

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

年轻乳腺癌的分子生物学发病机制

赵翠翠, 刘红

引用本文:

赵翠翠, 刘红. 年轻乳腺癌的分子生物学发病机制[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(03): 213-217.

ZHAO Cuicui, LIU Hong. Molecular Biological Pathogenesis of Young Breast Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(03): 213-217.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1130>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

胆固醇——乳腺癌风险和预后的预测因子

Cholesterol: A Predictor of Risk and Prognosis of Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 847-850 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0265>

全外显子测序在乳腺癌发病机制及诊疗中的研究进展

Progress of Whole Exon Sequencing in Pathogenesis and Diagnosis of Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 482-485 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1394>

乳腺癌基因分型与患者临床病理及预后的关系

Correlation of Genotypes with Clinicopathological and Prognostic Characteristics of Breast Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 752-757 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1658>

乳腺癌BRCA1/2基因大片段重排的研究进展

Advances of BRCA1/2 Large Rearrangement in Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(9): 622-626 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0251>

BRCA突变型乳腺癌的靶向治疗研究进展

Review of Targeted Therapy for Breast Cancer with BRCA Genes Mutation

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 75-78 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.016>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1130

• 综述 •

年轻乳腺癌的分子生物学发病机制

赵翠翠¹, 刘红²**Molecular Biological Pathogenesis of Young Breast Cancer**ZHAO Cuicui¹, LIU Hong²

1. Department of VIP Ward, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Tianjin 300060, China; 2. Second Department of Breast Surgery, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Tianjin 300060, China

Corresponding Author: LIU Hong, E-mail: lh713@163.com

Abstract: Although breast cancer is relatively rare in young women, it ranks first among the tumors that cause young women to die. There are significant differences in etiology and biology between young female breast cancer and elderly female breast cancer. The pathogenesis of young breast cancer may involve breast cancer susceptibility gene mutations, tumor suppressor gene mutation, rare copy number variations, abnormal mismatch repair, increased expression of stem cell-related genes, ionizing radiation, the activation of carcinogenic pathway, etc. Furthermore, the mechanism of pregnancy-associated breast cancer, a special type of breast cancer, has its unique characteristics. The formation of young breast cancer may be a complex process involving multiple genes, multiple steps and a long period of time, which is the interaction result of multiple factors. This paper reviews the previously published literatures in the aspects of molecular biology.

Key words: Young; Breast neoplasms; Pregnancy-associated breast cancer; Pathogenesis; Gene mutation

摘要: 乳腺癌在年轻女性中相对少见,但在致使年轻女性死亡的肿瘤中乳腺癌高居首位。此外,年轻女性乳腺癌患者在病因和生物学上与老年女性患者均存在明显差异。年轻乳腺癌的发病机制可能涉及乳腺癌易感基因和(或)抑癌基因突变、罕见的基因组拷贝数变异、错配修复异常、干细胞相关基因表达增高和电离辐射及促癌通路的激活等。其中年轻乳腺癌的特殊类型,妊娠相关乳腺癌还具备其特有机理。年轻乳腺癌的形成可能是涉及多基因、多步骤、长期的复杂过程,是多种因素相互作用的结果。本文从分子生物学的多个方面进行综述。

关键词: 年轻; 乳腺癌; 妊娠相关乳腺癌; 发病机制; 基因突变

中图分类号: R737.9

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

乳腺癌是世界女性最常见的恶性肿瘤^[1]。年轻乳腺癌多指首次确诊年龄在35或40岁以下的乳腺

癌患者^[2]。乳腺癌在年轻女性中相对少见,发达国家中, <40岁女性乳腺癌发生率仅6.5%, <30岁者只有0.6%,但却是年轻女性首要的致死性肿瘤^[3]。亚洲女性乳腺癌首发年龄<40岁者约占20%, <35岁者为10%左右^[1]。

多项研究报道,乳腺癌患者中,年轻女性比老年女性增殖活性更强,死亡率更高^[4]。且与老年组相比,年轻组在诊断时疾病分期更晚、肿瘤更大、三阴性和人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达亚型更多、多形性和淋巴结阳性更明显。若同为激素敏感型,预后不及年长者^[1,4]。故年轻女性乳腺癌在病因和生物学上与老年女性迥异^[2,4]。年龄

