

服用阿司匹林对乳腺癌患者生存获益的 Meta 分析

张艳萍, 曹 玉, 孙国平

(安徽医科大学第一附属医院全科医学科, 安徽 合肥 230022)

摘 要:目的 采用 Meta 分析探讨服用阿司匹林是否改善乳腺癌患者的预后。方法 检索 PubMed、EMBASE、CNKI 等中外数据库中关于服用阿司匹林与乳腺癌预后关系的文献, 时间截止至 2018 年 3 月, 提取全因死亡及乳腺癌特异死亡的相关结果进行效应量的合并, 对纳入的数据进行敏感性分析、发表偏倚分析等。所有统计分析均采用 Stata12.0 软件完成。结果 共纳入 11 篇文献, 其中包括 9 篇队列研究及 2 篇巢式病例对照研究, 共计乳腺癌患者 36862 例。Meta 分析结果显示, 诊断前服用阿司匹林的乳腺癌患者与未服用的患者相比, 无论是总死亡率($HR=1.06, 95\%CI=0.78\sim1.43$)还是肿瘤特异死亡率($HR=1.06, 95\%CI=0.66\sim1.69$)均无显著改善。诊断后服用阿司匹林并不能降低乳腺癌患者的总死亡率($HR=0.84, 95\%CI=0.64\sim1.11$), 但可降低肿瘤特异死亡率($HR=0.73, 95\%CI=0.55\sim0.98$)。对纳入文献进行敏感性分析, 结果显示, 诊断后服用阿司匹林并不能降低肿瘤特异死亡率($HR=0.95, 95\%CI=0.85\sim1.06$)。结论 服用阿司匹林对改善乳腺癌患者的死亡率无显著作用。

关键词: 乳腺癌; 阿司匹林; 预后; Meta 分析

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.20.021

文章编号: 1006-1959(2018)20-0072-06

Meta Analysis of the Survival Benefit of Patients with Breast Cancer Treated with Aspirin

ZHANG Yan-ping, CAO Yu, SUN Guo-ping

(Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China)

Abstract: Objective To investigate whether taking aspirin improves the prognosis of breast cancer patients by meta-analysis. Methods The literatures on the relationship between aspirin and breast cancer prognosis in PubMed, EMBASE, CNKI and other Chinese and foreign databases were searched. The results of the combination of all-cause death and breast cancer-specific death were combined until March 2018. The data is subjected to sensitivity analysis, publication bias analysis, and the like. All statistical analyses were performed using Stata 12.0 software. Results A total of 11 articles were included, including 9 cohort studies and 2 nested case-control studies, with a total of 36,862 breast cancer patients. Meta analysis showed that there was no significant improvement in total mortality($HR=1.06, 95\%CI=0.78\sim1.43$) or tumor specific mortality($HR=1.06, 95\%CI=0.66\sim1.69$) in patients with breast cancer who took aspirin before diagnosis compared with those who did not. Taking aspirin after diagnosis did not reduce the overall mortality of breast cancer patients($HR=0.84, 95\%CI=0.64\sim1.11$), but reduced tumor-specific mortality($HR=0.73, 95\%CI=0.55\sim0.98$). Sensitivity analysis of the included literature showed that taking aspirin after diagnosis did not reduce tumor-specific mortality($HR=0.95, 95\%CI=0.85\sim1.06$). Conclusion Taking aspirin has no significant effect on improving mortality in breast cancer patients.

Key words: Breast cancer; Aspirin; Prognosis; Meta-analysis

乳腺癌(breast cancer)是女性常见的恶性肿瘤,是影响人类健康的重大公共卫生问题。自从 20 世纪 90 年代以来,中国乳腺癌发病率的增长速度达到了全球增长速度的 2 倍,已居于我国女性恶性肿瘤发病率第一位^[1,2],全世界每年死于乳腺癌的人数居女性恶性肿瘤死亡人数的第二位,每年有超过 50 万名女性死于乳腺癌,其中中国占 9.6%^[3]。过去的 30 年间,越来越多的研究表明,阿司匹林可以降低结直肠癌、乳腺癌、食管癌、胃癌和子宫内膜癌等多种癌症的发病率和死亡率^[4-6],2016 年 4 月 12 日,美国预防服务工作组(USPSTF)发表新的指南中,将阿司匹

