

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.05.015

肿瘤浸润淋巴细胞联合 Ki-67、EGFR 对三阴性乳腺癌患者新辅助化疗后病理学完全缓解的预测价值*

樊海波¹, 马丽¹, 姚亮^{2Δ}

山西省肿瘤医院:1. 综合内科;2. 乳腺外科, 山西太原 030013

摘要:目的 探讨肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)联合增殖细胞核抗原-67(Ki-67)、表皮生长因子受体(EGFR)对三阴性乳腺癌(TNBC)患者新辅助化疗后病理学完全缓解(pCR)的预测价值。方法 选取 2022 年 4 月至 2025 年 3 月山西省肿瘤医院收治的 179 例三阴性乳腺癌患者作为研究对象。收集所有研究对象的基线资料。检测 TILs、Ki-67、EGFR 表达情况。根据病理结果将患者分为 pCR 组和非 pCR 组。采用多因素 Logistic 回归分析 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 TILs 联合 Ki-67、EGFR 对 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的预测价值。结果 病理结果显示, pCR 组 62 例(34.64%), 非 pCR 组 117 例(65.36%)。pCR 组年龄 < 50 岁、临床分期为 I + II 期、雄激素受体(AR)阴性、Ki-67 高表达、EGFR 低表达患者占比及 TILs 水平均高于非 pCR 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄 < 50 岁、临床分期为 I + II 期、AR 阴性、Ki-67 高表达、TILs 高表达及 EGFR 低表达均为 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, TILs + Ki-67 + EGFR 联合预测 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的曲线下面积(AUC)大于 TILs 单独预测的 AUC($Z = 2.221, P = 0.030$)。结论 Ki-67、TILs 高表达、EGFR 低表达 TNBC 患者新辅助化疗后更易达到 pCR, 三者联合对 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 具有良好的预测价值。

关键词:三阴性乳腺癌; 新辅助化疗; 病理学完全缓解; 肿瘤浸润淋巴细胞; 增殖细胞核抗原-67; 表皮生长因子受体

中图分类号: R730.43; R737.9; R446.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2026)05-0666-07

Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes combined with Ki-67 and EGFR for pathological complete response of triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy*

FAN Haibo¹, MA Li², YAO Liang^{2Δ}

1. General Internal Medicine; 2. Department of Breast Surgery, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan, Shanxi 030013, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) combined with proliferating cell nuclear antigen-67 (Ki-67) and epidermal growth factor receptor (EGFR) for pathological complete response (pCR) of triple-negative breast cancer (TNBC) patients after neoadjuvant chemotherapy. **Methods** A total of 179 patients with triple-negative breast cancer admitted to Shanxi Cancer Hospital from April 2022 to March 2025 were selected as the research objects. Baseline data of all subjects were collected. The expression of TILs, Ki-67 and EGFR were detected. The patients were divided into pCR group and non-pCR group according to pathological results. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of pCR in TNBC patients after neoadjuvant chemotherapy. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of TILs combined with Ki-67 and EGFR for pCR in TNBC patients after neoadjuvant chemotherapy. **Results** Pathological results showed that 62 cases (34.64%) in the pCR group and 117 cases (65.36%) in the non-pCR group. The proportions of patients with age < 50 years old, clinical stage I + II, androgen receptor (AR) negative, Ki-67 high expression, and EGFR

* 基金项目: 山西省大健康产业高质量发展科研专项课题(DJKZXKT2023279)。

作者简介: 樊海波, 女, 主治医师, 主要从事恶性实体瘤内科诊疗方向的研究。 Δ 通信作者, E-mail: 15525452444@163.com。

引用格式: 樊海波, 马丽, 姚亮. 肿瘤浸润淋巴细胞联合 Ki-67、EGFR 对三阴性乳腺癌患者新辅助化疗后病理学完全缓解的预测价值[J].

low expression in the pCR group were higher than those in the non-pCR group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age < 50 years, clinical stage I + II, AR negative, high expression of Ki-67, high expression of TILs and low expression of EGFR were independent risk factors for pCR in TNBC patients after neoadjuvant chemotherapy ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of TILs+Ki-67+EGFR combined prediction for pCR after neoadjuvant chemotherapy in TNBC patients was larger than that of TILs alone ($Z = 2.221, P = 0.030$). **Conclusion** TNBC patients with high expression of Ki-67, TILs and low expression of EGFR are more likely to achieve pCR after neoadjuvant chemotherapy, and the three items have good predictive value for pCR in TNBC patients after neoadjuvant chemotherapy.