收稿日期: 2019-09-06; 修回日期: 2019-12-09

作者单位: 1. 300060 天津, 天津医科大学肿瘤医院特需病房, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室; 2. 300060 天津, 天津医科大学肿瘤医院乳腺二科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室

通信作者: 刘红(1968-), 女, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事肿瘤学的研究, E-mail: lh713@163.com

作者简介: 赵翠翠(1984-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤学的研究

是乳腺癌生物学和病因异质性的一个重要预测因子,可能是比绝经期更强的决定因素^[4]。诊断时的年龄似乎影响肿瘤转录,年龄越小,与增殖和干细胞相关的基因表达越高^[2]。虽然相关研究日益增多,但年轻乳腺癌发病机制仍未明,为了深入了解和有效防控,本文从分子生物学的多个方面汇总既往发表文献。

1 基因突变

1.1 BRCA突变

1.1.1 BRCA突变与单侧乳腺癌 BRCA是抑癌基因,与DNA损伤修复、转录调控和凋亡有关;也是遗传性乳腺癌易感基因(占60%~75%),可使乳腺癌相对风险增加10倍^[5-6]。与非遗传性乳腺癌相比,与BRCA突变相关的遗传性或家族性乳腺癌发病年龄更小^[5]。年轻乳腺癌患者中BRCA1/2突变非常普遍^[5]。

POSH研究提示18~40岁的乳腺癌患者BRCA1/2突变携带者所占比例较高(12%),乳腺癌特异性死亡率较高^[7]。荷兰≤40岁的BRCA1/2突变携带者患乳腺癌的风险分别为25.5%和17.2%,均比>40岁者高10%^[5]。而巴基斯坦乳腺癌发病率低于发达国家,但往往是家族性的,在≤40岁的乳腺癌家族史阳性者中,BRCA1/2突变携带者达16.5%^[8]。

在我国,≤40岁的BRCA1/2突变携带者患乳腺癌的比例远高于西方国家,分别为34.9%和27.0%^[9]。并且三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)患者BRCA1/2和其他乳腺癌易感基因的突变率最高,HER2过表达型患者中基因突变频率最低。

BRCA1/2基因突变是如何导致乳腺癌发生的呢?在乳腺癌家族史阳性患者中,大多数BRCA1/2基因突变是点突变或散布在编码序列和剪接位点连接上的小的插入和缺失,可使BRCA1蛋白缩短、生理功能受损。而在所有类型的BRCA1/2突变中,移码突变是最常见的,主要导致过早产生停止密码子,使成熟RNA和功能蛋白减少^[6]。而通过表观遗传沉默破坏BRCA1转录活性,对散发性乳腺癌的肿瘤形成至关重要。

1.1.2 BRCA突变与双侧乳腺癌 BRCA1/2突变不仅可增加单侧乳腺癌风险,还可提高双侧乳腺癌风险^[5,9]。BRCA1/2突变携带患者对侧乳腺癌的风险是非携带者的两到三倍^[5]。BRCA1和BRCA2突变者、非携带者的10年累积对侧乳腺癌风险分别为21.1%、10.8%和5.1%^[5]。并且乳腺癌首发年龄是BRCA1/2突变携带者累积对侧乳腺癌风险的重要因素。≤40岁与41~49岁确诊乳腺癌患者的

10年累积对侧乳腺癌风险分别为23.9%(BRCA1:25.5%、BRCA2:17.2%)和12.6%(BRCA1:15.6%、BRCA2:7.2%)($P=0.02$)^[5]。

1.2 TP53突变

年轻乳腺癌患者中不仅BRCA突变常见,TP53突变也不少(约20%)^[5]。年轻乳腺癌且家族史阴性者,胚系TP53突变率为5%~8%^[10]。TP53突变常见于TNBC或HER2阳性者^[11]。TP53是一种抑癌基因,通过调节细胞周期、修复和凋亡等而发挥抗癌作用^[8]。TP53突变主要位于DNA结合区,这将强力影响TP53的抑癌功能^[10-11]。

