

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.010

ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后疗效影响因素及预测模型构建

张华¹, 谢淑蕊¹, 侯凤倩², 王菲³, 史建飞⁴(1. 河北医科大学第四医院 感染性疾病科, 河北 石家庄 050000; 2. 河北医科大学第四医院 急诊科, 河北 石家庄 050000; 3. 河北医科大学第四医院 儿科, 河北 石家庄 050000; 4. 河北医科大学第四医院 消化内科, 河北 石家庄 050000)

[摘要] **目的:** 探究雌激素受体(ER)阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后病理完全缓解(pCR)的疗效影响因素, 构建并验证预测模型。 **方法:** 回顾性选取2020年1月至2024年1月河北医科大学第四医院收治的715例接受新辅助内分泌治疗及手术治疗的ER阳性乳腺癌患者, 根据术后病理结果分为pCR组(72例)和未达pCR组(643例)。按7:3比例随机分为训练集和测试集, 收集患者临床病理资料及实验室指标。通过单因素和多因素Logistic回归分析筛选未达pCR的独立危险因素, 并构建预测模型。利用训练集和测试集的受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线及决策曲线分析(DCA)评估模型性能。 **结果:** 训练集与测试集患者临床资料比较无显著差异。训练集中, pCR组与未达pCR组在肿瘤增殖标志蛋白Ki-67指数、治疗前血清癌抗原15-3(CA15-3)水平、治疗前雌激素受体1(ESR1)基因突变状态、治疗前miR-1-3p表达水平、治疗前性别决定区Y框蛋白9(SOX9)表达水平、临床分期、淋巴结转移等方面存在差异($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, Ki-67指数、治疗前血清CA15-3水平、治疗前ESR1基因突变状态、治疗前miR-1-3p表达水平、临床分期为ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达pCR的独立影响因素($P < 0.05$)。基于上述因素构建列线图预测模型, 并通过ROC曲线、校准曲线及DCA验证模型具有较好的区分度、预测准确性和临床实用性。 **结论:** 基于Ki-67指数、血清CA15-3水平、ESR1基因突变状态等因素构建的列线图预测模型, 对ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达到pCR风险具有良好预测效能, 可为临床决策提供参考。

[关键词] 乳腺癌; 雌激素受体; 内分泌治疗; 疗效; 列线图预测模型

[中图分类号] R737.9; R318; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026) 05-0554-09

Factors influencing treatment outcomes and the construction of a prediction model following neoadjuvant endocrine therapy in patients with ER-positive breast cancer

ZHANG Hua¹, XIE Shurui¹, HOU Fengqian², WANG Fei³, SHI Jianfei⁴ (1. Department of Infectious Diseases, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 2. Department of Emergency, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 3. Department of Pediatrics, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 4. Department of Gastroenterology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the factors influencing pathologic complete response (pCR) following neoadjuvant endocrine therapy in patients with estrogen receptor (ER)-positive breast cancer and to develop and validate a predictive model. **Methods:** A retrospective study was conducted on 715 patients with ER-positive breast cancer who received neoadjuvant endocrine therapy and surgical treatment at the Fourth Hospital of Hebei Medical University between January 2020 and January 2024. Based on postoperative pathological results, the patients were divided into a pCR group (72 cases) and a non-pCR group (643 cases). The cohort was randomly divided into a training set and a testing set in a 7:3 ratio, and clinicopathological and laboratory data were collected. Independent risk factors for failure to achieve pCR were identified using univariate and multivariate logistic regression analyses, and a predictive model was constructed. Model performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves, calibration curves, and decision curve analysis (DCA) for both the training and testing sets. **Results:** There were no significant differences in clinical data between patients in the training set and the test set. In the training set, there were significant differences between the pCR group and the non-pCR group in terms of the tumor proliferation marker protein Ki-67 index, pre-treatment serum cancer antigen 15-3 (CA15-3) levels, pre-treatment estrogen receptor 1 (ESR1) gene mutation status, pre-treatment miR-1-3p expression levels, pre-treatment SRY-box transcription factor 9 expression levels, clinical stage, and lymph node metastasis ($P <$

[基金项目] 2025年度河北省医学科学研究课题计划(20250102)

[作者简介] 张华, 女, 硕士

[通信作者] 史建飞(扫码获取作者通信方式)



0.05). Multivariate logistic regression analysis revealed that the Ki-67 index, pre-treatment serum CA15-3 levels, pre-treatment ESR1 mutation status, pre-treatment miR-1-3p expression levels, and clinical stage were independent influencing factors associated with failure to achieve pCR/non-pCR following neoadjuvant endocrine therapy in patients with ER-positive breast cancer ($P < 0.05$). A nomogram prediction model was constructed based on these factors, and validation using ROC curves, calibration curves, and DCA confirmed that the model possesses good discriminatory power, predictive accuracy, and clinical utility. **Conclusion:** The nomogram prediction model incorporating factors such as the Ki-67 index, serum CA15-3 levels, and ESR1 gene mutation status demonstrates good predictive performance for the risk of failing to achieve pCR following neoadjuvant endocrine therapy in patients with ER-positive breast cancer, and can serve as a reference for clinical decision-making.

