

Г.Є. Читаєва

Рівень експресії Ki-67 як індикатор метастатичного ураження при нейроендокринних новоутвореннях легені

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Одержано 12.12.2022

Прийнято до друку 27.12.2022

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.47-3.29448

Мета: визначити потенційну практичну цінність рівня експресії маркера Ki-67 як індикатора метастатичного ураження при нейроендокринних новоутвореннях (НЕН) легені. **Об'єкт і методи дослідження.** Проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження FFPE-блоків (біопсійний та операційний матеріал), отриманих від 113 пацієнтів з НЕН бронхо-легеневої локалізації. Рівень експресії Ki-67 за відсутності та за наявності регіонарних і віддалених метастазів оцінено за допомогою критерію Крускала — Уолліса з поправкою Холма — Бонферроні. ROC-криву використано для визначення «критичного» рівня експресії Ki-67 як критерію ймовірного поширеного метастатичного ураження лімфатичних вузлів на момент встановлення діагнозу НЕН легені. **Результати.** Виявлено статистично значущий зв'язок між Ki-67 і наявністю регіонарних метастазів. Рівень експресії Ki-67 $\geq 18\%$ можна вважати індикатором поширеного ураження лімфатичних вузлів (середостіння, голови та шиї, надключичних, пахвових та інших локалізацій) на момент встановлення діагнозу НЕН легені. **Висновки.** Рівень експресії Ki-67 $\geq 18\%$ має викликати настороженість клініцистів, оскільки з високою ймовірністю може свідчити про наявність поширеного метастатичного ураження лімфатичних вузлів, що зазвичай є свідченням несприятливого прогнозу при НЕН легені.

Ключові слова: нейроендокринні новоутворення легені; грейдінг; метастатичне ураження; імуногістохімія; рівень експресії Ki-67.

ВСТУП

Нейроендокринні новоутворення (НЕН) бронхо-легеневої локалізації — група гетерогенних, досить рідкісних пухлин (понад 27% у структурі НЕН різних локалізацій і близько 2% у структурі первинних пухлин легені), однак частота їх виявлення за останні 30 років хоч і повільно, але невпинно збільшується [1–3]. НЕН легені поділяють на 4 гістологічні підтипи: високодиференційований типовий карциноїд (typical carcinoid — TC); помірнодиференційований атиповий карциноїд (atypical carcinoid — AC); низькодиференційовані агресивні крупноклітинна (large cell neuroendocrine carcinoma — LCNEC) і дрібноклітинна (small cell lung cancer — SCLC) нейроендокринні карциноми (НЕК) [4]. Розподіл на високо- і помірнодиференційовані нейроендокринні пухлини легені та низькодиференційовані НЕК, що швидко прогресують, здійснюється з урахуванням мітотичної активності (мітотичний індекс, індекс проліферації Ki-67) і вогнищ некрозу (рис. 1).

Однак під час грейдінгу виникають певні труднощі, оскільки морфологічні характеристики різних типів НЕН легені частково «перекриваються», крім того, рутинна гістологічна (гематоксилін-еозин) діагностика низькодиференційованих НЕК значно ускладнена, тому для встановлення коректного діагнозу, у тому числі диференційного, обов'язковим є використання імуногістохімічного (ІГХ) дослідження. Ki-67 (крім маркерів нейроендокринного диференціювання) є ключовим параметром ІГХ дослідження при НЕН легені.

Основна діагностична роль Ki-67 полягає в розмежуванні карциноїдів і низькодиференційованих НЕК, особливо за умов недостатньої кількості матеріалу для дослідження (малі або crushed біопсії). Оцінка проліферативної активності за Ki-67 — набагато більш зручний і точний метод, ніж підрахунок мітозів, оскільки Ki-67 охоплює більшу частину мітотичного циклу (G1—S—G2-фази) і може «висвітити» проліферувальні клітини за відсутності фігур мітозу [6, 7]. Ki-67 є обов'язковим критерієм грейдінгу НЕН легені (оскільки саме ступінь диференціювання вважається основним прогностичним критерієм у хворих з НЕН бронхо-легеневої локалізації) [8, 9].

Останніми роками класифікація НЕН легені, особливо критерії грейдінгу, а також термінологія зазнали певних змін, що інколи зумовлює певні непорозуміння між патологами і клініцистами. Ki-67 з допоміжного діагностичного критерію став обов'язковим, базовим, але його рівні, за якими проводиться розмежування TC і AC, а також AC і низькодиференційованих НЕК легені також неодноразово змінювалися, що спричиняє неузгодженість результатів і так нечисленних досліджень. Однак Ki-67 залишається «золотим стандартом» діагностики, в тому числі диференційної, між різними гістологічними підтипами НЕН легені. Визначення рівня експресії Ki-67 — широко використовуваний і добре відтворений метод. У багатьох дослідженнях вивчають додаткову діагностичну і прогностичну цінність цього ІГХ-маркера [4, 7, 9].