林作为心血管疾病和结直肠癌的一级预防药物,但对于使用阿司匹林是否改善乳腺癌患者预后的研究结果目前尚未统一,有相关研究表明诊断后口服阿司匹林能够降低乳腺癌死亡率^[7-9],相反,有研究显示诊断前服用阿司匹林能增加乳腺癌死亡率^[10]。阿司匹林是经典的非甾体类抗炎药(NSAID),主要用于解热、镇痛、抗炎,目前还被广泛应用于预防心脑血管疾病。对于阿司匹林抗肿瘤机制目前并不十分明确,其中最被认可的机制是抑制体内环氧化酶(COX)活性^[11],COX 是合成前列腺素(PG)的关键酶,通过降低 PG 合成,进而抑制乳腺癌细胞增殖、浸润转移及肿瘤新生血管形成^[12]。此外,阿司匹林还能有效抑制血小板聚集,改善肿瘤患者的血液高凝高黏状态,预防血栓形成,降低肿瘤患者发生栓塞的危险性。因此,本研究通过 Meta 分析的方法,探讨服

作者简介:张艳萍(1991.10-),女,安徽黄山人,硕士研究生,住院医师,研究方向:全科医学肿瘤学

通讯作者:孙国平(1961.10-),男,安徽合肥人,博士,教授,主任医师,硕士、博士生导师,研究方向:肿瘤的个体化治疗

用阿司匹林是否改善乳腺癌患者的预后。

1 资料与方法

1.1 文献检索 通过计算机检索 PubMed、EMBASE、CNKI、万方等数据库,收集阿司匹林与乳腺癌预后的相关文献,检索时间限定为从数据库建立至 2018 年 3 月 15 日。检索关键词包括阿司匹林(aspirin use)、乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid)、非甾体类抗炎药(NSAIDs 或 non-steroidal anti-inflammatory drugs)、乳腺癌(breast cancer)以及预后(prognosis 或 survival)等。语种限定为英文和中文,由两名研究者独立完成检索。

1.2 纳入标准 ①研究结局变量包括患者的全因死亡率和肿瘤特异性死亡率;②研究人群或在诊断前服用阿司匹林或在诊断后服用阿司匹林;③研究类型为随机对照试验、队列研究或病例对照研究;④文章中的预后结果可以通过风险比(hazard ratio, HR)及其 95%可信区间或相对危险度(relative risk, RR)及其 95%可信区间提取;⑤对相同人群有类似的相关文献,选取最新的文献。

1.3 数据提取 两名研究者独立参与文献检索,通过浏览题目及摘要选取相关文献,然后查找并阅读全文,根据上述的纳入标准对文献进行评价和选择。两位研究者交叉核对纳入文献结果,对于文献筛选过程中产生的分歧,经讨论无法消除分歧者,由第三者介入讨论和决定。提取的数据包括:时间、作者和所在的国家、患者例数、研究方法(病例对照研究或队列研究)、肿瘤分期、随访时间、阿司匹林服用情况、生存分析的 HR 值及其 95%可信区间。

1.4 文献质量评价 入选文献的质量评价依据纽卡斯尔渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[13]: NOS 量表从以下 3 个角度评价文献质量:选择性、可比性、暴露因素。对入选文献的各项评价指标的资料进行提取,如果满足一项予以 1 分,若入选文献 8 项评价指标全部满足,予以 9 分;若一篇文献获 7 分及以上,认为质量好。文献质量评价由两名临床研究人员独立完成。

1.5 统计学方法 应用 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。若文章中报道了多变量回归分析,HR、RR 及 OR (95%CI) 可以直接纳入,结果均采用 HR 及其 95%可信区间表示,若文献未直接报道口服阿司匹林与未口服的乳腺癌患者生存分析的 HR(95%CI),则先计算出结果。纳入文献的数据采用 Q 检验对纳入文献进行异质性检验,以 I^2 评价异质性的

检验水准为 $P < 0.05$ 。若 $P > 0.05$ 且 $I^2 < 50\%$ 时,选择固定效应模型进行分析;若 $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$ 时,则选择随机效应模型计算合并统计量。通过漏斗图、Begg 和 Egger 检验评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果 共检索可能相关文献 1204 篇,通过剔除重复文献,剩余 1021 篇;再通过阅读文章题目及摘要后排除明显不相关的文献后,共对 23 篇进行全文阅读,最终共有 11 篇文献^[7-10,14-20]共 36862 例患者纳入分析,文献筛选流程见图 1。

