



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.015
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.015
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(5):711-716.

· 临床研究 ·

新辅助化疗后 Ki-67 表达变化对乳腺癌预后的影响及其与分子分型的关系

蒋程凤, 迪力夏提·金斯汗, 吐鲁洪·沙列尔

(新疆医科大学附属肿瘤医院 乳腺外科一病区, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要

目的: 探讨新辅助化疗(NCT)后 Ki-67 表达改变对乳腺癌预后的影响及与分子分型的关系。

方法: 回顾 2010—2013 年收治的 121 例接受 NCT 的 II_A~III_C 期乳腺癌患者资料, 分析 NCT 后 Ki-67 表达变化与乳腺癌预后的关系以及其在不同分子分型中的差异。

结果: NCT 前 Ki-67 表达与患者肿瘤大小 ($r=0.181$, $P=0.047$)、组织学分级 ($r=0.340$, $P<0.001$) 及 HER-2 表达 ($r=0.335$, $P<0.001$) 呈正相关。全组患者 3 年无病生存率 (DFS) 为 73.4%, 其中 NCT 后 Ki-67 减少、增加、不变患者中 3 年 DFS 分别为 82.6%、61.1%、68.4%, 差异有统计学意义 ($P=0.034$); 而不同分子亚型 3 年 DFS 分别为 Luminal A 型 70.7%、Luminal B 型 71.4%、HER-2 阳性型 80.7%、基底样型 (78.7%), 4 组间差异无统计学意义 ($P=0.857$)。族别、治疗前 HER-2 状态、病理腋窝淋巴结及 NCT 前后 Ki-67 表达改变是乳腺癌患者 DFS 的独立影响因素 (均 $P<0.05$)。

结论: 乳腺癌 NCT 后 Ki-67 的变化是乳腺癌患者 DFS 的独立影响因素, 但其变化的影响与乳腺癌的分子分型无明显关系。

关键词

乳腺肿瘤; 化学疗法, 辅助; Ki-67 抗原; 预后
中图分类号: R737.9

Influence of change of Ki-67 expression after neoadjuvant chemotherapy on prognosis of breast cancer and its relation with molecular subtypes

JIANG Chengfeng, DILIXIATI·Jinsihan, TULUHONG·Shalieer

(The First Ward, Department of Breast Surgery, the Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract

Objective: To investigate the impact of the change of Ki-67 expression after neoadjuvant chemotherapy (NCT) on prognosis of breast cancer and its relation with the breast cancer molecular subtypes.

Methods: The clinical data of 121 patients with stage IIA-IIIc breast cancer undergoing NCT from 2010 to 2013 were reviewed. The relationship between the change of Ki-67 expression after NCT and prognosis of breast cancer as well as the difference of Ki-67 change among different molecular subtypes were analyzed.

Results: Ki-67 expression before NCT was positively correlated to tumor size ($r=0.181$, $P=0.047$), histological grade ($r=0.340$, $P<0.001$) and HER-2 expression ($r=0.335$, $P<0.001$) of the patients. The

收稿日期: 2016-02-26; 修订日期: 2016-04-16。

作者简介: 蒋程凤, 新疆医科大学附属肿瘤医院硕士研究生, 主要从事乳腺肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 吐鲁洪·沙列尔, Email: tuerhong666@126.com

3-year disease-free survival (DFS) was 73.4%, which in patients with reduced, increased and unchanged Ki-67 expression after NCT was 82.6%, 61.1% and 68.4% respectively, and the difference was statistically significant ($P=0.034$), while among patients with different molecular subtypes was 70.7% for luminal A, 71.4% for luminal B, 80.7% for HER-2 positive, and 78.7% for basal like, and the difference had no statistical significance ($P=0.857$). Nationality, pre-treatment of HER-2 status, and pathologic axillary lymph node and change of Ki-67 expression after NCT were the independent influential factors for DFS of breast cancer patients (all $P<0.05$).

Conclusion: The change of Ki-67 expression after NCT is an independent influential factor for DFS in breast cancer patients, but its change shows no obvious relation with breast cancer molecular subtypes.

