

• 临床研究 •

新辅助化疗疗效与乳腺癌 Ki67、P53 表达的关系

余海云 李文萍 郜红艺 张江宇 王颀

【摘要】 目的 探讨新辅助化疗对乳腺癌 Ki67、P53 表达的影响,以及新的病理评估分级与 Ki67、P53 的关系。**方法** 用免疫组织化学染色法分别检测 40 例Ⅱ~Ⅲ期乳腺癌患者新辅助化疗前后 Ki67、P53 和其他生物学指标的表达,采用 WHO 实体瘤疗效评价标准和本院病理科制定的病理学分级标准分别对新辅助化疗疗效进行临床综合评估及病理学评价;根据 Ki67、P53 阳性细胞的百分数分为低表达组和高表达组,分别探讨 Ki67、P53 不同表达水平与新辅助疗效之间的关系。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,等级资料采用非参数秩和检验,相关性分析采用 spearman 相关。**结果** (1) Ki67、P53 在乳腺癌组织中的阳性表达率分别为 62.5%(25/40)、40.0%(16/40),高表达率分别为 27.5%(11/40)、15.0%(6/40)。Ki67 表达与 HER-2 状态有关($P=0.004$),而与患者年龄、临床分期、ER 状态等无关($P>0.050$);P53 表达与一般病理因素均无关($P>0.050$)。(2) Ki67 高表达患者新辅助化疗疗效优于低表达的患者($P=0.049$)。(3) 与新辅助化疗前相比,新辅助化疗后 Ki67 的阳性表达率显著下降($P=0.027$),但 P53 的阳性表达率无明显变化($P>0.050$)。(4) 经病理学分级评估, Ki67 表达的变化程度与新辅助化疗反应有相关性($r=0.347, P=0.028$),但 P53 的变化程度与新辅助化疗反应无相关性($P>0.050$)。**结论** Ki67 可作为预测和评估乳腺癌新辅助化疗疗效的生物学指标。

【关键词】 乳腺肿瘤;新辅助化疗;病理学评估;Ki67;P53

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Relationship between the pathological assessment levels of neoadjuvant chemotherapy and the expressions of Ki67 and P53 in breast cancer YU Hai-yun, LI Wen-ping, GAO Hong-yi, ZHANG Jiang-yu, WANG Qi. Breast Disease Center of Guangdong Materna and Children Hospital, Guangzhou Medicine Collage, Guangzhou 510010, China

Corresponding author: LI Wen-ping, E-mail: xliwenping@21cn.com

【Abstract】 Objective To study the effect of neoadjuvant chemotherapy on the expressions of Ki67 and P53 in breast cancer tissues, and analyze the relationship between the pathologic grading and Ki67 and P53 expressions. **Methods** The expressions of Ki67, P53 and other biological parameters in 40 patients with stage II and III breast cancer were examined by immunohistochemical staining before and after neoadjuvant chemotherapy. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors and the pathological grading made in the Pathological Department of our hospital were used to assess clinically the neoadjuvant chemotherapy effect. According to the percentages of Ki67 positive and P53 positive cells patients were grouped into low and high expressions to study the correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and different expression levels of Ki67 and P53. Chi-square test or Fisher's exact test was used for numeration data, nonparametric test for ranked data, and Spearman's rank correlation test for correlation between the response to

neoadjuvant chemotherapy and the changes of Ki67 and P53 expressions. **Results** (1) The positive rates of Ki67 and P53 expressions in breast cancer tissues were 62.5% (25/40) and 40.0% (16/40), respectively, and high expression rates were 27.5% (11/40) and 15.0% (6/40), respectively. The Ki67 expression was correlated with HER-2 status ($P=0.004$), but independence of the age, the clinical stage and the ER condition ($P>0.050$). The P53 expression had no relationship with general pathological factors ($P>0.050$). (2) Patients with high expression of Ki67 were more likely responded to neoadjuvant chemotherapy than those of low expression ($P=0.049$). (3) The positive expression rate of Ki67 decreased significantly after neoadjuvant chemotherapy compared to before chemotherapy ($P=0.027$), but there was no change of P53 ($P>0.050$). (4) The changes of Ki67 was correlated with response to neoadjuvant chemotherapy ($r=0.347, P=0.028$), but the changes of P53 was not correlated with the response of neoadjuvant chemotherapy ($P>0.050$). **Conclusions** Ki67 may be used as the maker to predict efficiency of neoadjuvant chemotherapy.

