

## · 讲座 ·

## 年轻乳腺癌的临床病理学特征与治疗策略

韦锦涛 黄文河 张国君

目前对年轻乳腺癌的定义尚未统一,文献报道中年龄的分界从 30~50 岁不等,其中以 35 岁及 40 岁作为分界值最为常见。在大型临床试验的数据分析中,一般采用 10 年为间隔对年龄进行分层,故此类资料一般以 40 岁来定义年轻乳腺癌,但在临床试验中若有采用 5 年为间隔进行分层分析,多提示  $\leq 35$  岁组的风险最高<sup>[1-2]</sup>。据估计,2012 年美国有 226 870 例新发浸润性乳腺癌患者,占新发癌症病例的 29%,约有 39 510 例死于乳腺癌<sup>[3]</sup>。根据美国监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology and end results, SEER)的数据显示,自 1999~2005 年乳腺癌发病率以每年 2% 的趋势下降后,2005~2008 年的发病率趋于相对稳定<sup>[4]</sup>。2008 年 35 岁以下女性乳腺癌病例数仅占 1.8%,死亡例数占 0.9%,并且乳腺癌是年轻女性最主要的癌症死因,约占 20~39 岁女性癌症患者死亡数的 23%<sup>[4]</sup>。肿瘤流行病学研究发现东方人群乳腺癌具有发病年龄早于西方人群的特征<sup>[5]</sup>。在美国,55~64 岁为乳腺癌的高发年龄<sup>[4]</sup>,这与中国情况不同,中国大陆女性 30 岁以后随着年龄增长乳腺癌的发病率逐渐上升,45~50 岁为中国女性乳腺癌的发病高峰<sup>[6]</sup>。已有越来越多的临床证据显示,确诊时年龄是乳腺癌复发转移和死亡的独立危险因素<sup>[7-8]</sup>。虽然普遍认为年轻乳腺癌更具侵袭性的生物学行为在疾病发展过程中起重要作用,但是,当单独分析这些因素时,却并未能充分解释其对预后的不良影响<sup>[7-8]</sup>。年轻乳腺癌在女性乳腺癌的比例低,但却更具侵

袭性且预后不良,因此,本文拟对年轻乳腺癌患者的临床病理学特征及治疗策略作一综述。

## 1 年轻乳腺癌患者的临床病理学特征

Sidoni 等<sup>[9]</sup>将 50 例年龄  $<40$  岁的浸润性乳腺癌患者与同期收治的随机入组的 50 例年龄  $>60$  岁的患者进行了分析,发现  $<40$  岁组与  $>60$  岁组比较,家族史阳性率更高(24% 比 17%),初潮年龄更早(12.5 岁比 13.5 岁),未生育比例更高(24% 比 7%),口服避孕药比例更高(29% 比 6.5%),浸润性癌中含有导管内成份的比例更高(54% 比 26%),而且在含有导管内成份的患者中,组织学 III 级的比例明显增高(83% 比 42%)。Xiong 等<sup>[10]</sup>将 185 例年龄  $\leq 30$  岁的乳腺癌患者与同期收治的 3250 例年龄  $>30$  岁的乳腺癌患者进行对照分析,发现  $\leq 30$  岁组的临床分期偏晚(仅 11% 为 I 期,44% 为局部晚期或 IV 期)。Gajdos 等<sup>[11]</sup>也将 101 例年龄  $\leq 36$  岁的乳腺癌患者与同期收治的 631 例年龄  $>36$  岁的乳腺癌患者进行分析,发现  $\leq 36$  岁组有家族史的患者患病率高(43% 比 31%,  $P=0.021$ ),有可触及包块的比例高(87% 比 55%,  $P<0.001$ ),可能与  $\leq 36$  岁组未常规接受钼靶检查有关,故未能及时发现早期病变。

