

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.018

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.018

剪切波弹性成像结合 Ki-67 指数预测 Miller-Panye 分级法评估乳腺癌新辅助化疗后的病理反应性

马玉峰¹, 张昕¹, 张微¹, 尹中波²

(辽宁省阜新矿业集团总医院 1. 功能检查科; 2. 病理科, 辽宁 阜新 123000)

[摘要] 目的: 探讨剪切波弹性成像(shear-wave elastography, SWE)联合Ki67指数对新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)后的病理反应性的预测价值。方法: 纳入进行NAC的乳腺癌患者62例, 记录SWE评估穿刺活检前肿物的平均硬度和最大硬度, Ki-67指数, NAC后第一和第二周期后肿物的平均硬度和最大硬度, 同时计算第一及第二NAC周期后SWE检测肿物硬度的相对变化率[$\Delta E(t1)$, $\Delta E(t2)$]。以Miller-Panye分级法评估的病理反应性作为诊断金标准, 根据线性回归方程 $\text{PredRCB} = 4.449 + 3.617 \times \Delta E_{\text{mean}}(t2) - 0.026 \times \text{Ki-67}$, 得到每个肿物相对应新的指数PredRCB, 评估PredRCB, SWE参数及Ki-67指数对病理反应性的预测性诊断效能, 并绘制出受试者工作特征(receiver operation characteristic, ROC)曲线, 得出曲线下面积(area under the ROC, AUC)及95%可信区间(confidence interval, CI), 并使用Z检验比较不同指标的AUC是否存在统计学意义。结果: 无论是预测病理反应性良好方面还是预测耐药方面, $\Delta E_{\text{mean}}(t2)$ 和Ki-67指数的总体诊断效能均优于其他指标。Pearson相关分析证实 $\Delta E_{\text{mean}}(t2)$ 与同样具有预测意义的Ki-67指数的相关性较弱($r = -0.38$, $P < 0.01$)。Z检验示PredRCB的总体预测效能明显高于Ki-67指数及 $\Delta E_{\text{mean}}(t2)$ ($P < 0.05$)。结论: SWE结合Ki-67指数可提高Miller-Panye分级法评估的乳腺癌NAC后病理反应性的预测性诊断效能。

[关键词] 剪切波弹性成像; 乳腺癌; 新辅助化疗; Ki-67指数

Combination of Shear-wave elastography and Ki-67 index for predicting the neoadjuvant chemotherapy pathological response evaluated by Miller-Panye grade in patients with breast cancer

MA Yufeng¹, ZHANG Xin¹, ZHANG Wei¹, YIN Zhongbo²

(1. Department of Functional Exam; 2. Department of Pathology, General Hospital of Fuxin Mining Industry Group, Fuxin Liaoning 123000, China)

Abstract **Objective:** To discuss the combination of shear-wave (SWE) and Ki-67 index for predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with breast cancer. **Methods:** Sixty eligible patients with breast cancer were consecutively included. The mean and maximum stiffness of breast cancer were evaluated

收稿日期 (Date of reception): 2018-03-02

通信作者 (Corresponding author): 马玉峰, Email: fkyymyf@163.com

by SWE before biopsy, one NAC cycle after the first and the second cycle of NAC. The relative change of SWE readings after first and second cycle was also considered as the variables $[\Delta E(t_1), \Delta E(t_2)]$. Pathologic response as the golden standard was classified according to Miller-Panye grade protocol. Based on the linear regression model $\text{PredRCB} = 4.449 + 3.617 \times \Delta E_{\text{mean}}(t_2) - 0.026 \times \text{Ki-67}$, The new index PredRCB was obtained for each tumor. The predictive diagnostic performances of SWE parameters, Ki-67 and predRCB were compared by area under receiver operation characteristic and its 95% confidence interval. **Results:** The $\Delta E_{\text{mean}}(t_2)$ and Ki-67 showed significantly better diagnostic performance than other parameters in the predicting favorable pathological response and resistance to NAC, respectively. However, Pearson correlation analysis showed that the correlation between $\Delta E_{\text{mean}}(t_2)$ and Ki-67 index was significantly weak ($r = -0.38, P < 0.01$). Furthermore, Z test indicated that the predRCB showed better overall diagnostic performances than SWE parameters and Ki-67 alone ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of SWE and Ki-67 index can improve overall predictive diagnostic efficiency of NAC pathological responses evaluated by Miller-Panye grade classification.

