

2012—2014 年全国多中心术后复发三阴性乳腺癌临床流行病学研究

杨晓冉, 闫慧姣, 王佳玉, 范金虎, 徐兵河, 乔友林

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘要: [目的] 探讨术后复发三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)临床流行病学特征。[方法] 本研究是一项基于医院的、全国多中心、3年(2012—2014年)临床流行病学回顾性研究。纳入术后复发乳腺癌患者病例资料, 收集并分析其人口统计学信息、潜在危险因素、临床诊疗特点及预后信息。[结果] 共纳入术后复发 TNBC 患者 455 例, 平均年龄 46 岁, 中位无病生存时间 20 个月。相较于非 TNBC, TNBC 在无病生存时间、肝转移、肺转移、骨转移、辅助化疗和分布地区上均有统计学差异(P 均 <0.05)。多因素分析显示, 淋巴结转移数目大于 2 ($OR=0.817, 95\%CI:0.678\sim0.985, P=0.034$) 和新辅助化疗未达病理完全缓解 ($OR=0.757, 95\%CI:0.609\sim0.942, P=0.012$) 是术后复发 TNBC 无病生存时间的独立影响因素。[结论] 淋巴结转移数大于 2 和新辅助化疗未达病理完全缓解的 TNBC 患者, 术后应进行密切随访。

关键词: 三阴性乳腺癌; 复发转移; 回顾性研究; 流行病学

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)12-0979-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.12.B001

A Multicenter Clinical Epidemiological Study of Recurrent Triple-negative Breast Cancer after Surgery from 2012 to 2014

YANG Xiao-ran, YAN Hui-jiao, WANG Jia-yu, FAN Jin-hu, XU Bing-he, QIAO You-lin
(National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/ Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Objective] To explore the clinical epidemiological features of recurrent triple-negative breast cancer(TNBC) after surgery. [Method] This was a hospital-based, nation-wide, and multi-center 3-year (2012~2014) retrospective clinical epidemiological study. The data of 3141 patients with recurrent breast cancer after surgery were included, including 455 cases of TNBC. The demographic information, potential risk factors, clinical diagnosis and treatment features, and prognostic information of patients were collected and analyzed. [Results] The average age was 46 years and a median disease-free survival time(DFS) was 20 months for 455 cases of TNBC. There were significant differences in DFS, liver metastasis, lung metastasis, bone metastasis, adjuvant chemotherapy and regional distribution area between non-TNBC and TNBC cases(all $P<0.05$). Multivariate analysis showed that the number of lymph node metastases >2 ($OR=0.817, 95\%CI:0.678\sim0.985, P=0.034$) and non-pCR after neoadjuvant chemotherapy ($OR=0.757, 95\%CI:0.609\sim0.942, P=0.012$) were the independent factors affecting DFS of recurrent TNBC after surgery. [Conclusion] Lymph node metastases >2 and non-pCR after neoadjuvant chemotherapy are associated with shorter interval of recurrence and metastasis in TNBC patients after surgery in China.

Subject words: triple-negative breast cancer; recurrence and metastatic; retrospective study; epidemiology

GLOBOCAN 数据显示, 2020 年中国乳腺癌新发病例 41.6 万, 约 12.7 万妇女死于乳腺癌^[1]。接受

手术及辅助治疗的早期乳腺癌, 30%~40% 术后复发成为晚期乳腺癌, 5 年生存率仅 25%^[2-3], 晚期乳腺癌严重威胁中国女性健康甚至危及生命。在第 13 届圣加仑国际乳腺癌大会上, 专家将乳腺癌分为 5 个亚型, 每个亚型在临床病理特征、治疗和预后方面都有自己的特点^[4-6]。三阴性乳腺癌(triple-negative

通信作者: 范金虎, 副研究员, 高级工程师, 本科; 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院流行病学室, 北京市朝阳区潘家园南里 17 号 (100021); E-mail: fanjh@cicams.ac.cn

