

· 综述 ·

乳腺癌的风险评估与预防

林燕 孙强

【摘要】 乳腺癌的风险评估模型是建立在不同国家和学术组织的研究基础上的,所以适用的人群不同,侧重基因检测及流行病学资料也各有不同。随着对乳腺癌患病危险因素研究的深入,纳入更多相关因素如乳腺密度、单核苷酸多态性、激素水平、肿瘤标志物等,有可能提高现有模型的预测能力。现有的风险评估与预防方面的指南如美国预防服务工作组(USPSTF)、美国癌症学会(ACS)、美国国家综合癌症网络(NCCN)和国家健康和保健研究所(NICE),都是根据风险评估结果划分出高危人群和一般风险人群,所有人群都应该进行生活方式方面的预防,高危人群可以进行药物预防,非常高危者还可以考虑预防性乳房切除。

【关键词】 乳腺肿瘤; 风险调节; 流行病学; 预防卫生服务

【中图法分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

近 20 年来,乳腺癌的发病率在不断升高,但是总体病死率有不断下降趋势,这得益于乳腺癌的早期诊断和预防工作的开展,也得益于乳腺癌综合治疗的不断进步^[1-3]。关于乳腺癌患病风险的研究,从微观的基因诊断学和宏观的危险因素评估都有大量的数据和成果;从乳腺癌预防的角度,化学预防和生活方式的预防也已经写入多个国际指南中。本文就乳腺癌的风险评估与预防方法作一文献回顾与综述。

一、乳腺癌的风险评估

1. 乳腺癌危险因素研究现状

乳腺癌的各种风险模型都是建立在乳腺癌患病危险因素研究的基础上的。目前的危险因素研究大致可分为微观角度的基因研究和宏观角度的流行病学调查。从乳腺癌的易感基因研究而言,现阶段的研究表明 20% 的乳腺癌是有家族遗传性的,在这其中又有 20% 能够找到明确的基因胚系突变,其中被广为熟知并已应用于临床检测的是 BRCA1/2 基因^[4]。更多的相关基因或某些特殊亚型乳腺癌的相关基因及单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)也都在研究中,目前尚未纳入风险评估的模型^[5]。从宏观的流行病学角度寻找乳腺癌发病的危险因素,如年龄、肥胖、饮食、饮酒、抽烟、锻炼、家族史、初潮年龄、绝经年龄、初产年龄、哺乳、乳腺良性疾病史、避孕药应用、激素替代治疗等都是研究经常涉及的内容^[6-11]。1977 年,Engel 等^[12]提出生物-心理-社会医学模式取代生物医学模式,使心理事件与乳腺癌关系的假说愈加引起学者们的关注,进而从免疫系统抑制、内环境改变、激素水平变化等角度来阐释心理创伤与癌症发生的可能机制。

2. 乳腺癌风险评估模型

在乳腺癌危险因素研究的基础上,很多国家和医学组织

都在构建风险评估模型,旨在确定高危人群范围,以便采取更为积极的筛查或预防措施。在众多风险评估模型中,最被广为接受和采用的是 1989 年 Gail 等建立的 Gail 模型,其预测敏感度达到 94%^[13],但由于模型是基于高加索人群的流行病学资料而制定的,有地域性差异,在其他人群中的适用度还值得考量。此外,还有 BOADICEA 模型、BRCAPRO 模型、Rosner-colditz 模型、Claus 模型、Tyrer-Cuzick,以及韩国、日本、捷克等国家的多个模型,其中 Claus、BRCAPRO、Tyrer-Cuzick 三个模型相对应用较广^[14]。Claus 模型主要是用来评估遗传学乳腺癌的风险,BRCAPRO 模型则是评估携带 BRCA1/2 突变的女性一生中在各个年龄段罹患乳腺癌的风险,而 Tyrer-Cuzick 模型则整合了体质指数、家族史、乳腺疾病史及激素替代史等多个因素^[14]。

因为目前乳腺癌危险因素研究尚无定论,国外的风险评估模型分别来自各自国家的信息数据库资料,与中国女性特点是否符合未加验证,所以北京协和医院乳腺疾病诊疗中心开展了中国女性风险评估模型的相关研究,经过横断面分析和大规模病例对照回顾性研究,构建了适合中国女性的风险评估 PUMC 模型^[15]。

