

肺腺癌中 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变的相关性 及其在预后中的价值

潘 诚,李志华,徐文正,陈 亮

摘要 **目的** 研究肺腺癌中 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变的相关性,并探索其在肺腺癌预后中的价值。**方法** 回顾性分析 2014 年-2020 年接受手术治疗的肺腺癌患者。采集患者临床病理信息、Ki-67 表达与 EGFR 基因突变检测信息。采用卡方检验、Student's *t* 检验、方差分析等比较 Ki-67 表达、EGFR 基因突变各组间差异;采用斯皮尔曼曼等级相关评价 Ki-67 蛋白表达与 EGFR 基因突变的相关性;采用 Log-rank 检验分析 Ki-67 表达及 EGFR 基因突变在肺腺癌预后中的价值。**结果** 共纳入 673 例肺腺癌样本。Ki-67 表达均数为 21.37 ± 20.43 [中位数 15 (6 ~ 30)]。其中,462 例发生 EGFR 突变,突变率为 68.65%。Ki-67 表达在男性、吸烟患者中更高,且与肿瘤大小、淋巴结转移正相关。EGFR 基因突变发生率在女性、非吸烟患者中更高,并且与肿瘤大小、淋巴结转移负相关。发生 EGFR 突变患者,其 Ki-67 表达低于 EGFR 野生型患者 (18.82 ± 17.75 vs 26.97 ± 24.45 , $P < 0.001$);一致地,Ki-67 低表达 (Ki-67 < 25) 患者 EGFR 突变率高于 Ki-67 高表达 (Ki-67 ≥ 25) 患者 (74.1% vs 57.0%, $P < 0.001$)。斯皮尔曼曼等级相关分析显示,Ki-67 表达与 EGFR 基因突变相关系数 ρ 为 -0.129 ($P < 0.001$)。生存分析结果表明,Ki-67 高表达、EGFR 野生型与较差的肺腺癌预后相关 ($P < 0.05$)。联合 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变可见:与 Ki-67 表达 ≤ 10 并且携带 EGFR 突变的患者相比,Ki-67 > 10 并且 EGFR 野生型的患者预后更差,且 HR 值达 4.46 (95% CI: 1.91 ~ 10.73, $P < 0.001$) **结论** 肺腺癌中,Ki-67 表达与 EGFR 基因突变存在负相关关联,Ki-67 表达与 EGFR 基因突变在肺腺癌预后中可能发挥联合作用。

关键词 Ki-67 表达;EGFR 突变;相关性;肺腺癌;预后

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)02-0296-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.025

肺癌是我国发病及死亡人数最多的恶性肿瘤。其中,肺腺癌是肺癌主要病理亚型之一^[1]。尽管薄

层 CT 的普及使得更多早期肺癌病例得以发现,然而,我国肺癌患者总体 5 年生存率仍不足 30%^[2]。Ki-67 由 MKI67 基因编码,其表达量的高低能够反映肿瘤细胞增殖能力。研究^[3-4]表明,Ki-67 表达与肿瘤大小、淋巴结转移以及肺癌患者预后相关。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变是肺癌最常见的基因突变之一^[5]。既往已有数篇研究围绕 Ki-67 表达与 EGFR 突变的相关性展开。然而,研究结果并不一致,存在样本量低、分析简单、未进一步分析 Ki-67 蛋白联合 EGFR 突变在肺腺癌预后中的价值等不足。因此,该研究回顾性分析 673 例肺腺癌患者资料,探索 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变的相关性,并揭示其在肺腺癌预后中的价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性筛选 2014 年 1 月-2020 年 4 月于本院接受手术治疗的肺癌患者。主要纳入标准如下:①经组织病理学确诊的原发肺腺癌;②浸润性肺腺癌;③单发肺癌;④有明确的 Ki-67 蛋白表达及 EGFR 基因突变检测结果。

1.2 Ki-67 蛋白表达及 EGFR 基因突变检测 采用免疫组织化学检测肺腺癌组织中 Ki-67 蛋白表达 (Ki-67 抗体,ab92742,上海 Abcam 公司)。根据试剂盒说明书进行实验操作,采用 DAB、苏木精进行染色。由经验丰富的病理科医师进行阅片,每张切片选取 5 个高倍视野,每个视野计数 100 个细胞,计算阳性细胞 (细胞核呈棕色颗粒) 百分比。采用 ADx-ARMS 法或者 PCR-Sanger 法检测 EGFR 18-21 外显子突变情况。