据报道,TP53第10外显子密码子337的单核苷酸胚系突变(CGC到CAC),即R337H突变,负责精氨酸到组氨酸的变化,与年轻乳腺癌相关^[6,10]。该突变还可引起Li-Fraumeni综合征^[10-11]。Li-Fraumeni综合征较罕见,以早发性乳腺癌为特征,约30%的乳腺癌患者在30岁以前发病,将近30%的患者存在基因突变,其中约45%为R337H突变^[10]。突变发生在外显子5~8并涉及DNA结合区,部分TP53突变者还存在HER2扩增^[6]。

此外,TP53 p.R181C是一种TP53突变亚型,在家族性和年轻发病的乳腺癌病例中更常见(15%)。该类人群易患乳腺癌^[8]。TP53、TP53p.R181C可调控线粒体,增加氧化磷酸化的能力,潜在地为癌细胞提供生存和增殖机会^[8]。故TP53可从多个方面导致年轻乳腺癌的发生发展。

1.3 磷脂酰基醇4,5-二磷酸3-激酶(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase, PI3K)突变

年轻乳腺癌患者中PI3K突变约20%,扩增率为10%左右,见于激素受体阳性和(或)HER2阴性者^[2,12]。突变和扩增均为功能获得性改变,可增强PI3K活性^[12]。PIK3CA突变可使Luminal型或基底型乳腺祖细胞去分化,使其具备多向分化潜能^[13]。PIK3CA突变伴随磷酸酶和紧张素同源蛋白(phosphatase and tensin homolog protein, PTEN)缺失,是激活PI3K通路最常见的原因,与乳腺癌的产生、侵袭和转移密切相关^[12-13]。此外,PI3K突变常与HER2扩增共存,HER2/HER3/PI3K复合物以及随后的PI3K/AKT信号通路在HER2扩增细胞的增殖中起核心作用^[13]。

1.4 GATA3突变

GATA3是一种重要的转录因子,参与上皮细胞生长控制和分化状态的维持^[14]。其靶基因涉及细胞迁移、黏附、凋亡、血管生成、DNA损伤修复和代谢等多个方面,如:SENP5和BMP2等^[14]。正

常乳腺腔上皮细胞和雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性肿瘤均高表达GATA3^[14]。

GATA3突变是年轻乳腺癌患者的主要体细胞突变^[2]。据报道, 年轻患者中GATA3突变率约15%, 比年长者高近一倍^[2]。突变聚集在高度保守的第二个锌指附近, 可影响与DNA的结合^[15]。GATA3突变直接上调ERa和其他促癌基因, 靶向雌激素信号通路中相关基因 (DACH1和GREB1) 和生长因子信号通路的相关基因 (KIF16B和ERBB4), 可促进Luminal型乳腺癌生成^[2,14,15]。

1.5 PTEN突变

PTEN是一种抑癌基因, 可调控细胞周期、凋亡和肿瘤细胞转移^[16]。约2%年轻乳腺癌患者存在PTEN突变^[8], PTEN失活发生率约30%^[6]。启动子甲基化、杂合性丧失及RNA或蛋白质水平的调控均能使PTEN失活^[6]。PTEN突变或失活常共存, 均可导致细胞周期节律改变和凋亡反应失效, 进而使细胞生长失控, 促进肿瘤形成^[6]。PTEN突变还可过度激活PI3K/AKT信号通路, 后者与乳腺癌的产生紧密相关^[6,16]。

PTEN胚系突变可致Cowden综合征^[6]。20%~50%携带PTEN突变的Cowden综合征女性罹患乳腺癌^[6,17]。虽然Cowden综合征罕见, 但它被认为是乳腺癌早发的原因之一^[17]。

1.6 其他乳腺癌易感基因或抑癌基因突变

上述关于中国人群的大样本调查研究中, 除了发现5.3%的患者携带BRCA突变, 还发现2.9%存在其他乳腺癌易感基因 (BOCG), 1.0%携带其他癌症易感基因^[9]。BOCG携带者中24.1%为年轻乳腺癌, 而在未携带乳腺癌易感基因人群中年轻患者比例下降了约7%^[9]。

