



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.003
<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.003>
China Journal of General Surgery, 2023, 32(11):1648-1656.

· 指南解读 ·

《中国年轻乳腺癌诊疗专家共识（2022）》解读

龚畅, 刘强

(中山大学孙逸仙纪念医院 乳腺肿瘤中心, 广东 广州 510120)

摘要

乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤。年轻乳腺癌患者并不罕见, 且具有独特的医疗需求。随着国内外临床研究的进展和国际共识指南的发布, 年轻乳腺癌患者的诊疗也逐渐引起学界的广泛关注。2022年, 为了规范和优化中国年轻乳腺癌的诊疗, 中国年轻乳腺癌诊疗共识专家组发布了《中国年轻乳腺癌诊疗专家共识(2022)》。现笔者对该共识中的要点进行解读, 以飨读者。

关键词

乳腺肿瘤; 青年人; 共识
中图分类号: R737.9

Interpretation of the *Expert consensus on the diagnosis and treatment of young breast cancer in China (2022 Edition)*

GONG Chang, LIU Qiang

(Breast Tumor Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract

Breast cancer is the most common malignant tumor among Chinese women. Young breast cancer patients are not uncommon and have unique medical needs. With the progress of clinical research both domestically and internationally, and the release of international consensus and guidelines, the diagnosis and treatment of young breast cancer patients have gradually garnered widespread attention in the academic community. In 2022, to standardize and optimize the diagnosis and treatment of young breast cancer in China, the Expert Committee on Diagnosis and Treatment of Young Breast Cancer in China released the "*Expert consensus on diagnosis and treatment of young breast cancer in China (2022 Edition)*". Herein, the authors provide an interpretation of the key points within this consensus to better convey the information to readers.

Key words

Breast Neoplasms; Young Adult; Consensus
CLC number: R737.9

年轻乳腺癌患者有着独特的医疗和心理社会需求, 包括保留乳房外观、遗传基因检测、卵巢

功能抑制、生育、生活质量等, 需要在临床上加以特殊关注。为规范和优化中国年轻女性乳腺癌的诊疗, 来自中国年轻乳腺癌 (Young Breast Cancer in China, YBCC) 学术委员会的137名乳腺外科、肿瘤内科、放疗科、妇科、生殖科专家就中国年轻乳腺癌临床诊疗相关问题进行了深入探

收稿日期: 2023-03-14; 修订日期: 2023-05-25。

作者简介: 龚畅, 中山大学孙逸仙纪念医院主任医师, 主要从事乳腺癌方面的研究。

通信作者: 刘强, Email: liuq77@mail.sysu.edu.cn

讨,并通过专家投票形成《中国年轻乳腺癌诊疗专家共识(2022)》^[1](以下简称YBCC共识),为中国年轻乳腺癌的诊疗提供更多决策依据和未来的研究方向。YBCC共识涉及中国年轻乳腺癌概况、乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)突变、化疗、内分泌治疗、生育和妇科六大问题,现对专家讨论要点作一解读,与读者共享。

1 中国年轻乳腺癌概况

中国乳腺癌的中位发病年龄约为45~49岁,较欧美更为年轻^[2]。43%的YBCC专家认为,近年来年轻乳腺癌的发病人数伴随乳腺癌总体发病人数的增加而增加;另有45%的专家则认为,在发病人数增加的同时,乳腺癌还呈现出了年轻化的趋势。根据国内医疗机构的登记数据,≤40岁乳腺癌占有所有乳腺癌的比例近年来确有上升趋势^[3]。以中山大学孙逸仙纪念医院的数据为例,该占比由2015年的17.7%增长至2021年的22.3%。

32%的专家认为中国乳腺癌患者更为年轻,建议将35岁作为中国年轻乳腺癌的界值;62%的专家考虑到40岁以下的乳腺癌患者均可能存在保留乳房外观、遗传基因检测和卵巢功能抑制等特殊需求,以及近年来中国女性生育年龄的推迟,35~40岁的乳腺癌患者可能同样面对生育力保护和妊娠等特殊问题,因此推荐将≤40岁作为年轻乳腺癌的定义,体现了以患者需求为导向的临床实践理念,该推荐亦与国际年轻乳腺癌共识(Breast Cancer in Young Women, BCY)^[4]的理念一致。达成该共识不仅可以促进诊疗的规范化,还方便了学术交流,有利于后续年轻乳腺癌相关研究的一致性。

临床结局方面,年轻乳腺癌较其他年龄组患者具有更差的预后^[5-6]。究其原因,一方面,年轻乳腺癌常表现出高危复发的病理特征,提示其肿瘤本身存在高度侵袭性的内在特征^[7-8];另一方面,年轻患者卵巢功能活跃,进一步刺激了激素受体阳性乳腺癌细胞的生长,使得年轻患者具有更高的复发风险。因此在治疗上需考虑其特殊性^[9]。