3. 乳腺癌风险评估的解读和应用

首先,风险评估模型是根据不同地区人群的流行病学资料回顾分析而得,其准确性和适用性因地区和人种差别而不同,如接受度很高的 Gail 模型对于东方女性的适用性如何有待商榷,而中国女性的 PUMC 风险模型的准确度依然在验证中。第二,根据风险模型得到的患病风险常常是划分很细的概率值,而预防策略不能如此细分,只能分成高危人群和普通风险人群。对于高危人群的划分,不同指南的标准也略有不同,如美国癌症学会(American Cancer Society, ACS)将高危人群界定为自身或一级亲属有 BRCA 基因的突变,生存期内患乳腺癌风险大于 20%,幼年接受过胸部放射治疗;英国健康和保健研究所(National Institute of Health and Care Excellence, NICE)指南界定高危人群为生存期内患乳腺癌风险大于 17%^[16]。第三,对于经风险评估为高危的人群,应加

强筛查和给予预防措施,对于风险更高者可以考虑行乳腺的预防性切除。因为风险评估适用性因地域和人种而不同,所以衍伸的预防措施差异也较大。药物预防往往需要 5 年,药物的不良反应问题使得服药依从性不足,预防性手术切除则更需谨慎,于是,加强筛查对于高危人群显得尤为重要。

4. 乳腺癌风险评估模型的发展方向

现有的乳腺癌风险评估模型只能从概率学角度估算,也就是说高风险女性未必患癌,低风险女性也有可能患癌。如何让模型尽可能精确预测则成为模型发展的未来方向,现有的研究通过加入各种患病相关因子来提高其准确度,希望最终能够更准确预测个体的患病风险。

目前公认与乳腺癌患病相关又尚未纳入模型的因素包括:乳腺密度、单核苷酸多态性、激素水平、肿瘤标记物等。关于乳腺密度与患癌风险的研究众多^[17-18], McCormack 等^[19]的荟萃分析显示乳腺密度在 70% 以上者其患癌风险是乳腺密度 5% 以下者的 4.64 倍。所以,一些研究已经将乳腺密度加入到现有的风险评估模型中,以增加模型的敏感度和特异度^[20-23]。但是,也有学者认为乳腺密度本身作为单一的因素能达到和那些模型等效的预测效能,甚至超过将乳腺密度加入模型带来的提升效能^[24-25]。SNP 的研究成果也被加入到现有的风险模型中,加入后显著提高了原有模型的预测效能^[26]。Brentnall 等^[27]将 67 个 SNP 加入到 Tyrer-Cuzick 风险模型中,使得风险值居于 0.8 ~ 1.2 倍的模糊人群显著减少,而处于明确高风险(>3.1 倍)或者明确低风险(<0.4 倍)的人群数显著增加,也就是预测更有价值。同时,基因片段的加入使得未来预测特定亚型乳腺癌成为可能^[28-29]。性激素水平的变化与乳腺癌发生之间的关系已得到公认,但如何将激素水平检测纳入风险模型则是目前尚未解决的问题^[30]。此外,各种在研究中的分子水平的危险因子虽然尚未成熟应用于现有模型中,但其前景是值得期待的,尤其在倡导精准医疗理念的现阶段。

二、乳腺癌的预防

乳腺癌的预防一般来说是三阶梯式的:针对所有女性都可以采取生活方式的调节来预防,针对高危女性可以考虑采取药物预防,对于风险非常高的女性还可以考虑预防性乳房切除手术。

1. 生活方式预防

在乳腺癌的危险因素中,有些是不能改变的,如年龄和家族史;有些是可以部分改善的,比如生育年龄和哺乳,但能否适龄婚育以及能否全母乳喂养受较多因素影响;而能够完全主观控制的因素唯有生活方式的调节,主要涉及体重控制、饮食结构、体育锻炼、酒精摄入等方面。

(1) 体重控制

超重与乳腺癌发生之间的关系已经被众多研究所证实,无论在绝经前人群还是绝经后人群^[4,31]。Renehan 等^[31]的 meta 分析发现,体质指数每升高 5 个单位,患乳腺癌的风险就会增加 12%。反之,在绝经前和绝经后人群中也都发现了控制或者减少体质量就能明显降低乳腺癌的患病风险。Iowa 女性健康研究项目发现相对于那些不断增重的人群来

