

妊娠期相关乳腺癌的诊断及治疗策略研究进展

王雅杰 应明真

〔作者简介〕 王雅杰,第二军医大学附属长海医院肿瘤科主任,主任医师,学科带头人,同时兼任国家卫生部肿瘤规范化治疗专家组成员、国家卫生部抗肿瘤药物规范应用专家组成员、上海市抗癌协会理事、中国抗癌协会胃肠间质瘤专业组副主任委员、中国抗癌协会临床专业委员会学术委员。近 5 年来先后承担国家自然科学基金等国家和省部级科研课题 10 余项,发表论著 136 篇、主要述评及专家笔谈 10 余篇,培养硕士、博士及博士后 60 余名,主编主译专著 7 部。牵头制定了多项中华医学会恶性肿瘤诊治指南和卫生部恶性肿瘤诊治的国家行业标准。作为执笔人修订完成了《美国 NCCN 乳腺癌指南(中国版)》、《美国 NCCN 结直肠癌指南(中国版)》、《美国 NCCN 癌痛指南(中国版)》等。擅长各类遗传性肿瘤、原发灶不明肿瘤的诊治和肿瘤急症的处理,包括各类遗传性肿瘤综合征、类癌综合征等,擅长复杂疑难重症的内科处理,高度重视诊疗技术改进,深受患者信赖。每年专科查房次数超过 300 次,参加三级医院间重大会诊次数超过 30 次。获得国家自然科学基金 4 项、上海市科委基础研究重点项目 1 项、上海市生物医药重大科技攻关项目 1 项、上海市科委医学引导项目 1 项、上海市自然科学基金 2 项、上海市卫生局青年基金 2 项,累计科研经费 350 余万元。

〔中图分类号〕 R737

〔文献标识码〕 A

近年来,随着乳腺癌发生率的快速增长和发病年龄的年轻化,妊娠期乳腺癌(pregnancy associated breast cancer, PABC)的发生率也呈现逐年增多的态势。在我国上海、北京等一线城市,乳腺癌发生率已经高居女性肿瘤的首位,且与西方发达国家相比,中位发病年龄提前 10~15 年,相当一部分患者处于育龄期,恰逢妊娠期的这部分群体往往预后不佳,治疗尤为棘手。乳腺癌在所有年龄段女性中发生率约为 0.5%~1.0%,在育龄期(20~44 岁)女性人群中的发生率约为 12.7%,在妊娠期发生的比率约为 1/4000~1/1500(平均约为 1/3000)。PABC 的定义是指在妊娠期和产后 1 年内确诊的乳腺癌。美国的流行病学调查显示,在 40 岁以前确诊的乳腺癌患者中,约有 1/10 处于妊娠期。在加拿大,PABC 患者的平均发病年龄约为 32~38 岁,该年龄段乳腺癌的发生率约为 36/10000,且随着女性生育年龄的延迟,PABC 的发生概率也随之上升。

妊娠期乳腺癌尽管发生率不高,但却将患者和医生置于两难的境地。合理的临床决策需要多学科

参与。多数学者认为,手术依然是 PABC 最有效的治疗手段,在某些特殊情况下,保乳手术是一种可以接受的选择。辅助治疗可以通过调整以减少对子宫的危害,即减少放射线的暴露和及时的化疗。哺乳期和产后治疗决策需要根据每个患者的实际情况进行个体化治疗^[1]。

一、PABC 的诊治现状

1. PABC 的诊断:乳腺癌是一种激素依赖性肿瘤,在妊娠期,由于雌孕激素、生长激素、泌乳素等多种激素的剧烈变化,女性出现体重增加、乳房体积增大等生理反应,此时发生的病理变化往往被掩盖其中而造成诊断的延误。有研究认为,PABC 的诊断比一般情况下乳腺癌的诊断要延误 5~15 个月,一般被确诊时肿瘤体积较大,分期较晚,已经失去保乳的机会,往往需要新辅助化疗使肿瘤降期后才能进行手术治疗^[2]。PABC 通常是在触诊发现可疑肿块需要进一步检查后得以明确的,约 80% 的妊娠期乳腺癌患者确诊时已经发生腋窝淋巴结转移,且预后较差,病情进展迅速。当患者第一次产前就诊时,产科医师进行乳房的病理学检查十分重要,在妊娠期,乳腺的 X 线片(腹部铅板遮挡)和超声检查均是安全的,对于乳腺肿块的辨别是一种较好的初始手段,但精确率并非 100%。MRI 并不用于 PABC 的评价,因为理论上而言,放射增敏剂中存在的毒性(钆喷酸葡胺)和加热/汽蚀效应对妊娠期子宫具有潜在风险^[3]。除非病理

