

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.24.013  
文章编号: 1005-8982 (2019) 24-0070-05

## 妊娠相关性乳腺癌的临床研究进展

熊慧, 马玉芳

(武汉科技大学附属天佑医院 肿瘤科, 湖北 武汉 430064)

**摘要:** 妊娠相关性乳腺癌 (PABC) 是一种特殊类型的乳腺癌, 多发生于育龄期女性, 临床较为罕见。随着社会的发展, 该病的发病率逐年升高, 由于妊娠期乳腺组织的生理性增生, 导致诊断的延误十分普遍, 临床发现时多为中晚期。如何早期筛查、早期诊断及早期治疗, 在保留患者生理功能的同时提高患者的生存率, 尚存在许多争议。该文就 PABC 的临床研究进展进行综述。

**关键词:** 乳腺肿瘤; 妊娠; 诊断; 治疗结果; 预后; 综述

**中图分类号:** R737.9

**文献标识码:** A

## Clinical research progress of pregnancy-related breast cancer

Hui Xiong, Yu-fang Ma

(Department of Oncology, Tianyou Hospital, Wuhan University of Science and Technology,  
Wuhan, Hubei 430064, China)

**Abstract:** Pregnancy-associated breast cancer is a special type of breast cancer, which occurs mostly in women of childbearing age and is rare in clinical practice. With the development of society, the incidence of the disease is increasing year by year. Due to the physiological proliferation of breast tissue during pregnancy, the delay of diagnosis is very common. Most of the clinical findings are in the middle and late stage. How to early screening, early diagnosis and early treatment, there are still many controversies about retaining patients' fertility while improving their survival rate. This article reviews the clinical research progress of pregnancy-related breast cancer.

**Keywords:** breast neoplasms; pregnancy; diagnosis; treatment outcome; prognosis; review

妊娠相关性乳腺癌 (pregnancy-associated breast cancer, PABC) 在临床较为罕见。据调查, 每 3 000 次怀孕中约有 1 次发生<sup>[1]</sup>。妊娠期间乳房肿块检查存在诸多局限性, 妊娠相关的乳腺生理改变, 包括充血、增生及溢液常常使临床医师触摸不清, 因此诊断的延误非常普遍。此外, 辅助检查要考虑对胎儿的影响, 如钼靶放射性对胎儿的致畸可能, 妊娠对乳腺癌的治疗也增加难度。本文围绕 PABC 的临床表现、诊断方法、治疗策略及预后评估进行综述。

### 1 临床表现

PABC 的致病原因主要为妊娠期和哺乳期患者

内分泌发生改变, 循环激素雌激素、黄体酮及催乳素的增加对腺体和导管组织具有增殖作用, 主要临床表现为乳房内可扪及肿块<sup>[2]</sup>。临床常表现为患侧乳腺单发的孤立性肿块, 肿块较大, 质地坚硬, 活动差, 边界不清。肿瘤后期可蔓延至乳房皮肤, 牵拉皮肤出现乳头内陷, 累及乳腺淋巴管时, 可出现橘皮样变, 偶可见乳头溢血、溢液。由于妊娠期间乳房生理性改变, 如乳房肥大、乳头溢液等, 与 PABC 的临床表现相似, 临床容易因疏忽而延误诊断。为避免误诊, 需要注意与乳腺增生结节、哺乳期积乳囊肿、哺乳期乳腺炎及妊娠期或哺乳期纤维腺瘤等疾病相鉴别。

收稿日期: 2019-06-17

[通信作者] 马玉芳, E-mail: 1136891358@qq.com; Tel: 15623291139

## 2 诊断方法

生理性妊娠相关的乳房变化会随着怀孕的进展越来越明显, 直到母乳喂养停止后约 3 个月才会稳定地恢复到孕前状态。因此, 患者第 1 次产科就诊时建议仔细行乳房检查<sup>[3]</sup>。三重评估(病史/临床检查、影像学及细胞学/组织学)和对不太常见的 PABC 表现认识是准确诊断妊娠期症状性乳房疾病的基本方法<sup>[4-6]</sup>。

