

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.01.030

❖ 临床研究 ❖

HER2 阳性乳腺癌新辅助化疗疗效的影响因素及列线图预测模型建立

霍翔, 吴兵, 方德根, 任彦红, 陈必刚, 李春雷, 王鹏, 孙义军
(宣城市人民医院, 安徽 宣城 242000)

【摘要】目的: 探讨人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性乳腺癌新辅助化疗 (NAC) 疗效的影响因素及列线图预测模型建立。**方法:** 选取 96 例 HER2 阳性乳腺癌患者为研究对象, 根据 NAC 是否获得病理完全缓解 (pCR) 分为 pCR 组 ($n = 36$) 和非 pCR 组 ($n = 60$)。采用 Logistic 回归分析法确立影响 HER2 阳性乳腺癌患者 NAC 疗效的因素, 并构建疗效列线图模型, 应用受试者工作特征 (ROC) 曲线验证模型的预测效能。**结果:** 96 例患者中, 36 例获得 pCR, 获得率 37.50%。pCR 组患者年龄 > 40 岁、体质指数 (BMI) $> 24 \text{ kg/m}^2$ 、有病灶钙化、组织学分级高、Ki-67 表达 ≥ 15 、HR 阴性、肿瘤浸润淋巴细胞阳性、BPE 下降明显的占比高于非 pCR 组 ($P < 0.05$)。回归分析显示, 组织学分级、HR 状态、肿瘤浸润淋巴细胞状态及 BPE 是影响 HER2 阳性乳腺癌患者 NAC 疗效的预测因素 ($P < 0.05$)。HER2 阳性乳腺癌患者 NAC 疗效列线图预测模型的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.776 (95% CI: 0.679 ~ 0.855), 敏感度为 75.00%, 特异度为 73.33%。**结论:** 组织学分级、HR 状态、肿瘤浸润淋巴细胞状态及 BPE 是影响 HER2 阳性乳腺癌患者 NAC 疗效的预测因素, 基于以上因素构建的列线图模型对 NAC 疗效影响因素有较好的预测效能。

【关键词】 乳腺癌; 人表皮生长因子受体 2; 新辅助化疗; 影响因素; 预测模型

【中图分类号】 R739.4 **【文献标志码】** A

The influencing factors of neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer and the establishment of the prediction model of line chart

HUO Xiang, WU Bing, FANG De-gen, REN Yan-hong, CHEN Bi-gang, LI Chun-lei, WANG Peng, Sun Yi-jun
(Xuancheng People's Hospital, Xuancheng 242000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the influencing factors on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NAC) for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer, and to construct its line chart prediction model. **Methods:** 96 HER2 positive breast cancer patients were selected as research objects, and divided into pCR group ($n = 36$) and non-pCR group ($n = 60$) according to NAC efficacy [whether pathological complete remission (pCR) was obtained]. Logistic regression analysis was used to establish the factors affecting the efficacy of NAC in HER2-positive breast cancer patients. The line graph model of NAC efficacy in HER2-positive breast cancer patients was constructed according to the Logistic regression results. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to verify the predictive efficacy of the model. **Results:** Among the 96 patients, 36 received pCR, with the acquisition rate of 37.50%. The proportion of age > 40 years old, BMI $> 24 \text{ kg/m}^2$, calcification, high histological grade, Ki-67 expression ≥ 15 , HR negative, tumor infiltrating lymphocytes positive and BPE decreased significantly in pCR group were higher than those in non-pCR group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that histological grade, HR status, tumor infiltrating lymphocyte status and BPE were predictors of NAC efficacy in HER2 positive breast cancer patients ($P < 0.05$). The AUC under ROC curve of the prediction model of NAC efficacy in HER2 positive breast cancer patients was 0.776 (95% CI: 0.679 ~ 0.855), the sensitivity was 75.00%, and the specificity was 73.33%. **Conclusion:** Histological grade, HR status, tumor infiltrating lymphocyte status and BPE are predictors of NAC efficacy in HER2 positive breast cancer patients, and the line chart model based on the above factors has a good prediction effect on the influencing factors of NAC efficacy.