一直以来,研究者们都在努力寻找能特异性提示年轻乳腺癌预后的生物学指标<sup>[12]</sup>,目前仍普遍认为年轻乳腺癌预后差与其具有侵袭性的生物学行为相关。多项研究表明,与非年轻乳腺癌患者相比,年轻乳腺癌患者的导管内癌比例少<sup>[13]</sup>,肿瘤组织学 III 级的比例高(62%~80%),ER、PR 阴性率高(33%~80%),HER-2 阳性率高(29%~44%)<sup>[11, 14-16]</sup>,三阴性乳腺癌比例高<sup>[17-19]</sup>,广泛导管内成份(extensive intraductal component, EIC)和淋巴管脉管癌栓的患者比例高,p53 突变率高<sup>[15]</sup>,乳腺癌易感基因 1/2(breast cancer susceptibility gene 1/2, BRCA1/2)突变者比例高(6%~9%)<sup>[20-22]</sup>。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.04.010

基金项目:973 计划资助项目(2011CB707705),国家自然科学基金资助项目(31271068),教育部留学回国人员科研基金资助项目(教外司留[2011]508号),博士生导师基金资助项目(20124402110003)

作者单位:515041 汕头大学医学院附属肿瘤医院乳腺中心  
汕头大学医学院肿瘤研究中心

通信作者:张国君,Email: guoj\_zhang@yahoo.com

综上所述,年轻乳腺癌似乎有着更具侵袭性的生物学行为,但这些因素却无法单独充分解释年轻患者的不良预后,年龄仍然是独立的预后因子<sup>[23-25]</sup>。丹麦乳腺癌协作组(Danish Breast Cancer Cooperative Group, DBCG)对 10 356 例确诊时年龄<50 岁的原发性乳腺癌患者进行了分析,发现即使对多因素的作用进行调整(如肿瘤大小、淋巴结状态及组织学分级等),仍未改变总的结果,确诊时年轻与显著的不良预后相关<sup>[1]</sup>。

## 2 年轻乳腺癌与 BRCA1/2 基因突变

BRCA1/2 基因是被广泛深入研究的乳腺癌遗传易感基因,为抑癌基因,其编码蛋白主要在 DNA 损伤修复时起同源重组修复作用。若发生 BRCA1/2 基因突变,则会导致遗传性的乳腺癌-卵巢癌综合征(HOBC syndrome),占乳腺癌患者的 5%~7%,而基因突变携带者乳腺癌或卵巢癌的终生患病风险为 50%~80% 和 30%~50%<sup>[26]</sup>。在携带 BRCA1 突变基因的乳腺癌患者中,80%~90% 为 ER 阴性,且多为 HER-2 阴性,发病高峰在 30~50 岁;而 BRCA2 突变携带者则无此病理学特点,且较少在 40~70 岁发病<sup>[27]</sup>。

在英国,约 3% 的乳腺癌患者可检测出 BRCA1/2 突变<sup>[28]</sup>;而年龄在 36 岁以下的患者突变率有所增高,约为 6%~9%<sup>[29-30]</sup>;多数有乳腺癌家族史的年轻患者并不携带突变基因。韩国学者 Son 等<sup>[31]</sup>在 KOHBRA 研究中选取了无乳腺癌及卵巢癌家族史且符合以下至少一个危险因素的患者:年龄≤40 岁、双侧乳腺癌、同时患有乳腺癌及卵巢癌、多器官癌变(包括乳腺),共 758 例(其中 17 例为男性乳腺癌)进行亚组分析,发现 BRCA1/2 基因突变率为 8.6%;在 625 例≤40 岁的患者中发现 BRCA1/2 基因突变率在不同年龄组间差异有统计学意义(<35 岁比≥35 岁:10.0%比 2.9%, $P=0.0007$ ),无家族性乳腺癌的患者 BRCA1/2 基因突变率升高,尤其是年龄<35 岁、双侧乳腺癌或同时罹患乳腺癌和卵巢癌这几个亚组的患者。国内学者 Zhang 等<sup>[32]</sup>分析了 409 例家族性乳腺癌患者的资料,发现 BRCA1/2 基因突变率为 10.5%,与国内其他研究类似,而在年龄亚组分析中,发现≤40 岁的患者 BRCA1/2 基因突变率高达 23%;BRCA2 基因突变率比 BRCA1 高(6.6%比 3.9%),与针对亚洲人口的类似研究一致,而高加

