

T₂N₀M₀ 三阴性乳腺癌患者复发的危险因素及不同局部治疗方案对预后的影响

董文磊, 程巧, 甘露

(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400042)

摘要: [目的] 探讨 T₂N₀M₀ 三阴性乳腺癌(TNBC)患者复发的危险因素及不同局部治疗方案对预后的影响。[方法] 采用回顾性病例分析方法, 收集了 167 例 T₂N₀M₀ TNBC 患者的临床病理资料并随访, 其中 101 例患者接受乳房切除术, 66 例患者接受保乳手术和放疗, 采用 Kaplan-Meier 法计算和绘制生存曲线, 采用 Cox 比例风险回归模型对预后进行分析。[结果] 患者中位随访时间为 55 个月。乳房切除术组和保乳术+放疗组的 5 年无局部复发生存(LRRFS)率分别为 77.22%、93.90% ($\chi^2=4.573$, $P=0.032$), 5 年无病生存(DFS)率分别为 69.30%、84.80% ($\chi^2=3.981$, $P=0.046$), 5 年总生存(OS)率分别为 88.10%、89.40% ($\chi^2=0.035$, $P=0.852$)。Kaplan-Meier 生存曲线提示保乳术+放疗组患者疾病进展主要出现在术后前 2 年, 而乳房切除术组患者疾病进展在术后 5 年持续存在。肿瘤直径>3.5 cm 是 T₂N₀M₀ TNBC 患者与 DFS (HR=3.602, 95%CI: 1.490~8.708, $P=0.004$) 相关的独立危险因素。[结论] 保乳术+放疗组患者的 5 年 LRRFS 率、5 年 DFS 率优于乳房切除术组。相比较于乳房切除术, T₂N₀M₀ TNBC 患者行保乳术+放疗有获益趋势。因此, 对于适合保乳手术的患者, 尽量选择行保乳术+放疗; 而肿瘤直径>3.5 cm、不适合保乳手术的患者乳房切除术后行放疗可能获益, 但还需要前瞻性研究进一步验证。

关键词: 三阴性乳腺癌; 保乳术; 乳房切除术; 放疗; 局部复发; 生存分析

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)03-0198-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.03.B005

Risk Factors of Recurrence and Prognosis in Patients of T₂N₀M₀ Triple-Negative Breast Cancer Undergoing Different Therapeutic Modalities

DONG Wen-lei, CHENG Qiao, GAN Lu

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: [Objective] To investigate the risk factors of recurrence in T₂N₀M₀ triple-negative breast cancer(TNBC) and the prognosis of patients undergoing different therapeutic modalities. [Methods] The clinicopathological data of 167 patients with T₂N₀M₀ TNBC treated in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University were retrospectively reviewed, including 101 cases treated with mastectomy, and 66 cases treated with breast-conserving surgery and radiotherapy (BCS+RT). The risk factors of recurrence were analyzed with Cox proportional hazards model and the survival of patients was analyzed with Kaplan-Meier method. [Results] The median follow-up time of the patients was 55 months. The 5-year locoregional recurrence free survival(LRRFS) rates in the mastectomy group and BCS + RT group were 77.22% and 93.90%, respectively ($\chi^2=4.573$, $P=0.032$), and the 5-year disease-free survival(DFS) rates were 69.30% and 84.89%, respectively ($\chi^2=3.981$, $P=0.046$), the 5-year overall survival(OS) rates were 88.10% and 89.40%, respectively ($\chi^2=0.035$, $P=0.852$). The Kaplan-Meier survival curve suggested that the disease progression in BCS+ RT group was mainly present in the first 2 years after surgery, while those in the mastectomy group persisted in 5 years after surgery. Multivariate Cox regression analysis showed that the tumor size > 3.5cm was the only independent risk factor influencing DFS (HR=3.602, 95%CI: 1.490~8.708, $P=0.004$) in T₂N₀M₀ TNBC patients. [Conclusion] Patients with T₂N₀M₀ TNBC receiving BCS + RT treatment have a higher 5-year LRRFS and 5-year DFS compared with mastectomy. Whether patients with tumor size> 3.5 cm and not suitable for BCS benefit from postoperative RT should be further verified by prospective studies.

