

· 综述 ·

妊娠期乳腺癌

钟颖 孙强

妊娠期乳腺癌指妊娠时或妊娠结束后 1 年内诊断的乳腺癌^[1]。尽管乳腺癌发病率较高,而且妊娠期乳腺癌是妊娠阶段最常见的恶性肿瘤,但妊娠期乳腺癌的总体发病率仍很低,占有乳腺癌发病率的 0.2 % ~ 3.8 %,其中半数诊断于哺乳期^[1]。妊娠期乳腺癌在妊娠、哺乳期妇女的发病率为 1/3000 ~ 1/10 000^[2]。目前此疾病的报道较少,对其诊断及治疗认识不足,需对其进行总结,以提高母亲的生存率,降低对胎儿的损伤。本文对妊娠期乳腺癌的危险因素、诊断、治疗和预后等方面的文献进行了总结和评价。

1 妊娠期乳腺癌的危险因素

性激素是乳腺癌的危险因素之一,而妊娠期间雌激素、孕激素、胰岛素样生长因子 1 (IGF1) 明显增加,与乳腺癌的病因及进展有密切的关系^[3]。由于乳腺癌细胞对激素的依赖,导致妊娠期间患乳腺癌的风险增加,对其预后有负面的影响^[4]。在乳腺癌细胞培养基及乳腺癌细胞的异体移植模型中,可见妊娠期间高浓度的激素增加肿瘤细胞的分裂及肿瘤的体积^[5,6]。反之,雌激素受体阻断剂及 IGF1 信号阻断剂抑制乳腺癌细胞在异体移植模型中的生长^[5,7]。而妊娠本身是否是乳腺癌的危险因素呢? 目前认为妊娠与乳腺癌并无明显关系。妊娠期乳腺癌大多发生于 25 ~ 40 岁的妇女。假设平均每位妇女有 2 次妊娠,在 180 个月中有 18 个月处于危险期,即整个过程中有 10 % 的时间是危险期。因此,妊娠与乳腺癌联系的一致性大于因果性。

2 妊娠期乳腺癌的诊断

2.1 临床表现

妊娠期乳腺癌临床表现与一般乳腺癌患者临床表现相同:以乳腺无痛性肿块为主要表现,但肿块一般较大,肿块最长径平均 4.5 cm^[8],且妊娠期肿块大于产后肿块。Memorial Sloan-Kettering 癌症中心的 Petrek 等^[9]发现:产后患者的乳房肿块相对比较大(>3.5 cm) 而妊娠期相对比较小(<2.0 cm);对照组非妊娠患者乳腺癌肿块中位直径为 2.0 cm。妊娠期乳腺癌诊断时间晚,在触知有明显乳房肿块的妊娠妇女中仅 7 % 的患者在 1 个月内得到治疗,大约有 80 % 的患者在产后 12 周才被诊断发现^[2]。因为诊断被延误,所以大多数妊娠哺乳期乳腺

癌患者的临床分期比非妊娠期患者晚,同时研究发现,妊娠期乳腺癌妇女激素受体阴性的可能性更大,HER-2 有较高的阳性率^[10-12]。

已确诊的妊娠期乳腺癌患者,多在妊娠中后期被诊断且患者年龄偏大。一些研究发现,诊断妊娠期乳腺癌的中位年龄是 33 ~ 34 岁,诊断时中位妊娠时间是 17 ~ 25 周^[13-15]。肿瘤大部分为高分化的浸润性导管癌,肿瘤分期较晚。

2.2 检查方法

就诊妇女多以发现乳腺肿块或异常就诊,由于妊娠或哺乳期乳腺密度增高,钼靶 X 线不易穿透乳腺,因而乳腺钼靶有较高的假阳性率^[16],但钼靶的准确性与读片医生的经验也有一定关系,如陈佳艺等^[17]报道 9 例妊娠期乳腺癌患者中 8 例钼靶有阳性表现。妊娠期间,钼靶对胎儿的投射剂量小,每个乳腺进行标准的 2 张钼靶摄片,对婴儿的投射剂量仅为 0.004 Gy。在对腹部有保护的情况下,胎儿接受到的剂量较小。钼靶摄片是安全的^[18]。另一方面,对于妊娠及哺乳期的妇女而言,超声检查是一种简单、敏感的检查手段,它比钼靶更敏感^[19]。妊娠哺乳期激素水平的改变使乳房增大,乳腺腺泡增生,使细针穿刺活检不容易区分激素刺激引起的组织细胞不典型增生和乳腺癌异形分化,从而导致错误的诊断^[20]。因此,核心针穿刺组织活检是较为合适的病理检查,尤其对于可触及的肿块。妊娠期间,对乳腺创伤性的诊治手段可引起乳腺导管瘻的危险,有较高的出血和感染几率^[21]。活检前停止哺乳,预防性应用抗菌素,活检时注意止血,能降低这些危险性^[21]。此外妊娠期间,CT 扫描肝脏或骨盆时,胎儿被辐射的平均剂量分别是 0.003 5 Gy、0.089 Gy^[22]。因此,孕妇一般不做 CT,转移灶可应用其他影像学检查,如 B 超。当应用 MRI,胎儿暴露于强磁场时,有理论上的危险性。英国医疗器械协会(UK medical agency),建议在妊娠前 3 个月避免做 MRI^[23]。