收稿日期: 2021-10-10; **修回日期:** 2021-11-06

breast cancer, TNBC) 是一种独特亚型, 具有高度侵袭性^[7], 约 46% 患者 TNBC 术后复发, 复发后中位生存期仅 13.3 个月^[8]。因为 TNBC 相对低发, 其流行趋势、临床特征及防治状况仍不明确, 同时国内各地区经济状况、人口结构、院级水平存在差异, 对术后复发 TNBC 的诊断、治疗有待进一步规范, 全国多中心以术后复发 TNBC 流行病学调研为目标的大型临床研究急需开展。

本研究是一项基于医院的、全国多中心、跨度 3 年的临床流行病学回顾性研究, 旨在反映术后复发 TNBC 临床流行病学特征及当前我国临床诊断治疗现状, 为减少及延缓患者复发, 延长患者生存时间和提升生存质量提供可靠信息和参考依据, 同时提高对该疾病的认知与重视。

1 资料与方法

1.1 研究医院及病例纳入

本研究经中国医学科学院肿瘤医院及各协作肿瘤医院伦理委员会批准之后启动 (clinical trials.gov identifier: NCT03047889), 是一项基于医院的多中心回顾性流行病学调查研究, 在全国传统七大行政区各选取 3 家肿瘤专科医院 (共 21 家) 进行。各家医院收集该院自 2012 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日在该院治疗的术后复发乳腺癌患者病案, 入组病例资料应符合以下基本条件: 具有完整的手术病理资料、辅助治疗资料, 有明确的复发转移时间、部位, 复发转移后详细治疗方式、方案及疗效评价资料。入组病例年龄、民族不限。排除男性乳腺癌患者、临床信息不详超过 50% 的病例及缺少无病生存时间 (disease free survival, DFS) 信息的病例。信息收集截至到 2015 年 12 月 31 日, 最终入组 ABC 患者 3 913 例 (Figure 1)。由于本研究对纳入病例不存在潜在危害, 故申请了免除知情同意过程。

1.2 数据收集及质量控制

采用中国医学科学院肿瘤医

院流行病学专家和乳腺内科专家共同设计的病例信息报告表 (case report form, CRF), 收集的数据统一录入到设计好的 Epidata 数据库中, 为保证数据结果真实性与准确性, 所有数据均 2 遍录入, 并由中国医学科学院肿瘤医院的专业人员对数据库进行 2 遍核查及逻辑核查, 在核查过程中, 专业人员随机抽取其中 5% 病例进行复核。

1.3 受体状态

原发肿瘤雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor, Her-2) 主要取决于手术病理结果, 未手术获得组织的患者取穿刺结果。ER/PR 阳性定义为 >1% 的任何强度的阳性染色肿瘤细胞, Her-2 阳性定义为 Her-2 膜染色通过免疫组织化学或荧光原位免疫杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 扩增评分为 3+, HR 阳性定义为 ER 和/或 PR 阳性。

1.4 统计学处理

所有数据分析均通过 SAS9.4 进行分析, 连续型变量用均数±标准差描述, 分类变量用率和构成比进行描述。临床病理特征比较采用 χ^2 检验, Kaplan-Meier 法进行生存分析, 组间比较使用 Log-rank 检验。多因素分析采用 Cox 风险回归模型。P<0.05 为