Subject words: triple-negative breast cancer; breast-conserving surgery; mastectomy; radiotherapy; locoregional recurrence; survival analysis

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)

占所有乳腺癌患者的 10%~20%, 由于其侵袭性强的生物学特性和缺乏特定的治疗靶点, TNBC 患者往往有更高的局部复发风险和不良生存期^[1-2]。

通信作者: 甘露, E-mail: ganlu99@sina.com

收稿日期: 2022-12-13; 修回日期: 2023-01-30

保乳术+放疗和乳房切除术是早期乳腺癌重要的局部治疗方案。保乳手术可以保留乳房外形完整性,相对于乳房切除术具有创伤小等优点。相比较于行乳房切除术患者,行保乳手术的患者更不容易出现焦虑等负面情绪,生活质量得到了提高^[3]。研究表明对于早期乳腺癌患者,保乳术+放疗组的预后比乳房切除术组疗效更佳^[4-5]。放疗是否可应用于乳房切除术后的早期($T_{1-2}N_0M_0$)TNBC患者,目前也尚未达成统一共识。国际及国内的临床相关指南如NCCN以及CSCO主要根据肿瘤大小和淋巴结状态推荐乳房切除术后是否行放疗(推荐肿瘤直径大于5 cm或淋巴结阳性的患者乳房切除术后行放疗)^[6-7],而没有具体考虑生物学亚型。目前临床上 $T_{1-2}N_0M_0$ TNBC患者乳房切除术后不常规行放疗。回顾性临床研究提示 $T_1N_0M_0$ TNBC患者的5年局部复发率低于5%,预后较好^[8]。本研究暂不纳入 $T_1N_0M_0$ TNBC患者,仅探讨 $T_2N_0M_0$ TNBC患者复发的危险因素及不同局部治疗方案对复发和生存的影响,以期为其制定最佳局部治疗方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2013年1月至2019年12月在重庆医科大学附属第一医院诊断及治疗的 $T_2N_0M_0$ TNBC患者167例,其中101例患者接受乳房切除术,66例患者接受保乳手术+放疗。157例患者(94.01%)术后接受了含蒽环/紫杉类和环磷酰胺的化疗,接受保乳手术的患者均行全乳放疗(50 Gy/25 F,5周)+瘤床加量(电子线加量10 Gy/5 F,1周),而乳房切除术组患者均未接受术后放疗。纳入标准:①乳腺癌分期符合 $T_2N_0M_0$ 分期;②首次诊断为乳腺癌,术前未接受放、化疗等抗肿瘤治疗;③术后病理明确为浸润性乳腺癌(导管癌/非特殊类型),免疫组化ER<1%(+)或阴性,PR<1%(+)或阴性,HER2(0或+),或者HER2(++),FISH阴性;④既往无其他肿瘤病史。排除标准:①多中心病灶患者;②临床资料缺失严重者。入组患者均自愿接受病情相关治疗、并签署知情同意书。本研究经重庆医科大学附属第一医院临床科研伦理委员会批准[审查批号:2022年科研伦理(K-504)]。

所有纳入患者从术后第一天开始随访,末次随访时间2022年3月或者患者死亡或中途失访。

1.2 观察指标

主要研究终点是无局部复发生存时间(local recurrence free survival, LRRFS)、无病生存时间(disease-free survival, DFS)。次要研究终点是总生存时间(overall survival, OS)。局部复发是指同侧乳房、皮肤、胸壁的肌肉或同侧锁骨上窝、腋窝或内乳腺淋巴结的任何进展。远处转移是指除了局部复发区域以外如肺、骨、脑、肝等区域的转移。LRRFS是指从手术日期到首次出现局部复发日期之间的时间。DFS是指术后第一天到乳腺癌首次复发的时间(此复发包括局部复发和/或远处转移)。OS是指被诊断为乳腺癌到死亡(因任何原因)或截止随访时间的生存时间。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件对数据进行分析。分类数据以构成比表示,组间比较采用卡方检验。采用Kaplan-Meier法计算和绘制生存曲线,两组患者生存曲线的比较采用Log-rank检验。采用Cox比例风险回归模型对LRRFS、DFS、OS进行单因素和多因素分析。效应量为95%置信区间(CI)的风险比。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特点