【Key words】 breast neoplasms; neoadjuvant chemotherapy; pathology assessment; Ki67; P53

新辅助化疗在乳腺癌的综合治疗中占据重要地位。其不但是良好的体内药敏实验,而且能使乳腺癌降期,从而提高可手术率及保乳率。对具有适应证的乳腺癌患者实施新辅助化疗可使其获益已达成共识。目前,对于评估及预测新辅助化疗疗效的生物学指标仍然没有统一的标准,探讨有关新辅助化疗疗效预测因子是临床关注的热点。本研究采用临床测量及组织病理学检查对 40 例新辅助化疗的乳腺癌患者行治疗前后疗效评价,并对肿瘤组织中的 Ki67、P53 表达与新辅助化疗疗效的相关性进行研究。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2008 年 1 月至 2010 年 2 月期间广东省妇儿医院乳腺病中心 40 例Ⅱ~Ⅲ期乳腺癌患者的病例资料,其中患者年龄 29~69 岁,中位年龄 46 岁,绝经前妇女 19 例(47.5%, 19/40),绝经后妇女 21 例(52.5%, 21/40)。患者化疗前均经粗针穿刺活检诊断为乳腺癌,无放疗、化疗等抗癌治疗史。全部病例常规行乳腺、胸部 X 线检查,乳腺、腹部及盆腔超声,血常规及生化肝肾功能检查,临床分期较晚的部分病例做全身骨扫描以排除骨转移。按照国际抗癌联盟(UICC)1997 年 TNM 分期标准:Ⅱ期 15 例,Ⅲ期 25 例。按照 WHO 乳腺肿瘤组织学类型分类标准:浸润性导管癌 38 例,黏液腺癌合并小管癌 1 例,低分化腺癌 1 例。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案:经 TEC 方案(多西紫杉醇+表柔比星+环磷酰胺)新辅助化疗 3 个周期后,根据临床情况及患者保乳意愿行改良根治术或保乳手术。

1.2.2 临床疗效评估:新辅助化疗前及新辅助化疗 3 个疗程后 3 周行临床综

合评估,以乳腺原发肿瘤为可测量靶病灶,记录其最大径线。疗效评定依 1979 年 WHO 的实体瘤通用疗效评定标准进行评估。完全缓解(CR):病灶完全消失超过 1 个月;部分缓解(PR):肿块两最大垂径乘积缩小 50%以上,并超过 1 个月;稳定(SD):肿块两最大垂径的乘积缩小不及 50%,或增大未超过 25%;进展(PD):肿块两最大垂径的乘积增大 25%以上或出现新病灶。

1.2.3 组织病理学疗效评价:将病理标本常规制作成石蜡切片,镜下测量肿瘤最大径线。根据 Miller-Payne^[1]病理评价系统及 M. D. Anderson 提出的残留肿瘤量(RCB),本院病理科制定了肿瘤病理分级标准(表 1)。确定 G2+G3+G4 为有效,其中 G3+G4 为显著有效,G0+G1 为无效。

表 1 本院病理分级标准

病理分级	分级标准
0 级(G0)	大体肿瘤组织无明显缩小;镜下肿瘤细胞无或轻度退变,纤维增生及炎症细胞浸润少;淋巴结转移无改善
1 级(G1)	大体肿瘤缩小 30%以下;镜下见肿瘤细胞中度退变,周围纤维增生,可见组织细胞和炎症细胞;淋巴结内见有退变的转移癌灶
2 级(G2)	大体肿瘤体积缩小 30%~90%;镜下见肿瘤细胞重度退变或坏死,大量的组织细胞吞噬成为泡沫细胞,周围纤维增生和炎症细胞浸润;淋巴结内转移灶高度退变坏死,仅有微小转移灶
3 级(G3)	大体肿瘤体积缩小>90%,散在癌细胞;镜下见小灶退变的肿瘤细胞,间质大量炎细胞浸润;淋巴结内仅有退变坏死物无明显转移灶
4 级(G4)	肿瘤已经完全消失,间质明显胶原变性;淋巴结内见泡沫细胞,未见癌细胞(免疫组织化学阴性),即病理完全缓解(pCR)

