

## KI67 COMO PREDICTOR DE RESPUESTA PATOLÓGICA A LA NEOADYUVANCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

ANTONIO REYES MONASTERIO, ÁLVARO GÓMEZ RODRÍGUEZ, JOSEPMILLY PEÑA COLMENARES, YAZMIN VELÁSQUEZ V, LEIDER CAMPOS PINO, WLADIMIR VILLEGAS RODRÍGUEZ

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA DEL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL IVSS. UNIVERSIDAD NACIONAL EXPERIMENTAL FRANCISCO DE MIRANDA. CARACAS, VENEZUELA.

### RESUMEN

El cáncer de mama es la primera causa de cáncer en mujeres a nivel mundial, entender la heterogeneidad biomolecular, es fundamental para el manejo de esta patología. La identificación de ciertos biomarcadores es crucial para la toma de decisiones y el ki67 es uno de los más utilizados. La inclinación de algunos grupos a utilizar el ki67 como marcador predictivo a la respuesta patológica en pacientes quienes reciben quimioterapia neoadyuvante está siendo considerada. **OBJETIVO:** Determinar la utilidad del ki67 en la predicción de la respuesta patológica posterior a la neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama. **METÓDO:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal realizado en el Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, entre 2013-2017. 148 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante que cumplieron los criterios de inclusión. **RESULTADOS:** La edad media fue de 50 años, el tipo histológico más frecuente fue el ductal con 88,5 %, 91,9 % de los tumores fueron localmente avanzados. El fenotipo más frecuente correspondió a los triples negativos 25 %. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para evaluar la respuesta patológica local y de ganglios linfáticos de la axila. Sin evidencia de asociación estadísticamente significativa para la respuesta patológica local (P=0,207) y de ganglios linfáticos axilares (P=0,878). **CONCLUSIÓN:** En nuestra muestra, no existe utilidad clínica del ki67 como factor predictivo a la respuesta patológica en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

**PALABRASCLAVE:** Mama, cáncer, ki-67, biomarcadores, proliferación.

### SUMMARY

The breast cancer is the leading cause of cancer in the women in the worldwide, understanding bimolecular heterogeneity is essential for the management of this pathology. The identification of certain biomarkers is crucial for decision-making and the ki67 is one of the biomarkers used. The inclination of some groups to use the ki67 as a predictive marker of pathological response in patients receiving the neoadjuvant chemotherapy considered. **OBJECTIVE:** To determine the usefulness of ki67 in the prediction of the pathological response after neoadjuvant therapy in patients with breast cancer treated in the Breast Pathology Service of the SOH-IVSS in the period 2013-2017. **METHOD:** It is an observational, descriptive, retrospective, and cross sectional study conducted at the Breast Pathology Service of the Hospital Oncology Service of the Venezuelan Social Security Institute, 148 patients who received neoadjuvant chemotherapy who met the inclusion criteria. **RESULTS:** The mean age was after 50 years, the most frequent histological type was the ductal with 88.5 %, 91.9 % of the tumors there are locally advanced. The most frequent phenotype corresponded to the triple negative 25 %. The Mann-Whitney U test used to assess the local pathologic response and the axillary lymph nodes. No evidence of statistically significant association for the local pathologic response (P=0.207) and the axillary lymph node response (P=0.878). **CONCLUSION:** In our sample, there is no clinical utility of ki67 as a predictive factor for pathological response in patients who received neoadjuvant chemotherapy.

**KEY WORDS:** Breast, cancer, ki67, biomarkers, proliferation.

---

Recibido: 22/04/2023 Revisado: 16/05/2023

Aceptado para publicación: 10/06/2023

Correspondencia: Dr. Antonio Reyes M. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Tel: +584125491045.

E-mail: antoniorafa02@gmail.com

---

---

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer de mama (CM) es la primera causa de cáncer en mujeres a nivel mundial, acumulando una morbilidad y mortalidad que viene en aumento con casi 2,3 millones de nuevos casos para 2020 <sup>(1)</sup>. A pesar de que se han determinado múltiples factores de riesgo modificables y no modificables asociados al CM <sup>(2)</sup>, se ha demostrado que la heterogeneidad biomolecular de este, es fundamental para el manejo médico y quirúrgico de esta patología, por lo que la identificación de ciertos biomarcadores es crucial para el equipo médico al momento de tomar una decisión <sup>(3)</sup>. El ki67 es uno de los marcadores utilizados en el CM, su estudio y utilidad han adquirido importancia en la última década, se expresa en el núcleo de la célula, en la fase G1, S, G2 y M del ciclo celular, variando su expresión durante el mismo, obteniendo su mayor actividad durante la mitosis <sup>(4)</sup>, a pesar de que su rol no está completamente claro, existe evidencia que soporta su importancia en la división celular y la síntesis de ARN ribosomal, otorgándole un grado de relevancia al relacionarlo con la proliferación celular cuando se evidencia su sobreexpresión <sup>(5-7)</sup>.

