DOI:10.16016/j.1000-5404.202007121

雌激素受体阳性型乳腺癌新辅助化疗效果的影响因素及疗效预测

唐铃丰,舒秀洁,严 萍,涂 刚 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科

[**摘要**] **目的** 探讨雌激素受体(estrogen receptor,ER)阳性型乳腺癌新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NAC)疗效的影响因素并建立 NAC 疗效预测模型。**方法** 纳入 2015-2018 年本科收治的 321 例接受 NAC 治疗的 ER 阳性型乳腺癌患者。参照实体肿瘤的疗效评价标准,将 NAC 后临床达完全缓解(complete response,CR)和部分缓解(partial response,PR)的患者作为有效组,而疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD)作为无效组。回顾性分析两组患者不同临床病理差异,采用单因素及多因素二元 Logistic 回归分析所纳入的全部影响因素并筛选出有意义的预测因素,通过 R 语言构建出 ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 疗效及化疗后病理完全缓解(pathologic complete response,pCR)率的预测模型,并通过受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线及校正曲线评价预测模型的预测能力。**结果** ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 总体有效率为 75.39%,pCR 率为 15.26%。NAC 有效组与无效组在年龄、月经状态、肿瘤最大径、腋窝淋巴结是否转移(clinical node stage,cN)、肿块血供、ER 的表达、Ki-67 的表达及化疗方案方面差异均有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 分析结果显示 cN、肿块血供、ER 与 Ki-67 的表达水平与 ER 阳性型乳腺癌 NAC 疗效有关($P<0.05$),而 NAC 后能否达 pCR 与肿瘤最大径、肿块血供、ER 与 Ki-67 的表达水平有关($P<0.05$)。将有意义的预测因素构建预测 ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 疗效及 pCR 的 nomogram 图。ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 有效性的预测模型 ROC 曲线下面积为 0.785 以及截点值为(0.696,0.760),同时校正曲线与标准参考线重合度很高;ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 后 pCR 率预测模型 ROC 曲线下面积为 0.829 以及截点值为(0.673,0.857),校正曲线个别值与标准参考线略有偏差。提示两个预测模型都具有较好的预测能力。**结论** 肿块血供、cN、ER 与 Ki-67 表达水平是影响 ER 阳性乳腺癌 NAC 疗效的独立因素,腋下淋巴癌转移、ER 低表达、Ki-67 高表达以及肿块血供良好的患者接受 NAC 获益率最高;而肿瘤最大径、肿块血供、ER 与 Ki-67 表达水平是影响 ER 阳性乳腺癌 NAC 后 pCR 的独立因素,肿瘤较小、ER 低表达、Ki-67 高表达以及肿块血供良好的患者 NAC 后达 pCR 概率最高。构建的预测模型可初步评估 ER 阳性型乳腺癌患者能否从 NAC 获益以及达 pCR 的概率。

[**关键词**] 乳腺癌;新辅助化疗;ER 阳性;疗效预测

[**中图法分类号**] R181.32; R730.53; R737.9 [**文献标志码**] A

Influencing factors and efficacy prediction of neoadjuvant chemotherapy for ER positive breast cancer

TANG Lingfeng, SHU Xiujie, YAN Ping, TU Gang Department of Endocrinology and Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the influencing factors of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in estrogen receptor (ER) positive breast cancer and establish a prediction model of NAC efficacy. **Methods** A total of 321 ER positive breast cancer patients who received NAC treatment for 4 cycles followed by surgical

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(81372398)

[**通信作者**] 涂 刚,E-mail:tugang68@126.com

treatment in our department from 2015 to 2018 were enrolled in this study. According to the efficacy evaluation criteria of solid tumors, the patients who achieved complete response (CR) or partial response (PR) after NAC were assigned into effective group, while those with stable disease (SD) and progressive disease (PD) into ineffective group. The differences of clinical and pathological parameters were retrospectively analyzed and compared between the 2 groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were applied to screen out the significant influencing factors. R Language was employed to establish the prediction models of NAC efficacy and pathological CR (pCR) rate of ER positive breast cancer patients. Then the prediction ability of the prediction models was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve and correction curve. **Results** The overall effective rate of NAC and pCR were 75.39% and 15.26%, respectively, in the patients with ER positive breast cancer. Significant differences were seen in age, menstrual status, maximum tumor diameter, clinical node stage (cN), tumor blood supply, and ER and Ki-67 expression levels and chemotherapy regimen between the 2 groups ($P<0.05$). Logistic analysis showed that cN, tumor blood supply, ER and Ki-67 expression levels were related to the efficacy of NAC ($P<0.05$), while the rate of pCR after NAC was related to the maximal tumor diameter, tumor blood supply, and ER and Ki-67 expression levels ($P<0.05$). The nomograms of predicting NAC efficacy and pCR in ER positive breast cancer patients were constructed with significant independent influencing factors. The area under ROC curve (AUC) of NAC Effectiveness Prediction Model for ER positive breast cancer patients was 0.785, and the cut-off value was (0.696, 0.760), and with calibration curve coinciding well with the reference standard. The AUC of pCR prediction model was 0.829 and the cut-off value was (0.673, 0.857), and the 2 curves were slightly biased. **Conclusion** Tumor blood supply, cN, ER and Ki-67 expression levels are the independent factors of NAC efficacy in ER positive breast cancer patients. The patients with axillary lymph node metastasis, low ER expression, high Ki-67 expression and good blood supply of tumor can achieve the best efficacy of NAC. Tumor maximal diameter, tumor blood supply, ER and Ki-67 expression levels are independent factors of pCR after NAC. The patients with small tumor, low expression of ER, high expression of Ki-67 and good blood supply of tumor have the highest probability of pCR after NAC. The established nomogram can primarily evaluate the benefit and probability of pCR in these patients.