Keywords shear-wave elastography; breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; Ki-67

乳腺癌新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)作为重要的补充治疗手段,在乳腺癌综合治疗中尤为关键,其可应用于不可手术切除的局部进展期乳腺癌患者,目的在于使肿瘤缩小,分期降低,从而达到可手术的条件;同时提高不可保乳患者保乳手术的成功概率^[1]。但是NAC并不能改善所有乳腺癌患者的长期预后,NAC后病理完全缓解(pathological complete regress, pCR)是乳腺癌患者长期生存率、无病生存率的重要预测性指标^[2];对于NAC耐药患者,早期预测可避免不必要的化疗不良反应,并及时更改诊疗方案^[3]。早期准确地预测NAC的病理反应性对于乳腺癌个体化治疗中至关重要。

实时剪切波弹性成像(shear-wave elastography, SWE)为新兴的定量弹性测量技术。SWE可通过测量组织的密度获得杨氏模量即组织的弹性值,以评估乳腺病灶硬度情况,其检测读数可重复性好^[4]。Ki-67指数是与癌细胞增殖活性相关的生物学标志物,被认为是决定乳腺癌生存率重要的预后因素^[5-6]。

最近, Parekh等^[7]首次提出影像学与病理等生物学指标进行结合后将提高早期预测乳腺癌NAC后病理反应性诊断效能的假说,但其并没有设计出具体实施方案。Ma等^[8]参照残余肿瘤负荷(residual cancer burden, RCB)评估NAC病理反应性,认为SWE参数与Ki-67指数相结合可能提高预测效能,基于上述理论依据及研究结果,本研究拟将SWE与NAC前的Ki-67指数通过已有的线性回归模式进行结合,并将其应用于Miller-Panye分级法评估的乳腺癌NAC后病理反应性,以验证SWE结合Ki-67指数

是否可提高对乳腺癌NAC后病理反应性的预测性诊断效能。

1 资料与方法

1.1 资料

连续纳入2016年1月至2017年12月来辽宁省阜新矿业集团总医院肿瘤外科进行NAC并手术的乳腺癌患者62例,均为女性,年龄(46.87 ± 10.43)岁,肿瘤最大径为(4.28 ± 2.12) cm。所有患者经超声引导下穿刺活检病理证实为乳腺癌,并未经过其他治疗。所有NAC患者化疗周期为6个,采用TEC等化疗方案。本研究方案通过本机构伦理委员会审批,受检者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

采用法国声科公司Supersonic Aixplorer型超声诊断仪L4~15线阵探头,探头频率4~15 MHz。

常规超声检查结束后,换至弹性成像模式,寻找到目标肿物,选取感兴趣区域(region of interest, ROI),ROI包含肿物及其周围组织,在不施压的情况下,嘱患者屏气,待图像稳定且持续时间>3 s以上,冻结图像并存储。测量肿物硬度时,采用超声机器系统里描记(Q-box trace)方法进行测量,描记时需包含肿物及肿物周边硬度最大区域,读取描记区域的平均和最大硬度。同一肿物需采用两个相互垂直的切面进行测量,测量完成后储存图像并记录数据。同一ROI重复测量3次,记录数值并计算平均值。

对乳腺癌患者在NAC周期过程中3个时间点

进行SWE检测, 时间点分别为活检前, 也就是在患者穿刺活检前1~3天(时间点 t_0 , 剪切波弹性值 E_0), 进行超声检查。第2~3个化疗周期前, 即第2次及第3次化疗开始前1~3天(时间点 t_1 - t_2 , 剪切波弹性值 E_1 - E_2)。同时, 计算第一及第二化疗周期后剪切波弹性值的相对变化率, 记为 $[\Delta E(t_1), \Delta E(t_2)]$, 具体计算方法如下:

$$\Delta E_{\text{mean}}(t_1) = 100\% \times (E_{1\text{mean}} - E_{0\text{mean}}) / E_{0\text{mean}};$$

$$\Delta E_{\text{mean}}(t_2) = 100\% \times (E_{2\text{mean}} - E_{0\text{mean}}) / E_{0\text{mean}};$$

$$\Delta E_{\text{max}}(t_1) = 100\% \times (E_{1\text{max}} - E_{0\text{max}}) / E_{0\text{max}};$$

$$\Delta E_{\text{max}}(t_2) = 100\% \times (E_{2\text{max}} - E_{0\text{max}}) / E_{0\text{max}}。$$

