

## <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 乳腺癌显像与 Ki-67 预测新辅助化疗疗效的价值

马志龙, 田亚鑫, 王凤魁, 杜亮, 杨吉琴

宁夏医科大学总医院核医学科, 宁夏 银川 750004

**【摘要】** 目的 探讨乳腺癌摄取 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-甲氧异腈(MIBI)与 Ki-67 抗原表达的关系,并验证 Ki-67 预测新辅助化疗(NAC)疗效的价值。方法 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 3 月于宁夏医科大学总医院就诊的 47 例乳腺癌患者 NAC 前后双时相 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI SPECT/CT 断层融合显像,分析 T/N 比值和肿瘤大小在治疗前后的变化及与 Ki-67 之间的关系。采用两样本 *t* 检验、直线相关性及  $\chi^2$  检验分析数据。结果 乳腺癌 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 显像 NAC 前后 20 min T/N 比值、2 h T/N 比值下降差异有统计意义( $P<0.05$ ),肿瘤 NAC 化疗前后最大径缩小差异有统计学意义( $P<0.05$ ); Ki-67 高表达组与低表达组患者 NAC 后 T/N 比值下降和肿瘤缩小差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); Ki-67 的表达与 20 min 和 2 h T/N 比值有相关性( $P<0.05$ )。结论 Ki-67 抗原表达和乳腺 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 显像有助于了解肿瘤增殖, Ki-67 抗原表达对 NAC 疗效有预测价值,可用于指导临床治疗。

**【关键词】** 乳腺癌; Ki-67 抗原; 甲氧异腈; 新辅助化疗; 疗效

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2024)11-1643-04

### Value of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI breast cancer imaging and Ki-67 in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy.

MA Zhi-long, TIAN Ya-xin, WANG Feng-kui, DU Liang, YANG Ji-qin. Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between the uptake of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-methoxyisocitronitrile (MIBI) in breast cancer and the expression of Ki-67 antigen, and to verify the value of Ki-67 in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NAC). **Methods** We retrospectively reviewed the bitemporal <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI SPECT/CT tomography-fusion imaging of 47 breast cancer patients visited General Hospital of Ningxia Medical University between January 2018 and March 2020 before and after NAC. We analyzed the changes in T/N ratio and tumor size before and after treatment and the relationship with Ki-67. Two samples *t* test, linear correlation, and  $\chi^2$  test were used to analyze the data. **Results** There was a statistically significant difference in T/N ratio between 20 min and 2 h before and after NAC with <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI imaging of breast cancer ( $P<0.05$ ). The difference in maximum diameter shrinkage before and after chemotherapy with tumor NAC was statistically significant ( $P<0.05$ ). There were significant differences in T/N ratio decrease and tumor shrinkage after NAC between patients in the high-expression Ki-67 group and the low-expression group ( $P<0.05$ ). Expression of Ki-67 correlated with T/N ratios at 20 min and 2 h ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Ki-67 antigen expression and breast <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI imaging are helpful to understand tumor proliferation. Ki-67 expression has predictive value for NAC efficacy and can be used to guide clinical treatment.

**【Key words】** Breast cancer; Ki-67 antigen; Methoxyacetoneitrile; Neoadjuvant chemotherapy; Efficacy

乳腺癌新辅助化疗(NAC)疗效的预测对最终实现个体化治疗具有重要意义。Ki-67 存在于细胞核中,与细胞增殖周期相关,可反映肿瘤细胞增殖活性,文献报道 Ki-67 表达与 <sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)最大标准化摄取值(SUV<sub>max</sub>)存在一定相关性,SUV<sub>max</sub> 可以反映 Ki-67 表达状况,即反映肿瘤的增殖情况<sup>[1]</sup>。乳腺癌摄取 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 的程度也与细胞增殖有关。但是 Ki-67 与乳腺癌摄取 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-甲氧异腈(MIBI)之间是否有相关性尚不明确。本研究旨在探讨 Ki-67 的表达与乳腺肿瘤细胞摄取 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 的相关性,讨论 Ki-67 能

