Ki-67 与乳腺癌临床病理特征及新辅助化疗疗效的相关性

桑蝶　王佳玉　袁芃　马飞　李青　张频　樊英　蔡锐刚　罗扬　李俏　徐兵河#

北京协和医学院 中国医学科学院肿瘤医院内科，北京 100021

摘要：目的　分析 Ki-67 与乳腺癌临床病理特征对新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy，NCT）疗效和预后的影响，探讨 NCT 疗效的预测因素。**方法**　用免疫组化法检测 320 例局部晚期乳腺癌患者癌组织中 ER、PR、HER-2 及 Ki-67 表达状况。进行 NCT 4～6 个周期后手术。分析临床病理特征与病理完全缓解率（pathologic complete response，pCR）之间的关系。临床病理参数与疗效分析用 χ^2 检验，影响预后因素用 Cox 多因素回归分析。**结果**　Ki-67 表达与 ER（r=－0.174，P=0.002）和 PR（r=－0.132，P=0.019）呈负相关，与 HER2（r=0.140，P=0.012）和乳腺肿瘤大小（r=0.132，P=0.019）呈正相关；ER 阴性组 pCR 率显著高于 ER 阳性组（26.9% *vs* 7.4%，χ^2=22.761，P=0.000）；PR 阴性组 pCR 率显著高于阳性组（22.7% *vs* 10.9%，χ^2 =7.950，P=0.005）；Ki-67 高表达组 pCR 率 18.0%（41/228）优于 Ki-67 低表达组 8.6%（8/92）（χ^2 =4.552，P=0.033）；化疗后 Ki-67 表达下降组 pCR 率 19.8%（48/243）优于未下降组 1.3%（1/77）（χ^2=15.356，P=0.000）；各分子亚型间化疗疗效差异显著，Luminal A 型 pCR 率为 1.4%（1/71），Luminal B 型 pCR 率为 15.3%（25/163），HER2 过表达型 pCR 率为 31.3%（14/45），三阴性型 pCR 率为 22.0%（9/41）（χ^2=20.639，P=0.000）；用 Kaplan-Meier 法进行生存分析，Ki-67 低表达组无病生存时间（DFS）和总生存时间（OS）均优于 Ki-67 高表达组，两者均为 P=0.034。**结论**　Ki-67 高表达患者对化疗更敏感，但预后较差。化疗前 Ki-67 的表达和化疗后 Ki-67 变化是影响 DFS 独立的预后因素。ER、PR、Ki-67 指数及分子分型可以作为 NCT 疗效的预测指标，Ki-67 指数与 ER、PR、HER2 之间存在相关性。

关键词：乳腺癌；新辅助化疗；Ki-67；病理完全缓解；预后因素；预测因素

中图分类号：R737.9　　**文献标志码：**A

doi：10.11877/j.issn.1672-1535.2015.13.03.12

The correlationship of Ki-67 with clinical pathological characteristics and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

SANG Die　WANG Jia-yu　YUAN Peng　MA Fei　LI Qing　ZHANG Pin　FAN Ying　CAI Rui-gang　LUO Yang　LI Qiao　XU Bing-he#

Department of Medical Oncology, Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract：Objective　To analyze the impact of clinical pathological factors on efficacy and prognosis of primary breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy (NCT), and explore the predictive factors affecting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **Method**　A total of 320 patients with locally advanced breast cancer were enrolled in this study. And the status of cancer tissue ER, PR, HER2 and Ki-67 in these patients were retrospectively reviewed. The patients received surgery after 4-6 cycles of NCT. We analyzed the relationship between clinical pathological characteristics and pathologic complete response(pCR). Parameter of clinical pathological and analysis of curative effect were performed by χ^2 test. Prognostic factors were determined by COX multivariate regression. **Result**　Ki-67 index negatively correlated with ER (r=－0.174, P=0.002)/PR (r=－0.132, P=0.019) expres-