【Key words】 Breast cancer; Human epidermal growth factor receptor 2; Neoadjuvant chemotherapy; Influencing factors; Prediction model

据 2020 年全球癌症数据^[1]显示, 乳腺癌新发病 例约 230 万, 居女性癌症死亡之首。人表皮生长因

子受体 2 (HER2) 阳性乳腺癌是一种特殊的乳腺癌亚型,占乳腺癌的 15% ~ 25% [2]。相较于其他类型的乳腺癌,其侵袭性较强,早期易转移,远期预后较差。临床研究 [3] 显示,新辅助化疗 (NAC) 是局部进展期乳腺癌的经典治疗方案,适用于肿物较大、已发生淋巴结转移、HER2 阳性、三阴性及不宜行保乳手术却有保乳需求的患者。既往研究 [4] 表明,乳腺癌 NAC 后获得病理完全缓解 (pCR) 与患者预后相关,一般提示预后良好。有研究 [5] 显示,HER2 阳性乳腺癌行 NAC 后获得 pCR 患者无病生存期及总生存期均明显增加。但仍有超过半数的 HER2 阳性乳腺癌对 NAC 不敏感,从而延误最佳治疗时机,失去对疾病的永久控制。因此,在 NAC 前筛选出影响疗效的因素,早期预测患者对 NAC 的反应尤为重要。虽然目前对 NAC 疗效预测的研究较多 [6-7],但尚未形成一致性结论,且针对 HER2 阳性乳腺癌的预测报道较少。本研究旨在探讨 HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效的影响因素及列线图预测模型的建立。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月宣城市人民医院收治的 96 例 HER2 阳性乳腺癌患者为研究对象,根据 NAC 是否获得病理完全缓解 (pCR) 分为 pCR 组 ($n=36$) 和非 pCR 组 ($n=60$)。本研究经伦理委员会审批,患者及家属知情同意。纳入标准:(1) 女性患者;(2) 在 NAC 前行肿物穿刺活检,经病理学检查确诊为乳腺癌 [8];(3) 经免疫组化染色或荧光原位杂交技术确定为 HER2 阳性;(4) NAC 前未实施其他任何抗肿瘤治疗;(5) NAC 至少完成 4 周期;(6) 化疗结束后均行根治性手术;(7) NAC 后及手术后均行疗效评估;(8) 治疗期间均接受乳腺常规影像学检查,且图像清晰,临床病理资料完整。排除标准:(1) 合并其他系统的恶性肿瘤;(2) NAC 期间接受其他抗肿瘤治疗;(3) 男性;(4) 合并严重心、肝、肾、脑疾病;(5) 妊娠、哺乳期女性;(6) 不能耐受 NAC 治疗;(7) 伴有精神疾患,且不能配合治疗。

1.2 方法

所有患者均接受紫杉类 + 铂类 + 曲妥珠单抗方案 (NAC), 3 周为 1 个周期,并完成 ≥ 4 个周期。NAC 结束后 3 周行根治性手术,并根据术后病理学结果确定进一步治疗手段。NAC 临床疗效参照 Miller-Payne 评价体系 [9]; pCR 指乳腺癌原发病灶和腋窝淋巴结无浸润残留,无新病灶出现,可伴有导管原位癌残留。

1.3 观察指标

(1) 一般临床资料:包括年龄、月经周期、肿瘤大小、体质指数 (BMI)、肿瘤直径、淋巴结转移情况、病灶钙化情况、TNM 分期、组织学分级、Ki-67 表达、雌孕激素受体 (HR) 状态、肿瘤浸润淋巴细胞状态、影像学检查资料 [乳腺背景实质强化 (BPE)]、病理资料、临床分期 [参照美国癌症联合会 (AJCC) [10] 第八版乳腺癌分期标准];(2) 影响 HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效的因素;(3) HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效影响因素列线图预测模型的建立;(4) HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效影响因素列线图预测模型的验证。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示组间比较采用 χ^2 检验;影响因素采用多因素 Logistic 回归分析;预测效能采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

pCR 组患者年龄 > 40 岁、BMI > 24 、有病灶钙化、组织学分级高、Ki-67 表达 ≥ 15 、HR 阴性、肿瘤浸润淋巴细胞阳性、BPE 下降的占比高于非 pCR 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$n(\%)$]

