

乳腺癌研究进展专题

• 综述 •

青年乳腺癌患者术后妊娠对预后影响的研究进展

赵富东 赵玉彪 王剑 沈坤炜 韩宝三

青年(<35 岁)乳腺癌患者术后妊娠是个特殊问题,对患者本人和家庭均有十分重要的意义。虽然辅助治疗对青年患者的卵巢功能有明显影响,但部分青年女性对于术后妊娠仍有要求。由于妊娠会导致女性体内性激素水平发生改变,可能对患者预后存在一定的影响,同时乳腺癌术后的放射治疗、化学治疗和长期内分泌治疗是否对胎儿有不良的影响存在一定的争议。本文就青年乳腺癌患者术后妊娠问题作一综述。

1 青年乳腺癌患者术后对妊娠的需要

由于青年乳腺癌患者存有术后辅助治疗对生育功能有影响以及术后妊娠可能造成疾病复发或转移风险的顾虑,患者术后妊娠的比率较低($<10\%$)。事实上,青年女性患者对于乳腺癌术后妊娠仍有较高的要求。Thewes 等^[1]对 228 例 <40 岁女性问卷调查后发现,86%的患者咨询过与绝经相关的问题,71%的患者咨询过生育情况。Duffy 等^[2]研究了 166 例 <50 岁患者,发现 68%的患者与医师讨论过提早绝经的情况,34%的患者讨论过生育事宜。Partridge 等^[3]通过网站调研发现,在 657 例 <40 岁患者中 57%的患者非常关心术后妊娠的问题。由此可见,术后妊娠是青年乳腺癌患者的常见问题,因此临床医师应和绝经前的青年患者就这一问题进行充分交流,告知患者辅助治疗后可能存在的月经改变情况。

2 辅助治疗对女性生育功能的影响

年龄是乳腺癌的重要危险因素之一,青年患者具有较高的复发或转移风险,绝大多数患者会接受辅助化学治疗。化学治疗的细胞毒性通过损失前颗粒细胞或直接作用于卵母细胞导致成熟卵泡数量下降,原始卵泡下降到一定数量就会出现卵巢功能的不可逆损伤如绝经等。化学治疗造成的卵巢功能损伤可表现为即刻的、不可逆的绝经,或在治疗数年后出现延迟性的卵巢功能抑

作者单位:671000 大理,云南省大理市第一人民医院乳腺外科(赵富东、赵玉彪);264200 威海,山东省威海市妇幼保健院乳腺外科(王剑);200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心(沈坤炜、韩宝三)

通信作者:韩宝三, E-mail: hanbaosan@126.com

制,主要表现为月经过少,此时患者的生育能力已经明显受损。因此,化学治疗后即使月经周期存在,并不意味着患者仍有生育能力。青年乳腺癌患者经化学治疗后月经过少或绝经的风险主要取决于患者的年龄、药物的种类及剂量^[4-5]。目前普遍公认的是烷化剂类药物对卵巢的损伤最为显著,而蒽环类药物或抗代谢类药物的损伤性相对较小^[5-6]。30~40 岁患者接受 4 个周期的 AC(阿霉素、环磷酰胺)方案治疗后,约有 13% 的患者可能闭经,大于 40 岁患者约有 57%~63% 可能闭经^[7];6 个周期 CMF 方案(环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟脲嘧啶)治疗后,由于增加了烷化剂环磷酰胺的累计剂量,闭经的可能性显著增加,在 30~40 岁患者中大约 31%~38% 可能闭经,在大于 40 岁患者中约有 76%~96% 可能闭经^[8];6 个疗程的 CAF 或 CEF 方案(环磷酰胺、阿霉素、氟脲嘧啶或环磷酰胺、表阿霉素、氟脲嘧啶)治疗后,闭经的可能性与 CMF 方案相似^[9]。Petrek 等^[9]进行的一项前瞻性研究分析了 595 例 25~40 岁患者接受各种常用化学治疗方案后的月经情况发现,治疗 1 个月之内月经持续的患者在 CMF 治疗组多于含 AC 方案[AC、AC-P(紫杉醇)、AC-T(多西他赛)]治疗组[48% 比 16%, 比值比(odds ratio, OR)=2.9, 95% 可信区间(95% CI):1.7~5.0],但 1 年之后 CMF 治疗组闭经的患者显著多于含 AC 方案治疗组(OR=0.37, 95% CI:0.37~0.67)。这一现象是由于环磷酰胺累计剂量较高所致。

