

Značaj korelacije ćelijskog proliferativnog indeksa Ki-67 i humanog epidermalnog faktora rasta HER2 kod pacijentkinja sa karcinomom dojke koje su primale neo-adjuvantnu terapiju

The significance of the correlation between the cell proliferative index Ki-67 and the human epidermal growth factor HER2 in breast cancer patients who received neoadjuvant therapy

Ognjen Živković¹, Anđela Milićević¹, Ivana Petrović¹, Jelena Rakočević², Zorka Inić⁵, Svetislav Tatić³, Duško Dundžerović³, Dejan Oprić³, Milica Labudović Borović², Svetlana Ristić⁴, Marko Buta⁵

Ognjen Zivkovic¹, Anđela Milicevic¹, Ivana Petrovic¹, Jelena Rakocevic², Zorka Inic⁵, Svetislav Tatic³, Dusko Dundjerovic³, Dejan Opric³, Milica Labudovic Borovic², Svetlana Ristic⁴, Marko Buta⁵

1-Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Služba za patološku i drugu dijagnostiku, Beograd

2-Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za histologiju i embriologiju „Prof. dr Aleksandar Đ. Kostić“, Beograd

3-Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za patologiju „Dr Đorđe Joannović“, Beograd

4-Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Odeljenje epidemiologije i prevencije, Beograd

5-Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Klinika za onkološku hirurgiju, Beograd

1-Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Department of Pathology and Other Diagnostics, Belgrade, Serbia

2-University of Belgrade, Medical Faculty, Institute of Histology and Embryology "Prof. Dr. Aleksandar Đ. Kostić", Belgrade, Serbia

3-University of Belgrade, Medical Faculty, Institute of Pathology "Dr Đorđe Joannović", Belgrade, Serbia

4-Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Department of Epidemiology and Prevention, Belgrade, Serbia

5-Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Clinic for Oncology Surgery, Belgrade, Serbia

RECEIVED: 03.06.2024.

ACCEPTED: 21.06.2024.

PRIMLJEN: 03.06.2024.

PRIHVAĆEN: 21.06.2024.

APSTRAKT

Cilj. Procena vrednosti ekspresije HER2 i Ki-67 kao prognostičkih markera i određivanje njihove međusobne korelacije u okviru dvofaktorskih modela analize kod pacijentkinja sa patohistološki potvrđenom dijagnozom karcinoma dojke, koje su primile neo-adjuvantnu terapiju.

Metode. Retrospektivno istraživanje obuhvata sve pacijentkinje sa karcinomom dojke koje su primile neo-adjuvantnu i

ABSTRACT

Objective. Evaluation of the value of HER2 and Ki-67 expression and determination of their mutual correlation within two-factor analysis models in patients with a pathohistologically confirmed diagnosis of breast cancer who received neoadjuvant therapy.

Methods. The retrospective study includes all breast cancer patients who underwent neoadjuvant and surgical therapy at

CORRESPONDENCE / KORESPONDENCIJA

Doc. dr Marko Buta, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, 11000 Beograd, Tel: 0638276068, Imejl: markobuta@gmail.com

Asist. prof. Marko Buta, MD, PhD Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, 11000 Belgrade, Serbia, Phone: +381 63 82 76 068, E-mail: markobuta@gmail.com

hiruršku terapiju na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od 2017. godine do 2019. godine. HER2 pozitivan status definisan je ili kao vrednost 3+ pomoću imunohistohe-mijske analize ili kao amplifikacija HER2 gena in situ hibrid-izacijom, za vrednosti 2+. Za obradu korelacije statističkih podataka korišćene su metode identifikacije empirijskih ras-podela i metode za procenu značajnosti razlike: hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test i Kruskall Wallis H-test.