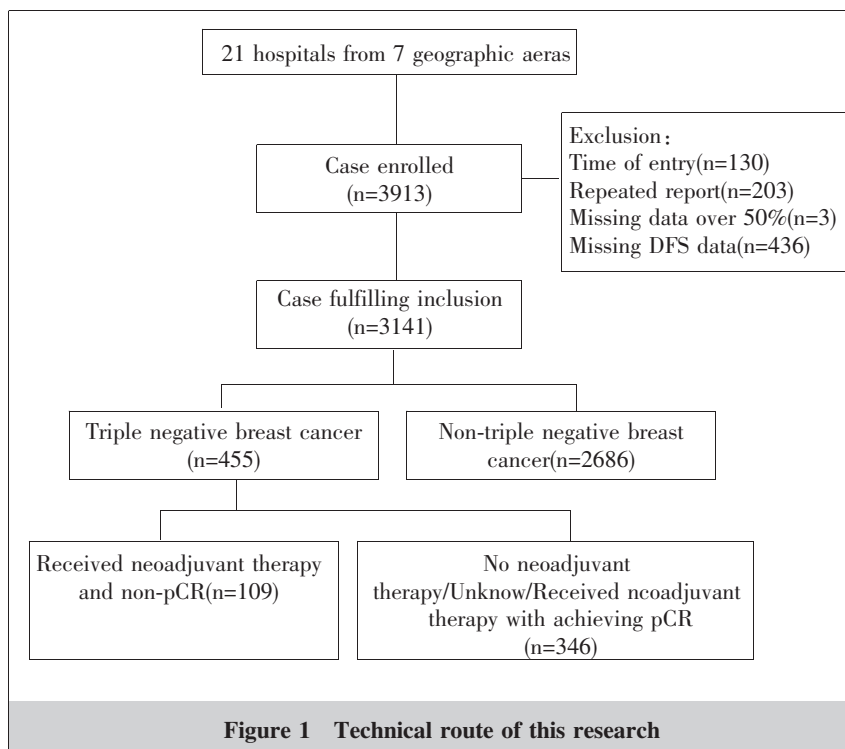


Figure 1 Technical route of this research

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例基本情况及地域分布

本研究共纳入 7 大行政区共 21 家肿瘤专科医院晚期乳腺癌患者 3 913 例,其中资料完整的术后复发晚期乳腺癌患者 3 141 例。经病理学确诊,TNBC 455 例,其他晚期乳腺癌患者 2 686 例。

本研究中纳入 TNBC 患者平均初诊年龄(46.79±10.29)岁,455 例 TNBC 中有 124 例小于 40 岁的年轻患者,且非绝经期患者 217 例。41.1%(187/455)TNBC 患者体质指数(body mass index,BMI)超过正常水平(>24 kg/m²)。本研究中纳入的术后复发 TNBC 患者,首诊时肿瘤≥2 cm 的患者占 35.0%(159/455),44.0%(200/455)患者确诊时淋巴结转移大于 2,但仍有 40.7%(185/455)的患者首诊时为 I 期、II 期的早期乳腺癌患者。经统计发现,术后复发 TNBC 与其他晚期乳腺癌患者相比,BMI、乳腺癌家族史、月经状态、活产数、肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期均未见明显差异(Table 1)。

根据术后复发晚期乳腺癌患者身份证号码,得到 3 141 例晚期乳腺癌患者的出生地信息,统计东北、华北、华东、华南、华中、西北、西南地区的病例数及原发部位占比(Figure 2)。华中、华北、华东 ABC 病例最多,超过 600 例,其中西南、华东 TNBC 占比最高,分别为 19.88%(33/166)和 16.38%(104/635),占比最低的东北仅为 8.58%(26/303)。术后复发 TNBC 与非 TNBC 区域分布差异有统计学意义($P=0.008$)(Table 1)。

2.2 治疗方式、复发时间及复发部位

TNBC 患者中,仅 11.4%(52/455)进行了保乳手术,略高于其他晚期乳腺癌;24.18%(110/455)进行了新辅助化疗,92.75%(208/455)进行了辅助化疗,显著高于其他晚期乳腺癌($P<0.05$)。TNBC 术后复发以远处转移为主,占 78.46%(357/455),转移部位以肺、

Table 1 Clinical characteristics of recurrence breast cancer patients[n(%)]

