

· 专家论坛 ·

女性乳腺癌患者相关的妇科问题

曾俐琴 孙小丽 王颀

约 2.7% 的女性乳腺癌发生在生育高峰期(25~35 岁)^[1]。近年来,随着生育年龄的推迟和乳腺癌病死率的降低,未生育期女性乳腺癌患病率呈增加趋势,由此引起的生育相关问题也日益受到学者们的关注,尤其是对后续辅助治疗(内分泌治疗和化疗)引起的一系列妇科问题,如子宫内膜增生/息肉甚至癌变、卵巢功能受损、生育、哺乳及避孕等。现将乳腺癌临床监测及干预等相关问题的研究综述如下。

1 辅助内分泌治疗对子宫内膜和卵巢的影响及其监测与处理

他莫昔芬(tamoxifen, TAM)用于激素受体依赖性乳腺癌的内分泌治疗已经有 40 余年历史,但由于 TAM 同时具有类雌激素样作用,长期用药对骨骼系统、脂质代谢、女性生殖器官及生活质量等均存在不良影响,尤其是 TAM 相关的子宫内膜病理改变,如子宫内膜增生、子宫内膜息肉,甚至子宫内膜癌变。

1.1 TAM 对子宫内膜的影响

18%~33% 接受 TAM 治疗的妇女可发生子宫内膜病变,其中最常见的是子宫内膜息肉,其恶变率约为 3%,而正常绝经后妇女发生内膜息肉并出现恶变的概率仅为 0.5%。经 TAM 治疗的女性发生子宫内膜癌的危险性是不用者的 2~3 倍^[2]。有学者研究发现,TAM 导致子宫内膜癌与 PAX2 基因启动子去甲基化有关^[3]。

对于长期使用 TAM 的患者,需要密切监测是否出现子宫内膜病变,监测方法包括临床症状和辅助检查,如宫腔镜、阴道超声及诊断性刮宫等,但各种监测方法各有利弊。治疗期间异常阴道流血是最需要警惕、最能预示子宫内膜严重病变的

临床表现。经阴道超声检查了解内膜厚度及宫腔有无异常是临床常用的筛查子宫内膜病变的方法。对于子宫内膜增厚或有异常回声的患者,需进一步进行诊断性刮宫活组织检查。但目前并无统一的诊断标准,且该方法为有创性,盲目刮宫可降低灵敏度,造成假阴性的比例增加,因此,其对内膜病变发生率的全面评价能力不及宫腔镜检查。宫腔镜检查不仅有创且费用昂贵,能否将其作为常规随诊方法,尚存在异议。因此,在随访观察时,临床医师应根据患者的具体情况选择合适的监测方法,每次就诊时注意询问患者有无异常阴道流血,通常每 6~12 个月用阴道超声检查一次子宫内膜,对于子宫内膜增厚且疑有病变者行宫腔镜检查或诊断性刮宫,发现息肉等病变时可直接行宫腔镜下摘除或切除部分内膜行病理检查,以便明确诊断、指导后续治疗。

目前,临床上较少关注如何预防 TAM 引起的子宫内膜病变。口服人工合成孕激素虽是目前临床逆转子宫内膜增生最常用的方法,但因口服剂量大,全身不良反应多,且对乳腺癌局部复发的作用也不清楚,因此较少使用。含高效孕激素的左炔诺孕酮宫内节育系统(曼月乐)只针对子宫内膜局部发挥抑制内膜增生的作用,具有不良反应小、可逆、微创等优点。曼月乐是一 T 形支架,向宫腔内持续微量释放药物(每 24 h 释放约 20 μ g),有效期达 5 年,药物成分左炔诺孕酮连续释放可引起子宫内膜腺体萎缩和间质蜕膜化,使子宫内膜变薄,对 TAM 所致子宫内膜增生、息肉形成^[4-5]有预防作用。Chan 等^[5]对 66 例绝经前和 47 例绝经后使用 TAM 治疗的乳腺癌患者,进行预防性放置曼月乐的随机病例对照研究。在放环前和放环 1 年后进行宫腔镜检查及活组织检查,结果显示放环组与对照组子宫内膜息肉的发生率分别为 1.8% 和 15.5%,差异有统计学意义。但另一项纳入 129 例乳腺癌患者的随机对照研究,共随访 5 年,结果显示曼月乐并不能预防他莫昔芬所致的子宫内膜息肉生长,但由于样本量少,该研究不能确定