1.3 免疫组织化学测定

穿刺或术后组织标本以 10%甲醛液固定 24 h,常规石蜡包埋,制备 5 μ m 厚连续切片,行免疫组织化学染色。Ki67、P53 阳性细胞多数为核着色,呈棕黄色,少数为较弱的细胞质染色;400 倍光镜下随机观察 10 个视野,按阳性细胞占全部细胞的比例将其分为^[2]:阳性细胞数 $\leq 10\%$ 为阴性(-),阳性细胞数 10%~25%为(+),阳性细胞数 26%~50%为(++),阳性细胞数>50%为(+++)。(一)、(+)为低表达,(++)、(+++)为高表达。

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件包进行数据处理。计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用非参数秩和检验;相关性分析采用 spearman 相关;当样本量<40 时,采用 Fisher 精确概率法。 $P<0.050$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助化疗前 Ki67、P53 表达与一般预后因素的关系

新辅助化疗前,Ki67 与 HER-2 过表达有关($P=0.004$),HER-2 过表达的患者,Ki67 高表达;P53 表达与年龄、临床分期、ER、HER-2 状态等均无关系($P>0.050$)(表 2)。

表 2 新辅助化疗前 Ki67、P53 表达与一般预后因素的关系

病理因素	Ki67 表达(例)				Z 值	P 值	P53 表达(例)				Z 值	P 值
	—	+	++	+++			—	+	++	+++		
年龄					-0.718	0.473					-0.115	0.908
≤40 岁	5	6	2	0			8	2	3	0		
>40 岁	10	8	7	2			16	8	2	1		
临床分期					-0.192	0.848					-1.420	0.156
II 期	4	8	3	0			11	3	1	0		
III 期	11	6	6	2			13	7	4	1		
HER-2					-2.911	0.004					-0.207	0.836
-/+	13	9	2	1			16	4	4	1		
++/+++	2	5	7	1			8	6	1	0		
ER					-0.570	0.569					-0.284	0.777
—	6	4	5	1			9	5	1	1		
+	9	10	4	1			15	5	4	0		

2.2 辅助化疗前 Ki67、P53 表达与新辅助化疗疗效的关系

经过 TEC 方案新辅助化疗 3 个周期后,临床综合评价有效者 33 例,有效率(82.5%,33/40),其中 CR 9 例(22.5%,9/40),PR 24 例(60.0%,24/40),SD 7 例(17.5%,7/40),PD 0 例。

组织病理学评估为有效者 19 例,有效率为(47.5%,19/40),其中 G0 期 11 例(27.5%,11/40),G1 期 10 例(25.0%,10/40),G2 期 12 例(30.0%,12/40),G3 期 5 例(12.5%,5/40),G4 期 2 例(5.0%,2/40)(图 1)。

经病理学评估,新辅助化疗前 Ki67 高表达组病理缓解率比低表达组更高,差异有统计学意义($P=0.049$);而临床综合评估两组疗效的差异无统计学意义($P>0.050$)。经两种方法评估后,P53 低表达组与高表达组的新辅助化疗疗效差异均无统计学意义($P>0.050$)(表 3)。

2.3 新辅助化疗前后 Ki67、P53 的表达变化

新辅助化疗前,Ki67(—)者 15 例,(+)者 14 例,(++)者 9 例,(+++)者 2 例,阳性表达率为 62.5%(25/40),高表达率为 27.5%(11/40);经新辅助化疗 3 程后,13 例患者 Ki67 由阳性转为阴性,2 例由阴性转为阳性,Ki67 的阳性表达率显著低于化疗前($P<0.050$,图 2、表 4)。

