

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.28.021

中国年轻女性乳腺癌临床及病理特征的 Meta 分析*

王 婷, 廖登辉, 王亚冬, 甘 霖, 闵 捷, 曾 真, 吕 钢[△]

(重庆市中医院乳腺甲状腺科 400021)

[摘要] **目的** 采用 Meta 分析方法综合比较中国的年轻女性乳腺癌(≤ 35 岁)与中老年乳腺癌(> 35 岁)的临床病理特征。**方法** 系统地收集中国年轻女性乳腺癌临床病理特征的相关研究文献,并对纳入文献进行质量评价;采用 Stata12.0 软件进行数据分析,得到合并 OR 值及其 95%CI。**结果** 纳入合格研究文献 31 篇,文献质量评价多在 6~7 分,纳入文献质量较高;年轻乳腺癌和中老年乳腺癌患者之间有统计学差异的临床病理特征为误诊率、临床 0~II 期或 I~II 期,病理类型为浸润性癌、组织学 III 级和淋巴结转移阳性,OR 值分别为 6.42(95%CI:4.22~9.79)、0.61(95%CI:0.50~0.74)、2.25(95%CI:1.69~2.99)、1.73(95%CI:1.23~2.43)、1.80(95%CI:1.23~2.43)。**结论** 与中老年乳腺癌患者相比,年轻乳腺癌具有误诊率高、临床分期晚、浸润性癌比例高、组织学分化差及易发生淋巴转移的临床病理特点,提示对年轻乳腺癌的筛查和治疗可能应采用不同的原则和措施。

[关键词] 乳腺肿瘤;年轻;临床病理;Meta 分析**[中图分类号]** R737.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)28-3959-03

Meta analysis of clinical and pathological features of breast cancer in young women in China*

Wang Ting, Liao Denghui, Wang Yadong, Gan Lin, Min Jie, Zeng Zhen, Lv Gang[△]

(Department of Breast and Thyroid, Traditional Chinese Medicine of Chongqing, Chongqing 400021, China.)

[Abstract] **Objective** To compare the clinical and pathological features of Chinese young breast cancer(age ≤ 35)with elder patients(> 35)using Meta analysis. **Methods** Published studies concerning clinical and pathological features of young breast cancer in China were searched systemically and assessed. Stata12.0 software was used for data analyzing and calculating OR and its 95% CI. **Results** Totally 31 studies were selected for Meta analysis, and most of them were classified as 6-7 scores, which showed the quality of articles was high. The risk factors of breast cancer and its pooled odds ratio values with statistical significance were as follows 6.42(95%CI:4.22-9.79), 0.61(95%CI:0.50-0.74) when clinical staging of 0-II phase or I-II phase, 2.25(95%CI:1.69-2.99) when histological type of Invasive carcinoma, 1.73(95%CI:1.23-2.43) when histological grade of III grade, 1.80(95%CI:1.23-2.43) when positive of lymph node metastasis. **Conclusion** Compared with elder breast cancer, the clinical and pathological characteristics of young breast cancer were mainly for the high misdiagnosis rate, the late clinical stage, the high proportion invasive carcinoma, the poor histological differentiation and the lymph node metastasising easily, the hint of young breast cancer screening and treatment may be different principles and measures should be adopted.

[Key words] breast neoplasms; young women; clinical and pathological features; Meta analysis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,好发年龄在 40~50 岁,年轻乳腺癌(≤ 35 岁)发病率相对较低,但近年来呈现增多趋势。大量研究证实乳腺癌在年轻患者中具有不同的特点,而且更容易复发、转移和死亡,预后较差。到目前为止,国内有关年轻乳腺癌患者的临床特点、病理特征的研究报道样本量有限、资料孤立、结论不一致。因此,本研究利用循证医学方法,对年轻乳腺癌的临床和病理资料与中老年乳腺癌进行对比,探讨年轻乳腺癌独特的临床及病理特征,从而为本病的早期预防、诊断及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 建库至 2014 年 6 月国内外期刊公开发表的关于年轻乳腺癌与中老年乳腺癌患者临床与病理特征的临床病例系列研究,以网络检索为主要检索方法,主要包括:中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库

(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库。检索式采用 Cochrane 协作网和循证医学推荐的检索式,经过反复试验、对比、修改后确定最终检索策略。尽可能全面地收集有关本研究的文献,并根据本研究目的对其进行筛选。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究类型:国内已公开发表的临床病例系列研究;(2)研究对象:所有病例均经病理明确诊断为乳腺癌,所有文献均比较同时期内年轻组(≤ 35 岁)及中老年组(> 35 岁)乳腺癌患者的临床特点和(或)病理特点;(3)对于重复发表或资料雷同的研究只纳入其中质量最好的研究。

