

## · 专家论坛 ·

## 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触及肿块的患者, 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 2 565 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,同时結合患者及家屬的意願,全面評估預后再決定是否化療。目前尚无化療藥物在羊水和胎兒組織中濃度方面的前瞻性研究。化療藥物在妊娠期使用的現有數據都來自病例報道及文獻回顧,因此,這是 PABC 領域亟待彌補的空白。

### 3.4 放射治療

PABC 患者放射治療的範圍、劑量與非 PABC 相同。輻射會引起流產、胚胎死亡、胎兒畸形等併發症。由於妊娠後期胎兒會上升至放射野附近,即使在放射治療中對胎兒採取防護措施,暴露的劑量也會明顯增加。因此,不建議妊娠期患者進行放射治療,應在產後或終止妊娠後進行。放射治療開始的時間不遲於術後 3 個月<sup>[17]</sup>。

### 3.5 內分泌治療

PABC 內分泌治療的決定因素是 ER 和(或) PR 陽性。對 PABC 的研究發現,ER 陰性率較高<sup>[26]</sup>。他莫昔芬具有潛在致畸性,妊娠期使用會導致胎兒出現兩性畸形、頭面部畸形、眼耳脊柱畸形等。目前認為 PABC 患者在妊娠期行內分泌治療是絕對禁止的,尤其是他莫昔芬禁用於妊娠期患者<sup>[27]</sup>。內分泌治療應延遲至分娩和化療結束後。如果患者預後不良因素較多,可考慮卵巢去勢治療。因絕大部分藥物可進入乳汁,若患者產後需內分泌治療,治療期間應停止哺乳。

### 3.6 分子靶向治療

分子靶向治療主要用於 HER-2 陽性的乳腺癌患者。PABC 患者使用曲妥珠單克隆抗體(赫賽汀)的臨床研究較少,大多數為個案報道。因缺乏足夠的臨床證據,無法確定妊娠期患者使用曲妥珠單克隆抗體的安全性。少量的個案報道發現曲妥珠單克隆抗體可透過胎盤屏障引起羊水過少,停藥後可自行恢復,未發現胎兒發育受影響<sup>[28]</sup>。但為安全起見,PABC 患者暫不行分子靶向治療<sup>[29]</sup>。

## 4 預後

PABC 很容易被延誤診斷,在觸診有明顯乳房腫塊的婦女中,僅有 7% 的患者在 1 個月內得到治療,而大約 80% 的患者在產後 12 周才被診斷<sup>[30]</sup>,所以大多數 PABC 患者分期偏晚,預後較差。原因如下:(1)乳腺組織在妊娠期會有顯著的變化,其中最典型的是小葉結構的變化。小葉主要是在妊娠期通過增生和分化而成熟的,在進

入泌乳期後其結構還會進一步發生變化。女性妊娠期乳腺的這些變化會使其對致癌物的敏感性大大增加。(2)妊娠期女性的乳腺上皮細胞減少,使得癌細胞的侵襲和轉移更加容易。臨床研究表明,妊娠期的一些激素,如泌乳素具有刺激腫瘤細胞生長和侵襲的作用<sup>[31]</sup>。這些因素導致妊娠期女性乳腺癌的發生率明顯升高。另外,妊娠期間患者體內 ER、PR、泌乳素等水平大幅升高,乳腺呈生理性腫大,包塊觸診難度加大。(3)妊娠哺乳女性一般就診於婦產科,而婦產科醫師對於乳腺腫瘤的觸診經驗較少,對其嚴重性估計不足。(4)臨床研究還表明,妊娠期出現的一些變化,如女性的免疫機制、胰島素抵抗、褪黑素濃度的變化等,會使妊娠期乳腺癌患者的預後相對較差<sup>[31]</sup>。(5)乳房的毛細血管擴張和嬰兒的反復吮乳均可加快腫瘤的擴散。(6)妊娠會促進腫瘤血管生成,比如 Genin 等<sup>[32]</sup>發現,PABC 組織中 CD31(血管生成標志物)水平顯著高於非 PABC 組織。

研究發現,當腫瘤大小、淋巴結轉移數目及其他影響預後的指標相似時,PABC 與非 PABC 的預後無明顯差異<sup>[33]</sup>。但也有相反觀點認為,PABC 比非 PABC 預後差<sup>[31]</sup>。造成這種差異的原因在於 PABC 常有延誤診斷。因此,有學者主張妊娠、哺乳期間,超過 2 周的乳腺腫塊,需要影像學檢查甚至活檢,以免延誤治療<sup>[6]</sup>。隨著綜合治療手段的進步,PABC 患者的生存期會進一步提高。

總之,要想改善 PABC 患者的預後,延長其生存期,需要乳腺專科醫師仔細觸診後選擇恰當的檢查方法並密切隨訪,以便尽早明確診斷,根據患者的實際情況進行個性化綜合治療。由於需考慮胎兒的安全,妊娠期乳腺癌的診斷、治療及預後等都存在一定的複雜性。妊娠期患者術前行超聲檢查是可行的,行 X 線攝影應做好防護,在妊娠期間應避免行 CT 檢查,可行保留乳房手術或乳腺切除加腋窩淋巴結清扫術;終止妊娠並不改變 PABC 患者的預後,化療可在妊娠中後期進行,但應謹慎選擇化療方案;妊娠期間患者不應行放射治療及內分泌治療,不建議應用曲妥珠單克隆抗體。PABC 未來的研究方向,不僅在於多學科、多模式的診斷和治療,還在於全球化的、持續的、足夠例數的入組和隨訪,既包括孕婦、也包括她們的孩子<sup>[26]</sup>。

【關鍵詞】 妊娠; 乳腺腫瘤; 診斷; 治療; 預後

【中圖法分類號】 R737.9

【文獻標志碼】 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, Coglitore 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, Muscarò 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, Dominici 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, Coglitore 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)