[**Key words**] breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; estrogen receptor positive; efficacy prediction

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81372398). Corresponding author: TU Gang, E-mail: tugang68@126.com

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NAC)最初主要用于局部中晚期乳腺癌患者,目的是减少肿瘤负荷,增加手术机会[1]。如今,新辅助化疗已被纳入指南,运用更加广泛[2]。然而,对于存在化疗耐受的患者,选择NAC会带来诸多不利影响,例如耽误患者病情、浪费医疗资源、产生医患矛盾等。既往研究表明雌激素受体(estrogen receptor,ER)阳性型乳腺癌较阴性型对化疗敏感性差[3-4]。ER阳性型乳腺癌患者NAC化疗获益仍有争议,对此,本研究探讨影响ER阳性型乳腺癌患者NAC疗效的因素,并构建此类患者NAC疗效预测模型,为临床工作提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2015-2018年本科住院诊治的321例乳腺癌患者。诊断标准为乳腺肿块活组织粗针穿刺病理检查确诊为浸润性乳腺癌。研究对象均为女性,年龄23~79岁,平均49.83岁。纳入病例中TEC方案(表柔比星75 mg/m^2+环磷酰胺500 mg/m^2+多西他赛75 mg/m^2)291例;TC方案(环磷酰胺500 mg/m^2+多西他赛75 mg/m^2)13例;EC方案(表柔比星90 mg/m^2+环磷酰胺600 mg/m^2,每周3次)17例。

收集患者临床病理资料:年龄、体质量指数(body mass index,BMI)、月经状态、肿瘤生长部位、肿块大小、肿块穿刺免疫组化[雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)、Her-2、p53、Ki-67 表达情况]、肿块血供情况、外周血中性粒细胞数与淋巴细胞数比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio,NLR)、外周血血小板数与淋巴细胞数比值(platelet-to-lymphocyte ratio,PLR)、纤维蛋白原(fibrinogen,FBG)、临床评估腋窝淋巴结状态(clinical node stage,cN)、化疗方案。本课题已通过重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审批(2020-202)。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:①患者基本信息及临床病理资料完整;②免疫组化结果显示 ER 阳性表达;③术前化疗 4 个周期;④入院前未接受任何抗肿瘤相关治疗;⑤患者新辅助化疗后均行乳腺手术。排除标准:①合并其他部位的恶性肿瘤;②双侧乳腺癌;③入院即发生远处转移。

1.3 结果判定及分组标准

临床评估腋窝淋巴结状态根据彩超以及临床查体综合判断。彩色多普勒血流信号按 Adler 半定量法分为 4 级:0~1 级血供较差,2~3 级血供较好[5-6]。病理诊断阳性细胞数≥1%被定义为 ER、PR 阳性;免疫组化 CerbB-2 强阳性(+++)或中阳性(++),进一步 Fish 检测提示基因扩增被定义为 Her-2 阳性(病理诊断均由重庆医科大学两位以上病理科医师独立完成)。病理完全缓解(pathologic complete response,pCR)定义为化疗后原发区域及区域淋巴结均无浸润性癌残留或仅残留原位癌。

分组标准:新辅助化疗后进行疗效评估,临床评估参照实体肿瘤的疗效评价标准(RECIST 1.1 版)[5-6],临床评估完全缓解(complete response,CR)或部分缓解(partial response,PR)的患者作为有效组,而疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD)作为无效组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件及 R 语言 4.0.0 版本进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,t 检验用于分析正态分布变量,非秩和检验用于非正态分布变量。计数资料以率或构成比表示,χ^2 检验(或 Fisher 确切概率法)用于组间比较。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线计算最大 Youden 指数,并据此得出 PLR、NLR 及 FBG 的截断值[7]。采用二元 Logistic 进行单因素分析,将有意义的因素纳入多因素 Logistic 回归分析。根据上述方法得出的独立预测因素运用 R 语言构建化疗疗效预测模型,并绘制 ROC 曲线及校正曲线判断预测能力。

2 结果

2.1 患者的临床病理特征比较

患者总体人数 321 人,NAC 后疗效评估有效组 242 人(有效率为 75.39%),pCR 组 49 人(pCR 率为 15.26%)。BMI、肿块生长位置(左、右乳)、PLR、NLR、FBG、PR 表达情况、Her-2 表达情况、p53 表达情况在两组间差异均无统计学意义($P>0.05$);而年龄、月经状态、肿瘤最大径、cN、肿块血供情况、ER 表达情况、Ki-67 表达情况及化疗方案在两组间差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

