

• 乳腺癌研究与治疗 •

25岁以下极年轻乳腺癌研究进展

马霏雯 综述 徐兵河 审校

摘要 年轻乳腺癌较老年乳腺癌侵袭性更强,预后更差,但年龄界限并不清晰,年龄作为预后因素是否为连续性变量仍需论证。其中年轻妊娠相关性乳腺癌患者具有特殊的临床及预后特征。本文将25岁及以下乳腺癌定义为极年轻乳腺癌(very young breast cancer, VYBC),对其遗传学因素、临床病理特征、预后、治疗以及妊娠相关性乳腺癌等进行综述,以期为更佳治疗选择提供帮助。

关键词 乳腺癌 年轻 免疫组织化学 预后 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.13.292

Progress on breast cancer research in patients aged 25 years and younger

Aiwen MA, Binghe XU

Correspondence to: Binghe XU; E-mail: xubinghe@csc.org.cn

National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Breast cancer in younger patients exhibits stronger invasiveness and poorer outcomes compared with that in elders. Cut-off for young age remains unclear, and its basis as prognostic factor representing a continuous variable requires further investigation. Pregnancy-associated breast cancer in young patients also possesses unique biological features. In this review, we define breast cancer diagnosed in patients below 25 years old as very young breast cancer and summarize recent studies based on genetic factors, clinicopathology, prognostic characteristics, and pregnancy-associated breast cancer to assist in management of very young breast cancer patients.

Keywords: breast cancer, young age, immunohistochemistry, prognosis, therapy

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤^[1]。与西方国家相比,中国乳腺癌发病率和死亡率均呈上升趋势,且发病更年轻化^[2]。年轻乳腺癌具有更强的侵袭性和更差的预后。年轻乳腺癌多定义为确诊年龄在35或40岁以下的乳腺癌,但肿瘤生物学行为随着人体内分泌、微环境调控而变化,年龄作为预后因素是否为连续性变量仍需论证。本文将25岁及以下乳腺癌定义为极年轻乳腺癌(very young breast cancer, VYBC),其显示出特有的临床病理表现,但极年轻乳腺癌发病率过低,每个中心的样本量较少,单一研究结论可信度较低。目前缺乏针对极年轻乳腺癌的综述,且治疗指南仍参照年长者制定,为更好地对治疗决策提供帮助,现对25岁及以下极年轻乳腺癌研究进展进行综述。

1 年轻乳腺癌相关的遗传学因素

25岁是青春期后的第一个时间节点,也是非上皮来源肿瘤为主向上皮来源肿瘤为主转化的重要年龄点,因此25岁以下发病的乳腺癌更可能与基因及危险因素暴露相关^[3]。

遗传性乳腺癌患者占乳腺癌总人数的5%~10%,多为携带常染色体显性遗传的BRCA1/2基因。因限于诊断条件,具有乳腺癌或卵巢癌阳性家族史可作为对携带此基因的提示。Dimitrakakis等^[3]对28例25岁以下乳腺癌患者中的12例进行BRCA1/2基因检测,发现25%均携带此基因,但其阳性家族史的比例并未与绝经前妇女有显著性差异。针对年轻乳腺癌体细胞突变的研究较少,主要集中于TP53和PIK3CA基因,且PIK3CA突变率基本与年长者一致^[4]。在对于其他与年轻乳腺癌相关基因的探索中,Azim等^[5]利用两个独立数据库(分别含1188和2334例患者)对早期报道的近50个候选基因进行荟萃分析,发现年轻患者(年龄≤40岁)的BRCA-1突变型、乳腺干细胞、管腔祖细胞的基因集高表达,以及核因子κB受体活化因子配体(RANKL)和c-kit亦高表达。其中,BRCA-1突变型、管腔祖细胞基因及c-kit基因的高表达解释了年轻乳腺癌更易表现为基底细胞型。而RANKL基因不仅能刺激破骨细胞生成,还是孕激素受体调节基因,在乳腺癌从生成到转移的全过程中都起到重要作用,对BRCA-1突变型细胞株进行

RANKL的阻断可以抑制肿瘤的生成^[6]。

2 极年轻乳腺癌生物学特征及预后

2.1 临床特征

目前共有9个单中心对25岁以下极年轻乳腺癌患者进行了研究报道(表1),多数研究患者<50例,占有乳腺癌比例0.13%~1.17%^[3,7-14]。与老年乳腺癌相比,年轻乳腺癌更具有侵袭性,肿瘤体积较大,患者的肿瘤中位大小均≥20 mm,发展中国家相对更大。可能的原因除肿瘤侵袭性强而增长迅速外,也是因无法早期发现肿瘤,从症状出现到确诊的中位延迟期为1~7.5个月。其中,Kothari等^[10]报道的13例患者虽中位诊断延