此外, ≤45岁与45~69岁和≥70岁乳腺癌患者相比, 更易发生chr6q27缺失 (发生率分别为38.2%、25.1%和17.1%)。chr6q27缺失在侵袭性肿瘤中更常见, 与诊断时的年龄独立相关^[2]。Azim等认为, chr6q27区域可能含有相关的肿瘤抑制基因, 这些基因可能有助于增强年轻患者肿瘤的侵袭性^[2]。随着基因检测技术的发展和普及, 或许有更多的癌症易感基因和抑癌基因被发现, 这将更有利于加深我们对癌症的认识和指定个体化的防治策略。

1.7 罕见拷贝数变异 (copy number variations, CNVs) 的频率高

CNVs即基因组复制和缺失, 约占人类基因组的5%~10%^[18]。CNVs可破坏乳腺癌易感基因

BRCA1/2和TP53等^[19]。Walker等^[19]分析年轻乳腺癌发现, 两个已知的癌症易感基因 (BRCA1和BLM) 重叠缺失以及一个SMARCB1重叠复制与乳腺癌患病风险相关。仅评估罕见的重叠基因缺失 (频率<1%) 时, 全基因组缺失的数量比对照组高2倍。平均而言, 患有早发性乳腺癌的女性, 其基因组中有一个与编码基因重叠的额外缺失。对CNVs的全基因组分析发现OR4C11和OR4P4位点基因重叠的缺失与乳腺癌相关。OR4C11和OR4P4均定位在11q11上。尽管11q缺失在乳腺癌中很常见, 但目前尚不清楚是如何起作用的。不过, 该研究提示CNVs可能在乳腺癌易感性中起作用, 至少在年轻时是这样^[19]。

2 错配修复(mismatch repair, MMR)能力降低

微卫星不稳定性是肿瘤DNA特有的, 并是散发性年轻乳腺癌发生发展的重要机制之一。DNA MMR系统对维持基因组稳定性至关重要, 它负责识别和纠正DNA错配^[20]。据报道, 关于DNA修复能力, 年轻乳腺癌患者低于老年患者^[20]。而TNBC是错配修复能力最低的亚型^[18]。MMR基因中常见的变异, 包括MSH2和MSH3等可能影响DNA修复能力, 从而改变乳腺癌易感性^[20]。

MSH2突变还参与了Lynch综合征家族早发性乳腺癌的发生发展^[20]。Hsieh等^[20]发现MSH2 rs2303425多态性可能在功能上导致亚洲女性早发性乳腺癌的易感性。MSH2 rs2303425多态性位于转录起始位点上游118个核苷酸, 该位点是一种已知的雌激素敏感元件。MSH2 rs2303425多态性可能在改变MSH2启动子对雌激素的反应中发挥作用。与T等位基因构建物相比, MSH2 rs2303425 C等位基因构建物在乳腺癌细胞系中具有较低的启动子活性, 这可能削弱MMR的DNA修复能力, 从而增加乳腺癌的风险, 尤其是Luminal A亚型。

3 干细胞相关基因表达增高

乳腺干细胞在维持稳定、修复和组织再生方面起关键作用^[21]。研究提示, 年轻患者的乳腺干细胞和Luminal祖细胞的表达水平较高^[22]。Azim等^[2]发现年轻患者富含Luminal祖细胞、乳腺干细胞、c-kit、RANKL相关基因及MAPK和PI3K信号通路相关基因, 但凋亡相关基因被下调。Azim研究组进一步进行基因检测发现, 年轻患者高表达干细胞相关基因Lim和Notch等^[2]。Yu等在年轻女性和年长者的正常乳腺中发现, 参与维持干细胞动态性

的Wnt/ β -catenin表达和肝配蛋白受体信号通路活性不同,还发现Wnt是调控干细胞活性的关键因素^[21]。而激活的RANK也调节定位在基底层的孕激素受体 (progesterone receptor, PR) /ER阴性干细胞基因扩增^[23]。目前现有的分子流行病学结果提示,干细胞相关改变可能与年轻女性乳腺癌形成有关,这方面还需要进一步深入研究。

