

双侧乳腺癌发生机制研究进展

秦 俭¹, 吕月涛^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁市第一人民医院乳腺外科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年7月18日; 录用日期: 2026年8月11日; 发布日期: 2026年8月20日

摘 要

双侧乳腺癌是乳腺癌中较少见但具有特殊生物学意义的类型, 包括同步性双侧乳腺癌和异时性双侧乳腺癌。其发生并非单侧乳腺癌在双侧乳腺中的简单重复, 而可能与独立第二原发、遗传易感性、共同内分泌和环境暴露、分子异质性及免疫微环境等因素相关。现有分子研究提示, 多数双侧病灶更倾向于独立原发, 少数病例可能具有共同克隆来源。本文围绕双侧乳腺癌的流行病学特征、肿瘤起源、发生机制、临床转化意义及新技术应用前景进行综述, 以期风险评估和个体化管理提供参考。

关键词

双侧乳腺癌, 发生机制, 生物学异质性, 遗传易感性, 免疫微环境

Research Progress on the Mechanisms of Bilateral Breast Cancer

Jian Qin¹, Yuetao Lyu^{2*}

¹Clinical Medical College (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Breast and Thyroid Surgery, Jining No.1 People's Hospital, Jining Shandong

Received: July 18, 2026; accepted: August 11, 2026; published: August 20, 2026

Abstract

Bilateral breast cancer is a relatively rare type of breast cancer with distinct biological significance, including synchronous bilateral breast cancer and metachronous bilateral breast cancer. Its occurrence is not a simple repetition of unilateral breast cancer in both breasts, but may be related to independent second primary tumors, genetic susceptibility, shared endocrine and environmental exposures, molecular heterogeneity, and the immune microenvironment. Current molecular studies

*通讯作者。

文章引用: 秦俭, 吕月涛. 双侧乳腺癌发生机制研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 368-377.
DOI: 10.12677/jcpm.2026.54261

suggest that most bilateral lesions are more likely to be independent primary tumors, whereas a small proportion of cases may have a common clonal origin. This review summarizes the epidemiological characteristics, tumor origin, mechanisms, and clinical translational significance of bilateral breast cancer, aiming to provide a reference for risk assessment and individualized management.

Keywords

Bilateral Breast Cancer, Mechanisms, Biological Heterogeneity, Genetic Susceptibility, Immune Microenvironment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是全球女性常见恶性肿瘤之一，也是女性肿瘤相关死亡的重要原因。GLOBOCAN 2020 和 GLOBOCAN 2022 数据显示，女性乳腺癌在全球癌症新发病例中长期位居前列，疾病负担仍较重[1] [2]。随着乳腺影像学筛查、系统治疗和长期随访水平提高，对侧乳腺癌风险和双侧乳腺癌的生物学特征逐渐受到关注。

双侧乳腺癌通常指同一患者双侧乳腺同时或先后出现恶性肿瘤的临床情况。多数病例最终符合双侧原发性乳腺癌特征，但少数病例可能代表首侧肿瘤的对侧转移，因此其起源仍需结合诊断间隔、病理特征、受体状态、全身分期及分子克隆证据综合判断。依据两侧病灶出现时间，双侧乳腺癌一般分为同步性双侧乳腺癌和异时性双侧乳腺癌。不同研究对二者的时间界值设定并不一致，常见标准包括 3 个月或 6 个月[3] [4]。

与单侧乳腺癌相比，双侧乳腺癌发生于同一宿主的双侧乳腺组织中，更有利于观察共同宿主背景与肿瘤独立演化之间的关系。两侧病灶可在组织学类型、受体状态、分子分型和克隆来源方面表现一致，也可存在明显差异。因此，双侧乳腺癌不仅是一个临床分类问题，也可作为理解乳腺癌多原发发生和生物学异质性的特殊模型。本文围绕双侧乳腺癌的流行病学特征、肿瘤起源、发生机制及临床转化意义进行综述。

2. 双侧乳腺癌的流行病学特征

双侧乳腺癌在全部乳腺癌中所占比例较低，但其发生率受研究设计、纳入人群、随访时间、是否纳入对侧原位癌，以及同步性和异时性双侧乳腺癌时间界定不同等因素影响[3] [4]。Jiang 等[3]在中国单中心 10 年回顾性研究中纳入 3924 例乳腺癌患者，共识别 127 例双侧乳腺癌，总比例为 3.2%，其中同步性双侧乳腺癌占 0.7%，异时性双侧乳腺癌占 2.5%。Hartman 等[4]研究也提示，同步性和异时性双侧乳腺癌在发生趋势和预后表现方面存在差异。除发生比例外，双侧乳腺癌与单侧乳腺癌在组织学类型、受体状态、分子分型及双侧病灶一致性方面可能存在差异[5]-[9]。总体来看，流行病学研究可为双侧乳腺癌机制研究提供背景线索，但现有证据多来自回顾性队列和登记数据库，相关性结果仍需结合分子和遗传学证据进一步解释。

