

· 论 著 ·

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200206

原发灶手术对初诊Ⅳ期三阳性乳腺癌患者的预后分析:基于SEER数据库的回顾性研究

杜俊娴, 陈 枞, 罗忆泓, 徐 静, 倪小建, 朱 玮*

复旦大学附属中山医院普通外科, 上海 200032

[摘要] 目的:探索原发灶手术(primary lesion resection, PLR)对Ⅳ期三阳性乳腺癌(triple positive breast cancer, TPBC)患者的预后价值,分析PLR联合系统治疗(systemic therapy, ST)较单纯ST对生存结局影响的差异,并进一步探讨PLR的方式对Ⅳ期TPBC患者生存结局的影响。方法:提取SEER数据库中2010至2015年初诊为Ⅳ期TPBC的993例女性乳腺癌患者的临床特征、治疗方法及生存结局资料。根据原发灶是否手术分为PLR组和非PLR(NPLR)组,采用1:1倾向得分匹配(propensity score matching, PSM)平衡混杂偏倚。采用COX比例风险模型分析影响Ⅳ期TPBC患者生存的独立预后因素。使用Kaplan-Meier法和Log-rank法进行生存分析,并比较不同转移状况[单纯骨转移、单纯内脏转移(肺、肝、脑)、骨转移+内脏转移、非常见部位转移]下2种治疗模式(PLR+ST;ST)的生存差异。并进一步分析PLR方式(保乳术/全乳切除术)对患者生存结局的影响。结果:PSM前,PLR组较NPLR组年龄小、转移灶负荷低、T分期早、N分期晚、分化程度低的患者占比多;PSM后,仅脑转移($P=0.049$)、N分期($P=0.027$)差异有统计学意义。PSM后的648例患者中位随访时间为41个月(0~83个月)。中位总生存期(OS)为57个月,PLR组中位OS为73个月,NPLR组为41个月($\chi^2=44.970, P<0.001$);PLR组中位乳腺癌特异生存率(BCSS)为74个月,NPLR组为45个月($\chi^2=43.373, P<0.001$)。COX回归分析表明,年龄、T分期、PLR、化疗、脑转移是影响Ⅳ期TPBC患者OS和BCSS的独立预后因素。生存分析表明PSM前后,PLR组较NPLR组都有明显的生存获益。对PSM后的患者进行亚组分析显示,发生脑转移的患者中PLR组并没有生存获益。根据转移状况进行亚组分析发现,在单纯骨转移组、单纯内脏转移组及骨转移伴内脏转移组中,PLR+ST组较单纯ST组有明显的生存获益,而在非常见部位转移(骨、肝、肺、脑转移除外)的Ⅳ期TPBC患者中,PLR+ST组较ST组的生存结局无统计学差异。生存分析发现PSM前,保乳术组生存结局好于全乳切除术组,而PSM后,2组生存结局无明显差异。结论:PLR可明显改善除脑转移及非常见部位转移外的Ⅳ期TPBC患者的OS和BCSS,手术方式对Ⅳ期TPBC患者生存结局无明显影响。

[关键词] 乳腺癌;远处转移;原发灶手术;手术方式;预后;SEER数据库

[中图分类号] R 737.9 **[文献标志码]** A

Effect of primary lesion resection on patients initially diagnosed with triple positive breast cancer in stage IV: a retrospective study based on SEER database

DU Jun-xian, CHEN Cong, LUO Yi-hong, XU Jing, NI Xiao-jian, ZHU Wei*

Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the prognostic value of primary lesion resection (PLR) in patients with stage IV triple positive breast cancer (TPBC), to analyze the difference of survival outcome between systemic therapy (ST) treated with PLR combined with system and ST alone, and to further explore the effect of PLR on the survival outcome of stage IV TPBC patients. **Methods:** The clinical characteristics, treatment and survival outcome of 993 female patients with breast cancer diagnosed as stage IV TPBC from 2010 to 2015 were extracted from SEER database. According to whether the primary tumor was operated or not, the patients were divided into PLR group and non-PLR (NPLR) group. The 1:1 tendency score was used to match the propensity score matching (PSM) balance mixed bias. COX proportional hazard model was used to analyze the independent prognostic factors affecting the survival of patients with stage IV TPBC. Kaplan-Meier method and Log-rank method were used for survival analysis, and the survival differences of two treatment modes (PLR+ST;ST) under different metastatic conditions ([simple bone metastasis; simple visceral metastasis (lung, liver, brain); bone metastasis + visceral

[收稿日期] 2020-02-05 **[接受日期]** 2020-03-26

[基金项目] 复旦大学附属中山医院2019年优秀骨干计划(2019ZSGG08)。Supported by Excellent Backbone Plan of Zhongshan Hospital in 2019 (2019ZSGG08)。

[作者简介] 杜俊娴, 硕士。E-mail:18211210041@fudan.edu.cn

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990, E-mail: drzhu@163.com

metastasis; unusual site metastasis]) were compared. And further analyze the influence of PLR (breast conserving surgery/total mastectomy) on the survival outcome of patients. **Results:** Before PSM, there were more patients with younger age, lower metastatic load, earlier T stage, later N stage and lower degree of differentiation in PLR group than in NPLR group. After PSM, only the difference between brain metastasis ($P=0.049$) and N stage ($P=0.027$) was statistically significant. The median follow-up time of 648 patients after PSM was 41 months (0~83 months). The median overall survival (OS) was 57 months, the median OS in the PLR group was 73 months, and the NPLR group was 41 months ($\chi^2=44.970$, $P<0.001$). The median breast cancer specific survival rate (BCSS) in the PLR group was 74 months, and 45 months in the NPLR group ($\chi^2=43.373$, $P<0.001$). COX regression analysis showed that age, T stage, PLR, chemotherapy, and brain metastasis are independent prognostic factors that affect OS and BCSS in patients with stage IV TPBC. Survival analysis showed that before and after PSM, the PLR group had a significant survival benefit compared to the NPLR group. Subgroup analysis of patients after PSM showed that among patients with brain metastases, the PLR group did not benefit from survival. A subgroup analysis based on the metastasis status found that in the bone metastasis group, the simple visceral metastasis group, and the bone metastasis with visceral metastasis group, the PLR+ST group had a significant survival benefit compared with the simple ST group, but metastasis in the unusual site Except for bone, liver, lung, and brain metastases), stage IV TPBC patients had no statistically significant difference in survival outcomes compared with ST group. Survival analysis found that before PSM, the survival outcome of the breast-conserving group was better than that of the total mastectomy group, and after PSM, there was no significant difference in the survival outcome of the two groups. **Conclusions:** PLR can significantly improve the OS and BCSS, of stage IV TPBC patients except brain metastasis and unusual site metastasis. There is no significant effect on the survival outcome of stage IV TPBC patients.