Key words: triple-negative breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; pathological complete response; tumor infiltrating lymphocytes; proliferating cell nuclear antigen-67; epidermal growth factor receptor

2022 年全球癌症统计数据显示,乳腺癌是全球发病率位居第二的恶性肿瘤,是女性最常见的恶性肿瘤,也是女性肿瘤患者死亡的主要原因^[1]。三阴性乳腺癌(TNBC)占全球乳腺癌的 15%~20%,其侵袭性强且缺乏有效的治疗靶点,目前临床以化疗为主要治疗方法。尽管 TNBC 患者总体预后较差、复发率高,但有研究表明其对新辅助化疗的灵敏度显著高于其他亚型^[2]。新辅助化疗是乳腺癌综合治疗的重要组成部分,可降期缩瘤,抑制转移,提高手术成功率,术前新辅助化疗已成为 TNBC 的常见治疗策略^[3]。目前,病理学完全缓解(pCR)仍被视为治疗应答良好的关键指标,其与较低的肿瘤转移风险及较高的总体生存率显著相关^[4]。因此,术前准确预测新辅助化疗后 pCR 情况,对指导治疗决策(特别是新辅助化疗方案的选择)和改善患者预后具有重要意义。

近年来,越来越多学者发现肿瘤微环境在肿瘤免疫抑制、远处转移和靶向治疗反应中扮演着重要的角色,肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)是肿瘤微环境的重要部分,可通过 T 淋巴细胞、NK 细胞、巨噬细胞等在肿瘤免疫反应中发挥作用,对肝癌、结肠癌及乳腺癌的临床治疗效果有一定的预测价值,已被视为一种具有重要临床应用前景的新型肿瘤生物标志物^[5]。增殖细胞核抗原-67(Ki-67)是一种细胞增殖核蛋白,其水平可直接反映肿瘤细胞的增殖活性,与乳腺癌的恶性程度、侵袭性生长、转移风险及预后不良密切相关^[6]。LIU 等^[7]研究表明,pCR 患者的 Ki-67 水平高于非 pCR,且 Ki-67 对乳腺癌新辅助化疗效果具有一定的预测价值。表皮生长因子受体(EGFR)为受体型酪氨酸激酶,是原癌基因 c-erbB-1 的表达产物,其在 TNBC 患者中呈高表达,并通过调控细胞增殖、存活、侵袭等信号通路参与肿瘤进展,EGFR 已成为近年来 TNBC 靶向治疗的研究热点^[8]。有研究表明,EGFR 可通过激活下游信号通道促进肿瘤侵袭和转移,基于此机制,EGFR 称为关键的治疗靶点,靶向抑制 EGFR 可抑制癌症干细胞富集和远处转移^[9]。鉴于 TN-

BC 具有显著的瘤内异质性,仅依赖单一生物标志物预测新辅助化疗后 pCR 存在明显局限性。基于此,本研究探讨了 TILs、Ki-67、EGFR 对 TNBC 新辅助化疗 pCR 的预测价值及三者协同作用机制,以期为 TNBC 个体化治疗提供临床参考依据,推动 TNBC 精准医学发展。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 4 月至 2025 年 3 月山西省肿瘤医院收治的 179 例女性 TNBC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)新辅助化疗前经穿刺病理证实为 TNBC^[10];(2)接受新辅助化疗前未接受过其他与肿瘤相关的治疗;(3)未出现远处转移;(4)新辅助化疗后接受切除手术;(5)临床病历资料及石蜡组织完整。排除标准:(1)化疗周期 < 4 个周期;(2)哺乳期或妊娠期女性;(3)双侧乳腺癌;(4)接受新辅助化疗治疗期间出现远处转移。本研究为回顾性研究,知情同意豁免。本研究经山西省肿瘤医院医学伦理委员会审核批准(KY2025073)。

