

个案与短篇

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2013.02.029

妊娠乳腺癌患者 2 例终止妊娠前或后行首疗程化疗的疗效分析并文献复习

邢 雷, 黄剑波, 孔令泉, 汲广岩, 刘胜春, 厉红元, 任国胜, 吴凯南

(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R737.9

【文献标志码】B

【收稿日期】2012-03-20

妊娠相关乳腺癌 (pregnancy-associated breast cancer, PABC) 是指妊娠期、哺乳期或产后 1 年内确诊的原发性乳腺癌, 在妊娠期患者中的发病率为 1/3 000~1/10 000, 占有 50 岁以下乳腺癌患者的 0.2%~3.8%^[1]。随着晚婚晚育观念的推广, PABC 的发生率将进一步增高。本文报道妊娠乳腺癌患者 2 例, 分析终止妊娠前或后首疗程化疗的疗效, 并结合文献探讨其最佳治疗方案及内分泌激素在乳腺癌等恶性肿瘤中可能具有的化疗增敏作用, 即激素增敏化疗 (hormone sensitizing chemotherapy, HSCT) 或内分泌增敏化疗 (endocrinosen-sitizing chemotherapy, ESCT)。

1 临床资料

例 1: 患者, 女, 41 岁, 因“孕 19⁺ 周, 左乳包块 10 d”入院。查体: 左乳外上象限扪及 1 个包块, 约 5.5 cm × 4 cm 大小, 质硬, 无压痛, 活动差, 表面不光滑, 边界欠清, 局部皮肤呈橘皮样。左腋窝扪及 1 个约 2 cm × 1 cm 大小淋巴结, 质硬, 无压痛, 边界清。右乳未扪及包块。右腋窝及双侧锁骨上下未扪及淋巴结。乳腺彩超: 左乳房腺体内探及 1 个 41 mm × 23 mm 异常回声, 边界清, 形态不规则, 呈低回声, 回声不均, 其内见多个点状强回声, 加彩见其内星点状血流信号。左侧腋窝见数个结节状异常回声, 最大约 15 mm × 6 mm, 边界清, 形态规则, 加彩见其内星点状血流信号。入院次日行左乳包块核心穿刺活检, 病理结果: 左乳浸润性导管癌, 免疫组化: 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 60% (1+)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 80% (3+)、CerbB-2 (2+)、Ki67 30% (+)、P53 30% (1+)。诊断为左乳腺癌 (T₃N₁M₀, III 期), 孕 19⁺ 周。与患方充分沟通后, 患者选择放弃妊娠。遂于入院后第 4 天予以 TEC (表阿霉素 120 mg d1, 多西紫杉醇 80 mg d2, 环磷酰胺 800 mg d3, 周期 21 d) 第 1 疗程新辅助化疗。化疗当天注射引产针, 于化疗第 2 天晚顺利引产终止妊娠。第 1 疗程化疗结束后第 3 天, 即终止妊娠后第 4 天, 患者左乳包块基本消失, 查体: 左乳原包块区明显变软, 未扪及明显包块, 左腋窝未扪及明显肿大淋巴结。新辅助化疗 4 疗程后手术标本证实病理完全缓解。

例 2: 患者, 女, 38 岁, 因“孕 34⁺ 周, 体检发现左乳包块 4 d”入院。查体: 左乳内下象限扪及 1 个约 6 cm × 5 cm 大小

包块, 质硬, 表面欠光滑, 边界不清, 活动度差。右乳未扪及明显包块。双侧腋窝及双侧锁骨上下未扪及肿大淋巴结。彩超示: 左乳 7 点钟方向探及 1 个约 31 mm × 19 mm 异常回声, 边界不清, 形态不规则, 以低回声为主, 回声不均匀。行左乳块核心穿刺活检, 病理结果: 左乳浸润性导管癌, 免疫组化: ER 70% (1+)、PR 90% (2+)、CerbB-2 (2+)、Ki67 35% (+)、P53 70% (1+)。诊断为左乳腺癌 (T₃N₀M₀, II 期), 孕 34⁺ 周。入院后第 4 天于产科行剖宫产顺利产下 1 活男婴。终止妊娠后第 3 天检查患者包块有所变软, 终止妊娠第 8 天, 左乳包块变软缩小, 大小为 4.5 cm × 4.0 cm, 并开始 TEC 第 1 疗程新辅助化疗。化疗结束第 3 天, 查体: 包块有所缩小, 约 4 cm × 3 cm 大小。新辅助化疗 4 疗程后手术标本证实未达病理完全缓解。

