

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.08.036

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191225.1717.018.html>(2019-12-26)

Ki-67 在乳腺癌新辅助治疗及预后中的价值*

孙 思¹,段中旭¹综述,郭 丹^{2△}审校

(1. 重庆医科大学第二临床学院 400016;2. 重庆医科大学附属第二医院乳腺甲状腺外科 400010)

[摘要] 乳腺癌是一种由各种致癌因素导致乳腺导管上皮细胞失去正常特性的异常增生,超过了自我修复的极限,无法自愈,发生癌变的疾病。目前,乳腺癌是我国妇女最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在近年来逐年递增,严重危害女性健康。近年来,生物技术专家采用了新辅助治疗来应对局部晚期乳腺癌的治疗,其在缩小肿瘤体积、提高保乳率、提高患者生存率等方面有重要作用。目前,有许多生物学指标用于指导乳腺癌的临床治疗、预后和药物治疗疗效的预测。其中 Ki-67 作为乳腺癌肿瘤细胞增殖有关的核抗原,对乳腺癌患者的远期预后,预测新辅助治疗的临床反应等有着重要的指导意义。而 Ki-67 检测的有效性、检测方法 & 临界值的选择是近年来的研究热点,本文拟对 Ki-67 与乳腺癌新辅助治疗及预后的关系、Ki-67 的临界值及检测方法问题进行综述。

[关键词] 乳腺肿瘤;Ki-67;新辅助治疗;预后;临界值**[中图分类号]** R655.8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)08-1367-06

The value of Ki-67 in neoadjuvant therapy and prognosis of breast cancer*

SUN Si¹,DUAN Zhongxu¹,GUO Dan^{2△}

(1. Second Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Breast and Thyroid Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Breast cancer is a disease in which the breast ductal epithelial cells develop abnormal proliferation caused by various carcinogenic factors, exceed the limit of self-repair, can not heal themselves and generate cancerization. At present, breast cancer is one of the most common malignant tumors among women in China, and its incidence rate has increased year by year in recent years, and seriously impair women's health. In recent years, the biotechnologists adopt the neoadjuvant therapy to treat locally advanced breast cancer, which plays an important role in reducing the tumor volume, increasing the breast-conserving rate, and improving the patient's survival rate. Currently, there are many biological indicators to be used for guiding the clinical treatment, prognosis and prediction of the efficacy of drug treatment for breast cancer. Among them, Ki-67, as a nuclear antigen related to the proliferation of breast cancer cells, has an important guiding significance for the long-term prognosis of breast cancer patients and the clinical response of neoadjuvant therapy. The validity, detection method and critical value selection of Ki-67 detection are the research hotspots in recent years. This paper intends to review the relationship between Ki-67 with neoadjuvant therapy and prognosis of breast cancer, Ki-67 critical value and detection method.

[Key words] breast neoplasm; Ki-67; neoadjuvant therapy; prognosis; critical value

Ki-67 也被称为抗原 Ki-67 或 MKi-67,是人类第 10 号染色体上 MKi-67 基因所编码的一种蛋白。大多数研究表明, Ki-67 是一种与细胞增殖密切相关并且可能是细胞增殖所必需的核蛋白。Ki-67 在细胞分裂活跃期内含量显著增加,被认为是反映肿瘤细胞增殖活性的重要指标,目前在临床中作为大多数肿瘤细

胞的增殖标志物而被广泛应用。同样的在乳腺癌中, Ki-67 已成为乳腺癌患者临床常规检查的分子生物学指标。而新辅助治疗作为局部晚期乳腺癌的标准治疗方式,其疗效评估尤为重要,目前临床上主要以体格检查、影像学观察等评估治疗疗效,手段较局限。而 Ki-67 作为乳腺癌的重要分子标志物,对新辅助治

* 基金项目:重庆市科技计划项目(cstc2013jcyjA10097)。 作者简介:孙思(1993-),在读硕士,主要从事甲状腺乳腺外科研究。

△ 通信作者, E-mail: email: e1973814@126.com.

