

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-21-29>

Определение порогового значения индекса Ki-67 для прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов при раке желудка

Э.А. Ашимов^{1,2}, Д.А. Чичеватов³, В.В. Радовский¹, Е.А. Колесникова^{1,2}, С.А. Климин¹, С.В. Гамаюнов¹, В.Е. Загайнов^{1,2}, Н.М. Киселев^{1,2}

¹ ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603163 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

³ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 440071 Пенза, пр. Строителей, 37А

Контакты: Ашимов Эркин Абдиманопович ashimov-erkin@mail.ru

Поиск биологических маркеров для оценки метастатического поражения лимфатических узлов при раке желудка — одно из ключевых направлений в определении тактики лечения. Роль индекса Ki-67 как маркера клеточной пролиферации при раке желудка остается актуальной. Целью нашего исследования является определение порогового значения индекса Ki-67 при локализованном раке желудка для прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов. Ретроспективный анализ данных 154 больных раком желудка показал независимую и статистически значимую связь глубины инвазии опухоли Т ($p = 0,002$), степени дифференцировки G ($p = 0,010$), значения индекса Ki-67 ($p < 0,0001$) с метастатическим поражением лимфатических узлов. С помощью ROC анализа выявлено, что при значении Ki-67 больше или равно 45% получен оптимальный уровень чувствительности (84,2%), специфичности (55,9%) и точности (73,4%) метода AUC 0,738 ($p < 0,043$; 95% CI 0,654–0,823). При оценке общей выживаемости пациентов с индексом пролиферативной активности в опухоли Ki-67 больше 45% медиана составила 32 месяца [HR 2,2; 95% CI 1,2–3,9; $p = 0,005$], а при значении Ki-67 меньше 45% медиана общей выживаемости на сегодняшний день не достигнута.

Значение индекса Ki-67 $\geq 45\%$ является оптимальным пороговым значением для определения вероятности метастатического поражения лимфатических узлов при локализованном раке желудка.

Ключевые слова: рак желудка, метастатическое поражение лимфатических узлов, пролиферативный индекс Ki-67, прогнозирование, предикторы лимфатического поражения

Для цитирования: Ашимов Э.А., Чичеватов Д.А., Радовский В.В. и соавт. Определение порогового значения индекса Ki-67 для прогнозирования метастатического поражения лимфатических узлов при раке желудка. Злокачественные опухоли 2024;14(1):21–29. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-21-29>

Determination of the Ki-67 threshold value for predicting lymph nodes involvement in patients with gastric cancer

E. A. Ashimov^{1,2}, D. A. Chichevatov³, V. V. Radovsky¹, E. A. Kolesnikova^{1,2}, S. A. Klimin¹, S. V. Gamayunov¹, V. E. Zagaynov^{1,2}, N. M. Kiselev^{1,2}

¹ Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya str., Nizhnii Novgorod 603163, Russia;

² Privolzhsky Research Medical University; 10/1 sq. Minina i Pozharskogo, Nizhnii Novgorod 603950, Russia;

³ Regional Oncology Clinical Dispensary; 37A ave. Stroiteley, Penza 440071, Russia

Contact: Ashimov Erkin Abdimanapovich ashimov-erkin@mail.ru

The search for biological markers to assess metastatic involvement of the lymph nodes in gastric cancer is one of the key steps in determining treatment tactics. The role of Ki-67 as a marker of cell proliferation in gastric cancer remains relevant. The aim of our study is to determine the Ki-67 threshold value for predicting the lymph nodes metastases. A retrospective analysis of 154 patients with gastric cancer showed an independent and statistically significant relationship between the depth of tumor invasion T ($p = 0.002$), the differentiation grade G ($p = 0.010$), the value of the Ki-67 index ($p < 0.0001$) and metastatic involvement of the lymph nodes. Using ROC analysis we found that Ki-67 $\geq 45\%$ correlates with the optimal level of sensitivity (55.9%), specificity (84.2%) and accuracy (73.4%) of the method AUC 0.738 ($p < 0.043$; 95% CI 0.654–0.823). When evaluating the overall survival of patients

with Ki-67 > 45 %, we found that the median OS was 32 months [HR 2.2; 95 % CI 1.2–3.9; $p = 0.005$], while it was not reached in the group with Ki-67 < 45 %.

A Ki-67 level of ≥ 45 % is the optimal threshold for determining the likelihood of lymph node metastasis in gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, lymph node metastasis, Ki-67 proliferative index, prediction, lymph nodes predictors

For citation: Ashimov E.A., Chichevatov D.A., Radovsky V.V., et al. Determination of the Ki-67 threshold value for predicting lymph nodes involvement in patients with gastric cancer. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2024;14(1):21–29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-21-29>

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место по заболеваемости и четвертое по смертности среди всех злокачественных новообразований в мире [1]. В России показатель смертности от РЖ находится на 2-м месте, что связано с высокой агрессивностью опухолевого процесса, выявляемостью на поздних стадиях заболевания [3].