2 讨论

2.1 内分泌激素在妊娠期乳腺癌中的作用

PABC 的表现与非妊娠相关乳腺癌 (non-pregnancy-associated breast cancer, NPABC) 表现相同, 但因妊娠期处于女性生理活跃期, PABC 无症状期相对较长, 乳房体积增大, 可掩盖肿块病变, 易使 PABC 诊断延迟^[2], 很多研究表明大部分 PABC 患者延迟诊断 2 个月左右^[3]。本组 2 例 PABC 患者入院确诊时包块均大于 5 cm。有报道^[4]PABC 5 年无复发生存率、无转移生存率、总生存率较 NPABC 低, 妊娠为 PABC 独立及显著的危险因素。且 PABC 的化疗效果明显较差。但也有以年龄和临床分期配对的前瞻性临床试验显示 PABC 和 NPABC 的预后无明显差异^[5], 两者 5 年生存率差异也无显著性^[2]。目前妊娠期肿瘤细胞的激素敏感性尚未得到广泛的研究^[3]。对于 PABC 尚无统一的推荐治疗方案, 大部分学者认为与 NPABC 相仿, 唯一的区别是要顾及治疗对胎儿安全的影响^[1]。关于终止妊娠是否具有治疗意义, 何时进行化疗与放疗均为特殊的临床难题。

妊娠期间分泌的雌激素可通过特殊受体直接作用于肿瘤组织或通过作用于激素敏感细胞刺激生长因子的产生间接作用于肿瘤细胞。已有很多研究表明, 大部分 PABC 激素受体阴性, 但 Gupta 和 Kuperwasser^[6]认为雌激素在 ER 阴性乳腺癌的发生中也有显著作用, 只是并非通过直接作用于乳腺癌细胞。Curran 等^[7]通过动物模型研究发现, 雌二醇可通过影响宿主的炎症应答 (如巨噬细胞、树突细胞 (dendritic cell, DC) 和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞的产生), 促进 ER (-) 乳腺癌细胞的生长。除雌激素外, 妊娠期间大量分泌的人绒毛

作者介绍: 邢 雷, Email: tiger861220@126.com,

研究方向: 乳腺癌诊治。

通信作者: 孔令泉, Email: huihuikp@163.com。

膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin,HCG)^[7]、孕激素^[8]、泌乳素和胰岛素等也可促进 PABC 的生长。Michel 等^[9]认为妊娠期间大量分泌的 HCG 可诱导肿瘤细胞产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)促进肿瘤血管的发生,导致 PABC 的生长和转移。Lukanova 等^[10]研究表明,PABC 的发生与妊娠期间高循环胰岛素样生长因子-I (insulin-like growth factor-I,IGF-I)有关。Burtrum 等^[10]发现通过 IGF 抑制剂与胰岛素受体结合抑制 IGF 的活性,可有效的抑制乳腺癌细胞的生长。此外 PABC 高转移率和转移机制可能与女性怀孕期激素水平以及怀孕后乳腺导管上皮和小叶上皮细胞的增殖功能旺盛有关。乳腺复旧过程中乳腺局部微环境的变化、妊娠引起的暂时性免疫功能紊乱和低下、妊娠和分娩引起相对的胰岛素抵抗导致血液中高胰岛素水平和褪黑激素水平的改变等,均可能与 PABC 的复发、转移及预后不良有关^[11]。

2.2 化疗对胎儿的影响

化疗对胎儿的影响主要取决于患者化疗的时期。延迟化疗固然对胎儿有益,但会影响患者的预后;而过早化疗则会增加胎儿的风险。妊娠前 3 个月为胎儿器官形成期,氮芥类细胞毒化疗可增加自然流产和严重胎儿畸形的风险。妊娠 3 个月后胎儿畸形的发生率从 14%~19%降至 1.3%,当然这也取决于具体的化疗方案^[12]。伦敦教学医院 18 年经验发现,27 例 PABC 患者于妊娠 4~9 月期间化疗,足月产后未发现胎儿先天畸形^[13]。

2.3 内分泌激素去势及激素增敏化疗措施在乳腺癌治疗中的作用

King 等^[14]报道 63 例 I~IV 期 PABC 患者,治疗性终止妊娠患者的 5 年生存率较未终止妊娠患者无明显差异(43%/59%)。治疗性终止妊娠多见于临床晚期肿瘤患者,从而存在选择偏倚,但该报道表明,一些 PABC 患者尽管继续妊娠,但其预后仍然良好。Zemlickis 等^[15]对 118 例 PABC 和 269 例 NPABC 患者进行研究发现,118 例 PABC 患者中 86 例终止妊娠(9 例发生自然流产,77 例进行选择性流产),与 32 例足月分娩患者的生存率无明显差异。虽然目前尚无治疗性终止妊娠可显著提高患者生存期的报道,但是终止妊娠可降低妊娠相关激素对肿瘤生长的作用,即激素去势治疗。