[Key Words] breast cancer; distant metastasis; primary lesion resection; surgery modality; prognosis; SEER database

上海部分统计数据显示,乳腺癌新发病例数位居女性新发恶性肿瘤之首^[1]。约有5%~8%的乳腺癌患者初诊时即发生远处转移^[2],系统治疗是初诊IV期乳腺癌患者的主要治疗方法。美国癌症协会统计数据显示,2016年在美国约56%的IV期乳腺癌患者进行了单纯放疗和/或化疗,10%的患者实施了全乳切除术±系统治疗(ST),6%的患者实施了保乳术±ST^[3]。目前关于原发灶手术(primary lesion resection, PLR)是否可以改善IV期乳腺癌患者的生存结局仍存在争议^[4]。三阳性乳腺癌(triple-positive breast cancer, TPBC)是指雌激素(ER)或孕激素(PR)阳性、人类表皮生长因子受体2(HER-2)阳性的1类乳腺癌,属于Luminal B型乳腺癌的一种亚群,约占乳腺癌患者的9%~12%^[3]。在靶向治疗和内分泌治疗日益进展的时代,有研究表明IV期乳腺癌中TPBC的总体生存率好于其他分子亚型^[5-6],这为PLR提供了更多的治疗时机。探讨PLR是否可以改善IV期TPBC患者的预后有一定的临床参考价值。

美国国立癌症研究所SEER数据库详细记录了大约覆盖全美国28%人口的诊断、临床病理特征及随访等信息。HER-2表达状况自2010年开始作为SEER数据库的收录数据,因此本研究纳入了

SEER数据库中2010年至2015年初诊IV期的女性TPBC患者,分析PLR组和NPLR组的TPBC患者临床病理特征的差异,探索TPBC患者预后的独立影响因素及其预测价值,了解在不同转移状态下PLR对TPBC患者生存结局的影响,并进一步分析手术方式对TPBC患者总体生存率(OS)和乳腺癌特异生存率(BCSS)的影响,以期对IV期TPBC患者的临床治疗决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 使用SEER stat软件(版本号8.3.5)查找2010年至2015年病理确诊为IV期乳腺癌并有完整随访信息患者。纳入标准:(1)病理确诊为乳腺癌;(2)初诊临床分期为IV期(第7版UICC/AJCC临床分期);(3)无其他肿瘤;(4)有完整随访(随访截止到2018年11月);(5)女性;(6)确诊时间为2010年1月1日至2015年12月30日。提取患者的诊断年龄、人种、组织学类型、T分期、N分期、Grade分级、原发灶手术、放疗、化疗、转移部位(骨、脑、肝、肺)、受体状态(ER/PR/HER2)、生存时间及生存状态的数据。根据受体状态筛出TPBC患者,在此基础上排除有以下状况的患者。(1)未知T、N分期,Grade分级;(2)未知PLR与否;(3)

未知骨、脑、肝、肺转移情况。最终 993 例患者纳入研究队列。

1.2 统计学处理 根据 PLR 与否将 IV 期 TPBC 患者进行二分类,使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,纳入除 PLR 外的临床病理因素进行 1:1 倾向得分匹配来平衡混杂偏倚,匹配容差设为 0.1。 χ^2 检验用来比较 PSM 前后手术组和非手术组临床病理特征的分布差异。单因素 COX 回归分析有统计学差异的变量纳入 COX 比例风险模型进行多因素分析,得到影响初诊 IV 期 TPBC 患者 OS 和 BCSS 的独立风险因素。统计不同转移状况(单纯骨转移、单纯内脏转移、骨转移+内脏转移、非常见部位转移)下不同治疗方案(PLR、ST、PLR+ST、未行上述治疗)的使用情况。使用 Graphpad Prism 7.0 软件绘制 ST 和 PLR+ST 在不同转移状况的亚组中的 Kaplan-Meier 生存曲线,并进行 Log-rank 检验。对于进行 PLR 且知道手术方式的 393 例患者,采用 PSM、 χ^2 检验、Fisher 确切概率法、Kaplan-Meier 和 Log-rank 检验分析手术方式对患者 OS 和 BCSS 的影响。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 IV 期 TPBC 患者 PLR 组和 NPLR 组临床病理特征 对于 993 例筛选 IV 期 TPBC 患者(图 1),按原发灶是否进行过手术分为 2 组[PLR:395(39.8%);

NPLR:598(60.2%)]。分析结果显示,除种族、组织学类型外,其余变量在 2 组之间的构成比差异有统计学意义。PLR 组较 NPLR 组年龄 < 55 岁(54.2% vs 42.9%)、分化程度低(65.1% vs 55.5%)、T 分期早($T_1 \sim T_2$: 64.2% vs 47.1%)、N 分期晚($N_2 \sim N_3$: 44.5% vs 22.6%)的患者占比多。同时较 NPLR 组来说,PLR 组患者中接受放疗(47.1% vs 24.9%)或化疗(87.3% vs 72.9%)的患者比例高,发生远处转移(骨:59.0% vs 69.4%;脑:3.0% vs 8.4%;肝:24.1% vs 38.6%;肺:21.0% vs 35.8%)的患者占比低。1:1 倾向得分匹配来平衡混杂偏倚后,除 N 分期($P=0.027$)、脑转移($P=0.049$)变量以外,其他变量的构成比在 2 组间差异无统计学意义(表 1)。

