



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.013
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.013
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1565-1570.

· 乳腺肿瘤专题研究 ·

同时性双侧乳腺癌与异时性双侧乳腺癌预后差异的 Meta 分析

霍金龙, 杨伟明, 明亚芳

(遵义医学院附属医院 甲乳外科, 贵州 遵义 563000)

摘要

目的: 系统评价同时性双侧乳腺癌 (SBBC) 与异时性双侧乳腺癌 (ABBC) 预后差异。
方法: 计算机检索国内外数据库, 收集相关文献, 经文献筛选、质量评价和资料提取后, 对符合纳入标准的研究采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。
结果: 共纳入 7 个研究, 共 711 例患者, 其中 SBBC 患者 225 例, ABBC 患者 486 例。Meta 分析结果显示, SBBC 患者组 1、5、10 年生存率均明显低于 ABBC 患者 ($OR=0.41$, $95\% CI=0.22\sim0.77$, $P=0.005$; $OR=0.52$, $95\% CI=0.39\sim0.69$, $P<0.00001$; $OR=0.43$, $95\% CI=0.25\sim0.74$, $P=0.003$)。
结论: 在同等医疗条件下, SBBC 的预后可能差于 ABBC, 但仍需作进一步的完整评估。

关键词

乳腺肿瘤; 肿瘤, 多原发性; 预后; Meta 分析
中图分类号: R737.9

Prognostic difference of synchronous versus asynchronous bilateral breast cancer: a Meta-analysis

HUO Jinlong, YANG Weiming, MING Yafang

(Department of Thyroid and Breast Surgery, the Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China)

Abstract

Objective: To systematically assess the prognostic difference between synchronous bilateral breast cancer (SBBC) and asynchronous bilateral breast cancer (ABBC).
Methods: The relevant studies were collected by searching the national and international online databases. After literature screening, quality assessment and data extraction, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software.
Results: Seven studies were finally included, involving 711 patients, with 225 SBBC cases and 486 ABBC cases. The results of Meta-analysis showed that the 1-, 5- and 10-year survival rates in SBBC patients were significantly lower than those in ABBC patients ($OR=0.41$, $95\% CI=0.22\sim0.77$, $P=0.005$; $OR=0.52$, $95\% CI=0.39\sim0.69$, $P<0.00001$; $OR=0.43$, $95\% CI=0.25\sim0.74$, $P=0.003$).
Conclusion: The prognosis of SBBC is probably poorer than that of ABBC under the same medical circumstances

基金项目: 贵州省科学技术基金资助项目 (黔科合 J 子 [2011]2271 号); 贵州省遵义市红花岗区科技局基金资助项目 (遵红科合社字 [2013]13 号)。

收稿日期: 2015-07-16; **修订日期:** 2015-10-10。

作者简介: 霍金龙, 遵义医学院附属医院住院医师, 主要从事甲状腺、乳腺肿瘤方面的研究。

通信作者: 杨伟明, Email: yangweiming2004@126.com

and, however, further complete evaluation remains to be done.

Key words Breast Neoplasms; Neoplasms, Multiple Primary; Prognosis; Meta-Analysis

CLC number: R737.9

乳腺癌是世界性疾病,近几十年来,随着人们生活水平的提高及生命时间的延长,这一疾病在绝大多数国家发病呈明显的上升趋势^[1]。原发性双侧乳腺癌(bilateral primary breast cancer, BPBC)作为乳腺癌当中的特殊类型,近年来已逐渐成为相关专业学者研究的热门。BPBC在1800年由Nisbett首次描述,后我国学者阚秀^[2]对BPBC做了进一步补充说明。BPBC是指双侧乳腺同时或先后发生的独立原发癌灶,发生双侧肿瘤的时间间隔不超过半年的称为同时性双侧乳腺癌(SBBC);超过半年的称为异时性双侧乳腺癌(ABBC)。也有一些学者按间隔12个月或24个月来划分^[3],文献的报告差异性较大,目前暂无统一性的标准。

