

# 乳腺癌新辅助化疗疗效预测指标的研究进展

穆海热姆·图尔荪托合提, 陈小芳, 李涌涛\*

新疆医科大学附属肿瘤医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月8日; 录用日期: 2024年3月2日; 发布日期: 2024年3月8日

## 摘要

新辅助化疗(Neoadjuvant chemotherapy, NAC)为处于局部晚期的乳腺癌患者提供了手术治疗的可能性, 从而显著改善了他们的预后情况。尽管如此, 有些患者在当前的化疗计划中并未受益, 这导致了他们的病情进一步恶化, 失去了彻底治愈的机会。研究与NAC治疗效果有关的预测指标可以帮助我们更好地识别患者的不同治疗反应, 并据此进行个性化的治疗方案。至今, 诸如肿瘤的大小、组织学的分类、分子的亚型、Ki-67、中性粒细胞与淋巴细胞的比率以及肿瘤对淋巴细胞的浸润等多个因素已经被证明可以预测NAC的治疗效果。目前, 基因的表达模式和肿瘤的微观环境成为研究领域的焦点。但是, 目前的研究在预测NAC的治疗效果上仍有其局限。本篇文章全面回顾了关于疗效预测指标的最新科研进展。

## 关键词

乳腺癌, 新辅助化疗, 预测指标, 病理完全缓解, 综述

# Research Progress on Predictive Indicators of Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

Muhairemu Tuersuntuoheti, Xiaofang Chen, Yongtao Li\*

Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 8<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 2<sup>nd</sup>, 2024; published: Mar. 8<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) has increased the opportunity for surgery and improved the prognosis of patients with locally advanced breast cancer. However, there are still some patients

\*通讯作者。

文章引用: 穆海热姆·图尔荪托合提, 陈小芳, 李涌涛. 乳腺癌新辅助化疗疗效预测指标的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 116-123. DOI: 10.12677/acm.2024.143674

who cannot benefit from the current chemotherapy regimens, leading to disease progression and losing the opportunity to cure their tumors permanently. Identification of predictors associated with response to NAC could help distinguish patients who respond differently to treatment so that individualized treatment can be implemented. So far, it has been confirmed that multiple factors can be used as predictors of NAC response, including tumor size, histological grade, molecular subtype, Ki-67, neutrophil-lymphocyte ratio, tumor-infiltrating lymphocytes, etc. Among them, gene expression profiles and tumor microenvironments are the current research hotspots. However, as far as the prediction of NAC efficacy is concerned, the studies done are still limited. This article reviews the latest studies on predictors of efficacy.

## Keywords

Breast Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Predictive Indicators, Pathological Complete Response, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

根据世界卫生组织(WHO)最近发布的癌症统计数据, 女性乳腺癌已在全球范围内成为发病率最高的一种恶性肿瘤[1]。在我国, 乳腺癌的发病率虽位列第四, 但其增长速度及低龄化趋势显著, 成为女性发病率最高的恶性肿瘤。每年, 约有四分之一的女性癌症患者被确诊为乳腺癌, 该病种占女性癌症死亡人数的六分之一[2]。乳腺癌对女性的生命健康构成严重威胁。现阶段, 手术仍是乳腺癌治疗的首选方法, 但已逐渐与其他综合治疗手段如化疗、放疗、内分泌疗法、分子靶向疗法以及生物疗法相结合[3]。新辅助化疗(Neoadjuvant chemotherapy, NAC)是局部晚期乳腺癌的关键治疗手段, 病理治疗效果的评估结果可为患者在术后辅助治疗过程中提供准确的参考[4]。病理完全缓解(pCR)被视为评估新辅助治疗(NAC)疗效与预后的关键指标之一[5]。诸多大型临床研究均对其进行了深入探讨。如 NSABPB-18 [6]与 NSABPB-27 [7]两项研究均显示, 乳腺癌患者在 NAC 后实现 pCR, 从而在无病生存期(disease-free survival, DFS)、总生存期(overall survival, OS)以及 5 年生存率等方面表现出显著的改善[8]。然而, 在乳腺癌患者中, 约有 10% 至 35% 对辅助化疗(NAC)的效果不佳, 甚至在治疗过程中病情加剧[9]。因此, 在科研领域, 探索如何早期准确预测对化疗无反应的患者, 研究影响化疗效果的各种因素, 制定个性化治疗方案, 缓解患者的痛苦和经济压力, 成为一项核心任务。

