Med,2013,14(3):422 - 449.
[39] Kern KU, Nalamachu S, Brasseur L, et al. Can treatment success with 5% lidocaine medicated plaster be predicted in cancer pain with neuropathic components or trigeminal neuropathic pain? [J] J Pain Res, 2013,6:261 - 280.
[40] Cristina GR, Miquel CM, Agnes CB, et al. Lidocaine 5% patches as an effective short-term co-analgesic in cancer pain. Preliminary results[J]. Support Care Cancer,2013,21(11):3153 - 3158.

(编辑:左艳芳)

妊娠期乳腺癌局部治疗的临床研究进展

李远梅[1],**邹家群**[1],**罗东林**[1],**蒋小娟**[1],**韩 磊**[2,3] (1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所乳腺甲状腺血管外科,重庆 400042;2. 解放军第 306 医院妇产科,北京 100101;3. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科,重庆 400042)

Clinical researching progress of locoregional treatment of breast cancer during pregnancy

LI Yuan-mei[1], ZOU Jia-qun[1], LUO Dong-lin[1], JIANG Xiao-juan[1], HAN Lei[2,3] (1. Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, 306th Hospital of PLA, Beijing 100101, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[**关键词**] 妊娠期乳腺癌;局部治疗;放射治疗;乳房重建;前哨淋巴结活检
[**中图分类号**] R737.9 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1672-5042(2016)03-0220-03

妊娠期乳腺癌患者需要接受严格的管理和特殊的治疗,以尽量避免过度治疗和治疗不足两方面的问题。近年来,妊娠期乳腺癌患者的临床治疗手段有所创新,更加关注治疗的安全性。本文旨在总结目前妊娠期乳腺癌患者的外科手术和孕期局部治疗方法的新进展,探讨继续妊娠患者的手术选择、乳房重建、放疗时间窗和前哨淋巴结活检等方面的有效措施,为临床治疗选择提供更多证据。

1 概述

妊娠期乳腺癌是指在妊娠期间或分娩后 1 年以内被确诊的乳腺癌。近年来,随着女性生育年龄的推迟,妊娠期乳腺癌的发生率正逐渐增高[1]。由于妊娠期乳腺发生腺体增大、密度升高等多种生理性改变,给临床和影像学诊断带来较大的困难,极易被漏诊而进展至乳腺癌晚期[2]。局部或全身的治疗方法不仅受到孕周的限制,而且可能对胎儿产生不良影响,使得妊娠期乳腺癌的预后一直不理想[3]。同时,妊娠期乳腺癌患者治疗不当还容易带来自身、家庭甚至社会问题。因此,妊娠期乳腺癌的治疗和管理需要多学科、多方面协作,以提供更加有效的治疗手段。目前,关于妊娠期乳腺癌尤其是在妊娠期间确诊并进行带孕治疗的临床方案较少,希望通过对这方面临床进展的总结和临床问题的分析达到促进患者治疗和预后的目的。

2 妊娠期乳腺癌的乳腺切除和重建手术

乳腺切除术一直是妊娠期乳腺癌外科治疗的标准方式[4]。虽然有些癌肿可以考虑保乳手术,但由于确诊较晚,患者的瘤体常较大,有些甚至需要根治性手术。有研究显示,妊娠期乳腺癌的确诊时间常因妊娠或哺乳推迟 1 ~ 3 个月,瘤体平均可达3.5 cm[5]。然而患者处于妊娠期,乳腺切除术并非强制性的治疗手段[6]。

理论上,孕期和产后女性乳腺可能发生难以预测的生理性改变,而且在妊娠期乳腺癌术后乳房重建方面尚缺乏充足的临床循证依据。因此 2010 年欧洲乳腺癌管理委员会提出反对在孕期乳腺切除术后立即行基于假体植入和缺损重塑的乳房重建术,这类手术建议在分娩后进行[6]。而取自体组织行乳房重建的手术时间长、出血多、术后并发症多,故亦不建议在孕期实施。但是毋庸置疑,切除术后立即行乳房重建比后期重建更能明显减少患者的心理创伤,同时提高患者和医生的满意度[7]。所以,有学者使用一种组织膨胀器,在孕期乳腺切除术后立即行乳房重建,达到了较好的治疗效果和妊娠结局,且术后未发生产科并发症,可能成为今后的研究方向[8]。

3 妊娠期保乳手术与延期放射治疗

迄今为止,关于乳腺癌的保乳手术报道并不多,但

doi:10.11659/jjssx.03E015023
[**基金项目**] 国家自然科学基金(81401224)
[**通信作者**] 韩 磊,E-mail:hanleimm@126.com
[**收稿日期**] 2015-10-06 [**修回日期**] 2015-11-11

