

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.08.024

三阴乳腺癌新辅助化疗的预后与 Ki-67、TOPK 的表达情况相关性研究 *

徐 帅¹ 张 振^{1Δ} 张喜平² 白雪峰¹ 白海珍³

(1 内蒙古自治区人民医院急诊医学科 内蒙古 呼和浩特 010017;

2 内蒙古医科大学附属医院甲乳外科 内蒙古 呼和浩特 010020; 3 内蒙古自治区人民医院甲乳瘤外科 内蒙古 呼和浩特 010017)

摘要 目的:研究三阴乳腺癌(TNBC)新辅助化疗(NACT)的预后与 Ki-67、TOPK 的表达情况的相关性。**方法:**回顾性收集 2014 年 3 月至 2016 年 6 月期间我院收治并行 NACT 的 TNBC 患者 90 例作为研究对象,免疫组化法检测肿瘤组织中 Ki-67 和 TOPK 的表达,分析两者的表达与患者临床资料的关系,应用 COX 回归模型进行生存分析,分析影响 TNBC 患者预后的独立危险因素。**结果:**在治疗情况方面,91.11%(82/90)的患者接受了 ≥ 4 个周期的 NACT 治疗,84.44%(76/90)的患者接受了手术治疗,术后 pCR 为 22.22%(20/90),ORR 为 75.56%(68/90)。为期 5 年的随访中,90 例患者中共死亡 8 例(死于 TNBC 者 6 例,其他原因 2 例),失访 2 例;治疗后 Ki-67 和 TOPK 的阳性率均显著低于治疗前($P<0.05$);Ki-67、TOPK 阳性和阴性表达病例在不同 TNM 分期、淋巴结是否转移上具有显著性差异($P<0.05$);Ki-67 和 TOPK 阳性表达患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)显著短于阴性表达者($P<0.05$);TNM 分期、淋巴结转移、Ki-67 和 TOPK 阳性表达均为影响 TNBC 患者预后的独立危险因素。**结论:**Ki-67 和 TOPK 在 TNBC 组织中的表达与患者的病理学特征及预后密切相关,是影响预后的独立危险因素。

关键词:三阴乳腺癌;新辅助化疗;Ki-67;TOPK

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)08-1514-05

Study of Correlation of Ki-67, TOPK Expression of Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-negative Breast Cancer with Prognosis*

XU Shuai¹, ZHANG Zhen^{1Δ}, ZHANG Xi-ping², BAI Xue-feng¹, BAI Hai-zhen³

(1 Emergency Department, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China; 2 Thyroid and Breast Surgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China; 3 Thyroid and Breast and Hernia Surgery, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China)

ABSTRACT Objective: To analysis the correlation of Ki-67, TOPK expression of neoadjuvant chemotherapy(NACT) in triple-negative breast cancer (TNBC) with prognosis. **Methods:** 90 TNBC patients admitted in our hospital from March 2014 to June 2016 were collected as research objects, the expression of Ki-67 and TOPK in tumor tissues were detected by immunohistochemistry method, the correlation of Ki-67 and TOPK expression with pathological characteristics were analysed, the survival analysis were analyzed by Cox proportional hazards regression model rognosis, the independent risk factors for prognosis were analysed. **Results:** In terms of treatment, 91.11% (82/90) of patients received ≥ 4 cycles of NACT, 84.44% (76/90) of patients received surgery, and post-operative pCR was 22.22% (20/90) and ORR was 75.56% (68/90). During the 5-year follow-up, 8 of the 90 patients died (6 died of TNBC and 2 died of other causes), and 2 were lost to follow-up. The positive expression rates of Ki-67 and TOPK were decreased after NACT($P<0.05$). There were significant differences between the positive and negative expression of KI-67 and TOPK in different TNM stages and lymph node metastasis ($P<0.05$). The progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients with Ki-67 and TOPK positive expression was shorter than negative expression ($P<0.05$). The prognosis of TNBC patients were independently associated with TNM stage, lymph node metastasis, positive expression of Ki-67 and TOPK ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of Ki-67 and TOPK in tissues was closely correlated with pathological characteristics and prognosis, which were independent risk fators for prognosis.