否作为 NAC 疗效的预测指标,为临床治疗提供更加合理、有效的治疗策略。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 3 月就诊于宁夏医科大学总医院的女性患者 47 例,均经病理学活检确诊为乳腺癌,年龄 33~57 岁,平均(43.9±6.2)岁。所有患者均在 NAC 前后行 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 乳腺显像,显像前 1 个月内无乳腺侵入性检查。化疗方案:(1)多西紫杉醇 75 mg/m<sup>2</sup> 和多柔比星 40 mg/m<sup>2</sup> (TA 方案);(2)多柔比星 40 mg/m<sup>2</sup> 和环磷酰胺 500 mg/m<sup>2</sup>

基金项目:宁夏回族自治区重点研发一般项目(编号:2019BEG03018);宁夏医科大学校级重点项目(编号:XZ2023028)。

第一作者:马志龙(1995—),男,实习研究员,主要从事肿瘤核医学研究工作。

通讯作者:杨吉琴(1972—),女,教授,主任医师,主要从事肿瘤核医学研究工作, E-mail: qin-yj06@163.com。

(AC 方案)。

1.2  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 乳腺 SPECT/CT 显像方法 MIBI 供应商为江苏省原子医学研究所江原制药厂, 钼-锝发生器供应商为北京原子高科股份有限公司,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 由我科医师按常规方法自行标记而成。所有患者均经病灶另一侧肘静脉注射 740 MBq  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 后分别于 20 min 和 2 h 行 SPECT 平面静态显像。显像仪为德国 Siemens Symbia T 双探头 SPECT/CT, 配低能高分辨率准直器。采集时能峰设置为 140 keV, 窗宽为 20%, 矩阵为 256×256, 放大倍数为 1.25 倍; 于 2 h 延迟显像后行胸部 SPECT/CT 断层扫描, SPECT 采集能峰及窗宽仍为 140 keV 和 20%, 矩阵改为 128×128, 探头旋转 5.6°/帧, 20 s/帧, 共采集 32 帧图像; CT 扫描参数为电压 120 keV, 电流 100 mA, 矩阵 512×512。化疗前后两次  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 乳腺显像检查方式相同。

1.3  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 乳腺 SPECT/CT 显像结果分析及评判标准 采用半定量分析评估肿瘤放射性摄取, 勾画感兴趣区(ROI), 计算病灶和对侧相应位置正常乳腺组织 20 min 和 2 h 的平均放射性计数比(T/N), 若 SPECT 未见肿瘤放射性摄取增高, 则 T/N 比值计算为 1。洗脱率(WOR)=(早期 T/N - 延迟 T/N)×100/早期 T/N。由两位有经验的核医学医师独立阅片, 意见不统一时协商达到一致。

1.4 疗效评定标准 分为两种方法:(1)  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT/CT 疗效评定以 20 min 时肿瘤化疗前后 T/N 比值下降>30%为标准, 分为有效组和无效组;(2) 临床疗效以 SPECT/CT 融合图像 CT 软组织窗为可测量靶病灶, 记录最大径线, 疗效评价标准<sup>[2]</sup>: 完全缓解(CR), 目标病灶全部消失; 部分缓解(PR), 目标病灶化疗后长径之和缩小程度大于 30%; 疾病进展(PD), 目标病灶化疗后长径之和增加程度大于 20%或出现新的病灶; 疾病稳定(SD), 目标病灶化疗后长径之和缩小但未达 PR 或增加但未达 PD。将 CR 与 PR 归为有效, PD 与 SD 归为无效。

