

## 青年乳腺癌的研究进展

孙章秀 综述 黄吁宁 审校

海南医学院第二附属医院超声医学科,海南 海口 571000

**【摘要】** 乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤,也是导致女性癌症死亡的主要原因之一。近二十年来,乳腺癌发病率不断上升,且逐步趋向年轻化。青年乳腺癌作为一种特殊类型的乳腺癌,具有组织学分级高、淋巴转移率高、易复发和转移等特点,但是国内外相关研究甚少,导致青年乳腺癌早发现、早诊断、早治疗难以实现,给患者的预后和生活质量造成严重的影响。本文主要就青年女性乳腺癌的流行病学、病理学及生物学特性、主要影像学诊断方法、治疗措施做一综述。

**【关键词】** 乳腺肿瘤;青年;影像学;病理学;综述

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)12-1610-04

**Advance on young breast cancer.** SUN Zhang-xiu, HUANG Xu-ning. Department of Ultrasound Medicine, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 571000, Hainan, CHINA

**【Abstract】** Breast cancer is the most common malignant tumor among Chinese women and one of the leading causes of cancer death in women. In the past two decades, the incidence of breast cancer has been rising and tending to be young. As a special type of breast cancer, young breast cancer has the characteristics of high histological grade, high lymphatic metastasis rate, easy recurrence and metastasis. However, there are few related researches at home and abroad, which makes it difficult for young breast cancer to achieve early detection, early diagnosis and early treatment, which seriously affects the prognosis and quality of life of patients. This article mainly reviews the epidemiology, pathology, biological characteristics, main diagnostic imaging techniques, and treatment measures of breast cancer in young women.

**【Key words】** Breast cancer; Young; Imaging; Pathology; Review

乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤,也是导致女性癌症死亡的主要原因。近二十年来,我国城乡乳腺癌发病率不断上升,且逐步趋向年轻化<sup>[1]</sup>。目前,对青年乳腺癌的定义尚未形成统一的标准,国内外报道各不相同,多个研究将年龄不超过 35 岁首次确诊的乳腺癌定义为青年乳腺癌,但是相当一部分文献也将年龄不超过 40 岁首次确诊的乳腺癌定义为青年乳腺癌<sup>[2-3]</sup>。同时,有研究表明,青年乳腺癌作为一种特殊类型的乳腺癌,具有组织学分级高、淋巴转移率高、易复发和转移等特点,其预后受乳腺癌的病理类型、组织学分级、淋巴结转移、PR 的表达及术后辅助化疗等多种因素的影响<sup>[4]</sup>。因此,青年乳腺癌的早期发现、早期诊断、早期治疗对患者的预后及生活质量至关重要。但是目前国内外关于青年乳腺癌的研究报道较少,系统性分析其流行病学、临床病理及生物学特性、主要诊断方法、影像学特征、治疗措施、预后情况更是甚少,本文主要就青年女性乳腺癌的流行病学、病理学及生物学特性、主要影像学诊断及治疗措施做一综述。

### 1 流行病学

#### 1.1 发病情况 乳腺癌是中国女性发病率最高

的恶性肿瘤,中国患者的发病年龄比欧美国家早近 10 年,平均发病年龄 48.7 岁。在发达国家,年龄 <40 岁的乳腺癌患者在所有乳腺癌患者中所占比例 <7%。在中国,年轻乳腺癌患者在全中国乳腺癌患者中所占比例 >10%,发病年龄 ≤25 岁的极年轻乳腺癌约占 0.5%<sup>[5]</sup>。

1.2 危险因素 乳腺癌的危险因素包括月经初潮早、初产年龄晚、未哺乳、停经晚、未婚育、高脂饮食、饮酒、吸烟、长期激素替代治疗、体质量指数超标、环境辐射、乳腺癌家族史及乳腺良性疾病史等<sup>[6]</sup>。然而青年乳腺癌的危险因素并不十分清楚,各文献报道不尽相同。有文献报道,早育、胸部放射史、口服避孕药似乎是 35 岁或 40 岁之前患乳腺癌的危险因素<sup>[7]</sup>。

1.3 遗传学 年龄越小,携带乳腺癌易感基因突变的风险就越高。在年轻女性中与乳腺癌相关的突变基因最常见的是 BRCA1/2,更罕见的是 TP53<sup>[6]</sup>。在年龄小于 35 岁的乳腺癌患者中,检测到 BRCA1/2 突变率明显高于普通人群(9.4% vs 0.2%)<sup>[8]</sup>。