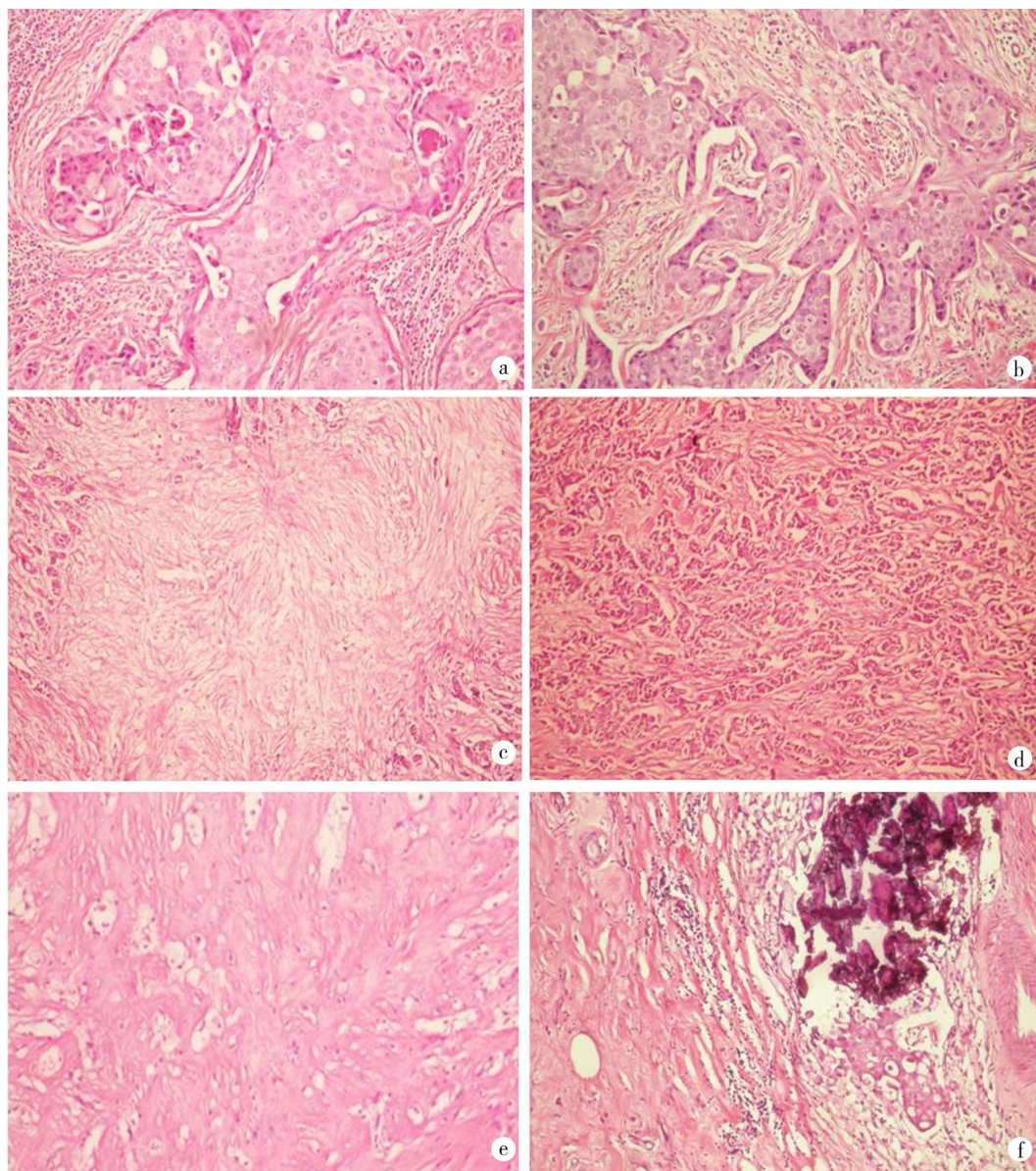
新辅助化疗前,P53(—)者 24 例,(+)者 10 例,(++)者 5 例,(+++)者 1 例,阳性表达率为 40.0%(16/40),高表达率为 15.0%(6/40);经新辅助化疗 3 程后,6 例患者 P53 由阳性转为阴性,4 例由阴性转为阳性,化疗前后 P53 的表达差异无统计学意义($P>0.050$,图 3、表 5)。