### 2.1 影像学检查

**2.1.1 乳腺钼靶 X 射线摄影** PABC 的乳腺 X 射线特征与非 PABC 的乳腺 X 射线特征比较无差异<sup>[7]</sup>。妊娠期乳腺 X 射线实质密度增加, 特别是在哺乳期进一步增加。在大多数情况下, 乳腺摄影能够检测到 63% ~ 90% 肿瘤征象。然而, 孕妇和哺乳期妇女由于其结构变形和不对称密度、很难通过乳腺 X 射线诊断肿瘤<sup>[8-9]</sup>。由于泌乳腺的实质密度, 腺体含水量增加, 常规乳腺 X 射线的敏感性降低 (86.7%)<sup>[10-13]</sup>。建议妊娠期间不进行常规乳腺 X 射线筛查, 直到哺乳停止后 3 个月, 乳腺实质恢复到基线密度<sup>[14]</sup>。

**2.1.2 乳腺超声检查** 由于超声无电离辐射, 可广泛应用, 乳腺超声检查是妊娠和哺乳期的首选影像学检查方式。在大多数情况下, 乳腺超声对有症状的女性异常表现率为 93% ~ 100%<sup>[6,9-10]</sup>, 对 PABC 有 100% 阴性预测值<sup>[14]</sup>。由于其能区分囊性和实性乳腺病变, 其对 PABC 诊断具有高度敏感性和特异性。因此, 超声检查作为评估妊娠期任何可触及的乳腺肿块或其他病变特征的标准方法, 进行双侧乳腺成像十分重要, 因为双侧乳腺的发病率高达 10%。多中心和多灶性癌已在 14% ~ 47% 患者中被发现<sup>[6]</sup>。约 90% 患有 PABC 的女性患有乳腺肿块, 很容易通过超声评估。在恶性乳腺肿块的情况下, 超声检查比乳腺 X 射线检查更敏感<sup>[9]</sup>。然而, 与乳腺和哺乳期相关的生理变化可能会改变乳腺癌的典型超声特征<sup>[7]</sup>。

**2.1.3 乳腺 MRI** MRI 可用于非妊娠期乳腺癌的分期, 通过检测乳腺癌及其肝、骨和脑转移, 评估对新辅助化疗的反应, 以及描绘疾病程度和多中心性。然而, 妊娠和哺乳期 MRI 的有效性、准确性和安全性仍在考虑。不推荐常规使用 MRI 评估和治疗孕妇。另一方面, 与非妊娠患者一样, 在 I 期和 II 期肿瘤中不

需要对骨骼进行筛查<sup>[15]</sup>。因此, 当估计转移性肿瘤的风险较低时, 可考虑将分期推迟到分娩后。肺、骨及肝是最常见的转移部位, 如果转移风险足够高, 应进行胸部 X 射线、肝脏超声及骨扫描或 MRI 等分期方法。在低风险的情况下, 分期应推迟到分娩后。用于检测肺转移的胸部 X 射线可以在怀孕期间安全地进行腹部屏蔽。肝脏超声是检测肝转移的首选技术。MRI 还可用于检测骨转移。骨扫描仅在 MRI 不确定或 MRI 不可用的情况下才推荐<sup>[4]</sup>。

### 2.2 细胞学和组织学检查

了解肿瘤分级和亚型对乳腺癌的管理和治疗至关重要。怀孕或哺乳期发现的任何新的可触及肿块在 2 周内无法消退, 应进一步仔细检查<sup>[4,6,13,16]</sup>。可疑肿块的活组织检查是获得乳腺癌组织学诊断的最主要方法, 粗针穿刺活检是首选技术, 其敏感性约为 90%<sup>[4]</sup>。作为评估妊娠或哺乳期乳房肿块的金标准, 粗针穿刺活检安全、经济及简便, 可做出精确的诊断并避免手术活检<sup>[12]</sup>。与细针穿刺相比, 其具有许多优点, 为肿瘤类型、分期和受体状态提供特定信息, 便于制定治疗计划, 方便患者咨询。超声引导的粗针穿刺活检是最优选方法。在超声检查不可用的情况下, 乳房 X 射线立体定位及导丝引导下活检在怀孕早期是安全可行的。MRI 引导可用于哺乳期妇女<sup>[14]</sup>。

