

HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效不佳的影响因素分析及预测模型构建

黄德钦^{1,2,3}, 刘立群¹, 陈佳海³, 汪美龄¹, 罗丹凤³, 马新颖⁴, 徐世星⁴, 张训浩⁴, 赵卫红^{2*}

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心肿瘤科, 北京 100853; ³第910医院肿瘤科, 福建泉州 362300; ⁴南开大学医学院, 天津 300071

[中图分类号] R722.6 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.0512

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 黄德钦, 刘立群, 陈佳海, 等. HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效不佳的影响因素分析及预测模型构建[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(12): 1499-1507.

[收稿日期] 2024-12-13 [录用日期] 2025-03-16 [上线日期] 2025-05-12

[摘要] **目的** 分析人类表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性乳腺癌患者新辅助治疗疗效不佳的影响因素, 并构建列线图预测模型。**方法** 收集2013年1月—2024年6月于解放军总医院接受新辅助治疗的520例HER-2阳性乳腺癌患者的临床资料进行回顾性分析。其中, 以解放军总医院第一医学中心的472例患者的数据作为建模集, 以解放军总医院第三、六医学中心的48例患者的数据作为外部验证集。在建模集中采用 t 检验、 χ^2 检验及LASSO回归初步筛选新辅助治疗疗效不佳的影响因素。将建模集按8:2的比例随机分为训练集($n=377$)与内部验证集($n=95$), 在训练集中进一步对疗效不佳的影响因素进行单因素和多因素分析, 基于最终筛选的影响因素在训练集中构建logistic回归模型并绘制列线图, 通过校准曲线及临床决策曲线分析(DCA)评估模型的预测性能及临床获益, 并分别在内部验证集和外部验证集中验证、评价模型的效能。**结果** 在建模集中, 术前肿瘤最大径增大、雌激素受体(ER)表达水平升高和肿瘤N分期增加是增加疗效不佳风险的独立影响因素($P<0.05$), 新辅助治疗方案中含紫杉类药物化疗周期数增加、新辅助治疗方案中靶向治疗周期数增加和HER-2表达为(+++)是降低疗效不佳风险的独立影响因素($P<0.05$)。基于以上6个因素构建预测模型, 其在训练集中的曲线下面积(AUC)=0.88(95%CI 0.84~0.91), 在内部验证集中AUC=0.88(95%CI 0.82~0.95), 在外部验证集中AUC=0.91(95%CI 0.83~0.99)。校准曲线显示模型预测准确性良好, DCA显示模型具有较高的临床应用价值。**结论** 本研究构建的预测模型能有效预测HER-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗的疗效, 为个体化治疗提供参考依据。

[关键词] 人类表皮生长因子受体-2; 乳腺癌; 新辅助治疗; 疗效不佳; 列线图

Analysis of factors influencing poor efficacy of neoadjuvant therapy and construction of a prediction model for HER-2-positive breast cancer

Huang De-Qin^{1,2,3}, Liu Li-Qun¹, Chen Jia-Hai³, Wang Mei-Ling¹, Luo Dan-Feng³, Ma Xin-Ying⁴, Xu Shi-Xing⁴, Zhang Xun-Hao⁴, Zhao Wei-Hong^{2*}

¹Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China

²Department of Medical Oncology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

³Department of Medical Oncology, the 910th Hospital, Quanzhou, Fujian 362300, China

⁴Nankai University School of Medicine, Tianjin 300071, China

*Corresponding author, E-mail: zhaowh0818@163.com

This work was supported by the Basic Research Project for Military Applications (17BJZ40)

[Abstract] **Objective** To analyze the factors influencing poor efficacy of neoadjuvant therapy in patients with human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2)-positive breast cancer and to construct a nomogram predictive model. **Methods**

[基金项目] 军队应用基础研究项目(17BJZ40)

[作者简介] 黄德钦, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事乳腺癌综合诊疗方面的研究

[通信作者] 赵卫红, E-mail: zhaowh0818@163.com

Clinical data from 520 HER-2-positive breast cancer patients who underwent neoadjuvant therapy at the Chinese PLA General Hospital between January 2013 and June 2024 were retrospectively analyzed. Among them, data of 472 patients from the First Medical Center of the Chinese PLA General Hospital were used as the modeling set, and data of 48 patients from the Third and Sixth Medical Centers were used as the external validation set. In the modeling set, t -test, χ^2 test, and LASSO regression were employed to preliminarily screen the influencing factors of poor neoadjuvant efficacy. The modeling set was randomly divided into a training set ($n=377$) and an internal validation set ($n=95$) at a ratio of 8:2. Univariate and multivariate analyses of factors influencing poor neoadjuvant efficacy were further performed in the training set. A logistic regression model was constructed based on the final screened factors, and a nomogram was drawn within the training set. The predictive performance and clinical benefits of the model were assessed through calibration curves and clinical decision curve analysis (DCA), which were verified and evaluated in the internal and external validation sets, respectively. **Results** In the modeling set, increased maximum preoperative tumor diameter, elevated estrogen receptor (ER) expression level, and increased axillary lymph node tumor staging (N-stage) were identified as independent factors increasing the risk of poor efficacy ($P<0.05$). Conversely, increased number of taxane-containing cycles in the neoadjuvant regimen, increased number of targeted therapy cycles in the neoadjuvant regimen, and HER-2 expression of (+++) were identified as independent factors reducing the risk of poor efficacy ($P<0.05$). A prediction model based on these 6 factors was developed, which achieved an area under the curve (AUC) of 0.88 (95%CI 0.84-0.91) in the training set, 0.88 (95%CI 0.82-0.95) in the internal validation set, and 0.91 (95%CI 0.83-0.99) in the external validation set. Calibration curves demonstrated good predictive accuracy, and DCA confirmed high clinical application value of the model. **Conclusion** The predictive model developed in this study can effectively predict the efficacy of neoadjuvant therapy in HER-2-positive breast cancer patients, providing a reference for individualized treatment.

