

· 标准与规范 ·

中国年轻乳腺癌诊疗专家共识(2022)

中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会 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

通信作者:刘强,中山大学附属孙逸仙纪念医院,广州 510120,Email:liuq77@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 年轻乳腺癌患者具有相对高危的临床病理特征和较差的预后,存在独特的医疗和心理社会需求,需要在临床上特别关注。近年来,年轻乳腺癌在全球范围内逐渐增多,已有多个国际组织针对其管理形成一定共识。中国年轻乳腺癌比例更高、发病年龄更低,面临的临床问题也有所不同,不少问题尚缺乏明确的循证医学证据和指南。基于中国年轻乳腺癌患者的特点和诊疗现状,100多位来自外科、内科、放疗科、妇科和生殖科的专家们针对BRCA1/2基因胚系突变、化疗、内分泌治疗、生育力保护和妇科问题等热点进行了深入探讨,以国内外临床研究进展为基础,结合中国的临床实践,形成了《中国年轻乳腺癌诊疗专家共识(2022版)》,旨在规范和优化中国年轻乳腺癌的诊疗,促进相关临床研究的开展,以进一步改善年轻乳腺癌患者的预后和生活质量。

【关键词】 乳腺肿瘤; 年轻; 共识

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

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
Corresponding author: Liu Qiang, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China, Email:liuq77@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Young breast cancer patients are associated with high-risk clinicopathological features and poor prognosis, leading to unique medical and psychosocial needs and calling for special attention in clinical practice. In recent years, the incidence of young breast cancer has gradually increased worldwide, and several international committees have formed some consensus on young breast cancer management. In China, there is a higher proportion of young breast cancer patients with younger age of onset and different clinical problems, lacking clear evidence-based medicine and guidelines. Based on the characteristics of young breast cancer and present situation of diagnosis and treatment in China, more than 100 experts from multiple specialties including surgery, internal medicine, radiotherapy, gynecology and reproduction had a deep discussion around the hot topics in young breast cancer, involving germline BRCA1/2 gene mutation, chemotherapy, endocrine therapy, fertility preservation and gynecological conditions, and formulated the 'Expert consensus on the diagnosis and treatment of young breast cancer in China (2022 Edition)'. This consensus is made according to the progress of clinical research worldwide and combined with the clinical practice in China, with the aims of standardizing and optimizing the diagnosis and treatment of young breast cancer in China, promoting the development of relevant clinical research, and further improving the prognosis and quality of life of young breast cancer patients.

【Key words】 Breast neoplasms; Young; Consensus

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220907-01895

收稿日期 2022-09-07 本文编辑 陈新石

引用本文:中国临床肿瘤学会乳腺癌专家委员会 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.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



随着生活方式的改变和筛查诊断技术的提高,年轻乳腺癌患者在全球有逐渐增多的趋势^[1-2]。年轻乳腺癌患者有着独特的医疗和心理社会需求,包括生育、卵巢保护、生活质量等,需要在临床上加以特殊关注。对年轻乳腺癌患者的管理,欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)、欧洲乳腺癌专科学会(European Society of Breast Cancer Specialists, EUSOMA)、美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)等多个组织已形成相关共识^[3-5]。然而,与欧美不同的是,中国的年轻乳腺癌比例明显更高,发病年龄更低,面临的临床诊疗问题也有所区别,不少情况都缺乏明确的临床证据和指引。为规范和优化中国年轻女性乳腺癌的诊疗,中国年轻乳腺癌(Young Breast Cancer in China, YBCC)专家组就 YBCC 临床诊疗相关问题进行了深入探讨,并以专家投票形式形成 YBCC 诊疗专家共识。

YBCC 专家组由来自中国乳腺外科、肿瘤内科、放疗科、妇科、生殖科的 137 名专家组成,旨在规范 YBCC 患者的临床诊疗,促进 YBCC 基础和临床研究的开展,并改善其预后和生活质量。共识投票前, YBCC 专家组中 42 位乳腺领域专家结合 YBCC 特点,就相关临床重点关注问题进行了 3 次会议探讨,并最终选定 50 个投票问题。第一届 YBCC 共识大会于 2021 年 12 月 18~19 日在广州举行,大会邀请了国内外多位专家对 YBCC 的相关问题举办讲座及讨论,随后 YBCC 专家组就 YBCC 诊疗相关的 50 个问题进行了讨论和投票,并在许多问题上形成了共识,其中有两个问题因不同专家理解的差异可能引起歧义暂时搁置,与会专家针对 48 个问题的投票结果详见附录(查看附录请扫描本文首页二维码)。

一、YBCC 概况

2020 年,乳腺癌已经成为全球最常见的恶性肿瘤,也是全球女性发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。在中国,乳腺癌是女性恶性肿瘤发病率之首,2020 年新发病例达 42 万^[6]。乳腺癌患者的年龄分布在东西方存在明显差异。美国乳腺癌的中位发病年龄为 62~64 岁,<40 岁的乳腺癌仅占所有乳腺癌的 4.9%;而在中国等东亚国家,乳腺癌的中位发病年龄约为 45~49 岁^[7-8]。复旦大学肿瘤医院在 2007—2020 年登记的 66 201 例乳腺癌患者的数据显示,我国 <40 岁乳腺癌患者占所有乳腺癌的 14.9%, <35 岁者占 6.5%^[9]。此外,复旦大学肿瘤医

院登记的 <40 岁新诊断乳腺癌患者占有所有新诊断患者的比例有逐年增加的趋势,由 1999 年的 11.4% 上升至 2017 年的 16.4%^[10]。而中山大学孙逸仙纪念医院的 39 378 例早期乳腺癌多中心数据库则显示, <40 岁乳腺癌患者由 2015 年的 17.7% 增长至 2021 年的 22.3%, 占全部患者的 19.9%, <35 岁者占 9.4%。

关于 YBCC 的发病趋势,45% 的 YBCC 专家组基于临床经验认为年轻乳腺癌的发病率近年有上升趋势,而另外 43% 的专家认为近年来年轻乳腺癌发病人数有所增加,但主要是由于整体乳腺癌的发病率在升高,年轻患者总体乳腺癌的比例并没有明显增高。

目前国际上对年轻乳腺癌的年龄定义尚未统一,有的研究界定在 35 岁,而更多的研究界定在 40 岁^[11]。考虑到 40 岁以下乳腺癌患者面临较差的乳腺癌特异性生存率、生育力保护和妊娠等特殊问题,国际年轻乳腺癌共识专家组(Breast Cancer in Young Women, BCY)将 40 岁以下患者定义为年轻乳腺癌^[3-4]。由于中国乳腺癌患者的平均发病年龄为 45~49 岁,62% 的 YBCC 专家认为应将 40 岁以下定义为年轻乳腺癌,而 32% 和 6% 的 YBCC 专家则分别认为应定为 35 岁和 45 岁以下,因此 YBCC 专家组将 40 岁作为年轻乳腺癌的界限取得共识。

与年长患者相比,年轻乳腺癌患者复发转移风险较高、总体生存较差。中国 <40 岁的乳腺癌患者 5 年无病生存率和 10 年总生存率分别为 85.5% 和 85.0%, 而 40~49 岁患者分别为 88.1% 和 88.7%^[9]。这种差异可能与年轻乳腺癌较强的侵袭性生物学行为相关,研究显示,年轻乳腺癌的组织学分级更高, Ki-67 高表达比例更高, 脉管浸润的比例更高, 三阴性乳腺癌比例更高。因此年轻乳腺癌倾向于具有更高复发风险的特征^[12-14]。此外,约 70% 的乳腺癌患者为激素受体(hormone receptor, HR)阳性^[10], 年轻患者由于卵巢功能活跃导致体内雌激素水平较高,可能刺激 HR 阳性的乳腺癌细胞生长,从而与年长患者相比有更高的复发风险。2003 年国际乳腺癌研究组(IBC SG)发起的 SOFT/TEXT 研究结果显示,绝经前中高危 HR 阳性乳腺癌患者,使用促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)进行卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS),可明显降低其复发风险^[15-16]。

年轻乳腺癌患者不仅在治疗和预后方面具有



鲜明特点,在康复后的生活质量等方面也有独特的需求。由于发病时年龄尚轻,治愈后有更多参与职场的机会和需求,承担的社会和家庭角色功能更多更复杂,对生活质量的追求也更高。在抗肿瘤治疗的同时,年轻乳腺癌患者有着生育力保护、保留乳房外形等个性化需求,需在临床实践中加以关注。以往报道的中国乳腺癌患者平均保乳率为 14.6%~21.1%,大多数医院的保乳率为 10%~30%^[17-19]。69%的 YBCC 专家表示所在医院的保乳率为 10%~30%,25%的专家所在医院保乳率为 30%~50%,反映了近年来中国的保乳率有所提高,但仍有上升的空间。目前关于中国年轻乳腺癌的保乳率数据有限,复旦大学肿瘤医院数据显示,<40 岁的乳腺癌患者保乳率为 31.5%,高于总体乳腺癌患者的保乳率(20.5%)^[9]。中山大学孙逸仙纪念医院的数据则显示,2011—2021 年期间<40 岁的乳腺癌患者保乳率是 55.7%,而>40 岁患者保乳率是 45.7%,显示年轻乳腺癌患者的保乳率明显更高,且其随访数据显示,保乳患者与切乳患者具有相似的远期预后,证实了保乳手术在中国女性乳腺癌患者中的安全性和有效性^[20]。

