

乳腺癌高危人群预防措施的研究进展

李利娟 张寰 梁晓峰 魏丽娟 李昉璇 综述 刘俊田 审校

摘要 乳腺癌已成为最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着女性的生命健康。针对乳腺癌高危人群,加强科普、筛查以及合理有效的预防措施,是乳腺癌防控的重要手段。目前,倡导良好的生活方式、合理预防性使用药物及手术切除是主要预防措施。虽预防性使用药物和手术切除效果较好,但因药物的不良反应、术后外观改变以及心理等负面因素的存在,不易被乳腺癌高危人群所接受。制定合理的预防措施已成为对乳腺癌高危人群预防的突破点,既可降低该人群乳腺癌的发病风险,又可减少不必要的医疗消耗,使患者受益,节约社会资源。本文将就乳腺癌高危人群预防措施的研究进展进行综述。

关键词 乳腺癌 高危人群 预防措施

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.01.404

Research progress on preventive measures for patients at high-risk for breast cancer

Lijuan Li, Huan Zhang, Xiaofeng Liang, Lijuan Wei, Fangxuan Li, Juntian Liu

Correspondence to: Juntian Liu; E-mail: ljt641024@163.com

Department of Cancer Prevention Center, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Tianjin 300060, China

Abstract As one of the most common malignant tumors, breast cancer seriously threatens women's lives and health. Strengthening science popularization, screening, and reasonable and effective preventive measures are important preventive measures for groups at high-risk for breast cancer. At present, the main preventive measures include advocating good lifestyle habits, reasonable preventive drugs, and surgical resection. Although the preventive effects of drugs and surgery are better, they are not easily accepted by those at high-risk for breast cancer due to adverse reactions such as drug toxicity, postoperative appearance changes, and psychological factors. The establishment of reasonable preventive measures has become a breakthrough point for the prevention of breast cancer in high-risk groups. This can not only reduce the risk of breast cancer in this group but also reduce unnecessary medical consumption. This can benefit patients and save social resources. This article will review the research progress on preventive measures for groups at high-risk for breast cancer.

Keywords: breast cancer, high-risk groups, preventive measures

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,携带 BRCA1/2 基因突变时发病率可高达 55%~60%。据统计美国近年来乳腺癌的发病率略有增加,但死亡率却在下降^[1],2019 年罹患乳腺癌患者为 271 270 例,死亡 42 260 例^[2]。在我国,乳腺癌已成为城市女性首位、农村女性第二位的恶性肿瘤^[3],不论城市还是农村,发病率均呈上升趋势,与人群长期暴露于乳腺癌危险因素可能密切相关^[4]。尽管我国城市及农村地区女性乳腺癌死亡率暂趋于平稳,但 5 年生存率仍仅为 73%^[5],而美国高达 89%^[6]。乳腺癌早发现、早诊断和早治疗,既能改善患者的预后和生存质量,又能减轻其经济负担,因此制定合理的预防措施以适应我国乳腺癌高危人群的发病特点十分必要。本文将对乳腺癌

高危人群预防措施的研究进展进行综述。

1 生活方式指导

1.1 保持体质量及适量运动

流行性病学研究显示,适当体育锻炼能降低多种肿瘤(如膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、肾癌等)的发病率和死亡率^[7],对于乳腺癌,中等至高等强度的运动可使发病风险降低 10%~25%^[8]。虽然具体运动形式及强度尚无规定,但明确合理运动的剂量-反应关系或保持体质量(体质量指数为 18.5~23.9 kg/m²)对制定癌症预防指南至关重要。年龄 18~64 岁的人群推荐每周坚持至少 150 min 中等强度运动(约 5 次/周、30 min/次)或 75 min 高强度有氧运动,力量性训练 2 次;年龄>65 岁的人群应尽量按照以上推荐锻

作者单位:天津医科大学肿瘤医院预防科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,乳腺癌防治教育部重点实验室(天津市 300060)

