

基于超声参数变化的临床—超声融合模型对三阴性乳腺癌新辅助化疗反应的早期预测研究

张 旻,王继华,张立春

(黑龙江省齐齐哈尔市第一医院超声科,黑龙江 齐齐哈尔 161000)

[摘要] 目的 整合超声参数变化与临床常规指标构建三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)新辅助化疗后病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的临床-影像列线图模型,并加以验证。方法 选取2021年9月—2023年1月黑龙江省齐齐哈尔市第一医院收治的207例TNBC患者作为建模集,根据新辅助化疗后是否获得pCR分为pCR组(72例)、非pCR组(135例)。另选2023年2月—2023年5月的90例患者作为验证集进行前瞻性队列验证。比较pCR组与非pCR组基线资料、超声、程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)的综合阳性(combined positive score, CPS)评分、胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)。采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析筛选TNBC新辅助化疗后pCR的预变量,进一步采用多因素Logistic分析确定TNBC新辅助化疗后pCR的预测因子,构建预测模型并验证其临床实用性。结果 pCR组T分期分布优于非pCR组、淋巴结转移占比低于非pCR组,ΔD(新辅助化疗2个周期后肿瘤长径变化率)、ΔS(新辅助化疗2个周期后淋巴结大小变化率)、CPS评分、IGF-1R阳性患者占比、中高分化患者占比高于非pCR组,细胞核增殖相关抗原67(nuclear-associated antigen 67, Ki-67)低于非pCR组($P<0.05$);ΔS(OR=0.664, 95%CI: 0.452~0.974)、ΔD(OR=0.507, 95%CI: 0.319~0.806)、IGF-1R(OR=0.543, 95%CI: 0.380~0.775)、CPS评分(OR=0.485, 95%CI: 0.276~0.853)是TNBC新辅助化疗后pCR的预测因子($P<0.05$);基于此构建的TNBC新辅助化疗后pCR预测模型一致性指数为0.803;该模型在建模集和验证集中的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.803(95%CI: 0.744~0.863)、0.844(95%CI: 0.764~0.924);校准曲线及临床决策分析曲线显示,该模型在建模集和验证集中均具有优秀的预测能力及良好的临床实用性,且该模型在不同化疗方案及TNM分期亚组中的预测效能保持稳定。结论 ΔS、ΔD、IGF-1R、CPS评分是TNBC新辅助化疗后pCR的预测因子,基于此所建立的预测模型区分度、校准性均较高,且具有良好的预测效能及临床实用性,可为临床筛选新辅助化疗获益人群提供参考。

[关键词] 三阴性乳腺癌;新辅助化疗;超声;预测模型 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.04.004

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** AA **[文章编号]** 1007-3205(2026)04-0395-08

Early prediction of neoadjuvant chemotherapy response in triple-negative breast cancer based on clinical-ultrasound fusion model of ultrasound parameter changes

ZHANG Yang, WANG Ji-hua, ZHANG Li-chun

(Department of Ultrasound, the First Hospital of Qiqihar City, Heilongjiang Province, Qiqihar 161000, China)

[Abstract] **Objective** To construct and verify a clinical-imaging nomogram model of pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast neoplasms (TNBC) by integrating the changes of ultrasound parameters and routine clinical parameters. **Methods** A total of 207 TNBC patients admitted to the First Hospital of Qiqihar City from September 2021 to January 2023 were selected as the modeling set. According to whether pCR was obtained after neoadjuvant chemotherapy, they were divided into pCR group ($n=72$) and non-pCR group ($n=135$). Another 90 patients treated from February 2023 to May 2023 were selected as the validation set for prospective cohort validation. Baseline data, ultrasound, combined positive score (CPS) of

[收稿日期] 2025-12-22

[基金项目] 齐齐哈尔市科技计划创新激励项目(CSFGG-2023006)