本研究共纳入167例 $T_2N_0M_0$ TNBC患者,其中乳房切除术组101例(60.5%),保乳术+放疗组66例(39.5%)。两组患者年龄有统计学差异($\chi^2=16.239$, $P<0.05$),接受保乳手术患者更年轻,而其他临床病理特征的差异无统计学意义(P 均 >0.05)(Table 1)。

2.2 预后分析

患者中位随访时间为55(35~68)个月。167例患者中,共有35例(21.0%)发生疾病进展,其中19例(11.4%)发生局部复发,20例(12.0%)发生远处转移,17例(10.2%)患者死亡。

乳房切除术组和保乳术+放疗组,5年LRRFS率分别为77.22%、93.90%($\chi^2=4.573$, $P=0.032$),5年DFS率分别为69.30%、84.80%($\chi^2=3.981$, $P=0.046$);5年OS率分别为88.10%、89.40%($\chi^2=0.035$, $P=0.852$)。

Table 1 Comparison of clinicopathological data between BCS +RT group and mastectomy group [n(%)]

Clinical feature	Mastectomy group(n=101)	BCS +RT group(n=66)	χ^2	P
Age(years old)				
≤50	48(47.5)	52(78.8)	16.239	<0.001
>50	53(52.5)	14(21.2)		
Tumor size(cm)				
≤3.5	89(88.1)	64(97.0)	4.071	0.051
>3.5	12(11.9)	2(3.0)		
Histological grade				
G ₁	6(5.9)	1(1.5)	1.506	0.483
G ₂	37(36.6)	24(36.4)		
G ₃	53(52.5)	30(45.4)		
Uncertain	5(5.0)	11(16.7)		
Ki-67 index				
≤30%	46(45.5)	20(30.3)	3.879	0.054
>30%	55(54.5)	46(69.7)		
Lymphatic vascular infiltration				
No	99(98.0)	63(95.5)	0.904	0.342
Yes	2(2.0)	3(4.5)		
Standard chemotherapy				
Yes	92(91.4)	65(98.5)	2.676	0.102
No	9(8.9)	1(1.5)		
Family history				
No	95(94.1)	61(92.4)	0.010	0.945
Yes	6(5.9)	5(7.6)		

Notes:BCS;brest-conserving surgery;RT;radiotherapy

保乳术+放疗组的 LRRFS、DFS 明显优于乳房切除术组的患者,两组患者的 OS 差异无统计学意义($P>0.05$)。

Kaplan-Meier 生存分析显示保乳术+放疗组患者疾病进展主要出现在术后前 2 年,而乳房切除术组患者疾病进展在术后 5 年持续存在(Figure 1~3)。

2.3 预后影响因素分析

Cox 多因素回归分析显示,在 167 例 T₂N₀M₀ 患者中,肿瘤直径>3.5 cm 是影响 T₂N₀M₀ TNBC 患者 DFS 的独立危险因素(HR=3.602,95%CI:1.490~8.708, $P=0.004$)(Table 2)。

对接受乳房切除术的 101 例患者临床病理特征及 LRRFS、DFS、OS 进行多因素 Cox 回归分析,肿瘤直径>3.5 cm 也是影响乳房切除术组患者 LRRFS(HR=4.994,95%CI:1.055~25.916, $P=0.049$)、DFS(HR=3.867,95%CI:1.576~9.490, $P=0.003$)的独立危险因素(Table 3)。

