

## · 专家论坛 ·

## 年轻乳腺癌高危易患人群的处理策略

张晓辉 孙强

乳腺癌是美国妇女中最常见的非皮肤恶性肿瘤,致死人数排第2位<sup>[1]</sup>。在发达国家乳腺癌患者中,小于40岁被诊断为乳腺癌的年轻患者大约占7%<sup>[2-3]</sup>。乳腺癌发病年龄提前可能伴随着更加恶性的生物学行为和更差的预后,同时年轻患者有着更长的复发窗口期,其对生存更加渴望,对诸如生育、性生活、骨健康等生活质量要求更高,因此年轻乳腺癌一直是癌症治疗的难点和研究热点。目前关于年轻乳腺癌患者分子分型、诊断及治疗的研究很多,却很少有人关注年轻高风险的未患癌人群的预防策略,本文拟对这一人群的鉴别、基因、影像学检查以及预防策略进行归纳。

### 1 如何定义年轻乳腺癌高危易患人群

目前大多数学者将40岁以下发生的乳腺癌定义为年轻乳腺癌<sup>[2-3]</sup>。导致乳腺癌的高危因素很多,主要可概括为非遗传因素和遗传因素。非遗传因素包括出生体重、生长速度以及后天获得的身高、长期动物性脂肪摄入、长期口服避孕药、月经初潮早、第一次足月妊娠年龄晚、哺乳喂养、低体重指数、年轻时的胸部斗篷野放射治疗史、致密乳腺以及既往不典型增生病史等<sup>[4-5]</sup>。Whilst twin 研究估计约27%的乳腺癌与遗传因素有关<sup>[6]</sup>。近年有文献报道5%~10%乳腺癌存在较强的遗传因素,4%~5%存在可检测到的常染色体的基因突变,如BRCA、P53、STK11、PTEN、CDH1等<sup>[7]</sup>。一般认为在40岁以下具有以上乳腺癌高危因素的人群,即年轻乳腺癌高危易患人群。

### 2 乳腺癌风险预测模型对年轻高危人群的作用

年轻乳腺癌由于自身不够重视以及乳腺致密等诸多因素,临床漏诊率较老年乳腺癌显著增高。

目前的筛查策略尚不支持对40岁以下人群进行普遍筛查。因此,通过乳腺癌风险预测模型来确定年轻乳腺癌高危易患人群,进行重点监测就显得尤其重要。乳腺癌风险预测模型能够把乳腺癌相关的诸多危险因素进行加权组合,从而预测乳腺癌发病风险的高低,预测基因突变风险的高低,以及判断是否需要更加密切的随访观察,对于确认年轻乳腺癌高危易患人群和重点筛查是非常有帮助的。目前乳腺癌风险预测模型主要包括一般风险模型如Gail模型、PUMCH模型,侧重于家族史的Claus模型,侧重于是否存在基因突变的BRCAPRO、BOADICEA、IBIS模型等<sup>[8]</sup>。其中Gail模型主要侧重于年龄、初潮年龄、首次生育时间、既往乳腺活组织检查史以及一级亲属患乳腺癌病史等,预测准确性在60%~63%。而Claus模型包括了年龄、患乳腺癌一级/二级亲属数量、发病年龄等,侧重于评估具有乳腺癌家族史的女性的发病风险。BRCAPRO模型以基因突变频次、外显率、家族中一、二级亲属患乳腺癌年龄以及亲属是否患癌等指标,采用Bayes定理评估BRCA1/2基因突变风险。Fischer等<sup>[9]</sup>在2013年对BRCAPRO、BOADICEA、IBIS、Claus四个模型预测BRCA基因突变的准确性进行了评估,工作曲线下面积(area under curve, AUC)方法显示BRCAPRO和BOADICEA模型具有最高的预测准确性(AUC分别为0.80和0.79)。

### 3 基因检测

基因检测也是确定年轻乳腺癌高危易患人群的有效途径。对于临床可疑或者风险评估模型得分高的年轻人群,应该进行基因检测。NCCN推荐如下年轻人群应进行基因检测:有家族成员存在乳腺癌相关的基因突变,有家族成员存在两个以上乳腺原发癌,父系或母系的一方存在两个以上乳腺原发癌患者,一个以上卵巢癌患者,一二级亲属患乳腺癌年龄小于45岁的,一个以上的亲属

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.03.002

作者单位:100032 北京,中国医学科学院协和医科大学北京协和医院乳腺外科

通信作者:孙强,Email: sunq@medmail.com.cn

存在乳腺癌伴发一个以上其他癌的,如同时伴有甲状腺癌、弥漫性胃癌、子宫内膜癌、男性乳腺癌<sup>[10]</sup>。另有人提出,德系犹太人乳腺癌患者中基因突变发病率高达40%,任何家庭成员患乳腺癌或卵巢癌,均应检测<sup>[11]</sup>。

目前已知的与乳腺癌发病年轻化有关的遗传疾病包括BRCA突变导致的遗传性乳腺癌卵巢癌综合征,TP53突变导致的Li-Fraumeni综合征,STK11突变导致的Peutz-Jeghers综合征,PTEN突变导致的Cowden综合征,CDH1突变导致的遗传性弥漫性胃癌综合征等<sup>[12]</sup>。

