

基于 SEER 数据库分析保乳术和乳房切除术对不同淋巴结转移状况的 T1 期三阴性乳腺癌预后的影响

王宋, 邓建, 吕红英, 权毅

西南医科大学附属医院乳腺外科, 四川 泸州 646000

摘要: **目的** 探索保乳术和乳房切除术对不同淋巴结转移状况的 T1 期三阴性乳腺癌 (TNBC) 患者总体生存期 (OS) 的影响, 为临床决策提供依据。 **方法** 提取监测、流行病学和结果数据库 (SEER 数据库) 中 2010 年至 2014 年的 T1 期非远处转移性 TNBC 患者的临床病理资料, 根据手术方式分为保乳组和切除组。利用倾向评分匹配 (PSM) 方法平衡混杂因素。采用 Cox 回归分析不同临床病理因素对 TNBC 患者生存的影响; 采用 Kaplan-Meier 法计算 OS, 采用 Log-rank 法分析两组总体生存率的差异。 **结果** 本研究共纳入 2 082 例患者, 在 PSM 控制混杂因素后, 共筛选出 838 例患者, 其中保乳组及切除组均为 419 例, 两组基线特征比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。PSM 后, 多因素 Cox 回归分析显示, 年龄、肿瘤分期、手术方式、化疗是影响患者 OS 的独立因素 ($P<0.05, P<0.01$)。PSM 后生存曲线显示, 保乳组 2 年生存率为 96.8%, 5 年生存率为 86.9%; 切除组 2 年生存率为 93.1%, 5 年生存率为 81.8%。PSM 后 I 期中保乳组患者的生存率高于切除组 ($P<0.01$); II A 期和 III A/C 期中两组生存率比较差异无统计学意义 ($P=0.17, P=0.54$)。 **结论** 年龄、肿瘤分期、手术方式、化疗是 T1 期 TNBC 患者 OS 的独立影响因素。不论局部腋窝淋巴结分期情况, 保乳术和乳房全切术两种术式对于 T1 期 TNBC 患者一样安全有效。对于 I 期 TNBC 患者, 保乳术能使其从 OS 中获益。

关键词: 三阴性乳腺癌; 保乳术; 乳房切除术; SEER 数据库; 倾向性评分匹配; 生存期

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)08-1014-05

The effect of breast-conserving surgery and mastectomy on the prognosis of T1 triple-negative breast cancer patients with different metastasis status of lymph node: a SEER database-based analysis

WANG Song, DENG Jian, LYU Hong-ying, QUAN Yi

Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

Corresponding author: QUAN Yi, E-mail: 20783833@qq.com

Abstract: Objective To explore the effect of breast-conserving surgery and mastectomy on the overall survival (OS) of T1 triple negative breast cancer (TNBC) patients with different metastasis status of lymph node, and to provide a basis for clinical decision-making. **Methods** The clinicopathological data of T1 non-distant metastatic TNBC patients from 2010 to 2014 in the surveillance, epidemiology and results database (SEER database) were extracted and divided into breast-conserving group and mastectomy group according to the surgical method. The propensity score matching (PSM) method was used to balance confounding factors. The Cox regression method was used to analyze the effect of different clinicopathological factors on the survival of T1 TNBC patients; the Kaplan-Meier method was used to calculate the OS, and the Log-rank method was used to analyze the difference in overall survival between two groups. **Results** A total of 2 082 patients were enrolled in this study. After PSM controlled confounding factors, a total of 838 patients were screened out, of which 419 were in breast-conserving group and mastectomy group. There was no statistically significant difference in baseline characteristics between the two groups ($P>0.05$). After PSM, multivariate Cox regression analysis showed that age, tumor stage, surgical method, and chemotherapy were independent factors that affect the patient's OS ($P<0.05, P<0.01$). The survival curve showed that the 2-year and 5-year survival rate in the breast-conserving group was 96.8% and 86.9%, in the

mastectomy group was 93.1% and 81.8%. The survival rate of the breast-conserving group was significantly higher than that of the mastectomy group in stage I ($P < 0.01$); There was no significant difference in survival rate between the two groups in stage II A and III A/C ($P = 0.17, P = 0.54$). **Conclusions** Age, tumor stage, surgical methods, and chemotherapy are independent influence factors of OS in T1 TNBC patients. Regardless of the local axillary lymph node staging, breast-conserving surgery and mastectomy are equally safe and effective for patients with T1 stage TNBC. For patients with stage I TNBC, breast-conserving surgery can benefit them from OS.