[作者简介] 张旻(1989-),男,黑龙江齐齐哈尔人,黑龙江省齐齐哈尔市第一医院医师,医学学士,从事超声诊断及介入治疗研究。



programmed death ligand 1 (PD-L1) and insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) were compared between pCR group and non-pCR group. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis was used to screen the pre-variables of pCR after neoadjuvant chemotherapy for TNBC. Multivariate Logistic regression analysis was used to determine the predictors of pCR after neoadjuvant chemotherapy for TNBC, the prediction model was constructed and its clinical practicability was verified. **Results** The distribution of T stage in pCR group was better than that in non-pCR group, and the proportion of lymph node metastasis was lower than that in non-pCR group; ΔD (the change rate of tumor length after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy), ΔS (the change rate of lymph node size after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy), CPS score, the proportion of IGF-1R positive patients and the proportion of patients with moderate and high differentiation were higher than those in non-pCR group, while nuclear-associated antigen 67 (Ki-67) was lower than that in non-pCR group ($P < 0.05$). ΔS (OR=0.664, 95%CI: 0.452—0.974), ΔD (OR=0.507, 95%CI: 0.319—0.806), IGF-1R (OR=0.543, 95%CI: 0.380—0.775), and CPS score (OR=0.485, 95%CI: 0.276—0.853) were predictors of pCR after neoadjuvant chemotherapy for TNBC ($P < 0.05$). The consistency index of the pCR prediction model for TNBC after neoadjuvant chemotherapy, constructed based on this, was 0.803. The area under the curve (AUC) of the model in the modeling set and validation set was 0.803 (95%CI: 0.744—0.863) and 0.844 (95%CI: 0.764—0.924), respectively. The calibration curve and clinical decision analysis curve showed that the model had excellent predictive ability and good clinical practicability in both the modeling set and the validation set, and the predictive efficacy of the model in different chemotherapy regimens and TNM staging subgroups remained stable. **Conclusion** ΔS , ΔD , IGF-1R, and CPS score are predictors for pCR after neoadjuvant chemotherapy for TNBC. The predictive model established based on these factors has high discrimination and calibration, as well as good predictive efficacy and clinical applicability, and can provide a reference for clinical screening of patients who may benefit from neoadjuvant chemotherapy.

[Key words] triple negative breast neoplasms; neoadjuvant chemotherapy; ultrasound; prediction model

三阴性乳腺癌 (triple negative breast neoplasms, TNBC) 具有瘤体较大、易发生远处转移、肿瘤侵袭性强等特点, 相较于其他亚型, 其进展更快, 远处/局部复发风险更高, 预后质量更差^[1-2]。而术前新辅助化疗可达到降低临床分期、增加手术机会的目的^[3-5]。有研究^[6-7]显示, 新辅助化疗后获得病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 的乳腺癌患者可显著延长总生存期、无病生存期。但大部分 TNBC 患者在接受新辅助化疗后仍无法达到 pCR 的治疗效果^[8]。因此, 积极探寻能有效预测 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 治疗效果的预测因子, 构建预测模型, 对指导该类患者初始治疗方案的制定、选择及预后生存期的改善具有重大意义。目前, 临床关于 pCR 的研究多是基于临床治疗方案、病理特征等信息探寻相关影响因素, 存在一定局限性^[8-9]。多项研究^[10-11]显示, 胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)、程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 的综合阳性 (combined positive score, CPS) 评分与乳腺癌患者治疗后的疗效及预后密切相关, 其中 IGF-1R 是一种跨膜酪氨酸激酶, 其表达异常可能会导致肿瘤增殖、转移; CPS 评分是预测程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体抑制

剂治疗 TNBC 患者获益的重要评估依据。另有研究^[12]表明, 新辅助化疗前乳腺癌 D (病灶长径)、S (淋巴结短径) 变化率可早期预测肿瘤化疗反应的情况, 但上述参数非独立预测因子。因此, 本研究创新性融合了超声、CPS 评分、IGF-1R 构建 TNBC 新辅助化疗后 pCR 的预测模型, 并探讨了该预测模型的临床价值, 以期为临床早期识别新辅助化疗后 pCR 人群提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2021 年 9 月—2023 年 1 月黑龙江省齐齐哈尔市第一医院收治的 TNBC 患者 207 例作为建模集。纳入标准: 均符合 TNBC 诊断标准^[13], 且经组织病理检查确诊; 均经针吸活检、电子计算机断层扫描、磁共振成像检查确诊无远处转移; 年龄 > 18 岁; 卡氏评分 > 70 分; 均为局部晚期 (TNM 分期: II 期~III 期); 预计生存周期 > 6 个月; 无化疗禁忌证, 均接受新辅助化疗 [TAC (紫杉类+蒽环类+环磷酰胺) 或 TP (紫杉类+铂类) 方案] 治疗; 患者均签署知情同意书。排除标准: 伴其他恶性肿瘤; 不能耐受化疗治疗者; 临床病理资料不完整者。另选 2023 年 2 月—2023 年 5 月 TNBC 患者 90 例作为验证集进行前瞻性队列验证。

本研究获得黑龙江省齐齐哈尔市第一医院医学伦理委员会审核批准（批准文号：20213007）。

1.2 数据收集 采用统一制定的病历信息登记表收集患者临床资料，包括年龄、体重指数（body mass index, BMI）（BMI=体重/身高²）、是否绝经（定义：由卵巢卵泡功能丧失而引起月经永久终止，连续停经>12个月，且无其他生理原因或明显病理）等一般资料；T分期（T1、T2、T3、T4）、有无淋巴结转移^[14]、分化程度（低分化、中高分化）、化疗方案[TAC（紫杉类+蒽环类+环磷酰胺）、TP（紫杉类+铂类）]等病理相关资料； ΔD （新辅助化疗2个周期后肿瘤长径变化率）、 ΔS （新辅助化疗2个周期后淋巴结大小变化率）等影像学资料及CPS评分、IGF-1R（阳性、阴性）、细胞核增殖相关抗原67（nuclear-associated antigen 67, Ki-67）等病理标志物数据。