### 2 临床病理及生物学特性

2.1 组织学特性 大多数的青年女性以乳腺肿块就诊,少数病例因乳房疼痛不适或乳头溢液就诊。从首发症状到确诊时间长短不一,从几个月至几

通讯作者:黄吁宁,主任医师,硕士,E-mail:xnhuang@yeah.net

年不等。与中老年乳腺癌相似,青年乳腺癌最常见的组织学类型是浸润性导管癌,其他类型还包括导管原位癌、髓样癌等。研究表明,青年乳腺癌与中老年乳腺癌在家族史、肿瘤大小、肿瘤发生部位中差异无统计学意义<sup>[9]</sup>。由于各种因素的存在(包括患者因素和医疗技术因素),使得青年乳腺癌在确诊时已是晚期,TNM分期多为Ⅱ~Ⅲ级,组织学分级较高,腋窝淋巴结转移率高,更具侵蚀性,易复发,预后差。

**2.2 免疫组化** 至今为止,对于青年乳腺癌的免疫分型尚未形成统一标准,各研究文献之间存在差异,ERIC等<sup>[10]</sup>回顾性分析2002—2010年在奥西耶克大学医院中心外科接受外科治疗的166例患者(79例青年乳腺癌与87例中老年乳腺癌)发现,青年组中ER(-)、PR(-)及Her-2过表达型在青年乳腺癌中更为明显,但是与中老年组差异无统计学意义。在青年组中,Ki-67增殖指数明显高于中老年组,而且许多研究表明,Ki-67增殖指数是肿瘤患者疾病预后的一个决定性因素。国内对于青年乳腺癌的免疫组化研究甚少,侯怡如等<sup>[11]</sup>通过回顾性分析162例患者(54例青年乳腺癌与108例中老年乳腺癌)的病理学特点,得出青年组ER(+),PR(+),Her-2过表达型低于中老年组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );青年组中Her-2过表达型与中老年组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。此外,也有文献报道,青年乳腺癌的免疫组化中三阴性乳腺癌占大多数。因此,关于青年乳腺癌的病理学特点,尤其是在免疫组化方面,还需不断研究。

### 3 主要影像学诊断方法

**3.1 乳腺钼靶X线(mammography, MG)** 操作简单、方便、费用低廉,在乳腺癌早期诊断中发挥主导作用,MG检查是早期发现乳腺癌最有效的方法<sup>[11]</sup>,也是唯一被美国食品和药物管理局批准用于乳腺癌筛查的检查方法<sup>[12]</sup>。但是,乳腺X线摄影主要依靠病变与正常乳腺间的密度差,整体观察乳腺形态和病灶特点,对年轻女性的致密型乳房癌肿检出率低,甚至有文献报道,对40岁以下的高危女性进行乳腺X线摄影检查的癌症检出率是极低的<sup>[13]</sup>。且该检查方法具有辐射,不适合孕期、哺乳期等育龄妇女检查,也不适宜频繁检查。

**3.2 乳腺MRI(magnetic resonance imaging, MRI)** 乳腺MRI检查是目前乳腺疾病较为敏感的检查方法。MRI具有良好的组织分辨率,随着乳腺专用线圈、脂肪抑制序列、动态增强扫描、波普等技术的应用,乳腺MRI应用越来越广泛,对乳腺良恶性病变诊断的准确率有了很大提高<sup>[14]</sup>。乳腺MRI检查还具有无辐射损伤、多种后处理方法,如脂肪抑制、三维重建等优点。但是乳腺MRI检查费用高,检查时间长,操作复杂,特异性低。对有空间幽闭症或体内有金属

装置(如心脏起搏、人工关节、节育环等)的患者不可行乳腺MRI检查。乳腺MRI检查需要平扫和增强同时检查,对比剂过敏者不适合。

**3.3 超声造影(contrast-enhanced ultrasound)** 其是当今世界上超声医学最前沿的研究领域,它是一种功能成像。超声造影从微循环灌注和血流动力学方面弥补了其他检查方法的不足。滋养血管生成是恶性肿瘤生长、浸润及转移的前提条件,超声造影可清晰显示 $<100\ \mu\text{m}$ 的微血管,对肿瘤微血管灌注全程进行实时、动态观察,并对肿瘤血管增强模式时间-强度曲线进行定量分析,以评估肿瘤的良恶性。不足的是超声造影起步晚,迄今尚未形成统一的乳腺肿瘤良恶性诊断与鉴别诊断标准及评估参数。