年轻乳腺癌患者发病时年龄尚轻,治愈后的生存期明显更长,在家庭、职场、社会中有承担更多角色的机会和需求。在抗肿瘤治疗的同时,

临床工作者还应对年轻乳腺癌患者生育力保护、保留乳房外形等个性化需求加以关注。69%的专家所在医院的保乳率在10%~30%,与欧美国家相比仍有上升空间;可喜的是,有25%的专家所在医院的保乳率可以达到30%~50%。未来期待保乳的观念可逐步规范。

2 BRCA1/2基因胚系突变与年轻乳腺癌

BRCA1/2基因胚系突变是中国乳腺癌患者最常见的乳腺癌易感基因突变,突变率约为5.3%^[10]。YBCC专家针对乳腺癌患者行BRCA1/2突变检测的指征进行投票,年轻(<40岁)、有家族史、三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)分别得到了63%、97%、91%的专家支持。

BRCA1/2突变的乳腺癌患者行保乳与切乳相比,乳腺癌特异性生存和总生存均未见明显统计学差异^[11]。根据美国国家综合癌症网络指南、美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)2020和ESO-ESMO第五版年轻女性乳腺癌国际共识指南(ESO-ESMO 5th International Consensus Guidelines for Breast cancer in Young Women, BCY5),BRCA1/2突变不是保乳术的禁忌证^[4, 12-13]。据此,无论是对于有家族史,或是年轻的TNBC患者,均有超过半数专家(分别为53%和52%)不推荐其等待BRCA1/2检测结果再决定手术方式。对于术前已知携带BRCA1/2突变的年轻乳腺癌患者,如果具备保乳条件,72%的专家认为需结合患者复发风险再决定是否保乳,而25%的专家则推荐选择保乳治疗。投票结果进一步体现了BRCA1/2突变不是保乳手术的绝对禁忌证,但对于携带BRCA1/2突变并且具有其他高危复发风险的患者,必须充分告知患者再次手术的可能性,谨慎做出保乳的决定^[14]。年轻乳腺癌患者可能具有较为强烈的保乳愿望,期待更多聚焦年轻乳腺癌患者的长期生存数据,进一步验证保乳手术在BRCA1/2突变的年轻患者中的安全性。

BRCA1/2突变会显著增加对侧乳腺癌风险,尤其是对于年轻、有家族史的患者^[15-16]。对于携带BRCA1/2突变的年轻乳腺癌患者,如患侧选择皮下腺体切除加假体植入,66%的专家认为需结合患者年龄、家族史和对侧新发风险,再决定是否同时行对侧预防性切除,而20%和13%的专家则分

别不建议或建议患者同时行对侧乳房预防性切除。当患者选择患侧皮下腺体切除加假体植入时,提示患者对外形具有一定的要求,进行对侧乳房预防性切除可通过假体植入修复外形,不进行对侧乳房预防性切除则可以保留对侧自然的外形并避免手术创伤,有必要让患者充分认识到对侧的复发风险以及对侧乳房的可选方案。

对于患侧保乳或未进行预防性对侧切除的BRCA1/2突变患者,82%、71%和87%的专家分别推荐术后采用B超、钼靶和核磁共振成像密切监测乳腺情况。正电子发射计算机断层显像(PET/CT)不是推荐的常规复查项目。由于钼靶对40岁以下及致密乳腺诊断的准确性欠佳,不建议单独使用钼靶检查随访。未来还将进一步讨论不同复查项目的组合和特定项目的复查频率,为临床实践提供更加明确的指导。

中国PATTERN研究^[17]显示,与传统蒽环联合紫杉方案相比,紫杉联合卡铂辅助化疗可以改善TNBC患者的无病生存,BRCA1/2突变亚组观察到相似的生存获益;然而,该研究仅纳入了66例BRCA1/2突变患者,且对照组为蒽环序贯紫杉的6个疗程方案,该方案化疗强度较低。因此,铂类在BRCA1/2突变患者辅助化疗中的应用价值尚无定论,YBCC专家团亦未能达成一致共识。

BRCA1/2突变患者存在较高的卵巢癌发病风险,有卵巢癌家族史的患者有更高的卵巢癌发病率。有36%的专家认可BCY5的推荐,即BRCA1突变携带者在35~40岁、BRCA2突变携带者在40~45岁进行预防性卵巢切除^[4]。但是,国外指南不一定适合中国人群,由于过早切除卵巢会显著影响年轻乳腺癌患者的生活质量,72%的专家建议根据患者的突变类型、家族史和个人意愿等因素,决定是否行预防性双侧卵巢输卵管切除和切除时机。

3 年轻乳腺癌患者的化疗

目前针对年轻乳腺癌最佳化疗策略的研究很少。尽管年龄是激素受体阳性、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阴性人群独立的生存预后因素^[18],但激素受体阳性人群对化疗的敏感性较低,降低复发风险的强化辅助治疗应聚焦于内分泌治疗而非化疗。另有研究显示,对于接受含紫杉或蒽环方案治疗