基因检测有利于发现存在基因突变的年轻高危人群并进行早期监测和干预。值得注意的是,有10%左右的乳腺癌有家族聚集的趋势,但其中部分人群已知的目的基因检测阴性。因此对于基因检测阴性的年轻人群,如果有家族聚集的趋势,仍然属于高危人群。

#### 4 年轻高危易患人群的筛查策略

目前还没有对年轻人群进行乳腺癌普遍筛查的证据,但对于已经确认的年轻乳腺癌高危易患人群,要进行密切的监测。监测的主要手段包括钼靶X线和MRI。

美国放射学院(American College of Radiology, ACR)对于无症状的40岁以下的高危年轻女性的钼靶X线筛查建议为:存在BRCA1、BRCA2基因突变的人群,在25~30岁之间开始每年的钼靶X线筛查,但不能早于25岁;未检测但一级亲属已知BRCA突变的人群,在25~30岁之间开始每年的钼靶X线筛查,但不能早于25岁;乳腺癌风险模型计算出一生患癌概率大于20%的患者,在25~30岁之间开始每年的钼靶X线筛查,但不能早于25岁,或最年轻的一级亲属患癌的时间减去10年,以迟者为准;在10~30岁之间接受胸部斗篷野放射治疗的人群,在放射治疗结束8年后开始每年的钼靶X线筛查,但是不能早于25岁;活组织检查证明的小叶新生物、非典型增生、导管原位癌、浸润性癌或者卵巢癌,从诊断之日起每年钼靶X线筛查,不计年龄<sup>[13-14]</sup>。对于钼靶X线显示致密乳腺的人群,Weigert等<sup>[15]</sup>报道加做超声筛查可以提高乳腺癌检出率,沈松杰等<sup>[16]</sup>也提出超声对于乳腺相对致密的中国女性存在一定的优势。

ACR和乳腺影像学会(Society of Breast Imaging, SBI)都建议对于终生患癌风险大于一定值的年轻人群,加做MRI筛查,这个数字被定义为20%,对于患癌风险在15%~20%的人群,如果存在小叶新生物或者不典型增生等病史的条件下,可以考虑加做MRI筛查,但不建议对风险小于15%的患者进行MRI筛查<sup>[17]</sup>。

NCCN则指出对于BRCA突变、一级亲属BRCA突变但本人未检测,或基于家族史的风险模型提示终生患癌风险大于20%、10~30岁胸部放射治疗史的人群建议加做MRI筛查;而对于患癌风险在15%~20%的人群,或存在小叶新生物或者不典型增生等病史的人群,是否行MRI检测证据不足,同样对于风险小于15%者不建议行MRI检查<sup>[18]</sup>。

#### 5 年轻高危易患人群的化学预防

化学预防主要是指通过给予特定人群化学药物的方法,使乳腺癌的发病率降低。对于已经明确的年轻乳腺癌高危易患人群,可以考虑进行化学预防。

年轻乳腺癌高危易患人群的化学预防主要是指选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)他莫昔芬。美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组报告他莫昔芬20 mg/d剂量口服5年较安慰剂使乳腺癌高危人群浸润性乳腺癌风险下降49%<sup>[19-20]</sup>。欧洲国际乳腺癌干预研究则报告他莫昔芬口服5年使乳腺癌高危人群ER(+)乳腺癌风险下降31%<sup>[19-20]</sup>。

另外对于卵巢切除或功能早衰的高危年轻女性,雌激素主要由外周组织的雄激素经芳香化酶转化而成,可参考绝经后女性使用芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)进行化学预防。Goss等<sup>[21]</sup>报告依西美坦口服35个月可使浸润性乳腺癌风险下降65%。Cuzick等<sup>[22]</sup>报道阿那曲唑预防高危绝经后人群乳腺癌的国际乳腺癌干预研究结果显示,阿那曲唑组乳腺癌风险下降了53%。

任何药物都存在一定不良反应,他莫昔芬主要不良反应包括子宫内膜癌以及血栓栓塞事件,芳香化酶抑制剂则导致骨质疏松。Fagerlin等<sup>[23]</sup>指出在事先知晓不良反应的情况下,50%女性拒绝服用他莫昔芬进行乳腺癌的预防。