关于SBBC与ABBC的预后众说不一。Fisher等^[4]指出,不论是BPBC或者单侧乳腺癌(UBC),甚至BPBC的SBBC与ABBC,其生存率没有区别;也有研究认为UBC和BPBC的总生存率(OS)无区别,然BPBC无病生存率(DFS)或无远处转移生存率较低;Carmichael等^[5]提出,SBBC比ABBC及UBC的预后都较差。不少报道亦认为BPBC患者的OS和DFS较UBC都要差。研究者所选用的样本类型、纳入标准、发病间隔时间等都有可能影响到试验的结果,从而得出不同的结论。针对该问题,搜索与之相关的高质量文献,针对不同BPBC患者OS行Meta分析。

1 资料与方法

1.1 纳入文献及排除文献标准

1.1.1 纳入标准 (1)国内外公开发表的与双侧乳腺癌及生存率相关的文献及提供原始数据的病例对照研究;(2)各个研究所采用的方法相似或相同;(3)各研究中有确切的随访年限;(4)至少包含1、5、10年生存率中的一种。

1.1.2 排除文献标准 (1)所选取的研究对象为动物;(2)原始文献中随访年限不明或未提及的明显

截止时间;(3)合并有其中疾病或意外事故导致死亡者;(4)病例原始数据中双侧乳腺癌少于20例;

1.2 文献检索

1.2.1 检索策略 (1)中文检索:以“单侧乳腺癌/单侧乳癌/单纯乳腺肿瘤、生存率/生存频率/生存期/生存时间/生存时限/生存质量、双侧乳腺癌/BBC/双侧原发性乳腺癌/BPBC/双侧乳腺肿瘤”在中国知网(CNKI)中搜索文献,并根据其他数据库的检索策略在万方数据库及中国生物医学文献数据库(CBM)中检索。(2)英文检索:以“Bilateral Breast Cancer [Title/Abstract] or BBC[Title/Abstract] or Bilateral Primary Breast Cancer [Title/Abstract] or BPBC [Title/Abstract] and Survival Rate [Mesh] or Rate, Survival [Title/Abstract] or Survival Rates [Title/Abstract] or Survivorship [Title/Abstract] or Mean Survival Time [Title/Abstract] or Mean Survival Times [Title/Abstract] or Cumulative Survival Rate"[Title/Abstract] or Cumulative Survival Rates [Title/Abstract] and Unilateral Breast Cancer [Title/Abstract] or Unilateral Primary Breast Cancer [Title/Abstract]”检索策略在PubMed中检索,并根据相关数据库调整合适检索策略在Cochrane Library、EMBASE、Web of Science中检索文献。

1.2.2 文献提取及纳入标准 仔细阅读检索出文献的标题及摘要,排除与本研究明显不符合的文献;针对难以取舍的文献仔细阅读全文内容二次判断明确是否排除;从纳入文献中提取信息包括文献编号、标题、作者、发表年限、原始文献发表刊物、样本大小等,针对内容不全文献,根据标题、作者及发表年限等在读秀中文数据库中搜索求助文献全文信息,补全文献描述。

1.2.3 文献质量评选标准 参考Lichtenstein等的病例对照研究评价指南,对纳入研究从以下几方面进行质量评估:(1)试验设计是否科学;(2)研究对象纳入标准及其基本构成特征是否明确;(3)处理因素及其方法是否准确;(4)统计学方法是否恰当;