的早期乳腺癌患者,死亡风险未受年龄影响^[19];对于HER-2阳性乳腺癌患者,抗HER-2治疗获益和患者早期复发风险亦与年龄无关^[20]。因此,年轻患者应与年长患者一样,基于其疾病分期和分子分型等因素合理选择化疗方案,仅因年轻而选择更强的化疗方案可能存在过度治疗的风险。

已有多个多基因检测工具被推荐作为激素受体阳性HER-2阴性早期乳腺癌患者辅助化疗决策的重要依据。但现有基因检测工具的临床研究主要纳入了欧美患者,40岁以下患者的比例很低,且对于50岁以下患者的预测价值不如50岁以上的患者^[21-22]。据此,YBCC共识认为多基因检测结果在我国年轻乳腺癌患者中的应用价值有限;分别仅有25%和22%的专家推荐将多基因检测结果用于35~40岁和35岁以下乳腺癌患者的辅助化疗决策。

尽管近年来讨论较多的“去蒽环”化疗方案能够降低心脏毒性,考虑到中国乳腺癌患者更年轻、并发心脏毒性的危险因素较少,并且临床上可以选择某些心脏毒性较低的蒽环类药物,56%的专家反对需要化疗的年轻乳腺癌患者优选“去蒽环”方案,仅9%的专家支持年轻乳腺癌的化疗优选“去蒽环”方案。因此,对于需要化疗的中国年轻乳腺癌患者,建议谨慎选择“去蒽环”方案。

由于顾虑蒽环和部分抗HER-2治疗叠加的心脏毒性,对于HER-2阳性乳腺癌患者,在靶向治疗大幅度发展的背景下,已有一些研究^[23-25]证实乳腺癌“去蒽环”方案是可行的策略。43%的YBCC专家认为年轻乳腺癌如为HER-2阳性,可优选“去蒽环”方案;但对于中高危HER-2阳性乳腺癌患者,84%的YBCC专家选择了蒽环序贯紫杉方案,还有70%的专家选择了去蒽环的紫杉联合铂类方案。

对于HER-2阴性乳腺癌,多项研究证实含蒽环方案相比非蒽环方案疗效更优^[26],尤其是中高危HER-2阴性患者,高达95%的YBCC专家选择了蒽环序贯紫杉方案,还有25%的专家选择了蒽环联合紫杉方案,“去蒽环”方案的选择率均低于20%。

已有研究显示用铂类替代蒽环治疗TNBC可以提高病理学完全缓解率,但对于是否延长生存仍无法得出明确结论。因此,对于中高危HER-2阳性或TNBC年轻乳腺癌患者,71%的YBCC专家反

对常规考虑铂类替代蒽环的辅助化疗方案,期待更加成熟的长期生存数据来明确铂类的应用价值。此外,对于采用去蒽环的新辅助治疗后未获得病理学完全缓解的患者,是否需要采用含蒽环的强化辅助治疗,同样需要更多临床研究的探索。

4 年轻乳腺癌患者的内分泌治疗

激素受体阳性乳腺癌的年轻患者由于肿瘤本身侵袭性较高,加之患者对于长期内分泌治疗的依从性较差,与年长患者相比具有较差的预后;此外,年轻患者卵巢功能活跃,化疗后停经率较低,进一步增加了激素受体阳性乳腺癌的复发风险^[4, 27]。SOFT研究^[28]显示,与他莫昔芬单药相比,卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)联合他莫昔芬或联合芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)可以显著改善绝经前患者的生存,尤其是接受过化疗的患者。SOFT和TEXT联合分析进一步显示,与其他年龄组患者相比,<35岁的年轻女性从OFS的治疗中获益最大;OFS联合AI或联合他莫昔芬较他莫昔芬单药可使<35岁患者的远处复发风险相对降低19%~55%,使35~39岁患者的远处复发风险相对降低11%~21%^[29],联合分析衍生出了基于临床病理特征的“复合风险评分”,随着复合风险评分的增加,患者从联合OFS治疗中的获益更加显著;临床医生可以通过在线工具(<https://rconnect.dfc.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP>)计算患者的复合风险评分,以辅助制定辅助内分泌治疗方案。

基于SOFT和TEXT研究结果,YBCC共识认可国内外指南的推荐,建议中高危年轻乳腺癌患者接受联合OFS的辅助内分泌治疗,尤其是年轻、需要化疗的患者。对于化疗后停经的年轻患者,需要注意停经并不等于绝经,仍需结合患者的复发风险考虑应用OFS。

在1个月剂型和3个月剂型促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)的选择上,YBCC专家团基于两种剂型具有相似的生理和临床结局,支持3个月剂型作为卵巢抑制的一种选择。多个研究^[30-35]报道两种剂型GnRHa具有相似且较低的卵巢逃逸率,1个月剂型为3.6%~12.20%,3个月剂型为4.8%~9.38%;两者均能在2~4周内快速降低雌二醇水平,并且在治疗