1.5 Ki-67 检查 采用免疫组织化学(IHC)技术检测 Ki-67, 以阳性细胞的百分数计算表达水平。低表达为阳性率<14%; 高表达为阳性率≥14%。

1.6 统计学方法 应用 SPSS17.0 软件进行数据统计分析。计量数据符合正态分布, 以均值±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 采用两样本 *t* 检验比较化疗前后 T/N 比值、化疗前后 CT 下肿物最大径差异, 采用  $\chi^2$  检验比较 Ki-67 表达与 NAC 疗效的关系, 采用直线相关性分析 Ki-67 与乳腺癌摄取  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 的关系。以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 NAC 前后 SPECT/CT 结果 化疗前 47 例乳腺癌 5 例  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像阴性, 42 例阳性。42 例阳性显像中化疗前 20 min 和 2 h 延迟显像 T/N 比值分别为 1.1~2.4 (1.5±0.3) 和 1.0~2.15 (1.4±0.3)。化疗后 20 min 和 2 h 显像 T/N 比值分别为 0~2.1 (0.7±0.7) 和 0~3.0 (0.6±0.7)。化疗前后 T/N 比值下降差异有统计学意义 ( $t=7.02, P<0.05; t=5.96, P<0.05$ )。WOR: -32%~63.7% [(7.4±15.1)%]。

2.2 SPECT/CT 断层显像化疗前后改变情况 化疗前 CT 显示肿物最大径 1.6~4.1 cm [(2.5±0.6) cm], 化疗后肿物最大直径明显缩小, 为 0~3.1 cm [(1.5±0.9) cm], 化疗前后肿物最大直径比较差异有统计学意义 ( $t=7.18, P<0.05$ )。NAC 化疗后有 5 例患者 SPECT 平面显像未见放射性异常摄取, SPECT/CT 断层融合显像见残留肿瘤摄取 MIBI。

### 2.3 NAC 疗效评价

2.3.1  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT/CT 疗效 以 20 min 化疗后 T/N 比值下降>30%为化疗有效的判断标准, 42 例患者有效 52.4% (22/42), 无效 47.6% (20/42); Ki-67 高表达组有效 73.7% (14/19), 无效 26.3% (5/19); Ki-67 低表达组有效 34.8% (8/23), 无效 65.2% (15/23), Ki-67 高表达组有效率高于低表达组, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=6.31, P<0.05$ )。其中 16.67% (7/42) 的患者化疗后 T/N 比值较化疗前升高, 范围 2%~32.8% [(14.3±9.7)%], 见表 1。

表 1 Ki-67 表达与 42 例患者 T/N 比值判断化疗效果间的关系(例)

组别	例数	Ki-67 高表达组	Ki-67 低表达组	$\chi^2$ 值	P 值
T/N 下降有效组	22	14	8	6.31	0.012
T/N 下降无效组	20	5	15		

2.3.2 临床疗效 47 例患者有效率为 53.19% (25/47), 无效率为 46.81% (22/47), Ki-67 高表达组有效率为 77.3% (17/22), 无效率为 22.7% (5/22); Ki-67 低表达组有效率为 32.0% (8/25), 无效率为 68.0% (17/25)。Ki-67 高表达组有效率明显高于低表达组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.36, P<0.05$ )。其中 CR 21.3% (10/47), PR 31.9% (15/47), SD 42.6% (20/47), PD 4.3% (2/47), 见图 1。Ki-67 的表达与临床判断化疗效果的关系见表 2。

表 2 Ki-67 表达与 47 例患者临床判断化疗效果间的关系(例)

组别	例数	Ki-67 高表达组	Ki-67 低表达组	$\chi^2$ 值	P 值
临床有效组	25	17	8	9.63	0.002
临床无效组	23	5	17		