索人的 BRCA1 基因突变率比 BRCA2 高<sup>[33]</sup>,造成此差异的原因未明。

## 3 预后

年轻的乳腺癌患者保留乳房手术后即使联合放射治疗,局部复发率仍较非年轻乳腺癌患者高<sup>[34-38]</sup>,而在改良根治术治疗组并未观察到这一特点,确诊时年轻是保留乳房手术后局部复发的独立预后因素。局部复发可能对远处转移及总生存率有影响<sup>[36, 39]</sup>,确诊时年轻也可能是远处转移的不良预后因素<sup>[1, 23, 34, 40]</sup>,但需要更长时间的随访才能得到进一步的结论。确诊时年轻也是对侧乳腺癌的一个高危因素<sup>[41]</sup>。年轻乳腺癌患者的总生存率比非年轻乳腺癌差,在早期乳腺癌尤为明显<sup>[10, 25, 42-43]</sup>。

乳腺癌患者若携带 BRCA1/2 基因突变,对侧乳腺癌的发病风险明显升高,10 年发病风险约为 13%~40%<sup>[44-45]</sup>。Metcalf 等<sup>[46]</sup>随访了 846 例有家族成员携带 BRCA 突变且至少一例确诊乳腺癌的 I、II 期乳腺癌患者,中位随访 11.1 年(0.1~32.9 年),将患者分为<50 岁及>50 岁两组进行分析,发现对侧乳腺癌 5 年、10 年、15 年的累计发病风险分别为 14.2%比 8.6%、23.9%比 14.7%、37.6%比 16.8%;以乳腺癌确诊年龄<40 岁、41~50 岁、>50 岁为界对发生对侧乳腺癌的患者分组作进一步分析,发现确诊年龄>50 岁与<40 岁的患者比较,发生对侧乳腺癌的风险明显降低[相对危险度(RR)0.47,95%CI:0.47~0.82, $P<0.008$ ]。

## 4 治疗策略

### 4.1 局部控制

对于早期乳腺癌患者,手术治疗仍然是局部控制的有效手段,乳腺癌改良根治术和保留乳房手术加上腋窝淋巴结清扫是常用的术式。

NSABP B-06 试验将 1851 例 I、II 期乳腺癌患者随机分成 3 组,分别行乳腺癌改良根治术、保留乳房手术、保留乳房手术序贯放射治疗,中位随访 20 年,3 组的 OS、DFS 及无远处转移生存率(distant metastasis-free survival, DMFS)差异均无统计学意义<sup>[47]</sup>。早期乳腺癌试验协作组(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG)对 78 项随机研究的 42 000 例乳腺癌患者作了 meta 分析,结果表明乳腺癌改良根治术与保留乳房手



术两种术式间差异无统计学意义,若保留乳房手术后未联合放射治疗则 5 年局部复发风险升高<sup>[39]</sup>。美国国家癌症研究所将 237 例肿瘤直径 $\leq 5$  cm 的 I、II 期乳腺癌患者随机分成两组,分别行乳腺癌改良根治术和保留乳房手术序贯放射治疗,中位随访 18.4 年,两组间 OS、DFS 差异均无统计学意义<sup>[48]</sup>。但是,以上报道并未对年龄因素作亚组分析。