期间维持在绝经后水平。临床结局方面,3个月剂型与1个月剂型同样可以保障患者的肿瘤预后并展现出良好的安全性特征^[30, 36]。不仅如此,使用3个月剂型GnRHa可以降低患者的直接非医疗成本和间接成本,具有经济学优势;3个月注射1次可减少注射和相关就诊次数,可提高患者的治疗依从性,其优势在疫情期间尤为明显^[37]。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)》^[38]、美国国家综合癌症网络指南^[12]及BCY5^[4]均推荐3个月剂型GnRHa作为OFS治疗的一种选择。

对于使用GnRHa联合AI的患者,启动AI的时机尚不明确,YBCC专家团亦未对此达成共识。43%的专家建议在明确卵巢抑制后方可使用AI,以避免单用AI引起血浆雌二醇水平的升高;晚期乳腺癌国际共识指南第五版^[39]和BCY5^[4]也建议在联用AI时务必确认OFS发挥作用或确认卵巢抑制状态。但是,53%的专家认为可以同时启用GnRHa和AI;因为在开始GnRHa从下丘脑垂体上游控制激素水平治疗后,AI对下丘脑垂体通路的刺激作用有限;并且,采用GnRHa联合AI治疗的患者大多为接受化疗的高危患者,在化疗后闭经的情况下同时启用GnRHa和AI是安全的。

YBCC专家团针对年轻乳腺癌患者在GnRHa应用期间是否需要监测雌激素水平这一问题未能达成共识。45%的专家认为,雌激素检测的准确性存疑且增加患者的经济负担,因此不需要常规监测雌激素;提示卵巢功能恢复的生理变化具有更大的临床意义。而支持监测雌激素的专家则认为,年轻患者发生卵巢逃逸的可能性较大,建议在GnRHa应用期间每3个月或契合患者常规复查的频率监测雌激素水平,以减轻患者负担。对此,BCY5指南则推荐在怀疑或担忧卵巢逃逸时确认雌激素水平,例如出现阴道流血或患者接受AI治疗^[4]。

5 年轻乳腺癌患者的生育问题

中国年轻乳腺癌患者在治疗后仍有强烈的生育愿望^[40-41]。然而,由于化疗对卵巢的损伤和辅助内分泌治疗对妊娠时机的延误,加之部分肿瘤科医师和患者对生育问题仍存在顾虑以及生育力保护措施缺位的现状,年轻乳腺癌患者的生育现状不尽如人意,有待医患双方的共同努力以改善

现状^[42-43]。

目前没有证据显示生育会降低乳腺癌患者的预后^[44-46]。YBCC 共识建议年轻女性乳腺癌患者在确诊后尽早明确是否具有生育需求,以帮助制定抗肿瘤治疗方案。例如,对于有生育需求的年轻乳腺癌患者,应尽可能避免使用含环磷酰胺的化疗方案,因其存在导致卵巢功能衰竭的风险^[47-49]。此外,建议有生育需求的年轻乳腺癌患者在确诊后尽早选择合适的生育力保护方案,包括生育力保存技术和化疗期间应用 GnRHa 保护卵巢功能。

目前,可选择的生育力保存技术有胚胎冻存、卵母细胞冻存、未成熟卵母细胞体外培养成熟技术(invitro maturation, IVM)、卵巢组织的冻存与移植等^[12]。胚胎冻存、卵母细胞冻存前需要进行卵巢刺激,多项研究^[50-51]表明,卵巢刺激和后续妊娠无论对于雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性或 ER 阴性乳腺癌患者均不会增加其肿瘤复发风险。但由于既往研究可能存在“健康妈妈”的选择偏移,YBCC 专家对使用卵巢刺激的辅助生殖技术仍持谨慎态度,对于 ER 阳性的中高危年轻乳腺癌患者,仅有 32% 的专家认为其复发风险不受影响;对于 ER 阴性的中高危年轻乳腺癌患者,46% 的专家认为其复发风险不受影响。IVM 和卵巢冻存技术无需卵巢刺激、可以立即进行,但由于技术复杂,仅在部分先进的辅助生殖技术中心开展,效果也并不十分理想。生育力保护技术一般应在全身治疗前进行,如果允许实施生育力保存技术的时间窗较短(例如<2 周),建议直接选择 IVM 和卵巢冻存。

化疗期间应用 GnRHa 进行卵巢保护是一种易于实施且经济成本较低的生育力保护方案,该方案可降低化疗后闭经的发生率、提高患者抗米勒管激素恢复率、提高治疗后的妊娠率,且不会影响患者的无病生存和总体生存^[52-54]。YBCC 专家一致同意将 GnRHa 药物应用于对生育或卵巢功能有要求的年轻患者辅助化疗阶段,且与患者的 ER 状态无关。目前已有证据表明 3 个月剂型与 1 个月剂型 GnRHa 具有相似的卵巢保护效果,无论根据化疗方案还是年龄分组,均观察到一致的抗米勒管激素水平和月经状态恢复水平^[55]。84% 的 YBCC 专家支持 3 个月剂型和 1 个月剂型的 GnRHa 均可用于卵巢保护。