说,体质量降低 5% 能够降低约 25% 的乳腺癌患病风险^[32]。

(2) 饮食结构

食物中什么样的成分可以降低乳腺癌发生曾经是一个备受关注的问题,通常认为饱和脂肪酸可能与乳腺癌相关,而果蔬类食物可能降低发病率。但来自于美国妇女健康组织(Women's Health Initiative, WHI)的一项随机研究发现上述的观点并未得到数据上的证实^[33-34]。现有证据表明,单一的食物组份并不能降低发病率,保持健康的饮食结构才与降低患病率明确相关^[35-36]。健康的饮食结构是指饮食多样,配比合理,而并非排斥肉类或油脂类食物,也不是一定以蔬菜、水果为主的食物结构。加拿大的一项研究纳入了 49 613 名女性,历经 16 年的随访,遵循 ACS 的健康饮食指南的女性较之没有遵循者,乳腺癌风险降低了 31%^[37]。在 WHI 的另一项随访 12.6 年的研究中纳入了 65 838 名绝经后女性,同样表明遵循 ACS 生活指南(饮食和锻炼)可以降低 22% 的患癌风险^[38]。

(3) 体育锻炼

研究证实通过体育锻炼可以降低乳腺癌的患病风险。Lynch 等^[39]发表的一篇综述中就纳入了 73 项体育锻炼与乳腺癌患病的相关性研究,证实了每周保持中等及以上强度的体育锻炼者较之不锻炼的人群其发病率降低约 25%。尽管指南建议的运动强度是每周 150 min 的中等量运动或者 75 min 的高强度运动,但何为最佳运动强度和运动时间仍然没有定论,需要依个体情况而定,同时也需要更多的研究数据。

(4) 酒精摄入

饮酒与乳腺癌发病率和病死率的相关性似乎没有太多争议^[40]。但近期 Ferrari 等^[41]完成的 meta 分析纳入了 10 个欧洲国家的 23 个医疗中心的共 380 395 名女性,随访 12.6 年,发现酗酒者的癌症相关性死亡风险升高,但适量饮酒(0.1 ~ 5.0 g/d)的女性比从不饮酒的女性表现出更好的癌症相关性生存(cancer-related survival)。

2. 药物预防

乳腺癌药物预防研究已经进行了很多年,比较著名的有美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP) P-1 试验是于 1992 年开始入组的一项大规模前瞻性随机研究,招募了 13 388 名有乳腺癌高危因素但未患乳腺癌的妇女,随机分为安慰剂组和他莫昔芬组,研究持续 5 年,共有 368 例浸润性和非浸润性乳腺癌发生,其中安慰剂组 244 例,他莫昔芬组 124 例。用药组危险性下降了 49% ($P < 0.001$);非浸润性乳腺癌的总风险在用药组下降了 50% ($P < 0.002$)^[42]。他莫昔芬使 ER 阳性肿瘤的发生率下降了 69%,但是没有降低 ER 阴性肿瘤的发生率。

雷洛昔芬多重预后评价临床研究(Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation, MORE)的主要目标是确定其对绝经后骨质疏松的预防作用,持续治疗 3 年^[43]。研究发现,雷洛昔芬组患者浸润性乳腺癌的危险性比安慰剂组低 76%,而 ER 阳性肿瘤的发病率下降了 90%,由此进行了有关他莫昔芬

和雷洛昔芬比较的临床研究,即 NSABP 的 STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) 研究。该研究于 1999 年 7 月开始,共有 184 460 名妇女进入 Gail 模型的风险评估,最终 19 747 名高危妇女进入随机分组,进入他莫西芬和雷洛昔芬治疗组分别为 9 872 名和 9 875 名,结果两组浸润性乳腺癌发病率相近($RR=1.02$; 95% $CI:0.82 \sim 1.28$); 两组骨质疏松致骨折发病率也相近,但子宫内膜癌发病率他莫西芬组稍高($RR=0.62$; 95% $CI:0.35 \sim 1.08$), 发生血栓、白内障的风险他莫昔芬组也略高于雷洛昔芬组,由此奠定了雷洛昔芬在乳腺癌化学预防中的地位^[43]。