近年来, 全球范围内乳腺癌新辅助化疗(NAC)疗效预测指标的研究基于生物标志物备受瞩目。此类研究主要关注基因、蛋白质、代谢物等生物标志物在预测乳腺癌患者 NAC 反应方面的应用, 旨在为制定个性化治疗方案提供科学依据。本文将全面综述 NAC 治疗反应的预测标准。

## 2. 肿瘤大小

肿瘤大小在乳腺癌的治疗方案中具有核心地位, 同时也是评估乳腺癌预后的关键标准。近年来, 研究证实肿瘤大小是乳腺癌新辅助化疗(NAC)疗效的重要独立预测因素。张小飞[10]研究团队发现肿瘤体积是决定 NAC 完全缓解(CR)的独立因素。随着肿瘤体积的逐渐扩大, CR 率也呈下降趋势。研究人员 Jin 及其团队[11]对 500 名原发性乳腺癌患者进行了详尽的研究。研究结果显示, 相较于 T1 期患者, T4 期患

者达到病理学完全缓解(pCR)的概率显著降低。通过综合分析多种因素,我们发现肿瘤、激素受体状况以及化疗方案等均对 pCR 率产生独立影响。在 Goorts [12]及其团队的队列研究中,对 2366 名患者进行了详尽剖析。研究结果显示,肿瘤大小(以乳腺癌 TNM 分期中的 T 分期表示)是预测病理学完全缓解(pCR)的关键因素。在本研究中,总体 pCR 率约为 21%,T1、T2、T3 和 T4 分期的 pCR 率分别为 31%、22%、18%和 17%。在低 T 分期患者中,较高的 pCR 率表现为显著的独立预测因素。该项研究亦揭示了,人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2,简称 HER2)阳性反应、雌激素受体(estrogen receptor,简称 ER)阴性反应以及孕激素受体(progesterone receptor,简称 PR)阴性反应,是预测 pCR 的独立影响因素。在乳腺癌治疗领域,肿瘤大小被视为评估新辅助化疗(NAC)效果的关键指标。相较于较大肿瘤患者,较小肿瘤患者更有可能达到病理学完全缓解(pCR)的治疗目标。

### 3. 组织学分级

乳腺癌的分级体系在全球范围内存在多个版本,其中,组织学分级系统(Histological classification system, HCS)被广泛认为是最常见的分类方法之一。这套系统在乳腺癌的检测和治疗过程中起到了至关重要的角色[13]。自 2003 年开始,Nottingham 分级系统被世界卫生组织确定为浸润性乳腺癌的标准分层分类体系。从组织学的角度来看,乳腺癌肿瘤的恶性程度与其分级有着密切的关联,而这种分级还与 DNA 的增殖指数和倍性程度密切相关。因此,该指标在评定乳腺癌的分化水平和预后状况方面具有显著的重要性[14]。此外,组织学分级方法与 NAC (新辅助化疗)后病理变化的相关性亦不容忽视。蔡媛[15]和她的团队对 53 名通过细针穿刺活检确诊的乳腺癌患者进行了蒽环类新辅助化疗的两个周期。他们比较了化疗前后的组织学类型、分级等临床病理特征。结果显示,53 名乳腺癌患者在新辅助化疗后,有 41 名(77.4%)病理缓解(包括部分或完全缓解),其中 3 名(5.7%)病理完全缓解,12 名(22.6%)病理无完全反应。此项研究表明,新辅助化疗的效果与其组织学的种类和分级紧密相关。特别是浸润性导管癌的化疗效果明显胜过非浸润性导管癌,并且具有更高组织学分级的治疗方式也明显胜过分级较低的治疗策略。Tewari 等研究表明组织学分级越高者达 pCR 率越高[16]。对 78 例患者给予 4 个周期的新辅助化疗,pCR 率的高低与核的级别高低呈反比,即核的级别低者较高者 pCR 率更高[17]。因此,组织学分级是 NAC 反应重要的预测指标。