#通信作者（corresponding author），e-mail：xubinghe@medmail.com.cn

sion. Higher Ki-67 index was associated with larger tumor size (r=0.132, P=0.019) and HER2 overexpression (r=0.140, P=0.012). pCR rate was higher in ER/PR negative patients than ER/PR positive patients (respectively 26.9% *vs* 7.4%, χ^2=22.761, P=0.000; 22.7% *vs* 10.9%; χ^2=7.950, P=0.005). patiens with Ki-67 high expression had higher pCR rate than those with Ki-67 low expression, (18.0% *vs* 8.6%, χ^2=4.552, P=0.033). patiens with Ki-67 decreased group after neoadjuvant chemotherapy got higher pCR rate than those Ki-67 undecreased group, (19.8% *vs* 1.3%, χ^2=15.356, P=0.000). Molecular subtype exerted a differential effect on response to NCT. Patients in Luminal A got lower pCR rate 1.4% (1/71). Compared with Luminal B 15.3% (25/163), HER2 overexpression subtype 31.3% (14/45), and triple-negative phenotype 22.0% (9/41). (χ^2=20.639, P=0.000). Patients with Ki-67 low expression had longer DFS (P=0.034) and OS (P=0.034) than those with Ki-67 high expression. **Conclusion** Ki-67 high expression correlated with better response to NCT but worse prognosis. Ki-67 expression and Ki-67 change after chemotherapy are independent prognostic(DFS)factors. ER, PR, Ki-67 and molecular subtype may be the predictive factors of NCT effect. Ki-67 index associated with ER, PRand HER2.

Key Words: breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; Ki-67; pathologic complete response; prognostic factor; predictive factor

Oncol Prog, 2015, 13(3)

乳腺癌发病在大城市中居女性恶性肿瘤的首位，发病率为50～60/10万[1]，而大于60岁人群的发病率高达70/10万[2]。随着乳腺癌综合治疗的发展，患者的生存期显著延长，其中NCT在乳腺癌的综合治疗中占有重要地位。Ki-67是一种与细胞分裂密切相关的核抗原，可反映细胞的增殖状态。既往研究[3-4]提示Ki-67在乳腺癌NCT中可作为对化疗药物敏感性的判断指标，Ki-67高表达患者化疗后pCR高于低表达者，Ki-67高表达是患者预后不良的因素之一。本文通过分析320例乳腺癌患者的临床资料，以探讨Ki-67与乳腺癌临床病理学特征及与NCT疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2009年1月至2014年1月中国医学科学院肿瘤医院收治的符合入组条件的320例乳腺癌患者。纳入标准：化疗前经粗针穿刺取得病理和免疫组化结果；根据美国癌症联合委员会（American Joint Committeeon Cancer，AJCC）第7版TNM分期标准，临床分期为II期或III期需进行NCT的患者；病理分型均为浸润性导管癌；入组患者中位年龄为48岁（23～73岁）；美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）体能状态评分为0～2分。排除标准：临床资料不全者；经系统检查发现有远处转移；NCT前曾进行其他抗肿瘤治疗；NCT前有器官移植病史或其他影响重要器官功能障碍的重大疾病史。

1.2 NCT方案

280例（87.5%）患者采用TA方案：表柔比星75 mg/m^2，分成d1、d2，静脉滴注；紫杉醇175 mg/m^2，d3，静脉滴注。12例患者采用TP方案：紫杉醇175 mg/m^2，d1，静脉滴注；卡铂AUC=4～5，d2，静脉滴注。28例患者采用TCH方案：曲妥珠单抗首次剂量8 mg/kg，d1，静脉滴注（随后化疗周期为6 mg/kg）；紫杉醇175 mg/m^2，d2，静脉滴注；卡铂AUC=4～5，d3，静脉滴注。以上方案每21天重复一次，共经4～6个周期化疗后手术，若术前已完成6个周期化疗的患者则术后不再给予化疗。

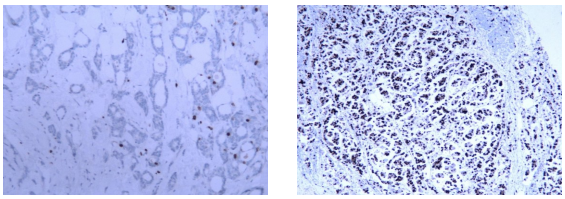
1.3 手术和辅助治疗

患者在NCT结束后1个月内均接受手术治疗，其中290例患者接受改良根治术，30例患者接受保乳术。共有216例患者接受术后辅助放疗。ER阴性的患者有130例，阳性者有190例；PR阴性的患者有119例，PR阳性者有201例。所有受体阳性患者均接受辅助内分泌治疗。