二、BRCA1/2 基因胚系突变与年轻乳腺癌

年轻乳腺癌患者更易存在乳腺癌易感基因的胚系致病突变,最常见的是 BRCA1/2 基因胚系突变^[21]。北京大学肿瘤医院在 2003—2015 年间对 8 085 例未经选择的乳腺癌患者进行了乳腺癌易感基因胚系致病突变研究,所有患者的易感基因总突变率为 9.2%,其中 BRCA1/2 基因胚系突变最为常见,突变率为 5.3%;在没有乳腺癌或卵巢癌家族史的 40 岁以下年轻乳腺癌患者中,易感基因总突变率为 13.2%,其中 BRCA1/2 基因胚系突变率为 8.7%;在有乳腺癌或卵巢癌家族史的患者中,BRCA1/2 基因胚系突变率上升至 18.1%,在年轻且有家族史的患者中,BRCA1/2 基因胚系突变率高达 28.4%^[22]。BRCA1/2 基因胚系突变与乳腺癌分子分型存在显著相关性^[23],三阴性乳腺癌 BRCA1/2 基因的胚系突变频率最高,其中 BRCA1 基因胚系突变率为 7.4%,BRCA2 基因胚系突变率为 3.8%;在 HR 阳性、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性乳腺癌中,BRCA1 基因胚系突变率为 1.1%,BRCA2 基因胚系突变率为 4.3%;HER2 阳性乳腺癌 BRCA1 和 BRCA2 基因的胚系突变频率较低,分别为 0.6% 和 1.6%^[22]。

基于国内外的流行病学证据,YBCC 专家组对乳腺癌患者推荐行 BRCA1/2 基因胚系突变检测的指征进行了投票。对于有乳腺癌或卵巢癌等相关家族史、三阴性乳腺癌和 40 岁以下的年轻乳腺癌患者,由于其 BRCA1/2 基因胚系突变频率较高,分别有 97%、91% 和 63% 的 YBCC 专家推荐其行 BRCA1/2 基因胚系突变检测,而 35% 的专家推荐将 BRCA1/2 基因胚系检测的年龄延后至 <45 岁,另有 29% 的专家推荐美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南的 BRCA1/2 基因胚系检测指征:需要化疗的 HER2 阴性乳腺癌患者。以上投票结果显示,YBCC 专家对于推荐 BRCA1/2 基因胚系检测的适应证选择上较欧美专家更为谨慎,因为 45 岁以下和需要化疗的 HER2 阴性乳腺癌患者在中国乳腺癌人群中占比都比较多。

既往研究在 BRCA1/2 基因胚系突变是否会影响早期乳腺癌患者预后结论并不一致。一项包含 60 个研究 105 220 例患者的荟萃分析结果显示:BRCA1 基因胚系致病突变的乳腺癌患者相较于散发乳腺癌患者具有更差的总体生存 (overall survival, OS) 和更差的乳腺癌特异性生存;而 BRCA2 基因胚系突变的乳腺癌患者与非突变的患者相比 OS 无明显差异^[24]。但另一项对 BRCA1/2 基因胚系突变的年轻乳腺癌患者预后的前瞻性队列研究显示:BRCA1/2 基因胚系突变的患者与非突变患者相比在 2、5 和 10 年的预后分析中均未见 OS 差异^[25]。北京大学肿瘤医院的研究也显示,BRCA1 基因胚系突变患者的无病生存和乳腺癌特异性生存更差;但在校正了年龄、肿瘤大小、淋巴结和组织学分级等因素后,BRCA1 基因胚系突变对患者生存没有显著影响,而 BRCA2 基因胚系突变对生存的影响更小^[22]。

BRCA1/2 基因胚系突变是否会影响同侧或对侧乳房的乳腺癌发生率是早期乳腺癌患者选择保乳或全切手术的重要因素,其最佳的手术方式仍存在争议。北京大学肿瘤医院的一项中位随访时间达 80 个月的回顾性研究显示,BRCA1/2 基因胚系突变组同侧乳腺癌复发率 (ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR) 为 3.9%,未显著高于非突变组的 2.0%^[26]。另一项包含 10 项研究 2 846 例患者的荟萃分析则显示,IBTR 在术后 7 年内 BRCA1/2 基因胚系突变组未显著高于非突变组,BRCA1/2 致病突变导致的 IBTR 风险在 7 年后开始出现,随访时间

高于 7 年的亚组分析提示 IBTR 在 BRCA1/2 基因胚系突变组更高^[27]。此外,多项研究显示 BRCA1/2 基因胚系突变的乳腺癌患者行保乳与切乳相比,乳腺癌特异生存和 OS 均差异无统计学意义^[28-29]。不过对侧乳腺癌 10 年累积风险在 BRCA1/2 基因胚系突变患者中为 15%~26%,显著高于非突变患者的 3%^[30-31]。

基于以上研究结果,NCCN 指南指出 BRCA1/2 基因胚系致病突变不是保乳术的绝对禁忌证或相对禁忌证。对于 BRCA1/2 基因胚系致病突变的乳腺癌患者,可考虑行患乳切乳联合对侧预防性切乳手术。而对于已经行保乳术或切乳术后,不建议对健乳行二次预防性切乳^[32]。ASCO 2020 与 BCY 指南 4 均建议综合评估 BRCA1/2 基因胚系突变患者的风险,包括发病年龄、家族史、分子分型等,决定是否行切乳或对侧预防性切乳或双侧附件切除术。若不行预防性切除手术,则需密切随访^[3, 33]。

YBCC 专家组针对 BRCA1/2 基因胚系突变检测与手术时机、BRCA1/2 基因胚系突变与手术方式选择的相关问题进行了投票。无论对于有乳腺癌或卵巢癌家族史的年轻乳腺癌患者,还是患有三阴性乳腺癌的年轻患者,均有超过半数专家(分别为 53% 和 52%)不推荐其等待 BRCA1/2 基因检测结果再决定手术方式。对于术前已知携带 BRCA1/2 基因胚系致病突变的年轻乳腺癌患者,如果具备保乳条件,72% 的专家认为需与患者充分沟通患侧复发和对侧新发乳腺癌的风险,并充分考虑患者年龄、家族史及个人意愿等条件后再决定是否保乳,而 25% 的专家推荐其选择保乳治疗。

目前已知 BRCA1/2 基因胚系致病突变会显著增加对侧乳腺癌风险。北京大学肿瘤医院的数据显示,BRCA1 和 BRCA2 基因胚系突变乳腺癌患者对侧乳腺癌的 10 年累积发病风险分别为 15.5% 和 17.5%,显著高于非携带者的 3.2%;在年轻乳腺癌患者中,BRCA1 和 BRCA2 基因胚系突变携带者对侧乳腺癌的 10 年累积发病风险分别上升至 21.5% 和 20.2%;在有乳腺癌家族史的患者中,BRCA1 和 BRCA2 基因胚系突变携带者对侧乳腺癌的 10 年累积发病风险分别高达 27.5% 和 27.1%,提示有家族史患者的 BRCA1/2 基因胚系突变致病率更高^[31]。对于携带致病 BRCA1/2 基因胚系突变的年轻乳腺癌患者,如患侧选择皮下腺体切除+假体植入,66% 的 YBCC 专家认为需与患者充分沟通健侧新发风险,并充分考虑患者年龄、家族史及个人意愿等条

件后,再决定是否行对侧预防性切除,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。

对于患侧保乳或未进行预防性对侧切除的 BRCA1/2 基因胚系突变患者,82%、71% 和 87% 的 YBCC 专家分别推荐术后采用 B 超、钼靶和 MRI 方式密切监测乳腺情况,正电子发射计算机断层扫描(PET-CT)不是推荐的常规复查项目。与会专家特别指出,不建议单独使用 X 线检查随访,因 X 线对 40 岁以下及致密乳腺诊断的准确性欠佳;强烈推荐乳腺 MRI 联合 B 超的检查手段,因 MRI 对致密乳腺具有高敏感性,有助于发现其他手段不能发现的多灶和多中心肿瘤^[34]。

TNT 研究显示,卡铂在 BRCA1/2 基因胚系突变晚期三阴性乳腺癌患者中的疗效优于紫杉醇(客观缓解率分别为 68.2% 和 33.3%,无进展生存时间分别为 6.8 和 4.4 个月),CBCSG006 研究在我国人群中也得出了类似结论,因此铂类在晚期乳腺癌中可以作为 BRCA1/2 基因胚系突变患者的优选化疗药物^[35-36]。然而,BRCA1/2 基因胚系突变患者辅助治疗阶段的最佳化疗方案尚无定论。在中国 9 个中心开展的 PATTERN 研究显示,与传统蒽环紫杉联合方案相比,紫杉联合卡铂辅助化疗可以改善三阴性乳腺癌患者的无病生存(5 年无病生存率 86.5% 与 80.3%,风险比 0.65, $P=0.03$),且在 BRCA1/2 基因胚系突变亚组中观察到相似的生存获益^[37]。尽管如此,对于需要化疗的携带致病 BRCA1/2 基因胚系突变的年轻乳腺癌患者的辅助化疗是否应考虑包含铂类,YBCC 专家组未能达成一致共识,分别有 39% 和 40% 的专家推荐或不推荐含铂方案,另外的 20% 专家选择不确定,认为铂类在 BRCA1/2 基因胚系突变的年轻乳腺癌辅助化疗中的应用仍需积累更多长期生存获益数据。

