



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.005  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.005  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(5):719-731.

· 乳腺外科专题研究 ·

# 基于SEER数据库构建初诊IV期乳腺癌手术获益的预测模型与验证

李芳芳<sup>1</sup>, 尹恒<sup>2</sup>, 杨宏伟<sup>2</sup>, 樊莉<sup>2</sup>, 牟德武<sup>2</sup>, 陈茂山<sup>2</sup>

(四川省遂宁市中心医院 1. 手术麻醉部 2. 乳腺甲状腺外科, 四川 遂宁 629000)

## 摘要

**背景与目的:** 外科手术对初诊IV期乳腺癌 (dnMBC) 患者的预后价值一直存有争议, 部分患者能从局部手术治疗中获益, 但目前尚缺乏能有效识别手术获益人群的方法。因此, 本研究分析局部手术与dnMBC患者预后的关系, 并构建预后预测模型和探讨手术治疗的潜在获益人群。

**方法:** 从SEER数据库中获得2010—2019年经病理诊断的dnMBC病例资料, 根据乳房原发灶是否接受手术将患者划分为手术组和非手术组, 采用倾向评分匹配法按1:1匹配均衡两组间的基线特征, 匹配后病例按7:3随机分为训练集和验证集。采用多因素Cox比例风险模型分析乳腺癌特异生存 (BCSS) 独立预后因素并构建预测模型, 使用C指数、时间依赖曲线下面积 (AUC)、校准曲线及决策曲线分析 (DCA) 在训练集和验证集进行模型区分度、校准度和临床适用度验证。根据预测模型计算患者的预后风险评分, 并将患者划分为低、中、高风险组, 采用Kaplan-Meier法分析各组患者手术治疗与预后的关系。

**结果:** 匹配后2 034例患者纳入分析, 中位年龄56 (48~63) 岁, 其中训练集1 441例、验证集593例。中位随访27 (11~48) 个月, 发生乳腺癌相关死亡963例 (47.35%)。手术患者和未手术患者估算的3年BCSS率分别为53.7% (95% CI=50.3%~57.3%)、63.1% (95% CI=59.9%~66.5%), 生存分析显示, 手术能明显提高dnMBC患者的BCSS ( $HR=0.72$ , 95% CI=0.63~0.82,  $P<0.001$ )。多因素Cox模型分析显示, 种族、组织学分级、肿瘤T分期、脑转移、肺转移、骨转移、肝转移、激素受体状态、HER-2状态、局部手术及化疗是独立预后因素 (均  $P<0.05$ )。基于独立预后因素构建预后预测模型, 在训练集和验证集分别进行模型验证。验证结果显示: C指数分别为0.707 (95% CI=0.685~0.728) 和0.705 (95% CI=0.672~0.738); 时间依赖的AUC值均在0.7~0.8之间; 训练集和验证集的1、2、3年校准曲线显示预计生存率和实际生存率之间吻合度较高; DCA显示预测模型有较好的临床净获益。根据预测模型将患者划分为低、中、高风险组, 生存分析显示, 低风险组患者接受手术可改善BCSS (训练集:  $P<0.0001$ ; 验证集:  $P=0.0038$ ), 中、高风险组手术治疗未见改善预后。

**结论:** 根据dnMBC患者的临床病理特征及诊疗资料构建的预测模型, 能对患者预后进行分层并评估局部手术的潜在获益。该预测模型需在前瞻性研究中进一步验证和优化。

## 关键词

乳腺肿瘤; 外科手术; 列线图; SEER规划

中图分类号: R737.9

**基金项目:** 超声医学工程国家重点实验室开放基金资助项目 (2021KFKT015); 四川省卫生健康委员会科技项目—临床研究专项基金资助项目 (23LCYJ003); 四川省遂宁市青年科技人才托举工程基金资助项目 (遂科协发[2021]6号); 吴阶平医学基金会临床科研专项基金资助项目 (320.6750.2022-19-20)。

**收稿日期:** 2024-02-28; **修订日期:** 2024-05-11。

**作者简介:** 李芳芳, 四川省遂宁市中心医院护师, 主要从事乳腺癌康复及大数据分析方面的研究。

**通信作者:** 陈茂山, Email: snsems@126.com

# Development and validation of a prediction model for surgical benefit in patients with de novo metastatic breast cancer based on SEER database

LI Fangfang<sup>1</sup>, YIN Heng<sup>2</sup>, YANG Hongwei<sup>2</sup>, FAN Li<sup>2</sup>, MOU Dewu<sup>2</sup>, CHEN Maoshan<sup>2</sup>

(1. Department of Operating and Anesthesia 2. Department of Breast and Thyroid Surgery, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

## Abstract

**Background and Aims:** The prognostic value of surgical intervention in patients with de novo metastatic breast cancer (dnMBC) has long been controversial. Some patients may benefit from local surgical treatment, but there is currently no effective method to identify those who would benefit from surgery. Therefore, this study was conducted to analyze the relationship between local surgery and prognosis in dnMBC patients, construct a prognostic prediction model, and determine the potential beneficiary group.

**Methods:** Data of pathologically diagnosed dnMBC cases from 2010 to 2019 were obtained from the SEER database. Patients were divided into surgery and non-surgery groups based on whether they received surgery on the primary breast lesion. Propensity score matching (1:1) was used to balance baseline characteristics between the two groups. The matched cases were randomly split into training and validation sets in a 7:3 ratio. A multivariate Cox proportional hazards model was employed to analyze independent prognostic factors for breast cancer-specific survival (BCSS) and to construct a prediction model. The model's discrimination, calibration, and clinical utility were evaluated using the C-index, time-dependent area under the curve (AUC), calibration curves, and decision curve analysis (DCA) in both the training and validation sets. Prognostic risk scores were calculated based on the prediction model, and patients were categorized into low, intermediate, and high-risk groups. The relationship between surgical treatment and prognosis in each risk group was analyzed using the Kaplan-Meier method.

**Results:** After matching, 2 034 patients were included in the analysis, with a median age of 56 (48–63) years. The training set comprised 1 441 cases, and the validation set comprised 593 cases. The median follow-up was 27 (11–48) months, during which 963 breast cancer-related deaths (47.35%) occurred. The estimated 3-year BCSS rates for surgery and non-surgery patients were 53.7% (95% CI=50.3%–57.3%) and 63.1% (95% CI=59.9%–66.5%), respectively. Survival analysis showed that surgery significantly improved BCSS in dnMBC patients ( $HR=0.72$ , 95% CI=0.63–0.82,  $P<0.001$ ). Multivariate Cox model analysis indicated that race, histological grade, tumor T stage, brain metastasis, lung metastasis, bone metastasis, liver metastasis, hormone receptor status, HER-2 status, local surgery, and chemotherapy were independent prognostic factors (all  $P<0.05$ ). A prognostic prediction model was constructed based on these independent prognostic factors, and the model was validated in both the training and validation sets. The validation results showed that the C-index was 0.707 (95% CI=0.685–0.728) and 0.705 (95% CI=0.672–0.738), respectively; the time-dependent AUC values were all between 0.7 and 0.8; the 1-, 2-, and 3-year calibration curves in both sets indicated a high concordance between predicted and actual survival rates; DCA demonstrated a good clinical net benefit of the prediction model. According to the prediction model, patients were divided into low, medium, and high-risk groups. Survival analysis revealed that surgery improved BCSS in the low-risk group (training set:  $P<0.000 1$ ; validation set:  $P=0.003 8$ ), while no improvement in prognosis was observed in the medium and high-risk groups.