疗指导意义在近 10 年已有不少人进行研究, Ki-67 临界值的选择、检测方法及其有效性的判定在其判断预后、指导疗效方面非常重要, 成为近 2 年的研究热点了, 本文拟对以上问题进行综述。

1 Ki-67 的分子生物学特性及功能

Ki-67 是由相对分子质量 345×10^3 和 395×10^3 的 2 条多肽链组成的核蛋白, 参与聚合酶 I 依赖性核糖体 RNA 合成的早期步骤, 在 1983 年由德国研究小组 GERDES 等^[1]首次发现, 以研究小组所在的 Kiel 大学及检测到它的 67 号克隆抗体命名。编码 Ki-67 (MKi-67) 的基因位于染色体 10q25-ter 上, 由 15 个外显子和 14 个内含子组成。外显子 13 含有 16 个 Ki-67 重复序列, 包括一个高度保守的 66 bp 基序, 命名为 Ki-67 基序。研究表明, 该核抗原在 G1、S、G2 和 M 细胞周期阶段表达。在这些阶段, Ki-67 表达水平有所变化: 在 G1 和早期 S 期的表达水平低, 并且在有丝分裂时增加到最大值^[2], 在有丝分裂后期和末期迅速下降^[3]。表明 Ki-67 是与细胞增殖相关并且可能是细胞增殖所必需的核蛋白, 因此, 可以通过免疫组织化学(IHC)检测 Ki-67 的核表达以评估肿瘤增殖。尽管许多项研究试图在细胞周期中确定 Ki-67 的功能, 但其作用仍不清楚。在间期期间, Ki-67 主要位于核仁中, 然而, 在有丝分裂开始时, 它重新结合到染色体的外围^[4]。正因为 Ki-67 仅在活跃生长和分裂的细胞中结合到染色体周围层, 因此它被广泛用作评估细胞增殖的标记物。因此, 与正常细胞相比, 生长肿瘤细胞中 Ki-67 表达的变化可用作治疗效果的早期预测因子, 并且可作为癌症患者长期预后因素。然而, 关于 Ki-67 蛋白的其他功能知之甚少。确定其作用的困难可归因于与已知功能的其他蛋白质缺乏明显的同源性^[4]。

2 Ki-67 对乳腺癌预后的指导意义

对乳腺癌的预后评估中, 传统的临床因素, 如肿瘤分级、大小、淋巴结受累和手术切缘, 不足以作为唯一的预后因素, 细胞中 Ki-67 的表达与肿瘤的增殖活性相关, 可能反映了乳腺癌的侵袭性, 而肿瘤细胞的侵袭性与疾病预后密切相关, 由此 Ki-67 与乳腺癌预后的相关性, 是近 10 余年以来的研究热点。德国最大的单中心回顾性研究分析了 Ki-67 指数在 800 例乳腺癌患者中的预后和预测意义, 研究结果提示, Ki-67 指数大于 20% 的患者与 Ki-67 指数小于 10% 的患者相比, 无病生存期(DFS)显著降低, 与 Ki-67 中等指数(10%~20%)或高指数(>20%)的患者相比, 具有低 Ki-67 指数(<10%)的患者的总生存(OS)率有明显提高, 但作者指出 Ki-67 指数虽然对 DFS 的预测有明显的指导意义, 但对患者的 OS 预测指导有限^[5]。Ki-67 对乳腺癌不同分子亚型的疾病预后评估也有显著差别, 常见的分子亚型有 luminal A 型、luminal B 型、HER2 过表达型和三阴性乳腺癌。在 2011 年和 2013

年圣加仑共识小组上, Ki-67 被推荐为区分 luminal A 型和 luminal B 型肿瘤的标志物^[6-7]。研究表明 Ki-67 在乳腺癌不同分子亚型中的表达有差异, 在 luminal A 型中表达最低, 在 luminal B 型中表达最高^[8], 在另一项研究中, 除去 Ki-67 指标, 将乳腺癌分类为 Luminal/HER2-型、Luminal/HER2+型、HER2 过表达型和三阴性, 其中 Ki-67 表达的中位值在 Luminal/HER2-型中最低(19%), 在三阴性乳腺癌中最高(51%)^[9]。以 Ki-67 等于 20% 为临界值, 仅在 Luminal/HER2-型患者中观察到 Ki-67 较低患者的 OS 率显著高于 Ki-67 较高的患者, 而在其他亚型中没有观察到这种相关性^[10]。另一些研究则得出不同的结论, 认为在任何亚型中, Ki-67 指数与 DFS 无显著相关性^[11], 差异可能与该研究中病例数量较少有关。另有研究表明, Ki-67 在由年龄和肿瘤等级定义的亚组中具有不同的预后效应, 在患有 I 期乳腺癌的患者中, 低、中、高水平 Ki-67 的预后差别很小, 在患有 II 期乳腺癌的患者中, Ki-67 表达大于 20% 的患者具有更差的 5 年 DFS^[12]。欧洲肿瘤标志物组(EGTM)2017 年的更新指南中提出, Ki-67 水平升高与乳腺癌患者的不良预后独立相关^[13]。