Keywords: Triple-negative breast cancer; Breast-conserving surgery; Mastectomy; SEER database; Propensity score matching; Overall survival

乳腺癌是高度异质性的恶性肿瘤,不同分子亚型的乳腺癌有着完全不同的分子特征、生物学行为及预后^[1]。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)约占乳腺癌发病总数的20%,因缺乏ER、PR及HER2表达,内分泌治疗及靶向治疗对其无效,化疗为其主要的治疗方式之一^[2]。TNBC具有Ki-67增殖指数高、P53突变、BRCA基因突变等高侵袭性的生物学行为^[3]。即使规范化治疗后,易发生局部复发和远处转移,是乳腺癌中预后最差的亚型^[4]。

在乳腺癌的手术治疗选择上,目前指南均针对所有亚型的乳腺癌患者,但各个亚型生物学性质不同,其保乳术的适应症是否不同目前尚不明确。由于TNBC缺乏内分泌治疗和靶向治疗,并基于其高度恶性的特点,对于可手术的TNBC,为降低复发风险和死亡率,是否应该进行更积极的局部治疗尚在激烈讨论中,目前还未达成共识。故在本研究中,基于监测、流行病学和结果数据库(the database of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, SEER数据库)的临床及随访数据,运用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)方法控制混杂因素,比较保乳术+放疗和乳房切除术对T1期非远处转移性TNBC患者总体生存期(overall survival, OS)的影响,为临床实践提供证据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 通过SEER Stat软件在SEER数据中选取2010年至2014年诊断为T1期非远处转移性TNBC患者。纳入标准:(1)病理诊断类型为乳腺癌浸润性导管癌;(2)分子亚型为三阴性;(3)初诊时未发生远处转移;(4)肿瘤大小分期为T1;(5)保乳术后进行放疗;(6)临床病理及随访数据完整。排除标准:(1)双侧乳腺癌;(2)既往有恶性肿瘤病史;(3)发生远处转移;(4)保乳术后未放疗。按照纳入标准选出2 623例患者,按照排除标准排除不符合的病例541例,最后共筛选出2 082例患者纳入本研究。运用统计学方法回顾性分析其临床病理及预后

资料。

1.2 研究对象的变量名及分组 本研究从SEER数据库纳入研究对象的变量名为手术方式、年龄、种族、婚姻、组织学分级、肿瘤位置、肿瘤分期、化疗。根据手术方式不同,将收集得到的T1期非远处转移性TNBC患者分为保乳组与切除组,并且保乳术后辅以放疗。

1.3 统计学方法 所有数据利用R软件(4.0.2)进行统计分析,计数资料以例(%)表示。因年龄为连续性变量,利用X-tile软件进行多次Kaplan-Meier法生存分析,获得年龄的最佳截断值。利用 χ^2 检验进行两组间基线数据的比较。为减小混杂因素对结果的影响,将除手术方式之外的所有临床病理因素通过R软件“MatchIt”包进行PSM,匹配方法为最近邻匹配算法,匹配比例1:1,设置卡钳值为0.1。本研究的终点为OS,其定义为从第一次诊断到患者死亡或最后一次随访日期(2016年12月)的时间间隔。预后分析中采用Kaplan-Meier方法计算患者2年和5年OS,并采用Log-rank检验比较手术方式对OS的影响。将所有变量纳入Cox比例风险回归模型进行单因素分析和多因素分析,以分析影响T1期非远处转移性TNBC患者预后的因素,并绘制生存曲线及森林图。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