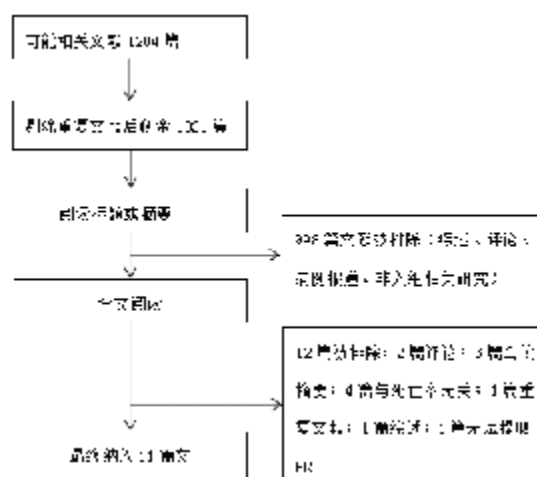


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的 11 篇文献^[7-10,14-20],其中 9 篇为队列研究,2 篇为巢式病例对照研究,共纳入乳腺癌患者 36862 例。在纳入的文献中,4 篇统计了诊断前使用阿司匹林的乳腺癌患者与肿瘤特异性死亡率、全因死亡率的结果,6 篇文献描述了诊断后使用阿司匹林的乳腺癌患者与肿瘤特异性死亡率、全因死亡率的关系,其中 1 篇文献包含诊断前和诊断后服用阿司匹林与乳腺癌死亡率之间的关系。纳入文献的特征汇总见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 诊断前使用阿司匹林的乳腺癌患者的生存获益 在纳入文献中,有 5 篇文献^[9,10,15,16,20]统计了诊断前使用阿司匹林与乳腺癌预后之间的关系,在随机效应模型中,诊断前服用阿司匹林并不能降低乳腺癌患者的总死亡率($HR=1.06, 95\%CI=0.78 \sim 1.43$)及肿瘤特异死亡率($HR=1.06, 95\%CI=0.66 \sim 1.69$),与不服用阿司匹林的乳腺癌患者相比,见图 2、图 3。

2.3.2 诊断后使用阿司匹林的乳腺癌患者的生存获益 在纳入文献中,有 7 篇文献^[7-9,14,17-19]统计了诊断后使用阿司匹林与乳腺癌预后之间的关系,随机效应模型结果显示,与未服用阿司匹林的乳腺癌患者

表 1 纳入文献的基本特征

作者	发表年份	国家	研究设计	n	分期	随访时间	阿司匹林使用	乳腺癌特异死亡	全因死亡
Blair CK 等 ^[7]	2007	美国	队列研究	591	未特指	1992-2001	诊断后	0.53(0.30-0.93)	0.53(0.36-0.79)
Holmes MD 等 ^[8]	2010	美国	队列研究	4164	I ~ III	1976-2006	诊断后	0.57(0.32-1.04)	0.72(0.51-1.00)
Wernli KJ 等 ^[14]	2011	美国	队列研究	3058	未特指	1998-2006	诊断后	0.64(0.27-1.37)	0.91(0.65-1.29)
Li Y 等 ^[15]	2012	美国	队列研究	1024	I ~ IV	1996-2006	诊断前	0.89(0.53-1.52)	0.82(0.54-1.24)
Barron TI 等 ^[16]	2014	爱尔兰	队列研究	2796	I ~ III	2001-2008	诊断前	0.80(0.62-1.04)	0.81(0.66-0.99)
Fraser DM 等 ^[9]	2014	英国	队列研究	4627	未特指	1998-2010	诊断前	2.10(1.73-2.55)	1.62(1.42-1.85)
Murray LJ 等 ^[17]	2014	英国	病例对照	7132	未特指	1998-2011	诊断后	0.98(0.81-1.20)	1.14(0.99-1.31)
Holmes MD 等 ^[18]	2014	瑞典	病例对照	4563	I ~ IV	2005-2010	诊断后	1.02(0.86-1.20)	1.18(1.00-1.39)
Barron TI 等 ^[19]	2015	爱尔兰	队列研究	4540	I ~ III	2001-2012	诊断后	0.98(0.74-1.30)	1.10(0.90-1.33)
Bradley MC 等 ^[20]	2016	美国	队列研究	2925	I ~ III	1993-2009	诊断前	0.95(0.68-1.31)	0.93(0.75-1.15)
Wang T 等 ^[10]	2018	美国	队列研究	1442	未特指	1996-2015	诊断前	0.87(0.59-1.29)	1.21(0.99-1.48)