1.3 病理评估

术前将穿刺活检乳腺癌标本进行Ki-67免疫组织化学检测, 具体如下, 在400倍光镜下随机观察10个视野, 将Ki-67阳性细胞计数所占总细胞比例的平均值作为阳性细胞百分比, 即Ki-67指数。常规进行雌激素受体(estrogen receptor, ER), 黄体酮受体(progesterone receptor, PR), 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)免疫组织化学分析, 并根据St Gallen乳腺癌专家共识, 将乳腺癌分为三阴性, Her2, Luminal B和Luminal A四种分子亚型^[9]。

参照Miller-Panye分级法对于NAC后残余病变的病理反应性判断^[10], 1级(G_1)为浸润癌细胞无改变或仅个别癌细胞发生改变, 癌细胞数量总体未减少; 2级(G_2)为浸润癌细胞轻度减少, 但总数量仍高, 癌细胞减少不超30%; 3级(G_3)为浸润癌细胞减少介于30%~90%; 4级(G_4)为浸润癌细胞显著减少超过90%, 仅残存散在的小簇状癌细胞或单个癌细胞; 5级(G_5)为原肿瘤床部位已无浸润癌细胞, 但可存在导管原位癌, 即pCR。在本研究中, 而 G_1 和 G_2 为耐药的诊断金标准; G_4 和 G_5 为病理反应性良好的诊断金标准。术前及术后病理评估均由1名具有10年乳腺病理诊断经验的医师完成。

1.4 统计学处理

采用Pearson相关分析明确Ki-67指数与SWE弹性参数之间是否存在相关性, 并参照Ma等^[8]提出的线性回归模型公式将Ki-67指数与SWE参数 $[E_{\text{mean}}(t_2)]$ 进行结合, 得到新参数PredRCB, 具体方程如下: $\text{PredRCB} = 4.449 + 3.617 \times \Delta E_{\text{mean}}(t_2) - 0.026 \times \text{Ki-67}$ 。并以NAC后病理反应性良好及耐药为预测结局, 根据所得出的SWE参数及Ki-67指数进行诊断试验, 并绘制出受试者工作特征(receiver

operation characteristic, ROC)曲线, 并得出曲线下面积(area under the ROC, AUC)及95%可信区间(confidence interval, CI), 得到最佳诊断界点及最佳诊断界点的敏感性, 特异性, 并使用Z检验比较不同指标的AUC是否有诊断价值(与 $\text{AUC}=0.5$ 相比及不同参数之间比较)。

采用SPSS 22.0及Medcalc15.8软件对以上数据分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果

穿刺活检病理证实浸润性导管癌58例, 浸润性小叶癌4例, 根据Miller-Panye分级, 耐药组(G_1 和 G_2)22例; 病理反应性良好组(G_4 和 G_5)19例; 3级(G_3)21例。

2.2 SWE 参数和 Ki-67 指数的预测性诊断效能

SWE参数和Ki-67指数对于预测NAC后病理反应性良好及耐药的总体诊断效能如表1所示。无论是预测病理反应性良好方面还是预测耐药方面, $\Delta E_{\text{mean}}(t_2)$ 和Ki-67指数的总体诊断效能均优于其他指标。 $\Delta E_{\text{mean}}(t_2)$ 和Ki-67指数在预测NAC后耐药的AUC分别为0.92和0.87; $\Delta E_{\text{mean}}(t_2)$ 和Ki-67指数在预测NAC后病理反应性良好的AUC分别为0.86和0.87。同时, 通过ROC曲线分析证实上述参数的最佳诊断界点, 在预测病理反应性良好方面, 分别为 $\Delta E_{\text{mean}}(t_2) \leq -41.27\%$ 或Ki-67指数 $>40\%$; 在预测耐药方面, $\Delta E_{\text{mean}}(t_2) > -24.15\%$ 或Ki-67指数 $\leq 35\%$ (图1, 2)。