BRCA1/2 基因胚系突变患者卵巢癌的发病风险亦有所增加。北京大学肿瘤医院一项纳入 3 984 例乳腺癌的家系研究显示,BRCA1 和 BRCA2 基因胚系突变患者 70 岁卵巢癌累积风险分别为 15.3% 和 5.5%,远高于非携带者的 0.4%;BRCA1 基因胚系突变携带者卵巢癌发病年龄大多在 40 岁之后,BRCA2 基因胚系突变携带者卵巢癌发病年龄大多在 45 岁之后;合并卵巢癌的患者很少具有卵巢癌家族史,提示对于没有卵巢癌家族史的患者,亦需要警惕合并卵巢癌的可能^[38]。中山大学孙逸仙纪念医院的数据显示,有卵巢癌家族史的

BRCA1/2 基因胚系突变乳腺癌患者有 12.5% 的比例会患卵巢癌。因此对于有卵巢癌家族史的 BRCA1/2 突变乳腺癌患者可能更要积极处理卵巢的问题。

对于携带致病 BRCA1/2 基因胚系突变的年轻乳腺癌患者,预防性卵巢切除的时机目前尚无定论,YBCC 专家组对此进行了投票。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% 的专家选择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。仅 35% 的与会专家认可 BCY-4 指南的推荐,即 BRCA1 携带者在 35~40 岁,BRCA2 携带者在 40~45 岁进行预防性卵巢切除^[3];亦有专家指出,中国患者卵巢癌发病年龄较晚,可酌情推迟预防性卵巢切除的时机。对于没有卵巢癌家族史的患者,26% 的与会专家认为可密切观察,待自然绝经后再行卵巢切除,还有 21% 的与会专家认为可以考虑不切除卵巢,可以选择一直观察。

三、年轻乳腺癌患者的化疗

化疗是乳腺癌综合治疗的重要组成部分,目前针对年轻乳腺癌最佳化疗策略的研究很少,因此,年轻乳腺癌化疗方案的选择应参考现行临床诊疗指南推荐。目前临床常用的化疗方案是含紫杉或蒽环的方案,早期乳腺癌试验者协作组(EBCTCG)荟萃分析对比了不同化疗方案的长期生存结果,结果显示接受含紫杉或蒽环方案治疗的早期乳腺癌,死亡风险未受年龄影响^[39],对于 HER2 阳性乳腺癌患者,抗 HER2 治疗获益和患者早期复发风险亦与年龄无关。Luminal 型患者选择化疗方案必须考虑疾病对化疗的敏感性与复发风险^[40-41]。一项汇总分析纳入了 8 项乳腺癌新辅助化疗的前瞻性随机对照研究,年龄 < 40 岁患者人群与年龄 ≥ 40 岁的人群相比,病理学完全缓解 (pathologic complete remission, pCR) 率在年轻患者中明显更高,主要是因为年轻乳腺癌患者中三阴性乳腺癌和 HR 阳性 HER2 阴性人群的 pCR 率显著提高,但年龄仅是 HR 阳性 HER2 阴性人群独立的生存预后因素,在三阴性乳腺癌和 HR 阴性 HER2 阳性人群中未发现二者的相关性^[42]。虽然年轻乳腺癌患者相对复发转移风险较高,但 YBCC 专家组分别有 44% 和 46% 的专家选择或不选择针对年轻患者常规推荐比普通患者更强化疗方案。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,仅考虑年龄因素进行更强的化疗决策

可能存在过度治疗的风险。

随着多基因检测技术研究的不断深入,一些多基因检测工具如 21 基因检测 (Oncotype DX[®])、70 基因检测 (MammaPrint[®])、50 基因检测 (Prosigna[®])、Endopredict[®] 和乳腺癌指数 (BCI) 已在欧美作为 HR+/HER- 早期乳腺癌患者预后的评估工具甚至辅助化疗治疗决策的重要依据^[32, 43]。但值得注意的是, TAILORx 和 MINDACT 研究结果均显示, Oncotype 和 MammaPrint 检测在 50 岁以下患者的预测价值不如 50 岁以上的患者^[44-45]。而在迄今为止开展的多基因检测临床研究中,入组人群主要为欧美患者,40 岁以下患者比例很低。因此对于 HR 阳性 HER2 阴性乳腺癌患者,根据正规的基因检测结果(如 21 基因或 MammaPrint 等)选择是否化疗的适用年龄范围,52%、39% 或 35% 的 YBCC 专家分别选择 50 岁以上、45~50 岁或不确定,仅 25% 或 22% 的专家选择 35~40 岁或 35 岁以下,因此依据多基因检测结果指导 YBCC 患者是否选择辅助化疗仍需慎重。

肿瘤化疗药物在杀死肿瘤细胞的同时,对人体的正常细胞难免有一定的不良反应。关于年轻乳腺癌患者主要担心的化疗不良反应,高达 91% 的 YBCC 专家选择了脱发,显示年轻乳腺癌患者对于外表的重视程度相当高,可能与年轻患者担任的社会角色有关。此外,还有 68%、63% 和 61% 的专家分别选择了心脏毒性、血液学毒性和胃肠道反应作为主要担心的不良反应。

蒽环类药物早在 1970 年代即取得了乳腺癌化疗药物的基石地位,但由于其有一定的心脏毒性^[46],近年来乳腺癌的化疗方案有逐渐“去蒽环”的趋势。83% 的 YBCC 专家认为“去蒽环”化疗方案相对含蒽环方案的优势是更少的心脏不良反应。

蒽环心脏毒性相关的危险因素有年龄 (> 65 岁)、纵隔辐射、较高的蒽环类药物累积剂量、先前存在的心脏病和其他心脏危险因素(如高血压)^[47-48]。而相比于欧美国家,中国乳腺癌患者更年轻,心脏基础状况较好,一般使用心脏毒性较低的蒽环类药物如表柔比星,因此引发心脏不良事件的发生率较低。此外,年轻乳腺癌患者治愈后预期寿命较长,尤其对于中高危患者,治疗方案的选择需要很好平衡治愈率和心脏毒性的风险。56% 的 YBCC 专家反对年轻乳腺癌患者需要化疗时优选“去蒽环”化疗,35% 的专家表示不确定,仅 9% 的专家支持年轻乳腺癌的化疗优选“去蒽环”方案。

对于 HER2 阳性乳腺癌患者,曲妥珠单抗和帕妥珠单抗等靶向治疗大幅度提高了化疗的疗效,已有一些研究证实乳腺癌“去葱环”方案是可行的策略^[49-51],但葱环类药物在 HER2 阳性乳腺癌中也有突出的疗效^[52],投票时 43% 的 YBCC 专家认为年轻乳腺癌如为 HER2 阳性,可优选“去葱环”方案,但在中高危(Ⅱ期或Ⅲ期淋巴结阳性)HER2 阳性乳腺癌患者的优选辅助化疗方案中,84% 的 YBCC 专家选择了 4 周期多柔比星+环磷酰胺/表柔比星+环磷酰胺(AC/EC)-序贯 4 周期紫杉类(THP)+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗,还有 70% 的专家选择了 6 周期多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗(TCbHP)。

而对于 HER2 阴性乳腺癌,多项研究证实含葱环方案相比非葱环方案疗效更优^[53],尤其是中高危的患者使用非葱环方案的获益尚不明确,因此对于中高危(Ⅱ期或Ⅲ期淋巴结阳性)HER2 阴性乳腺癌患者的优选辅助化疗方案,高达 95% 的 YBCC 专家选择了 4 周期 AC/EC 序贯 4 周期紫杉类,还有 25% 的专家选择了 6 周期多西他赛+多柔比星+环磷酰胺/多西他赛+表柔比星+环磷酰胺(TAC/TEC),其他化疗方案的选择均低于 20%。

对于三阴性乳腺癌新辅助治疗,GeparSixto 研究、CALGB40603 研究和 BRIGHTNESS 研究和 NeoCART 研究均提示在葱环和(或)紫杉基础上联合铂类可显著提高新辅助治疗 pCR 率^[53-56],但对是否延长生存仍无法得出一致结论。因此,对于中高危年轻乳腺癌 HER2 阳性或三阴患者,71% 的 YBCC 专家反对常规考虑含铂方案来取代含葱环的辅助化疗方案,21% 的专家不确定,仅 8% 的专家支持。

通常认为葱环类药物的累积剂量是引起心脏毒性的主要原因^[57],传统葱环类药物多柔比星和表柔比星的最大累积剂量分别是 550 mg/m² 和 900~1 000 mg/m²。脂质体多柔比星是一类新型的葱环类药物,由于有脂质体包裹且经聚乙二醇化修饰,在心肌的分布和累积浓度较低,与多柔比星相比心脏毒性显著降低^[58],有研究证实,其与曲妥珠单抗在晚期 HER2 阳性乳腺癌联合使用具有良好的疗效和心脏安全性^[59]。60% 的 YBCC 专家认为,对于需要葱环化疗的年轻乳腺癌患者,可考虑心脏和脱发等毒性更小的脂质体阿霉素来代替传统葱环。不过专家们也指出,脂质体阿霉素在早期乳腺癌的数据还很有限,需要谨慎使用。

四、年轻乳腺癌的内分泌治疗

HR 阳性年轻乳腺癌患者辅助内分泌治疗有多种选择:他莫昔芬、OFS 联合他莫昔芬、OFS 联合芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)和 CDK4/6 抑制剂阿贝西利联合标准辅助内分泌治疗。