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.06.002

基金项目:广东省科技计划项目

作者单位:510010 广州,广东省妇幼保健院妇科(曾俐琴、孙小丽),乳腺病中心(王颀)

通信作者:曾俐琴,Email:zengliq89@163.com

是否能预防子宫内膜增生及腺癌的发生^[6]。彻底预防方法包括子宫内膜去除术、全子宫切除术,但创伤大,且不可逆,仅适用于无需保留生育功能、子宫内膜恶性病变风险高以及对疾病异常恐惧、强烈要求手术的患者。

1.2 TAM 对卵巢功能的影响

TAM 可诱发卵巢囊肿,多见于单纯型,高危人群为未绝经和绝经不足 1 年者(38.5%),其中在月经规律者中发病率可高达 68.2%,但是在停药后囊肿可自行缩小甚至消失^[7]。Mofrad 等^[8]随访 35 例服用他莫昔芬的乳腺癌患者,其中 12 例患者发生卵巢囊肿,6 例行手术治疗,病理结果提示 2 例为恶性病变。因此,在 TAM 治疗过程中,一经发现卵巢囊肿,必须明确囊肿的种类,包括功能性囊肿、肿瘤和乳腺癌卵巢转移性囊肿,并对囊肿的大小、有无实性成分以及有无分隔进行严密监测。若囊肿为单房且直径<5 cm,可在密切监测下继续使用 TAM 治疗;若囊肿持续增大或为多房、囊实不均,则应停药观察 2~3 个月。若为功能性囊肿,停药后可自行缩小或消失,但如果囊肿持续存在甚至增大,须进行相应处理。

2 化疗对卵巢功能及生殖功能的影响及干预

化疗是临床治疗乳腺癌的一种重要方法。化疗药物可直接对卵泡细胞产生毒性作用,导致月经紊乱,甚至导致绝经提前和卵巢早衰,患者易出现失眠、情绪波动大、潮热、骨质疏松等低雌激素症状,对生育能力和生存质量影响较大。

2.1 化疗对卵巢功能的影响

对育龄期乳腺癌患者进行化疗可造成月经异常、暂时或永久性闭经。化疗期间一过性的月经失调或闭经非常常见,但部分患者在停药后 6~12 个月月经恢复。部分患者虽未闭经,但出现卵巢储备功能下降,也提示卵巢功能已受到抑制^[9],即使月经恢复,由于始基卵泡丢失,可能绝经期提前,如果停药 12 个月后仍无月经来潮,则可能永久闭经。

常用的乳腺癌化疗方案对卵巢功能均可造成不同程度的影响,其影响程度与年龄、方案选择、剂量及时间、随访等相关。根据对卵巢的程度损害,可将化疗药物分为 3 类:(1)明确有卵巢毒性损害,如环磷酰胺、氮芥等烷化剂,属于细胞周期非特异性药物,不仅损害分裂增殖期细胞,也作用于未发育的卵母细胞或原始卵泡中的前颗粒细