1.2 方法

1.2.1 Ki-67、EGFR 及 TILs 表达检测 患者进行新辅助化疗前,肿瘤空心针穿刺活检标本,按照标准流程进行常规病理学及免疫组化检查。随机选择 10 个高倍视野($\times 400$),至少计数 500 个肿瘤细胞,切片细胞核呈棕黄色颗粒着色为阳性,按照阳性细胞百分比及染色强度分别评分,由 2 位经验丰富的病理医生采用双盲法阅片;染色强度:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;阳性细胞百分比:无阳性细胞 0 分, $< 10\%$ 为 1 分, $10\% \sim 50\%$ 为 2 分, $> 50\% \sim 80\%$ 为 3 分, $> 80\%$ 为 4 分;将 2 项评分相加即为免疫组化最终评分,故 $EGFR \geq 4$ 分为高表达, < 4 分为低表达。国际乳腺癌 Ki-67 工作组(IK-WG)^[11]以 $Ki-67 \geq 30\%$ 定义为高表达。根据 TIL 国际工作组(TIL-WG)推荐的乳腺癌评估规范^[12],评估乳腺癌间质中单核炎症细胞浸润程度, $\times 200$ 高倍镜视野下计算出肿瘤癌巢内及间质中含 TILs 的面积与

肿瘤总面积的百分比,评估整个切片的平均值,每个患者取4张切片,计算 TILs 平均值。

1.2.2 治疗方法 依据文献[13-14]中相关化疗方案,以紫衫类+蒽环类+环磷酰胺(TAC)或紫衫类+铂类(TP)方案为首要选择,并结合患者适应性、药物可及性和具体情况选择其他方案。化疗过程中依据文献[13]每2个周期评估患者化疗效果,4个周期后化疗效果不佳者经乳腺肿瘤多学科讨论后实施手术治疗;若化疗效果显著则可至6个周期后实施手术。

1.2.3 pCR 判定标准及分组 依据 Miller-Payne 分级法^[14],按照术后病理结果中病灶肿瘤细胞的消退情况进行判断:G1级(无变化)为总体肿瘤细胞密度与治疗前相比无变化,减少比例0%;G2级(轻度减少)为细胞密度轻度减少,总体仍保持较高水平,减少比例≤30%;G3级(中度减少)为细胞密度显著减少,减少比例30%~90%;G4级(显著减少)为细胞密度显著减少,减少比例>90%,仅残存散在的小簇状癌细胞或单个散在的癌细胞,接近病理完全缓解;G5级(病理完全缓解)为原发肿瘤部位未见浸润性癌细胞残留。新辅助化疗后腋窝淋巴清扫术阴性(无转移/微转移)为伴原位癌残留者仍属无残留转移癌,判断为腋窝淋巴结无残留转移癌。将G5级且新辅助化疗后腋窝淋巴清扫术阴性的患者纳入 pCR 组,G1~G4级纳入非 pCR 组。