选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)他莫昔芬是低复发风险乳腺癌患者的标准治疗方案,同样适用于低复发风险的年轻患者。尽管他莫昔芬可能反馈刺激雌二醇升高^[60],尚无证据表明他莫昔芬引起的雌二醇升高是否影响患者预后或子宫内膜厚度,也没有证据提示针对他莫昔芬引起的雌二醇升高是否应给予何种处理。因此,89% 的专家不建议服用他莫昔芬单药治疗的患者监测雌二醇水平。

他莫昔芬需要通过 CYP2D6 酶代谢成为活性产物吲哚昔芬,才能有效发挥阻断雌激素受体(estrogen receptor, ER)的作用。而 CYP2D6 基因多态性影响 CYP2D6 酶的活性,在 CYP2D6 弱或中等代谢型人群中,他莫昔芬的活性代谢产物吲哚昔芬有所减少,从而影响他莫昔芬的疗效^[61]。托瑞米芬是另一种 SERM 类药物,不经过 CYP2D6 酶代谢,因此不受 CYP2D6 基因代谢亚型的影响。中国医学科学院肿瘤医院开展的一项单中心回顾性研究显示,托瑞米芬较他莫昔芬可以改善患者的无病生存(5 年无病生存率 89.6% 比 80.9%, $P=0.009$),中国大约有 20% 的患者为 CYP2D6*10T/T 基因型(突变纯合子型),在这些弱代谢患者中,托瑞米芬较他莫昔芬的获益更加显著(5 年无病生存率 90.9% 与 67.9%, $P=0.031$)^[62]。不过由于相关研究较少且证据级别偏低,随机对照研究尚在进行中,52% 的 YBCC 专家反对在临床工作中相同可及条件下优选托瑞米芬,另外 34% 的专家相较他莫昔芬会优选托瑞米芬。

绝经前女性下丘脑分泌促性腺激素释放激素,使垂体释放黄体生成素和卵泡刺激素,从而作用于卵巢并释放雌激素,而雌激素能促进 ER 阳性的乳腺癌细胞生长。GnRHa 可以通过持续刺激垂体,抑制垂体分泌黄体生成素和卵泡刺激素,进而下调绝经前患者体内雌激素水平,起到 OFS 的作用,进而抑制乳腺癌的生长^[63]。

在 SOFT 和 TEXT 研究的联合分析中,研究者将传统的临床病理特征[患者年龄、肿瘤大小、分级、淋巴结状态、ER、孕激素受体(PR)和 Ki-67 表达]合并成一个连续性变量,称为“复合风险”,随着

复合风险的增加,联合 OFS 治疗可以带来更加显著的获益^[64]。对于高复发风险的绝经前 HR 阳性 HER2 阴性乳腺癌患者,OFS 联合 AI 类药物依西美坦对比 OFS 联合他莫昔芬或他莫昔芬单药治疗的 8 年无远处复发率绝对获益为 10%~15%;对于中等复发风险的患者,OFS 联合 AI 至少可以降低 5% 的复发风险^[64]。在 SOFT 研究未接受化疗的患者中,OFS 联合 AI 相对他莫昔芬带来 5.2% 的无病生存获益;接受化疗的患者从 OFS 联合 AI 中的无病生存获益高达 9.0%^[40]。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 较他莫昔芬单药可使 <35 岁患者的远处复发风险相对降低 55%,使 35~49 岁患者的远处复发风险相对降低 13%~26%^[64]。OFS 联合 AI 可以在 OFS 联合他莫昔芬的基础上进一步降低复发风险,与 OFS 联合他莫昔芬相比,OFS 联合 AI 显示出无病生存持续的改善,8 年无病生存的绝对获益为 4%,8 年无远处转移生存的绝对获益为 2.1%^[40]。

基于 SOFT 和 TEXT 研究,YBCC 专家组建议中高复发风险的绝经前 ER 阳性乳腺癌患者(尤其是年轻、需要接受化疗的患者)接受包含 OFS 的内分泌治疗,并对几种特定情形是否适用卵巢抑制进行了投票。对于接受化疗的 ER 阳性年轻患者,在化疗后仍有月经、化疗后停经且高危、化疗后停经且中危的 3 种情况下,分别有 83%、81%、64% 的 YBCC 专家认为适用 OFS 治疗。对于无需化疗的 ER 阳性年轻患者,也有 56% 的专家认为其适用 OFS 治疗,显示专家们对于 OFS 在年轻乳腺癌的使用接受度很高。对于化疗后停经的 ER 阳性围绝经期患者,67% 的 YBCC 专家认为高危患者应使用 OFS,而 38% 的专家认为中危患者也应使用 OFS。有专家指出应根据化疗前的月经状态判断是否适用 OFS,不建议根据化疗后是否停经干扰 OFS 的选择。

AI 类药物可以分为甾体类和非甾体类,两者的作用机制有所不同。甾体类 AI 的代表药物为 I 型芳香化酶灭活剂依西美坦,其可以导致芳香化酶永久性灭活、芳香化酶水平降低;非甾体类 AI 的代表药物为 II 型芳香化酶抑制剂,其可以导致芳香化酶暂时性失活、芳香化酶水平升高。有多项研究显示,在自然绝经的患者中,甾体类和非甾体类 AI 的疗效相似^[65-66]。不过年轻患者接受 OFS 后的人工绝经并不能完全模拟自然绝经,自然绝经患者的多个内分泌器官都存在衰老现象,而人工绝经的患者

仅卵巢功能被抑制,其肾上腺等器官仍处于年轻状态。一项系统分析显示,在绝经后乳腺癌患者中,患者的体质指数不会影响 AI 的疗效^[67];而 ABCSG12 研究则显示,随着体质指数的增加,绝经前患者接受 GnRHa 联合 AI 治疗的复发风险亦显著增加^[68];提示自然绝经患者中的证据不一定适用于人工绝经的年轻患者。但是,目前尚无明确证据显示甾体类和非甾体类 AI 应用于年轻乳腺癌患者有不同的疗效,因此,尽管 SOFT 和 TEXT 研究中绝经前患者所采用的 AI 均为依西美坦,临床上也常采用 OFS 联合非甾体类 AI 来曲唑和阿那曲唑进行辅助内分泌治疗。对于 OFS 是否应联合甾体类 AI 作为年轻乳腺癌辅助内分泌治疗的优选,58% 的 YBCC 专家认为非甾体类 AI 与甾体类 AI 疗效相当,均可做为 OFS 联合 AI 时的选择,34% 的专家则认为甾体类 AI 应为优选。

GnRHa 有 3 个月或 1 个月给药剂型,两者的生理和临床结局相似。多项研究表明,3 个月与 1 个月剂型 GnRHa 均可有效降低雌激素水平,达到卵巢抑制的效果^[69-72]。一项纳入 222 例绝经前乳腺癌患者的随机对照研究显示,3 个月和 1 个月剂型 GnRHa 在降低雌激素方面有相同的作用^[69]。此外,3 个月和 1 个月剂型 GnRHa 均能快速持久降雌,可以在 2~4 周内快速降低雌二醇水平,在 4 周时将雌二醇降至 30 ng/L 以下,并且在整个治疗期间使患者维持在绝经后水平^[72-73]。3 个月和 1 个月剂型 GnRHa 的降雌作用均是可逆的,85% 的患者可以在停药后 2 年恢复月经,患者越年轻恢复月经的概率越大^[74-75]。多项研究报告了两种剂型 GnRHa 的卵巢逃逸率,3 个月剂型 GnRHa 的卵巢逃逸率为 4.80%~9.38%,1 个月剂型的卵巢逃逸率为 3.60%~12.20%,尚无证据表明两种剂型的卵巢逃逸率差异具有统计学意义^[70, 73, 76-78]。从长期预后来看,3 个月剂型 GnRHa 治疗的 5 年无病生存率为 90.4%,与其他报道中 1 个月剂型 GnRHa 的 5 年无病生存率 89.8% 相当^[69, 79]。安全性方面,两项头对头研究证实,3 个月和 1 个月剂型 GnRHa 均具有良好的安全性^[72-73]。复旦大学肿瘤医院基于真实世界数据比较了 3 个月剂型亮丙瑞林和 1 个月剂型戈舍瑞林的成本差异,结果显示,3 个月剂型的直接非医疗成本(包括交通费、食宿费)和间接成本(包括患者劳动力损失、家属或陪护者劳动力损失)均显著低于 1 个月剂型^[80]。3 个月剂型 GnRHa 可减少患者往返医院的次数和花费,可能提高患者的治疗依从性。



因此,3个月剂型GnRHa也是临床上常见的选择,可以满足患者的个性化需求。

针对GnRHa的剂型选择,81%的YBCC专家认为3个月剂型和1个月剂型均可作为卵巢抑制与SERM类药物联用,56%的专家认为两种剂型可以与AI类药物联用且无需考虑患者年龄。亦有接近50%的专家认为,因为年轻患者卵巢功能更强,相对更容易产生OFS逃逸,对于年轻患者联合AI时使用GnRHa应更谨慎,可能需更多监测雌激素水平。总体而言,YBCC专家组支持3个月剂型和1个月剂型GnRHa均可作为OFS的选择。