Key words: Triple-negative breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Ki-67; TOPK

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)08-1514-05

前言

三阴乳腺癌(Triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌

激素受体(Estrogen receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体-2(Human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)均为阴性的一类乳腺癌亚型,约占新

* 基金项目:内蒙古自治区科技计划项目(201602097)

作者简介:徐帅(1987-),女,硕士,主治医师,研究方向:普通外科,电话:18004853160,E-mail:xushuai10866@163.com

Δ 通讯作者:张振(1981-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:普通外科,E-mail:doctor_zhang2563@163.com

(收稿日期:2021-09-06 接受日期:2021-09-29)

发乳腺癌的 20 %,具有体积大、易复发、侵袭性强、易远处转移和预后差等特点,极大的威胁患者生活质量和生命健康^[1,2]。新辅助化疗 (Neoadjuvant chemotherapy, NACT) 为当前治疗 TNBC 的主要方式之一,可明显缩小肿瘤体积、消除微转移灶、提高保乳率,从而改善患者生存预后^[3,4]。NACT 虽在 TNBC 的治疗中取得了一定的成效,但仍有部分患者预后较差。因此,寻找便捷、可靠的生物学标志物对化疗方案的选择和预测患者预后至关重要^[5]。Ki-67 是一种重要的肿瘤细胞增殖的生物学标志物,密切参与各类恶性肿瘤的发生发展以及预后^[6]。TOPK 为丝裂原激活蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 家族的重要一员,是一种丝 / 苏氨酸激酶,既往研究认为,其可通过增强 cyclin B1/cdk1 依赖的 PRC1 的磷酸化而在胞质分裂中发挥着关键作用^[7,8]。Ki-67 和 TOPK 的在肿瘤组织中的表达是否与 TNBC 患者行 NACT 治疗后的预后有关,目前鲜有报道。因此,本研究通过收集我院 TNBC 患者的临床资料和病理标本,检测组织中 Ki-67 和 TOPK 的表达,旨在探究 Ki-67 和 TOPK 的表达与 TNBC 患者 NACT 治疗后的预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2014 年 3 月至 2016 年 6 月期间我院收治并行 NACT 的 TNBC 患者 90 例作为研究对象,所有患者入组前均经粗针穿刺活检确诊为浸润癌,且免疫组化结果提示 ER、PR 和 HER-2 均为阴性。患者年龄 (46.51±5.31) 岁,肿瘤直径 (4.72±0.34) cm, TNM 分期 II 期 33 例 (36.67 %)、III 期 57 例 (63.33 %),病理类型:浸润性导管癌 73 例 (81.11 %)、浸润性小叶癌 8 例 (8.89 %)、浸润性微乳头状癌 5 例 (5.56 %)、粘液癌 4 例 (4.44 %)。本研究经我院伦理委员会批准。患者均自愿参与并签署知情同意书。

纳入标准:参照上述诊断标准确诊为 TNBC 者^[9];彩超、CT 和全身骨扫描等检查排除远处转移;预计生存期≥3 个月且可耐受至少 2 个周期的 NACT;既往未接受过放化疗或免疫治疗,且无放化疗或手术禁忌。

排除标准:合并其他原发性恶性肿瘤;伴有严重心肺肝肾肾功能不全、全身免疫系统疾病、严重感染者;临床或随访资料不完善。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 给予所有患者 TAC 方案 NACT:多西他赛 (江苏奥赛康药业有限公司,40 mg/瓶/盒,国药准字 H20080443) 75 mg/m²+ 吡柔比星 (深圳万乐药业有限公司,10 mg,国药准字 H10930105) 75 mg/m²+ 环磷酰胺 (江苏恒瑞医药股份有限公司,0.2 g,1 瓶/盒,国药准字 H32020857) 500 mg/m²,视化疗反应及患者意愿,给予 2-6 个周期治疗,期间给予相应的对症支持治疗。每 2 个周期对患者病情进行评估,若出现进展则直接行手术治疗;病情未进展者,完成全部化疗周期后的 2-3 周内行手术治疗。术后给予必要的辅助放疗,若达到病理完全缓解 (Pathological complete response, pCR) 则不予继续化疗。

1.2.2 免疫组化法分析 TNBC 组织中 Ki-67 和 TOPK 的表达 DAB 试剂盒:美国 DAKO 公司;兔抗人 Ki-67、TOPK 单克隆抗体:美国 Santa 公司。免疫组化试剂盒:上海碧云天生物公司,

实验操作均按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 结果判读 Ki-67 判读^[10]:分别由两名有经验的病理医师采用双盲法进行判读,在高倍镜下 (400×) 随机选取 5 个视野,单个视野内癌细胞>200 个,Ki67 以肿瘤细胞核内出现均匀点状或弥散状核棕黄色染色为阳性表达,计算阳性染色肿瘤细胞占全部肿瘤细胞的比例,阳性比≥14 %记为阳性,<14 %记为阴性。

