

# 保留乳房手术对比乳房根治术治疗三阴性乳腺癌疗效的 Meta 分析

吕文芝 丁波泥 钱立元 吴唯 文言广

**【摘要】 目的** 评价保留乳房手术(简称保乳术)和乳房根治术对三阴性乳腺癌患者预后的影响。**方法** 通过 PubMed、Embase、MEDLINE、中国知网、维普和万方数据库,收集符合要求的队列研究。由 2 位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料[病例数、生存曲线、风险比(*HR*)等],并运用改良纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对文章的质量进行系统评价。若文中未提及 *HR*,则运用 Engauge Digitizer 6.2 软件提取各研究中生存曲线的数据,再计算出乳房根治术和保乳术患者 OS 率、DFS 率以及无局部区域复发生存率(LRRFS)的  $\ln(HR)$  和  $se[\ln(HR)]$ ;若文中提及 *HR*,则直接计算出  $\ln(HR)$  和  $se[\ln(HR)]$ 。最后统一使用 RevMan 5.3 软件对研究数据进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入符合标准的相关文献 10 篇,累计样本量 5 487 例患者。NOS 评价结果显示,所有纳入文献评分为 7~9 分,均为质量较高的文献。Meta 分析显示,在三阴性乳腺癌的队列研究中,保乳术患者 OS 率明显高于乳房根治术者( $HR=1.25, 95\% CI:1.09 \sim 1.44, P=0.001$ )。而保乳术与乳房根治术相比,患者 DFS 率和无局部区域复发生存(LRRFS)率的差异均无统计学意义( $HR=0.97, 95\% CI:0.72 \sim 1.30, P=0.830; HR=1.11, 95\% CI:0.93 \sim 1.34, P=0.250$ )。**结论** 三阴性乳腺癌患者行保乳术的 OS 率优于乳房根治术,因此,满足保乳术指征的患者应该尽量选择保乳术。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 手术; 无病生存; Meta 分析; 总生存; 无局部区域复发生存; 三阴性乳腺癌

**【中图法分类号】** R737.9

**【文献标志码】** A

**Efficacy comparison of breast conserving surgery versus radical mastectomy in triple negative breast cancer patients: a meta-analysis**

Lyu Wenzhi, Ding Boni, Qian Liyuan, Wu Wei, Wen Yanguang.  
Department of Breast and Thyroid Surgery, Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China

Corresponding author: Ding Boni, Email: dingboni@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of breast conserving surgery (BCS) versus radical mastectomy on the prognosis of triple negative breast cancer (TNBC) patients. **Methods** The databases (PubMed, Embase, MEDLINE, CNKI, VIP, WanFang) were searched for the related studies that met the requirements. Two reviewers independently screened the literature and extracted the data, such as number of cases, survival curve, hazard ratio (*HR*). The methodological quality of included studies was accessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). If *HR* was not mentioned in the papers, Engauge Digitizer 6.2 software was used to extract the survival curve data of each study, and then the  $\ln(HR)$  and  $se[\ln(HR)]$  of mastectomy versus BCS in the OS, DFS and local-regional recurrence-free survival (LRRFS) were calculated. If *HR* was mentioned in the papers, the  $\ln(HR)$  and  $se[\ln(HR)]$  were calculated directly. Finally, a meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** Totally 10 eligible studies were included, with 5 487 triple negative breast cancer patients involved. The NOS scores of all included studies were 7-9, indicating high methodological quality. In 10 cohort studies of TNBC, the OS of patients receiving BCS was

significantly higher than that of patients receiving radical mastectomy ( $HR = 1.25, 95\% CI: 1.09 - 1.44, P = 0.001$ ). The DFS ( $HR = 0.97, 95\% CI: 0.72 - 1.30, P = 0.830$ ) and LRRFS ( $HR = 1.11, 95\% CI: 0.93 - 1.34, P = 0.250$ ) presented no significant difference between two groups. **Conclusion** In TNBC, BCS was superior to mastectomy in the OS, so BCS is recommended to the patients who meet the indications.