Key words Breast Neoplasms; Chemotherapy Adjuvant; Ki-67 Antigen; Prognosis

CLC number: R737.9

随着保乳手术病例的增加及乳腺癌治疗理念的更新^[1-2], 新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NCT) 在乳腺癌综合治疗中的应用越来越广泛。NCT在局部晚期乳腺癌治疗中已成为一个标准的治疗方案^[3-4]。有关乳腺癌的一些分子标记物不断涌现, Ki-67即是其中之一。Ki-67是一种核蛋白质, 其过度表达与不良预后密切相关。

本研究通过回顾性分析121例乳腺癌患者NCT前后Ki-67表达情况, 并比较两者之间的变化, 分析Ki-67与乳腺癌患者临床病理特征之间的关系, 判断Ki-67对乳腺癌NCT预后的价值。本研究旨在通过分析乳腺癌NCT患者化疗前后的Ki-67表达情况, 为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析我院2010年1月1日—2013年12月31日收治的121例接受NCT的II_A~III_C期(参照2003年AJCC乳腺癌TNM分期标准)乳腺癌患者, 均为女性; 中位年龄45岁。NCT前已行病理学检查, 诊断为浸润性乳腺癌。有可评价病灶, 无远处转移, 能耐受化疗, 就诊前未接受过化疗、内分泌治疗或放射治疗。每2个化疗周期末及术前进行疗效评价, 完成2~6个周期后根据具体情况行改良根治术或保乳术, 术后给予规范化疗、内分泌治疗以及放射治疗。

1.2 化疗方案

NCT的方案主要为含蒽环类的方案: TEC、TAC和CEF方案(T: 多西他赛75 mg/m², 静脉滴

注, 第1天; E: 表柔比星80~100 mg/m², 静脉滴注, 第1天; C: 环磷酰胺500 mg/m² 静脉注射, 第1天; A: 吡柔比星40 mg/m², 静脉滴注, 第1天; F: 氟尿嘧啶500 mg/m², 静脉滴注, 第1天; 21 d为1个周期)。

1.3 ER、PR、HER-2、Ki-67 检测及判断

ER、PR、HER-2和Ki-67的免疫组织化学染色(IHC)由本院病理科按照标准规程操作, Ki-67阳性细胞 $\leq 14\%$ 定义为低表达, 阳性细胞 $>14\%$ 定义为高表达^[5]。HER-2的IHC(+++)或IHC(++)经行Fish检测值扩增为阳性, 而IHC(-)、IHC(+)及IHC(++)行Fish检测未扩增为HER-2阴性^[6]。ER、PR阳性细胞的百分比 $>1\%$ 为阳性, $<1\%$ 为阴性^[7]。

1.4 统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计数资料比较采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验及Fisher确切概率法, 应用Kaplan-Meier法计算生存率并绘制生存曲线, Log-rank检验进行单因素生存分析, Cox回归进行多因素生存分析, 各因素之间的相关性采用Spearman相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Ki-67 表达水平与临床病理特征的关系

分析结果显示, Ki-67表达与肿瘤大小($r=0.181$, $P=0.047$)、组织学分级($r=0.340$, $P<0.001$)及HER-2($r=0.335$, $P<0.001$)呈正相关, 即Ki-67表达越高, 乳腺肿瘤越大、组织学分

级越高, HER-2更趋向过表达。而Ki-67表达与患者年龄、月经状况、族别、病理类型、腋窝淋巴结转移、ER及PR无关(均 $P>0.05$) (表1)。

表1 NCT前 Ki-67 表达与临床病理特征关系 [n (%)]
Table 1 Relationship between Ki-67 expression and clinical pathological characteristics before NCT [n (%)]