**3.4 高频彩超(ultrasound)** 与传统影像学检查方法相比,多普勒超声具有操作简单、无创、实时、廉价等优势,能清晰显示乳腺各个区域病灶,不受体位的限制,对腋窝也可全面扫查。乳腺彩超的软组织分辨率高,不受腺体致密程度影响,且在辨别病灶的囊、实性及有无包膜、内部血流特征上具有绝对的优势<sup>[15]</sup>。3D技术、CDFI成像技术在乳腺检查上的应用能全面、直观显示乳腺肿块及其周围血管立体结构。乳腺US能实时、动态成像,诊断价值受到肯定并广泛应用于国内外。相关文献推荐对于年龄在35岁以下的女性的乳腺症状的影像学筛查,超声应该作为一线诊断方法,因为年轻女性乳腺组织致密,具有令人满意的回声,可有效探查肿块性病变<sup>[16]</sup>。

### 4 治疗

**4.1 外科治疗** 目前,乳腺癌主要的临床治疗方式为传统的根治术和新辅助化疗联合保乳术。大多数青年乳腺癌的治疗原则还是与中老年乳腺癌的治疗原则相似,即外科手术切除病灶。改良根治术加腋窝淋巴结清扫是首选的手术方式,但是青年乳腺癌患者面临的具体问题涉及身体形象、性行为、生育能力保持、怀孕欲望、哺乳、对当前和未来关系的影响、儿童保育、职业机会以及可能影响存活率的长期毒性。随着对疾病的认知与医疗技术的发展,手术切除范围是越来越小,传统根治术已经越来越少应用。由于青年患者对生活质量,心理要求比其他年龄患者有更高的要求,乳腺癌保乳手术已成为欧美国家早期乳腺癌的首选术式,采用保乳手术完全可以在不降低生存率的基础上明显提高患者的生存质量<sup>[17]</sup>。我国乳腺癌保乳治疗的开展尚未普及,但近几十年来我国保乳手术率一直在上升,特别是在三甲医院(10%~30%),来自复旦大学上海肿瘤医院的数据显示, $\leq 35$ 岁的患者约有29%选择保乳手术<sup>[18]</sup>。已有不少文献对新辅助化疗联合保乳术与改良根治术这两种治疗方式对早期青年乳腺癌的治疗效果以及生活质量的影响进行分析,余

中国等<sup>[19]</sup>报道,与改良根治术比较,保乳手术可有效减少乳腺癌患者手术创伤及并发症,且可保留乳房,有利于患者术后恢复,同时对患者血清肿瘤标志物、生存预后改善无不良影响,值得临床作进一步推广。张立柱<sup>[20]</sup>报道,保乳手术治疗早期乳腺癌疗效确切,与改良根治术比较损伤小、美容效果好、术后患者恢复快、生活质量高,综合疗效显著。吕夕东等<sup>[21]</sup>报道,采用新辅助联合保乳术与改良根治术对早期乳腺癌进行治疗,不仅可以提高患者的治疗效果,降低患者术后的不良反应发生率,还能明显提高患者术后的生活质量。综上所述,新辅助化疗联合保乳术治疗青年乳腺癌,既能保证病灶的清除率,还更大的保留了乳房,符合青年女性患者对外观美学的要求,更适应现代临床医学的发展。

4.2 辅助治疗 除手术治疗外,也应重视青年乳腺癌的辅助治疗,包括放疗、化疗、内分泌治疗及靶向治疗,它们是青年乳腺癌综合治疗的重要组成部分。乳腺癌已被公认为是一种全身性疾病,且青年乳腺癌具有组织学分级高、淋巴转移率高、易复发和转移等特点,化疗成为辅助于手术前后的一种重要治疗手段。考虑患者化疗的耐受性及有效性,蒽环和紫衫类的序贯方案或紫衫类和环磷酰胺联合是临床上年轻乳腺癌患者常用的化疗方案,年轻乳腺癌患者出现复发转移时,其化疗方案的选择同老年患者,可选用铂类等,具体化疗方案根据 NCCN 乳腺癌治疗最新指南选择一线化疗方案<sup>[22-23]</sup>。内分泌治疗是直接针对乳腺癌发病与发展刺激因素的治疗,通过抑制或减少相关激素分泌降低其水平而达到治疗目的,其价值不亚于手术、化疗及放疗,而且在很多时候其还有其他治疗措施不可替代的、甚至不可比拟的优势<sup>[24]</sup>。内分泌治疗和化疗相比,毒副反应较轻、较少,患者可长期接受治疗,一种内分泌治疗药物失效后,另一种内分泌治疗药物仍可能有效,且治疗期间患者的生存质量较高。内分泌治疗方式主要有:(1)卵巢去势;(2)抗雌激素类:包括三苯氧胺、氟维司群等;(3)芳香化酶抑制剂:包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦<sup>[25]</sup>。有研究表明生物反应调节剂和有效的抗癌中成药能够增强患者免疫功能,减少癌症复发和转移,提高生存率和改善患者的生活质量<sup>[26]</sup>。