**【Key words】** Breast neoplasms; Surgery; Disease-free survival; Meta-analysis; Overall survival; Local-regional recurrence-free survival; Triple negative breast cancer

自 2012 年起,乳腺癌发病率已取代肺癌位居女性恶性肿瘤之首,严重威胁着女性的身心健康<sup>[1-2]</sup>。根据 2013 年 St. Gallen 国际乳腺癌会议重新定义的乳腺癌分子分型<sup>[3]</sup>,其中三阴性乳腺癌预后较其他类型乳腺癌差,内分泌治疗和靶向治疗均无效<sup>[4]</sup>,手术切除仍然是治疗早、中期三阴性乳腺癌的主要方式。虽然传统的乳房根治术是目前治疗三阴性乳腺癌最常见的手术方式,但由于其破坏了患者的形体美,严重影响了患者的生活质量。目前,保留乳房手术(简称保乳术)已开始广泛用于三阴性乳腺癌的治疗,但其远期疗效及生存率是否与乳房根治术有差异仍存在争议<sup>[5]</sup>。为了探讨不同术式对三阴性乳腺癌患者预后的影响,笔者对既往有关三阴性乳腺癌患者行保乳术或乳房根治术后生存分析的队列研究结果进行了 Meta 分析,现总结如下。

## 资料与方法

### 一、检索方法

由 2 位评价者独自根据预定的纳入、排除标准进行文献筛选。在 PubMed、Embase 和 MEDLINE 中用基本检索法,以“triple negative”“breast cancer”“surgery”“breast conserving”“breast conserved”“breast conservation”“radical mastectomy”“mastectomy”为关键词进行检索;在中国知网、维普和万方数据库同样用基本检索法,以“三阴性乳腺癌”“手术”“保乳术”“根治术”为关键词进行检索。检索时间从建库以来到 2017 年 11 月。通过美国临床试验数据(ClinicalTrials.gov)检索未发表文献。纳入期刊的研究报道语言为中文和英文。

### 二、纳入标准

(1)研究类型:队列研究;(2)研究对象:三阴性乳腺癌;(3)暴露因素:保乳术和乳房根治术;(4)研究结局:主要结局为 OS 率,次要结局为 DFS 率以及无局部区域复发生存(local-regional recurrence-free survival, LRRFS)率。

### 三、排除标准

符合以下任一项即排除:(1)非中、英文文献;

(2)无结局指标文献;(3)重复文献;(4)无对照组文献(如只有保乳术或只有乳房根治术)。

### 四、文献质量评价

由 2 位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、评价文献质量和提取资料,而后交叉对比分析最终所需数据。采用改良纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行文献质量评价<sup>[6]</sup>,根据研究需要对原量表进行改良,内容包括研究对象的选择、组间的可比性、结果测量的评价,满分为 9 分,以  $NOS \geq 5$  分者为较高质量文献。如遇分歧则通过讨论或征求第三方意见来解决。

### 五、数据提取

根据研究目的,主要提取第一作者姓名、杂志发表的时间、总病例数、三阴性乳腺癌病例数、接受保乳术患者数、接受乳房根治术患者数、结局指标、中位随访时间。若文中未提及风险比(hazard ratio, HR),则运用 Engauge Digitizer 6.2 提取各研究中生存曲线的数据,再运用 Tierney 等<sup>[7]</sup>提供的 Excel 附件 calculations spreadsheet 计算出乳房根治术比保乳术患者 OS 率、DFS 率以及 LRRFS 率的  $\ln(HR)$  和  $se[\ln(HR)]$ ;若文中提及 HR,则直接运用 Tierney 等<sup>[7]</sup>提供的 Excel 附件 calculations spreadsheet 计算出乳房根治术比保乳术患者 OS 率、DFS 率以及 LRRFS 率的  $\ln(HR)$  和  $se[\ln(HR)]$ 。