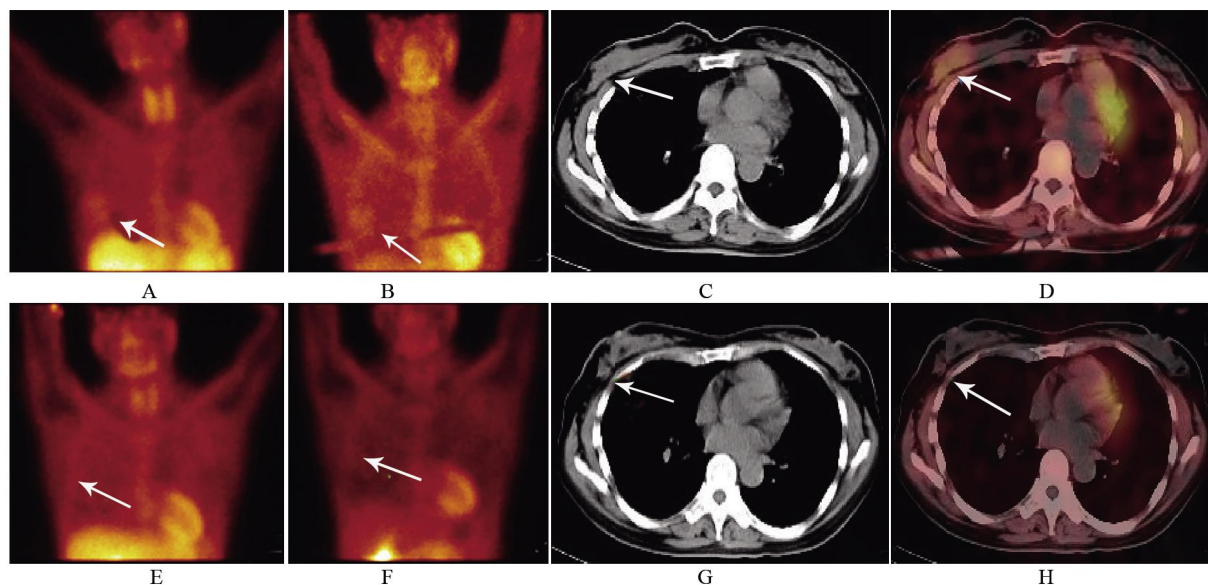


图1 患者女,51岁,右侧乳腺浸润性腺癌,Ki-67 70%,NAC前SPECT平面显像示右侧乳腺区放射性增高影,早期相T/N比值为1.8(A,白箭),延迟相T/N比值为1.37(B,白箭),断层及融合图示上述放射性增高影于右乳外象限见4.7 cm×3.8 cm致密影(C、D,白箭)。NAC后SPECT平面显像示右侧乳腺区放射性增高影较前减低,早期相T/N比值为1.19(E,白箭),延迟相T/N比值为1.21(F,白箭),断层及融合图(G、H,白箭)示原右乳外象限致密影较前缩小,大小约2.9 cm×2.2 cm。

Figure 1 Female, 51 years old, with right-sided invasive adenocarcinoma, Ki-67 70%. Radioactive augmentation of the right breast region was demonstrated on pre-SPECT images before NAC with early phase T/N ratio of 1.8 (A, white arrow) and delayed phase T/N ratio of 1.37 (B, white arrow). SPECT plane imaging after NAC demonstrates a reduced radiation rise in the right breast compartment compared to the anterior, early phase T/N ratio of 1.19 (E, white arrow), delayed phase T/N ratio of 1.21 (F, white arrow), and sectional and fusion maps (G, H, white arrow) demonstrating a reduced anterior density in the right external mammary quadrant, approximately 2.9 cm×2.2 cm in size.

2.4 Ki-67与乳腺癌摄取 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI的关系 Ki-67与乳腺癌20 min和2 h T/N比值具有相关性( $r=0.407$ 、 $0.434$ ,  $P<0.05$ ), Ki-67与WOR无相关性( $r=-2.49$ ,  $P>0.05$ )。

### 3 讨论

NAC已成为乳腺癌治疗中的重要组成部分,其通过抗肿瘤药物的使用来缩小肿瘤体积、降低乳腺癌术前分期,为患者争取保乳、保腋窝的手术机会,提高生存质量并延长生存期<sup>[3-4]</sup>。已有文献证明NAC能够预测化疗药物的敏感性,为术后制定个体化的化疗方案提供一定依据<sup>[5]</sup>。然而,并非所有乳腺癌患者都能在NAC中获益,部分患者不仅病情未获得控制,反而遭受了化疗药物的毒副作用<sup>[6]</sup>。本研究中16.67%的患者T/N比值较化疗前升高,与文献报道部分乳腺癌患者不仅对NAC敏感性差,甚至会出现疾病进展这一结果相一致<sup>[7]</sup>。因此临床医师在实施化疗前如何选择敏感的患者就成为非常值得关注的问题,而解决这一问题最直接的方法就是通过预测NAC疗效从而判断适合治疗的患者。