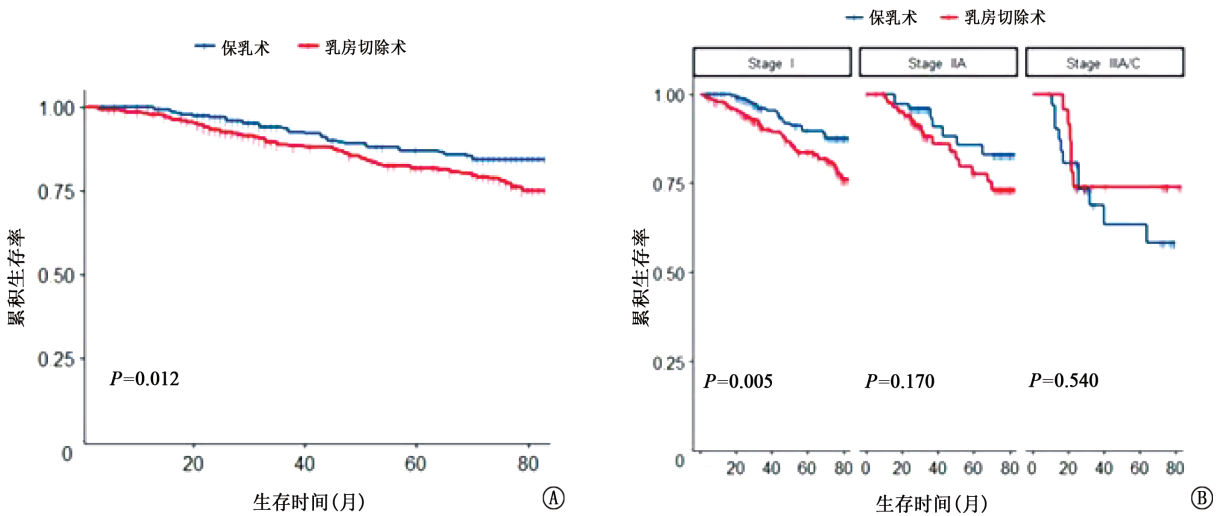
2.1 患者年龄最佳截断值 本研究总共纳入2 082例T1期TNBC患者,年龄23~95岁,中位年龄为61岁。通过X-tile软件分析年龄对患者OS的影响,得出年龄取值为75岁时为最佳截断值。根据此截断值,将患者分为两类:<75岁和 ≥ 75 岁。

2.2 T1期非远处转移性TNBC患者的基线特征 根据手术方式不同,将研究对象分为保乳组(保乳术+放疗,1 644例)与切除组(行乳房切除术,438例)。两组年龄、婚姻、组织学分级、肿瘤分期、化疗情况比较差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。保乳组的已婚率高于切除组,并且其早期乳腺癌患者

的(I期和II A期)比例高于切除组。PSM后共纳入838例患者,其中保乳组及切除组均为419例,两组基线特征比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。PSM匹配前后基线资料比较见表1。

2.3 影响患者预后的危险因素分析 PSM后,单因素Cox回归分析显示,年龄、肿瘤分期、手术方式、化疗是影响患者预后的影响因素($P<0.05, P<0.01$)。多因素Cox回归分析显示,年龄、肿瘤分期、手术方式、化疗是影响患者OS的独立因素($P<0.05, P<0.01$)。通过Cox回归分析可知,在T1期非远处转移性TNBC患者中,与乳房切除术相比,保乳术能明显改善预后,降低死亡风险。见表2。

2.4 T1期非远处转移性TNBC患者的生存分析 PSM后共纳入838例患者进入本研究,在随访期间,保乳组2年生存率为96.8%,5年生存率为86.9%;切除组2年生存率为93.1%,5年生存率为81.8%。保乳组生存率显著高于切除组($P<0.01$)。进一步以肿瘤分期进行亚组分析,PSM后I期中保乳组患者的生存率显著高于切除组($P<0.01$)。II A期和III A/C期中两组生存率比较差异无统计学意义($P=0.17, P=0.54$)。从上述生存分析可知,对于可手术的T1期非远处转移性TNBC患者,保乳术和乳房全切术一样安全有效,对于I期TNBC患者,选择保乳术能使其从生存率获益。见图1。



