

可手术年轻乳腺癌 92 例临床分析

许践刚, 胡晓清, 张宪波, 陈德琴, 韩若阔, 赵挺

(温州市中心医院, 浙江温州 325000)

摘要: [目的] 探讨可手术年轻乳腺癌的临床病理特点及诊治策略。[方法] 回顾分析 92 例年龄 ≤ 40 岁的可手术乳腺癌患者(年轻组)的临床资料, 随机抽取年龄在 41~69 岁的年轻乳腺癌患者(年长组)92 例与年轻组作临床病理特点分析比较。[结果] 年轻组肿块长径 0.8~6.5cm, 平均 2.8cm。浸润性导管癌 82 例, 导管内癌、导管内癌微浸润、髓样癌各 2 例, 导管内乳头状瘤原位癌、黏液腺癌、浸润性导管癌伴灶区黏液腺癌、混合性癌各 1 例。淋巴结分期 N_0 19 例, N_1 51 例, N_2 及以上 22 例。浸润癌组织学分级 I~II 级 47 例, III 级 42 例。免疫组化: ER/PR 阳性 57 例, Her-2 阳性 30 例; 三阴性乳腺癌 22 例; 有癌栓者 33 例。病理分期 0 期 3 例, I 期 28 例, II 期 35 例, III 期 26 例。与年长组比较, 年轻组在高组织学分级、Her-2 阳性、伴有癌栓三者比例较高, 差异有统计学意义 (P 值分别为 0.048, 0.044, 0.022); 而在肿瘤大小、是否为浸润性癌、淋巴结分期、激素受体阳性比例、是否三阴性乳腺癌及病理分期上与年长组均无明显差异 ($P>0.05$)。[结论] 年轻乳腺癌有独特的病理学特点, 恶性程度更高, 应早诊断、早治疗。

关键词: 年轻; 乳腺肿瘤; 治疗

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2014)02-0110-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.02.B007

Clinical Analysis of 92 Young Women with Resectable Breast Cancer

XU Jian-gang, HU Xiao-qing, ZHANG Xian-bo, et al.

(Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, China)

Abstract: [Purpose] To explore the clinical and pathologic features of young women with resectable breast cancer. [Methods] The clinical features of 92 resectable breast cancer patients under 40 years old were retrospectively analyzed, and the data were compared and analyzed with the old women with breast cancer aged from 41 to 69 years old, who were randomly selected at the same period. [Results] In the young group, the tumor size is 0.8~6.5cm with the average of 2.8cm. Eighty-two cases occurred invasive ductal carcinoma; 2 cases, ductal carcinoma in situ; 2 cases, ductal carcinoma in situ with microinvasion; 2 cases, medullary carcinoma; 1 case, intraductal papilloma canceration in situ; 1 case, mucinous adenocarcinoma; 1 case, invasive ductal carcinoma accompany focal area mucinous adenocarcinoma; 1 case, mixed carcinoma respectively. According to lymph node stage, 19 cases were stage N_0 ; 51 cases, stage N_1 ; 22 cases, stage N_2 or above. According to histological grade of invasive breast carcinoma, 47 cases were grade I~II; 42 cases, grade III. Positive expression of ER/PR was in 57 cases, and positive expression of Her-2 was in 30 cases. 22 cases were triple negative breast cancer, and 33 cases had cancer embolus. According to pTNM stage, 3 cases were stage 0; 28 cases, stage I; 35 cases, stage II; 26 cases, stage III respectively. Compared with the elder group, there were more patients with higher histological grade ($P=0.048$), Her-2 positive ($P=0.044$) and with cancer embolus ($P=0.022$) in the young group. No statistical significance between difference of tumor size, cancer invasion, lymph node metastasis, the proportion of ER/PR positive, triple negative breast cancer and pTMN stages between the 2 groups ($P>0.05$). [Conclusion] The young women with resectable breast cancer have specific pathologic characteristics and more aggression of malignancy, and should be diagnosed and treated early.