Autores como Munzone y col. <sup>(8)</sup>, han sugerido que el ki67 en los tumores hormonales positivos, es determinante en el pronóstico de la enfermedad, de igual forma destaca su correlación con la predicción de respuesta patológica a la terapia neoadyuvante (TNA). También se ha descrito su relación con el detrimento de la supervivencia global y libre de enfermedad, siendo un marcador que puede conferir carácter pronóstico e incluso predictivo en el análisis individualizado de cada paciente <sup>(9-12)</sup>.

Para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) como en algunos estadios iniciales, la TNA se ha convertido en el estándar de atención. En general, se puede considerar

la TNA para cualquier paciente que reúna los requisitos para la quimioterapia adyuvante, pero con la intención de que a través de la reducción del tamaño tumoral se aumente la cantidad de cirugías conservadoras. Los pacientes que tienen más probabilidades de tener una respuesta patológica completa, como las mujeres con cáncer de mama triple negativo (TN), HER 2 positivos, receptor de estrógeno positivo de alto grado, se benefician más de este tratamiento <sup>(13,14)</sup>.

Sin embargo, la función de ki67 en el entorno neoadyuvante, aun parece poco clara, ya que hay diversos momentos del tratamiento en donde podemos evaluar su estado, entre ellos; el ki67 previo al tratamiento, el ki67 posterior al tratamiento y los cambios que ocurren entre tratamientos. Estas son las tres variables disponibles del ki67 que pueden ser utilizados para la conducta médica a seguir, sin embargo, existe poca información disponible <sup>(15)</sup>.

La inclinación entorno al beneficio de considerar al ki67 como marcador predictivo a la respuesta patológica (RP) en pacientes con criterio de recibir TNA está siendo considerado bajo la sombra del hecho de que aún no existe consenso claro al momento de establecer un punto de corte que determine con facilidad, su valor pronóstico y mucho menos al tratar de establecer un parámetro predictivo <sup>(16)</sup>, situación que se agrava cuando comprendemos que la variabilidad de su expresión puede modificarse dependiendo del laboratorio, del observador y su experiencia <sup>(17)</sup>.

Es por ello que en 2019 Nielsen y col., en el grupo de trabajo internacional de ki67 en CM, en un esfuerzo por esclarecer este problema, indicaron que según la evidencia disponible un punto de corte aceptable para el ki67 en CM puede ser < 5 % para considerarlo como baja expresión y >30 % para fijar su expresión elevada, asumiendo un rango intermedio en donde la toma de decisiones puede verse afectada por la duda de su utilidad como marcador confiable en

pacientes con CM al momento de considerarlo como un marcador predictivo de la respuesta patológica en pacientes con TNA<sup>(14,18)</sup>. Bajo otros preceptos en torno al valor pronóstico, el panel de expertos de *St. Gallen* en la última década ha reconsiderado este punto de corte desde 14 % en 2011 a una revisión en 2013 que sugirió ubicarlo en 20 % para diferenciar los tumores con marcadores hormonales positivos<sup>(19,20)</sup>. A pesar de esta diferencia significativa y variabilidad en su expresión y lo que puede implicar, diferentes meta-análisis han demostrado la relación del ki67 con la respuesta patológica completa (RPC) y respuesta clínica (RC) a la TNA, algunos datos sugieren que niveles bajos de ki67 pudieran estar relacionados con el beneficio de la terapia endocrina neoadyuvante, sin embargo, la evidencia sigue siendo insuficiente<sup>(14,21,22)</sup>.

Uno de los beneficios de la TNA es la reducción del tamaño tumoral, lo que permite ofrecer principalmente una cirugía menos extensa y por ende la conservación de la mama, existiendo casos en los que se puede lograr una RPC; como en los tumores TN y HER2 positivo<sup>(23,24)</sup>. En este contexto el marcador ki67 cobra importancia ya que, a pesar de la falta de estandarización en los estudios de inmunohistoquímica, su expresión pudiera estar involucrada con la predicción de RC y RPC en pacientes que ameriten TNA<sup>(25,26)</sup>.