胞;(2)对卵巢毒性很小的细胞周期特异性药物,如甲氨喋呤、氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤等,主要作用于分化增殖期细胞,而卵巢中大量的原始细胞处于静止期;(3)对卵巢损害尚不明确药物如多柔比星、博来霉素、长春新碱、顺铂等。紫杉醇类药物对卵巢功能抑制较小,可能是因为紫杉醇抑制了有丝分裂过程中纺锤体的功能。常用的化疗方案中,AC 方案(多柔比星+环磷酰胺)卵巢早衰发生率<15%,而 CMF 方案(环磷酰胺+甲氨喋呤+氟尿嘧啶)卵巢早衰率为 45%~68%,与 CAF 方案(环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶)比较,闭经率稍低(42.6%比 51.0%)^[10]。年龄对化疗后卵巢功能也有影响,同样是 CMF 方案,35 岁以上卵巢早衰率为 45%~68%,而 35 岁以下卵巢早衰率为 0~28%^[10]。绝经前患者接受 6 个周期 CMF、CAF 或 CEF 方案(环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶)时,40 岁以上闭经率>80%,30~39 岁闭经率为 20%~80%,30 岁以下闭经率<20%^[10]。因此,对于需化疗的绝经前乳腺癌患者,应根据激素受体状况、生育要求、复发风险等因素制定个体化的化疗方案。他莫昔芬对卵巢功能的影响存在争议。有些研究者认为闭经率增加^[11],但是,另一些研究者则认为对年轻女性闭经的影响较少,通常仍会有月经来潮,但月经不规律。目前未发现放射治疗有明显的卵巢毒性,尽管分散照射可到达骨盆和卵巢^[11]。

2.2 化疗对生殖功能的影响

化疗还可造成生育期患者生殖功能下降。美国得克萨斯大学医学中心的研究提示,约 24% 的乳腺癌患者因化疗导致不孕^[12]。除了化疗引起的生殖系统毒性外,手术引起的形体改变也可导致患者的心理创伤。

2.3 卵巢功能的保护

目前多采用性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)保护绝经前乳腺癌患者的卵巢功能,通过降低促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平,诱导一过性和可逆性的医源性低性激素状态,以便降低过早闭经所致生存质量下降和不孕发生率。GnRHa 生育保护的可能机制包括卵巢抑制,保存已经开始生长的卵泡,中断 FSH 激发的卵泡募集,以及减少卵巢的血液供应。多项研究及 meta 分析均支持 GnRHa 对接受化疗的生育期患者的卵巢功能有保护作用^[13]。有学者对 18~45 岁的

乳腺癌患者(未绝经),于化疗前 1 周开始使用曲普瑞林 3.75 mg,每 4 周使用 1 次直至化疗结束,结果显示 133 例化疗组患者早绝经率为 25.9%,而 148 例化疗+曲普瑞林组患者早绝经率为 8.9%^[14]。也有学者担心 GnRHa 是否会降低化疗疗效或存在促癌作用,因为乳腺癌组织多数为雌、孕激素受体阳性,而 GnRHa 可刺激促性腺激素短暂性增高,即所谓的“点火”效应。然而一项基于 16 项随机对照研究、共纳入 11 906 例年轻乳腺癌妇女的 meta 分析发现,GnRHa 分别联合 TAM、化疗或联合两者时,复发率降低 12.7%,病死率降低 15%^[15]。其他研究亦提示加或不加 GnRHa,患者 5 年、10 年生存率相似^[16-17]。几项使用不同化疗方案的前瞻性单组临床试验结果显示,使用 GnRHa 保护卵巢功能后,妊娠率为 3%~21%,分娩率为 2%~16%^[18]。由于目前 GnRHa 保护作用的研究多数是以短期内月经周期恢复和血清性激素水平作为观察指标,而这种益处能够持续多长时间,对于妊娠率有无影响仍需要长期随访。

2.4 辅助生育技术

辅助生育技术可以帮助年轻妇女保留生育能力,常用的是体外受精-冻融胚胎移植(*in vitro* fertilization-frozen embryo transfer, IVF-FET)。但是,传统促排卵药物,如 FSH、氯米芬、人绒毛膜促性腺素(human chorionic gonadotropin, HCG)等,会引起体内雌二醇(E_2)水平升高,对乳腺癌预后产生不良影响。选择 TAM 或芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)进行超促排卵是一种安全有效的促排卵方法。TAM 低剂量应用时,其弱雌激素活性可促进促性腺激素分泌,诱发排卵,同时其抗雌激素效应还具有抗肿瘤效应,降低了超促排卵带来的不良预后。如来曲唑(AI)可抑制雄烯二酮向雌激素转变以及睾酮向 E_2 转变,也可提高卵泡对促性腺激素的敏感性,增加成熟卵泡的数量。