含多西紫杉醇的化学药物治疗方案(如 AC-T、TAC)可能使患者闭经风险略为增加。Petrek 等^[9]经过短期随访发现,在 AC 方案中加入多西紫杉醇会使闭经的发生率增加。Martin 等^[10]通过淋巴结阳性早期乳腺癌患者接受 TAC 与 FAC 方案的比较发现,TAC 组 62% 绝经前患者闭经,而 FAC 组仅 52% 绝经前患者闭经($P=0.007$)。另一种紫杉类药物紫杉醇对患者月经情况影响可能较小。小型临床研究发现在平衡了年龄因素后,在 AC 类方案中加入紫杉醇没有显著增加患者的闭经率^[9,11-14]。靶向治疗药物曲妥珠单抗目前已成为乳腺癌辅助治疗的常用药物。

辅助内分泌治疗对患者月经情况也有一定的影响。枸橼酸他莫昔芬治疗是绝经前激素受体阳性患者的标准治疗方式。Petrek 等^[9]发现接受枸橼酸他莫昔芬治疗的患者中约有 15% 在治疗后 1~2 年内月经次数有所下降,但治疗 3 年后多数患者均能恢复。另外,由于内分泌治疗时间长达 5 年或更久,且自然情况下女性生育能力约在 36 岁出现下降,所以在内分泌治疗结束后,尤其是之前接受过化学治疗的患者,妊娠的可能性相对较小。

3 青年乳腺癌患者术后妊娠对预后的影响

青年乳腺癌患者术后妊娠对预后是否有影响一直存在争议^[2-5]。主要的

问题是:(1)术后妊娠是否会影响患者的预后;(2)妊娠之前的辅助治疗是否会对胎儿产生不良影响。

文献报道尚未发现乳腺癌术后妊娠对患者的预后有明显不利影响^[14-16]。Mueller等^[14]比较了438例术后生育患者及2775例术后无生育患者的预后,发现乳腺癌患者术后10个月后生育的总生存率(OS)显著较好[相对危险度(RR)=0.54, 95%CI:0.41~0.71],术后10个月内生育的患者与术后未生育的患者相比,OS无差异(RR=1.1, 95%CI:0.8~1.6);对于小于35岁的患者,无论淋巴结是否转移、肿瘤直径是否大于2 cm、是否接受过化学治疗、放射治疗或内分泌治疗,术后10个月后生育的患者的死亡风险均显著低于未生育患者。丹麦的一项回顾性研究发现,与9865例术后无妊娠患者相比,199例乳腺癌术后足月分娩的患者的死亡相对危险度显著降低(RR=0.73, 95%CI:0.54~0.99),术后自然流产患者的死亡风险也显著降低(RR=0.35, 95%CI:0.15~0.85),术后人工流产患者的预后与未妊娠患者相似(RR=0.84, 95%CI:0.64~1.11)^[15]。Ives等^[16]对123例术后妊娠及2416例术后未妊娠患者的预后进行比较发现,术后妊娠患者的OS显著高于术后未妊娠患者 $[P=0.030, HR(风险比)=0.59, 95\%CI:0.37\sim0.95]$ 。另外,早在十余年前已有许多乳腺癌术后妊娠对预后影响的临床分析结果均提示乳腺癌术后妊娠预后优于未妊娠或与之相似^[17-21]。