对于有强烈生育需求的中高危年轻乳腺癌患

者,YBCC 专家一致支持在化疗前接受卵子冷冻等生育力保存技术,并推荐在化疗期间 GnRHa 保护卵巢,以提高未来成功妊娠及生育的可能性。对于可能有生育需求的中高危年轻乳腺癌患者,YBCC 专家则更加强调了化疗期间 GnRHa 保护卵巢的价值。

最佳的妊娠时机目前仍不能准确预测,建议年轻乳腺癌患者尽可能在复发高峰年限过后再考虑妊娠。与 TNBC 诊断后 2~3 年的复发高峰相比,ER 阳性患者的复发风险在诊断后数年持续存在,并且需要接受 5~10 年的辅助内分泌治疗,其妊娠时机也是临床上棘手的问题。一项探索内分泌治疗中断后怀孕的安全性的前瞻性的 POSITIVE 研究^[56]显示,对于有妊娠意愿的女性患者,暂时中断(最多 2 年)内分泌治疗以尝试妊娠并未影响患者近期的乳腺癌结局。该研究正在对患者的远期结局进行随访,期待为临床实践提供更加有力的证据支持。

6 年轻乳腺癌患者的妇科问题

6.1 子宫内膜癌风险及子宫内膜厚度监测

服用他莫昔芬可使子宫内膜癌的发病风险增加,但在<40 岁的乳腺癌患者中,他莫昔芬并未增加子宫内膜癌风险^[57-58]。据此,对于围绝经期或绝经后患者,90% 的专家认为服用他莫昔芬内分泌治疗会增加子宫内膜癌风险,91% 的专家支持定期监测子宫内膜厚度。对于绝经前患者,47% 的专家认为服用他莫昔芬内分泌治疗不会增加子宫内膜癌风险,另有 27% 的专家表示不确定。由于他莫昔芬对子宫内膜的弱激动作用,仍有 67% 的 YBCC 专家持谨慎态度,推荐定期监测子宫内膜厚度。

目前,对于无症状的接受他莫昔芬治疗的患者应该采用何种临界值作为诊断子宫内膜病变的标准,妇科学界尚未达成共识,YBCC 专家对此亦未能达成共识。53% 的 YBCC 专家认为子宫内膜厚度>10 mm 即需要临床关注或密切随访,39% 的专家认为可放宽至>16 mm,还有 64% 的专家则认为对于有规律月经的患者无需关注其子宫内膜厚度。YBCC 共识认为,相较于子宫内膜厚度,异常的超声表现或出现异常子宫出血,是更加明确的子宫内膜活检的指征。

6.2 避孕药物和孕激素节育器

人工流产是乳腺癌的独立危险因素^[59],建议

所有性生活活跃的年轻乳腺癌患者应采取适当的避孕措施。没有生育需求的患者可以考虑男性或女性绝育。

有研究^[60-61]显示激素类避孕方式与乳腺癌发病或复发风险升高有关,但由于现有证据的级别不高,YBCC专家针对乳腺癌患者是否可以放置含孕激素的宫内节育器、是否可以长期服用口服避孕药均未能达成共识。因此,YBCC共识建议,无论激素受体状态如何,年轻乳腺癌患者均应首选屏障避孕法或不含激素的宫内节育器,尽量避免长期使用激素类避孕方法。期待妇产科和肿瘤科的进一步合作,获得更多高级别循证医学证据以指引临床实践。

7 结 语

YBCC共识作为首部中国年轻乳腺癌共识,结合中国诊疗特点,契合YBCC患者和临床工作者所关注的问题,引用中国人群的研究数据来加以考量,更加符合中国国情。通过发现和解决未满足的临床需求、用本土数据回答本土问题,YBCC共识为中国年轻乳腺癌的诊疗工作提供了较高的临床指导价值。目前我国已经迈出共识制定的第一步,期待未来有共识巡讲、临床工作者的经验交流、来自更多视角的共识解读分析或其他形式多样的学术活动,使共识的内容更加形象具体,普及至广大一线医师尤其是基层医师,惠及更多的年轻乳腺癌患者。此外,无论是在BCY5共识还是YBCC共识之中都不难发现,由于临床证据有限,许多针对年轻乳腺癌的问题仍然缺乏答案。希望YBCC共识能够引起临床工作者对年轻乳腺癌的关注,通过协作,完善我国相关流行病学数据,齐力开展更多相关研究,为中国乃至全球年轻乳腺癌患者的诊疗提供参考。

志谢:本文在写作过程中受到武田(中国)国际贸易有限公司的支持,特此致谢!

