

• 论著 •

乳腺癌 Ki-67 和 CyclinD1 在预测及评估 新辅助化疗疗效中的价值^{*}

刘润奇 叶建森 徐天鸣 钟慕仪

(东莞市人民医院, 广东 东莞 523000)

【摘要】 目的 探讨乳腺癌 Ki-67 和 CyclinD1 在预测及评估新辅助化疗疗效中的价值。**方法** 选取 2019 年 7 月~2020 年 12 月我院的 60 例临床 II-III 期的乳腺癌患者,以 Miller-Payne 系统评价新辅助化疗疗效,通过免疫组化检测化疗前后 Ki-67、CyclinD1 的表达,分析化疗前后 Ki-67、CyclinD1 表达的改变及与化疗疗效的关系。**结果** 病理缓解组化疗前 Ki-67 的表达水平高于非病理缓解组,差异有统计学意义($P < 0.05$);化疗后 Ki-67 的表达水平较化疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);化疗后 Ki-67 的明显下降与病理缓解具有相关性($r = 0.392, P < 0.05$)。病理缓解组化疗前 CyclinD1 的表达水平与非病理缓解组无明显差异($P > 0.05$),化疗后 CyclinD1 的表达水平与化疗前无明显差异($P > 0.05$)。化疗前 CyclinD1 的表达与 Ki-67 呈正相关($r = 0.334, P < 0.05$)。**结论** Ki-67 具有预测及评估乳腺癌新辅助化疗疗效的作用。CyclinD1 的表达与新辅助化疗疗效无明显关系。

【关键词】 乳腺癌;细胞周期蛋白 D1;增殖细胞核抗原;新辅助化疗;疗效

【中图分类号】 R736.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 024

Expression of Ki-67 and CyclinD1 in breast cancer patients and their predictive and evaluation value in the efficacy of neoadjuvant chemotherapy

LIU Runqi, YE Jianshen, XU Tianming, ZHONG Muyi

(Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, Guangdong, China)

【Abstract】 Objective To investigate the value of Ki-67 and CyclinD1 in breast cancer in predicting and evaluating the response after neoadjuvant chemotherapy. **Methods** This study includes 60 patients with stage II and III breast cancer between 2019-7 and 2020-12. The response was assessed according to Miller-Payne system. The pre- and post-neoadjuvant chemotherapy Ki-67 and CyclinD1 were detected by immunohistochemistry. The changes, as well as the relationship with response, of Ki-67 and CyclinD1 were analyzed. **Results** The pre-neoadjuvant chemotherapy expression level of Ki-67 in the group with pathological response was significantly higher than with non pathological response ($P < 0.05$). Ki-67 expression was decreased after neoadjuvant chemotherapy ($P < 0.05$). The marked decrease of Ki-67 expression was significantly correlated with pathological response. There was no significant difference in the pre-neoadjuvant chemotherapy expression level of CyclinD1 between the group with pathological response and non pathological response. Also, the significant difference in the expression level of CyclinD1 between pre-neoadjuvant and post-neoadjuvant chemotherapy was not found. The pre-neoadjuvant chemotherapy expression level of CyclinD1 was significantly correlated with Ki-67. However, the pre-neoadjuvant chemotherapy expression level of CyclinD1 was significantly correlated with Ki-67. **Conclusion** Ki-67 in breast cancer showed value in predicting and evaluating the response after neoadjuvant chemotherapy. There was no relationship between the expression of CyclinD1 and response.

【Key words】 Breast cancer; Cyclin D1; Ki-67; Neoadjuvant chemotherapy

基金项目: 东莞市社会科技发展(一般)项目(201950715001849)

通信作者: 徐天鸣, E-mail: xutianming19680818@163.com

引用本文: 刘润奇, 叶建森, 徐天鸣, 等. 乳腺癌 Ki-67 和 CyclinD1 在预测及评估新辅助化疗疗效中的价值[J]. 西部医学, 2022, 34(5): 753-756, 760. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 024

