



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.015
China Journal of General Surgery, 2023, 32(11):1761-1769.

· 乳腺外科专题研究 ·

胚系 BRCA 突变年轻乳腺癌术式选择对预后影响的 Meta 分析

刘畅¹, 李鸽姿¹, 刘强², 张军¹

(1. 深圳市前海蛇口自贸区医院 甲状腺乳腺外科, 广东 深圳 518067; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院 乳腺肿瘤中心, 广东 广州, 510120)

摘要

背景与目的: 携带胚系 BRCA 基因 (gBRCA) 突变的年轻乳腺癌患者同时具有年轻与基因突变带来的双重风险。目前对于 gBRCA 突变早期乳腺癌患者是否可行保乳治疗目前尚无一致结论。本研究通过 Meta 分析探讨不同手术方式对 gBRCA 突变的年轻乳腺癌患者预后的影响, 以及该影响是否有人种差异。

方法: 检索多个国外数据库, 收集比较 gBRCA 突变早期乳腺癌患者行保乳手术与全乳切除术预后差异的临床研究, 对无复发生存 (RFS)、无转移生存 (MFS)、乳腺癌特异性生存 (BCSS)、总生存 (OS) 等指标进行 Meta 分析。

结果: 最终纳入 6 篇研究 (中国 2 篇, 欧美 4 篇), 共 2 140 例 gBRCA 突变患者, 中位年龄 38~47 岁。Meta 分析结果显示, 总体人群中, gBRCA 突变患者行保乳手术较全乳切除术复发风险增高 (RFS: $HR=1.91$, $95\% CI=1.03\sim3.54$, $P<0.05$), 但两种术式的 MFS、BCSS、OS 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 中国人群中, gBRCA 突变患者行保乳手术较全乳切除术复发风险增高 (RFS: $HR=1.63$, $95\% CI=1.10\sim2.41$, $P<0.05$), 两种术式的其余指标差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 欧美人群中, 两种术式的上述指标差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

结论: 对于欧美人群, 保乳手术不是 gBRCA 突变早期年轻乳腺癌术后预后的风险因素; 但在中国人群中, gBRCA 突变早期年轻乳腺癌患者行保乳手术可能具有更高的复发风险, 需在术式选择的医疗决策时充分告知。

关键词

乳腺肿瘤; 基因, BRCA; 突变; 器官保留治疗; 预后
中图分类号: R737.9

Meta-Analysis of the impact of surgical choices on the prognosis of young breast cancer patients with germline BRCA mutations

YANG Chang¹, LI Gezi¹, LIU Qiang², ZHANG Jun¹

(1. Department of Thyroid and Breast Surgery, Shenzhen Nanshan District Shekou People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518067, China; 2. Breast Tumor Center, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract

Background and Aims: Young breast cancer patients carrying germline BRCA (gBRCA) mutations

收稿日期: 2023-10-07; 修订日期: 2023-11-03。

作者简介: 刘畅, 深圳市前海蛇口自贸区医院住院医师, 主要从事乳腺癌方面的研究。

通信作者: 刘强, Email: liuq77@mail.sysu.edu.cn; 张军, Email: zhangjun_tjh@126.com

face a dual risk associated with both a young age and genetic mutations. Currently, there is no consensus on the feasibility of breast-conserving therapy for early-stage breast cancer patients with gBRCA mutations. This study was conducted to explore the impact of different surgical methods on the prognosis of young breast cancer patients with gBRCA mutations as well as to investigate whether this impact varies among different ethnic groups through a Meta-analysis.

Methods: Multiple international databases were searched to collect clinical studies comparing the prognosis of early-stage breast cancer patients with gBRCA mutations undergoing breast-conserving surgery versus total mastectomy. Meta-analysis was performed on variables that included recurrence-free survival (RFS), metastasis-free survival (MFS), breast cancer-specific survival (BCSS), and overall survival (OS).

Results: Six studies (2 from China, 4 from Europe and the United States) were finally included, comprising a total of 2 140 patients with gBRCA mutations, with a median age ranging from 38 to 47 years. The Meta-analysis results indicated that, in the overall population, breast cancer patients with gBRCA mutations undergoing breast-conserving surgery had an increased risk of recurrence compared to those undergoing total mastectomy (RFS: $HR=1.91$, 95% $CI=1.03-3.54$, $P<0.05$). However, there were no statistically significant differences in MFS, BCSS, and OS between the two surgical procedures (all $P>0.05$). In the Chinese population, patients with gBRCA mutations undergoing breast-conserving surgery had a higher risk of recurrence compared to those undergoing total mastectomy (RFS: $HR=1.63$, 95% $CI=1.10-2.41$, $P<0.05$), with no statistically significant differences in other variables (all $P>0.05$). In the European and American populations, there were no statistically significant differences in all above variables between the two surgical methods (all $P>0.05$).

Conclusion: For the European and American populations, breast-conserving surgery is not a risk factor for the postoperative prognosis of young breast cancer patients with gBRCA mutations. However, in the Chinese population, opting for breast-conserving surgery may entail a higher risk of recurrence for young breast cancer patients with gBRCA mutations; therefore, a full information should be provided during medical decision of surgical choice.