**Conclusion:** The prognostic prediction model developed based on the clinicopathologic characteristics of dnMBC patients can stratify patients and assess the potential benefit of local surgery. This model requires further validation and optimization in prospective studies.

**Key words** Breast Neoplasms; Surgical Procedures, Operative; Nomograms; SEER Program

**CLC number:** R737.9

初诊IV期乳腺癌又称为新发转移性乳腺癌 (de novo metastatic breast cancer, dnMBC), 在所有乳腺癌中约占6%~10%, 属于不可治愈疾病, 中位生存期为18~24个月, 5年生存率为16%~20%<sup>[1]</sup>。随着对乳腺癌生物学行为的深入研究和诊治技术的不断发展, dnMBC患者的预后也较既往得到显著改善<sup>[2-3]</sup>。dnMBC的治疗以全身系统性治疗为主, 局部治疗能否改善生存一直存有争议<sup>[2-3]</sup>。多项前瞻性随机对照试验<sup>[4-7]</sup>研究了乳房原发肿瘤外科手术在dnMBC患者中预后的价值, 由于这些研究在设计、入组病例、全身治疗策略和手术时机等方面存在差异, 目前尚未能给临床患者局部手术问题提供一致的循证医学证据。乳腺癌已进入基于分子分型的分类治疗时代, dnMBC也是一组高度异质性肿瘤, 其治疗策略、治疗敏感性及预后也存在显著差异<sup>[2,8-9]</sup>。一项Meta分析<sup>[10]</sup>结果显示, 部分IV期乳腺癌患者是局部手术治疗的获益人群, 但局部手术仅能改善骨转移患者的预后。目前缺乏针对dnMBC患者特征进行精准的预后分类和指导局部手术决策的有效工具。因此, 能对dnMBC患者进行准确的预后评估和局部手术获益预测具有重要的临床意义。

美国癌症监测、流行病学和结果 (the Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) 数据库前瞻性登记约覆盖28%美国人口的癌症诊疗及随访数据, 具有较好的真实世界和人群代表性<sup>[11]</sup>。本研究使用SEER数据库中dnMBC病例资料并分析预后预测因素, 通过构建预后预测模型及根据预后评分对患者进行风险分层, 分析不同风险层级患者局部手术的获益情况。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究设计

本研究为回顾性队列研究, 遵照加强流行病学中观察性研究报告质量 (STROBE) 声明和临床

预测模型建立、验证和更新的报告规范 (TRIPOD) 声明进行实施和报告<sup>[12-13]</sup>, 并通过了四川省遂宁市中心医院科研伦理审批 (审批编号: LLSLH20220067)。因研究对象均来自美国SEER数据库, 无患者个人信息且对患者无诊疗干预, 申请并获得伦理委员会审批豁免知情同意。

### 1.2 研究对象

使用SEER\*Stat8.4.0软件在美国SEER数据库 (<https://seer.cancer.gov>) 提取满足以下纳入标准病例: (1) 诊断年份为2010—2019年; (2) 女性; (3) 年龄18~70岁; (4) 经病理确诊为乳腺癌; (5) 单侧乳腺癌; (6) 乳腺癌为第一原发恶性肿瘤; (7) 初诊TNM分期为IV期。排除标准: (1) 手术状态或方式未知; (2) 术前接受全身系统性治疗; (3) 重要参数数据缺失; (4) 无随访数据。经筛选9 999例患者符合要求纳入分析, 病例筛选流程见图1。

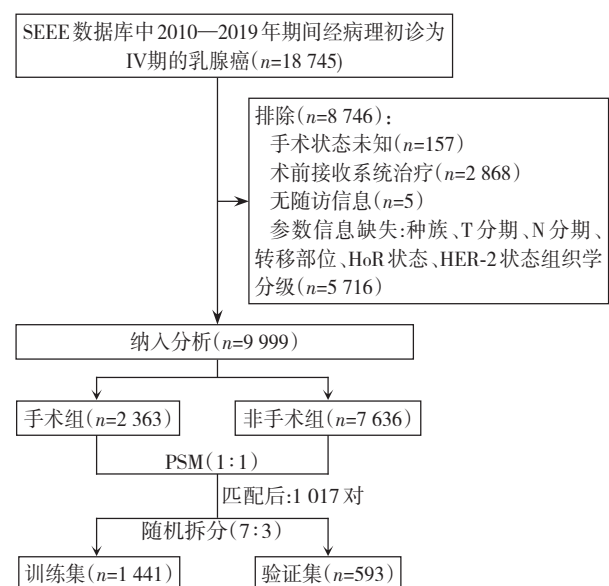


图1 病例筛选流程图

Figure1 Flowchart of patient selection

### 1.3 观察指标

提取所有病例的诊断年份、诊断年龄、种族、病理类型、组织学分级、TNM分期、转移部位、

雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 状态、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 状态、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 状态、分子分型、手术方式、是否化疗、是否放疗、生存时间及生存结局等资料。根据患者诊断时年龄划分为18~40岁、41~50岁、51~60岁和61~70岁四类。采用AJCC第8版乳腺癌解剖学分期进行TNM分期, 因未手术患者为临床分期, 将腋窝淋巴结分期划分为阴性和阳性两种状态。激素受体 (hormone receptor, HoR) 状态根据ER和PR状态划分为阴性 (ER和PR均为阴性)、单阳性 (ER或PR中之一为阳性) 和双阳性 (ER和PR均为阳性)。病理类型划分为浸润性导管癌 (invasive ductal carcinoma, IDC)、浸润性小叶癌 (invasive lobular carcinoma, ILC) 和其他类型3类。本研究的生存终点为乳腺癌特异生存 (breast cancer-specific survival, BCSS), 定义为乳腺癌确诊至因乳腺癌死亡的生存时间, 非乳腺癌相关死亡或失访病例作为删失数据。

#### 1.4 统计学处理

根据乳房局部癌灶是否接受手术将病例划分为手术组和非手术组, 采用倾向评分匹配 (propensity score matching, PSM) 法按1:1对手术组和非手术组进行基线特征均衡性匹配, 匹配后病例以7:3随机拆分为训练集和验证集。年龄和生存时间采用中位数 (四分位间距) [ $M$  ( $IQR$ )] 进行统计描述。所有变量均转换为分类变量, 组间比较采用卡方检验。采用Kaplan-Meier法进行生存分析并绘制生存曲线, 生存率比较采用Log-rank检验。采用单因素和多因素Cox比例风险模型进行预后因素分析并估算风险比 (hazard ratio,  $HR$ ) 和对

应的95%置信区间 (confidence interval,  $CI$ ), 单因素分析  $P < 0.1$  或有临床意义的变量进入多因素模型。采用向后法及最小AIC值筛选变量构建预后预测模型, 采用一致性指数 ( $C$ 指数)、时间依赖曲线下面积 (area under the curve,  $AUC$ )、校准曲线和决策曲线分析 (decision curve analysis,  $DCA$ ) 分别在训练集和验证集对模型进行区分度、校准度和临床适用度评价。使用临床预测模型计算每位患者预后评分, 使用X-tile软件将患者划分为低风险、中风险和高风险亚组, 使用生存分析法分析局部手术对各亚组患者预后的改善价值。所有检验均为双侧尾,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。统计分析由R (4.0.3版) 软件完成。