临床病理特征	低表达 (n=37)	高表达 (n=84)	χ^2	P	r
年龄(岁)					
≤ 35	2 (5.4)	5 (6.0)	0.014	0.636	-0.11
> 35	35 (94.6)	79 (94.0)			
月经			1.552	0.213	0.113
有	30 (81.1)	59 (70.2)			
无	7 (18.9)	25 (29.8)			
族别			0.104	0.747	-0.029
汉族	24 (64.9)	57 (67.8)			
其他	13 (35.1)	27 (32.2)			
病理			3.276	0.070	-0.165
导管癌	29 (78.4)	76 (90.5)			
其他	8 (21.6)	8 (9.5)			
组织分级			16.862	<0.001	0.340
I级	14 (37.8)	7 (8.3)			
II级	17 (50.0)	46 (54.7)			
III级	6 (12.2)	31 (37.0)			
肿瘤大小 (cm)			3.960	0.047	0.181
≤ 5	24 (64.9)	38 (45.2)			
> 5	13 (35.1)	46 (54.8)			
淋巴结转移			3.282	0.070	-0.181
阳性	26 (70.3)	71 (84.5)			
阴性	11 (29.7)	13 (15.5)			
ER			0.516	0.472	0.065
阳性	25 (67.6)	51 (60.7)			
阴性	12 (32.4)	33 (39.3)			
PR			0.994	0.319	0.091
阳性	23 (62.2)	44 (53.4)			
阴性	14 (37.8)	40 (46.6)			
HER-2			13.607	<0.001	0.335
阳性	28 (75.7)	33 (39.3)			
阴性	9 (24.3)	51 (60.7)			

2.2 分子亚型与临床病理特征的关系

121例乳腺癌患者均完成2~6个周期的NCT。根据患者免疫组化分型, Luminal A型、Luminal B型、HER-2阳性型以及基底样型, 分别为16 (13.2%)、64 (52.9%)、18 (14.9%)、23 (19.0%)。对4组进行比较, 结果显示, 在4组中NCT前Ki-67表达差异有统计学意义 ($P=0.001$)。而4组间年龄、族别、病理类型、NCT前肿瘤大小及NCT前腋窝淋巴结情况均无统计学差异 (均 $P>0.05$) (表2)。

表2 患者分子亚型与临床病理特征的关系 [n (%)]
Table 2 Relations of molecular subtypes with pathological characteristics of the patients [n (%)]

因素	Luminal A型 (n=16)	Luminal B型 (n=64)	HER-2阳性型 (n=18)	基底样型 (n=23)	P
中位年龄(岁)	43.5	43.5	46	47.5	0.61
月经					0.25
有	14 (87.5)	49 (76.6)	11 (61.1)	15 (65.2)	
无	2 (12.5)	15 (23.4)	7 (38.9)	8 (34.8)	
族别					0.57
汉族	11 (68.8)	44 (68.8)	10 (55.6)	16 (69.6)	
维族	5 (31.2)	14 (21.9)	4 (22.2)	5 (21.7)	
其他	0 (0)	6 (9.3)	4 (22.2)	2 (8.7)	
病理					0.37
导管癌	13 (81.3)	57 (89.1)	17 (94.4)	18 (78.3)	
其他	3 (18.7)	7 (10.9)	1 (5.6)	5 (21.7)	
cT					0.227
1	4 (25.0)	2 (3.1)	0 (0)	2 (8.7)	
2	5 (31.25)	28 (43.8)	9 (50.0)	12 (52.2)	
3	5 (31.25)	29 (45.3)	8 (44.4)	8 (34.8)	
4	2 (12.5)	5 (7.8)	1 (5.6)	1 (4.3)	
cN					0.061
阴性	4 (25.0)	7 (10.9)	3 (16.7)	8 (34.8)	
阳性	12 (75.0)	57 (89.1)	15 (83.3)	15 (65.2)	
治疗前Ki-67 [中位数 (范围)]	6 (0~10)	25 (1~98)	45 (5~80)	40 (0~90)	<0.01

2.3 随访及预后

采用门诊及住院和电话随访相结合的方式, 随访至患者死亡或截止日期为2015年6月30日。9例失访, 随访率为92.6%。所有患者的中位随访期为30个月。随访期间复发、转移共有27例, 占所有患者22.3%, 其中胸壁复发6例, 肝转移7例, 肺转移4例, 骨转移6例, 脑转移4例。其中13例因肿瘤复发、转移死亡, 占有所有患者的10.7%。121例患者的3年无病生存率 (DFS) 为73.4%。DFS曲线见图1。根据治疗前Ki-67表达高低将患者分为两个组, 低表达组和高表达组, 计算两组的3年DFS, 两组之间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.4 Ki-67 表达变化以及分子亚型与预后的关系