TOPK 判读^[11]:分别由两名有经验的病理医师采用双盲法进行判读,在高倍镜下 (400×) 选取 5 个视野,单个视野内癌细胞>200 个,TOPK 以位于肿瘤细胞核或细胞质中的黄色至褐色染色为阳性表达,结合阳性细胞数和染色强度作判定,无阳性表达记 0 分、阳性比例≤10 %记 1 分、11%-50 %记 2 分、>51 %记 3 分;染色强度未着色记 0 分、浅黄色染色记 1 分、棕黄色染色记 2 分、棕褐色染色记 3 分;两项相乘≤1 分为阴性表达,≥2 分为阳性表达。

1.2.4 随访 对所有患者进行为期 5 年的随访,以门诊或电话的方式进行,自 NACT 开始之日作为起始日期,随访截止日期为 2021 年 6 月,以随访结束、复发、转移或死亡为随访终点,计算无进展生存期 (Progression-free survival, PFS) 和总生存期 (Overall survival, OS)。

1.3 疗效评价

依据实体瘤疗效评价标准 1.1 版^[12],NACT 过程中每 2 个周期对患者进行临床和影像学检查,评价其疗效:疾病完全缓解 (Complete response, CR) 为治疗后肿瘤病灶完全消失;疾病部分缓解 (Partial response, PR) 为肿瘤病灶的直径总和降低幅度≥基准线的 30 %;疾病稳定 (Stable disease, SD) 指未达 CR、PR、PD 的标准;疾病进展 (Progressive disease, PD) 指肿瘤病灶的直径总和增大程度>基准线的 20 %或最小绝对值升高超过 5 mm。客观有效率 (Objective response rate, ORR)=(CR+PR)/总病例数。pCR 意为原发灶及区域淋巴结病理检查均未见肿瘤组织或残留癌细胞。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 23.0 进行分析,计数资料以[n(%)]表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,相关性分析采用 Pearson 和偏相关性分析,预后影响因素分析采用 COX 风险比例模型,采用 Kaplan-Meier 法、Log-rank 检验进行生存分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗情况及随访结局

在治疗情况方面,91.11 % (82/90) 患者接受≥4 个周期的 NACT 治疗,84.44 % (76/90) 的患者接受手术治疗,术后 pCR 为 22.22 % (20/90),ORR 为 75.56 % (68/90)。为期 5 年的随访中,90 例患者中共死亡 8 例 (死于 TNBC 者 6 例,其他原因 2 例),失访 2 例。

2.2 NACT 前后 Ki-67、TOPK 表达的变化

接受 NACT 治疗前,患者肿瘤组织中 Ki-67 的阳性表达率为 74.44 %,TOPK 阳性率为 65.56 %,治疗后 Ki-67 的阳性率为 51.11 %,TOPK 阳性率为 42.22 %,具有显著性差异 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 NACT 前后 Ki-67 和 TOPK 的表达[n(%)]
Table 1 Expression of Ki-67 and TOPK before and after NACT [n (%)]

	n	Ki-67		TOPK	
		Positive	Positive	Positive	Positive
Before treatment	90	67(74.44 %)	23(25.56 %)	59(65.56 %)	31(34.44 %)
After treatment	90	46(51.11 %)	44 (48.89 %)	38(42.22 %)	52(57.78 %)
χ^2		10.485		9.860	
<i>P</i>		<0.001		0.002	

2.3 Ki-67、TOPK 表达的变化与临床资料的关系

TNM 分期、淋巴结是否转移上具有显著性差异($P<0.05$), 见表 2。

Ki-67、TOPK 阳性表达和阴性表达的病例在不同年龄、肿瘤直径、月经状态和家族史上无显著性差异($P>0.05$), 在不同

表 2 Ki-67、TOPK 的表达与临床资料的关系[n(%)]
Table 2 Relationship between the expression of KI-67 and TOPK and clinical data [n (%)]