注:A为PSM后两组的生存曲线;B为PSM后以肿瘤分期为亚组的两组生存曲线。

图1 PSM后保乳组与切除组的预后分析

表1 PSM匹配前后T1期非远处转移性TNBC患者的基线资料比较 [例(%)]

变量	PSM前		χ^2 值	P 值	PSM后		χ^2 值	P 值	
	保乳组 (n=1 644)	切除组 (n=438)			保乳组 (n=419)	切除组 (n=419)			
年龄	<75岁	1 450(88.2)	328(74.9)	49.164	<0.001	326(77.8)	320(76.4)	0.169	0.681
	≥ 75 岁	194(11.8)	110(25.1)			93(22.2)	99(23.6)		
种族	白人	1 196(72.7)	320(73.1)	2.737	0.255	311(74.2)	309(73.7)	2.285	0.319
	黑人	334(20.3)	79(18.0)			62(14.8)	74(17.7)		
	其他	114(6.9)	39(8.9)			46(11.0)	36(8.6)		
婚姻	已婚	975(59.3)	218(49.8)	14.189	0.001	232(55.4)	218(52.0)	0.971	0.615
	单身	604(36.7)	204(46.6)			173(41.3)	185(44.2)		
	未知	65(4.0)	16(3.7)			14(3.3)	16(3.8)		
组织学分级	I级	36(2.2)	9(2.1)	10.343	0.016	8(2.2)	9(2.1)	0.335	0.953
	II级	311(18.9)	111(25.3)			111(18.9)	105(25.3)		
	III或IV级	1 268(77.1)	307(70.1)			289(77.1)	295(70.1)		
	未知	29(1.8)	11(2.5)			11(1.8)	10(1.9)		
肿瘤位置	右侧	794(48.3)	218(49.8)	0.301	0.583	212(50.6)	208(49.6)	0.043	0.836
	左侧	850(51.7)	220(50.2)			207(49.4)	211(50.4)		
肿瘤分期	I期	1 429(86.9)	312(71.2)	71.849	<0.001	314(74.9)	310(74.0)	1.678	0.432
	II A期	178(10.8)	89(20.3)			74(17.7)	85(20.3)		
	III A/C期	37(2.3)	37(8.4)			31(7.4)	24(5.7)		
化疗	否	471(28.6)	174(39.7)	19.844	<0.001	156(37.2)	164(39.1)	0.248	0.619
	是	1 173(71.4)	264(60.3)			263(62.8)	255(60.9)		

表2 PSM后影响T1期非远处转移性TNBC患者OS的单因素及多因素Cox回归分析

临床病理因素	单因素 Cox 回归分析		多因素 Cox 回归分析		
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	
年龄	<75 岁	1	1		
	≥75 岁	3.020(2.073~4.401)	<0.001	2.691(1.710~4.233)	<0.001
种族	白人	1	1		
	黑人	1.099(0.667~1.811)	0.710	1.203(0.722~2.004)	0.479
	其他/未知	0.944(0.474~1.881)	0.871	1.218(0.606~2.447)	0.580
婚姻	已婚	1	1		
	单身	1.276(0.873~1.864)	0.208	1.076(0.722~1.604)	0.720
	未知	0.816(0.255~2.610)	0.731	0.609(0.188~1.978)	0.410
组织学分级	I 级	1	1		
	II 级	0.907(0.215~3.823)	0.894	0.988(0.231~4.218)	0.987
	III/IV 级	1.099(0.270~4.472)	0.895	1.186(0.285~4.931)	0.814
	未知	0.777(0.109~5.518)	0.801	0.739(0.101~5.388)	0.766
肿瘤位置	右侧	1	1		
	左侧	1.170(0.804~1.703)	0.412	1.105(0.756~1.614)	0.607
肿瘤分期	I 期	1	1		
	II A 期	1.345(0.845~2.140)	0.211	1.805(1.102~2.957)	0.019
	III A/C 期	3.431(2.017~5.836)	<0.001	7.017(3.755~13.112)	<0.001
手术方式	保乳术	1	1		
	乳房全切术	1.629(1.106~2.398)	0.013	1.573(1.063~2.327)	0.023
化疗	否	1	1		
	是	0.546(0.376~0.794)	0.002	0.526(0.317~0.873)	0.013