同步性和异时性双侧乳腺癌在诊断时间、发生背景、分子一致性及临床解释方面存在一定差异，具体比较见表 1。

Table 1. Comparison of key clinicopathological and molecular features between synchronous and metachronous bilateral breast cancer
表 1. 同步性与异时性双侧乳腺癌关键临床病理和分子特征比较

比较项目	同步性双侧乳腺癌	异时性双侧乳腺癌	机制或研究提示
时间界定	双侧肿瘤同时发现，或在较短时间内先后诊断；常用界值为 3 个月或 6 个月。	第二侧乳腺癌在首侧乳腺癌诊断后较长时间出现。	不同研究界定并不完全一致，论文方法部分应明确采用同一时间标准。
发生背景	两侧肿瘤处于相近年龄、内分泌、代谢和免疫背景下。	第二侧肿瘤还受到年龄增长、首发癌治疗、内分泌状态变化和随访筛查影响。	同步性病例可为观察共同宿主背景下双侧肿瘤表型差异提供一定研究线索。
起源判断	多数仍倾向于独立原发，但需排除少数共同克隆或对侧转移病例。	多数为第二原发癌，但仍需结合全身转移情况和分子克隆证据判断。	不能仅凭“同时”或“先后”判断起源。
组织学特征	双侧组织学类型可一致，也可不一致；伴原位癌成分时更支持原发。	第二侧肿瘤可与首侧相同，也可出现不同组织学类型。	组织学类型不同、第二侧伴原位癌成分、缺乏转移证据时，更支持第二原发。
受体状态与分子分型	ER、PR、HER2、Ki-67 及分子分型可表现为一致，也可存在明显异质性。	部分研究提示其分子亚型一致率可能低于同步性病例，但受诊断间隔、治疗因素和研究设计影响。	分子分型一致只能提示表型相似，不能直接等同于共同克隆来源。
免疫微环境	可为观察同一宿主背景下双侧病灶免疫浸润及治疗反应差异提供线索。	更容易受到既往治疗、年龄和时间间隔影响。	免疫微环境可作为机制线索和补充指标，但现有证据有限，不能单独用于起源判定。
临床处理原则	两侧病灶均需分别评估分期、病理类型、受体状态和治疗靶点。	除评估第二侧肿瘤外，还需纳入首发癌既往治疗史。	治疗不应只依据“双侧性”，应以双侧肿瘤负荷和风险较高病灶为基础综合决策。
研究注意点	可用于分析双侧病灶一致性、异质性和共同宿主背景。	可用于分析第二原发风险、首发癌治疗影响和长期随访问题。	同步性和异时性病例建议分层讨论，避免混合解释机制。

注：同步性和异时性的时间界值在不同研究中并不完全一致，常见标准包括 3 个月或 6 个月。该表主要用于提示二者在发生背景和机制解释上的差异，不宜把“同步性”简单等同于转移，也不宜把“异时性”绝对等同于独立第二原发。资料来源：根据文献[3]-[5] [8] [9]整理。

3. 双侧肿瘤起源：第二原发还是转移

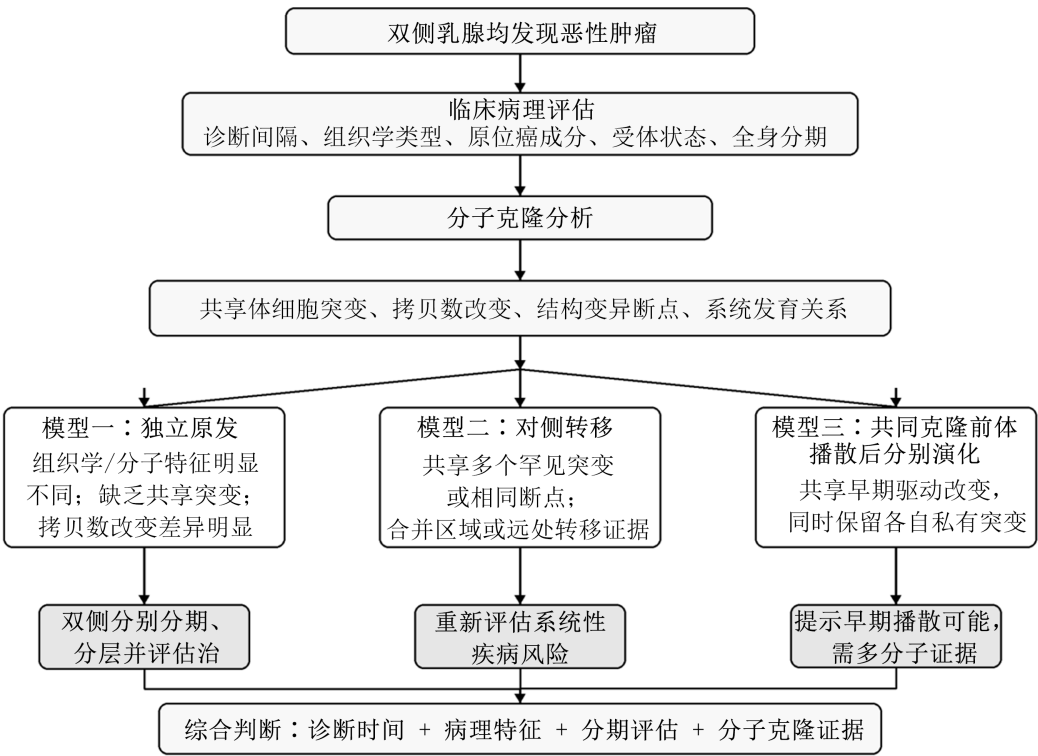
双侧乳腺癌起源判定的核心问题，是第二侧肿瘤属于第二原发癌，还是首侧肿瘤的对侧转移。该问题会影响分期判断、预后评估和治疗策略。若第二侧病灶为独立原发，临床应依据该侧肿瘤自身的病理和分子特征进行评估；若两侧病灶具有共同克隆来源，则需警惕对侧转移或肿瘤播散的可能，并结合全身分期结果进一步判断。早期研究主要依据临床病理特征判断双侧肿瘤来源。Robbins 和 Berg [10]提出，若双侧肿瘤组织学类型不同，或第二侧病灶伴原位癌成分，或虽组织学类型相同但缺乏局部、区域及远处转移证据，则更支持第二原发癌。Chaudary 等[11]进一步将第二侧病灶存在原位癌成分、两侧组织学类型不同、分化程度差异及缺乏转移证据等作为支持第二原发的依据。这些标准仍有临床价值，但在双侧病灶组织学类型相似、受体状态接近或转移评估不完整时，单纯依赖病理判断存在局限。

