

乳腺癌的筛查与早期诊断专题

• 专家论坛 •

降低乳腺癌患病风险:解读 2010 年 NCCN 《Breast Cancer Risk Reduction》

耿翠芝

2010 年 NCCN 肿瘤学临床实践指南中《降低乳腺癌患病风险》(下面简称《指南》)已经公布。与往年相比,有些推荐内容有所更新,并且专家共识更加具体和重视循证医学的证据。

1 部分推荐内容更新

(1) BRISK-1 和 BRISK-2 组成了《指南》的新内容。在这一章中,专家组增加了家族性风险评估,以便与 NCCN 的遗传(或)家族性高风险评估保持一致。

(2) BRISK-3 的内容已经被重新格式化。本版已将以前脚注的信息充实到内容的主体中,从而增加了有关风险的内容。

(3) 专家组对 BRISK-5 脚注 m 的内容进行了修改,认为:通常在下列情况需考虑乳房切除术以降低患病风险,即乳腺癌易感基因(BRCA)1/2 阳性、严重基因损伤、家族遗传史或可疑小叶原位癌。考虑切除乳房以降低患病风险的妇女进行包括遗传学、心理学等多学科的咨询也很有价值。

在风险降低方面,《指南》增加了两个新的脚注。脚注 o:曾经尚未接受过胸部放射治疗的妇女应用药物降低风险的资料。脚注 p:不推荐 CYP2D6 基因型的检测结果作为妇女应用他莫昔芬的标准。

(4) BRISK-7 中,在预期选择性手术时,专家组删除了择期手术前停止使用他莫昔芬和雷洛昔芬 2~4 周的共识。

(5) BRISK-A 在风险和获益评估中,增加了健康的生活方式,即:限制酒精摄入,每天不超过 1 杯。

2 乳腺癌的风险(或)获益评估

《指南》强调,乳腺癌的风险(或)获益评估讨论应包括:

(1)为乳腺癌患病高风险的妇女,包括有家族遗传史和年轻的乳腺癌或卵巢癌患者提供咨询;应用他莫昔芬和雷洛昔芬应注意其禁忌证,如深静脉血栓

形成、肺栓塞、脑卒中、短暂脑缺血、孕期或未采取避孕措施而导致可能怀孕者,或血液呈高凝状态者,还应注意上述两种药物与年龄相关的常见和严重的不良反应。

(2)关于预防性手术的问题,《指南》指出,预防性乳房切除术的参考适应证为 BRCA1/2 基因携带者,易发生基因损伤、家族遗传史或可疑小叶原位癌者;手术包括乳房切除和再造,心理咨询也很重要,有时,可以考虑施行双侧卵巢、输卵管切除以降低患病风险。

(3)鼓励妇女参加筛查、危险评估或其他降低患病风险的干预性临床研究。

(4)提倡健康的生活方式,避免激素替代治疗,控制饮酒量,每日不超过 1 杯,加强锻炼并控制体质量。

关于他莫昔芬和雷洛昔芬在降低乳腺癌患病风险方面的作用,专家认为:对绝经前妇女来说,他莫昔芬减低乳腺癌的患病风险仅限于年龄 ≥ 35 岁且在 Gail 模型中乳腺癌发生的危险 ≥ 1.7 的女性,每日应用他莫昔芬 20 mg,连续 5 年可以减少 49%的发病风险;如果患有非典型增生,可以降低 86%的风险。除了临床实验,不推荐绝经前妇女应用雷洛昔芬降低乳腺癌患病风险。而对于绝经后的妇女,有限的数据证实:BRCA1/2 基因突变或曾有胸前放射治疗史的妇女应用他莫昔芬或雷洛昔芬可降低乳腺癌的患病风险。对于绝经后高风险的妇女,其用药风险(或)获益率受年龄、子宫是否切除或患病等影响。除了临床研究,应用芳香化酶抑制剂或其他因素降低乳腺癌发病风险是不合适的。

3 关于乳腺癌患病风险的讨论

3.1 风险评估

乳腺癌发展的危险因素有以下几类:与人口统计数据相关的因素(年龄、种族等),生育史(初潮年龄、产次、初产年龄、绝经年龄),家族因素[家族史、已知或怀疑有与乳腺癌风险相关的 BRCA1/2、P53、PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)或其他基因突变],环境因素(30 岁前接受胸部照射、霍奇金病的治疗、激素替代疗法、酗酒损害),其他因素(乳腺活检次数、不典型增生或小叶原位癌、乳腺密度、体表肿块标志)。

评估女性个体乳腺癌风险非常困难,除去性别、年龄增长因素外,大多数乳腺癌的发生并不能归因于各种危险因素。有效降低乳腺癌的发生非常困难,因为现存的危险因素很少能得到修正,而一些潜在的可修正性因素又受到社会因素的影响(例如初产年龄),超出了乳腺癌所涉及的范围。然而,已经证实有效降低乳腺癌风险的策略有他莫昔芬、雷洛昔芬和外科手术。然而,由于减低风险中的外科手段(例如为降低乳腺癌风险而实施的双侧乳腺切除术)可