### 4. 分子亚型

乳腺癌的分子亚型分类是基于雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2 (HER2)的表达情况。根据肿瘤标志物和生物学侵袭性的不同,可将其划分为四个亚型:Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 过表达型以及三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)。在乳腺癌患者中,不同分子亚型对新辅助化疗(NAC)的敏感程度和预后效果具有显著差异。覃舒婷医师及其团队针对 195 名接受多西环类与紫杉类药物联合新辅助化疗的乳腺癌患者进行了回顾性研究分析。其中 Luminal A 型 112 例(57.4%)、Luminal B 型 36 例(18.5%)、HER2 过表达型 18 例(9.2%)、Basal-like 型 29 例(14.9%),结果显示:Basal-like 型和 HER2 过表达型 pCR 率显著高于 Luminal A 型(4.5%)、Luminal B 型(5.6%),分别为 31.0%、27.8% [18],因此,分子亚型可以作为 TE 方案新辅助化疗疗效的预测因子。另外,王勤等人对 158 名浸润性乳腺癌术前新辅助化疗患者回顾性分析分子分型与新辅助化疗后 pCR 率的关系,发现 HER2 过表达型、TNBC、Luminal A 型、Luminal B 型患者 pCR 率依次降低[19]。本研究对美国国家癌症数据库中的 13939 名乳腺癌新辅助化疗(NAC)患者进行了深度的评估分析。经过研究,分子亚型被再次确认为病理完全缓解(pCR)的一个独立的预测标准。在这项研究里,Luminal A 型乳腺癌的患者很难达到 pCR,而 HER2 过表达型乳腺癌的 pCR 率则相对更高。在 Luminal B 型、HER2 过表达型以及三阴性乳腺癌(TNBC)患者

中, pCR 与预后的相关性表现得尤为突出。虽然在 TNBC 病例中 pCR 的实现概率相对较高, 但这仍然有可能引发不良的预后结果[20]。经证实, PAM50 所定义的分子亚型在预测病理学完全缓解(pCR)方面具备较高准确性, 除免疫组织化学亚型外[21]。实际情况是, 在大部分 HR + 乳腺癌的患者群体中, 他们的 pCR 率相对偏低, 这导致新辅助化疗(NAC)在这类病例中所展现的疗效并不突出。这意味着, 在确定治疗计划时, 分子亚型可以作为预测 NAC 反应的一个可信的依据。