迟期仅4周,但肿瘤体积随着诊断延迟期增加有增大的趋势(T1、T2、T3的中位诊断延迟期分别为3.0、7.0、14.5周)。极年轻乳腺癌的早期诊断十分具有挑战性,年轻女性多有不特异的乳房肿块,且与老年女性相比,其体格检查和乳腺影像学的准确性更低。有大型研究认为,25岁以下女性进行针吸细胞学(FNAC)或组织芯片活检(CB)应该慎重^[15],建议仅将体格检查和/或影像学可疑的患者作为FNAC/CB的对象,减少患者的痛苦并减轻经济压力。因而,除了对于基因易感性的年轻女性外,25岁以下女性的FNAC/CB并不包含在标准的乳腺癌诊疗常规中。

表1 25岁以下乳腺癌病例系列汇总

Table 1 Case series of breast cancer patients aged 25 years and younger

Item	Reference ^[11]	Reference ^[10]	Reference ^[7]	Reference ^[3]	Reference ^[13]	Reference ^[8]	Reference ^[14]	Reference ^[12]	Reference ^[9]
Country	France	Britain	Tunisia	Greece	China	Iran	China	China	Brazil
Number of cases	13	15	25	28	54	55	77	94	149
Incidence (%)	0.13	NS	0.50	NS	0.48	1.17	NS	0.50	0.40
Duration of study (year)	29	26	21	13	26	33	15)	16	7
Diagnostic delay (month)	6.6	1.0	7.5	NS	4.0	NS	6.5	NS	NS
Family history of breast and/ or ovarian cancer (%)	23	13	16	NS	0	2	4	11	11 (2/18)
Pregnancy or lactation (%)	8	NS	4	NS	22	10	5	NS	0
Mean/ median size (mm)	29	20	39	NS	NS	57	NS	NS	27
Grade III (%)	54	69	44	75	NS	7 (1/14)	NS	31	46
IDC (%)	92	87	84	79	85	94	83	86	84
Node involvement (%)	23	33	50	50	NS	63	NS	41	62 (37/60)
ER positive (%)	62	62	52	50	30	42	43	60	59
PR positive (%)	62	NS	52	43	36	40	42	60	NS
HER-2 amplification (%)	33 (1/3)	18	35	11	22	13 (1/8)	23	22	32
TNBC (%)	NS	NS	30	NS	NS	20	31	29	16
Mastectomy (%)	NS	62	62	36	61	NS	64	52	67
BCS (%)	NS	31	29	64	35	NS	36	48	27
5-year OS (%)	91	70	85	35	56	NS	73	90	NS

2.2 病理特征及分子分型

极年轻乳腺癌的病理类型以浸润性导管癌为主(79%~92%),组织学分级Ⅲ级(GⅢ)比例高(44%~75%),淋巴结阳性比例大(23%~63%),易有脉管侵犯,ER阳性低(30%~62%),过表达HER-2(11%~35%)及异常p53表达^[3,7-14]。唯一GⅢ比例偏低的报道也未见低级别肿瘤(I级为0,Ⅱ级92.9%,Ⅲ级7.1%)^[8]。Luminal A及Luminal B亚型的比例,在不同研究中有较大区别,可能因亚型的定义有细微区别,且Ki-67在不同实验室间存在差异的原因。不同亚型之间的肿瘤行为存在区别,Wang等^[12]发现三阴性乳腺癌和HER-2过表达型肿瘤的T分期及N分期均高于Luminal A型。虽然35岁或40岁以下年轻乳

腺癌与年老患者的病理学特征具有显著性差异,但对于26~35岁年龄组与25岁以下年龄组是否有显著性差异,尚存在争议。Cancello等^[16]将35岁以下分为:25岁以下、25~29岁及30~34岁年龄组,分别为22、123、352例,结论显示三组间组织学分级具有显著性差异($P=0.01$),Ⅲ级比例分别为81.8%、66.7%、56.5%,但三阴性乳腺癌和HER-2过表达型比例在三组间并无显著性差异。Kothari等^[10]对仅纳入的15例25岁以下乳腺癌与同中心同时期的26~35岁118例乳腺癌进行比较,未发现Ⅲ级、ER、HER-2表达或淋巴结转移存在显著性差异。