1.4 免疫组化判定及分子分型评判标准

化疗前粗针穿刺活检标本由本院病理科用全自动免疫组化机进行检测，所有标本经石蜡包埋，并做成4 μm的切片。ER、PR判读标准：肿瘤细胞核染色≥1%任何强度着色时判读为阳性，肿瘤细胞核染色＜1%时为阴性。HER2免疫组化及FISH检查判读标准[5]：IHC 3+为阳性，0～1+为阴性，2+进行FISH检测，FISH基因拷贝数扩增＞2.2被认定为阳性。Ki-67判读[6]：细胞核染色为淡黄至棕黄色定义为Ki-67阳性细胞，400倍镜下随机选择10个视野进行计数，每个视野计数500个细胞，计算Ki-67阳性细胞数占总细胞数的百分比。2011年St. Gallen国际乳腺癌共识会议将

Ki-67纳入乳腺癌分子分型判读标准，并定义Ki-67≤14%为低表达，Ki-67＞14%为高表达[7-8]。Ki-67的低表达和高表达见图1。分子分型评判标准见表1。



A B

注：A. Ki-67低表达3%（10×10）；B. Ki-67高表达40%（4×10）

图1 乳腺癌中Ki-67的表达（免疫组化二步法染色）

表1 乳腺癌分子分型免疫组化评判标准

检测指标	Luminal A型	Luminal B型	HER2过表达型	三阴性型
ER或PR	阳性	阳性	均阴性	均阴性
HER2	阴性	阴性	阳性	阴性
Ki-67	≤14%	＞14%	任何	任何

1.5 疗效评价标准

疗效评价标准参照RECIST（实体瘤疗效评价标准）1.1版。完全缓解（CR）：指所有已知病灶消失并保持4周以上；部分缓解（PR）：指肿瘤最大单径之和减少30%以上并保持4周以上；疾病进展（PD）：指肿瘤最大单径之和增加20%以上或出现新病灶；稳定（SD）：指肿瘤最大单径之和减少不超过30%或增加不超过20%并保持4周以上。pCR：术后乳腺组织中无残留浸润性癌细胞或仅存残留原位癌成分，并且淋巴结转移性病变完全消失。非pCR：术后乳腺组织中有浸润性癌细胞成分或存在淋巴结转移性病变。无病生存时间（DFS）：从手术开始至出现局部复发、区域转移、第二原发癌、远处转移或死亡时间。总生存时间（OS）：从手术开始至死亡或最后随访时间。

1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行分析，Ki-67与临床病理特征分析、免疫组化指标与pCR分析、分子亚型与临床病理特征分析用χ^2检验；用Kaplan-Meier法进行生存分析；Cox多因素回归模型分析影响预后的相关因素，各因素之间的相关性采用Spearman相关分析。以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

本研究中，Ki-67表达与ER（r=－0.174，P=0.002）和PR（r=－0.132，P=0.019）呈负相关，即Ki-67表达越高，ER、PR表达越低，Ki-67表达与HER2（r=0.140，P=0.012）和乳腺肿瘤大小（r=0.132，P=0.019）呈正相关，即Ki-67表达越高，HER2更趋向过表达，乳腺肿瘤越大。而Ki-67表达与患者年龄、月经状况及腋窝淋巴结转移状态无关（P＞0.05），见表2。

