

## · 讲座 ·

## 乳腺癌高危人群的化学预防

王恩庆 胡崇珠 马宁

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其防控形势非常严峻。据估计,美国 2014 年有 235 030 例新发浸润性乳腺癌,40 430 例女性死于乳腺癌<sup>[1]</sup>。在中国,乳腺癌居女性恶性肿瘤发病率的第 1 位、死亡原因的第 5 位,每年大约有 21 万女性患乳腺癌,约 5.5 万女性死于乳腺癌<sup>[2]</sup>。

## 1 乳腺癌高危人群化学预防的循证医学证据

近年来,临床试验证实服用药物可以预防乳腺癌的发生。荟萃分析表明,口服 5 年选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs),包括他莫昔芬、雷洛昔芬、arxofene、lasofixifene,可以减少女性乳腺癌发病风险 38%,并且其保护作用在治疗停止后至少还可以持续 5 年<sup>[3]</sup>。两项大型临床试验证实,服用 5 年第 3 代芳香化酶抑制剂依西美坦(MAP. 3 试验)、阿那曲唑(IBIS- II 试验)可以将绝经后乳腺癌高危女性的发病风险降低 50% 以上<sup>[4-5]</sup>。美国预防服务工作组(USPSTF)、ASCO、NCCN 等多个权威组织分别更新各自的乳腺癌预防指南或共识,推荐他莫昔芬、雷洛昔芬、依西美坦、阿那曲唑用于乳腺癌高危女性的化学预防,其中雷洛昔芬、依西美坦、阿那曲唑仅适用于绝经后女性<sup>[6-8]</sup>。

## 2 乳腺癌高危人群化学预防药物应用现状

美国为乳腺癌高发国家,FDA 分别于 1998 年和 2007 年批准他莫昔芬和雷洛昔芬用于乳腺癌高危女性化学预防<sup>[9]</sup>。Freedman 等<sup>[10]</sup>估计大约 15% (约 1000 万)的 35 ~ 79 岁美国女性为乳腺癌高危人群,符合接受他莫昔芬化学预防的标准,其中大约 240 万女性可以从他莫昔芬化学预防中绝对获益。他莫昔芬化学预防理论上应被乳腺癌高危人群广泛接受,但实际上美国女性接受他莫昔

芬化学预防的比例非常低。Waters 等<sup>[11]</sup>推算在 2000 年,大约 0.2% (120 737 例)未患乳腺癌的 40 ~ 79 岁美国女性在服用他莫昔芬预防乳腺癌,在 2005 年这一比例下降至 0.08% (51 575 例)。在 2010 年,未患乳腺癌的 35 ~ 79 岁美国女性中约 0.03% (20 598 例)在服用他莫昔芬预防乳腺癌,0.21% (96 890 例)在服用雷洛昔芬预防乳腺癌<sup>[9]</sup>。在意大利、德国等乳腺癌高发国家,乳腺癌高危女性对化学预防的接受率同样很低<sup>[12-13]</sup>。依西美坦、阿那曲唑在绝经后乳腺癌高危人群中的化学预防效果和安全性均优于 SERMs,应当更容易被患者接受,目前尚无两者在临床应用中的数据。

## 3 乳腺癌高危人群化学预防治疗开展困难的原因

如上所述,乳腺癌高发生率与化学预防低接受率之间的反差,反映了高危女性是否应接受化学预防这一临床决策过程的复杂性。是否接受化学预防属于偏好敏感性决策(preference-sensitive decision),不同于相对应的效果依据性决策(effectiveness-based decision)。效果依据性决策根据现有的临床证据可以明确判断出某项医学措施能否使患者获益,最佳选择非常清楚。意愿敏感性决策对于什么是最佳选择并不清楚,原因在于该项措施的获益-风险比过低或者取决于个体自身如何评判潜在的益处与风险<sup>[14]</sup>。优质的偏好敏感性决策是在被充分告知的前提下做出的与个体自身的价值观一致的决策。对于是否接受化学预防的优质决策(quality decisions),应当在就乳腺癌相关知识、乳腺癌实际风险(actual risk)与主观预期风险(perceived risk)、化学预防的获益与风险等内容进行充分告知、讨论后由患者最终做出<sup>[14]</sup>。