1.3 评估与诊断方法 pCR评估^[15]：新辅助化疗后，乳腺癌原发病灶、腋窝淋巴结手术标本病理检查均无残留的浸润性肿瘤病灶即为pCR。根据新辅助化疗后是否获得pCR分为pCR组、非pCR组。注：原则上化疗6周期后进行手术治疗，但对于治疗过程中出现疾病进展、无法耐受化疗毒副作用者经多学科团队评估后可提前终止化疗进行手术治疗，本研究以患者最终的病理检查结果作为pCR判定的金标准。

T分期标准^[14]：T1期，原发肿瘤 ≤ 2 cm；T2期，原发肿瘤2~5 cm；T3期，原发肿瘤>5 cm；T4期，原发肿瘤任意大小。

分化程度^[13]：根据诺丁汉组织学分级系统划分，评估内容涉及腺管形成比例、细胞核多形性、核分裂象计数3个方面，单项计分1~3分，总分9分，其中G1高分化为3~5分，G2中分化为6~7分，G3低分化为8~9分。

1.4 病理组织检测方法 留取化疗前穿刺标本，均予以免疫组织化学染色，经专科病理科医师读片。

①Ki-67指数：随机选取5个高倍（ $\times 400$ ）视野，计数细胞>500个，经免疫组织化学染色后，胞核内见棕黄色颗粒为Ki-67阳性，计算阳性细胞占比的平均值作为Ki-67指数。②IGF-1R采用S-P免疫组织化法检测，切片经脱蜡、抗原修复、阻断及封闭后，按说明书操作步骤加入IGF-1R抗体，进行一抗（4℃过夜）、二抗及DAB显色。显微镜下IGF-1R呈深棕色颗粒的阳性细胞数在1%及以上即为阳性表达。

③CPS：采用免疫组织化学PD-L1法检测，操作方法参照文献^[16]。CPS=（PD-L1染色阳性细胞+其相关免疫细胞）/健活肿瘤细胞数 $\times 100$ （%）。注：相关免疫细胞为巨噬细胞、淋巴细胞。

1.5 影像学检查 分别于新辅助化疗前1周及新辅助化疗2个周期后对患者乳腺、腋窝进行超声检查，记录乳腺癌D（病灶长径）、S（淋巴结短径），计算 ΔD 、 ΔS 。 ΔD =（新辅助化疗前D-新辅助化疗2个周期后D）/新辅助化疗前D $\times 100$ %。 ΔS =（新辅助化疗前S-新辅助化疗2个周期后S）/新辅助化疗前S $\times 100$ %。选择新辅助化疗2个周期后作为早期疗效评估时间点的依据：有效的化疗方案通常可在1~2个周期内于药物敏感肿瘤中引发显著的形态学改变，此时进行超声评估既能捕捉到早期的治疗反应，又为临床调整治疗方案提供了及时的决策窗口。注：多病灶测量最大肿块D，选取经穿刺活检病理证实为转移淋巴结，且最大的淋巴结测量S。超声检查由2名高年资（工作年限>10年）的主治医师协同完成，测量者间的一致性采用组内相关系数评价，D、S测量的组内相关系数均>0.75，一致性良好。

1.6 统计学方法 应用SPSS 22.0统计软件分析数据。计数资料以例数（%）表示，比较采用 χ^2 检验，等级资料比较采用秩和检验；正态分布的计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，比较采用 t 检验；采用单因素与最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator, LASSO）筛选TNBC新辅助化疗后pCR的预变量，进一步采用Logistic回归分析确定TNBC新辅助化疗后pCR的预测因子，应用R3.4.5软件、RMS程序构建列线图预测模型，绘制受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC），计算曲线下面积（area under the curve, AUC）评估模型的区分度；绘制校准曲线、临床决策分析曲线对该模型在建模集和验证集中的预测价值及临床实用性进行评价。不同亚组（如化疗方案、不同TNM分期）间AUC比较采用DeLong检验，计算一致性指数，采用Hosmer-Lemeshow检验进一步评估模型的预测准确性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建模集与验证集的基线资料、超声、CPS评分、IGF-1R比较 建模集与验证集的年龄、BMI、绝经情况、T分期、淋巴结转移、分化程度、化疗方

案、Ki-67指数、超声参数、CPS评分、IGF-1R比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表1。