表2 化疗前Ki-67表达与临床病理特征关系（n,%）

临床病理特征	低表达（n=92）	高表达（n=228）	χ^2值	P值
年龄			0.253	0.615
＞40岁	73(79.3)	175(76.8)		
≤40岁	19(20.7)	53(23.2)		
月经状态			0.008	0.927
绝经前	57(62.0)	140(61.4)		
绝经后	35(38.0)	88(38.6)		
腋窝淋巴结转移			2.423	0.120
有	76(82.6)	203(89.0)		
无	16(17.4)	25(11.0)		
乳腺肿瘤大小			5.533	0.019
＞5 cm	7(7.6)	41(18.0)		
≤5 cm	85(92.4)	187(82.0)		
ER			9.685	0.002
阴性	25(27.2)	105(46.1)		
阳性	67(72.8)	123(53.9)		
PR			5.543	0.019
阴性	25(27.2)	94(41.2)		
阳性	67(72.8)	134(58.8)		
HER2			6.265	0.012
阴性	70(76.1)	140(61.4)		
阳性（过表达）	22(23.9)	88(38.6)		

2.2 免疫组化指标与pCR的关系分析

ER阴性组pCR率显著高于阳性组（26.9%∶7.4%，P=0.000）；PR阴性组pCR率显著高于阳性组（22.7%∶10.9%，P=0.005）；Ki-67高表达组pCR率高于低表达组（18.1%∶8.6%，P=0.037），见表3。

表3 免疫组化指标与pCR的关系

免疫组织化学	pCR(*n*)	χ^2值	*P*值
ER		22.761	0.000
ER阴性	26.9%(35/130)		
ER阳性	7.4%(14/190)		
PR		7.950	0.005
PR阴性	22.7%(27/119)		
PR阳性	10.9%(22/201)		
HER2		1.845	0.174
HER2阴性	13.3%(28/210)		
HER2阳性(过表达)	19.1%(21/110)		
Ki-67		4.360	0.037
低表达	8.6%(8/92)		
高表达	18.1%(41/228)		

2.3 化疗后Ki-67变化趋势与pCR的关系

有75.9%(243/320)的患者经化疗后Ki-67表达下降,下降组患者的pCR率为19.8%(48/243),未下降组(无变化或上升)患者的pCR率仅为1.3%(1/77);结果提示化疗后Ki-67表达变化与化疗疗效相关,差异有统计学意义(*P*=0.000)。

2.4 分子亚型与临床病理特征的关系

各分子亚型与绝经状况、乳腺肿块大小、pCR及化疗前Ki-67表达显著相关(*P*<0.05),与年龄、腋窝淋巴结转移无明显相关性(*P*>0.05),见表4。

2.5 分子亚型与化疗疗效及预后的关系

共随访患者310例(310/320,96.9%),失访10例(10/320,3.1%)。随访时间为3～57个月,中位随访时间为26个月。随访截至2014年5月,共有30例患者出现复发转移,19例患者死亡。

本研究中经化疗后达pCR的患者有49例(15.3%),其中Luminal A型患者有1例(1.4%),Luminal B型患者有25例(15.3%),三阴性型患者有9例(22.0%),HER2过表达型患者有14例(31.1%)。分子亚型间的pCR率比较结果:Luminal A型<Luminal B型<三阴性型<HER2过表达型;Luminal A型pCR率明显低于其他分子亚型。用Kaplan-Meier法对各分子亚型进行生存分析,中位生存尚未达到,但从生存曲线可以得出,

表4 各分子亚型及临床病理特征关系分析(*n*,%)

临床病理特征	Luminal A型(*n*=71)	Luminal B型(*n*=163)	HER2过表达型(*n*=45)	三阴性型(*n*=41)	χ^2值	*P*值
年龄					2.325	0.508
>40岁	55(77.5)	126(77.3)	38(84.4)	29(70.7)		
≤40岁	16(22.5)	37(22.7)	7(15.6)	12(29.3)		
绝经状况					8.614	0.035
已绝经	23(32.4)	59(36.2)	26(57.8)	15(36.6)		
未绝经	48(67.6)	104(63.8)	19(42.2)	26(63.4)		
化疗前乳腺肿瘤大小					8.941	0.030
≤5 cm	67(94.4)	130(79.8)	40(88.9)	35(85.4)		
>5 cm	4(5.6)	33(20.2)	5(11.1)	6(14.6)		
化疗前淋巴结转移					5.501	0.139
有	57(80.3)	143(87.7)	40(88.9)	39(95.1)		
无	14(19.7)	20(12.3)	5(11.1)	2(4.9)		
疗效					20.639	0.000
pCR	1(1.4)	25(15.3)	14(31.1)	9(22.0)		
非pCR	70(98.6)	138(84.7)	31(68.9)	32(78.0)		
化疗前Ki-67表达					243.437	0.000
低表达	71(100)	0(0)	13(28.9)	8(19.5)		
高表达	0(0)	163(100)	32(71.1)	33(80.5)		