## 2 结果

### 2.1 纳入病例基本特征

共筛选出9 999例dnMBC, 其中手术组2 363例 (23.63%), 未手术组7 636例 (76.37%), 中位年龄56 (48~63) 岁。手术与非手术患者比较, 两组间诊断年份、年龄、种族、组织学分级、肿瘤T分期、淋巴结状态、是否放疗、脑转移、骨转移、肺转移和肝转移的分布差异均存在统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 经PSM后病例共为2 034例 (手术组和非手术组各为1 017例), 两组患者间的基线特征分布均衡 (表1), 其中手术组患者中保乳手术为337例 (33.1%)、乳房全切除术为680例 (66.9%)。匹配后患者以7:3随机拆分训练集 (1 441例) 和验证集 (593例), 两组患者间的基线特征均衡 (表2)。

表1 手术与非手术患者匹配前后基线特征比较 [ $n$  (%) ]

Table 1 Comparison of baseline characteristics between surgical and nonsurgical patients before and after matching [ $n$  (%) ]

临床病理特征	匹配前			匹配后		
	非手术组 ( $n=7\ 636$ )	手术组 ( $n=2\ 363$ )	$P$	非手术组 ( $n=1\ 017$ )	手术组 ( $n=1\ 017$ )	$P$
诊断年份						
2010—2014	3 165(41.4)	1 332(56.4)	<0.001	488(48.0)	484(47.6)	0.894
2015—2019	4 471(58.6)	1 031(43.6)		529(52.0)	533(52.4)	
诊断年龄 (岁)						
18~40	855(11.2)	320(13.5)	0.002	102(10.0)	95(9.3)	0.850
41~50	1 506(19.7)	494(20.9)		210(20.6)	199(19.6)	
51~60	2 576(33.7)	788(33.3)		357(35.1)	363(35.7)	
61~70	2 699(35.3)	761(32.2)		348(34.2)	360(35.4)	

表1 手术与非手术患者匹配前后基线特征比较[n (%) ] (续)

Table 1 Comparison of baseline characteristics between surgical and nonsurgical patients before and after matching [n (%)] (continued)

临床病理特征	匹配前			匹配后		
	非手术组(n=7 636)	手术组(n=2 363)	P	非手术组(n=1 017)	手术组(n=1 017)	P
种族						
白种人	5 417(70.9)	1 766(74.7)	0.001	832(81.8)	819(80.5)	0.699
黑种人	1 435(18.8)	371(15.7)		127(12.5)	132(13.0)	
其他	784(10.3)	226(9.6)		58(5.7)	66(6.5)	
组织学分级						
G1	594(7.8)	139(5.9)	<0.001	43(4.2)	56(5.5)	0.379
G2	3 340(43.7)	827(35.0)		429(42.2)	415(40.8)	
G3	3 702(48.5)	1 397(59.1)		545(53.6)	546(53.7)	
肿瘤T分期						
T1	840(11.0)	359(15.2)	<0.001	117(11.5)	116(11.4)	0.099
T2	2 411(31.6)	1 028(43.5)		411(40.4)	426(41.9)	
T3	1 498(19.6)	463(19.6)		194(19.1)	225(22.1)	
T4	2 887(37.8)	513(21.7)		295(29.0)	250(24.6)	
淋巴结状态						
无转移	1 548(20.3)	402(17.0)	0.001	151(14.8)	165(16.2)	0.426
转移	6 088(79.7)	1 961(83.0)		866(85.2)	852(83.8)	
病理类型						
IDC	6 045(79.2)	1 835(77.7)	0.288	844(83.0)	818(80.4)	0.328
ILC	688(9.0)	226(9.6)		95(9.3)	110(10.8)	
其他	903(11.8)	302(12.8)		78(7.7)	89(8.8)	
HoR 状态						
双阴性	1 763(23.1)	564(23.9)	0.107	221(21.7)	232(22.8)	0.831
单阳性	1 297(17.0)	358(15.2)		120(11.8)	116(11.4)	
双阳性	4 576(59.9)	1 441(61.0)		676(66.5)	669(65.8)	
HER-2 状态						
阴性	5 472(71.7)	1 751(74.1)	0.022	781(76.8)	801(78.8)	0.311
阳性	2 164(28.3)	612(25.9)		236(23.2)	216(21.2)	
化疗						
无	2 346(30.7)	683(28.9)	0.098	300(29.5)	319(31.4)	0.386
有	5 290(69.3)	1 680(71.1)		717(70.5)	698(68.6)	
放疗						
无	5 335(69.9)	1 250(52.9)	<0.001	656(64.5)	673(66.2)	0.456
有	2 301(30.1)	1 113(47.1)		361(35.5)	344(33.8)	
脑转移						
无	6 950(91.0)	2 262(95.7)	<0.001	989(97.2)	983(96.7)	0.519
有	686(9.0)	101(4.3)		28(2.8)	34(3.3)	
骨转移						
无	2 203(28.9)	963(40.8)	<0.001	296(29.1)	322(31.7)	0.228
有	5 433(71.1)	1 400(59.2)		721(70.9)	695(68.3)	
肺转移						
无	5 089(66.6)	1 842(78.0)	<0.001	787(77.4)	785(77.2)	0.958
有	2 547(33.4)	521(22.0)		230(22.6)	232(22.8)	
肝转移						
无	5 288(69.3)	1 880(79.6)	<0.001	807(79.4)	800(78.7)	0.744
有	2 348(30.7)	483(20.4)		210(20.6)	217(21.3)	



表2 训练集与验证集患者基线特征对比[n (%) ]

Table 2 Comparison of baseline characteristics of patients in training and validation set [n (%)]

临床病理特征	训练集(n=1 441)	验证集(n=593)	P	临床病理特征	训练集(n=1 441)	验证集(n=593)	P
诊断年份				HoR 状态			
2010—2014	685(47.5)	287(48.4)	0.761	双阴性	319(22.1)	134(22.6)	0.949
2015—2019	756(52.5)	306(51.6)		单阳性	166(11.5)	70(11.8)	
诊断年龄(岁)				双阳性	956(66.3)	389(65.6)	
18~40	140(9.7)	57(9.6)	0.771	HER-2 状态			0.749
41~50	283(19.6)	126(21.2)		阴性	1 124(78.0)	458(77.2)	
51~60	519(36.0)	201(33.9)		阳性	317(22.0)	135(22.8)	
61~70	499(34.6)	209(35.2)		化疗			0.829
种族				无	436(30.3)	183(30.9)	
白种人	1 163(80.7)	488(82.3)	0.251	有	1 005(69.7)	410(69.1)	
黑种人	182(12.6)	77(13.0)		放疗			0.258
其他	96(6.7)	28(4.7)		无	930(64.5)	399(67.3)	
组织学分级				有	511(35.5)	194(32.7)	
G1	70(4.9)	29(4.9)	0.832	脑转移			0.870
G2	604(41.9)	240(40.5)		无	1 396(96.9)	576(97.1)	
G3	767(53.2)	324(54.6)		有	45(3.1)	17(2.9)	
肿瘤T分期				骨转移			0.697
T1	169(11.7)	64(10.8)	0.055	无	442(30.7)	176(29.7)	
T2	588(40.8)	249(42.0)		有	999(69.3)	417(70.3)	
T3	316(21.9)	103(17.4)		肺转移			0.833
T4	368(25.5)	177(29.8)		无	1 116(77.4)	456(76.9)	
淋巴结状态				有	325(22.6)	137(23.1)	
无转移	221(15.3)	95(16.0)	0.749	肝转移			0.906
转移	1 220(84.7)	498(84.0)		无	1 137(78.9)	470(79.3)	
病理类型				有	304(21.1)	123(20.7)	
IDC	1 168(81.1)	494(83.3)	0.488				
ILC	150(10.4)	55(9.3)					
其他	123(8.5)	44(7.4)					