Key words

Breast Neoplasms; Genes, BRCA; Mutation; Organ Sparing Treatments; Prognosis

CLC number: R737.9

随着现代生活方式的改变及筛查手段的普及, 年轻乳腺癌的发病率逐年增高。根据 GLOBOCAN 2020 癌症统计^[1], 亚洲与欧美地区 40 岁以下确诊的乳腺癌患者占所有乳腺癌患者比例分别为 12.73%、6.22%, 中国人群 40 岁以下乳腺癌患者占比约为 12.52%, 远高于美国 (6.25%)。乳腺癌中 5%~10% 患者为遗传性乳腺癌, 年轻乳腺癌为基因突变携带的高危人群^[2]。而 BReast CAncer 基因 (BRCA) 在所有乳腺癌易感性基因中占比最高^[3]。既往研究^[3-8]显示, BRCA1/2 胚系致病突变与乳腺癌的发生及不良预后相关。

既往研究表明乳腺癌患者行保乳手术相较于全乳切除可能改善生存率^[9-11], 且具有更低的损伤

及感染等术后并发症^[12]。但因保乳手术后余下健康乳腺组织仍可能受基因突变的致病因素影响, 保乳手术较全乳切除术可能有更高的复发风险。因此, 携带胚系 BRCA (germline BRCA, gBRCA) 突变乳腺癌患者选择何种术式目前仍存在争议^[13-15]。

年轻是 BRCA 致病突变乳腺癌的高危因素。目前国际上对年轻乳腺癌的定义尚未达完全一致。不同研究对于界定 35 岁或 40 岁为年轻乳腺癌的年龄分界持不同观点。考虑到 40 岁以下乳腺癌患者面临更低的乳腺癌特异性生存率 (breast cancer specific survival, BCSS)、并具有生育力保护和妊娠等特殊问题, 国际年轻乳腺癌共识专家组 (Breast

Cancer in Young Women, BCY) 将患者年龄在 40 岁以下的乳腺癌定义为年轻乳腺癌^[16-17]。中国乳腺癌患者平均发病年龄为 45~49 岁,在《中国年轻乳腺癌诊疗专家共识(2022)》^[18](以下简称“YBCC 共识”)中,62% 的中国年轻乳腺癌(Young Breast Cancer in China, YBCC)专家认为应将患者年龄在 40 岁以下的乳腺癌定义为年轻乳腺癌,而 32% 和 6% 的 YBCC 专家则分别认为应定为 35 岁和 45 岁以下,因此 YBCC 专家团将 40 岁作为年轻乳腺癌的界线。

YBCC 共识对 YBCC 的诊疗方面就“携带致病 BRCA 突变的年轻乳腺癌患者,如具备保乳条件,是否可以保乳”进行投票,结果显示:72% 的专家认为需与患者充分沟通患侧复发和对侧新发乳腺癌的风险,并充分考虑患者年龄、家族史及个人意愿等条件后再决定是否保乳,而 25% 的专家推荐其选择保乳治疗^[18]。

本研究通过对 gBRCA 致病突变早期年轻乳腺癌患者行保乳与全乳切除对复发及预后的影响的临床研究进行 Meta 分析,并分别对欧美及中国地区来源研究进行亚组分析,探究保乳对 gBRCA 致病突变年轻乳腺癌患者预后的影响是否具有地区差异性分布。从而指导我国更为精准的乳腺癌群体个体化治疗。

1 资料与方法

1.1 文献检索

Meta 分析依据 PRISMA 清单进行。分别对 PubMed、Web of Science、Scopus、Cochrane 数据库进行检索,最新检索时间为 2023 年 8 月 30 日。检索策略词包括:“BRCA”“Breast Neoplasms”“Surgery”。排除非英文文献,所有年份文献均被纳入,对搜索到的文献排除重复的部分,依次浏览标题、摘要和全文,对研究内容根据纳入排除标准对文章进行筛选。对于研究对象群体不同的不同文献,提供最新相关预后信息的、具有不同研究内容的被纳入本研究中。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:(1) 包含携带 gBRCA 突变的早期乳腺癌患者,基因突变由基因检测确定,乳腺癌由组织病理学确诊;(2) 患者对乳腺癌行根治性手术治疗;(3) 可在研究中获得患者群体的临床病理学

信息、治疗、预后数据。排除标准:(1) 只将进行预防性乳腺切除或双侧乳腺切除的患者作为研究对象;(2) 研究对象主要为转移性乳腺癌患者;(3) 病例数过少(少于 5 个);(4) 综述类、会议、个案报告、编辑回信。

1.3 数据提取与质量评价

正式查询文献时利用事先制定好的检索策略进行检索,排除重复文献并按照上述纳入、排除标准。从相同中心发表的文献评估患者重复的可能性,选择数据来源相同的文献中信息较为全面,较新近的部分,排除余下相同研究对象相同研究内容的文献。确定纳入文献后,提取基线信息包括:第一作者姓名、发表时间、研究类型、国家、研究人群、BRCA 突变患者数量、中位年龄、随访时间。提取手术类型及预后信息。临床病理学及治疗选择的比较提取比值比(odds ratio, OR)、95% 置信区间(95% CI)、P 值。生存相关结局提取风险比(hazard ratio, HR)、95% CI、P 值。依据 Newcastle-Ottawa scale 评价量表对偏倚及方法学进行质量评估。