(5) 是否就本研究存在的偏倚进行讨论。

1.3 统计学处理

分析采用 Meta 分析软件 RevMan 5.3 计算优势比 (OR) 及其 95% CI 作为效应量。首先对纳入的原始文献进行异质性检验, 根据其异质性检验结果选择固定效应模型或随机效应模型求其效应合并值, 如果 $P > 0.1$ 可认为多个独立研究具有同质性, 可选择固定效应模型分析。如果 $P < 0.1$ 可认为多个研究有异质性, 使用敏感性分析或分层分析等异质性处理方法, 使之达到同质后, 再使用固定效应模型。若经异质性分析和处理后, 多个独立研究的结果仍然不具有同质性时, 则选择随机效应模型分析。Meta 分析结果以森林图展示, 并以漏斗图来估计发表偏倚是否存在。

2 结果

2.1 文献筛选流程

各中西文数据库中初检文献结果: CNKI 25 篇, CBM 18 篇, 万方数据库 96 篇; PubMed 8 篇, Cochrane Library 1 篇, EMBASE 0 篇, Web of Science 3 篇, 共计 151 篇。阅读题目和摘要, 排除不相关文献, 排除重复动物试验、综述等, 依据删选标准进一步阅读全文、排除不符合纳入标准的文献, 最终保留数据文献 8 篇。余科达等^[3]的评价 BPBC 的同时性与异时性选取时间间隔为 24 个月, 与其他研究标准不统一, 故排除; 最终纳入研究文献 7 篇, 7 项结果诊断标准明确, 样本

量充足, 数据充分。文献筛选过程见图 1。

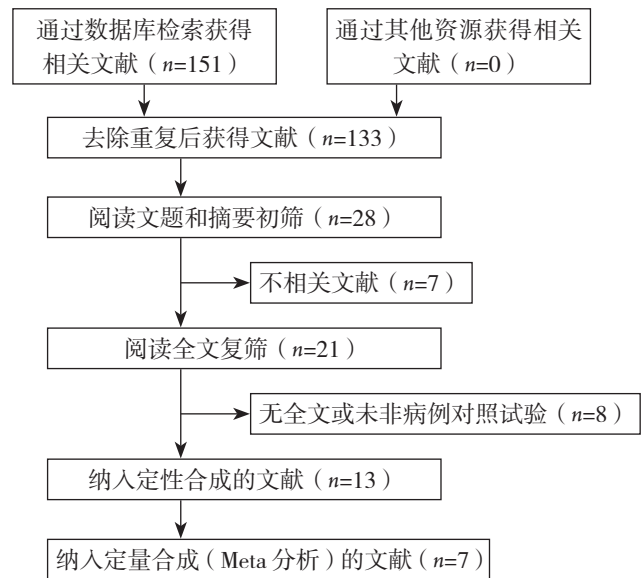


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature filtering process

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 7 项研究均为 BPBC 患者, 包括 SBBC 278 例, ABBC 725 例, 均为女性; 同时性双侧乳腺癌发病中位年龄 49 (28~80) 岁; ABBC 首发癌发病中位年龄 45 (27~76) 岁, 第二癌发病中位年龄 52 (30~83) 岁; 其中 7 项^[6-12]研究对象均对 SBBC 及 ABBC 5 年生存率获取原始数据, 仅有 4 篇^[6-8, 11]文章对 1、10 年生存率具有原始数据。7 项研究对象情况见表 1。

表 1 纳入研究的一般情况

Table 1 General data of the included studies

第一作者及发表年限	样本量 (n)		平均年龄 (岁)	1 年生存 (n)	5 年生存 (n)	10 年生存 (n)
	SBBC	ABBC				
董赟, 等 2013 ^[6]	49	218	41	220	193	152
郭榆江, 等 2005 ^[10]	4	21	46	—	16	—
侯荣山, 等 2012 ^[11]	17	28	52	38	35	34
胡梅齐, 等 2002 ^[8]	4	17	45	19	12	9
裴广华, 等 2003 ^[9]	3	19	—	—	13	—
齐广珍, 等 2008 ^[7]	3	25	50	24	21	7
张晟, 等 2012 ^[12]	198	397	—	—	363	—