[Key words] human epidermal growth factor receptor-2; breast cancer; neoadjuvant therapy; poor efficacy; nomogram

据2022年全球癌症统计数据显示,乳腺癌发病率及死亡率在女性恶性肿瘤中均居首位,年新发病例达230万例,占全球女性癌症发病总数的11.6%^[1]。中国国家癌症中心数据显示,2022年我国女性乳腺癌新发病例约35.72万例,居女性恶性肿瘤发病率第2位,提示乳腺癌已成为威胁女性健康的重大公共卫生问题^[2]。人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)属于酪氨酸激酶受体家族,可通过同源或异源二聚化激活下游信号通路,促进乳腺癌进展^[3]。HER-2阳性乳腺癌占全部乳腺癌的15%~20%^[4],依据分子分型可分为HER-2阳性/激素受体阳性及HER-2阳性/激素受体阴性两种亚型^[5]。HER-2阳性乳腺癌具有侵袭性强、预后差的特点^[6],因此国内外指南均推荐将HER-2阳性乳腺癌作为新辅助治疗的适应证^[7-8],以提高手术切除率并改善患者生存结局。

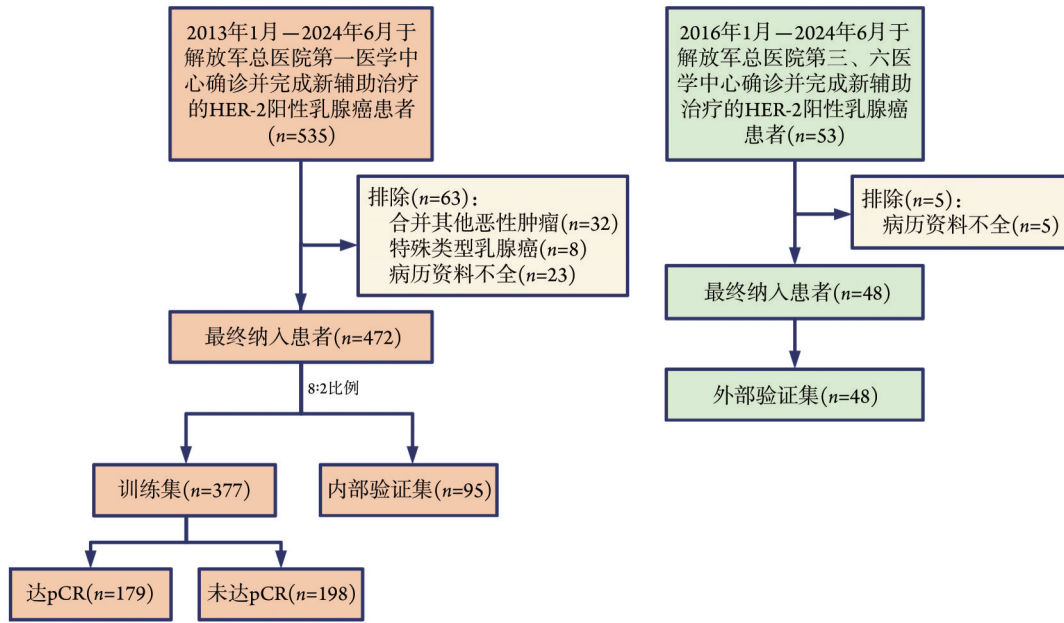
NeoSphere研究以病理完全缓解(pathological complete response, pCR)为研究终点,进行了5年随访,结果显示,新辅助治疗后达到pCR的HER-2阳性乳腺癌患者具有更优的无进展生存期和无病生存期^[9]。而新辅助治疗后未达pCR的患者无进展生存期和无病生存期较短,复发风险较高。NOAH研究^[10]、NeoSphere研究^[11]、PEONY研究^[12]、BCIRG-006研究^[13]及TRAIN-2研究^[14]等结果显示,不同的新辅助治疗方案pCR率为22%~80%。尽管治疗模式已从单纯化疗逐步优化至化疗联合单靶或双靶治疗,但临床实践中总体pCR率仍低于临床试验报道水平,

且目前缺乏可靠的疗效预测指标以指导早期干预。因此,本研究通过分析HER-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗疗效不佳的影响因素,并构建列线图预测模型,以期为个体化治疗决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 采用回顾性队列研究设计,纳入2013年1月—2024年6月在解放军总医院接受新辅助治疗的520例HER-2阳性乳腺癌患者,其中以解放军总医院第一医学中心472例患者的数据为建模集建立预测模型,以解放军总医院第三、六医学中心48例患者的数据为外部验证集进行外部验证。纳入标准:(1)病理确诊为乳腺癌;(2)HER-2(+++)或(++)[且荧光原位杂交(FISH)检测阳性];(3)肿瘤分期II—III期;(4)术前接受新辅助治疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)特殊类型乳腺癌;(3)病历资料不全,主要包括穿刺病理、肿瘤分期等信息。研究对象的筛选流程如图1所示。本研究获解放军总医院医学伦理委员会审批(S2024-300-1),豁免患者知情同意。

1.2 资料收集 收集患者的基本资料、穿刺样本的病理学特征、新辅助治疗期间的临床数据和术后病理资料,主要包括一般状况[年龄、身高、体重、体重指数(BMI)、月经状态],新辅助治疗前病理特征[肿瘤大小、腋窝淋巴结状态、雌激素受体(estrogen receptor, ER)表达水平、孕激素受体(progesterone receptor, PR)表达水平、HER-2表达水平、细胞增殖