Milan I 试验<sup>[35]</sup>将 701 例肿瘤直径 $\leq 2$  cm 的乳腺癌患者随机分成两组,分别行乳腺癌改良根治术、保留乳房手术序贯放射治疗,中位随访 20 年,两组的 OS 差异无统计学意义。在行保留乳房手术的患者中,年龄 $\leq 45$  岁、46~60 岁、 $>60$  岁 3 组的局部复发率差异有统计学意义,但各亚组 OS 差异无统计学意义<sup>[35]</sup>。EORTC 10801 试验<sup>[49]</sup>将 868 例肿瘤直径 $\leq 2$  cm 的乳腺癌患者随机分成两组,分别行乳腺癌改良根治术、保留乳房手术,中位随访 13.4 年,两组的 10 年 OS 和 DMFS 差异无统计学意义;按年龄分成 $\leq 50$  岁、 $>50$  岁两组,两组的局部复发率和 DMFS 差异无统计学意义。Nixon 等<sup>[34]</sup>分析了 1398 例 I、II 期的患者资料,发现 35 岁以下患者具有更高的局部复发风险。de Bock 等<sup>[37]</sup>总结了 EORTC 10801、10854、10902 三项临床试验中的 3602 例乳腺癌患者的资料,结果发现,确诊年龄和保留乳房手术是局部单病灶复发的独立预测因素。Jeevan 等<sup>[50]</sup>回顾性分析了英国 2005 至 2008 年间 55 297 例行保留乳房手术的原发性乳腺癌患者资料,发现 20% 的患者需行再次手术,并且肿瘤含有 EIC 成份的患者再次手术的概率几乎上升 1 倍。

从上述国外大型临床试验及回顾分析的结果可以看出,早期乳腺癌患者行乳腺癌改良根治术与保留乳房手术联合放射治疗相比,其远处转移率及 OS 相似<sup>[51-52]</sup>,但保留乳房手术后的局部复发率较传统的改良根治术高,一般在 5~10 年的随访后可以观察出明显差异,而以年龄因素作亚组分析时,则有部分证据支持年轻患者的局部复发率及远处转移率较非年轻患者高。因此,确诊时年轻并不是保留乳房治疗的绝对禁忌证,而年轻患者往往有更强的保留乳房欲望,所以临床上需要结合患者意愿谨慎选择合适的患者,在术后辅以规范的放射治疗及全身性辅助治疗,注意长期随访。

## 4.2 全身治疗

**4.2.1 辅助化疗:** Kroman 等<sup>[1]</sup>对 10 356 名诊断时年龄 $<50$  岁的原发性乳腺癌患者进行了回顾性分析,把患者以 5 年为间隔分成 $<35$  岁、35~39 岁、40~44 岁、45~49 岁 4 组,发现未接受化疗的年轻患者与接受化疗者相比复发风险增高,化疗获益最明显的是 $<35$  岁组,未接受化疗与接受化疗的比值比(OR)为 2.2(95% CI: 1.6~2.9),即使以淋巴结阴性和肿瘤大小进行调整后仍有获益。EBCTCG 对 123 项临床试验中的 100 000 例乳腺癌患者的化疗方案进行了 meta 分析,虽然年龄因素并未对以蒽环类或紫杉醇类药物为基础的化疗方案显示出明显的比例风险降低,但因绝对风险降低而导致的预计寿命延长在年轻患者比年老患者要表现得更为明显<sup>[53]</sup>。Metcalf 等<sup>[46]</sup>发现化疗并未降低有家族成员携带 BRCA 突变的早期乳腺癌患者对侧乳腺癌的发病风险。