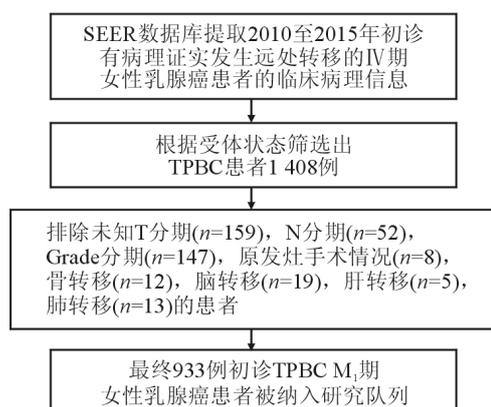


图 1 SEER 数据提取流程

表 1 倾向得分匹配前后 IV 期 TPBC 患者手术组与非手术组临床病理特征比较

临床病理特征	倾向得分匹配前 n(%)		P	倾向得分匹配后 n(%)		P
	未手术(n=598)	手术(n=395)		未手术(n=324)	手术(n=324)	
年龄(岁)						
<55	256(42.9)	214(54.2)		156(48.1)	164(50.6)	
≥55	341(57.1)	181(45.8)	<0.001	168(51.9)	160(49.4)	0.530
种族						
白种人	430(71.9)	293(74.2)	0.109	239(73.8)	242(74.7)	0.689
黑种人	117(19.6)	59(14.9)		54(16.7)	47(14.5)	
其他	51(8.5)	43(10.9)		31(9.6)	35(10.8)	
组织学分级						
高/中分化 ^a	226(44.5)	138(34.9)	0.003	129(39.8)	125(38.6)	0.748
低/未分化 ^b	332(55.5)	257(65.1)		195(60.2)	199(61.4)	
组织学类型						
浸润性导管癌	513(85.8)	325(82.3)	0.136	265(81.8)	266(82.1)	0.919
其他类型癌	85(14.2)	70(17.7)		59(18.2)	58(17.9)	

续表

临床病理特征	倾向得分匹配前 $n(\%)$		P	倾向得分匹配后 $n(\%)$		P
	未手术 ($n=598$)	手术 ($n=395$)		未手术 ($n=324$)	手术 ($n=324$)	
T						
T ₁	68(11.4)	43(10.9)	0.029	39(12.0)	37(11.4)	0.600
T ₂	213(35.7)	171(43.3)		128(39.5)	136(42.0)	
T ₃	96(16.1)	69(17.5)		48(14.8)	56(17.3)	
T ₄	220(36.9)	112(28.4)		109(33.6)	95(29.3)	
N						
N ₀	143(23.9)	54(13.7)	<0.001	64(19.8)	54(16.7)	0.027
N ₁	320(53.5)	165(41.8)		163(50.3)	147(45.4)	
N ₂	56(9.4)	68(17.2)		32(9.9)	58(17.9)	
N ₃	79(13.2)	108(27.3)		65(20.1)	65(20.1)	
放疗						
是	149(24.9)	186(47.1)	<0.001	105(32.4)	123(38.0)	0.139
否	449(75.1)	209(52.9)		219(67.6)	201(62.0)	
化疗						
是	436(72.9)	345(87.3)	<0.001	259(79.9)	275(84.9)	0.099
否	162(27.1)	50(12.7)		65(20.1)	49(15.1)	
骨转移						
是	415(69.4)	233(59.0)	0.001	212(65.4)	199(61.4)	0.289
否	183(30.6)	162(41.0)		112(34.6)	125(38.6)	
脑转移						
是	50(8.4)	12(3.0)	0.001	22(6.8)	11(3.4)	0.049
否	548(91.6)	383(97.0)		302(93.2)	313(96.6)	
肝转移						
是	231(38.6)	95(24.1)	<0.001	97(29.9)	89(27.5)	0.487
否	367(61.4)	300(75.9)		227(70.1)	235(72.5)	
肺转移						
是	214(35.8)	83(21.0)	<0.001	99(30.6)	79(24.4)	0.078
否	384(64.2)	312(79.0)		225(69.4)	245(75.6)	

a: 高/中分化(分级 I / II 级); b: 低/未分化(分级 III 级)

2.2 IV期 TPBC 患者生存结局及预后因素分析
生存分析结果显示,PSM 前,993 例患者中位随访时间为 40 个月(0~83 个月)。中位生存时间为 51 个月。PLR 组 5 年 OS 为 62.2%,NPLR 组为 29.8% ($\chi^2 = 86.38, P < 0.001$),5 年 BCSS 为 65.6% vs 31.9% ($\chi^2 = 78.74, P < 0.001$; 图 2A、2B)。PSM 平衡混杂偏倚后,有 648 例患者纳入后续分析,其中位随访时间为 41 个月(0~83 个月)。中位生存时间为 57 个月,PLR 组 5 年 OS 为

60.2%,NPLR 组为 32.4% ($\chi^2 = 41.24, P < 0.001$),PLR 组 5 年 BCSS 为 63.8%,NPLR 组为 34.3% ($\chi^2 = 39.58, P < 0.001$; 图 2C、2D)。值得注意的是,在发生脑转移的亚组中,手术并不能改善患者的 OS ($P = 0.3388$) 和 BCSS ($P = 0.4388$; 图 2E、2F)。