Одним из наиболее частых вариантов распространения опухолевого процесса при РЖ является лимфогенное метастазирование. Более 50% больных РЖ при первичной постановке диагноза уже имеют метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (РЛУ), что на 30% снижает показатели 5-летней выживаемости в данной группе пациентов [4–6]. Правильное стадирование опухолевого процесса является ключевым моментом в определении тактики специализированного лечения что приводит к повышению его эффективности. В современных рекомендациях американских, европейских, азиатских и российских онкологических сообществ предпочтение для оценки лимфатических узлов (ЛУ) отдают проведению мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием [7–10]. Критерием наличия вторично изменённых ЛУ по данным МСКТ является увеличение их размера более 10 мм в диаметре и патологическое контрастирование в артериальную и венозную фазы [11–13]. В тоже время в ряде исследований показано, что более 60% метастатически поражённых ЛУ при РЖ имеют размер менее 8 мм [13–15]. Комбинирование различных неинвазивных и инвазивных методов исследований — ПЭТ-КТ, МСКТ с контрастированием, эндо-УЗИ, биопсия сигнальных ЛУ — не увеличивают диагностическую ценность данных методик [16]. Ряд исследований показал, что молекулярные маркеры (APE1, p21ras, p53, nm23, KISS1, KAI1, BCL2) могут быть применимы для прогнозирования метастатического поражения РЛУ при РЖ, но их применение ограничено ввиду технических причин [17]. В связи с этим поиски дополнительных методов, являющихся предикторами метастатического поражения регионарных ЛУ, являются актуальными.

Индекс пролиферативной активности (ИПА) Ki-67 как маркер клеточной пролиферации впервые описан в 1983 году Йоханнесом Гердесом. Название произошло от названия города Киль в Германии, а номер 67 соответствует номеру клона в 96-луночном планшете. Ген,

кодирующий Ki-67, расположен на хромосоме 10q25-ter и состоит из 15 экзонов [18]. Это лабильный негистоновый ядерный белок, экспрессирующийся в активных фазах G1, S, G2 и M фазах клеточного цикла, который затем быстро катаболизируется в конце M фазы, поэтому его уровень снижается и не определяется в G0 и ранней G1 фазах [19]. Он исследуется посредством иммуногистохимического (ИГХ) анализа образца опухолевой ткани. Индекс Ki-67 отражает уровень пролиферативной активности опухолевых клеток и считается маркером агрессивности процесса. ИПА Ki-67 показал прогностическую значимость в диагностике распространенности опухолевого процесса в клинической практике при раке молочной железы, легкого, предстательной железы, шейки матки и центральной нервной системы [20–24]. Работы последних лет также демонстрируют связь уровня Ki-67 с плохим прогнозом у пациентов с локальной формой РЖ [25]. По причине отсутствия оптимального порогового значения Ki-67 полученные результаты ретроспективных исследований разнятся и противоречат друг другу [26–28].

Целью нашего исследования является определение порогового значения индекса Ki-67 для прогнозирования метастатического поражения РЛУ при РЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ стационарных медицинских карт 154 пациентов с диагнозом РЖ после радикального оперативного лечения в период с 2016 по 2019 гг. Медиана наблюдения 36 месяцев (в диапазоне от 1 до 82 месяцев). Критериями включения пациентов были: гистологически верифицированная аденокарцинома, перстневидно-клеточная карцинома желудка, наличие результата ИГХ исследования опухолевой ткани с определением индекса Ki-67.

Средний возраст пациентов составил $63,6 \pm 10,8$ (от 29 до 87) лет, при этом две трети пациентов 102 (66,3%) были мужского пола и старше 60 лет. По локализации опухолевого поражения желудка с одинаковой частотой встречались верхняя и нижняя трети желудка, что составило 36,4% и 32,5% соответственно. Клиническое стадирование и рестадирование онкологического процесса проводилось по классификации TNM UICC 8 издание (2017 г.). В исследуемой группе преобладали пациенты с аденокарци-

Таблица 1. Характеристики пациентов

Table 1. Patient characteristics

Характеристика пациентов n = 154	n (%)
Возраст	
≤60 лет	51 (33,1)
>60 лет	103 (66,9)
Пол	
Мужской	102 (66,3)
Женский	52 (33,7)
Гистологический тип	
Аденокарцинома	134 (87,0)
Перстневидноклеточная карцинома	20 (13,0)
Локализация	
Верхняя треть	56 (36,4)
Средняя треть	36 (23,4)
Нижняя треть	50 (32,5)
Субтотальная/тотальная	12 (7,7)
pT-статус	
T1a–b	20 (13,0)
T2	30 (19,5)
T3	48 (31,1)
T4a–b	56 (36,4)
pN-статус	
N0	59 (38,3)
N1	29 (18,8)
N2	19 (12,4)
N3a–b	47 (30,5)
pM-статус	
M0	144 (93,5)
M1	10 (6,5)
Стадия UICC 8 ed.	
IA–B	38 (24,7)
IIA–B	37 (24,0)
IIIA–C	69 (44,8)
IV	10 (6,5)
Grade	
G1	11 (7,1)
G2	32 (20,8)
G3	111 (72,1)
Her2/neu	
Позитивный	23 (15,0)
Негативный	131 (85,0)
Объем операции	
Гастрэктомия	106 (68,8)
Субтотальная резекция	48 (31,2)

номой (134; 87%), низкой степенью дифференцировки опухоли (111; 72,1%) и Her2/neu-негативным статусом (131; 85%).