2.3 SWE 参数和 Ki-67 指数的预测性诊断效能

Pearson相关分析证实 $\Delta E_{\text{mean}}(t_2)$ 与同样具有预测意义的Ki-67指数的相关性较弱($r = -0.38$, $P < 0.01$), 因此, 认为Ki-67指数与SWE检测的弹性硬度指标是乳腺癌对NAC反应性的两个不同特征, 将Ki-67指数与 $\Delta E_{\text{mean}}(t_2)$ 结合得到每个肿物相对应新的指数PredRCB。在预测病理反应性良好方面, PredRCB的AUC为 0.97 ± 0.02 (SE); 而在预测耐药方面, PredRCB的AUC为 0.95 ± 0.03 (SE)。Z检验提示PredRCB的总体预测效能明显高于Ki-67指数及 $\Delta E_{\text{mean}}(t_2)$ ($P < 0.05$)。通过绘制ROC曲线, 得到了PredRCB的最佳诊断阈值, 对于预测病理反应性良好方面, $\text{PredRCB} < 2.02$, 其敏感性为94.7%, 特异性为88.4%; 对于预测耐药方面, $\text{PredRCB} > 2.74$, 其敏感性为95.5%, 特异性为92.5%(图3)。

表1 剪切波弹性参数及Ki-67指数在预测乳腺癌NAC后病理反应性的ROC曲线下面积

Table 1 Area under ROC of the SWE parameters and Ki-67 index for predicting pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancers

弹性参数	耐药			病理反应性良好		
	AUC (95%CI)	标准误	P*	AUC (95%CI)	标准误	P*
E0 _{mean}	0.77 (0.65~0.87)	0.07	<0.01	0.80 (0.48~0.73)	0.06	<0.01
E0 _{max}	0.77 (0.65~0.87)	0.07	<0.01	0.84 (0.73~0.91)	0.04	<0.01
E1 _{mean}	0.85 (0.74~0.93)	0.06	<0.01	0.84 (0.73~0.92)	0.05	<0.01
E1 _{max}	0.79 (0.67~0.88)	0.06	<0.01	0.84 (0.73~0.92)	0.05	<0.01
E2 _{mean}	0.85 (0.74~0.93)	0.05	<0.01	0.85 (0.74~0.93)	0.05	<0.01
E2 _{max}	0.80 (0.68~0.89)	0.06	<0.01	0.83 (0.71~0.91)	0.05	<0.01
$\Delta E_{\text{mean}}(t1)$	0.90 (0.81~0.96)	0.04	<0.01	0.85 (0.73~0.93)	0.05	<0.01
$\Delta E_{\text{max}}(t1)$	0.74 (0.61~0.84)	0.07	<0.01	0.66 (0.52~0.77)	0.07	0.04
$\Delta E_{\text{mean}}(t2)$	0.91 (0.82~0.97)	0.03	<0.01	0.86 (0.75~0.94)	0.05	<0.01
$\Delta E_{\text{max}}(t2)$	0.74 (0.62~0.85)	0.07	<0.01	0.65 (0.52~0.77)	0.04	0.05
Ki-67	0.87 (0.76~0.94)	0.04	<0.01	0.87 (0.76~0.94)	0.05	<0.01

*与缺省值AUC=0.5相比较。

*Compare with the null hypothesis test for AUC =0.5.