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072175,81102010,81372854);上海市科委基础研究重点项目(13NM1401504);上海市重点学科建设项目(B905);第二军医大学附属长海医院 1255 学科建设计划特色培育项目(CH125530400)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,电子信箱:wangyajie168@gmail.com

学家事先被告知患者是处于妊娠哺乳期,否则细针穿刺活检对于那些在妊娠和哺乳期发生的,易被病理学家误诊为增生性病变的肿瘤具有十分出色的敏感度。针吸或开放性活检仍是侵袭性乳腺癌诊断的金标准。对于正在哺乳的女性,在行活检之前,哺乳行为应当被禁止以降低乳腺脓肿和乳管瘘的发生风险。

2. 病理和预后:PABC 的临床病理特征较同年龄对照组的女性相比,具有以下特点:①确诊时肿瘤负荷较大($T_3 \sim T_4$);②侵袭性导管癌仍是最常见的病理类型;③肿瘤通常为高级别;④多伴有脉管癌栓;⑤常为激素受体表达阴性;⑥Her-2 状态目前尚无共识;⑦在基因组表达水平具有十分复杂的富集模式和激素调节形式,生物学行为特殊^[4-7]。

大部分病例对照研究认为妊娠期女性较同年龄对照组较少出现激素受体阳性的状态,妊娠期体循环中的激素可能干扰配体结合实验,因此推荐免疫组化染色以检测受体状态以防止假阴性的结果。Her-2/neu 的状态约有 28% ~ 58% 的阳性率,尽管已有的病例对照研究对于 Her-2 在 PABC 和对照组间是否存在差异尚存争议,但多数研究倾向于认为 Her-2 在 PABC 人群中过表达。

对 PABC 的恶性上皮和肿瘤相关间质进行基因组水平的表达谱分析发现:PABC 高度的侵袭性与转移过程中基质金属蛋白酶的降解和独立的血管生成系统有关^[6]。

由于诊断的延迟加之预后因素的影响,导致 PABC 临床的不良转归。一些病例对照研究比较了同年龄组不同分期的 PABC 患者,大多数研究认为生存期相近而也有报道认为生存期明显缩短。目前尚不确定妊娠是否为 PABC 不良预后的独立预后因子,是否较差的转归只说明诊断延迟带来的分期推后,研究认为,PABC 的 5 年生存率约为 40% ~ 73%。

3. 分期:依照标准的指南,妊娠期诊断的乳腺癌需要同时检测是否存在远处播散。为确保胎儿的安全,影像学检查的形式会受到一定的限制。放射线暴露于胎儿发育成熟的任何阶段均存在争议。而在胚胎围着床期和着床后阶段可以引起胚胎期致死性的损伤,而在器官发育阶段(8 天至 8 周),可能导致先天性的发育畸形和宫内发育延迟、小头畸形、精神发育迟滞及后续的小儿肿瘤。妊娠期在应用合适的腹部屏障的情况下,X 线胸片是安全的。腹部 CT 扫描在整个孕期都应是被禁止的,因为放射线暴露处于危险水平^[3]。

肝脏超声是一种安全的选择,尽管一些学者推荐 MRI 检测作为肝转移的检测,但由于放射增敏剂中存在的毒性(钆喷酸葡胺)和加热/汽蚀效应的风险不可避免,因此腹部的 MRI 应当被禁止,尤其是在妊娠前 3 个月。尽管有以上需注意的要点,如果临床影像学表现提示有脑转移或者骨转移的情况,MRI 检测可能更适宜评估病情。由于放射性钆有可能转化到胎儿骨骼,一些专家推荐避免骨扫描,但仍有研究认为用改良技术降低放射剂量的骨扫描可以用于骨扫描的检测^[3]。