此外,芳香化酶抑制剂对乳腺癌的预防作用也已经得到初步肯定。如 2004 年开始的 MAP 3 研究比较服用依西美坦 5 年和安慰剂 5 年对于乳腺癌高危人群的预防作用,入组 4 560 例高危女性,2011 年发布的研究结果显示,依西美坦降低浸润性乳腺发生风险 65%^[44]。由此依西美坦和他莫西芬、雷洛昔芬一起在 2013 年 7 月被 ASCO 列入了乳腺癌药物预防指南中。另一项研究是 2003 年 10 月启动的国际乳腺癌干预试验 II (IBIS II),拟探讨第三代芳香化酶抑制剂阿那曲唑针对健康人群的预防作用,入组 3 864 名有不同程度患癌风险的绝经后女性,与安慰剂相比,阿那曲唑使乳腺癌风险降低 53%^[45]。所以,2015 年 NCCN 乳腺癌预防指南中,阿那曲唑和依西美坦并列成为可以应用于绝经后高危女性的药物预防方法。

3. 预防性手术切除

对于乳腺癌风险非常高的女性,手术切除双侧乳房是一种可供选择的预防方法。但是,女性乳房既是一个腺体器官,又是女性的性征器官,预防性手术尽管能够最有效地降低风险,但同时带来的相应手术并发症和术后心理改变也是一个不容忽视的问题。由于目前对于此种预防方法的研究数据尚显不足^[45],高危女性在选择预防性手术之前,应和乳腺科医师、整形外科医师以及心理科医师深入探讨手术的必要性、手术范围以及是否即刻行整形再造的相关问题。

三、乳腺癌的预防指南

乳腺癌的预防指南在不同的国家和专业组织有不同的表述,但分类方法和预防措施是大致相同的,都是分为高危人群和一般风险人群,预防措施也主要是分为生活方式和药物预防两个方面。

有关药物预防的适应证和应用方法目前主要的指南有 4 个体系,分别是美国预防服务工作组(US Preventive Service Task Force, USPSTF)、ACS、NCCN 和 NICE,对于采用药物预防的时机界定略有不同。USPSTF 和 ACS 指南将 5 年患乳腺癌的绝对风险高于 1.66% 界定为高危人群,但建议风险增加至 3% 时采用药物预防;NICE 指南则将终生患乳腺癌的风险超过 17% 界定为高危,可以考虑采用药物预防;当患癌风险超过 30% 时推荐采用药物预防^[46]。

无论何种类型的指南都将生活方式的预防列为首先考虑的内容,无论是否高危人群,是否需要药物预防,生活方式方面的调节是所有女性应该首先做到的,然后才是风险评估和更有效的筛查和预防措施。

参 考 文 献

- [1] Eccles SA, Aboagye EO, Ali S, et al. Critical research gaps and translational priorities for the successful prevention and treatment of breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2013, 15(5):R92.
- [2] Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(9):1164-1187.
- [3] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States[J]. Cancer Res, 2014, 74(11):2913-2921.
- [4] Walsh MF, Nathanson KL, Couch FJ, et al. Genomic biomarkers for breast cancer risk[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 882:1-32.
- [5] Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, et al. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium[J]. J Med Genet, 2013, 50(6):360-367.
- [6] Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(3):186-194.
- [7] Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors[J]. Maturitas, 2008, 61(1-2):203-213.
- [8] van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk[J]. Am J Epidemiol, 2000, 152(6):514-527.
- [9] Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model[J]. Endocr Relat Cancer, 2007, 14(2):169-187.
- [10] Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer[J]. N Engl J Med, 2001, 344(4):276-285.
- [11] Lin Y, Wang C, Zhong Y, et al. Striking life events associated with primary breast cancer susceptibility in women: a meta-analysis study[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2013, 32(1):53.
- [12] Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine[J]. Science, 1977, 196(4286):129-136.
- [13] Seyednoori T, Pakseresh S, Roushan Z. Risk of developing breast cancer by utilizing Gail model[J]. Women Health, 2012, 52(4):391-402.
- [14] Quante AS, Whittemore AS, Shriver T, et al. Breast cancer risk assessment across the risk continuum: genetic and nongenetic risk factors contributing to differential model performance[J]. Breast Cancer Res, 2012, 14(6):R144.
- [15] 徐雅莉,孙强,单广良,等.中国女性乳腺癌发病相关危险因素:病例对照研究[J].协和医学杂志,2011,2(1):7-14.
- [16] Evans DG, Graham J, O'Connell S, et al. Familial breast cancer: summary of updated NICE guidance[J]. BMJ, 2013, 346:f3829.
- [17] Huo CW, Chew GL, Britt KL, et al. Mammographic density-a review on the current understanding of its association with breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 144(3):479-502.
- [18] Cummings SR, Tice JA, Bauer S, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk[J].