## 5 预后

大量的临床研究证实,年轻女性的乳腺癌组织学分级较高,雌激素水平不高,总体死亡率高于老年妇女<sup>[27]</sup>。青年乳腺癌患者预后危险因素与组织类型、分子分型、分期、淋巴结转移密切相关,三阴性肿瘤和较高的 Ki-67 增殖指数是预后的重要危险因素。

## 6 展望

青年乳腺癌的发病率逐渐上升,是导致年轻女性死亡的重要原因,需要引起国内外足够的重视。青年

乳腺癌在临床上组织学分级高、侵袭性强,乳腺改良根治术加腋窝淋巴结清扫仍是首选的手术方式,近十年来保乳手术与乳房重建术的需求越来越多,而且逐渐向微创方向发展,较传统手术方法有更多的优势,有望取代传统手术方法。除手术治疗外,临床上还应重视青年乳腺癌术前、术中及术后的化疗、个性化内分泌治疗。青年乳腺癌的预后受到其病理类型、组织学分级、淋巴结转移、PR 的表达及术后辅助治疗等多种因素的影响。因此,青年乳腺癌的早期发现、早期诊断、早期治疗对患者的预后至关重要。

## 参考文献

- [1] WANG F, YU ZG. Current status of breast cancer prevention in China [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2015, 1(1): 2-8.
- [2] 侯怡如, 张宇虹, 于韬. 青年乳腺癌与中老年乳腺癌超声影像学对比研究[J]. *大连医科大学学报*, 2016, 38(6): 574-578.
- [3] ERIC I, PETEK ERIC A, KRISTEK J, et al. Breast cancer in young women: pathologic and immunohistochemical features [J]. *Acta Clin Croat*, 2018, 57(3): 497-502.
- [4] 武海明, 柴小郁, 田富国, 等. 青年乳腺癌患者的病理特征及预后分析[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(3): 383-385.
- [5] 中国年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识专家委员会. 年轻乳腺癌诊疗与生育管理专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(7): 486-495.
- [6] ROSSI L, MAZZARA C, PAGANI O. Diagnosis and treatment of breast cancer in young women [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(12): 86.
- [7] 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.
- [8] 黎立喜, 马飞. 早发性乳腺癌的临床特征及遗传易感基因[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2018, 45(4): 241-244.
- [9] ASSI HUSSEIN A, KHOURY KATIA E, DBOUK H, et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5 Suppl 1 (Suppl 1): S2-S8.
- [10] ERIC I, ERIC AP, KRISTEK J, et al. Breast cancer in young women: pathologic and immunohistochemical features [J]. *Acta Clin Croat*, 2018, 57(3): 497-502.
- [11] 侯怡如, 张宇虹, 于韬. 青年乳腺癌与中老年乳腺癌超声影像学对比研究[J]. *大连医科大学学报*, 2016, 38(6): 574-578.
- [12] TOMAL A, POLETTI ME, CALDAS LV. Evaluation of subject contrast and normalized average glandular dose by semi-analytical models [J]. *Appl Radiat Isot*, 2010, 68(4/5): 755-759.
- [13] 柳杰, 刘佩芳, 王红彬, 等. 不同附加滤过与数字乳腺 X 线摄影辐射剂量和影像质量相关性的研究[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(12): 1079-1082.
- [14] NARAYAN AK, VISVANATHAN K, HARVEY SC. Comparative effectiveness of breast MRI and mammography in screening young women with elevated risk of developing breast cancer: a retrospective cohort study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 158(3): 583-589.
- [15] 张洪营, 柳杰, 张连连, 等. 乳腺疾病的影像学检查方法的临床应用研究[J]. *实用放射学杂志*, 2015, 31(1): 143-146.
- [16] 庄国梅, 庄国松, 王宏涛. 超声影像与钼靶 x 线对乳腺癌诊断价值的对比研究[J]. *新疆医学*, 2012, 42(8): 69-72.
- [17] LACOMBE J, MANGÉ A, BOUGNOUX AC, et al. A multiparametric serum marker panel as a complementary test to mammography for the diagnosis of node-negative early-stage breast cancer and