2.3 生存率的比较

2.3.1 SBBC 与 ABBC 的 1 年生存率比较 共纳入 4 篇文献, 其中同时性乳腺癌 73 例, 异时性乳腺癌 288 例。各研究间无统计学差异 ($P=0.37$,

$I^2=4%$), 故选用固定效应模型行 Meta 分析。结果显示, SBBC 组 1 年生存率低于 ABBC 组, 差异有统计学意义 ($OR=0.41$, $95\% CI=0.22\sim0.77$, $P=0.005$) (图 2)。

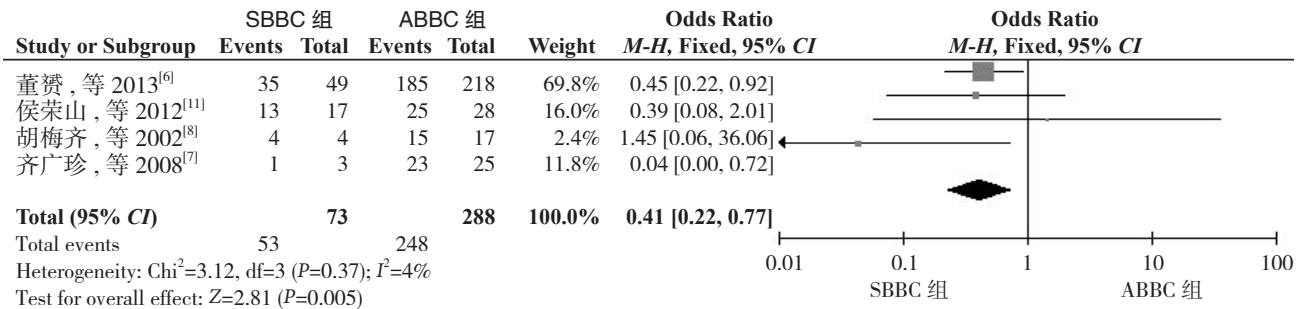


图 2 SBBC 组和 ABBC 组 1 年生存率比较

Figure 2 Comparison of 1-year survival rate between SBBC group and ABBC group

2.3.2 SBBC 与 ABBC 的 5 年生存率比较 共纳入 7 篇文献, 其中 SBBC 278 例, ABBC 725 例。各研究间无统计学差异 ($P=0.46, I^2=0\%$), 故选

用固定效应模型行 Meta 分析。结果显示, SBBC 组 5 年生存率低于 ABBC 组, 差异有统计学意义 ($OR=0.52, 95\% CI=0.39\sim 0.69, P<0.00001$) (图 3)。