资料	pCR 组 ($n=36$)	非 pCR 组 ($n=60$)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁)			4.271	0.039
>40	21 (58.33)	22 (36.67)		
≤ 40	15 (41.67)	38 (63.33)		
月经状态			0.178	0.673
未绝经	19 (52.78)	29 (48.33)		
已绝经	17 (47.22)	31 (51.67)		
BMI (kg/m^2)			4.018	0.045
≤ 24	14 (38.89)	36 (60.00)		
> 24	22 (61.11)	24 (40.00)		
肿瘤直径 (cm)			0.071	0.790
≥ 3	20 (55.56)	35 (58.33)		
< 3	16 (44.44)	25 (41.67)		
淋巴结转移			0.403	0.526
有	18 (50.00)	34 (56.67)		
无	18 (50.00)	26 (43.33)		
病灶钙化			7.055	0.008
有	14 (38.89)	40 (66.67)		
无	22 (61.11)	20 (33.33)		
TNM 分期			0.138	0.711
I ~ II	19 (52.78)	34 (56.67)		
III ~ IV	17 (47.22)	26 (43.33)		
组织学分级			4.356	0.037
1 ~ 2	6 (16.67)	22 (36.67)		
3	30 (83.33)	38 (63.33)		

续表 1

资料	pCR 组 (n = 36)	非 pCR 组 (n = 60)	χ^2 值	P 值
Ki-67 表达 (%)			11.703	0.001
≥15	29(80.56)	27(45.00)		
<15	7(19.44)	33(55.00)		
HR			9.361	0.002
阳性	10(27.78)	36(60.00)		
阴性	26(72.22)	24(40.00)		
肿瘤浸润淋巴细胞			21.256	<0.001
阳性	27(75.00)	16(26.67)		
阴性	9(25.00)	44(73.33)		
BPE			9.768	0.002
下降明显	29(80.56)	29(48.33)		
下降不明显	7(19.44)	31(51.67)		

2.2 影响 HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效的因素

以 HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效为因变量,以一般临床资料中有统计学意义的指标为自变量赋值。回归分析显示,组织学分级、HR 状态、肿瘤浸润淋巴细胞状态及 BPE 是影响 HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效的独立相关因素 ($P < 0.05$)。见表 2 及表 3。

表 2 变量赋值

因素	变量	赋值
NAC 疗效	Y	pCR = 1, 非 pCR = 0
年龄	X1	" >40 岁" = 1, " ≤40 岁" = 0
BMI	X2	" >24" = 1, " ≤24" = 0
病灶钙化	X3	有 = 1, 无 = 0
组织学分级	X4	"3 级" = 1, "1~2 级" = 0
Ki-67 表达 (%)	X5	" ≥15" = 1, " <15" = 0
HR	X6	阴性 = 1, 阳性 = 0
肿瘤浸润淋巴细胞	X7	阳性 = 1, 阴性 = 0
BPE	X8	下降明显 = 1, 下降不明显 = 0

表 3 影响 HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效的因素

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄 >40 岁	1.357	0.712	3.632	0.057	3.885	0.962 ~ 15.682
BMI ≥24 kg/m ²	1.274	0.687	3.295	0.070	3.480	0.905 ~ 13.377
病灶钙化	1.521	0.878	3.001	0.084	4.577	0.819 ~ 25.582
组织学 3 级	1.758	0.581	9.156	0.003	5.801	1.858 ~ 18.115
Ki-67 表达 ≥15%	1.124	0.696	2.608	0.107	3.077	0.787 ~ 12.039
HR 阴性	1.648	0.724	5.181	0.023	5.197	1.257 ~ 21.478
肿瘤浸润淋巴细胞阳性	0.945	0.427	4.898	0.027	2.573	1.114 ~ 5.941
BPE 下降明显	2.412	0.827	8.506	0.004	11.156	2.206 ~ 56.425