通信作者:刘俊田 ljt641024@163.com

炼,如合并使行动受限的慢性疾病,则根据医师指导适当调整运动时间和强度。

1.2 合理膳食及戒烟限酒

研究表明,不健康的饮食习惯(过多摄入包括红肉和加工肉类、含糖饮料和咸味零食、淀粉类食品和精制碳水化合物)可增加乳腺癌的发病风险^[9]。分析整个膳食谱发现,红肉、加工肉类、煎蛋、黄油、甜食和动物脂肪等可增加乳腺癌的发病风险,而绿色蔬菜、水果、鲜鱼和乳制品等则有保护作用^[10]。可见合理膳食,尤其注意添加新鲜蔬果,限制红肉摄入,对预防乳腺癌有不可忽视的作用。评价吸烟及饮酒与乳腺癌发病风险关系的研究发现,摄入大量酒精既可升高雌激素水平,又可增强细胞膜对致癌物的通透性,增加乳腺癌的发病风险^[9]。乳腺癌发病风险在

摄入酒精 35 ~ 44 g/d 后增加 32%^[11],即使少量(酒精量<15 g/d)或极少量(酒精量<7.5 g/d)摄入风险亦可增加^[12]。吸烟及饮酒可导致乳腺癌患者对侧乳腺的发病风险,尤其吸烟支数>10 支/天者^[13]。因此,建议戒烟限酒,即使少量饮酒也应避免长期摄入,成年男性酒精摄入量不超过 25 g/d,女性不超过 15 g/d。

1.3 母乳喂养

研究表明,母乳喂养可以减少 10% 妊娠期乳腺癌的发病风险^[14]。母乳喂养可降低致密性乳腺的发病风险,每增加 12 个月乳腺癌发病风险将降低 6%^[15]。有研究显示,母乳喂养对妇幼保健,预防乳腺癌、卵巢癌和糖尿病等非传染性疾病,促进婴幼儿智力发育以及减少超重和肥胖都有一定益处,若有条件推荐母乳喂养持续 2 年,保护作用更为明显^[16]。见表 1。

表 1 预防乳腺癌的生活方式指导

推荐建议	个人行为	公共健康体系
延迟月经初潮	父母支持户外娱乐活动	鼓励有规律的运动
鼓励哺乳	哺乳至少 18 个月	加强宣教
戒烟戒酒	限制烟草及酒精的摄入	宣教与监督
规范雌激素治疗,避免长期应用,尤其联合孕激素	限制用于对症治疗的激素使用量	告知风险和获益
控制合理体质量	规律锻炼(30 min/d),适当限制热量摄入	普及超重的危害性
增加新鲜蔬果,避免不健康饮食习惯	制定健康食谱,合理膳食	鼓励健康饮食

2 预防治疗

早期药物治疗称“化学预防”,考虑会使人联想到“癌症”和“化疗”,2010 年被“预防治疗”所取代。根据美国国立综合癌症网络(NCCN)指南和《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》将符合以下条件之一者定义为乳腺癌高危人群:1)至少 2 位直系亲属既往患乳腺癌;2)至少 1 位直系亲属携带已知致病性 BRCA1/2 基因突变;3)直系亲属中有遗传性肿瘤综合征;4)既往患乳腺导管或小叶中重度不典型增生或小叶原位癌的女性;5)既往接受胸部放疗;6)初潮早、绝经晚、未生育或者首次生育年龄晚、长期服用避孕药或者雌激素替代品等。预防乳腺癌的药物种类较多,但有明确循证医学证据的主要包括选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)和芳香化酶抑制剂/灭活剂(aromatase inhibitors, AIs)。

2.1 SERMs

针对 ER/PR 的 SERMs 主要有他莫昔芬和雷洛昔芬(raloxifene),其中他莫昔芬是最早获得美国食品与药品监督管理局(FDA)批准用于乳腺癌预防治疗的药物。NSABP P-1、IBIS-I、EIO 和英国 Royal Marsden 医院的临床试验表明,他莫昔芬能降低 38% 乳腺癌发病率,其中 ER 阳性乳腺癌发病率可降低 48%。随后