AI能够特异性抑制芳香化酶失活,抑制雌激素生成,降低血液中雌激素水平;如果将AI用于绝经前女性,其引起的雌激素水平降低可刺激下丘脑垂体通路,进而导致血浆雌二醇水平的升高^[81]。在既往研究中,GnRHa联合AI方案中AI的启动时机有所不同,多在开始GnRHa治疗6周后开始AI治疗,或在开始GnRHa后立即开始,或在化疗完成后进行,目前尚缺乏上述AI启动时机与患者预后的相关性分析^[72-73]。已知GnRHa需要2~4周才能将雌二醇降低至绝经后水平^[72-73],不过在开始GnRHa治疗后,AI刺激下丘脑垂体通路进而导致雌二醇水平升高的作用有限;因此,早期同步启动GnRHa和AI治疗,也是可以接受的。53%的YBCC专家认为,对于未绝经的乳腺癌患者,GnRHa可以与AI同时启用。另有43%的专家则认为需在开始GnRHa治疗并确认OFS后,才可以开始AI治疗,以尽可能避免AI刺激下丘脑垂体通路进而导致雌二醇水平升高,尤其对于少部分OFS逃逸患者,过早使用AI可能有不良反应。

如前所述,3个月剂型和1个月剂型GnRHa均有一定的卵巢逃逸率,各研究报道的卵巢逃逸率为3.60%~12.20%^[70, 73, 76-78]。卵巢逃逸的发生与患者年龄显著相关,患者越年轻发生卵巢逃逸的可能性越大,接受过化疗的患者卵巢逃逸率较低,卵巢逃逸率随GnRHa治疗时间的延长而下降^[82-83]。但是,目前尚缺乏卵巢逃逸与患者预后的相关性分析,现有研究采用的卵巢逃逸阈值不统一,医疗机构所采用的性激素检测技术和参考范围也并不一致^[84]。因此,在GnRHa应用期间监测雌激素水平的临床价值仍不明确。45%的YBCC专家认为不需要监测雌激素,31%的专家认为刚开始时需要、确认OFS后无需监测,仅11%的专家认为在整个使用过程中需要定期监测。GnRHa联合AI类药物时,

28%的专家认为需要监测雌激素以反映卵巢逃逸情况;GnRHa联合SERM类药物时,仅5%的专家认为需要监测雌激素。

临床中如选择监测,YBCC专家对于选择何种固定检测频率未达成一致共识,28%的专家建议年轻乳腺癌患者使用OFS时每3个月监测1次,其他频率监测的支持率均在10%左右或以下。专家们指出,OFS期间需警惕某些可能提示卵巢功能恢复的生理变化,如不明原因的阴道流血或重新出现更年期症状的周期性波动等。

五、年轻乳腺癌患者的生育问题

肿瘤治疗的进步改善了乳腺癌患者的长期生存,中国乳腺癌患者的发病年龄更早,加之现代社会生育年龄的延后,很多乳腺癌患者在确诊后仍有强烈的生育愿望。我国计划生育政策的逐渐放开进一步提升了乳腺癌患者的生育需求。中国医学科学院肿瘤医院在2014—2015年间开展的一项横断面调查显示,26.3%的年轻乳腺癌患者在乳腺癌治疗后仍有生育需求,但仅1.9%的患者接受了生育力保护治疗^[85]。四川省肿瘤医院在2018年开展的一项问卷调查显示,年轻乳腺癌患者对化疗影响生育力和生育力保护有一定认识,超过30%的年轻乳腺癌患者接受了生育力保护^[86]。然而,国外一项基于人群的调查研究显示,经治乳腺癌患者的妊娠率仅3%,比一般人群的妊娠率低40%^[87]。由此可见,尽管乳腺癌患者在确诊后有较高的生育需求,但由于化疗对卵巢的损伤作用和长达5~10年的辅助内分泌治疗对最佳妊娠时机的延误,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的缺位,年轻乳腺癌患者的生育现状仍有待改善^[88]。为了改善年轻乳腺癌患者的生育管理现状,应该提高肿瘤科医师和患者对生育力保护的认识,加强对患者进行生育力保护的宣教,并建立和完善乳腺癌多学科诊疗团队,为患者提供及时而准确的妇产科、生殖内分泌专家的指导^[89]。

目前没有证据显示生育会降低乳腺癌患者的预后^[90-92]。欧洲一项多中心回顾性研究显示,妊娠不会影响乳腺癌患者的无病生存,无论其乳腺癌为ER阳性或ER阴性^[92]。建议所有年轻女性乳腺癌患者在确诊乳腺癌之后、制定抗肿瘤方案之前接受生育咨询,明确是否有生育要求,尽早与患者及其配偶讨论治疗方案对生育力的影响、生育力保护的可行性及其对乳腺癌治疗的影响。

环磷酰胺是辅助治疗常用的化疗药物,同时也

是导致卵巢功能衰竭的高风险化疗药物^[93]。复旦大学附属肿瘤医院在 ER 阳性乳腺癌患者中开展的一项 3 期随机对照研究显示,无环磷酰胺辅助化疗方案的 1 年月经恢复率更高(63.1% 与 48.3%)、4 年成功妊娠率更高(9.6% 与 2.7%),无病生存和 OS 差异无统计学意义^[94]。中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤中心团队开展了一项荟萃分析,汇总 2 633 例来自 5 项临床试验的乳腺癌患者数据,结果证实了含环磷酰胺的化疗方案相比无环磷酰胺化疗方案显著提高化疗相关的闭经^[95]。因此,对于有生育需求的年轻乳腺癌患者,可尽量避免使用含环磷酰胺的化疗方案。此外,建议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。目前较为广泛使用的方案包括:生育力保存技术和化疗期间应用 GnRHa 保护卵巢功能。

目前已有较多研究证实了生育力保护技术的安全性和有效性。欧洲一项队列研究显示,在乳腺癌诊断后接受生育力保存技术的患者,其 5 年和 10 年累积死亡风险低于未接受生育力保存技术的患者(5 年累积死亡风险 5.3% 与 11.1%,10 年累积死亡风险 13.8% 与 23.2%),5 年和 10 年累积分娩率则大幅度增加(5 年累积分娩率 19.4% 与 8.6%,10 年累积分娩率 40.7% 与 15.8%)^[96]。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(in vitro maturation, IVM)、卵巢组织的冻存与移植等^[32]。

胚胎冻存、卵母细胞冻存前需要进行卵巢刺激,为降低卵巢刺激方案造成的体内雌激素水平升高,推荐乳腺癌患者采用添加来曲唑的控制性卵巢刺激方案,该方案可以降低外源性卵泡刺激素的用量,降低体内雌激素水平,并增加排卵数目及成熟卵子数目^[97]。多项研究表明,卵巢刺激和后续妊娠无论对于 ER 阳性或 ER 阴性乳腺癌患者均不会增加其肿瘤复发风险,亦不会增加 BRCA1/2 突变患者卵巢癌的发病风险^[98-100]。此外,生殖科专家认为年龄 >35 岁患者原则上不推荐卵母细胞冻存,因为成功率偏低。YBCC 专家组针对人工辅助生殖常需用到激素刺激是否影响患者复发风险进行了投票,对于 ER 阳性或阴性的中高危年轻乳腺癌患者,49% 或 53% 的专家选择了不确定,而 32% 或 46% 的专家认为其复发风险不受影响,反映了 YBCC 专家对使用激素刺激的辅助生殖技术对乳腺癌复发风险的影响仍持谨慎态度。

IVM 和卵巢冻存技术无需卵巢刺激,可以立即

进行,不会延误抗肿瘤治疗的启动,也不会增加体内雌激素水平,还可以减少患者进行超促排卵方案的时间和经济花费,避免卵巢过度刺激综合征的发生。IVM 和卵巢冻存技术的联合应用可以提高生育力保存的成功率,但由于技术复杂,仅在部分先进的辅助生殖技术中心开展。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护技术的时间窗较长(例如,超过 2 周),可以考虑在联合来曲唑的卵巢刺激后进行卵母细胞冻存或胚胎冻存;如果允许的时间窗较短,可以直接选择 IVM 和卵巢冻存。

GnRHa 兼具卵巢抑制和卵巢保护的双重调控作用,一方面,GnRHa 可以竞争性结合 GnRHa 受体,抑制或下调 GnRHa 分泌,最终下调雌激素水平,抑制乳腺癌细胞生长;另一方面,GnRHa 可以通过暂时抑制卵巢功能,或抑制卵巢血管生成,减少化疗药物随血液进入卵巢,直接或间接地保护卵巢功能^[101]。

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,其有效性和安全性已被多项研究证实,适用于对生育或完成所有辅助治疗后卵巢功能有要求的年轻患者的辅助化疗阶段^[102-105]。北京大学人民医院开展的一项前瞻性队列研究纳入了 149 例 HR 阳性或 HR 阴性的乳腺癌患者,探索化疗期间应用 GnRHa 进行卵巢保护对卵巢储备功能指标抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)恢复率的影响,相比对照组,GnRHa 可显著提高患者 AMH 恢复率(46.5% 与 21.8%, $P=0.002$),各亚组的获益趋势一致^[106]。上海市第六人民医院开展的 EGOFACT 研究同样证实,GnRHa 可以显著降低化疗后闭经的发生率,提高化疗后 AMH 恢复率^[107]。欧美一项纳入 873 例 ER 阳性或阴性乳腺癌患者的系统综述表明,化疗期间应用 GnRHa 可以显著降低化疗后闭经的发生率(14.1% 与 30.9%, $P<0.001$),提高治疗后的妊娠率(10.3% 与 5.5%, $P=0.03$)。但如单独使用 GnRHa,妊娠成功率较低,因此如有较强的生育愿望,建议联合其他的辅助生殖措施以尽可能提高妊娠成功率。无论 ER 阳性或 ER 阴性乳腺癌患者,化疗期间应用 GnRHa 均不会影响患者的无病生存和 OS^[103]。