2.4 新辅助化疗前后 Ki67、P53 的表达变化与化疗后病理反应的关系

经新辅助化疗后,16 例出现 Ki67 表达下降,其中 G0 级 3 例、G1 级 2 例、G2 级 5 例、G3 级 4 例、G4 级 2 例,有效率 68.75%(11/16),显著有效率 37.50%(6/16);21 例表达无明显变化,其中 G0 级 6 例、G1 级 7 例、G2 级

6 例、G3 级 2 例、G4 级 0 例,有效率 38.10% (8/21),显著有效率 9.52% (2/21);3 例表达增加,其中 G0 级 2 例、G1 级 1 例,全为治疗无效。

Ki67 表达下降的患者其病理有效率较无变化或上升者明显增高 ($P < 0.050$),Ki67 的表达变化与病理反应具有相关性 ($r = 0.347$,表 6)。化疗后 Ki67 表达下降(++)的患者其病理有效率较表达下降(+)的患者高,但两者间差异无统计学意义 ($P > 0.050$,表 7)。新辅助化疗后 P53 的表达变化与病理反应无明显相关性 ($P > 0.050$,表 8)。



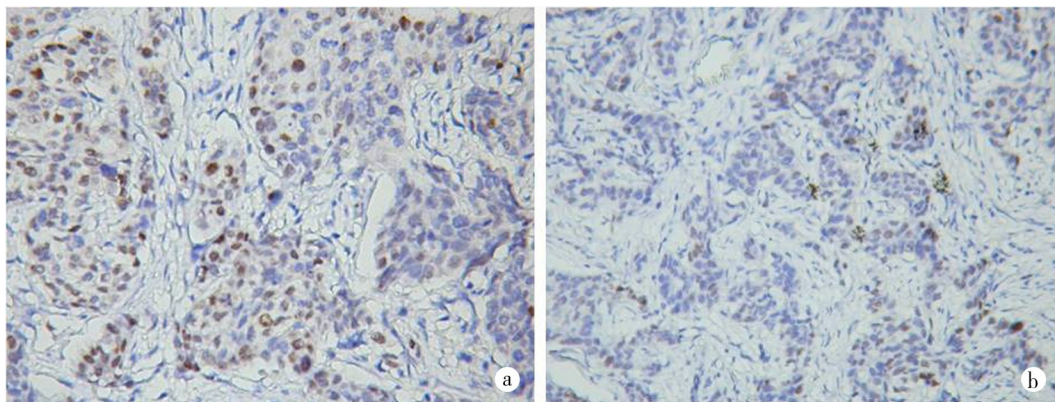
a: G0 级,癌细胞无明显改变;b: G1 级,癌细胞中度退变,周围纤维增生;c: G2 级,癌细胞重度退变或坏死,大量纤维增生;d: G3 级,散在癌细胞,间质大量炎细胞浸润。e: G4 级,肿瘤完全消失,间质明显胶原变性;f: G4 级淋巴结,淋巴结内见泡沫细胞,未见癌细胞

图 1 新辅助化疗后乳腺癌组织的病理分级(HE 染色 $\times 100$)

表 3 新辅助化疗前 Ki67、P53 表达与一般预后因素的关系

组别	临床评估[例(%)]		χ^2 值	P 值	病理评估[例(%)]		χ^2 值	P 值
	PR+CR	SD+PD			G2+G3+G4	G0+G1		
Ki67								
高表达组	9(81.82)	2(18.18)	0.000	1.000	8(72.73)	3(27.27)	3.872	0.049
低表达组	24(82.76)	5(17.24)			11(37.93)	18(62.07)		
P53								
高表达组	4(66.67)	2(33.33)	0.275	0.600	3(50.00)	3(50.00)	0.000	1.000
低表达组	29(85.29)	5(14.71)			16(47.06)	18(52.94)		