3 讨论

随着乳腺癌发病率增加和年轻化,早期乳腺癌

患者越来越多,其中 TNBC 患者局部复发风险更高、预后更差^[1-3],且因 TNBC 缺乏特定的治疗靶点,故早期 TNBC 患者的局部治疗尤为重要。目前早期(T₂N₀M₀)TNBC 患者首选保乳术+放疗,还是乳房切除术尚未达成统一共识,乳房切除术后是否行放疗也尚不明确。

在一项纳入了 468 例 T₁₋₂N₀M₀ 的 TNBC 患者的回顾性临床研究^[4],其中 328 例患者为 T₂N₀M₀ 期 TNBC,与保乳术+放疗相比,乳房切除术是局部复发增加的唯一的独立影响因素,但两者总生存率无统计学差异,这与我们的研究结果相似。在我们的研究中,与保乳术+放疗相比,乳房切除术是与 T₂N₀M₀ TNBC 患者局部复发风险增加相关的因素,保乳手术+放疗组的局部复发风险低于乳房切除术组($\chi^2=$

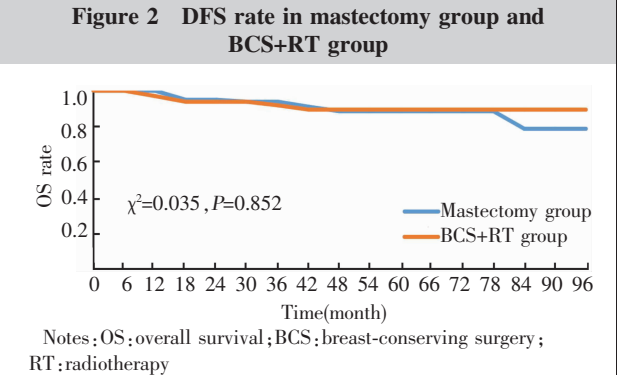
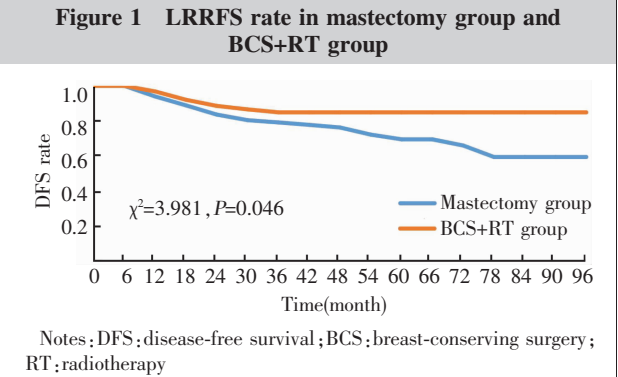
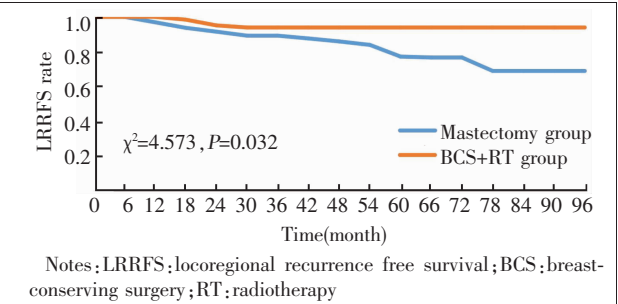


Table 2 Cox multivariable analysis of LRRFS,DFS,OS in 167 TNBC patients with T₂N₀M₀