表1 建模集与验证集的基线资料、超声、CPS评分、IGF-1R比较

Table 1 Comparison of baseline data, ultrasound, CPS score, and IGF-1R between the modeling set and the validation set

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	绝经(例数,%)		T分期(例数,%)			
			是	否	T1	T2	T3	T4
建模集	207	50.13±13.52	88(42.51)	119(57.49)	12(5.80)	55(26.57)	129(62.32)	11(5.31)
验证集	90	48.99±12.60	44(48.89)	46(51.11)	7(7.78)	26(28.89)	55(61.11)	2(2.22)
$t/\chi^2/U$ 值		0.681	1.033		0.899			
P值		0.496	0.309		0.369			

组别	例数	淋巴结转移(例数,%)		分化程度(例数,%)		化疗方案(例数,%)		BMI($\bar{x}\pm s$)
		有	无	低分化	中高分化	TAC	TP	
建模集	207	114(55.07)	93(44.93)	103(49.76)	104(50.24)	114(55.07)	93(44.93)	23.73±1.27
验证集	90	52(57.78)	38(42.22)	40(44.44)	50(55.56)	43(47.78)	47(52.22)	23.56±1.18
$t/\chi^2/U$ 值		0.186		0.710		1.340		1.083
P值		0.666		0.400		0.247		0.280

组别	例数	Ki-67指数($\bar{x}\pm s$)	CPS评分($\bar{x}\pm s$,分)	超声 ΔD ($\bar{x}\pm s$)	超声 ΔS ($\bar{x}\pm s$)	IGF-1R(例数,%)	
						阳性	阴性
建模集	207	34.69±11.08	14.04±4.67	26.67±8.59	27.03±9.00	100(48.31)	107(51.69)
验证集	90	32.50±10.74	13.75±4.59	25.51±7.93	28.66±8.72	48(53.33)	42(46.67)
$t/\chi^2/U$ 值		1.580	0.494	1.094	1.448	0.633	
P值		0.115	0.621	0.275	0.149	0.426	

2.2 建模集中pCR组、非pCR组的基线资料、超声、CPS评分、IGF-1R比较 pCR组T分期分布优于非pCR组，淋巴结转移占比低于非pCR组， ΔD 、 ΔS 、CPS评分、IGF-1R阳性患者占比、中高分化患者占比高于非pCR组，Ki-67低于非pCR组 ($P<0.05$)。见表2。

表2 建模集中pCR组、非pCR组的基线资料、超声、CPS评分、IGF-1R比较

Table 2 Comparison of baseline data, ultrasound, CPS score and IGF-1R between pCR group and non-pCR group in the modeling set

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$)	绝经(例数,%)		淋巴结转移(例数,%)	
				否	是	无	有
pCR组	72	48.96±12.14	23.81±1.05	43(59.72)	29(40.28)	46(63.89)	26(36.11)
非pCR组	135	50.75±10.19	23.68±1.13	76(56.30)	59(43.70)	47(34.81)	88(65.19)
$t/\chi^2/U$ 值		1.125	0.808	0.226		16.042	
P值		0.262	0.420	0.635		<0.001	

组别	例数	分化程度(例数,%)		化疗方案(例数,%)		Ki-67($\bar{x}\pm s$)	CPS评分($\bar{x}\pm s$,分)	IGF-1R(例数,%)	
		低分化	中高分化	TAC	TP			阳性	阴性
pCR组	72	25(34.72)	47(65.28)	38(52.78)	34(47.22)	30.57±10.18	18.45±5.83	44(61.11)	28(38.89)
非pCR组	135	83(61.48)	52(38.52)	76(56.30)	59(43.70)	36.89±11.50	11.69±3.74	56(41.48)	79(41.48)
$t/\chi^2/U$ 值		13.475		0.235		3.915	10.129	7.246	
P值		<0.001		0.628		<0.001	<0.001	0.007	

组别	例数	T分期(例数,%)				超声 ΔD ($\bar{x}\pm s$)	超声 ΔS ($\bar{x}\pm s$)
		T1期	T2期	T3期	T4期		
pCR组	72	9(12.50)	25(34.72)	37(51.39)	1(1.39)	35.98±10.25	33.02±9.79
非pCR组	135	3(2.22)	30(22.22)	92(68.15)	10(7.41)	21.70±7.22	23.84±7.91
$t/\chi^2/U$ 值		3.281				11.657	7.308
P值		0.001				<0.001	<0.001

2.3 TNBC新辅助化疗后pCR特征变量的筛选 采用LASSO回归分析筛选TNBC新辅助化疗后pCR的特征变量，以TNBC新辅助化疗后pCR情况为因变量 (pCR=0, 非pCR=1)，当模型误差最小时，选出4个TNBC新辅助化疗后pCR的特征变量，即 ΔS 、 ΔD 、IGF-1R、CPS评分，见图1。

