

# 妊娠期乳腺癌的诊治及预后

吕勇刚 凌瑞

妊娠期乳腺癌 (pregnancy-associated breast cancer, PABC) 系指妊娠期间或者产后 1 年内确诊的原发性乳腺癌。它包括妊娠、哺乳期乳腺癌, 因此又被称为妊娠哺乳期乳腺癌, 属于罕见的特殊类型乳腺癌。每 10 万例分娩的妇女中有 10 ~ 40 例发生 PABC, 约占所有妊娠者的 3/10 000, 平均发病年龄为 33 岁<sup>[1-3]</sup>。随着女性怀孕年龄的推迟, 这一比例呈上升趋势<sup>[1]</sup>。由于 PABC 临床少见, 国内外的相关文献多为个案报道或回顾性研究, 缺少前瞻性研究<sup>[4]</sup>, 因此在其诊断和治疗方面还有很多争议。

## 1 临床表现

PABC 的临床表现与一般乳腺癌相同, 主要表现为乳腺的无痛性肿块或局限性增厚, 偶有乳头血性溢液, 晚期可有橘皮样变、皮肤破溃等。

文献报道妊娠中晚期妇女确诊的 PABC 达 80%<sup>[5]</sup>, 所以妊娠早期乳腺检查极为重要, 不能因为妊娠而忽略乳腺检查。如果妊娠哺乳期间发现乳腺肿块或乳头溢血, 要尽快行专科检查, 时间最好不要迟于 2 周<sup>[6]</sup>。

## 2 辅助检查

### 2.1 超声

超声检查是 PABC 最常用的检查手段。超声具有简单、方便、无创、可重复性强等优点。高频彩色超声对包块的囊实性、有无包膜及血流等有很好的分辨能力, 而且无辐射, 对乳腺癌的敏感性高, 可准确判断腋窝淋巴结情况。文献报道, PABC 可表现为明显的边界欠清的不规则低回声恶性征象, 超声有助于早期诊断, 其准确率较高, 尤其适用于临床无法扪及肿块的患者, 可作为妊

娠期妇女的首选乳腺检查<sup>[7]</sup>。

### 2.2 X 线摄影

X 线摄影对于乳腺癌而言是非常重要的检查, 其能够很好地提供双侧乳腺的信息, 弥补了超声对钙化不敏感的不足。但是, 妊娠期乳腺血管及腺体增生明显, 腺体致密度增高, X 线不容易穿透。文献报道 X 线摄影对 PABC 的灵敏度不足 70%<sup>[8]</sup>。在有明显肿块的患者中, 增生腺体的高密度影会使乳腺癌的一些征象难以分辨。同时, 由于 X 线摄影对胎儿的放射性风险, 一般不作为首选, 只在特殊情况下, 如高度怀疑恶性肿瘤时才配合超声使用, 检查应在有腹部铅屏障的情况下进行<sup>[9]</sup>。

### 2.3 MRI

MRI 具有良好的软组织分辨率以及无辐射等优点, 被广泛应用于非 PABC 的临床筛查。MRI 的灵敏度为 85%~100%, 特异度也高达 90%<sup>[10]</sup>, 但在 PABC 患者中需要考虑胎儿因素。在动物实验中, 造影剂钆可通过胎盘屏障对胎儿造成危害, MRI 的强力磁场、气穴效应以及发热可能影响胎儿的生长发育<sup>[8]</sup>。妊娠前 3 个月是胎儿的生长发育期, 应避免行 MRI 检查。另外, 造影剂钆可溶于乳汁中, 因此要求患者在检查后 48 h 内不能哺乳。哺乳期患者同样也不推荐 MRI 检查。目前 MRI 已被用于观察胎儿有无畸形, 因此在怀孕的中晚期可使用 MRI 检查, 但不作为常规推荐<sup>[11]</sup>。