单因素 COX 回归分析结果显示,年龄、T 分期、PLR、化疗、脑转移、肺转移与 IV 期 TPBC 患者的 OS 和 BCSS 有关(表 2)。

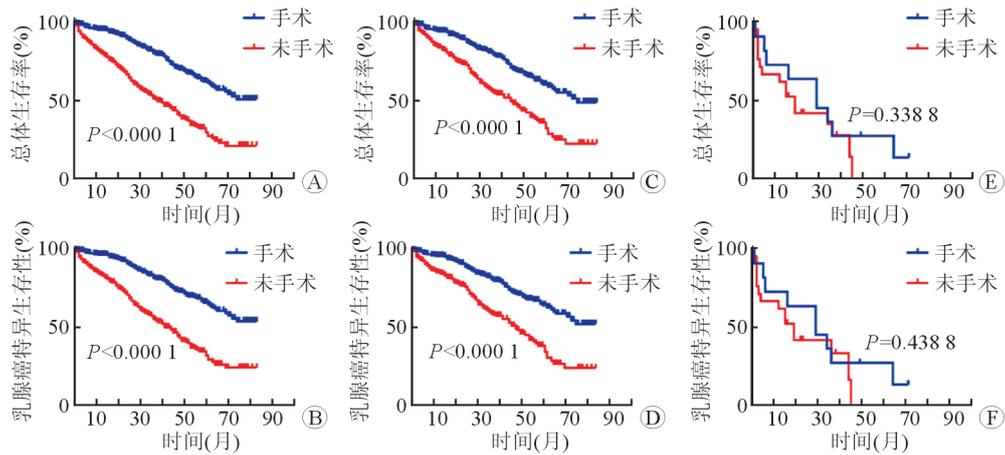


图2 生存曲线分析原发灶手术与否对Ⅳ期 TPBC 患者 OS 及 BCSS 的影响

A、B 分别为 PSM 前的总生存率及疾病特异性生存曲线；C、D 分别为 PSM 后的总生存及疾病特异性生存曲线；E、F 分别为发生脑转移的Ⅳ期 TPBC 患者的总生存及疾病特异性生存曲线

表2 倾向性得分匹配后影响Ⅳ期 TPBC 患者的 OS 及 BCSS 的单因素 COX 回归分析

N = 648

临床病理特征	OS		BCSS	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄(岁)				
<55	1		1	
≥55	2.000(1.538~2.599)	<0.001	1.806(1.378~2.367)	<0.001
种族				
白种人	1		1	
黑种人	1.318(0.953~1.824)	0.096	1.376(0.982~1.928)	0.064
其他	1.087(0.715~1.653)	0.697	1.211(0.794~1.847)	0.375
组织学分级				
高/中分化	1		1	
低/未分化	1.289(0.991~1.676)	0.059	1.284(0.976~1.690)	0.074
组织学类型				
浸润性导管癌	1		1	
其他类型癌	1.076(0.783~1.479)	0.653	1.140(0.822~1.581)	0.432
T				
T ₁	1		1	
T ₂	0.945(0.602~1.485)	0.807	0.883(0.555~1.406)	0.601
T ₃	1.218(0.735~2.019)	0.443	1.237(0.740~2.069)	0.417
T ₄	1.806(1.168~2.793)	0.008	1.687(1.078~2.641)	0.022
N				
N ₀	1		1	
N ₁	0.918(0.650~1.296)	0.627	0.895(0.629~1.276)	0.541
N ₂	1.043(0.670~1.622)	0.853	0.931(0.583~1.485)	0.763
N ₃	1.388(0.948~2.032)	0.091	1.287(0.866~1.913)	0.211
原发灶手术				
手术	1		1	
未行手术	2.358(1.819~3.056)	<0.001	2.415(1.840~3.170)	<0.001
放疗				
是	1		1	
否	0.955(0.739~1.235)	0.725	0.935(0.715~1.222)	0.623
化疗				
是	1		1	
否	3.164(2.387~4.193)	<0.001	3.098(2.303~4.166)	<0.001

续表

n=648

临床病理特征	OS		BCSS	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
骨转移				
否	1		1	
是	1.146(0.882~1.490)	0.307	1.186(0.900~1.562)	0.226
脑转移				
否	1		1	
是	3.339(2.220~5.022)	<0.001	3.536(2.329~5.369)	<0.001
肝转移				
否	1		1	
是	1.089(0.828~1.432)	0.542	1.188(0.897~1.574)	0.229
肺转移				
否	1		1	
是	1.413(1.081~1.847)	0.011	1.377(1.039~1.825)	0.026

将上述单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素 COX 比例风险模型分析,结果表明,年龄(OS: HR = 1.583, 95% CI 1.201 ~ 2.086, P = 0.001; BCSS: HR = 1.438, 95% CI 1.081 ~ 1.913, P = 0.013)、T 分期(T4 vs T1: OS: HR = 1.588, 95% CI 1.022 ~ 2.468, P = 0.04; BCSS: HR = 1.480, 95% CI 0.941 ~ 2.329, P = 0.09)、原发灶手术(OS: HR = 2.163, 95% CI 1.660 ~ 2.818, P < 0.001; BCSS: HR = 2.226, 95% CI 1.688 ~ 2.937, P < 0.001)、化疗(OS: HR = 2.639, 95% CI 1.969 ~ 3.539, P < 0.001; BCSS: HR = 2.636, 95% CI 1.935 ~ 3.589, P < 0.001)、脑转移(OS: HR = 2.770, 95%

CI 1.825 ~ 4.205, P < 0.001; BCSS: HR = 2.962, 95% CI 1.932 ~ 4.542, P < 0.001)是影响 TPBC 患者 OS 和 BCSS 的独立预后因素(表 3)。

2.3 亚组分析 2 种治疗模式(PLR+ST; 单纯 ST)对 IV 期 TPBC 患者生存结局的影响 为进一步亚组分析,将 648 例 IV 期 TPBC 患者根据治疗方式分为 4 组: PLR+系统治疗(systemic treatment, ST)组(放疗和/或化疗)(44.4%)、ST 组(43.7%)、仅 PLR 组(5.6%)、未行上述治疗组(6.3%)。根据转移状况可分为 4 组(表 4): 单纯骨转移组(37.2%)、单纯内脏转移组(26.2%)、骨转移+内脏转移组(26.2%)、非常见部位转移组(10.3%)。