Значну кількість аспектів клінічної поведінки нейроендокринних пухлин різної локалізації наразі вивчено недостатньо, зокрема, метастатичний патерн, але, за даними літератури, метастатичне ураження лімфатичних вузлів є несприятливим прогностичним чинником [10–14]. За даними різних досліджень, на момент встановлення діагнозу НЕН легені метастази наявні щонайменше у 36–43% пацієнтів [2, 15, 16]. І хоча TC і AC вважаються набагато менш агресивними, ніж НЕК легені, при них також виявляють регіонарні та віддалені метастази [17, 18].

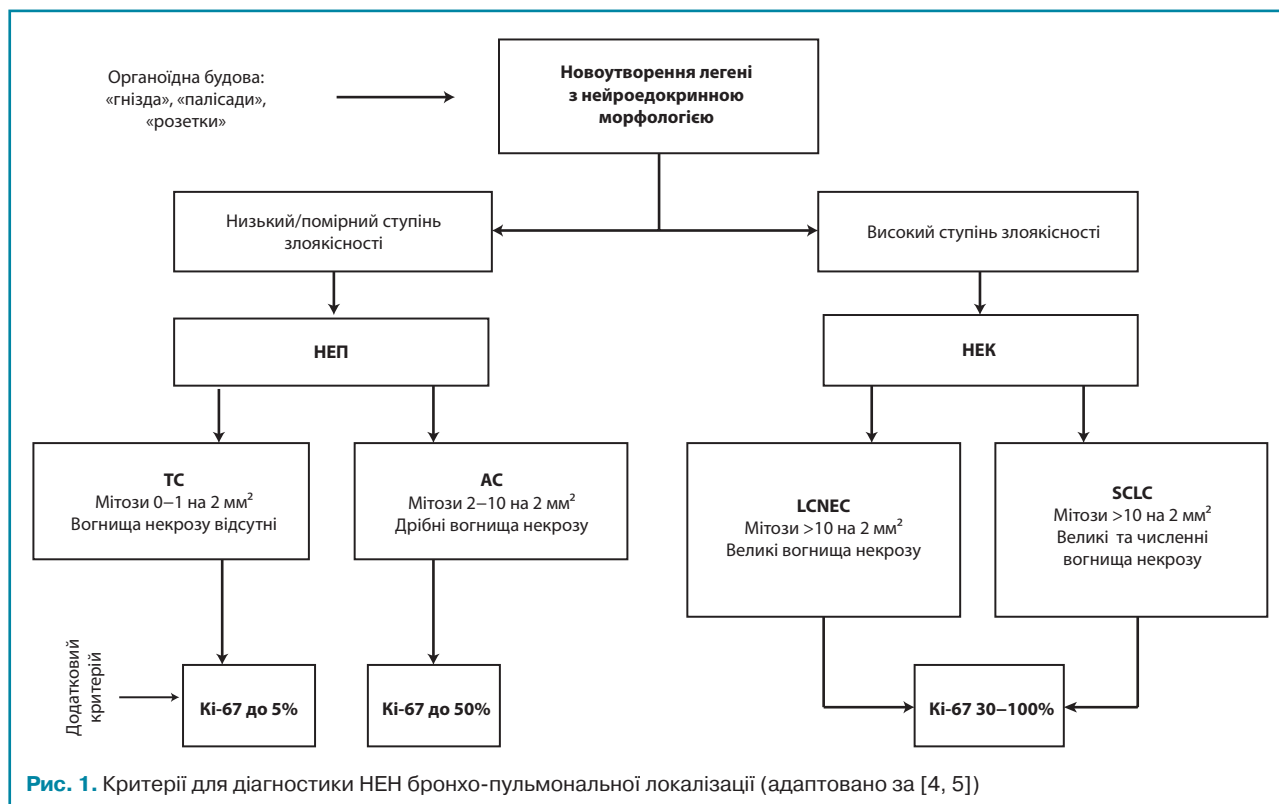
Мета дослідження — визначити потенційну цінність рівня експресії маркера Ki-67 як індикатора метастатичного ураження на момент встановлення діагнозу НЕН легені.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено ретроспективно-проспективне дослідження із залученням FFPE-блоків НЕН бронхо-легеневої локалізації, отриманих від 113 хворих (до призначення терапії), яких лікували в Київському міському клінічному онкологічному центрі в період 2010–2020 рр.

Вік хворих — від 19 до 77 років, у середньому — $61,5 \pm 11,8$ року. Співвідношення чоловіки:жінки — 4,13:1.