## 2.2 生存分析

总人群中位随访21(8~42)个月,发生乳腺癌相关死亡4 940例(49.40%),生存分析显示手术患者的BCSS优于未手术患者( $P<0.000 1$ )(图2A)。匹配后患者中位随访27(11~48)个月,发生乳腺癌相关死亡963例(47.35%),手术患者和未手术患者估算的3年BCSS率分别为53.7%(95% CI=50.3%~57.3%)、63.1%(95% CI=59.9%~66.5%),手术患者的BCSS优于非手术患者( $P<0.000 1$ )(图2B)。匹配后的手术患者中,保乳和乳房全切患者间的BCSS差异无统计学意义( $P=0.61$ )(图2C)。

对匹配后训练集患者进行预后单因素Cox比例

风险模型分析结果显示,诊断年份、种族、组织学分级、肿瘤T分期、淋巴结状态、脑转移、骨转移、肺转移、肝转移、HoR状态和HER-2状态与患者BCSS有关(均 $P<0.05$ ),而诊断年龄、病理类型、是否化疗和是否放疗与患者BCSS无明显关系(均 $P>0.05$ )。多因素Cox模型分析结果显示,手术治疗能提高dnMBC患者的BCSS( $HR=0.68$ , 95% CI=0.60~0.77,  $P<0.001$ ),此外患者的种族、组织学分级、肿瘤T分期、脑转移、肺转移、骨转移、肝转移、HoR状态、HER-2状态及是否化疗是独立预后因素(均 $P<0.05$ )(表3)。

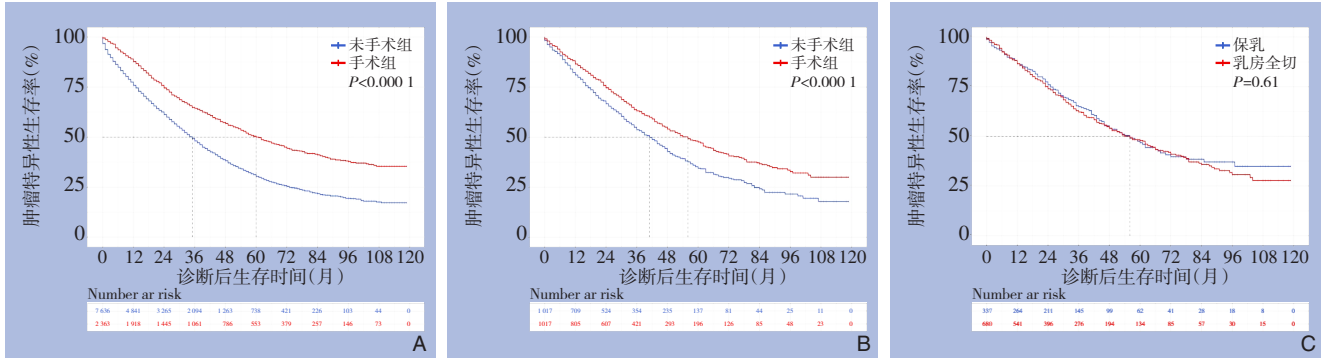


图2 dnMBC患者BCSS曲线 A: 匹配前手术vs.非手术; B: 匹配后手术vs.非手术; C: 匹配后保乳vs.乳房全切

Figure 2 BCSS curves for dnMBC patients A: Surgery vs. non-surgery before matching; B: Surgery vs. non-surgery after matching; C: Breast-conserving surgery vs. mastectomy after matching

表3 匹配后dnMBC患者BCSS的单因素和多因素Cox分析

Table 3 Univariate and multivariable Cox analysis of BCSS in dnMBC patients after matching

临床病理特征	单因素Cox分析		多因素Cox分析		临床病理特征	单因素Cox分析		多因素Cox分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
诊断年份					脑转移				
2010—2014	1	—	1	—	无	1	—	1	—
2015—2019	0.86(0.75~1.00)	0.043	0.88(0.77~1.02)	0.092	有	1.74(1.24~2.44)	0.001	1.56(1.10~2.21)	0.014
诊断年龄(岁)					骨转移				
18~40	1	—	1	—	无	1	—	1	—
41~50	0.83(0.65~1.07)	0.160	0.95(0.74~1.23)	0.705	有	0.89(0.78~1.02)	0.089	1.41(1.20~1.66)	<0.001
51~60	1.02(0.81~1.28)	0.886	1.11(0.88~1.41)	0.372	肺转移				
61~70	0.99(0.78~1.24)	0.913	1.10(0.87~1.40)	0.430	无	1	—	1	—
种族					有	1.55(1.35~1.79)	<0.001	1.38(1.18~1.61)	<0.001
白种人	1	—	1	—	肝转移				
黑种人	1.61(1.34~1.94)	<0.001	1.28(1.06~1.55)	0.012	无	1	—	1	—
其他	1.06(0.81~1.41)	0.657	0.89(0.67~1.19)	0.437	有	1.43(1.23~1.66)	<0.001	1.55(1.32~1.82)	<0.001
病理类型					HoR 状态				
IDC	1	—	—	—	双阴性	1	—	1	—
ILC	0.90(0.73~1.13)	0.369	—	—	单阳性	0.78(0.64~0.96)	0.02	0.84(0.68~1.05)	0.124
其他	1.18(0.95~1.47)	0.132	—	—	双阳性	0.45(0.39~0.52)	<0.001	0.44(0.37~0.53)	<0.001
组织学类型					HER-2 状态				
G1	1	—	1	—	阴性	1	—	1	—
G2	1.66(1.14~2.43)	0.009	1.70(1.16~2.50)	0.006	阳性	0.69(0.59~0.82)	<0.001	0.40(0.33~0.48)	<0.001
G3	3.15(2.17~4.58)	<0.001	2.83(1.92~4.16)	<0.001	化疗				
肿瘤T分期					无	1	—	1	—
T1	1	—	1	—	有	0.91(0.80~1.04)	0.164	0.80(0.69~0.93)	0.004
T2	1.38(1.09~1.76)	0.008	1.15(0.90~1.47)	0.268	放疗				
T3	1.77(1.37~2.29)	<0.001	1.36(1.04~1.78)	0.025	无	1	—	1	—
T4	2.47(1.94~3.15)	<0.001	1.58(1.22~2.04)	0.0006	有	0.98(0.86~1.12)	0.803	1.04(0.90~1.20)	0.568
淋巴结状态					局部手术				
无转移	1	—	1	—	无	1	—	1	—
转移	1.23(1.02~1.48)	0.027	1.10(0.91~1.34)	0.313	有	0.72(0.63~0.82)	<0.001	0.68(0.60~0.77)	<0.001