表 3 倾向性得分匹配后影响晚期 TPBC 患者的 OS 和 BCSS 的多因素 COX 回归分析

n=648

临床病理特征	OS		BCSS	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄(岁)				
<55	1		1	
≥55	1.583(1.201~2.086)	0.001	1.438(1.081~1.913)	0.013
T				
T ₁	1		1	
T ₂	1.082(0.688~1.700)	0.733	1.007(0.632~1.604)	0.977
T ₃	1.478(0.888~2.459)	0.133	1.485(0.884~2.493)	0.135
T ₄	1.588(1.022~2.468)	0.040	1.480(0.941~2.329)	0.090
原发灶手术				
手术	1		1	
未手术	2.163(1.660~2.818)	<0.001	2.226(1.688~2.937)	<0.001
化疗				
是	1		1	
否	2.639(1.969~3.539)	<0.001	2.636(1.935~3.589)	<0.001
脑转移				
否	1		1	
是	2.770(1.825~4.205)	<0.001	2.962(1.932~4.542)	<0.001
肺转移				
否	1		1	
是	1.260(0.955~1.660)	0.102	1.256(0.939~1.679)	0.125

表4 不同转移状况下治疗模式选择情况统计

n(%)

指标	治疗方式				总计
	手术+系统治疗 ^a	系统治疗	手术	未行上述治疗	
转移状况					
单纯骨转移	108(44.8)	104(43.2)	12(5.0)	17(7.1)	241(37.2)
单纯内脏转移	76(44.7)	76(44.7)	8(4.7)	10(5.9)	170(26.2)
骨转移+内脏转移	70(41.2)	81(47.6)	9(5.3)	10(5.9)	170(26.2)
非常见部位转移 ^b	34(50.7)	22(32.8)	7(10.4)	4(6.0)	67(10.3)
总计	288(44.4)	283(43.7)	36(5.6)	41(6.3)	648(100.0)

a:系统治疗:包括放疗和/或化疗;b:非常见部位转移:指除骨、肝、肺、脑外的M₁期乳腺癌患者

考虑到ST是Ⅳ期乳腺癌患者的主要治疗手段,因此主要比较了在不同转移状况的亚组中,PLR+ST组和单纯ST组患者OS和BCSS的差异。结果显示PLR+ST组较单纯ST组可显著改善单纯骨转移组(OS: $\chi^2=17.19, P<0.001$; BCSS: $\chi^2=20.18, P<0.001$;图3A、3B)、单纯内脏转移组(OS: $\chi^2=9.177, P=0.0025$; BCSS: $\chi^2=7.774, P=0.0053$;图3C、3D)、骨转移+内脏转移组(OS: $\chi^2=9.535, P=0.0020$; BCSS: $\chi^2=8.444, P=0.0037$;图3E、3F)的OS和BCSS,而在非常见部位转移组中PLR+ST组和单纯ST组的生存差异无统计学意义(OS: $P=0.0803$; BCSS: $P=0.1056$;图3G、3H)。

2.4 Ⅳ期TPBC患者保乳术组和全乳切除术组临床病理特征及生存结局的差异 395例实行PLR的患者中,除去2例手术方式未知的患者,剩余393例患者可分为保乳术组($n=112$)和全乳切除术组($n=281$),与保乳术组比较,全乳切除术组中,T($T_3\sim T_4$ 54.5% vs 23.2%)、N分期晚($N_2\sim N_3$ 40.9% vs 29.5%)的患者占比高。PSM后,临床病理变量在保乳术组和全乳切除术组的构成比差异无统计学意义(表5)。

PSM前,生存曲线分析显示保乳术组的OS及BCSS好于全乳切除术组(图4A、4B),而PSM后,生存分析发现两种手术方式并不明显影响患者OS或BCSS(图4C、4D)。

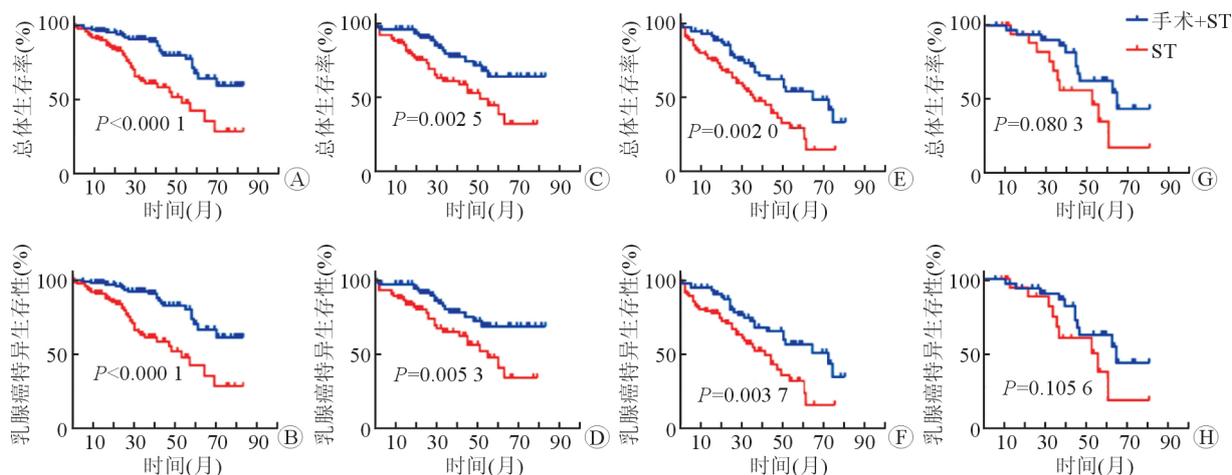


图3 生存曲线分析PLR+ST组和ST组在不同亚组的Ⅳ期TPBC患者中OS及BCSS的差异

A、B分别为单纯骨转移组的总生存及疾病特异性生存曲线;C、D分别为单纯内脏转移组的总生存及疾病特异性生存曲线;E、F分别为骨转移+内脏转移组的总生存及疾病特异性生存曲线;G、H分别为非常见转移部位组的总生存及疾病特异性生存曲线