El CM es multifactorial; y el biomarcador de proliferación nuclear k167 no constituye un biomarcador aislado y a pesar de que se han descrito funciones potenciales como pronóstico y predictor de respuesta al tratamiento, la variabilidad entre los laboratorios ha limitado su valor clínico, la revisión realizada en nuestro centro nos permite tener una visión objetiva de su relación con la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante; así como la necesidad de establecer pautas que contribuyan de alguna forma a incentivar la estandarización de este biomarcador.

## MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal ejecutado en el Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH) del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), entre 2013 a 2017 en el archivo de historias médicas; 148 cumplieron los criterios de inclusión. Los elementos fueron escogidos mediante una técnica de muestreo no probabilístico intencional, bajo la utilización de una ficha de recolección de datos donde se registró: edad, resultados de inmunohistoquímica (receptores de estrógeno, receptores de progesterona, ki67, Her2 y por ende el fenotipo molecular, estadio clínico según la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 8ª edición<sup>(27)</sup>, grado de diferenciación y respuesta patológica según clasificación de Miller y Payne reportado en el informe definitivo de anatomía patológica.

Con fines didácticos la respuesta patológica según Miller y Payne se reclasificó en buena respuesta y mala respuesta, considerando la clasificación IV y V como buena respuesta patológica.

El punto de corte que se tomó en cuenta para la expresión del ki67 y la diferenciación de los luminales, fue de 20 %, según lo establecido por el panel de *St. Gallen* desde 2013<sup>(28)</sup>, el punto de corte para la predicción de la respuesta patológica en pacientes que ameriten TNA fue establecido en 30 %. Los siguientes fueron criterios de inclusión al estudio: pacientes >18 años, con indicación de esquema de TNA, en estadios I-II-III según *AJCC* y biopsia definitiva posoperatoria disponible en la historia clínica, intervenidos en nuestro centro.

## OBJETIVO

Determinar la utilidad del ki67 en la predicción de la respuesta patológica posterior a la

neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama tratadas en el Servicio de Patología Mamaria del SOH-IVSS en el período 2013-2017.

## ANÁLISIS DE DATOS

Con el uso del software *JASP 0.16.3.0* se compiló la data y se realizaron análisis de estadística descriptiva y analítica inferencial. Se calculó la mediana de ki67 y se determinaron sus valores mínimo y máximo. La relación del ki67 con la respuesta patológica local y respuesta patológica en ganglio linfático, se realizó con la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Se utilizó la aplicación SPSS 27 en el análisis de datos. Se consideró un valor como significativo si  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Fueron revisadas un total de 957 historias que corresponden a la suma de pacientes atendidas e intervenidas en el lustro indicado, una vez aplicados los criterios de inclusión, se incluyeron ciento cuarenta y ocho pacientes. La edad media fue de 50 años, la mitad de estas (51,35 %) se ubicaban entre 40-54 años, en relación con el tipo histológico se evidenció un claro predominio del cáncer ductal con 88,5 % y 80,40 % correspondían a tumores grado histológico II. El fenotipo más frecuente correspondió a los TN 25 %; sin embargo, cuando se evaluó la inmunohistoquímica se determinó que el 58,8 % de la muestra eran tumores receptores hormonales positivos. El 91,9 % de las pacientes estudiadas fueron CMLA (Cuadro 1).

Se comparó las medianas de ki67 medidas antes del procedimiento quirúrgico, de acuerdo a la respuesta patológica (RP) local y la RP en ganglios linfáticos. En los pacientes con RP local, la mediana del ki67 antes de la cirugía fue 23 % (rango: 1 %- 80 %) mientras que los que tuvieron mala respuesta, tenían mediana de ki67 más elevado, 30 % (rango: 1 % - 90 %). Al aplicar la prueba *U de Mann-Whitney*, no hubo

**Cuadro 1.** Características de la muestra

Variables	
n	148
Edad (añosw) (*)	50 ± 11
Ki67 (%) (**)	25 (1-90)
Tipo histológico	
Ductal	131 (88,5)
Lobulillar	16 (10,8)
Otro	1 (0,7)
Grado nuclear	
G1	7 (4,7)
G2	119 (80,4)
G3	22 (14,9)
Estadio	
IA	1 (0,7)
IIA	11 (7,4)
IIB	8 (5,4)
IIIA	56 (37,8)
IIIB	71 (48,0)
IIIC	1 (0,7)
Subtipo molecular	
HER2	24 (16,2)
Luminal A	36 (24,3)
Luminal B	34 (23,0)
Luminal B/HER2	17 (11,5)
Triple negativo	37 (25,0)

(\*) media ± desviación estándar

(\*\*) mediana (valor mínimo - valor máximo)  
n (%)

diferencia significativa entre la mediana del ki67 en el grupo mala RP local respecto del grupo con buena RP local. ( $P = 0,207$ ). De igual forma no se encontró significancia estadística en la RP en los ganglios linfáticos ( $P = 0,878$ ); la mediana del ki67 en pacientes que fueron catalogados con buena y mala respuesta en la axila fue de 25 y 30 respectivamente (Cuadro 2).