## 5. Ki-67

Ki-67 是一种在临床实践中广泛应用的细胞增殖标记物, 其表达可以用于评估肿瘤的侵袭性, 从而为诊断提供重要依据[22]。Ki-67 在除 G0 期之外的所有细胞周期阶段都表达, 高 Ki-67 表达与高肿瘤增殖相关[23]。因此, Ki-67 被认为是评估乳腺癌新辅助化疗效果的理想指标。刘现义的研究团队对 385 名接受新辅助化疗的乳腺癌患者进行了深入研究, 结果显示他们在接受新辅助化疗前后的 Ki-67 阳性表达存在明显的差异。因此, Ki-67 被认为是影响乳腺癌患者预后的一个独立变量[24]。Chen X 等人对 53 项研究 10,848 名患者进行荟萃分析, 发现诊断时 Ki-67 高表达与 pCR 率增加相关, NAC 前高 Ki-67 可以是乳腺癌患者新辅助治疗中 PCR 的预测因子[25]。Chen R 等人回顾性分析 2012 年 1 月至 2017 年 7 月接受以蒽环类和紫杉类为基础的新辅助化疗的 1010 例乳腺癌患者的临床资料, 得出结论: 705 例患者获得临床缓解(cre), 131 例获得病理完全缓解(pCR)。治疗前 Ki-67 较高( $\geq 14\%$ )、肿瘤最大径  $\geq 4$  cm、临床淋巴结阳性的患者临床治疗反应较好, 而 ER 和 PR 阴性、治疗前 Ki-67 较高( $\geq 14\%$ )、肿瘤最大径和临床淋巴结阳性的患者临床治疗反应较好; 直径为 4 cm 的患者更有可能获得 pCR [26]。Ricciardi [27]及其团队的研究结果显示, 在三阴性乳腺癌患者群体中, 显示 AR 阴性和 Ki-67 阳性表达的患者与不良预后显著相关。梁晨露[28]及其研究团队的研究表明, Ki-67 的表达水平成为影响患者无病生存(DFS)和总体生存(OS)的关键独立变量。

## 6. 肿瘤免疫微环境(Tumor Immune Microenvironment, TME)和肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor-Infiltrating Lymphocyte, TIL)

乳腺癌是一种异质性较强的疾病, 其独特的分子特征以及肿瘤微环境(TME)的多样成分为其特点。TME 是一个高度异质性的系统, 由浸润的淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、细胞外基质、脂肪细胞以及大量的可溶性成分组成[29]。肿瘤细胞及其周围肿瘤微环境之间复杂的相互作用决定了肿瘤发生和转移过程中肿瘤细胞的命运[30]。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)是 TME 的核心组成部分, 特别是在 HER-2 阳性和 TNBC 中, 它们的表达尤为显著[31]。Kaewkangsan [32]等人使用已建立的半定量方法, 标记抗体对来自 33 名患有大型和局部晚期乳腺癌(LLABCs)且正在接受 NAC 的女性的乳腺肿瘤进行免疫组织化学(瘤内、间质)评估, 以评估 T 细胞亚群和细胞因子的表达, 其研究结果显示, 高水平的 TIL 与 8 个 NAC 周期后的显著 pCR (5 级缓解: 乳腺癌中无残留浸润性疾病)相关; 高水平的 CD4+和 CD8+ T 细胞在肿瘤内(肿瘤细胞巢)浸润与乳腺癌 NAC 后显著的 pCR 率相关。Ingold Heppner 等人[33]评估了新辅助 GeparQuattro (G4)和 GeparQuinto (G5)试验的 498 个 HER2 阳性乳腺癌样本中的间质 TIL, 其中 G4 试验 178 名患者, G5 试验 320 名患者。共有 104 例病例被分类为 LPBC (20.9%; G4: 47 例; G5: 57 例)。共有 219 例患者达到 pCR (44.0%), 其中 G4 患者 85 例(47.8%), G5 患者 134 例(41.9%)。这项研究表明, TIL 水平是 HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗反应的独立阳性预测标志物。它证实了 TIL 对高危乳腺癌亚组新辅助化疗反应的预测影响乳腺癌患者接受新辅助化疗(NACT)的疗效预测中, 肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)具有显著作用。结合不同分子分型, 有望实现更为理想的治疗效果。