HER-2. 人类表皮生长因子受体-2; pCR. 病理完全缓解

图1 纳入研究对象流程图

Fig.1 Flowchart of study participant enrollment

指数(Ki-67)等], 新辅助治疗信息(新辅助治疗方案、新辅助治疗周期数、靶向治疗周期数等), 新辅助治疗期间实验室检查(血常规、生化、肿瘤标志物)结果, 新辅助治疗期间肿瘤影像学变化数据和术后病理信息等。其中, 靶向治疗周期数=抗HER-2药物种类数×治疗周期, 全身炎症指数(SIRI)=中性粒细胞计数×单核细胞计数/淋巴细胞计数。鉴于新辅助治疗方案及周期数存在差异, 本研究整合基线数据、治疗期间平均指标及术前评估结果。因缺失数据过多会影响预测模型的准确性, 剔除缺失率>10%的变量。对于缺失率<10%的数据, 若为新辅助实验室数据且存在新辅助治疗期间的平均数据, 则采用平均数据进行插补。其余缺失值通过多重插补法(5次插补)处理, 取均值作为最终填补值。

1.3 研究方法 依据术后病理结果将患者分为达pCR与未达pCR, 采用t检验和 χ^2 检验比较建模集中达pCR与未达pCR患者的临床病理特征, 并筛选 $P<0.05$ 的变量。采用LASSO回归对建模集中HER-2阳性乳腺癌患者疗效不佳的最相关变量进行筛选。采用随机数种子方法将建模集按8:2的比例分为训练集(n=377)与内部验证集(n=95), 采用t检验和 χ^2 检验比较训练集中达pCR与未达pCR患者的临床病理特征, 并在训练集中进行单因素和多因素分析, 随后将筛选出的独立影响因素纳入logistic回归进行预测模型构建, 并绘制列线图。

1.4 统计学处理 采用R 4.2.3软件进行统计分析。缺失数据通过mice包进行多重插补。计量资料以 $\bar{x}\pm s$

表示, 两组间比较采用t检验; 计数资料以率(%)表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。基线分析使用gtsummary包(版本1.7.2), LASSO回归方法为binomial, 基于rmda包绘制临床决策曲线(DCA)。使用R语言随机数种子进行随机分组。Logistic模型由R语言logistic回归构建, 模型参数如下: 正则化因子1.0, 迭代次数100, 正则化类型l2, 收敛度量0.0001。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建模集中达pCR与未达pCR HER-2阳性乳腺癌患者的临床及病理特征比较 建模集中, 221例术后病理达pCR, 251例术后病理未达pCR。两组患者的年龄、身高、体重、BMI、月经状态等一般状况差异均无统计学意义($P>0.05$)。与术后达pCR患者比较, 术后未达pCR患者的ER、PR表达水平, 新辅助治疗前白细胞计数, 术前白细胞计数, 新辅助治疗前CA153, 术前SIRI, 平均SIRI, 以及HER-2表达为(++)、新辅助治疗前腋窝淋巴结阳性、新辅助治疗方案为化疗、肿瘤T₂和T₃分期、肿瘤N₂和N₃分期和肿瘤分期III期的比例均较高($P<0.05$), 含蒽环类药物化疗周期数增多($P<0.05$), 新辅助治疗前肿瘤次大径、术前肿瘤最大径、术前肿瘤次大径、术前肿瘤最大横截面、术前淋巴结最短径增大($P<0.05$), 含紫杉类药物化疗周期数、含铂化疗周期数、新辅助治疗周期数、靶向治疗周期数减少($P<0.05$), 每周期平均面积减少比例、每周期平均长径减少比例均较低

($P < 0.05$) (表1)。

2.2 建模集中HER-2阳性乳腺癌患者疗效不佳的最相关变量筛选 在建模集中,对ER表达水平等24个

组间差异明显的变量进行LASSO回归模型分析,最小距离的标准误差的 λ 为0.03,此处ER表达水平、PR表达水平、HER-2表达水平、含紫杉类药物化疗

表1 建模集中达pCR与未达pCR HER-2阳性乳腺癌患者的临床及病理特征比较

Tab.1 Comparison of clinical and pathological characteristics between HER-2-positive breast cancer patients who achieved pCR and non-pCR in the modeling dataset