3 Ki-67 与新辅助化疗

新辅助化疗即患者在术前接受化疗, 已成为局部晚期及可手术乳腺癌患者的标准治疗策略。新辅助化疗可以通过减小肿瘤的尺寸来增加手术阴性边缘的可能性, 还可以通过根除微转移来改善预后, 并进一步提高实现病理性完全反应(pCR)的可能性^[14-15]。研究表明, 新辅助化疗在 Ki-67 表达大于 20% 的肿瘤中使用更有效, 较高的 Ki-67 表达与对新辅助化疗的反应增加有关, 并且还与其较差的预后相关^[16]。新辅助化疗主要目标之一是实现 pCR, 乳腺癌新辅助化疗后达到 pCR 的患者, 其预后远远好于未取得 pCR 的患者^[17-18]。有研究表明, 新辅助化疗前 Ki-67 表达较高的患者的 pCR 率高于低表达患者^[19]。一项涵盖 53 项研究, 10 848 例患者的荟萃分析中, 对于激素受体阳性(HR+)、HER2+ 和三阴性乳腺癌患者, 无论 pCR 的定义和 Ki-67 的临界值, 高 Ki-67 与更多的 pCR 率相关, 表明高 Ki-67 是乳腺癌患者新辅助化疗后 pCR 的预测因子, 并且 Ki-67 可能通过 pCR 预测新辅助化疗的临床反应, 在新辅助化疗前检测 Ki-67 可以识别最有可能从新辅助化疗中受益的患者^[14]。还有较少研究分析了新辅助治疗后的 Ki-67 在疾病预后中的价值, 这类患者往往在新辅助化疗后未达到病理性完全反应, 这类研究需获得新辅助化疗后残余肿瘤中 Ki-67 值和 Ki-67 新辅助化疗前后的变化值。MATSUBAR 等^[20]提出, 新辅助化疗前后 Ki-67 减少的患者的无复发生存率(RFS)显著提高, 表明新辅助化疗前后 Ki-67 的变化是一个独立的预后因素, 但在不同分子亚型中这种变化与疾病预后的关系有差别:

在 Luminal B 型、三阴性和 HER2 过表达型乳腺癌患者中,新辅助化疗前后 Ki-67 减少是独立预后因素,但在 Luminal A 的患者中,RFS 的差异与 Ki-67 的变化无关^[20]。另有研究表明,无论亚型如何,新辅助化疗后残余肿瘤中的高 Ki-67 表达与无疾病和总体存活率强烈相关,表明新辅助化疗后残余肿瘤中的 Ki-67 水平是未达到 pCR 患者的有力预后指标^[21]。TOKUDA 等^[22]研究表明,新辅助化疗后平均 Ki-67 值在发生转移的患者中高于无转移患者,且在转移患者中,新辅助化疗后的手术标本中的 Ki-67 表达高于新辅助化疗前活检标本更为常见,这种趋势在手术后 1 年内发生转移的患者中更为明显,结果表明,与新辅助化疗前肿瘤的 Ki-67 值相比,新辅助化疗前后 Ki-67 的表达差异可能是疾病早期转移的更重要预测指标。另有研究提出,对于 Luminal-HER2(ER+and/or PR+,HER2+)亚型的患者,新辅助化疗的反应可以通过化疗前后 Ki-67 的减少来预测,但不能通过新辅助化疗前的 Ki-67 值来预测^[23]。因此,Ki-67 在评估乳腺癌新辅助化疗疗效方面,不仅应评估新辅助化疗前 Ki-67 值,还应评估新辅助化疗前后肿瘤中 Ki-67 任何变化情况,对于新辅助化疗后残留肿瘤显示高 Ki-67 表达的患者,有必要建立额外的策略来改善其存活率。