## 3 治疗策略

治疗 PABC 的目的与非妊娠乳腺癌患者的目的相同: 局部控制疾病和预防全身转移; 同时 PABC 的治疗必须个性化, 强调对母亲的最佳护理, 同时遵守关于胎儿安全性的标准治疗方案。

### 3.1 放射治疗

目前怀孕期间仍禁忌放射治疗。一些研究使用拟人仿真模型, 旨在估计放疗期间胎儿接受的辐射量及对胎儿的影响, 这些研究中使用的辐射剂量是基于人类的数据, 乳腺癌给予治疗剂量 50 000 cGy, 在妊娠不同时期分别检测胎儿剂量, 早期 21 ~ 76 cGy, 中期 22 ~ 246 cGy, 晚期 22 ~ 586 cGy<sup>[17]</sup>。有报告指出放射治疗在孕早期剂量最低, 可能影响最小, 孕中期可能会对智商产生不利影响, 而孕晚期可能会出现生长异常<sup>[17]</sup>。KAL 等<sup>[18]</sup>在乳腺癌放射治疗中对腹盆腔进行补偿物遮挡, 在大部分传统放射治疗下, 胎儿中检测

到的剂量  $\leq 1$  cGy。这些研究表明,放射治疗在发育胎儿中的辐射量很低<sup>[17-18]</sup>。妊娠并不是乳腺癌放射治疗的禁忌证,在充分告知患者的情况下,可让患者自行选择是否放射治疗。基于这些研究数据,未来在怀孕期间的放射治疗或许成为可能,这将为 PABC 的治疗增加新的途径。

### 3.2 化学治疗

一般来说, PABC 的化学治疗应与非妊娠患者相同<sup>[19]</sup>。在妊娠早期特别是在器官发生期间(第 4 ~ 12 周)进行化学治疗,胎儿的致畸风险最高,风险增加与药物联合治疗有关<sup>[20-21]</sup>。理想情况下,应在妊娠早期后给药。一些研究证实了 5-氟尿嘧啶、多柔比星及环磷酰胺方案的安全性<sup>[19]</sup>。

HAHN 等<sup>[22]</sup>特别报道,对妊娠中期或妊娠晚期 57 例女性使用 5-氟尿嘧啶、多柔比星和环磷酰胺标准方案。中位数为 4 个周期(1 ~ 6 周期),平均孕龄 23 周(11 ~ 34 周)。中位数持续 38.5 个月,大多数患者无病,并在 34 周前分娩、无死产或围产期死亡。最常见的分娩并发症是呼吸困难,报告为 10%。在 18 例学龄儿童中,只有 2 例在学校需要特别关注,其中 1 例被诊断为注意力缺陷障碍。

RING 等<sup>[23]</sup>报道 28 例在妊娠中期或妊娠晚期接受各种新辅助化学治疗或姑息化学治疗方案(例如阿霉素和环磷酰胺,表柔比星和环磷酰胺,或环磷酰胺、甲氨蝶呤和氟尿嘧啶)的女性,17 例患者接受辅助化学治疗,共计 116 个周期,在怀孕期间和怀孕后,患者接受 6 个周期(4 ~ 8 周)的化学治疗,化学治疗开始时的平均孕龄 20 周(15 ~ 33 周),最常见的并发症是发热性中性粒细胞减少症(3 例),婴儿的中位孕龄为 37 周,只有 1 例患者有自发性早产,没有报告胎儿异常,随访 7 ~ 159 个月后,63% I ~ III B 期癌症患者无病生存。

CARDONICK 等<sup>[24]</sup>报告 15 例女性,其中 12 例患有乳腺癌的队列,在产前接触紫杉醇或多西紫杉醇后的前瞻性随访。分娩时中位孕龄为 36.9 周,其中 2 例患者为先兆子痫诱发。分娩时并发症包括呼吸暂停或早产、胃食管反流病、中性粒细胞减少、高胆红素血症及呼吸窘迫综合征。1 例婴儿患有肥厚性幽门狭窄。中位数 46 个月的随访显示婴儿正常生长。