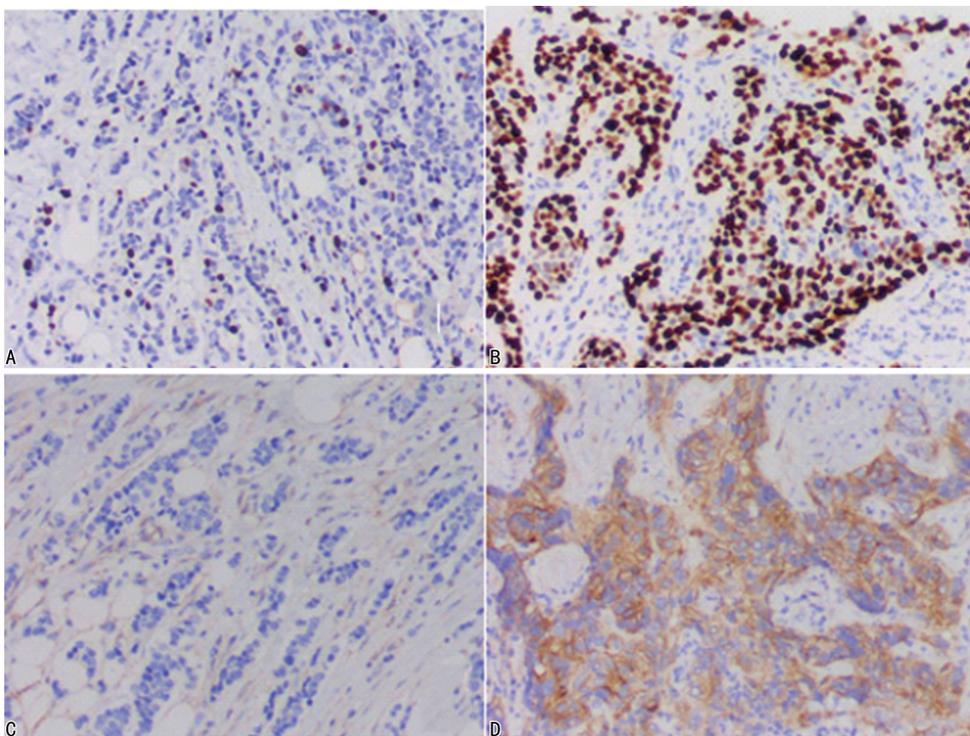
1.2.4 基线资料收集 收集所有研究对象的基线资料,包括年龄(<50岁,≥50岁)、体质量指数

(BMI,<25 kg/m²,≥25 kg/m²)、月经状态(未绝经、绝经)、临床分期(I+II期、III期)、组织学分级(中高分化、低分化)、肿瘤最大径(≥3 cm、<3 cm)、雄激素受体(AR,AR≥10%定义为阳性,<10%为阴性)、化疗方案(TAC/TP、其他方案)、化疗周期(6个、4~5个)、有无神经管侵袭。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 TILs 联合 Ki-67、EGFR 对 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的预测价值。采用曲线下面积(AUC)评估预测效能并进行 DeLong 检验验证 AUC 的差异。检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TNBC 患者病理分组及病理结果 G1级6例、G2级25例、G3级37例、G4级49例、G5级62例,即 pCR 组 62例(34.64%),非 pCR 组 117例(65.36%)。Ki-67 阳性细胞占比为 24%显示低表达(图 1A),Ki-67 阳性细胞占比为 56%显示高表达(图 1B);EGFR 免疫组化最终评分 2分(<4分)为低表达(图 1C),EGFR 免疫组化最终评分 8分(≥4分)为高表达(图 1D)。



注:A为Ki-67低表达;B为Ki-67高表达;C为阳性细胞低表达;D为阳性细胞高表达。

图 1 Ki-67、EGFR 免疫组化染色图(×200)

2.2 pCR 组与非 pCR 组临床资料比较 pCR 组年龄 < 50 岁、临床分期为 I + II 期、AR 阴性、Ki-67 高表达、EGFR 低表达患者占比和 TILs 水平均高于非 pCR 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。pCR 组与

非 pCR 组 BMI、月经状态、组织学分级、肿瘤最大径、化疗方案、化疗周期、神经血管侵袭情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 pCR 组与非 pCR 组临床资料比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	年龄(岁)		BMI(kg/m ²)		月经状态		临床分期	
		<50	≥50	<25	≥25	未绝经	绝经	I + II 期	III 期
pCR 组	62	33(53.23)	29(46.77)	42(67.74)	20(32.26)	49(79.03)	13(20.97)	33(52.23)	29(46.77)
非 pCR 组	117	22(18.80)	95(81.20)	71(60.68)	46(39.32)	99(84.62)	18(15.38)	24(20.51)	93(79.49)
χ^2/t		22.559		0.867		0.882		19.982	
P		<0.001		0.352		0.348		<0.001	