分子测序为双侧肿瘤起源判定提供了更高分辨率的证据。常用判断依据包括共享体细胞突变、拷贝数改变、染色体重排断点及克隆关系分析。若两侧病灶共享较多体细胞突变，尤其是罕见突变或相同染

染色体断点, 则更支持共同克隆来源; 若两侧病灶缺乏共享突变, 且拷贝数改变或突变谱差异明显, 则更支持独立原发[12]-[15]。现有分子研究总体提示, 多数双侧乳腺癌更倾向于独立原发, 但少数病例可能存在克隆相关性。Klevebring 等[12]通过外显子测序发现, 多数对侧乳腺癌缺乏共享体细胞突变, 少数病例存在共享突变模式。Begg 等[13]也显示, 多数对侧乳腺癌符合独立原发特征, 仅少数病例可能存在克隆相关性。Alkner 等[14]采用全基因组测序和染色体重排“遗传条形码”分析对侧乳腺癌, 进一步提示少数对侧肿瘤可代表首发癌的转移性播散。Song 等[15]的全外显子测序和 array CGH 分析也提供了补充性证据, 但该研究发表时间较早, 且样本规模有限, 更适合作为辅助证据。

近年多组学研究进一步提示, 双侧肿瘤的“独立起源”和“共同宿主背景”可以并存。Hamy 等[5]基于有限样本的多组学分析显示, 在其纳入的同步性双侧乳腺癌中, 多数双侧病灶在体细胞突变、拷贝数改变和克隆演化方面表现为相互独立; 但双侧病灶发生于同一患者, 可能受到共同胚系遗传背景、内分泌暴露和免疫微环境影响。因此, 双侧乳腺癌更适合被理解为共同宿主背景下发生的双侧肿瘤事件, 而不应简单视为一侧肿瘤向另一侧的复制。总体来看, 起源判定应综合诊断间隔、临床分期、组织学类型、原位癌成分、受体状态、全身分期评估和分子测序结果。因此, 双侧乳腺癌的起源判定不仅是诊断问题, 也是理解其发生机制的基础[10]-[14]。多数病例更支持共同宿主背景下的独立起源[5] [12] [13], 少数克隆相关病例则提示对侧转移或播散的可能[12]-[14]。

根据上述临床病理和分子证据, 双侧肿瘤起源可概括为独立原发、对侧转移以及共同克隆前体播散后分别演化等可能模型, 鉴别思路见图 1。



注：分子分型或受体状态一致只能提示双侧病灶表型相似, 不能单独证明共同克隆来源。共同克隆前体播散后分别演化属于可能模型, 主要依赖分子测序和克隆分析证据, 不能仅凭常规病理或免疫组化判断。起源判断应结合临床病理特征、分期评估和分子克隆证据综合完成。资料来源：根据文献[5] [10]-[14]整理。

Figure 1. Possible models and differential diagnosis of tumor origin in bilateral breast cancer
图 1. 双侧乳腺癌肿瘤起源的可能模型及鉴别思路