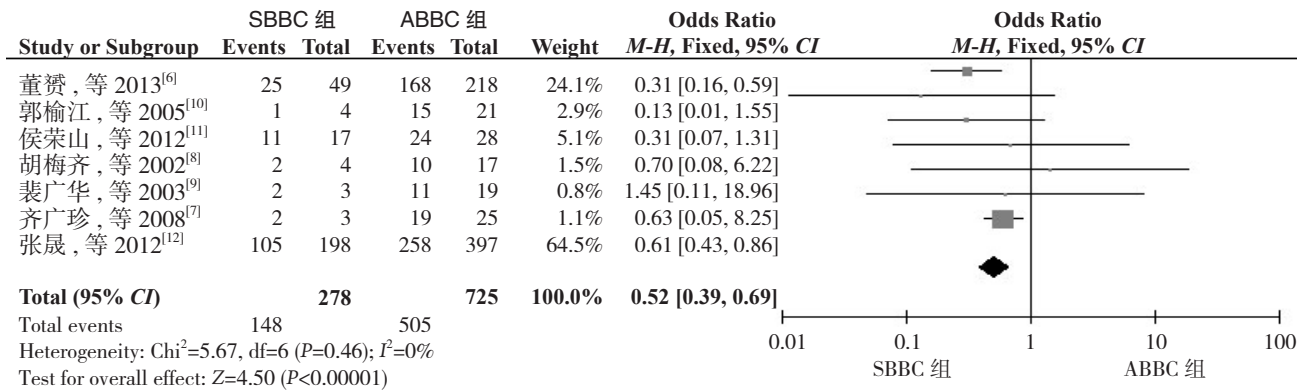


图 3 SBBC 组和 ABBC 组 5 年生存率比较

Figure 3 Comparison of 5-year survival rate between SBBC group and ABBC group

2.3.3 SBBC 与 ABBC 的 10 年生存率比较 共纳入 4 篇文献, 其中 SBBC 73 例, ABBC 288 例。各研究间无统计学差异 ($P=0.64, I^2=0\%$), 故选

用固定效应模型行 Meta 分析。结果显示, SBBC 组 10 年生存率低于 ABBC 组, 差异有统计学意义 ($OR=0.43, 95\% CI=0.25\sim 0.74, P=0.003$) (图 4)。

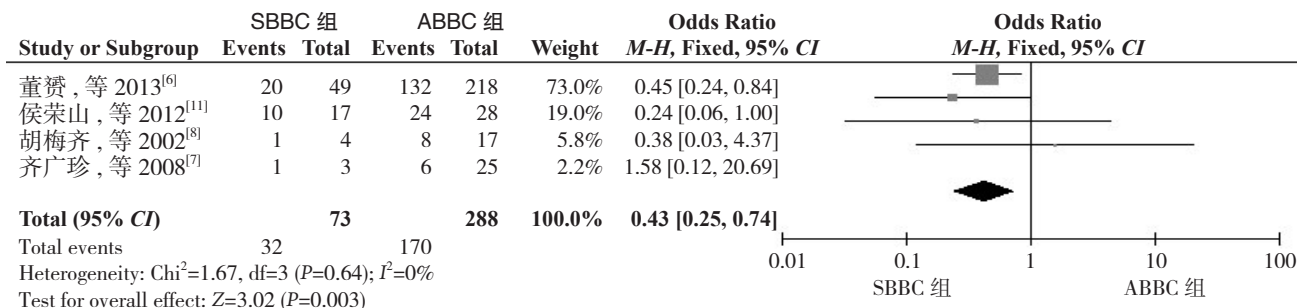


图 4 SBBC 组和 ABBC 组 10 年生存率比较

Figure 4 Comparison of 10-year survival rate between SBBC group and ABBC group

3 讨论

BPBC 作为乳腺癌中的特殊类型, 随着乳癌患

者生存率的提高以及检查手段的提高, 双侧乳腺癌患病率有明显上升趋势, 近年来双侧乳癌构成比约占同期全部乳腺癌患者的 2%~11%^[13]。双侧

乳腺癌的诊断标准,国内外尚有不同争议。双侧乳腺可分为:(1)一侧为原发性乳腺癌和一侧为转移性乳腺癌的双侧乳腺;(2)双侧均为原发性乳腺癌的双侧乳腺。因为一侧为原发性乳腺癌,一侧为转移性乳腺癌的双侧乳腺本质为转移性乳腺癌的范畴,故治疗上应按乳腺癌远处转移行全身治疗。通常说的双侧乳腺癌即多指BPBC。1984年,Chaudary等^[14]提出的双侧乳腺癌诊断标准被广泛运用,1993年,我国学者阚秀^[15]后进一步总结归纳双侧乳腺癌诊断标准指出:(1)原发癌多位于外上象限固有乳腺组织中;转移癌常位于乳腺周围或近胸正中线处的脂肪组织中。(2)原发癌多为单发,呈浸润性方式生长,边缘呈毛刺状;转移癌常多发,呈膨胀性生长,周境界限较清楚。(3)在癌周、癌旁找到非浸润性癌的病变或原位癌演变成浸润癌的状态是原发癌的最可靠证据。(4)两侧乳腺癌组织类型完全不同。目前国内大多数临床工作者多数以此为BPBC的诊断标准。