1.4 统计学处理

人口学及临床病理学特征参数类数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多分类变量的组间差异用 Pearson χ^2 检验评估。根据异质性检验结果选择随机效应模型或固定效应模型进行 Meta 分析,异质性较大($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$)采用随机效应模型,反之选用固定效应模型。二分类变量利用 Mantel-Haenszel χ^2 检验对 OR 值进行分层分析,采用 Kaplan-Meier 或 Cox 回归计算预后指标风险比的 log 值(lnHR),并利用反方差法分析计算。漏斗图及 Begg 检验用来评估研究偏倚。所有数据类检验均为两侧, $P < 0.05$ 定义为差异有统计学意义。数据分析利用 Revman v5.4 与 STATA v16.0 进行。

2 结果

2.1 文献检索结果

初始检索在数据库中共检索文献 8 576 篇,排除 3 561 篇重复文献后,对余下文献进行标题及摘要的筛选,最后筛选出 33 篇文献进行全文阅读。排除重复研究人群及研究内容的文献,选取重复部分最新进展的部分纳入研究。最后纳入 6 篇研究^[19-24]进行 Meta 分析(图 1),其中中国 2 篇^[23-24]、

欧美4篇^[19-22]，共包括2140例gBRCA突变乳腺癌患者，其中中国667例，欧美1473例；患者中位年龄38~47岁。对纳入的研究分别从研究对象选择、组间可比性、结局测量三个方面进行质量评价，结局指标包括：BCSS、总生存（overall survival, OS）、无复发生存（recurrence free survival, RFS）、无转移生存（metastasis free survival, MFS）、无远处转移生存（distant recurrence free survival, DRFS）、无病生存（disease free survival, DFS）、乳腺癌相关死亡（breast cancer death, BCD）、同侧乳腺肿瘤复发（ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR）、对侧乳腺癌新发（contralateral breast cancer, CBC）、局部复发（local/regional recurrence, LRR）等（表1）。

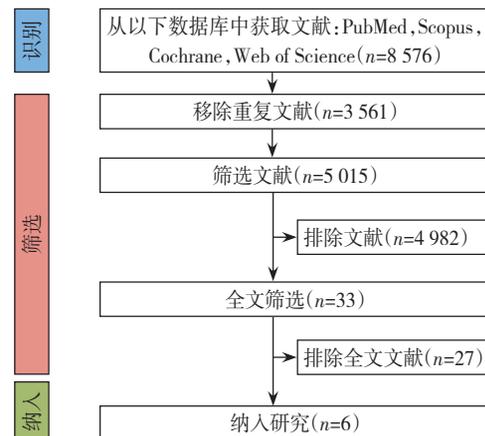


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening process

表1 纳入研究的基本信息

Table 1 Basic information of the included studies

研究	发表年份	研究类型	国家	研究人群	BRCA突变人数	年龄(岁)	随访时间(月)	结局指标	质量评分
van den Broek, 等 ^[19]	2019	回顾性	荷兰	非选择性人群	261	38~44	79.2~189.6	IBTR, BCSS, RFS, MFS, OS	4
Nilsson, 等 ^[20]	2014	前瞻性	瑞士	非选择性人群	162	42~43	—	LRR, MFS, OS, BCD	4
Shubeck, 等 ^[21]	2022	回顾性	美国	非选择性人群	395	44	94.8	LRR, MFS, OS, BCSS	4
Pierce, 等 ^[22]	2010	回顾性	美国	非选择性人群	655	40.5~41.9	98.4~106.8	LRR	6
Huang, 等 ^[23]	2020	回顾性	中国	高危人群 ¹⁾	176	—	28.6~60.52	DFS, RFS, BCSS	6
Wan, 等 ^[24]	2021	回顾性	中国	非选择性人群	491	43~47	90	BCSS, OS, RFS, DRFS, IBTR, CBC	5

注: 1) 高危人群包括<60岁的三阴性乳腺癌; 首诊年龄≤45岁; 至少1个近亲患乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、男性乳腺癌、胰腺癌

Note: 1) High-risk populations include triple-negative breast cancer in individuals under 60 years old; first-diagnosed individuals aged ≤45 years; and those with at least one close relative diagnosed with breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, male breast cancer, or pancreatic cancer

2.2 保乳手术与全乳切除手术患者临床资料比较

gBRCA1/2致病突变乳腺癌患者行保乳手术与全乳切除手术相比，雌激素受体（estrogen receptor, ER）表达、孕激素受体（progesterone-receptor, PR）表达、人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER-2）表达、病理分级、行（新）辅助化疗比例的差异均无统计学意义（均 $P>0.05$ ）。保乳手术组具有更高的I-II临床分期（93.11% vs. 81.55%, $P<0.001$ ）、更多T分期为T1~T2（98.04% vs. 92.92%, $P<0.001$ ）、更多N分期为N0（69.94% vs. 61.47%, $P<0.001$ ）、更少辅助内分泌治疗（38% vs. 47.27%, $P<0.001$ ）及更多放疗（92.86% vs. 34.13%, $P<0.001$ ）比例（表2）。其中辅助内分泌治疗更多可能与部分研究只有激素受体基本信息，而无辅助内分泌治疗信息有关。