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:龚畅与刘强构思了本文大纲,指导了医学写作方向,仔细审阅了原稿,对文章提出重要修改建议,并核准了最终提交版本。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中华医学会外科学分会乳腺外科学组.中国年轻乳腺癌诊疗专家共识(2022)[J].中华医学杂志,2023,103(6):387-403. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220907-01895. Chinese Society of Clinical Oncology, Experts Committee on Breast Cancer, China Anti-Cancer Association, the Society of Breast Cancer, Chinese Medical Association, Chinese Society of Breast Surgery. Expert consensus on the diagnosis and treatment of young breast cancer in China (2022 Edition)[J]. National Medical Journal of China, 2023, 103(6): 387-403. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220907-01895.
- [2] Yap YS, Lu YS, Tamura K, et al. Insights into breast cancer in the east vs the west: a review[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(10): 1489-1496. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0620.
- [3] Guo R, Si J, Xue JY, et al. Changing patterns and survival improvements of young breast cancer in China and SEER database, 1999-2017[J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(4): 653-662. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.04.09.
- [4] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5) [J]. Ann Oncol, 2022, 33(11): 1097-1118. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.007.
- [5] Lian WB, Fu FM, Lin YX, et al. The impact of young age for prognosis by subtype in women with early breast cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):11625. doi: 10.1038/s41598-017-10414-x.
- [6] 曹希,徐雅莉,孙强.年龄与三阴性乳腺癌患者预后的关系[J].中国普通外科杂志,2020,29(5):515-524. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.05.001. Cao X, Xu YL, Sun Q. Relationship between age and prognosis in patients with triple-negative breast cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2020, 29(5): 515-524. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.05.001.
- [7] Co M, Kwong A. Young onset breast cancer in Southern China-a 5-year clinico-pathological study from a multi-centre database[J]. Cancer Treat Res Commun, 2020, 24: 100182. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100182.
- [8] 杨圆,王守满,陈飞宇.湖南省单中心518例年轻乳腺癌临床病理学特征分析[J].中国普通外科杂志,2020,29(11):1303-1310. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.003. Yang Y, Wang SM, Chen FY. Analysis of clinicopathologic characteristics of 518 young breast cancer patients from a single center in Hunan[J]. China Journal of General Surgery, 2020, 29(11): 1303-1310. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.003.
- [9] Saha P, Regan MM, Pagani O, et al. Treatment efficacy, adherence,

- and quality of life among women younger than 35 years in the international breast cancer study group TEXT and SOFT adjuvant endocrine therapy trials[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(27):3113-3122. doi: [10.1200/JCO.2016.72.0946](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0946).
- [10] Sun J, Meng H, Yao L, et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in a large series of unselected breast cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(20): 6113-6119. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-3227](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3227).
- [11] Wan QT, Su LM, Ouyang T, et al. Comparison of survival after breast-conserving therapy vs mastectomy among patients with or without the BRCA1/2 variant in a large series of unselected Chinese patients with breast cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(4):e216259. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.6259](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6259).
- [12] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3. 2022[EB/OL]. Available at: <http://www.nccn.org/patients>.
- [13] Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, et al. Management of hereditary breast cancer: American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18):2080-2106. doi: [10.1200/JCO.20.00299](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00299).
- [14] 张明坤, 王哲, 杨柳, 等. BRCA1/2 基因突变对乳腺癌保乳术后局部复发的影响及相关预后模型的构建[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(11): 1501-1509. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.012).
- Zhang MK, Wang Z, Yang L, et al. Impact of BRCA1/2 mutation on local recurrence of breast cancer patients following breast conserving surgery and construction of related prognostic model[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(11): 1501-1509. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.012](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.012).
- [15] Su LM, Xu Y, Ouyang T, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in a large cohort of unselected Chinese breast cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(12):3335-3342. doi: [10.1002/ijc.32918](https://doi.org/10.1002/ijc.32918).
- [16] 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. doi: [10.1200/JCO.2005.02.7888](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.7888).
- [17] Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(9):1390-1396. doi: [10.1001/jamaoncol.2020.2965](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2965).
- [18] Loibl S, Jackisch C, Lederer B, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(2): 377-387. doi: [10.1007/s10549-015-3479-z](https://doi.org/10.1007/s10549-015-3479-z).
- [19] 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. doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5).
- [20] Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(21): 2692-2698. doi: [10.1200/JCO.2012.44.1956](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.1956).
- [21] Tesch ME, Speers C, Diocee RM, et al. Impact of TAILORx on chemotherapy prescribing and 21-gene recurrence score-guided treatment costs in a population-based cohort of patients with breast cancer[J]. *Cancer*, 2022, 128(4):665-674. doi: [10.1002/cncr.33982](https://doi.org/10.1002/cncr.33982).
- [22] Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 476-488. doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00007-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00007-3).
- [23] Bellon JR, Guo H, Barry WT, et al. Local-regional recurrence in women with small node-negative, HER-2-positive breast cancer: results from a prospective multi-institutional study (the APT trial) [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 176(2): 303-310. doi: [10.1007/s10549-019-05238-4](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05238-4).
- [24] van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER-2 blockade for HER-2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12):1630-1640. doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9).
- [25] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER-2-positive early breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 89: 27-35. doi: [10.1016/j.ejca.2017.10.021](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021).
- [26] Ding W, Li ZA, Wang CY, et al. Anthracycline versus nonanthracycline adjuvant therapy for early breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(42):e12908. doi: [10.1097/MD.00000000000012908](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012908).
- [27] McDonald Wade S 3rd, Hackney MH, Khatcheressian J, et al. Ovarian suppression in the management of premenopausal breast cancer: methods and efficacy in adjuvant and metastatic settings[J].