## 7. DNA 甲基化

DNA 甲基化(DNA methylcytosine, 5-mC)是目前研究最多的直接作用于基因组 DNA 的表观遗传修饰之一[34]。Sign VO 等人[35]研究证实了 DNA 甲基化标志物在评估乳腺癌新辅助化疗疗效方面具有较高的预测潜力。针对 83 例局部晚期乳腺癌患者,研究了治疗前(n = 55)与治疗后(n = 75)活检组织的 DNA 甲基化谱。患者接受了表柔比星和(或)紫杉醇新辅助治疗,将 DNA 甲基化与治疗疗效和生存率关联,分析 NAC 的临床反应(部分缓解或疾病稳定)和 5 年生存率。研究发现,5 年存活者的 DNA 甲基化在 NAC 前和 NAC 后存在变化,而在死亡或与治疗反应相关的患者中未见显著变化[36]。Hsu [37]及其研究团队使用血液来源的 DNA 进行全基因组 DNA 甲基化分析,发现治疗前 BRD9 的甲基化状态可以预测治疗的反应性。在治疗有效组和无效组之间也观察到治疗后整体甲基化的差异。Meyer [38]等研究结果也强调了 DNA 甲基化生物标志物在预测三阴性乳腺癌 NAC 疗效中的潜力。因此,我们尚且可以认为 DNA 甲基化可以预测乳腺癌新辅助化疗的 pCR 率。

## 8. P53

抑癌基因 P53 是人类肿瘤中最常发生突变的基因[39]。肿瘤发展过程与 P53 突变引起的功能障碍密切相关[40]。肿瘤的发生发展过程与 TP53 突变引起的功能障碍密切相关。p53 蛋白主要作为转录因子发挥作用,调节多种通路,如细胞周期阻滞、DNA 修复、细胞凋亡、自噬和代谢[41],并决定细胞在应激条件下是否死亡。有研究表明,在 TNBC 和 her2 阳性癌症中,与所有其他类型的突变相比,错义突变倾向于与更好的生存相关。在 TNBC 中,错义突变也与较高数量的肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)相关。p53 蛋白过表达也与生存率的改善相关(P = 0.019) [42]。Albinsaad [43]等回顾性研究了 2008 年至 2014 年间接受 NAC 治疗的 594 例 I-III 期 HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者。评估 p53 的表达,调查并比较各组间的总生存率(OS)和乳腺癌特异性生存率(BCSS)。得出免疫组化检测的 p53 高表达较 p53 低表达与 OS 和 BCSS 降低显著相关,提示 p53 可能是接受新辅助化疗的 HR 阳性、HER-2 阴性乳腺癌患者的一个强大的预后因素的结果。

## 9. EGFR

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是由 4 个相关的跨膜酪氨酸激酶受体组成的家族。EGFR 家族通过激活细胞分裂、生长、分化、代谢、黏附、运动和死亡等一系列重要的细胞过程,在介导细胞内生长因子信号传导中发挥关键作用[44]。EGFR-通路的激活促进肿瘤的生长和进展,包括血管生成、侵袭、转移、促进增殖和抑制凋亡,为靶向该通路提供了强有力的理论基础[45]。Radosevic [46]等发现,与“冷”免疫微环境相关的细胞周期基因基线高表达的 TNBC,在包含化疗和抗 EGFR 抗体的新辅助治疗后可能有非常差的预后。因此,EGFR 可作为乳腺癌新辅助化疗疗效的预测因子。石建国[47]及其团队在的研究中指出,经过新辅助治疗后,乳腺癌患者的 EGFR 阳性表达率相较于化疗前有所下降,这暗示了 EGFR 的表达状况可能会对接受新辅助治疗的乳腺癌患者的预后产生影响。

## 10. 程序性死亡受体 1 (Programmed Death 1, PD-1)及其配体(Programmed Cell Death-Ligand 1, PD-L1)

根据当前的调查数据,乳腺癌组织中的 PD-1 和 PD-L1 表达与新辅助化疗的效果之间存在明显的联系,这可能会成为预测新辅助化疗效果和预后的核心指标。根据魏朋及其团队的研究数据,新辅助化疗无效的组别中,癌症组织里的 PD-1 和 PD-L1 的阳性表达率明显超过了有效组[48]。有相关研究表明,在接受新辅助治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者中,新辅助治疗前标本中较高的 TIL 计数和 PD-L1 + TIL 以及