4 Ki-67 与新辅助内分泌治疗

约有 75% 的乳腺癌表达性激素受体,在该人群的乳腺癌综合治疗中,辅助内分泌治疗是重要的治疗方法,其药物不良反应较小且治疗获益较大,但辅助化疗在这些患者中的作用存在争议,因为只有小部分患者会从这种辅助化疗中获益,而大多数患者会暴露于不必要的化疗相关毒性,因此,新辅助内分泌治疗成为激素受体阳性局部晚期乳腺癌患者的一个有吸引力的选择。CHIBA 等^[24]研究表明,新辅助内分泌单药治疗作为一种低毒性治疗方案,替代新辅助化疗,在部分患者中可以得到较好的临床反应,还可以提供有关肿瘤内分泌反映的信息。但由于激素受体表达的异质性,只有 50%~70% 的雌激素受体阳性患者对新辅助内分泌治疗有临床反应^[25],部分患者在完成新辅助内分泌治疗期间或之后出现疾病复发,研究表明这与内分泌治疗的耐药性有关,因此预测新辅助内分泌治疗的临床反应十分重要。内分泌治疗的作用主要是诱导细胞周期停滞,减少细胞增殖,而 Ki-67 与细胞增殖密切相关,因此,治疗中的 Ki-67 值被认为是预测内分泌治疗反应的潜在指标。在新辅助内分泌治疗期间,若 Ki-67 值持续升高,可以确定该肿瘤存在雌激素非依赖性增殖,这与疾病复发和死亡的风险增加明显相关^[26]。MA 等^[27]分析了 ACOSOG Z1031 实验的研究结果,表明在新辅助内分泌治疗中,Ki-67 为 10% 的截止点能有效地区分激素治疗敏感性和耐药性的患者。术前内分泌预后指数是由病理分期(肿瘤

大小和淋巴结状态)、Ki-67 水平,以及手术标本上测量的 Allred ER 评分组成。ELLIS 等^[28]以新辅助内分泌治疗后 2 周时 Ki-67 值 10% 作为化疗分类切点(如果 $Ki-67 \leq 10\%$,则患者继续进行另外 12~14 周的新辅助内分泌治疗,Ki-67 水平大于 10% 的患者则转换为新辅助化疗),结果表明,对于 $PEPI=0(pT1$ 或 $pT2,pN0,Ki-67 \leq 2.7\%$,Allred 评分大于 2)疾病的患者使用辅助内分泌单药治疗,未进行化疗,5 年内复发风险仅为 3.6%,结论支持基于 Ki-67 的术前内分泌预后指数,可以有效评估激素受体阳性的乳腺癌患者新辅助内分泌治疗的反应,可以使一部分患者术后免于化疗。因此治疗中 Ki-67 的表达情况是判断激素耐药性、预测新辅助内分泌治疗反应的有效指标。然而在表现出新辅助内分泌治疗耐药性(Ki-67 水平大于 10%)的雌激素受体阳性肿瘤中,转换为新辅助化疗后的病理性完全反应仍然较低^[28],这些患者的最佳治疗方案仍需要进一步研究。

5 Ki-67 的临界值判定

研究已部分证明 Ki-67 作为新辅助治疗及疾病预后中作为预测标志物的临床有效性,但其最佳临界点的问题仍然不确定。2011 年 GALLEN 的共识主张临界值为 14%,然而,他们在 2013 年的共识中改变了这一建议,认为高 Ki-67 状态的阈值应为 20% 或更高,但有人担心 Ki-67 测量的在不同实验室间差异很大,所以建议每个实验室独立设定其临界值。最后,2015 年的共识表明,Ki-67 评分应该根据当地的实验室价值来解释^[29]。尽管 Ki-67 在测定的不同实验室间存在精密度差,特别在 Ki-67 等于临界值或处于中等浓度范围时的测量不够精确,但有研究表明,当 Ki-67 评分高于或低于中间评分时($<10\%$ 或 $>20\%$),可以实现良好的实验室间一致性,该研究指出,对总体存活率具有最强预后意义的阈值为 $Ki-67 > 25\%$ ^[13]。由于 Ki-67 的中间范围特别难以进行标准化,并且 Ki-67 处于中间范围内时其分析有效性低,故有研究者认为中间 Ki-67 水平的临床效用是有限的,临床决策不应基于中间范围的微小差异^[30]。而在使用热点法和平均法测量 Ki-67 的方法上,不同的测量者有不同的倾向,而两种方法的准确性差异尚未明确^[31]。JANG 等^[29]比较了热点法和平均法测量 Ki-67 值,发现通过热点法评估肿瘤时,临界值为 22% 最适合预测肿瘤复发,而 Ki-67 为 18% 时是平均值的方法的最佳临界点。也有学者认为,Ki-67 是一种连续标记,反映了肿瘤中增殖细胞的百分比,从肿瘤生物学的角度来看,可以达到 0%~100% 的任何值。有研究者表示 Ki-67 的最佳临界值可能不存在^[32]。但是将 Ki-67 视为与临床决策相关的连续标记并不太方便,因为有时治疗建议取决于 Ki-67 的准确诊断。欧洲肿瘤标志物组仍然建议通过进一步研究来建立 Ki-67 的最佳临界值或评估 Ki-67 作为连续变量的用途^[13]。