进一步的多因素分析显示， ΔS 、 ΔD 、IGF-1R、CPS评分是TNBC新辅助化疗后pCR情况的相关影响因素 ($P < 0.05$)。见表3。

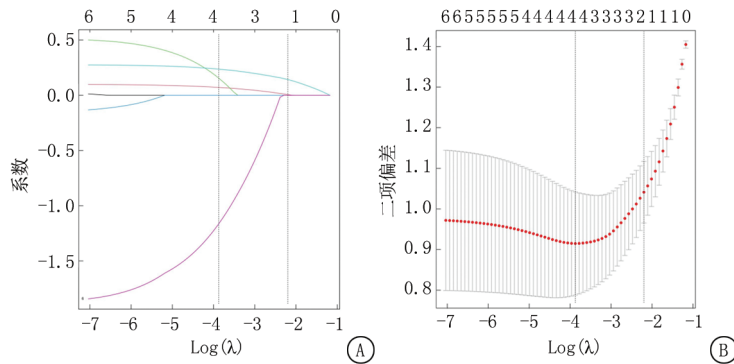


图1 LASSO回归分析

A. 随着惩罚系数 λ 变化,纳入的影响因素的系数变化图;B. 最佳惩罚系数 λ 的确定

Figure 1 LASSO regression analysis

表3 TNBC新辅助化疗后pCR的多因素Logistic回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of pCR after neoadjuvant chemotherapy for TNBC

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
ΔS	-0.410	0.164	6.250	0.012	0.664	0.481~0.915
ΔD	-0.679	0.158	18.468	<0.001	0.507	0.372~0.691
IGF-1R	-0.611	0.171	12.767	<0.001	0.543	0.388~0.759
CPS评分	-0.723	0.149	23.545	<0.001	0.485	0.362~0.650
常数项	8.258	0.082	15.204	<0.001	—	—

2.4 预测模型的建立 基于 ΔS 、 ΔD 、IGF-1R、CPS评分绘制TNBC新辅助化疗后pCR的预测模型 (pCR=0, 非pCR=1), 随着 ΔS 、 ΔD 、CPS评

分增加, 非pCR概率逐渐降低; IGF-1R阳性会降低非pCR概率, 该模型的一致性指数为0.803。见图2。

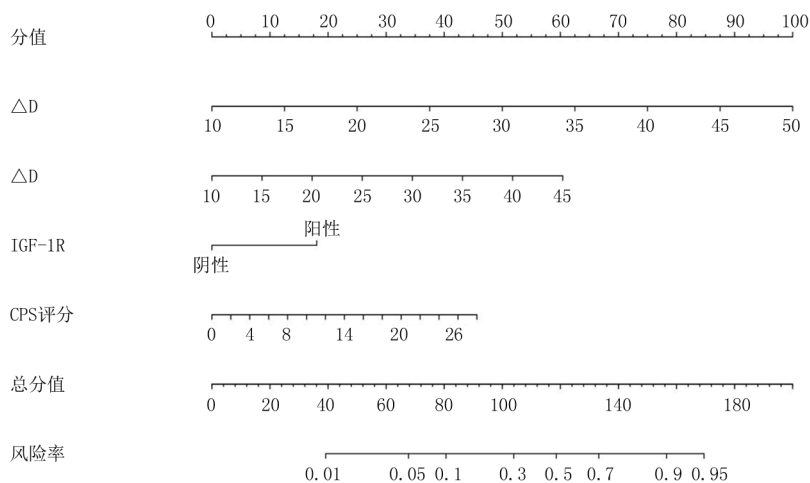


图2 预测模型的建立

Figure 2 Construction of prediction model

2.5 预测模型的评价 在建模集和验证集中, 所建立预测模型的AUC、敏感度、特异度、最佳截断值分别为0.844 (95%CI: 0.744~0.863)、79.26%、80.56%、0.59; 0.803 (95%CI: 0.764~0.924)、79.31%、78.13%、0.60 (均 $P < 0.001$), 见图3, 提示模型具有良好的区分度。

在2个数据集中, 校准曲线显示进行了偏差校正, 并呈现出与理想直线类似的曲线, 见图4, 表明预测的新辅助化疗结局与观察到的新辅助化疗结局之间存在良好的一致性。临床决策分析曲线显示, 所建立预测模型在建模集和验证集均具有正向的净获益, 见图5。不同化疗方案及TNM分期下模