Дослідження проведено на матеріалі 36 резекцій і 77 біопсій, 42 (54,5%) з яких були дрібними. У всіх випадках проведено гістологічне та ІГХ-дослідження з використанням світлового



мікроскопа Carl Zeiss® Primo Star з фотофіксацією. Результати досліджень було оцінено двома різними патологами. Для уточнення клінічного перебігу захворювання, знахідок під час комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії (наявність регіонарних і віддалених вогнищ метастатичного ураження тощо) використано дані записів у медичній документації пацієнтів.

Проведення дослідження погоджене з Комітетом з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол від 18 січня 2019 р. № 118).

Зразки НЕН легені мали характерну органойдну будову: «гнізда», «розетки», трабекули та експресували один або декілька нейроендокринних маркерів (ChrA, Syn або CD56).

Для визначення рівня експресії маркера Ki-67 використовували моноклональне антитіло анти Ki-67, клон MIB-1 (Dako, USA). Позитивною ІГХ-реакцією на Ki-67 вважали ядерне забарвлення клітин пухлини. У кожному зразку досліджено 5 мікроскопічних полів при збільшенні $\times 200$, у кожному з полів зору оцінювали 100 пухлинних клітин для визначення інтенсивності забарвлення та відсотка позитивних клітин.

Усі розрахунки здійснено за допомогою Microsoft Excel. Статистичний аналіз проведено з використанням Program EZR 1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Під час проведення дослідження використані непараметричні методи статистики. Для визначення рівня експресії Ki-67 за відсутності та за наявності регіонарних і віддалених

метастазів використано критерій Крускала — Уолліса з поправкою Холма — Бонферроні. ROC-криву застосовано для визначення цінності рівня експресії Ki-67 як індикатора ймовірного поширеного метастатичного ураження лімфатичних вузлів на момент встановлення діагнозу НЕН легені.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень експресії Ki-67 у вибірці становив від 2 до 100%. Градація спостережень за Grade здійснена за рівнем експресії Ki-67 згідно з класифікацією BOOЗ, 2021 [5]: Ki-67 $\leq 5\%$ — Grade 1 (TC), Ki-67 5–30% — Grade 2 (AC), Ki-67 30–100% — Grade 3 (LCNEC і SCLC).

На момент встановлення діагнозу НЕН легені регіонарні метастази виявлено у 74 (65,49%) хворих. При цьому ізольоване ураження перибронхіальних та інтрапульмональних лімфатичних вузлів відзначено лише у 2 (1,77%) випадках, ураження медіастінальних лімфатичних вузлів — у 45 (39,82%), лімфатичних вузлів голови та шиї, надключичних, пахвових і віддалених локалізацій — у 27 (23,89%); у 6 (5,31%) хворих встановлено попередній клінічний діагноз «лімфома». У 19 (16,81%) спостереженнях вибірки інформація про ураження лімфатичних вузлів відсутня.

У 43 (38,05%) пацієнтів виявлено віддалені метастази, майже у третині випадків (14 спостережень) вони були множинними.

Основні характеристики вибірки представлені в табл. 1.

Приклади ІГХ-дослідження рівнів експресії Ki-67 наведені на рис. 2–5.

Таблиця 1. Основні характеристики вибірки

Показник	НЕН бронхо-легеневої локалізації (n=113)			
	Grade 1 TC	Grade 2 AC	Grade 3 LCNEC	Grade 3 SCLC
Кількість спостережень, n (%)	9 (7,96)	40 (35,40)	20 (17,70)	44 (38,94)
Чоловіки/жінки	6/3	29/11	17/3	39/5
Вік хворих, років	56,8 ДІ 95% (46,1–67,5)	53,4 ДІ 95% (48,8–58,1)	62,7 ДІ 95% (59,7–65,8)	63,2 ДІ 95% (60,7–65,7)
Рівень експресії Ki-67, %	4,1 ДІ 95% (3,3–4,9)	15,8 ДІ 95% (14,1–17,4)	54,4 ДІ 95% (45,5–63,2)	63,4 ДІ 95% (58,5–68,2)

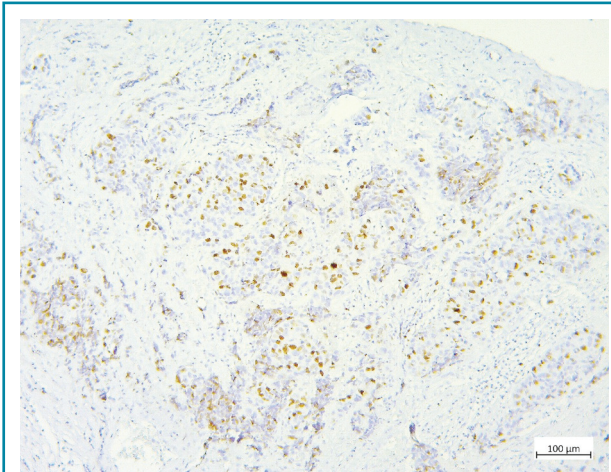


Рис. 2. Мікрофото. ІГХ. Рівень експресії Ki-67 — 25%, вогнищеве нерівномірне помірно інтенсивне ядерне забарвлення в тканині НЕН легені Grade 2, АС. Хворий П., 57 років; T4N2M1, стадія IVB (з ураженням лімфатичних вузлів середостіння, печінки, надниркової залози справа), $\times 200$