4. 双侧乳腺癌发生机制研究

4.1. 遗传易感性

遗传易感性是双侧乳腺癌发生机制中证据较明确的因素之一。其作用并不是特异性产生双侧癌，而是使双侧乳腺组织长期处于较高原发癌发生风险之下。BRCA1 和 BRCA2 是同源重组修复通路中的关键基因。其胚系致病变异可导致 DNA 双链断裂修复能力下降和基因组不稳定性增加，从而提高乳腺癌及对侧乳腺癌的发生风险[16]。在这种遗传背景下，第二侧乳腺癌可在共同易感基础上独立发生，因此并不一定代表首侧肿瘤的对侧转移。

除 BRCA1/2 外，PALB2、CHEK2、ATM 等 DNA 修复相关基因也与对侧乳腺癌风险相关，但不同基因的外显率、证据强度和分子亚型并不完全一致。Yadav 等[16]研究显示，BRCA1、BRCA2 和 CHEK2 致病变异携带者对侧乳腺癌风险升高，PALB2 相关风险在雌激素受体阴性患者中更为突出，而 ATM 相关风险仍需结合具体人群和研究结果谨慎解释。多基因风险评估研究也提示，对侧乳腺癌风险并非由单一高外显率基因决定，而可能受到多个遗传位点共同影响[17]。

少见遗传综合征可作为特殊人群中的补充线索。女性 PTEN 胚系致病变异携带者乳腺癌风险升高[18]，但该综合征并非双侧乳腺癌常见遗传背景；对于年轻发病、伴皮肤黏膜病变、甲状腺或子宫内膜病变，或有相关家族史的患者，可考虑遗传综合征可能。总体而言，遗传易感性可为部分双侧乳腺癌的发生提供共同遗传背景解释，并影响对侧乳腺癌风险评估、胚系检测、遗传咨询、强化筛查和风险降低手术决策。

正文已提及的主要乳腺癌或对侧乳腺癌易感相关基因及其临床意义见表 2。需要强调的是，这些基因并非双侧乳腺癌特异性致病基因，而是通过提高乳腺癌、对侧乳腺癌或综合征相关肿瘤风险，为部分双侧乳腺癌发生提供遗传易感背景。

Table 2. Major susceptibility genes associated with bilateral breast cancer risk and their clinical significance
表 2. 与双侧乳腺癌风险相关的主要易感基因及其临床意义

基因	主要生物学功能	与双侧/对侧乳腺癌风险的关系	常见临床提示	临床意义
BRCA1	同源重组修复，维持基因组稳定性。	与乳腺癌及对侧乳腺癌风险升高关系明确。	年轻发病、三阴性乳腺癌、卵巢癌家族史。	影响胚系检测、遗传咨询、强化筛查、风险降低手术及部分靶向治疗决策。
BRCA2	同源重组修复。	与乳腺癌及对侧乳腺癌风险升高关系明确。	可见 ER 阳性乳腺癌，也可伴卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌家族史。	影响对侧乳腺癌风险评估、家系管理和风险降低手术讨论。
PALB2	BRCA2 相关 DNA 修复辅助因子。	与乳腺癌风险明确相关；对侧乳腺癌风险需结合 ER 状态和人群特征解释。	年轻发病或家族聚集性乳腺癌。	可纳入多基因检测，指导强化筛查和个体化风险评估。
CHEK2	DNA 损伤检查点调控。	与对侧乳腺癌风险升高有关，但风险程度低于 BRCA1/2。	常与 ER 阳性乳腺癌相关。	主要用于风险分层、遗传咨询和随访管理。
ATM	DNA 损伤应答和修复。	与乳腺癌风险相关；对侧乳腺癌风险证据相对有限。	家族性乳腺癌中可见。	临床解释需结合具体变异类型、家族史和个体风险。
PTEN	PI3K/AKT 通路相关抑癌基因。	与 PTEN 错构瘤综合征相关，乳腺癌风险升高；不是双侧乳腺癌常见遗传背景。	年轻发病、伴甲状腺/子宫内膜病变或皮肤黏膜表现。	适用于综合征识别、遗传咨询及多器官风险管理。

注：表中基因均为正文已提及内容，主要用于提示遗传易感背景和临床管理意义，不宜直接解释为双侧乳腺癌的特异性致病机制。BRCA1、BRCA2、CHEK2 和 PALB2 与对侧乳腺癌风险的关系证据相对较强；ATM 相关风险需谨慎解释；PTEN 更多用于遗传综合征背景下的风险评估。资料来源：根据文献[16]-[18]整理。

4.2. 共同内分泌和环境暴露背景

激素、生殖和环境因素可为双侧乳腺癌提供非遗传性共同风险背景。其作用并不是特异性诱发双侧癌,而是通过影响双侧乳腺组织的激素暴露、上皮分化状态和局部组织环境,改变第二原发癌发生风险。ER/PR 通路参与乳腺癌发生、增殖及治疗反应过程。Scabia 等[19]研究提示,ER 阳性乳腺癌具有个体化激素敏感性,并在一定程度上依赖 PR 相关信号,但该证据主要来自普通乳腺癌生物学研究,并非双侧乳腺癌专门机制研究。生殖因素也可反映女性一生中的累积激素暴露。近年系统综述和 Meta 分析显示,初潮年龄、绝经年龄、初产年龄、产次和哺乳等生殖因素与不同分子亚型乳腺癌风险相关[20]。这些因素可解释双侧乳腺组织共同暴露背景,但不能直接证明其为双侧乳腺癌的特异性致病机制。