3 讨论

根据目前指南,所有分子亚型的乳腺癌手术方式都是根据肿瘤大小、肿瘤距乳头乳晕距离、腋窝淋巴结转移等情况选择^[5],对于TNBC手术方式选择没有明确的指南。TNBC是最具侵袭性的类型,预后在所有类型中最差。对于T1期TNBC,可行保乳术或乳房切除术,考虑到局部复发率高及预后差,往往采用更激进的手术方式。既往已有研究讨论手术方式对早期TNBC患者预后的影响,但尚未达成共识^[6]。Bhoo-Pathy等^[7]通过分析775例T₁₋₂N₀₋₁M₀期TNBC患者发现,在校正相关临床病理因素后,保乳手术和乳房切除术患者的死亡风险差异无统计学意义;Kindts等^[8]也得出相似的结论。但Adkins等^[9]在一项回顾性研究中得出不一样的结论,研究共纳入1325例患者,651例(49.1%)患者接受保乳术+放疗,674例(50.9%)患者接受乳房切除术,结果显示,保乳术+放疗患者的5年无局部复发率(76% vs 71%,*P* = 0.032)、无远处转移生存率(68% vs 54%,*P* < 0.01)和OS(74% vs 63%,*P* < 0.01)高于乳房切除术患者。上述研究结论不一致的原因主要在于研究病例数较少,且尚未控制影响生存的其他混杂因素,如肿瘤分期、组织学分级、化疗等。其局限性主要是纳入的人群仅为早期TNBC患者,而对于淋巴结分期较晚的患者未纳入研究或纳入病例数较少,尚

不清楚局部淋巴结分期对TNBC手术方式选择的影响。

故本研究利用大型SEER数据库对T1期非远处转移TNBC进行临床回顾性分析,运用PSM控制混杂因素。单因素及多因素Cox回归分析显示,年龄、肿瘤分期、手术方式、化疗是OS的独立影响因素。生存分析发现,与乳房切除术相比,保乳术+放疗在总人群中具有更高的OS获益。以肿瘤分期进行亚组分析发现,保乳术从OS中获益主要在I期TNBC患者,而对于II A和III A/C期患者,其获益并不明显,故对于T1期非远处转移TNBC患者,保乳手术或许是更适合的局部治疗方式。在本研究中,因为只纳入T1期非远处转移TNBC患者,因此肿瘤分期主要是通过腋窝淋巴结转移情况来影响患者的预后。肿瘤分期越高,即局部腋窝淋巴结转移数越多,患者的预后越差^[10-11]。TNBC因缺乏ER、PR和HER-2的表达,对内分泌治疗及靶向治疗均不敏感,化疗是TNBC唯一的全身治疗方式。蒽环类序贯紫杉醇或多西他赛已经成为美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐的辅助化疗方案,并且能明显提高患者的预后^[12-13]。

本研究证实既往研究关于手术方式对TNBC预后影响的相关结论。Li等^[14]的一项回顾性研究表明,在T₁₋₂N₀M₀期TNBC患者中,保乳组较切除组具有更高的5年OS(88.6% vs 83.0%,*P* < 0.01)。通过多