Index	TNBC	Non-TNBC	χ^2	P
Mean age at diagnosis(years old)	46.79±10.29	45.42±9.80	—	0.006
Age at diagnosis(years old)				
≤40	124(27.25)	877(32.65)	5.222	0.022
>40	331(72.75)	1809(67.35)		
BMI(kg/m ²)				
≤24	217(47.69)	1296(48.25)	0.049	0.976
>24	187(41.10)	1091(40.62)		
Unknown	51(11.21)	299(11.13)		
Breast cancer family history				
No	408(89.67)	2419(90.06)	2.714	0.257
Yes	26(5.71)	114(4.24)		
Unknown	21(4.62)	153(5.70)		
Menstrual status				
Not menopausal	217(47.69)	1222(45.50)	1.018	0.601
Menopausal	202(44.40)	1261(46.95)		
Unknown	36(7.91)	203(7.56)		
Number of live births				
≤2	344(75.60)	2092(77.89)	1.915	0.384
>2	59(12.97)	290(10.80)		
Unknown	52(11.43)	304(11.32)		
Tumor size(cm)				
≤2	86(18.90)	432(16.08)	5.358	0.069
>2	159(34.95)	861(32.06)		
Unknown	210(46.15)	1393(51.86)		
Number of lymph node metastasis				
≤2	255(56.04)	1505(56.03)	0.000	0.996
>2	200(43.96)	1181(43.97)		
Tumor stage at initial diagnose				
≤ II	185(40.66)	1033(38.46)	1.271	0.530
> II	160(35.16)	942(35.07)		
Unknown	110(24.18)	711(26.47)		
Distribution				
North China	100(21.98)	568(21.15)	17.529	0.008
Northeast China	26(5.71)	277(10.31)		
Central China	118(25.93)	648(24.13)		
South China	40(8.79)	269(10.01)		
East China	104(22.86)	531(19.77)		
Northwest China	34(7.47)	260(9.68)		
Southwest China	33(7.25)	133(4.95)		

Notes: *comparison between TNBC and non-TNBC, using student's t test for mean age at diagnosis, and Chi-square test for the rest

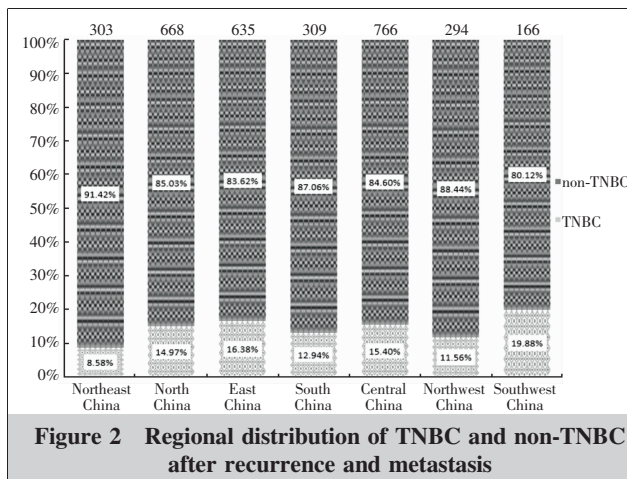
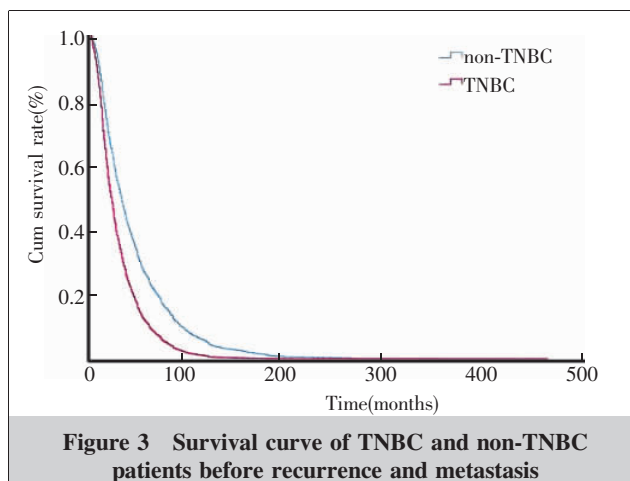