型预测效能分析仍保持稳定, 见表4、表5。

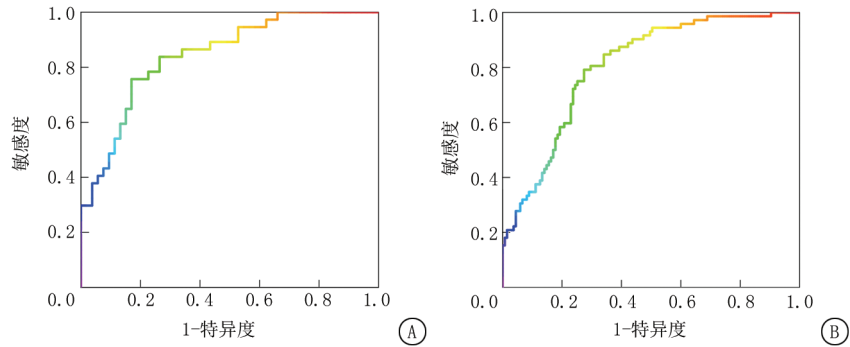


图3 建模集和验证集预测模型的ROC曲线

A. 建模集; B. 验证集

Figure 3 ROC curves of the training and validation sets

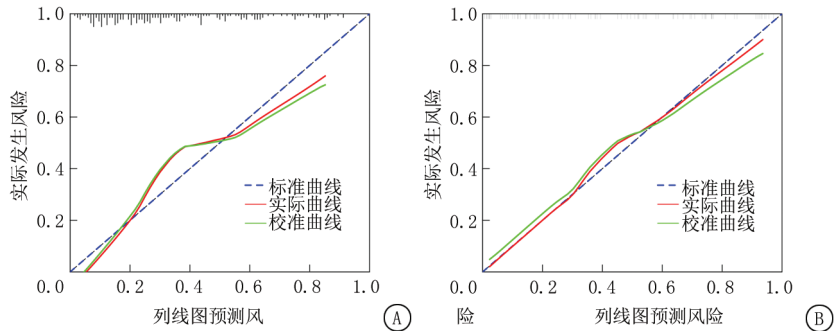


图4 建模集和验证集的校准曲线

A. 建模集; B. 验证集

Figure 4 Calibration curve of the training and validation sets

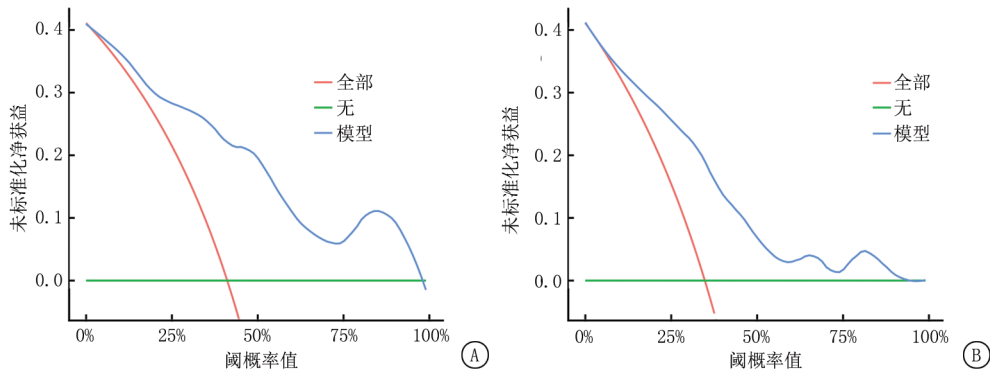


图5 临床决策分析曲线

A. 建模集; B. 验证集

Figure 5 Clinical decision analysis curve

3 讨论

ΔS 为新辅助化疗2个周期后淋巴结大小变化率, ΔD 为新辅助化疗2个周期后肿瘤长径变化率, 大量研究^[17-19]表明, 通过测量治疗前后肿瘤的长径、淋巴结大小变化可以评估实体瘤化疗后的治疗效果。本研究结果显示, pCR组患者的 ΔD 、 ΔS 高于非pCR组, 与李娜等^[12]研究结果相符, 均提示 ΔD 、 ΔS 与TNBC新辅助化疗后pCR密切相关。

本研究显示, ΔS 、 ΔD 均为TNBC新辅助化疗后pCR预测因素, 进一步验证了 ΔS 、 ΔD 可对TNBC新辅助化疗后pCR具有一定预测价值。且已有研究^[20-21]证实, 超声技术在乳腺癌患者新辅助化疗早期阶段能初步预测其治疗的效果。但需要注意超声测量D、S时容易受新辅助化疗期间肿瘤性质变化的影响, 可能会影响测量所得值的准确性。由此可知, 仅通过 ΔS 、 ΔD 来预测pCR价值有限。

本研究还发现, IGF-1R、CPS评分亦是

表4 不同化疗方案下模型预测效能比较

Table 4 Comparison of model prediction efficacy under different chemotherapy regimens