Местнораспространенная форма T2 + N_{любоe} M0 РЖ диагностирована у 134 (87%) пациентов. У 95 (61,7%) было выявлено метастатическое поражение регионарных лим-

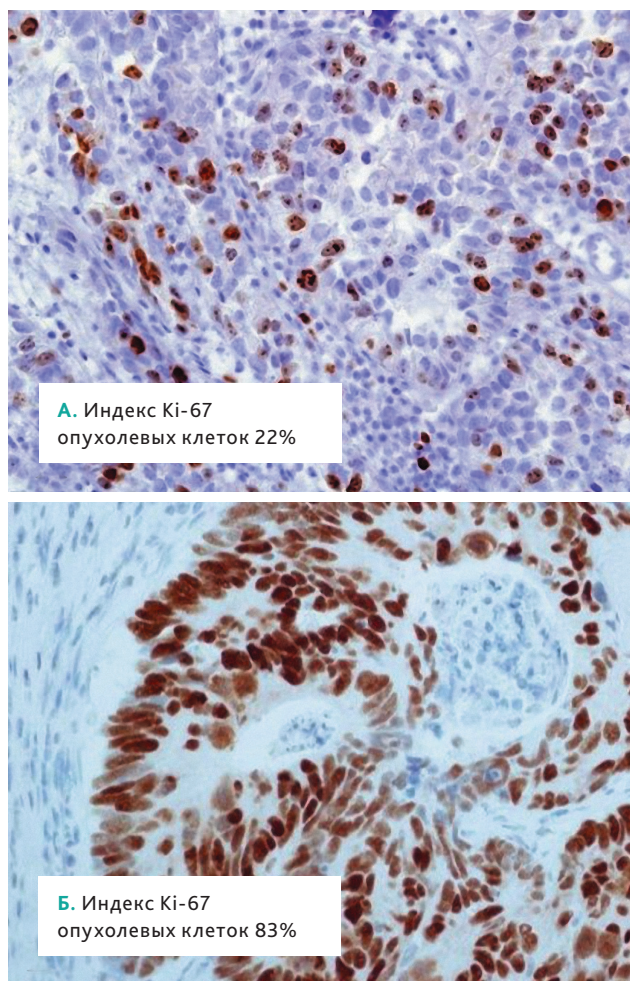


Рисунок 1. Иммунопозитивные клетки аденокарциномы желудка к Ki-67 (при 4-кратном увеличении)

Figure 1. Ki-67 immunopositive cells of gastric carcinoma (at 400 × magnification)

фатических узлов, при этом у 6 (3,9%) пациентов имело место поражение лимфатических узлов, классифицируемое как отдаленные метастазы. Предоперационное противоопухолевое лечение не проводилось. Всем пациентам выполнено радикальное оперативное лечение по стандартной методике с лимфодиссекцией в объеме D2, D2 + (8p, 12b, 13).

Средний послеоперационный койко-день составил $9,73 \pm 4,04$ (от 5 до 34 дней). Специфические осложнения в раннем послеоперационном периоде диагностированы у 7,1% пациентов, и 54 (49,1%) пациентам с послеоперационной патоморфологической стадией pT_{любоe} N1–3M0, pT3–4N0M0 проведена адъювантная химиотерапия.

ИГХ-ИССЛЕДОВАНИЕ

Для изучения пролиферативной активности опухолевых клеток использовались антитела фирмы CONIFORM Anti-Ki-67 (30–9) Rabbit Monoclonal Primary Antibody. Анализированы срезы готовых парафиновых блоков опухолевой ткани. Иммуногистохимическая реакция проводилась

Таблица 2. Бинарная логистическая регрессия для определения предикторов метастатического поражения РЛУ при аденокарциноме желудка

Table 2. Binary logistic regression to determine predictors of metastatic involvement of the lymph nodes in gastric adenocarcinoma

Переменные в уравнении	В	Средне-квадратичная ошибка	Вальд	p-value*	Exp (В)	95% CI для EXP (В)	
						Нижняя	Верхняя
Т-статус	0,678	0,221	9,392	0,002	1,969	1,277	3,038
Ki-67	1,740	0,436	15,956	0,0001	5,697	2,426	13,377
Her2	0,997	0,656	2,311	0,129	2,711	0,749	9,806
G-статус	1,059	0,414	6,550	0,010	2,883	1,281	6,485
Возраст	0,014	0,021	0,439	0,508	0,986	0,947	1,027
Пол	0,122	0,467	0,069	0,794	1,130	0,453	2,822
Морфология	0,668	0,575	1,351	0,245	1,950	0,632	6,017
Локализация	0,139	0,222	0,389	0,533	1,149	0,743	1,776
Константа	-5,536	1,928	8,248	0,004	0,004		

* Статистически значимо при $p < 0,05$

на автоматизированном аппарате Roche Ventana BenchMark с применением внешних контролей. За внешний контроль для антител Ki-67 принята по стандарту небная миндалиνα.