[Key words] breast cancer; estrogen receptor (ER); endocrine therapy; treatment response; nomogram prediction model

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(5): 554-562. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.010]

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤之一,其中雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性亚型约占全部病例的70%^[1]。针对局部晚期患者,新辅助内分泌治疗已成为重要治疗手段,其在降低肿瘤分期、提高手术切除率的同时,也为评估药物敏感性及其制定个体化辅助治疗方案提供了重要窗口^[2-3]。然而,该疗法的病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率显著低于新辅助化疗的pCR率,多数患者难以达到pCR,即治疗后仍存在残留肿瘤病灶^[4-5]。因此,如何在治疗前精准识别未达pCR的高风险患者,避免无效治疗并延误手术时机,成为临床实践的关键挑战。现有研究^[6]已证实肿瘤增殖标志蛋白Ki-67指数、临床分期等传统指标与乳腺癌疗效相关,雌激素受体1(estrogen receptor 1, ESR1)基因突变、miR-1-3p表达等分子标志物亦提示其耐药^[7],而治疗前血清癌抗原(cancer antigen 15-3, CA15-3)作为反映肿瘤负荷的指标,其预后评估价值亦受到关注^[8]。然而,目前尚缺乏能够整合多维度信息以系统预测未达pCR风险的预测工具。为此,本研究通过回顾性分析接受新辅助内分泌治疗的ER阳性乳腺癌患者的临床病理与实验室数据,旨在系统筛选影响未达pCR的独立危险因素,构建综合性未达pCR风险预测模型,为临床治疗前识别高风险人群、优化个体化治疗策略提供量化依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本研究依据每个变量所需事件数(events per variable, EPV)进行估算,通过文献回顾、临床经验总结以及专家咨询,初步筛选并确定了7个可能影响患者预后的关键指标,这些指标涵盖了患者临床特征、病理特征以及治疗相关因素等多个方面。本研究以未达pCR(不良结局事件)为目标,预计事件发生率约为90%。为确保模型稳健性,需至少70个事件(7变量 \times 10 EPV),故估算所需总样本量至少为70/0.90=78例,然而,样本量过小,无法支持稳健的多因素分

析和列线图构建。考虑到临床实践中识别“pCR人群”同样具有重要价值,且pCR作为稀有事件(约10%)需要更大的总样本量才能收集到足够的事件数。按pCR事件估算:需pCR事件数70例(7变量 \times 10 EPV),总样本量至少为70/0.10=700例。最终纳入715例患者,满足要求。即回顾性选取2020年1月至2024年1月河北医科大学第四医院收治的715例接受新辅助内分泌治疗及手术治疗的ER阳性乳腺癌患者,采用计算机生成的随机数字序列,按7:3比例随机分为训练集($n=500$)和测试集($n=215$)。纳入标准:(1)经空心针穿刺活检组织病理学确诊为浸润性乳腺癌^[9];(2)免疫组织化学检测显示ER阳性($\geq 1\%$ 肿瘤细胞核染色);(3)临床分期为II A~IIIC期,且经评估适合接受新辅助内分泌治疗;(4)年龄 ≥ 18 岁;(5)于本院完成至少4个月的标准新辅助内分泌治疗;(6)资料完整。排除标准:(1)合并其他原发性恶性肿瘤;(2)新辅助治疗期间同时接受了化疗、靶向治疗或免疫治疗;(3)治疗前或治疗期间发生远处转移;(4)患有严重心、肝、肾功能不全等内分泌治疗禁忌证;(5)妊娠期或哺乳期乳腺癌;(6)存在认知障碍;(7)男性乳腺癌患者等。本研究方案经河北医科大学第四医院医学伦理委员会审查批准(伦理审批号:KY2024154)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

通过医院电子病历系统及病理数据库收集以下资料:(1)人口学及临床特征:年龄、绝经状态、体重指数(BMI)、合并糖尿病、高血压情况。(2)肿瘤临床病理特征:临床分期(II期/III期,依据病理报告确定)、组织学分级(1~2级/3级,依据病理报告确定)、治疗前肿瘤直径(通过乳腺超声或钼靶测量最大径)、淋巴结转移(通过超声引导下穿刺活检或手术病理确定)、HER2状态[通过免疫组织化学染色(immunohistochemistry staining, IHC)检测,依据IHC评分及荧光原位杂交结果确定]、Ki-67指数(以阳性细胞百分比表示)。(3)分子生物学标志物:治疗前血

清CA15-3水平(采用电化学发光法检测血清CA15-3水平)、治疗前ESR1基因突变状态(采集患者治疗前肿瘤组织样本,通过二代测序检测ESR1基因突变情况,重点关注已知与内分泌治疗耐药相关的热点突变位点,如Y537S、D538G等)、治疗前miR-1-3p表达水平(采集患者治疗前肿瘤组织样本,采用荧光实时定量聚合酶链式反应(quantitative real-time PCR, RT-qPCR)法检测miR-1-3p表达水平,以U6作为内参基因进行标准化,最终结果以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量)、治疗前性别决定区Y框蛋白9(SRY-box transcription factor 9, SOX9)表达水平[采集患者治疗前肿瘤组织样本,采用IHC检测SOX9蛋白表达水平,根据染色强度[0~3分,0分=无染色(完全阴性),1分=弱染色(浅黄色,仅可见),2分=中等染色(棕黄色,明显但不强),3分=强染色(深棕色,强烈阳性)]和阳性细胞比例(0~4分,0分=0%,1分=1%~25%,2分=26%~50%,3分=51%~75%,4分=76%~100%)进行评分,总分(染色强度评分+阳性细胞比例评分)为0~7分,分数越高表示SOX9表达水平越高]。(4)治疗相关参数:新辅助内分泌治疗方案(记录患者实际使用的药物及剂量)、治疗持续时间(记录患者从开始新辅助内分泌治疗到手术的时间间隔)。