2.3 gBRCA突变患者行保乳与全乳切除术的预后比较

2.3.1 总体分析结果

RFS分析中共纳入5项研究^[20-24]，根据异质性分析结果（ $I^2=66%$, $P<0.1$ ）采用随机效应模型对纳入的文献进行综合分析，结果显示，gBRCA突变患者行保乳手术较全乳切除术复发风险增高（ $HR=1.91$, 95% $CI=1.03\sim3.54$, $P<0.05$ ）（图2A）。MFS分析共纳入3篇文献^[19-20, 24]，根据异质性分析结果（ $I^2=22%$, $P>0.1$ ），采用固定效应模型进行分析，结果显示，gBRCA突变患者行保乳手术与全乳切除术的MFS无明显差异（ $HR=1.24$, 95% $CI=0.76\sim2.02$, $P>0.05$ ）（图2B）。而对BCSS、OS的分析分别纳入5项^[19-21, 23-24]与4项研究^[19-21, 24]，分别根据异质性分析结果（ $I^2=0.000%$, $P>0.1$; $I^2=0.000%$, $P>0.1$ ），采用固定效应模型分析，结果显示，gBRCA突变患者行保乳手术与全乳切除术的BCSS（ $HR=1.39$, 95% $CI=$

0.88~2.18, $P>0.05$) (图 2C)、OS ($HR=1.16$, $95\% CI=0.82\sim 1.65$, $P>0.05$) (图 2D) 均无明显差异。

2.3.2 亚组分析结果 (1) 中国亚组: RFS 分析共纳入 2 篇文献^[23-24], 分析结果显示, gBRCA 突变患者行保乳手术较全乳切除术复发风险增高 ($HR=1.63$, $95\% CI=1.10\sim 2.41$, $P<0.05$)。在 MFS、BCSS、OS 分析中分别纳入 1 篇^[24]、2 篇^[23-24]与 1 篇文献^[24], 分析结果显示, gBRCA 突变患者行保乳手术相较于全乳切除术的 MFS ($HR=0.64$, $95\% CI=0.17\sim 2.41$, $P>0.05$)、BCSS ($HR=1.25$, $95\% CI=0.43\sim$

3.62 , $P>0.05$)、OS ($HR=1.29$, $95\% CI=0.391\sim 4.27$, $P>0.05$) 均无明显差异。(2) 欧美亚组: gBRCA 突变患者行保乳手术与全乳切除术 RFS、MFS、BCSS、OS 的比较分别纳入 3 篇^[20-22]、3 篇^[19-21]、2 篇^[19,21]与 3 篇^[19-21]文献, 分析结果显示, gBRCA 行保乳手术与全乳切除术的 RFS ($HR=2.09$, $95\% CI=0.65\sim 6.69$, $P>0.05$)、MFS ($HR=1.37$, $95\% CI=0.81\sim 2.32$, $P>0.05$)、BCSS ($HR=1.42$, $95\% CI=0.86\sim 2.33$, $P>0.05$)、OS ($HR=1.15$, $95\% CI=0.80\sim 1.66$, $P>0.05$) 均无明显差异。

表 2 保乳手术组与全乳切除手术组临床资料[n (%)]

Table 2 Clinical data of breast-conserving surgery group and total mastectomy group [n (%)]

项目	保乳手术组	全乳切除术组	χ^2	P	项目	保乳手术组	全乳切除术组	χ^2	P
ER					T分期				
(+)	47.99(335/698)	48.41(549/1134)	0.03	0.862	T1-T2	98.04(600/612)	92.92(814/876)	19.961	0.000
(-)	52.01(363/698)	51.59(585/1134)			T3以上	1.96(12/612)	7.08(62/876)		
PR					N分期				
(+)	42.91(230/536)	45.10(437/969)	0.669	0.413	N0	69.94(484/692)	61.47(721/1173)	15.968	0.000
(-)	57.09(306/536)	54.90(532/969)			N1	22.11(153/692)	26.00(305/1173)		
HER-2					N2及以上	7.95(55/692)	12.53(147/1173)		
(+)	7.14(23/322)	9.38(73/778)	1.435	0.231	化疗				
(-)	92.86(299/322)	90.62(705/778)			是	72.74(547/752)	70.02(927/1324)	1.729	0.189
临床分期					否	27.26(205/752)	29.98(397/1324)		
I-II	93.11(527/566)	81.55(654/802)	37.597	0.000	内分泌治疗				
III	6.89(39/566)	18.45(148/802)			是	38.00(285/750)	47.27(624/1320)	16.696	0.000
病理分级					否	62.00(465/750)	52.73(696/1320)		
1-2	54.67(164/300)	54.16(293/541)	0.02	0.887	放疗				
3	45.33(136/300)	45.84(248/541)			是	92.86(455/490)	34.13(313/917)	444.253	0.000
					否	7.14(35/490)	65.87(604/917)		