Luminal A 型患者化疗后远期效果较其他分子亚型有所改善，其远期疗效较好，接近有统计学意义（P=0.08），见图2。本研究320例患者中符合放疗适应证的有216例，均进行辅助放疗，无需放疗者有104例；放疗组与未放疗组患者的DFS和OS均无统计学意义（P＞0.05）。

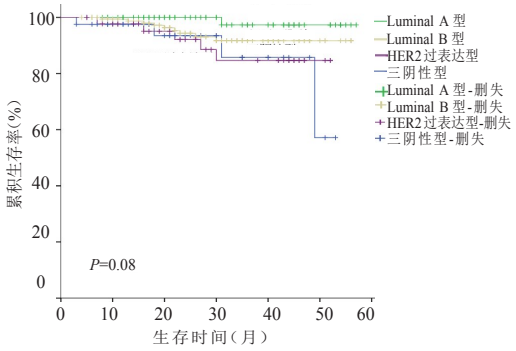


图2　各分子亚型的总生存曲线

2.6　化疗前后Ki-67表达对DFS、OS的影响

本研究结果显示，化疗前，Ki-67低表达组OS和DFS均优于Ki-67高表达组（均P=0.034，图3，图4）。化疗后Ki-67下降组的OS与DFS均较未下降组延长（P=0.000，图5；P=0.002，图6）。

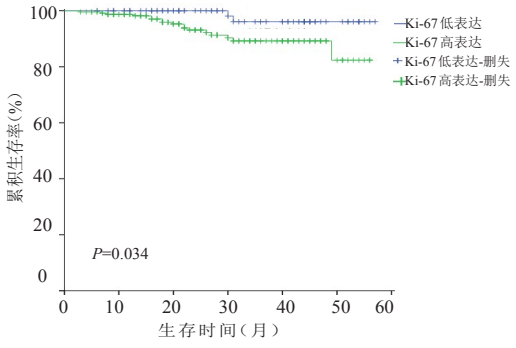


图3　化疗前Ki-67表达乳腺癌患者的总生存曲线

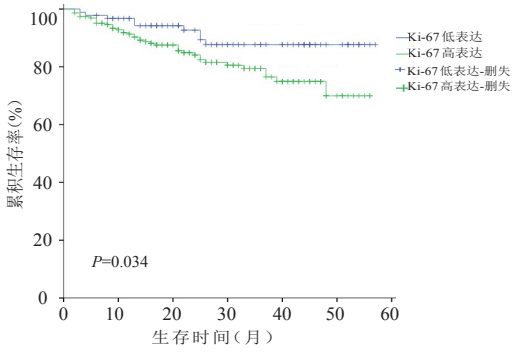


图4　化疗前Ki-67表达乳腺癌患者的无病生存曲线

将患者年龄、化疗前Ki-67表达、病理疗效、乳腺肿瘤大小、术前淋巴结、ER、PR、HER2及化疗后Ki-67变化趋势进行多因素Cox回归分析显示，化疗前Ki-67表达水平和化疗后Ki-67变化是影响DFS的独立预后因素，见表5。