2.2 对影响 ER 阳性型乳腺癌 NAC 疗效因素 Logistic 回归分析

Logistic 回归单因素分析结果显示 ER 阳性型乳腺癌 NAC 是否有效,与患者年龄、月经状态、cN、肿块血供情况、肿瘤最大径、ER 表达情况、Ki-67 表达情况及不同化疗方案有关($P<0.05$);而与 BMI、肿块生长位置(左、右乳)、PLR、NLR、FBG、PR 表达情况、Her-2 表达情况、p53 表达情况无关($P>0.05$)。对单因素分析有意义的因素进行多因素分析,结果显示:患者年龄、月经状态、不同化疗方案、肿瘤最大径与 NAC 疗效无关($P>0.05$),而 cN、肿块血供情况、ER 表达情况、Ki-67 表达情况与 ER 阳性型乳腺癌 NAC 疗效有关,是影响 ER 阳性型乳腺癌 NAC 有效性的独立影响因素($P<0.05$,表 2)。化疗前临床评估腋窝淋巴结怀疑有癌转移、乳腺肿块血供情况较好、ER 低表达、Ki-67 高表达都是 ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 有效的预测因素。

2.3 对影响 ER 阳性型乳腺癌 NAC 后能否达 pCR 的 Logistic 回归分析

Logistic 回归单因素分析结果显示 ER 阳性型乳腺癌 NAC 后能否达 pCR,与肿瘤最大径、肿块血供情况、ER 表达情况、PR 表达情况、Her-2 表达情况、Ki-67 表达情况及不同化疗方案选择有关($P<0.05$),而与患者年龄、月经状态、BMI、肿块生长位置(左、右乳)、cN、PLR、NLR、FBG 及 p53 表达情况无关($P>0.05$)。将单因素分析有意义的因素进行多因素分析,结果显示 PR 表达情况、Her-2 表达情况、不同化疗方案与患者 NAC 后 pCR 率无关($P>0.05$),而与肿瘤最大径、肿块血供情况、ER 表达情况、Ki-67 表达情况有关($P<0.05$,表 3)。

表 1 ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 后不同疗效的临床病理特征比较[$\bar{x}\pm s$,例(%)]

临床病理项目	总体(n=321)	有效组(n=242)	无效组(n=79)	χ^2/t 值	P 值
年龄/岁	49.83±9.66	48.91±9.47	52.67±9.74	3.048	0.002
BMI/kg·m^{-2}	24.12±3.29	24.06±3.28	24.32±3.33	0.606	0.716
肿块位置					
左乳	166(51.71)	128(77.11)	38(22.89)	0.548	0.459
右乳	155(48.29)	114(73.55)	41(26.45)		
月经状态					
绝经前	186(57.94)	148(79.57)	38(20.43)	4.166	0.041
已绝经	135(42.06)	94(69.63)	41(30.37)		
肿瘤最大径/cm					
<2	49(15.26)	32(65.31)	17(34.69)	3.368	0.186
2~5	233(72.59)	181(77.68)	52(22.32)		
>5	39(12.15)	29(74.36)	10(25.64)		
淋巴结状态					
cN0	155(48.29)	105(67.74)	50(32.26)	9.448	0.002
cNX	166(51.71)	137(82.53)	29(17.47)		
PLR					
≤102.84	226(70.40)	174(76.99)	52(23.01)	1.056	0.304
>102.84	95(29.60)	68(71.58)	27(28.42)		
NLR					
≤2.34	214(66.67)	160(74.77)	54(25.23)	0.134	0.714
>2.34	107(33.33)	82(76.64)	25(23.36)		
FBG					
≤2.60	67(20.87)	49(73.13)	18(26.87)	0.232	0.630
>2.60	254(79.13)	193(75.98)	61(24.02)		
血供情况					
较差	107(33.33)	62(57.94)	45(42.06)	26.327	<0.001
良好	214(66.67)	180(84.11)	34(15.89)		
ER 表达(%)					
<10	31(9.66)	30(96.77)	1(3.23)	10.993	0.004
10~60	118(36.76)	92(77.97)	26(22.03)		
>60	172(53.58)	120(69.77)	52(30.23)		
PR 表达(%)					
<10	119(37.07)	89(74.79)	30(25.21)	0.370	0.848
≥10	202(62.93)	153(75.74)	49(24.26)		
Ki-67 表达(%)					
<20	114(35.51)	68(59.65)	46(40.35)	22.871	<0.001
20~50	187(58.26)	157(83.96)	30(16.04)		
>50	20(6.23)	17(85.00)	3(15.00)		
Her-2					
阳性	112(34.89)	90(80.36)	22(19.64)	2.288	0.130
阴性	209(65.11)	152(72.73)	57(27.27)		
p53					
阳性	235(73.21)	173(73.62)	62(26.38)	1.485	0.223
阴性	86(26.79)	69(80.23)	17(19.77)		
化疗方案					
TEC(TAC)	291(90.65)	226(77.66)	65(22.34)	7.672	0.022
EC(AC)	17(5.30)	9(52.94)	8(47.06)		
TC	13(4.05)	7(53.85)	6(46.15)		