组别	n	组织学分级		肿瘤最大径(cm)		AR		化疗方案	
		中高分化	低分化	<3	≥3	阳性	阴性	TAC/TP	其他方案
pCR 组	62	47(75.81)	15(24.19)	20(32.26)	42(67.74)	27(43.55)	35(56.45)	52(83.87)	10(16.13)
非 pCR 组	117	82(70.09)	35(29.91)	23(19.66)	94(80.34)	84(71.79)	33(28.21)	85(72.65)	32(27.35)
χ^2/t		0.659		3.525		13.725		2.742	
P		0.417		0.060		<0.001		0.092	

组别	n	化疗周期(个)		神经血管侵袭		TILs(%)	Ki-67		EGFR	
		6	4~5	有	无		低表达	高表达	低表达	高表达
pCR 组	62	33(53.23)	29(46.77)	11(17.74)	51(82.26)	8.92 ± 2.46	13(20.97)	49(79.03)	47(75.81)	15(24.19)
非 pCR 组	117	45(38.46)	72(61.54)	35(29.91)	82(70.09)	6.37 ± 2.09	62(52.99)	55(47.01)	54(46.15)	63(53.85)
χ^2/t		1.155		3.145		6.940	17.072		14.492	
P		0.058		0.076		<0.001	<0.001		<0.001	

2.3 多因素 Logistic 回归分析 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的影响因素 将 TNBC 患者新辅助化疗后是否 pCR 作为因变量(是 = 1, 否 = 0), 将表 1 中差异有统计学意义的指标[TILs(原值输入), 年龄(< 50 岁 = 1, ≥ 50 岁 = 0)、临床分期(I + II 期 = 1, III 期 = 0)、AR(阴性 = 1, 阳性 = 0)、Ki-67(高表达 = 1, 低表达 = 0)、EGFR(低表达 = 1, 高表达 = 0)]作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 年龄 < 50 岁、临床分期为 I + II 期、AR 阴性、Ki-67 高表达、TILs 增加及 EGFR 低表达均为 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 TILs 联合 Ki-67、EGFR 对 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的预测价值 以 TNBC 患者新辅助化疗后是否 pCR 作为状态变量(是 = 1, 否 = 0), 以 TILs 及 TILs 联合 Ki-67、EGFR 为检验变量绘制 ROC 曲线, 分析结果显示, TILs 预测 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的 AUC 为 0.783。采用 Log(P) 模型进行拟合模型, 以其 $\text{Ln}[P/(1 - P)] = 1.269X_{\text{TILs}} + 2.344X_{\text{Ki-67}} + 0.935X_{\text{EGFR}} - 0.792$ 为联合应用的虚拟概率值, TILs + Ki-67 + EGFR 联合预测 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的 AUC 为 0.828, 明显大于 TILs 单独预测的 AUC ($Z = 2.221, P = 0.030$)。见表 3。

表 2 多因素 Logistic 回归分析 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
常数项	-0.792	0.407	3.787	0.037	—	—
年龄	1.036	0.351	8.712	0.015	2.818	1.416~5.607
临床分期	0.725	0.305	5.650	0.030	2.065	1.136~3.754
AR	0.848	0.293	8.376	0.022	2.335	1.315~4.147

续表 2 多因素 Logistic 回归分析 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
TILs	1.269	0.304	17.425	<0.001	3.557	1.960~6.455
Ki-67	2.344	0.573	16.734	<0.001	10.423	3.390~32.043
EGFR	0.935	0.266	12.355	<0.001	2.547	1.512~4.290

注:—表示无数据。

表 3 TILs 联合 Ki-67、EGFR 对 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的预测价值

指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P	AUC	AUC 的 95%CI
TILs	8.49%	66.13	82.91	0.490	<0.05	0.783	0.715~0.841
TILs+Ki-67+EGFR	0.54	77.42	81.20	0.586	<0.05	0.828	0.765~0.880