BPBC的发病率与年龄、人种、家族史、环境等多种因素有关;研究^[16-18]表明有家族史的乳腺癌患者其对侧乳腺发病的概率比普通人群约高2~6倍。生存率的高低与患者发病时的肿瘤的分化程度、临床分期、年龄大小、治疗手段等密切相关,现针对乳腺癌的治疗不论是UBC或者BPBC治疗主要手段仍旧选择手术治疗为主,手术方式主要包括乳腺癌根治术、改良根治术、保乳根治术以及近几年流行的改良根治术+I期乳房重建术等,几种手术方式本质上均是以完整切除瘤体及周围可疑侵犯组织以达到完整切除的目的,根据患者病理类型、淋巴结转移情况以及免疫组化状况等给予行化疗、放疗、内分泌治疗、生物治疗及靶向治疗等,有多数研究^[19-20]表明其对患者总生存率并无明显差异,术后联合化疗对比单纯手术在减少患者术后并发症、提高生活质量方面治疗疗效优势明显^[21],也有研究表明单纯乳房切除及乳房重建术对患者生存质量有明显提高,这可能由于患者在生理、心理、社会关系状况及环境状况方面要高于改良根治术,从而影响患者术后生存率。

关于生存率的计算时间,Heron等^[22]认为从第二癌计算生存时间会减少有用信息,应从第一癌计算并修正生存风险,多数学者^[23]认为应从

第二癌计算较为合理,因为第二癌的发生才能定义该患者为双侧乳腺癌。从第一癌计算生存率的话,对于潜在的双侧乳腺癌患者,其在未发生第二癌的间隔期死亡的将归为UBC,从而引起结果偏倚。本研究中所选计算生存率标准以第二癌手术当天计算起。关于BPBC中SBBC与ABBC的预后问题目前研究结果尚有争议,与UBC相比较,多数研究表明在正规治疗乳腺癌的情况下BPBC与UBC两者预后并无明显统计学差异^[3]。本研究对符合标准的研究对象分别比较SBBC与ABBC的1、5、10年生存率的情况,结果表明SBBC与ABBC在1、5、10年生存率均有统计学差异($P=0.005$ 、 $P<0.0001$ 、 $P=0.003$)。SBBC 1、5、10年OS分别为72.6% (53/73)、53.2% (148/278)、43.8% (32/73),ABBC 1、5、10年OS分别为86.1% (248/288)、69.7% (505/725)、59.0% (170/288),分别比较两种类型双侧乳腺癌1、5、10年OS比较可知ABBC组OS均要优于SBBC组。说明ABBC预后在同等乳腺癌治疗条件下OS可能要优于SBBC。这或许和患者发病后对自身疾病重视程度有密切的关系,患病后患者严格按照乳腺癌的临床指南标准治疗,结合自身个体化手术、化疗、内分泌治疗、生物治疗、靶向治疗等,后密切随访,若发现对侧病变后及时采取相应措施,从而很大程度上控制疾病的进一步发展。

本研究纳入的7篇文献中,对所纳入的BPBC双侧癌灶在组织学类型、组织分级及相关受体方面均无明显差异,临床分期相同情况下更进一步说明了在OS上ABBC预后要优于SBBC。

本研究亦存在不足之处,在纳入研究中有部分文献未明确说明乳腺癌发病年龄,近些年年轻乳腺癌(≤ 35 岁)的患者的比例有增高趋势,且多为三阴性乳腺癌,预后较差,治疗措施较为局限,尤其是对化疗方案的选择上多有争议。这部分患者生存期在本研究中因资料不足未能比较,尤其是5、10年生存率,其是否与本研究结果分析一致尚需进一步扩大样本量来进一步阐述。

总之,乳腺癌患者在术后,尤其是术后5、10年的对侧乳腺癌高发时间段内,应密切第二癌的发生,尤其是有乳腺癌家族史、肿瘤 >5 cm、 ≤ 35 岁及绝经前发病的患者应予特别重视,增强自我保健措施,定期体格检查,规范乳腺B超、乳