1.3 统计学处理 分别采用卡方检验、Student's *t* 检验 (或方差分析) 比较分类变量、连续变量组间分布差异。采用斯皮尔曼曼等级相关 (Spearman's ρ) 评价 Ki-67 蛋白表达与 EGFR 基因突变相关性分析;采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验分析比较 Ki-67 表达、EGFR 基因突变对肺腺癌患者预后的影响。所有统计分析均基于 R (v3.6.0) 及 GraphPad

2021-12-20 接收

基金项目:江苏省重点研发计划项目 (编号:BE2018746)

作者单位:南京医科大学第一附属医院 (江苏省人民医院) 胸外科,
南京 210029

作者简介:潘 诚,男,硕士研究生;

陈 亮,男,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:
clbriht0909@njmu.edu.cn

Prism (v6.01)完成, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象临床病理特征 本研究共纳入 673 例浸润性肺腺癌病例。其中,男性 222 例 (32.99%),女性 451 例 (67.01%)。患者平均年龄 (59.82 ± 10.90) 岁,平均肿瘤大小 (19.24 ± 9.94) mm。有 76 例 (11.29%) 患者出现淋巴结转移。研究对象具体临床病理特征见表 1。

表 1 研究对象基本特征

特征	n	%
性别		
男性	222	32.99
女性	451	67.01
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.82 ± 10.90	
<60	305	45.32
≥ 60	368	54.68
吸烟		
是	558	82.91
否	115	17.09
肿瘤体积 (mm)	19.24 ± 9.94	
<10	58	8.62
10~20	321	47.70
20~30	196	29.12
≥ 30	98	14.56
肿瘤分级		
I	31	4.61
II	263	39.08
III	149	22.14
NA	230	34.18
淋巴结状态		
N-	597	88.71
N+	76	11.29
TNM 分期		
I	589	87.52
II	36	5.35
III	48	7.13
手术方式		
肺叶切除术	483	71.77
肺段切除术	151	22.44
楔形切除术	39	5.79
EGFR 突变		
不存在	211	31.35
存在	462	68.65
Ki-67 表达 ($\bar{x} \pm s$)	21.37 ± 20.43	
中位数 (四分位区间)	15 (6~30)	
≤ 5	165	24.52
5~10	151	22.44
10~20	139	20.65
20~30	86	12.78
30~50	72	10.70
>50	60	8.92

2.2 Ki-67 表达与临床病理特征的相关性 如表 1 所示,肺腺癌患者平均 Ki-67 表达为 21.37 ± 20.43 (表达中位数 15,四分位区间 IQR: 6~30)既往对 Ki-67 表达高低分组标准并不统一,本研究分别以 10 和 25 为界对 Ki-67 表达进行分组:Ki-67 ≤ 10 vs Ki-67 > 10 ;Ki-67 < 25 vs Ki-67 ≥ 25 。如表 2 所示,相较于女性 (18.84 ± 18.17)、非吸烟患者 (19.62 ± 19.02)、男性 (26.51 ± 23.61)、吸烟患者 (29.89 ± 24.60) Ki-67 表达增高 ($P < 0.001$)。随着肿瘤大小增加,Ki-67 表达逐渐升高 ($P < 0.001$)。并且,淋巴结转移样本中 Ki-67 表达高于未发生淋巴结转移患者 (42.14 ± 22.35 vs 18.73 ± 18.59 , $P < 0.001$)。

2.3 EGFR 基因突变与临床病理特征的相关性

673 例肺腺癌组织中,共有 462 例 (68.65%) 检测出 EGFR 突变。其中,外显子 21 突变 234 例 (50.65%),外显子 19 突变 181 例 (39.18%)。如表 3 所示,相较于男性 (突变率 55.86%)、吸烟患者 (突变率 46.09%),EGFR 突变在女性 (突变率 74.94%)、非吸烟肺腺癌患者 (突变率 73.30%) 中更常见 ($P < 0.001$)。EGFR 突变与肿瘤大小、淋巴结转移负相关 ($P < 0.05$)。在发生淋巴结转移的样本中 EGFR 突变率为 56.58%,低于淋巴结阴性患者中的 70.18% ($P = 0.023$)。