3 治疗进展

3.1 手术治疗

手术对乳腺癌的患者来说是第一治疗手段。局麻下能做的步骤是有限的,对大多数患者来说,全麻是必须的。对妊娠妇女来说,全麻是复杂的,因为其增加了血容量和血液凝固性,降低了肺容量,减慢了胃排空速度,并且仰卧易造成体位性低血压。一项对 720 000 妊娠妇女中 5 405 名接受手术者的调查发现,经历手术的妊娠妇女更有可能产下低体质量婴儿,这是由于婴儿未发育成熟或宫内发育延迟所导致^[24]。新生儿的死亡率增加,但不增加先天性畸形和死产率。很难分清这些副作用是手术、麻醉引起的,还是手术相关措施引起的。有报道认为保乳手术、乳腺切除及腋窝淋巴结清扫可安全实施而无此类并发症^[13,14]。

3.2 化疗时机

3.2.1 妊娠前 3 个月:在妊娠开始的几周内应用化疗造成自发性流产的危险很

大^[25]。在妊娠前 3 个月剩余的时期内,仍然有自发性流产的可能性,且可以导致胎儿畸形。一项法国的研究表明,在妊娠前 3 个月应用化疗的 2 例患者均发生了自发性流产,但是 Anedson 癌症中心的报道中有 1 例患者在妊娠 11 周接受化疗并未发生明显的副作用^[13]。总之,妊娠前 3 个月不建议应用化疗。

3.2.2 妊娠中、后 3 个月:化疗广泛应用于妊娠中、后 3 个月的患者,因为胎儿器官已完全形成,畸形不太可能发生。Anderson 癌症中心的前瞻性研究表明,24 位原发或者复发性乳腺癌患者应用阿霉素治疗,没有检测到先天性异常,无母亲或者婴儿死亡^[13]。伦敦教学医院对 28 位妊娠期间应用化疗的乳腺癌患者的回顾性研究发现:妊娠前 3 个月以后应用化疗,没有死亡和先天性畸形。也有文献报道:母亲接受化疗的新生儿,白细胞有短暂减少^[13,26],从而导致围手术期的骨髓抑制,使母亲与婴儿处于败血症及出血的危险。因此在分娩前 3 周内,避免化疗以使婴儿及母亲的血细胞数量处于最佳的状态^[26]。化疗可使婴儿出现宫内发育迟缓或体质量降低,但在回顾性研究中,Ring 等^[14]的研究仅有 1 例发生胎儿宫内发育迟缓,并且此情况是营养不良及在 32 周时提前剖宫产引起,而非化疗造成。在 Anderson 癌症中心的报道中,仅有 1 例婴儿的体质量低于预期的 10%^[13,14]。

依据现有的数据,各种化疗药物的毒性关系很难分清楚。有 57 例妊娠期乳腺癌的妇女应用 FAC 方案(5-FU、阿霉素、环磷酰胺)无婴儿死亡,1 例有唐氏综合症,1 例先天性足畸形,还有 1 例先天性输尿管返流^[27]。Anderson 癌症中心报道的病例和伦敦的 16 例患者,均应用了以蒽环类化疗药为基础的治疗^[13,14]。在围产期并发症以及对婴儿随后的观察中,发现妊娠中、后 3 个月应用蒽环类化疗药是安全的^[13,14]。而且,在妊娠中、后 3 个月,应用细胞毒性药物似乎也是可行的。有 3 例患者在妊娠中、后 3 个月接受长春瑞滨联合 5-FU 化疗,胎儿及母亲没有发生并发症^[28]。动物实验证明紫杉醇对胎儿有毒性,但在妊娠 28 周以后紫杉醇联合应用顺铂,妊娠 14 周以后紫杉醇联合应用表柔比星均未发现母亲及胎儿的并发症^[29,30]。多烯紫杉醇在动物实验中被证明对胎儿有害,但有 1 例妊娠 23 ~ 32 周的患者在应用多烯紫杉醇后并未出现并发症^[31]。