表 2 ER 阳性型乳腺癌 NAC 疗效的 logistic 回归分析

预测因素	单因素分析				多因素分析			
	β	*P*	*OR*	95%*CI*	β	*P*	*OR*	95%*CI*
年龄/岁	−0.042	0.003	0.959	0.933~0.986	−0.026	0.289	0.974	0.929~1.022
肿块位置(左侧 *vs* 右侧)	0.192	0.460	1.211	0.729~2.014				
月经状态(绝经前 *vs* 绝经后)	0.530	0.042	1.699	1.019~2.833	0.091	0.840	1095	0.452~2.655
BMI	0.007	0.556	1.007	0.985~1.029				
淋巴结状态(cNX *vs* cN0)	0.811	0.002	2.250	1.333~3.797	0.648	0.034	1.911	1.050~3.478
PLR	−0.001	0.661	0.999	0.995~1.003				
NLR	0.009	0.932	1.009	0.822~1.238				
FBG	−0.363	0.052	0.695	0.482~1.004				
血流	1.346	<0.001	3.843	2.260~6.533	1.384	<0.001	3.992	2.218~7.184
ER 表达(%)	−0.016	0.002	0.984	0.974~0.994	−0.016	0.010	0.984	0.972~0.996
PR 表达(%)	−0.004	0.372	0.996	0.989~1.004				
Ki-67 表达(%)	0.052	<0.001	1.053	1.030~1.077	0.045	<0.001	1.046	1.022~1.070
Her-2(阳性 *vs* 阴性)	0.428	0.132	1.534	0.879~2.677				
p53(阳性 *vs* 阴性)	−0.375	0.225	0.687	0.375~1.259				
化疗方案								
TEC			1					1
EC	−1.128	0.026	0.324	0.120~0.872	−0.947	0.108	0.388	0.122~1.230
TC	−1.092	0.057	0.336	0.109~1.033	−0.667	0.331	0.513	0.134~1.970
肿瘤最大径/mm								
<2			1					
2~5	0.615	0.070	1.849	0.952~3.593				
>5	0.432	0.362	1.541	0.609~3.900				

表 3 ER 阳性型乳腺癌 NAC 后能否达 pCR 的 Logistic 回归分析

预测因素	单因素分析				多因素分析			
	β	*P*	*OR*	95%*CI*	β	*P*	*OR*	95%*CI*
年龄/岁	−0.024	0.146	0.977	0.946~1.008				
肿块位置(左 *vs* 右)	−0.129	0.678	0.879	0.478~1.615				
月经状态(绝经前 *vs* 绝经后)	0.582	0.081	1.789	0.931~3.438				
BMI 指数	0.005	0.192	1.005	0.997~1.013				
淋巴结状态(cNX *vs* cN0)	0.161	0.606	1.174	0.637~2.164				
PLR	0.002	0.233	1.002	0.998~1.007				
NLR	−0.054	0.688	0.947	0.727~1.234				
FBG	−0.157	0.503	0.855	0.541~1.352				
血流	0.918	0.019	2.503	1.166~5.376	1.028	0.018	2.794	1.189~6.567
ER 表达(%)	−0.033	<0.001	0.968	0.957~0.979	−0.027	<0.001	0.974	0.961~0.986
PR 表达(%)	−0.017	0.003	0.983	0.972~0.994	−0.004	0.588	0.996	0.984~1.009
Ki-67 表达(%)	0.023	0.008	1.024	1.006~1.041	0.027	0.008	1.027	1.007~1.048
Her-2(阳性 *vs* 阴性)	0.993	0.002	2.700	1.455~5.012	0.608	0.095	1.837	0.899~3.756
p53(阳性 *vs* 阴性)	0.016	0.964	1.016	0.510~2.022				
化疗方案								
TEC			1					
EC	−1.074	0.303	0.342	0.044~2.641				
TC	−0.495	0.466	1.640	0.434~6.193				
肿瘤最大径/mm								
<2			1					1
2~5	−1.188	0.001	0.305	0.150~0.620	−1.349	0.002	0.259	0.110~0.609
>5	−1.761	0.009	0.009	0.172~0.644	−1.978	0.007	0.138	0.033~0.585

2.4 ER 阳性型乳腺癌 NAC 疗效的预测模型建立

将多因素 Logistic 回归分析影响 NAC 疗效独立因素纳入,包括临床评估腋窝淋巴结状态、肿块血供情况、ER 表达情况与 Ki-67 表达情况,并使用 R 软件构建 nomogram 图,建立 ER 阳性型乳腺癌患者行 NAC 疗效的预测模型,见图 1A。根据个体每一项临床病理特征向上投射到上方评分标尺即可得出该个体每一项的分值,将每一项分值相加得到总得分,总得分越高,个体 NAC 有效率越高,而总得分下方对应 NAC 后能有效缓解的概率预测值。同样构建 ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 后能否达 pCR 的预测模型,见图 1B。根据个体每一项的分值得到总得分,总得分越高,个体 NAC 后 pCR 率越高,总得分下方对应 NAC 后达 pCR 的概率预测值。

2.5 预测模型评价

图 2 为 ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 有效性预测模型的 ROC 曲线,曲线下面积为 0.785,cut-off 值所在特异度及灵敏度均较高(0.696,0.760),提示预测模型具有较好的预测能力。校正曲线中对角线为标准参考线,虚线为重复抽样后的校正曲线,其越接近参考线,说明预测准确性越好。对有效率预测的校正曲线中两条曲线重合度很高,表示预测值与实际观测值之间具有良好的一致性。同样对预测 NAC 后能否达 pCR 预测模型的也做出评价,见图 3。ROC 曲线面积为 0.829,cut-off 值所在特异度及灵敏度均较高(0.673,0.857),提示此预测模型也有较好的预测能力,校正曲线个别值略有偏差,总体准确度仍较好。