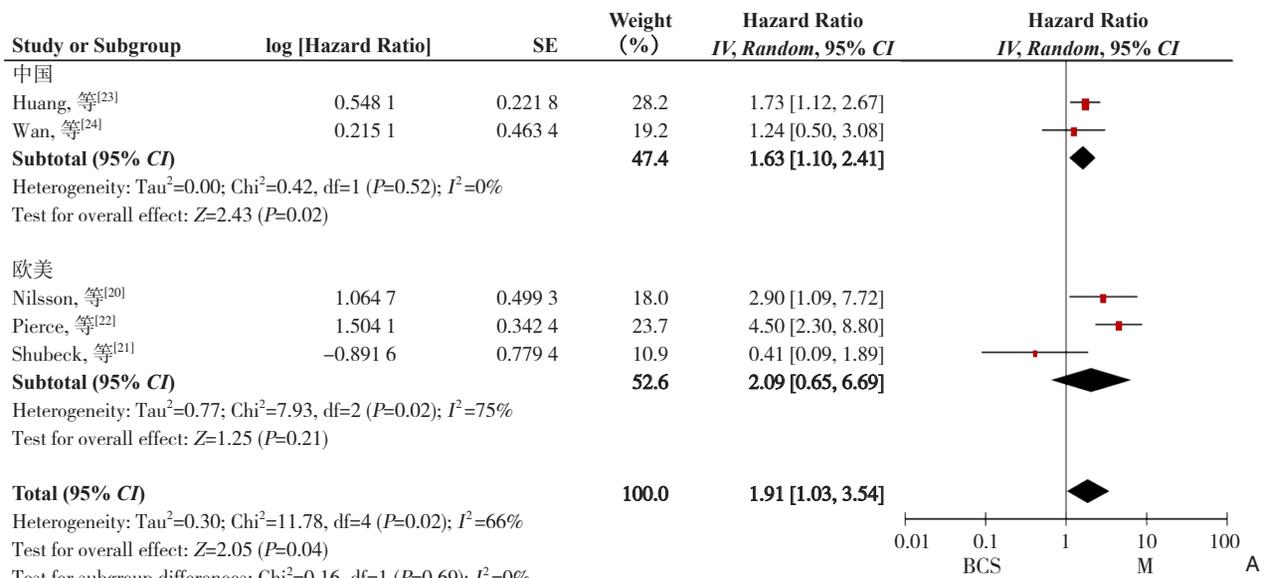


图 2 行保乳术与全乳切除术 gBRCA 突变乳腺癌患者预后指标比较 A: RFS; B: MFS; C: BCSS; D: OS

Figure 2 Comparison of prognostic variables between breast cancer patients carrying gBRCA mutations undergoing breast-conserving surgery and mastectomy A: RFS; B: MFS; C: BCSS; D: OS