Rezultati. U analiziranoj grupi pacijentkinja, najčešća utvrđena vrednost ekspresije HER2 je 1+ kako na materijalu uzorkovanom preoperativnom dijagnostičkom iglenom bi-opsijom (27,35%), tako i na operativnom materijalu (50%). Testiranjem korelacije vrednosti ćelijskog proliferativnog indeksa Ki-67 sa HER2 i testiranjem razlika među grupama post hoc analizom na materijalu dobijenom preoperativnom, dijagnostičkom, iglenom biopsijom utvrđena je statistički značajna razlika ($H=9,020$, $p=0,029$) i to posebno između grupa HER2 (1+) i (3+) [visoko statistički značajna razlika ($U=863,5$, $p=0,005$)] i HER2 (2+) i (3+) [statistički značajna razlika ($U=907$, $p=.036$)].

Zaključak. Rezultati naše studije ukazuju na to da je stepen ekspresije HER2 u statistički značajnoj i pozitivnoj korelaciji sa vrednostima ćelijskog proliferativnog indeksa Ki-67 što korelira sa rezultatima prethodnih studija i onkološkom prak-som kojima je potvrđeno da je prekomerna amplifikacija ili ekspresija HER2 povezana je sa stepenom maligniteta i lošijom prognozom karcinoma dojke.

KLjučne reči: neoplazije dojke, neoadjuvantna terapija, Ki-67 antigen; receptor, ErbB-2.

UVOD

Neoadjuvantna terapija je postala važna strategija za smanjenje veličine tumora kod lokalno uznapredovalih kar-cinoma dojke, čime olakšava primenu hirurške terapije radi poboljšanja ishoda primenjene primarne terapije.¹ Predus-lov za izbor optimalnog terapijskog pristupa predstavlja pro-cena prognostičkih i prediktivnih faktora. Perkutana biopsija širokom iglom izvodi se radi dobijanja uzorka tkiva dojke za patohistološki pregled. Nakon postavljanja dijagnoze kar-ci-noma dojke od strane patologa, sprovodi se neoadjuvantna terapija, zatim sledi hirurška ekscizija tumora, što omogućava određivanje prognostičkih i prediktivnih faktora.

Karakteristike karcinoma dojke su veoma heterogene zbog promenljivih prognostičkih faktora koji utiču na njegovo ponašanje. Uz kliničke parametre i prognostičke faktore kao što su životna dob, kliničke karakteristike tumora, status aksilarnih limfnih čvorova, veličina tumora, histološki tip i sta-dijum tumora, analiziraju se i biološki prognostički faktori: vrednosti ekspresije estrogenskog receptora (ER) i progester-onskog receptora (PR), vrednosti ćelijskog proliferativnog in-deksa Ki-67, kao i receptora humanog epidermalnog faktora rasta (HER2). Iako su nivoi ekspresije ER i PR jedini jasno

Serbia's Institute of Oncology and Radiology between 2017 and 2019. HER2 positive status was defined either as a value of 3+ by immunohistochemical analysis or as an amplification of the HER2 gene by in situ hybridization, for values of 2+. Relevant statistical methods were used to test statistical differences: chi-square test, Mann-Whitney U test, and Kruskall Wallis H-test.

Results. In the analyzed group of patients, the most fre-quently determined value of HER2 expression is 1+. By testing the correlation of the Ki-67 cell proliferative index value with HER2 and testing the differences between groups by post hoc analysis on the material obtained by preoperative, core needle biopsy, a statistically significant difference was determined ($H=9.020$, $p=0.029$), especially between the HER2 groups (1+) and (3+) [highly statistically significant difference ($U=863.5$, $p=0.005$)] and HER2 (2+) and (3+) [statistically significant differ-ence ($U=907$, $p=.036$)].

Conclusion. The results of our study indicate that the degree of HER2 expression is in a statistically significant and positive correlation with the values of the cell proliferative index Ki-67, which correlates with the results of previous studies and onco-logical practice, which confirmed that excessive amplification or expression of HER2 is associated with the degree of malignancy and poor prognosis of breast cancer.