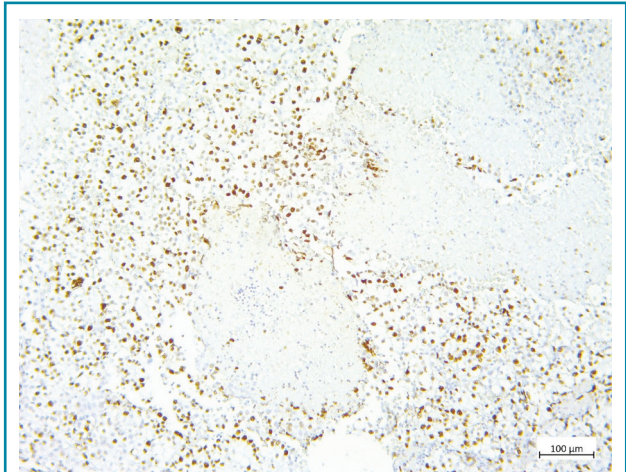


Рис. 4. Мікрофото. ІГХ. Рівень експресії Ki-67 — 65%, дифузне інтенсивне ядерне забарвлення в тканині НЕН легені Grade 3, SCLC. Хворий Ш., 63 роки, T4N2M0, стадія IIIB (ураження лімфатичних вузлів середостіння), $\times 200$

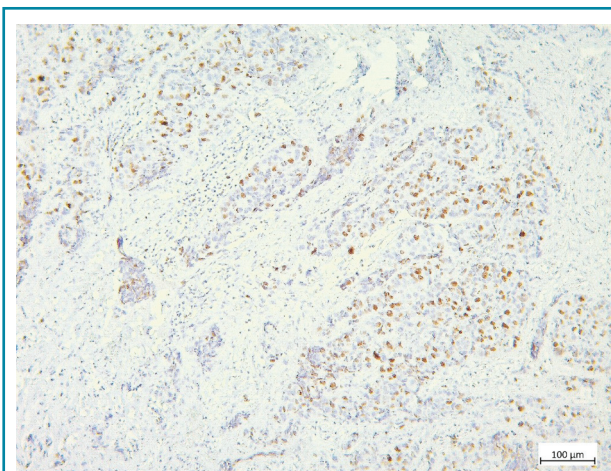


Рис. 3. Мікрофото. ІГХ. Рівень експресії Ki-67 — 35%, вогнищеве, нерівномірне помірно інтенсивне ядерне забарвлення в тканині НЕН легені Grade 3, LCNEC. Хворий М., 70 років; T3N2M0, стадія IIIB (з ураженням лімфатичних вузлів середостіння), $\times 200$

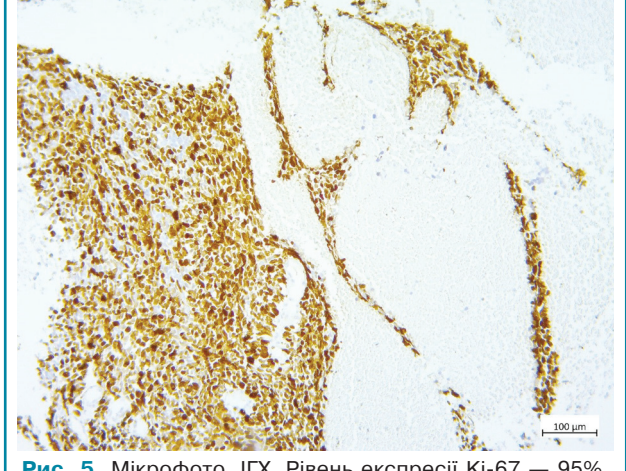


Рис. 5. Мікрофото. ІГХ. Рівень експресії Ki-67 — 95%, дифузне інтенсивне ядерне забарвлення в тканині НЕН легені Grade 3, SCLC. Хворий Т., 51 рік; T4N3M1c, стадія IVB (з ураженням лімфатичних вузлів середостіння, надключичних і з віддаленими метастазами у контралатеральній легені, печінці, хребцях), $\times 200$

Для перевірки приналежності вибірки до нормальної генеральної сукупності використано критерій Шапіро — Уїлка. Розподіл даних відрізнявся від нормального ($p=0,117$). Ми поєднали випадки за відсутності ураження лімфатичних вузлів та за ізольованого ураження перибронхіальних та інтрапульмональних лімфатичних вузлів у групу «мінімальні ураження» (N0). Під час обробки результатів дослідження використано методи непараметричної статистики (рис. 6, табл. 2, 3).