### 六、统计学分析

通过 RevMan5.3 软件对数据进行 Meta 分析,对比分析三阴性乳腺癌患者进行保乳术和乳房根治术的 OS 率、DFS 率和 LRRFS 率。本 Meta 分析为分析性研究,采用 HR 及其 95% CI 为效应分析统计量。采用 Cochrane 中的 Q 检验对纳入研究进行异质性分析,计算 P 值和  $I^2$  值。首先用  $\chi^2$  检验分析各研究结果间的异质性,检验水准设为  $\alpha = 0.100$ ,同时结合  $I^2$  判断异质性的程度。若  $P > 0.100$  且  $I^2 \leq 50\%$ ,提示各研究结果间同质性较好,采用固定效应模型;若  $P \leq 0.100$  和/或  $I^2 > 50\%$ ,提示各研究结果间异质性有统计学意义,则采用随机效应模型,同时分析异质性产生原因。

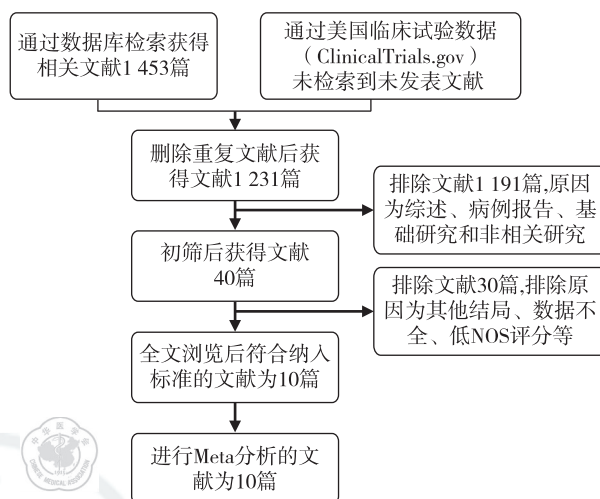
## 结 果

### 一、文献检索结果

根据检索策略进行文献检索,最终纳入符合标准的相关文献 10 篇<sup>[8-17]</sup>,文献筛选流程图见图 1。纳入文献的质量评价见表 1; NOS 评价结果显示,所有纳入文献的评分为 7~9 分,均为质量较高的文献。10 篇文献均为回顾性队列研究,累计样本 5 487 例。其中,保乳术组患者 2 274 例,乳房根治术组患者 3 213 例。纳入文献的基本资料见表 2。

二、三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术后 OS 率比较

共 6 项研究报道了 OS 曲线,将其提取并合并分析,共有 4 352 例患者。异质性检验提示: $P=0.250$ ,



注: NOS 为改良纽卡斯尔-渥太华量表

图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入 Meta 分析的 10 篇文献质量评价(分)

作者	选择				可比性		结局		
	暴露队列 的代表性	非暴露队列 的代表性	暴露的 确定	研究开始前没有研究 对象发生结局事件	基于设计或分析所 得的队列可比性		结局事件 的评估	为观察结局发生, 随访是否充分	随访的 完整性
Abdulkarim 等 <sup>[8]</sup>	1	1	1		1	1	1	1	7
Adkins 等 <sup>[9]</sup>	1	1	1		1	1	1	1	7
Chen 等 <sup>[10]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Gabos 等 <sup>[11]</sup>	1	1	1		1	1	1	1	7
Ihemelandu 等 <sup>[12]</sup>		1	1		2	1	1	1	7
Kindts 等 <sup>[13]</sup>	1	1	1		1	1	1	1	7
Parker 等 <sup>[14]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Steward 等 <sup>[15]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Voduc 等 <sup>[16]</sup>	1	1	1		2	1	1	1	8
Zumsteg 等 <sup>[17]</sup>	1	1	1	1	2	1	1	1	9