YBCC 专家组对于卵巢保护与 OFS 的异同和适用人群达成了一致共识。卵巢保护与 OFS 均使用 GnRHa 药物,卵巢保护以减少化疗期间药物对卵



巢损伤为目的,应用于对生育或完成所有辅助治疗后卵巢功能有要求的年轻患者的辅助化疗阶段;OFS以抑制卵巢功能和降低ER阳性乳腺癌复发或进展为目的,主要用于绝经前患者的辅助内分泌治疗阶段。卵巢保护与患者乳腺癌的ER状态无关,适用于所有希望或需要治疗后保留卵巢功能的患者;OFS与患者乳腺癌的ER状态有关,主要用于ER阳性的乳腺癌患者。

美国一项在健康受试者中开展的研究显示,GnRHa治疗1周即可导致卵泡雌激素、雌激素和孕激素水平的显著下降,治疗2周即可导致促黄体生成素水平的显著下降^[108]。GnRHa用于卵巢保护的关键研究均采用在化疗前1~2周开始给药的策略,在化疗期间每4周1次,持续至最后一剂化疗前或化疗后2周^[102, 105]。建议在化疗前2周即开始使用GnRHa,每月1次,直至化疗结束后2周给予最后一剂药物。

尽管目前GnRHa用于卵巢保护的研究多采用1个月剂型GnRHa^[102, 105],但是目前已有不少证据表明3个月剂型GnRHa与1个月剂型具有相似的卵巢保护效果。福建医科大学在100例接受化疗的乳腺癌患者中评价了3个月或1个月剂型亮丙瑞林的卵巢保护作用,结果显示,3个月和1个月剂型在化疗结束后6个月和12个月的AMH恢复率相当;此外,无论根据化疗方案分组还是年龄分组,两种剂型的AMH水平和月经状态恢复水平差异均无统计学意义^[109]。因此,3个月剂型GnRHa也是卵巢保护的一种选择,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。

具体生育力保护方法及时机需要针对每例患者的实际情况讨论,需要寻求专业生殖内分泌专家的指导与帮助。推荐所有具有生育需求或希望保护卵巢功能的年轻乳腺癌患者在化疗期间应用GnRHa保护卵巢,无论是否已经采用其他生育力保存技术。

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、胚胎冷冻、卵巢组织冷冻等辅助生殖技术,同时推荐在化疗期间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,与会专家对辅助生殖技术的支持率有所下降,但更多专家仍然强调了化疗期间GnRHa保护卵巢的价值。

最佳的妊娠时机目前仍不能准确预测,需要综

合考虑年轻乳腺癌患者的身体状况、肿瘤的病理特点和复发风险^[92]。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。虽然乳腺癌辅助内分泌治疗会导致年轻患者进一步推迟妊娠时间,甚至错过最佳生育时机,但是不建议患者为生育而中断规范的内分泌治疗^[110]。一项探索内分泌治疗中断后怀孕的安全性的前瞻性研究(IBCSCG 48-14/BIG 8-13, NCT02308085)正在进行中,其结果将为因怀孕中断内分泌治疗与乳腺癌复发风险是否相关提供证据。

六、年轻乳腺癌患者的妇科问题

(一)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2~8倍,且其概率呈剂量和时间依赖性^[111-112]。ATLAS研究显示,他莫昔芬5年治疗组的患者在第5~14年的子宫内膜癌发病率为1.6%,他莫昔芬10年治疗组的患者在第5~14年的子宫内膜癌发病率上升至3.1%^[113]。NSABP P-1研究显示,尽管他莫昔芬与安慰剂相比显著增加了子宫内膜癌的发病率(1.3%与0.5%),但主要发生于50岁及以上的人群,50岁以下者使用他莫昔芬与安慰剂相比的子宫内膜癌发病风险无明显差异,NSABP B-14研究观察到了同样的趋势^[111-112]。中山大学孙逸仙纪念医院的一项SEER数据库分析研究亦显示,40岁以上的激素受体阳性或阴性的乳腺癌患者发生第二原发子宫内膜癌风险均比正常人群增加^[114]。韩国一项纳入60 545例乳腺癌患者的全国性研究进一步证实,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,且子宫内膜癌在<40岁患者中的发病率极低,为(0.34~0.62)/1 000例每年^[115]。此外,在SOFT/TEXT研究中,GnRHa联合他莫昔芬组并未发现子宫内膜增厚现象^[116],这可能与GnRHa抑制人子宫内膜细胞的增殖和诱导凋亡有关^[117]。因此,绝经前乳腺癌患者使用他莫昔芬是较为安全的,尤其是联合GnRHa的患者。

48%的YBCC专家表示从未接诊过他莫昔芬导致子宫内膜癌的患者,还有39%的专家表示仅接诊过1~3例此类患者。由于发病率很低,大多数专家表示根据其临床经验无法准确估计中国他莫昔芬治疗患者发生子宫内膜癌的概率。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其子宫内膜癌风险,另外27%的专家不确定;对于围绝经期或绝经后患者,90%的与会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。

妇科 B 超检查子宫内膜厚度是服用他莫昔芬患者术后随访的一种常用手段,年轻患者的雌激素水平较高和他莫昔芬对子宫内膜起到弱激动剂的作用,服用他莫昔芬的年轻乳腺癌患者发生子宫内膜增厚的可能性较大^[115],因此临床上因子宫内膜增厚而反复行诊断性刮宫的患者不少见。对于服用他莫昔芬的绝经前患者,67%的 YBCC 专家推荐其定期监测子宫内膜厚度。而对于服用他莫昔芬的围绝经期或绝经后患者,由于子宫内膜癌风险相对较高,91%的专家支持定期监测子宫内膜厚度。

对于接受他莫昔芬治疗的无症状的绝经后患者,多项研究分别报道了以 5~15 mm 的子宫内膜厚度作为诊断子宫内膜病变的临界值,但具体标准在妇科学界尚未达成共识^[118-121]。北京协和医院在 2010—2018 年间对 115 例 SERM 治疗期间行子宫内膜活检的患者进行了回顾性分析,发现当子宫内膜厚度 < 15 mm 时,绝经前患者发生子宫内膜病变的概率不高^[122]。针对子宫内膜厚度问题,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。专家们进一步针对何时需要诊断性刮宫这一问题进行了投票,对于有不规则阴道流血或子宫内膜不平或息肉的患者,分别有 79% 和 76% 的专家建议诊断性刮宫;对于子宫内膜厚度 > 16 mm 的患者,40%的专家认为需要诊断性刮宫;而对于有规律月经者,44%的专家认为无论子宫内膜多厚都无需诊断性刮宫。因此,不推荐单纯根据子宫内膜厚度判断年轻患者是否需要活检。相较于子宫内膜厚度,异常的超声表现(例如子宫内膜不均或内膜增厚伴丰富血流)或出现异常子宫出血,是更加明确的子宫内膜活检的指征^[122]。

(二) 避孕药物和孕激素节育器

一项基于亚洲人群的研究显示,人工流产是乳腺癌的独立危险因素^[123]。因此,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。

多项研究表明激素类避孕方式与乳腺癌发病或复发风险升高有关。我国一项系统分析提示,口服避孕药可能会增加中国女性乳腺癌的发病风险(随机效应模型比值比 1.46)^[124]。另有来自欧美的研究显示,外源性激素使用是乳腺导管原位癌患者

术后复发的高危因素之一(5 年局部复发率 8.7% 与 5.2%),在诊断乳腺癌后继续使用孕激素节育环将增加乳腺癌的复发风险(未校正风险比 3.39)^[125-126]。对于尚未患有乳腺癌的 BRCA1 突变基因携带者,建议避免在年轻时服用激素类避孕药。加拿大一项纳入 2 492 例 BRCA1 突变携带者的病例对照研究表明,在 25 岁之前服用过口服避孕药者(即使只有 1 次),其在 40 岁之前发生乳腺癌的风险显著增加(比值比 1.19~1.45)^[127]。

孕激素节育器除了避孕外,还经常被用来治疗子宫内膜增厚,包括可能会用于他莫昔芬引起的子宫内膜增厚。但既往在 HR 阳性和 HR 阴性患者中开展的研究表明,孕激素节育器可能会增加乳腺癌患者的复发风险^[125]。尽管相关研究结论不完全一致^[128-129],对乳腺癌患者使用孕激素节育器(如曼月乐环)处理子宫内膜病变还是应持谨慎态度。

与会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如曼月乐环、是否可以长期服用口服避孕药均未能达成共识。为了尽量减少乳腺癌复发,无论 HR 状态如何,建议年轻乳腺癌患者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。此外,紧急避孕药对于任何女性而言都不适合作为常规避孕方式,乳腺癌患者同样应做好其他高效避孕措施。

中国年轻乳腺癌诊疗专家共识撰写组成员

顾问(按姓氏汉语拼音排序):江泽飞(解放军总医院肿瘤医学部);刘荫华(北京大学第一医院);任国胜(重庆医科大学附属第一医院);邵志敏(复旦大学附属肿瘤医院);宋尔卫(中山大学附属孙逸仙纪念医院);吴昊(复旦大学附属肿瘤医院);徐兵河(中国医学科学院肿瘤医院)

执笔人:刘强(中山大学附属孙逸仙纪念医院)