## 3.1 预防药物本身的局限性

首先,前述化学预防药物仅可降低受体阳性乳腺癌发生风险,平均每治疗 42 例(SERMs)、26 例(依西美坦)、36 例(阿那曲唑)女性可以各

自减少 1 例乳腺癌的发生<sup>[3-5]</sup>,其对受体阴性乳腺癌无预防作用。其次,随着早期诊断和综合治疗水平的进步,乳腺癌患者的预后有了显著改善,其中激素受体阳性患者尤其明显。在现有的化学预防试验中,与安慰剂相比,前述预防药物虽然可以降低受体阳性乳腺癌的发生率,但两组的乳腺癌特异性病死率和总病死率均未见差异,有学者据此质疑乳腺癌化学预防的实际临床价值<sup>[15]</sup>。此外,化学预防药物可能引起某些不良反应,如潮热、盗汗、阴道渗液、骨关节疼痛、肌肉疼痛等,影响患者生活质量,某些不良反应如深静脉栓塞、子宫内膜癌、严重骨质疏松症等甚至可以造成严重后果<sup>[6-8]</sup>,引起患者极大顾虑,也是患者拒绝化学预防治疗的主要原因。患者需要在未来不确定的获益和现实存在的、甚至可能非常严重的不良反应之间做出平衡和选择。Ropka 等<sup>[14]</sup>研究发现,仅有 4% 的符合化学预防治疗标准的乳腺癌高危女性在权衡利弊后愿意接受 SERMs 预防治疗。

### 3.2 预防治疗对象选择不够精确

化学预防治疗的对象是乳腺癌高危人群,但对于高危人群并无明确定义,一般理解为发病风险高于普通人群的人群。不同临床试验和指南界定高危人群尚无统一的标准。目前倾向于使用乳腺癌风险模型来帮助评估女性个体的乳腺癌风险,并已研发出多种模型,其中以 Gail 模型应用最为广泛。该模型经过多次改良已在普通人群水平得到验证,可以为 35 岁以上女性提供未来 5 年或终生乳腺癌绝对风险的预测值,一般认为 Gail 模型得分大于 1.66% 的个体属于高危人群<sup>[16]</sup>。该模型应用于人群的准确度较好,对于个体的准确度较差,尚不能精确判断某位女性个体是否一定会发生乳腺癌。1.66% 为美国 60 岁女性的平均乳腺癌发生风险<sup>[16]</sup>,以此作为高危人群的临界值可能过于宽泛。有研究提示乳腺癌实际风险(如 Gail 风险模型得分)与化学预防接受率之间似乎没有必然联系,个体的主观预期风险(主观预期乳腺癌易感性, perceived vulnerability to breast cancer)则与接受化学预防意向之间紧密相关,认为自己易患乳腺癌者更乐于接受预防治疗<sup>[14]</sup>。个体的主观预期风险一般明显高于实际风险,在经医师评估发现 Gail 评分远低于预期,往往精神上有放松的感觉,认为既往自己过高估计了风险,反而降低了接受预防治疗的意愿<sup>[14]</sup>。如何更加

精确地筛选出化学预防治疗对象仍有待研究。

### 3.3 初级医师(primary care physician)培训不足

医师的推荐是促使患者接受化学预防的最有力的影响因素。判断女性个体是否应接受化学预防,涉及乳腺癌风险评估、月经状况及有无合并症选择预防药物、不良反应处理、随访监测等多方面知识。目前乳腺癌化学预防知识普及、推广不足,非专科医师、初级医师等普遍缺乏相关培训,对乳腺癌风险评估以及化学预防药物的选择、不良反应监测处理等知识缺乏深入了解,在判断患者是否应接受化学预防时信心不足,不能为患者提供必要的帮助。尽管目前可以很方便地通过网络来获取、使用上述风险评估工具,但仅有少部分非专科医师在临床实践中主动利用现有的风险评估工具来筛选乳腺癌高危患者。一项调查研究发现,仅有 18% 的初级医师使用上述软件计算乳腺癌发生风险<sup>[17]</sup>,门诊时间限制和对风险评估缺乏自信是阻碍初级医师积极开展乳腺癌风险评估的主要原因<sup>[18]</sup>。此外,有研究发现与经过足够培训的医师相比,未经足够培训的医师很少为患者处方他莫昔芬等化学预防药物<sup>[19]</sup>。

### 3.4 缺乏有效的沟通交流模式

研究发现,缺乏足够的咨询时间、对降低风险信息了解不足、公众对 SERMs 风险的错误概念是造成低化学预防接受率的原因<sup>[20]</sup>。进行更加充分、有效的交流与沟通,在沟通过程中加入宣教或决策支持等干预措施,帮助患者了解更多的相关知识,可能有助于化学预防的开展。但荟萃分析的结果令人失望,宣教或决策支持等干预措施不但未能提高化学预防接受率,接受上述干预措施人群的化学预防接受率反而低于未接受干预人群,差别有统计学意义( $OR=0.21$ ,  $95\% CI:0.17 \sim 0.27$ ,  $P<0.001$ )<sup>[14]</sup>。患者对化学预防了解得越充分,其接受预防治疗的意愿越低。原因可能在于上述干预过程中除了向研究对象阐述化学预防的益处,还必然会与其讨论化学预防药物的不良反应和风险,后者可能反而阻止了研究对象接受预防治疗。摸索新的、卓有成效的沟通交流模式应是今后的研究重点。