表5 倾向得分匹配前后Ⅳ期TPBC患者保乳术组与全乳切除术组临床病理特征比较

临床病理特征	倾向得分匹配前[n(%)]			倾向得分匹配后[n(%)]		
	保乳术(n=112)	全乳切除术 ^a (n=281)	P	保乳术(n=107)	全乳切除术 ^a (n=107)	P
年龄(岁)						
<55	61(54.5)	152(54.1)	0.947	60(56.1)	63(58.9)	0.678
≥55	51(45.5)	129(45.9)		47(43.9)	44(41.1)	
种族						
白种人	86(76.8)	206(73.3)	0.776	83(77.6)	81(75.7)	0.500
黑种人	15(13.4)	43(15.3)		14(13.1)	11(10.3)	
其他	11(9.8)	32(11.4)		10(9.3)	15(14.0)	
组织学分级						
高/中分化	39(34.8)	98(34.9)	0.992	37(34.6)	37(34.6)	1.000
低/未分化	73(65.2)	183(65.1)		70(65.4)	70(65.4)	
组织学类型						
浸润性导管癌	98(87.5)	225(80.1)	0.082	93(86.9)	91(85.0)	0.694
其他类型癌	14(12.5)	56(19.9)		14(13.1)	16(15.0)	
T						
T ₁	21(18.8)	22(7.8)	<0.001	18(16.8)	14(13.1)	0.137
T ₂	65(58.0)	106(37.7)		63(58.9)	51(47.7)	
T ₃	13(11.6)	55(19.6)		13(12.1)	21(19.6)	
T ₄	13(11.6)	98(34.9)		13(12.1)	21(19.6)	
N						
N ₀	26(23.2)	28(10.0)	<0.001	21(19.6)	20(18.7)	0.366
N ₁	53(47.3)	110(39.1)		53(49.5)	57(53.3)	
N ₂	18(16.1)	50(17.8)		18(16.8)	10(9.3)	
N ₃	15(13.4)	93(33.1)		15(14.0)	20(18.7)	
放疗						
是	56(50.0)	130(46.3)	0.503	52(48.6)	48(44.9)	0.584
否	56(50.0)	151(53.7)		55(51.4)	59(55.1)	
化疗						
是	96(85.7)	247(87.9)	0.557	94(87.9)	97(90.7)	0.508
否	16(14.3)	34(12.1)		13(12.1)	10(9.3)	
骨转移						
是	72(64.3)	160(56.9)	0.181	67(62.6)	65(60.7)	0.779
否	40(35.7)	121(43.1)		40(37.4)	42(39.3)	
脑转移						
是	1(0.9)	11(3.9)	0.192	1(0.9)	2(1.9)	1.000
否	111(99.1)	270(96.1)		106(99.1)	105(98.1)	
肝转移						
是	26(23.2)	69(24.6)	0.779	25(23.4)	24(22.4)	0.871
否	86(76.8)	212(75.4)		82(76.6)	83(77.6)	
肺转移						
是	17(15.2)	65(23.1)	0.080	17(15.9)	23(21.5)	0.293
否	95(84.8)	216(76.9)		90(84.1)	84(78.5)	

^a全乳切除术:包括保留乳头的乳房切除术、单纯全乳切除术、改良根治术、根治术、扩大根治术

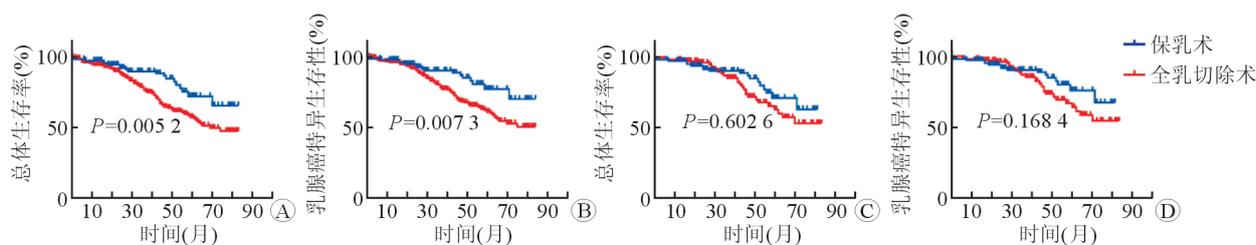


图4 手术方式对Ⅳ期TPBC患者OS及BCSS的影响

A、B分别为PSM前的总生存及疾病特异性生存曲线；C、D分别为PSM后的总生存及疾病特异性生存曲线

3 讨论

初诊Ⅳ期乳腺癌患者预后较差,总体中位生存时间仅约28个月^[5]。原发灶手术对Ⅳ期乳腺癌患者预后的影响尚存在争议,多项回顾性研究表明,局部手术是改善患者预后的独立影响因素^[10-14],3个关于中国Ⅳ期乳腺癌患者的回顾性研究得出与之一致的结论^[15-17]。考虑到回顾性研究存在选择偏倚,接受手术治疗的患者可能存在较低的肿瘤负荷和较少的转移灶,一些回顾性研究将之前报道过的与生存益处相关的变量进行倾向性得分匹配后,发现与PLR相关的生存获益会被缩小或消除^[18-19]。另外,3项前瞻性研究的结果也存在争议。MF07-01是Ⅲ期多中心随机对照实验,纳入了274例初诊Ⅳ期的乳腺癌患者,分为先局部手术后系统治疗LRT组($n=138$)和系统治疗组ST($n=136$),中位随访时间为55个月,发现LRT组OS明显好于ST组($HR=0.66, 95\%CI 0.49\sim 0.88; P=0.005$)。亚组分析显示 $HR(+)$ 、 $HER2(-)$ 、年龄 <55 岁、只发生骨转移的亚组中,LRT组的OS显著优于ST组^[8]。在另1项研究NCT00193778中,初诊Ⅳ期乳腺癌患者先行ST(化疗/内分泌治疗),ST应答者随机分成手术组和非手术组,中位随访时间为23个月,结果发现手术组无局部进展生存率提高,但无远处进展生存率及OS无明显改善^[20]。此外,TBCRC 013研究发现,在不考虑乳腺癌亚型的情况下,PLR并不能改善晚期乳腺癌患者预后^[21]。另有一些研究探讨了原发灶的手术方式对患者预后的影响。韩国YONSEI大学的1项基于9例行保乳术,64例行全乳切除的初诊Ⅳ期乳腺癌患者的回顾性研究发现,保乳术+放疗组(BCS+RT)患者的5年局部无进展生存率及OS好于全乳切除术+放疗组,但该研究纳入病例数较少,且未公布2组患者的具体临床信息^[22],该结局不排除存在选择偏倚的可能。另有综述指