YBCC 专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈波(中国医科大学附属第一医院);陈佳艺(上海交通大学医学院附属瑞金医院);陈凯(中山大学附属孙逸仙纪念医院);陈前军(广东省中医院);陈蓉(北京协和医院);陈文艳(南昌市第三医院);陈益定(浙江大学医学院附属第二医院);陈占红(浙江省肿瘤医院);程晶(华中科技大学同济医学院附属协和医院);杜彩文(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院);段学宁(北京大学第一医院);范蕾(复旦大学附属肿瘤医院);范照青(北京大学肿瘤医院);范志民(吉林大学第一医院);冯继锋(江苏省肿瘤医院);傅芳萌(福建医科大学附属协和医院);傅佩芬(浙江大学医学院附属第一医院);葛睿(复旦大学附属华东医院);耿翠芝(河北医科大学第四医院);龚畅(中山大学附属孙逸仙纪念医院);管晓翔

(江苏省人民医院);郭宝良(哈尔滨医科大学附属第二医院);郝春芳(天津市肿瘤医院);何劲松(北京大学深圳医院);胡夕春(复旦大学附属肿瘤医院);黄建(浙江大学医学院附属第二医院);黄晓波(中山大学附属孙逸仙纪念医院);冀学宁(大连大学附属中山医院);金锋(中国医科大学附属第一医院);金丽(复旦大学附属妇产科医院);李恒宇(上海长海医院);李卉(四川省肿瘤医院);李惠平(北京大学肿瘤医院);李俊杰(复旦大学附属肿瘤医院);李曼(大连医科大学附属第二医院);李南林(解放军空军军医大学西京医院);李忻正(山西省肿瘤医院);李兴睿(华中科技大学同济医学院附属同济医院);李志高(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);厉红元(重庆医科大学附属第一医院);梁晓燕(中山大学附属第六医院);廖宁(广东省人民医院);林颖(中山大学附属第一医院);凌瑞(解放军空军军医大学西京医院);刘彩刚(中国医科大学附属盛京医院);刘红(天津医科大学肿瘤医院);刘健(福建省肿瘤医院);刘洁琼(中山大学附属孙逸仙纪念医院);刘仁斌(中山大学附属第三医院);刘蜀(贵州医科大学附属医院);刘晓安(江苏省人民医院);刘运江(河北医科大学第四医院);刘真真(河南省肿瘤医院);柳光宇(复旦大学附属肿瘤医院);陆劲松(上海交通大学医学院仁济医院);罗婷(四川大学华西医院);马斌林(新疆医科大学附属肿瘤医院);马杰(唐山市人民医院);马力(河北医科大学第四医院);毛大华(贵州医科大学附属乌当医院);聂建云(云南省肿瘤医院);欧江华(新疆医科大学附属肿瘤医院);欧阳取长(湖南省肿瘤医院);潘跃银(中国科学技术大学附属第一医院);彭培建(中山大学附属第五人民医院);齐晓伟(陆军军医大学附属第一医院);钱立元(中南大学湘雅三医院);盛浚(上海市长海医院);史艳侠(中山大学肿瘤防治中心);宋传贵(福建医科大学附属协和医院);宋国红(北京大学肿瘤医院);宋玉华(青岛大学附属医院);孙刚(新疆医科大学附属肿瘤医院);孙涛(辽宁省肿瘤医院);孙正魁(江西省肿瘤医院);唐金海(江苏省人民医院);唐鹏(陆军军医大学第一附属医院);滕月娥(中国医科大学附属第一医院);佟仲生(天津医科大学肿瘤医院);王碧芸(复旦大学附属肿瘤医院);王海波(青岛大学附属医院);王红霞(上海交通大学附属第一人民医院);王建东(解放军总医院第一医学中心);王坤(广东省人民医院);王墨培(北京大学第三医院);王珣晨(温州医科大学附属第一医院);王守满(中南大学湘雅医院);王殊(北京大学人民医院);王树森(中山大学肿瘤防治中心);王水(江苏省人民医院);王涛(解放军总医院肿瘤医学部);王廷(解放军空军军医大学西京医院);王曦(中山大学肿瘤防治中心);王先明(深圳市第二人民医院);王翔(中国医学科学院肿瘤医院);王晓稼(浙江省肿瘤医院);王昕(中国医学科学院肿瘤医院);王永胜(山东省肿瘤医院);王伟

(北京大学深圳医院);吴智勇(汕头市中心医院);谢梅青(中山大学附属孙逸仙纪念医院);解云涛(北京大学肿瘤医院);熊慧华(华中科技大学同济医学院附属同济医院);徐莹莹(中国医科大学附属第一医院);薛妍(西安国际医学中心肿瘤医院);杨红健(中国科学院大学附属肿瘤医院);杨华伟(广西医科大学附属肿瘤医院);杨谨(西安交通大学第一附属医院);杨雅平(中山大学附属孙逸仙纪念医院);姚峰(武汉大学人民医院);叶松青(福建省立医院);易文君(中南大学湘雅二医院);殷咏梅(江苏省人民医院);余科达(复旦大学附属肿瘤医院);余之刚(山东大学第二医院);袁芄(中国医学科学院肿瘤医院);曾晓华(重庆大学附属肿瘤医院);张安泰(广东省妇幼保健院);张建国(哈尔滨医科大学附属第二医院);张剑(复旦大学附属肿瘤医院);张瑾(天津市肿瘤医院);张强(辽宁省肿瘤医院);张清学(中山大学附属孙逸仙纪念医院);张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);张少华(解放军总医院肿瘤医学部);张毅(陆军军医大学西南医院);郑莹(复旦大学附属肿瘤医院);周文斌(江苏省妇幼保健院);朱丽(上海交通大学附属第一人民医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wang H, Tsai YH, Dong YH, et al. Young adult cancer incidence trends in Taiwan and the U.S. from 2002 to 2016[J]. *Cancer Epidemiol*, 2022, 78: 102-144. DOI: 10.1016/j.canep.2022.102144.
- [2] Bonadio RC, Moreira OA, Testa L. Breast cancer trends in women younger than 40 years in Brazil[J]. *Cancer Epidemiol*, 2022, 78: 102-139. DOI: 10.1016/j.canep.2022.102139.
- [3] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 4th international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY4) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6):674-696. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.284.
- [4] Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The european society of breast cancer specialists recommendations for the management of young women with breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(18): 3355-3377. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.004.
- [5] Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1994-2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914.
- [6] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [7] 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.
- [8] Yang Y, Liu J, Peng M, et al. Introduction of a multicenter online database for non-metastatic breast cancer in China



- [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(9): 1-4. DOI: 10.1007/s11427-019-1625-1.
- [9] 郑莹. 中国年轻女性乳腺癌的流行状况[R]. 广州, 2021.
- [10] Guo R, Si J, Xue J, 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.
- [11] Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(4): 427. DOI: 10.1186/s13058-014-0427-5.
- [12] Li L, Lv D, Zhai J, et al. Breast cancer in Chinese females aged 25 years and younger[J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 4891-4936. DOI: 10.1155/2021/4891936.
- [13] 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.
- [14] Yang Y, Wei W, Jin L, et al. Comparison of the characteristics and prognosis between very young women and older women with breast cancer: a multi-institutional report from China[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:783487. DOI: 10.3389/fonc.2022.783487.
- [15] 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.
- [16] Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8, 769 early-stage breast cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27): 4120-4128. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9655.
- [17] Yu LX, Shi P, Tian XS, et al. A multi-center investigation of breast-conserving surgery based on data from the Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS-005) [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(22): 2660-2664. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001152.
- [18] 邵鼎轶, 苏永辉, 修秉虬, 等. 中国 110 家中心乳腺癌保乳整形技术现状调查分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(11): 1176-1180. DOI: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208.2019.11.14.
- [19] 郑舒月, 苏永辉, 郭璐, 等. 2017 年中国 110 家医院乳腺癌保乳手术的现况调查[J]. *中华普通外科杂志*, 2020, 35(4): 314-318. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20190827-00497.
- [20] Chen K, Pan Z, Zhu L, et al. Comparison of breast-conserving surgery and mastectomy in early breast cancer using observational data revisited: a propensity score-matched analysis[J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(12): 1528-1536. DOI: 10.1007/s11427-018-9396-x.
- [21] Rossi L, Mazzara C, Pagani O. Diagnosis and treatment of breast cancer in young women[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(12):86. DOI: 10.1007/s11864-019-0685-7.
- [22] 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.
- [23] Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9):2310-2318. DOI: 10.1200/JCO.2002.09.023.
- [24] Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(40): e4975. DOI: 10.1097/MD.0000000000004975.
- [25] Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2): 169-180. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4.
- [26] Cao W, Xie Y, He Y, et al. Risk of ipsilateral breast tumor recurrence in primary invasive breast cancer following breast-conserving surgery with BRCA1 and BRCA2 mutation in China[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(3):749-754. DOI: 10.1007/s10549-019-05199-8.
- [27] Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(3):443-455. DOI: 10.1007/s10549-014-2890-1.
- [28] Wan Q, Su L, 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.
- [29] van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, et al. Prognostic impact of breast-conserving therapy versus mastectomy of BRCA1/2 mutation carriers compared with noncarriers in a consecutive series of young breast cancer patients[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(2):364-372. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002804.
- [30] 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.
- [31] Su L, 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.
- [32] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology[EB/OL]. *Cancer Breast, Version3*. 2022. [2022-05-08]. <http://www.nccn.org/patients>.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Tutt A, Tovey H, Cheang M, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT trial[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 628-637. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7.
- [36] Zhang J, Lin Y, Sun XJ, et al. Biomarker assessment of the