1.2.2 新辅助内分泌治疗

新辅助内分泌治疗方案^[10]:口服来曲唑片(北京以岭生物工程技术有限公司,国药准字H20213680,规格2.5 mg × 30片),2.5 mg/次,1次/日,于早餐后服用。28 d为一个治疗周期,计划治疗4~6个周期。在每周周期结束时,采用乳腺超声(彩色多普勒超声诊断仪,美国GE公司,LOGIQ™E9 XDclear 2.0)进行再评估。对于病情稳定且未出现进展的患者,将持续完成全部6个周期治疗,继而安排手术治疗。

1.2.3 疗效评估

新辅助内分泌治疗的疗效依据术后手术标本的病理学检查结果进行判定。pCR:乳腺原发灶中无浸润性肿瘤细胞残留,允许存在导管原位癌,同时腋窝淋巴结无肿瘤转移^[11]。所有手术标本的病理评估均由两位高年资病理科医师采用双盲法进行复核确认,评估者间的一致性采用Kappa检验进行衡量,Kappa值为0.85。根据疗效,将患者分为pCR组($n = 72$)与未达pCR组($n = 643$)。

1.3 统计学处理

本研究所有统计分析均通过SPSS 26.0及R语言(4.2.1版)完成。经Kolmogorov-Smirnov检验,所有计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数(构成比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。

为识别影响pCR的独立影响因素,首先进行单因素分析,筛选出具有统计学意义($P < 0.05$)的变量,随后将其纳入多因素Logistic回归模型进行深入分析。基于多因素分析所确定的独立预测因子,利用R软件中的“rms”程序包构建可视化的列线图预测模型。为全面评估该预测模型的效能,依次采用以下方法:通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积(area under the curve, AUC),评价模型的区分能力;通过绘制校准曲线并进行Hosmer-Lemeshow拟合优度检验,评估预测概率与实际观察结果之间的一致性;通过决策曲线分析(decision curve analysis, DCA),量化模型在不同决策阈值下的临床净收益,以验证其实际应用价值。全部假设检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集与测试集临床资料均衡可比

训练集与测试集在年龄、BMI、绝经状态等各项临床特征上均无显著差异($P > 0.05$)。详见表1。

2.2 训练集pCR组和未达pCR组临床资料差异比较

训练集中pCR组与未达pCR组两组在临床分期、Ki-67指数、淋巴结转移、治疗前血清CA15-3水平、治疗前ESR1基因突变、治疗前miR-1-3p表达水平及SOX9表达水平等方面均存在显著差异(均 $P < 0.05$),而在其他指标上差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。

2.3 ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达pCR的独立影响因素分析

将术后病理结果设为因变量,将表2差异指标(临床分期、Ki-67指数、淋巴结转移、治疗前血清CA15-3水平、治疗前ESR1基因突变、治疗前miR-1-3p表达水平及SOX9表达水平)设为自变量,赋值见表3。多因素Logistic回归分析结果显示,临床分期($OR = 3.770$, $95\%CI: 1.601 \sim 8.879$)、Ki-67指数($OR = 1.168$, $95\%CI: 1.105 \sim 1.235$)、治疗前血清CA15-3水平($OR = 1.120$, $95\%CI: 1.071 \sim 1.170$)、治疗前ESR1基因突变($OR = 5.580$, $95\%CI: 1.153 \sim 27.009$)为ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达pCR的独立危险因素,治疗前miR-1-3p表达水平($OR = 0.233$, $95\%CI: 0.124 \sim 0.438$)为ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达pCR的独立保护因素($P < 0.05$)。见表4。

2.4 基于独立影响因素的列线图模型构建

采用R4.2.1软件,根据多因素Logistic回归分析结果(表4),除淋巴结转移($P = 0.114$)、治疗前SOX9表达水平($P = 0.108$)外,其余变量均为ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达pCR的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。故将临床分期、Ki-67指数、治疗前血清

CA15-3水平、治疗前ESR1基因突变、治疗前miR-1-3p表达水平构建列线图模型,临床分期II期记0分,III期记17分;Ki-67指数每增加5%计10分;血清CA15-3水平每增加5U/mL计10分;ESR1基因突变型计20分,野

生型计0分;miR-1-3p表达水平每减少0.5单位($2^{-\Delta\Delta C_t}$ 相对表达量)计10分。总分范围0~260分,对应未达pCR概率10%~90%。结果见图1。