2.3 预后影响因素

诸多文献已提示年龄是乳腺癌的独立危险因

素^[5,17-18],35 岁以下乳腺癌较年老患者有着较低的生存率和较高的局部及远处转移率,但 25 岁以下年龄患者的预后是否更差仍有争议。Kothari 等^[10]将有随访的 13 例 25 岁以下年龄组与 26~35 岁年龄组患者按肿瘤大小、期别及淋巴结转移进行 1:3 配对后,发现两组生存无显著性差异。Cancello 等^[16]将年龄作为连续变量或将 35 岁以下患者再细分为三个年龄亚组,均未见生存差异。但因上述两项研究纳入病例数过少,诊断效能有限。一项其他年龄组的大型系列研究^[17]提示发现,在激素受体阳性或未知的患者中,乳腺癌患者 30 岁以下年龄组较 30~34 岁年龄组生存结局更差,死亡的风险随年龄的减小每年增加 5%,但在激素受体阴性的患者中并未发现此趋势。这与在其他年轻人群中的研究结果相符^[19]。

因此对于年龄相关乳腺癌预后特征,尚需探索其深层的原因。除激素受体外,分析结果显示诊断延迟 >3 个月及淋巴结转移是影响 25 岁以下乳腺癌患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的独立预后因素^[13-14]。虽然过度延迟(时间>1 年)与预后不良相关,但 Kothari 等^[10]未发现以 3 个月为界限的诊断延迟与预后有显著相关性。另外,基因标记物的检测在年龄相关性的预后诊断中也具有价值^[5],近期一项基于乳腺癌 70-基因检测的Ⅲ期临床试验显示,35 岁以下患者基因分析结果中的高危比例高于其他年龄组,而临床与基因分析均为高危患者,预后最差^[20],此结果对极年轻乳腺癌也具有提示意义。

3 妊娠相关性乳腺癌

妊娠相关性乳腺癌(pregnancy associated breast cancer, PABC)是年轻乳腺癌中特有的类型,中国一项研究显示,该中心全部 25 岁以下乳腺癌患者比例高达 22%^[13],成为不可忽视的群体,且该比例可能因中国全面开放“二胎”政策进一步提高。以往研究显示 PABC 在肿瘤大小、淋巴结转移枚数、疾病分期方面均高于非妊娠相关性乳腺癌,且 ER、PR 阴性比例更高^[21],但预后结论不一。近期的一项荟萃分析^[22]纳入了 1969 年至 2015 年间的病例对照或队列研究,结论是 PABC 相比非妊娠患者死亡率升高,风险比(hazard ratio, HR)为 1.46(95%CI 为 1.17~1.82)。但该分析纳入的各个研究存在偏倚,包括妊娠相关性乳腺癌时间界定的不同,部分研究样本量偏小,各研究治疗方式和随访时间也均有区别。该研究亚组分析显示,产后诊断为乳腺癌的患者预后不良,这与另一项荟萃分析结论一致^[23]。尤其对于产后 1 年内确诊的乳腺癌患者,预后更差。其原因可能是产后 4~6 个月乳房从哺乳状态向哺乳前状态转变的过程,期间的微环境包含多种具有促进肿瘤扩散作用的因

子^[24]。而单独针对妊娠期确诊的乳腺癌,队列/病例对照研究均显示生存无显著性差异^[25-26]。提示妊娠期和哺乳期的生物学特征有所区别,应分开评估。妊娠期确诊为乳腺癌的患者与相同分期乳腺癌比较,预后可能较好,但需警惕妊娠期乳腺癌因易延误治疗而进展。

4 治疗选择

年轻乳腺癌患者的治疗具有挑战性。一方面,其肿瘤具有诸多预后不良的生物学特性;另一方面,治疗需考虑年轻患者特有的生存质量问题,如生育保留、身体形象、性生活障碍等。医生需权衡各种治疗方式的利弊,以提供一个有质量的健康保障。由于 25 岁以下乳腺癌患者数据极少,目前文献多讨论 35 岁以下乳腺癌治疗决策。简要总结如下:1)手术治疗:年轻乳腺癌选择乳房全切术还是保乳术仍存有争议。保乳术可减少由于形体改变造成的术后心理压力;但根据 13 届 St. Gallen 国际专家共识,对于 35 岁以下乳腺癌患者选择保乳治疗应该谨慎,因其有可能增加复发的危险,尽管一项针对 35 岁以下纳入 1 381 例患者、随访期 11 年的研究依然未发现选择保乳术或全切术对预后产生显著性差异^[27]。2)内分泌治疗:激素受体阳性的患者中 35 岁以下年龄组较年老组有更高的复发风险,研究结果表明,35 岁以下、激素受体阳性的年轻乳腺癌患者可以从卵巢功能抑制剂联合芳香化酶抑制剂的辅助治疗中获益更多^[28]。3)辅助化疗:年龄本身即为乳腺癌高危因素,Cardoso 等^[20]研究发现,对于临床高危患者(34%确诊年龄≤50 岁、48%为淋巴结阳性、93%组织学分级Ⅱ~Ⅲ级),即使基因检测为低危,辅助化疗仍能带来生存获益的趋势,意向性治疗人群的 5 年无病生存率(DFS)提高 2.8%,5 年 OS 率提高 1.4%。