新辅助化疗是乳腺癌综合治疗的重要手段,不但可降低分期,提高可手术率及保乳率;还可观察肿瘤对化疗药物的敏感性,评估化疗的疗效。目前,对于化疗疗效的预测及评估尚无统一的生物学指标。本研究将通过分析增殖细胞核抗原(Ki-67)、细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)化疗前后的表达情况,及其与新辅助化疗疗效的关系,探讨其能否预测及评估疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 7 月~2020 年 12 月于本院穿刺明确病理诊断的 60 例临床 II-III 期(2010 年 AJCC 乳腺癌 TNM 分期标准)的女性乳腺癌患者。年龄 27~68 岁,中位年龄 48 岁,II 期 26 例,III 期 34 例,病理类型:浸润性导管癌 57 例,浸润性小叶癌 3 例。所有患者既往均无恶性肿瘤治疗史,PS 评分 ≤ 2 ,血常规、肝肾功能正常,心功能正常,胸部 CT、腹部彩超、骨扫描或 PET-CT 未见远处转移。

1.2 治疗方法 所有患者均接受 TEC 方案(多西他赛+吡柔比星/表柔比星+环磷酰胺)新辅助化疗,每两周期进行临床疗效评估,如有效则完成 6 周期化疗后进行手术;如无效则更换化疗方案或直接进行手术治疗。

1.3 临床评估 化疗前及手术前所有患者均行乳腺 MR 检查,按 RECIST 标准,以 MR 的测量值评估临床疗效。临床完全缓解(Clinical complete response, cCR):所有靶病灶消失,至少维持 4 周;临床部分缓解(Clinical partial response, cPR):靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$,至少维持 4 周;疾病稳定(Stable disease, SD):靶病灶最大径之和缩小未达 PR,或增大未达 PD;疾病进展(Progressive disease, PD):靶病灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶。本研究将 SD、PD 归为非临床缓解(Non clinical response, ncR)。

1.4 病理评估 治疗前穿刺获取的标本及手术后切

除的标本均于本院病理科处理,依据 Miller-Payne 系统评价疗效:1 级(G1)为肿瘤细胞数量总体上无减少;2 级(G2)为肿瘤细胞减少不超过 30%;3 级(G3)为肿瘤细胞减少 30%~90%,腋窝淋巴结无癌转移;4 级(G4)为肿瘤细胞明显减少超过 90%,腋窝淋巴结无癌转移;5 级(G5)为瘤床部位切片未见浸润性癌细胞,腋窝淋巴结无癌转移。本研究按病理缓解情况分为:病理完全缓解(Pathological complete response, pCR),包括 G5;病理部分缓解(Pathological partial response, pPR),包括 G3、G4;非病理缓解(Non pathological response, npR),包括 G1、G2。

1.5 免疫组化结果判定 Ki-67 及 CyclinD1 阳性细胞的着色部位均主要位于细胞核,呈棕黄色,随机选择 400 倍光镜下 10 个视野,计算阳性细胞数占肿瘤细胞总数比例。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,临床评估与病理评估的一致性分析采用 Kappa 检验,各组 Ki-67、CyclinD1 的表达水平及等级资料的分析采用 Wilcoxon 秩和检验,化疗前后 Ki-67、CyclinD1 的比较采用 Wilcoxon 符号秩检验,相关性分析采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗前后 Ki-67、CyclinD1 表达 化疗前,患者 Ki-67、CyclinD1 表达水平的中位数分别为 30%、60%;化疗后 5 例达到 pCR 而无法检测 Ki-67 及 CyclinD1,余 55 例患者 Ki-67、CyclinD1 表达水平的中位数分别为 15%、55%;CyclinD1 的表达与 Ki-67 呈正相关($r = 0.334, P < 0.05$)。与化疗前比较,化疗后患者 Ki-67 表达水平明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);CyclinD1 表达水平降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1、图 2。