青年乳腺癌患者术后妊娠的时间也值得关注。Mueller等^[14]发现术后10个月后生育对患者预后有保护作用,且术后2~5年内生育的患者的死亡风险与未妊娠患者相比逐年下降(2~3年:RR=0.49, 95%CI:0.27~0.86; 3~4年:RR=0.30, 95%CI:0.12~0.71; 4~5年:RR=0.19, 95%CI:0.05~0.81)。Ives等^[16]发现术后24个月后妊娠患者预后较未妊娠患者好($P=0.009, HR=0.48, 95\%CI:0.27\sim0.83$),6~24个月内妊娠患者的OS与未妊娠患者相似($P=0.135, HR=0.45, 95\%CI:0.16\sim1.28$),然而术后6个月内妊娠患者的死亡风险可能增加,但与未妊娠患者间差异无统计学意义($P=0.579, HR=2.20, 95\%CI:0.14\sim35.42$)。根据以上回顾性研究的结果,乳腺癌术后6月后患者已可以妊娠,对预后无明显的不良影响;考虑到乳腺癌患者术后2年的复发高峰,目前推荐的妊娠时间为术后2年。

青年乳腺癌患者术后妊娠对胎儿的影响也是患者的顾虑之一。理论上而言,若患者在术后辅助治疗过程中怀孕,治疗药物可能对受精卵的正常发育有一定的影响,但目前为止尚无临床研究证实这一观点。有三项大型临床研究共纳入了近4000例恶性肿瘤患者的幼年子女,研究结果显示未发现畸形,肿瘤发生率较普通人群也无显著差异^[22]。乳腺癌术后妊娠对患者的预后影响及术后妊娠的时间均无统一定论。迄今为止,关于乳腺癌术后妊娠对预后的影响尚没有前瞻性试验研究。一是"健康母亲效应",因为只有术后相对更健

康的女性会选择妊娠,这部分患者本身就有较好的预后;其次,术后妊娠患者的比例在各项研究中均较低($<10\%$),故说服力也不够。

4 青年乳腺癌患者术后妊娠影响预后的可能机制

乳腺癌术后妊娠对预后的影响十分复杂。目前认为妊娠主要通过性激素水平的升高对乳腺导管结构起到促进增殖和分化的双重作用。一方面,较高的激素水平可以刺激部分处于恶性转化早期的细胞加快增殖,导致一过性的妊娠后乳腺癌复发风险增高^[23-25];另一方面,妊娠促进分化作用使某些可能恶变的乳腺干细胞向正常细胞分化,同时降低它们对致癌原的敏感性,带来长期的保护作用^[26-27]。DCruz 等^[28]发现妊娠可以导致体内转化生长因子 β (TGF- β)的升高。TGF- β 可以调节乳腺干细胞生物学行为,TGF- β 表达上调可以减少乳腺内干细胞的数量^[29-30]。可手术的乳腺癌患者手术和辅助治疗后,部分对化学治疗或放射治疗有耐药的肿瘤干细胞可能是疾病复发或转移的潜在风险^[31-32],因此妊娠所诱导的乳腺干细胞抑制和促进干细胞分化的作用可能对疾病带来改善预后的影响。

另外,妊娠所致的体内性激素水平升高可能直接具有抗肿瘤的生物学效应。大剂量的雌激素及孕激素是乳腺癌的传统治疗方法。Yuri 等^[33]在体外试验中发现,高剂量的具有雌激素活性的 Zeranone 对 ER 阳性及 ER 阴性肿瘤细胞均有持续作用,可能的机制是 Zeranone 通过上调 p53 而促进细胞凋亡。

5 小结

青年乳腺癌患者术后妊娠是长久以来困扰患者及临床医师的问题,患者的年龄、辅助治疗及疾病预后等诸多因素均影响患者及医师的选择。越来越多的相关研究的一致结果显示,基本认同乳腺癌术后 24 个月后未发生复发的患者妊娠至少不会增加死亡风险,术后妊娠并不增加畸形胎儿的发生率。临床医师在实践中对有生育要求的青年乳腺癌患者不应该完全持否定态度,对于预后良好的乳腺癌患者在密切随访和良好沟通的前提下,临床医师可以根据现有的临床研究结果对患者的生育要求进行指导。

【关键词】 乳腺肿瘤;青年;术后妊娠;预后

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Thewes B, Meiser B, Taylor A, et al. Fertility- and menopause-related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23:5155-5165.
- [2] Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2005, 23:766-773.
- [3] Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast

- cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22:4174-4183.
- [4] Bines J, Oleske D, Cobleigh M. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 1996, 14:1718-1729.
- [5] Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhoea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control*, 2002, 9:466-472.
- [6] Hortobagyi GN, Buzdar AU, Marcus CE, et al. Immediate and long-term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials at MD Anderson Hospital and Tumor Institute. *NCI Monogr*, 1986, 1: 105-109.
- [7] Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 2365-2370.
- [8] Parulekar WR, Day AG, Ottaway JA, et al. Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer: analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study-NCIC CTG MA 5. *J Clin Oncol*, 2005, 23:6002-6008.
- [9] Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol*, 2006, 24:1045-1051.
- [10] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, 352:2302-2313.
- [11] Davis AL, Klitus M, Mintzer DM. Chemotherapy-induced amenorrhea from adjuvant breast cancer treatment: the effect of the addition of taxanes. *Clin Breast Cancer*, 2005, 6:421-424.
- [12] Kramer R, Tham YL, Sexton K, et al. Chemotherapy-induced amenorrhea is increased in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide (AC) followed by a taxane (T): ASCO annual meeting proceedings. *J Clin Oncol*, 2005, 23:651.
- [13] Fornier MN, Modi S, Panageas KS, et al. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer*, 2005, 104: 1575-1579.
- [14] Mueller BA, Simon MS, Deapen D, et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer*, 2003, 98:1131-1140.
- [15] Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol*, 2008, 47:545-549.
- [16] Ives A, Saunders C, Bulsara M, et al. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*, 2007, 334: 194-196.
- [17] Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170:818-823.
- [18] von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, et al. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol*, 1995, 13:430-434.
- [19] Velentgas P, Daling JR, Malone KE, et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer*, 1999, 85: 2424-2432.
- [20] Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Onco*, 2001, 19:1671-1675.
- [21] Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer*, 2004, 100:465-469.
- [22] Hawkins MM. Pregnancy outcome and offspring after childhood cancer. *BMJ*, 1994, 309:1034.
- [23] Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med*, 1994, 331: 5-9.
- [24] Hsieh C, Pavia M, Lambe M, et al. Dual effect of parity on breast cancer risk. *Eur J Cancer*, 1994, 30A: 969-973.
- [25] Leon DA, Carpenter LM, Broeders MJ, et al. Breast cancer in Swedish women before age 50: evidence of a dual

effect of completed pregnancy. *Cancer Causes Control*, 1995, 6: 283-291.

- [26] Russo J, Moral R, Balogh GA, et al. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2005, 7:131-142.
- [27] Russo J, Russo IH. The etiopathogenesis of breast cancer prevention. *Cancer Lett*, 1995, 90:81-89.
- [28] DCruz CM, Moody SE, Master SR, et al. Persistent parity-induced changes in growth factors, TGF-beta3, and differentiation in the rodent mammary gland. *Mol Endocrinol*, 2002, 16:2034-2051.
- [29] Booth D, Haley JD, Bruskin AM, et al. Transforming growth factor-B3 protects murine small intestinal crypt stem cells and animal survival after irradiation, possibly by reducing stem-cell cycling. *Int J Cancer*, 2000, 86:53-59.
- [30] Dao MA, Hwa J, Nolta JA. Molecular mechanism of transforming growth factor beta-mediated cell-cycle modulation in primary human CD34(+) progenitors. *Blood*, 2002, 99:499-506.
- [31] Sakariassen PO, Immervoll H, Chekenya M. Cancer stem cells as mediators of treatment resistance in brain tumors: status and controversies. *Neoplasia*, 2007, 9:882-892.
- [32] Tang C, Chua CL, Ang BT. Insights into the cancer stem cell model of glioma tumorigenesis. *Ann Acad Med Singapore*, 2007, 36:352-357.
- [33] Yuri T, Tsukamoto R, Miki K, et al. Biphasic effects of zeranol on the growth of estrogen receptor-positive human breast carcinoma cells. *Oncol Rep*, 2006, 16:1307-1312.

(收稿日期:2010-02-11)

(本文编辑:赵彬)

赵富东,赵玉彪,王剑,等. 青年乳腺癌患者术后妊娠对预后影响的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(6):655-660.