生活方式和环境暴露也可作为乳腺癌风险的修饰因素,但其对双侧乳腺癌,尤其是对侧第二原发癌风险的独立影响,目前仍缺乏一致证据。对侧乳腺癌风险还可能受到首发肿瘤临床特征、受体状态、既往治疗和随访筛查等因素影响。因此,激素、生殖、生活方式和治疗相关因素更适合被理解为共同宿主背景和风险修饰因素,而不宜被直接等同于双侧乳腺癌的特异性发生机制。

4.3. 分子分型与双侧病灶生物学异质性

分子分型与双侧病灶生物学异质性并非双侧乳腺癌的直接致病原因,但可反映双侧肿瘤在发生路径和分子演化过程中的差异。两侧病灶可在组织学类型、ER、PR、HER2、Ki-67 水平及分子亚型方面表现一致,也可存在明显差异。近年研究显示,双侧乳腺癌较常呈现 HR 阳性/HER2 阴性表型、小叶癌成分及多灶或多中心特征,部分病例可见 TP53、PIK3CA 等体细胞改变[6] [7]。需要注意的是,双侧病灶表型相似并不等同于共同克隆来源。相似性可能来自共同遗传背景、内分泌环境、相似乳腺组织生态,也可能只是常见分子亚型在双侧病灶中的重复出现。因此,分子分型一致只能提示双侧病灶具有相似生物学表型,仍需结合体细胞突变、拷贝数改变和克隆关系分析进一步判断其起源。

若双侧病灶在受体状态、Ki-67 水平、体细胞突变、拷贝数改变或基因表达风险方面差异明显,则提示两侧肿瘤可能在相同宿主背景下分别发生和独立演化[5] [21] [22]。同步性和异时性双侧乳腺癌在分子一致性方面也可能不同。Ding 等[21]研究显示,同步性双侧乳腺癌的分子亚型一致率高于异时性双侧乳腺癌;在同步性病例中,分子亚型不一致与较差生存结局相关。这一结果提示,同步性双侧病灶发生时间接近,可能更多受到共同宿主背景和相似乳腺组织环境影响;异时性双侧病灶则还可能受到年龄增长、首发癌治疗、内分泌状态变化和时间间隔等因素影响[21]。

基因表达复发评分研究提示,同步双侧或多灶性乳腺癌内部可存在 Oncotype DX 评分差异;有限样本多组学研究也提示,双侧病灶可在体细胞突变、拷贝数改变和免疫浸润方面存在差异[5] [22]。这些差异提示,仅依据一侧病灶推断另一侧病灶的生物学行为可能存在偏差。因此,双侧病灶的分子异质性不仅可为起源判定提供参考,也可为风险评估和治疗分层提供依据。但现有研究多为回顾性队列或有限样本多组学研究,分子分型不一致只能提示异质性,不能单独完成起源判定。

4.4. 免疫微环境

免疫微环境可为理解双侧乳腺癌发生和演化提供补充线索。Hamy 等[5]基于同步性双侧乳腺癌有限样本开展多组学分析,结果显示双侧病灶在体细胞突变、拷贝数改变和克隆系统发育方面多表现为相互独立,但肿瘤浸润淋巴细胞水平、新辅助治疗反应与对侧肿瘤分子亚型一致性之间可能存在关联。这提示双侧肿瘤的发生并不一定依赖共同克隆来源,共同宿主背景可能通过免疫浸润、炎症反应和治疗敏感性影响双侧病灶的生物学表现。

肿瘤浸润淋巴细胞是乳腺癌免疫微环境研究中较受关注的指标之一。乳腺癌免疫微环境还包括免疫

细胞、成纤维细胞、内皮细胞及其他基质成分, 这些成分可能影响治疗反应和预后[23][24]。需要说明的是, [23][24]主要来自乳腺癌总体免疫微环境研究, 并非双侧乳腺癌专门研究。对于双侧乳腺癌而言, 免疫微环境研究的意义不在于证明其为特异性致病机制, 而在于解释部分病例中“双侧基因组相对独立, 免疫浸润、治疗反应或分子亚型表现存在一定关联”的现象。总体而言, 免疫微环境目前仍属于机制线索, 相关结论主要来自有限样本多组学研究和乳腺癌总体免疫研究, 尚需更大样本、前瞻性队列及空间组学研究进一步验证。