- Oncology, 2008, 75(3/4):192-202. doi: [10.1159/000163059](https://doi.org/10.1159/000163059).
- [28] Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2):122-137. doi: [10.1056/NEJMoa1803164](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164).
- [29] Pagani O, Francis PA, Fleming GF, et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: results from TEXT and SOFT[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(12): 1293-1303. doi: [10.1200/JCO.18.01967](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01967).
- [30] Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Endocrinological and clinical evaluation of two depot formulations of leuprolide acetate in pre-and perimenopausal breast cancer patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, 43(6): 461-466. doi: [10.1007/s002800050924](https://doi.org/10.1007/s002800050924).
- [31] Masuda N, Iwata H, Rai Y, et al. Monthly versus 3-monthly goserelin acetate treatment in pre-menopausal patients with estrogen receptor-positive early breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(2):443-451. doi: [10.1007/s10549-010-1332-y](https://doi.org/10.1007/s10549-010-1332-y).
- [32] Aydinler A, Kilic L, Yildiz I, et al. Two different formulations with equivalent effect? Comparison of serum estradiol suppression with monthly goserelin and trimonthly leuprolide in breast cancer patients[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 354. doi: [10.1007/s12032-012-0354-1](https://doi.org/10.1007/s12032-012-0354-1).
- [33] Schmid P, Untch M, Kossé V, et al. Leuporelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18):2509-2515. doi: [10.1200/JCO.2006.08.8534](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8534).
- [34] Kurebayashi J, Toyama T, Sumino S, et al. Efficacy and safety of leuporelin acetate 6-month depot, TAP-144-SR (6M), in combination with tamoxifen in postoperative, premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer: a phase III, randomized, open-label, parallel-group comparative study[J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(1): 161-170. doi: [10.1007/s12282-016-0691-6](https://doi.org/10.1007/s12282-016-0691-6).
- [35] 陈伟霁, 严颖, 姜哈昉, 等. 促性腺激素释放激素激动剂对绝经前激素受体阳性乳腺癌患者去势效果分析: 真实世界研究[J]. *军事医学*, 2021, 45(5): 373-379. doi: [10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009](https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009).
- Chen YF, Yan Y, Jiang HF, et al. Ovarian suppression efficacy of gonadotropin releasing hormone agonists for patients with premenopausal hormone receptor positive breast cancer: a real-world study[J]. *Military Medical Sciences*, 2021, 45(5): 373-379. doi: [10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009](https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009).
- [36] Shiba E, Yamashita H, Kurebayashi J, et al. A randomized controlled study evaluating safety and efficacy of leuporelin acetate every-3-months depot for 2 versus 3 or more years with tamoxifen for 5 years as adjuvant treatment in premenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2016, 23(3):499-509. doi: [10.1007/s12282-015-0593-z](https://doi.org/10.1007/s12282-015-0593-z).
- [37] 范蕾, YEH Yu-Chen, 杜芬, 等. 中国绝经前激素受体阳性乳腺癌辅助内分泌治疗最小成本分析[J]. *中国药物经济学*, 2020, 15(4): 5-10. doi: [10.12010/j.issn.1673-5846.2020.04.001](https://doi.org/10.12010/j.issn.1673-5846.2020.04.001).
- Fan L, Yeh YC, Du F, et al. Analysis on minimum cost of adjuvant endocrine therapy in premenopausal hormone receptor-positive breast cancer in China[J]. *China Journal of Pharmaceutical Economics*, 2020, 15(4): 5-10. doi: [10.12010/j.issn.1673-5846.2020.04.001](https://doi.org/10.12010/j.issn.1673-5846.2020.04.001).
- [38] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10):954-1040. doi: [10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013](https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013).
- Breast Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association. Guidelines and norms for diagnosis and treatment of breast cancer of China Anti-Cancer Association (2021 edition)[J]. *China Oncology*, 2021, 31(10): 954-1040. doi: [10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013](https://doi.org/10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013).
- [39] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12):1623-1649. doi: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010).
- [40] 巨洁, 张罗欣, 岳健, 等. 年轻乳腺癌患者生育需求现状调查[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(5): 408-412. doi: [10.3760/cma.j.cn112152-112152-20191017-00672](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-112152-20191017-00672).
- Ju J, Zhang LX, Yue J, et al. An investigation of the fertility needs of young patients with breast cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2020, 42(5): 408-412. doi: [10.3760/cma.j.cn112152-112152-20191017-00672](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-112152-20191017-00672).
- [41] 刘敬, 万琪, 李卉, 等. 年轻乳腺癌患者生育愿望和生育力保存认知调查[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(8):1085-1089. doi: [10.3969/j.issn.1004-3845.2020.08.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-3845.2020.08.020).
- Liu J, Wan Q, Li H, et al. Investigation on cognition of fertility desire and fertility preservation in young breast cancer patients[J]. *Journal of Reproductive Medicine*, 2020, 29(8): 1085-1089. doi: [10.3969/j.issn.1004-3845.2020.08.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-3845.2020.08.020).
- [42] Stearns V, Schneider B, Henry NL, et al. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(11): 886-893. doi: [10.1038/nrc1992](https://doi.org/10.1038/nrc1992).
- [43] 湖南乳腺癌患者生育力保存专家协作组. 湖南省年轻女性乳腺癌患者生育力保存实施方案专家共识[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(11): 1361-1369. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.001).