表1 训练集与测试集临床资料均衡可比

项目	训练集 (n = 500)	测试集 (n = 215)	t/χ^2	P
年龄/岁	58.37 ± 9.28	58.42 ± 9.21	-0.064	0.949
BMI/(kg·m ⁻²)	22.98 ± 1.43	23.02 ± 1.50	-0.331	0.740
绝经状态				
是	380(76.00%)	163(75.81%)	0.003	0.957
否	120(24.00%)	52(24.19%)		
合并糖尿病				
是	76(15.20%)	32(14.88%)	0.012	0.914
否	424(84.80%)	183(85.12%)		
合并高血压				
是	142(28.40%)	58(26.98%)	0.151	0.697
否	358(71.60%)	157(73.02%)		
临床分期				
III期	256(51.20%)	108(50.23%)	0.056	0.812
II期	244(48.80%)	107(49.77%)		
组织学分级				
3级	165(33.00%)	69(32.09%)	0.056	0.813
1~2级	335(67.00%)	146(67.91%)		
Ki-67指数/%	27.66 ± 8.80	27.64 ± 8.87	0.027	0.979
HER2状态				
阳性	85(17.00%)	35(16.28%)	0.056	0.813
阴性	415(83.00%)	180(83.72%)		
治疗前肿瘤直径/cm	3.93 ± 1.21	4.00 ± 1.16	-0.710	0.478
淋巴结转移				
是	314(62.80%)	133(61.86%)	0.057	0.812
否	186(37.20%)	82(38.14%)		
新辅助内分泌治疗方案				
芳香化酶抑制剂	395(79.00%)	168(78.14%)	0.067	0.797
他莫昔芬	105(21.00%)	47(21.86%)		
治疗前血清CA15-3水平/(U·mL ⁻¹)	37.18 ± 10.80	37.11 ± 10.88	0.087	0.931
治疗前ESR1基因突变				
有	111(22.20%)	47(21.86%)	0.010	0.920
无	389(77.80%)	168(78.14%)		
治疗前miR-1-3p表达水平	1.87 ± 0.62	1.93 ± 0.63	-1.296	0.195
治疗前SOX9表达水平/分	2.87 ± 0.93	2.92 ± 0.90	-0.668	0.505
治疗持续时间/月	5.92 ± 1.17	6.02 ± 1.26	-1.039	0.300

2.5 列线图模型内部验证效能评估

模型验证结果显示,该列线图在预测ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达pCR风险方面效能较好。训练集与测试集的AUC分别为0.935(95%CI: 0.907~0.963)和0.933(95%CI: 0.877~0.989),显示出良好的区分度(见图2)。内部验证中,

校准曲线与理想曲线高度吻合,且Hosmer-Lemeshow检验无统计学意义($P > 0.05$),一致性指数分别为0.871和0.865,提示预测准确性良好(见图3)。DCA进一步证实,在较宽的阈值概率范围内(训练集:0.13~1.00,测试集:0.10~1.00),应用该模型均可获得明确的临床净收益(见图4)。

表2 训练集pCR组和未达pCR组临床资料差异比较

项目	未达pCR组(n=450)	pCR组(n=50)	t/ χ^2	P
年龄/岁	58.43 ± 9.33	57.80 ± 8.89	0.458	0.647
BMI/(kg·m ⁻²)	22.95 ± 1.41	23.24 ± 1.60	-1.355	0.176
绝经状态				
是	341(75.78%)	39(78.00%)	0.122	0.727
否	109(24.22%)	11(22.00%)		
合并糖尿病				
是	71(15.78%)	5(10.00%)	1.165	0.280
否	379(84.22%)	45(90.00%)		
合并高血压				
是	128(28.44%)	14(28.00%)	0.004	0.947
否	322(71.56%)	36(72.00%)		
临床分期				
III期	241(53.56%)	15(30.00%)	9.993	0.002
II期	209(46.44%)	35(70.00%)		
组织学分级				
3级	153(34.00%)	12(24.00%)	2.035	0.154
1~2级	297(66.00%)	38(76.00%)		
Ki-67指数/%	28.65 ± 8.45	18.69 ± 6.48	8.072	< 0.001
HER2状态				
阳性	76(16.89%)	9(18.00%)	0.039	0.843
阴性	374(83.11%)	41(82.00%)		
治疗前肿瘤直径/cm	3.94 ± 1.23	3.83 ± 1.05	0.579	0.563
淋巴结转移				
是	289(64.22%)	25(50.00%)	3.896	0.048
否	161(35.78%)	25(50.00%)		
新辅助内分泌治疗方案				
芳香化酶抑制剂	351(78.00%)	44(88.00%)	2.712	0.100
他莫昔芬	99(22.00%)	6(12.00%)		
治疗前血清CA15-3水平/(U·mL ⁻¹)	38.33 ± 10.42	26.88 ± 8.54	7.497	< 0.001
治疗前ESR1基因突变				
有	109(24.22%)	2(4.00%)	10.655	0.001
无	341(75.78%)	48(96.00%)		
治疗前miR-1-3p表达水平	1.81 ± 0.57	2.42 ± 0.79	-5.341	< 0.001
治疗前SOX9表达水平/分	2.90 ± 0.94	2.63 ± 0.77	2.297	0.025
治疗持续时间/月	5.90 ± 1.18	6.08 ± 1.12	-1.064	0.292

表3 变量赋值

变量	名称	赋值内容
因变量Y	术后病理结果	0 = pCR; 1 = 未达pCR
自变量		
X1	临床分期	0 = II期, 1 = III期
X2	Ki-67指数	计量资料,按实测值纳入
X3	淋巴结转移	0 = 否, 1 = 是
X4	治疗前血清CA15-3水平	计量资料,按实测值纳入
X5	治疗前ESR1基因突变	0 = 无, 1 = 有
X6	治疗前miR-1-3p表达水平	计量资料,按实测值纳入
X7	治疗前SOX9表达水平	有序多分类变量, 0~7分(染色强度评分与阳性细胞比例评分之和),按原始分值纳入