Key words: breast neoplasms; neoadjuvant therapy; Ki-67 antigen; receptor, ErbB-2.

potvrđeni prediktivni faktori, značajna pažnja je usmerena na identifikaciju dodatnih prognostičkih i prediktivnih faktora koji bi mogli približnije da odrede individualizaciju terapije.² U vodećoj studiji 1987, Slamon i saradnici izvršili su multi-varijantnu analizu kod pacijenata sa metastatskim izmen-jenim čvorovima i pokazali da amplifikacija HER2 gena ne-zavisno predviđa ukupno preživljavanje.³ U protekloj deceniji, veliki broj studija, potvrdio je HER2, amplifikaciju gena ili prekomernu eksresiju receptora, kao značajan nezavisni pre-diktor prognoze u multivarijantnoj analizi kod pacijenata sa metastatski izmenjenim čvorovima.²

HER2 receptor je transmembranski glikoprotein sa aktivnošću tirozin-kinaze i pripada familiji receptora epi-dermalnog faktora rasta ErbB. Ovi receptori su od ključnog značaja u prenosu signala koji regulišu rast i diferencijaciju epitelnih ćelija.⁴ Sintezu HER2 receptora kodira gen na hro-mozomu 17. Prekomerna ekspresija HER2 povezana je sa agresivnijim kliničkim tokom, lošijom prognozom i kraćim ukupnim preživljavanjem, iako njegova povezanost sa odgovo-rom na neoadjuvantnu terapiju i dalje ostaje nepoznata.⁵

Jedna od karakteristika maligniteta je nekontrolisana pro-liferacija tumorskih ćelija i može se proceniti različitim meto-

dama.⁶ Najčešće korišćena metoda je imunohistohemijska procena Ki-67 antigena.⁷

Ki-67, marker ćelijske proliferacije, je jedarni, ne-histonski protein. Prvi put su ga identifikovali 1983. godine Gerdes i saradnici u ćelijskoj liniji Hodžkinovog limfoma na departmanu za patologiju Univerziteta u Kilu (Kiel).⁸ Stoga je Ki-67 prvobitno je nazvan Antigen Kiel 67, prema geografskoj odrednici, ali i prema broju 67 kojim je označen jedan od 96 „bunarčića“ koji je sadržao klon anitela kojim je protein konačno detektovan.

Gen koji kodira Ki-67 lokalizovan je na hromozomu 10q25. Iako funkcija Ki-67 nije u potpunosti razjašnjena, postoje dokazi o njegovoj ulozi u ćelijskoj deobi i sintezi ribozomalne RNK.⁹ Ki-67 eksprimiran je u svim fazama ćelijskog ciklusa, osim u fazi mirovanja - G0.⁷ Nivo ekspresije Ki-67 varira tokom ćelijskog ciklusa, niske vrednosti izražene su u G1 i ranoj S fazi, dok je ekspresija ovog proteina najizraženija u fazi mitoze.⁹ Danas znamo da je genski i molekularni profil estrogen pozitivnih karcinoma dojke u ranoj fazi determinisan ekspresijom gena povezanih sa proliferacijom.¹⁰ Stoga Ki-67 predstavlja važan prognostički marker za estrogen pozitivne karcinome dojke u ranoj fazi bolesti. Ki-67 smatra se takođe važnim faktorom u preciznom definisanju molekularnog podtipa estrogen pozitivnih karcinoma dojke: Luminal A i Luminal B podtipa.⁶

Istraživanje je vršeno kao proširenje naše prethodno objavljene studije (Inverzna korelacija između vrednosti proliferativnog ćelijskog indeksa Ki-67 i vrednosti steroidnih receptora kod pacijentkinja sa karcinomom dojke, Medicinski časopis. 2024; 58(1). doi:<https://doi.org/10.5937/mckg58-50172>)¹¹, a u cilju procene vrednosti ekspresije HER2 i Ki-67 kao prognostičkih markera i određivanje njihove međusobne korelacije u okviru dvofaktorskih modela analize, kod pacijentkinja sa patohistološkom dijagnozom karcinoma dojke koje su primile neoadjuvantnu terapiju.