4 电离辐射

电离辐射是一种强效的人类致癌物^[24]。与老年女性相比,青少年和年轻女性暴露于电离辐射后患乳腺癌的风险更高^[22]。在因霍奇金淋巴瘤而接受放疗的女性中,辐射暴露与乳腺癌风险之间存在线性关系,<20岁女性在乳腺发育过程中接受放疗后患乳腺癌的风险最高^[22]。在广岛和长崎原子弹爆炸后受到辐射的年轻妇女及受到高水平诊断性辐射的妇女患乳腺癌的风险高,孕妇受辐射后其子女患乳腺癌的风险也增高^[22]。放射源性乳腺癌与其他乳腺癌相比,有较高的遗传不稳定性,如染色体6q13-q14和9p21等位基因丢失频率较高^[24]。

多数学者认为,c-MYC是一个放射敏感位点,在放射源性乳腺癌的病因学中起作用^[24]。据报道,原子弹幸存者的乳腺癌中反复出现c-MYC基因扩增^[22]。在相对较低的辐射剂量时,c-MYC就发生了若干结构上的不同变化。在放射剂量为2~4 Gy时,初级乳腺上皮细胞中已存在高水平的c-MYC扩增。与没有辐射病因学的乳腺癌相比,有预先辐射暴露的乳腺癌中c-MYC扩增和c-MYC蛋白表达的频率和幅度明显更高。在一些放射源性乳腺癌中,辐射诱导c-MYC扩增可能是c-MYC基因失调的重要驱动力^[25]。

其实,c-MYC是一种原癌基因,也是Wnt靶基因之一,其过表达可促进乳腺癌细胞增殖,阻碍细胞分化,促进血管生成和遗传不稳定性^[21]。MYC原癌基因位于受体信号转导通路的下游(如WNT、PI3K、Notch、TGF- β 和酪氨酸激酶受体),可引起MYC基因的正或负调控。MYC产生转录因子Myc,与Max二聚化,结合靶DNA序列或E-box,调控细胞生长增殖相关基因的转录,如周期蛋白依赖性激酶4^[25]。此外,Myc的转录活性与蛋白质的生物合成机制存在内在联系^[25]。当基因扩增、染色体易位或上游调控因子丢失解除对MYC的调控时,急性持续的MYC表达可导致p53或Arf的检查点激活^[25]。若p53或Arf因突变而失去检查点调控,就暴露了MYC的全部致瘤潜能。

5 致癌通路活化

正常乳腺和乳腺干细胞的发育受多条信号通路调控,这些通路控制着乳腺细胞的生物进程。癌基因或抑癌基因突变、错配修复能力下降、电离辐射或干细胞相关基因表达增高等均可能激活致癌通路,促进乳腺癌细胞增殖和生存,促进肿瘤形成。激活的致癌通路包括:HER通路活化、Wnt/ β -catenin信号通路、PI3K/AKT/mTOR通路、孕激素诱导的NF- κ B受体激活剂(receptor activator for nuclear factor κ B, RANK) /RANK配体(RANK ligand, RANKL)系统和ERs信号通路等,且通路间往往存在cross-talk^[6,21-23]。

6 妊娠相关乳腺癌

妊娠相关乳腺癌(pregnancy associated breast cancer, PABC)是年轻乳腺癌的特殊类型。在怀孕和哺乳期阶段,孕产妇的雌激素、孕激素以及大量的生长因子升高,这对胎儿发育至关重要,但也可有效促进肿瘤快速发生发展^[26]。妊娠期间与形态发育、血管形成和转移相关的基因拷贝数增加,如TNF和EGR4等;肿瘤抑制因子、细胞黏附或细胞内转运的基因拷贝数减少,如KCTD3和ADAMTS17等^[26]。

其次,孕期女性存在免疫耐受。妊娠特有的先天性和获得性免疫调节功能,可确保胚胎免疫逃逸^[27]。但这也可能使乳腺癌细胞更易逃脱免疫系统的杀伤,进而造成肿瘤细胞增殖^[27]。