项目	总计(n=472)	达pCR(n=221)	未达pCR(n=251)	t/ χ^2	P
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	159.74 \pm 5.48	159.87 \pm 5.67	159.63 \pm 5.31	0.48	0.63
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	63.29 \pm 10.34	62.65 \pm 10.06	63.85 \pm 10.57	-1.26	0.21
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.80 \pm 3.85	24.52 \pm 3.77	25.05 \pm 3.92	-1.49	0.14
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48.8 \pm 9.9	48.9 \pm 10.4	48.6 \pm 9.5	0.33	0.74
月经状态[例(%)]					
已绝经	211(44.7)	100(45.3)	111(44.2)	0.05	0.82
未绝经	261(55.3)	121(54.8)	140(55.8)		
ER表达水平(% , $\bar{x} \pm s$)	27.66 \pm 35.79	14.24 \pm 27.07	39.48 \pm 38.32	-8.34	<0.01
PR表达水平(% , $\bar{x} \pm s$)	15.86 \pm 27.55	8.17 \pm 19.31	22.63 \pm 31.68	-6.06	<0.01
含紫杉类药物化疗周期数($\bar{x} \pm s$)	5.42 \pm 1.41	5.71 \pm 1.18	5.17 \pm 1.55	4.24	<0.01
含铂化疗周期数($\bar{x} \pm s$)	2.92 \pm 2.86	3.33 \pm 2.81	2.56 \pm 2.86	2.93	<0.01
含蒽环类药物化疗周期数($\bar{x} \pm s$)	1.72 \pm 2.15	1.40 \pm 2.01	2.01 \pm 2.23	-3.12	<0.01
新辅助治疗周期数($\bar{x} \pm s$)	6.19 \pm 1.26	6.34 \pm 1.04	6.05 \pm 1.42	2.53	0.01
靶向治疗周期数($\bar{x} \pm s$)	7.90 \pm 3.80	9.04 \pm 3.25	6.90 \pm 3.96	6.33	<0.01
新辅助治疗前肿瘤次大径(mm, $\bar{x} \pm s$)	27.75 \pm 13.70	26.35 \pm 13.16	28.98 \pm 14.04	-2.08	0.04
术前肿瘤最大径(mm, $\bar{x} \pm s$)	13.44 \pm 10.61	9.03 \pm 7.58	17.32 \pm 11.35	-9.42	<0.01
术前肿瘤次大径(mm, $\bar{x} \pm s$)	10.53 \pm 8.20	7.21 \pm 5.98	13.50 \pm 8.74	-9.20	<0.01
术前肿瘤最大横截面(mm ² , $\bar{x} \pm s$)	223.89 \pm 356.93	108.55 \pm 156.93	325.45 \pm 442.57	-7.25	<0.01
术前淋巴结最短径(mm, $\bar{x} \pm s$)	4.44 \pm 3.62	3.70 \pm 3.14	5.09 \pm 3.89	-4.22	<0.01
每周平均面积减少比例(% , $\bar{x} \pm s$)	12.89 \pm 5.92	14.04 \pm 4.03	11.88 \pm 7.03	4.139	<0.01
每周平均长径减少比例(% , $\bar{x} \pm s$)	10.04 \pm 5.20	11.55 \pm 4.13	8.71 \pm 5.67	6.286	<0.01
新辅助治疗前白细胞计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	5.75 \pm 1.49	5.60 \pm 1.45	5.88 \pm 1.52	-2.04	0.04
新辅助治疗前CA153(U/ml, $\bar{x} \pm s$)	16.40 \pm 24.06	13.90 \pm 10.28	18.60 \pm 31.39	-2.12	0.04
术前白细胞计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	4.92 \pm 2.23	4.70 \pm 1.77	5.12 \pm 2.56	-2.04	0.04
术前SIRI($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	0.95 \pm 1.09	0.84 \pm 0.85	1.04 \pm 1.26	-2.03	0.04
HER-2表达水平[例(%)]				27.34	<0.01
++	93(19.7)	21(9.5)	72(28.7)		
+++	379(80.3)	200(90.5)	179(71.3)		
腋窝淋巴结状态[例(%)]				5.54	0.02
阴性	78(16.5)	46(20.8)	32(12.7)		
阳性	394(83.5)	175(79.2)	219(87.3)		
新辅助治疗方案[例(%)]				27.21	<0.01
化疗	36(7.6)	4(1.8)	32(12.7)		
化疗+单靶	211(44.7)	91(41.2)	120(47.8)		
化疗+双靶	225(47.7)	126(57.0)	99(39.4)		
肿瘤N分期[例(%)]				48.75	<0.01
N ₀ 和N ₁	305(64.6)	179(81.0)	126(50.2)		
N ₂ 和N ₃	167(35.4)	42(19.0)	125(49.8)		
肿瘤分期[例(%)]				38.95	<0.01
II	268(56.8)	159(71.9)	109(43.4)		
III	204(43.2)	62(28.1)	142(56.6)		

BMI. 体重指数; pCR. 病理完全缓解; ER. 雌激素受体; PR. 孕激素受体; SIRI. 全身炎症指数; HER-2. 人类表皮生长因子受体-2

周期数、靶向治疗周期数、肿瘤N分期、术前肿瘤最大径、术前肿瘤次大径、每周期平均长径减少比例和新辅助治疗前白细胞计数这10个变量对应的系数不为0(附图1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2069.2025.0512FJ>)。

2.3 HER-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗疗效不佳的预测模型构建 使用R语言随机数种子方法将建模集中472例患者按照8:2的比例分为训练集($n=377$)与内部验证集($n=95$),若组间比较出现 $P<0.05$ 的变量,则重新执行随机分组过程。最终,将训练集与内部

验证集比较,无 $P<0.05$ 的变量,对应的随机数种子为3(附表1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2069.2025.0512FJ>)。

进一步对训练集患者的临床及病理特征进行分析,新辅助治疗后达pCR者179例,未达pCR者198例,两组无明显偏倚。对比训练集中的基线数据和LASSO回归初步筛选的10个变量,两组间身高、体重等一般状况及新辅助治疗前白细胞计数比较差异均无统计学意义($P>0.05$),ER表达水平、PR表达水平等临床病理特征比较差异均有统计学意义($P<0.05$,表2)。

表2 训练集中达pCR与未达pCR HER-2阳性乳腺癌患者的临床及病理特征比较

Tab.2 Comparison of clinical and pathological characteristics between HER-2-positive breast cancer patients who achieved pCR and non-pCR in the training set

项目	达pCR($n=179$)	未达pCR($n=198$)	t/χ^2	P
身高(cm, $\bar{x}\pm s$)	159.68±5.78	159.94±5.42	-0.46	0.65
体重(kg, $\bar{x}\pm s$)	62.47±10.20	64.45±10.51	-1.85	0.07
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.52±3.86	25.19±3.84	-1.69	0.09
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	48.4±10.5	49.0±9.4	-0.53	0.60
月经状态[例(%)]			0.22	0.64
已绝经	78(43.6)	91(46.0)		
未绝经	101(56.4)	107(54.0)		
ER表达水平(% , $\bar{x}\pm s$)	14±27	38±38	-6.99	<0.01
PR表达水平(% , $\bar{x}\pm s$)	7±18	22±31	-5.74	<0.01
含紫杉类药物化疗周期数($\bar{x}\pm s$)	5.74±1.11	5.20±1.57	3.90	<0.01
靶向治疗周期数($\bar{x}\pm s$)	9.07±3.22	6.68±3.89	6.47	<0.01
术前肿瘤最大径(mm, $\bar{x}\pm s$)	9.01±7.37	17.03±11.37	-8.20	<0.01
术前肿瘤次大径(mm, $\bar{x}\pm s$)	7.23±5.91	13.42±8.88	-8.05	<0.01
每周期平均长径减少比例(% , $\bar{x}\pm s$)	12±4	9±6	5.21	<0.01
新辅助治疗前白细胞计数($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	5.66±1.52	5.86±1.54	-1.26	0.21
HER-2表达水平[例(%)]			21.08	<0.01
++	19(10.6)	59(29.8)		
+++	160(89.4)	139(70.2)		
肿瘤N分期[例(%)]			34.40	<0.01
N ₀ 和N ₁	146(81.6)	105(53.0)		
N ₂ 和N ₃	33(18.4)	93(47.0)		