### 2.4 细针穿刺、空芯针穿刺和手术切除活组织检查(以下简称活检)

细针穿刺是常用的诊断乳腺癌的方法, 其缺点是只能做细胞学诊断, 而非组织学诊断。细针穿刺的准确率只有 70%~90%<sup>[12]</sup>, 因此, 其在 PABC 的诊断中并非为首选。妊娠哺乳期间, 对乳腺的有创操作可能会引起出血、脓肿或乳痂, 但是穿刺活检前停止哺乳、预防性应用抗生素以及穿刺活检时注意止血, 可减少这些并发症的发生, 因此, 在超声引导下空芯针穿刺活检可作为妊娠期乳腺肿块的诊断方法。手术切除活检作为穿

刺不明情况下的补充,目前并无手术切除活检增加胎儿畸形率及病死率的文献报道。手术切除标本量充分,病理结果准确,可给出详细的病理类型、分子分型等信息,可帮助医师选择准确的治疗方案。因此,对于触诊有明显肿块且超声高度怀疑恶性肿瘤的妊娠哺乳期患者,行空芯针或手术切除活检是确诊的最佳方案。

## 2.5 其他检查

血清碱性磷酸酶水平可以作为判断是否有骨转移的参考指标。但在妊娠期,血清碱性磷酸酶水平会生理性升高2~4倍,依靠碱性磷酸酶水平协助诊断妊娠期患者骨转移帮助不大。同位素骨扫描可以筛查肿瘤骨转移。至于骨扫描使用放射性核素对胎儿会产生怎样的影响,已有研究证实其产生的放射线仅为1.94 mGy<sup>[13]</sup>,妊娠期患者做这项检查应该是安全的,但检查阶段患者必须进行充分的水化和留置导尿管8 h,以防止放射性核素在膀胱内停留。

## 3 治疗

PABC的治疗原则与其他类型乳腺癌不尽相同,传统的手术、化疗、放射治疗、内分泌及分子靶向治疗等并不能照搬于PABC的治疗<sup>[14]</sup>。PABC的特殊之处在于必须考虑母亲和胎儿双重因素。依据患者确诊年龄、疾病分期、孕周、患者及家属对治疗的要求,具体治疗方案应权衡利弊、慎重选择,将治疗带来的对母亲及胎儿的潜在危险降至最低。

### 3.1 妊娠的处理

PABC患者一旦确诊,首先面临的是对妊娠的处理。目前对是否终止妊娠尚存争议。传统观点认为妊娠刺激肿瘤生长,采取治疗性终止妊娠是重要的治疗方法。但有文献报道,终止妊娠的患者与未终止妊娠者相比,其预后并无明显差异,表明终止妊娠并不能改善预后,不建议常规行治疗性终止妊娠<sup>[15]</sup>。妊娠的处理应充分考虑患者的意愿、疾病分期以及治疗的需要。对于发生于妊娠早期(妊娠前3个月)、临床分期为I期的乳腺癌患者,手术治疗后不需要行放射治疗和化疗,可以继续妊娠;对于妊娠期间,疾病分期已处于II期或III、IV期的患者或欲保留乳房的患者,术后需进一步接受放射治疗和化疗,则应考虑终止妊娠<sup>[16]</sup>。

### 3.2 手术治疗

**3.2.1 PABC的手术治疗** 与非PABC一样,

外科手术治疗也是PABC最主要的治疗方式。国外文献报道,整个孕期手术都可以安全进行,但大多数会选择孕12周后进行,以减少流产的风险<sup>[17]</sup>。对于I、II期和部分III期乳腺癌患者,改良根治术是最佳选择,如肿瘤已侵犯胸大肌可考虑根治术。若选择保留乳房手术,因术后放射治疗会影响胎儿的生长发育,故适用于妊娠末3个月的患者<sup>[18-19]</sup>。放射治疗应选择在分娩后进行,以保证胎儿的安全。前哨淋巴结活检术用于妊娠期患者仍有争议,考虑到放射性核素对胎儿的影响,并不推荐常规应用。但也有研究者认为,前哨淋巴结活检术对怀孕的乳腺癌患者是安全有效的,无论使用亚甲蓝和(或)<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>,对婴儿的随访研究并未发现异常<sup>[18-19]</sup>。