出,对于Ⅳ期乳腺癌患者,在术前有效的全身治疗,控制远处转移,可以使保乳的成功率最大化^[23]。Ⅳ期乳腺癌患者是否可以从手术中获益,可获益的人群、手术的时机、手术方式的选择目前还在探索阶段。

2017年更新了第8版AJCC分期手册,将ER、PR、 $HER2$ 状态纳入其中作为预后分期的参考指标^[24]。初诊Ⅳ期的乳腺癌亚组生存分析结果显示,在内分泌治疗和靶向治疗快速进展的时代,TPBC(ER、PR、 $HER2$ 均阳性)较其他分子分型的乳腺癌患者有更好的生存结局^[5-6]。目前,Ⅳ期TPBC患者的治疗手段有化疗联合靶向治疗、内分泌治疗、放疗、手术治疗(原发灶/转移灶)等。本研究是基于SEER数据库2010年至2015年初诊为Ⅳ期TPBC的993例患者的回顾性研究,分析的是2010年至2015年初诊Ⅳ期TPBC患者,此期间靶向治疗及内分泌治疗的进展使得晚期TPBC患者的生存时间延长,疾病控制、缓解率提升,在此背景下希望了解原发灶手术治疗是否改善晚期TPBC患者生存。年龄变量笔者依据文献报道的平均绝经年龄^[7],及探讨Ⅳ期患者原发灶手术价值的前瞻性随机MF07-01试验^[8],选择55岁为分组界值。组织学分级参照Ⅳ期乳腺癌预后影响因素分析结果,高、中分化组患者生存结局无统计学差异^[9],将患者分为高/中分化(Grade I/II)和低/未分化(Grade III)2组。

进行基线资料统计发现,PLR组的患者较NPLR组肿瘤负荷少,发生了远处转移(骨、脑、肝、肺)的患者占比低,值得注意的是,PLR组中分化程度低、N分期晚的患者占比多,这可能是由于术前未将这些变量视为影响治疗决策的关键变量。通过1:1 PSM平衡组间混杂偏倚后,PLR组的OS及BCSS仍优于NPLR组。采用COX比例风险模型分析发现,年龄、T分期、PLR、化疗及脑转移是影响Ⅳ期TPBC患者的独立预后因素。亚组分析显

示,对于发生脑转移或非常见部位转移的Ⅳ期 TPBC 患者,PLR 组并没有生存优势。而在单纯骨转移组、单纯内脏转移组、及骨转移+内脏转移组中,PLR 组较 NPLR 组可显著提高患者的 OS 及 BCSS。

另外,在本研究中,PLR 组的 393 例患者处于 $T_1 \sim T_2$ 期的有 214 例(54.5%),共有 112 例患者实行保乳术,282 例患者实行全乳切除术,基于前期数据分析我们发现Ⅳ期 TPBC 患者中 PLR 组生存结局好于 NPLR 组,因此进一步探讨了手术方式是否会影 响患者生存。结果显示,PSM 前,保乳术组 T、N 分期早的患者占比高,保乳术组的生存结局好于全乳切除术组。将保乳术组与全乳切除术组进行 1:1 PSM 平衡基线差异(全乳切除术组 T、N 分期晚的患者占比高)造成的选择偏倚后发现,在临床病理特征、辅助治疗等变量的组间构成比相似的患者群体中,手术方式并不影响患者的 OS 或 BCSS。该结果提示在适合做原发灶手术的Ⅳ期 TPBC 患者中,局部肿瘤负荷低(T、N 分期早)的患者在保证切缘阴性的前提下,创伤小的保乳术不会降低手术带来的生存获益。同时值得注意的是,PSM 后,214 例Ⅳ期 TPBC 患者中有 3 例(1.4%)发生脑转移,由于脑转移组患者样本量少,且前期分析表明Ⅳ期脑转移组患者不能从 PLR 中获益,因此尚不能明确手术方式对该亚组患者生存结局的影响。原发灶手术可能改善Ⅳ期 TPBC 患者生存有以下可能机制:(1)局部手术可以控制出血、渗出和感染等局部症状,改善患者的生存质量^[25];(2)原发灶存在具有高侵袭转移能力的干细胞,手术切除原发灶,可减低肿瘤负荷,延长患者的生存期^[26-27];(3)Harano 等^[28]的研究表明,接受曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性的Ⅳ期乳腺癌患者,原发灶肿瘤切除组较未切除组有明显的生存获益,提示或由于原发灶手术切除,降低了肿瘤负荷,改善了靶向药物的疗效;(4)HR 和 HER2 通路存在交互作用,可能介导靶向治疗及内分泌治疗的抵抗,导致耐药^[29-30],手术切除原发灶可清除耐药细胞,提高系统治疗的疗效;(5)原发灶的存在会抑制机体免疫细胞的功能,动物实验证实有远处转移的老鼠模型中切除原发灶可以恢复机体的免疫活性^[31]。