Oktay 等^[19]进行的前瞻性非随机对照临床试验,纳入了 60 例 24~43 岁早期乳腺癌患者,对比分析了单用 TAM-IVF-胚胎冷冻保存、TAM-FSH-IVF-胚胎冷冻保存以及来曲唑-FSH-IVF-胚胎冷冻保存的效果,发现联合低剂量 FSH 方案可增加成熟卵母细胞和胚胎的数量,但是此 3 组的复发率与不进行 IVF 的对照组相比差异无统计学意义。Azim 等^[20]进行的另一项前瞻性非随机对照

试验,把 215 例化疗前早期乳腺癌患者分为两组,其中来曲唑-FSH/HCG-IVF-胚胎冷冻保存组 79 例,不实施保存生育力组 136 例,结果显示,两组间无复发存活率和无复发生存时间差异均无统计学意义。基于以上结果,Oktay 等^[19]建议采用来曲唑作为促排卵的基础用药,操作流程如下:月经周期第 2 或第 3 天开始服用来曲唑 5 mg(1 次/d),2 d 后增加 FSH(每日 150 U),当 E_2 水平超过 250 $\mu\text{g/L}$ 或最大卵泡直径>14 mm 时,加用 GnRHa 防止 LH 峰提前出现。为得到更多的成熟卵母细胞,须至少有 2 个卵泡直径达到 20 mm 或以上。继而使用 GnRHa 来模拟内源性 LH 峰,同时停止来曲唑,36 h 后取卵。此临床试验提示了良好的应用前景,但仍需长期随访和大样本研究确证其安全性和有效性。

除 IVF-FET 外,对于尚未有男性伴侣的患者,还有卵子冷冻保存、部分卵巢组织乃至整个卵巢冷冻保存。成熟卵子冷冻,虽然处于实验性阶段,但目前该法已诞生 500 多例活胎。冷冻不成熟的卵子进行体外卵子成熟成功率低,流产率高。卵巢组织冷冻和移植可以取得足够量的卵泡,但需要侵入性的手术操作,而且存在植入恶性细胞、组织恶变以及操作带来的恶性转移等风险^[18]。

2.5 激素替代治疗的安全性评价

雌激素替代治疗(estrogen replacement therapy, ERT)是目前治疗有绝经症状的乳腺癌患者的重要方法之一,但是其安全性和有效性尚存争议。例如:HABITS 试验发现,接受 ERT 治疗的乳腺癌患者术后复发率明显增加,但是在 Stockholm 试验并没有该现象发生^[21-22]。另有研究发现,ERT 对缓解 TAM 治疗引起的潮热症状效果并不明显^[23],ERT 可使乳腺癌患者的新发病风险和复发风险增加 2~3 倍^[24]。ERT 对于缓解年轻女性患者手术去势引起的绝经症状效果并不理想^[25]。ERT 还可降低内分泌治疗效果,增加乳腺密度,增加乳腺癌早期影像学诊断的难度^[26]。由此可见,对乳腺癌患者不主张进行 ERT 治疗,但可以食用含植物性雌激素丰富食物以缓解症状。孕激素对缓解潮热症状有一定疗效,但其效果与雌激素水平有关,其安全性也有待于进一步探讨。

3 妊娠生育与避孕及哺乳相关问题

3.1 乳腺癌患者术后妊娠的安全性

3.1.1 妊娠对乳腺癌复发、死亡风险的影响:历史上曾认为乳腺癌患者治疗后妊娠是有害的,因

为妊娠时组织暴露于高水平雌孕激素、泌乳素及胎盘生乳素,增加复发风险^[27]。然而进一步证据表明,乳腺癌治疗后妊娠并不增加死亡风险,甚至可能起到保护作用。一项 meta 分析纳入 14 项研究共 1244 例患者和 18 145 例对照,结果显示乳腺癌治疗后妊娠能降低 41% 的死亡风险^[28];其他几项研究也提示,乳腺癌治疗后妊娠不增加局部和远处的复发风险^[29-30]。支持妊娠对乳腺癌保护作用的假说认为,妊娠时高雌激素、孕激素和 HCG 水平,能够诱导内分泌反应性的乳腺癌细胞凋亡^[31]。而胎儿抗原假说认为妊娠期间,母体对乳腺癌细胞的免疫能力增强^[11]。早在 1994 年 Sankila 等^[32]提出了“健康母体效应”一说,认为研究所观察的保护作用可能来自于选择偏倚,即乳腺癌治疗后妊娠的妇女本身就是自我选择的更健康的人群,预后相对较好。因此,需要进行前瞻性研究以避免“健康母体效应”对研究结果的影响。