BMI. 体重指数; pCR. 病理完全缓解; ER. 雌激素受体; PR. 孕激素受体; SIRI. 全身炎症指数; HER-2. 人类表皮生长因子受体-2

通过对LASSO回归筛选的ER表达水平等10个临床病理特征进行单因素分析,结果显示,除新辅助治疗前白细胞计数外,余9个临床及病理特征均为HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗疗效不佳的影响因素($P<0.001$,表3),进一步将 $P<0.05$ 的临床及病理特征进行逐步回归分析,结果显示,术前肿瘤最大径增大、ER表达水平升高和肿瘤N分期增加为增加疗效不佳风险的独立影响因素($P<0.05$),新辅助治疗方案含紫杉类药物化疗周期数增加、新辅助治疗方案靶向治疗周期数增加和HER-2表达为(+++)是降低疗效不佳风险的独立影响因素($P<0.05$,表3)。

以多因素分析确定的6个影响因素,采用logistic回归构建预测模型,并绘制列线图(图2A)。基于新辅助治疗前ER表达水平、HER-2表达状态、肿瘤N分期、肿瘤最大径,以及治疗方案中含紫杉类药物与靶向治疗周期数,计算各变量对应分值及总分,据此评估疗效不佳风险概率。模型风险阈值为0.55,高于此阈值者建议调整治疗方案或延长抗HER-2治疗周期以降低疗效不佳的风险。训练集的最优混淆矩阵(图2B)展示了模型的预测效果,预测因子权重图(图2C)展示了各个预测因子在预测模型中的权重,其中,ER表达水平占据的权重最大,HER-2表达水

表3 训练集中影响HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗疗效不佳的单因素和多因素分析

Tab.3 Univariate and multivariate analyses of factors influencing poor efficacy of neoadjuvant therapy in HER-2-positive breast cancer patients within the training set

变量	单因素分析					多因素分析				
	β	SE	Z	P	OR(95%CI)	β	SE	Z	P	OR(95%CI)
HER-2表达水平										
++					1.00(参照)					1.00(参照)
+++	-1.27	0.29	-4.42	<0.01	0.28(0.16~0.49)	-0.81	0.37	-2.18	0.03	0.44(0.21~0.92)
肿瘤N分期										
N ₀ 和N ₁					1.00(参照)					1.00(参照)
N ₂ 和N ₃	1.37	0.24	5.70	<0.01	3.92(2.45~6.27)	1.92	0.33	5.84	<0.01	6.80(3.57~12.93)
ER表达水平	2.08	0.33	6.22	<0.01	8.02(4.16~15.46)	2.86	0.45	6.37	<0.01	17.42(7.23~41.98)
PR表达水平	2.43	0.49	5.00	<0.01	11.38(4.39~29.52)					
含紫杉类药物化疗周期数	-0.30	0.08	-3.65	<0.01	0.74(0.63~0.87)	-0.33	0.11	-2.91	<0.01	0.72(0.58~0.90)
靶向治疗周期数	-0.18	0.03	-5.92	<0.01	0.83(0.78~0.88)	-0.15	0.04	-3.68	<0.01	0.86(0.79~0.93)
术前肿瘤最大径	0.10	0.01	6.86	<0.01	1.10(1.07~1.14)	0.12	0.02	6.52	<0.01	1.13(1.09~1.17)
术前肿瘤次大径	0.13	0.02	6.75	<0.01	1.13(1.09~1.18)					
每周平均长径减少比例	-11.50	2.44	-4.71	<0.01	0.00(0.00~0.00)					
新辅助治疗前白细胞计数	0.09	0.07	1.26	0.208	1.09(0.95~1.24)					

ER. 雌激素受体; PR. 孕激素受体; SIRI. 全身炎症指数; HER-2. 人类表皮生长因子受体-2

平占据的权重最小。由图2D可见各变量对模型预测结果的影响,其中,术前肿瘤最大径增加、ER表达水平升高和肿瘤N分期增加均会增加疗效不佳的风险,而含紫杉类药物化疗周期数增加、靶向治疗周期数增加和HER-2表达水平为(+++)则可降低疗效不佳的风险。

2.4 模型性能评估 列线图预测模型在训练集中预测HER-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗疗效不佳的AUC为0.88(95%CI 0.84~0.91),在内部验证集中AUC为0.88(95%CI 0.82~0.95;图3A)。外部验证集的样本量为48例,对应AUC为0.91(95%CI 0.83~0.99;图3B)。模型的校准曲线和DCA显示该模型具有较好的预测效能和临床价值(图3C、D)。