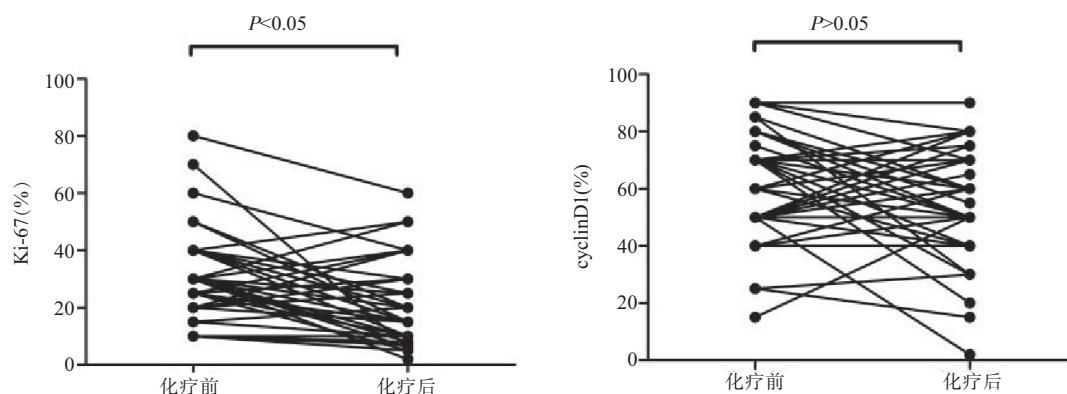


图 1 化疗前后 Ki-67、CyclinD1 表达水平图

Figure 1 The expression level of Ki-67 and CyclinD1 before and after chemotherapy

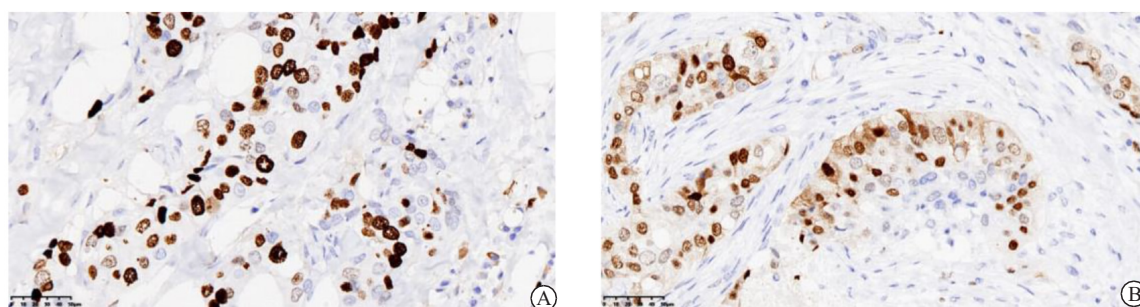


图 2 化疗前乳腺癌组织中 Ki-67、CyclinD1 的表达(400×)

Figure 2 Expression of Ki-67 and CyclinD1 in breast cancer tissues before chemotherapy

注: A. Ki-67; B. CyclinD1

2.2 疗效评估 病理缓解共 25 例,缓解率 41.67%,其中 pCR 为 5 例,pPR 为 20 例。临床缓解共 32 例,缓解率 53.33%,其中 cCR 为 5 例,cPR 为 27 例。临床评估与病理评估的一致性较差(Kappa=0.212, $P<0.05$),pCR 中 2 例为 cPR,3 例为 cCR,pPR 中 2 例为 cCR,8 例为 ncR,见图 3。

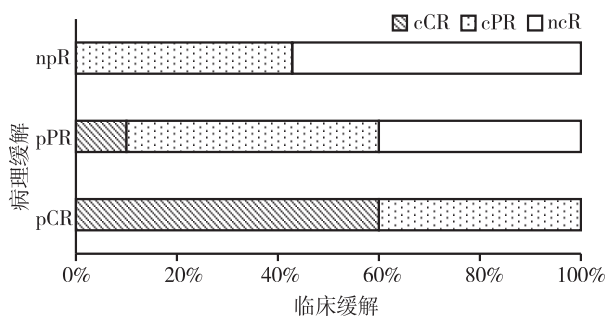


图 3 病理缓解与临床缓解关系图

Figure 3 Relationship between pathological remission and clinical remission

2.3 病理缓解与非病理缓解患者 Ki-67、CyclinD1 表达 化疗前,病理缓解组(pCR+pPR)Ki-67 表达水平高于非病理缓解组,差异有统计学意义($P<0.05$);病理缓解组与非病理缓解组 CyclinD1 表达水平无显著差异($P>0.05$)。化疗后,病理缓解组与非病理缓解组 Ki-67、CyclinD1 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 化疗前后病理缓解与非病理缓解患者 Ki-67、CyclinD1 表达

Table 1 Expression of Ki-67 and CyclinD1 in patients with pathological remission and non pathological remission before and after chemotherapy

指标	时间	病理缓解组 (中位数%)	非病理缓解组 (中位数%)	P
Ki-67	化疗前	40	30	0.033
	化疗后	12.5	15	0.398
CyclinD1	化疗前	70	60	0.451
	化疗后	50	60	0.205