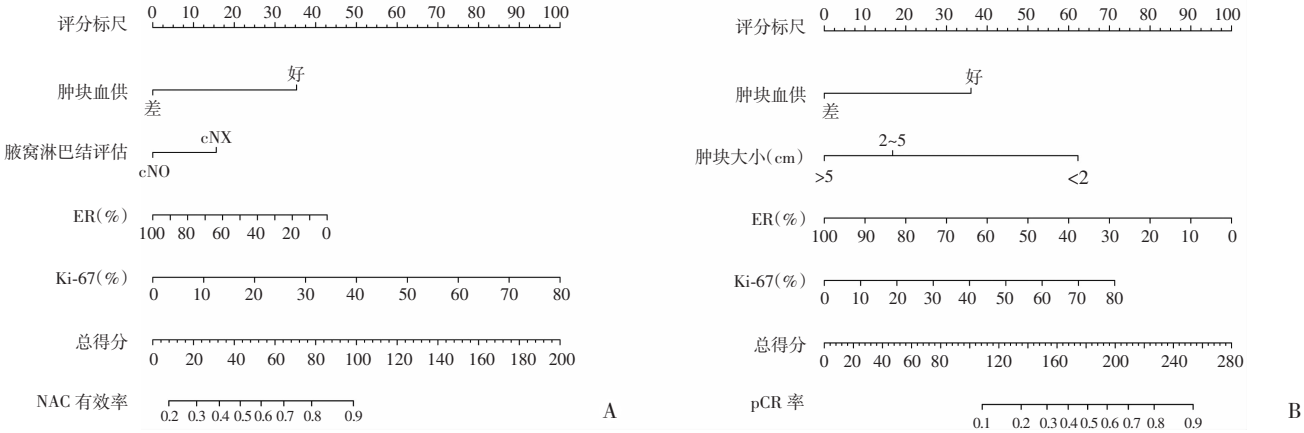
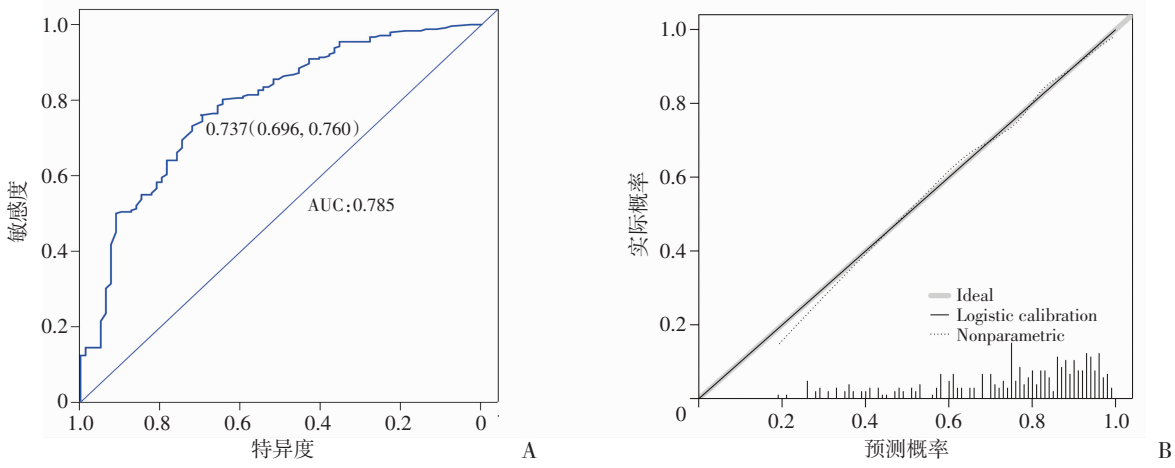
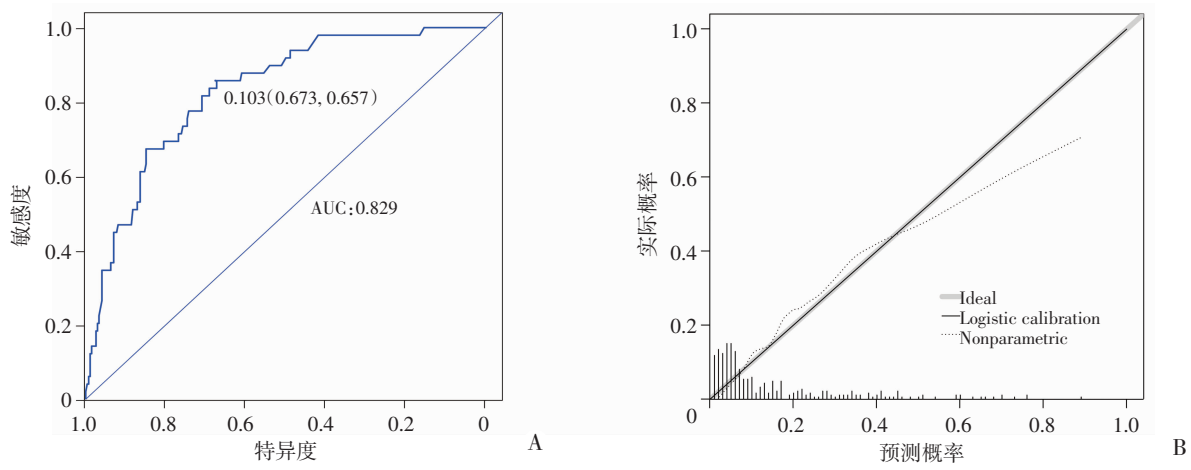