Indexs	n	Ki-67		χ^2	<i>P</i>	TOPK		χ^2	<i>P</i>
		Positive (n=67)	Positive (n=23)			Positive (n=59)	Positive (n=31)		
Age (years)				0.064	0.800			0.894	0.345
> 50	49	37(75.51)	12(24.49)			30(61.22)	19(38.78)		
≤ 50	41	30(73.17)	11(26.83)			29(70.73)	12(29.27)		
Tumor diameter				0.926	0.336			2.006	0.157
≤ 5 cm	47	33(70.21)	14(29.79)			34(72.34)	13(27.66)		
> 5 cm	43	34(79.07)	9(20.93)			25(58.14)	18(41.86)		
TNM staging				10.845	<0.001			23.959	<0.001
II	33	18(54.55)	15(45.45)			11(33.33)	22(66.67)		
III	57	49(85.96)	8(14.04)			48(84.21)	9(15.79)		
Menstrual status				3.376	0.066			0.896	0.344
Menopause	40	26(65.00)	14(35.00)			24(60.00)	16(40.00)		
Menopause	50	41(82.00)	9(18.00)			25(50.00)	25(50.00)		
Lymph node metastasis				5.207	0.023			19.300	<0.001
Yes	76	60(78.95)	16(21.05)			57(75.00)	19(25.00)		
No	14	7(50.00)	7(50.00)			2(14.29)	12(85.71)		
Family history				0.474	0.491			0.088	0.767
Yes	16	13(81.25)	3(18.75)			11(68.75)	5(31.25)		
No	74	54(72.97)	20(27.03)			48(64.86)	26(35.14)		

2.4 Ki-67、TOPK 的表达与预后的关系

生存分析表明, Ki-67 和 TOPK 阳性表达患者的 PFS 和 OS 显著短于阴性表达者($P=0.009$, $P=0.007$), 见图 1。

2.5 预后影响因素分析

因变量为: 随访结束时, 是否发生转移、复发或死亡。将 TNM 分期、淋巴结是否转移、Ki-67 和 TOPK 的表达作为自变量纳入 COX 分析, 结果表明, TNM 分期($PFS:P=0.021$, $OS:P=0.029$)、淋巴结转移($PFS:P=0.043$, $OS:P=0.044$)、Ki-67 阳性表达($PFS:P<0.001$, $OS:P<0.001$) 和 TOPK 阳性表达 ($PFS:P<$

0.001 , $OS:P<0.001$) 均为影响 TNBC 患者预后的独立危险因素, 见表 3。

3 讨论

TNBC 为乳腺癌的各种亚型中快速增殖和高度恶性的亚型之一, 具有肿瘤体积大、侵袭性强、转移能力高、易复发等特点, 此外目前尚无有效的靶向药物治疗, 因此患者预后差, 生存率低^[13,14]。化疗是 TNBC 治疗方案中不可或缺的重要一环, 合理的化疗方案可直接影响患者的病情发展及预后^[15]。NACT 是近

年来临床常用的化疗方式,是在对肿瘤局部治疗前行全身性、系统性的细胞毒药物治疗,可有效缩小肿瘤体积、降低肿瘤分期、改善患者术后预后^[16]。对于 TNBC 患者,NACT 可帮助初期无法手术治疗的完成根治术,提高保乳率、消除远处微转移灶、降低复发、改善预后、延长患者生存期^[17]。本研究应用

TAC 方案的 NACT,治疗后 pCR 为 22.22 %,ORR 为 75.56 %。这一结果与 Mittendorf EA 等人^[18]以及 Abdul Aziz AA 等人的结果^[19]具有一致性,即 TAC 方案治疗总有效率较高,临床疗效显著。