注:TILs+Ki-67+EGFR 采用 Logistic 回归模型的预测概率值。

3 讨 论

新辅助化疗是一种在乳腺癌患者手术前实施的全身性药物治疗策略,主要适用于初次确诊且未发生远端转移的病例,其核心目标是通过缩小原发肿瘤体积、降低临床分期以提升手术可行性及保乳率^[15-17]。随着新药物的出现和治疗理念的更新,TNBC 新辅助治疗方案已从传统化疗发展为免疫联合化疗模式。在此背景下,pCR 已成为评估疗效的关键指标。相关研究表明,TNBC 新辅助化疗后 pCR 率为 24.4%~43.9%^[18-20],本研究中 pCR 组 62 例(34.64%),处于该范围内,与以往研究结果相符。有研究表明,对于符合特定标准的 TNBC 患者,新辅助化疗后达到 pCR 可带来显著的生存获益^[21]。目前将 TNBC 作为新辅助化疗的独立适应证,识别和分析影响新辅助化疗后 pCR 的因素已成为当前研究重点。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,Ki-67 高表达、TILs 增加及 EGFR 低表达均为 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的独立危险因素($P < 0.05$),提示 TNBC 患者新辅助化疗的疗效与肿瘤微环境中的 TILs 水平及 Ki-67、EGFR 表达状态密切相关。TILs 作为反映肿瘤局部免疫微环境的重要指标,其高水平可表示肿瘤微环境中活跃的抗肿瘤免疫应答。新辅助化疗可能诱导肿瘤细胞释放抗原,进一步增强 TILs 的识别和活化能力,促进免疫原性细胞死亡,从而与化疗药物产生协同抗肿瘤效应,最终提高患者 pCR 率。LIN 等^[22]研究表明,TILs $\geq 30\%$ 患者 pCR 率达到 62%,在 II~III 期患者中,TILs $\geq 30\%$ 组的 5 年总生存率(OS)显著优于 TILs $< 30\%$ 组,在 II 期患者中,TILs $\geq 30\%$ 组的 5 年 OS 为 86%,显著高于 TILs $< 30\%$ 组的 57%;在 III 期患者中,TILs $\geq 30\%$ 组的 5 年 OS 为 93%,显著高于 TILs $< 30\%$ 组的 89%。LIN 等^[22]进一步分析发现,在达到 pCR 的 II~III 期患者中,间质 TILs $\geq 30\%$ 的患者无病生存期也更具

优势,证实高 TILs 水平与 pCR 获益及预后改善密切相关。国外的另外一项研究显示,TILs 数量高的患者腋窝 pCR 率显著高于 TILs 数量低的患者(72.0% vs. 17.1%),治疗前原发性乳腺癌 TILs 可有效预测新辅助化疗后患者病理反应^[23]。在 TNBC 中,Ki-67 的高表达通常预示更强的肿瘤增殖活性,并与淋巴结转移风险增加相关。多项研究结果证实,Ki-67 高表达与 TNBC 新辅助化疗后 pCR 获益率增加呈正相关,这可能由于高增殖状态的肿瘤细胞对细胞周期特异性化疗药物更灵敏^[24-26]。EGFR 属于 ErbB/HER 家族成员,其通过配体诱导的二聚化(同源或异源,如与 HER2 结合)激活,进而调控细胞增殖、迁移、分化及抗凋亡等生理学过程,有研究表明,EGFR 在多种实体瘤中存在过表达的现象。抑制 EGFR 介导酪氨酸蛋白激酶-1(JAK 1)/信号转导激活转录因子-3(STAT 3)信号通路可有效阻断恶性肿瘤细胞的侵袭和血管生成。这一机制与 RAJAKUMAR 等^[27]提出的观点形成互补,EGFR 过表达诱导局部转化生长因子 β (TGF β)的活化,抑制 T 淋巴细胞的增殖和细胞毒性功能,从而削弱抗肿瘤免疫反应。值得注意的是,TGF- β 与 EGFR 信号通路存在交互激活现象,TGF- β 通过 Smad3 和细胞外调节蛋白激酶(ERK)/Sp1 通路反式激活 EGFR,而 EGFR 过表达又可增强 STAT3 磷酸化,二者协同促进肿瘤侵袭。在免疫微环境层面,EGFR 高表达可通过胞啃作用降低 TILs 数量,抑制 T 淋巴细胞功能^[28]。上述机制共同表明,EGFR 过表达具有双重负面效应,一方面通过 JAK1/STAT3 等信号通路异常激活增强肿瘤侵袭性;另一方面通过抑制 T 淋巴细胞活性和降低 TILs 浸润削弱抗肿瘤免疫,为临床观察提供了理论依据。EGFR 低表达患者因肿瘤侵袭性减弱且免疫抑制微环境改善,更容易从新辅助化疗中获得 pCR,该结论与本研究发现