Figure 2 Regional distribution of TNBC and non-TNBC after recurrence and metastasis

Table 2 Treatment and the prognosis of recurrence breast cancer patients

Index	TNBC (%)	Non-TNBC (%)	χ^2	P
Surgery type				
Total mastectomy	392(86.15)	2303(85.74)	1.531	0.465
Breast conserving surgery	52(11.43)	289(10.76)		
No surgery / unknown	11(2.42)	94(3.50)		
Neoadjuvant chemotherapy				
No	330(72.53)	2067(76.95)	4.435	0.109
Yes	110(24.18)	553(20.59)		
Unknown	15(3.30)	66(2.46)		
Adjuvant radiotherapy				
No	232(50.99)	1462(54.43)	2.977	0.226
Yes	208(45.71)	1116(41.55)		
Unknown	15(3.30)	108(4.02)		
Adjuvant chemotherapy				
No	25(5.49)	230(8.56)	9.574	0.008
Yes	422(92.75)	2359(87.83)		
Unknown	8(1.76)	97(3.61)		
DFS(months)				
≤24	268(58.90)	1096(40.80)	51.867	<0.001
>24	187(41.10)	1590(59.20)		
Type of recurrence				
Distant metastasis	357(78.46)	2112(78.63)	2.582	0.275
Local recurrence	89(19.56)	486(18.09)		
Unknown	9(1.98)	88(3.28)		
Liver metastasis				
Yes	71(15.60)	562(20.92)	8.169	0.017
No	384(84.40)	2117(78.82)		
Unknown	0	7(0.26)		
Lung metastasis				
Yes	161(35.38)	794(29.56)	7.262	0.026
No	294(64.62)	1885(70.18)		
Unknown	0	7(0.26)		
Bone metastasis				
Yes	129(28.35)	1041(38.76)	19.573	<0.001
No	326(71.65)	1638(60.98)		
Unknown	0	7(0.26)		
Brain metastases				
Yes	17(3.74)	84(3.13)	1.639	0.441
No	438(96.26)	2595(96.61)		
Unknown	0	7(0.26)		



骨、肝为主,其中肺转移 35.3%(161/455),显著高于其他晚期乳腺癌,较少见脑转移。术后复发 TNBC 与其他晚期乳腺癌相比,2 年 DFS 率及肝转移、肺转移、骨转移发生率有显著性差异,中位 DFS 20 个月,显著低于其他晚期乳腺癌的 31 个月($P<0.001$)(Table 2, Figure 3)。

2.3 影响 TNBC 患者 DFS 的单因素分析

将初诊年龄、BMI、月经状态、肿瘤大小、淋巴结转移数量、初治分期、手术类型、新辅助化疗、辅助化疗治疗因素纳入 Kaplan-Meier 生存分析,结果显示,淋巴结转移数量大于 2 和新辅助化疗未达病理完全缓解 (pathological complete response, pCR) 是影响 TNBC 患者 DFS 的因素 ($P<0.05$), 其中淋巴结转移数量大于 2 的 TNBC 患者中位 DFS 为 18 个月,而淋巴结转移数量 ≤ 2 的 TNBC 患者中位 DFS 为 23 个月; 进行了新辅助化疗未达 pCR 的 TNBC 患者中位 DFS 为 17.00 个月,而其他 TNBC 患者中位 DFS 为 22.00 个月 (Table 3)。

2.4 影响 TNBC 患者 DFS 的多因素分析

将年龄、淋巴结转移数量和新辅助化疗未达 pCR 纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析,结果显示淋巴结转移数大于 2 ($OR=0.817, 95\%CI: 0.678\sim0.985, P<0.05$) 和新辅助化疗未达 pCR ($OR=0.757, 95\%CI: 0.609\sim0.942, P<0.05$) 是术后复发转移 TNBC 患者 DFS 的独立影响因素 (Table 4)。