Ki67、P53(—)和(+)为低表达组,(++)和(+++)为高表达组;PR+CR:有效;SD+PD:无效;G2+G3+G4:有效;G0+G1:无效

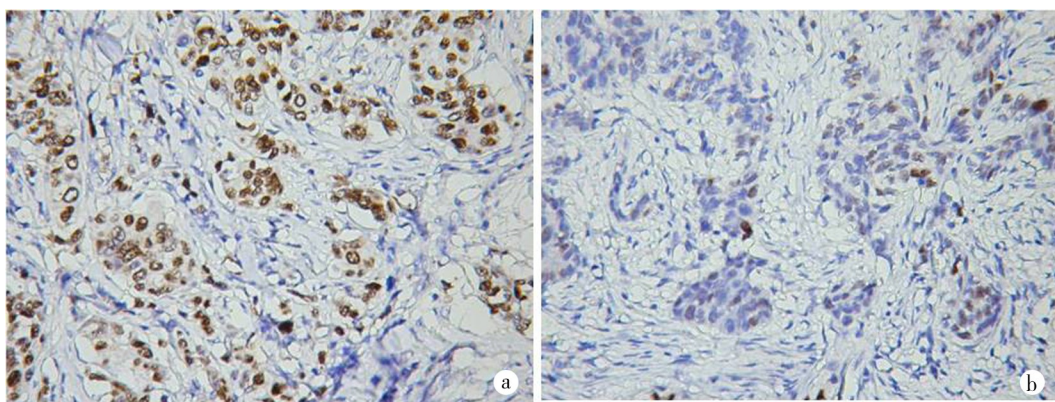


a: 化疗前癌组织中多数细胞表达 Ki67;b: 化疗后癌组织中只有少数细胞表达 Ki67

图 2 化疗前后乳腺癌组织 Ki67 的表达(SP 染色 ×100)

表 4 新辅助化疗前后 Ki67 的表达变化

组别	Ki67 表达(例)				Z 值	P 值
	—	+	++	+++		
新辅助化疗前	15	14	9	2	-2.214	0.027
新辅助化疗后	26	7	6	1		



a: 化疗前癌组织中多数细胞高表达 P53;b: 化疗后癌组织中仅少数细胞表达 P53

图 3 化疗前后乳腺癌组织 P53 的表达(SP 染色 ×100)

3 讨论

有关乳腺癌新辅助化疗疗效预测的早期研究主要围绕乳腺癌的临床指标进行,包括患者年龄、月经状态、肿瘤临床分期、淋巴结状态、组织学分级等。

表 5 新辅助化疗前后 P53 的表达变化

组别	P53 表达(例)				Z 值	P 值
	—	+	++	+++		
新辅助化疗前	24	10	5	1	-0.599	0.549
新辅助化疗后	26	11	1	2		

表 6 化疗后 Ki67 的变化与肿瘤病理反应的关系

Ki67 变化	病理评估[例(%)]		χ^2 值	P 值
	有效	无效		
下降	11(68.75)	5(31.25)	4.829	0.028
非下降	8(33.33)	16(66.67)		

下降:+++化疗后下降为++、+、-，++化疗后下降为+、-，+化疗后下降为-；非下降(包括不变与上升)：不变为+++、++、+，-化疗后仍是+++、++、+、-，上升为-、+、++化疗后上升为+、++、+++；无效：G0+G1；有效：G2+G3+G4；spearman 相关分析： $r=0.347$ ， $P=0.028$

表 7 化疗后 Ki67 下降程度与肿瘤病理反应的关系

Ki67 下降程度	病理评估[例(%)]		P 值
	有效	无效	
下降(+++) ^a	5	0	0.106 ^c
下降(+) ^b	6	5	

a: +++下降为-、++++下降为+；b: +下降为-、++下降为+；c: Fisher 精确概率法

表 8 化疗后 P53 的变化与肿瘤病理反应的关系

P53 变化	病理评估[例(%)]		χ^2 值	P 值
	有效	无效		
下降	5(45.45)	6(54.55)	0.025	0.873
非下降	14(50.00)	15(50.00)		

下降:+++化疗后下降为++、+、-，++化疗后下降为+、-，+化疗后下降为-；非下降组(包括不变与上升)：不变，+++、++、+，-化疗后仍是+++、++、+、-；上升，-、+、++化疗后上升为+、++、+++；无效：G0+G1；有效：G2+G3+G4；显著有效：G3+G4；spearman 相关分析： $r=-0.025$ ， $P=0.877$