表4 ER 阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达 pCR 的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
临床分期	1.327	0.437	9.222	0.002	3.770(1.601~8.879)
Ki-67 指数	0.155	0.028	29.974	< 0.001	1.168(1.105~1.235)
淋巴结转移	0.643	0.407	2.500	0.114	1.902(0.857~4.220)
治疗前血清 CA15-3 水平	0.113	0.023	24.787	< 0.001	1.120(1.071~1.170)
治疗前 ESR1 基因突变	1.719	0.805	4.565	0.033	5.580(1.153~27.009)
治疗前 miR-1-3p 表达水平	-1.455	0.322	20.451	< 0.001	0.233(0.124~0.438)
治疗前 SOX9 表达水平	0.364	0.226	2.590	0.108	1.440(0.924~2.244)

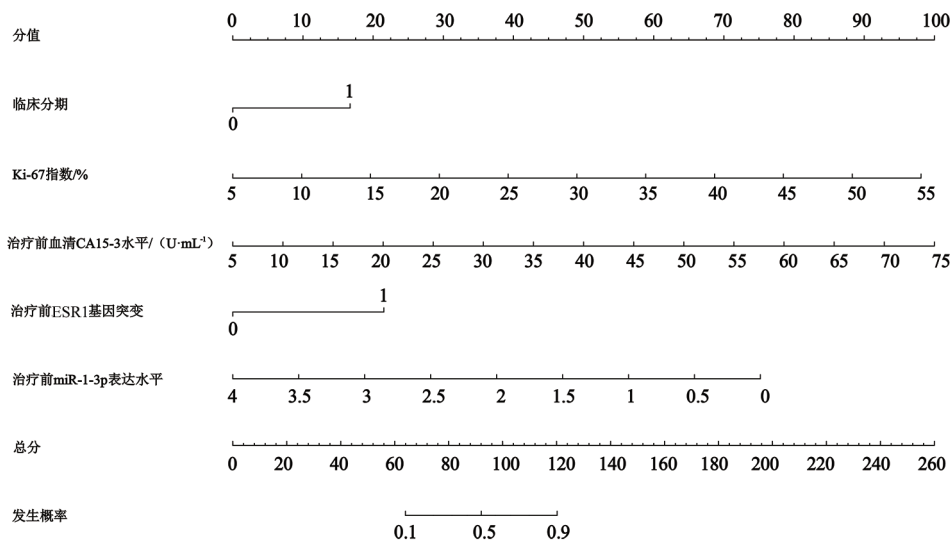
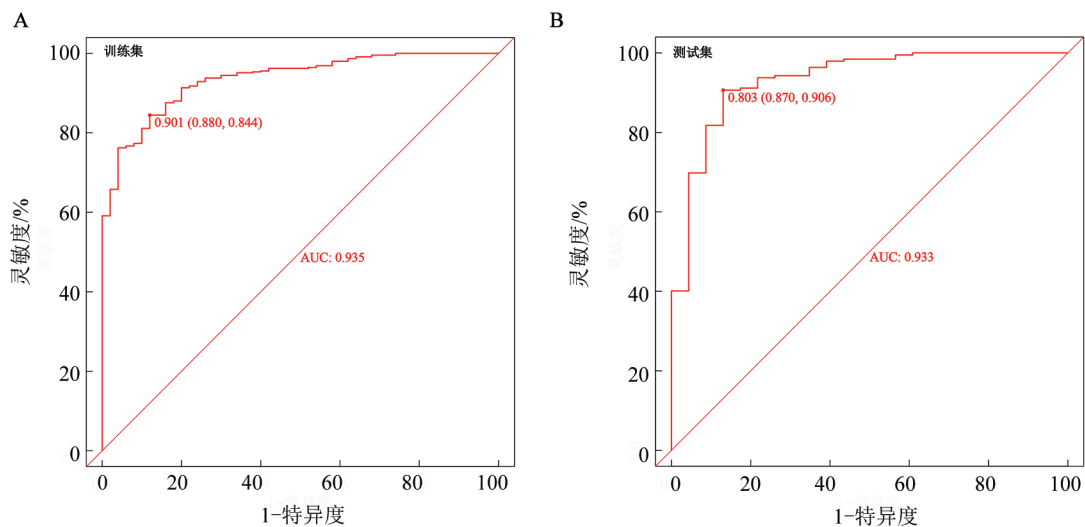


图1 ER 阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达 pCR 发生风险预测的列线图



A: ROC 曲线的 AUC 为 0.935(95%CI: 0.907~0.963), 提示模型在训练集中对 ER 阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达 pCR 的区分能力较好(AUC > 0.9)。B: AUC 为 0.933(95%CI: 0.877~0.989), 与训练集结果高度一致, 表明模型无过拟合现象, 外部推广性良好。