图 1 ER 阳性乳腺癌 NAC 有效性(A)与 NAC 后 pCR(B)的预测模型



A:ROC 曲线;B:校正曲线

图 2 ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 疗效预测模型验证图



A:ROC 曲线;B:校正曲线

图 3 ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 后 pCR 模型的验证图

3 讨论

NAC 已常规运用于局部中晚期乳腺癌患者,最初旨在缓解局部肿瘤负荷,为手术创造有利条件。但并不是所有类型的乳腺癌患者都能从 NAC 中显著获益。2000 年,PEROU 等[8]通过分析乳腺癌患者的 8 102 个人类基因的差异表达,筛选出 ER-α 及 Her-2 基因并据此将乳腺癌分为 luminal 型、Her-2 表达型及基底样型。一项纳入 8 095 例乳腺癌患者的 Meta 分析比较了不同分型乳腺癌 NAC 后 pCR 率,结果显示不同分型的乳腺癌 NAC 后 pCR 率[luminal A 型(8.3%)、luminal B 型(18.7%)、Her-2 阳性型(38.9%)和三阴型(31.1%)]差异有统计学意义,其中 ER 阳性型乳腺癌对化疗敏感性较阴性型差[9]。同样基于中国人群的研究也提示 ER 阳性型乳腺癌 NAC 效果不如 ER 阴性型[10]。为了从 ER 阳性型乳腺癌中初步筛选对化疗敏感性差,NAC 疗效不佳的患者,本研究分析了影响 ER 阳性型乳腺癌 NAC 疗效的相关因素,并建立了一个客观的预测模型,对 ER 阳性型乳腺癌患者 NAC 是否获益行初步判断。

本研究中患者年龄、月经情况、BMI 指数都不是 NAC 疗效的独立影响因素。CHOU 等[11]和 LEE 等[12]的研究结果均提示年轻乳腺癌患者 NAC 后更容易达到 pCR。而仉玮等[13]对 luminal B 型乳腺癌研究并不支持年龄是影响 NAC 疗效的独立因素($P=0.265$)。近年来有学者提出假说,化疗主要杀伤分裂活跃的细胞,而 ER 阳性型乳腺癌是雌激素依赖型乳腺癌,体内游离雌激素可激活乳腺癌细胞分裂活性,有效提升化疗敏感性[14]。绝经前女性普遍体内游离雌激素较绝经后高,但目前尚未有可靠的临床证据提示月经状态与 NAC 疗效有显著相关性。

乳腺肿块大小和临床评估腋窝淋巴结状态对病情分期以及 NAC 指征判断极为重要。指南已将肿块较大(>5 cm)和腋窝淋巴结存在癌转移纳入 NAC 的适应证。本研究中临床评估腋窝淋巴结是否转移与 NAC 后能否达 pCR 率无相关,目前多数研究结果也显示 cN 与化疗后 pCR 率无关[15-16],但 HWANG 等[17]研究结论则显示 cN0-1 较 cN2-3 患者更易达 pCR($OR=2.93$,95%CI:1.41~6.05,$P=0.004$)。腋窝淋巴结是否转移与 NAC 能否获益的相关研究较少,本研究结果显示临床评估腋窝淋巴结有转移的患者更能从 NAC 获益($OR=1.911$,95%CI:1.050~3.478,$P=0.034$)。此外,乳腺肿块越小的患者 NAC 后更易达 pCR,这与国内外研究结论基本相同[16-17]。目前 NAC 主要用于局部中晚期患者,局部早期的患者往往手术后再化疗。而基于本文结果,NAC 对局部早期乳腺癌患者也有一定可行性,初步评估化疗敏感性较高的局部早期乳腺癌患者,NAC 可以提高保乳率或减小保乳手术的切除范围。

近年探究外周血 PLR、NLR、FBG 等炎症指标与乳腺癌 NAC 疗效以及能否达 pCR 的相关性的研究越来越多,而结论却是不尽相同[18-20]。本研究分析结果显示 PLR、NLR、FBG 与 ER 阳性乳腺癌 NAC 疗效以及化疗后 pCR 率均无显著相关性。笔者认为这部分炎症相关指标预测化疗疗效并不准确,感染、乳腺肿块穿刺等情况都可能引起血象改变而影响结果。恶性肿瘤血供一般较为丰富,NAC 是在乳腺癌原发灶结构未被破坏时进行治疗,静脉化疗药物通过血流到达原发灶,与手术后化疗相比可以得到较好的疗效。邹淑伟等[21]通过自动乳腺容积成像(automated breast volume scanner,ABVS)联合彩超评估了 72 例乳腺癌患者,血供情况较好的患者化疗有效性更高。王铁芳[22]也得出同样结论。术前对患者肿块血流评估是 NAC 疗效的重要预测因素,而临床往往忽视其重要性,通过彩超下

