

新辅助内分泌治疗后腋窝转移淋巴结中 Ki-67 蛋白表达对绝经后乳腺癌预后的影响

金 一¹, 姜大庆¹, 马 特¹, 王 彪², 孟 欣², 张海燕³

(1. 中国医科大学肿瘤医院, 辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042;

2. 中国医科大学基础医学院生物化学与分子生物教研室, 辽宁 沈阳 110122;

3. 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110001)

摘要: [目的] 探讨乳腺癌新辅助内分泌治疗后腋窝转移淋巴结中 Ki-67 蛋白的表达和患者预后的关系。[方法] 回顾性分析 108 例新辅助内分泌治疗腋窝转移淋巴结乳腺癌患者的临床和病理资料。结果 108 例患者中, 术后淋巴结 Ki-67 蛋白>10%者 71 例, Ki-67≤10%者 37 例。全组中位随访 40 个月, 其中 Ki-67≤10%组和 Ki-67>10%组无病生存率分别为 83.8%, 54.9%, 差异有统计学意义 ($P=0.004$); 总生存率分别为 91.9%和 71.8%, 差异有统计学意义 ($P=0.019$)。COX 多因素分析的结果显示, 术后腋窝淋巴结 Ki-67 蛋白表达的状态是影响患者无病生存和总生存的主要因素 ($RR=0.300$, 95%CI 为 0.125~0.718, $P=0.007$; $RR=0.260$, 95%CI 为 0.077~0.876, $P=0.030$)。[结论] 新辅助内分泌治疗后腋窝淋巴结 Ki-67 蛋白表达的高低是预测乳腺癌患者预后的有效指标。

关键词: 新辅助内分泌治疗; 腋窝淋巴结; Ki-67; 预后; 乳腺肿瘤

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)12-1042-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.12.B012

Association Between Expression of Ki-67 in Axillary Lymph Nodes and Prognosis of Postmenopausal Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Endocrine Therapy

JIN Yi, JIANG Da-qing, MA Te, et al.

(Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

Abstract: [Objective] To investigate the association between expression of Ki-67 in axillary lymph nodes and prognosis in postmenopausal breast cancer patients after neoadjuvant endocrine therapy. [Methods] The clinical and pathological data of 108 postmenopausal breast cancer patients who underwent neoadjuvant endocrine therapy were analyzed retrospectively. [Results] The median follow up time was 40 months. Among 108 patients the expression of Ki-67 in axillary lymph nodes was >10% in 71 cases and expression of Ki-67 was ≤10% in 37 cases. The disease free survival (DFS) in the two groups was 54.9% and 83.8% ($P=0.004$), the overall survival (OS) was 71.8% and 91.9% ($P=0.019$), respectively. The multivariate analysis indicated that the expression of Ki-67 in axillary lymph nodes was an independent prognostic factor for DFS and OS ($RR=0.300$, 95%CI: 0.125~0.718, $P=0.007$; $RR=0.260$, 95%CI: 0.077~0.876, $P=0.030$). [Conclusion] The expression of Ki-67 in axillary lymph nodes is an effective indicator for predicting the prognosis of postmenopausal breast cancer patients after neoadjuvant endocrine therapy.

Subject words: neoadjuvant endocrine therapy; axillary lymph nodes; Ki-67; prognosis; breast neoplasms

局部进展期乳腺癌及肿瘤较大不可手术乳腺癌通常采用术前新辅助治疗, 术前新辅助治疗可以提

高局部控制率, 缩小肿瘤, 降低肿瘤分期, 提高手术切除率。术前辅助治疗还能降低肿瘤负荷, 评估肿瘤对治疗方案的效果。

Luminal 型乳腺癌被定义为经免疫组化呈现雌激素(ER)和/或孕激素(PR)阳性, 占乳腺癌的 75%。在这些人群中是否应用辅助化疗一直备受争议, 因

基金项目: 国家自然科学基金项目(81572831)

通讯作者: 金一, 副主任医师, 硕士; 中国医科大学肿瘤医院, 辽宁省肿瘤医院乳腺外科病房二病区; 辽宁省沈阳市大东区小河沿路 44 号(110042); E-mail: jinyi200911@163.com