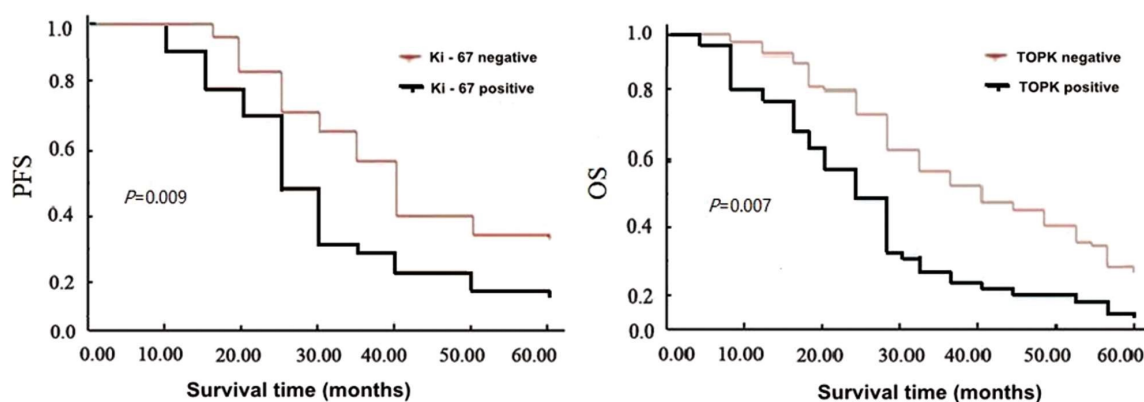


图 1 Ki-67 和 TOPK 的表达与生存曲线

Fig.1 Expression and survival curve of Ki-67 and TOPK

表 3 TNBC 患者预后多因素 COX 分析

Table 3 Multivariate COX analysis of prognosis of TNBC patients

Indexs	PFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
TNM staging (II vs III)	0.595(0.374-0.940)	0.021	0.528(0.292-0.961)	0.029
Lymph node metastasis (yes vs no)	0.631(0.396-0.997)	0.043	1.611(0.987-2.525)	0.044
Ki-67 expression (positive vs negative)	4.923(1.419-17.084)	<0.001	5.149(2.109-18.001)	<0.001
TOPK expression (positive vs negative)	0.188(0.064-0.539)	<0.001	0.112(0.036-0.325)	<0.001

有关信号转导及免疫调控通路的研究已成为当前治疗多种恶性肿瘤的关键环节。目前临床缺乏治疗 TNBC 有效的靶向治疗药物,因此研究 TNBC 临床病理特征以及化疗敏感性相关生物学指标的研究,对于化疗方案的选择和预测预后至关重要^[20]。既往研究表明, TOPK 可磷酸化 c-Jun 从而促进肺癌抵抗^[21]; Dou 等^[22]研究则发现,降低 TOPK 的表达可抑制乳腺癌细胞的生长。推测 TOPK 可作为预测 NACT 治疗效果和 TNBC 患者预后的预测因子。本研究中,经 NACT 治疗后,患者肿瘤组织中 Ki-67 和 TOPK 的阳性表达均显著降低,提示 Ki-67 和 TOPK 可能参与了 TNBC 的发生发展。然而,Ki-67 和 TOPK 的表达与 TNBC 患者的病理学特征以及预后是否存在内在联系,目前鲜有报道。因此,本研究在前部分基础上进一步分析了该疾病患者的临床病理学资料,发现 Ki-67 和 TOPK 的表达在不同 TNM 分期和淋巴结是否转移上有显著差异,进一步验证了 Ki-67 和 TOPK 参与了 TNBC 的发生发展。生存分析结果提示,Ki-67 和 TOPK 阳性表达患者的 PFS 和 OS 均显著短于阴性表达者,说明 Ki-67 和 TOPK 的表达与 TNBC 患者的预后亦密切相关。这一结果与王凯靖^[23]以及 Tan AS 等人^[24]的研究具有一致性,即 Ki-67 和 TOPK 的表达对于 TNBC 的预后具有一定的价值。进一步分析其原因可知,Ki-67 是一种与细胞有丝分裂有关且作用于细胞增殖的抗原,其表达水平可反映细胞的增殖活性,并且在多种恶性肿瘤中均呈现阳性表达,是目前临床

应用最为广泛的评估肿瘤细胞增殖的生物学标志物之一,对于指导临床决策和预测肿瘤患者的预后具有重要价值^[25,26]。TOPK 介导 T 淋巴细胞和 T-LAK 细胞的细胞毒性功能,可在有丝分裂过程中被磷酸化。研究表明, TOPK 在多种肿瘤组织中呈现高表达,可作用于肿瘤的发生发展,且参与恶性肿瘤细胞的增殖、分化和耐药^[27-29]。

此外本研究还分析了影响 TNBC 患者预后危险因素, COX 回归模型分析结果表明:淋巴结转移、TNM 分期、Ki-67 和 TOPK 的阳性表达均为影响预后的独立危险因素。这一结果与 Shetty J 等^[30]和李枫等人^[31]学者的研究报道基本一致。即 Ki-67 的表达将有助于评估预后,是影响 TNBC 的重要因素。分析原因进一步推测可知:Ki-67 的表达与 TNBC 的发生、发展有关,可促进乳腺癌细胞的增殖、浸润和转移。同样的, TOPK 促进乳腺癌细胞的不断增殖。二者皆为 TNBC 的危险因素。然而本研究也存在样本量过小的局限性,有待后续的大规模临床研究。

综上,Ki-67 和 TOPK 在 TNBC 组织中的表达与患者的病理学特征及预后密切相关,是影响患者预后的独立危险因素,同时 Ki-67 和 TOPK 有望成为临床治疗 TNBC 的新靶标。

参考文献(References)