高度吻合。本研究 ROC 曲线分析结果显示, TILs+Ki-67+EGFR 联合预测 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的 AUC 大于 TILs 单独预测的 AUC ($Z = 2.221, P = 0.030$)。说明三者联合预测效能更佳。

本研究结果还发现,除上述 3 种因素外,年龄 < 50 岁、临床分期 I + II 期、AR 阴性也是 TNBC 患者新辅助化疗后 pCR 的独立危险因素。年龄 < 50 岁患者 pCR 获益率更高,可能与肿瘤生物学行为或治疗耐受性有关。临床分期 I + II 期与较低的肿瘤负荷相关,可能更易达到 pCR。多项研究表明,AR 阳性 TNBC 患者的 pCR 率显著低于 AR 阴性患者,AR 阳性 TNBC 可能通过降低肿瘤细胞的增殖活性(Ki-67 较低)和促进免疫逃逸(如减少 TILs)来降低 pCR 率^[29-31]。

综上所述, TNBC 患者体内 Ki-67、TILs 呈高表达, EGFR 低表达患者在新辅助化疗后更易达到 pCR,且三者与年龄 < 50 岁、临床分期 I + II 期、AR 阴性均为 TNBC 新辅助化疗后 pCR 的独立危险因素, Ki-67、TILs、EGFR 联合对患者化疗后 pCR 具有较好的预测价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 樊海波:制订总体方案,检索文献、文章构思及撰写;马丽:收集病例,文章的知识性内容作支持性贡献;姚亮:整理资料,分析数据,文章的知识性内容作质量控制及审核。

参考文献

- [1] WILKINSON L, GATHANI T. Understanding breast cancer as a global health concern[J]. Br J Radiol, 2022, 95(1130):20211033.
- [2] HOWARD F M, OLOPADE O I. Epidemiology of triple-negative breast cancer: a review[J]. Cancer J, 2021, 27(1):8-16.
- [3] LEON-FERRE R A, GOETZ M P. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer[J]. BMJ, 2023, 381:e071674.
- [4] 张自然, 曹博, 朱娟英, 等. 三阴性乳腺癌患者新辅助化疗前 Ki-67 表达对病理完全缓解预测价值的 Meta 分析[J]. 浙江医学, 2023, 45(14):1532-1536.
- [5] 韩佳雯, 苏婷婷, 徐元兵, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞在三阴性乳腺癌新辅助化疗预测价值中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(19):1011-1016.
- [6] FAUR I F, DOBRESCU A, CLIM I A, et al. The predictive role of serum lipid levels, p53 and ki-67, according to molecular subtypes in breast cancer: a randomized clinical study[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7):3911.
- [7] LIU Q, TANG L, CHEN M. Ultrasound strain elastography and Contrast-Enhanced ultrasound in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a nomogram integrating Ki-67 and ultrasound features[J]. J Ultrasound Med, 2022, 41(9):2191-2201.
- [8] 张明慧, 赵长燕, 贺红梅. 三阴性乳腺癌患者紧密连接蛋白 4、转录因子叉头框 C1、表皮生长因子受体表达与化疗敏感性的关系分析[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(4):572-575.
- [9] LIU X, ADORNO-CRUZ V, CHANG Y F, et al. EGFR inhibition blocks cancer stem cell clustering and lung metastasis of triple negative breast cancer[J]. Theranostics, 2021, 11(13):6632-6643.
- [10] 国家卫生健康委员会医政医管局. 乳腺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中国综合临床, 2024, 40(1):1-30.
- [11] ZHANG J, YANG M R. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(11):1595-1596.
- [12] THAGAARD J, STOVGAARD E S, VOGNS-EN L G, et al. Automated quantification of sTIL density with H&E-based digital image analysis has prognostic potential in triple-negative breast cancers[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(12):3050.
- [13] 邝美琼, 刘真, 江泽飞. 乳腺癌精确分层治疗新理念: 2024 年 CSCO《乳腺癌诊疗指南》更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2024, 16(3):209-214.
- [14] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会国际医疗交流分会, 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 中国晚期三阴性乳腺癌临床诊疗指南(2024 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(6):471-480.
- [15] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2):85-90.
- [16] OGSTON K N, MILLER I D, PAYNE S, et al. A new histological grading system to assess re-