收稿日期: 2016-04-19; **修回日期:** 2016-07-20

为人们越来越了解只有一小部分人从中获益,而大部分人却遭受化疗毒性的影响,这在老年人群中尤为明显^[1]。新辅助内分泌治疗临床效果好,不良反应小,无交叉耐药。绝经后局部进展期乳腺癌患者的新辅助内分泌治疗是一个不错的选择,尤其对于老年人和高风险人群^[2,3]。新辅助内分泌治疗已成为 ER 阳性局部进展期乳腺癌重要的治疗手段之一,并且作为全身治疗手段在临床应用越来越广泛。本研究的目的是探讨乳腺癌新辅助内分泌治疗后腋窝阳性淋巴结中 Ki-67 蛋白的表达和患者预后的关系。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取辽宁省肿瘤医院 2011 年 1 月至 2012 年 6 月间体重、身高明确的经新辅助内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者 108 例,年龄 56~78 岁,中位年龄 63 岁(Table 1)。

1.2 治疗方法

108 例乳腺癌患者新辅助内分泌治疗前均行空芯针穿刺研究原发病理类型,并行腋窝淋巴结细针吸取细胞学检查明确腋窝淋巴结转移。给予来曲唑(2.5mg/d)或阿那曲唑(1mg/d)口服 4~10 个月(中位时间 6 个月)辅助内分泌治疗后,于我院行手术治疗,其中保乳手术 12 例,改良根治术 96 例。术后 36 例患者接受 8 个周期辅助口服化疗,83 例行辅助放疗(其中保乳术后放疗 12 例),所有患者接受辅助内分泌治疗。患者均为体弱合并多种内科疾病,不能耐受化疗或主观不接受化疗。

1.3 结果判定

所有的标本均由两位有经验的病理科医师进行双盲法阅片。每张切片取 10 个具有代表性的高倍视野,Ki-67 蛋白阳性染色定位于细胞核,颗粒呈棕黄色。采用相对定量法:在 400 倍高倍镜下选阳性信号最强区域计数 200 个肿瘤细胞中阳性细胞数,计算阳性细胞占肿瘤细胞的百分比。

1.4 评价指标

①临床疗效判定:乳腺癌新辅助内分泌治疗后对原发肿瘤和腋窝淋巴结反应的评价使用 1998 年欧洲癌症研究与治疗协会、美国国立癌症研究所以及加拿大国立癌症研究所提出的“抗癌药物对实体

肿瘤客观疗效评定标准”^[4](Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST)。目标病灶评价:CR(complete response):所有目标病灶消失;PR(partial response):基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$;SD(stable disease):基线病灶长径总和缩小但未达到 PR 或有增加但未达到 SD;PD (progression disease):基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。②病理疗效判定:腋窝淋巴结病理完全缓解(pathologic complete response,pCR):术后所有腋窝淋巴结病理检查均未见癌浸润;腋窝淋巴结病理部分缓解(pathologic partial response,pPR):腋窝淋巴结病理检查可见残存癌细胞;原发肿瘤 pCR:术后未见浸润性癌残留;原发肿瘤 pPR:轻、中度组织反应,可见浸润性癌成分。以 CR+PR 视为有效,SD+PD 视为无效。

1.5 随访

采用门诊复查、住院检查、信访、电话随访相结合的方式。术后 1~2 年每 3 个月随访 1 次,3~5 年每 6 个月随访 1 次。随访截止 2015 年 3 月或至患者死亡。

本研究的主要研究终点为无病生存率(disease free survival,DFS),次要研究终点为总生存率(overall survival,OS)。主要研究终点事件定义为手术同侧乳房或手术同侧区域淋巴结复发、远处转移、乳腺癌进展所致死亡、非乳腺癌原因或原因不明的死亡、对侧乳腺癌和非乳腺癌来源第二原发肿瘤,次要研究终点事件定义为乳腺癌进展所致死亡、非乳腺癌原因或不明原因死亡时间。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验,单因素和多因素分析采用 Cox 比例风险模型。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 新辅助内分泌治疗后残余淋巴结 Ki-67 表达与乳腺癌患者临床病理特征的关系

108 例患者均为绝经后女性,其中新辅助内分泌治疗后残余淋巴结 Ki-67 $>10\%$ 者 71 例(65.7%),Ki-67 $\leq 10\%$ 者 37 例(34.3%)。由表 1(Table 1)可知,与 Ki-67 $>10\%$ 组患者比较,Ki-67 $\leq 10\%$ 组的原发灶为 Luminal A 型和原发灶明显缓解的患者所占比例较高。而两组雌激素受体(ER)表达强度、组织学分

Table 1 The relationship of Ki-67 expression in residual lymph nodes and clinicopathologic features