6 Ki-67 的评分及检测

Ki-67 一般是通过免疫组织化学检测其表达,并以 Ki-67 指数表达其数值,Ki-67 指数表示在被检测的细胞群中表达 Ki-67 细胞的百分比^[33]。尽管 Ki-67 具有明显的预后效用,但美国临床肿瘤学会指南并未建议将其用于新发乳腺癌患者的临床实践中,主要是因为其样本处理和分析有效性缺乏统一性。POLLEY 等^[34]进行了一项多国 Ki-67 研究,要求 8 个经验丰富的实验室评估 100 个患者样本中的 Ki-67 水平。虽然实验室内 Ki-67 检测的一致性很高,但不同实验室间的 Ki-67 检测的一致性只是中等的,表明不同实验室检测的 Ki-67 值缺乏对比性,限制了 Ki-67 在患者决策中的应用^[34]。Ki-67 常通过免疫组织化学染色,由病理学家进行人工视觉评分。因存在不同观察者对 Ki-67 阳性细胞判断和计数的主观差异,由此得出 Ki-67 值的一致性较差。有研究表明,使用虚拟双染色方法进行 Ki-67 数字图像分析(DIA)是确定乳腺癌 Ki-67 增殖指数的一种准确方法,在不同 DIA 平台之间的差异较小,可作为临床实践中整个切片手动评分的替代方法^[35]。2011 年国际 Ki-67 乳腺癌工作组提出标准化 Ki-67 评估分析过程,然而该小组未能就视觉和自动化之间 Ki-67 的首选评分方法提出建议^[36]。SINN 等^[37]提出数字图像分析(qIHC)自动评分 Ki-67 或使用 RT-qPCR 评估 MKi-67 基因表达可以提高诊断准确性,且 RT-qPCR 比 IHC 显示出更宽的动态范围和更高的灵敏度,在预测 pCR 方面优于 qIHC。AYAD 等^[38]研究了乳腺癌 Ki-67 光学显微镜手动评估与数字定量评估之间的比较,结果显示 Ki-67 值的自动评估与光学显微镜下的视觉 Ki-67 评估相当。ABUBAKAR 等^[39]进行了大型多中心研究,表明自动化 Ki-67 评分为乳腺癌提供了独立于标准参数的预后信息,在标准化、生产量和可重复性的潜力方面均优于视觉评分。以上研究表明,数字病理学作为一种易于使用的工具,用于标准化的全自动 Ki-67 评分,有利于解决 Ki-67 有效性及统一性的问题。

综上所述,Ki-67 是一种与细胞增殖密切相关的核蛋白,对乳腺癌预后具有指导意义。尽管部分乳腺癌分子亚型 Ki-67 水平与预后无明显关系,但多研究均表明高水平 Ki-67 值与乳腺癌患者的不良预后独立相关。新辅助化疗对较高的 Ki-67 肿瘤有更好的疗效,高 Ki-67 是乳腺癌患者新辅助化疗后 pCR 的预测因子,新辅助化疗前 Ki-67 值及新辅助化疗前后 Ki-67 值的变化水平对预后均有指导意义。Ki-67 的表达情况是判断激素耐药性、预测新辅助内分泌治疗反应的有效指标,且可使得部分患者免于化疗,对于出现内分泌治疗耐药的患者,其最佳治疗方案仍需要进一步研究。由于不同实验室间存在精密度差,Ki-67 临界值判定存在争议,目前 Ki-67 的最佳临界值或评估 Ki-67 作为连续变量的用途有待进一步研究。传统

人工 Ki-67 评分存在主观差异,不同实验室之间 Ki-67 指数缺乏对比性,而标准化的全自动 Ki-67 评分有利于解决 Ki-67 评分的有效性及统一性的问题,数字病理学成为今后 Ki-67 检测发展的主要方向。