**3.2.2 麻醉药物对胎儿的影响** 临床研究已证实妊娠期女性实施产科以外的手术和麻醉是安全的<sup>[20]</sup>,孕期的乳腺和腋窝手术对胎儿发育没有明显危险性。Duncan等<sup>[21]</sup>比较了2565例孕妇的妊娠结局,与对照组相比,手术麻醉组先天性畸形的发生率并无明显差异,但孕早期和中期全身麻醉可能会增加自然流产的风险。

### 3.3 化疗

对于妊娠期患者而言,胎儿的气管成形是在精子着床后第18~60天。这个时期细胞生长十分活跃,如果此时给予化疗治疗,会对胎儿的气管成形造成极大的危害,可能导致畸形胎,甚至是死胎。临床研究表明,孕早期化疗致畸形胎和死胎的概率为16%<sup>[16]</sup>。相对孕早期而言,孕中期和孕晚期,胎儿的器官发育基本完成,这两个时期主要是胎儿的大脑和生殖系统的发育期,因此,在这两个时期对患者进行化疗,会导致胎儿发育迟缓或者体重降低,其致畸率为1.3%<sup>[16]</sup>。综合考虑各因素后,建议临床上可以将化疗时间选在孕中期和孕后期<sup>[17,22]</sup>。

目前,文献报道治疗乳腺癌的药物如蒽环类、紫杉类也可用于妊娠中晚期患者,孕妇未发生严重不良反应,也未发现新生儿畸形,但对胎儿带来的迟发性不良反应尚不明确<sup>[17,22]</sup>。目前可应用于PABC的化疗方案多为以蒽环为主的方案<sup>[23-24]</sup>。不建议使用的药物主要是甲氨喋呤。学者们已经认识到这是一种堕胎药,并且在孕早期服用会引起严重的先天性畸形<sup>[25]</sup>。对于哺乳期患者而言,化疗药物在乳汁中的含量尚不清楚,因此应尽量避免哺乳。在临床工作中须全面评估化

疗的必要性,使化疗所带来的获益大于其潜在的危險,同时结合患者及家属的意愿,全面评估预后再决定是否化疗。目前尚无化疗药物在羊水和胎儿组织中浓度方面的前瞻性研究。化疗药物在妊娠期使用的现有数据都来自病例报道及文献回顾,因此,这是 PABC 领域亟待弥补的空白。

### 3.4 放射治疗

PABC 患者放射治疗的范围、剂量与非 PABC 相同。辐射会引起流产、胚胎死亡、胎儿畸形等并发症。由于妊娠后期胎儿会上升至放射野附近,即使在放射治疗中对胎儿采取防护措施,暴露的剂量也会明显增加。因此,不建议妊娠期患者进行放射治疗,应在产后或终止妊娠后进行。放射治疗开始的时间不迟于术后 3 个月<sup>[17]</sup>。

### 3.5 内分泌治疗

PABC 内分泌治疗的决定因素是 ER 和(或) PR 阳性。对 PABC 的研究发现,ER 阴性率较高<sup>[26]</sup>。他莫昔芬具有潜在致畸性,妊娠期使用会导致胎儿出现两性畸形、头面部畸形、眼耳鼻喉畸形等。目前认为 PABC 患者在妊娠期行内分泌治疗是绝对禁止的,尤其是他莫昔芬禁用于妊娠期患者<sup>[27]</sup>。内分泌治疗应延迟至分娩和化疗结束后。如果患者预后不良因素较多,可考虑卵巢去势治疗。因绝大部分药物可进入乳汁,若患者产后需内分泌治疗,治疗期间应停止哺乳。

### 3.6 分子靶向治疗

分子靶向治疗主要用于 HER-2 阳性的乳腺癌患者。PABC 患者使用曲妥珠单克隆抗体(赫赛汀)的临床研究较少,大多数为个案报道。因缺乏足够的临床证据,无法确定妊娠期患者使用曲妥珠单克隆抗体的安全性。少量的个案报道发现曲妥珠单克隆抗体可透过胎盘屏障引起羊水过少,停药后可自行恢复,未发现胎儿发育受影响<sup>[28]</sup>。但为安全起见,PABC 患者暂不行分子靶向治疗<sup>[29]</sup>。

