

胰高血糖素样肽-1受体激动剂与乳腺癌患病风险

担忧仍在,需要与患者讨论相关风险

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of breast cancer

Concern remains, and should feature in discussions with patients

来源:BMJ 2016;355:i5519 doi: 10.1136/bmj.i5519

尽管许多医生和患者都知道胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)^{1,3}受体激动剂的应用存在潜在胰腺癌或甲状腺癌的患病风险,但是这类药物与乳腺癌患病风险的相关性最近才逐渐进入人们的视野。美国食品与药品管理局(FDA)和欧洲药品管理局分别对4项体重管理试验的结果进行了汇总分析,这些试验均对使用了3.0 mg利拉鲁肽(一种GLP-1受体激动剂)的患者进行了研究^{4,5}。汇总分析的结果显示,使用利拉鲁肽的治疗组上报了12例(0.92%)乳腺癌,而安慰剂组的为2例(0.08%)。

鉴于使用利拉鲁肽后发生乳腺癌的事件数较少,目前尚不能确定这些是偶发事件,还是乳腺癌的风险确实有所提高。LEADER研究(Liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results)比较了使用1.8 mg利拉鲁肽组和安慰剂组的患者,发现两者在乳腺癌发生的风险上未见显著性差异⁶。然而,这项研究并不是为了分析乳腺癌的风险而设计的,因此发生事件的绝对数过少以致不能获得可靠的结论。尽管乳腺组织中并没有发现GLP-1

受体,但是已有研究表明GLP-1受体激动剂与成纤维细胞生长因子的表达增加相关。而成纤维细胞生长因子是乳腺中的一种重要因子^{7,8}。基于上述与乳腺癌相关的潜在风险,FDA建议进行额外的研究来评价利拉鲁肽与乳腺癌发生风险之间的关系。

在一篇相关链接文章(doi: 10.1136/bmj.i5340)⁹中,Hicks和同事们介绍了英国的一项观察性研究。该研究比较了GLP-1受体激动剂和二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂在成人2型糖尿病患者中乳腺癌的风险。尽管这项研究纳入了44 984例患者,但主要的分析仅集中在498例(1.1%)使用GLP-1受体激动剂和2 422例(5.4%)使用DPP-4抑制剂的患者。作者报告,总体来说,与DPP-4抑制剂相比,使用GLP-1受体激动剂与乳腺癌的患病风险增加未见显著相关性(4.4/每1 000人年比3.4/每1 000人年,风险比1.40,95%可信区间0.96~2.16)。然而,对使用时间进行分层后,使用GLP-1受体激动剂2~3年的患者,乳腺癌发病的风险显著增加[2.66(1.32~5.38)]。作者认为使用利拉鲁肽超过3年的患者,乳腺癌患病

Shari D Bolen
associate professor of
medicine,
epidemiology, and
biostatistics^{1,3},
Nisa M Maruthur
assistant professor of
medicine and
epidemiology^{4,6}

¹Division of General
Internal Medicine,
Department of
Medicine,
MetroHealth System/
Case Western
Reserve University,
Cleveland, OH, USA;

²Center for
Healthcare Research
and Policy, Case
Western Reserve
University at
MetroHealth Medical
Center, 2500
MetroHealth Drive,
Rammelkamp
Building, Room
234A, Cleveland, OH
44109, USA;

³Department of
Epidemiology and
Biostatistics, Case
Western Reserve
University,
Cleveland, OH, USA;

⁴Division of General
Internal Medicine,
Johns Hopkins
University School of
Medicine, Baltimore,
MD, USA;

⁵Department of
Epidemiology, Johns
Hopkins University
Bloomberg School of
Public Health,
Baltimore, MD, USA;

⁶Welch Center for
Prevention,
Epidemiology, and
Clinical Research,
Baltimore, MD, USA