淋巴结转移是 pCR 的独立预测因子[49]。

## 11. 影像组学

最近的研究结果表明,影像组学在预测乳腺癌新辅助化疗(NAC)的早期反应上具有显著的预测潜力。徐海敏[50]和他的研究团队对 110 名接受新辅助化疗的乳腺癌患者进行了回顾性分析。他们以 MR T1WI 瘤体和瘤周影像组学为研究起点,深入探讨了这些瘤体与临床特征结合时,对乳腺癌新辅助化疗效果的预测能力。研究表明,通过将 MR T1WI 瘤体与瘤周影像组学和临床表现相结合,能够有效地预估乳腺癌新辅助化疗的治疗效果。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., *et al.* (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2] 何明艳. 乳腺癌流行趋势分析与术后放疗效应研究[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [3] Yildiz, T., Gu, R., Zauscher, S., *et al.* (2018) Doxorubicin-Loaded Protease-Activated Near-Infrared Fluorescent Polymeric Nanoparticles for Imaging and Therapy of Cancer. *International Journal of Nanomedicine*, **13**, 6961-6986. <https://doi.org/10.2147/IJN.S174068>
- [4] Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., *et al.* (2019) Breast Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
- [5] Conforti, F., Pala, L., Sala, I., *et al.* (2021) Evaluation of Pathological Complete Response as Surrogate Endpoint in Neoadjuvant Randomised Clinical Trials of Early Stage Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, **375**, e066381. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066381>
- [6] Fisher, B., Brown, A., Mamounas, E., *et al.* (1997) Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Disease in Women with Operable Breast Cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of Clinical Oncology*, **15**, 2483-2493. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2483>
- [7] Rastogi, P., Anderson, S.J., Bear, H.D., *et al.* (2008) Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 778-785. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0235>
- [8] Loibl, S. (2015) Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Maximizing Pathologic Complete Response Rates to Improve Prognosis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, **27**, 85-91. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000147>
- [9] 芦洁. 影响乳腺癌新辅助化疗疗效及预后的相关因素分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [10] 张小飞, 覃庆洪, 练斌, 等. 167 例 II、III 期乳腺癌新辅助化疗疗效评价及影响因素[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(13): 1823-1827.
- [11] Jin, X., Jiang, Y.Z., Chen, S., *et al.* (2016) A Nomogram for Predicting Pathological Complete Response in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Breast Cancer. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 606. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2652-z>
- [12] Goorts, B., Van Nijnatten, T.J., De Munck, L., *et al.* (2017) Clinical Tumor Stage Is the Most Important Predictor of Pathological Complete Response Rate after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, **163**, 83-91. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4155-2>
- [13] Xu, Y., Chen, M., Liu, C., *et al.* (2017) Association Study Confirmed Three Breast Cancer-Specific Molecular Subtype-Associated Susceptibility Loci in Chinese Han Women. *Oncologist*, **22**, 890-894. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0423>
- [14] Mei, F., Liu, J.Y. and Xue, W.C. (2019) [Histological Grading of Invasive Breast Carcinoma: Nottingham Histological Grading System]. *Chinese Journal of Pathology*, **48**, 659-664.
- [15] 蔡媛, 翁寿田, 车潇良, 等. 乳腺癌组织学类型及分级对预测新辅助化疗疗效的价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(1): 78-80.
- [16] Tewari, M., Krishnamurthy, A. and Shukla, H.S. (2008) Predictive Markers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Surgical Oncology*, **17**, 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2008.03.003>
- [17] Miyoshi, Y., Kurosumi, M., Kurebayashi, J., *et al.* (2008) Low Nuclear Grade But Not Cell Proliferation Predictive of Pathological Complete Response to Docetaxel in Human Breast Cancers. *Journal of Cancer Research and Clinical*