# 前哨淋巴结活检在子宫内膜癌中的应用进展

张永乐 综述 朱根海 审校

海南省人民医院(南华大学附属海南医院) 海南医学院附属海南医院妇科,海南 海口 570311

**【摘要】** 子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性生殖道发病率最高的三大恶性肿瘤之一。临床上针对EC尤其是早期患者多选用手术治疗,传统的手术方式主要包括全子宫+双附件切除术+盆腔淋巴结清扫术。系统性淋巴结切除能准确获取淋巴转移信息,指导术后辅助治疗的选用。但EC中淋巴系统转移率低,且系统淋巴结切除能否改善预后目前尚有争议。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)活检术可反映淋巴转移状态,大多数早期EC患者可避免非必要的盆腔淋巴结清扫术,减少术中、术后并发症的发生,提高患者生存质量。本文主要探讨应用不同技术检测SLN在EC中的意义,并探讨应用超分期检测EC中SLN微转移状况的研究进展。

**【关键词】** 子宫内膜癌;前哨淋巴结;吲哚菁绿;微转移;淋巴结清扫;淋巴结转移

**【中图分类号】** R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)12—1613—05

**Application for advances of sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer.** ZHANG Yong-Le, ZHU Gen-Hai. Department of Gynecology, Hainan General Hospital, Non-Directly-Affiliated Hospital of the University of South China and Hainan Medical University, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, Hainan, CHINA

**【Abstract】** Endometrial carcinoma (EC) is one of the three major malignancies with the highest incidence of female reproductive tract. Clinically, endometrial cancer, especially early patients, is usually treated by surgery. Traditional surgical methods mainly include total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic lymphadenectomy. Systematic lymph node dissection can accurately obtain the information of lymph node metastasis and tailor the plans of postoperative adjuvant therapy. However, the lymphatic metastasis rate in EC is low, and whether systematic lymph node dissection can improve the prognosis is still controversial. Sentinel lymph node (SLN) biopsy can reflect lymphatic metastasis. Most patients with early EC can avoid unnecessary pelvic lymph node dissection, reduce the incidence of intraoperative and postoperative complications, and improve the quality of life of patients. This article mainly discusses the significance of using different technologies to assess SLN, and discusses the research progress of using ultra staging to detect SLN micrometastasis in EC.

**【Key words】** Endometrial cancer; Sentinel lymph node; Indocyanine green; Micrometastasis; Lymphadenectomy; Lymph node metastasis

根据国家癌症登记中心(National Central Cancer Registry of China, NCCRC) 2015年统计数据<sup>[1]</sup>, 子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)在我国发病率仅次

于宫颈癌,每年新发病例63 400例,死亡病例21 800例。而在欧美等发达国家,EC为女性生殖道恶性肿瘤发病率最高的疾病,其次是卵巢癌、宫颈癌<sup>[2]</sup>。EC早

基金项目:2017年海南省重点研发计划项目(编号:ZDYF2017089)  
通讯作者:朱根海,主任医师,博士,E-mail:genhaizhu@163.com

\*\*\*\*\*

DCIS in young women [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(9): 1834-1842.

[18] 陈怡安, 贾红燕, 张萌萌, 等. 35岁以下三阴性乳腺癌临床病理特征及预后分析[J]. 海南医学, 2019, 30(13): 1657-1663.

[19] 余中国, 王元正. 保乳手术与改良根治术对乳腺癌患者并发症及生存预后的影响比较[J]. 河北医药, 2018, 40(2): 235-238.

[20] 张立柱. 保乳术与改良根治术治疗早期乳腺癌的临床效果比较[J]. 海南医学, 2013, 24(16): 2438-2439.

[21] 吕夕东, 郭榆江, 潘瑶. 新辅助化疗联合保乳术与改良根治术对早期乳腺癌疗效及生活质量的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(23): 3609-3611.

[22] 叶京明, 刘萌华. 2017年NCCN乳腺癌临床实践指南(第3版)更新

与回顾[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(18): 1377-1379.

[23] 高欣然, 张喜平. 年轻乳腺癌的个体化治疗研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(5): 551-554.

[24] 周作枝. 青年乳腺癌治疗探讨[J]. 医学信息(下旬刊), 2010, 23(12): 66-67.

[25] 刘小敏, 孙利国, 支珍, 等. 青年乳腺癌的早期诊断及综合治疗[J]. 卫生职业教育, 2011, 29(5): 141-142.

[26] 马其彬, 向敏峰. 6例青年乳腺癌的诊治体会[J]. 广西医学, 2009, 31(11): 1643-1644.

[27] 李勇生, 杨文东, 彭伟强, 等. 综合治疗青年乳腺癌112例临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(15): 2079-2080.

(收稿日期:2019-12-25)