**4.2.2 辅助内分泌治疗:** 对于激素受体阳性的绝经前患者,他莫昔芬仍然是内分泌治疗的一线首选药物。目前的指南仍推荐单药他莫昔芬治疗 5 年,可以降低局部复发率<sup>[39]</sup>。但是,对于是否应用促黄体激素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH)拮抗剂仍存在一定争议<sup>[54-55]</sup>。Cuzick 等<sup>[56]</sup>对 16 个临床试验的 11 906 例激素受体阳性患者进行了 meta 分析,发现 LHRH 拮抗剂联合他莫昔芬治疗并未优于单药他莫昔芬[复发的风险比(HR)0.85,95% CI: 0.67~1.12];复发后病死率 HR 0.84,95% CI: 0.59~1.19],而以年龄因素行亚组分析时,则发现 $\leq 40$  岁组中使用化疗 $\pm$ 他莫昔芬的患者若联合 LHRH 拮抗剂,可使复发率降低 25.2% ( $P=0.01$ ),病死率下降 28.3% ( $P=0.01$ ),在 $>40$  岁组则复发率及病死率差异均无统计学意义;再进一步把年龄段细分,发现 $<35$  岁组的获益最大(HR 0.66),35~39 岁组也有获益(HR 0.77),而 40~44 岁、45~49 岁以及 $>50$  岁这 3 组则未见获益;但在使用化疗及他莫昔芬的患者,若联合 LHRH 拮抗剂则其复发率及病死率差异无统计学意义。一篇关于 LHRH 拮抗剂在早期乳腺癌辅助治疗中作用的 Cochrane 系统评价<sup>[57]</sup>,分析了 14 项随机试验共 13 000 多例绝经前的可手术乳腺癌患者资料,尚无足够证据去比较联合 LHRH 拮抗剂和他莫昔芬与单用他莫昔芬的效果,结果提示联合 LHRH 拮抗剂和他莫昔芬

可能优于单用 LHRH 拮抗剂或单用化疗,但其化疗方案已经过时,而联合 LHRH 拮抗剂与芳香化酶抑制剂、联合 LHRH 拮抗剂与他莫昔芬这两种方案对比的效果则尚无定论;联合 LHRH 拮抗剂加他莫昔芬加化疗与单纯化疗相比,有提高无复发生存率和 OS 的趋势,但没有足够的数据来评估 LHRH 拮抗剂加入到当前标准化疗联合他莫昔芬的效果。美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)支持安大略省癌症护理局(Cancer Care Ontario, CCO)指南中关于卵巢抑制在绝经前的早期乳腺癌治疗中的观点,即认为不应常规在系统治疗的基础上加用卵巢抑制或者使用卵巢抑制代替其他系统治疗,需要更充分的临床证据来评估卵巢抑制的作用。目前正在进行的有 ASTRRA 试验、PERCHE 试验、SOFT 试验及 TEXT 试验等<sup>[58]</sup>。Metcalf 等<sup>[46]</sup>分析了家族成员携带 BRCA 突变的早期乳腺癌患者其对侧乳腺癌发病风险的情况,结果显示:卵巢切除术可明显降低对侧乳腺癌的发病风险( $RR\ 0.48, 95\% CI: 0.27 \sim 0.82, P < 0.002$ );对乳腺癌确诊年龄进行亚组分析后发现,对于乳腺癌确诊年龄 $<50$ 岁的患者,卵巢切除术可明显降低对侧乳腺癌的发病风险( $RR\ 0.39, 95\% CI: 0.23 \sim 0.67, P < 0.0006$ );若保留双侧卵巢则对侧乳腺癌的15年累计发病风险达到58%,在这部分保留卵巢的患者中若有两个或以上一级亲属患有乳腺癌,则对侧乳腺癌的15年累计发病风险高达68%;但对于 $>50$ 岁的患者,卵巢切除术则并未降低发病风险;卵巢切除术仅对于 BRCA1 突变携带者可明显降低发病风险且差异有统计学意义( $P = 0.0006$ ),对 BRCA2 突变携带者虽可降低发病风险达51%,但差异无统计学意义( $P = 0.11$ );此研究还发现在调整了年龄及其他治疗因素后,他莫昔芬的应用并没有降低对侧乳腺癌的发病风险。而有3项研究则表明,他莫昔芬可降低携带 BRCA 基因突变的患者对侧乳腺癌的发病风险<sup>[59-62]</sup>。

## 5 结语

年轻乳腺癌患者的预后不良,而采取的治疗策略与其他年龄组的乳腺癌仍基本一致,目前的临床证据在个体化治疗方面给了临床医师一些启示,如更应谨慎选择保留乳房的患者、行保留乳房手术后应给予放射治疗及更密切随访、术后应积