Variable	LRRFS			DFS			OS		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	HR	95% CI	P
Age(>50 years old vs ≤50 years old)	1.345	0.445~4.066	0.626	0.869	0.367~2.054	0.748	0.227	0.051~1.016	0.053
Tumor size(>3.5 cm vs ≤3.5 cm)	2.633	0.698~9.935	0.153	3.602	1.490~8.708	0.004	2.449	0.656~9.142	0.183
Histological grading G ₂ vs G ₁	2.012	0.493~7.625	0.217	1.687	0.455~5.592	0.280	0.989	0.510~9.112	0.312
Histological grading G ₃ vs G ₁	2.109	0.742~5.994	0.161	1.307	0.478~2.251	0.926	1.306	0.395~4.325	0.662
Ki-67 index(>30% vs ≤30%)	0.606	0.211~1.742	0.353	0.573	0.253~1.301	0.183	0.336	0.102~1.110	0.084
Lymphatic vascular infiltration(Yes vs No)	5.141	0.561~47.112	0.147	2.463	0.309~19.662	0.395	7.115	0.768~66.640	0.091
Standard chemotherapy(No vs Yes)	1.499	0.294~7.647	0.626	1.842	0.577~5.882	0.302	2.607	0.252~27.003	0.422
Family history (Yes vs No)	0.936	0.115~7.649	0.951	1.304	0.288~5.906	0.731	1.105	0.185~4.395	0.895

Notes:TNBC;triple-negative breast cancer;LRRFS;locoregional recurrence free survival;DFS;disease-free survival;OS;overall survival

Table 3 Cox multivariable analysis for LRRFS,DFS,OS in 101 TNBC patients with T₂N₀M₀ undergoing mastectomy

Variable	LRRFS			DFS			OS		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age(>50 years old vs ≤50 years old)	0.812	0.158~4.169	0.803	0.792	0.326~1.923	0.606	0.178	0.027~1.176	0.073
Tumor size(>3.5 cm vs ≤3.5 cm)	4.994	1.055~25.916	0.049	3.867	1.576~9.490	0.003	3.378	0.820~13.914	0.092
Histological grading									
G ₂ vs G ₁	0.145	0.059~19.886	0.298	0.129	0.043~12.756	0.312	0.039	0.000~55.519	0.500
G ₃ vs G ₁	1.999	0.830~4.289	0.093	1.965	0.520~7.149	0.105	1.598	0.325~4.993	0.512
Ki-67 index(>30% vs ≤30%)	0.685	0.164~2.858	0.603	0.712	0.318~1.596	0.409	0.400	0.106~1.512	0.177
Lymphatic vascular infiltration(Yes vs No)	4.032	0.519~31.344	0.183	4.291	0.494~37.251	0.181	3.814	0.387~29.154	0.165
Standard chemotherapy(No vs Yes)	1.522	0.343~6.749	0.581	1.962	0.517~6.039	0.254	3.744	0.313~44.850	0.297
Family history (Yes vs No)	2.757	0.233~34.156	0.430	2.120	0.458~9.811	0.337	0.000	0.000	0.985

Notes:TNBC;triple-negative breast cancer;LRRFS;locoregional recurrence free survival;DFS;disease-free survival;OS;overall survival

5.052, $P=0.025$)。保乳术+放疗组的5年LRRFS率和5年DFS率均显著性优于乳房切除术组($\chi^2=4.573$, $P=0.032$; $\chi^2=3.981$, $P=0.046$)。相比较于乳房切除术,T₂N₀M₀ TNBC患者接受保乳术+放疗有获益趋势。

本研究提示保乳术+放疗组和乳房切除术组之间的5年OS率相近($\chi^2=0.035$, $P=0.852$)。这一现象主要考虑当前研究的随访时间较短[55个月(35~68)]。Li等^[9]回顾性分析5 911例T₂N₀M₀ TNBC的乳腺癌患者,发现保乳术+放疗组的OS优于乳房切除术组,这与我们的研究结果部分不同。在我们的研究中两组患者5年OS相近。生存曲线提示本研究中接受保乳手术患者疾病进展主要出现在术后前2年,而乳房切除术组患者疾病进展在术后5年持续存在。研究提示5年局部复发风险降低20%与15年时总生存率提高5.2%相关^[10]。因此,延长本研究随访时间对于评估总OS更有价值。

Cox多因素回归分析提示对于所有T₂N₀M₀的TNBC患者,肿瘤直径>3.5 cm是与DFS相关的独立危险因素(HR=3.602,95%CI:1.490~8.708, $P=0.004$),即肿瘤直径>3.5 cm患者DFS的生存风险是肿瘤直