2.4 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变的相关性 如表 2 及表 4 所示,EGFR 突变患者 Ki-67 表达低于 EGFR 野生型患者 (18.82 ± 17.75 vs 26.97 ± 24.45 , $P < 0.001$)。Ki-67 表达 ≥ 25 的样本,EGFR 突变率为 57.0% (122/214),低于 Ki-67 < 25 样本的 74.1% (340/459)。同样,EGFR 突变患者 Ki-67 表达 > 10 的占比为 50.9%,低于 EGFR 野生型患者 (57.9%, $P < 0.001$,表 4)。发生 19 号外显子突变的样本 (21.40 ± 20.69),其 Ki-67 表达略高于携带 21 号 (17.31 ± 15.42) 或者其他外显子突变 (16.37 ± 15.34) 的样本 ($P = 0.041$)。斯皮尔曼等级相关检验显示,Ki-67 表达与 EGFR 基因突变存在较弱的负相关关联 ($\rho = -0.129$, $P < 0.001$)。

2.5 Ki-67 表达与 EGFR 突变在肺腺癌患者预后中的意义 673 例患者中,共有 623 例术后时间超过 1 年。中位随访时间为 29.1 月。随访期间,有 15 例患者死亡,43 例发生肿瘤复发或转移。考虑到死亡病例有限,本实验采用无病生存期 DFS (Disease-Free Survival) 作为主要结局指标。如图 1a 所示,Ki-67 > 10 的样本,其预后差于 Ki-67 ≤ 10 的样

表2 Ki-67 表达与肺腺癌患者临床病理特征的相关性 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

特征	平均值	t/F	P 值	Ki-67 ≤ 10 n = 316	Ki-67 > 10 n = 357	χ^2	P 值	Ki-67 < 25 n = 459	Ki-67 ≥ 25 n = 214	χ^2	P 值
性别			<0.001			5.093	0.024			14.877	<0.001
男性	26.51 ± 23.61	4.258		90(28.5)	132(37.0)			129(28.1)	93(43.5)		
女性	18.84 ± 18.17			226(71.5)	225(63.0)			330(71.9)	121(56.5)		
年龄(岁)		2.313	0.023			0.126	0.722			3.039	0.081
<60	19.40 ± 18.80			146(46.2)	159(44.5)			219(47.7)	86(40.2)		
≥60	23.01 ± 21.58			170(53.8)	198(55.5)			240(52.3)	128(59.8)		
吸烟		4.223	<0.001			10.112	0.001			19.213	<0.001
否	19.62 ± 19.02			278(88.0)	280(78.4)			401(87.4)	157(73.4)		
是	29.89 ± 24.60			38(12.0)	77(21.6)			58(12.6)	57(26.6)		
肿瘤体积(mm)		34.866	<0.001			58.579	0.001			84.518	<0.001
<10	10.43 ± 10.40			39(12.3)	19(5.3)			53(11.5)	5(2.3)		
10~20	16.71 ± 16.70			184(58.2)	137(38.4)			253(55.1)	68(31.8)		
20~30	24.81 ± 21.27			73(23.1)	123(34.5)			118(25.7)	78(36.4)		
≥30	36.25 ± 24.65			20(6.3)	78(21.8)			35(7.6)	63(29.4)		
淋巴结状态		8.756	<0.001			40.833	<0.001			85.39	<0.001
N -	18.73 ± 18.59			307(97.2)	290(81.2)			443(96.5)	154(72.0)		
N +	42.14 ± 22.35			9(2.8)	67(18.8)			16(3.5)	60(28.0)		
TNM 分期		50.388	<0.001			41.798	<0.001			88.206	<0.001
I	18.68 ± 18.61			304(96.2)	285(79.8)			438(95.4)	151(70.6)		
II	34.25 ± 21.93			7(2.2)	29(8.1)			14(3.1)	22(10.3)		
III	44.83 ± 22.23			5(1.6)	43(12.1)			7(1.5)	41(19.1)		
EGFR 突变		4.348	<0.001			2.540	0.111			18.963	<0.001
不存在	26.97 ± 24.45			89(28.2)	122(34.2)			119(25.9)	92(43.0)		
存在	18.82 ± 17.75			227(71.8)	235(65.8)			340(74.1)	122(57.0)		