5. 生物学异质性对临床决策的影响

双侧乳腺癌的临床决策应建立在双侧病灶分别评估的基础上。双侧肿瘤可在病理类型、受体状态、分子分型、遗传背景及局部进展程度方面存在差异。因此, 治疗决策不应只依据“双侧性”, 而应结合双侧肿瘤负荷、分子特征、遗传风险及局部治疗条件综合判断。

局部治疗方面, 双侧病灶在肿瘤大小、病灶分布、淋巴结状态、切缘风险及放疗条件方面可能不同。术式选择应分别评估后综合决策[25]。BRCA1、BRCA2、CHEK2 和 PALB2 等胚系致病变异与对侧乳腺癌风险升高相关[16]。疑似或明确存在遗传易感性的患者, 应结合胚系检测、遗传咨询、强化筛查和个体化风险沟通开展长期管理。对于携带 BRCA1/2 胚系致病变异的高风险人群, 风险降低性乳房切除的获益需要结合遗传风险、年龄、肿瘤分期、既往治疗、重建需求及患者偏好综合评估[26]。因此, 双侧乳腺癌患者的手术范围不能仅因“双侧性”而扩大, 应以双侧病灶的局部情况和长期风险评估为依据。放疗决策也应结合双侧病灶范围、手术方式、淋巴结状态、既往照射史及心肺剂量限制综合判断[25]。

系统治疗方面, 应分别评估双侧病灶的 ER、PR、HER2、Ki-67、肿瘤分级、淋巴结状态及分子分型[25]。当双侧病灶生物学特征不一致时, 治疗方案应充分纳入复发风险较高或具有明确治疗靶点病灶的治疗需求, 避免仅依据一侧病灶制定整体方案。双侧分子异质性主要用于治疗分层, 并不意味着应简单叠加治疗强度。若仅依据一侧病灶制定整体治疗方案, 可能低估另一侧病灶的复发风险或治疗需求[21][22][25]。

长期管理方面, 双侧乳腺癌患者需要同时关注复发监测、对侧风险评估、遗传咨询、重建需求、治疗相关并发症和生活质量。对于携带高风险胚系致病变异或有明显家族史的患者, 应将随访、风险沟通和家系管理纳入长期管理框架[25][26]。

6. 新技术在双侧乳腺癌机制研究中的应用前景

随着液体活检、空间组学和人工智能病理分析等技术发展, 双侧乳腺癌研究有望从传统临床病理比较, 进一步转向动态监测、空间解析和多模态整合。需要注意的是, 目前这些技术在双侧乳腺癌中的直接应用证据仍有限, 相关依据多来自早期乳腺癌、三阴性乳腺癌、乳腺癌总体队列或数字病理研究。因此, 在双侧乳腺癌中更适合作为未来机制研究工具, 而不宜表述为成熟的常规临床手段。

液体活检以循环肿瘤 DNA 为代表, 可在外周血中捕捉肿瘤相关分子改变。早期乳腺癌研究显示, 循环肿瘤 DNA 检测在微小残留病灶监测和复发风险预测方面具有潜在价值[27][28]。对于双侧乳腺癌而言, 液体活检的意义不只是判断是否复发, 还可能在双侧肿瘤组织测序基础上, 追踪左、右侧病灶各自特异性突变, 从而辅助判断复发或进展来源。但早期或低负荷肿瘤中循环肿瘤 DNA 释放量较低, 阴性结果不能完全排除残留病灶。因此, 未来应建立“双侧肿瘤组织测序-血液动态监测-随访结局”相结合的研究模式。

空间组学可在保留组织结构的基础上分析肿瘤细胞、免疫细胞和基质细胞的空间关系。相关乳腺癌研究显示, 空间转录组学和空间蛋白组学能够揭示肿瘤内部异质性、肿瘤-间质相互作用及免疫微环境

差异[29][30]。这类技术适合用于回答双侧乳腺癌中的一个重要问题：双侧病灶即使在基因组层面相对独立，是否仍受到相似局部免疫环境或组织生态位影响。与常规免疫组化相比，空间组学不仅能观察指标表达高低，还能显示免疫细胞位于肿瘤中心、浸润边缘还是间质区域，从而更细致地比较双侧病灶的微环境一致性和差异性。

人工智能病理分析可基于数字化全切片图像，对组织学形态、核异型性、间质比例、肿瘤浸润淋巴细胞和免疫组化染色进行定量评估。系统综述显示，人工智能在数字病理诊断研究中具有一定应用潜力，但仍存在研究异质性、偏倚风险和外部验证不足等问题[31]。对于双侧乳腺癌，人工智能病理分析可能提高双侧病灶形态比较的客观性，并辅助筛选需要进一步测序或空间组学分析的病例。未来若能整合组织测序、液体活检、空间组学和数字病理特征，将有助于建立双侧乳腺癌多模态机制研究框架，进一步解释其独立起源、平行演化和临床异质性。

