

## · 国外医学报道 ·

## 乳腺癌预防性治疗专家共识

伦敦大学玛丽女王学院 Jack Cuzick 教授等乳腺癌专家在 2011 年 12 卷第 5 期《Lancet Oncology》上以“Preventive therapy for breast cancer: a consensus statement”为题名,正式发布了 2010 年瑞士 St·Gallen 乳腺癌大会上达成的乳腺癌预防性治疗专家共识。

乳腺癌的预防方法包括生活习惯养成、外科手术干预以及药物治疗等方面,而该共识主要侧重于乳腺癌的药物预防。考虑到“化学预防(chemoprevention)”可能使患者联想到“癌症”和“化学治疗”,故专家共识建议停止使用该词,取而代之为“预防性治疗(preventive therapy)”。预防性治疗既传递出预防疾病的目的,又体现出药物干预的实质。本文就该共识中乳腺癌预防性治疗的主要药物及研究、使用现状作简要介绍。

## 1 选择性雌激素受体调节剂(selective oestrogen-receptor modulator, SRRM)

### 1.1 他莫昔芬(tamoxifen, TAM)

综合分析 Royal Marsden、NSABP P-1、Italian 和 IBIS-1 4 项临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),结果显示与安慰剂组相比,TAM(20 mg, 1 次/日)可使 ER 阳性乳腺癌的发病率降低 43%,且服药结束后(6~10 年)TAM 仍可使 ER 阳性乳腺癌的发病率降低 38%,提示其保护效应的持续性。尽管如此,TAM 对 ER 阴性乳腺癌的发病率并无显著影响。基于其良好的疗效及明确的不良反应,TAM 被广泛应用于高危患者的乳腺癌预防性治疗,尤其是绝经前患者和发生不典型增生、小叶原位癌的患者。但长期服用 TAM 可导致子宫内膜增厚甚至子宫内膜癌,因此建议绝经后高危患者先行子宫切除术再接受 TAM 预防性治疗以取得绝对的预防性治疗获益;此外,为降低上述不良反应的发生率,目前正在对低剂量(5 mg, 1 次/日)TAM 疗法的效果和不良反应进行评估。

### 1.2 雷莫西芬(raloxifene, RAL)

综合分析 CORE 和 RUTH 两项临床 RCT,结果显示:与 TAM 比较,RAL 预防 ER 阳性乳腺癌发生的效果更好,但两者在预防 ER 阴性乳腺癌方面效果相

当。而一项名为 STAR 的临床 RCT 结果显示,服用 RAL 可使乳腺癌发病率降低约 23%,但降低程度低于 TAM。由于 RAL 不会增加子宫内膜癌发病风险且可降低静脉血栓形成率,因此专家组认为其可作为部分绝经后患者的乳腺癌预防药物。

### 1.3 其他 SRRM 药物

已有临床 RCT 对拉索昔芬(lasofexifene)和阿佐昔芬(arzoxifene)在乳腺癌预防中的作用进行研究,初步结果显示两者均具有较好的治疗效果和较小的不良反应,但最终获益及风险均需进一步观察。

## 2 芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)

综合分析有关 AI 的临床研究,发现 AI 组患者对侧乳腺癌的发生率较 TAM 组患者下降达 50%, AI 可使 ER 阳性乳腺癌的发生率降低 75%。据此,目前已有两项 RCT 正在对 AI 预防乳腺癌的效果进行研究(译者注:2011 年 364 卷 25 期《新英格兰医学杂志》上刊登 MAP. 3 试验结果显示:依西美坦可使浸润性乳腺癌的年发生率相对降低 65%,且没有严重毒性反应)。

## 3 新的乳腺癌预防药物

### 3.1 双磷酸盐(bisphosphonates)

双磷酸盐已在治疗乳腺癌骨转移及预防 AI 导致的骨质疏松等方面显示出良好的效果,而两项队列研究显示其可使乳腺癌发病率降低约 30%,提示其具有潜在的应用前景。但值得注意的是双磷酸盐可导致颌骨坏死等严重并发症。此外,专家建议目前正在进行的双磷酸盐 RCT 应提供患者对侧乳腺癌的发生率,以便对其预防乳腺癌发生的效果进行评价。

### 3.2 二甲双胍(metformin)

基础实验研究显示,二甲双胍可抑制乳腺癌细胞的生长及肿瘤的形成。临床回顾性研究显示,服用二甲双胍的糖尿病患者发生乳腺癌的概率低于服用其他降糖药物的患者,进一步提示二甲双胍在乳腺癌预防性治疗中的潜在重要作用。目前已有临床试验对二甲双胍在早期乳腺癌辅助治疗中的作用及具体方案进行研究。[译者注:一项名为“Clinical and biologic effects of metformin in early stage breast cancer”的临床试验(ClinicalTrials.gov 编号:NCT00897884)已结束入组,并在 2012 年 ASCO 会议上报告(摘要编号:1019),初步结果提示二甲双胍在乳腺癌患者中具有良好的耐受性,但报告未提及具体疗效]。

### 3.3 他汀类(statins)

一些观察性研究结果显示他汀类可降低乳腺癌发病风险,但 meta 分析结

果显示他汀类对乳腺癌的发病风险并无明显影响。因此,他汀类在乳腺癌预防中的作用仍需进一步研究。

### 3.4 阿司匹林(aspirin)及其他 COX-2 受体阻滞剂

流行病学研究显示,阿司匹林可使乳腺癌发病率降低 10%,而布洛芬(ibuprofen)可使乳腺癌发病率进一步降低。但上述结果均需进一步证实。

### 3.5 其他

一项名为 LIFT 的临床 RCT 试验显示,与安慰剂组相比,替勃龙(tibolone,一种人工合成的类固醇激素)可使绝经后患者的浸润性乳腺癌发病率降低 68%,但一项名为 Million Women 的观察性研究结果却显示其可增加罹患乳腺癌的风险。两个截然相反的结果可能与入组患者的年龄有关,但替勃龙能否用于乳腺癌预防尚需进一步研究。

综上所述,在众多的乳腺癌预防药物中目前仅有 TAM 和 RAL 被美国食品和药物管理局批准用于乳腺癌的预防性治疗。拉索昔芬和阿佐昔芬显示出优越的临床效果和较小的不良反应,风险-获益比可能更好,但尚需要进一步研究证实。AI 类药物在预防乳腺癌方面可能更为有效,但亦需临床研究进一步证实。双磷酸盐、二甲双胍、他汀类、阿司匹林及其他 COX-2 抑制剂、非甾体类抗炎药、替勃龙和视黄酸等新的乳腺癌预防药物显示出一定的疗效,但能否应用于乳腺癌的预防性治疗尚需进一步研究证实。

(齐晓伟 摘编 姜军 审校)

(收稿日期:2012-06-28)

(本文编辑:罗承丽)

齐晓伟,姜军. 乳腺癌预防性治疗专家共识[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2012,6(4):470-472.