参考文献

- [1] GERDES J, SCHWAB U, LEMKE H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated [J]. *Int J Cancer*, 1983, 31(1):13-20.
- [2] STARBORG M, GELL K, BRUNDELL E, et al. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression[J]. *J Cell Sci*, 1996, 109(1):143-153.
- [3] ROSSI L, LAAS E, MALLON P, et al. Prognostic impact of discrepant Ki67 and mitotic index on hormone receptor-positive, HER2-negative breast carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(7):996-1002.
- [4] JURÍKOVÁ M, DANIHEL L, POLÁK S, et al. Ki67, PCNA, and MCM proteins: markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer [J]. *Acta Histochem*, 2016, 118(5):544-552.
- [5] THANGARAJAH F, ENNINGA I, MALTER W, et al. A retrospective analysis of Ki-67 index and its prognostic significance in over 800 primary breast cancer cases[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(4):1957-1964.
- [6] LEE S B, SOHN G, KIM J, et al. A retrospective prognostic evaluation analysis using the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169(2):257-266.
- [7] DIHGE L, BENDAHL P O, RYDÉN L. Nomograms for preoperative prediction of axillary nodal status in breast cancer [J]. *Br J Surg*, 2017, 104(11):1494-1505.
- [8] 李莉, 黄新, 陈冬梅. HER-2、Ki67 和 E-cadherin 在乳腺癌不同分子分型中的表达及临床意义 [J]. *世界复合医学*, 2018, 4(6):1-3.
- [9] ODDÓ D, PULGAR D, ELGUETA N, et al. Can histological grade and mitotic index replace Ki67 to determine luminal breast cancer subtypes? [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19

- (1):179-183.
- [10] ROBERTSON S, STALHAMMAR G, DARAI-RAMQVIST E, et al. Prognostic value of Ki67 analysed by cytology or histology in primary breast cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(9): 787-794.
- [11] NITZ U, GLUZ O, CHRISTGEN M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients; five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) Plan B trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 165(3):573-583.
- [12] FASCHING P A, GASS P, HÄBERLE L, et al. Prognostic effect of Ki-67 in common clinical subgroups of patients with HER2-negative, hormone receptor-positive early breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(3):617-625.
- [13] DUFFY M J, HARBECK N, NAP M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM)[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75:284-298.
- [14] CHEN X, HE C, HAN D, et al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(9): 843-857.
- [15] EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1):27-39.
- [16] ÁCS B, ZÁMBÓ V, VÍZKELETI L, et al. Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Diagn Pathol*, 2017, 12(1):20.
- [17] BISWAS T, EFIRD J T, PRASAD S, et al. The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68):112712-112719.
- [18] GASS P, UNTCH M, MÜLLER V, et al. Using probability for pathological complete response (pCR) as a decision support marker for Neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative breast cancer patients—a survey among physicians[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2018, 78(7): 707-714.
- [19] YOSHIOKA T, HOSODA M, YAMAMOTO M, et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2015, 22(2):185-191.
- [20] WANG Y, WANG Q, ZHANG A, et al. Clinical value of the changes of ER, PR, HER2 and Ki-67 expressions before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Open Sci J Clin Med*, 2018, 6(2):10-15.
- [21] ÁCS B, KULKA J, KOVÁCS K A, et al. Comparison of 5 Ki-67 antibodies regarding reproducibility and capacity to predict prognosis in breast cancer: does the antibody matter? [J]. *Hum Pathol*, 2017, 65(1):31-40.
- [22] TOKUDA E, HORIMOTO Y, ARAKAWA A, et al. Differences in Ki67 expressions between pre- and post-neoadjuvant chemotherapy specimens might predict early recurrence of breast cancer [J]. *Hum Pathol*, 2017, 63(1):40-45.
- [23] CHEN R, YE Y, YANG C, et al. Assessment of the predictive role of pretreatment Ki-67 and Ki-67 changes in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy according to the molecular classification: a retrospective study of 1010 patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 170(1):35-43.
- [24] CHIBA A, HOSKIN T L, HEINS C N, et al. Trends in neoadjuvant endocrine therapy use and impact on rates of breast conservation in hormone receptor-positive breast cancer: a national cancer data base study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(2):418-424.
- [25] COLLEONI M, MONTAGNA E. Neoadjuvant therapy for ER-positive breast cancers[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 10):243-248.
- [26] GOTO-YAMAGUCHI L, YAMAMOTO-IBUSUKI M, YAMAMOTO Y, et al. Therapeutic predictors of neoadjuvant endocrine therapy response in estrogen receptor-positive breast cancer with reference to optimal gene expression profiling[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 172(2):353-362.
- [27] MA C X, BOSE R, ELLIS M J. Prognostic and predictive biomarkers of endocrine responsiveness for estrogen receptor positive breast cancer[J].