分析治疗前Ki-67、手术后Ki-67以及治疗前后Ki-67的差值发现, 治疗前和手术后的Ki-67在各组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。按照治疗前后Ki-67改变的情况分为3组: Ki-67减少组、增加组和不变组, 而3年DFS分别为: 减少组82.6%、增加组61.1%、不变组68.4%, 差异有统计学意义 ($P=0.034$) (图2)。

乳腺癌分子亚型中3年DFS分别为: Luminal

A型70.7%、Luminal B型71.4%、HER-2阳性型80.7%、基底样型78.7%，4组间DFS差异无统计学意义 ($P=0.857$)。分别比较4组Ki-67减少组、增加组和不变组的3年DFS的差异：Luminal A型

($P=0.32$)、Luminal B型 ($P=0.144$)、HER-2阳性型 ($P=0.990$)、基底样型 ($P=0.314$)，上述显示在乳腺癌患者各分子亚型组内，NCT后不同Ki-67改变对乳腺癌患者预后无影响 ($P>0.05$)。

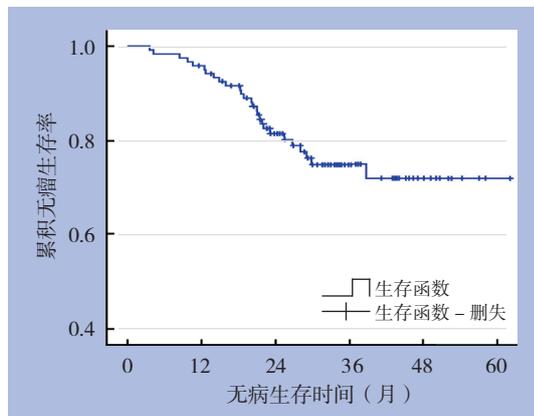


图 1 全组患者 DFS 曲线

Figure 1 DFS curve for the entire group of patients

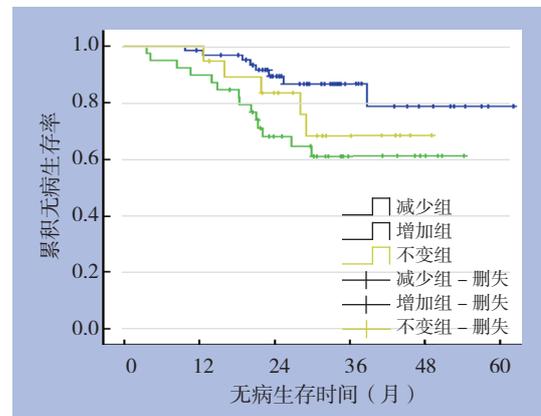


图 2 不同 Ki-67 表达变化患者 DFS 曲线

Figure 2 DFS curves of patients with different changes of Ki-67 expression

2.5 单因素分析与多因素分析

单因素分析：族别、治疗前HER-2状态、病理腋窝淋巴结及Ki-67改变是影响乳腺癌NCT患者复发转移及预后的相关因素 (均 $P<0.05$)；发病年龄、月经、病理组织学类型、初始肿瘤的大小、初始淋巴结、初始ER、初始Ki-67、手术后

Ki-67与乳腺癌NCT患者的复发转移及预后差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

多因素分析：族别、治疗前HER-2状态、病理腋窝淋巴结及Ki-67改变是影响DFS的独立不利预后因素 (均 $P<0.05$)，其他因素间对预后影响均无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表3)。