3 讨论

TNBC 占乳腺癌的 10%~29%^[9-11], 早期患者预后较好, 但仍有患者复发, 大多数死亡发生在治疗前后 5 年内^[12]。初诊分期 I、II 和 III 期的 TNBC 患者 3 年复发率分别为 8%、15% 和 40%^[13-14]。对于早期患者, 如何减少和延缓复发至关重要。美国流行病学数据显示 TNBC 的地域发病率差异比其他晚期乳腺癌亚型更大, 可能是个人因素和地域因素造成^[15]。本研究通过中国 7 个行政区 23 家医院术后

复发 TNBC 病例临床流行病学数据的收集, 全国范围内回顾了这类高异质性恶性肿瘤的人群特征、诊治情况及术后复发高危因素。

研究纳入 455 例 TNBC 患者, 平均初诊年龄 46.79 岁, 其中

Table 3 Kaplan-Meier analysis of clinical characteristics and DFS of triple negative breast cancer

Variables	N	Median DFS (95%CI) (months)	χ^2	P
Age at diagnosis(years old)				
≤40	124	21.0(17.0~24.0)	0.475	0.491
>40	331	20.0(18.0~23.0)		
BMI(kg/m ²)				
≤24	217	22.0(18.0~24.0)	0.067	0.796
>24	187	18.0(16.0~23.0)		
Menstrual status				
Not menopausal	217	19.0(16.0~24.0)	1.031	0.310
Menopausal	202	22.0(19.0~24.0)		
Tumor size(cm)				
≤2	86	17.50(15.0~25.0)	0.148	0.701
>2	159	18.0(16.0~21.0)		
Number of lymph node metastasis				
≤2	255	23.0(19.0~26.0)	4.717	0.030
>2	200	18.0(15.0~21.0)		
Tumor stage at initial diagnose				
≤ II	185	21.0(18.0~24.0)	1.166	0.280
> II	160	17.0(15.0~21.0)		
Surgery type				
Total mastectomy	392	20.5(18.0~23.0)	0.578	0.447
Breast conserving surgery	52	22.5(16.0~25.0)		
Neoadjuvant chemotherapy				
Non-pCR	109	17.0(15.0~22.0)	6.552	0.011
Others	346	22.0(19.0~24.0)		
Adjuvant chemotherapy				
No	25	13.0(10.0~17.0)	0.104	0.748
Yes	422	21.0(18.0~24.0)		
Adjuvant radiotherapy				
No	232	20.0(17.0~24.0)	0.745	0.745
Yes	208	20.0(18.0~23.0)		

Table 4 Cox proportional hazards model analysis of clinical characteristics and DFS of recurrence triple negative breast cancer patients

Index	OR(95%CI)	P
Age(years old)		
>40	1	0.4996
≤40	1.074(0.873~1.322)	
Number of lymph node metastasis		
>2	1	0.0338
≤2	0.817(0.678~0.985)	
Neoadjuvant chemotherapy		
Non-pCR	1	0.0124
Others	0.757(0.609~0.942)	

27.3%(124/455)患者≤40岁。一项全国多中心临床流行病学研究显示, 中国乳腺癌平均初诊年龄 48.28 岁, 显著低于美国的 61.29 岁 ($P<0.001$)^[16], 与本研究结果一致。本研究人群中 41.1%(187/455)的 TNBC 患者 BMI 超过正常水平, 且 BMI>24 kg/m² 患者中位 DFS 为 18.00 个月, 比体重正常患者预后差(中位 DFS 为 22.00 个月)。有研究也显示了肥胖导致 TNBC 预后不良的现象, 包括多种机制, 如全身炎症增加、活性氧、瘦素、高胰岛素血症和代谢改变^[17-19]。