3.1.2 乳腺癌治疗对产科结局的影响:多项研究表明,乳腺癌后妊娠不增加早产、流产和胎儿先天畸形发生率^[33]。然而,一项来自瑞典的研究表明,乳腺癌组与对照组间新生儿畸形发生率的差异有统计学意义(7.5% 比 4.3%, $OR=1.68$, 95% $CI:1.11 \sim 2.54$),乳腺癌后妊娠分娩的并发症包括剖宫产、极早期早产(≤ 32 周)、低出生体重儿率增加,而死产、新生儿病死率并无明显增加,提示乳腺癌患者妊娠和分娩时需要加强监护^[34]。另有研究观察到局部区域性放射治疗对妊娠没有严重影响,曲妥珠单抗克隆抗体也不影响胎儿的结局^[11]。内分泌治疗如 TAM 和来曲唑本身可以作为促排卵治疗的药物,因此不太可能影响妊娠结局。化疗药物永久性损伤窦前卵泡,因此仅有一小部分窦前卵泡能够发育至成熟卵泡,而受损伤的卵泡通常被清除,考虑到卵泡成熟的时间,通常建议化疗后 6 个月妊娠是合理的^[11]。

3.1.3 后代发生乳腺癌的风险:乳腺癌家族史是乳腺癌患病的危险因素,尤其是母亲为 BRCA1/2 突变基因携带者,后代可能遗传这一常染色体显性基因,导致乳腺癌和卵巢癌的患病风险增高。研究表明有一位或两位一级亲属患乳腺癌时,家族中女性患乳腺癌风险比例分别是 1.80 和 2.93^[35]。

3.2 乳腺癌治疗后至妊娠的间隔时间

对于各种恶性肿瘤患者而言,一般建议在化疗结束 2 年后妊娠。原因包括:避免曾暴露于化疗药物的发育期卵泡受精,而从始基卵泡发育至

成熟卵泡一般需要 3~8 个月;多数恶性肿瘤复发是在治疗后 2 年内;恶性肿瘤治疗后 1~2 年内常需要进行 CT 等放射性检查^[10]。

也有学者认为,考虑到卵子成熟的时间,建议在乳腺癌放射治疗、化疗结束后至少 6 个月再妊娠^[30]。TAM 和 AI 都被用于改善生育和促进卵子成熟^[36],但需要间隔多长时间没有定论,通常的建议是在尝试妊娠前至少等待 3~6 个月。虽然目前有证据表明低复发风险妇女,治疗结束 2 年内妊娠不影响预后^[30]。然而,在常规的临床实践中,通常建议诊断 2~5 年后妊娠,主要是考虑到早期复发的时间。在决定妊娠间隔时间时亦需要考虑其他因素包括诊断时的复发风险、辅助治疗时间、尚存的生育能力以及年龄。

3.3 乳腺癌术后母乳喂养的可行性和安全性

目前没有前瞻性或回顾性研究比较乳腺癌妇女人工喂养和母乳喂养问题。有限的证据报道近 30% 妇女能够成功喂奶,且没有发生有害影响^[37]。在安全问题以外,还需要考虑人工喂养是否可行。放射治疗侧乳房乳汁分泌明显减少,甚至无乳汁分泌,也可能出现哺乳困难,而单侧乳房切除后,另一侧乳房通常能够提供充足的营养。