本报道中,1 例治疗性终止妊娠患者在终止妊娠后 8 d,在无其他抗肿瘤治疗的情况下,包块变软缩小,表明终止妊娠对肿瘤的生长有抑制作用。同时也说明内分泌激素在妊娠期乳腺癌的发生发展中起着重要的作用。2 例 PABC 患者分别于终止妊娠前或后行首疗程化疗结束后,先化疗后终止妊娠患者包块基本消失,且新辅助化疗 4 疗程后手术标本证实病理完全缓解。疗效较先终止妊娠后行化疗患者明显。2 例 PABC 的年龄相近,临床分期、肿瘤类型、免疫组化结果相似,化疗方案一致,但对于首疗程化疗敏感性却有明显差异。这除可能与患者及肿瘤个体差异有关外,还可能与终止妊娠后,患者体内妊娠相关性激素显著降低有关。终止妊娠后,患者体内妊娠相关激素下降,对肿瘤生长起一定的抑制作用,导致生长缓慢或停止于 G0/G1 期,从而逃避化疗药物杀伤作用或化疗耐药。而未终止妊娠患者中体内大量的妊娠相关激素使处于 G0 期而逃避化疗药物杀伤作用的肿瘤细胞转为 S 期或代谢活跃状态,而使化疗药物发挥最大的杀伤效应。

King 等^[14]和 Zemlickis 等^[15]的研究发现,治疗性终止妊娠患者与非治疗性终止妊娠患者的预后无明显差异。非治疗性

终止妊娠患者分娩前 3~4 周停止化疗期间可能因激素的促进作用而使残存的瘤细胞迅速增值,而终止妊娠后由于激素水平迅速下降,导致瘤细胞生长缓慢或停止于 G0/G1 期,从而逃避化疗药物杀伤作用或化疗耐药而影响患者的预后。若如此,作者认为在化疗间期末分娩,胎儿娩出后立即化疗。既不影响患者化疗,也可使尚未代谢的妊娠相关激素起化疗增敏作用。可能会进一步提高 PABC 患者的化疗疗效,改善预后。

按上述理论,非妊娠期的乳腺癌及其他肿瘤患者也可利用内分泌激素的化疗增敏作用,即 HSCT 或者 ESCT 作用,提高化疗疗效。但具体治疗方案,应用的剂量与时机尚需进一步研究论证。

参 考 文 献

- [1] Viswanathan S,Ramaswamy B.Pregnancy-associated breast cancer[J].Clin Obstet Gynecol,2011,54(4):546-555.
- [2] Petrek J A,Dukoff R,Rogacki A.Prognosis of pregnancy-associated breast cancer[J].Cancer,1991,67(4):869-872.
- [3] Bonnier P,Romain S,Dilhuydy J M,et al.Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer:a case-control study.societe francaise de senologie et de pathologie mammaire study group[J].Int J Cancer,1997,72(5):720-727.
- [4] Halaska M J,Pentheroudakis G,Strnad P,et al.Presentation,management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer;a matched controlled study[J].Breast J,2009,15(5):461-467.
- [5] Gupta P B,Kuperwasser C.Contributions of estrogen to ER-negative breast tumor growth[J].J Steroid Biochem Mol Biol,2006,102(1-5):71-78.
- [6] Curran E M,Judy B M,Duru N A,et al.Estrogenic regulation of host immunity against an estrogen receptor-negative human breast cancer[J].Clin Cancer Res,2006,12(19):5641-5647.
- [7] Michel R M,Aguilar J L,Arrieta O.Human chorionic gonadotropin as an angiogenic factor in breast cancer during pregnancy[J].Med Hypotheses,2007,68(5):1035-1040.
- [8] Yager J D,Davidson N E.Estrogen carcinogenesis in breast cancer[J].N Engl J Med,2006,354(3):270-282.
- [9] Lukanova A,Toniolo P,Zeleniuch-Jacquotte A,et al.Insulin-like growth factor I in pregnancy and maternal risk of breast cancer[J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2006,15(12):2489-2493.
- [10] Burtrum D,Zhu Z,Lu D,et al.A fully human monoclonal antibody to the insulin-like growth factor I receptor blocks ligand-dependent signaling and inhibits human tumor growth in vivo[J].Cancer Res,2003,63(24):8912-8921.
- [11] Polyak K.Pregnancy and breast cancer:the other side of the coin[J].Cancer Cell,2006,9(3):151-153.
- [12] Doll D C,Ringenberg Q S,Yarbro J W.Antineoplastic agents and pregnancy[J].Semin Oncol,1989,16(5):337-346.
- [13] 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.
- [14] King R M,Welch J S,Martin J K Jr,et al.Carcinoma of the breast associated with pregnancy[J].Surg Gynecol Obstet,1985,160(3):228-232.
- [15] Zemlickis D,Lishner M,Degendorfer P,et al.Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy[J].Am J Obstet Gynecol,1992,166(3):781-787.

(责任编辑:唐秋菊)