血流显像(color doppler flow imaging,CDFI)可了解肿瘤内血流分布特点,为 NAC 疗效评估提供重要参考[23]。

目前 ER、PR、Her-2 以及 Ki-67 的表达情况已成为乳腺癌常规病理指标,通过简单的免疫组化测定便可快速分型,还可以初步判断肿瘤恶性程度以及对化疗敏感的敏感性。本研究结论显示 ER 及 Ki-67 的表达情况是预测原发灶对化疗是否敏感的重要因素。化疗药物主要作用于增殖分裂活跃的细胞,而 Ki-67 的表达水平正好反映了细胞增殖能力,与化疗敏感性有着密切的相关性。SUETA 等[24]回顾性分析了不同分型乳腺癌化疗前 Ki-67 对 NAC 疗效的预测价值,在 ER 表达>10%的亚组分析中,Ki-67 表达水平与化疗后能否 pCR 有显著相关性($P=0.004\ 2$),同时多因素分析显示 Ki-67 是 ER 阳性乳腺癌 NAC 后能否 pCR 的独立影响因素($OR=6.24$,95%CI:1.40~27.7,$P=0.016$)。WANG 等[10]分析了 188 例包括 luminal A 与 luminal B 型在内的 ER 阳性型乳腺癌患者新辅助化疗结果,总体 pCR 率为 9.57%,结果也提示 Ki-67 表达水平与化疗疗效显著相关,与本研究结果相符。ER 阳性型乳腺癌为雌激素依赖型乳腺癌,化疗敏感性相对 ER 阴性型乳腺癌较差,原因可能是这类乳腺癌异型性较低,以及存在 ER 介导的化疗耐药通路的激活[25]。国内外研究通常在 ER 阳性与 ER 阴性两组间比较,ER 阴性 NAC 疗效及 pCR 率明显较 ER 阳性型好。本研究比较了不同 ER 表达水平的乳腺癌 NAC 后的有效性及 pCR 率,结果均呈负相关并有显著的相关性,ER 表达情况是预测患者能否从 NAC 获益的关键因素。此外,SPRING 等[26]纳入 20 项关于 ER 阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗的研究,Meta 分析得出新辅助内分泌治疗对 ER 阳性乳腺癌与 NAC 有着同样的疗效,并且不良反应更少。Her-2 的表达水平与 NAC 的疗效在本研究并没有相关性,但是随着 Her-2 阳性乳腺癌新辅助化疗靶向药物的使用,Her-2 阳性者 NAC 疗效以及化疗后 pCR 率会得到显著改善[27]。

本研究较全面地纳入可能与 NAC 有关的因素进行分析,最终构建了两个 nomogram 图。作为初步判断 ER 阳性型乳腺癌患者从 NAC 中的获益率以及化疗后的 pCR 率,两个预测模型都有较好的预测能力及准确度。医务人员可以通过这样客观的预测工具快速判断患者 NAC 的有效性,为患者选择个体化的治疗方式。此外,患者也可以客观了解自己能否从 NAC 中获益,帮助患者更直观地了解自身疾病情况。

本研究也存在不足之处,①疗效评判标准:本研究通过彩超评估患者的肿块大小,具有较大主观性;②病理结果:本研究是由患者活组织粗针穿刺病检得出结果,大部分患者无组织学分级信息,对结果有较大影响;③本研究是单中心回顾性研究,纳入患者数量较少,需更多证据来证实研究结论。

综上所述,新辅助化疗越来越多地运用于乳腺癌的治疗中,本研究建立了 ER 阳性型乳腺癌患者能否从 NAC 获益以及 NAC 后能否达 pCR 的预测模型,为此类患者选择适合的治疗方式提供一定参考,从而实现个体化、精准化治疗。

参考文献:

[1] MIEOG J S D, VAN DER HAGE J A, VAN DE VELDE C J H. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer[J]. Br J Surg, 2007,94(10): 1189-1200. DOI:10.1002/bjs.5894.

[2] BEVERS T B,ANDERSON B O,BONACCIO E, *et al*. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis[J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2009,7(10): 1060. DOI: 10.6004/jnccn.2009.0070.

[3] 刘娜,马天江,支卫国. 乳腺癌分子分型在新辅助化疗疗效及预后预测中的作用[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(10): 1564-1568. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2017.10.013.
LIU N, MA T J, ZHI W G. The role of molecular classification of breast cancer in the efficacy and prognosis prediction of neoadjuvant chemotherapy[J]. J Mod Oncol, 2017,25(10): 1564-1568. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.10.013.

[4] 罗益贤,马捷,刘永光,等. DWI 及 DCE-MRI 评价新辅助化疗对不同分子分型乳腺癌的疗效[J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(6): 962-968.
LUO Y X, MA J, LIU Y G, *et al*. The application of diffusion weighted imaging and dynamic enhanced MRI in evaluation of response of different molecular types of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy[J]. J Med Imaging, 2019, 29(6): 962-968.

[5] ADLER D D, CARSON P L, RUBIN J M, *et al*. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings[J]. Ultrasound Med Biol, 1990, 16(6): 553-559. DOI:10.1016/0301-5629(90)90020-d.

[6] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026.

[7] FLUSS R, FARAGGI D, REISER B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point[J]. Biom J, 2005,47(4): 458-472. DOI:10.1002/bimj.200410135.

[8] PEROU C M, SØRLIE T, EISEN M B, *et al*. Molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752. DOI:10.1038/35021093.