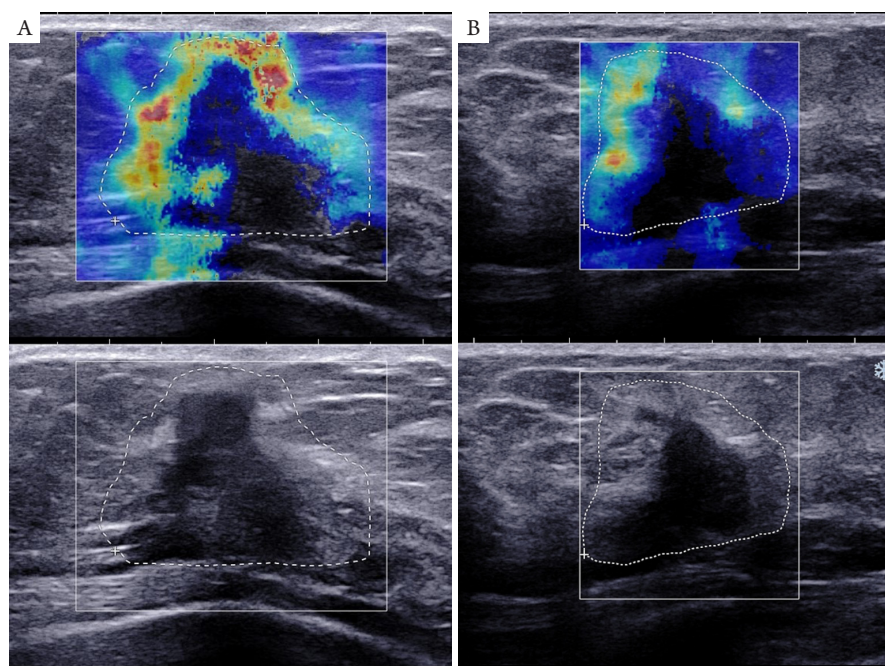


图1 患者, 女, 50岁, 病理反应性为耐药的乳腺癌剪切波弹性成像在基线及第二化疗周期后的动态变化

Figure 1 Representative SWE dynamic change of a 50-year-old breast cancer woman with resistance at baseline and the second cycle of NAC

(A) 穿刺活检前剪切波弹性的平均硬度为58.5 kPa, 最大硬度为229.6 kPa; (B) 第二次新辅助化疗周期后剪切波弹性的平均硬度为44.8 kPa, 最大硬度为178.6 kPa. Ki-67指数为30%, 相应的PredRCB为2.822新辅助化疗后Miller-Panye分级为1级, 提示耐药。

(A) SWE image before biopsy showed that the mean and maximum stiffness were 58.5 kPa and 229.6 kPa, respectively. (B) The stiffness of the tumor decreased after the second cycle of NAC. The mean and maximum stiffness were 44.8 and 178.6 kPa, respectively. Ki-67 index was 30%. Accordingly, PredRCB was 2.822 Miller-Panye grade was grade 1, suggesting resistance to NAC.