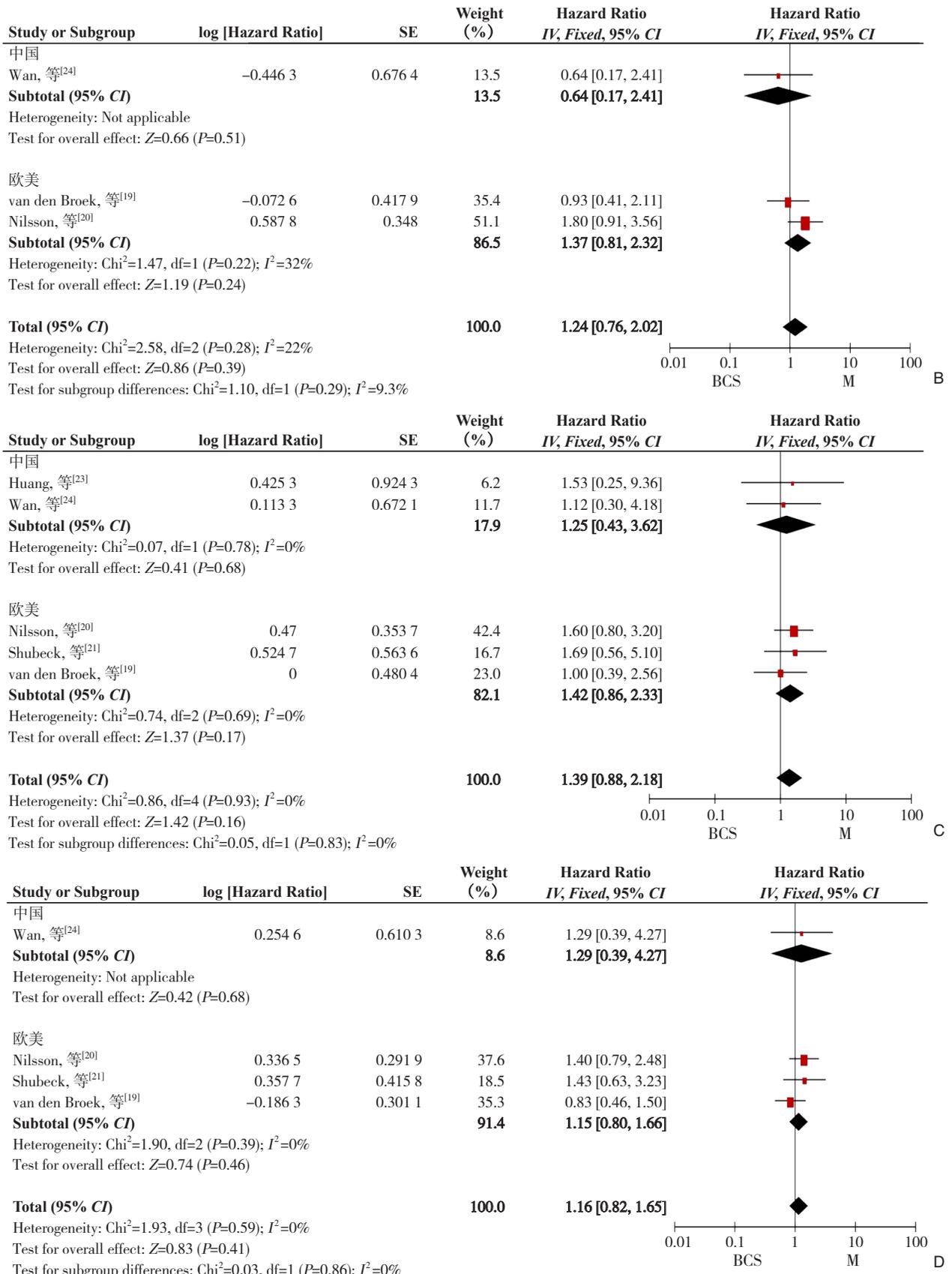


图 2 行保乳术与全乳切除术 gBRCA 突变乳腺癌患者预后指标比较 (续) A: RFS; B: MFS; C: BCSS; D: OS

Figure 2 Comparison of prognostic variables between breast cancer patients carrying gBRCA mutations undergoing breast-conserving surgery and mastectomy (continued) A: RFS; B: MFS; C: BCSS; D: OS

2.4 发表偏倚分析

将 RFS、MFS、OS、BCSS 进行漏斗图分析,均显示趋势对称,呈倒漏斗形,发表偏倚的可能

性较小(图 3)。Begg 检验结果显示,各组研究偏倚均差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

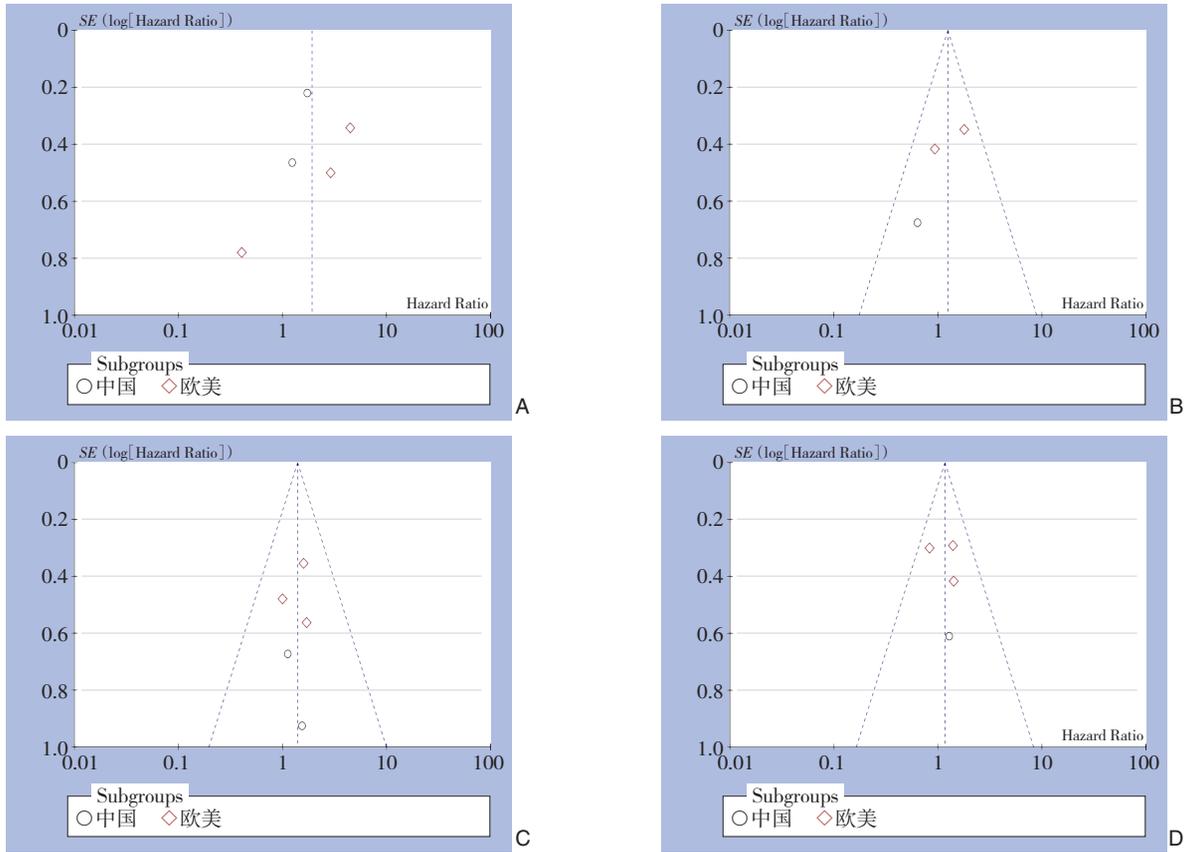


图 3 各项指标的漏斗图 A: RFS; B: MFS; C: BCSS; D: OS
Figure 3 Funnel plots for each variable A: RFS; B: MFS; C: BCSS; D: OS