- Adv Exp Med Biol, 2016, 882(1):125-154.
- [28] ELLIS M J, SUMAN V J, HOOG J, et al. Ki67 proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance)[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(10):1061-1069.
- [29] JANG M H, KIM H J, CHUNG Y R, et al. A comparison of ki-67 counting methods in luminal breast cancer: the average method vs. the hot spot method[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172031.
- [30] SAHA M, CHAKRABORTY C, ARUN I, et al. An advanced deep learning approach for Ki-67 stained hotspot detection and proliferation rate scoring for prognostic evaluation of breast cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):3213.
- [31] THAKUR S S, LI H, CHAN A M Y, et al. The use of automated Ki67 analysis to predict Oncotype DX risk-of-recurrence categories in early-stage breast cancer[J]. PLoS One, 2018, 13(1):e0188983.
- [32] DENKERT C, BUDCZIES J, VON MINCKWITZ G, et al. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer[J]. Breast, 2015, 24(Suppl 2):S67-72.
- [33] PENAULT-LLORCA F, RADOSEVIC-ROBIN N. Ki67 assessment in breast cancer: an update[J]. Pathology, 2017, 49(2):166-171.
- [34] POLLEY M Y, LEUNG S C, MCSHANE L M, et al. An international Ki67 reproducibility study[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(24):1897-1906.
- [35] KOOPMAN T, BUIKEMA H J, HOLLEMA H, et al. Digital image analysis of Ki67 proliferation index in breast cancer using virtual dual staining on whole tissue sections: clinical validation and inter-platform agreement[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(1):33-42.
- [36] STÅLHAMMAR G, ROBERTSON S, WEDLUND L, et al. Digital image analysis of Ki67 in hot spots is superior to both manual Ki67 and mitotic counts in breast cancer[J]. Histopathology, 2017, 72(Suppl 6):974.
- [37] SINN H P, SCHNEEWEISS A, KELLER M, et al. Comparison of immunohistochemistry with PCR for assessment of ER, PR, and Ki-67 and prediction of pathological complete response in breast cancer[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):124.
- [38] AYAD E, SOLIMAN A, ANIS S E, et al. Ki67 assessment in breast cancer in an Egyptian population: a comparative study between manual assessment on optical microscopy and digital quantitative assessment [J]. Diagn Pathol, 2018, 13(1):63.
- [39] ABUBAKAR M, ORR N, DALEY F, et al. Prognostic value of automated Ki67 scoring in breast cancer: a centralised evaluation of 8 088 patients from 10 study groups[J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1):104.

(收稿日期:2019-10-18 修回日期:2019-12-27)

(上接第 1366 页)

- [27] GHADIRI SOUFI F, ARBABI-AVAL E, REZAEI KANAVI M, et al. Anti-inflammatory properties of resveratrol in the retinas of type 2 diabetic rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42(1):63-68.
- [28] BUNGAU S, ABDEL-DAIM M M, TIT D M, et al. Health benefits of polyphenols and carotenoids in age-related eye diseases[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:9783429.
- [29] SOUFI F G, MOHAMMAD-NEJAD D, AHMADIEH H. Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress-nuclear factor κ B-apoptosis pathway[J]. Pharmacol Rep, 2012, 64(6):1505-1514.
- [30] YANG Y, WU Z Z, CHENG Y L, et al. Resveratrol protects against oxidative damage of retinal pigment epithelium cells by modulating SOD/MDA activity and activating Bcl-2 expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(1):378-388.
- [31] SEDLAK L, WOJNAR W, ZYCH M, et al. Effect of resveratrol, a dietary-derived polyphenol, on the oxidative stress and polyol pathway in the lens of rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. Nutrients, 2018, 10(10):1423.

(收稿日期:2019-06-12 修回日期:2019-11-08)