### 3.5 其他影响因素

除上述原因外,服药依从性、年龄、种族、受教育程度、收入水平等多种因素均可能影响高危女性化学预防的接受程度<sup>[14,21]</sup>。



#### 4 推动乳腺癌化学预防临床应用的措施

2010 年, Ropka 等<sup>[14]</sup>荟萃分析发现宣教或决策支持等干预措施不但未能提高化学预防接受率, 反而阻碍了患者接受预防治疗。在其后进行的以阅读材料、网络辅助工具等为干预措施的几项决策辅助干预研究中, 同样未能达到提高化学预防接受率的目的, 其预防治疗接受率仅为 0.5%~2%<sup>[13, 22-23]</sup>。目前看来, 类似的决策辅助措施对于提高乳腺癌高危人群化学预防接受率的作用有限。

多项研究表明, 在专业乳腺中心进行过咨询、讨论的患者化学预防接受率较高, 可达 11%~58%<sup>[24-26]</sup>, 由受过培训的、掌握丰富乳腺癌风险评估及预防治疗相关知识的专业医务人员负责乳腺癌高危人群的筛选、化学预防咨询等工作, 可能有助于提高化学预防接受率。

为了进一步推进乳腺癌化学预防的应用, ASCO 提出以下建议: 缩小女性个体的乳腺癌主观预期风险与实际风险之间的差距; 建立创新性的方式来就化学预防药物的益处、风险与患者进行有效的沟通交流; 提高现有的乳腺癌风险评估工具的分辨准确率; 鼓励初级医师在执业过程中为患者开展乳腺癌风险评估; 提高高危人群和医务人员对于化学预防药物潜在的健康益处和降低乳腺癌风险的认识; 明确其他的影响患者接受化学预防的障碍<sup>[7]</sup>。

是否接受化学预防最终取决于患者的个人意愿, 取决于其在获益-风险间如何平衡、取舍。在帮助患者决策过程中, 医务人员与患者进行有效的、负责任的沟通至关重要。因此, ASCO 提出了医务人员与患者进行沟通、讨论的要点, 包括: 评估并讨论个体的乳腺癌发生风险; 可供选择的降低乳腺癌发生风险的干预措施(包括非药物干预和药物干预); 特异性的化学预防药物对浸润性及非浸润性乳腺癌发生率的影响; 化学预防药物潜在的风险和不良反应; 化学预防药物的长期效果; 目前的化学预防试验结果没有足够的效力解释乳腺癌病死率差异, 发生率降低本身就是重要的临床终点; 便利性、费用和保险覆盖问题; 沟通交流的资料和信息来源(如各种网络资源); 随访计划<sup>[7]</sup>。遵循上述要点与患者进行充分的沟通交流, 有利于帮助患者做出合理的、个性化的选择, 促进化学预防的开展。

#### 5 中国乳腺癌化学预防开展现状

中国乳腺癌发病率在世界范围内属于中、低水平, 但其发病率呈持续上升趋势<sup>[2, 27]</sup>。中国女性乳腺癌的中位发病年龄为 48.7 岁<sup>[28]</sup>, 对家庭、社会造成的负担较老年患者更重。35~50 岁的乳腺癌高危人群恰好是他莫昔芬化学预防治疗获益-风险比最高的群体<sup>[21]</sup>。因此, 推动中国女性乳腺癌化学预防广泛开展有着更为重要的意义。但迄今未见关于中国女性乳腺癌高危人群化学预防的权威指南。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》(2013 版) 仅定义了乳腺癌高危人群及其筛查策略, 未涉及化学预防相关内容<sup>[29]</sup>。曾有学者在部分中国女性人群中验证 Gail 模型预测乳腺癌发生风险的效能, 认为该模型适用于中国女性乳腺癌发生风险预测<sup>[30]</sup>, 还尝试将 Gail 模型用于社区人群乳腺癌筛查, 认为有一定的参考价值<sup>[31]</sup>。但 Gail 模型在中国未得到广泛应用。目前已有研究者着手开发中国女性乳腺癌风险评估模型, 但是尚未见正式文献报道。国内关于高危人群应用他莫昔芬等药物开展化学预防治疗的报告较少。

#### 6 结语

尽管乳腺癌化学预防的价值已被多项临床试验证实, 但其临床应用非常有限。积极采取措施寻找新的高效、低毒并兼顾受体阴性乳腺癌的预防药物, 提高风险评估工具的辨别准确率, 摸索切实有效的沟通模式和干预措施, 加强非专科医师培训, 明确阻碍患者接受化学预防治疗的关键因素, 筛选出真正的高危人群接受治疗, 使预防治疗效果最大化, 有利于乳腺癌化学预防的广泛开展。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学预防; 降低风险行为