图2 列线图模型预测未达 pCR 的 ROC 曲线

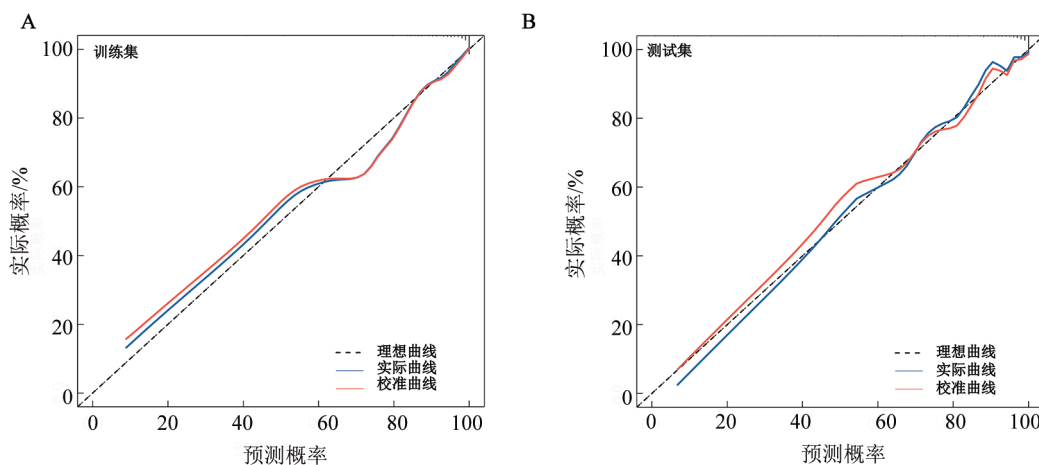
3 讨论

对于局部晚期 ER 阳性乳腺癌患者, 新辅助内分泌治疗是降低肿瘤分期、提高保乳率的重要策

略^[12-13]。然而其 pCR 率普遍较低, 疗效存在显著个体差异等问题, 使在治疗前精准识别未达 pCR 的高风险人群成为临床关键问题。目前虽已知 Ki-67、临床分期等单一因素与疗效相关, 但缺乏整合多维度信

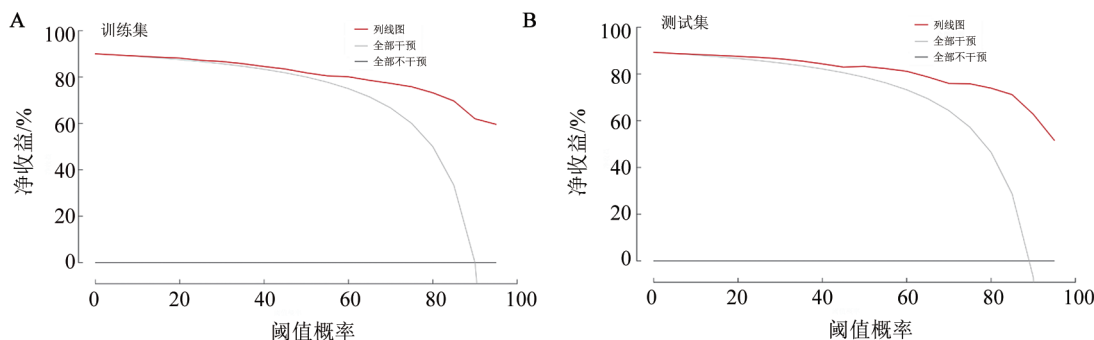
息的实用预测工具^[14-15]。为此,本研究通过回顾性分析,系统筛选ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗

后未达pCR的独立影响因素,并构建综合性预测模型,旨在为临床个体化治疗决策提供量化依据。



A:校准曲线与理想曲线高度吻合,Hosmer-Lemeshow 检验 $P = 0.62 (> 0.05)$,一致性指数 = 0.871,提示模型预测概率与实际风险一致性较高。B:校准曲线同样贴近理想曲线,Hosmer-Lemeshow 检验 $P = 0.58 (> 0.05)$,一致性指数 = 0.865,进一步验证模型在不同数据集集中的准确性和稳定性。

图3 列线图模型预测未达pCR的校准曲线



A:训练集在阈值概率0.13~1.00范围内,模型曲线(红色)始终高于“全部干预”(灰色)和“全部不干预”(黑色)策略的净收益,提示在此范围内应用模型可优化临床决策。B:测试集在阈值概率0.10~1.00范围内净收益显著,与训练集结果一致,验证了模型的临床实用性。

图4 列线图模型预测未达pCR的决策曲线

本研究单因素及多因素 Logistic 回归分析结果显示,临床分期、Ki-67 指数、治疗前血清 CA15-3 水平、治疗前 ESR1 基因突变状态以及治疗前 miR-1-3p 表达水平是预测未达 pCR 的独立影响因素。从机制层面分析:(1)Ki-67 指数作为反映肿瘤细胞增殖活性的核心指标,其与疗效的关系尤为密切^[16]。本研究证实,Ki-67 指数越高,患者未达 pCR 的风险越高。这主要源于高增殖活性的肿瘤往往生物学行为更具侵袭性,其对依赖于细胞周期阻滞的内分泌治疗相对不敏感^[17]。(2)治疗前血清 CA15-3 水平作为重要的肿瘤负荷标志物,其升高通常提示肿瘤负荷较大或可能存在微转移灶^[18-19]。本研究结果显示,较高的 CA15-3 水平是未达 pCR 的独立危险因素。对于肿瘤负荷较大的患者,单纯依靠内分泌治疗可能难以彻底清除所有肿瘤细胞,从而导致治疗反应不佳^[20-23]。

(3)ESR1 基因突变是导致内分泌治疗耐药的重要分子机制。本研究发现,存在治疗前 ESR1 基因突变的患者,其未达 pCR 的风险显著升高。ESR1 突变可导致雌激素受体发生配体非依赖性激活,从而削弱芳香化酶抑制剂等内分泌药物的疗效,使得治疗在起始阶段即面临挑战^[24-27]。(4)治疗前 miR-1-3p 的高表达被证实为未达 pCR 的保护因素。microRNA 在肿瘤发生发展中扮演着重要调控角色,miR-1-3p 作为一种潜在的肿瘤抑制因子,可能通过调控下游信号通路影响肿瘤细胞对内分泌治疗的敏感性。作为肿瘤发生发展中的关键调控因子,microRNA 家族成员 miR-1-3p 被认为具有肿瘤抑制功能,其高表达可能通过抑制下游促生存或耐药相关信号通路,进而增强内分泌治疗诱导的肿瘤细胞凋亡,最终降低未达 pCR 的风险^[28-30];与此同时,较晚的临床分期所代表的