Subject words: young; breast neoplasms; therapy

在我国, 乳腺癌发病率逐年上升, 部分大城市已

位居女性恶性肿瘤发病率之首。虽然年轻患者乳腺癌发病率较低, 但近年来亦呈明显上升的趋势^[1], 更是年轻女性最主要的癌症死因^[2]。年轻乳腺癌的年龄界定尚无定论, 本研究回顾性分析温州市中心医

通讯作者: 许践刚, 副主任医师, 硕士; 温州市中心医院肿瘤外科, 浙江省温州市下寅(325000); E-mail: xjgts@sina.com
收稿日期: 2013-10-21; 修回日期: 2013-11-10

院肿瘤外科 2008 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 92 例年龄 ≤ 40 岁的可手术乳腺癌患者的临床资料,并复习相关文献,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组年轻乳腺癌患者共 92 例,均为女性,年龄 27~40 岁,平均年龄 37.1 岁。术前评估均为可手术乳腺癌而接受手术治疗。其中 9 例未婚育,6 例有乳腺癌家族史。73 例因乳房肿物就诊;1 例因乳头溢液经乳管镜检查诊断为导管内乳头状瘤收住;13 例因体检 B 超检查发现乳房结节入院;5 例因乳房疼痛就诊检查发现乳房肿块入院。所有患者术前均行超声及钼靶检查,6 例加行核磁共振(MRI)检查。术前超声检查诊断为乳腺癌或癌疑 61 例,纤维腺瘤或瘤样增生 19 例,导管内乳头状瘤 6 例,乳腺病 6 例。钼靶检查患侧乳房 BI-RADS 5 级 3 例,4 级 40 例,3 级 29 例,1~2 级 20 例。

另随机抽取相同时期年龄在 41~69 岁的年长乳腺癌患者 92 例与本组作临床病理特点分析比较,平均年龄 50.4 岁。

1.2 手术方式

92 例年轻乳腺癌患者根治性手术均采用气管插管全身麻醉。84 例先行肿块切除,术中冷冻切片报告为浸润性癌,进一步行根治性手术;5 例术中冷冻切片不能明确诊断,6d 后二期手术;3 例为门诊或外院手术确诊后二期手术。其中改良根治术 80 例,保乳术(乳房部分切除加腋窝淋巴结清扫)8 例,乳房单纯切除 1 例,乳房部分切除 2 例,前哨淋巴结活检加乳房单纯切除 1 例。无围手术期死亡,住院时间 10~28d,平均 17.2d。术后皮下积液 18 例,局部皮肤坏死 9 例,换药后痊愈。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计学软件进行统计学处理,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果

年轻组:肿块长径 0.8~6.5cm,平均 2.8cm。浸润

性导管癌 82 例,导管内癌、导管内癌微浸润、髓样癌各 2 例,导管内乳头状瘤原位癌、黏液腺癌、浸润性导管癌伴灶区黏液腺癌、混合性癌各 1 例,术后病理分期 0 期 3 例,Ⅰa 期 28 例,Ⅱa 期 22 例,Ⅱb 期 13 例,Ⅲa 期 16 例,Ⅲb 期 8 例,Ⅲc 期 2 例。

年长组:肿块长径 1.3~6.1cm,平均 3.0cm。导管内癌 6 例(其中粉刺型 1 例),浸润性导管癌 78 例,髓样癌 1 例,黏液腺癌 2 例,浸润性导管癌部分黏液腺癌 2 例,浸润性小叶癌 2 例,肉瘤样癌 1 例。腋下淋巴结分期 N_0 21 例, N_1 56 例, N_2 及以上 15 例。浸润癌细胞学分级 Ⅰ~Ⅱ 级 58 例,Ⅲ 级 28 例。免疫组化:ER/PR 阳性 47 例,ER 及 PR 均阴性 45 例;Her-2 阳性 18 例;三阴性乳腺癌 18 例;伴癌栓者 17 例。病理分期 0 期 6 例,Ⅰa 期 32 例,Ⅱa 期 19 例,Ⅱb 期 15 例,Ⅲa 期 9 例,Ⅲb 期 6 例,Ⅲc 期 5 例。

与年长组比较,年轻组在高组织学分级、Her-2 阳性、伴有癌栓三者比例较高,差异有统计学意义(P 值分别为 0.048、0.044、0.022);而肿瘤大小、是否为浸润性癌、淋巴结分期、激素受体阳性比例、是否三阴性乳腺癌及病理分期与年长组均无明显差异($P>0.05$)(Table 1)。

2.2 术后辅助治疗

除 1 例三阴性Ⅲa 期患者不配合治疗拒绝辅助治疗及 3 例原位癌外,所有患者术后均接受辅助化疗,FEC 方案 19 例,3FEC-3D 方案 16 例,4EC-4D 方案 27 例,TEC 方案 14 例,TC 方案 8 例,EC 方案 4 例。接受辅助放疗 51 例,其中 26 例 N_1 患者和 20 例 N_{2-3} 患者接受了胸壁和区域淋巴结放疗(各为 45~50Gy),3 例肿块长径大于 5cm 的 N_0 患者接受胸壁放疗(45Gy)。所有保乳术患者均接受全乳放疗(45~50Gy)及瘤床加量照射(10~16Gy)。所有 ER/PR 阳性均接受辅助内分泌治疗,28 例为他莫昔芬片 20mg/d,4 例为托瑞米芬(法乐通)片 25mg/d,2 例高危复发患者接受戈舍瑞林 3.6mg/4w,1 例导管内癌患者也接受了他莫昔芬片 20mg/d 的治疗。