BOLESNICI I METODE

Kliničke karakteristike pacijentkinja uključenih u studiju opisane su u prethodnom radu naše istraživačke grupe.¹¹ Imunohistohemijska analiza. Imunohistohemijskim bojenjem utvrđena je ekspresija HER2 i Ki-67. Intenzitet ekspresije HER2 utvrđen je na osnovu procenta pozitivnosti invazivne tumorske komponente i intenziteta bojenja ćelijske membrane, prema sledećim kriterijumima: 0 – nema membranskog bojenja ili slabo nekompletno membransko bojenje u manje od 10% ćelija; 1- slabo, nekompletno bojenje u više od 10% ćelija; 2 – slabo ili umereno, kompletno membransko bojenje u više od 10% ćelija; 3 – više od 10% ćelija intenzivno i kompletno membransko bojenje.¹² HER2-pozitivan karcinom dojke defisan je ili kao rezultat označen 3+ tokom imunohistohemijske analize ili kao prisustvo amplifikacije HER2 gena dokazano metodom in situ hibridizacije.¹³ HER2 rezultat označen kao 2+ zahteva

retestiranje metodama in situ hibridizacije, čime se određuje postojanje amplifikacije gena.¹⁴ Vrednost ćelijskog proliferativnog indeksa Ki-67 iskazana je u vidu procenta pozitivnih tumorskih ćelija u odnosu na ukupan broj od najmanje 500 tumorskih ćelija.

Statistička obrada podataka. Sve statističke analize obavljene su korišćenjem paketa SPSS 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Za obradu korelacije statističkih podataka korišćene su metode identifikacije empirijskih raspodela i metode za procenu značajnosti razlike: hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test i Kruskall Wallis H-test. Svi testovi su realizovani kao dvosmerni. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom, a vrednost $p \leq 0,001$ visoko statistički značajnom.

REZULTATI

Analizom ekspresije c-erbB2/HER2 na materijalu uzorkovanom preoperativnom dijagnostičkom iglenom biopsijom najčešći dobijeni rezultat je 1+ (51 pacijentkinja, 27,3%). Na operativnom materijalu, ova vrednost utvrđena je kod 66 pacijentkinja (50%) i, takođe, predstavlja najčešću vrednost imunohistohemijske analiza ekspresije HER2 (tabela 1).

Tabela 1. Vrednosti ekspresije HER2.

HER2	Igljena biopsija	Operativni materijal
0	38 (20,3%)	17 (12,9%)
1+	51 (27,3%)	66 (50%)
2+	48 (25,7%)	30 (22,7%)
3+	50 (26,7%)	19 (14,4%)
UKUPNO	187 (100%)	132 (100%)
HER2 in situ hibridizacija		
pozitivno	23 (47,9%)	9 (31%)
negativno	25 (52,1%)	20 (69%)
UKUPNO	48 (100%)	29 (96,67%)

Vrednost ekspresije 2+, na preoperativnoj dijagnostičkoj iglenoj biopsiji, zabeležena je kod 48 pacijentkinja (25,7%), dok na operativnom materijalu, broj pacijentkinja sa ovom vrednošću HER2 iznosi 30 (22,7%). Retestiranjem biopsijskog materijala metodom in situ hibridizacije, amplifikacija ekspresije gena HER2 dokazana je kod 23 (47,9%) pacijentkinje sa vrednošću HER2 2+ utvrđenom imunohistohemijskom metodom. Retestiranjem operativnog materijala, amplifikacija gena HER2 potvrđena je kod 9 pacijentkinja (31%) od onih pacijentkinja koje su imale vrednost HER2 2+ pri imunohistohemijskoj analizi. Vrednost 3+ potvrđena je kod 50 pacijentkinja (26,7%) na preoperativnom uzorku i kod 19 (14,4%) na operativnom materijalu.