3 讨论

选择保乳、全乳切除或重建的影响因素包括肿瘤大小及分期、乳腺大小、患者意愿、医生建议、放疗是否可及、重建手术可能性、新辅助的降期等相关。多项国外研究表明乳腺癌患者行保乳手术相较于全乳切除可能改善 OS 率^[9-11],且具有更低的损伤及感染等术后并发症^[12]。年轻乳腺癌与年长患者相比,具有更多的机会返回职场,同时对生育、美观性、生活质量等具有更高的要求。与西方国家相比,亚洲人群受相对较小的乳腺体积、经济因素、社会文化等影响,全乳切除仍为中国患者最常见的手术方式^[25]。近年来,亚洲保乳率逐渐增加。在复旦大学上海癌症中心研究^[26]中,复旦大学附属肿瘤医院(Fudan University Shanghai Cancer Center, FUSCC)登记的 66 201 例乳腺癌患者数据显示,保乳手术在 2002 年以后使用比例迅速增加,至 2018 年从低于 20% 升至 32%。

保乳手术是年轻乳腺癌患者的主要手术类型。但对于致病 gBRCA 突变患者,行保乳手术后,剩余乳腺组织仍受基因突变的影响,故复发风险也应有所升高。BRCA 突变患者具有发病年龄低的特点,因此也具有年轻乳腺癌特有的需求,需要更充分地考虑降低疾病风险与保证生活质量的平衡。如前所述,目前的乳腺癌指南,包括 NCCN 2023、ASCO、BCY5、ESMO 等指南均未将 BRCA 突变作为保乳的禁忌证。在本研究中, gBRCA 突变的乳腺癌患者行保乳手术与全乳切除术相比,总体与亚组分析中 MFS、BCSS、OS 均无明显统计学差异。而对 RFS 分析结果显示,中国亚组及总体上 gBRCA 突变乳腺癌患者行保乳手术具有更高的复发风险,而欧美地区 gBRCA 突变乳腺癌患者保乳手术与全乳切除术的复发风险无明显差异。

gBRCA 突变行保乳手术相较于全乳切除对预后影响随地区不同具有不同差异性分布可能与 BRCA 基因在不同人种中分布不同相关。与白种人

相反, 多项研究^[27-29]显示, BRCA1/2突变在东亚地区各国, BRCA2比BRCA1更为普遍, 为BRCA1的2倍, 来自日本、韩国、亚裔美国的多项研究具有一致结论(3.5% vs. 1.8%)。而BRCA基因形态特点在东西方人群亦表现出不同。一项针对中国人群的研究^[30], 共收集1 088个BRCA基因突变形态。研究对涵盖已知所有中国人群BRCA突变形态的最新BRCA数据库(<https://dbBRCA-Chinese.fhs.umac.mo>)中高加索人与非高加索人群进行对比, 发现中国人口占世界总人数23%, 但现有数据库中BRCA中国人群来源数据仅占2%。而中国人群相较于BIC数据库具有更高比例的BRCA1/2意义未明突变(BRCA1: 12.7% vs. 0.6%; BRCA2: 8.3% vs. 0.2%)。

本研究创新性地对BRCA突变及术式对预后的影响根据地区分布进行了欧美地区与中国研究的亚组分析, 对不同人种的BRCA致病突变不同术式的选择对预后的影响差异进行探究。现有指南对BRCA致病突变乳腺癌患者的手术选择多依据欧美来源研究, 而不同地区患者具有不同病理特点与预后差异, 本研究对中国人群进行Meta分析, 补充指南对中国人群的空缺, 以指导中国地区BRCA致病突变乳腺癌患者更为精准、个体化治疗。研究的不足之处在于: 未将BRCA1与BRCA2基因突变进行比较分析, BRCA1/2具有不同的临床病理分布与预后相关差异, 研究结果可能受BRCA1与BRCA2致病突变患者比例的影响。未将具有家族史的研究人群进行亚组分析。因Meta分析所需纳入研究数量, 未将年轻乳腺癌作为本研究所纳入研究的入组标准。但本研究所纳入的论文中患者中位年龄在38~47岁之间, 在年轻乳腺癌国际定义年龄界限为40岁以下, 且中国及欧美研究纳入患者群体中位年龄无明显差异, 具有可比性, 本研究结论对指导年轻乳腺癌BRCA突变的手术选择具有一定参考意义。

综上, 中国地区gBRCA致病突变乳腺癌患者行保乳手术相较于全乳切除具有更高的复发风险, 而在欧美地区保乳不是gBRCA致病突变乳腺癌患者的复发风险因素。BRCA致病突变乳腺癌患者在欧美及中国地区行保乳手术比全乳切除远期生存无差异。中国携带BRCA1/2胚系致病突变的年轻乳腺癌患者选择手术方式时应充分考虑复发风险及术后密切随访。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 刘强、张军共同设计了该课题; 杨畅、张军、刘强共同制定文献纳入条件、筛选文献并进行分析; 杨畅、李鸽姿进行了数据整理、分析和文章撰写; 刘强和张军对文章进行修改、审校。