2.3 HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效影响因素列线图预测模型的建立

根据多因素 Logistic 回归分析结果,利用 R 软件,采取组织学分级、HR、肿瘤浸润淋巴细胞及 BPE

绘制影响 HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效的列线图预测模型。见图 1。

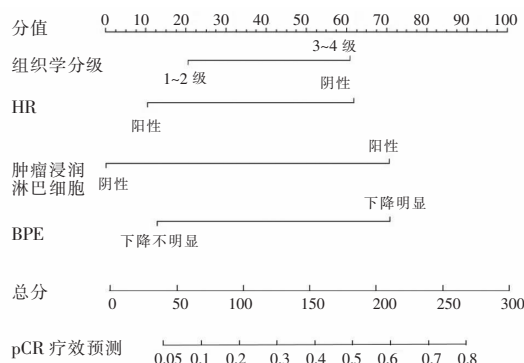


图 1 HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效影响因素的列线图

2.4 HER2 阳性乳腺癌 NAC 疗效影响因素列线图预测模型的验证

ROC 曲线分析显示,列线图预测模型预测影响 NAC 疗效因素的曲线下面积 (AUC) 为 0.776 (95% CI: 0.679 ~ 0.855), 敏感度为 75.00%, 特异度为 73.0%。

3 讨论

NAC 是乳腺癌治疗中的重要组成部分,但并非对所有患者有效,部分不敏感的患者可能错过最佳手术时机。研究^[11]表明,NAC 获得 pCR 与患者预后密切相关,且不同分子分型乳腺癌敏感度亦不相同,HER2 阳性乳腺癌行 NAC 治疗获得 pCR 的患者有较好的生存周期和存活率。因此,HER2 阳性乳腺癌患者行 NAC 治疗过程中对疗效进行准确评估具有重要意义。2015 年 St. Gallen 共识会议和 2015 年中国抗癌协会建议乳腺癌按照分子分型进行诊治^[12-13]。研究^[14]表明,分子分型与 pCR 获得率具有独立相关性,三阴乳腺癌与 HER2 阳性乳腺癌较易获得高 pCR 率。还有研究^[15]表明,曲妥珠单抗 + NAC 治疗 HER2 阳性乳腺癌,pCR 获得率约为 40.3%,本研究共纳入 96 例 HER2 阳性乳腺癌患者,pCR 获得率为 37.50%,与文献报道相近。

本研究多因素 Logistic 回归分析显示,组织学分级、HR 状态、肿瘤浸润淋巴细胞状态及 BPE 是影响 HER2 阳性乳腺癌 NAC 获得 pCR 的独立相关因素 ($P < 0.05$)。组织学分级体现的是肿瘤组织的分化程度,与乳腺癌预后密切相关。目前,组织学分级与 NAC 疗效的相关性也得到较多研究。有研究^[16]表明,相对于组织学分级低者,组织学分级高者 NAC 疗效更好,组织学分级是影响 NAC 疗效的预测因子。本研究也证实,组织学分级 3 级的 HER2 阳性乳腺癌患者对 NAC 更加敏感,更能获得较高 pCR

率,获得较好的近期疗效。Diaz-Redondo 等^[17]对 259 例实施 NAC 联合曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者进行多因素分析也显示,pCR 与组织学分级高密切相关。因此,NAC 前对患者进行组织学分级评估有利于预测 HER2 阳性乳腺癌患者的 NAC 疗效,可为临床治疗提供指导意义。

雌激素受体(ER)和/或孕激素受体(PR)阳性者为 HR,HER2 阳性中有 50% 患者存在 HR 阳性。研究^[18]显示,HR 阴性是 HER2 阳性乳腺癌行 NAC 获得 pCR 的预测因子,HR⁻/HER2⁺的乳腺癌患者 pCR 获得率高于 HR⁺/HER2⁺的乳腺癌患者,与本研究结果一致。国外研究^[19]显示,对激素受体阴性患者无论实施何种化疗方案,疗效均优于受体阳性的患者。当同时存在 HER2⁺时,表明肿瘤细胞处于活跃期,对化疗药物更加敏感,且在治疗中联合使用曲妥珠单抗,进一步提升化疗敏感度,从而提升 pCR 获得率。因此,NAC 前对 HER2 阳性乳腺癌患者进行激素受体分型有助于预测患者行 NAC 治疗的疗效。