2.3 随访情况

2 例患者术后失访,其余患者完成治疗后均接受定期门诊复查随访,其中 9 例随访 9~15 个月后失访。目前所有的随访患者中,13 例出现复发转移,其中 2 例为单纯骨转移,1 例为单纯颈部淋巴结转移,1 例为肝脏、骨转移,1 例为肺、胸骨转移,目前均

Table 1 The clinicopathologic features of the young and the elder patients with breast cancer[N(%)]

Clinicopathologic features	Young group	Elder group	χ^2	P
Tumor size(cm)				
≤2	28(30.4)	33(35.8)	1.099	0.577
2~5	56(60.9)	49(53.3)		
>5	8(8.7)	10(10.9)		
Pathological pattern				
Preinvasive carcinoma	3(3.3)	6(6.5)	0.467	0.494
Infiltrating carcinoma	89(96.7)	86(93.5)		
Lymphatic metastasis				
N ₀	19(20.7)	21(22.8)	1.666	0.436
N ₁	51(55.4)	56(60.9)		
N ₂ or above	22(23.9)	15(16.3)		
Histological grade				
I ~ II	47(52.8)	58(67.4)	3.902	0.048
III	42(47.2)	28(32.6)		
ER/PR				
Positive	57(62.0)	62(67.4)	0.595	0.441
Negative	35(38.0)	30(32.6)		
Her-2				
Positive	30(32.6)	18(19.6)	4.059	0.044
Negative	62(67.4)	74(80.4)		
Cancer embolus				
Yes	33(35.9)	19(20.7)	5.254	0.022
No	59(64.1)	7(79.3)		
Triple-negative				
Yes	22(23.9)	18(19.6)	0.511	0.475
No	70(76.1)	74(80.4)		
pTMN stage				
0~ II	66(71.7)	72(78.3)	1.043	0.307
III	26(28.3)	20(21.7)		

积极治疗中;8例分别于术后14~37个月死于全身多发转移。1例术后13个月确诊为直肠癌接受手术治疗。

3 讨 论

3.1 诊断方法

随着社会发展及受教育水平不断提高,广大妇女尤其年轻女性对乳腺疾病日益重视。本组大部分病例均为主动就诊,但病史长短不一,最长的为发现肿块2年左右方就诊。业已明确肿瘤大小与有否腋窝淋巴结转移及转移数目是乳腺癌两个最重要的预后指标,所以及时就诊至关重要。年轻女性的乳腺组织较为致密,相对钼靶检查而言,超声检查灵敏

度较高^[3]。本组患者术前超声检查诊断为乳腺癌或癌疑者共61例,占66.3%,而钼靶检查BI-RADS 4级以上37例,仅占40.2%,两者差别明显($P<0.001$),可见超声检查对年轻乳腺癌的检出有一定优势。核磁共振检查(MRI)能进一步提高具有乳腺癌高危因素的年轻女性乳腺癌检出率^[4],缺点是费用相对昂贵,目前较难普及应用,若能将超声、钼靶及MRI联合应用,将进一步提高年轻女性乳腺癌的检出率。研究表明BRCA1/2突变在年轻乳腺癌患者中更为常见,本组5例有乳腺癌家族史,其中2例是姐妹关系。所以家族史的询问十分必要,而且高危人群的随访应较之普通人群更需密切,有条件者可行BRCA1/2基因检测。

3.2 病理学特点

与年长乳腺癌患者相比,年轻乳腺癌被认为有着不同的生物学行为,其临床病理学特点表现为^[5-7]:分期更晚,预后更差;更容易出现骨髓微转移;大部分是浸润癌;肿瘤细胞恶性程度高且多具有脉管瘤栓、广泛的导管内癌成分;过表达Her-2、ER受体阴性比例高;较多S期细胞以及异常p53和Ki-67的过度表达;基底样或三阴性乳腺癌更为常见。本组92例患者癌细胞组织学分级Ⅲ级42例,占47.2%,Her-2阳性30例,占32.6%;伴有癌栓者33例,占29.3%。以上三项与年长组相比,差异均有显著性(P 均 <0.05),这在一定程度上反映了年轻乳腺癌恶性程度较高、易于复发转移的特点。而在肿瘤大小、是否为浸润性癌、淋巴结转移数目、是否三阴性乳腺癌及病理分期上未见明显差异($P>0.05$),究其原因,可能与入组例数尚较少,对照组平均年龄靠前等因素有关。