本研究尚存在一定的局限性:(1)作为回顾性研究,手术组和非手术组纳入的患者存在选择偏倚,虽后续使用 PSM 法平衡混杂偏倚,但依然不能

完全消除偏倚;(2)靶向治疗作为晚期 TPBC 患者的一线治疗手段,SEER 数据库没有相应的具体记载;化疗虽有记录,但仅限于是否进行过化疗,具体的方案和周期没有明确的数据;(3)SEER 数据库中关于手术与放化疗、靶向治疗的先后顺序未进行描述;(4)未收录患者的内分泌治疗的用药及时长的数据;(5)缺少对于转移灶负荷及治疗情况的相关数据。

本研究基于 SEER 数据库回顾性分析得出,PLR 可明显改善除发生脑转移及非常见部位转移的Ⅳ期 TPBC 患者的生存结局;手术方式是保乳术还是全乳切除术对生存结局的影响无统计学差异。这一研究可为Ⅳ期 TPBC 患者的诊疗决策提供参考。由于回顾性研究存在混杂偏倚,对Ⅳ期 TPBC 患者是否实施原发灶手术,需综合考虑患者的年龄、肿瘤负荷、转移状况、系统治疗的疗效、是否可以达到切缘阴性等因素持谨慎态度做出决定。

参考文献

- [1] 王 珏,蔡 慧,傅忠星,等.2004-2011 年上海市原卢湾区女性乳腺癌的发病率及死亡率分析[J].中国临床医学,2017,24(5):732-735.
- [2] DESANTIS C E, FEDEWA S A, GODING SAUER A, et al. Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):31-42.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7-34.
- [4] SORAN A. Are we close to the end of the primary tumor resection discussion for *de novo* stage IV BC? [J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(2): 81-82.
- [5] LEONE B A, VALLEJO C T, ROMERO A O, et al. Prognostic impact of metastatic pattern in stage IV breast cancer at initial diagnosis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 161(3):537-548.
- [6] ZHAO S, LIU X Y, JIN X, et al. Molecular portraits and trastuzumab responsiveness of estrogen receptor-positive, progesterone receptor-positive, and HER2-positive breast cancer[J]. Theranostics, 2019, 9(17): 4935.
- [7] CEYLAN B, ÖZERDOĞ AN N. Factors affecting age of onset of menopause and determination of quality of life in menopause[J]. Turk J Obstet Gynecol, 2015, 12(1): 43-49.
- [8] SORAN A, OZMEN V, OZBAS S, et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(11): 3141-3149.
- [9] LI S, ZHAO J, ZHU L, et al. Development and validation of a nomogram predicting the overall survival of stage IV breast

- cancer patients[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(11): 2586-2594.
- [10] LIM S M, KIM J Y, PARK H S, et al. Effect of primary tumor resection on overall survival in patients with stage IV breast cancer[J]. *Breast J*, 2019, 25(5): 908-915.
- [11] ARCIERO C, LIU Y, GILLESPIE T, et al. Surgery and survival in patients with stage IV breast cancer[J]. *Breast J*, 2019, 25(4): 644-653.
- [12] KOLBEN T, KOLBEN T M, HIMSL I, et al. Local resection of primary tumor in upfront stage IV breast cancer [J]. *Breast Care (Basel)*, 2016, 11(6): 411-417.
- [13] BLANCHARD D K, SHETTY P B, HILSENBECK S G, et al. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients[J]. *Ann Surg*, 2008, 247(5): 732-738.
- [14] FIELDS R C, JEFFE D B, TRINKAUS K, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(12): 3345-3351.
- [15] WANG W, LIU J, WANG J, et al. Impact of locoregional treatment on prognosis of *de novo* stage IV breast cancer: a retrospective long-term study of Chinese population [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2019, 84(3): 248-258.
- [16] XIONG Z, DENG G, WANG J, et al. Could local surgery improve survival in *de novo* stage IV breast cancer? [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 885.
- [17] XIE Y, LV X, LUO C, et al. Surgery of the primary tumor improves survival in women with stage IV breast cancer in Southwest China: a retrospective analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96(22): e7048.
- [18] CADY B, NATHAN N R, MICHAELSON J S, et al. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(12): 3384-3395.
- [19] DOMINICI L, NAJITA J, HUGHES M, et al. Surgery of the primary tumor does not improve survival in stage IV breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129(2): 459-465.
- [20] BADWE R, HAWALDAR R, NAIR N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1380-1388.
- [21] KING T A, LYMAN J P, GONEN M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013) [J]. *J Clin Oncol*, 34(20): 2359-2365.
- [22] CHOI S H, KIM J W, CHOI J, et al. Locoregional treatment of the primary tumor in patients with *de novo* stage IV breast cancer: a radiation oncologist's perspective [J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(2): e167-e178.
- [23] KHAN S A. *De novo* stage IV breast cancer: breast conserving resection of the primary tumor? [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(1): 51-57.
- [24] GIULIANO A E, EDGE S B, HORTOBAGYI G N. Eighth edition of the AJCC cancer staging manual: breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7): 1783-1785.
- [25] KAI M, KUBO M, KAWAJI H, et al. QOL-enhancing surgery for patients with HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2019, 9(2): 151-154.
- [26] ZHANG N, YANG Q. Primary tumor resection may improve prognosis for nonoperable advanced breast cancer [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(6): 1058-1059.
- [27] LEE C H, HSIEH J C H, WU T M H, et al. Baseline circulating stem-like cells predict survival in patients with metastatic breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1167.
- [28] HARANO K, LEI X, GONZALEZ-ANGULO A M, et al. Clinicopathological and surgical factors associated with long-term survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 159(2): 367-374.
- [29] BASELGA J, BRADBURY I, EIDTMANN H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9816): 633-640.
- [30] DE LAURENTIIS M, ARPINO G, MASSARELLI E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(13): 4741-4748.
- [31] DANNA E A, SINHA P, GILBERT M, et al. Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(6): 2205-2211.

[本文编辑] 王迪, 贾泽军