能会对女性造成心理和社会性影响,而其他如他莫昔芬和雷洛昔芬等非手术措施可能会有不良反应,因此,专家组认为,由于不同干涉手段导致的潜在发病率不同,降低乳腺癌风险的干涉手段必须平衡已有的优势。

3.2 干预手段

《指南》指出,降低乳腺癌患病风险的干预手段包括手术和药物治疗。

3.2.1 双侧乳房切除术:BRCA1/2 突变基因携带者一生中患乳腺癌的风险约为 56%~84%。随访中位年限为 13~14 年的回顾性分析表明:为降低风险而行双侧乳房切除术(risk reduction bilateral mastectomy, RRM)可使中、高危女性及已知的 BRCA1/2 突变基因携带者患乳腺癌的风险至少降低 90%。短期随访的小规模前瞻性研究结果也支持 RRM 有效降低了 BRCA1/2 突变基因携带者乳腺癌发病率。专家组支持那些经过仔细筛选的乳腺癌高危女性(如 BRCA1/2、P53、PTEN 基因突变携带者,或有小叶原位癌病史者)的 RRM 要求。尽管专家组一致认为 RRM 可以作为有小叶原位癌病史而无其他危险因素女性的一种选择,但并不向绝大多数这类女性推荐这种措施。

3.2.2 双侧输卵管-卵巢切除术:BRCA1/2 突变基因携带者患乳腺癌和卵巢癌(包括输卵管癌)的风险正逐步增加。尽管 BRCA1/2 突变基因携带者患卵巢癌的风险低于乳腺癌,由于晚期卵巢癌缺乏有效的早期测手段以及预后不良,这两点都支持已生育妇女进行预防性双侧输卵管-卵巢切除术(risk reduction bilateral salpingo-oophorectomy, RRSO)。一系列研究已经证明 RRSO 能有效降低 BRCA1/2 突变基因携带者患卵巢癌的风险。例如,包括 10 项针对 BRCA1/2 突变基因携带者研究的荟萃分析结果表明,接受了 RRSO 的 BRCA1/2 突变基因携带者患卵巢癌或输卵管癌的风险降低了 80%。专家组推荐只有已知或高度怀疑为 BRCA1/2 突变基因携带者的女性才可行 RRSO。在手术过程中应进行腹膜冲洗,并对卵巢和输卵管进行病理检查。联合行子宫切除术是否有更好的效果目前还无定论。接受 RRSO 的女性仍需进行持续的规范健康监测。

3.2.3 风险减低试剂:风险减低试剂,换言之就是他莫昔芬和雷洛昔芬,只推荐给年龄 ≥ 35 岁的女性。

专家组推荐使用他莫昔芬(每日 20 mg)的对象包括:为降低乳腺癌发病风险,年龄 ≥ 35 岁绝经前、后的健康女性(根据修订后 Gail 模式估计其 5 年内发生乳腺癌的概率 $\geq 1.7\%$),或曾患过小叶原位癌的女性。专家组一致认为绝经前的高危女性使用他莫昔芬是有益的(1 类),但绝经后的女性使用他莫昔芬的效果受年龄、有无子宫等因素的影响(2 类)。早期研究表明,对于绝经后的女性,减少他莫昔芬剂量比缩短用药周期更能降低患乳腺癌的风险。但这一结果必须

经过Ⅲ期临床试验才能证实。因为关于 BRCA1/2 突变基因携带者使用他莫昔芬效果如何的资料较少,曾在早期接受过胸部照射后又使用他莫昔芬的这类患者应归为 2A 类。35 岁以下女性使用他莫昔芬以降低患乳腺癌风险的效果目前还未可知。他莫昔芬的有效性和安全性是否会因种族不同而有差异,这方面的资料还很缺乏。

雷洛昔芬是第二代选择性雌激素受体调节剂。它与他莫昔芬的化学结构不同,但有相似的抗雌激素的作用,而且其对子宫内膜的刺激作用小于他莫昔芬。许多临床试验对雷洛昔芬降低乳腺癌风险的作用都进行了研究。2007 年,美国 FDA 扩大了雷洛昔芬的适应证,以降低伴有骨质疏松的绝经后女性侵袭性乳腺癌的发生风险。专家认为,对于根据改良后的 Gail 模型判定的乳腺癌,5 年发病率大于 1.7%,或者对小叶原位癌(1 级)、年龄>35 岁的绝经后妇女而言,可以选择雷洛昔芬来降低乳腺癌的发病率。专家们一致认为,除非是临床试验,雷洛昔芬用于降低绝经后妇女的乳腺癌发病率是不适合的。雷洛昔芬用于年龄<35 岁妇女,降低乳腺癌风险的功效现在还不清楚。目前还没有充足的数据显示,雷洛昔芬作为降低乳腺癌发病率的因素其安全性和风险性对种族和人种的影响。