La relación del ki67 con la respuesta se hizo con Chi-cuadrado. Al momento de determinar la relación del ki67 aumentado ( $\geq 30$  %) con RP local y RP en ganglio linfático axilar, tampoco se logró establecer alguna relación estadísticamente significativa ( $P = 0,126$  IC-95 % /  $P = 0,637$  IC-95 %) (Cuadro 3).

**Cuadro 2.** Diferencias de mediana de ki67 según la prueba U de Mann-Whitney de respuesta patológica local y respuesta patológica en ganglio linfático

Variables	n	Mínimo	Máximo	Mediana	P
RP local					0,207
Buena	48	1	80	23	
Mala	100	1	90	30	
RP en GL					0,879
Buena	79	1	90	25	
Mala	69	1	90	30	

RP: respuesta patológica.

GL: ganglio linfático

**Cuadro 3.** Relación del Ki67 aumentado ( $\geq 30\%$ ) con respuesta patológica local y respuesta patológica en ganglio linfático

Ki67	Respuesta patológica		OR (IC-95 %)	P
	Buena	Mala		
Local				
$\geq 30$	19 (39,6)	53 (53,0)	0,58 (0,29 - 1,17)	0,126
$< 30$	29 (60,4)	47 (47,0)		
En GL				
$\geq 30$	37 (46,8)	35 (50,7)	0,86 (0,45 - 1,63)	0,637
$< 30$	42 (53,2)	34 (49,3)		

GL: ganglio linfático.

OR: odds ratio.

IC-95 % intervalo de confianza al 95 %

n (%)

## DISCUSIÓN

La utilidad potencial del ki67 en la predicción de la RP se ha explorado mediante la evaluación de sus valores antes y después de la TNA. Hay una teoría general asociada a los biomarcadores que influyen en la tasa de proliferación e

indica que estos pueden predecir capacidad de respuesta a la TNA, siendo los tumores altamente proliferativos más sensibles a la quimioterapia. Por lo tanto, el ki67 podría tener un papel valioso en la predicción del beneficio de tratamientos específicos en determinados subtipos de cáncer de mama <sup>(15)</sup>.

En contraste con los resultados obtenidos por otros autores referidos en este texto, nuestros resultados no demuestran una asociación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas, por lo que el valor del ki67 por encima de 30 % no confiere grado predictivo de buena RP a la TNA, por el contrario, se puede destacar una tendencia porcentual a la buena RP (Miller y Payne IV-V) en pacientes con el régimen de TNA de 60,4 % cuando el ki67 está por debajo de 30 %, con un 53,2 % a favor de la respuesta axilar en el mismo contexto (Cuadro 3).

Estos resultados pueden generar controversia al momento de recordar los grandes problemas y desventajas que ofrece el ki67; la falta de estandarización de métodos de estudio entre los distintos laboratorios, el manejo de las muestras en la etapa pre-analítica, la correcta fijación de la muestra entre otros factores, los cuales no son exclusivos de Venezuela y que afectan directamente a la investigación en este campo. Por otro lado, las variables genéticas y epigenéticas involucradas en la expresión de este biomarcador no han sido estudiados a profundidad en nuestra población, lo cual puede explicar la variabilidad o discrepancias en la expresión del biomarcador y en la respuesta a la TNA con poblaciones en otras latitudes.

La heterogeneidad de la enfermedad, no solo complica los procesos de diagnóstico y tratamiento, tampoco permite que fácilmente se cuente con herramientas predictivas de alta fidelidad que nos hagan entender o predecir la respuesta al tratamiento de cada caso. Es por ello que la investigación orientada a la determinación de estos factores predictivos es de suma importancia, y el ki67 a pesar de su controvertida participación en la conducta del CM por razones ya expuestas, ha logrado un lugar importante gracias a la investigación orientada a este biomarcador <sup>(29)</sup>.

Cabe destacar, que la incidencia de CMLA en países desarrollados viene en descenso,

en contraste con países de medianos y bajos recursos como el nuestro, donde la presentación clínica más frecuente del CM es el CMLA. En este sentido, la mayor parte de las pacientes en nuestro contexto necesitaran TNA como parte del tratamiento multidisciplinario del CMLA, y por esto es de vital importancia determinar el beneficio de estos biomarcadores al momento de la toma de decisiones en el tratamiento de nuestras pacientes.