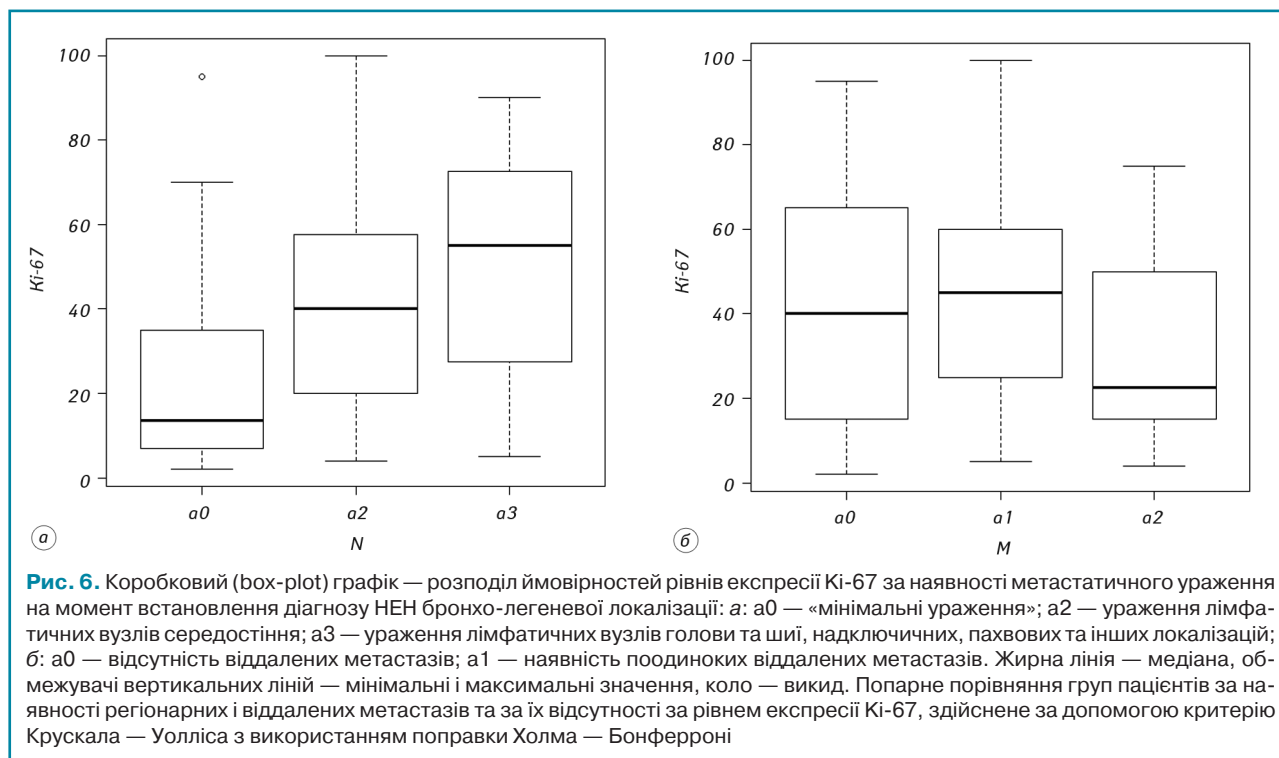
Для визначення рівня експресії Ki-67 як індикатора поширеного ураження лімфатичних вузлів на момент встановлення діагнозу НЕН бронхо-легеневої локалізації використано ROC-криву. «Порогове значення» Ki-67 — 18%, 95% довірчий інтервал (ДІ) 15–51,9%. Рівень експресії Ki-67 $\geq 18\%$ можна вважати індикатором ймовірного поширеного ураження лімфатичних вузлів (середостіння, голови та шиї, надключичних, пахових та інших локалізацій). Ця модель визнана хорошою (AUC=0,75, специфічність методу — 70%, чутливість — 82,4%) (рис. 7).

НЕН бронхо-легеневої локалізації — досить рідкісні гетерогенні новоутворення, зі «стертими», неспецифічними

клінічними проявами; незважаючи на досягнення сучасної медицини, зазвичай їх виявляють на поширеній стадії.

Дотепер серед лікарів і дослідників точаться дискусії щодо нюансів грейдингу НЕН бронхо-легеневої локалізації, що мають неабияке клінічне і прогностичне значення. Класифікація НЕН легені зазнала кількох переглядів упродовж останніх 20 років і була остаточно відокремлена від класифікації НЕН шлунково-кишкового тракту; в останню її версію як обов'язковий, базовий, критерій включено рівень експресії Ki-67. Ki-67 вважається «золотим стандартом» діагностики в патоморфології, визначення його рівня є достовірнішим і набагато простішим, ніж підрахунок мітотичного індексу, добре відтворюваним і незамінним у разі оцінки малих біопсій (які становлять велику частку матеріалу при НЕН легені).