3.3 治疗方法

3.3.1 手术方法

改良根治术是目前乳腺癌最主要的手术方式,其次是保乳根治术。随着前哨淋巴结活检术的开展和推广,保乳、保腋窝亦成为可能。研究发现,年龄较小是保乳术后同侧乳腺癌复发风险的预测因子^[8-11],因此美国国家综合癌症网(NCCN)乳腺癌临床实践指南一度将年龄 ≤ 35 岁列为保乳术的相对禁忌证。欧洲癌症研究和治疗组织的研究结论亦发现年轻和

保乳术是局部孤立性复发的独立预测因素^[12]。所以,年轻乳腺癌尤其是 ≤ 35 岁的患者在是否选择保乳术的选择上,应在向其充分说明沟通、权衡利弊的基础上慎重决定。但年轻乳腺癌患者往往对乳房外观的要求更高,全乳切除对这部分患者的身心打击之巨大是毋庸置疑的。虽然年轻与保乳术后局部复发风险增加相关,但至今为止,尚无证据表明接受保乳术的年轻患者总生存率会降低。年轻并不是保乳术的绝对禁忌证。因此我国的乳腺癌权威治疗规范《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2011版)》^[13]中,并未将年轻患者列入保乳禁忌,2012版NCCN乳腺癌临床实践指南亦将 ≤ 35 岁从保乳禁忌证中剔除。在患者病变的大小、数目、位置、切缘情况及术后规范综合治疗等措施上作严格检测和审慎选择,结合患者主观愿望的强烈程度,必定有部分年轻患者能从保乳术中获益。一项包含14764例年龄介于20~39岁的 $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ 早期乳腺癌患者,45%接受保乳术而55%接受乳房切除术,回顾性研究表明两者在总生存率(OS)和癌症相关生存率(CSS)并无差异(P 值分别为0.16和0.26)^[14]。本组有8例接受保乳术,年龄25~38岁,占8.7%,8例保乳术患者均无局部复发表现,其中1例死于远处多发转移。随着前哨淋巴结活检技术的逐渐成熟和普及,部分早期乳腺癌患者免除腋窝淋巴结清扫成为可能,进一步满足部分患者的美容要求。

3.3.2 术后辅助治疗

研究表明,化疗对于降低绝经前乳腺癌患者的复发风险是有意义的^[15]。由于本组89例浸润癌患者均具备1项以上乳腺癌高危因素,所以全部患者都接受了辅助化疗。在化疗方案的选择上,目前认为年轻与年长患者尚无明显区别,主要是根据激素受体和Her-2过表达与否、淋巴结转移数目以及患者自身条件等情况,以循证医学为依据,对以蒽环类和紫杉类药物为基础的化疗方案作出选择,并保证足够的药物剂量强度以保证疗效^[16]。

NSABP B31试验、NCCTG N9831试验和HERA试验组以及BCIRG 006试验研究结果证实,对于Her-2过表达患者接受靶向治疗可改善无病生存率和总生存率,所以这些患者均应接受为期一年的Herceptin靶向治疗。年轻患者依从性强,更应接受靶向治疗。鉴于治疗费用高昂及客观存在的医患共

同存在的某种侥幸心理,本组30例Her-2过表达患者仅13例接受靶向治疗。其中3例患者在出现复发转移后不得不接受迟来的靶向治疗,值得反思。

对于腋窝淋巴结阳性的乳腺癌患者,术后加用胸壁和区域淋巴结放疗能提高无病生存率和总生存率^[17-20],所以我们除了对 N_2 期以上的患者之外,对腋下淋巴结1~3个转移的 N_1 期患者也积极推荐辅助放疗。由于肿块较大($>5.0\text{cm}$)是局部复发相关的高危因素,所以有3例肿块大于 5.0cm 的患者也接受推荐作了胸壁放疗。