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. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Robson ME. Clinical considerations in the management of individuals at risk for hereditary breast and ovarian cancer[J]. *Cancer Control*, 2002, 9(6): 457-465. doi: 10.1177/107327480200900602.
- [3] Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, et al. Breast cancer risk genes-association analysis in more than 113, 000 women[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(5):428-439. doi: 10.1056/NEJMoa1913948.
- [4] Liu M, Xie F, Liu MY, et al. Association between BRCA mutational status and survival in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 186(3): 591-605. doi: 10.1007/s10549-021-06104-y.
- [5] Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis[J]. *Medicine*, 2016, 95(40): e4975. doi: 10.1097/md.0000000000004975.
- [6] Chen S, Iversen ES, Friebel T, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(6):863-871. doi: 10.1200/JCO.2005.03.6772.
- [7] van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(3): 643-651. doi: 10.1007/s10549-010-0805-3.
- [8] Yao L, Sun J, Zhang J, et al. Breast cancer risk in Chinese women with BRCA1 or BRCA2 mutations[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 156(3):441-445. doi: 10.1007/s10549-016-3766-3.
- [9] Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(3): 267-274. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3049.
- [10] Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status[J]. *Cancer*, 2013, 119(7):1402-1411. doi: 10.1002/cncr.27795.
- [11] Hartmann-Johnsen OJ, Kåresen R, Schlichting E, et al. Survival is better after breast conserving therapy than mastectomy for early

- stage breast cancer: a registry-based follow-up study of Norwegian women primary operated between 1998 and 2008[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(12): 3836–3845. doi: 10.1245/s10434-015-4441-3.
- [12] Chatterjee A, Pyfer B, Czerniecki B, et al. Early postoperative outcomes in lumpectomy versus simple mastectomy[J]. *J Surg Res*, 2015, 198(1): 143–148. doi: 10.1016/j.jss.2015.01.054.
- [13] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Breast Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer[EB/OL]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- [14] Tung NM, Boughhey JC, Pierce LJ, et al. Management of hereditary breast cancer: American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18):2080–2106. doi: 10.1200/JCO.20.00299.
- [15] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(11): 1097–1118. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.007.
- [16] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 4th international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY4)[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6):674–696. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.284.
- [17] Cardoso F, Loibl S, Paganì O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(18): 3355–3377. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.004.
- [18] 中国临床肿瘤学会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会外科学分会乳腺外科学组. 中国年轻乳腺癌诊疗专家共识(2022)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(6): 387–403. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220907-01895.
- Chinese Society of Clinical Oncology, Experts Committee on Breast Cancer, China Anti-Cancer Association, the Society of Breast Cancer, Chinese Medical Association, Chinese Society of Breast Surgery. Expert consensus on the diagnosis and treatment of young breast cancer in China (2022 Edition)[J]. *National Medical Journal of China*, 2023, 103(6): 387–403. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220907-01895.
- [19] van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, et al. Prognostic impact of breast-conserving therapy versus mastectomy of BRCA1/2 mutation carriers compared with noncarriers in a consecutive series of young breast cancer patients[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(2): 364–372. doi: 10.1097/SLA.0000000000002804.
- [20] Nilsson MP, Hartman L, Kristofferson U, et al. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 147(3): 571–578. doi: 10.1007/s10549-014-3115-3.
- [21] Shubeck S, Sevilimedu V, Berger E, et al. Comparison of outcomes between BRCA pathogenic variant carriers undergoing breast-conserving surgery versus mastectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(8):4706–4713. doi: 10.1245/s10434-022-11756-1.
- [22] Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 121(2): 389–398. doi: 10.1007/s10549-010-0894-z.
- [23] Huang X, Cai XY, Liu JQ, et al. Breast-conserving therapy is safe both within BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers with breast cancer in the Chinese population[J]. *Gland Surg*, 2020, 9(3): 775–787. doi: 10.21037/gs-20-531.
- [24] Wan QT, Su LM, Ouyang T, et al. Comparison of survival after breast-conserving therapy vs mastectomy among patients with or without the BRCA1/2 variant in a large series of unselected Chinese patients with breast cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(4):e216259. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6259.
- [25] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279–289. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70567-9.
- [26] Guo R, Si J, Xue JY, et al. Changing patterns and survival improvements of young breast cancer in China and SEER database, 1999–2017[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(4): 653–662. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.04.09.
- [27] Kurian AW. BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010, 22(1):72–78. doi: 10.1097/GCO.0b013e328332dca3.
- [28] Sun J, Meng H, Yao L, et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in a large series of unselected breast cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(20): 6113–6119. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3227.
- [29] Kang E, Seong MW, Park SK, et al. The prevalence and spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean population: recent update of the Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151(1): 157–168. doi: 10.1007/s10549-015-3377-4.
- [30] Gao X, Nan X, Liu Y, et al. Comprehensive profiling of BRCA1 and BRCA2 variants in breast and ovarian cancer in Chinese patients[J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(3): 696–708. doi: 10.1002/humu.23965.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:杨畅,李鸽姿,刘强,等.胚系BRCA突变年轻乳腺癌术式选择对预后影响的Meta分析[J].中国普通外科杂志,2023,32(11):1761–1769. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.015

Cite this article as: Yang C, Li GZ, Liu Q, et al. Meta-Analysis of the impact of surgical choices on the prognosis of young breast cancer patients with germline BRCA mutations[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(11):1761–1769. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.015