研究纳入 3 141 例术后复发晚期乳腺癌, 除初诊年龄, TNBC 与其他晚期乳腺癌在初诊人群特征和临床特征方面无显著性差异。相较其他晚期乳腺癌, TNBC 患者术后辅助化疗比例显著提升至 92.75% (422/455, $P=0.008$), 但中位 DFS 仍低于其他晚期乳腺癌 ($P<0.001$)。同时发现, TNBC 术后复发转移部位以肺、骨、肝为主, 其中肺转移发生率为 35.3% (161/455), 显著高于其他晚期乳腺癌 ($P=0.026$), 脑转移较少见。研究显示 TNBC 内脏(尤其是肝和肺)转移占优势^[20-22], 但脑转移率较低 (2.1%)^[23], 与本研究转移部位一致。

TNBC 进展快且内脏转移比例高, 除了治疗手段有限的原因, 早期复发高危因素值得关注。淋巴结状态是最重要的预后决定因素之一, 可为乳腺癌患者的预后和治疗提供重要信息^[24-26]。国内一项研究回顾了 305 例 TNBC 患者, 多变量 Cox 回归分析表明, 淋巴结状态是影响预后的独立因素^[27]。本研究同样显示, 初诊淋巴结转移数大于 2 的 TNBC 患者易于早期复发, 中位 DFS 18.00 个月, 显著低于其他复发 TNBC 患者的 23.00 个月 ($P=0.030$)。本研究同时发现, 455 例采用新辅助化疗后的 TNBC 患者中, 未达 pCR 患者共 109 例, 中位 DFS 17.00 个月, 显著低于其他 TNBC 患者

的 22.00 个月 ($P=0.010$), 提示 TNBC 早期复发风险大。一项美国 MD Anderson 的研究显示, TNBC 患者 pCR 率比非 TNBC 更高 (22% vs 11%, $P<0.034$), 未达 pCR 患者相较非 TNBC 中未达 pCR 患者, OS 更差 ($P<0.001$)^[28]。一项队列研究对紫杉类新辅助化疗方案治疗的 TNBC 患者进行随访, 结果表明, pCR 患者 10 年无复发生存率约为 86%, 而未达 pCR 患者仅为 23%^[29-30]。对于未达 pCR 的 TNBC 患者, 应给予足够的重视及随访, 加强个体化治疗与综合治疗。

该研究也存在一定局限性, 比如缺少分子特征的分析与讨论。TNBC 异质性很强, 过去十年中, 研究者将 TNBC 分类为具有不同突变谱、基因组改变和生物学过程的几种分子亚型, 不同亚型预后不同, 同时对 TNBC 分子特征的研究, 可以指导临床用药, 例如新靶点靶向药物及免疫治疗的个体化应用^[31-32]。尚需要结合流行病学现场研究方法, 从分子、基因水平了解疾病生物学特征, 可以为 TNBC 早诊断、早治疗, 延长患者生存期提供有力参考。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th eso-esmo international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)[J]. Ann Oncol, 2020, 31(12): 1623–1649.
- [3] Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015)[J]. Breast, 2018, 39: 131–138.
- [4] Adrienne GW, Eric PW. Breast cancer treatment: a review[J]. JAMA, 2019, 321(3): 288–300.
- [5] Pavel B, Olga TS, Jakub F, et al. Breast cancer classification based on proteotypes obtained by SWATH mass spectrometry[J]. Cell Rep, 2019, 28(3): 832–843.
- [6] Yin L, Duan JJ, Bian XW, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress [J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1): 61.
- [7] Zhang JY, Wang WN, Wang JY, et al. Survival outcome and impact of chemotherapy in T₁ node-negative triple-negative breast cancer: a SEER database analysis[J]. J Oncol, 2020.
- [8] Zhang L, Fang C, Xu X, et al. Androgen receptor, EGFR, and BRCA1 as biomarkers in triple negative breast cancer: a meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 357485.
- [9] Quereda V, Bayle S, Vena F, et al. Therapeutic targeting of CDK12/CDK13 in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Cell, 2019, 36(5): 545–558.
- [10] Abenaa MB, Mariana CM, Powel B. Epidemiology, biology, and treatment of triple-negative breast cancer in women of African ancestry[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(13): e625–e634.
- [11] Teofilia A, Rebecca DK, Mary BT. Incidence trends of breast cancer molecular subtypes by age and race/ethnicity in the US from 2010 to 2016[J]. JAMA Network Open, 2020, 3(8): e2013226.
- [12] Sui JH, Zhao MD, Yang YD, et al. Acid-labile polysaccharide prodrug via lapatinib sensitizing effect substantially prevented metastasis and postoperative recurrence of triple negative breast cancer [J]. Nanoscale, 2020, 12(25): 13567–13581.
- [13] Li XX, Yang J, Peng LM, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 161(2): 279–287.
- [14] Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GEICAM/2003–11_CIBOMA/2004–01)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38: 201–213.
- [15] Moss JL, Tatalovich Z, Zhu L. Triple negative breast cancer incidence in the United States: ecological correlations with area level sociodemographics, healthcare, and health behaviors[J]. Breast Cancer, 2021, 28(1): 82–91.
- [16] Sivasubramaniam PG, Zhang BL, Zhang Q. Breast cancer disparities: a multicenter comparison of tumor diagnosis, characteristics, and surgical treatment in China and the U. S.[J]. Oncologist, 2015, 20(9): 1044–1050.
- [17] Tiwari P, Blank A, Cui C, et al. Metabolically activated adipose tissue macrophages link obesity to triple-negative breast cancer[J]. J Exp Med, 2019, 216(6): 1345–1358.
- [18] Fokhrul H, Samarpan M, Justin D, et al. Obesity modulates the gut microbiome in triple-negative breast cancer [J]. Nutrients, 2021, 13(10): 3656.
- [19] Harborg S, Zachariae R, Olsen J, et al. Overweight and prognosis in triple-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. NPJ Breast Cancer, 2021, 7(1): 119.
- [20] Sarah A, Carlos H, Richard J, et al. Sociodemographic factors associated with rapid relapse in triple-negative breast