## 4 预后

PABC 很容易被延误诊断,在触诊有明显乳房肿块的妇女中,仅有 7% 的患者在 1 个月内得到治疗,而大约 80% 的患者在产后 12 周才被诊断<sup>[30]</sup>,所以大多数 PABC 患者分期偏晚,预后较差。原因如下:(1)乳腺组织在妊娠期会有显著的变化,其中最典型的是小叶结构的变化。小叶主要是在妊娠期通过增生和分化而成熟的,在进

入泌乳期后其结构还会进一步发生变化。女性妊娠期乳腺的这些变化会使其对致癌物的敏感性大大增加。(2)妊娠期女性的乳腺上皮细胞减少,使得癌细胞的侵袭和转移更加容易。临床研究表明,妊娠期的一些激素,如泌乳素具有刺激肿瘤细胞生长和侵袭的作用<sup>[31]</sup>。这些因素导致妊娠期女性乳腺癌的发生率明显升高。另外,妊娠期间患者体内 ER、PR、泌乳素等水平大幅升高,乳腺呈生理性肿大,包块触诊难度加大。(3)妊娠哺乳女性一般就诊于妇产科,而妇产科医师对于乳腺肿瘤的触诊经验较少,对其严重性估计不足。(4)临床研究还表明,妊娠期出现的一些变化,如女性的免疫机制、胰岛素抵抗、褪黑素浓度的变化等,会使妊娠期乳腺癌患者的预后相对较差<sup>[31]</sup>。(5)乳房的毛细血管扩张和婴儿的反复吮吸均可加快肿瘤的扩散。(6)妊娠会促进肿瘤血管生成,比如 Genin 等<sup>[32]</sup>发现,PABC 组织中 CD31(血管生成标志物)水平显著高于非 PABC 组织。

研究发现,当肿瘤大小、淋巴结转移数目及其他影响预后的指标相似时,PABC 与非 PABC 的预后无明显差异<sup>[33]</sup>。但也有相反观点认为,PABC 比非 PABC 预后差<sup>[31]</sup>。造成这种差异的原因在于 PABC 常有延误诊断。因此,有学者主张妊娠、哺乳期间,超过 2 周的乳腺肿块,需要影像学检查甚至活检,以免延误治疗<sup>[6]</sup>。随着综合治疗手段的进步,PABC 患者的生存期会进一步提高。

总之,要想改善 PABC 患者的预后,延长其生存期,需要乳腺专科医师仔细触诊后选择恰当的检查方法并密切随访,以便尽早明确诊断,根据患者的实际情况进行个体化综合治疗。由于需考虑胎儿的安全,妊娠期乳腺癌的诊断、治疗及预后等都存在一定的复杂性。妊娠期患者术前行超声检查是可行的,行 X 线摄影应做好防护,在妊娠期间应避免行 CT 检查,可行保留乳房手术或乳腺切除加腋窝淋巴结清扫术;终止妊娠并不改变 PABC 患者的预后,化疗可在妊娠中后期进行,但应谨慎选择化疗方案;妊娠期间患者不应行放射治疗及内分泌治疗,不建议应用曲妥珠单克隆抗体。PABC 未来的研究方向,不仅在于多学科、多模式的诊断和治疗,还在于全球化的、持续的、足够例数的入组和随访,既包括孕妇、也包括她们的孩子<sup>[26]</sup>。