Testiranjem korelacije ćelijskog proliferativnog indeksa Ki-67 sa HER2 na materijalu dobijenom preoperativnom, dijagnostičkom, iglenom biopsijom dobijeni su sledeći rezultati:

- HER2 (0): n=38 pacijentkinja, 20,3%, prosečna vrednost Ki-67 je 30 (IQR 14-51,25)
- HER2 (1+): n=51, 27,3%, prosečna vrednost Ki-67 je 20 (IQR 10-40)
- HER2 (2+): n=48, 25,7%, prosečna vrednost Ki-67 je 27,5 (IQR 20-38,75)
- HER2 (3+): n=50, 26,7%, prosečna vrednost Ki-67 je 35 (IQR 20-35)

Kada se uporede ove 4 grupe, postoji statistički značajna razlika ($H=9,020$, $p=0,029$).

Testiranjem razlika među grupama post hoc analizom, dobijeni su sledeći rezultati:

- HER2 (0) vs. (1+): nema značajne razlike ($U=769$, $p=0,096$),
- HER2 (0) vs. (2+): nema značajne razlike ($U=829,5$, $p=0,471$),
- HER2 (0) vs. (3+): nema značajne razlike ($U=862,5$, $p=0,460$),
- HER2 (1+) vs. (2+): nema značajne razlike ($U=1060,5$, $p=0,251$),
- HER2 (1+) vs. (3+): visoko statistički značajna razlika ($U=863,5$, $p=0,005$),
- HER2 (2+) vs. (3+): statistički značajna razlika ($U=907$, $p=0,036$).

DISKUSIJA

U prethodnoj deceniji došlo je do značajnog preokreta u razumevanju karcinoma dojke sa razvojem tehnika imunohistohemije, in situ hibridizacije, proteomike i sledeće generacije tkivnog sekvencioniranja. S obzirom da je Ki-67 prisutan u svim ćelijama koje proliferišu, postoji veliko interesovanje za njegovu ulogu kao markera proliferacije.¹³ Ki-67 je imunohistohemijski marker proliferacije u mnogim tipovima karcinoma i glavni je predmet proučavanja retrospektivnih studija kod pacijentkinja sa karcinomom dojke.¹⁵ Ćelijski proliferativni indeks je, takođe, prognostički i prediktivni faktor odgovora karcinoma dojke na terapiju.¹⁶ Kao takav, predstavlja kontroverzu i jedan od parametara o kojem se najviše raspravlja kada je reč o donošenju odluke o lečenju pacijenata sa karcinomom dojke.

Prekomerna amplifikacija ili ekspresija HER2 povezana je sa stepenom maligniteta i lošom prognozom karcinoma dojke.¹³ Kod 15-20% svih karcinoma dojke prisutna je povećana sinteza HER2 receptora na površini ćelije ili amplifikacija gena u jedru.¹⁶ Prediktivni značaj prekomerne ekspresije ili amplifikacije HER2 predstavlja mogućnost terapije Herceptinom (trastuzumab), monoklonskim antitelom koji inhibira rast tumorskih ćelija. Dakle status HER2 receptora važan je, ne samo kao prognostički faktori, već i kao klinički prediktivni faktor odgovora na anti-HER2 terapiju.¹⁶

Uprkos brojnim studijama, korelacija ćelijskog proliferativnog indeksa Ki-67 i statusa ekspresije HER2 receptora ostaje kontroverzna, budući da su rezultati bili nedosledni.¹⁷ Našim istraživanjem utvrđena je statistički značajna korelacija vrednosti ćelijskog proliferativnog indeksa Ki-67 i vrednosti

HER2, što je različito u odnosu na studiju koju su sproveli Camerini i saradnici.¹⁸ Statistički značajna korelacija izostala je i u studiji koju su sproveli Kamranzadeh i saradnici.¹⁹ Slično našoj studiji, Cong i saradnici su dokazali da postoji značajna povezanost HER2 statusa i Ki-67. U studiji Madani i saradnika, kao i u brojnim drugim studijama, pokazana je pozitivna korelacija između visoke ekspresije Ki-67 i pozitivnog statusa HER2. Za razliku od njih u studiji Nishimura i saradnika, pacijenti sa HER2 negativnim statusom imali su značajno veće vrednosti ekspresije Ki-67.²⁰ Suprotno prethodnim rezultatima studija Payandeh i saradnika pokazala je da su HER2-pozitivni tumori imali niži Ki-67 indeks.