4. 外科手术和放疗:手术是 PABC 重要的治疗手段,改良根治术是分期诊断为可手术疾病的最主要的术式。通常仅仅在妊娠期第 7 ~ 9 个月考虑保乳手术,因为在所有阶段,放射治疗均不安全,仅在分娩后被认为是安全的。如上所述,在妊娠期前 2 周,放射治疗可能引起自发性的流产,在妊娠期第 2 ~ 8 周,胎儿有致畸的危险,如果胎儿在子宫内时暴露于放射线则可能导致分娩后幼儿期肿瘤的发生率大幅增加。初始剂量的放疗提到的风险数据来自于动物实验和核暴露幸存者。在乳腺癌放疗中胎儿暴露的剂量是根据胎儿发育的不同阶段精确计算的。对于那些在孕中期的后期或孕晚期的早期选择保乳手术后放疗的 PABC 患者应当意识到放疗应当在术后 12 周内开始,而任何治疗的延迟将可能增加未来远处转移的风险,可能累计的风险约为每天 0.028% ~ 0.057%^[8]。

含有 18 个 PABC 患者的小样本研究认为,孕期的乳腺改良根治手术是安全的,并无任何并发症。更大样本的研究认为在怀孕期间,无论何种类型的手术均有可能增加胎儿自发性流产、早产、宫内发育迟缓的风险。目前,尚无研究证实局部麻醉相对于全身麻醉对妊娠期患者有更多获益。采用胸椎旁阻滞(thoracic paravertebral block,TPVB)技术往往意味着更快的复苏率和更少的术后恶心的发生率,但目前并非常规应用。仅有少数报道该技术在妊娠期的手术中获得成功^[9]。

由于放射活性物质钆所产生的潜在放射剂量使得前哨淋巴结活检对于发育中的胎儿存在理论上的风险。腋窝淋巴结切除的个数是外科手术分期的标准。近年来,有学者认为放射活性物质钆所产生的潜在放射剂量对于孕期女性是安全的,但该结论需要更进一步的研究证实^[10]。

5. 化学治疗:以细胞毒性药物为代表的化学治疗在孕早期是应当被避免的,因为在胎儿器官发育的时

期存在高度致畸的风险。然而,度过了孕早期之后,化疗似乎并不增加致畸的风险。妊娠期化疗最常见的并发症是早产、低体重儿、新生儿一过性白细胞减少症(transient infant leucopenia, TIL),新生儿一过性呼吸窘迫(transient tachypnea of the newborn, TTN)和宫内生长受限。有研究在产前不足 3 周内进行化疗,观察到成骨不全症和新生儿白细胞减少症病例的发生。因此推荐超过 35 周后化疗以减少产妇或新生儿脓毒血症或出血的风险^[11]。

Loibl 等牵头了一项针对于妊娠期乳腺癌的大型研究,所纳入的 313 例受试者来自欧洲 7 个国家。研究开始时间为 2003 年 4 月,所纳入的患者包括在此时间点之前的回顾性队列和时间点之后的前瞻性队列,主要研究终点为分娩后 4 周内胎儿的健康情况。超过 50% 的患者在孕期接受化疗(平均治疗周期为 4)。77% 的患者接受蒽环类为基础的化疗方案,仅有 6 例患者接受紫杉类为基础的化疗方案,分娩后化疗组早产儿的发生率显著高于化疗组($P = 0.009$),主要是由于经治医师倾向于选择分娩后开始治疗。新生儿相关不良事件的总发生率无显著的统计学差异(17 vs 8, $P = 0.160$),该研究的初步结果在 2010 年的圣安东尼奥乳腺癌大会上首次公布,引起强烈反响。随后研究者团队进一步跟进了一项研究,研究时间跨度为 2003 年 4 月~2011 年 12 月,研究共纳入了 447 名患者,其中 413 名为早期乳腺癌患者。患者的平均年龄为 33 岁,确诊时患者的平均胎龄为 24 周。48% 的患者在孕期接受化疗,平均化疗周期为 4 个周期。在调整了胎龄后发现新生儿出生体重受到化疗的影响,但并不受化疗周期数影响。在早期乳腺癌患者中,妊娠期接受化疗的患者的 DFS 为 70.6 个月,而分娩后接受化疗的患者的 DFS 为 94.4 个月。研究结果显示,虽然宫内暴露于化疗的婴儿出生体重较低,并发症也更多,但这些区别并无临床差异,由于所有的患者都是在孕期最初 3 个月后再接受化疗,对早期乳腺癌患者而言,对肿瘤治疗的延迟并不会显著影响患者的无病生存期。因为早产与不良事件之间存在强烈的联系,所以足月生产在此过程中所起的作用更重要,该结果最终发表在 2012 年的《Lancet Oncology》^[10]。

2010 年欧洲产科医师协会就妊娠期乳腺癌化疗达成的共识认为可以在(新)辅助治疗中使用 FEC 方案(即氟尿嘧啶、表阿霉素和环磷酰胺);EC 方案(即表阿霉素和环磷酰胺);FAC 方案(即氟尿嘧啶、多柔