- Hunan Expert Collaboration Group on Fertility Preservation for Breast Cancer Patients. Hunan expert consensus on implementation plan of fertility preservation for young breast cancer patients[J]. China Journal of General Surgery, 2018, 27(11): 1361–1369. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.001.
- [44] Trefoux-Bourdet A, Reynaud-Bougnoix A, Body G, et al. Pregnancy after breast cancer: a literature review[J]. Presse Med, 2019, 48(4):376–383. doi: 10.1016/j.lpm.2019.01.011.
- [45] Lambertini M, Kroman N, Ameye L, et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(4):426–429. doi: 10.1093/jnci/djx206.
- [46] Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(1):73–79. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2285.
- [47] Cosgrove CM, Salani R. Ovarian effects of radiation and cytotoxic chemotherapy damage[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019, 55:37–48. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.07.008.
- [48] Yu KD, Ge JY, Liu XY, et al. Cyclophosphamide-free adjuvant chemotherapy for ovarian protection in young women with breast cancer: a randomized phase 3 trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(10):1352–1359. doi: 10.1093/jnci/djab065.
- [49] Zhao JL, Liu JQ, Chen K, et al. What lies behind chemotherapy-induced amenorrhea for breast cancer patients: a meta-analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 145(1): 113–128. doi: 10.1007/s10549-014-2914-x.
- [50] Letourneau JM, Wald K, Sinha N, et al. Fertility preservation before breast cancer treatment appears unlikely to affect disease-free survival at a Median follow-up of 43 months after fertility-preservation consultation[J]. Cancer, 2020, 126(3): 487–495. doi: 10.1002/cncr.32546.
- [51] Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, et al. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 167(3): 761–769. doi: 10.1007/s10549-017-4555-3.
- [52] Wang SY, Pei L, Hu TB, et al. Protective effect of goserelin on ovarian reserve during (neo)adjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a prospective cohort study in China[J]. Hum Reprod, 2021, 36(4):976–986. doi: 10.1093/humrep/deaa349.
- [53] Li XL, Liu SX, Chen X, et al. GnRHa protects the ovarian reserve by reducing endoplasmic reticulum stress during cyclophosphamide-based chemotherapy[J]. NPJ Breast Cancer, 2021, 7(1): 132. doi: 10.1038/s41523-021-00340-7.
- [54] Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19):1981–1990. doi: 10.1200/JCO.2018.78.0858.
- [55] 陈木兰, 林海燕, 吴凡, 等. 亮丙瑞林对乳腺癌患者化疗期间卵巢的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19):2581–2583. doi: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.19.009.
- Chen ML, Lin HY, Wu F, et al. Ovarian protective effect of leuproterolone on breast cancer patients during chemotherapy[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 37(19): 2581–2583. doi: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.19.009.
- [56] Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(18):1645–1656. doi: 10.1056/NEJMoa2212856.
- [57] Liu JQ, Jiang W, Mao K, et al. Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 150(2): 439–445. doi: 10.1007/s10549-015-3315-5.
- [58] Choi S, Lee YJ, Jeong JH, et al. Risk of endometrial cancer and frequencies of invasive endometrial procedures in young breast cancer survivors treated with tamoxifen: a nationwide study[J]. Front Oncol, 2021, 11:636378. doi: 10.3389/fonc.2021.636378.
- [59] Brind J, Condly SJ, Lanfranchi A, et al. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of studies on South Asian women[J]. Issues Law Med, 2018, 33(1):32–54.
- [60] 史斌浩, 徐萍, 孙业桓. 口服避孕药与中国女性乳腺癌关联性的 Meta 分析[J]. 循证医学, 2016, 16(3):174–179. doi: 10.12019/j.issn.1671-5144.2016.03.013.
- Shi BH, Xu P, Sun YH. Oral contraceptive may increase the risk of breast cancer among Chinese women: a meta-analysis[J]. J Evid Based Med, 2016, 16(3): 174–179. doi: 10.12019/j.issn.1671-5144.2016.03.013.
- [61] Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients[J]. Fertil Steril, 2008, 90(1):17–22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.033.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 龚畅, 刘强. 《中国年轻乳腺癌诊疗专家共识(2022)》解读[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(11):1648–1656. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.003

Cite this article as: Gong C, Liu Q. Interpretation of the Expert consensus on the diagnosis and treatment of young breast cancer in China (2022 Edition)[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(11):1648–1656. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.003