更高肿瘤负荷与更广侵袭范围,也被证实与未达pCR风险升高显著相关^[31-32]。值得关注的是,尽管本研究中治疗前SOX9表达水平在单因素分析中显示差异,但在多因素分析中未成为独立预测因子。SOX9是参与细胞命运决定和干细胞特性的转录因子,在部分乳腺癌中高表达并与不良预后相关。其与内分泌治疗疗效的确切关系较为复杂,可能受肿瘤异质性、与ER信号通路的交互作用或其他共变因素影响,其独立预测价值需在更大样本中进一步厘清。

基于前述独立影响因素,本研究成功构建并验证了用于预测ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达pCR风险的列线图模型;相较于既往主要依赖临床分期、Ki-67等传统指标的预测研究^[9],本模型创新性地整合了治疗前ESR1基因突变状态及miR-1-3p表达水平等分子标志物,从基因组学和表观遗传调控层面提供了更早期的耐药和疗效预测信息。该模型通过整合临床分期、Ki-67指数、治疗前血清CA15-3水平、ESR1基因突变状态及miR-1-3p表达水平五个关键变量,以可视化方式将多因素回归方程转化为便于临床操作的评分工具。内部验证表明,该模型在区分度、校准度和临床实用性方面均表现较好,为其投入临床应用奠定了坚实基础。相较于依赖单一生物标志物,此列线图通过量化整合多维度信息,实现了更全面、个体化的风险评估,并展现出多方面的临床转化潜力。在治疗前决策阶段,医生可利用该模型量化患者未达pCR的风险。对于预测高风险患者,可更积极地考虑升级治疗策略,以避免因疗效不佳而延误治疗时机。在研究与分层管理中,该模型可作为有效的风险分层工具,用于筛选可能从新型治疗方案或强化治疗策略中获益的高风险人群,从而助力于精准临床试验的入组。此外,基于模型评估结果,还可实现对高风险患者的个体化随访,通过加强治疗期间及术后的密切监测,早期发现耐药或疾病进展,及时调整管理方案。以上表明,该模型在治疗前决策、研究分层和个体化随访中均具应用潜力,有望成为推动ER阳性乳腺癌个体化治疗的实用决策支持工具。

综上所述,基于Ki-67指数、血清CA15-3水平、ESR1基因突变状态等因素构建的列线图预测模型,对ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗后未达pCR具有良好预测效能,且该模型具有良好的区分度、校准度和临床实用性,为治疗前识别潜在高风险人群、优化个体化治疗策略提供了有价值的量化参考依据。然而,本研究存在若干局限性。首先,作为一项单中心回顾性研究,不可避免地存在选择偏倚和信息偏倚的风险。其次,尽管进行了内部验证,但缺乏独立的外部数据队列进

行验证,模型在更广泛人群中的普适性及稳定性有待进一步证实。未来有必要开展大规模、多中心的前瞻性研究,对本模型进行外部验证、校准和优化。同时,探索将更多新兴生物标志物以及影像组学、深度学习等人工智能技术整合到预测模型中,有望进一步提升预测的精准度,最终为实现ER阳性乳腺癌新辅助治疗的精准个体化提供依据。

[参考文献]

- [1] 张雷, 张梦, 刘莹, 等. 内分泌治疗雌激素受体低表达乳腺癌患者的预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2025, 52(13): 660-667. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2025.20250723.
- [2] 曾成, 王沅怡, 王佳妮, 等. 乳腺癌免疫检查点抑制剂治疗的研究进展与探索方向[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(2): 195-204. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.02.006.
- [3] XU W J, HUANG Z W, XIAO Y X, et al. HNRNPC promotes estrogen receptor-positive breast cancer cell cycle by stabilizing WDR77 mRNA in an m⁶A-dependent manner[J]. Mol Carcinog, 2024, 63(5): 859-873. DOI:10.1002/mc.23693.
- [4] 金奕蕊, 林明曦, 曾铖, 等. 雌激素受体低表达早期乳腺癌的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(10): 972-978. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.10.007.
- [5] 谭文浩, 刘胜春. IGBP1对ER阳性乳腺癌增殖和他莫昔芬耐药的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(11): 1465-1473. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003620.
- [6] 钟福波, 刘乃斌, 韦伟, 等. ER阳性乳腺癌治疗靶点的数据筛选及生物信息学分析[J]. 浙江医学, 2024, 46(19): 2032-2037. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2024.46.19.2024-498.
- [7] PATHAK N, OLIVEIRA M. New oral selective estrogen receptor degraders redefine management of estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Annu Rev Med, 2025, 76: 243-255. DOI: 10.1146/annurev-med-052423-122001.
- [8] 杨莉莎, 黄云娜. 三苯氧胺联合来曲唑治疗ER阳性乳腺癌近期疗效观察[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(4): 37-41. DOI: 10.11986/j.issn.1673-873X.2023.04.009.
- [9] 张凌捷, 葛睿, 程爱群, 等. Ki-67指数及血清CA15-3水平对ER阳性乳腺癌患者新辅助内分泌治疗疗效及预后的预测价值[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(23): 4443-4448. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.23.004.
- [10] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-679. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009.
- [11] NEKLJUDOVA V, LOIBL S, VON MINCKWITZ G, et al. Trial-level prediction of long-term outcome based on pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer (EBC)[J]. Contemp Clin Trials, 2018, 71: 194-198. DOI:10.1016/j.cct.2018.06.016.
- [12] 谢炉峰, 缪继东, 蒋朝阳, 等. 曲妥珠单抗新辅助化疗治疗HER-2阳性乳腺癌中体重指数与病理完全缓解的关系[J]. 河北医药, 2024, 46(15): 2286-2290. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.15.009.
- [13] KNIP J J, IQBAL R, BONJER E C, et al. The diagnostic accuracy of ¹⁸F-fdg pet and ¹⁸F-Fes pet for staging grade 1-2 estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Radiology, 2025, 314(3):