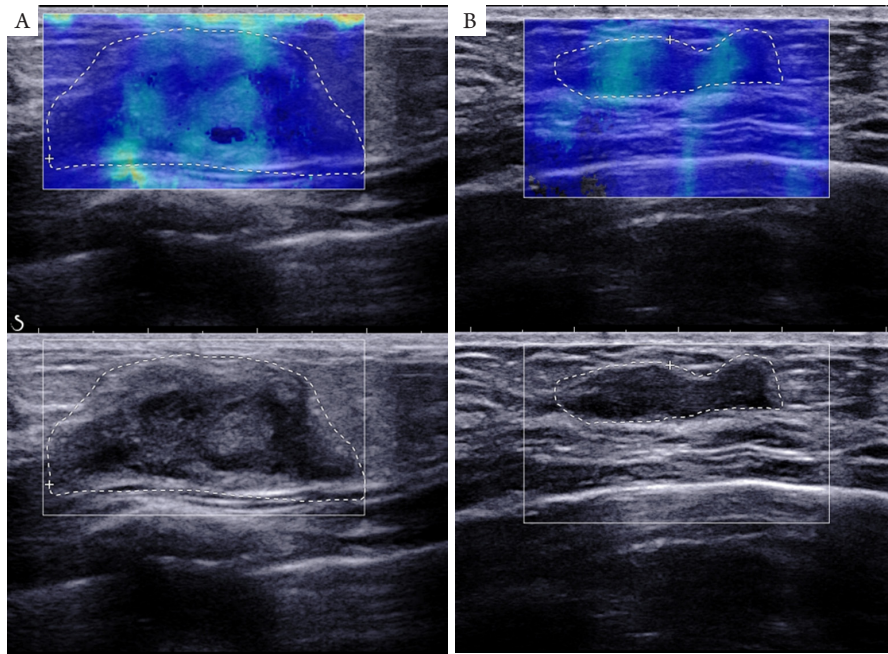


图2 患者，女，42岁，病理反应性为完全缓解的乳腺癌剪切波弹性成像在基线及第二化疗周期后的动态变化

Figure 2 Representative SWE dynamic change of a 50-year-old breast cancer woman with pCR at baseline and the second cycle of NAC
 (A) 穿刺活检前剪切波弹性的平均硬度为28.6 kPa，最大硬度为83.7 kPa；(B) 第二次新辅助化疗后剪切波弹性的平均硬度为20.5 kPa，最大硬度为60.7 kPa；相应的PredRCB为1.865新辅助化疗后Miller-Panye分级为5级，提示pCR。
 (A) SWE image before biopsy showed that the mean and maximum stiffness were 28.6 and 83.7 kPa, respectively; (B) Stiffness of the tumor decreased after the second cycle of NAC. The mean and maximum stiffness were 20.5 and 60.7 kPa, respectively. Ki-67 index was 60%. Accordingly, PredRCB was 1.865 Miller-Panye grade was grade 5, suggesting a pCR.

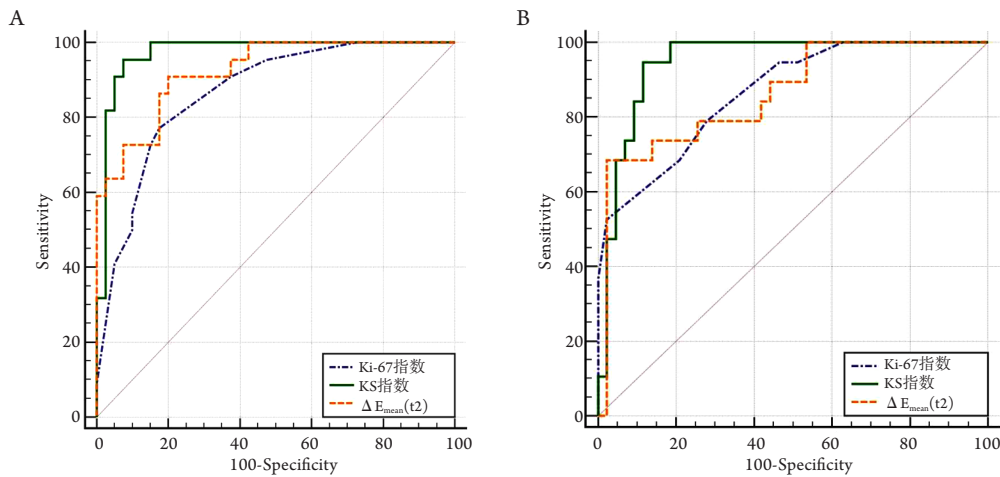


图3 Ki-67, $\Delta E_{mean}(t_2)$ 和predRCB预测新辅助化疗后病理反应性的受试者工作特征曲线

Figure 3 Receiver operating characteristic curve of Ki-67, $\Delta E_{mean}(t_2)$ and predRCB for predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy, respectively

(A) Ki-67, $\Delta E_{mean}(t_2)$ 和predRCB预测NAC后病理反应性良好的ROC曲线；(B) Ki-67, $\Delta E_{mean}(t_2)$ 和predRCB预测NAC后耐药的ROC曲线。
 (A) ROC curve of Ki-67, $\Delta E_{mean}(t_2)$ and predRCB for predicting the favourable response to NAC; (B) ROC curve of Ki-67, $\Delta E_{mean}(t_2)$ and predRCB for predicting the resistance to NAC.