评估指标	例数	AUC	95%CI	敏感度	特异度	最佳截断值	P值	一致性指数	P值	临床决策净获益范围(%)
建模集	207						0.560*			
TAC方案	114	0.822	0.708~0.874	80.26	78.95	0.57		0.785	0.342 [#]	12~35
TP方案	93	0.815	0.726~0.904	79.66	76.47	0.59		0.809	0.417 [#]	14~38
验证集	90						0.675*			
TAC方案	43	0.832	0.715~0.949	87.50	76.47	0.61		0.827	0.298 [#]	13~36
TP方案	47	0.857	0.753~0.961	88.46	86.67	0.60		0.848	0.376 [#]	15~39

*TAC方案 vs. TP方案, Delong 检验 [#]Hosmer-Lemeshow 检验

表5 不同TNM分期下模型预测效能比较

Table 5 Comparison of model prediction efficacy under different TNM stages

变量	例数	AUC	95%CI	敏感度	特异度	最佳截断值	P值	一致性指数	P值	临床决策净获益范围(%)
建模集	207						0.488*			
TNM分期Ⅱ期	77	0.826	0.735~0.917	83.45	79.21	0.56		0.819	0.453 [#]	16~39
TNM分期Ⅲ期	130	0.834	0.718~0.860	80.69	77.58	0.59		0.783	0.386 [#]	11~34
验证集	90						0.602*			
TNM分期Ⅱ期	33	0.864	0.752~0.976	87.89	81.76	0.62		0.856	0.285 [#]	17~40
TNM分期Ⅲ期	57	0.831	0.740~0.922	84.21	78.94	0.61		0.823	0.339 [#]	12~35

*TAC方案 vs. TP方案, Delong 检验 [#]Hosmer-Lemeshow 检验

TNBC新辅助化疗后pCR的重要影响因素。传统上, IGF-1R因其促进细胞增殖及抑制凋亡的功能, 在多种癌症中被视为癌基因、治疗抵抗标志物^[22]。然而, 本研究与赵婕等^[23]研究均发现, 在TNBC这一特定亚型中, IGF-1R阳性表达患者对新辅助化疗药物更为敏感, 使患者更易获得pCR。由此推测, IGF-1R可能与TNBC中特定的基因突变或通路存在复杂交互作用, 在此背景下, 其激活可能会导致肿瘤细胞对代谢应激的适应性降低, 当使用化疗药物时, 这类细胞无法快速重塑其代谢状态更易发生凋亡, 进而增强了对化疗药物的全面应答。但支持这一结论的文献证据相对有限, 仍需研究进一步深入探讨。CPS评分是PD-L1的综合阳性评分, 以CPS评分 ≥ 1 为PD-L1阳性, PD-L1具有负向免疫调节作用, 其过度表达会诱导癌抗原T细胞凋亡造成肿瘤细胞免疫逃逸, 进而增加淋巴结转移风险^[24-25]。周思成等^[11]研究中也表明, TNBC患者CPS评分为阳性时对接受新辅助化疗后pCR具有预测价值。

基于 ΔS 、 ΔD 、IGF-1R、CPS评分所构建的TNBC新辅助化疗后pCR预测模型的预测性能较高, 且在建模集和验证集中均具有较高的区分度、校准度、预测价值及良好的临床实用性。另外, 本研究发现, 该预测模型在不同临床背景(不同化疗方案及TNM分期)的TNBC患者中均具有可

靠的适用性, 有望成为指导广泛TNBC人群进行早期疗效评估与治疗决策的通用工具。本研究所构建预测模型的核心优势在于创新性纳入第2个周期结束后即可获取的 ΔS 、 ΔD , 实现了真正的早期预测, 为方案调整提供了关键决策窗口。更重要的是, 其与基线状态的IGF-1R、CPS评分形成互补, 实现了动态影像反应与静态分子特征的早期融合。临床实践中, 医生可据此综合判断TNBC患者新辅助化疗后非pCR的风险概率, 及时调整治疗方案。例如: 患者出现显著 ΔS 、 ΔD 缩小, 且化疗前IGF-1R呈阳性、高CPS评分时, 其达到pCR的概率显著增加, 可坚持使用目前的治疗方案。反之, 则提示需尽早调整治疗方案或采取强化方案。

尽管模型表现良好, 但仍存在若干局限性: ①模型在验证集中的AUC略高于建模集, 这可能与验证集样本量较小、建模集与验证集按时间划分组间存在数据分布存在潜在选择偏倚等因素有关; ②研究作为单中心研究, 建模集与验证集样本均来源于同一家医院, 可能导致选择偏倚、技术偏倚, 影响模型的普适性。未来研究需开展多中心、大样本前瞻性研究进行模型验证, 以进一步提高模型预测的可靠性、准确性, 最终实现个体化精准治疗。