3.3 放射治疗

许多非哺乳期妇女的常规性定期检查(包括含有射线的检查),对妊娠期妇女的胎儿有潜在的损伤。出生前接受射线的后果取决于射线的剂量,射线的分布及暴露于射线时妊娠的阶段^[22]。在受精卵种植入子宫时及种植后的早期阶段(最长到 8 d),如受到辐射会导致胚胎的死亡^[32]。在器官形成的阶段(最长到 8 周),当暴露的放射剂量大于 0.05 Gy 时,最容易发生由于辐射导致的畸形^[32]。在这个阶段其他的危险包括胎儿宫内生长延迟,小头畸形,以及神经发育迟缓。神经发育迟缓的严重性与放射剂量及妊娠时间相关。在妊娠满 6 周后,胎儿暴露的剂量要低至 0.036 ~ 0.038 Gy^[33];胎儿 8 ~ 15 周时,危险剂量为 0.06 ~ 0.31 Gy;

16~25 周时,危险剂量最高为 0.28 Gy^[34];在妊娠后期,胎儿移动至放射野附近时,暴露的剂量可明显增加^[35]。因此辅助性的放射治疗一般推迟到分娩以后,但开始治疗的时间不应迟于术后 3 个月^[36]。

3.4 内分泌治疗

动物研究证明应用他莫昔芬有潜在的致畸性^[24]。对妊娠期应用他莫昔芬的 50 例患者的研究发现,有 10 个婴儿出现畸形,其中包括 2 个头面部畸形^[37]。其他较少见的畸形有:Goldenhar's 综合症(眼耳脊柱畸形),两性畸形^[38,39]。因此,应用他莫昔芬要延迟到妊娠终止。

3.5 生物治疗

Trastuzumab 联合化疗使乳腺癌妇女明显获益^[40]。研究证明妊娠妇女的 HER-2 有相对较高的阳性率,在胚胎组织中,HER-2 也高表达,它意味着胚胎组织的发展。在动物实验中发现 Trastuzumab 的单克隆抗体能够穿透胎盘。有报道:Trastuzumab 与多烯紫杉醇联合化疗可使 HER-2(+) 的乳腺癌妇女生存率提高,治疗可引起的羊水过多及胎儿可逆性的肾功能衰竭通过其他措施均可缓解,胎儿产后发育正常^[41]。因此妊娠期乳腺治疗可应用 trastuzumab^[14,19]。

3.6 二膦酸盐的治疗

二膦酸盐是新出现的一种辅助治疗方式,常用于乳腺癌骨转移的治疗。关于妊娠后 3 个月应用帕米膦酸二钠治疗转移性骨肿瘤引起的高钙血症,有 2 例报道^[41,42]。但是产后妇女及新生儿血钙常处于正常水平。新生儿的甲状旁腺受到母体高钙血症的影响,功能暂时受到抑制,从而使新生儿出现短暂性的低钙血症。此低钙血症并不是使用帕米膦酸二钠的结果。然而文献[43,44]的作者认为,双膦酸盐很少应用于妊娠期妇女,故应仔细检测新生儿的血钙^[40]。关于帕米膦酸二钠对新生儿骨生长的影响,并没有长期随访的报道。

4 预后

妊娠期乳腺癌一直以来认为预后较差,最早的报道认为 5 年生存率不到 20%^[44]。瑞典的一项大规模调查认为:妊娠期乳腺癌的 5 年生存率为 52.1%,10 年生存率为 43.9%,而对照组(产后 10 年以上的乳腺癌妇女)5 年生存率为 80.0%,10 年生存率为 68.6%^[45]。日本有关妊娠期乳腺癌的研究显示:5 年生存率 65%,10 年生存率 55%,也低于对照组($P < 0.001$)^[46]。国内的病例对照研究认为妊娠期乳腺癌 5 年、10 年以及 20 年的总生存率分别为 40.39%、36.29% 和 30.70%,低于非妊娠期乳腺癌,但没有明显区别($P = 0.0536$)^[47]。对妊娠期乳腺癌进行分期后再比较发现妊娠早期乳腺癌生存率与非妊娠期乳腺癌相似,而妊娠晚期乳腺癌明显低于非妊娠乳腺癌^[48]。