Characteristics	N	Expression of Ki-67≤10% (N=37)	Expression of Ki-67>10% (N=71)	P
Pathologic types				
Invasive ductal cancer	91	31	60	0.638
Invasive lobular cancer	6	3	3	
Others	11	3	8	
Tumor grade				
I ~ II	62	22	40	0.459
III	46	15	31	
Clinical response				
Effection	60	28	32	0.002
Ineffection	48	9	39	
Operation modality				
Breast-conserving surgery	12	4	8	0.608
Modified radical mastectomy	96	33	63	
Tumor size(cm)				
≥5	33	10	23	0.365
<5	75	27	48	
Her-2				
+	48	13	35	0.114
-	60	24	36	
ER(Allred score)				
6~8 score	52	22	30	0.067
≤5 score	56	15	41	
Subtype				
Luminal A	46	27	19	0.000
Luminal B	62	10	52	

Note:ER:estrogen receptor.

级、病理分型、肿块大小、Her-2 阳性和手术方式间的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 新辅助内分泌治疗后残余淋巴结 Ki-67表达对乳腺癌预后的影响

108 例乳腺癌患者随访至 2015 年 3 月,随访 33~50 个月,中位随访时间为 40 个月。Kaplan–Meier 生存分析显示,Ki-67≤10%组和 Ki-67>10%组无病生存率分别为 83.8%和 54.9%,差异有统计学意义($P=0.004$,Figure 1);总生存率分别为 91.9%和 71.8%,差异有统计学意义 ($P=0.019$, Figure 2)。

2.3 影响乳腺癌患者无病生存率的单因素和多因素分析

单因素分析结果显示,分子分型、术后是否放疗、原发灶临床客观缓解、新辅助内分泌治疗后残余淋巴结 Ki-67(%)表达高低与乳腺癌患者的无病生存率有关 (均 $P<0.05$)。多因素分析显示,Her-2 阳性表达、Luminal B 型、新辅助内分泌治疗后残余淋巴结 Ki-67(%)>10%表达为乳腺癌患者无病生存率不良预后的主要因素(Table 2,3)。

2.4 影响乳腺癌患者总生存率的单因素和多因素分析

单因素分析结果显示, 原发肿瘤为

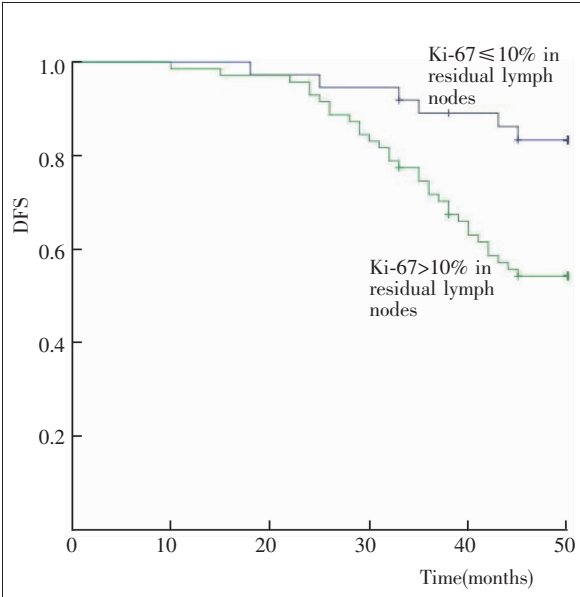


Figure 1 DFS of patients with expression of Ki-67≤10% and Ki-67>10% in residual lymph nodes

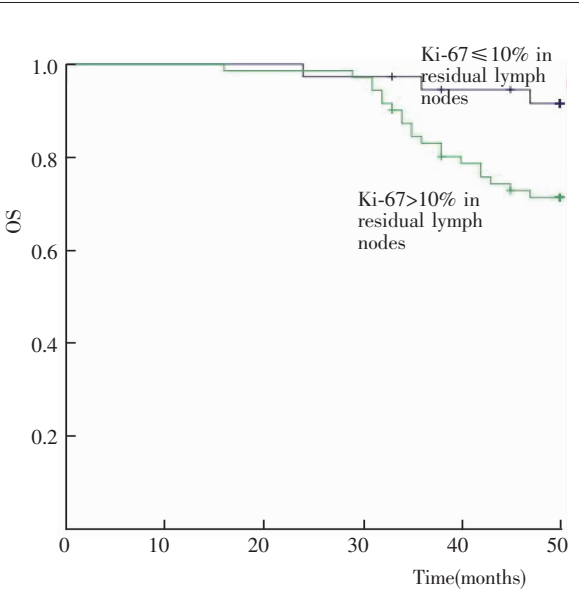


Figure 2 OS of patients with expression of Ki-67≤10% and Ki-67>10% in residual lymph nodes