综上所述, TNBC新辅助化疗后pCR的预测

因子为 ΔS 、 ΔD 、IGF-1R、CPS 评分，基于此所构建的预测模型具有优秀的区分度、准确度、预测能力及良好的临床实用性，可为临床 TNBC 治疗决策提供参考。

[参考文献]

- [1] Adrada BE, Moseley TW, Kapoor MM, et al. Triple-negative breast cancer: Histopathologic features, genomics, and treatment[J]. *Radiographics*, 2023, 43(10):e230034.
- [2] Li S, Li Y, Wei W, et al. Dynamic ctDNA tracking stratifies relapse risk for triple negative breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2786.
- [3] Aldrich J, Canning M, Bhave M. Monitoring of triple negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Clin Breast Cancer*, 2023, 23(8):832-834.
- [4] Dent R, Cortés J, Pusztai L, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy/adjuvant pembrolizumab for early-stage triple-negative breast cancer: Quality-of-life results from the randomized KEYNOTE-522 study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2024, 116(10):1654-1663.
- [5] Wu J, Yan X, Fang J, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: An updated systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2025, 104(40):e44740.
- [6] Shepherd JH, Ballman K, Polley MC, et al. Calgb 40603(alliance): Long-term outcomes and genomic correlates of response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin and bevacizumab in triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(12):1323-1334.
- [7] Villacampa G, Navarro V, Matikas A, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy in early breast cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(10):1331-1341.
- [8] 段帅, 地力木拉提·艾斯木吐拉, 王海燕, 等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的影响因素[J]. *中国临床研究*, 2024, 37(3):354-358.
- [9] 杨柳, 季福庆, 张明坤, 等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解的影响因素及预测模型构建[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(8):855-860.
- [10] 张森, 毛泽春, 吴正治, 等. IGF-1 系统及其基因多态性在乳腺癌防治中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(19):3626-3629.
- [11] 周思成, 梁丽, 李东, 等. 早期三阴性乳腺癌 CPS、TILs 水平及其对新辅助治疗疗效预测价值研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(3):335-340, 345.
- [12] 李娜, 钱雨, 齐修竹, 等. 超声联合 Ki-67 早期预测三阴性乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解的临床价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2023, 32(12):1070-1075.
- [13] Uematsu T, Nakashima K, Kikuchi M, et al. The Japanese breast cancer society clinical practice guidelines for breast cancer screening and diagnosis, 2018 edition [J]. *Breast Cancer*, 2020, 27(1):17-24.
- [14] Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth edition of the AJCC cancer staging manual: Breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7):1783-1785.
- [15] 赵萌, 步宏. 乳腺癌新辅助治疗病理反应的标准化[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2023, 39(8):900-903.
- [16] 国家病理质控中心, 中华医学会病理学分会, 中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会. 实体肿瘤 PD-L1 免疫组织化学检测专家共识(2021 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(7): 710-718.
- [17] Gui Z, Wang Z, Xiang J, et al. Incidental T1 stage medullary thyroid carcinoma: The effect of tumour diameter on prognosis and therapeutic implications[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2022, 97(3):355-362.
- [18] Sugimura K, Miyata H, Kanemura T, et al. Clinical impact of metastatic lymph node size on therapeutic effect and prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma who underwent preoperative chemotherapy followed by esophagectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(7):4193-4202.
- [19] Sugimura K, Miyata H, Kanemura T, et al. ASO author reflections: Clinical impact of metastatic lymph node size on therapeutic effect and prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma who underwent preoperative chemotherapy followed by esophagectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(7):4203-4204.
- [20] Wang XD, Jiang W, Wu W, et al. The value of ultrasonic elastography combined with serum ATF5 in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Am J Ther*, 2020, 28(4):e509-e511.
- [21] 吴佳芮, 黄晓玲. 超声新技术在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的应用进展[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2022, 20(1):92-95.
- [22] 张静, 潘燕. 靶向胰岛素样生长因子系统抗肿瘤治疗的研究进展[J]. *中国合理用药探索*, 2024, 21(3):20-28.
- [23] 赵婕, 王芳, 陈萍, 等. 雄激素受体、胰岛素生长受体 1 表达与三阴性乳腺癌的靶向治疗疗效及预后的相关性研究[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(4):664-667.
- [24] Tomioka N, Hatanaka KC, Okuyama D, et al. Programmed death ligand 1-positive immune cells in primary tumor or metastatic axillary lymph nodes can predict prognosis of triple-negative breast cancer even when present at < 1% in the tumor region[J]. *Breast Cancer*, 2023, 30(3):497-505.
- [25] 杨林. SBEM 与 PD-L1 在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义 [D]. 承德:承德医学院, 2022.

(本文编辑:王聪)