7. 总结与展望

双侧乳腺癌的发生机制具有多因素、多层次和异质性特征。与单侧乳腺癌相比，双侧乳腺癌更需要强调双侧病灶的独立评估和整体综合决策。双侧乳腺癌研究仍有几个问题需进一步明确。其一，独立第二原发、对侧转移以及共同克隆来源之间的界限通常难以判断。未来可在双侧肿瘤组织测序的基础上，结合胚系变异、拷贝数改变、克隆关系分析以及液体活检的动态结果，逐步形成更可靠的起源判断方法。其二，同一患者体内的双侧病灶为何有的表现相似、有的差异明显，目前仍缺乏充分解释。空间组学、多重免疫检测和数字病理分析有助于从遗传背景、内分泌暴露、免疫微环境以及局部组织生态位等层面进一步观察这一现象。其三，双侧病灶的异质性如何真正用于临床风险分层和个体化管理，仍需要更多证据支持。未来有必要开展多中心、前瞻性研究，将双侧病灶分子特征、液体活检结果、人工智能病理特征和随访结局结合起来，建立更容易验证和推广的风险预测模型。

基金项目

济宁市重点研发计划(编号：2022YXNS134)。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Jiang, H., Zhang, R., Liu, X., Ran, R., Zhang, J., Liu, Y., *et al.* (2021) Bilateral Breast Cancer in China: A 10-Year Single-Center Retrospective Study (2006-2016). *Cancer Medicine*, **10**, 6089-6098. <https://doi.org/10.1002/cam4.4141>
- [4] Hartman, M., Czene, K., Reilly, M., Adolfsson, J., Bergh, J., Adami, H., *et al.* (2007) Incidence and Prognosis of Synchronous and Metachronous Bilateral Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 4210-4216. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.10.5056>
- [5] Hamy, A.S., Abécassis, J., Driouch, K., *et al.* (2023) Evolution of Synchronous Female Bilateral Breast Cancers and Response to Treatment. *Nature Medicine*, **29**, 646-655. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02216-8>
- [6] Li, B., Xu, W., Cao, J., Guo, D., Tao, Z., Jin, J., *et al.* (2023) A Study of Clinical and Molecular Characteristics in Bilateral Primary Breast Cancer. *Cancer Medicine*, **12**, 15881-15892. <https://doi.org/10.1002/cam4.6226>
- [7] Schulze, A.K., Hoskin, T.L., Moldoveanu, D., Sturz, J.L. and Boughhey, J.C. (2024) Tumor Characteristics of Bilateral Breast Cancer Compared with Unilateral Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **31**, 947-956. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14451-x>
- [8] Jia, H., Zheng, Y., Wang, P., Wei, Z., Li, X., Fu, G., *et al.* (2022) A Retrospective Study on the Clinicopathologic