- J Natl Cancer Inst, 2009, 101(6):384-398.
- [19] McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(6):1159-1169.
- [20] Tice JA, Cummings SR, Ziv E, et al. Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population[J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 94(2):115-122.
- [21] Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(17):1204-1214.
- [22] Chen J, Pee D, Ayyagari R, et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(17):1215-1226.
- [23] Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, et al. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model[J]. Ann Intern Med, 2008, 148(5):337-347.
- [24] Vachon CM, Fowler EE, Tiffenberg G, et al. Comparison of percent density from raw and processed full-field digital mammography data [J]. Breast Cancer Res, 2013, 15(1):R1.
- [25] Keller BM, Chen J, Conant EF, et al. Breast density and parenchymal texture measures as potential risk factors for estrogen-receptor positive breast cancer[J]. Proc SPIE Int Soc Opt Eng, 2014, 9035:90351D.
- [26] Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk [J]. Nat Genet, 2013, 45(4):353-361.
- [27] Brentnall AR, Evans DG, Cuzick J. Distribution of breast cancer risk from SNPs and classical risk factors in women of routine screening age in the UK[J]. Br J Cancer, 2014, 110(3):827-828.
- [28] Purrington KS, Slettedahl S, Bolla MK, et al. Genetic variation in mitotic regulatory pathway genes is associated with breast tumor grade [J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(22):6034-6046.
- [29] Purrington KS, Slager S, Eccles D, et al. Genome-wide association study identifies 25 known breast cancer susceptibility loci as risk factors for triple-negative breast cancer [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(5):1012-1019.
- [30] Jones ME, Schoemaker MJ, Rae M, et al. Reproducibility of estradiol and testosterone levels in postmenopausal women over 5 years: results from the breakthrough generations study[J]. Am J Epidemiol, 2014, 179(9):1128-1133.
- [31] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. Lancet, 2008, 371(9612):569-578.
- [32] Harvie M, Howell A, Vierkant RA, et al. Association of gain and loss of weight before and after menopause with risk of postmenopausal breast cancer in the Iowa women's health study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(3):656-661.
- [33] Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial [J]. JAMA, 2006, 295(6):629-642.
- [34] Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial[J]. JAMA, 2007, 298:289-298.
- [35] Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(3):219-236.
- [36] Eliassen AH, Hendrickson SJ, Brinton LA, et al. Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(24):1905-1916.
- [37] Catchesburg C, Miller AB, Rohan TE. Adherence to cancer prevention guidelines and risk of breast cancer[J]. Int J Cancer, 2014, 135(10):2444-2252.
- [38] Thomson CA, McCullough ML, Wertheim BC, et al. Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the women's health initiative [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2014, 7(1):42-53.
- [39] Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention[J]. Recent Results Cancer Res, 2011, 186:13-42.
- [40] Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk [J]. JAMA, 2011, 306(17):1884-1890.
- [41] Ferrari P, Licaj I, Muller DC, et al. Lifetime alcohol use and overall and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) study[J]. BMJ Open, 2014, 4(7):e005245.
- [42] Beattie MS, Costantino JP, Cummings SR, et al. Endogenous sex hormones, breast cancer risk, and tamoxifen response: an ancillary study in the NSABP Breast Cancer Prevention Trial (P-1) [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(2):110-115.
- [43] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2010, 3(6):696-706.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] van Dijk S, van Rosmalen MS, Otten W, et al. Decision making regarding prophylactic mastectomy: stability of preferences and the impact of anticipated feelings of regret [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(14):2358-2363.

(收稿日期:2015-08-21)

(本文编辑:刘军兰)

林燕,孙强. 乳腺癌的风险评估与预防[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2016, 10(2):101-104.