美国 FDA 批准雷洛昔芬用于绝经后女性乳腺癌的预防,虽较他莫昔芬不良反应轻,但预防作用弱,且对乳腺导管原位癌和小叶原位癌无效^[11]。还有研究显示,拉索昔芬(lasofexifere)对合并骨质疏松的绝经后女性乳腺癌的预防有一定优势。乳腺癌高危人群使用 SERMs 降低发病风险的适应人群:1)既往有乳腺小叶原位癌病史;2)有 BRCA1 或 BRCA2 基因突变的绝经前女性;3)年龄≥35 岁、5 年患乳腺癌概率≥1.66% 绝经后女性;4)Gail 模型预测 5 年患乳腺癌概率>1.66% 绝经后女性,并且获益风险比显著;5)子宫切除后患乳腺癌风险高的女性。慎用人群:1)有中风、短暂性局部缺血发作、深静脉血栓、肺栓塞病史者;2)有白内障或白内障手术病史;3)尚未控制的糖尿病、高血压以及动脉纤维化;4)正在使用激素替代治疗;5)已怀孕或准备受孕者^[17]。推荐剂量为他莫昔芬 20 mg/d,雷洛昔芬 60 mg/d 或 120 mg/d。

2.2 AIs

AIs 也是乳腺癌的预防性用药,MAP.3 临床试验发现依西美坦可降低 65% 乳腺癌发病风险^[18]。IBIS-II 临床试验显示阿那曲唑在一定程度上可减少绝经后乳腺癌高危人群的发病风险^[19],但与依西美坦的预防作用无显著性差异^[11]。AIs 是否适用于乳腺癌高危女性的预防,目前尚无定论。美国推荐依西美

坦用于绝经后女性乳腺癌的预防^[20],但英国仅支持使用他莫昔芬和雷诺昔芬^[21]。

SERMs 和 AIs 主要针对激素受体依赖性乳腺癌,对非激素依赖性乳腺癌保护作用不明显,提示需进一步寻找新的预防靶点。在中国,尽管部分癌症防治中心进行过相关预防性试验,但由于受试者依从性以及随访丢失等问题,暂无数据明确肯定 SERMs 或 AIs 对中国乳腺癌高危人群的预防价值。

3 预防性手术切除

药物预防的不良反应在一定程度上限制其应用。某些特定乳腺癌高危人群亦可选择手术预防。乳腺癌预防性手术主要包括预防性乳房切除术(bilateral prophylactic mastectomy, BPM)和预防性输卵管-卵巢切除术(bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy, BPO)两类,其中 BPM 最常见。NCCN 指南建议预防性手术适合于以下人群:1)有显著乳腺癌和(或)卵巢癌家族史(一级亲属患双侧乳腺癌、多个一级亲属年龄<50 岁患乳腺癌或者卵巢癌);2)乳腺癌相关基因(BRCA1/2、PTEN、TP53、CDH1、STK11 等)突变携带者;3)患有乳腺小叶原位癌,且有乳腺癌家族史;4)年龄<30 岁接受过胸部放疗,如霍奇金淋巴瘤放疗患者。携带 BRCA1/2 突变的乳腺癌高危人群,行 BPM 和 BPO 后发病率显著降低(BPM 为 1.9% vs. 48.7%、BPO 为 21% vs. 42%),乳腺癌患者行对侧乳腺预防性切除后的死亡率降低 48%^[22-23]。年龄<50 岁的女性行 BPO 后,短期予以激素替代治疗仍可将发病风险降低 63%。BPO 能显著降低 BRCA2 突变携带者的发病风险,疗效优于 BRCA1 突变携带者^[24]。目前 BPM 和 BPO 适应人群尚无规定。年龄<50 岁、父母健在、诊断时或诊断前携带 BRCA1/2 突变、可建议行 BPM;而年龄较大,教育程度低下、BRCA1/2 突变携带者、有卵巢癌家族史或卵巢癌发病风险较高者可行 BPO。药物和手术预防可能存在的潜在风险包括诱发子宫恶性肿瘤,骨质疏松症,血栓事件,潮热、阴道分泌物增多、出血及性功能障碍,疼痛,外形美观受损及焦虑、抑郁等^[19,25]。

4 结语

乳腺癌作为可预防的肿瘤在发达国家防治知识普及广泛,用于预防治疗、定期筛查以及早诊、早治等的医疗资源充足,而在发展中国家受经济基础的影响,资源相对匮乏,这可能是导致发展中国家与发达国家乳腺癌患者生存率有显著差异的主要原因。在中国乳腺癌防治工作中,城乡差距大、教育水平参差不齐以及乳腺癌防治知识普及力度不足等是需高度重视的问题。乳腺癌高危人群的预防应从倡导良好的生活方式、合理预防性使用药物及手术切除三

