

· 国外医学报道 ·

激素疗法与乳腺癌

Franke 等最近在 2007 年第 2 期《欧洲产科、妇科和生殖学杂志》上发表了题为“Breast cancer and climacteric complaints: weighing up risks of hormone therapy against quality of life”的文章。作者在阐述激素与乳腺癌发病风险后,进一步分析了激素治疗对于出现严重更年期症状的乳腺癌患者和有乳腺癌家族史患者可能带来的风险,最后为这些更年期综合征患者提出了治疗方式选择建议。

1 背景资料

有严重更年期症状的乳腺癌患者进行激素治疗时要非常谨慎。对乳腺癌或者有乳腺癌家族史的女性患者进行治疗时,首先应该考虑植物雌激素、选择性 5 羟色胺再吸收抑制剂和可乐定等激素替代药物。荷兰每年的乳腺癌患者达 12 000 例,其中遗传因素约占 5% ~ 10%,也就是说约有 1000 例是遗传性乳腺癌患者。此类乳腺癌患者中绝经后的女性并不多,而散发性乳腺癌患者多数是绝经后女性。如果有一半的乳腺癌患者同时也出现严重的更年期症状,那么就约有 5000 例患者可能需接受激素治疗。激素疗法可有效缓解绝经期症状,但同时也带来了一定的风险。一个令医师和患者都困惑、苦恼的风险便是它可能增加患者罹患乳腺癌的风险。尽管已经发布了大量研究,但是尚不能向处于绝经后早期的女性提出循证医学建议,因为并没有与这组患者相关的随机研究。因此对出现绝经期症状的健康女性进行激素治疗应当谨慎。2005 年荷兰妇科和产科联合会起草了更年期和绝经后综合征激素治疗的临床指南,指出小剂量激素疗法是生活质量已受绝经期症状影响的绝经后健康女性的首选治疗方式,但是治疗时间必须在 5 年以内。

2 雌激素和乳腺癌发生风险

生殖因素和激素因素是乳腺癌发病的重要风险因素。一项前瞻性研究在进行 5 年观察后显示,在绝经后女性中,血清雌激素浓度较高者罹患乳腺癌的风险明显较浓度较低者增大,提示血循环中雌激素的高浓度和肿瘤发生、发展

存在因果关系。四分之三的乳腺癌患者 ER 都是阳性,内源性雌激素在调节这些 ER 阳性肿瘤的生长中有重要作用。

乳房 X 线照片显示乳腺组织越来越多的暴露于内源性和外源性性激素。未行激素治疗但乳房摄影却呈高密度的患者发生乳腺癌的危险是低密度患者的 4~6 倍。同时激素治疗可使乳房摄影密度增高,这就增加了乳腺癌早期诊断的难度。联合激素疗法对乳房摄影密度的影响比单一雌激素疗法要大得多。停用 2~3 周激素治疗后,乳房摄影密度可降低到治疗前水平。

3 家族史

强阳性乳腺癌家族史和(或)BRCA1 或 BRCA2 基因突变是乳腺癌(和卵巢癌)的重要发病因素。绝经前行预防性双侧输卵管卵巢切除术(pBSO),可使这组人群罹患乳腺癌的几率大约减少一半,而卵巢癌的发生几率减少得更多。虽然这种腔镜手术相对比较简单,但同时却可导致体内雌激素严重缺乏。一个模拟模型研究显示:如果 pBSO 术后激素疗法持续时间不足 5 年或者最多使用到 50 岁,那么该疗法并不缩短这组人群的生存期。最近的一项研究在对 pBSO 患者进行 3.6 年的术后随访后报道:激素疗法并不增加患者罹患乳腺癌的风险。尽管上述报道对应用激素疗法具有鼓励性,但是一般来讲,医师在开口服雌激素、孕激素处方时必须谨慎,首先应该考虑使用非激素的替代药物或者局部使用雌激素(如阴道内雌三醇)和孕激素(如宫内孕激素)。此外,还要严格掌握替勃龙的临床适应证。

4 乳腺癌

目前乳腺癌的治疗方式虽然有效,但也带来了严重的副反应。相当大比例的乳腺癌患者在接受他莫昔芬、芳香化酶抑制剂、化疗以及抑制卵巢功能或卵巢切除等辅助治疗后出现雌激素缺乏,这导致她们出现严重的更年期症状或其他不适症状。予以乳腺癌患者含雌激素在内的替代治疗自然会受到强烈反对,但长期辅助治疗(持续数年)带来的副作用确实严重影响了某些女性患者的生活。研究显示,20%~40%的受过良好教育且有乳腺癌病史的女性患者确实希望使用激素疗法缓解绝经期症状。虽然有关乳腺癌患者进行激素疗法利弊的数据很有限,但一项 Meta 分析在对 11 项观察研究分析后显示:激素疗法并不增加乳腺癌患者复发的风险(很明显这些研究中的患者都是经过仔

细挑选的)。虽然还需前瞻性随机试验来证实,但对有乳腺癌病史的女性患者而言,激素疗法很有可能增加乳腺癌单处复发(或对侧发生单个原发肿瘤)的风险。一项对乳腺癌女性患者进行的前瞻、对照、非盲法研究(HABITS 试验)于2004年提前中止,原因是患者不能接受激素疗法带来的高复发风险(相对危险度为3.29,95%可信区间为1.48~7.35);即使斯德哥尔摩研究证明激素疗法并不增加复发风险,但同样也已经停止。

Liberate 研究是唯一一项仍在进行的双盲安慰剂随机对照研究。世界范围内共有3148例有乳腺癌病史的女性患者纳入该研究。她们被给予替勃龙或者安慰剂缓解绝经期症状。尽管目前尚未取得长期的数据,该研究的主要目的是为了证明替勃龙在消除严重症状的同时并不增加罹患乳腺癌的风险。在一项研究中,在辅助应用他莫西芬的同时进行替勃龙反加疗法受到受试者的广泛欢迎并可有效缓解绝经期症状。

5 医学建议

虽然由于缺乏可信研究尚不能提出循证医学建议,但考虑到绝经期症状严重影响了患者的生活质量,Franke等在综合考虑多种治疗方式后提出了治疗方式的选择建议(适用于行pBSO且有BRCA突变的46岁以下健康女性和已经或正在进行辅助治疗的乳腺癌患者)。首先给予患者有关体重、饮酒、吸烟、锻炼和饮食等方面的生活建议。其次考虑给予患者植物雌激素、可乐定和选择性5羟色胺再吸收抑制剂等非激素药物。最后考虑给予患者最多5年的激素治疗(子宫切除者:雌激素或者替勃龙;子宫完好者:宫内雌激素和孕激素,替勃龙或者是联合雌激素、孕激素)。如果治疗导致乳腺癌发病风险的增加超过对生活质量的改善,那么不应该进行或应该中止该项治疗。以上治疗方式应在告知患者后,由患者自行做出选择。

(齐晓伟 摘编 范林军 审校)

(收稿日期:2008-01-25)

(本文编辑:张毅)