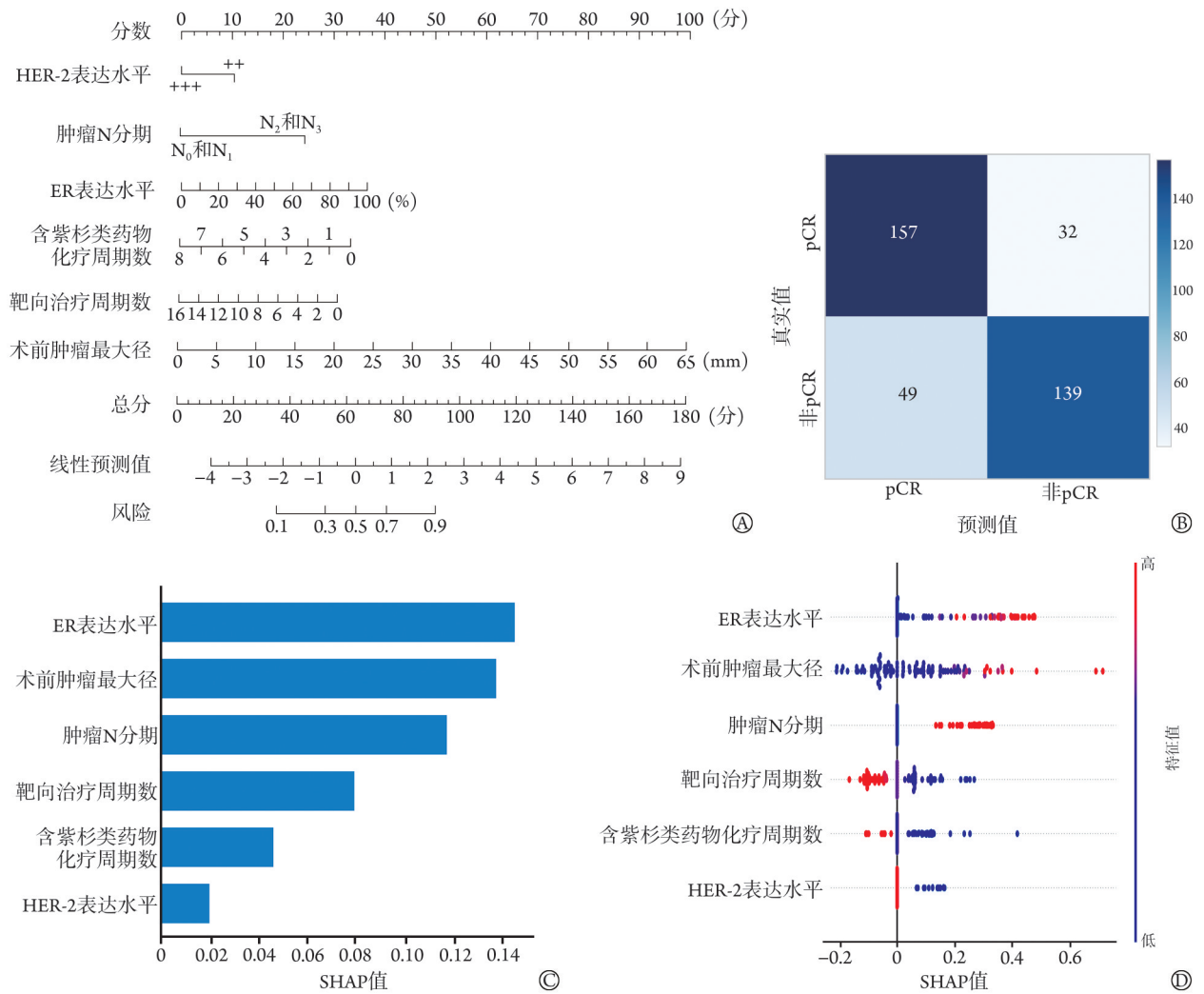
3 讨论

据国家癌症中心发布的全国癌症统计数据显示,乳腺癌是我国2000—2016年癌症发病率与病死率均呈上升趋势的肿瘤之一^[15]。为了提高HER-2阳性乳腺癌的完整切除率、降低复发风险、改善预后,通常对II—III期HER-2阳性乳腺癌进行新辅助治疗^[16]。鉴于此,针对新辅助治疗后未达pCR的HER-2阳性乳腺癌,通过早期预测疗效不佳的风险并制定个性化的治疗方案具有重要的临床意义。

本研究发现,ER表达水平的OR值为17.42(7.23~41.98),提示ER表达水平升高可使疗效不佳的风险增加。NeoSphere研究^[11]和NeoALTTO研究^[17]亦证实,ER表达阳性的HER-2阳性乳腺癌患者的pCR

率明显低于ER表达阴性的HER-2阳性乳腺癌患者,与本研究结论相符。其潜在机制可能涉及HER-2信号通路与ER信号通路的交互作用^[18],如ER信号通路可通过G蛋白激活HER-2信号通路^[19],也可直接下调HER-2信号通路蛋白的表达^[20]等,进而导致激素受体阳性的HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗的pCR率较低。NASBP B-52研究^[21]和WSG ADAPT研究^[22]表明,化疗联合内分泌治疗未能明显提高pCR率。此外,WSG-ADAPT HER2⁺/HR2⁺研究^[23]、PHERGain研究^[24]、MUKDEN 01研究^[25]和PerELISA研究^[26]结果亦显示,靶向治疗联合内分泌治疗也未能明显提高pCR率。另有研究指出,对于ER表达水平>30%的患者,其抗HER-2效果较差^[27],因此针对ER阳性的HER-2阳性乳腺癌患者,在患者可以耐受的情况下,可考虑采用HER-2周期较长的治疗方案,从而提高新辅助治疗后的pCR率。

本研究多因素分析结果显示,以HER-2(++)患者作为参照,HER-2(+++)患者的OR值为0.44(0.21~0.92),因此HER-2(++)患者疗效不佳的风险高于HER-2(+++)患者。Xu等^[28]的回顾性研究分析了167例进行化疗联合靶向新辅助治疗的HER-2阳性乳腺癌患者,结果显示,HER-2(+++)患者的pCR率为47.9%,明显高于HER-2(++)/FISH阳性患者(22.2%, $P=0.014$)。这一差异的潜在机制可能在于HER-2(++)/FISH阳性乳腺癌中HER-2信号通路不是主要驱动通路,肿瘤增殖与分化可能由其他信号通路调控,进而导致抗HER-2治疗的疗效欠佳。因此,延长抗