- Oncology*, **134**, 561-567. <https://doi.org/10.1007/s00432-007-0319-5>
- [18] 覃舒婷, 莫军扬, 周韬. 乳腺癌分子亚型对新辅助化疗疗效及预后的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(6): 953-955.
- [19] 王勒, 郑红梅, 吴新红, 等. 乳腺癌临床病理特征和分子分型对新辅助化疗疗效及预后的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(8): 739-743.
- [20] Haque, W., Verma, V., Hatch, S., *et al.* (2018) Response Rates and Pathologic Complete Response by Breast Cancer Molecular Subtype Following Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, **170**, 559-567. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>
- [21] Ohara, A.M., Naoi, Y., Shimazu, K., *et al.* (2019) PAM50 for Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy for ER-Positive Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **173**, 533-543. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5020-7>
- [22] Lashen, A.G., Toss, M.S., Ghannam, S.F., *et al.* (2023) Expression, Assessment and Significance of Ki67 Expression in Breast Cancer: An Update. *Journal of Clinical Pathology*, **76**, 357-364. <https://doi.org/10.1136/jcp-2022-208731>
- [23] Finkelman, B.S., Zhang, H., Hicks, D.G., *et al.* (2023) The Evolution of Ki-67 and Breast Carcinoma: Past Observations, Present Directions, and Future Considerations. *Cancers*, **15**, Article 808. <https://doi.org/10.3390/cancers15030808>
- [24] 刘现义, 王晓春, 张丹丹, 等. LRP16、Ki67 及 EGFR 表达与乳腺癌的临床病理因素及预后的关系探讨[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(4): 456, 458.
- [25] Chen, X., He, C., Han, D., *et al.* (2017) The Predictive Value of Ki-67 before Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Future Oncology*, **13**, 843-857. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0420>
- [26] Chen, R., Ye, Y., Yang, C., *et al.* (2018) Assessment of the Predictive Role of Pretreatment Ki-67 and Ki-67 Changes in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy according to the Molecular Classification: A Retrospective Study of 1010 Patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, **170**, 35-43. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4730-1>
- [27] Ricciardi, G.R., Adamo, B., Ieni, A., *et al.* (2015) Androgen Receptor (AR), E-Cadherin, and Ki-67 as Emerging Targets and Novel Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Patients. *PLOS ONE*, **10**, e0128368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128368>
- [28] 梁晨露, 王晨, 俞星飞, 等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗后 Ki67 表达变化与患者生存的关系[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2019, 13(3): 145-149.
- [29] Iyengar, N.M., Gucalp, A., Dannenberg, A.J., *et al.* (2016) Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 4270-4276. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4283>
- [30] Cui, D., Huang, Z., Liu, Y. and Ouyang, G.L. (2017) The Multifaceted Role of Periostin in Priming the Tumor Microenvironments for Tumor Progression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **74**, 4287-4291. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2646-2>
- [31] Sivapiragasam, A., Ashok Kumar, P., Sokol, E.S., *et al.* (2021) Predictive Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Breast Cancer. *Cancer Medicine*, **10**, 53-61. <https://doi.org/10.1002/cam4.3550>
- [32] Kaewkangsan, V., Verma, C., Eremin, J.M., *et al.* (2016) Crucial Contributions by T Lymphocytes (Effector, Regulatory, and Checkpoint Inhibitor) and Cytokines (TH1, TH2, and TH17) to A Pathological Complete Response Induced by Neoadjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *Journal of Immunology Research*, **2016**, Article ID: 4757405. <https://doi.org/10.1155/2016/4757405>
- [33] Ingold Heppner, B., Untch, M., Denkert, C., *et al.* (2016) Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Predictive and Prognostic Biomarker in Neoadjuvant-Treated HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **22**, 5747-5754. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2338>
- [34] Nestor, C.E., Ottaviano, R., Reinhardt, D., *et al.* (2015) Rapid Reprogramming of Epigenetic and Transcriptional Profiles in Mammalian Culture Systems. *Genome Biology*, **16**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0576-y>
- [35] Sigin, V.O., Kalinkin, A.I., Nikolaeva, A.F., *et al.* (2023) DNA Methylation and Prospects for Predicting the Therapeutic Effect of Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and Luminal B Breast Cancer. *Cancers*, **15**, Article 1630. <https://doi.org/10.3390/cancers15051630>
- [36] Pedersen, C.A., Cao, M.D., Fleischer, T., *et al.* (2022) DNA Methylation Changes in Response to Neoadjuvant Chemotherapy Are Associated with Breast Cancer Survival. *Breast Cancer Research*, **24**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01537-9>
- [37] Hsu, P.C., Kadlubar, S.A., Siegel, E.R., *et al.* (2020) Genome-Wide DNA Methylation Signatures to Predict Pathologic Complete Response from Combined Neoadjuvant Chemotherapy with Bevacizumab in Breast Cancer. *PLOS ONE*, **15**,