【关键词】 妊娠; 乳腺肿瘤; 诊断; 治疗; 预后

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

## 参 考 文 献

- [1] Mehta A, Staley H, Saleem A, et al. Breast cancer in pregnancy-enough vigilance? [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2014, 22: 1-2.
- [2] Rovera F, Frattini F, Cogliatore A, et al. Breast cancer in pregnancy[J]. *Breast J*, 2010, 16 Suppl 1: S22-25.
- [3] Buré LA, Azoulay L, Benjamin A, et al. Pregnancy-associated breast cancer: a review for the obstetrical care provider[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011, 33(4): 330-337.
- [4] Vinatier E, Merlot B, Poncelet E, et al. Breast cancer during pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 147(1): 9-14.
- [5] Langer A, Mohallem M, Stevens D, et al. A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (PABC): Presentation, imaging, clinicopathological data and outcome [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2014, 95(4): 435-441.
- [6] Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2013, 40(3): 559-571.
- [7] Taylor D, Lazberger J, Ives A, et al. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer; how imaging can help us[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2011, 55(1): 33-42.
- [8] Vashi R, Hooley R, Butler R, et al. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200(2): 321-328.
- [9] Halmesmaki E, Puistola U. Cancer diagnosed during pregnancy [J]. *Duodecim*, 2012, 128(8): 875-881.
- [10] Oztekin PS, Kosar PN. Magnetic resonance imaging of the breast as a problem-solving method; to be or not to be? [J]. *Breast J*, 2014, 20(6): 622-631.
- [11] Kalogerakos K, Sofoudis C, Tzonis P, et al. Breast cancer and pregnancy; overview of international bibliography [J]. *J BUON*, 2013, 18(2): 308-313.
- [12] Castellano I, Deambrogio C, Muscarù F, et al. Efficiency of a preoperative axillary ultrasound and fine-needle aspiration cytology to detect patients with extensive axillary lymph node involvement[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106 640.
- [13] Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid[J]. *Breast J*, 2004, 10(6): 492-495.
- [14] Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(18): 3158-3168.
- [15] Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes[J]. *Cancer J*, 2010, 16(1): 76-82.
- [16] Triunfo S, Scambia G. Cancer in pregnancy: diagnosis, treatment and neonatal outcome[J]. *Minerva Ginecol*, 2014, 66(3): 325-334.
- [17] Tajti J Jr, Pieler J, Simonka Z, et al. Treatment of pregnancy-associated breast cancer[J]. *Magy Seb*, 2014, 67(4): 268-270.
- [18] Gropper AB, Calvillo KZ, Domini L, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(8): 2506-2511.
- [19] Rovera F, Chiappa C, Cogliatore A, et al. Management of breast cancer during pregnancy [J]. *Int J Surg*, 2013, 11 Suppl 1: S64-68.
- [20] Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107 Suppl 1: i72-78.
- [21] Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, et al. Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy[J]. *Anesthesiology*, 1986, 64(6): 790-794.
- [22] 齐晓伟. 妊娠期乳腺癌患者可接受化疗[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2012, 6(5): 592-593.
- [23] Córdoba O, Llubra E, Saura C, et al. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes[J]. *Breast*, 2013, 22(4): 515-519.
- [24] Zagouri F, Psaltopoulou T, Dimitrakakis C, et al. Challenges in managing breast cancer during pregnancy[J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5 Suppl 1: S62-67.
- [25] Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9): 887-896.
- [26] Van Calsteren K, Amant F. Cancer during pregnancy [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2014, 93(5): 443-446.
- [27] Amant F, Loibl S, Neven P, et al. Breast cancer in pregnancy [J]. *Lancet*, 2012, 379(9815): 570-579.
- [28] Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(2): 349-357.
- [29] Sarno MA, Mancari R, Azim HA Jr, et al. Are monoclonal antibodies a safe treatment for cancer during pregnancy? [J]. *Immunotherapy*, 2013, 5(7): 733-741.
- [30] Madaras L, Kovács KA, Szűsz AM, et al. Clinicopathological features and prognosis of pregnancy associated breast cancer-a matched case control study[J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(3): 581-590.
- [31] Dimitrakakis C, Zagouri F, Tsigginou A, et al. Does pregnancy-associated breast cancer imply a worse prognosis? A matched case-case study [J]. *Breast Care (Basel)*, 2013, 8(3): 203-207.
- [32] Genin AS, Antoine M, Aractingi S, et al. Pregnancy stimulates tumor angiogenesis in breast carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(1): 125-131.
- [33] Sánchez C, Acevedo F, Medina L, et al. Breast cancer and pregnancy: a comparative analysis of a Chilean cohort [J]. *Ecancermedicalscience*, 2014, 8: 434.

(收稿日期:2014-08-12)

(本文编辑:罗承丽)