Оценивались только опухолевые клетки. Положительная реакция представляла собой окрашивание ядер коричневым цветом. Выбирали поле зрения с максимальным количеством окрашенных ядер — горячая точка, на большем увеличении (объектив $\times 40$, кратность увеличения $400\times$ Zeiss AXIO SCOPE. A1), где подсчитывали общее число опухолевых клеток (не менее 100) и количество иммунопозитивных клеток к Ki-67 с последующим вычислением индекса пролиферативной активности: число иммунопозитивных клеток, деленное на общее число опухолевых клеток умноженное на 100 и выраженное в процентах (рис. 1).

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Использовано программное обеспечение IBM SPSS Statistics v. 24.0. Закон распределения признаков оценен с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Применена бинарная логистическая регрессия для анализа связи между переменными, которые рассматривались в качестве предиктора (пол, возраст, локализация опухоли, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки (G), степень инвазии (T), Her2-статус, индекс Ki-67). Оценка достоверности различий между двумя независимыми переменными проводилась при помощи критерия χ^2 , U-теста Манна–Уитни, точных критериев Фишера. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. При помощи ROC-анализа выполнен расчёт чувствительности, специфичности и точности значений ИПА Ki-67 в качестве предиктора метастатического поражения РЛУ и определен оптимальный пороговый индекс Ki-67. Значимость теста оценивалась

показателем площади под кривой AUC. Прогностическая ценность порогового индекса Ki-67 для общей выживаемости пациентов оценивалась по методу Каплана–Майера и Log-rank теста.

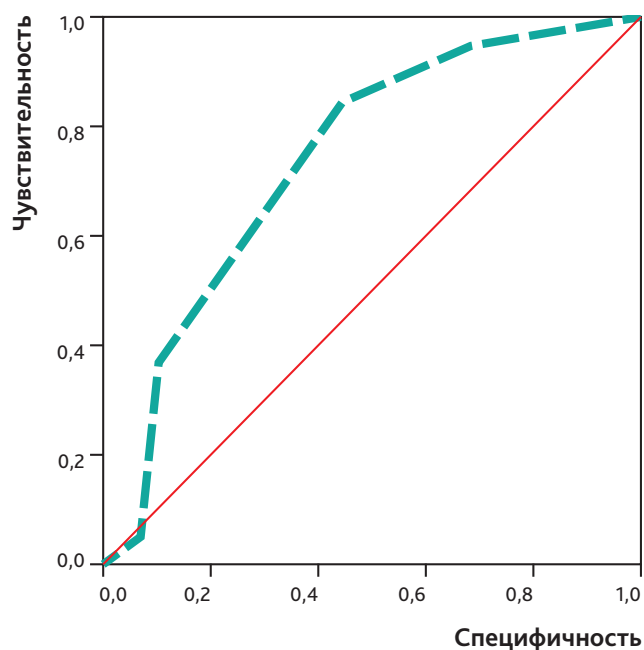
РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью применения бинарной логистической регрессии было выявлено, что глубина инвазии опухоли Т ($p = 0,002$), степень дифференцировки G ($p = 0,010$) и ИПА Ki-67 ($p < 0,0001$) являются независимыми и статистически значимыми факторами наличия метастатических ЛУ (табл. 2).

Среднее значение ИПА Ki-67 в общей группе пациентов составило $54,6 \pm 15,2\%$ (от 19% до 80%). Медианы индекса Ki-67 в группах с наличием и отсутствием метастатических ЛУ значимо отличались и составили 60% и 40% соответственно ($p < 0,0001$).

С помощью ROC анализа проведено ранжирование показателя ИПА Ki-67 в интервалах от 25% до 75%. Проведен ROC анализ с определением чувствительности и специфичности для каждого из значений индекса Ki-67 в качестве предиктора метастатического поражения РЛУ. В ходе анализа было выявлено, что при индексе Ki-67 $\geq 45\%$ получен оптимальный уровень чувствительности (84,2%), специфичности (55,9%) и точности (73,4%) метода. AUC для построенной ROC кривой составила 0,738 ($p < 0,043$; 95% CI 0,654–0,823) (рис. 2).

Методом Каплана–Майера построена кривая общей выживаемости всех пациентов РЖ, медиана составила 46 месяцев [95% CI 29–62 месяца]. При значении ИПА Ki-67 $> 45\%$ медиана общей выживаемости больных составила 32 месяца [HR 2,2; 95% CI 1,2–3,9; $p = 0,005$], а при значении Ki-67 $< 45\%$ медиана не достигнута (рис. 3).