比星和环磷酰胺);AC 方案(即多柔比星和环磷酰胺)和 T 单药(即紫杉醇或多西紫杉醇),每 3 周重复^[11,15]。

两项大样本的研究随访了 50 例 PABC 患者生育的患儿。Berry 等发现有 24 例患儿的母亲曾经在孕中期或孕晚期接受了标准剂量的以 5-FU、阿霉素和环磷酰胺为基础的化疗(FAC),未发现新生儿有生育缺陷,或在出生时有比上述并发症更加严重的反应^[13]。Anderson 的一项研究报道 57 例患者在孕中期和孕晚期使用 FAC 方案化疗,耐受良好且无不良反应,所有 PABC 患者分娩后的胎儿均得以存活,其中 3 例存在先天性缺陷:包括先天愚型(唐氏综合征),先天性马蹄内翻足(congenital clubfoot, CCF)和先天性双侧输尿管反流。其中 18 例小儿一直随访到入学年龄,仅有 2 例需进入特殊学校(其中 1 例为唐氏综合征)。研究者将本组人群中先天疾患的发生率与一般人群做比较,发现在新生儿中泌尿系的先天异常占到 3%~4%,而唐氏综合征和先天性马蹄内翻足的比率分别为 1/700 和 1/1000,由此看来,似乎化疗和先天畸形的发生并无直接关联^[14]。

Ring 等报道 27 名 PABC 的新生儿中 15 名患儿的母亲曾经在孕中期和孕晚期接受过以蒽环类抗生素为基础的治疗。同样的,这些方案与新生儿出生缺陷并无关联,1 例新生儿存在宫内发育受限,2 例存在呼吸系统疾病(未详细说明),需要短期的重症监护^[15]。另外一组数据来自意大利的欧洲肿瘤研究所,研究者对 20 例孕中期的 PABC 乳腺癌患者采用表阿霉素的周疗方案($35\text{mg}/\text{m}^2$),与 FAC 方案不同,表阿霉素的周疗方案并非乳腺癌的标准辅助治疗,然而研究者认为该方案可以降低药物在血浆中的峰浓度,因而降低母体的骨髓抑制作用和药物转入胎盘的可能。该研究显示,EPI 的耐受较好,没有 III~IV 级的不良反应发生,除 1 例新生儿存在多囊肾外,无其他先天性疾病的发生^[16]。

在已有的报道中,PABC 患者在孕中期和孕晚期使用多西紫杉醇并未对婴儿产生不良后果。紫杉醇是非 DNA 损伤药物,因此转移至宫内的比率非常低。在 2010 年的欧洲产科医师专家共识中,基于已有的文献和专家组的临床经验认为,在孕中期和孕晚期使用紫杉醇对母体和胎儿的风险极其有限。由于有足够多的选择,而甲氨蝶呤又对胎儿有潜在的毒性反应,因此 CMF 方案将不作为妊娠期患者的推荐。因为在标准方案的乳腺癌治疗中,单药化疗是多药联合

方案的一部分,专家组认为阿霉素或者表阿霉素单药可以作为治疗的一部分,因为环磷酰胺的宫内暴露存在理论上致胎儿白血病的远期效应。

曲妥珠单抗在孕中期和孕晚期中分别可能与无羊水和羊水过少有关。在1例报道中曲妥珠单抗停药后无羊水得以缓解。另外1例报道中,胎儿在35周出生,并未发现有相关并发症。在其他个案报道中,孕早期使用曲妥珠单抗并未出现任何并发症。同样,在使用曲妥珠单抗同时对胎儿和母体的心脏功能监测并未发现并发症^[17]。也有系列报道称,在使用曲妥珠单抗后新生儿出现宫内死亡和可以救治的呼吸衰竭和(或)肾衰竭。

仅有1例个案报道在孕早期和孕中期使用11周的拉帕替尼后成功分娩下健康胎儿的个案。然而拉帕替尼并非早期乳腺癌的标准治疗方案,另外,由于拉帕替尼的药理学特征(大量的经过胎盘传递)和作为已知的抗 Her-2 制剂,因此在孕期不作为推荐^[18]。目前还没有足够的关于贝伐单抗的数据,但是其药物作用的模式强烈警示其在妊娠期的使用。