Table 2 Univariate analysis of prognostic factors for DFS

Factors	N	DFS (%)	P
Ki-67 expression in residual lymph nodes			
≤10%	37	83.8	0.004
>10%	71	54.9	
Her-2			
+	48	66.7	0.039
-	60	63.3	
Subtype			
Luminal A	46	76.1	0.034
Luminal B	62	56.5	
Tumor size(cm)			
≥5	33	60.6	0.383
<5	75	66.7	
Operation modality			
Modified radical mastectomy	96	65.6	0.533
Breast conserving surgery	12	58.3	
Vascular tumor thrombus			
+	18	61.1	0.734
-	90	65.6	
Tumor grade			
I ~ II	62	67.7	0.346
III	46	60.9	
ER(Allred score)			
6-8 score	52	65.4	0.934
≤5 score	56	64.3	
Postoperative radiotherapy			
Yes	83	68.7	0.047
No	25	52.0	
Postoperative chemotherapy(Xeloda)			
Yes	36	55.6	0.083
No	72	69.4	
Clinical response			
Effection	60	70.0	0.049
Ineffection	48	58.3	

Table 3 Multivariate analysis of prognostic factors for DFS

Factors	RR	95%CI	P
Ki-67 expression in residual lymph nodes (≤10%/>10%)	0.300	0.125~0.718	0.007
Her-2(+/-)	1.935	1.019~3.673	0.044
Subtype(Luminal A/B)	0.478	0.237~0.964	0.039
Postoperative radiotherapy (no/yes)	1.967	0.992~3.901	0.053
Clinical response (ineffection /effection)	1.876	0.991~3.553	0.053

Luminal B 型、新辅助内分泌治疗后残余淋巴结 Ki-67(%)表达高低与乳腺癌患者的总生存率有关(均 $P < 0.05$)。多因素分析显示,新辅助内分泌治疗后残余淋巴结 Ki-67(%)高表达是导致乳腺癌患者总生存率差的主要因素(Table 4,5)。

3 讨论

乳腺癌的新辅助内分泌治疗是近几年提出治疗乳腺癌辅助手段的热点之一。新辅助内分泌治疗的临床目的是缩小肿瘤,降级分期,使不可切除变可手术切除,使不能保乳变可保乳。Grassadonia 等^[5]回顾性分析显示,在肿瘤最大径小于 3cm,Her-2 阴性的老年乳腺癌中,行新辅助内分泌治疗后保乳率较高。新辅助内分泌治疗耐受性好,不良反应低,应持续芳香化酶抑制剂(AI)用药直到最大的临床反应出现^[6]。但目前对新辅助内分泌治疗与新辅助化疗的疗效意见尚不统一。有资料显示,在激素受体阳性患者中,新辅助内分泌治疗有与新辅助化疗相似的效果^[7]。Wright 等^[8]对一组绝经后局部进展期乳腺癌患者的研究显示,ER 阳性 Her-2 阴性的乳腺癌行新辅助化疗与新辅助内分泌治疗的局部复发和全身转移的概率是一样的。但 Leal 等^[9]研究显示,新辅助内分泌治疗效果安全有效但效果不如新辅助化疗。Alba 等^[10]报道绝经前患者中新辅助化疗临床有效率优于新辅助内分泌治疗($P=0.027$),绝经后乳腺癌中低 Ki-67 表达亚组,新辅助化疗临床有效率与新辅助内分泌治疗临床有效率相当,而高 Ki-67 表达亚组,新辅助化疗临床有效率优于新辅助内分泌治疗。本研究中,我们发现新辅助内分泌治疗后残余淋巴结 Ki-67 ≤10%组多为术前肿瘤为 Luminal A 型及新辅助内分泌治疗过程中病