接受化学治疗的儿童先天性畸形率与全国平均水平相似(约 3%)。化学治疗的剂量应与非妊娠患

者的剂量相似(即实际体表面积)<sup>[25]</sup>。MURTHY 等<sup>[26]</sup>研究认为,孕中期和孕晚期患有乳腺癌的孕妇可安全地接受化学治疗。有文献报道,对在怀孕期间接受化学治疗的患者,存活率与非妊娠妇女相当<sup>[27]</sup>。

### 3.3 手术治疗

手术是 PABC 的最终治疗方法。手术可在怀孕的任何时期进行,对胎儿的风险最小。乳房手术主要有 2 种:根治性改良乳房切除术(radical modified mastectomy, RMM)和保乳手术,以及腋窝淋巴结或前哨淋巴结活检。RMM 通常建议在孕早期和孕中期进行<sup>[28-29]</sup>。保乳和腋窝手术可以在妊娠任何时期进行,特别是在 12 周后<sup>[19, 29-30]</sup>。然而,妊娠前 3 个月手术流产风险增加。因此如果可能的话,应该将选择性手术推迟到妊娠中期或晚期<sup>[31]</sup>,可在妊娠晚期进行肿块切除术,并延迟放射治疗到产后期。

### 3.4 内分泌治疗

怀孕期间不建议使用他莫昔芬。有研究报告高达 20% 胎儿异常,包括颅面畸形和模棱两可的生殖器<sup>[29]</sup>。

### 3.5 其他治疗

不常规推荐治疗性终止妊娠和产后延迟治疗,因为其不能提高生存率<sup>[8]</sup>。随着乳腺癌治疗的发展,靶向治疗逐渐成为抗肿瘤治疗的一线选择,人表皮生长因子受体 -2 阳性的非妊娠期乳腺癌患者,临床使用抗人表皮生长因子受体 -2 单克隆抗体(曲妥珠单抗和帕妥珠单抗)效果良好。然而,曲妥珠单抗与羊水过少和肺部发育不良有关<sup>[29, 32]</sup>,帕妥珠单抗会延迟胎儿肾脏发育<sup>[33]</sup>,因此在怀孕期间,抗人表皮生长因子受体 -2 单克隆抗体在所有妊娠期都是禁止的。

## 4 预后评估

在过去的几十年中, PABC 的发病率逐年增加。SÁNCHEZ 等<sup>[34]</sup>研究显示,妊娠相关性腺癌的存活率与非妊娠的年轻患者相似。ZUBOR 等<sup>[35]</sup>认为,迫切需要 PABC 的整体管理从反应转向预测、预防、个性化医疗,以满足年轻人群、高风险人群、受影响患者及家庭乃至整个社会的需求。

PABC 仍然是一项研究不足但是在全世界范围内日益严重的临床问题。PABC 的发生和侵略性所涉及的风险因素和机制尚未完全了解。首次怀孕的年龄、缺

乏母乳喂养及家族史是 PABC 的可能危险因素, 应该将其纳入临床因素中, 以评估女性患 PABC 的风险。此外, 还需要改进方法, 以识别健康人群中有发展为 PABC 风险的妇女。心理和道德在 PABC 中也起着关键的作用: 不会损害胎儿的最优级通常会使治疗变得非常复杂, 患者在怀孕期间因担心胎儿而不接受任何治疗也十分常见。