注:此处“暴露”为接受保留乳房手术,“非暴露”为接受乳房根治术

表 2 纳入 Meta 分析的 10 篇文献一般资料

作者	来源国家	年份	总例数	三阴性乳腺癌手术方式(例)		结局	中位随访时间(月)
				保留乳房手术	乳房根治术		
Abdulkarim 等 <sup>[8]</sup>	美国	2011	768	319	449	OS/LRRFS	86.4
Adkins 等 <sup>[9]</sup>	美国	2011	1 325	651	674	OS/LRRFS	62.0
Chen 等 <sup>[10]</sup>	美国	2017	943	38	905	OS/DFS	53.0
Gabos 等 <sup>[11]</sup>	新西兰	2010	72	31	41	LRRFS	57.6
Ihemelandu 等 <sup>[12]</sup>	美国	2008	68	29	39	LRRFS	60.0
Kindts 等 <sup>[13]</sup>	韩国	2017	439	200	239	LRRFS	122.4
Parker 等 <sup>[14]</sup>	美国	2010	202	61	141	OS/DFS	52.8
Steward 等 <sup>[15]</sup>	美国	2014	468	249	219	OS	51.0
Voduc 等 <sup>[16]</sup>	美国	2010	556	248	308	LRRFS	144.0
Zumsteg 等 <sup>[17]</sup>	美国	2013	646	448	198	OS/DFS	78.3

注:OS 为总生存;LRRFS 为无局部区域复发生存;DFS 为无瘤生存

$I^2=23\%$ , 统计学异质性尚可接受, 故采用固定效应模型进行分析。结果显示, 接受保乳术的三阴性乳腺癌患者, 其 OS 率明显高于接受乳房根治术者 ( $HR=1.25$ ,  $95\% CI: 1.09 \sim 1.44$ ,  $P=0.001$ ; 图 2)。

### 三、三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术后 DFS 率比较

共 3 项研究报道了 DFS 曲线, 将其提取合并分析, 共 1 791 例患者。异质性检验提示:  $P=0.220$ ,  $I^2=34\%$ , 统计学异质性尚可接受, 故采用固定效应模型进行分析。结果显示, 三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术比较, DFS 率差异无统计学意义 ( $HR=0.97$ ,  $95\% CI: 0.72 \sim 1.30$ ,  $P=0.830$ ; 图 3)。

### 四、三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术后 LRRFS 率比较

共 6 项研究报道了 LRRFS 曲线, 将其提取合并分析, 共 3 228 例患者。异质性检验提示:  $P=0.780$ ,  $I^2=0$ , 统计学异质性尚可接受, 故采用固定

效应模型进行分析。结果显示, 三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术比较, LRRFS 率差异也无统计学意义 ( $HR=1.11$ ,  $95\% CI: 0.93 \sim 1.34$ ,  $P=0.250$ ; 图 4)。

### 五、敏感性分析

在三阴性乳腺癌患者接受保乳术和乳房根治术后 OS 率的比较中, 文献[10]的结果与其他结果相差较大, 故对其进行敏感性分析, 结果显示: 剔除敏感性较高的文献[10]后, 接受保乳术的三阴性乳腺癌患者, 其 OS 率仍高于接受乳房根治术者 ( $HR=1.27$ ,  $95\% CI: 1.11 \sim 1.47$ ,  $P<0.001$ )。异质性检验提示:  $P=0.690$ ,  $I^2=0$ 。剔除文献[10]后, 2 组间 OS 率比较, 差异仍有统计学意义, 且  $HR$ 、 $95\% CI$  及  $P$  值均无明显变化, 但异质性较前明显下降 (图 5)。