大多认为该术式具有安全、可行、在局部控制方面预后良好等优点[9]。若妊娠期乳腺癌能在早期发现(肿瘤大小在 2.4 cm 以内),并实施保乳手术,妊娠多可以维持至足月,且乳腺内肿瘤复发的可能性小,5 年生存率甚至与乳腺切除术相当[10]。因此,保乳手术甚至可以作为妊娠期乳腺癌治疗的常规推荐,用于不同孕周患者暂时控制病情,为术后放、化疗赢得时间。除手术之外,辅助性化疗是妊娠期乳腺癌在孕期可以实施的主要辅助治疗手段,但目前相关研究较少。针对非孕乳腺癌患者的临床研究表明,术后进行了辅助性化疗者,放疗可延期至术后 6 个月仍不影响其治疗效果。因此,对于中、晚孕期的乳腺癌患者,也应实施保乳手术加辅助性化疗的方案,分娩后再行放疗[11]。

对于妊娠早期即发现的乳腺癌,其治疗方案仍存在矛盾和争议。人工流产并非治疗的必要手段,但及时终止妊娠将会简化治疗方案,因为早孕期禁止使用化疗药物,内分泌治疗也不可行,如需继续妊娠,治疗措施非常有限[12]。早孕胚胎处于器官发育的重要时期,0.1 Gy 的射线即可显著增加畸形风险并造成后期的精神障碍,因此放疗也必须谨慎[13]。保乳手术虽然在整个孕期均较为安全,但早孕期保乳术后,放疗推迟时间较长,预后难以保证。研究表明,术后淋巴结病理检查结果为阴性的患者局部复发率随着术后放疗时间间隔的延长而增加,且术后放疗间隔一般不宜超过 16 周,否则复发率会显著升高[14]。因此,对于要求继续妊娠和保留乳房的早孕期乳腺癌患者,治疗方案须小心制定,且应告知患者预后难以保证。

4 妊娠期乳腺癌的体外放射治疗

妊娠期乳腺癌患者在孕期接受体外放射治疗时,胎儿不可避免地会受到射线影响。以往有理论研究计算了放疗时胎儿受到的辐射量,随着孕周的增长,宫底逐渐升高,胎儿与乳腺靶区的距离逐渐缩短,接收的辐射剂量也逐渐增大。现有的防护措施能削减 50% ~ 75% 的剂量,因此,放疗时早孕和中孕期胎儿受照射的剂量可低于器官畸形的阈值,晚孕期反而高于相应的阈值[15]。此外,胎儿期接受辐射还会显著增加儿童期子宫癌变的风险和死亡风险[16]。

尽管已有妊娠期乳腺癌患者放疗成功并娩出健康子代的少数报道[17],但仍有研究显示,超过 10% 的患者会发生自发性流产、围产期死亡、死产或产出子代有不同程度的器官畸形[18]。因此,基于既往的理论研究和临床经验,放疗仅在妊娠早期和中期相对安全。具体到每名患者治疗方案的制定,必须实施个体化原则,多学科联合讨论决定[6]。

5 新兴的妊娠期放射治疗方法

最近有学者提出了加速部分乳腺放射治疗(accelerated partial breast irradiation, APBI)的方法,在乳腺癌病灶的象限内进行局部治疗,可以 1 周内完成放疗,缩短了疗程,减少了放射剂量,同时也减少了对健康组织、器官的损害,已经被用于非孕乳腺癌患者的治疗[19]。但美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南提出,APBI 的适宜人群是大于 60 岁的女性,APBI 用于年轻妇女乳腺癌的治疗仍有争议,因为年轻患者选择保留乳房治疗时,其局部复发率较高[20]。然而考虑到 APBI 疗法的安全性优势,以及患者术后常规放疗延迟、急需辅助性治疗的必要性,APBI 仍是瘤体小、发现早的妊娠期乳腺癌术后辅助性放疗的潜在选择之一[11]。

电子束术中放射治疗(electron beam intraoperative radiotherapy, ELIOT)也是一种新的乳腺放疗技术,使得放疗可以局限在单一的部位,大大减小了对非靶区组织的辐射。有实验用 21 Gy 的剂量对非孕女性乳腺癌患者进行 ELIOT 治疗,腹部从肋下到耻骨的区域采用 2 mm 厚的铅衣遮挡,结果测得肋下区所受平均辐射量为 0.37 Gy,子宫区为 0.17 Gy,耻骨区为 0.09 Gy[21]。这说明,运用 ELIOT 疗法和铅衣防护可以有效降低射线对子宫和胎儿的辐射,甚至使之低于可引发胎儿确定性损害效应的剂量(约 0.1 ~ 0.2 Gy),有利于孕期管理。但胎儿暴露的安全性和辐射量估计仍是 ELIOT 的必备条件。