表 3 单因素与多因素分析

Table 3 Univariate and multivariate analysis

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	0.781	0.106~5.769	0.809	—	—	—
月经	1.373	0.553~3.407	0.494	—	—	—
族别	2.542	1.194~5.413	0.016	4.29	1.857~9.912	0.01
病理	0.701	0.347~1.417	0.323	—	—	—
cT	1.800	0.885~3.659	0.104	—	—	—
治疗前 ER	1.243	0.558~2.767	0.594	—	—	—
治疗前 HER-2	2.485	1.116~5.297	0.018	3.432	1.502~7.846	0.03
治疗前 Ki-67	0.708	0.324~1.547	0.387	—	—	—
手术后 HER-2	2.078	0.975~4.428	0.058	—	—	—
pN	7.612	1.800~32.190	0.006	5.175	2.034~13.168	0.01
手术后 Ki-67	1.691	0.739~3.765	0.199	—	—	—
Ki-67 改变值	2.632	1.150~6.020	0.022	12.350	2.796~54.551	0.01

3 讨论

Ki-67是1983年被Gerdes等^[8]首次发现。在正常乳腺组织中Ki-67表达 $<3\%$ ，而在肿瘤组织中

表达升高，随着病情的发展表达水平逐渐上升，可反映肿瘤细胞的增殖活性^[9]。但乳腺癌NCT后Ki-67表达的变化及其临床意义尚未明确。本研究着重分析了NCT后乳腺癌患者在不同分子亚型中

Ki-67表达对预后的影响。

首先本研究根据NCT前Ki-67表达状态将患者分为高表达组和低表达组,结果表明:NCT前Ki-67表达越高,乳腺肿瘤越大,组织学分级越高,HER-2更趋向过表达。de Azambuja等^[12]发现Ki-67高表达组和低表达组的DFS差异具有统计学意义。上述研究与本研究一致,结果提示:Ki-67高表达组和低表达组的3年DFS差异有统计学意义($P<0.05$)。

其次,本研究根据免疫组化将121例乳腺癌患者分为4组,比较4组与临床病理特征的关系,结果提示:在4组中NCT前Ki-67的值差异有统计学意义($P<0.05$)。研究调查显示在乳腺癌中Ki-67的表达与预后存在潜在的关联^[13-15]。然而在NCT中对Ki-67的评估似乎存在争议。因为手术后,可以获得3个Ki-67值,即NCT前Ki-67、手术后Ki-67和治疗前后变化的Ki-67,这3个值可能对乳腺癌预后影响不同。Matsubara等^[16]研究表明NCT前后Ki-67的阳性细胞百分比的改变是影响预后的独立因素。这与本研究结论相符。然而Lee^[17]和Jones^[18]的报道指出手术后的Ki-67是唯一影响乳腺癌预后的独立因素,而Sueta等^[19]研究表明,术前Ki-67是预后的一个独立预测因素,此结论与本研究结果矛盾。在本研究中,3组Ki-67中治疗前后改变的Ki-67在单因素分析和多因素分析中对乳腺癌的预后具有统计学意义。

乳腺癌分子亚型预后不同,张慧明等^[20]研究发现Luminal A型预后较好,基底样型和Luminal B型预后较差。Nobuaki^[21]的报道提出Luminal B型、HER-2阳性型与基底样型的DFS在各Ki-67变化比较具有显著差异,Luminal A型的DFS在各Ki-67变化比较无显著差异。然而在本研究中发现各分子亚型中不同Ki-67的变化组之间DFS差异无统计学意义($P>0.05$),分析原因考虑为根据乳腺癌分子亚型的患者比例不同,需进一步扩大样本后继续研究。本研究为回顾性分析,样本量不足,化疗周期不统一,随访时间有限,这些差别可能影响Ki-67的变化和NCT患者的预后。后期笔者将通过延长随访时间、增加样本量、规范化疗方案等方法补充本研究,提供更加客观的数据。

本研究中,通过分析121例NCT后乳腺癌患者Ki-67表达情况发现,Ki-67的表达与肿瘤病灶大

小、HER-2表达状态有关,并呈正相关。NCT后Ki-67改变值:减少组、不变组、增加组的DFS差异有统计学意义。而不同分子亚型中,Ki-67减少组、不变组、增加组的DFS差异无统计学意义。通过Cox回归发现患者的族别、治疗前HER-2、病理腋窝淋巴结及治疗前后Ki-67改变是影响乳腺癌患者DFS的独立不良预后因素。