КООРДИНАТЫ КРИВОЙ

Больше или равно	Чувствительность	Специфичность
25,0	1,000	0,017
35,0	0,947	0,322
45,0	0,842	0,559
55,0	0,758	0,610
65,0	0,368	0,898
75,0	0,053	0,932

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРЫ

Точность	Чувствительность	Специфичность	AUC
0,734	0,842	0,559	0,738

The cut-off value is set to 0.45.

Рисунок 2. Координаты кривой ROC. Чувствительность и специфичность значений индекса Ki-67

Figure 2. ROC curve coordinates. Sensitivity and specificity of Ki-67 values

ОБСУЖДЕНИЕ

Индекс Ki-67 показал свою прогностическую значимость при раке молочной железы, меланоме, нейроэндокринных опухолях, а также при раке желудка как диагностический маркер опухолевой распространенности [30]. В нашей группе пациентов с РЖ значение индекса Ki-67 продемонстрировало достоверную связь с метастатическим поражением РЛУ вне зависимости от степени дифференцировки и глубины инвазии опухоли. В мета-анализе ретроспективных исследований авторами Руо J.-S. и Kim N.Y. было получено косвенное подтверждение связи индекса Ki-67 с частотой метастатического поражения РЛУ. Ввиду гетерогенности групп результаты показали малую силу корреляции, и статистическая достоверность не была

достигнута [27]. В анализе 29 исследований, включающих 5600 пациентов, авторами из Китая была показана связь показателей индекса Ki-67 (10 и более) с классификацией Lauren и размером опухоли, но при этом высокая экспрессия Ki-67 не была связана с наличием метастазов в ЛУ (OR = 1,37; $p = 0,138$; 95% CI 0,90–2,08) [28]. В то же время в мета-анализе и систематическом обзоре 53 исследований, включающих 7078 пациентов РЖ, определена достоверная связь между Ki-67, стадией заболевания (TNM) и дифференцировкой опухоли. При анализе подгрупп с целью определения значимости связи индекса Ki-67 с метастатическими РЛУ авторы столкнулись с отсутствием единого порогового значения индекса Ki-67 (от 1% до 65%), гетерогенностью метода определения экспрессии Ki-67 (TMA или WTS) и количества подсчитываемых кле-

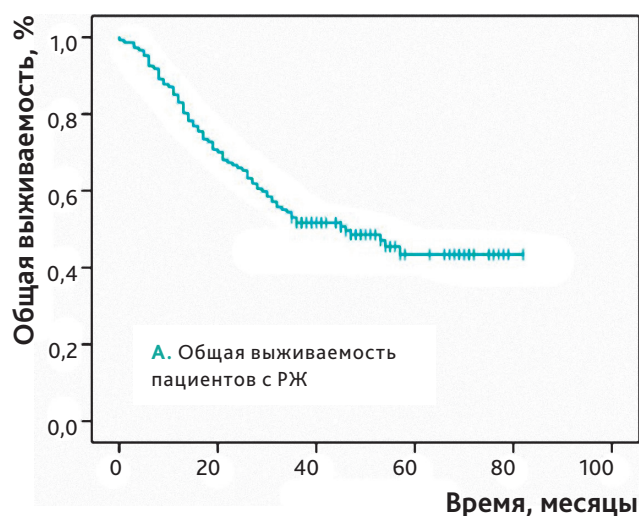
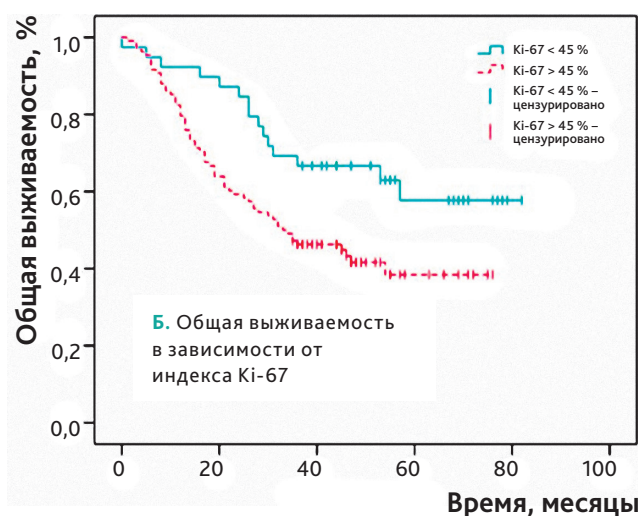


Рисунок 3. Кривая Каплана–Майера

Figure 3. Kaplan–Meier curve



ток (1000 или 500). В результате механического фильтрации исследований (включено 25 из 53 ретроспективных работ) авторам удалось получить значимую связь индекса Ki-67 с метастатическим поражением ЛУ ($OR = 1,67$; 95% $CI = 1,23-2,25$; $p = 0,001$; $I^2 = 68,3$; $p < 0,0001$), но при этом ими не был определен пороговый уровень Ki-67 [26].