### 2.3 预后预测模型的构建与验证

使用训练集病例采用向后法及最小AIC值筛选变量构建预后风险预测模型，最终模型共纳入种族、组织学分级、肿瘤T分期、脑转移、肺转移、骨转移、肝转移、HoR状态、HER-2状态及是否化疗10个变量。以列线图展示各变量取值对应的风险得分，可根据各变量得分计算风险总分及估算对应的1、2和3年的BCSS率（图3）。采用C指数评估模型的区分度，训练集和验证集的C指数分别为0.707（95% CI=0.685~0.728）和0.705（95% CI=0.672~0.738），

提示模型有较好的区分度。时间依赖AUC曲线显示模型在训练集和验证集的AUC值均在0.7~0.8之间，随着时间延长模型的预测能力呈现稳定状态（图4）。采用校准曲线评估模型校准度，训练集和验证集1、2、3年的校准曲线显示预计生存率和实际生存率之间吻合度较高（图5）。DCA显示在训练集和验证集预测模型预测风险约在10%~50%的范围时有较好的净获益，提示预测模型有一定的临床适用性（图6）。

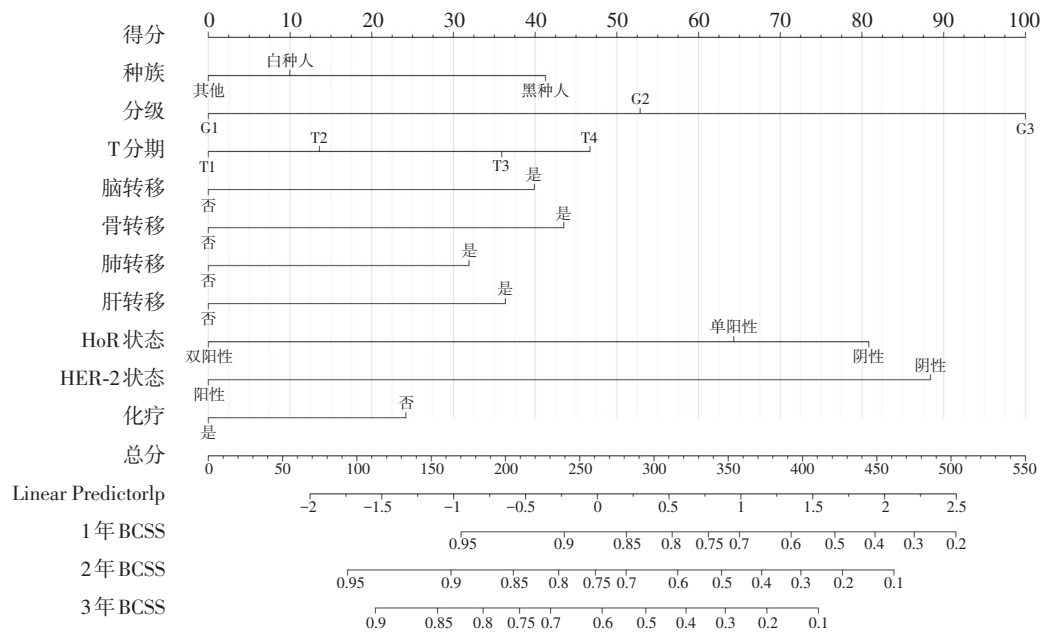


图3 dnMBC患者手术获益临床预测模型的列线图

Figure 3 Nomogram of the clinical prediction model for surgical benefit in dnMBC patients

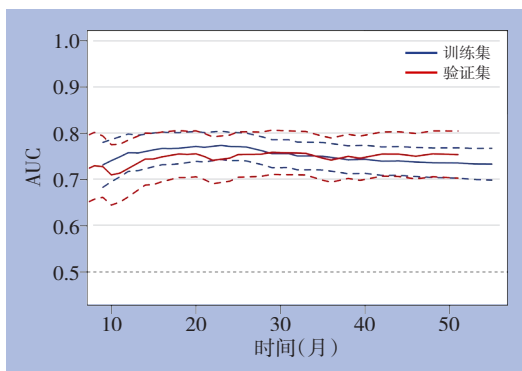


图4 预测模型评价的时间依赖AUC

Figure 4 Time-dependent AUC value of the prediction model



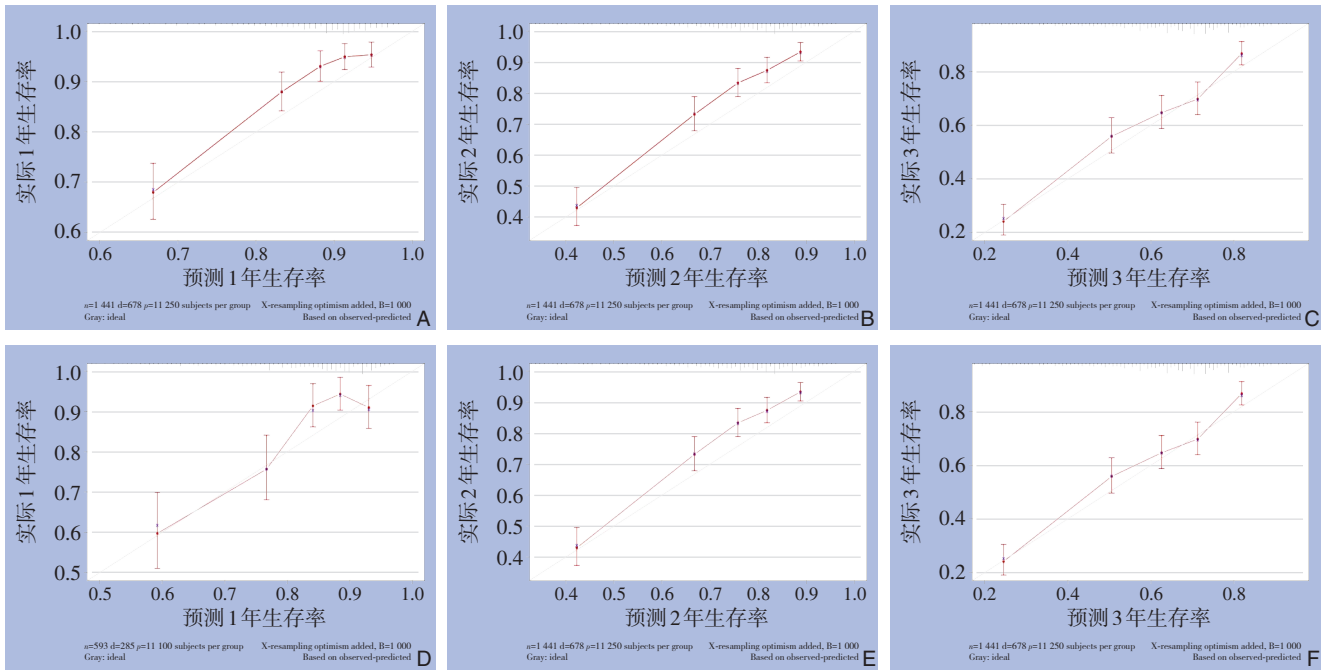


图5 预测模型验证 A-C: 训练集1、2、3年校准曲线; D-F: 验证集1、2、3年校准曲线

Figure 5 Validation of the prediction model A-C: 1-, 2-, and 3-year calibration curves for the training set; D-F: 1-, 2-, and 3-year calibration curves for the validation set