再者,产后和停止母乳喂养后乳房组织退化,完全分化的功能性乳腺退化回未成熟的孕前状态^[28]。退化似乎是一个淋巴增长和重构的阶段,会出现上皮细胞的广泛凋亡、间质重构、脂肪生成和炎性反应的激活,伴随一系列分子通路的全面改变,这些通路与创伤愈合机制有很大的相似性,可能会产生促癌微环境^[28]。据报道,PABC患者中5-羟色胺受体通路和G蛋白偶联受体通路被激活,高表达程序性细胞死亡蛋白1及其配体1(programmed cell death protein 1 and its ligand 1, PD-1/PD-L1)、胰岛素生长因子和Wnt/ β -catenin^[26]。故乳腺退化是乳腺癌发生发展的推动力^[28]。

流行病学调查发现,与总体人群一样,乳腺癌家族史、基因易感性、初次怀孕年龄>30岁、初潮早(<13岁)、未母乳喂养或母乳喂养时间短(<1年)和超重也是PABC发病的危险因素^[29]。多数学者认为产次增多可以降低ER阳性乳腺癌的风险,母乳喂养可降低TNBC风险,母乳喂养史和母乳喂养时间的延长均显著降低了年轻女性罹患乳腺癌

的风险^[4,22]。不过,因各种原因所致的生育控制,通过口服药物或宫内放置节育环避孕的女性增多,而这些药物或器具中常含有激素类物质,使得机体内激素水平升高^[1,22]。现代女性倡行晚婚晚育,生育年龄普遍较晚,母乳喂养率较前降低和喂养时间较前缩短,多次足月分娩和母乳喂养带来的保护作用减弱,也是年轻乳腺癌发病的原因之一^[30]。

7 总结与展望

年轻乳腺癌的发病机制可能涉及BRCA1、BRCA2等乳腺癌易感基因突变、TP53等抑癌基因突变、罕见的基因组拷贝数变异、MMR异常、干细胞相关基因表达增高和电离辐射等以及经典促癌通路的激活如PI3K/AKT/mTOR、Wnt/ β -catenin通路和孕激素诱导的RANKL/RANK系统等。其中年轻乳腺癌的特殊类型,妊娠相关乳腺癌(PABC)还具备其特有机理。对年轻乳腺癌发病机制的深入探讨,不仅有助于进一步开展相关基础研究和防癌宣教工作,还有助于在临床工作中“因地制宜、因材施教”,选择合适的诊治措施,改善年轻乳腺癌患者预后。不过,肿瘤形成是一个涉及多基因、多步骤、长期的复杂过程,多种因素相互影响。目前人类对癌症发病机制的认识虽然取得了不少进步,但也只是冰山一角,尚需继续努力探索。

参考文献:

[1] Puszta L, Foldi J, Dhawan A, *et al.* Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): e390-e396.

[2] Azim HA Jr, Nguyen B, Brohee S, *et al.* Genomic aberrations in young and elderly breast cancer patients[J]. *BMC Med*, 2015, 13: 266.

[3] Zimmer AS, Zhu K, Steeg PS, *et al.* Analysis of breast cancer in young women in the Department of Defense (DOD) database[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 168(2): 501-511.

[4] Chollet-Hinton L, Olshan AF, Nichols HB, *et al.* Biology and etiology of young-onset breast cancers among premenopausal african american women: results from the amber consortium[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(12): 1722-1729.

[5] van den Broek AJ, van't Veer LJ, Hoening MJ, *et al.* Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5): 409-418.

[6] Lima ZS, Ghadamzadeh M, Arashloo FT, *et al.* Recent advances of therapeutic targets based on the molecular signature in breast cancer: genetic mutations and implications for current treatment paradigms[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 38.

[7] 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.

[8] Lolas Hamameh S, Renbaum P, Kamal L, *et al.* Genomic analysis of inherited breast cancer among Palestinian women: Genetic heterogeneity and a founder mutation in TP53[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(4): 750-756.

[9] 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.