- [1] Yin L, Duan JJ, Bian XW, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress [J]. Breast Cancer Res, 2020, 22

- (1): 61
- [2] Lyons TG. Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(11): 82
 - [3] Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy?[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018, 27(1): 141-153
 - [4] Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10257): 1090-1100
 - [5] Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(7): 1497-1508
 - [6] Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, Rasmi RR. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 491(15): 39-45
 - [7] Xiao J, Wang F, Lu H, et al. Targeting the COX2/MET/TOPK signaling axis induces apoptosis in gefitinib-resistant NSCLC cells [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 777
 - [8] Herbert KJ, Puliyadi R, Prevo R, et al. Targeting TOPK sensitises tumour cells to radiation-induced damage by enhancing replication stress[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1333-1346
 - [9] Medina MA, Oza G, Sharma A, et al. Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Conventional and Advanced Therapeutic Strategies[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(6): 2078
 - [10] 张岚, 王伟伟, 美国忠, 等. 2019 版中国乳腺癌 HER-2 检测指南对 HER-2 免疫组化检测结果为不确定的浸润性乳腺癌荧光原位杂交检测结果判读的影响及临床意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(8): 833-837
 - [11] Steele KE, Brown C. Multiplex Immunohistochemistry for Image Analysis of Tertiary Lymphoid Structures in Cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1845(25): 87-98
 - [12] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247
 - [13] Zhang S, Ma F, Xie X, et al. Prognostic value of long non-coding RNAs in triple negative breast cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(37): e21861
 - [14] Yin L, Duan JJ, Bian XW, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 61
 - [15] Nedeljković M, Damjanović A. Mechanisms of Chemotherapy Resistance in Triple-Negative Breast Cancer-How We Can Rise to the Challenge[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 957
 - [16] Diana A, Carlino F, Franzese E, et al. Early Triple Negative Breast Cancer: Conventional Treatment and Emerging Therapeutic Landscapes[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): 819
 - [17] Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1279-1288
 - [18] Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10257): 1090-1100
 - [19] Abdul Aziz AA, Md Salleh MS, Ankathil R. Clinicopathological and Prognostic Characteristics of Malaysian Triple Negative Breast Cancer Patients Undergoing TAC Chemotherapy Regimen[J]. *Int J Breast Cancer*, 2020, 20(1): 8424365
 - [20] Pascual J, Turner NC. Targeting the PI3-kinase pathway in triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(7): 1051-1060
 - [21] Li Y, Yang Z, Li W, et al. TOPK promotes lung cancer resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors by phosphorylating and activating c-Jun[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(6): 6748-6764
 - [22] Dou X, Wei J, Sun A, et al. PBK/TOPK mediates geranylgeranylation signaling for breast cancer cell proliferation[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 15(2): 27
 - [23] 王凯靖, 李明阳, 柴佳, 等. 三阴性乳腺癌组织中 TOPK 的表达及其与新辅助化疗治疗反应和预后的相关性 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(12): 2053-2059
 - [24] Tan AS, Yeong JPS, Lai CPT, et al. The role of Ki-67 in Asian triple negative breast cancers: a novel combinatory panel approach [J]. *Virchows Arch*, 2019, 475(6): 709-725
 - [25] Lang MB, Miller CB, Anne-Sofia Hendrix Andersen, et al. Quality assessment of Ki-67 staining using cell line proliferation index and stain intensity features[J]. *Cytometry Part A*, 2019, 95(4): 381-384
 - [26] Tejada S, Becerra-Castro MV, Nuñez-Córdoba J, et al. Ki-67 Proliferative Activity in the Tumor Margins as a Robust Prognosis Factor in Glioblastoma Patients[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2021, 82(1): 53-58
 - [27] Yang Y, Wu Z X, Wang J Q, et al. OTS964, a TOPK Inhibitor, Is Susceptible to ABCG2-Mediated Drug Resistance [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(1): 620874
 - [28] Herbert KJ, Ashton TM, Prevo R, et al. T-LAK cell-originated protein kinase (TOPK): an emerging target for cancer-specific therapeutics[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1089
 - [29] Jiang Y, Zhang J, Zhao J, et al. TOPK promotes metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by activating the Src/GSK3 β /STAT3 signaling pathway via γ -catenin[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1264
 - [30] Shetty J, Rao C. Expression of E cadherin and Ki 67: Emerging Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2019, 10(2): 377-381
 - [31] 李枫, 李冰滢, 谢欢, 等. 乳腺癌中 PBK/TOPK mRNA 表达的临床意义及功能预测[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(2): 184-190