- CBCSG006 trial: a randomized phase III trial of cisplatin plus gemcitabine compared with paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8):1741-1747. DOI: 10.1093/annonc/mdy209.
- [37] 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.
- [38] 解云涛. BRCA1/2 突变与年轻乳腺癌[R]. 广州, 2021.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Conte B, Bruzzone M, Lambertini M, et al. Effect of dose-dense adjuvant chemotherapy in hormone receptor positive/HER2-negative early breast cancer patients according to immunohistochemically defined luminal subtype: an exploratory analysis of the GIM2 trial[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 136:43-51. DOI: 10.1016/j.ejca.2020. 05.007.
- [42] 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.
- [43] 陈柯羽, 王晓稼, 黄佳欢. 28 基因检测在亚洲早期乳腺癌中的研究进展[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2021, 13(3):237-241. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2021.03.007.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 337. DOI: 10.1186/1471-2407-10-337.
- [47] Cai F, Luis M, Lin X, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: preventive strategies and treatment[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 11(1):15-23. DOI: 10.3892/mco.2019.1854.
- [48] Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, et al. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1 097 breast cancer patients[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(15):1058-1067. DOI: 10.1093/jnci/djn206.
- [49] Bellon JR, Guo H, Barry WT, et al. Local-regional recurrence in women with small node-negative, HER2-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.
- [50] van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-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.
- [51] 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 HER2-positive early breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 89:27-35. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.021.
- [52] Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(1):14-20. DOI: 10.1093/jnci/djm252.
- [53] Ding W, Li Z, Wang C, 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.
- [54] Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance) [J]. *Ann Surg*, 2015, 262(3): 434-439. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001417.
- [55] Geyer CE, Sikov WM, Huober J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrightNess, a randomized phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(4):384-394. DOI: 10.1016/j.annonc.2022. 01.009.
- [56] Zhang L, Wu ZY, Li J, et al. Neoadjuvant docetaxel plus carboplatin vs epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel in triple-negative, early-stage breast cancer (NeoCART): results from a multicenter, randomized controlled, open-label phase II trial[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(4):654-662. DOI: 10.1002/ijc.33830.
- [57] Valcovici M, Andrica F, Serban C, et al. Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(2):428-435. DOI: 10.5114/aoms.2016. 59270.
- [58] O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(3): 440-449. DOI: 10.1093/annonc/mdh097.
- [59] Rayson D, Suter TM, Jackisch C, et al. Cardiac safety of adjuvant pegylated liposomal doxorubicin with concurrent trastuzumab: a randomized phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7): 1780-1788. DOI: 10.1093/annonc/mdr519.



- [60] Lum SS, Woltering EA, Fletcher WS, et al. Changes in serum estrogen levels in women during tamoxifen therapy[J]. *Am J Surg*, 1997, 173(5): 399-402. DOI: 10.1016/S0002-9610(97)00072-X.
- [61] Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(8):576-586. DOI: 10.1038/nrc2683.
- [62] Lan B, Ma F, Chen S, et al. Toremifene, rather than tamoxifen, might be a better option for the adjuvant endocrine therapy in CYP2D6*10T/T genotype breast cancer patients in China[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(10): 2499-2504. DOI: 10.1002/ijc.31639.
- [63] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(2): 177-190. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.02.010.
- [64] 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.
- [65] De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 474-485. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30116-5.
- [66] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(11): 1398-1404. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.7805.
- [67] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 386(10001): 1341-1352. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
- [68] Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(19):2653-2659. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.2585.
- [69] Shiba E, Yamashita H, Kurebayashi J, et al. A randomized controlled study evaluating safety and efficacy of leuprorelin 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.
- [70] Aydiner 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.
- [71] Lee YJ, Wu ZY, Kim HJ, et al. Change in estradiol levels among premenopausal patients with breast cancer treated using leuprolide acetate 11.25 milligrams 3-month depot and tamoxifen[J]. *J Breast Cancer*, 2020, 23(5):553-559. DOI: 10.4048/jbc.2020.23.e57.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] Ohashi Y, Shiba E, Yamashita H, et al. Comparison of quality of life between 2-year and 3-or-more-year administration of leuprorelin acetate every-3-months depot in combination with tamoxifen as adjuvant endocrine treatment in premenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer: a randomized controlled trial[J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(3): 933-945. DOI: 10.1007/s00520-017-3914-2.
- [75] Bernhard J, Zahrieh D, Castiglione-Gertsch M, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin compared with either modality alone: the impact on amenorrhea, hot flashes, and quality of life in premenopausal patients--the International Breast Cancer Study Group Trial V III [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(3): 263-270. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.5393.
- [76] Schmid P, Untch M, Kossé V, et al. Leuprorelin 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.
- [77] Kurebayashi J, Toyama T, Sumino S, et al. Efficacy and safety of leuprorelin 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.
- [78] 陈祎霏, 严颖, 姜晗昉, 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.
- [79] Kim HA, Lee JW, Nam SJ, et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 434-443. DOI: 10.1200/JCO.19.00126.
- [80] 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.
- [81] Papakonstantinou A, Foukakis T, Rodriguez-Wallberg KA, et al. Is estradiol monitoring necessary in women receiving ovarian suppression for breast cancer? [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(14): 1573-1579. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.3493.
- [82] Burns E, Koca E, Xu J, et al. Measuring ovarian escape in premenopausal estrogen receptor-positive breast cancer patients on ovarian suppression therapy[J]. *Oncologist*, 2021, 26(6):e936-e942. DOI: 10.1002/onco.13722.
- [83] Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Estrogen levels in premenopausal patients with hormone-receptor positive early breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the SOFT trial: SOFT-EST

- substudy final analysis[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(4-Supplement): P4-14-01. DOI: doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-P4-14-01.
- [84] 王晓迪, 江泽飞. 再议乳腺癌内分泌治疗 10 项热点问题[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(10):822-828. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.10.010.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] Gerstl B, Sullivan E, Ives A, et al. Pregnancy outcomes after a breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(1): e79-e88. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.06.016.
- [88] 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.
- [89] 陈玉芸, 吴克瑾. 年轻乳腺癌患者生育力保存现状与临床应对策略[J]. *中华外科杂志*, 2020, 59(2):E003. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20201013-00750.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] Zhao J, Liu J, 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.
- [96] Marklund A, Lundberg FE, Eloranta S, et al. Reproductive outcomes after breast cancer in women with vs without fertility preservation[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(1): 86-91. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5957.
- [97] Turan V, Bedoschi G, Emiridar V, et al. Ovarian stimulation in patients with cancer: impact of letrozole and BRCA mutations on fertility preservation cycle outcomes[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(1): 26-32. DOI: 10.1177/1933719117728800.
- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] Gronwald J, Glass K, Rosen B, et al. Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(3): 781-785. DOI: 10.1016/j.fertnstert. 2015. 11.034.
- [101] 王燕华, 杨如. 化疗对年轻乳腺癌患者卵巢功能的影响及保护策略的研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(20): 4024-4028, 4033. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.20.014.
- [102] Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10): 923-932. DOI: 10.1056/NEJMoa1413204.
- [103] Lambertini M, Moore H, Leonard R, 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.
- [104] Lambertini M, Boni L, Michelotti A, et al. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(24): 2632-2640. DOI: 10.1001/jama.2015.17291.
- [105] Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2011, 306(3):269-276. DOI: 10.1001/jama.2011.991.
- [106] Wang S, Pei L, Hu T, 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.
- [107] Li X, Liu S, 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.
- [108] Su HI, Maas K, Sluss PM, et al. The impact of depot GnRH agonist on AMH levels in healthy reproductive-aged women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): E1961-E1966. DOI: 10.1210/jc.2013-2410.
- [109] 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.
- [110] 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. DOI: 10.3760/ma.j.issn.0253-3766.2019.07.002.



- [111] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(18):1371-1388. DOI: 10.1093/jnci/90.18.1371.
- [112] Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86(7):527-537. DOI: 10.1093/jnci/86.7.527.
- [113] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9869):805-816. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
- [114] Liu J, 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.
- [115] 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.
- [116] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(5): 436-446. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379.
- [117] Emons G, Gründker C. The Role of Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in endometrial cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(2). DOI: 10.3390/cells10020292.
- [118] Cohen I, Rosen DJ, Tepper R, et al. Ultrasonographic evaluation of the endometrium and correlation with endometrial sampling in postmenopausal patients treated with tamoxifen[J]. *J Ultrasound Med*, 1993, 12(5): 275-280. DOI: 10.7863/jum.1993.12.5.275.
- [119] Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, et al. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease[J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 93(6): 1004-1008. DOI: 10.1016/s0029-7844(98)00561-4.
- [120] Fong K, Kung R, Lytwyn A, et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen[J]. *Radiology*, 2001, 220(3): 765-773. DOI: 10.1148/radiol.2203010011.
- [121] Markovitch O, Tepper R, Fishman A, et al. The value of transvaginal ultrasonography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95(3):456-462. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.06.053.
- [122] 陈蓉. 妇科医生角度谈年轻乳腺癌患者的几个妇科问题 [R]. 广州, 2021.
- [123] 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.
- [124] 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, 185. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2016.03.013.
- [125] 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.
- [126] Mele A, Mehta P, Slanetz PJ, et al. Breast-conserving surgery alone for ductal carcinoma in situ: factors associated with increased risk of local recurrence[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(5): 1221-1226. DOI: 10.1245/s10434-016-5711-4.
- [127] Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 143(3):579-586. DOI: 10.1007/s10549-013-2823-4.
- [128] Romero SA, Young K, Hickey M, et al. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12: CD007245. DOI: 10.1002/14651858.CD007245.pub4.
- [129] Conz L, Mota BS, Bahamondes L, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99(8): 970-982. DOI: 10.1111/aogs.13817.