В поисках оптимального значения индекса Ki-67 для прогнозирования наличия метастатического поражения ЛУ при РЖ методом ROC анализа, нами была определена чувствительность и специфичность для различных значений индекса Ki-67 в интервале от 25 до 75%. При значении индекса Ki-67 в 45% получен самый высокий уровень чувствительности 84,2%, специфичности 55,9% и точности 73,4% ($AUC 0,738$; $p < 0,043$; 95% $CI 0,654-0,823$) метода [31]. Полученное пороговое значение индекса Ki-67 позволит систематизировать и упростить интерпретацию полученных результатов в качестве предиктора наличия метастазов в РЛУ и внедрить в клиническую практику. Однако для внедрения в клиническую практику полученные данные требуют валидации.

Общая выживаемость пациентов всей группы составила 46 месяцев [95% $CI 29-62$ месяца], что соотносится с мировыми данными [32]. В исследуемой группе пациентов с индексом Ki-67 $> 45\%$ общая выживаемость составила 32 месяца ($HR 2,2$; 95% $CI 1,2-3,9$; $p = 0,005$), тогда как в группе Ki-67 $< 45\%$ медиана не была достигнута. Полученные нами результаты не совпадают с выводами исследования Seo S. и соавт. [38], где в ретроспективном анализе результатов лечения 251 пациента авторы приходят к заключению, что высокий уровень Ki-67 ассоциирован с хорошим прогнозом у пациентов РЖ. При анализе данной работы мы пришли к выводу, что полученные результаты, возможно, были связаны с низким выбором порогового значения

индекса Ki-67, который составил $> 25\%$, а также гетерогенностью групп исследования. Следует отметить, что авторы ссылаются в данном исследовании на корреляцию индекса Ki-67 $< 25\%$ со степенью инвазии Т3–4, низкой дифференцировкой опухоли, диффузным типом по Lauren, лимфоваскулярной и периневральной инвазией, которые в свою очередь являются факторами неблагоприятного прогноза [25,33–36]. В тоже время в работе других исследователей продемонстрирована высокая связь гиперэкспрессии Ki-67 с ухудшением общей выживаемости пациентов с РЖ ($HR = 1,51$; 95% $CI 1,31-1,72$) [37].

На сегодняшний день следует отметить необходимость стандартизации методики определения ИПА Ki-67 и возможность внедрения искусственного интеллекта в процесс интерпретации полученных результатов [39]. Работы в области применения искусственного интеллекта при определении Ki-67 у больных раком молочной железы показали положительные стороны автоматического расчета, который полностью исключает субъективизм — опыт патологоанатома и точность человеческого зрения [40]. Данное направление является важным и позволит оптимизировать применение ИПА Ki-67 в клинической практике.

ВЫВОДЫ

Значение уровня индекса Ki-67 $\geq 45\%$ является пороговым значением для определения вероятности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке желудка.

Данное пороговое значение статистически значимо коррелирует с показателями выживаемости в исследуемых группах с Ki-67 менее и более 45%.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L. et. al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71 (3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.131–133. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2022.131–133. (In Russ.)
3. Ashimov E., Kiselev N., Torgomyan H., et al. Total gastrosplenectomy with distal pancreatectomy for local advanced gastric adenocarcinoma. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2021;25. <https://doi.org/10.14701/ahbps.EP-177>
4. de Jong M.H. S., Gisbertz S.S., Henegouwen M.I. B., et al. Prevalence of nodal metastases in the individual lymph node stations for different T-stages in gastric cancer: a systematic review. *Updates Surg* 2023;75(2):281–290. <https://doi.org/10.1007/s13304-022-01347-w>
5. Vos E.L., Nakauchi M., Gönenet M., et al. Risk of Lymph Node Metastasis in T1b Gastric Cancer: An International Comprehensive Analysis from the Global Gastric Group (G3) Alliance. *Ann Surg* 2023;277(2):e339–e345. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005332>
6. Kit O.I., Kutilin D.S., Tatimovet M.Z., et al. Predictive diagnostics of lymph nodes metastatic lesion in patients with gastric adenocarcinoma. *Medical Herald of the South of Russia* 2018;9(1):51–62. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-1-51-62>

7. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentremet D.J., et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(2):167–192. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0008>.
8. Lordick F., Carneiro F., Cascinuet S., et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(10):1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
9. Health Commission of the PRC N. National guidelines for diagnosis and treatment of gastric cancer 2022 in China (English version). *Chin J Cancer Res* 2022;34(3):207–237. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2022.03.04>
10. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer* 2023;26(1):1–25. <https://doi.org/10.1007/s10120-022-01331-8>
11. Dai C.-L., Yang Z.-G., Xue L.-P., et al. Application value of multi-slice spiral computed tomography for imaging determination of metastatic lymph nodes of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19(34):5732–5737. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5732>
12. Zhong J., Zhao W., Ren F., et al. Lymph node metastasis in patients with gastric cancer: a multi-modality, morphologic and functional imaging study. *Am J Transl Res* 2016;8(12):5601–5609.
13. Wei J., Zhang Y., Wang Z., et al. Identification of lymph node metastasis by computed tomography in early gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2021;33(6):671–681. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2021.06.04>
14. Fukuya T., Honda H., Hayashiet T., et al. Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology* 1995;197(3):705–711. <https://doi.org/10.1148/radiology.197.3.7480743>
15. Xu S.H., Feng L.L., Chen Y.M., et al. [Study on the sensitivity of multi-slice spiral CT in diagnosis of lymph node metastasis in different lymph node stations of gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2019;22(10):984–989. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.10.015>
16. Li Y., Xie F., Xiong Q., et al. Machine learning for lymph node metastasis prediction of in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.946038>
17. Huang K.-H., Lan Y.-T., Fang W.-L., et al. The Correlation between miRNA and Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer. *Biomed Res Int* 2015;2015:1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/543163>
18. Duchrow M., Schlüter C., Wohlenberg C., et al. Molecular characterization of the gene locus of the human cell proliferation-associated nuclear protein defined by monoclonal antibody Ki-67. *Cell Prolif* 1996;29(1):1–12
19. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182(3):311–322. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(200003\)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9)
20. Çalik M., Demirci E., Altunet E., et al. Clinicopathological importance of Ki-67, p27, and p53 expression in gastric cancer. *Turk J Med Sci* 2015;45(1):118–28. <https://doi.org/10.3906/sag-1311-107>
21. Røge R., Nielsen S., Riber-Hansen R., et al. Ki-67 Proliferation Index in Breast Cancer as a Function of Assessment Method: A NordiQC Experience. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2021;29(2):99–104. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000846>.
22. Xu J., Liu P., Daet J., et al. Prognostic value of Ki-67 in stage I non-small-cell lung cancer: A meta-analysis involving 1931 patients. *Pathol Res Pract* 2019;215(5):855–860. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.02.020>
23. Qiu D., Cai W., Zhanget Z., et al. High Ki-67 expression is significantly associated with poor prognosis of ovarian cancer patients: evidence from a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299(5):1415–1427. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05082-3>
24. Zeng M., Zhou J., Wen L., et al. The relationship between the expression of Ki-67 and the prognosis of osteosarcoma. *BMC Cancer* 2021;21(1):210. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07880-y>.
25. Ko G.H., Go S.-I., Lee W.S., et al. Prognostic impact of Ki-67 in patients with gastric cancer—the importance of depth of invasion and histologic differentiation. *Medicine* 2017;96(25):e7181. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007181>
26. Xiong D.-D., Zeng C.-M., Jiang L., et al. Ki-67/MKI67 as a Predictive Biomarker for Clinical Outcome in Gastric Cancer Patients: an Updated Meta-analysis and Systematic Review involving 53 Studies and 7078 Patients. *J Cancer* 2019;10(22):5339–5354. <https://doi.org/10.7150/jca.30074>
27. Pyo J.-S., Kim N.Y. Meta-Analysis of Prognostic Role of Ki-67 Labeling Index in Gastric Carcinoma. *Int J Biol Markers* 2017;32(4):447–453. <https://doi.org/10.5301/ijbm.5000277>.
28. Luo G., Hu Y., Zhanget Z., et al. Clinicopathologic significance and prognostic value of Ki-67 expression in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(30):50273–50283. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17305>
29. Li N., Deng W., Ma J., et al. Prognostic evaluation of Nanog, Oct4, Sox2, PCNA, Ki-67 and E-cadherin expression in gastric cancer. *Med Oncol* 2015;32(1):433. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0433-6>
30. Udovicic-Gagula D., Ahmovic A., Bilalovic N., Doric M. Expression of Ki-67 and Estrogen Receptor Beta in Primary Cutaneous Melanoma as a Potential Indicator of Regional Lymph Node Positivity. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2019;27(1):27–32. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000530>
31. Киселев Н.М., Чичеватов Д.А., Ашимов Э.А. и соавт. Способ выбора тактики лечения пациентов с регионарной лимфаденопатией неясного генеза при аденокарциноме желудка. Патент РФ на изобретение № RU2740145C1 11.01.2021