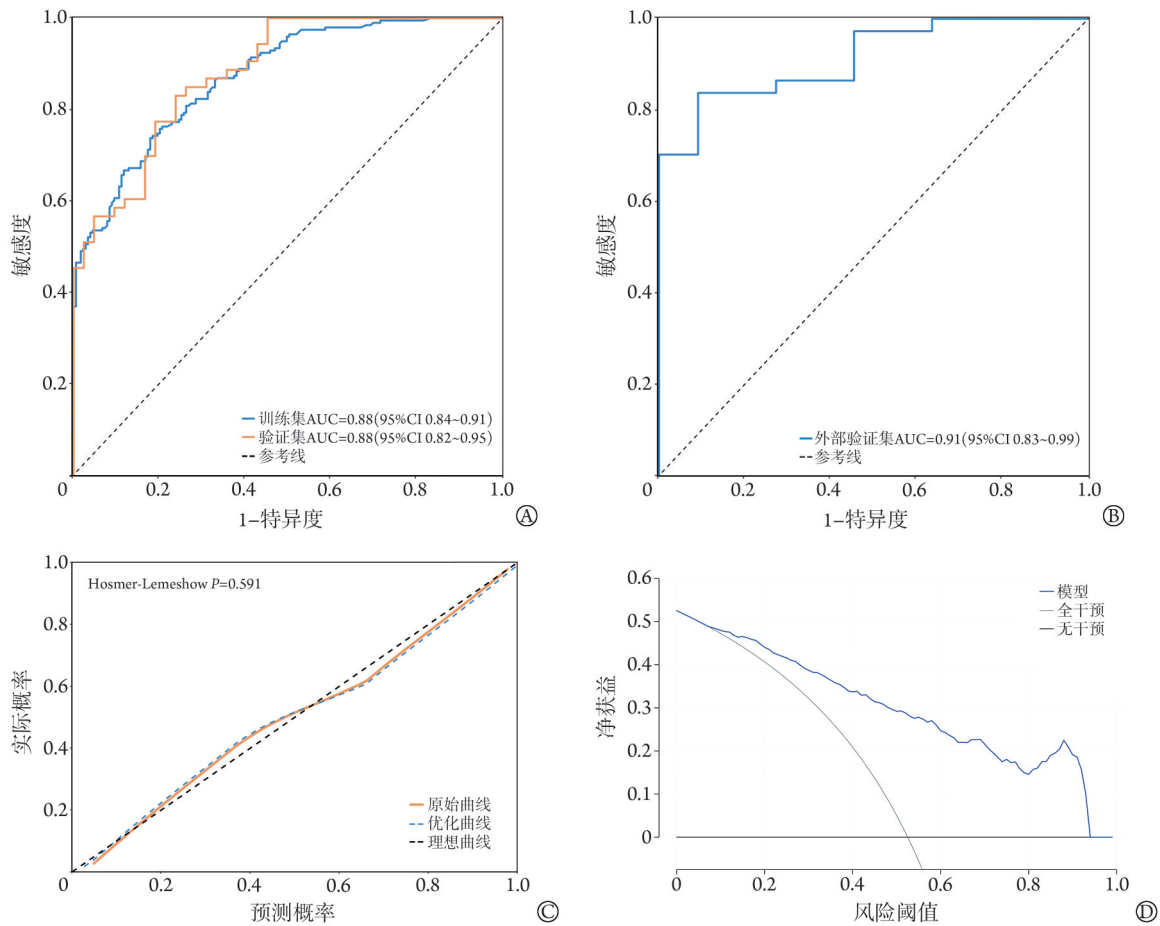
ER 雌激素受体; HER-2 人类表皮生长因子受体-2; SHAP 沙普利加性解释; A 列线图; B 训练集的最优混淆矩阵; C 预测因子权重图; D 预测因子贡献值图

图2 HER-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗疗效不佳的预测模型

Fig.2 Prediction model for poor efficacy of neoadjuvant therapy in patients with HER-2-positive breast cancer

HER-2治疗周期可能有助于提高HER-2(++)/FISH阳性患者的pCR率。抗HER-2药物如HER-2单克隆抗体、小分子酪氨酸激酶抑制剂和抗体药物偶联物等可通过结合特异性靶向HER-2受体抑制肿瘤生长^[29]。本研究纳入的新辅助治疗方案包含化疗、化疗+单靶、化疗+双靶或双靶失败后改用小分子酪氨酸激酶抑制剂,治疗周期为2~8个周期,故患者靶向治疗周期数各异,周期减少时疗效不佳的风险增加。研究显示,抗HER-2治疗周期不足时,疗效不佳的风险明显增加^[30],提示对于肿瘤N分期较高或术前肿瘤最大径较大的患者,其疗效不佳风险增加,可考虑在新辅助治疗期间延长抗HER-2治疗周期,以降低新辅助治疗疗效不佳的风险。当前临床实践中新辅助治疗方案通常联合紫杉类药物与抗HER-2药物,因此模型中含紫杉类药物化疗周期数的增加提示靶向治疗持续时间更长,pCR率提高。

综上所述,本研究采用的预测指标主要为临床诊疗数据,具有易获取性,能够有效预测HER-2阳性乳腺癌患者接受新辅助治疗后发生疗效不佳的风险。目前中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南推荐的新辅助治疗方案主要有TCbHP(紫杉类+铂类+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)×6、THP(紫杉类+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)×4、THP(紫杉类+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)×6、AC-THP(蒽环类+环磷酰胺-紫杉类+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)×8等化疗联合双靶方案,且TCbHP方案为优先推荐,但对于年龄>60岁、肿瘤负荷较小或一般状况较差的患者,可考虑采用THP×6方案^[5]。因此,治疗方案的选择需临床医师综合评估患者个体情况及现有医疗条件。Chen等^[31]最新研究证实,THP方案的疗效不劣于TCbHP方案,这一发现支持了本研究关于紫杉类药物化疗周期数和靶向治疗周期数是HER-2阳