На сьогодні проведено чимало досліджень з метою визначення додаткової діагностичної та прогностичної цінності рівня експресії маркера Ki-67 у НЕН легені, проте їх результати нерідко є суперечливими через невелику вибірку, різні варіанти грейдингу, використання різних методів дослідження. Додаткові неузгодженості зумовлені кількарізковими змінами термінології та рівнів експресії Ki-67 для розмежування ТС і АС, та особливо АС і низькодиференційованих НЕК легені.



Таблиця 2. Рівень експресії Ki-67 за відсутності та за наявності метастатичного ураження лімфатичних вузлів на момент встановлення діагнозу НЕН бронхо-легеневої локалізації

Показник	Кількість спостережень (n=94)			p
	22 (23,40%)	45 (47,87%)	27 (28,72%)	
Ki-67, %	Групи ураження лімфатичних вузлів, міжквартильний інтервал (QI–QIII)			<0,005
	N0	N2	N3	
	13,5 (8,0–30,0) ^{2,3}	40,0 (20,0–57,5) ⁰	55,0 (7,5–7,5) ⁰	

Примітка. Група N0 — група «мінімальних уражень»; група N2 — ураження медіастінальних лімфатичних вузлів; група N3 — ураження лімфатичних вузлів голови та шиї, надключичних, пахвових і віддалених локалізацій. Виявлені статистично значущі відмінності між групами N0 і N2 ($p=0,001$), N0 і N3 ($p=0,066$); відмінності між групами N2 і N3 не були статистично значущими ($p=0,117$).

Таблиця 3. Рівень експресії Ki-67 за відсутності та за наявності віддалених метастазів на момент встановлення діагнозу НЕН бронхо-легеневої локалізації

Показник	Кількість спостережень (n=113)			p
	70 (61,95%)	29 (25,66%)	14 (12,39%)	
Ki-67, %	Групи ураження лімфатичних вузлів, міжквартильний інтервал (QI–QIII)			>0,005
	M0	M1	M2	
	40,0 (15,0–65,0)	45,0 (25,0–60,0)	23,5 (15,0–46,75)	

Примітка. Група M0 — віддалені метастази відсутні; група M1 — наявні поодинокі віддалені метастази; група M2 — віддалені метастази множинних локалізацій. Відмінності рівнів експресії Ki-67 між групами M0 і M1 виявилися статистично значущими ($p=0,0003$), однак відмінності між групами M0 і M2 ($p=0,451$), M1 і M2 не були статистично значущими ($p=0,278$).

Одним з несприятливих прогностичних чинників при НЕН різних локалізацій є наявність і поширеність метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Щонайменше у третини хворих на момент встановлення діагнозу НЕН легені наявні регіонарні метастази, і хоча ТС і АС вважаються низько і помірно агресивними пухлинами, вони також здатні до метастазування.

За даними нашого дослідження, не виявлено статично значущого зв'язку між рівнем експресії Ki-67 та наявністю віддалених метастазів, що може бути зумовлене як невеликим розміром вибірки, так і тим, що навіть при ТС ($Ki \leq 5\%$) у хворих виявляли як поодинокі (печінка), так і множинні (контралатеральна легеня, головний мозок) віддалені метастази.

Однак рівень експресії Ki-67 при НЕН легені може бути використаний як індикатор імовірного ураження лімфатичних вузлів середостіння, голови та шиї, надключичних, пахвових та інших віддалених локалізацій (хороша ROC-крива; AUC 0,75; специфічність методики — 70%, чутливість — 82,4%). Рівень Ki-67 $\geq 18\%$ свідчить про високу ймовірність поширеного

ураження лімфатичних вузлів. Визначений нами «критичний» рівень експресії Ki-67 $\geq 18\%$ не є високим і «вкладається» у показники Grade 2 (від 5 до 30%), але має викликати певну настороженість клініцистів щодо ймовірної поширеності патологічного процесу, що зазвичай є свідченням несприятливого прогнозу.

ВИСНОВКИ

За результатами проведеного дослідження встановлено, що рівень експресії Ki-67 $\geq 18\%$ з високою ймовірністю може свідчити про наявність поширеного метастатичного ураження лімфатичних вузлів на момент встановлення діагнозу НЕН легені, що опосередковано вказує на несприятливий прогноз.

Потрібні подальші проспективні дослідження для більш акуратної оцінки «критичного» рівня Ki-67 та прогностичного значення метастатичного ураження лімфатичних вузлів у пацієнтів при НЕН бронхо-легеневої локалізації.