6 妊娠期乳腺癌的前哨淋巴结活检

前哨淋巴结活检已被公认为乳腺癌分期的重要方法。核医学的研究证实,将放射性同位素锝(99 mTc)注射至乳腺癌患者病灶后,会聚集于注射部位或淋巴管内,而且即使孕期注射了全身剂量(16 MBq)的放射性同位素,胎儿受到直接辐射的剂量也极低,对胎儿造成损害的风险几乎可忽略不计[22]。生物药代动力学研究发现,乳腺组织注射放射性同位素后,外周循环中仅能检测到非常小的放射活性,远远小于孕妇可以承受的放射活性国际标准[23]。而且,放射性物质可以从泌尿系统中排泄,痕量的放射活性物质损伤胎儿的风险也可以忽略不计[24]。在以往因黑色素瘤或乳腺癌而行妊娠期淋巴结定位的病例报道中,尚没有发现因注射同位素而导致的出生缺陷儿或可以辨别的畸形儿[25]。因此,孕期进行前哨淋巴结活检是一项安全的

诊断措施。

临床操作中,通常建议在注射同位素当日早晨给孕妇注射胶体,以减少放射性物质的暴露时间和剂量。而且,孕期不宜使用蓝色染料进行定位,因为目前常见的异硫蓝容易引发母体过敏反应,威胁母儿生命;而亚甲蓝可导致胎儿发生空肠闭锁等畸形[22]。

7 总结与展望

妊娠期乳腺癌患者在早孕期乃至整个孕期选择手术治疗都是安全的,但由于患者处于妊娠过程,并不推荐行乳腺切除术,保乳手术实施应严格掌握手术指征。乳腺切除术后可以采用组织膨胀器行乳房重建手术,而不宜使用假体植入或缺损重塑的方法。中、晚孕期实施的手术,术后化疗可推迟至分娩后。早孕期若患者选择手术治疗,术后放疗常延期超过 6 个月,应充分告知患者治疗和复发风险以及其他替代方案,并充分尊重患者的选择。在术后与放疗的间隔期间应实施辅助化疗。ELIOT 等局部乳腺放射疗法目前尚缺乏数据支持,用于年轻患者需重视局部复发的风险。用放射性同位素锝(99mTc)局部注射行前哨淋巴结活检,可以对妊娠期乳腺癌进行安全、有效的诊断。

[参考文献]

[1] Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies[J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(7): 834 – 842.

[2] Amant F, Loibl S, Neven P, et al. Breast cancer in pregnancy[J]. Lancet, 2012, 379(9815): 570 – 579.

[3] Cardonick E. Pregnancy-associated breast cancer: optimal treatment options[J]. Int J Womens Health, 2014, 6: 935 – 943.

[4] Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2013, 40(3): 559 – 571.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Morrow M, Jagsi R, Alderman AK, et al. Surgeon recommendations and receipt of mastectomy for treatment of breast cancer[J]. JAMA, 2009, 302(14): 1551 – 1556.

[8] Lohsiriwat V, Peccatori FA, Martella S, et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients[J]. Breast, 2013, 22(5): 657 – 660.

[9] Rovera F, Chiappa C, Coglitore A, et al. Management of breast cancer during pregnancy[J]. Int J Surg, 2013, 11(S1): 64 – 68.

[10] Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options[J]. Eur J Surg Oncol, 2005, 31(3): 232 – 236.

[11] Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, et al. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy[J]. Gynecol Surg, 2014, 11(4): 279 – 284.

[12] Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy[J]. Ann Oncol, 2008, 19(4): 607 – 613.

[13] 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.

[14] Corradini S, Niemoeller OM, Niyazi M, et al. Timing of radiotherapy following breast-conserving surgery: outcome of 1393 patients at a single institution[J]. Strahlenther Onkol, 2014, 190(4): 352 – 357.

[15] Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(5): 1304 – 1312.

[16] Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction[J]. The Lancet Oncol, 2005, 6(5): 328 – 333.

[17] Luis SA, Christie DR, Kaminski A, et al. Pregnancy and radiotherapy: management options for minimising risk, case series and comprehensive literature review[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2009, 53(6): 559 – 568.

[18] Magelssen H, Melve KK, Skjaerven R, et al. Parenthood probability and pregnancy outcome in patients with a cancer diagnosis during adolescence and young adulthood[J]. Hum Reproduc, 2008, 23(1): 178 – 186.

[19] Orecchia R, Leonardo MC. Intraoperative radiation therapy: is it a standard now? [J]. Breast, 2011, 20(S3): 111 – 115.

[20] Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, et al. Breast cancer version 3.2014[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(4): 542 – 590.

[21] Galimberti V, Ciocca M, Leonardi MC, et al. Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess fetal dose[J]. Ann Surg oncol, 2009, 16(1): 100 – 105.

[22] Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping[J]. Breast J, 2008, 14(3): 250 – 254.

[23] Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, et al. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients[J]. J Nucl Med, 2006, 47(7): 1202 – 1208.

[24] 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.

[25] Wiatrek R, Kruper L. Sentinel lymph node biopsy indications and controversies in breast cancer[J]. Maturitas, 2011, 69(1): 7 – 10.

(编辑:周小林)