Por los momentos en nuestra población, pareciera que no existe utilidad clínica del ki67 como factor predictivo a la RP en el contexto neoadyuvante, y hasta que se cuenten con otros estudios de mayor nivel de evidencia que evalúen estos resultados en nuestro entorno, tomando en consideración los problemas de estandarización del mismo, debemos tomar con cautela la sugerencia de grupos de trabajo internacionales, que, con resultados en poblaciones distintas, sugieren la utilización de este biomarcador como predictor de RP a la TNA.

## OBSERVACIONES

Nuestro estudio presenta debilidades como: 1. No se realizó una revisión central de estos datos (inmunohistoquímica). La inmunohistoquímica no está disponible en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital por lo que fue realizada en diversos centros privados. Estamos conscientes que existe una variabilidad en la puntuación del ki67, los valores y puntos de corte para la toma de decisiones no se pueden transferir entre los diferentes laboratorios, y esto hace necesario estandarizar la metodología de puntuación, por lo que la validez analítica es limitada. 2. En nuestro país hasta la fecha actual, no se tienen datos, puntos de cortes, consensos o revisiones sobre el índice de proliferación nuclear; así como su relación (ki67) con la respuesta TNA. 3. Los datos no son generalizables por ser una muestra limitada a un sólo centro hospitalario, a pesar que nuestro hospital es considerado

como referencia nacional para el tratamiento de carcinoma de mama.

### AGRADECIMIENTOS

Licenciado en Escuela de Estadística y Ciencias Actuariales. Universidad Central de Venezuela.

Anatomopatólogo Dr. Gino Bianchi.

### REFERENCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635.
- Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106535. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106535.
- Koga F, Takemura K, Fukushima H. Biomarkers for predicting clinical outcomes of chemoradiation-based bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2777. <https://doi.org/10.3390/ijms19092777>
- Lee LH, Yang H, Bigras G. Current breast cancer proliferative markers correlate variably based on decoupled duration of cell cycle phases. *Sci Rep.* 2014;4:5122.
- deGregorio A, Friedl TWP, Hering E, Widschwendter P, de Gregorio N, Bekes I, et al. Ki67 as proliferative marker in patients with early breast cancer and its association with clinicopathological factors. *Oncology.* 2021;99(12):780-789. doi: 10.1159/000517490.
- Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* 2008;17(4):323-334.
- Munzone E, Botteri E, Sciandivasci A, Curigliano G, Nole F, Mastropasqua M, et al. Prognostic value of Ki-67 labeling index in patients with node-negative, triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:277-282. doi: 10.1007/s10549-012-2040-6
- Yoshioka T, Hosoda M, Yamamoto M, Taguchi K, Hatanaka KC, Takakuwa E, et al. Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer.* 2015;22(2):185-191. doi: 10.1007/s12282-013-0474-2.
- de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007;96(10):1504-1513.
- Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma: Its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors--a surrogate marker. *Cancer.* 2003;97(5):1321-1331.
- de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007;96(10):1504-1513.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22:1736-1747.
- Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48:3342-3354.
- Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, et al. The prognostic significance of Ki-67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(1):53-68.
- Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: Prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):174-183. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70262-1.
- Polley MY, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group. An international Ki67 reproducibility

- study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(24):1897-1906. doi: 10.1093/jnci/djt306.
18. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287-52312. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2364.
  19. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(21):1446-1452. doi: 10.1093/jnci/djp335.
  20. Mikami Y, Ueno T, Yoshimura K, Tsuda H, Kurosumi M, Masuda S, et al. Interobserver concordance of Ki67 labeling index in breast cancer: Japan Breast Cancer Research Group Ki67 ring study. *Cancer Sci.* 2013;104(11):1539-1543.
  21. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-1534.
  22. Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(1):53-68.
  23. von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, Loibl S, Blohmer JU, Eidtmann H, et al. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res.* 2008;10(2):R30.
  24. von Minckwitz G. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer insights from the German experience. *Breast Cancer.* 2012;19:282-288.
  25. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: Updated recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):808-819. doi: 10.1093/jnci/djaa201.
  26. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48:3342-3354.
  27. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388
  28. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: Brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel).* 2013;8(2):102-109. doi: 10.1159/000351193.
  29. Najjar S, Allison KH. Updates on breast biomarkers. *Virchows Arch.* 2022;480(1):163-176.