除非是进行临床实验,在健康妇女中使用芳香化酶抑制剂来降低乳腺癌的发病风险是不合适的。

3.3 健康咨询

3.3.1 酗酒:许多研究表明酗酒(平均每日 1~2 次)会增加 30%~50%的乳腺癌患病风险。近期对 51 847 名绝经后妇女的研究表明,酗酒会增加雌激素受体阳性乳腺癌发生的可能性。然而,对于减少饮酒是否能降低乳腺癌患病风险并没有更多的研究。

3.3.2 锻炼:锻炼的程度与降低乳腺癌风险存在一定联系。例如,有学者对 90 509 名年龄在 40~65 岁之间的女性进行分组研究,结果显示,每周力量锻炼超过 5 h 的女性与不参与锻炼的女性相对危险度是 0.62(95%可信区间:0.49~0.78)。这一结果同样也得到了另一项研究的支持,研究根据种族(1605 黑人和 2933 白人)情况将 4538 名女性分为乳腺癌组及对照组,结果显示,无论哪个种族,锻炼时间超过平均锻炼时间的女性患乳腺癌的风险降低了 20%。此外,一项有 45 631 名妇女参加的前瞻性研究表明,每周慢走或徒步旅行 ≥ 10 h 的女性患乳腺癌的风险明显降低。

3.3.3 饮食:美国女性健康促进会(the Women's Health Initiative, WHI)主持了一个由 48 835 名绝经后妇女组成的干预实验。该实验旨在检测低脂饮食(用脂肪作为热量供应占每日总热量供应的 20%以下,增加水果、蔬菜和谷物的摄入)对乳腺癌发生率的影响。该实验平均随访 8.1 年(相对危险度=

0.91, 95%可信区间:0.83~1.01), 统计学数据表明低脂饮食并没有降低妇女发生浸润性乳腺癌的风险。当然, 这项研究的结果受到被调查妇女依从性的影响。而且, 不同年龄组人群的特定饮食对乳腺癌发生风险有影响。例如, 以一定数量的人口为基础的研究结果显示, 食物成分对乳腺癌发生风险的影响在青春期和青少年人群之间影响更大。尽管如此, 摄入由非碳水化合物和不饱和脂肪酸组成的食物对于心血管系统是有益的。最近的研究表明, 来源于食物和阳光中的维生素 D 在限制乳腺癌的发生、发展中起积极的作用。虽然需要更多的证据来证明这一点, 但是已有证据显示长时间暴露于阳光之中 and 摄入高维生素 D 的青春女性, 这种保护作用最大。

3.3.4 体质量(或)身体质量指数(BMI):大量证据表明, 肥胖是绝经后妇女患乳腺癌的高风险因素。近期, 护士健康研究(nurses health study, NHS)分析了 87 143 名绝经后妇女体质量变化对乳腺癌患病风险的影响, 结果表明 18 岁以后体质量超过正常 25 kg 以上的女性患乳腺癌的风险高于体质量保持良好的女性(相对危险度=1.45, 95%可信区间:1.27~1.66)。尽管如此, 那些从未接受过激素替代治疗、绝经后体质量比正常低 10 kg 并始终保持这一体质量的女性患乳腺癌的风险降低(相对危险度=0.43, 95%可信区间:0.21~0.86)。有趣的是, 有证据表明绝经前肥胖女性比正常体质量女性患乳腺癌的风险低。对 1073 例 BRCA1/2 基因突变女性的研究显示, 年龄在 18~30 岁时、体质量比正常低于 10 磅以上的女性在 30~40 岁时患乳腺癌的风险降低。

4 总结

乳腺癌风险评估是判断高患病风险女性的一种方法。然而, 许多患病风险因素尚不明确。预防性应用他莫昔芬或雷洛昔芬 5 年、降低远期乳腺癌患病风险近 50%的研究结果, 为我们提供了一个应用药物干预降低乳腺癌患病风险的方法。然而, 应该把服用他莫昔芬和雷洛昔芬的风险率及有效率作为研究的一部分共同讨论, 因为其在降低女性乳腺癌风险的同时也可能会带来一定的不良反应。采取干预措施降低风险时应该密切监测其措施造成的不良反应。一些特殊情况, 如携带 BRCA1/2 突变基因的女性患乳腺癌风险很高, 可以采用预防性乳房切除术或输卵管、卵巢切除术以降低发病风险。然而, 选择手术降低患病风险的女性, 应该在术前进行多学科讨论, 以便更好的了解手术带来的益处与危险性, 选择合适的手术方式, 如双侧乳房切除术、各种乳房再造术等。总之, NCCN 关于降低乳腺癌患病风险的专家共识以大量有说服力的研究结果对乳腺癌的发病风险和降低风险措施进行了客观的评估, 可以作为专业人员的重要参考指南。

【关键词】 乳腺肿瘤;临床实践指南

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

(收稿日期:2010-07-26)

(本文编辑:张毅)

耿翠芝.降低乳腺癌患病风险:解读2010年NCCN《Breast Cancer Risk Reduction》[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(4):368-373.