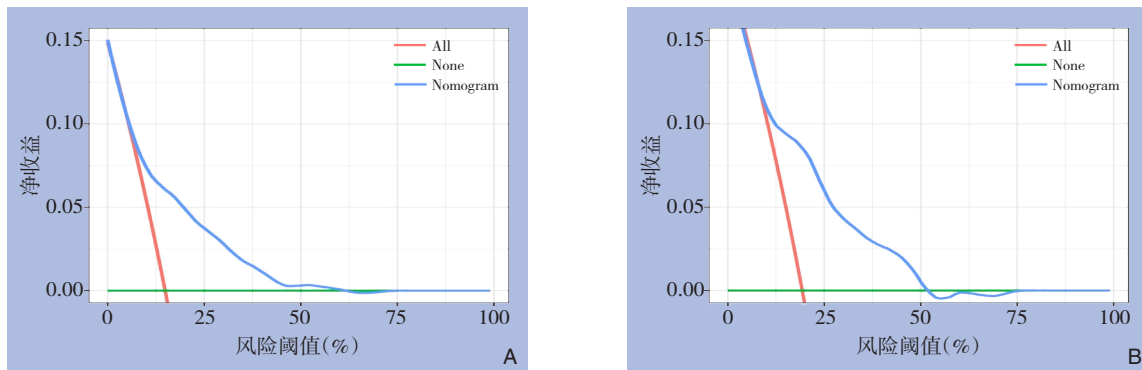


图6 预测模型的DCA曲线 A: 训练集; B: 验证集

Figure 6 DCA curves of the prediction model A: Training set; B: Validation set

### 2.4 风险分层与手术获益分析

使用预测模型分别计算训练集和验证集每例患者的风险得分,使用X-tile软件根据风险总分将患者划分为低风险组 (<200分)、中风险组 (200~400分) 和高风险组 (>400分) 三组。在训练集和验证集中分别分析局部手术对不同风险程度患者

预后的价值。生存分析及Log-rank 检验结果显示,外科手术可提高低风险组(训练集:  $P<0.0001$ ; 验证集:  $P=0.0038$ ) 患者的BCSS,局部手术不改善中风险组(训练集:  $P=0.23$ ; 验证集:  $P=0.12$ ) 和高风险组(训练集:  $P=0.058$ ; 验证集:  $P=0.24$ ) 患者的BCSS (图7)。

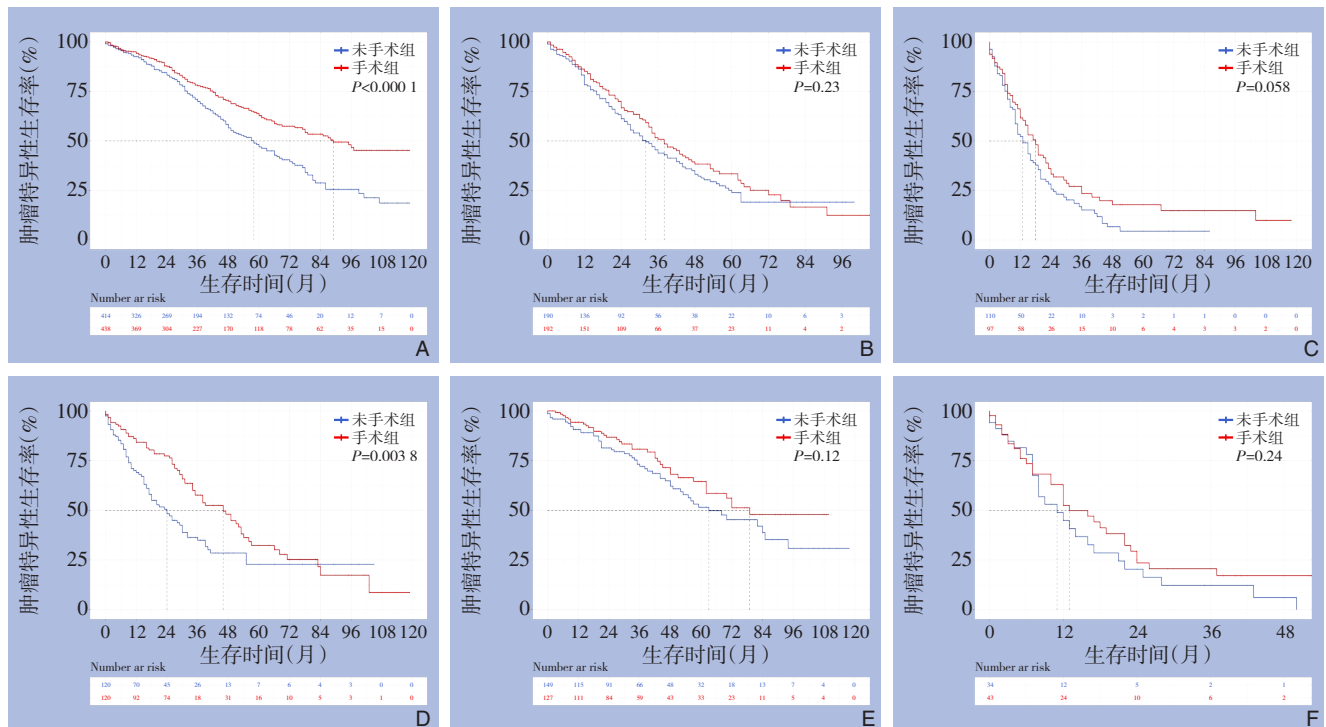


图7 外科手术对dnMBC患者BCSS影响的生存曲线 A-C: 训练集低、中、高风险患者; D-F: 验证集低、中、高风险患者

Figure 7 Survival Curves showing the impact of surgery on BCSS in dnMBC patients A-C: Low, medium, and high-risk patients in the training set; D-F: Low, medium, and high-risk patients in the validation set

### 3 讨论

局部外科手术对dnMBC的预后价值一直存有争议,随着乳腺癌诊疗技术的不断发展,分类治疗已成为dnMBC的标准诊疗策略。本研究基于临床病理特征及治疗情况对dnMBC患者进行预后分层,结果显示根据预测模型评估为低风险患者是局部外科手术获益人群,该预测模型能为dnMBC患者的局部手术分类治疗提供参考。

dnMBC属于一组高度异质性的恶性肿瘤,不同患者肿瘤的生物学特性、治疗敏感性、生长动力学及预后均有较大差异<sup>[14-16]</sup>。Tata、MF07-01、ECOG 2108和JCOG 1017等多项前瞻性随机对照研究<sup>[4-7,17]</sup>评价了局部手术对dnMBC的意义,但未能得到一致结论,这与研究设计、入组患者特征、手术时机及系统方案的差异可能有关。有研究<sup>[4,18-19]</sup>提出,经全身系统治疗反应良好的患者可考虑局部外科手术,生物学行为良好或仅有骨转移的患者可能是局部外科手术的获益人群。因此认为这些因素可作为考虑局部手术的意向性因素,但也有研究<sup>[20-21]</sup>并不支持以上观点。根据单一因素