个方面着手。制定合理的预防措施已成为对乳腺癌高危人群预防的突破点,既可降低该人群乳腺癌的发病风险,又可减少不必要的医疗消耗,节约社会资源。

参考文献

- [1] DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(6):438-451.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7-34.
- [3] Chen W, Zheng R, Zuo T, et al. National cancer incidence and mortality in China, 2012[J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(1):1-11.
- [4] Yang L, Li L, Millwood IY, et al. Adiposity in relation to age at menarche and other reproductive factors among 300 000 Chinese women: findings from China Kadoorie biobank study[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(2):502-512.
- [5] Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study[J]. Int J Cancer, 2015, 136(8):1921-1930.
- [6] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4):271-289.
- [7] McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, et al. Physical activity in cancer prevention and survival: a systematic review[J]. Med Sci Sports Exerc, 2019, 51(6):1252-1261.
- [8] Kolak A, Kaminska M, Sygit K, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer[J]. Ann Agric Environ Med, 2017, 24(4):549-553.
- [9] Grosso G, Bella F, Godos J, et al. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk[J]. Nutr Rev, 2017, 75(6):405-419.
- [10] Xiao Y, Xia J, Li L, et al. Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(1):16.
- [11] Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk factors and preventions of breast cancer[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(11):1387-1397.
- [12] Choi YJ, Myung SK, Lee JH. Light alcohol drinking and risk of cancer: a meta-analysis of cohort studies[J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(2):474-487.
- [13] Knight JA, Fan J, Malone KE, et al. Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: a predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study[J]. Int J Cancer, 2017, 141(5):916-924.
- [14] Islami F, Liu Y, Jemal A, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status-a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Oncol, 2015, 26(12):2398-2407.
- [15] Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: a meta-analysis and systematic review[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(6):e151025.
- [16] Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect[J]. Lancet, 2016, 387(10017):475-490.
- [17] Chlebowski RT, Col N, Winer EP, et al. American society of clinical oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(15):3328-3343.
- [18] Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-

- cancer prevention in postmenopausal women[J]. N Engl J Med, 2011, 364(25):2381-2391.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] NCCF(UK). Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer [M]. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK), 2013.
- [22] Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis[J]. BMJ, 2014, 348:g226.
- [23] Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation[J]. N Engl J Med, 2002, 346(21):1609-1615.
- [24] Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(1):djw177.
- [25] Yang Y, Pan W, Tang X, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing the efficacy and safety of anastrozole versus tamoxifen for breast cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(29):48362-48374.

(2019-12-18 收稿)

(编辑:张侃 校对:邢颖)

作者简介

李利娟 专业方向为乳腺肿瘤的预防、早期筛查、临床及基础治疗,肿瘤信号转导通路机制等。

E-mail:mowei_2013@163.com



• 读者 • 作者 • 编者 •

致谢审稿专家

《中国肿瘤临床》秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨,以为读者提供高质量的学术内容为己任,邀请肿瘤学学科带头人及优秀学者作为审稿专家对每篇稿件进行把关与指导。在此,《中国肿瘤临床》编辑部全体人员对于承担2020年第47卷第1期文章审稿工作的专家致以诚挚感谢,其公平、客观、准确、详实的审稿意见使文章质量得到了有效提高。专家名单列示如下(按姓氏笔画顺序):

丁波泥	教授	中南大学湘雅三医院
刘尚梅	教授	中国医学科学院肿瘤医院
曲华毅	主任医师	北京大学人民医院
吴福生	主任医师	浙江大学医学院附属第一医院
张希梅	副主任医师	天津医科大学肿瘤医院
张彩霞	副教授	中山大学公共卫生学院
李建成	主任医师	福建省肿瘤医院
陈 誉	副教授	福建省肿瘤医院
陈燕坪	副主任医师	福建省肿瘤医院
周 清	主任医师	华南理工大学附属广东省人民医院
姚伟涛	教授	郑州大学附属肿瘤医院
郝洪岭	教授	河北省人民医院
蔡 勇	主任医师	北京大学肿瘤医院