[9] HOUSSAMI N, MACASKILL P, VON MINCKWITZ G, *et al*. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(18): 3342-3354. DOI:10.1016/j.ejca.2012.05.023.

[10] WANG J, SANG D, XU B, *et al*. Value of breast cancer molecular subtypes and Ki-67 expression for the prediction of efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in a

Chinese population[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(18): e3518. DOI:10.1097/md.0000000000003518.

[11] CHOU H H, KUO W L, YU C C, *et al*. Impact of age on pathological complete response and locoregional recurrence in locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. Biomed J, 2019, 42(1): 66-74. DOI: 10.1016/j.bj.2018.10.007.

[12] LEE Y J, SHIN Y I, KIM J, *et al*. Abstract P2-16-25: Young age breast cancer who achieve pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy display excellent outcome than older age breast cancers[J]. Cancer Res, 2020, 80(4 Supplement): P2-16-25. DOI:10.1158/1538-7445.sabcs19-p2-16-25.

[13] 仉玮,赖米林,杨时鸿,等. Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗效果与影响因素分析[J]. 广东医学, 2017, 38(22): 3426-3429, 3432.
ZHANG W, LAI M L, YANG S H, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy effect and influencing factors on Luminal B breast cancer[J]. Guangdong Med J, 2017, 38(22): 3426-3429,3432.

[14] LUO Q Q, HUANG J B, WU Y T, *et al*. Tidal chemotherapy in premenopausal patients with hormone receptor positive breast cancer[J]. Med Hypotheses, 2017, 102: 4-7. DOI:10.1016/j.mehy.2017.03.003.

[15] CHOI H J, RYU J M, KIM I, *et al*. Nomogram for accurate prediction of breast and axillary pathologic response after neoadjuvant chemotherapy in node positive patients with breast cancer[J]. Ann Surg Treat Res, 2019, 96(4): 169-176. DOI:10.4174/astr.2019.96.4.169.

[16] ZHANG F, HUANG M, ZHOU H, *et al*. A nomogram to predict pathologic complete response of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer based on simple blood indicators[J]. Ann Oncol, 2019, 30: v92. DOI:10.1093/annonc/mdz240.096.

[17] HWANG H W, JUNG H, HYEON J, *et al*. A nomogram to predict pathologic complete response (pCR) and the value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 173(2): 255-266. DOI:10.1007/s10549-018-4981-x.

[18] PENG Y, CHEN R, QU F, *et al*. Low pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is associated with the better efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Cancer Biol Ther, 2020, 21(2): 189-196. DOI:10.1080/15384047.2019.1680057.

[19] GRAZIANO V, GRASSADONIA A, IEZZI L, *et al*. Combination of peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. Breast, 2019, 44: 33-38. DOI:10.1016/j.breast.2018.12.014.

[20] CUELLO-LÓPEZ J, FIDALGO-ZAPATA A, LÓPEZ-AGUDELO L, *et al*. Platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive factor of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. PLoS ONE, 2018, 13(11): e0207224. DOI: 10.1371/journal.pone.0207224.

[21] 邹淑伟, 韩彦峰, 王宝华. 自动乳腺全容积成像联合彩色多普勒血流显像对乳腺癌新辅助化疗效果的评估价值[J]. 中国乡村医药, 2019, 26(10): 54-55.
ZOU S W, HAN Y F, WANG B H. The value of automatic breast full-volume imaging combined with color Doppler blood flow imaging in evaluating the effect of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Chin J Rural Med Pharm, 2019, 26(10): 54-55.

[22] 王铁芳. 彩色多普勒血流显像联合超声弹性成像技术对乳腺癌新辅助化疗疗效的诊断价值[J]. 中国乡村医药, 2018,25(20):48-49. DOI:10.19542/j.cnki.1006-5180.002143.
WANG T F. The diagnostic value of color Doppler flow imaging combined with ultrasound elastography for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Chin J Rural Med Pharm, 2018,25(20):48-49. DOI:10.19542/j.cnki.1006-5180.002143.

[23] 黄梅,王树群,冯娜娜,等. 超声自动乳腺全容积成像联合彩色多普勒血流显像对乳腺癌新辅助化疗疗效评价的意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(5): 570-574.
HUANG M, WANG S Q, FENG N N, *et al*. Significance of ABVS combined with CDFI in the evaluation of efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. Chin J Clin Oncol Rehabilit, 2017, 24(5): 570-574.

[24] SUETA A, YAMAMOTO Y, HAYASHI M, *et al*. Clinical significance of pretherapeutic Ki-67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: is it equally useful across tumor subtypes? [J]. Surgery, 2014, 155(5): 927-935. DOI:10.1016/j.surg.2014.01.009.

[25] 孔琳娜. Estrogen Receptor,claudin6 的表达与 Luminal A 型乳腺癌对蒽环类药物敏感性的相关研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
KONG L N. The relationship between the expression of ER and claudin6 and the sensitivity of luminal A breast cancer to anthracycline[D]. Shenyang: China Medical University, 2018.

[26] SPRING L M, GUPTA A, REYNOLDS K L, *et al*. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(11):1477-1486. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1897.

[27] HURVITZ S A, MARTIN M, SYMMANS W F, *et al*. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 115-126. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30716-7.

(收稿:2020-07-15;修回:2020-08-09)
(编辑 栾 嘉)