乳腺癌肿瘤浸润淋巴细胞是指来源于抗肿瘤作用和促肿瘤作用的一类淋巴细胞。临床研究^[20]表明,实施曲妥珠单抗+多西他赛治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者,肿瘤间质浸润淋巴细胞每提高 10%,患者的总生存期就明显增加,且含量与无进展生存无关。还有研究^[21]表明,HER2 阳性乳腺癌患者肿瘤浸润淋巴细胞浸润程度与组织学分级正相关,肿瘤浸润细胞浸润程度越高,患者组织学分级越高。而组织学分级是评估 HER2 阳性乳腺癌患者 NAC 疗效的预测因子。因此,在 NAC 前检测患者肿瘤浸润淋巴细胞,对预测 NAC 疗效具有指导意义。

BPE 是乳腺动态增强 MRI 的一种特征性表现,是指正常乳腺腺体组织在动态增强 MRI 中所表现出的不同程度和范围的强化。乳腺 BPE 程度高则反映乳腺组织血管丰富,此时化疗药物较易到达乳腺实质,在杀死肿瘤细胞的同时也易损伤乳腺组织血管,从而导致 pCR 和 BPE 程度下降。既往研究^[22]表明,乳腺 MRI 特征在预测乳腺癌 NAC 疗效中有重要价值,尤其是对于 HER2 阳性乳腺癌患者预测价值较高。有研究^[23]将 51 例 HER2 阳性乳腺癌 NAC 前后的 MRI 图像进行对比,发现 NAC 前后乳腺 BPE 下降明显者能获得较高 pCR 率。因此,BPE 对 HER2 阳性乳腺癌患者 NAC 疗效具有良好的预测价值。

本研究根据单因素和多因素 Logistic 回归分析结果构建了 HER2 阳性乳腺癌患者 NAC 疗效的列

线图预测模型,经 ROC 曲线证实其具有较好的预测效能。因此,NAC 前,医务工作者可利用这一模型直观、方便地预测 HER2 阳性乳腺癌患者的 NAC 疗效,并量化获得 pCR 的概率,从而指导临床治疗。

综上,HER2 阳性乳腺癌 NAC 获得 pCR 的预测因素有组织学分级、HR 状态、肿瘤浸润淋巴细胞状态及 BPE,基于此构建的列线图模型对 NAC 疗效影响因素有较好的预测效能。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Santiago EDR, Arumí M, Bellet M, et al. HER2-positive breast cancer: Current and new therapeutic strategies[J]. Breast (Edinburgh, Scotland), 2018, 39(9): 80-88.
- [3] Li X, Wang M, Wang M, et al. Predictive and Prognostic Roles of Pathological Indicators for Patients with Breast Cancer on Neoadjuvant Chemotherapy[J]. Journal of Breast Cancer, 2019, 22(4): 497-521.
- [4] Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(12): 2838-2848.
- [5] Swain SM, Tang G, Lucas PC, et al. Pathologic complete response and outcomes by intrinsic subtypes in NSABP B-41, a randomized neoadjuvant trial of chemotherapy with trastuzumab, lapatinib, or the combination [J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2019, 178(2): 389-399.
- [6] 钱贝,辛玥,史薇等. 乳腺癌新辅助化疗疗效影响因素研究及预测模型构建[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(1): 72-77.
- [7] 曲天宇,葛一涵,赵毅. 乳腺癌患者新辅助化疗后病理完全缓解的相关影响因素分析及列线图预测模型的构建[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(4): 590-594.
- [8] 姚凡,金锋.《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南 2018. V1》外科问题解读[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(11): 1281-1284.
- [9] Loibl S, Treue D, Budeczies J, et al. Mutational diversity and therapy response in breast cancer—a sequencing analysis in the neoadjuvant GeparSepto trial[J]. Clinical Cancer Research, 2019, 25(13): 3986-3995.
- [10] Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual; Breast Cancer[J]. Annals of Surgical Oncology, 2018, 25(7): 1783-1785.
- [11] 艾勇彪,黄军,章书铭,等. 影响青年乳腺癌患者新辅助化疗后病理完全缓解和预后的病理因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(10): 1781-1786.

(下转第 136 页)