## 6 双侧乳房预防性切除和重建

与老年时才被确认的乳腺癌高危易患人群不同,年轻乳腺癌高危易患人群因为预期寿命较长,在有生之年发生乳腺癌的概率较老年人明显增高。因此对于一侧已患乳腺癌的年轻高危患者,对侧乳房预防性切除是可以考虑的<sup>[24-25]</sup>。本文主要关注年轻高危人群的双侧乳房预防性切除。对年轻高危患者进行预防性的双侧乳腺切除,能够减少其后大半生中90%以上的乳腺癌患病风险,不再需要影像学监测,同时减少高危患者的心理焦虑,同时双侧乳腺切除也为乳房重建提供了更多的选择<sup>[26-27]</sup>。NCCN委员会支持对于高度诱发乳腺癌的基因突变(如BRCA1和BRCA2突变、Cowden's综合征、Li-Fraumeni综合征、Peutz-Jeghers综合征)以及显著的乳腺癌家族史患者,考虑预防性乳房切除,对于小叶原位癌患者预防性乳房切除可以作为一个选择但不推荐,30岁以前进行过胸部放射治疗的患者是否行预防性切除目前尚无证据<sup>[28]</sup>。由于乳腺作为女性美学器官的特殊性,和存在切除后外形改变,乳房再造的并发症以及再造效果不能符合预期等情况,基于患者意愿的个体化治疗是非常必要的。在进行全面的风险评估和充分告知手术利弊后,让患者自己做决定是一个临床上比较提倡的做法。

## 7 结语

综上所述,本文从年轻乳腺癌高危易患人群的确证、风险模型、基因检测、筛查、化学预防以及手术预防等不同角度,详述了年轻乳腺癌高危易患人群的处理策略。对于此类人群,及早确认,定期监测,及早预防,才能有最大的临床获益。

【关键词】 乳腺肿瘤; 年轻人

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

## 参 考 文 献

- [1] Desantis C, Ma J, Bryan L, et al. Breast cancer statistics, 2013 [EB/OL]. [2014-02-10]. <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/breast-cancer-facts-figures>.
- [2] Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1)[J]. *Breast*, 2014, 23(3):209-220.
- [3] Anders CK, Johnson R, Litton J, et al. Breast cancer before age 40 years[J]. *Semin Oncol*, 2009, 36(3):237-249.
- [4] Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women[J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(Suppl 1):S2-8.
- [5] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(11):1141-1151.
- [6] Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer[J]. *Nat Genet*, 2000, 26(4):411-414.
- [7] Lalloo F, Evans DG. Familial breast cancer [J]. *Clin Genet*, 2012, 82(2):105-114.
- [8] Ready K, Litton JK, Arun BK. Clinical application of breast cancer risk assessment models[J]. *Future Oncol*, 2010, 6(3):355-365.
- [9] Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, et al. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium[J]. *J Med Genet*, 2013, 50(6):360-367.
- [10] National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, v. 4. 2013 [EB/OL]. [2013-12-20]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf).
- [11] Warner E, Foulkes W, Goodwin P, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(14):1241-1247.
- [12] Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors [J]. *J Genet Couns*, 2012, 21(2):151-161.
- [13] Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer [J]. *J Am Coll Radiol*, 2010, 7(1):18-27.
- [14] American College of Radiology. ACR practice guidelines for the performance of screening and diagnostic mammography, revised 2013 [EB/OL]. [2013-08-09]. [http://www.acr.org/~~/media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Screening\\_Mammography.pdf](http://www.acr.org/~~/media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Screening_Mammography.pdf).
- [15] Weigert J, Steenbergen S. The connecticut experiment; the role of ultrasound in the screening of women with dense breasts [J]. *Breast J*, 2012, 18(6):517-522.
- [16] 沈松杰,孙强,徐雅莉,等. 乳腺癌常用早期诊断方法的比较研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(11):877-880.
- [17] American College of Radiology. ACR practice guideline for performing and interpreting magnetic resonance imaging (MRI), revised 2013 [EB/OL]. [2013-08-09]. [http://www.acr.org/~~/media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Screening\\_MRI.pdf](http://www.acr.org/~~/media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Screening_MRI.pdf).

- www. acr. org/~/media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/MRI. pdf.
- [18] National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. v. 2. 2013 [EB/OL]. [2013-12-20]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast-screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf).
- [19] Steward WP, Brown K. Cancer chemoprevention: a rapidly evolving field [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(1):1-7.
- [20] Nazarali SA, Narod SA. Tamoxifen for women at high risk of breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2014, 6:29-36.
- [21] Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(25):2381-2391.
- [22] Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9922):1041-1048.
- [23] Fagerlin A, Dillard AJ, Smith DM, et al. Women's interest in taking tamoxifen and raloxifene for breast cancer prevention: response to a tailored decision aid [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(3):681-688.
- [24] McLaughlin CC, Lillquist PP, Edge SB. Surveillance of prophylactic mastectomy: trends in use from 1995 through 2005 [J]. *Cancer*, 2009, 115(23):5404-5412.
- [25] Soran A, Kamali Polat A, Johnson R, et al. Increasing trend of contralateral prophylactic mastectomy: What are the factors behind this phenomenon? [J]. *Surgeon*, 2014, doi: 10.1016/j.surge.2014.02.005.
- [26] Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(8):2029-2035.
- [27] Pilgrim S, Pain S. Bilateral risk-reducing mastectomy is the safest strategy in BRCA1 carriers[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(6):670-672.
- [28] Bevers TB, Armstrong DK, Arun B, et al. Breast cancer risk reduction [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(10):1112-1146.

(收稿日期:2014-03-12)

(本文编辑:刘军兰)

张晚辉,孙强. 年轻乳腺癌高危易患人群的处理策略[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2014,8(3):161-164.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
1915  
中华医学会