随着分子生物学研究的发展,乳腺癌相关生物学因子表达在新辅助化疗疗效预测方面的价值也得到越来越多的重视。其中 Ki67 是近来最多被用于了解肿瘤细胞增殖状况的标记物,Ki67 及突变型 P53 高表达均预示乳腺癌预后不良^[3]。近年来,对新辅助化疗疗效评定与乳腺癌生物学标志物的关系以及化疗前、后这些标志物的变化已有文献报道,但目前仍没有统一的定论。本研究拟用新的病理学评估系统及临床实体肿瘤疗效评估方法研究 Ki67、P53 的表达情况与新辅助化疗疗效的相关性。

新辅助化疗疗效评价是确定治疗决策的一个关键问题,对新辅助化疗的疗效评定无论是临床测量还是医学影像学评估,都可能失偏颇。其中,临床测量依赖医生的临床经验,影像学只反映化疗前后肿瘤最大经线的变化,无法反映肿瘤内部坏死及细胞密度减低等造成的肿瘤“筛状缩小”的情况。因此,病理学评估才是金标准。本研究采用本院病理科的评估系统,在 Miller-Payne^[1]病理评价系统的基础上,结合 M. D. Anderson 提出的 RCB(残存肿瘤量)计算方法,以残

存肿瘤量为量化指标,不仅考虑乳腺原发癌灶对化疗的反应,同时也考虑腋窝淋巴结的变化情况,更客观的评估新辅助化疗的疗效。与 Miller-payne 病理评价系统相比,增加了腋窝淋巴结情况,更全面地评估肿瘤对新辅助化疗的反应;与 M. D. Anderson 的 RCB 计算方法相比,更全面地考虑肿瘤原发灶对新辅助化疗的各种反应,包括离心性崩解、向心性缩小、筛状缩小等情况,更符合临床实际情况。

Ki67 抗原是增殖细胞中表达的一种核抗原,除 G_0 期以外,存在于细胞周期中的其他阶段,是目前检测肿瘤细胞增殖活性最可靠的指标之一^[4]。由于 Ki67 高表达,反应肿瘤细胞增殖的高度活跃,而化疗药物对增殖活跃的细胞杀伤力更强,并诱导其凋亡。有研究者认为 Ki67 可作为乳腺癌新辅助化疗的敏感性指标,肿瘤细胞增殖率的降低比肿瘤的缩小更能反映肿瘤对化疗的敏感程度^[5]。另有文献报道经新辅助化疗后 Ki67 的表达下降与周期中癌细胞的数量减少及瘤体缩小有关,其在残留癌细胞中的表达下降对无瘤生存率是一个较好的预测指标^[6]。Ki67 表达的高低对评价细胞的增殖状态、研究肿瘤的生物学行为、判断其危害性具有重要意义^[7]。

本组资料显示,Ki67 阳性表达率 67.5%,高表达率为 27.5%,与 HER-2 状态有关($P < 0.050$),Ki67 高表达组 HER-2 阳性表达率也高,而与患者年龄、肿瘤临床分期、ER 状态等无关($P > 0.050$)。目前对 Ki67 与临床病理因素的关系仍没有统一结论,有的甚至对立。有文献报道,Ki67 表达与乳腺癌肿瘤大小、临床分期呈显著性相关,即临床分期越晚,Ki67 阳性率越高,而与患者的年龄、淋巴结转移等无关;Ki67 表达与 P53、C-erb-2 表达呈正相关^[8]。何振宇等^[9]却得出相反的结论:Ki67 表达与乳腺癌肿瘤大小、淋巴结转移数目显著相关,而与患者的年龄、临床分期无相关性;乳腺癌组织的 Ki67 表达强度与 PR 的表达强度呈负相关性。本研究还发现,化疗前 Ki67 高表达的患者新辅助疗效优于低表达者($P = 0.049$)。因本研究样本量较小, P 在临界值附近,尚有待在以后的研究中扩大样本量以进一步验证此结果。经过 3 个周期新辅助化疗,Ki67 阳性率明显下降($P < 0.050$),且下降组的患者其新辅助化疗的有效率高于无变化组及表达上升组($P < 0.050$)。通过病理评估法评估,Ki67 的表达变化与新辅助化疗疗效间具有相关性,而临床综合评估二者并无相关性。这提示 Ki67 的表达下降可能比瘤体缩小更能反映肿瘤对新辅助化疗的疗效,其有可能成为评估预测新辅助化疗疗效的生物学指标。