### 六、发表偏倚分析

对纳入研究数目大于 5 项者进行发表偏倚研究, 以 OS、LRRFS 为指标绘制漏斗图 (图 6、7)。图 6

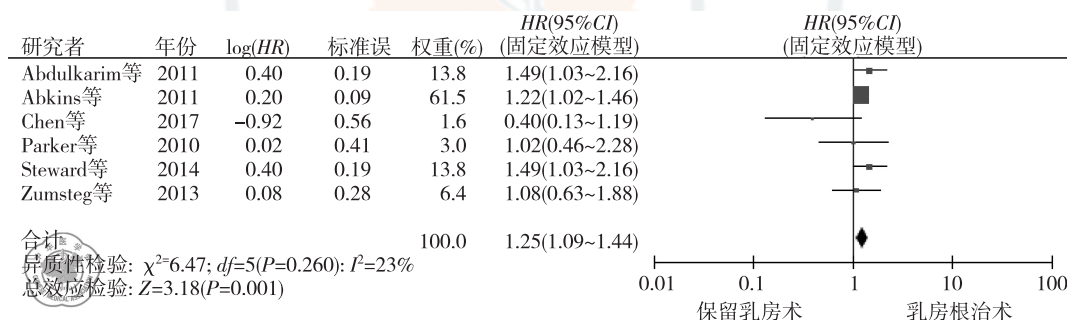


图2 三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术后总生存率比较

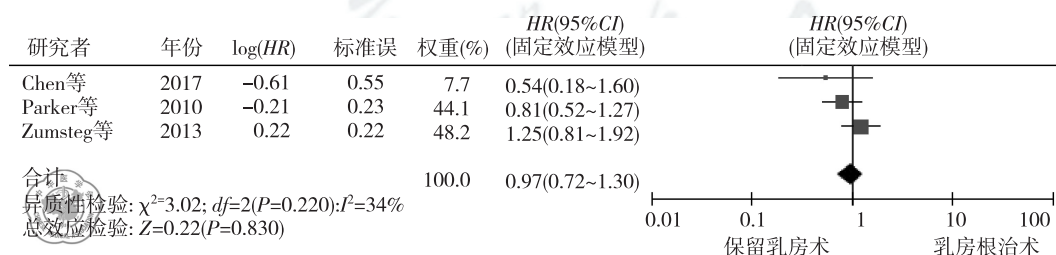


图3 三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术后无瘤生存率比较

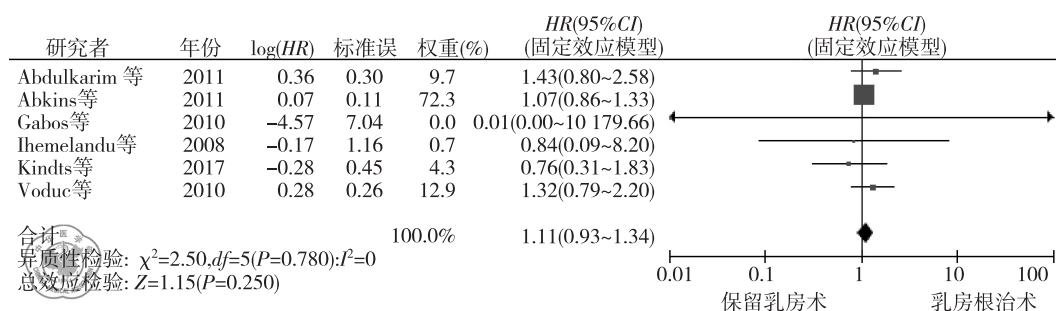


图4 三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术后无局部区域复发生存率比较



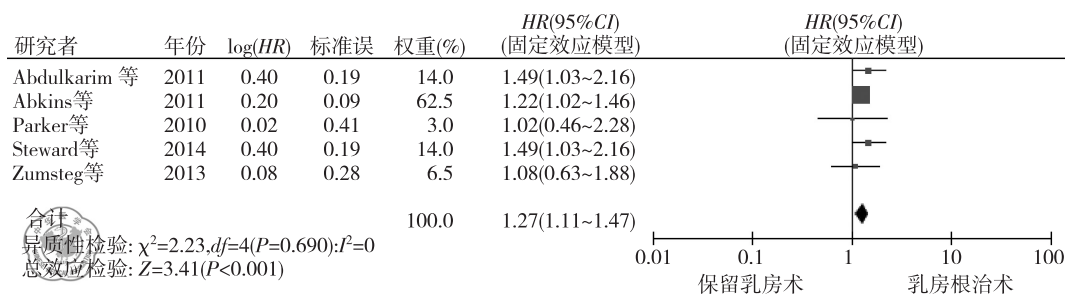


图5 三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术后 OS 比较的敏感性分析

中所有点基本落于漏斗内,且大部分位于顶部,提示发表偏倚的可能性小。而图7中有1项研究偏倚较严重,考虑文献[12]中纳入的病例数较少且研究人种均为黑人所致。

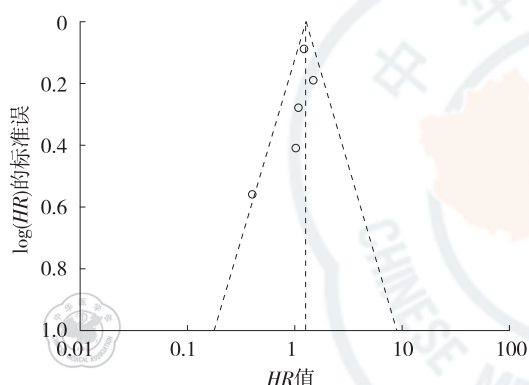


图6 三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术后总生存率比较的论文发表偏倚漏斗图

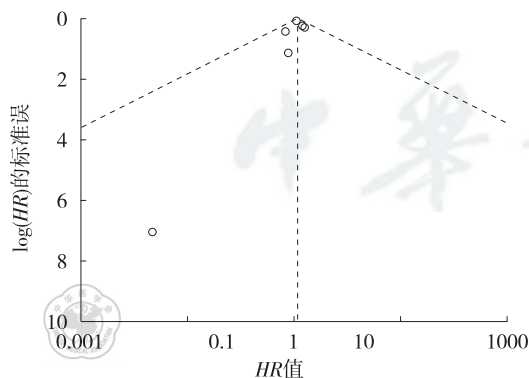


图7 三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术后无局部区域复发生存率比较的论文发表偏倚漏斗图

## 讨 论

### 一、Meta 结果分析

虽然三阴性乳腺癌预后较其他分子分型乳腺癌相对较差,但随着女性对乳房外观要求的不断提高,