径<3.5 cm患者的3.602倍。此外,对接受乳房切除术的患者进行Cox多因素回归分析,结果也提示肿瘤直径>3.5 cm是影响乳房切除术组患者LRRFS(HR=4.994,95%CI:1.055~25.916, $P=0.049$)、DFS(HR=3.867,95%CI:1.576~9.490, $P=0.003$)相关的独立危险因素。乳房切除术组中肿瘤直径>3.5 cm患者的复发风险是肿瘤直径≤3.5 cm患者的3.867倍。在本研究中,保乳术+放疗组相比较于乳房切除术组的局部复发更低,DFS更长,说明放疗在T₂N₀M₀ TNBC患者的局部治疗中是起作用的,放疗可能对乳房切除术组患者也有意义。Wang等^[8]回顾性分析4 841例行乳房切除术的T₁₋₂N₀M₀乳腺癌患者,结果显示年龄≤40岁、肿瘤位于内象限、T₂期、ER/PR阴性是与局部复发相关的独立危险因素。有3~4个危险因素患者的5年局部复发率为15.0%,Wang等^[8]建议有3~4个危险因素的患者行放疗,即T₂N₀M₀ TNBC患者如果年龄≤40岁或肿瘤位于内象限,建议乳房切除术后行放疗。而Haque等^[11]学者回顾性分析14 464例行乳房切除术的T₁₋₄N₀M₀期TNBC患者的预后,其中5 439例患者为T₂N₀M₀

TNBC, 该研究发现 T₂ 期患者使用术后放疗无 OS 的获益, 提示放疗不应常规用于所有的 T₂N₀M₀ TNBC 患者, 这也符合目前 NCCN 指南^[6] 的推荐。关于 T₂N₀M₀ TNBC 患者乳房切除术后是否行放疗的相关研究结论不完全一致, 目前仅有部分回顾性研究。

本研究存在一些不足。第一, 两组患者之间的基线未完全匹配均衡, 保乳术+放疗组患者比乳房切除术组年轻, 考虑因年轻患者对乳房外形要求更高而选择保乳手术较多所致, 故存在一定的偏倚风险。第二, 本研究随访时间较短, 可能对总生存期的评估产生影响。第三, 本研究样本数目有限, 共纳入 167 例患者。

综上所述, 肿瘤直径>3.5 cm 是 T₂N₀M₀ TNBC 患者与 DFS 相关的独立危险因素。保乳术+放疗组患者的 5 年 LRRFS, 5 年 DFS 优于乳房切除术组。相比较于乳房切除术, T₂N₀M₀ TNBC 患者行保乳术+放疗有获益趋势。因此, 对于适合保乳手术的患者, 尽量选择行保乳术+放疗; 而肿瘤直径>3.5 cm、不适合保乳手术的患者乳房切除术后行放疗可能获益, 但还需要前瞻性研究进一步验证。

参考文献:

- [1] Jiang YZ, Ma D, Suo C, et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 428–440, e5.
- [2] Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 176–198.
- [3] Robert K, Krzysztof N, Ida C, et al. Factors affecting sexual function and body image of early-stage breast cancer survivors in Poland: a short-term observation[J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(1): 30–39.
- [4] Abdulkarim B, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1–2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2852–2858.
- [5] Van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): 1158–1170.
- [6] Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4): 452–478.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022, 74–82.
- [8] The Guidance Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO) Breast Cancer 2022[M]. Beijing: The People's Medical Publishing House, 2022, 74–82.
- [8] Wang JY, Tang YJ, Hao S. Risk stratification for prediction of locoregional recurrence in patients with pathologic T1–2N0 breast cancer after mastectomy[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1132.
- [9] Li H, Chen Y, Wang X, et al. T_{1–2}N₀M₀ 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.
- [10] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2087–2106.
- [11] Haque W, Verma V, Farach A, et al. Postectomy radiation therapy for triple negative, node-negative breast cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 132: 48–54.