乳腺癌接受NAC后肿瘤会先出现代谢改变,随后才会出现形态、大小改变。核医学显像是集代谢与解剖形态为一体的显像方法,为预测及评价NAC疗效提供了重要手段。本单位先前的研究已表明 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI乳腺显像肿瘤放射性摄取率可预测NAC

敏感性<sup>[8]</sup>。另有文献报道 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT早期评估NAC疗效敏感性很高<sup>[9]</sup>,但显像成本高,不利于普及。 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI主要在恶性肿瘤的线粒体内聚集,其对乳腺癌的诊断价值是基于乳腺癌细胞血管密度和线粒体密度的增加,由于肿瘤细胞代谢增高导致细胞膜和线粒体膜呈高负电位,致使MIBI浓聚于肿瘤细胞内从而显像。因此, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI显像具有定量评价肿瘤代谢和活性的特点<sup>[10]</sup>。目前, $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI显像可用于体内肿瘤化疗耐药性评估,在NAC早期可能会识别治疗无反应的患者<sup>[11]</sup>。文献报道 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI显像在NAC化疗后5~6个疗程后预测疗效的敏感性为85.7%,特异性达94.2%,准确性为93.2%<sup>[12]</sup>。本研究显示,乳腺癌NAC化疗后肿瘤T/N比值较化疗前有显著下降,考虑为有效的化疗杀灭了肿瘤细胞,导致肿瘤细胞代谢活性下降,癌细胞密度减少,从而摄取显像剂MIBI减少有关。

随着分子生物学研究的进展,出现了一些分子亚型用于乳腺癌NAC疗效的预测。研究显示HER-2阳性和三阴性患者较腔型乳腺癌更易取得NAC后病理完全缓解(pCR)。基因表达也用于NAC疗效预测,但是这些方法并不优于临床病理特征,如年龄、肿瘤大小、临床分期和雌激素(ER)水平等多因素分析预测NAC疗效<sup>[13]</sup>。尽管如此,分子标记物还是为乳腺癌NAC疗效的预测提供了一种可选择的方法。Ki-67是

一种位于细胞核的抗原,极少表达于静息细胞中,而在增殖性细胞中广泛表达。Ki-67 与临床病理特征间的关系已被多数文献报道,而且它的高表达与肿瘤的恶性程度相关,为预后不良的因素<sup>[14]</sup>。Yoshioka 等<sup>[15]</sup> 研究结果显示乳腺癌 Ki-67 高表达者对 NAC 有良好的应答,是 NAC 后 pCR 的独立预测因子。本研究发现分别以 T/N 比值下降和肿瘤缩小为判断标准, Ki-67 高表达组 NAC 化疗疗效均优于低表达组。分析原因因为 NAC 能抑制处于增殖期的乳腺癌细胞,并诱导其凋亡,使癌细胞凋亡/增殖比率增高。Ki-67 的高表达状态提示细胞处于增殖状态,更有利于药物灭活、杀伤肿瘤细胞。

本研究结果显示乳腺肿瘤细胞摄取 MIBI 的程度与 Ki-67 抗原的表达间存在中度相关性,与 Cutrone 等<sup>[16]</sup> 研究结果一致。乳腺癌细胞对 MIBI 的摄取程度与肿瘤细胞的恶性程度、细胞增生和癌细胞的密度相关<sup>[17]</sup>。Ki-67 是增殖细胞核抗原,能直接提示恶性肿瘤的增殖程度。两者从不同层面反映细胞增殖活性。

综上所述, Ki-67 抗原与乳腺肿瘤细胞摄取 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 有相关性, Ki-67 高表达组 NAC 疗效优于低表达组, Ki-67 抗原的表达和 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 乳腺显像均反映了肿瘤细胞的增殖程度,可以预测 NAC 的疗效,为临床合理治疗提供一定依据。NAC 后 Ki-67 未降低的患者具有较差的 DFS 和 OS 结局,鉴别出这些高风险的患者对于其个体化治疗策略的制定非常重要<sup>[18]</sup>。本研究后期需进一步探讨 NAC 后 Ki-67 降低的程度与乳腺癌摄取 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI T/N 比值变化的关系,从而评价 Ki-67 及 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 乳腺癌显像在患者长期预后评估中的作用。