越来越多的三阴性乳腺癌患者选择了保乳术,而保乳术是否会对三阴性乳腺癌预后造成不良影响呢?本研究对既往已发表的有关保乳术和乳房根治术患者 OS 率、DFS 率和 LRRFS 率的队列研究结果进行了 Meta 分析,结果显示,保乳术患者 OS 率高于乳房根治术者;保乳术者 DFS 率、LRRFS 率与乳房根治术的差异并无统计学意义。由此结论看出,三阴性乳腺癌患者选择保乳术对其预后不仅不会造成不良影响,反而还提高了患者的 OS 率。分析原因,接受保乳术的患者多为早中期,而接受乳房根治术的患者多为中晚期,因此接受保乳术患者的 OS 率会高于接受乳房根治术者。而针对差异无统计学意义的 DFS 率及 LRRFS 率,可能的原因要归结于目前乳腺癌强有力的辅助治疗手段。众所周知,保乳术和乳房根治术的患者大多会接受术前或术后化疗,同时有放射治疗指征的患者还会接受术后放射治疗,因而使得 2 种术式对三阴性乳腺癌患者 DFS 和 LRRFS 的影响均无差异。

### 二、三阴性乳腺癌患者接受保乳术和乳房根治术后 OS 率比较的敏感性分析

在三阴性乳腺癌患者接受保乳术与乳房根治术后 OS 率比较的研究中,异质性检验提示,虽然研究间的异质性尚可接受,但 Chen 等<sup>[10]</sup>的研究结果与其他研究结果均相反,故对其进行敏感性分析,结果显示,2 组患者 OS 率差异仍有统计学意义,且 HR、95% CI 和 P 值均无明显变化,但异质性较前明显下降(图5),提示此研究结果较稳定。Chen 等<sup>[10]</sup>的研究可能为异质性来源。重新回顾本组纳入文献,发现 Chen 等<sup>[10]</sup>的研究中纳入患者均为淋巴结阳性数目 $\geq 4$ 枚者,虽然该研究对患者手术方式进行了分组,但其研究侧重点为患者术前接受放射治疗是否能改善预后,并且,该研究中手术组纳入病例数共 943 例,其中接受保乳术者 38 例,而接受乳房根治术者 905 例,占总例数的 95.97%,两者相差较大。因此,其纳入的患者并无三阴性乳腺癌患者的代表