魏雪盈 译
骆斯慧 校
中山大学附属
第三医院内分泌
与代谢病学科

的风险下降。但是由于观察到的乳腺癌发病事件数过少,并且使用利拉鲁肽超过3年的患者人数过少,目前仍难以对更长时间随访后可能发生的结果做出可靠结论。

Hicks 及其同事讨论认为,乳腺癌风险的滞后可能与检出偏倚有关,因使用GLP-1受体激动剂后体重减轻,能提高乳腺肿块检出的可能性。然而,他们承认并没有足够的证据支持这项假说。上述结果也可能意味着乳腺癌风险的真正增加。

此外,对药物的观察性研究尤其可能存在指征混杂的风险(即选择低风险的患者进行药物治疗)。尽管Hicks及其同事对体质指数和是否采用(雌)激素治疗等风险因素进行了调整,但是采用其他统计学方法,如倾向评分(propensity scores),可能会更好地解决潜在的混淆因素。无论混淆因素是否存在,总体患乳腺癌事件的增加和时滞分析(time lag analysis)的结果,都提示乳腺癌风险的增加需要得到真正的关注。

那么我们该如何指导这一类患者的用药呢?成人2型糖尿病患者使用GLP-1受体激动剂在控制体重和血糖方面可有明显的获益¹⁰。早期证据同样提示,与其他常规糖尿病药物相比,GLP-1受体激动剂,尤其是利拉鲁肽,与较少的心血管事件或心血管死亡事件相关。尽管GLP-1受体激动剂目前还不是2型糖尿病的一线用药,但是临床仍将它与其他药物联用以控制血糖。在使用药物前,医生需要与合适的患者充分讨论风险和效益的平衡,包括可能会轻度增加患乳腺癌的风险。

我们需要进行进一步的研究,以确定这种风险是否存在,在什么剂量时出现风险,以及这种风险是否仅存在于GLP-1受体激动剂家族中特定的某一种药物。随着这些药物专利期届满,它们在未来会有更广泛的应用。届时,将会有足够的出现终点事件患者数据。这些数据将允许我们对此前罕见事件(如乳腺癌发病)的风险,在不同药物及剂量水平以及更长暴露时间的条件下进行比较研究。

利益竞争(Competing interests):We have read and understood the BMJ Group policy on declaration of interests and declare the following interests:None.

来源及同行评议(Provenance and peer review):Commissioned; not externally peer reviewed.

参考文献

- 1 Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794-7. doi:10.1056/NEJMp1314078 pmid: 24571751.
- 2 Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Summary Minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. April, 14, 2015. 2015.
- 3 Victoza (R) (liraglutide injection): Human relevance of rodent thyroid C-cell tumors. 2009. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/Committees%20MeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM151129.pdf>. Accessed 10/10/2016.
- 4 European Medical Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report Saxenda International non-proprietary name: liraglutide. 2016. [10/7/2016]. Available from: Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003780/WC500185788.pdf.
- 5 FDA. Analysis of Cancer Incidence Observed in Clinical Trials of Liraglutide. 2016. www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugadvisorycommittee/ucm416154.pdf.
- 6 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827 pmid:27295427.
- 7 Koehler JA, Baggio LL, Yusta B, et al. GLP-1R agonists promote normal and neoplastic intestinal growth through mechanisms requiring Fgf7. *Cell Metab* 2015;21:379-91. doi:10.1016/j.cmet.2015.02.005 pmid:25738454.
- 8 Tannheimer SL, Rehemtulla A, Ethier SP. Characterization of fibroblast growth factor receptor 2 overexpression in the human breast cancer cell line SUM-52PE. *Breast Cancer Res* 2000;2: 311-20. doi:10.1186/bcr73 pmid:11056689.
- 9 Hicks BM, Yin H, Yu OHY, Pollak MN, Platt RW, Azoulay L. Glucagon-like peptide-1 analogues and risk of breast cancer in women with type 2 diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2016;355:i5340.
- 10 Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740-51. doi:10.7326/M15-2650 pmid:27088241.

BMJ takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English language original and is not liable for any errors that may occur.

BMJ