1.2.2 排除标准 (1)无年轻组及中老年组对照的回顾性研究;(2)原始文献实验设计不合理(如研究对象数据不全);(3)重复报告、质量较差等无法利用的文献;(4)指标描述不明确无法统计的数据;(5)综述和摘要。

* 基金项目:重庆市科委前沿与应用基础研究项目(cset2014jcyjA0783)。作者介绍:王婷(1986-),硕士,住院医师,主要从事乳腺肿瘤的临床流行病学研究。[△] 通讯作者,E-mail:lgcmu@126.com。

表 1 异质性检验和 Meta 分析结果

临床病理特征	年轻组	中老年组	异质性检验		合并效应量			
			<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>
误诊率	71/153	120/915	0.917	0	6.42	4.22~9.79	8.66	0.000
家族史	14/390	13/380	0.081	60.1	1.98	0.26~15.18	0.66	0.512
肿块小于或等于 2 cm	368/1 084	2471/6 171	0.017	53.8	0.82	0.65~1.05	1.58	0.114
临床 0~II 期或 I~II 期	993/1 604	5 525/7 692	0.009	48.1	0.61	0.50~0.74	5.02	0.000
病理类型为浸润性癌	877/944	3 088/3 747	0.222	23.3	2.25	1.69~2.99	5.52	0.000
组织学 III 级	429/1 373	744/3 503	0.000	73.1	1.73	1.23~2.43	3.13	0.000
淋巴结转移阳性	1 410/2 295	5 496/11 520	0.000	70.8	1.80	1.47~2.20	5.71	0.000

1.3 质量评价标准 病例系列研究文献的质量可按照英国国立临床优化研究所推荐的对病例系列研究的质量评分标准进行评价(总分为 8 分)。

1.4 文献筛选及资料提取 阅读题目和摘要进行初筛,并排除的文献中随机抽取 10% 进行全文阅读,检查一致率为 100%。阅读全文进行二次筛选,最终根据纳入与排除标准决定文献是否被纳入。从纳入文献中提取的信息包括:编号、题目、作者、发表年份、出处、样本大小及主要的临床病理特征等。

1.5 统计学处理 使用 Stata12.0 进行各项纳入研究数据的 Meta 分析。按 $\alpha=0.1$ 检验标准,采用 *Q* 检验和 *I*² 进行不同纳入研究间的异质性检验($P<0.1$, $I^2>50\%$ 表明存在异质性),同质性和异质性资料分别用固定效应模型和随机效应模型进行统计分析,计算合并 *OR* 值及其 95%*CI*。采用敏感性分析,通过选择不同模型比较效应合并值点估计和区间估计的差异;采用失安全系数(NR)法评估发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果 根据制订的检索策略进行电子检索,共检索相关文献 532 篇。通过阅读文献标题与摘要,排除明显不符合标准的及重复的文献 479 篇。阅读剩余 53 篇符合标准的文献全文,根据预先制定的纳入和排除标准,最终纳入符合标准的文献 31 篇,其中研究的特征包括有“误诊率”^[1-3]和“家族史”^[4-6]各 3 篇,“肿块小于或等于 2 cm”¹⁰篇^[7-16],“临床 0~II 期或 I~II 期”²⁰篇^[1-5,7-8,11-14,16-23],“病理类型为浸润性癌”¹¹篇^[2-5,8,11,13,17,20-21,24],“组织学 III 级”¹¹篇^[4-5,8,12-13,16,24-28],“淋巴结转移阳性”²⁸篇^[1-5,9-23,26-31]。根据病例系列研究文献质量评价原则,对纳入文献进行评价,其中 7 分文献 13 篇,6 分 12 篇,5 分 5 篇,4 分 1 篇。

2.2 异质性检验和 Meta 分析 异质性检验显示“误诊率”、“病理类型为浸润性癌”这两个特征同质,采用固定效应模型进行合并分析;“家族史”、“肿块小于或等于 2 cm”、“临床 0~II 期或 I~II 期”、“组织学 III 级”、“淋巴结转移阳性”存在异质性,采用随机效应模型进行合并分析。合并效应量结果表明,年轻乳腺癌患者中“误诊率”、“病理类型为浸润性癌”、“组织学 III 级”和“淋巴结转移阳性”的发生比例均高于中老年乳腺癌,而“临床 0~II 期或 I~II 期”的比例均低于中老年乳腺癌,两组在“家族史”和“肿块小于或等于 2 cm”的患者比例上差异无统计学意义,见表 1。