[10] Ferreira AM, Brondani VB, Helena VP, *et al.* Clinical spectrum of Li-Fraumeni syndrome/Li-Fraumeni-like syndrome in Brazilian

individuals with the TP53 p.R337H mutation[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 190: 250-255.

[11] Zerdoumi Y, Lanos R, Raad S, *et al.* Germline TP53 mutations result into a constitutive defect of p53 DNA binding and transcriptional response to DNA damage[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(14): 2591-2602.

[12] Kaklamani VG, Richardson AL, Arteaga CL. Exploring Biomarkers of Phosphoinositide 3-Kinase Pathway Activation in the Treatment of Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Receptor 2 Negative Advanced Breast Cancer[J]. *Oncologist*, 2019, 24(3): 305-312.

[13] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, *et al.* The PI3K Pathway in Human Disease[J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.

[14] Shahi P, Wang CY, Lawson DA, *et al.* ZNF503/Zpo2 drives aggressive breast cancer progression by down-regulation of GATA3 expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(12): 3169-3174.

[15] Takaku M, Grimm SA, Roberts JD, *et al.* GATA3 zinc finger 2 mutations reprogram the breast cancer transcriptional network[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1059.

[16] Park MK, Yao Y, Xia W, *et al.* PTEN self-regulates through USP11 via the PI3K-FOXO pathway to stabilize tumor suppression[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 636.

[17] Won HS, Chang ED, Na SJ, *et al.* PTEN mutation identified in patient diagnosed with simultaneous multiple cancers[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(1): 402-407.

[18] Matta J, Ortiz C, Encarnación J, *et al.* Variability in DNA repair capacity levels among molecular breast cancer subtypes: triple negative breast cancer shows lowest repair[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): pii: E1505.

[19] Walker LC, Pearson JF, Wiggins GA, *et al.* Increased genomic burden of germline copy number variants is associated with early onset breast cancer: Australian breast cancer family registry[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 30.

[20] Hsieh YC, Cho EC, Tu SH, *et al.* MSH2 rs2303425 Polymorphism is Associated with Early-Onset Breast Cancer in Taiwan[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(2): 603-610.

[21] Lv C, Li F, Li X, *et al.* MiR-31 promotes mammary stem cell expansion and breast tumorigenesis by suppressing Wnt signaling antagonists[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1036.

[22] Feng Y, Spezia M, Huang S, *et al.* Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis[J]. *Genes Dis*, 2018, 5(2): 77-106.

[23] Rao S, Cronin SJF, Sigl V, *et al.* RANKL and RANK: From Mammalian Physiology to Cancer Treatment[J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(3): 213-223.

[24] Liu H, Zhao WL, Wang JP, *et al.* EBP50 suppresses the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells via promoting Beclin-1/p62-mediated lysosomal degradation of c-Myc[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(8): 1347-1358.

[25] Kalkat M, Resetca D, Lourenco C, *et al.* MYC Protein Interactome Profiling Reveals Functionally Distinct Regions that Cooperate to Drive Tumorigenesis[J]. *Mol Cell*, 2018, 72(5): 836-848.

[26] Gunaratne PH, Pan Y, Rao AK, *et al.* Activating p53 family member TAp63: A novel therapeutic strategy for targeting p53-altered tumors[J]. *Cancer*, 2019, 125(14): 2409-2422.

[27] Shah NM, Imami N, Johnson MR. Progesterone Modulation of Pregnancy-Related Immune Responses[J]. *Front Immunol*, 2019, 9: 1293.

[28] Bieniasz-Krzywiec P, Martín-Pérez R, Ehling M, *et al.* Podoplanin-expressing macrophages promote lymphangiogenesis and lymphoinvasion in breast cancer[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 917-936.

[29] Polivka J Jr, Altun I, Golubnitschaja O. Pregnancy-associated breast cancer: the risky status quo and new concepts of predictive medicine[J]. *EPMA J*, 2018, 9(1): 1-13.

[30] Husby A, Wohlfahrt J, Øyen N, *et al.* Pregnancy duration and breast cancer risk[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4255.

[编辑: 周永红; 校对: 刘红武]

作者贡献:

赵翠翠: 文献检索、撰写论文
刘红: 论文审核