- e241850. DOI:10.1148/radiol.241850.
- [14] 殷力佳, 陈惕, 张建. MTHFR 基因多态性协同血清 ANG2 表达对雌激素受体阳性乳腺癌化疗疗效的预测价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2024, 18(5): 643-647. DOI: 10.3760/cma.j.cn115807-20230804-00045.
- [15] 刘运麟, 彭厚坤, 罗朝朗, 等. 老年乳腺癌新辅助化疗前后 Her-2、ER 和 PR 表达变化及其与患者预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(16): 3902-3905. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.16.018.
- [16] CAO Y C, LIU C J. Increased risk of hypertrophic scarring in estrogen receptor-positive breast cancer: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. Arch Dermatol Res, 2025, 317(1): 299. DOI:10.1007/s00403-024-03737-z.
- [17] 马金平, 王海波, 张剑, 等. 雌激素受体阳性 HER2 阴性乳腺癌新辅助化疗反应的影响因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(9): 68-74. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2023.09.013.
- [18] 卜焯, 陈园, 安丽颖, 等. 21 基因检测在 ER 阳性早期乳腺癌术后辅助化疗中的作用研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2023, 26(6): 593-597.
- [19] ALMEIDA C F, VALENTE M J, TEIXEIRA N, et al. Cannabinol improves exemestane efficacy in estrogen receptor-positive breast cancer models: a comparative study with cannabidiol[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 1000: 177712. DOI:10.1016/j.ejphar.2025.177712.
- [20] 彭朗, 吴小候. 新辅助内分泌治疗高危前列腺癌的早期疗效及相关危险因素分析[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(6): 745-749. DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003520.
- [21] GILL J, YENDAMURI K, CHATTERJEE U, et al. Racial/ethnic differences in 21-gene recurrence score and survival among patients with estrogen receptor-positive breast cancer[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 461. DOI:10.1186/s12885-024-12238-1.
- [22] 韦情虹, 李进, 邹丽娟, 等. 中等大分割调强放疗联合内分泌治疗局部晚期前列腺癌的疗效分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2023, 43(4): 263-268. DOI:10.3760/cma.j.cn112271-20220812-00328.
- [23] 毕钊, 郑春辉, 王雪儿, 等. 激素受体阳性/HER-2 阴性乳腺癌新辅助内分泌治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(18): 963-967. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240630.
- [24] 刘建芳, 贾亚丽, 马含笑, 等. 新辅助化疗结合内分泌治疗对老年局部中晚期乳腺癌的价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(20): 4908-4911. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.20.012.
- [25] WU P, LV W J. Concurrent neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in HR⁺HER2⁻ breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1254213. DOI: 10.3389/fendo.2024.1254213.
- [26] 朱平, 吕泓, 柏乾明, 等. HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗疗效临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(9): 907-911. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20230213-00123.
- [27] 独晓燕, 马秀芬, 周海存, 等. 血清 CTC 联合临床特征对乳腺癌新辅助治疗效果的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(5): 1-8. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2023.05.001.
- [28] HOSHINA H, SAKATANI T, KAWAMOTO Y, et al. Cytomorphological disparities in invasive breast cancer cells following neoadjuvant endocrine therapy and chemotherapy[J]. Pathobiology, 2024, 91(4): 288-298. DOI:10.1159/000538227.
- [29] SONG T, ZHANG H, ZHAO Q C, et al. Small molecule inhibitor targeting the Hsp70-Bim protein - protein interaction in estrogen receptor-positive breast cancer overcomes tamoxifen resistance[J]. Breast Cancer Res, 2024, 26(1): 33. DOI: 10.1186/s13058-024-01790-0.
- [30] 刘芬, 赵辉, 郭利敏. 多组学联合检测对乳腺癌临床病理特征、新辅助化疗效果的评估效能[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(24): 3539-3546. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2024.24.017.
- [31] ELLIS C, REEDER-HAYES K, DRIER S, et al. Impact of motivational interviewing on psychosocial and symptom outcomes during breast cancer endocrine therapy[J]. Support Care Cancer, 2025, 33(9): 805. DOI:10.1007/s00520-025-09760-8.
- [32] 吴珏堃, 熊志勇, 陈翠. 基于 TCGA 数据库建立乳腺癌自噬相关基因预后预测模型及其应用[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(5): 794-801. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2023.05.004.

[收稿日期] 2025-12-27

[修回日期] 2026-02-15

[本文编辑] 苏念