灶明显缓解的患者。这一结果说明低增殖乳腺癌更可能从新辅助内分泌治疗中获益。

Al Mushawah 等^[11]的资料显示,25%的乳腺癌患者经过新辅助化疗,淋巴结可达到 pCR,但新辅助内分泌治疗使淋巴结达到 pCR 的概率为 0。我们选取内分泌治疗前腋窝淋巴结细针穿刺阳性结果的患者,经新辅助内分泌治疗术后淋巴结的 pCR 率为 0,与国外研究结论一致。Kai 等^[12]研究结果显示,对于经过包含蒽环和紫杉类新辅助化疗的局部进展期乳腺癌,腋窝

Table 4 Univariate analysis of prognostic factors for OS

Factors	N	OS (%)	P
Her-2			
+	48	79.2	0.886
-	60	78.3	
Subtype			
Luminal A	46	86.9	0.045
Luminal B	62	72.6	
Tumor size(cm)			
≥5	33	75.8	0.797
<5	75	80.0	
Operation modality			
Modified radical mastectomy	96	79.2	0.768
Breast conserving surgery	12	75.0	
Vascular tumor thrombus			
+	18	77.8	0.888
-	90	78.9	
Tumor grade			
I ~ II	62	80.6	0.608
III	46	76.1	
ER(Allred score)			
6~8 score	52	78.8	0.934
≤5 score	56	78.6	
Postoperative radiotherapy			
Yes	83	81.9	0.126
No	25	68.0	
Postoperative chemotherapy(Xeloda)			
Yes	36	75.0	0.545
No	72	80.6	
Clinical response			
Effection	60	81.7	0.364
Ineffection	48	75.0	
Ki-67 expression in residual lymph nodes			
≤10%	37	91.9	0.019
>10%	71	71.8	

Table 5 Multivariate analysis of prognostic factors for OS

Factors	RR	95%CI	P
Subtype (Luminal A/B)	0.400	0.158~1.015	0.054
Ki-67 expression in residual lymph nodes(≤10%/>10%)	0.260	0.077~0.876	0.030

淋巴结数<4 个是一个预后良好的预测因子。van Dam 等^[13]、Yeo^[14]等的研究表明,激素受体阳性 Her-2 阴性的新辅助内分泌治疗是一种安全有效的治疗方式。治疗中的 Ki-67 水平比治疗前 Ki-67 更能准确预测远期生存。对于新辅助内分泌治疗,Ki-67 蛋白表达的变化是一个非常有效的截点。Tan 等^[15]资料也表明,在激素受体阴性患者中,残余灶 Ki-67

表达对无病生存率是一个独立预后因子。近年来的研究提示新辅助治疗中原发病灶 Ki-67 蛋白表达的变化以及腋窝淋巴结转移数量对乳腺癌预后的影响,但新辅助治疗后转移淋巴结 Ki-67 表达对预后的影响研究较少。本研究显示分子分型、术后是否放疗、原发灶临床客观缓解、新辅助内分泌治疗后残余淋巴结 Ki-67 (%)表达高低与乳腺癌患者的无病生存率有关(均 $P<0.05$)。多因素分析显示,Her-2 阳性表达、原发病灶为 Luminal B 型、新辅助内分泌后残余淋巴结 Ki-67(%)>10%表达为乳腺癌患者无病生存不良预后的主要因素。原发肿瘤为 Luminal B 型、新辅助内分泌治疗后淋巴结 Ki-67(%)表达高低与乳腺癌患者的总生存率有关(均 $P<0.05$)。多因素分析显示,新辅助内分泌后残余淋巴结 Ki-67(%)表达高是导致乳腺癌患者总生存率差的主要因素。因此我们认为新辅助内分泌治疗后腋窝阳性残余淋巴结中 Ki-67 蛋白表达是一个预测 ER 阳性局部进展期乳腺癌的有效指标。

预测 ER 阳性乳腺癌内分泌治疗的有效性包括治疗中的 Ki-67 蛋白表达以及新辅助内分泌治疗的术前内分泌治疗预后指数 (PEPI),这已经在临床试验中得到应用,它们将区分内分泌治疗的敏感性及肿瘤的耐药性^[16]。在新辅助内分泌治疗前评估 ER、PR、Her-2、Ki-67 的表达水平而不仅仅是激素受体的表达状态,是预测细胞周期完全反应的必要条件^[17]。Ellis 等^[18]通过对乳腺癌新辅助内分泌治疗的多因素分