#### 参 考 文 献:

- [1] ANTONELLI N M, DOTTERS D J, KATZ V L, et al. Cancer in pregnancy: a review of the literature. part I[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 1996, 51(2): 125-134.
- [2] CB A, G Z, M R. Parity and breastfeeding among african-american women: differential effects on breast cancer risk by estrogen receptor status in the women's circle of health study[J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(2): 259-265.
- [3] VASHI R, HOOLEY R, BUTLER R, et al. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200(2): 329-336.
- [4] 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.
- [5] ASGEIRSSON K S. Pregnancy-associated breast cancer[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90(2): 158-166.
- [6] SAUNDERS C, TAYLO D, IVES A. The role of breast imaging during pregnancy and lactation in the diagnosis of breast malignancy[J]. *The Radiographer*, 2012, 59: 119-123.
- [7] AYYAPPAN A P, KULKARNI S, CRYSTAL P. Pregnancy-associated breast cancer: spectrum of imaging appearances[J]. *Br J Radiol*, 2010, 83(990): 529-534.
- [8] EEDARAPALLI P, JAIN S. Breast cancer in pregnancy[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2006, 26(1): 1-4.
- [9] YU J H, KIM M J, CHO H, et al. Breast diseases during pregnancy and lactation[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2013, 56(3): 143-159.
- [10] AHN B, KIM H, MOON W. Pregnancy and lactation-associated breast cancer: mammographic and sono-graphic findings[J]. *Ultrasound Med*, 2003, 22: 491-497.
- [11] ESPINOSA L, DANIEL B, VIDARSSON L. The lactating breast: contrast-enhanced mrimaging of normal tissue and cancer[J]. *Radiology*, 2005, 237: 429-436.
- [12] SABATE J M, CLOTET M, TORRUBIA S, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation[J]. *Radiographics*, 2007, 27(1): S101-S124.
- [13] LITTON J K, THERIAULT R L. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment[J]. *Oncologist*, 2010, 15(12): 1238-1247.
- [14] 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.
- [15] DOGER E, CALISKAN E, MALLMANN P. Pregnancy associated breast cancer and pregnancy after breast cancer treatment[J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2011, 12(4): 247-255.
- [16] ROVERA F, FRATTINI F, COGLITORE A, et al. Breast cancer in pregnancy[J]. *Breast J*, 2010, 16(1): S22-S25.
- [17] MAZONAKIS M, VARVERIS H, DAMILAKIS J, et al. Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(2): 386-391.
- [18] KAL H B, STRUIKMANS H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(5): 328-333.
- [19] AMANT F, van CALSTEREN K, HALASKA M J, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 256-264.
- [20] MINIG L, OTANO L, DIAZ-PADILLA I, et al. Therapeutic management of epithelial ovarian cancer during pregnancy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(4): 259-264.
- [21] SALANI R, BILLINGSLEY C C, CRAFTON S M. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211(1): 7-14.
- [22] 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[J]. *Cancer*, 2006, 107(6): 1219-1226.
- [23] RING A E, SMITH I E, JONES A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(18): 4192-4197.
- [24] CARDONICK E, BHAT A, GILMANDYAR D, et al. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(12): 3016-3023.
- [25] SHACHAR S S, GALLAGHER K, MCGUIRE K, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy[J]. *Oncologist*, 2017, 22(3): 324-334.
- [26] MURTHY R K, THERIAULT R L, BARNETT C M, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(6): 500.
- [27] LITTON J, WARNEKE C, HAHN K. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer[J]. *Oncologist*, 2013, 18: 369-376.
- [28] FAJDIC J, GOTOVAC N, HRGOVIC Z, et al. Diagnosis and therapy of gestational breast cancer: a review[J]. *Adv Med Sci*, 2008, 53(2): 167-171.
- [29] ZAGOURI F, SERGENTANIS T N, CHRYSIKOS D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013,

- 137(2): 349-357.
- [30] KELEHER A J, THERIAULT R L, GWYN K M, et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy[J]. *J Am Coll Surg*, 2002, 194(1): 54-64.
- [31] GRIMM D, WOELBER L, TRILLSCH F, et al. Clinical management of epithelial ovarian cancer during pregnancy[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(5): 963-971.
- [32] LAMBERTINI M, PECCATORI F A, AZIM H A, Jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(4): 301-309.
- [33] MALY J J, MACRAE E R. Pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: safety, efficacy, and progression free survival[J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2014, 8: 81-88.
- [34] SANCHEZ C, ACEVEDO F, MEDINA L, et al. Breast cancer and pregnancy: a comparative analysis of a Chilean cohort[J]. *Ecancermedicalscience*, 2014, 8: 434.
- [35] ZUBOR P, KUBATKA P, KAPUSTOVA I, et al. Current approaches in the clinical management of pregnancy-associated breast cancer-pros and cons[J]. *EPMA J*, 2018, 9(3): 257-270.

(唐勇 编辑)