- cancer: a multi-institution study[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(7):797–804.
- [21] Gu YF, Wu GW, Zou XF, et al. Prognostic value of site-specific metastases and surgery in De Novo stage IV triple-negative breast cancer: a population-based analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e920432.
- [22] Yao Y, Chu YX, Xu B, et al. Risk factors for distant metastasis of patients with primary triple-negative breast cancer[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6):BSR20190288.
- [23] Derkaoui T, Bakkach J, Mansouri M, et al. Triple negative breast cancer in North of Morocco: clinicopathologic and prognostic feature[J]. *BMC Women's Health*, 2016, 16:68.
- [24] Chen YY, Ge JY, Ma D, et al. Immune-activated regional lymph nodes predict favorable survival in early-stage triple-negative breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 10:570981.
- [25] Tzikas AK, Nemes S, Linderholm BK. A comparison between young and old patients with triple-negative breast cancer: biology, survival and metastatic patterns[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(3):643–654.
- [26] Fokhrul H, Samarpan M, Justin D, et al. Precision medicine and triple-negative breast cancer: current landscape and future directions[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15):3739.
- [27] 袁中玉, 王树森, 高岩. 305 例三阴乳腺癌患者的临床特征及预后因素分析[J]. *癌症*, 2008, 27(6):561–565.
- Yuan ZY, Wang SS, Gao Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of triple-negative breast cancer: a report of 305 cases[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2008, 27(6):561–565.
- [28] Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-negative breast cancer who should receive neoadjuvant chemotherapy[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018, 27(1), 141–153.
- [29] Symmans WF, Wei CM, Gould R, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10): 1049–1060.
- [30] Yu YG, Wu S, Xing H, et al. Development and validation of a novel model for predicting prognosis of non-pCR patients after neoadjuvant therapy for breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:675533.
- [31] Vagia E, Mahalingam D, Cristofanilli M. The landscape of targeted therapies in TNBC[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4):916.
- [32] Bellon JR, Burstein HJ, Frank ES, et al. Multidisciplinary considerations in the treatment of triple-negative breast cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(6):432–442.