【关键词】 乳腺肿瘤; 药物疗法; 卵巢功能

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

参考文献

- [1] Axelrod D, Smith J, Kornreich D, et al. Breast cancer in young women[J]. J Am Coll Surg, 2008, 206(6):1193-1203.
- [2] Lhommé C, Pautier P, Zagamé L, et al. Endometrial surveillance of women on tamoxifen[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2003, 31(7/8):647-656.
- [3] Wu H, Chen Y, Liang J, et al. Hypomethylation-linked activation of PAX2 mediates tamoxifen-stimulated endometrial carcinogenesis[J]. Nature, 2005, 438(7070):981-987.
- [4] Gardner FJ, Konje JC, Bell SC, et al. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system Long-term follow-up of a randomised control trial[J]. Gynecol Oncol, 2009, 114(3):452-456.
- [5] Chan SS, Tam WH, Yeo W, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women[J]. BJOG, 2007, 114(12):1510-1515.
- [6] Wong AW, Chan SS, Yeo W, et al. Prophylactic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with breast cancer treated with tamoxifen: a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(5):943-950.
- [7] 纪新强,孙国臻. 三苯氧胺治疗乳腺癌引发卵巢囊肿的临床分析[J]. 中国综合临床, 2003, 19(7):660-661.
- [8] Mofrad MH, Shandiz FH, Roodsare FV. Evaluation of ovarian cysts in breast cancer cases on tamoxifen[J]. Asian Pac J

- Cancer Prev, 2010, 11(1):161-164.
- [9] 孙正怡, 沈铿, 郎景和, 等. 卵巢恶性肿瘤患者保留生育功能手术后化疗对卵巢功能的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2003, 25(4):431-433.
- [10] Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26(3):379-390.
- [11] Pagani O, Partridge A, Korde L, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(2):309-317.
- [12] Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2005, (34):69-71.
- [13] Blumenfeld Z, Eckman A. Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2005, (34):40-43.
- [14] Del Mastro L, Boni L, Michelotti A. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial[J]. JAMA, 2011, 306(3):269-276.
- [15] LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambrosini L, et al. Use of luteinizing hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone receptor positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials[J]. Lancet, 2007, 369(9574):1711-1723.
- [16] Howell A. Current status of adjuvant endocrine therapy for premenopausal patients with primary breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2007, 9(Suppl 1):12.
- [17] Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, et al. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications[J]. Breast Cancer Res Treat, 1997, 43(2):183-190.
- [18] Maltaris T, Weigel M, Mueller A. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(2):206.
- [19] Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(19):4347-4353.
- [20] Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(1):74-83.
- [21] Holmberg L, Anderson H, HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped[J]. Lancet, 2004, 363(9407):453-455.
- [22] von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(7):533-535.
- [23] Sestak I, Kealy R, Edwards R, et al. Influence of hormone replacement therapy on tamoxifen-induced vasomotor symptoms[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(24):3991-3996.
- [24] Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(7):475-482.
- [25] Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker E, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(22):3576-3582.
- [26] Chiarelli AM, Kirsh VA, Klar NS, et al. Influence of patterns of hormone replacement therapy use and mammographic density on breast cancer detection[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(10):1856-1862.
- [27] Holleb AI. Breast cancer and pregnancy[J]. CA Cancer J Clin, 1965, 15(4):182-183.
- [28] Azim HA, Peccatori FA, de Azambuja E, et al. Motherhood after breast cancer: searching for la dolce vita[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2011, 11(2):287-298.
- [29] Korman 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[J]. Acta Oncol, 2008, 47(4):545-549.
- [30] Ives A, Saunders C, Bulsara M, et al. Pregnancy after breast cancer: Population based study[J]. BMJ, 2006, 332(7586):194.
- [31] Yuri T, Tsukamoto R, Miki K, et al. Biphasic effects of zearalenone on the growth of estrogen receptor-positive human breast carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2006, 16(6):1307-1312.
- [32] Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: healthy mother effect[J]. Am J Obstet Gynecol, 1994, 170(3):818-823.
- [33] Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence[J]. Cancer, 2004, 100(3):465-469.
- [34] Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer--a population-based cohort study from Sweden[J]. PLoS Med, 2006, 3(9):336.
- [35] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease[J]. Lancet, 2001, 358(9291):1389-1399.
- [36] Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(16):2630-2635.
- [37] Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(6):1671-1675.

(收稿日期:2013-04-23)

(本文编辑:罗承丽)