- Characteristics and Outcomes of 179 Cases of Synchronous and Metachronous Bilateral Breast Cancer in China. *Clinical Breast Cancer*, **22**, e341-e349. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.09.009>
- [9] Hong, C., Zheng, Y., Geng, R., Hu, H., Zhong, Y., Guan, Q., *et al.* (2022) Clinicopathological Features and Prognosis of Bilateral Breast Cancer: A Single-Center Cohort Study Based on Chinese Data. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article 742. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5400>
 - [10] Robbins, G.F. and Berg, J.W. (1964) Bilateral Primary Breast Cancers: A Prospective Clinicopathological Study. *Cancer*, **17**, 1501-1527. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196412\)17:12<1501::aid-cnrcr2820171202>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196412)17:12<1501::aid-cnrcr2820171202>3.0.co;2-p)
 - [11] Chaudary, M.A., Millis, R.R., Hoskins, E.O.L., Halder, M., Bulbrook, R.D., Cuzick, J., *et al.* (1984) Bilateral Primary Breast Cancer: A Prospective Study of Disease Incidence. *Journal of British Surgery*, **71**, 711-714. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800710924>
 - [12] Klevebring, D., Lindberg, J., Rockberg, J., Hilliges, C., Hall, P., Sandberg, M., *et al.* (2015) Exome Sequencing of Contralateral Breast Cancer Identifies Metastatic Disease. *Breast Cancer Research and Treatment*, **151**, 319-324. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3403-6>
 - [13] Begg, C.B., Ostrovnaya, I., Geyer, F.C., Papanastasiou, A.D., Ng, C.K.Y., Sakr, R.A., *et al.* (2018) Contralateral Breast Cancers: Independent Cancers or Metastases? *International Journal of Cancer*, **142**, 347-356. <https://doi.org/10.1002/ijc.31051>
 - [14] Alkner, S., Tang, M.E., Brueffer, C., Dahlgren, M., Chen, Y., Olsson, E., *et al.* (2015) Contralateral Breast Cancer Can Represent a Metastatic Spread of the First Primary Tumor: Determination of Clonal Relationship between Contralateral Breast Cancers Using Next-Generation Whole Genome Sequencing. *Breast Cancer Research*, **17**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0608-x>
 - [15] Song, F., Li, X., Song, F., Zhao, Y., Li, H., Zheng, H., *et al.* (2015) Comparative Genomic Analysis Reveals Bilateral Breast Cancers Are Genetically Independent. *Oncotarget*, **6**, 31820-31829. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5569>
 - [16] Yadav, S., Boddicker, N.J., Na, J., Polley, E.C., Hu, C., Hart, S.N., *et al.* (2023) Contralateral Breast Cancer Risk among Carriers of Germline Pathogenic Variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1703-1713. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01239>
 - [17] Lakeman, I.M.M., van den Broek, A.J., Vos, J.A.M., Barnes, D.R., Adlard, J., Andrulis, I.L., *et al.* (2021) The Predictive Ability of the 313 Variant-Based Polygenic Risk Score for Contralateral Breast Cancer Risk Prediction in Women of European Ancestry with a Heterozygous BRCA1 or BRCA2 Pathogenic Variant. *Genetics in Medicine*, **23**, 1726-1737. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01198-7>
 - [18] Hendricks, L.A.J., Hoogerbrugge, N., Mensenkamp, A.R., Brunet, J., Lleuger-Pujol, R., Høberg-Vetti, H., *et al.* (2023) Cancer Risks by Sex and Variant Type in PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **115**, 93-103. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac188>
 - [19] Scabia, V., Ayyanan, A., De Martino, F., Agnoletto, A., Battista, L., Laszlo, C., *et al.* (2022) Estrogen Receptor Positive Breast Cancers Have Patient Specific Hormone Sensitivities and Rely on Progesterone Receptor. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3127. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30898-0>
 - [20] Mao, X., Omeogu, C., Karanth, S., Joshi, A., Meernik, C., Wilson, L., *et al.* (2023) Association of Reproductive Risk Factors and Breast Cancer Molecular Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 644. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11049-0>
 - [21] Ding, S., Sun, X., Lu, S., Wang, Z., Chen, X. and Shen, K. (2021) Association of Molecular Subtype Concordance and Survival Outcome in Synchronous and Metachronous Bilateral Breast Cancer. *The Breast*, **57**, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.03.005>
 - [22] Wang, J., Chen, H., Koenig, J., Wu, Y., Bedrosian, I., Arun, B., *et al.* (2024) Discordance of Oncotype DX Scores in Synchronous Bilateral and Unilateral Multifocal Breast Cancers. *Breast Cancer Research and Treatment*, **203**, 73-83. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07119-3>
 - [23] El Bairi, K., Haynes, H.R., Blackley, E., *et al.* (2021) The Tale of TILs in Breast Cancer: A Report from the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. *npj Breast Cancer*, **7**, Article No. 150.
 - [24] Harris, M.A., Savas, P., Virassamy, B., O'Malley, M.M.R., Kay, J., Mueller, S.N., *et al.* (2024) Towards Targeting the Breast Cancer Immune Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **24**, 554-577. <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00714-6>
 - [25] Loibl, S., André, F., Bachelot, T., Barrios, C.H., Bergh, J., Burstein, H.J., *et al.* (2024) Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **35**, 159-182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>
 - [26] Metcalfe, K., Huzarski, T., Gronwald, J., Kotsopoulos, J., Kim, R., Moller, P., *et al.* (2024) Risk-Reducing Mastectomy and Breast Cancer Mortality in Women with a BRCA1 or BRCA2 Pathogenic Variant: An International Analysis. *British Journal of Cancer*, **130**, 269-274. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02503-8>

-
- [27] Panet, F., Papakonstantinou, A., Borrell, M., Vivancos, J., Vivancos, A. and Oliveira, M. (2024) Use of ctDNA in Early Breast Cancer: Analytical Validity and Clinical Potential. *npj Breast Cancer*, **10**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00653-3>
- [28] Nader-Marta, G., Monteforte, M., Agostinetti, E., Cinquini, M., Martins-Branco, D., Langouo, M., *et al.* (2024) Circulating Tumor DNA for Predicting Recurrence in Patients with Operable Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ESMO Open*, **9**, Article 102390. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102390>
- [29] Wang, X., Venet, D., Lifrange, F., Larsimont, D., Rediti, M., Stenbeck, L., *et al.* (2024) Spatial Transcriptomics Reveals Substantial Heterogeneity in Triple-Negative Breast Cancer with Potential Clinical Implications. *Nature Communications*, **15**, Article No. 10232. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54145-w>
- [30] Mardamshina, M., Karagach, S., Mohan, V., Arad, G., Necula, D., Golani, O., *et al.* (2025) Integrated Spatial Proteomic Analysis of Breast Cancer Heterogeneity Unravels Cancer Cell Phenotypic Plasticity. *Nature Communications*, **16**, Article No. 10482. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-65477-6>
- [31] McGenity, C., Clarke, E.L., Jennings, C., Matthews, G., Cartlidge, C., Freduah-Agyemang, H., *et al.* (2024) Artificial Intelligence in Digital Pathology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *npj Digital Medicine*, **7**, Article No. 114. <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01106-8>