难以制定合宜的方案,基于患者临床病理特征、肿瘤转移负荷及治疗状况等综合情况来确定局部是否进行外科手术更具有合理性。本研究构建的预测模型中纳入有乳腺癌生物学行为相关指标(组织学分级、HoR和HER-2)、转移负荷及系统治疗情况,理论上属于较为全面的评估。HoR阳性等提示肿瘤生物学行为较好指标是dnMBC局部外科手术获益的预测因素,笔者前期分析不同分子亚型与初诊IV期预后关系发现,HoR阳性/HER-2阳性乳腺癌预后优于其他亚型<sup>[8]</sup>。一方面生物学行为良好指标预示肿瘤增长缓慢、具有更长的生存期;另外一方面针对HoR和HER-2的内分泌治疗和靶向治疗药物不断推陈出新,显著延长HoR阳性/HER-2阳性患者的生存时间<sup>[19,22-23]</sup>。区域淋巴结和远处转移负荷是考虑局部外科手术与否的重要参考因素,常认为单纯骨转移患者可能是手术获益人群,而内脏转移患者可能手术获益不大,但研究的结论并不一致<sup>[21-22,24]</sup>。本研究构建的预测模型发现,骨转移的预后风险评分均高于其他转移部位,提示骨转移患者合并其他不良特征时不能从局部治疗中获益,而内脏转移患者合并其他更多

保护因素时仍有可能从局部手术获益。所以单纯依靠骨转移来决策局部是否选择手术并不足够严谨,综合考量肿瘤生物学行为、转移负荷及治疗条件来指导临床决策更具有科学性。此外,本研究构建的风险模型并未纳入淋巴结状态,可能是因为本组数据中淋巴结状态是根据临床或病理判定,存在分期不够准确和细化。樊莉等<sup>[25]</sup>对接受手术的 dnMBC 进行分析发现,淋巴结病理分期与预后密切相关。淋巴结分期加入模型可能有助于提高对 dnMBC 患者的风险评估,尚需进一步研究。

转移性乳腺癌的系统治疗是非常重要的部分,能杀死或抑制亚临床病灶,进而抑制转移灶的形成及延缓疾病进展<sup>[21-22]</sup>。化疗、抗 HER-2 靶向治疗及内分泌治疗等各类药物的不断问世,为有治疗靶点或敏感的患者疾病提供更长的控制期<sup>[19,23,26-27]</sup>。然而,疾病的良好控制是否就能提示从局部治疗中获益尚无定论。MF07-01 研究<sup>[4,6]</sup>对经解救治疗后肿瘤缓解的患者进行外科手术可进一步改善生存,而 EA2108 研究结果却未显示局部手术能带来生存获益。可见,已有研究期望通过全身治疗后的反应性来评价手术的价值,似乎该方式并没有很好筛选出手术获益人群。本研究纳入病例均为未接受手术前全身治疗的患者,在临床决策时间点更符合患者诊疗方案制定时机。在本组训练集和验证集的病例中,也证实全身化疗是预后的保护因素。由于受限于 SEER 数据库中未能获得详细化疗方案及其他全身系统治疗方案,未能更为详细分析各治疗方案具体的生存获益情况。如果模型能纳入更为详细的治疗方案,可能对指导手术的选择具有重要作用。当然,并非所有治疗因素均可用于评估预后或指导手术选择,系统治疗后的反应性能否作为局部外科手术获益的预测因素有待探索。此外,局部放射治疗的意义主要是降低局部复发,而转移病灶的局部放疗对控制症状、延缓疾病进展有一定价值,前期分析了放疗与 dnMBC 预后的相关性,结果显示放疗可一定程度提高生存<sup>[28-30]</sup>。由于该研究并未对放疗部位和方式进行分析,此外亚组数据显示不同肿瘤特征和系统治疗情况下放疗获益存在差异,提示并非所有患者均可从放疗中获益。本组数据分析结果显示放疗与预后未见相关性,可能是因为本研究探讨的是诊断时即评估手术的获益情况,而放疗和手术均属于局部处理方式。乳腺癌伴有局部皮肤破

溃、出血或感染等局部问题也是考虑手术治疗的指征,此外患者的身体状态和意愿也是手术决策的重要考量<sup>[31-32]</sup>。由于 SEER 数据库缺失乳腺癌的局部情况、患者身体状态和手术意愿等资料,对手术和非手术患者的分析可能存在一定的选择性偏倚。建立完善的 IV 期乳腺癌前瞻性登记资料库,能有助于更为深入研究局部手术在 dnMBC 患者中的应用价值。

本研究为回顾性设计,数据质量受限于 SEER 数据库登记资料,存在部分信息不够全面限制了更为深入分析;外科手术的选择与否除考虑患者生存获益外,还需考量患者身体状态对手术的耐受性以及患者意愿,本组数据无患者基础状态和患者意愿等资料,研究结果可能存在一定的偏倚。尽管存在一定的局限性,由于缺乏大样本、高质量的 IV 期乳腺癌登记资料,本研究在生存获益方面为 dnMBC 患者的局部手术选择提供参考,临床决策时还需综合局部状态和身体状况等多方面因素,后续将收集完善的 IV 期乳腺癌资料进行模型的验证和优化。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李芳芳负责方案撰写、论文撰写;尹恒、樊莉和牟德武负责数据提取、整理、统计分析、绘图及在论文撰写过程中提出修改意见;杨宏伟负责为研究设计提供意见及论文审阅和修改;陈茂山负责课题设计、论文修改及提供基金支持。

## 参考文献

- [1] 邵志敏,沈镇宙,徐兵河. 乳腺肿瘤学[M]. 2版. 上海:复旦大学出版社, 2018:880-885.  
Shao ZM, Shen ZZ, Xu BH. Tumor of the breast[M]. 2nd ed. Shanghai: Fudan Press, 2018:880-885.
- [2] Al Sukhun S, Temin S, Barrios CH, et al. Systemic treatment of patients with metastatic breast cancer: ASCO resource-stratified guideline[J]. JCO Glob Oncol, 2024, 10: e2300285. doi:10.1200/GO.23.00285.
- [3] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1262-1287. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20221007-00680.  
Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality

- Control Center, Breast Cancer Committee of China Anti-Cancer Association, Cancer Drug Clinical Research Committee of China Anti-Cancer Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2022 edition) [J]. Chinese Journal of Oncology, 2022, 44(12): 1262-1287. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20221007-00680.
- [4] Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Primary surgery with systemic therapy in patients with de novo stage IV breast cancer: 10-year follow-up; protocol MF07-01 randomized clinical trial[J]. J Am Coll Surg, 2021, 233(6): 742-751. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.08.686.
- [5] 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. doi:10.1016/S1470-2045(15)00135-7.
- [6] Khan SA, Zhao FM, Goldstein LJ, et al. Early local therapy for the primary site in de novo stage IV breast cancer: results of a randomized clinical trial (EA2108) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(9): 978-987. doi:10.1200/JCO.21.02006.
- [7] Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, et al. Impact of breast surgery in primary metastasized breast cancer: outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG-28 POSYITIVE trial[J]. Ann Surg, 2019, 269(6):1163-1169. doi:10.1097/SLA.0000000000002771.
- [8] Hou L, Qiu M, Chen M, et al. The association between molecular type and prognosis of patients with stage IV breast cancer: an observational study based on SEER database[J]. Gland Surg, 2021, 10(6):1889-1898. doi:10.21037/gs-21-32.
- [9] Im SA, Gennari A, Park YH, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer[J]. ESMO Open, 2023, 8(3):101541. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101541.
- [10] Yoshimura M. Radiation therapy for primary tumor of de novo stage IV breast cancer[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(8): 5108-5116. doi: 10.21037/tcr.2020.02.54.
- [11] 杨宏伟, 陈茂山, 李芳芳, 等. 年龄与三阴性乳腺癌临床病理特征及预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(11):1285-1293. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.003.
- Yang HW, Chen MS, Li FF, et al. Association of age at diagnosis with clinicopathologic features and prognosis in patients with triple-negative breast cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2021, 30(11):1285-1293. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.003.
- [12] Ghaferi AA, Schwartz TA, Pawlik TM. STROBE reporting guidelines for observational studies[J]. JAMA Surg, 2021, 156(6): 577-578. doi:10.1001/jamasurg.2021.0528.
- [13] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement[J]. BMJ, 2015, 350: g7594. doi: 10.1136/bmj.g7594.
- [14] Plichta JK, Thomas SM, Hayes DF, et al. Novel prognostic staging system for patients with de novo metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(14):2546-2560. doi:10.1200/JCO.22.02222.
- [15] Vemuru SR, Tevis SE. Operative management in stage IV breast cancer[J]. Surg Clin North Am, 2023, 103(1):93-106. doi:10.1016/j.suc.2022.08.006.
- [16] 王佳妮, 欧开萍, 刘嘉琦, 等. 乳腺癌多学科综合诊疗模式的能力建设及发展趋势[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(5):656-664. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.004.
- Wang JN, Ou KP, Liu JQ, et al. Capacity building and development trends of the multidisciplinary integrated treatment model for breast cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(5):656-664. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.004.
- [17] Tsukioki T, Shien T, Doihara H. Effect of local surgery on outcomes of stage IV breast cancer[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(8):5102-5107. doi:10.21037/tcr.2020.01.60.
- [18] Soran A, Dogan L, Isik A, et al. The effect of primary surgery in patients with de novo stage IV breast cancer with bone metastasis only (protocol BOMET MF 14-01): a multi-center, prospective registry study[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(9): 5048-5057. doi: 10.1245/s10434-021-09621-8.
- [19] Rosier L, Wang Y, Lee JH, et al. Does definitive local therapy have a role in select HER-2+ de novo metastatic breast cancer patients treated with dual anti-HER-2 blockade? [J]. Breast Cancer Res Treat, 2022, 191(2):375-383. doi:10.1007/s10549-021-06440-z.
- [20] Khan SA, Schuetz S, Hosseini O. Primary-site local therapy for patients with de novo metastatic breast cancer: an educational review[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(9):5811-5820. doi: 10.1245/s10434-022-11900-x.
- [21] Kus T, Aktas G. Should we completely exclude locoregional therapy for the primary tumor from our clinical practice in de novo metastatic breast cancer? [J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(9): 5359-5360. doi:10.1245/s10434-022-11979-2.
- [22] Al-Ziftawi NH, Elazzazy S, Alam MF, et al. The effectiveness and safety of palbociclib and ribociclib in stage IV HR+/HER-2 negative breast cancer: a nationwide real world comparative retrospective cohort study[J]. Front Oncol, 2023, 13:1203684. doi: 10.3389/fonc.2023.1203684.
- [23] Rao X, Chen Y, Beyrer J, et al. Clinical and genomic characteristics of patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer following progression on cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(17): 3372-3383. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3843.



- [24] Israel I, Margenthaler JA. Surgical extirpation of the primary tumor in stage IV breast cancer: the debate continues[J]. J Am Coll Surg, 2021, 233(6):751-752. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2021.09.002.
- [25] 樊莉, 陈茂山, 牟德武, 等. 基于SEER数据库分析腋窝淋巴结状态与初诊IV期乳腺癌预后的关系[J]. 遵义医科大学学报, 2021, 44(4):492-498. doi:10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2021.0079.
- Fan L, Chen MS, Mou DW, et al. The relationship between axillary lymph nodes status and the prognosis of initial diagnosed stage IV breast cancer based on SEER database[J]. Journal of Zunyi Medical University, 2021, 44(4): 492-498. doi: 10.14169/j. cnki. zunyixuebao.2021.0079.
- [26] Dissanayake R, Towner R, Ahmed M. Metastatic breast cancer: review of emerging nanotherapeutics[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(11):2906. doi:10.3390/cancers15112906.
- [27] 邵笛, 余天剑, 邵志敏. 三阴性乳腺癌精准治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(11):1629-1638. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.001.
- Shao D, Yu TJ, Shao ZM. Advances in precision treatment of triple-negative breast cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(11):1629-1638. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.001.
- [28] 杨宏伟, 陈茂山, 李芳芳, 等. 放疗治疗初诊IV期全乳切除乳腺癌的价值: 一项基于SEER数据库的研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(6):524-529. doi:10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.06.009.
- Yang HW, Chen MS, Li FF, et al. Utility of radiation therapy in initially diagnosed stage IV breast cancer patients with total mastectomy: a study based on SEER database[J]. Journal of Practical Oncology, 2020, 35(6): 524-529. doi: 10.13267/j. cnki. syzlzz.2020.06.009.
- [29] Kim N, Kim H, Park W, et al. Impact of high dose radiotherapy for breast tumor in locoregionally uncontrolled stage IV breast cancer: a need for a risk-stratified approach[J]. Radiat Oncol, 2023, 18(1): 168. doi:10.1186/s13014-023-02357-7.
- [30] Le Scodan R, Ghannam Y, Kirova Y, et al. Radiation therapy of the primary tumour and oligometastatic sites in patients with breast cancer with synchronous metastases: a literature review[J]. Cancer Radiother, 2024, 28(1):3-14. doi:10.1016/j.canrad.2023.08.007.
- [31] Drapalik LM, Shenk R, Rock L, et al. Should breast surgery be considered for patients with de novo metastatic inflammatory breast cancer?[J]. Am J Surg, 2024:S0002-S9610(24)00068-0. doi: 10.1016/j.amjsurg.2024.02.007.[Online ahead of print]
- [32] Plichta JK, Thomas SM, Wang X, et al. Survival among patients with untreated metastatic breast cancer: "What if I do nothing?"[J]. Breast Cancer Res Treat, 2024. doi:10.1007/s10549-024-07265-2. [Online ahead of print]

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 李芳芳, 尹恒, 杨宏伟, 等. 基于SEER数据库构建初诊IV期乳腺癌手术获益的预测模型与验证[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(5):719-731. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.005

Cite this article as: Li FF, Yin H, Yang HW, et al. Development and validation of a prediction model for surgical benefit in patients with de novo metastatic breast cancer based on SEER database[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(5): 719-731. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2024.05.005



微信扫一扫  
关注该公众号

## 敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(订阅号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部