2.4 Ki-67 的变化与病理缓解的相关性分析 化疗后 Ki-67 明显下降(阳性细胞数占比下降超过 20%)共 27 例,与病理缓解具有相关性($r=0.392$, $P<0.05$),见表 2。

表 2 Ki-67 的变化与病理缓解的相关性分析

Table 2 Correlation Analysis of Ki-67 changes and pathological remission

Ki-67 改变	病理缓解(n)	非病理缓解(n)	r	P
明显下降	15	12	0.392	0.003
非明显下降	5	23		

3 讨论

目前,临床上评估乳腺癌新辅助化疗的疗效主要通过查体及影像学检查,测量肿瘤径线,了解肿瘤大小的变化。然而,化疗后肿瘤的缩小分为向心性退缩和非向心性退缩。非向心性退缩的肿瘤肿块的大小可能与新辅助化疗前没有明显差别或较前缩小,但其中肿瘤细胞的密度发生了明显变化^[1-2]。因此,肿瘤体积上的变化并不能准确反映病理上的改变。本研究发现临床缓解与病理缓解的一致性较差(Kappa=0.212)。此前已有不少研究报道新辅助化疗后肿瘤的临床缓解与病理缓解无明显相关性^[3-5]。另外,有不少研究已证明 pCR 是乳腺癌长期生存的预测因子^[6-7]。因此,能反映病理缓解的生物学指标对疗效评估更具有价值。

Ki-67 是细胞中的核抗原,只在增殖期表达,在乳腺癌组织中阳性表达率明显高于良性乳腺疾病及癌旁组织,是能够反映肿瘤增殖活性的可靠指标^[8-9]。本研究发现病理缓解组化疗前的 Ki-67 明显高于非病理缓解组。这可能与增殖活跃的肿瘤细胞对化疗更为敏感有关。这提示 Ki-67 高表达者可能从化疗中获益更多。多数研究认为 Ki-67 的高表达与病理缓解具有相关性^[10-12]。然而,也有研究发现化疗前 Ki-67 的表达水平与病理缓解无明显关系^[4],这可能是 Ki-67 的检测标准不同所致,也有可能是不同的病理医师之

间对患者的 Ki-67 表达判读结果差异导致。在本研究中,化疗后 Ki-67 的表达水平下降,且 Ki-67 的明显下降与病理缓解具有相关性。在 Burcombe 的研究中,118 例新辅助化疗后的乳腺癌患者 Ki-67 的表达明显下降,其中下降超过 75% 基线值的患者获得病理缓解的可能性更高^[3]。新辅助化疗可观察到治疗前后肿瘤的形态学、病理学及生物学指标变化,更为直观地了解到肿瘤对化疗方案是否敏感,其目的在于使肿瘤退缩,获得病理缓解。而受控制的增殖是恶性肿瘤的生物学特征,Ki-67 作为一项反映细胞增殖能力的指标,其明显下降表明细胞增殖得到控制,肿瘤侵袭性降低,更易通过新辅助化疗方式获得病理缓解,所以 Ki-67 的明显下降与病理缓解存在明显相关性,这提示 Ki-67 的变化能反映疗效。

本研究还发现化疗前 CyclinD1 与 Ki-67 的表达存在正相关关系。然而,CyclinD1 的表达与病理缓解无明显关系,且化疗不会引起 CyclinD1 表达的改变。CyclinD1 属于细胞周期蛋白家族,通过结合并激活 CDK4/6,形成 CDK4/6-Cyclin D1 复合物,加速了 G1 期进程,促进乳腺癌细胞的增殖^[13-15]。新型靶向药物 CDK4/6 抑制剂正是通过抑制 CDK4/6 的活性,阻滞肿瘤细胞从 G1 期进展到 S 期,从而抑制肿瘤细胞的增殖。近年来部分研究发现 CDK4/6 抑制剂能显著降低乳腺癌患者 Ki-67 的表达^[16-18]。Bonnefoi 等^[19]发现,CyclinD1 低表达者临床缓解率低,但暂无相关研究发现 CyclinD1 的表达与病理缓解相关。虽然有体外研究发现化疗药物能降低乳腺癌细胞 CyclinD1 的表达^[20],但多数临床研究发现化疗后 CyclinD1 无明显变化^[21-23]。Cosim 等^[24]发现,接受了传统化疗药(阿霉素+紫杉醇)序贯新型抗肿瘤药(艾瑞布林)治疗的乳腺癌患者,CyclinD1 明显下降,但由于缺乏单纯使用传统化疗药的对照组,无法确定是否是艾瑞布林潜在的其他机制的影响。