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

#### 参 考 文 献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.
- [2] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1):1-10.
- [3] Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data[J]. Lancet, 2013, 381(9880):1827-1834.
- [4] Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women[J]. N Engl

- J Med, 2011, 364(25):2381-2391.
- [5] Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2014, 383(9922):1041-1048.
- [6] Moyer VA, U. S. Preventive Services Task Force. Medications to decrease the risk for breast cancer in women: recommendations from the U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. Ann Intern Med, 2013, 159(10): 698-708.
- [7] Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(23):2942-2962.
- [8] National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer risk reduction (version 1. 2014). NCCN clinical practice guidelines in oncology[EB/OL]. [2015-01-20]. <http://www.nccn.org>.
- [9] Waters EA, McNeel TS, Stevens WM, et al. Use of tamoxifen and raloxifene for breast cancer chemoprevention in 2010[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(2):875-880.
- [10] Freedman AN, Graubard BI, Rao SR, et al. Estimates of the number of US women who could benefit from tamoxifen for breast cancer chemoprevention[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(7):526-532.
- [11] Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, et al. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U. S. women[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(2): 443-446.
- [12] Razzaboni E, Toss A, Cortesi L, et al. Acceptability and adherence in a chemoprevention trial among women at increased risk for breast cancer attending the Modena Familial Breast and Ovarian Cancer Center (Italy) [J]. Breast J, 2013, 19(1): 10-21.
- [13] Loehberg CR, Jud SM, Haeberle L, et al. Breast cancer risk assessment in a mammography screening program and participation in the IBIS-II chemoprevention trial [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 121(1):101-110.
- [14] Ropka ME, Keim J, Philbrick JT, et al. Patient decisions about breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(18):3090-3095.
- [15] Cameron DA. Breast cancer chemoprevention: little progress in practice? [J]. Lancet, 2014, 383(9922):1018-1020.
- [16] Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(18):1541-1548.
- [17] Guerra CE, Sherman M, Armstrong K. Diffusion of breast cancer risk assessment in primary care[J]. J Am Board Fam Med, 2009, 22(3):272-279.
- [18] Sabatino SA, McCarthy EP, Phillips RS, et al. Breast cancer risk assessment and management in primary care: provider attitudes, practices, and barriers [J]. Cancer Detect Prev, 2007, 31(5):375-383.
- [19] Kaplan CP, Haas JS, Pérez-Stable EJ, et al. Factors affecting breast cancer risk reduction practices among California physicians[J]. Prev Med, 2005, 41(1):7-15.
- [20] Ravdin PM. The lack, need, and opportunities for decision-making and informational tools to educate primary-care physicians and women about breast cancer chemoprevention[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2010, 3(6):686-688.
- [21] Reimers L, Crew KD. Tamoxifen vs raloxifene vs exemestane for chemoprevention[J]. Curr Breast Cancer Rep, 2012, 4(3): 207-215.
- [22] Owens WL, Gallagher TJ, Kincheloe MJ, et al. Implementation in a large health system of a program to identify women at high risk for breast cancer[J]. J Oncol Pract, 2011, 7(2):85-88.
- [23] Fagerlin A, Dillard AJ, Smith DM, et al. Women's interest in taking tamoxifen and raloxifene for breast cancer prevention: response to a tailored decision aid [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 127(3):681-688.
- [24] Bober SL, Hoke LA, Duda RB, et al. Decision-making about tamoxifen in women at high risk for breast cancer: clinical and psychological factors [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(24): 4951-4957.
- [25] Rondanina G, Puntoni M, Severi G, et al. Psychological and clinical factors implicated in decision making about a trial of low-dose tamoxifen in hormone replacement therapy users[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(9):1537-1543.
- [26] Tchou J, Hou N, Rademaker A, et al. Acceptance of tamoxifen chemoprevention by physicians and women at risk [J]. Cancer, 2004, 100(9):1800-1806.
- [27] 郑莹, 吴春晓, 张璐敏. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8):561-569.
- [28] Li J, Zhang BN, Fan JH, et al. A nation-wide multicenter 10-year (1999-2008) retrospective clinical epidemiological study of female breast cancer in China[J]. BMC Cancer, 2011, 11: 364.
- [29] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 637-684.
- [30] 李建梅, 王维, 李少英. Gail 乳腺癌风险评估模型应用初探 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(14):40-41.
- [31] 李建梅, 王维, 李少英. Gail 乳腺癌评估模型在乳腺癌社区预防的应用[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(3):414-417.

(收稿日期:2015-02-10)

(本文编辑:刘军兰)