2.3 敏感性分析和发表性偏倚评估 采用固定效应模型和随机效应模型估计其合并 *OR* 值及 95%*CI*,结果非常接近,表明

本研究的合并结果基本可靠。采用失安全系数(NR)法评估发表偏倚,NR 值均较大,说明发表性偏倚的影响程度较小,结论较为可靠,见表 2。

表 2 Meta 分析的敏感性分析和发表性偏倚

临床及病理特征	<i>OR</i> _{FE}	95% <i>CI</i>	<i>OR</i> _{RE}	95% <i>CI</i>	NR
误诊率	6.42	4.22~9.79	6.31	4.16~9.57	43
家族史	1.07	0.50~2.30	1.98	0.26~15.18	1
肿块小于或等于 2 cm	0.84	0.72~0.98	0.82	0.65~1.05	21
临床 0~II 期或 I~II 期	0.62	0.55~0.71	0.61	0.50~0.74	217
病理类型为浸润性癌	2.25	1.69~2.99	2.06	1.47~2.89	47
组织学 III 级	1.64	1.39~1.93	1.73	1.23~2.43	106
淋巴结转移阳性	1.63	1.48~1.81	1.80	1.47~2.20	386

*OR*_{FE}:采用固定效应模型;*OR*_{RE}:采用随机效应模型。

3 讨 论

与其他大多数国家一样,乳腺癌也成为了中国女性最常见的癌症,截至 2008 年,中国总计 169 452 例新发浸润性乳腺癌,44 908 例死于乳腺癌,分别占到全世界的 12.2% 和 9.6%^[32];与西方国家不同的是,在中国,诊断为乳腺癌的平均年龄为 45~55 岁,比西方女性更加年轻。年轻乳腺癌患者的逐年增加,主要归因于环境因素的改变、高蛋白和高脂肪饮食摄入量的增加以及动物激素对人类产生的不良反应有关。通常认为年轻是乳腺癌的重要不良预后因素之一,乳腺癌在年轻患者中具有不同的特点。因此,掌握年轻乳腺癌的临床病理特点对后续治疗和随访极其重要。

Meta 分析是 1976 年由 Glass 最早提出的,是通过科学、系统的方法对一系列目的相同的单个独立研究进行综合评估,可提高原结果的检验效能,并弥补单个研究的局限性,改善效应估计。由敏感性分析和发表性偏倚评估结果可以看出,本 Meta 分析结果的结论较为可靠,因此,与单个研究相比,本研究结果更能从人群总体上概括我国年轻女性乳腺癌的临床病理特征。

本次研究综合分析表明,与中老年乳腺癌患者相比,我国年轻女性乳腺癌具有以下特点:(1)误诊率高。本研究结果显示,若年轻女性发生乳腺癌,其被误诊的概率约是中老年患者的 6 倍多。主要原因可能是年轻乳腺癌的临床表现多样,症状不典型,还往往合并乳腺增生或乳腺纤维瘤等良性疾病,而且有效的检查手段的缺乏也限制了对其的早期诊断。(2)临床分

期晚。由于忙于工作、害羞、自身重视度不够及宣传教育不足等诸多原因,年轻乳腺癌患者自发现乳房病变到首次就诊的时间较长,如有研究显示年轻乳腺癌就诊时间平均为 71 d,而对照组平均为 35 d,因此,年轻女性诊断为乳腺癌时呈现更多的是局部晚期(仅 33.95%为临床 0~I 期或 I~II 期)。(3)生物学行为差。长期以来,学者们都在努力寻找能预测年轻乳腺癌预后的特异性指标,目前普遍观点认为年轻乳腺癌预后不良与其具有侵袭性的生物学行为相关。本研究结果表明,与中老年乳腺癌相比,年轻乳腺癌患者具有“三高特征”,即浸润性癌比例高(92.90%,877/944),组织学Ⅲ级比例高(31.25%,429/1373),淋巴结发生转移的比例高(61.44%,1410/2295),这可能是年轻乳腺癌患者预后差的重要原因。此外,既往有研究表明年轻乳腺癌常有乳腺癌或卵巢癌家族史,但现有研究显示与中老年患者比较差异无统计学意义,这可能与纳入研究的文献数较少有关。

目前认为,能有效提高乳腺癌生存率和降低病死率的关键因素在于早期发现、早期诊断,而不仅仅是治疗手段。因此,尽管小于或等于 35 岁不是乳腺癌的高发年龄,但因其极易误诊误治、生物学行为更具侵袭性,提示医患双方均应提高对其的认识,改变“乳腺癌是老年疾病”这一观念,对年轻女性,要提倡经常性的乳房自我检查,发现乳房不适时还要定期专科检查,对临床医生,在检查和诊断年轻女性的乳腺疾病时要提高警惕性,尽可能做到早期发现、早期诊断。

