1530/EC-20-0589.
- [59] Pezzani R, Bertazza L, Cavedon E, et al. Novel prognostic factors associated with cell cycle control in sporadic medullary thyroid cancer patients[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 9421079. doi: 10.1155/2019/9421079.
- [60] Regazzo D, Bertazza L, Galletta E, et al. The GIP/GIPR axis in medullary thyroid cancer: clinical and molecular findings[J]. Endocr Relat Cancer, 2022, 29(5):273–284. doi:10.1530/ERC-21-0258.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 蓝东媛, 杨明宇, 迟昊, 等. Ki-67在甲状腺髓样癌分级与全程管理中的临床价值[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(11): 2433–2441. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250153

Cite this article as: Lan DY, Yang MY, Chi H, et al. Clinical value of Ki-67 in the grading and comprehensive management of medullary thyroid carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(11):2433–2441. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250153

本刊2026年各期重点内容安排

本刊2026年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 1 期 肝脏外科临床与实验研究

第 2 期 胆道外科临床与实验研究

第 3 期 胰腺外科临床与实验研究

第 4 期 胃肠肿瘤、减重代谢外科基础与临床研究

第 5 期 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究

第 6 期 血管外科临床与实验研究

第 7 期 肝脏肿瘤基础与临床研究

第 8 期 胆道肿瘤基础与临床研究

第 9 期 胰腺肿瘤基础与临床研究

第 10 期 疝与腹壁外科临床与基础研究

第 11 期 甲状腺肿瘤基础与临床研究

第 12 期 血管外科基础与临床研究

中国普通外科杂志编辑部