因素回归分析校正混杂因素后,其结论仍然一致,即保乳术对于早期 TNBC 患者有明显的生存优势 [$HR = 0.717, 95\% CI (0.639, 0.803), P < 0.01$]。在 Kim 等^[15] 实施的多中心回顾性研究中,总共纳入 320 例 TNBC 患者,将其分为保乳术+放疗组(212 例)和乳房切除术组(108 例),结果表明,保乳组的 5 年无局部复发率(94.6% vs 87.7%, $P = 0.010$) 和 OS (95.0% vs 87.8%, $P = 0.005$) 均高于切除组。在本研究中,不仅纳入早期乳腺癌患者,也纳入局部淋巴结分期较晚的研究对象。通过以肿瘤分期间接表示局部淋巴结转移情况,亚组分析可知,对于 TNBC 患者,不论局部淋巴结分期情况,保乳术和乳房全切术一样是安全有效的。但对于 I 期乳腺癌患者,保乳术联合放疗的总体生存率较高,并且保乳术具有切口小、保留乳房美观性、减少术后并发症、恢复快等优点^[16-17], 更适合此类患者。总之,随着放疗技术的更新以及全身治疗的发生、发展,为 TNBC 局部治疗提供坚实的保障^[18-20]。尽管 TNBC 是一种高侵袭性疾病,但保乳术并不影响预后,甚至在早期 TNBC 中,保乳术比乳房切除术更能降低死亡风险。因此,对于可手术的 TNBC 患者,推荐保乳手术,可以避免过度治疗。

参考文献

- Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, et al. Clinical management of breast cancer heterogeneity[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(7): 381-394.
- Denkert C, Liedtke C, Tutt A, et al. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies[J]. Lancet, 2017, 389(10087): 2430-2442.
- Sharma P. Biology and management of patients with triple-negative breast cancer[J]. Oncologist, 2016, 21(9): 1050-1062.
- Lee KL, Kuo YC, Ho YS, et al. Triple-negative breast cancer: current understanding and future therapeutic breakthrough targeting cancer stemness[J]. Cancers, 2019, 11(9): 1334.
- 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(2011版)[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(5): 367-417.
- Parker CC, Ampil F, Burton G, et al. Is breast conservation therapy a viable option for patients with triple-receptor negative breast cancer? [J]. Surgery, 2010, 148(2): 386-391.
- Bhoo-Pathy N, Verkooijen HM, Wong FY, et al. Prognostic role of adjuvant radiotherapy in triple-negative breast cancer: a historical cohort study[J]. Int J Cancer, 2015, 137(10): 2504-2512.
- Kindts I, Buelens P, Laenen A, et al. Omitting radiation therapy in women with triple-negative breast cancer leads to worse breast cancer-specific survival[J]. Breast, 2017, 32: 18-25.
- Adkins FC, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(11): 3164-3173.
- Mahmood H, Faheem M, Mahmood S, et al. Impact of age, tumor size, lymph node metastasis, stage, receptor status and menopausal status on overall survival of breast cancer patients in Pakistan[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(3): 1019-1024.
- Diniz RW, Guerra MR, Cintra JR, et al. Disease-free survival in patients with non-metastatic breast cancer[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2016, 62(5): 407-413.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials[J]. Lancet, 2012, 379(9814): 432-444.
- Mamounas EP, Tang G, Liu Q. The importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery: the NSABP experience[J]. J Surg Oncol, 2014, 110(1): 45-50.
- Li H, Chen Y, Wang X, et al. T1-2N0M0 triple-negative breast cancer treated with breast-conserving therapy has better survival compared to mastectomy: a SEER population-based retrospective analysis[J]. Clin Breast Cancer, 2019, 19(6): e669-e682.
- Kim K, Park HJ, Shin KH, et al. Breast conservation therapy versus mastectomy in patients with T1-2N1 triple-negative breast cancer: pooled analysis of KROG 14-18 and 14-23[J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(4): 1316-1323.
- 曹志宇, 张庆军, 吴有军, 等. 早期三阴性乳腺癌保乳手术治疗的临床效果[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(9): 986-989.
- Sun Y, Kim SW, Heo CY, et al. Comparison of quality of life based on surgical technique in patients with breast cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2014, 44(1): 22-27.
- Dixit A, Frampton C, Davey V, et al. Radiation treatment in early stage triple-negative breast cancer in New Zealand: a national database study[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2019, 63(5): 698-706.
- Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(1): 44-59.
- 王楠, 李聘, 李惠平, 等. 铂类化疗药物对进展期三阴性乳腺癌的临床疗效及与 BRCA 基因突变的关系[J]. 癌症进展, 2019, 17(4): 419-422, 438.

收稿日期: 2020-12-28 修回日期: 2021-01-28 编辑: 王宇