Tumori sa HER2 pozitivnim statusom i višim vrednostima Ki-67 indeksa imaju agresivnije ponašanje u poređenju sa HER2 pozitivnim tumorima koji imaju niže vrednosti Ki-67 indeksa.¹³ Prekomerna ekspresija i/ili amplifikacija HER2 češće se nalazi u većim i slabije diferenciranim tumorima.

S obzirom da je karcinom dojke heterogena bolest sa različitim patološkim osobinama i biološkim ponašanjem, prognostički faktori izuzetno su važni u predviđanju ishoda bolesti i samog odabira terapije.

LITERATURA

1. Rey-Vargas L, Mejía-Henao JC, Sanabria-Salas MC, Serrano-Gomez SJ. Effect of neoadjuvant therapy on breast cancer biomarker profile. *BMC Cancer* 2020; 20: 675.
2. Arens N, Bleyl U, Hildenbrand R. HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Virchows Archiv* 2005; 446: 489-96.
3. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
4. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 4995-5000.
5. Avci N, Deligonul A, Tolunay S, et al. Neoadjuvant chemotherapy-induced changes in immunohistochemical expression of estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, and Ki-67 in patients with breast cancer. *J BUON* 2015; 20: 45-9.
6. Nahed AS, Shaimaa MY. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 496.
7. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1656-64.
8. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13-20.
9. Ragab HM, Samy N, Afify M, El Maksoud NA, Shaaban HM. Assessment of Ki-67 as a potential biomarker in patients with breast cancer. *J Genet Eng Biotechnol* 2018; 16: 479-84.
10. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 545.
11. Živković O, Milićević A, Petrović I, i sar. Inverzna korelacija između vrednosti proliferativnog ćelijskog indeksa Ki-67 i vrednosti steroidnih receptora kod pacijentkinja sa karcinomom dojke. *Med Čas* 2024; 58: 18-25.
12. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2105-22.
13. Payandeh M, Shahriari-Ahmadi A, Sadeghi M, Sadeghi E. Correlations between HER2 expression and other prognostic factors in breast cancer: inverse relations with the Ki-67 index and P53 status. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 1015-8.
14. Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer* 2015; 22: 185-91.
15. Madani SH, Payandeh M, Sadeghi M, Motamed H, Sadeghi E. The correlation between Ki-67 with other prognostic factors in breast cancer: A study in Iranian patients. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2016; 37: 95-9.
16. Dang Cong T, Nguyen Thanh T, Nguyen Phan QA, Hoang Thi AP, Nguyen Tran BS, Nguyen Vu QH. Correlation between HER2 expression and clinicopathological features of breast cancer: a cross-sectional study in Vietnam. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21: 1135-42.
17. Kanyilmaz G, Benli Yavuz B, Aktan M, Karaagac M, Uyar M, Findik S. Prognostic importance of Ki-67 in breast cancer and its relationship with other prognostic factors. *Eur J Breast Health* 2019; 15: 256-61.
18. Camerini A, Donati S, Viacava P, et al. Evaluation of HER2 and p53 expression in predicting response to docetaxel-based first-line chemotherapy in advanced breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 38.
19. Kamranzadeh H, Ardekani R, Kasaeian A, et al. Association between Ki-67 expression and clinicopathological features in prognosis of breast cancer: A retrospective cohort study. *J Res Med Sci* 2019; 24: 30.
20. Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, et al. Prognostic significance of Ki-67 index value at the primary breast tumor in recurrent breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 1062-8.