表3 EGFR 基因突变与临床病理特征的相关性 $[n(\%)]$

特征	n	EGFR 状态		χ^2	突变率 (%)	P 值
		野生型 (n = 211)	突变型 (n = 462)			
性别				24.308		<0.001
男性	222	98(46.4)	124(26.8)		55.86	
女性	451	113(53.6)	338(73.2)		74.94	
年龄(岁)				1.414		0.234
<60	305	88(41.7)	217(47.0)		71.15	
≥60	368	123(58.3)	245(53.0)		66.58	
吸烟				31.550		<0.001
否	558	149(70.6)	409(88.5)		73.30	
是	115	62(29.4)	53(11.5)		46.09	
肿瘤体积(mm)				8.264		0.041
<10	58	23(10.9)	35(7.6)		60.34	
10~20	321	86(40.8)	235(50.9)		73.21	
20~30	196	63(29.9)	133(28.8)		67.86	
≥30	98	39(18.5)	59(12.8)		60.20	
淋巴结状态				5.183		0.023
N -	597	178(84.4)	419(90.7)		70.18	
N +	76	33(15.6)	43(9.3)		56.58	
TNM 分期				7.967		0.019
I	589	174(82.5)	415(89.8)		70.46	
II	36	14(6.6)	22(4.8)		61.11	
III	48	23(10.9)	25(5.4)		52.08	

本;并且,随着 Ki-67 表达增高,效应值呈增大趋势。发生 EGFR 基因突变的样本,其预后较 EGFR 野生

型患者更好(图 1b)。联合 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变可见:与 Ki-67 表达 ≤ 10 并且携带 EGFR 突变的患者相比,Ki-67 > 10 并且 EGFR 野生型的患者预后更差,且 HR 值达 4.46(图 1c)

3 讨论

Ki-67 表达及 EGFR 基因突变在肺腺癌进展及预后中发挥重要作用。然而,是否 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变存在相关性,既往研究结论并不统一。通过回顾性分析 673 例肺腺癌患者临床病理资料,发现 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变呈负相关,二者在肺腺癌预后中可能发挥联合作用。

此前研究表明,肺癌预后蛋白标志物与 EGFR 突变相关^[6-7]。徐佳佳等^[8]在 120 例肺腺癌组织中检测 Ki-67 蛋白表达与 EGFR 突变情况,发现 EGFR 基因突变与 Ki-67 蛋白表达正相关;这一结果与孙宇等^[9]、张煜坤等^[10]发现一致。然而,韩义明等^[11]在 291 例 NSCLC 样本中发现 Ki-67 蛋白表达与 EGFR 突变无关,这一结果与金澄宇等^[12]、何锋等^[13]报道一致。值得注意的是,韩义明等^[11]发现 EGFR 基因突变率在 Ki-67 阴性组为 59.0%,在 Ki-67 阳性组为 46.5%,P 值为 0.083,边缘阳性;类似

表4 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变的相关性[n(%)]

变量	EGFR 状态				EGFR 突变位点				
	0(n=211)	1(n=462)	t/χ^2 值	P 值	19(n=181)	21(n=234)	others(n=47)	t/χ^2 值	P 值
Ki-67 表达									
$\bar{x} \pm s$	26.97 ± 24.45	18.82 ± 17.75	4.348	<0.001	21.40 ± 20.69	17.31 ± 15.42	16.37 ± 15.34	3.228	0.041
中位数(四分位区间)	18.0(7.75~40.0)	12.0(5.0~25.0)	40.964 ^a	<0.001	15.0(6.0~30.0)	12.5(6.0~20.0)	10.0(5~25.0)	2.406	0.3
Ki-67 亚组			28.547	<0.001				12.783	0.236
≤5	48(22.7)	117(25.3)			45(24.9)	58(24.8)	14(29.8)		
5~10	41(19.4)	110(23.8)			41(22.7)	57(24.4)	12(25.5)		
10~20	30(14.2)	109(23.6)			38(21.0)	64(27.4)	7(14.9)		
20~30	29(13.7)	57(12.3)			20(11.0)	28(12.0)	9(19.1)		
30~50	29(13.7)	43(9.3)			22(12.2)	17(7.3)	4(8.5)		
>50	34(16.1)	26(5.6)			15(8.3)	10(4.3)	1(2.1)		