HER-2. 人类表皮生长因子受体-2; AUC. 曲线下面积; ROC. 受试者操作特征曲线; DCA. 临床决策曲线分析; A. 训练集和内部验证集 ROC; B. 外部验证集 ROC; C. 校准曲线; D. DCA

图3 HER-2阳性乳腺癌患者新辅助治疗疗效不佳预测模型的内部及外部验证

Fig.3 Internal and external validation of the prediction model for poor efficacy of neoadjuvant therapy in patients with HER-2-positive breast cancer

性乳腺癌新辅助治疗关键疗效指标的结论。基于列线图评分可初步评估疗效不佳的风险，对于高风险患者，临床可优先选择抗HER-2治疗周期较长的新辅助治疗方案，如THP×6方案，或在疗效欠佳时换用其他作用机制的抗HER-2药物，以提高新辅助治疗后的pCR率，从而改善患者预后。对于疗效不佳风险较低且耐受性较差的患者，可酌情减少新辅助治疗周期，以减少不良反应，如THP×4方案。然而，本研究中所获得的临床病理数据相对有限，未能深入探索疗效不佳的分子机制。后续研究将致力于从分子层面阐明其发生机制，旨在构建更为精准的预测模型。

【参考文献】

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Han B, Zheng R, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] Hayes DF. HER2 and breast cancer - a phenomenal success story [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13): 1284-1286.
- [4] Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, *et al.* The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2⁺ breast cancer therapies[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(4): 1045-1067.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 乳腺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024, 3: 26-27.
- [6] Fan Y, Wang Y, He L, *et al.* Clinical features of patients with HER2-positive breast cancer and development of a nomogram for predicting survival[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(4): 100232.
- [7] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]), Breast Cancer, Version 1.2025, January 31, 2025[EB/OL]. BINV16-BINV17. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- [8] 中国抗癌协会/中华医学会肿瘤学分会乳腺癌诊疗指南与规范(2025年版)[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2024, 12: 88.
- [9] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, *et al.* 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 791-800.

- [10] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab *versus* neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort[J]. *Lancet*, 2010, 375(9712): 377-384.
- [11] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 25-32.
- [12] Shao Z, Pang D, Yang H, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for patients with early or locally advanced ERBB2-positive breast cancer in Asia: the PEONY phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(3): e193692.
- [13] Slamon D, Eiermann W, Robert N, *et al.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14): 1273-1283.
- [14] van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, *et al.* Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual ERBB2 blockade in patients with ERBB2-positive breast cancer: a secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, phase 3 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(7): 978-984.
- [15] Zheng R, Zhang S, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.
- [16] Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, *et al.* De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1700-1712.
- [17] de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1137-1146.
- [18] Alataki A, Dowsett M. Human epidermal growth factor receptor-2 and endocrine resistance in hormone-dependent breast cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2022, 29(8): R105-R122.
- [19] Guo S, Sonenshein GE. Forkhead box transcription factor FOXO3a regulates estrogen receptor alpha expression and is repressed by the HER-2/neu/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(19): 8681-8690.
- [20] Nemere I, Pietras RJ, Blackmore PF. Membrane receptors for steroid hormones: signal transduction and physiological significance [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 88(3): 438-445.
- [21] Rimawi MF, Cecchini RS, Rastogi P, *et al.* Abstract S3-06: a phase III trial evaluating pCR in patients with HR⁺, HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab, and pertuzumab (TCHP)^{+/−} estrogen deprivation: NRG oncology/NSABP B-52[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(4_Supplement): S3-S6.
- [22] Harbeck N, Gluz O, Christgen M, *et al.* De-escalation strategies in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer (BC): final analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early BC HER2- and hormone receptor-positive phase II randomized trial-efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant trastuzumab emtansine with or without endocrine therapy (ET) *versus* trastuzumab plus ET[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26): 3046-3054.
- [23] Gluz O, Kuemmel S, Nitz U, *et al.* Nab-paclitaxel weekly *versus* dose-dense solvent-based paclitaxel followed by dose-dense epirubicin plus cyclophosphamide in high-risk HR⁺/HER2⁻ early breast cancer: results from the neoadjuvant part of the WSG-ADAPT-HR⁺/HER2⁻ trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(6): 531-542.
- [24] Pérez-García JM, Cortés J, Ruiz-Borrego M, *et al.* 3-year invasive disease-free survival with chemotherapy de-escalation using an ¹⁸F-FDG-PET-based, pathological complete response-adapted strategy in HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2024, 403(10437): 1649-1659.
- [25] Huo S, Xue J, Wang S, *et al.* A pilot trial of neoadjuvant pyrotinib plus trastuzumab, daltapiclib, and letrozole for triple-positive breast cancer[J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(3): e505.
- [26] Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, *et al.* De-escalated therapy for HR⁺/HER2⁺ breast cancer patients with Ki67 response after 2-week letrozole: results of the PerELISA neoadjuvant study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(6): 921-926.
- [27] Montemurro F, Rossi V, Cossu Rocca M, *et al.* Hormone-receptor expression and activity of trastuzumab with chemotherapy in HER2-positive advanced breast cancer patients[J]. *Cancer*, 2012, 118(1): 17-26.
- [28] Xu B, Shen J, Zhang L, *et al.* HER2 protein expression level is positively associated with the efficacy of neoadjuvant systemic therapy in HER2-positive breast cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 234: 153900.
- [29] Pernas S, Tolaney SM. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919833519.
- [30] Loibl S, Majewski I, Guarneri V, *et al.* PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1519-25.
- [31] Chen XC, Jiao DC, Qiao JH, *et al.* De-escalated neoadjuvant weekly nab-paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab *versus* docetaxel, carboplatin, trastuzumab, and pertuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (HELEN-006): a multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(1): 27-36.

(责任编辑: 纪方方)