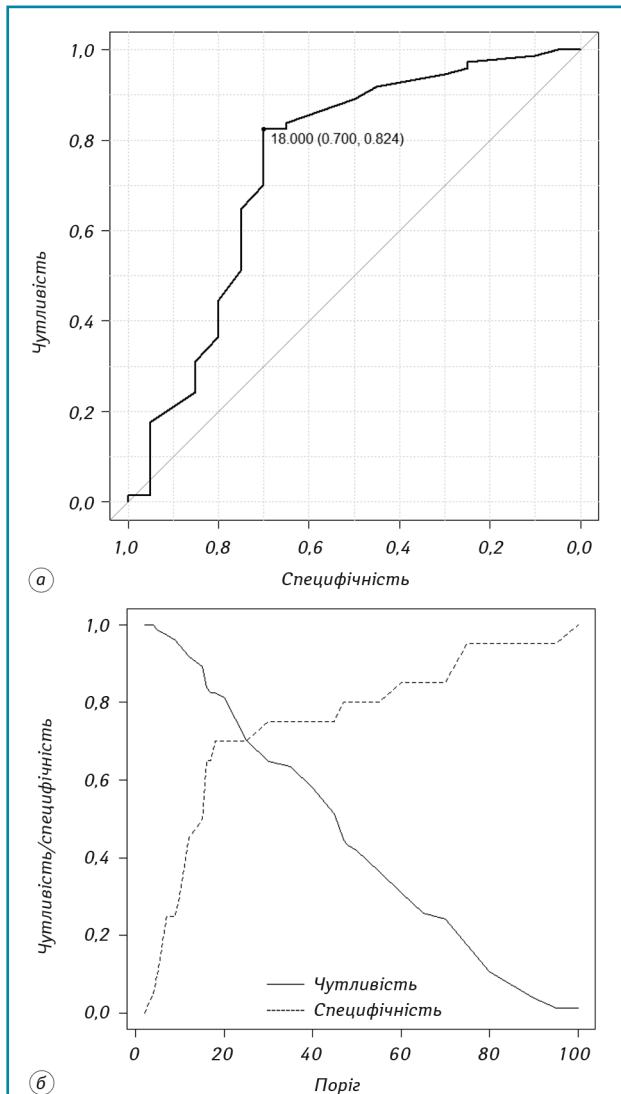


Рис. 7. А — хороша ROC-крива ($AUC=0,75$): діагностична модель поширеного ураження лімфатичних вузлів залежно від рівня експресії Ki-67 на момент встановлення діагнозу НЕН бронхо-легеневої локалізації; б — чутливість і специфічність методики використання рівня експресії Ki-67 як індикатора поширеного ураження лімфатичних вузлів на момент встановлення діагнозу НЕН легені (специфічність методу — 70%, чутливість — 82,4%)