参考文献

- [1] 王晓华,刘章,李梅杰,等.青年女性乳腺癌 54 例临床病理资料分析[J].实用心脑血管病杂志,2010,18(4):466-467.
- [2] 尤江立.青年乳腺癌的病理特点及临床分析[J].河北医药,2008,30(7):1014.
- [3] 刘岳兰,甘立新,郭俊.青年乳腺癌临床病理特点及预后分析[J].中国医师杂志,2005,7(7):952-953.
- [4] 胡宏叶,黄关立,胡孝渠,等.108 例年轻女性乳腺癌临床及病理特征分析[J].医学研究杂志,2012,41(2):119-121.
- [5] 朱金海,姚廷敬,张荣新.82 例青年女性乳腺癌临床和病理特征分析[J].中华全科医学,2009,7(7):695-696.
- [6] 王聆宇,汪静.年轻女性乳腺癌 200 例临床及病理特点分析[J].实用临床医药杂志,2009,13(15):8-11.
- [7] 史建军,刘涛,李珂,等.110 例青年女性乳腺癌预后分析[J].中国妇幼保健,2014,29(9):1348-1350.
- [8] 钱立宇,钱军,马莉,等.45 例青年乳腺癌临床病理特征研究分析[J].重庆医学,2014,43(14):1801-1803.
- [9] 秦颖,张同先,张巍,等.青年乳腺癌临床病理特点分子分型及预后分析[J].中国肿瘤临床,2014,41(4):231-236.
- [10] 汤红平,谢闰娥,黄犁,等.106 例青年女性乳腺癌临床病理特点的回溯性分析[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2013,7(3):28-31.
- [11] 呼群,张嘉玲,苏乌云,等.年轻与中老年女性乳腺癌病理特征对照研究[J].内蒙古医学杂志,2011,43(3):294-297.
- [12] 吴晖,欧阳取长,曾亮.年轻女性乳腺癌临床特点及其预后分析[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(14):1104-1106.
- [13] 李四新,李尚富,易建莉.青年乳腺癌 68 例临床分析[J].医学临床研究,2010,27(5):936-937.
- [14] 李加生,王红岩,毕文海,等.青年乳腺癌 28 例临床病理分析[J].辽宁医学院学报,2008,29(3):235-236.
- [15] 殷文瑾,陆劲松,柳光宇,等.年轻乳腺癌(≤ 35 岁)患者死亡风险规律的分析[J].中国癌症杂志,2007,17(2):118-120.
- [16] 孙伟亮.青年乳腺癌 39 例预后分析[J].现代实用医学,2003,15(6):367-367,359.
- [17] 张江宇,魏凌云,陈文静,等.年轻与中老年乳腺癌患者临床病理特征比较[J].广东医学,2013,34(6):875-877.
- [18] 刘秀兰,陈世杰.41 例青年乳腺癌临床病理学特征分析[J].吉林医学,2012,33(1):50-52.
- [19] 杨澜,王磊,王旭芬.青年乳腺癌 60 例临床分析[J].实用临床医药杂志,2010,14(23):124-125.
- [20] 刘胜春,吴凯南.青年乳腺癌 282 例临床分析[J].重庆医学,2005,34(12):1789-1790.
- [21] 唐红,李五生,刘俊,等.青年与中老年妇女乳腺癌的对比分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2004,7(6):551-552.
- [22] 谢小红,陈英,张松卿.青年乳腺癌的临床和生物学特点分析[J].浙江临床医学,2004,6(11):980-981.
- [23] 王珂,赵祥生,秦建伟,等.年轻乳腺癌患者和中老年乳腺癌患者疾病特征的对照研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2003,24(11):1207-1208.
- [24] 高标,余建军,梁国良,等.青年乳腺癌 71 例的临床分析[J].中华普通外科杂志,2002,17(11):43-44.
- [25] 关志红.青年女性乳腺癌的病理研究[J].临床合理用药杂志,2013,6(17):113-114.
- [26] 黄冬凌,叶长生,姚广裕.106 例青年乳腺癌患者的临床病理分析[J].新医学,2013,44(3):162-165.
- [27] 吴婷.青年乳腺癌患者的临床病理特征分析(附 42 例报告)[J].医学理论与实践,2012,25(15):1899-1900.
- [28] 李金平,刘奇伦,吴立刚.不同年龄段乳腺癌临床病理特征分析[J].宁夏医学杂志,2007,29(7):590-592.
- [29] 杨成万,龙汉安,陶明珠,等.不同年龄乳腺癌的对比分析[J].四川医学,2003,24(5):452-453.
- [30] 田振因,胡杨.青年乳腺癌病理特点——附 60 例病例分析[J].实用肿瘤学杂志,2007,21(4):338-339,341.
- [31] 谭邦启,韦立春,庞恩桥.48 例青年乳腺癌淋巴结转移规律的临床分析[J].广西医学,2004,26(6):818-819.
- [32] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Globocan 2008: cancer incidence and mortality world wide[EB/OL]. (2010-01-05)[2012-01-05]. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.