4 结论

Ki-67 有预测及评估乳腺癌新辅助化疗疗效的作用。CyclinD1 与 Ki-67 具有相关性,但 CyclinD1 的表达与新辅助化疗疗效无明显关系。临床上,化疗疗效的影响因素众多,尚需多因素分析及多中心研究进一步探索 Ki-67 能否作为预测及评估疗效的临床指标。

【参考文献】

- [1] 杨文涛,步宏. 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.
- [2] 黄静,吴凡,陈木兰,等. 乳腺癌新辅助化疗患者依从性的单中心回顾性研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(2):107-110.
- [3] BURCOMBE R J, MAKKRIS A, RICHMAN P I, *et al.* Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer[J]. Br J Cancer, 2005, 92(1):147-155.
- [4] BURCOMBE R, WILSON G D, DOWSETT M, *et al.* Evaluation of Ki-67 proliferation and apoptotic index before, during and after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer[J]. Breast cancer research; BCR, 2006, 8(3):R31.
- [5] 卢宇博,李威君,张国强. 影响乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解的临床因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(21):3737-3740.
- [6] KUROZUMI S, INOUE K, TAKEI H, *et al.* ER, PgR, Ki67, p27(Kip1), and histological grade as predictors of pathological complete response in patients with HER2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy using taxanes followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide concomitant with trastuzumab[J]. BMC cancer, 2015, 15:622.
- [7] 何岩,李红伟,张磊,等. TP 与 EC-T 新辅助化疗方案治疗三阴性乳腺癌的 pCR 率及不良反应比较[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(2):47-49.
- [8] YAMAMOTO S, IBUSUKI M, YAMAMOTO Y, *et al.* Clinical relevance of Ki67 gene expression analysis using formalin-fixed paraffin-embedded breast cancer specimens[J]. Breast cancer (Tokyo, Japan), 2015, 20(3):262-270.
- [9] 陈莉杰. Ki67 在三阴性乳腺癌中的表达及其与临床预后相关性的分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(10):1415-1418.
- [10] OMRANIPOUR R, JALILI R, YAZDANKHAH KENARY A, *et al.* Evaluation of Pathologic Complete Response (pCR) to Neoadjuvant Chemotherapy in Iranian Breast Cancer Patients with Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative and impact of predicting variables on pCR[J]. European journal of breast health, 2020, 16 (3):213-218.
- [11] KIM K I, LEE K H, KIM T R, *et al.* Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Journal of breast cancer, 2014, 17(1):40-46.
- [12] ELNEMR G M, EL-RASHIDY A H, OSMAN A H, *et al.* Response of Triple Negative Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy; Correlation between Ki-67 Expression and Pathological Response[J]. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2016, 17 (2):807-813.
- [13] MOHAMMADIZADEH F, HANI M, RANAEE M, *et al.* Role of cyclin D1 in breast carcinoma[J]. Journal of research in medical sciences, 2013, 18(12):1021-1025.
- [14] 周春. cyclinD1 蛋白和 Rb 蛋白表达状况与乳腺癌发生发展的关系[J]. 中国老年学杂志, 2015(13):3649-3650.
- [15] 刘勤,杨伟明,杨雪峰,等. 双侧乳腺癌 CyclinD1 和 EGFR 的蛋白表达及相关性[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(21):3502-3505.
- [16] ARNEDOS M, BAYAR M A, CHEAIB B, *et al.* Modulation of Rb phosphorylation and antiproliferative response to palbociclib: the preoperative-palbociclib (POP) randomized clinical trial[J]. Annals of oncology, 2018, 29 (8):1755-1762.

- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2 版. 北京:人民军医出版社,1987:187-188.
- [7] 郭剑. 利奈唑胺治疗 ICU 革兰阳性球菌感染的研究进展[J]. 中国当代医药,2018,25(15):22-25.
- [8] PERNER A, CECCONI M, CRONHJORT M, *et al.* Expert statement for the management of hypovolemic sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2018,44(6):791-798.
- [9] PRESCOTT H C, ANGUS D C. Post sepsis morbidity[J]. *JAMA*, 2018,319(1):91.
- [10] REINHART K, DANIELS R, KISSOON N, *et al.* Recognizing Sepsis as a Global Health Priority- A WHO Resolution[J]. *N Engl J Med*, 2017,377(5):414-417.
- [11] LI X, HUANG T, XU K, *et al.* Molecular characteristics and virulence gene profiles of *Staphylococcus aureus* isolates in Hainan, China[J]. *BMC Infect Dis*, 2019,19(1):873.
- [12] WANG J T, HSU L Y, LAUDERDALE T L, *et al.* Comparison of outcomes among adult patients with nosocomial bacteremia caused by methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2015,10(12):e144710.
- [13] 李劲松, 陈继军, 朱涛, 等. 参附注射液联合利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌重症肺炎的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(20):2800-2803.
- [14] 曲海, 朱明, 杨舒娟, 等. 利奈唑胺治疗重症监护病房脓毒症患者的疗效与安全性评价[J]. 中国药物经济学, 2014, 9(3):12, 18.
- [15] 徐鹏鹏, 陈伯义. 利奈唑胺与万古霉素对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 吞噬功能的影响[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(1):59-64.
- [16] GLUCK E, NGUYEN H B, YALAMANCHILIK, *et al.* Real-world use of procalcitonin and other biomarkers among sepsis hospitalization in the United States: A retrospective, observational study[J]. *PLoS One*, 2018,13(10):24.
- [17] 刘于红, 邹曰坤, 张毅, 等. 利奈唑胺与万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌血流感染的有效性和安全性比较[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(5):526-529.
- [18] DE ROSA F G, CORCIONE S, MOTTA I, *et al.* Risk factors for mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection[J]. *J Chemother*, 2016, 28(3):187-190.
- [19] AYAU P, BARDOSSY A C, SANCHEZ G, *et al.* Risk factors for 30-day mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections[J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 61:3-6.
- [20] JIANG Z Q, WANG S D, FENG D D, *et al.* Epidemiological risk factors for nosocomial bloodstream infections: A four-year retrospective study in China[J]. *J Crit Care*, 2019, 52:92-96.
- [21] CHEN C H, KUO K C, HWANG K P, *et al.* Risk factors for and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among healthy children in southern Taiwan, 2005-2010[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(6):929-936.

(收稿日期:2021-10-22;修回日期:2021-12-15;编辑:张翰林)

(上接第 756 页)

- [17] JOHNSTON S, PUHALLA S, WHEATLEY D, *et al.* Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial[J]. *Journal of clinical oncology*, 2019, 37(3):178-189.
- [18] 李楠. miR-21-5p/Tiam1 调控乳腺癌演进的机制研究[D]. 延边大学, 2019.
- [19] BONNEFOI H, DIEBOLD-BERGER S, THERASSE P, *et al.* Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? *Annals of oncology*[J]. *Official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2003, 14(3):406-413.
- [20] KOCAK C, KOCAK F E, OZTURK B, *et al.* Cytotoxic, anti-proliferative and apoptotic effects of noscapine on human estrogen receptor positive (MCF-7) and negative (MDA-MB-231) breast cancer cell lines[J]. *Bratislavske lekarske listy*, 2020, 121(1):43-50.
- [21] LI X R, LIU M, ZHANG Y J, *et al.* Evaluation of ER, PgR, HER-2, Ki-67, cyclin D1, and nm23-H1 as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer[J]. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 2011, 28 Suppl 1:S31-S38.
- [22] HUANG L, CHEN T, CHEN C, *et al.* Prognostic and predictive value of Phospho-p44/42 and pAKT in HER2-positive locally advanced breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy[J]. *World journal of surgical oncology*, 2013, 11:307.
- [23] 何艳姣, 乔超, 刘朝霞, 等. 乳腺癌中 β -catenin, cyclinD1, c-myc 表达及意义[J]. 首都医科大学学报, 2011, (4):549-552.
- [24] DI COSIMO S, LA VERDE N, MORETTI A, *et al.* Neoadjuvant eribulin mesylate following anthracycline and taxane in triple negative breast cancer: Results from the HOPE study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8):e0220644.

(收稿日期:2021-04-26;修回日期:2022-01-25;编辑:张翰林)