这些临床研究观察到较差的预后,部分原因是由于妊娠期乳腺癌的病程分期

晚于非妊娠期乳腺癌,部分是由于妊娠和哺乳均增加乳腺的密度,使得临床查体和钼靶发现肿块都较为困难,导致诊断的延误。可以认为,现在的综合治疗模式使疾病结局较以前改善。伦敦的研究发现,I~IIIb 期患者的总生存率为 67% (中位随访时间 40.5 个月),无病生存率为 63%^[14]。Middleton 等^[15]报道总生存率为 88.6% (中位随访时间 40.5 个月)。Aderson 癌症中心报道 II 期及 III 期患者的总生存率为 75% (中位随访时间 40 个月)^[13]。Dunlop 等^[42]将肿瘤体积和分期一样的患者分成妊娠期与非妊娠期乳腺癌两组,进行配对分析,发现妊娠期乳腺癌并不比非妊娠期乳腺的预后差。

有学者认为妊娠作为一个独立的预后因子提示生存率较低,预后差。研究发现,妊娠期乳腺癌妇女的激素受体阴性,P53 阳性的可能性更大,且有较高的组织学分级。激素受体阴性是一个负面的预后因子,部分原因是由于对他莫昔芬的治疗无效。此外,激素受体阴性反映了乳腺癌细胞的侵袭性。妊娠期乳腺癌 P53 的高表达也反映了肿瘤细胞的侵袭性。在诊断乳腺癌前 5 年时间内的妊娠被证明是负面的预后指标^[49]。因此妊娠对乳腺癌是一个独立的预后因子。终止妊娠并不改变妊娠期乳腺癌的预后^[50]。

5 展望

有关妊娠期乳腺癌的临床数据虽然有前瞻及回顾性研究,但病例数较少。对于妊娠期乳腺癌,我们需要更多的临床资料开展前瞻性研究,在病因、诊断和治疗方面进行更深入的探讨,最终提高其早期诊断率,尽可能地降低综合治疗对胎儿造成的损伤,提高母亲的生存率。

【关键词】 乳腺癌;妊娠;危险因素;预后

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】A

参考文献

- [1] Wallack M K, Wolf J A Jr., Bedwinek J, *et al.* Gestational carcinoma of the female breast. *J Curr Probl Cancer*, 1983, 7:1 - 58.
- [2] Pommier R F, Fields S A. Breast cancer in pregnancy-a diagnostic and therapeutic challenge. *West J Med*, 1995, 163: 70 - 71.
- [3] Rossouw J E, Anderson G L, Prentice R L, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288:321 - 333.
- [4] Pathak D R. Dual effect of first full term pregnancy on breast cancer risk: empirical evidence and postulated underlying biology. *Cancer Causes Control*, 2002, 3:295 - 298.
- [5] Gottardis M M, Wagner R J, Borden E C, *et al.* Differential ability of antiestrogens to stimulate breast cancer cell (MCF-7) growth *in vivo* and *in vitro*. *Cancer Res*, 1989, 49:4765 - 4769.
- [6] Thorne C, Lee A V. Cross talk between estrogen receptor and IGF signaling in normal mammary gland development and breast cancer. *Breast Dis*, 2003, 17:105 - 114.
- [7] Burtrum D, Zhenping Z, Dan L, *et al.* A fully human monoclonal antibody to the insulin-like growth factor I receptor blocks ligand-dependent signaling and inhibits human tumor growth *in vivo*. *Cancer Res*, 2003, 63:8912 - 8921.