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Savu, C., Melinte, A., Diaconu, C., Stiru, O., Gherghiceanu, F., Tudorica, S. D. O., ... Bacalbasa, N. (2022). Lung neuroendocrine tumors: a systematic literature review (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(2), 176. doi: 10.3892/etm.2021.11099.
2. Hermans, B. C. M., de Vos-Geelen, J., Derks, J. L., Latten, L., Liem, I. H., van der Zwan, J. M., ... Dingemans, A.-M. C. (2021). Unique metastatic patterns in neuroendocrine neoplasms of different primary origin. *Neuroendocrinology*, 111(11), 1111–1120. doi: 10.1159/000513249.
3. Randhawa, S., Trikalinos, N., & Patterson, G. A. (2021). Neuroendocrine tumors of the lung. *Thoracic Surgery Clinics*, 31(4), 469–476. doi: 10.1016/j.thorsurg.2021.05.005.
4. Metovic, J., Barella, M., Bianchi, F., Hofman, P., Hofman, V., Rummelink, M., ... Pelosi, G. (2021). Morphologic and molecular classification of lung neuroendocrine neoplasms. *International Journal of Pathology*, 478(1), 5–19. doi: 10.1007/s00428-020-03015-z.
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. (Eds.) (2021). *Thoracic Tumours. WHO Classification of Tumours* (5th ed.). Lyon: IARC. P. 127–150.
6. Garg, R., Bal, A., Das, A., Singh, N., & Singh, H. (2019). Proliferation marker (Ki67) in sub-categorization of neuroendocrine tumours of the lung. *Türk Patoloji Dergisi*, 35(1), 15–21. doi: 10.5146/tpath.2018.01436.
7. Marchevsky, A. M., Hendifar, A., & Walts, A. E. (2018). The use of Ki-67 labeling index to grade pulmonary well-differentiated neuroendocrine neoplasms: current best evidence. *Modern Pathology*, 31(10), 1523–1531. doi: 10.1038/s41379-018-0076-9.
8. Nicholson, A. G., Tsao, M. S., Beasley, M. B., Borczuk, A. C., Brambilla, E., Cooper, W. A., ... Travis, W. D. (2022). The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*, 17(3), 362–387. doi: 10.1016/j.jtho.2021.11.003.
9. Jackson, A. S., Rosenthal, A., Cattoni, M., Bograd, A. J., Farivar, A. S., Aye, R. W., ... Louie, B. E. (2020). Staging system for neuroendocrine tumors of the lung needs to incorporate histologic grade. *The Annals of Thoracic Surgery*, 109(4), 1009–1018. doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.09.053.
10. Hendifar, A. E., Marchevsky, A. M., & Tuli, R. (2017). Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(3), 425–436. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2222.
11. Oronsky, B., Patrick, C. M., Morgensztern, D., & Carter, C. A. (2017). Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*, 19(12), 991–1002. doi: 10.1016/j.neo.2017.09.002.
12. Garcia-Fontan, E.-M., Canizares-Carretero, M.-A., Blanco-Ramos, M., Matilla-Gonzalez, J.-M., Carrasco-Rodriguez, R., Barreiro-Morandeira, F., Garcia-Yuste, M. (2021). Prognostic significance of histopathological factors in survival and recurrence of atypical carcinoid tumours. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 32(6), 904–910. doi: 10.1093/icvts/ivab026.
13. Liang, Wang, Xuejun, Dou, Tao, Liu, Weiqiang, Lu, Yunlei, Ma, & Yue, Yang (2018). Tumor size and lymph node metastasis are prognostic markers of small cell lung cancer in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*, 97(31), e11712. doi: 10.1097/MD.00000000000011712.
14. Kneuert, P. J., Kamel, M. K., Stiles, B. M., Lee, B. E., Rahouma, M., Harrison, S. W., ... Port, J. L. (2018). Incidence and prognostic significance of carcinoïd lymph node metastases. *The Annals of Thoracic Surgery*, 106(4), 981–988. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.05.044.
15. Pathipati, M. P., Yohannan, T. K., Tian, L., Hornbacker, K., Benson, J. A., Berry, G. J., ... Padda, S. K. (2021). Examination of factors associated with lymph node metastases in lung carcinoids: Results from a single institution retrospective cohort study. *Lung Cancer*, 154, 186–194. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.01.017.
16. Darba, J., & Marsa, A. (2019). Exploring the current status of neuroendocrine tumours: a population-based analysis of epidemiology, management and use of resources. *BMC Cancer*, 19(1), 1226. doi: 10.1186/s12885-019-6412-8.
17. Spurgeon, L., Jones, J., Lewis, A., Rammohan, K., Shaheen, F., Weaver, J., ... Mansoor, W. (2022). The occurrence and associated risk factors of brain metastases in well differentiated grade 1 and 2 bronchial neuroendocrine tumours: a single centre retrospective analysis of 280 patients. *Journal of Neuroendocrinology*, 34(7), e13180. doi: 10.1111/jne.13180.
18. Jiandong, Zhang, Qiongjie, Yu, Yi, He, Tingting, Hu, Kun, Chen, Zhihao, Yang, ... Zhifeng, He. (2021). The cancers-specific survival of metastatic pulmonary carcinoids and sites of distant metastasis: a population-based study. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 20, 15330338211036528. doi: 10.1177/15330338211036528.

Ki-67 expression rates as indicator of metastatic lesions in lung neuroendocrine neoplasms

H. Chytaieva

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Purpose: to estimate potential practical value of Ki-67 expression rates as indicator of metastatic lesions in lung neuroendocrine neoplasms (NENs). **Object and research methods.** Histological and immunohistochemical examination of FFPE blocks (biopsies and resections) obtained from 113 patients with bronchopulmonary NENs was performed. Ki-67 rates in absence and presence of regional and distant metastases were assessed using the Kruskal-Wallis test with the Holm-Bonferroni method. The ROC-curve was used to determine the «critical» Ki-67 rate as a criterion for probable widespread metastatic lesion of lymph nodes at the moment of lung NENs diagnosis. **Results.** Statistically significant relationship between Ki-67 rates and regional metastatic lesions was revealed. Ki-67 $\geq 18\%$ can be considered as indicator of widespread lesion of the lymph nodes (mediastinal, head and neck, supraclavicular, axillary and other locations) at the moment of lung NENs diagnosis. **Conclusions.** Ki-67 expression rates $\geq 18\%$ should cause the alertness of clinicians because of probable widespread metastatic lesion of the lymph nodes, which is usually an indication of an unfavorable prognosis in lung NENs.

Key words: lung neuroendocrine neoplasms; grading; metastatic lesion; immunohistochemistry; Ki-67 expression rates.

Адреса для листування:

Читаєва Галина Євгенівна

04201, Київ, просп. М. Рокоссовського, 4/208

E-mail: h.chytaieva@gmail.com

Тел.: +38 (067) 447-57-69

Correspondence:

Halyna Chytaieva

4/208 Rokossovsky Ave., Kyiv, 04201

E-mail: h.chytaieva@gmail.com

Phone: +38 (067) 447-57-69