3 讨论

本研究采用临床指标与病理指标相结合的方式对NAC后病理反应性进行早期预测。通过线性回归模式结合Ki-67指数与SWE检测的弹性硬度指标 $[E_{\text{mean}}(t_2)]$, 证实在预测耐药及病理反应性方面, Ki-67指数联合SWE参数的总体诊断效能均明显高于单独指标的SWE参数及Ki-67指数。本研究所采用的多元线性回归模型取自Ma等^[8]的研究结果, 后者将RCB积分作为评估NAC病理反应性的金标准, 但RCB积分在国内尚未广泛用于评估病理反应性, 常用的评估方法仍是Miller-Panye分级^[11]。本研究首次将PredRCB多元线性回归模型应用于本区域人群患者, 证实其同样适用于Miller-Panye分级评估的病理反应性。而本研究的结果支持Ma等^[8]的研究结论, 同时验证了联合模式与单独参数的诊断差异具有统计学意义, 研究结论将为乳腺癌NAC的个体化诊治方案的制订提供可靠依据。

早期预测NAC后病理反应性是目前临床的热点问题之一。目前包括常规灰阶超声、磁共振等影像学方法及病理免疫组织化学相关指标检测, 但上述方法的预测结果不一致, 目前存在争议^[7]。在常规影像学方面, NAC后癌细胞的损失主要体现肿瘤大小及形态改变。虽然癌细胞在NAC过程中被摧毁, 但并非所有的残位病灶代表残位癌或导管原位癌, 纤维间质仍以不同形式存在^[12]。残位病灶的大小在灰阶超声中可能被高估, 导致灰阶超声的诊断偏差。SWE作为一种重要的新型超声技术, 通过组织的密度获得肿瘤组织硬度信息, 目前广泛应用于乳腺肿物良恶性的诊断评估。与二维灰阶超声不同, 超声弹性成像可评估病灶的硬度, 间接反应组织基质构成, 是对前者的一个重要补充。因此, 使用超声弹性成像的主要潜在获益是相对精确地评估NAC过程中残位癌的情况, 进而补充二维灰阶超声的评估, 特别适用于评估筛网状、多结节状及替代性萎缩模式的残位癌。

Hayashi等^[13]利用NAC前的应变力弹性成像, 首次发现肿瘤硬度对NAC反应性具有较好的预测作用。弹性评分较低的乳腺癌在基线水平表现出较好的病理反应性, 往往有pCR趋势, 而硬度较大的肿瘤易发生NAC耐药。Evans等^[14]采用SWE, 同样证实乳腺癌ROI的平均硬度与NAC反应性存在关联, 乳腺癌为不规则肿物, 肿物的内部硬度也是不均匀分布, 但该研究选取的乳腺癌ROI为一直径为2 mm的圆形区域, 其得到的肿物“平均”

硬度实际上是该2 mm区域的平均硬度。本研究弥补了上述不足, 使用Q-box描记模式描记不规则肿物, 使得到的描记形态接近于肿瘤实际情况, 能够真实准确地反映肿物的硬度。最近的一项研究^[15]证实: 在预测耐药方面, SWE显示出更佳的诊断效能; 而在预测病理反应性、应变力弹性方面与SWE的差异不显著。因此, 本研究所采用的弹性成像技术为SWE。

目前认为乳腺癌对NAC反应性是一适应性过程, 治疗1~2个周期后, 相对于基线肿瘤特征, 其相应的肿瘤特征变化率对预测更有意义^[16]。本研究证实SWE检测NAC第2个周期后相对于基线硬度的变化率是最具价值的预测病理反应性的参数。

本研究首次验证SWE参数与Ki-67指数相结合模式在预测以Miller-Panye分级评估乳腺癌NAC病理反应性诊断效能。现有的实验性研究也印证本研究的结果。目前认为, 乳腺癌的进展与侵袭不仅仅是癌细胞自身生长过程, 癌细胞与间质细胞、基质等细胞外微环境生物性交互作用在其中也同样有重要的地位^[17]。有分子生物学实验研究^[18]证实: 当基质硬度增加时, 高硬度基质会促使Twist相关蛋白1(Twist-related protein 1, TWIST1)与其胞浆结合蛋白G3BP2解离, TWIST1向核内转移。TWIST1在核内激活多种促癌基因, 可促进间叶上皮转化。进一步研究^[18]发现乳腺癌基质僵硬程度可通过TWIST1-G3BP2机械应力途径促进耐药。这可能是SWE评估的肿瘤与NAC后病理反应性的相关机制之一。SWE在临床中可作为无创性细胞外基质的特征性检测方法, 而Ki-67指数则代表癌细胞本身的生长侵袭特性。因此, 理论上, 在预测NAC时将二者进行有机的结合, 可提高预测效能。