本研究证实了Ki-67在乳腺癌中的表达及意义,明确了NCT中Ki-67变化值对乳腺癌患者预后的指导意义,为预测NCT后乳腺癌患者的预后提供依据,为乳腺癌NCT临床工作提供帮助。

参考文献

- [1] 王绪麟,刘新梅,徐静,等.局部进展期乳腺癌新辅助化疗后保乳治疗的疗效观察[J].中国普通外科杂志,2013,22(8):1099-1102.
Wang XL, Liu XM, Xu J, et al. Effects of breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 22(8):1099-1102.
- [2] 武海军,周瀛,石印青.新辅助化疗联合保乳手术在中晚期乳腺癌中临床疗效的分析[J].中国普通外科杂志,2013,22(11):1388-1392.
Wu HJ, Zhou Y, Shi YQ. Clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy plus breast-conserving surgery in middle-advanced breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 22(11):1388-1392.
- [3] 王义民,郭宝良.乳腺癌新辅助化疗进展[J].中国普通外科杂志,2014,23(11):1561-1566.
Wang YM, Guo BL. Advances in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(11):1561-1566.
- [4] Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant(primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006[J]. Ann Oncol, 2007, 18(12):1927-1934.
- [5] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki-67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(10):736-750.
- [6] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update[J]. Arch Pathol Lab Med, 2014, 138(2):241-256.

- [7] 傅静, 刘裔莎, 步宏. 美国临床肿瘤学会/美国病理医师学院乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南简介[J]. 中华病理学杂志, 2010, 39(11):785-786.
- Fu J, Liu YS, Bu H. American Society of Clinical Oncology/Brief introduction of College of American Pathologists guidelines for immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors[J]. Chinese Journal of Pathology, 2010, 39(11):785-786.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Phipps AI, Buist DS, Malone KE, et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers[J]. Cancer Causes Control, 2011, 22(3):399-405.
- [11] Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1):55-65.
- [12] de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients[J]. Br J Cancer, 2007, 96(10):1504-1513.
- [13] Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(28):7212-7220.
- [14] Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, et al. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now?[J]. Ann Oncol, 2005, 16(11):1723-1739.
- [15] Klintman M, Bendahl PO, Grabau D, et al. The prognostic value of Ki-67 is dependent on estrogen receptor status and histological grade in premenopausal patients with node-negative breast cancer[J]. Mod Pathol, 2010, 23(2):251-259.
- [16] Matsubara N, Mukai H, Fujii S, et al. Different prognostic significance of Ki-67 change between pre-and post-neoadjuvant chemotherapy in various subtypes of breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 137(1):203-212.
- [17] Lee J, Im YH, Lee SH, et al. Evaluation of ER and Ki-67 proliferation index as prognostic factors for survival following neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/docetaxel for locally advanced breast cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 61(4):569-577.
- [18] Jones RL, Salter J, A'Hern R, et al. The prognostic significance of Ki-67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 116(1):53-68.
- [19] Sueta A, Yamamoto Y, Hayashi M, et al. Clinical significance of pretherapeutic Ki-67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: is it equally useful across tumor subtypes?[J]. Surgery, 2014, 155(5):927-935.
- [20] 张慧明, 张保宁, 赵平, 等. 可手术的不同分子亚型乳腺癌的临床特征和生存分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(6):447-451.
- Zhang HM, Zhang BN, Zhao P, et al. Clinical characteristics and survival in the operable breast cancer patients with different molecular subtypes[J]. Chinese Journal of Oncology, 2009, 31(6):447-451.
- [21] Matsubara N, Mukai H, Masumoto M, et al. Survival outcome and reduction rate of Ki-67 between pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with non-pCR[J]. Breast Cancer Res Treat Jan, 2014, 147(1):95-102.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 蒋程凤, 迪力夏提·金斯汗, 吐鲁洪·沙列尔. 新辅助化疗后Ki-67表达变化对乳腺癌预后的影响及其与分子分型的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(5):711-716. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.015

Cite this article as: Jiang CF, Dilixiati·JSH, Tuluhong·SLE. Influence of change of Ki-67 expression after neoadjuvant chemotherapy on prognosis of breast cancer and its relation with molecular subtypes[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(5):711-716. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.015