- sponse of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival [J]. *Breast*, 2003, 12(5):320-327.
- [17] LI Y, ZHANG H J, MERKHER Y, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):121.
- [18] WANG X, BA R, HUANG Y, et al. Time-dependent diffusion MRI helps predict molecular subtypes and treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Radiology*, 2024, 313(1):e240288.
- [19] TOSS A, VENTURELLI M, CIVALLERO M, et al. Predictive factors for relapse in triple-negative breast cancer patients without pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:1016295.
- [20] 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.
- [21] 周杰超. miRNA 对三阴性乳腺癌诊断价值的 Meta 分析 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(5):594-598.
- [22] LIN Y Y, GAO H F, YANG X, et al. Neoadjuvant therapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and network Meta-analysis [J]. *Breast*, 2022, 66:126-135.
- [23] MARTÍN M, YODER R, SALGADO R, et al. Tumor-Infiltrating lymphocytes refine outcomes in triple-negative breast cancer treated with anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(10):2160-2169.
- [24] YOKOTANI T, IKEDA N, HIRAO T, et al. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes for pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with axillary lymph node metastasis [J]. *Surg Today*, 2021, 51(4):595-604.
- [25] ABUHADRA N, SUN R, YAM C, et al. Predictive roles of baseline stromal tumor-infiltrating lymphocytes and Ki-67 in pathologic complete response in an early-stage triple-negative breast cancer prospective trial [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(13):3275.
- [26] SRIVASTAVA P, WANG T N, CLARK B Z, et al. Clinical-pathologic characteristics and response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative low Ki-67 proliferation (TNLP) breast cancers [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2022, 8(1):51.
- [27] RAJAKUMAR T, PUGALENDHI P. Allyl isothiocyanate inhibits invasion and angiogenesis in breast cancer via EGFR-mediated JAK-1/STAT-3 signaling pathway [J]. *Amino Acids*, 2023, 55(8):981-992.
- [28] KAPOOR S S, ZAISS D M W. Emerging role of EGFR mutations in creating an immune suppressive tumour microenvironment [J]. *Bio-medicines*, 2021, 10(1):52.
- [29] SONG X, LIU Z Y, YU Z Y. EGFR promotes the development of triple negative breast cancer through JAK/STAT3 signaling [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:703-717.
- [30] LI J Y, ZHANG S, YE C, et al. Androgen receptor: a new marker to predict pathological complete response in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab plus pertuzumab neoadjuvant therapy [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(2):261.
- [31] LEE E G, LEE D E, KIM H H, et al. Androgen receptor as a predictive marker for pathologic complete response in hormone receptor-positive and HER-2-negative breast cancer with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Cancer Res Treat*, 2023, 55(2):542-550.

(收稿日期:2025-08-22)

修回日期:2025-11-26)

(编辑:陈晶 李菲菲)