内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌患者不可或缺的全身治疗手段。因其不良反应小且作用持久,对年轻乳腺癌患者来说显得尤其重要。对于绝经前患者而言,最为肯定的辅助内分泌治疗的药物是他莫昔芬(TAM)^[21]。前瞻性、随机试验显示最佳治疗时间是5年。最近,《柳叶刀》杂志发表了ATLAS试验结果^[22],该试验比较了TAM辅助治疗10年与5年对雌激素受体阳性乳腺癌患者的长期疗效。结果显示,在ER阳性乳腺癌患者中,持续TAM治疗能够进一步降低乳腺癌复发、死亡和总死亡风险,特别是10年以后,这种差别更加明显。美国临床肿瘤学会(ASCO)2013年年会期间发布了英国aTTom的研究结果,显示使用TAM辅助治疗10年的ER阳性乳腺癌妇女与使用现行的标准5年TAM治疗的妇女相比,癌症再发和死亡的风险均有所降低,这项研究完善并证实了ATLAS试验结果。根据aTTom、ATLAS及其他一些临床试验的联合研究结论,2013版《NCCN乳腺癌临床实践指南》及2013版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》均增加了考虑可将绝经前乳腺癌术后他莫昔芬辅助内分泌的治疗时间延长至10年的内容。ZIPP试验综合分析结果发现戈舍瑞林联合TAM组的无病生存率要明显高于单用TAM组,因此对于具有中高复发风险因素激素敏感的年轻患者,切除卵巢或使用黄体生成素释放激素(LHRH)类似物联合TAM是值得推荐的方案。卵巢去势联合芳香化酶抑制剂能否为年轻患者带来生存获益,尚未公布结果的TXET和SOFT等研究将给我们更多的治疗建议^[23]。本组ER/PR阳性(包括灶区阳性)32例患者均接受了辅助内分泌治疗(他莫昔芬或托瑞米芬),其中2例有高危复发因素患者接受1.5~2年的戈舍瑞林 $3.6\text{mg}/4\text{w}$ 的卵巢药物去势。

年轻乳腺癌患者在乳腺癌人群中所占比例不高,然而研究表明年龄是乳腺癌复发和死亡的独立危险因素^[24],年轻乳腺癌因其独特的病理学特点而被认为是一个具有特殊生物学行为的群体,预后较差。目前对年轻乳腺癌的治疗措施与其他人群无明显区别,相信随着临床、药物及分子生物学等研究的不断深入,定能给越来越多的年轻乳腺癌患者带来福音。

参考文献:

- [1] Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, et al. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(22): 1643-1648.
- [2] Weber-Mangal S, Sinn HP, Popp S, et al. Breast cancer in young women (< or = 35 years): genomic aberrations detected by comparative genomic hybridization[J]. *Int J Cancer*, 2003, 107(4): 583-592.
- [3] Houssami N, Irwig L, Simpson JM, et al. Sydney Breast Imaging Accuracy Study: comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 180(4): 935-940.
- [4] Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(13): 1295-1303.
- [5] Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women[J]. *Breast Dis*, 2005, 23: 9-15.
- [6] Braun S, Vogl FD, Naume B, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(8): 793-802.
- [7] Kataoka A, Tokunaga E, Masuda N, et al. Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in a Japanese Breast Cancer Society supported study[J]. *Breast Cancer*, 2013. [Epub ahead of print]
- [8] Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25 year follow-up[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(4): 719-725.
- [9] Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases[J]. *Cancer*, 2006, 106(1): 35-41.
- [10] Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive cancer treated with breast-conserving therapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 101(1): 51-57.
- [11] Pierce LJ, Griffith KA, Bus S, et al. Outcomes following breast conservation versus mastectomy in BRCA1/2 carriers with early-stage breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(Suppl 15): abstract 536.
- [12] de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, et al. Isolated locoregional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(3): 351-356.
- [13] Chinese Anti-Cancer Association. The diagnosis and treatment guidelines and specifications of breast cancer (2011) [J]. *China Oncology*, 2011, 21(5): 367-417. [中国抗癌协会. 乳腺癌诊治指南与规范(2011版)[J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(5): 367-417.]
- [14] Mahmood U, Morris C, Neuner G, et al. Similar survival with breast conservation therapy or mastectomy in the management of young women with early-stage breast cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(5): 1387-1393.
- [15] Pritchard KI. Adjuvant therapy of the very young woman [J]. *Breast*, 2007, 16(Suppl 2): 136-146.
- [16] Song ST. The practice and thinking of early breast cancer adjuvant therapy [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2010, 32(7): 555-557. [宋三泰. 早期乳腺癌辅助治疗的实践与思考 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(7): 555-557.]
- [17] Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9165): 1641-1648.
- [18] Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(2): 116-126.
- [19] Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(14): 949-955.
- [20] Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(5): 1539-1569.
- [21] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- [22] 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.
- [23] Christinat A, Di Lascio S, Pagani O. Hormonal therapies in young breast cancer patients: when, what and for how long [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(Suppl 1): S36-S46.
- [24] Love RR, Duc NB, Dinh NV, et al. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2002, 2(4): 294-298.