32. Mantziari S., Amour P.S., Abboretti F., et al. A Comprehensive Review of Prognostic Factors in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2023;15(5):1628. <https://doi.org/10.3390/cancers15051628>
33. Seo S.H., Kim K.H., Oh S.H., et al. Ki-67 labeling index as a prognostic marker in advanced stomach cancer. *Ann Surg Treat Res* 2019;96(1):27–33. <https://doi.org/10.4174/ast.2019.96.1.27>
34. Deng S., Zhang W., Zhanget B., et al. Correlation between the Uptake of 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) and the Expression of Proliferation-Associated Antigen Ki-67 in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0129028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129028>
35. Zibo A., Liu Y., Ma G., Suet J., et al. A Nomogram Model for Evaluating the Risk of Lymph Node Metastasis in cT2-cT4N0M0 Gastric Cancer Population. *Med Sci Monit* 2022;28:e935696-1–e935696-9. <https://doi.org/10.12659/MSM.935696>
36. Almabrouk N.M., El-Maraghy M.N.-E., Badr Eldin A.M., et al. Prognostic utility of Ki-67 in gastric carcinoma. *Immunopathol Persa.* 2022;8(1):e14. <https://doi.org/10.34172/ipp.2022.14>
37. Liu G., Xiong D., Zeng J., et al. Clinicopathological and prognostic significance of Ki-67 immunohistochemical expression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;1(10):4321–4328. <https://doi.org/10.2147/OTT.S143089>
38. Vesterinen T., Säilä J., Blom S., et al. Automated assessment of Ki-67 proliferation index in neuroendocrine tumors by deep learning. *APMIS* 2022;130(1):11–20. <https://doi.org/10.1111/apm.13190>
39. Xie N., Zhou H., Yu L., et al. Artificial intelligence scale-invariant feature transform algorithm-based system to improve the calculation accuracy of Ki-67 index in invasive breast cancer: a multicenter retrospective study. *Ann Transl Med* 2022;10(19):1067. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4254>
40. Li L., Han D., Yu Y., et al. Artificial intelligence-assisted interpretation of Ki-67 expression and repeatability in breast cancer. *Diagn Pathol* 2022;17(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13000-022-01196-6>

Вклад авторов

Э.А. Ашимов: сбор данных и доказательств, анализ и интерпретация полученных данных, участие в научном дизайне, формулировка или развитие ключевых целей и задач, написание статьи;

Д.А. Чичеватов: применение статистических, математических, вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования, анализ и интерпретация полученных данных;

В.В. Радовский: проведение и интерпретация полученных данных гистологического и иммуногистохимического исследования;

Е.А. Колесникова: проведение и интерпретация полученных данных гистологического и иммуногистохимического исследования;

С.А. Климин: подготовка, создание визуализации и отображения данных, интерпретация полученных данных;

С.В. Гамаюнов: критический пересмотр с внесением ценного замечания в содержание, участие в научном дизайне;

В.Е. Загайнов: принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант, участие в научном дизайне;

Н.М. Киселев: формирование идеи, формулировка или развитие ключевых целей и задач, участие в научном дизайне, анализ и интерпретация полученных данных.

ORCID авторов

Ашимов Эркин Абдиманопович
<https://doi.org/0000-0003-3313-0285>
Чичеватов Дмитрий Андреевич
<https://doi.org/0000-0001-6436-3386>

Authors' contribution

E. A. Ashimov: collection of data and evidence, analysis and interpretation of data obtained, participation in scientific design, formulation and development of key goals and objectives, writing the article;

D. A. Chichevatov: application of statistical, mathematical, computational methods for analysis and synthesis of research data, analysis and interpretation of the data obtained;

V. V. Radovsky: conducting and interpreting the obtained data from histological and immunohistochemical studies;

E. A. Kolesnikova: conducting and interpreting the obtained data from histological and immunohistochemical studies;

S. A. Klimin: preparation, creation of data visualization and display, interpretation of the received data;

S. V. Gamayunov: critical revision with valuable comments on the content, participation in scientific design;

V. E. Zagainov: accepting responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version, participation in scientific design;

N. M. Kiselev: idea generation, formulation or development of key goals and objectives, participation in scientific design, analysis and interpretation of data obtained.

ORCID of authors

Ashimov Erkin Abdimanapovich
<https://doi.org/0000-0003-3313-0285>
Chichevatov Dmitry Andreevich
<https://doi.org/0000-0001-6436-3386>

Радовский Вячеслав Валерьевич
<https://doi.org/0009-0000-3184-1601>
Колесникова Елена Александровна
<https://doi.org/0000-0002-0859-4339>
Климин Сергей Андреевич
<https://doi.org/0009-0009-7832-7728>
Гамаюнов Сергей Викторович
<https://doi.org/0000-0002-0223-0753>
Загайнов Владимир Евгеньевич
<https://doi.org/0000-0002-5769-0378>
Киселев Николай Михайлович
<https://doi.org/0002-9202-1321>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 23.04.2023,
прошла рецензирование 05.07.2023,
принята в печать 25.08.2023

Radovsky Vyacheslav Valerievich
<https://doi.org/0009-0000-3184-1601>
Kolesnikova Elena Aleksandrovna
<https://doi.org/0000-0002-0859-4339>
Klimin Sergey Andreevich
<https://doi.org/0009-0009-7832-7728>
Gamayunov Sergey Viktorovich
<https://doi.org/0000-0002-0223-0753>
Zagainov Vladimir Evgenevich
<https://doi.org/0000-0002-5769-0378>
Kiselev Nikolay Mikhailovich
<https://doi.org/0002-9202-1321>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.