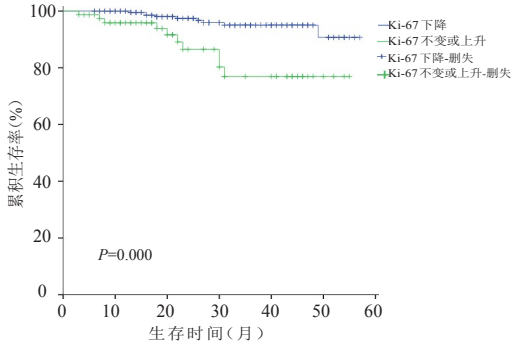


图5　化疗后Ki-67变化趋势的总生存曲线

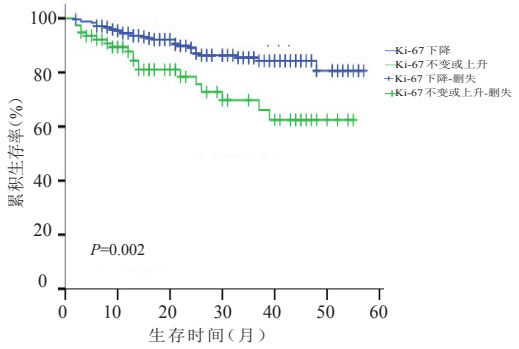


图6　化疗后Ki-67变化趋势的无病生存曲线

3　讨论

Ki-67于1983年被Gerdes等[9]在用鼠源单克隆抗体检测一种来自霍奇金淋巴瘤系细胞核抗原时首次发现，“Ki”表示研究者当时所在的德国Kiel大学，“67”是研究中96孔板中该抗原相对应的单克隆抗体编号。Ki-67主要位于细胞核内，随细胞周期的变化而变化，在G_0期细胞不表达，G_1后期出现，S、G_2期表达上升，M期达高峰，有丝分裂结束后快速降解消失。在正常乳腺组织中Ki-67表达一般小于3%，而在癌变组织中表达升高，在恶变早期就有微弱表达，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[10]。2011年St. Gallen国际乳腺癌共识会议将Ki-67纳入乳腺癌分子分型判读标准。既往的文献报道[3-4]，Ki-67高表达患者对化疗更敏感，但其高表达为预后不良的因素之一。

乳腺癌NCT主要用于局部晚期患者，NSABP

表5 乳腺癌NCT预后影响因素的多因素回归分析

临床病理特征	β值	SE	Wald值	*P*值	RR	95% CI
年龄	-0.226	0.363	0.387	0.534	0.798	0.392～1.625
术前Ki-67表达	-0.797	0.390	4.170	0.041	0.451	0.210～0.968
病理疗效	-0.347	0.490	0.503	0.478	0.707	0.271～1.845
乳腺肿瘤大小	-0.604	0.369	2.677	0.102	0.546	0.265～1.127
术前淋巴结	-0.378	0.531	0.507	0.476	0.685	0.242～1.940
穿刺ER	-0.120	0.359	0.112	0.738	0.887	0.438～1.793
穿刺PR	0.454	0.348	1.699	0.192	1.575	0.796～3.118
穿刺HER2	-0.334	0.304	1.212	0.271	0.716	0.395～1.298
化疗后Ki-67变化	-1.045	0.307	11.578	0.001	0.352	0.193～0.642

B-27研究[11]表明，NCT后若获得pCR，其DFS及OS均优于未达到pCR者。如何预测NCT的疗效，仍是当前研究的重点。本研究结果提示Luminal A型的pCR低，但Luminal A型的远期效果较其他分子亚型有改善趋势，这一结论似乎与NSABP B-27研究矛盾，分析其原因应是以上两项研究并未按分子分型比较高pCR的亚群与低pCR亚群间的生存差异，研究方法及分层与本研究不同。本研究中并未就是否获得pCR分组比较两者间的生存差异，而着重分析了NCT对分子亚型与化疗疗效及预后的影响。

本组研究表明，Ki-67高表达组患者化疗pCR率更高，对化疗更敏感，但OS和DFS均短于低表达组，差异有统计学意义，结果提示Ki-67高表达组患者化疗近期效果好，但远期疗效较差。Ki-67高表达预示患者肿瘤细胞增殖活性高，可作为预测化疗敏感性及判断预后的一项指标。de Azambuja等[12]比较10 954例乳腺癌Ki-67高表达（＞20%）和低表达（≤20%）患者，发现两组患者的OS和DFS差异具有显著的统计学意义，Ki-67表达程度是影响乳腺癌DFS的独立预后因素。Ohno等[13]对477例局部晚期乳腺癌患者进行4个周期的氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺（FEC）NCT方案的治疗，之后随机入组多西他赛联合卡培他滨（TX）组和多西他赛（T）单药组，发现Ki-67高表达组（＞10%）较Ki-67低表达组（≤10%）的pCR率显著增高（12.3%∶6.5%，*P*=0.0004）。本研究与上述文献报道符合。本组资料提示，320例乳腺癌患者NCT后Ki-67表达下降组pCR率明显高于Ki-67未下降组，下降组OS和DFS均优于未下降组。因此，在评估预后因素中，化疗后Ki-67表达变化也可作为判断指标。