腺钼靶等检查手段,提高对侧乳腺癌的早期诊断率,提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] Sun Z, Fu X, Zhang L, et al. A protein chip system for parallel analysis of multi-tumor markers and its application in cancer detection[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(2C):1159-1165.
- [2] 阙秀. 双侧原发性乳腺癌(综述)[J]. *国外医学:肿瘤学分册*, 1980, (1):15-18.
- [3] 余科达, 狄根红, 柳光宇, 等. 原发性双侧乳腺癌预后分析[J]. *实用癌症杂志*, 2006, 21(1):66-69.
- [4] Fisher ER, Fisher B, Sass R, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). XI. Bilateral breast cancer[J]. *Cancer*, 1984, 54(12):3002-3011.
- [5] Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, et al. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2002, 28(4):388-391.
- [6] 董赟, 吴毓东, 熊萍, 等. 双侧原发性乳腺癌267例临床分析[J]. *实用癌症杂志*, 2013, 28(6):654-655.
- [7] 齐广珍, 李文孝, 李有全. 原发性双侧乳腺癌28例[J]. *肿瘤研究与临床*, 2008, 20(11):782-783.
- [8] 胡梅齐, 王兴华, 蒋寿宁, 等. 双侧乳腺癌的预后因素[J]. *中国癌症杂志*, 2002, 12(2):137-140.
- [9] 裴广华, 吴水来, 汤小仲. 双侧原发性乳腺癌22例临床分析[J]. *中国综合临床*, 2003, 19(1):84-85.
- [10] 郭榆江, 刘晓, 黄燮民, 等. 双侧原发性乳腺癌25例分析[J]. *中国现代手术学杂志*, 2005, 9(5):360-361.
- [11] 侯荣山, 魏敏, 陈伟国. 女性原发性双侧乳腺癌45例诊治分析[J]. *外科理论与实践*, 2012, 17(2):166-168.
- [12] 张晟, 张霄蓓, 郝晓蕊, 等. 565例双侧原发性乳腺癌临床病理特征分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(6):632-636.
- [13] Hartman M, Czene K, Reilly M, et al. Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(6):377-382.
- [14] Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO, et al. Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence[J]. *Br J Surg*, 1984, 71(9):711-714.
- [15] 阙秀. 乳腺癌临床病理学[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993:98-102.
- [16] Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients[J]. *Cancer*, 2001, 91(10):1845-1853.
- [17] Shahedi K, Emanuelsson M, Wiklund F, et al. High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(6):1237-1242.
- [18] Verkooijen HM, Chatelain V, Fioretta G, et al. Survival after bilateral breast cancer: results from a population-based study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105(3):347-357.
- [19] 肖士文, 何从科, 段元领. 不同手术方式对乳腺癌患者术后5年生存率的影响[J]. *基层医学论坛*, 2013, 17(31):4153-4154.
- [20] 胡艳君, 邱福铭. 不同手术方式对乳腺癌患者术后生活质量的影响[J]. *中国现代医生*, 2015, 53(3):68-70.
- [21] 赵雪桃, 金保红, 陈文璞. 乳腺癌改良根治术联合化疗对患者并发症与生活质量的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(11):1514-1516.
- [22] Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, et al. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease[J]. *Cancer*, 2000, 88(12):2739-2750.
- [23] 张涛, 张保宁. 双侧原发性乳腺癌临床与预后分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(12):756-758.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 霍金龙, 杨伟明, 明亚芳. 同时性双侧乳腺癌与异时性双侧乳腺癌预后差异的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(11):1565-1570. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.013

Cite this article as: HUO JL, YANG WM, MING YF. Prognostic difference of synchronous versus asynchronous bilateral breast cancer: a Meta-analysis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(11):1565-1570. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.013