6. 支持治疗:欧洲产科医师协会就 PABC 患者在化疗过程中使用胃复安、阿立必利、NK-受体拮抗剂、皮质类固醇激素、粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素的安全性已经达成共识。

在小样本 PABC 人群中使用双磷酸盐后没有发现胎儿不良反应的报道。但潜在的不良反应包括母体和胎儿的低钙血症,胎儿破骨活动抑制,因此专家组并不推荐在妊娠期使用双磷酸盐^[19]。

7. 内分泌治疗:在妊娠期不推荐使用他莫昔芬,近来的个案报道和系统病例研究认为妊娠期使用他莫昔芬与新生儿生殖道发育异常和颅面部发育缺陷有关。芳香化酶抑制剂的有关致畸效应已经在动物实验模型中得到证实。不建议在妊娠期使用长效促性腺激素释放激素(long-acting gonadotropin releasing hormone, GnRHa),但在一组病例系列研究中,5例患者在孕早期使用 GnRHa 并未引起致畸效应。来自日本的个案报道1例乳腺癌患者在不知情怀孕的情况下,孕25周内一直联用戈舍瑞林(3.6mg/4周)和他莫昔芬(20mg/d)进行内分泌治疗,并顺利分娩1例健康男婴,未发现包括生殖道畸形在内的任何异常。

8. 妊娠的终止:妊娠的终止不能改善乳腺癌患者的预后,而且已不再作为常规推荐。然而,当患者在孕早期诊断为乳腺癌,且存在治疗延迟的风险,那么

则倾向于选择治疗性的流产。同样的,如果患者在妊娠期表现为进展迅速或侵袭性强的乳腺癌,那么患者应当被告知其可能的预后,以在知情的前提下对妊娠做出选择。

9. 多学科规范治疗:针对 PABC 治疗的多学科协作组通常包括肿瘤内科医师、放疗科医师、肿瘤外科医师和承担高风险的产科医师以给患者制定优化的治疗方案和适时的分娩策略。病理学家和放疗科医师应当意识到患者妊娠的状态。儿科医师应当给予新生儿评估和随访。每个 PABC 患者都应当给予遗传学咨询,并非仅仅讨论化疗的不良反应,而且需要根据家族史和年龄进行可能的 BRCA1 和 BRCA2 的筛查。

二、围生期和产后问题

1. 出生后结果:与乳腺癌相关的化疗和手术治疗对新生儿可能的影响在前文已做讨论。一项来自丹麦的大样本队列研究证实,在妊娠期接受诊断或者治疗的乳腺癌患者所产下的37例新生儿并不存在风险增加的不良结果。然而,在该研究中的新生儿的确有更高的早产率,这可能是由于治疗原因而选择更早时间分娩。目前还没有 PABC 患者所生育的新生儿的不良结果的大样本长期随访结果,这一领域的数据仍有待填补^[20]。

2. 哺乳期:为了防止细胞毒性药物从母体传递到胎儿,在 PABC 患者化疗期间哺乳行为应该是被禁止的。然而在化疗结束之后,并无证据表明母乳喂养对母亲或者婴儿有影响。放疗对未来妊娠期的影响在于有可能因为继发性的乳腺纤维化而阻碍哺乳。

3. 未来生育功能:罹患 PABC 的年轻女性所面临最严重的问题在于如何保留生育功能,在诊断乳腺癌之后怀孕是否安全。应当在制定具体治疗方案之前对生育问题展开讨论,因为化疗可能诱导闭经。在<40岁的年龄组中,以环磷酰胺为基础的化疗方案,其闭经率为18%~61%,在剂量增加的情况下,闭经率相应升高。同样在<40岁的年龄组中,以阿霉素为基础的方案,闭经率为30%~60%,紫杉类药物的闭经效应难以评价,因为它往往与环磷酰胺和阿霉素同时或序贯使用。报道在紫杉类药物增加或降低闭经效应的问题上存在争议。关于潜在的化疗诱导性闭经效应的探讨应当包括诱导闭经可能的预后意义,大多数研究表明,化疗后持续的闭经状态可以使患者在无病生存期和总生存期方面获益。