乳腺癌分子分型是近年研究的另一个热点，不同分子亚型疾病的自然进展过程及对全身或局部治疗后的反应都不尽相同[14-15]，以分子分型为依据进行个体化治疗是肿瘤治疗的发展方向。本研究显示，Luminal A型患者占22.2%（71/320），Luminal B型患者占50.9%（163/320），HER2过表达型占14.1%（45/320）、三阴性型占12.8%（41/320），而NCT后Luminal A型pCR率仅为1.4%（1/71），显著低于其他分子亚型，但远期生存较其他分子亚型有改善趋势，这可能与Luminal A型ER、PR阳性患者对化疗敏感性较差有关，且该亚型患者全部接受了辅助内分泌治疗，这使得这些患者的预后较其他亚型明显改善。而且Luminal A型患者Ki-67表达均≤14%，肿瘤增殖活性低，也可能是预后较好的因素之一。HER2过表达型患者pCR最高，其次是三阴性型，但三阴性型预后较Luminal型差，可见乳腺癌分子亚型在一定程度上可以预测化疗疗效及评估预后。

多数研究[16-17]认为，Ki-67与ER、PR呈负相关，即激素受体阴性乳腺癌大多增殖能力较强，更能从化疗中获益，在增殖最低的肿瘤中显示出高比例的ER阳性肿瘤细胞；Ki-67与HER2状态呈正相关，即Ki-67高表达组HER2阳性表达率也高[18]。这与本研究结果相似。

NSABP B-27临床试验[11]结果显示，ER阴性的肿瘤较ER阳性的肿瘤有更高的pCR率（16.7%∶8.3%），本研究分别为26.9％和7.4％，并且PR阴性组pCR率也显著高于PR阳性组（22.7％∶10.9％），

差异均有统计学意义。因此，与激素受体阳性的患者相比，激素受体阴性患者从NCT中获益更多。

综上所述，Ki-67、ER、PR、HER2是预测NCT疗效的重要指标；Ki-67高表达和非Luminal型乳腺癌对化疗更敏感。乳腺癌分子亚型对乳腺癌风险评估和治疗方法的选择可提供重要依据，并可指导临床进行个体化治疗。

参考文献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cance J Clinr, 2011, 61(2): 69-90.

[2] 徐兵河. 乳腺癌[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 15-17.

[3] Freedman OC, Amir E, Hanna W, et al. A randomized trial exploring the biomarker effects of neoadjuvant sequential treatment with exemestane and anastrozole in post-menopausal women with hormone receptor-positive breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(1): 155-161.

[4] 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.

[5]“乳腺癌HER-2检测指南”编写组. 乳腺癌HER-2检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(10): 631-633.

[6] Bukholm IR, Bukholm G, Holm R, et al. Association betw een histology grade, expression of HsMCM2, and cyclin A in human invasive breast carcinomas[J]. J Clin Pathol, 2003, 56(5): 368- 373.

[7] 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.

[8] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast cancer 2011 [J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(22): 4165-4174.

[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] Ohno S, Chow LW, Sato N, et al. Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide (FEC) in early-stage breast cancer: exploratory analyses identify Ki-67 as a predictive biomarker for response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 142(1): 69-80.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 朱伟良, 谈炎, 王旭芬, 等. Ki-67在乳腺癌各亚型中的表达及意义[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(5): 347-350.

[17] 曹丹霞, 何建蓉, 沈坤炜, 等. 激素受体和HER-2及Ki-67预测乳腺癌NCT疗效价值的分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(13): 1000-1003.

[18] von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, et al. Clinical response after two cycles compared to HER-2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast[J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(2): R30.

（收稿日期：2015-02-01）