- e0230248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230248>
- [38] Meyer, B., Clifton, S., Locke, W., *et al.* (2021) Identification of DNA Methylation Biomarkers with Potential to Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Epigenetics*, **13**, Article No. 226. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01210-6>
- [39] Wang, H., Guo, M., Wei, H., *et al.* (2023) Targeting P53 Pathways: Mechanisms, Structures, and Advances in Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1>
- [40] Levine, A.J. (2020) P53: 800 Million Years of Evolution and 40 Years of Discovery. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 471-480. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0262-1>
- [41] Sullivan, K.D., Galbraith, M.D., Andrysiak, Z. and Espinosa, J.M. (2018) Mechanisms of Transcriptional Regulation by P53. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 133-143. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.174>
- [42] Darb-Esfahani, S., Denkert, C., Stenzinger, A., *et al.* (2016) Role of TP53 Mutations in Triple Negative and HER2-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy. *Oncotarget*, **7**, 67686-67698. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11891>
- [43] Albinsaad, L.S., Kim, J., Chung, I.Y., *et al.* (2021) Prognostic Value of P53 Expression in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, **187**, 447-454. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06134-6>
- [44] Burgess, A.W., Cho, H.S., Eigenbrot, C., *et al.* (2003) An Open-And-Shut Case? Recent Insights into the Activation of EGF/ErbB Receptors. *Molecular Cell*, **12**, 541-552. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(03\)00350-2](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00350-2)
- [45] Mendelsohn, J. (2002) Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor for Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **20**, 1s-13s.
- [46] Radosevic-Robin, N., Selenica, P., Zhu, Y., *et al.* (2021) Recurrence Biomarkers of Triple Negative Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Anti-EGFR Antibodies. *NPJ Breast Cancer*, **7**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00334-5>
- [47] 石国建, 顾蓓, 郭斌, 等. 局部晚期乳腺癌患者新辅助化疗前后 P53、Ki-67、NM23、EGFR 的表达变化及临床意义[J]. 癌症进展, 2019, 17(7): 812-816.
- [48] 魏朋. 乳腺癌组织中 PD-1、PD-L1 的表达与新辅助化疗疗效的相关性[J]. 航空航天医学杂志, 2022, 33(8): 947-950.
- [49] Shang, M., Chi, Y., Zhang, J., *et al.* (2022) The Therapeutic Effectiveness of Neoadjuvant Trastuzumab Plus Chemotherapy for HER2-Positive Breast Cancer Can Be Predicted by Tumor-Infiltrating Lymphocytes and PD-L1 Expression. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 706606. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.706606>
- [50] 徐海敏, 戴瑶, 马雨竹, 等. MRT1WI 瘤体及瘤周影像组学联合临床特征预测乳腺癌新辅助化疗疗效[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(10): 1520-1525.