a:采用 Wilcoxon 秩和检验

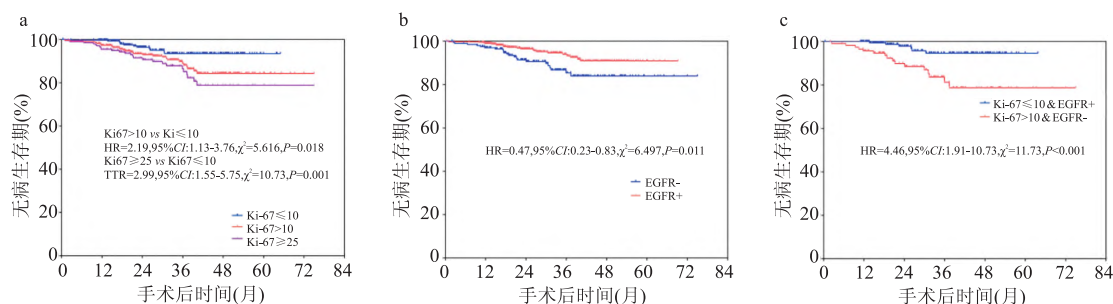


图1 Ki-67 表达与 EGFR 基因突变在肺腺癌患者预后中的价值

a: Ki-67 高表达患者预后较低表达患者更差; b: 携带 EGFR 基因突变患者预后较 EGFR 野生型患者更好; c: Ki-67 高表达并且 EGFR 野生型患者预后较 Ki-67 低表达且发生 EGFR 突变的患者更差

地,金澄宇等^[12]在172例肺腺癌样本中发现EGFR在Ki-67阳性组突变率为36.8%,低于Ki-67阴性组的43.6%;而何峰等^[13]在140例肺腺癌中发现Ki-67表达与EGFR基因突变相关系数为-0.102,但P值大于0.05。由此可见,既往研究已经提示Ki-67表达可能与EGFR基因突变存在负相关关联,但由于样本量限制,差异未达统计学标准。此外,分析方法不同、Ki-67高低表达(阳性/阴性)划分标准不一等皆可能对研究结果产生影响。

既往研究^[4]表明,相较于鳞状细胞癌、大细胞癌等其他NSCLC病理亚型,肺腺癌中Ki-67表达更低。并且,浸润性肺腺癌Ki-67表达较微浸润腺癌、原位腺癌更高^[14]。为了排除病理亚型及浸润深度对Ki-67表达的影响,本研究针对浸润性肺腺癌样本进行分析,显示Ki-67表达与EGFR基因突变负相关,在男性、吸烟患者中更高,与肿瘤大小、淋巴结转移正相关,这一结果与既往多项研究结果一致^[4]。与Ki-67特征相反的是,EGFR突变率在女性、非吸烟肺腺癌患者中更高;且与肿瘤大小、淋巴结转移负相关。上述结果也从侧面提示:肺腺癌中,Ki-67表达与EGFR基因突变可能负相关。

生存分析结果表明,与Ki-67低表达肺腺癌患

者相比,Ki-67高表达患者预后更差。而相较于EGFR野生型患者,发生EGFR突变的患者预后更好。分析Ki-67表达与EGFR基因突变显示:与Ki-67表达≤10并且携带EGFR突变的患者相比,Ki-67>10并且EGFR野生型的患者预后更差,HR值达4.46,提示临床应该重视这部分患者的预后。然而,肺腺癌中Ki-67表达与EGFR基因突变相关的潜在生物学机制尚有待阐明。

肺腺癌中,Ki-67表达与EGFR基因突变存在负相关关联。与Ki-67低表达并且发生EGFR突变的肺腺癌患者相比,Ki-67高表达并且EGFR野生型患者预后较差。Ki-67表达与EGFR基因突变在肺腺癌预后中可能发挥联合作用。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-67.
- [3] Warth A, Cortis J, Soltermann A, et al. Tumour cell proliferation