极考虑辅助化疗、对乳腺癌家族史者应考虑行 BRCA1/2 基因检测等,但是如化疗方案应包含哪种药物、如何针对不同分子分型制定治疗方案、是否应采取更积极的预防性医学干预(对侧乳腺切除术、输卵管-卵巢切除术)等问题仍没有充分临床证据去证明。许多临床试验也开始针对年轻乳腺癌患者给,希望在不久的将来,针对年轻乳腺癌患者的治疗能达到既改善生存率又提高生活质量的目的。

【关键词】 乳腺肿瘤; 年龄因素; 预后; 治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

## 参考文献

- [1] Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study[J]. BMJ, 2000, 320(7233): 474-478.
- [2] Han W, Kang SY, Korean Breast Cancer Society. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(1): 193-200.
- [3] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [4] Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2009 (vintage 2009 populations), National Cancer Institute[EB/OL]. [2012-12-05]. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/).
- [5] Yang HJ, Yu XF, He XM, et al. Age interactions in breast cancer: an analysis of a 10-year multicentre study in China[J]. J Int Med Res, 2012, 40(3): 1130-1140.
- [6] 张保宁. 乳腺癌保乳手术的年龄与切缘[J/CD]. 中华普通外科学文献:电子版, 2009, 3(4): 265-266.
- [7] Oh JL, Bonnen M, Outlaw ED, et al. The impact of young age on locoregional recurrence after doxorubicin-based breast conservation therapy in patients 40 years old or younger: How young is "young"? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(5): 1345-1352.
- [8] Cancellaro G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer[J]. Ann Oncol, 2010, 21(10): 1974-1981.
- [9] Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, et al. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity[J]. Breast, 2003, 12(4): 247-250.
- [10] Xiong Q, Valero V, Kau V, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M. D. Anderson Cancer Center experience[J]. Cancer, 2001, 92(10): 2523-2528.
- [11] Gajdos C, Tartert PI, Bleiweiss IJ, et al. Stage 0 to stage III

- breast cancer in young women[J]. J Am Coll Surg, 2000, 190(5): 523-529.
- [12] Lin CH, Lu YS, Huang CS, et al. Prognostic molecular markers in women aged 35 years or younger with breast cancer: is there a difference from the older patients? [J]. J Clin Pathol, 2011, 64(9): 781-787.
- [13] Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma *in situ* [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2010, 2010(41): 139-141.
- [14] Jmor S, Al-Sayer H, Heys SD, et al. Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival[J]. J R Coll Surg Edinb, 2002, 47(5): 693-699.
- [15] Morrison DH, Rahardja D, King E, et al. Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer[J]. Br J Cancer, 2012, 107(2): 382-387.
- [16] Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(20): 3324-3330.
- [17] Carvalho FM, Bacchi LM, Santos PP, et al. Triple-negative breast carcinomas are a heterogeneous entity that differs between young and old patients[J]. Clinics (Sao Paulo), 2010, 65(10): 1033-1036.
- [18] Bacchi LM, Corpa M, Santos PP, et al. Estrogen receptor-positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: a pathological and immunohistochemical study[J]. Breast, 2010, 19(2): 137-141.
- [19] Anders CK, Fan C, Parker JS, et al. Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(1): e18-20.
- [20] Karlsson P, Cole BF, Price KN, et al. The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(15): 2019-2026.
- [21] Chen W, Pan K, Ouyang T, et al. BRCA1 germline mutations and tumor characteristics in Chinese women with familial or early-onset breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 117(1): 55-60.
- [22] Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging[J]. Am J Surg, 2009, 198(4): 538-543.
- [23] Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(6): 1688-1697.
- [24] Bharat A, Aft RL, Gao F, et al. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women ( $\leq 40$  years) with breast cancer[J]. J Surg Oncol, 2009, 100(3): 248-251.
- [25] Roder DM, de Silva P, Zorbas HM, et al. Age effects on survival from early breast cancer in clinical settings in Australia [J]. ANZ J Surg, 2012, 82(7/8): 524-528.
- [26] Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers[J]. N Engl J Med, 2008, 359(20): 2143-2153.
- [27] Armes JE, Trute L, White D, et al. Distinct molecular pathogenesis of early-onset breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a population-based study [J]. Cancer Res, 1999, 59(8): 2011-2017.
- [28] No authors listed. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group [J]. Br J Cancer, 2000, 83(10): 1301-1308.
- [29] Malone KE, Daling JR, Neal C, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases[J]. Cancer, 2000, 88(6): 1393-1402.
- [30] Peto J, Collins N, Barfoot R, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(11): 943-949.
- [31] Son BH, Ahn SH, Kim SW, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in non-familial breast cancer patients with high risks in Korea: the Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBCRA) Study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 133(3): 1143-1152.
- [32] Zhang J, Pei R, Pang Z, et al. Prevalence and characterization of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Chinese women with familial breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(2): 421-428.
- [33] Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(11): 1329-1333.
- [34] Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(5): 888-894.
- [35] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 347(16): 1227-1232.
- [36] Arriagada R, Lê MG, Guinebreière JM, et al. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients [J]. Ann Oncol, 2003, 14(11): 1617-1622.
- [37] de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, et al. Isolated locoregional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(3): 351-356.
- [38] Hunt KK, Ballman KV, McCall LM, et al. Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results of the ACOSOG Z0010 trial[J]. Ann Surg, 2012, 256(3): 428-436.
- [39] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer



- on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2087-2106.
- [40] Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009[J]. *JAMA*, 2013, 309(8): 800-805.
- [41] Rubino C, Arriagada R, Delaloge S, et al. Relation of risk of contralateral breast cancer to the interval since the first primary tumour[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(1): 213-219.
- [42] Ahn SH, Son BH, Kim SW, et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea--a report from the Korean Breast Cancer Society [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(17): 2360-2368.
- [43] 陈永胜, 朱健, 张永辉, 等. 启东市 2001~2007 年女性乳腺癌患者的生存率分析[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2011, 5(1): 12-17.
- [44] Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(5): 867-876.
- [45] Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 5887-5892.
- [46] Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(9): 1384-1392.
- [47] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(16): 1233-1241.
- [48] Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial[J]. *Cancer*, 2003, 98(4): 697-702.
- [49] van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(14): 1143-1150.
- [50] Jeevan R, Cromwell DA, Trivella M, et al. Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics [J]. *BMJ*, 2012, 345: e4505.
- [51] 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.
- [52] Recht A, Solin LJ. Breast-conserving surgery and radiotherapy in early-stage breast cancer: the importance of local control [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2011, 21(1): 3-9.
- [53] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials[J]. *Lancet*, 2012, 379(9814): 432-444.
- [54] De Vos FY, van Laarhoven HW, Laven JS, et al. Menopausal status and adjuvant hormonal therapy for breast cancer patients: a practical guideline[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 84(2): 252-260.
- [55] Del Mastro L, Levaggi A, Giraudi S, et al. Luteinising hormone releasing hormone agonists (LH-RHa) in premenopausal early breast cancer patients: current role and future perspectives[J]. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37(3): 208-211.
- [56] Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet*, 2013, 381(9880): 1827-1834.
- [57] Sharma R, Hamilton A, Beith J, et al. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (4): CD004562.
- [58] Griggs JJ, Somerfield MR, Anderson H, et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the cancer care Ontario practice guideline on adjuvant ovarian ablation in the treatment of premenopausal women with early-stage invasive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(29): 3939-3942.
- [59] Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment [J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(1): R8-R17.
- [60] Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(16): 2437-2443.
- [61] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- [62] Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(9): 2281-2284.

(收稿日期: 2013-03-11)

(本文编辑: 罗承丽)