P53 是一种抑癌基因,可分为野生型和突变型。当 P53 基因发生突变,便失去了对细胞生长、凋亡、DNA 修复等的调控作用。野生型 P53 因浓度低、半衰期短而难以检测,故临床上检测到的多为突变型 P53。有文献报道,50% 以上的恶性肿瘤发生 P53 基因突变^[10]。本组病例 P53 阳性表达率 40.0%,与文献报道的 20%~60% 阳性表达率相符^[11]。目前,多数学者认为 P53 抑癌基

因的突变或蛋白过度表达与乳腺癌患者淋巴结转移及预后不良相关,被认为是判断乳腺癌预后的重要指标^[12]。本研究发现 P53 表达与年龄、临床分期、ER、HER-2 等临床因素无关($P>0.050$)。新辅助化疗后, P53 有 6 例由阳性转为阴性, 4 例由阴性转为阳性, 但其阳性表达率并没有下降($P>0.050$), P53 可能不适合作为新辅助化疗疗效的监测指标。据文献报道, P53 低表达的患者化疗疗效优于高表达的患者^[13], 本组结果却显示 P53 表达与新辅助化疗临床疗效之间无关($P>0.050$)。

总之, 预测和评价肿瘤新辅助化疗疗效是一个涉及多种因素影响的复杂过程, 尽管 Ki67 表达情况与新辅助化疗疗效相关, 有可能作为选择新辅助化疗及预测疗效的重要分子生物学指标, 但还应进一步深化研究并结合多因素分析才有助于完善个体化治疗策略的制定。

参考文献

- [1] Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy: prognostic significance and survival [J]. *Breast*, 2003, 12(5): 320-327.
- [2] 李宝江, 朱志华, 王军业, 等. Ki67、P53、VEGF 和 C-erbB-2 在乳腺癌组织中表达的相关性研究及其临床意义 [J]. *癌症*, 2004, 23(10): 1176-1179.
- [3] 张江宇, 王颀. 乳腺癌相关分子病理学标志物研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2(6): 677-682.
- [4] Tan PH, Bay BH, Yip G, et al. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death [J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(3): 374-381.
- [5] Vincent Salomon A, Rousseau A, Jouve M, et al. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(40): 1502-1508.
- [6] Mullerat J, Deroide F, Winslet MC, et al. Proliferation and P53 expression in anal cancer precursor lesions [J]. *Anticancer Res*, 2003, 23 (3C): 2995-2999.
- [7] Cheang MC, Chia SK, Vodue D, et al. Ki67 index, HER-2 status and prognosis of patients with luminal B breast cancer [J]. *Nat Cancer Inst*, 2009, 101(10): 736-750.
- [8] 朴正日, 金全金, 申龙河, 等. Ki67 在乳腺癌组织中表达及其与 C-erbB-2、ER、PR、P53 基因的关系 [J]. *中国民康医学*, 2010, 22(3): 258-265.
- [9] 何振宇, 李彪, 胡英, 等. Ki67 在乳腺癌组织中的表达及临床病理分析 [J]. *中国初级卫生保健*, 2005, 19(12): 94-95.
- [10] Yoon YJ, Chang HY, Ahn SH, et al. MDM2 and P53 polymorphisms associated with the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(6): 1192-1196.
- [11] Nontero S, Guzman C, Vargas C, et al. Prognostic value of cytosolic P53 protein in breast cancer [J]. *Tumor Biol*, 2001, 22(5): 337.
- [12] Hensel M, Schneeweiss A, Sinn HP, et al. P53 is the strongest predictor of survival in high-risk primary breast cancer patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell support [J]. *Int J Cancer*, 2002, 100(3): 290-296.
- [13] 林其声, 施雄文, 徐书楷, 等. 新辅助化疗对乳腺癌 ki67、cox-2、P53 表达的影响及其临床意义 [J]. *中国当代医药*, 2009, 16(24): 13-14.

(收稿日期: 2010-09-29)

(本文编辑: 范林军)

余海云, 李文萍, 郜红艺, 等. 新辅助化疗疗效与乳腺癌 Ki67、P53 表达的关系 [J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2011, 5(3): 297-305.