- (Ki-67) in non-small cell lung cancer; a critical reappraisal of its prognostic role[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(6): 1222–9.
- [4] Wei D M, Chen W J, Meng R M, et al. Augmented expression of Ki-67 is correlated with clinicopathological characteristics and prognosis for lung cancer patients: an up-dated systematic review and meta-analysis with 108 studies and 14,732 patients[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 150.
- [5] Tan D S, Yom S S, Tsao M S, et al. The international association for the study of lung cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: status in 2016[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7): 946–63.
- [6] 许露, 郭嘉, 吴海波, 等. 血浆热休克蛋白90 α 联合临床特征对非小细胞肺癌EGFR突变的预测价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(8): 1280–3.
- [7] 王学文, 郝佳洁, 周菲, 等. 肺腺癌中Napsin A、SP-A蛋白的表达和EGFR基因突变及临床相关性[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(8): 1260–5.
- [8] 徐佳佳, 张旭辉, 张睿, 等. 肺腺癌EGFR突变和Ki-67表达与MSCT征象的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(9): 1504–7, 1528.
- [9] 孙宇, 黄呈森, 祖金池, 等. EGFR、Ki-67在含微乳头结构肺腺癌中的表达及临床相关性分析[J]. *河北医学*, 2018, 24(6): 881–6.
- [10] 张煜坤, 戈伟. Ki-67与非小细胞肺癌患者EGFR突变的关系及其对预后的影响[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(32): 79–81, 85.
- [11] 韩义明, 郑杰, 姜云惠, 等. 非小细胞肺癌中EGFR基因突变与ERCC1、Ki-67表达及临床病理特征的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(7): 759–63.
- [12] 金澄宇, 王炜琦, 陈康, 等. 肺腺癌患者表皮生长因子受体基因突变情况及与Ki-67和甲状腺转录因子-1阳性表达的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(3): 262–4.
- [13] 何锋, 陈树兴. 肺腺癌中EGFR19/21基因突变与Ki67、P53蛋白的表达及意义[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(16): 2344–7.
- [14] Ishida H, Shimizu Y, Sakaguchi H, et al. Distinctive clinicopathological features of adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma of the lung: A retrospective study[J]. *Lung Cancer*, 2019, 129: 16–21.

The correlation between Ki-67 expression and EGFR mutations in lung adenocarcinoma and their prognostic roles

Pan Cheng, Li Zhihua, Xu Wenzheng, Chen Liang

(Dept of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029)

Abstract Objective To analyze the correlation between Ki-67 expression and EGFR mutations in lung adenocarcinoma and reveal their prognostic roles. **Methods** This study retrospectively screened lung adenocarcinoma patients who underwent surgical treatment between 2014 and 2020 in our department. Clinicopathological characteristics, Ki-67 expression and EGFR mutations were collected. The chi-square, Student's t-test and ANOVA were used for the comparison of Ki-67 expression and EGFR mutations among the groups. The Spearman's rho was adopted to evaluate the correlation between Ki-67 expression and EGFR mutations. Finally, the Log-rank test was used to reveal the prognostic roles of Ki-67 expression and EGFR mutations in lung adenocarcinoma. **Results** A total of 673 lung adenocarcinoma samples were enrolled in this study. The mean expression of Ki-67 was 21.37 ± 20.43 [Median: 15(6~30)]. Among these subjects, 462 samples harbored EGFR mutations (68.65%). The expression of Ki-67 was much higher in males and smokers, and was positively correlated with tumor size and lymph node metastasis. The frequency of EGFR mutations was higher in females and non-smokers, and was negatively correlated with tumor size and lymph node metastasis. Samples with EGFR mutations had a lower Ki-67 expression level than those without EGFR mutations (18.82 ± 17.75 vs 26.97 ± 24.45 , $P < 0.001$). Consistently, the frequency of EGFR mutations in samples with a lower expression level of Ki-67 was significantly higher than that in patients with a higher Ki-67 expression (74.1% vs 57.0%, $P < 0.001$). The Spearman's rho analysis indicated that the rho was -0.129 ($P < 0.001$) between Ki-67 expression and EGFR mutations. Survival analysis suggested that a higher Ki-67 expression and EGFR wild type were significantly associated with a poorer prognosis of lung adenocarcinoma ($P < 0.05$). The combined analysis of Ki-67 expression and EGFR mutations indicated that EGFR wild type patients with Ki-67 > 10 had a poorer prognosis than subjects with Ki-67 ≤ 10 and EGFR mutations. What's more, the HR value was 4.46 (95% CI: 1.91 ~ 10.73, $P < 0.001$). **Conclusion** Ki-67 expression was significantly negatively correlated with EGFR mutations in lung adenocarcinoma. Ki-67 expression and EGFR mutations might have a combined effect on the prognosis of lung adenocarcinoma.

Key words Ki-67 expression; EGFR mutations; correlation; lung adenocarcinoma; prognosis