性,这可能是造成异质性来源的主要因素。敏感性分析结果显示,保乳术组患者 OS 率仍高于乳房根治术组,提示在患者满足保乳术条件时,保乳术在 OS 率方面优于乳房根治术,因此,满足保乳术指征的患者应该尽量选择保乳术。

### 三、本研究的局限性

本研究分析的是保乳术对三阴性乳腺癌患者 OS 率和 LRRFS 率的影响,局限性包括:(1)由于引入文献资料的限制,纳入分析的文献中相关结局指标研究数目较少,故在发表偏倚分析时仅对结局指标纳入研究数大于 5 项者进行发表偏倚研究;(2)未根据患者的肿瘤大小、肿瘤分期以及年龄大小等因素进行亚组分析;(3)纳入研究的人种也多非黄种人。因此,需要设计更严谨的大样本随机对照研究进一步验证。

### 四、结论

目前,手术治疗仍然是三阴性乳腺癌治疗过程中最重要的环节。随着保乳治疗的理念逐渐被社会所接受,先进的影像学诊断设备和分子生物学技术为保乳术的开展和普及提供了帮助,新辅助化疗和肿瘤整形外科技术拓展了保乳术的可行性空间<sup>[18]</sup>。根据本研究结论,对于满足保乳指征的三阴性乳腺癌患者,应尽量考虑对其施行保乳术;即使对于复发风险较高的年轻患者,因为其对外形要求更高,在充分告知患者手术风险的前提下,也应尽量考虑保乳术。虽然三阴性乳腺癌患者的预后较其他分子分型的患者差,但患者在进行手术的同时,辅以有效的辅助治疗还是可以改善患者的预后,这对患者的外形以及心理均有益处。

### 参 考 文 献

[1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1):1-8.  
[2] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1):1-7.  
[3] Chen W,Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.  
[4] Corbex M, Bouzbid S, Traverse-Glehen A, et al. Prevalence of papillomaviruses, polyomaviruses, and herpesviruses in triple-negative

and inflammatory breast tumors from algeria compared with other types of breast cancer tumors[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e114559.

- [5] 李伟,王冰涛,尚宏清,等. 保乳手术与改良根治术治疗早期乳腺癌的临床疗效比较[J]. 局解手术学杂志, 2014(1):79-81.  
[6] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010,25(9):603-605.  
[7] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to- event data into meta-analysis [J]. Trials,2007, 8:16.  
[8] Abdulkarim BS, 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.  
[9] Adkins FC, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(11):3164-3173.  
[10] Chen L, Zhang J, Chen J, et al. Post-operative radiotherapy is beneficial for T1/T2 triple negative breast cancer patients with four or more positive lymph nodes [J]. Oncotarget, 2017, 8(26):42 917-42 925.  
[11] Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 124(1):187-194.  
[12] Ihemelandu CU, Naab TJ, Mezgebe HM, et al. Treatment and survival outcome for molecular breast cancer subtypes in black women [J]. Ann Surg, 2008, 247(3):463-469.  
[13] Kindts I, Buelens P, Laenen A, et al. Omitting radiation therapy in women with triple-negative breast cancer leads to worse breast cancer-specific survival[J]. Breast, 2017, 32:18-25.  
[14] Parker CC, Ampil F, Burton G, et al. Is breast conservation therapy a viable option for patients with triple-receptor negative breast cancer? [J]. Surgery, 2010, 148(2):386-391.  
[15] Steward LT, Gao F, Taylor MA, et al. Impact of radiation therapy on survival in patients with triple-negative breast cancer [J]. Oncol Lett, 2014, 7(2):548-552.  
[16] Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10):1684-1691.  
[17] Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(11):3469-3476.  
[18] 张保宁,张斌,唐中华,等. 中国乳腺癌手术治疗 10 年的发展变迁[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(8):582-587.

(收稿日期:2018-02-26)

吕文芝,丁波泥,钱立元,等. 保留乳房手术对比乳房根治术治疗三阴性乳腺癌疗效的 Meta 分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版),2018,12(5):276-281.