对于那些确诊乳腺癌时尚未怀孕的女性,保留生

育功能的策略包括卵子和胚胎冻存技术,尽管这些方法价格昂贵并且可能造成治疗的延迟。在化疗期间可以使用 GnRHa 以试图保护卵巢功能。近来的文献回顾认为 >40 岁的女性,在接受 GnRHa 类似物治疗同时用细胞毒性药物化疗后获得正常的月经。在确诊乳腺癌之后怀孕会遇到很多问题:包括怀孕对生存期的影响;在妊娠期检测复发可能遇到的困难;当复发可能性时时存在时,养育子女可能遇到的心理问题。很多研究表明,在确诊乳腺癌后怀孕对生存期不会有负面的影响,事实上,这些病例对照研究证实,怀孕会导致生存期的改善。怀孕可能导致的明显的生存期延长的原因尚不明确,一种可能的假设即是只有更加健康的女性会选择在确诊乳腺癌之后生育。而与此结论相反的是,一项入组了 333 例 ER 阳性,并有乳腺癌病史的患者的多中心回顾性队列研究证实,怀孕并不能降低乳腺癌的复发风险^[21]。

以往专家推荐患者在确诊乳腺癌 2 年之后再次怀孕,因为 2 年是中位复发时间。然而在欧美发达国家,更早期的检测和更好的辅助治疗干预使得复发的时间已经延长至 5 年,甚至更长。因为化疗可能永久性地损害卵巢功能,而且女性的生育期相对短暂,应当建议患者尽早就诊产科医师,在生育问题上得到专业化的建议。如果患者确诊乳腺癌后有生育要求,应当重视医学和心理支持,在预后方面得到个体化的咨询。

目前针对妊娠期乳腺癌缺少前瞻性的随机临床研究,希望正在进行和即将展开的循证医学证据为妊娠期乳腺癌面临的问题提供解决方案,在针对母体的治疗策略上和胎儿的保护措施之间寻找新的平衡点。

参考文献

- 1 Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, *et al.* Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy – associated breast cancer (PABC)[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2013,139(1): 183 – 192
- 2 Callihan EB, Gao D, Jindal S, *et al.* Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy – associated breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013,138 (2): 549 – 559
- 3 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
- 4 Keyser EA, Staat BC, Fausett MB, *et al.* Pregnancy – associated breast cancer[J]. *Rev Obstet Gynecol*,2012,5(2):94 – 99

- 5 Harvell DM, Kim J, O'Brien J, *et al.* Genomic signatures of pregnancy – associated breast cancer epithelia and stroma and their regulation by estrogens and progesterone[J]. *Horm Cancer*,2013,4(3):140 – 153
- 6 Genin AS, Lesieur B, Gligorov J, *et al.* Pregnancy – associated breast cancers: do they differ from other breast cancers in young women? [J]. *Breast*,2012,21 (4):550 – 555
- 7 Ali SA, Gupta S, Sehgal R, *et al.* Survival outcomes in pregnancy associated breast cancer: a retrospective case control study[J]. *Breast J*, 2012,18(2):139 – 144
- 8 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
- 9 Ni Mhuireachtaigh R, O'Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery[J]. *J Clin Anesth*,2006, 18:60 – 66
- 10 Kal HB, Striukmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction[J]. *Lancet Oncol*,2005,6:328 – 333
- 11 Jameel A, Jamil SN. Safety of cytotoxic chemotherapy during pregnancy[J]. *J Pak Med Assoc*,2007,57:449 – 452
- 12 Nieto Y, Santisteban M, Aramendia JM, *et al.* Docetaxel administered during pregnancy for inflammatory breast carcinoma[J]. *Clin Breast Cancer*,2006,6:533 – 534
- 13 Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, *et al.* Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol[J]. *J Clin Oncol*,1999,17: 855 – 861
- 14 Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, *et al.* Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero[J]. *Cancer*,2006,107:1219 – 1226
- 15 Ring AE, Smith IE, Jones A, *et al.* Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18 – year experience from five london teaching hospitals[J]. *J Clin Oncol*,2005,23:4192 – 4197
- 16 Peccatori FA, Azim Jr HA, Scarfone G, *et al.* Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2009,115:591 – 594
- 17 Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*,2007,110:507 – 510
- 18 Kelly H, Graham M, Humes E, *et al.* Delivery of a healthy baby after first – trimester maternal exposure to lapatinib[J]. *Clin Breast Cancer*,2006,7:339 – 341
- 19 Levy S, Fayed I, Taguchi N, *et al.* Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates[J]. *Bone*, 2009,44:428 – 430
- 20 Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, *et al.* Birth outcome in women with breast cancer[J]. *Br J Cancer*,2006,94:142 – 146
- 21 Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, *et al.* Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study[J]. *J Clin Oncol*,2013,31(1):73 – 79

(收稿日期:2013 – 12 – 10)

(修回日期:2013 – 12 – 16)