本研究存在一定的不足之处: 首先, 入组患者数量较少, 本研究结论应在进一步多中心、大规模的临床试验中加以证实, 并可与已有的影像及病理标志物进行对比, 以明确其诊断效能差异。其次, 无论是在乳腺癌分子亚型、病理特点、基因特征方案方面, 都存在一定程度的异质性^[19]。在本研究中, 因入组病例较少, 不足以参照免疫组织化学分子亚型等进行亚组分析。此外, 粗针穿刺标本由于取材有限, 其中的细胞丰富程度有时并不能代表整个肿瘤的细胞密度, 这就可能造成穿刺活检得到Ki-67指数并不等同与整个乳腺癌的Ki-67水平。血管生成在乳腺癌的发生、侵袭、转移中起非常重要的作用, 因此, 可进一步应用超微血管成像技术, 探讨多模式超声

成像在预测NAC病理反应性的作用价值。

参考文献

- King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(6): 335-343.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the ctneo pooled analysis[J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164-172.
- Llombart-Cussac A, Ramos M, Dalmau E, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with docetaxel and cyclophosphamide in early breast cancer patients and aprepitant efficacy as salvage therapy. Results from the Spanish breast cancer group/2009-02 study[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 58: 122-129.
- Cosgrove DO, Berg WA, Dore CJ, et al. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(5): 1023-1032.
- Ermiah E, Buhmeida A, Abdalla F, et al. Prognostic value of proliferation markers: immunohistochemical ki-67 expression and cytometric s-phase fraction of women with breast cancer in libya[J]. *J Cancer*, 2012, 3: 421-431.
- Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, et al. Ki67 in breast cancer: Prognostic and predictive potential[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 174-183.
- Parekh T, Dodwell D, Sharma N, et al. Radiological and pathological predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A brief literature review[J]. *Pathobiology*, 2015, 82(3/4): 124-132.
- Ma Y, Zhang S, Zang L, et al. Combination of shear wave elastography and Ki-67 index as a novel predictive modality for the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 69: 86-101.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2206-2223.
- Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival [J]. *Breast*, 2003, 12(5): 320-327.
- 《乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识》编写组. 乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(4): 232-236.
- The writing group of experts on pathological diagnosis of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Consensus on the pathological diagnosis of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2015, 44(4): 232-236.
- Lee SH, Chang JM, Han W, et al. Shear-wave elastography for the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(S3): 376-384.
- Hayashi M, Yamamoto Y, Ibusuki M, et al. Evaluation of tumor stiffness by elastography is predictive for pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9): 3042-3049.
- Evans A, Armstrong S, Whelehan P, et al. Can shear-wave elastography predict response to neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast cancer?[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(11): 2798-2802.
- Ma Y, Zhang S, Li J, et al. Comparison of strain and shear-wave ultrasonic elastography in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancers[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(6): 2282-2291.
- Crippa F, Agresti R, Sandri M, et al. ¹⁸F-FLT PET/CT as an imaging tool for early prediction of pathological response in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a pilot study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(6): 818-830.
- Giussani M, Merlino G, Cappelletti V, et al. Tumor-extracellular matrix interactions: Identification of tools associated with breast cancer progression[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35: 3-10.
- Wei SC, Fattet L, Tsai JH, et al. Matrix stiffness drives epithelial-mesenchymal transition and tumour metastasis through a twist1-g3bp2 mechanotransduction pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(5): 678-688.
- Huntsman DG, Ladanyi M. The molecular pathology of cancer: from pan-genomics to post-genomics[J]. *J Pathol*, 2018, 244(5): 509-511.

本文引用: 马玉峰, 张昕, 张微, 尹中波. 剪切波弹性成像结合 Ki-67指数预测Miller-Panye分级法评估乳腺癌新辅助化疗后的病理反应性[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(6): 1246-1252. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.018

Cite this article as: MA Yufeng, ZHANG Xin, ZHANG Wei, YIN Zhongbo. Combination of Shear-wave elastography and Ki-67 index for predicting the neoadjuvant chemotherapy pathological response evaluated by Miller-Panye grade in patients with breast cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(6): 1246-1252. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.018