- [8] Middleton L P, Amin M, Gwyn K, *et al.* Breast carcinoma in pregnant women; assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*, 2003, 98:1055 – 1060.
- [9] Petrek J A, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy associated breast cancer. *J Cancer*, 1991, 67:869 – 872.
- [10] Shousha S. Breast carcinoma presenting during or shortly after pregnancy and lactation. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124: 1053 – 1060.
- [11] Elledge R M, Ciocca D R, Langone G, *et al.* Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/*neu* protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer*, 1993, 71:2499 – 2506.
- [12] Bonner P, Romain S, Marie J D, *et al.* Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer; a case-control study. *Int J Cancer*, 1997, 72:720 – 727.
- [13] Berry D L, Theriault R L, Holmes F A, *et al.* Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*, 1999, 17:855 – 861.
- [14] Ring A E, Smith I E, Jones A, *et al.* Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: 18 year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol*, 2005, 23:4192 – 4197.
- [15] Middleton L P, Amin M, Gwyn K, *et al.* Breast carcinoma in pregnant women; assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*, 2003, 98:1055 – 1060.
- [16] Max M H, Klammer T W. Pregnancy and breast cancer. *J South Med J*, 1983, 76:1088 – 1090.
- [17] Chen J Y, Un Y, You L, *et al.* Diagnosis and multidisciplinary treatment of 9 cases of pregnancy - associated breast cancer. *J China Oncol*, 2001, 11: .
- [18] Nicklas A H, Baker M E. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol*, 2000, 27:623 – 632.
- [19] Ahn B Y, Kim H H, Moon W K, *et al.* Pregnancy and lactation-associated breast cancer; mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med*, 2003, 22:491 – 497.
- [20] Mitre B K, Kanbour A I, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. *J Acta Cytol*, 1997, 41:1121 – 1130.
- [21] Petrek J A. Breast cancer during pregnancy. *Cancer*, 1994, 74:518 – 527.
- [22] Osei E K, Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. *Br J Radiol*, 1999, 72:773 – 780.
- [23] Medical devices agency. U. K. pregnancy and MR exposure. Guidelines for magnetic resonance equipment in clinical use. London: Medical Devices Agency, 2002:22 – 23.
- [24] Mazze R I, Kallen B. Reproductive outcome after anaesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5 405 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161:1178 – 1185.
- [25] Doll D C, Ringenberg Q S, Yarbro J W. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*, 1989, 16:337 – 346.
- [26] Giacalone P L, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer*, 1999, 86:2266 – 2272.
- [27] Hahn K M, Johnson P H, Gordon N, *et al.* Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*, 2006, 107:1219 – 1226.
- [28] Cuvier C, Espie M, Extra J M, *et al.* Vinorelbine in pregnancy. *Eur J Cancer*, 1997, 33:168 – 169.
- [29] Sood A K, Shahin M S, Sorosky J I. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol*, 2001, 83:599 – 600.
- [30] Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, *et al.* Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res*, 2003, 23:5225 – 5230.
- [31] DeSantis M, Lucchese A, DeCarolis S, *et al.* Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer Care(Engl)*, 2000, 9:235 – 237.
- [32] Greskovich J F Jr, Macklis R M. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol*, 2000, 27:633 – 645.
- [33] Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, *et al.* Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Phys*, 1998, 40:995 – 999.
- [34] Otake M, Schull W J, Lee S. Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a reanalysis. *Int J Radiat Biol*, 1996, 70:755 – 763.

- [35] Mayr N A, Wen B C, Saw C B. Radiation therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1998, 25: 301 – 321.
- [36] Puckridge P J, Saunders C M, Ives A D, *et al.* Breast cancer and pregnancy: a diagnostic and management dilemma. *ANZ J Surg*, 2003, 73: 500 – 503.
- [37] Saunders C M. Breast cancer in pregnancy// Shaugh O'Brien P, Maclean A eds. *Hormones and cancer*. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, 1999: 312 – 321.
- [38] Tewari K, Bonebrake R G, Asrat T, *et al.* Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet*, 1997, 350: 183.
- [39] Cullen S L, Pridjian G, Sutherland C M. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA*, 1994, 271: 1905 – 1906.
- [40] Slamon D J, Leyland Jones B, Shak S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med*, 2001, 344: 783 – 792.
- [41] Arnim A B, Dietmar S, Karl F T, *et al.* Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol*, 2007, 8: 79 – 81.
- [42] Dunlop D J, Soukop M, McEwan H P. Antenatal administration of aminopropylidene diphosphonate. *Ann Rheum Dis*, 1990, 49: 555.
- [43] Illidge T M, Hussy M, Godden C W. Malignant hypercalcaemia in pregnancy and antenatal administration of intravenous pamidronate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1996, 8: 257 – 258.
- [44] White T T. Carcinoma of the breast and pregnancy; analysis of 920 cases collected from the literature and 22 cases. *Ann Surg*, 1954, 139: 9 – 18.
- [45] Bladstrom A, Anderson H, Olsson H. Worse survival in breast cancer among women with recent childbirth; results from a Swedish population-based register study. *Clin Breast Cancer*, 2003, 4: 280 – 285.
- [46] Ishida T, Yokoe T, Kasumi F. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation; analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res*, 1992, 83: 1143 – 1149.
- [47] Zhang J, Liu G, Wu J, *et al.* Pregnancy-associated breast cancer: a case control and long-term follow-up study in China. *J Exp Clin Cancer Res*, 2003, 22: 23 – 27.
- [48] Anderson B O, Petrek J A, Byrd D R, *et al.* Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age and younger. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 3: 204 – 211.
- [49] Schedin P. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 281 – 291.
- [50] Helewa M, Levesque P, Provencher D, *et al.* Breast cancer pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can*, 2002, 24: 164 – 180.

(收稿日期: 2007-04-18)

(本文编辑: 周艳)