析得出结论,乳腺癌的无复发生存和特异生存率与肿瘤的病理分期,淋巴结是否转移,Ki-67 表达水平,以及 ER 状况有关。同时应用上述指标建立了 PEPI。并验证了 PEPI 评分对结局的作用,被证实可以非常有效地预测经 AI 治疗的乳腺癌患者的预后^[19],使 PEPI 评分可能成为决策术后辅助治疗的基础。但 PEPI 指数反映的是治疗后残余病灶的生物学特性,并未包括腋窝转移淋巴结,导致对治疗后腋窝淋巴结转移的患者预测和治疗不够准确、充分。在本研究中显示,新辅助内分泌治疗后残

余淋巴结 Ki-67(%)表达是无病生存和总生存独立预后因子。而原发病灶的缓解仅与无病生存有关。这一结果说明新辅助内分泌治疗后无论原发病灶如何,腋窝残余淋巴结 Ki-67 (%)低表达的患者均有良好的预后。因此新辅助内分泌治疗后腋窝阳性淋巴结中 Ki-67 蛋白表达作为临床评价乳腺癌预后的指标更全面、准确。

在局部进展期乳腺癌中,新辅助化疗是一种普遍采用的方法。它可使不可手术肿瘤变成可手术肿瘤,增加保乳率。随着新的 ER 功能调节剂药物的出现,它们已经在新辅助内分泌治疗临床研究中证实了效果,那么在术前使用新辅助内分泌治疗将变得越来越安全、可行^[20]。

参考文献:

- [1] Barroso-Sousa R, Silva DD, Alessi JV, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current role and future perspectives[J/OL]. *Ecanermedicalscience*, 2016, 10: 609.
- [2] Yalcin B. Overview on locally advanced breast cancer: defining, epidemiology, and overview on neoadjuvant therapy[J]. *Exp Oncol*, 2013, 35(4): 250–252.
- [3] Rai Y, Ando M, Sagara Y, et al. Neoadjuvant endocrine therapy with anastrozole significantly downstaged an elderly breast cancer woman with locally-advanced breast cancer which became operable[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2005, 32(9): 1301–1305.
- [4] Kimura M, Tominaga T. Outstanding problems with response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) in breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2002, 9(2): 153–159.
- [5] Grassadonia A, Di Nicola M, Grossi S, et al. Long-term outcome of neoadjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors in elderly women with hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(5): 1575–1582.
- [6] Saita C, Goto R, Aruga T, et al. Invasive papillary carcinoma treated with neoadjuvant endocrine therapy in which pathological complete response was achieved [J]. *BMC Res Notes*, 2016, 9(1): 46.
- [7] Charehbili A, Fontein DB, Kroep JR, et al. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: a systematic review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(1): 86–92.
- [8] Wright JL, Saigal K, Reis IM, et al. Locoregional and overall recurrence after neoadjuvant endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal women with estrogen receptor+ HER2– breast cancer [J]. *Am J Clin Oncol*,

- 2015, 330(2): 398–411.
- [9] Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Breast*, 2015, 24(4): 406–412.
- [10] Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(12): 3069–3074.
- [11] Al Mushawah F, Tan MC, Margenthaler JA. Residual nodal disease in biopsy proven n1/n2 breast cancer following neoadjuvant systemic therapy [J]. *World J Surg*, 2010, 34(2): 256–260.
- [12] Kai K, Arima N, Miyayama H, et al. Pathological lymph node involvement at surgery is a significant predictive factor of recurrence in locally advanced breast cancer treated with concomitant epirubicin-docetaxel neoadjuvant chemotherapy: a cohort study [J]. *Breast Cancer*, 2009, 16(1): 42–48.
- [13] van Dam PA, van Dam VC, Altintas S, et al. Neoadjuvant endocrine treatment in early breast cancer: an overlooked alternative? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(3): 333–342.
- [14] Yeo B, Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: patient selection, treatment duration and surrogate endpoints [J]. *Breast*, 2015, 24(Suppl 2): S78–S83.
- [15] Tan QX, Qin QH, Yang WP, et al. Prognostic value of Ki-67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 6862–6870.
- [16] Ma CX, Bose R, Ellis MJ. Prognostic and predictive biomarkers of endocrine responsiveness for estrogen receptor positive breast cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 882: 125–154.
- [17] Ying M, He Y, Qi M, et al. Value of pre-treatment biomarkers in prediction of response to neoadjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(4): 397–404.
- [18] Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100: 1380–1388.
- [19] Toi M, Sasano H, Ellis MJ. Future prospects of neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(6): 1035–1042.
- [20] Acevedo F, Herrera ME, Madrid J, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer [J]. *Rev Med Chil*, 2013, 141(3): 367–374.