5 结语

年轻乳腺癌患者的临床病理及预后特征与老年患者有显著区别,但提出极年轻乳腺癌概念是否有必要仍存在争议。目前最大的限制是 25 岁以下年龄组的样本量极小,致使小概率的事件可产生较大影响;同时为了收集样本通常观察年限较长,期间存在检测技术革新、治疗方式改变等差异,产生异质性,加之资料不全、失访率高,难以得到清晰结论。目前中国乳腺癌呈年轻化趋势,年轻乳腺癌已得到越来越多的重视,期待大样本临床对照研究能为这一特殊人群提供诊疗支持。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J].

- CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Dimitrakakis C, Tsigginou A, Zagouri F, et al. Breast cancer in women aged 25 years and younger[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(6): 1235-1240.
 - [4] Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(4):427.
 - [5] Azim HA Jr, Michiels S, Bedard PL, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5):1341-1351.
 - [6] Nolan E, Vaillant F, Branstetter D, et al. RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers[J]. *Nat Med*, 2016, 22(8):933-939.
 - [7] Abdelkrim SB, Fathallah K, Rouatbi R, et al. Om. breast cancer in very young women aged 25 year-old or below in the center of Tunisia and review of the literature[J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(3):553-561.
 - [8] Alipour S, Omrani-pour R, Jahanzad I, et al. Very young breast cancer in a referral center in Tehran, Iran; review of 55 cases aged 25 or less through out 33 years[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 14(11):6529-6532.
 - [9] de Deus Moura R, Carvalho FM, Bacchi CE. Breast cancer in very young women: Clinicopathological study of 149 patients ≤ 25 years old[J]. *Breast*, 2015, 24(4):461-467.
 - [10] Kothari AS, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less[J]. *Cancer*, 2002, 94(3):606-614.
 - [11] Paillocher N, Lacourtoisie SA, Fondrinier E, et al. Infiltrating breast cancer in women younger than 25 years: 13 cases[J]. *Presse Med*, 2006, 35(11 Pt 1):1618-1624.
 - [12] Wang W, Wang X, Liu J, et al. Breast cancer in young women of Chinese Han population: A retrospective study of patients under 25 years[J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(11):1015-1020.
 - [13] Yao S, Xu B, Ma F, et al. Breast cancer in women younger than 25: clinicopathological features and prognostic factors[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(2):387-389.
 - [14] Zhang YQ, Zhang LN, Gu L. Clinicopathological features and prognostic factors of breast cancer in women aged under 25 years: a report of 77 cases[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2013, 40(24):1548-1552. [张艳琦, 张丽娜, 顾林. 77 例 25 岁以下女性乳腺癌临床特点及预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(24):1548-1552.]
 - [15] Yue D, Swinson C, Ravichandran D. Triple assessment is not necessary in most young women referred with breast symptoms[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2015, 97(6):466-468.
 - [16] Canello G, Maisonneuve P, Mazza M, et al. Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: how much is "very young" [J]? *Breast*, 2013, 22(6):1046-1051.
 - [17] 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.
 - [18] Canello 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.
 - [19] De Camargo Cancela M, Comber H, Sharp L. HR(+)/HER-2(-) breast cancer in pre-menopausal women: the impact of younger age on clinical characteristics at diagnosis, disease management and survival [J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 45:162-168.
 - [20] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8):717-729.
 - [21] Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, et al. Estrogen receptor, progesterone-receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients[J]. *Cancer*, 1993, 71(8):2499-2506.
 - [22] Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 160(2):347-360.
 - [23] Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(7):834-842.
 - [24] Asztalos S, Gann PH, Hayes MK, et al. Gene expression patterns in the human breast after pregnancy[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(3): 301-311.
 - [25] Framarino-Dei-Malatesta M, Piccioni MG, Brunelli R, et al. Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 173:48-52.
 - [26] Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(20):2532-2539.
 - [27] Quan ML, Paszat LF, Fernandes KA, et al. The effect of surgery type on survival and recurrence in very young women with breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(2):122-130.
 - [28] Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(19): 2221-2231.

(2017-03-17 收稿)

(2017-06-09 修回)

(编辑:张 侃 校对:郑莉)

作者简介

马露雯 专业方向为乳腺癌临床治疗及基础研究。

E-mail: mawran@126.com