#### 参考文献

- Xu Q, You X, Yu C, et al. Analysis of associated factors affecting the uptake of <sup>18</sup>F-FDG in primary lesions of invasive ductal carcinoma of the breast [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(5): 413-419. 徐巧玲, 尤徐阳, 郁春景, 等. 影响乳腺浸润性导管癌原发病灶摄取 <sup>18</sup>F-FDG 的相关因素分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(5): 413-419.
- Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: from the RECIST committee [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62: 132-137.
- Park S, Jeong J, Han W, et al. Is mastectomy with immediate reconstruction safe for patients undergoing neoadjuvant chemotherapy? a nationwide study from Korean breast cancer society [J]. *Breast Cancer*, 2021, 28(4): 874-883.
- Shao Z, Wu J, Jiang Z, et al. Expert consensus on new adjuvant therapy for breast cancer in China [J]. *Chin Oncol*, 2022, 32(1): 80-89. 邵志敏, 吴昊, 江泽飞, 等. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(1): 80-89.
- Montemurro F, Nuzzolese I, Ponzzone R. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(9): 1071-1082.
- Mittal BR, Singh RK, Kumari S, et al. Role of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-Sestamibi scintimammography in assessing response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer [J]. *Indian J Nucl Med*, 2012, 27(4): 221-225.
- Guo C, Zhang C, Liu J, et al. Is Tc-99m sestamibi scintimammography useful in the prediction of neoadjuvant chemotherapy responses in breast cancer? A systematic review and meta-analysis [J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(7): 675-688.
- Yang J, Li J, Li YM, et al. The added value of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI SPECT/CT fusion imaging in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2017, 25(11): 820-824. 杨吉琴, 李娟, 李艳梅, 等. <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI SPECT/CT 断层融合显像在评价乳腺癌新辅助化疗效果中的增益价值[J]. *中国医学影像学杂志*, 2017, 25(11): 820-824.
- Li J, Hou H, Sun D, et al. Relationship between <sup>18</sup>F-FDG PET/CT metabolic parameters and TNM stage and Ki-67 expression in breast cancer [J]. *Journal of Practical Oncology*, 2019, 34(5): 424-429. 李晶, 侯海峰, 孙达, 等. 乳腺癌 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢参数与 TNM 分期及 Ki-67 表达的关系[J]. *实用肿瘤杂志*, 2019, 34(5): 424-429.
- Maublant JC, Zhang Z, Rapp M, et al. *In vitro* uptake of technetium-99m-teboroxime in carcinoma cell lines and normal cells: comparison with technetium-99m-sestamibi and thallium-201 [J]. *J Nucl Med*, 1993, 34(11): 1949-1952.
- Collarino A, de Koster EJ, Valdés Olmos RA, et al. Is technetium-99m sestamibi imaging able to predict pathologic nonresponse to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? a meta-analysis evaluating current use and shortcomings [J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(1): 9-18.
- Novikov SN, Kanaev SV, Petr KV, et al. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography for monitoring and early prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Nucl Med Commun*, 2015, 36(8): 795-801.
- Popovici V, Chen W, Gallas BG, et al. Effect of training-sample size and classification difficulty on the accuracy of genomic predictors [J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(1): R5.
- Luporsi E, André F, Spyrtos F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(3): 895-915.
- Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki-67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2015, 22(2): 185-191.
- Cutrone JA, Yospur LS, Khalkhali I, et al. Immunohistologic assessment of technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant breast lesions [J]. *J Nucl Med*, 1998, 39(3): 449-453.
- Zhu H, Lin X, Chen ZH, et al. Association between <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI and prognostic factors [J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2002, 22(1): 19-21. 朱汇庆, 林祥通, 陈忠清, 等. 乳腺肿瘤摄取 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MIBI 与预后因子的关系[J]. *中华核医学杂志*, 2002, 22(1): 19-21.
- Cabrera-Galeana P, Muñoz-Montaño W, Lara-Medina F, et al. Ki-67 changes identify worse outcomes in residual breast cancer tumors after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Oncologist*, 2018, 23(6): 670-678. (收稿日期: 2023-12-07)