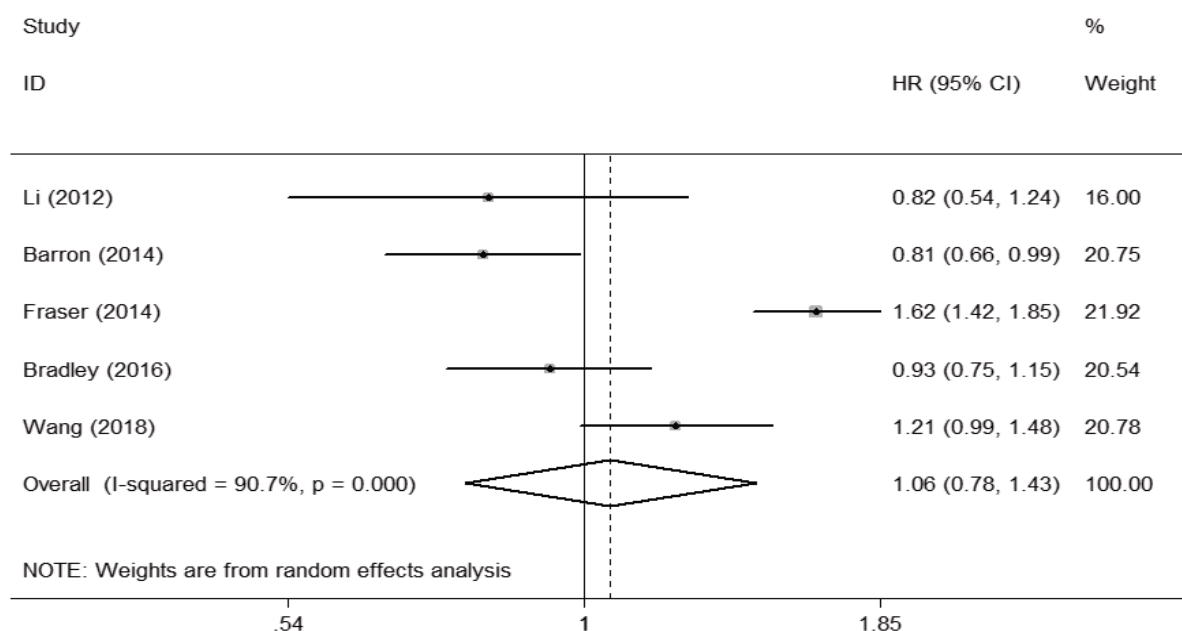


图 2 诊断前使用阿司匹林与乳腺癌总死亡率的关系

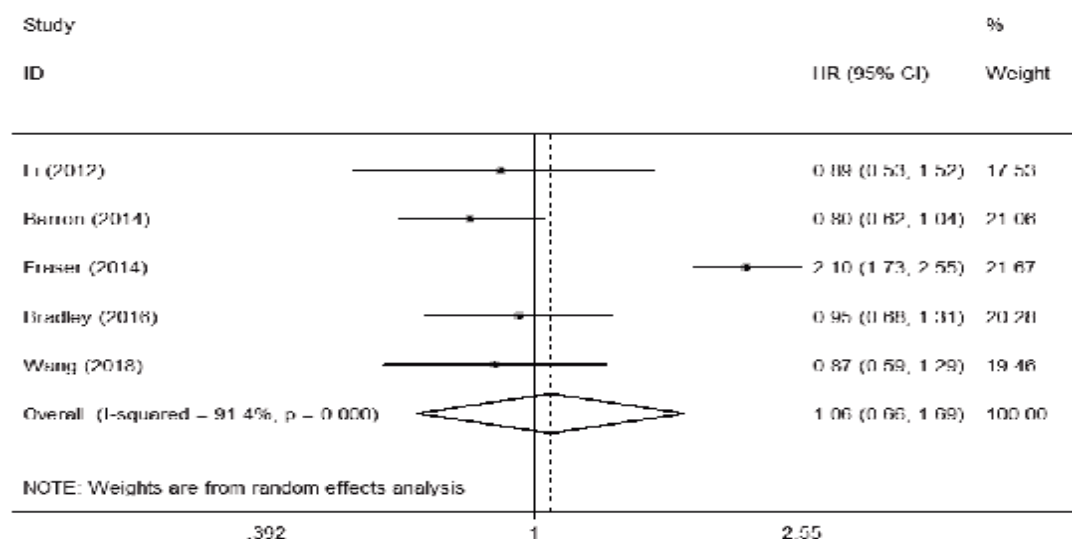


图 3 诊断前使用阿司匹林与乳腺癌特异死亡率的关系

相比,诊断后服用阿司匹林不能降低乳腺癌患者的总死亡率($HR=0.84, 95\%CI=0.64\sim1.11$);但可降低肿瘤特异死亡率($HR=0.73, 95\%CI=0.55\sim0.98$),见图 4、图 5。

2.4 敏感性分析 根据研究设计不同,去除 Murray LJ 等^[17]及 Holmes MD 等^[18]的研究,对诊断后使用阿司匹林进行敏感性分析^[7-9,14,19],各研究间仍存在明显的异质性, I^2 较去除相关研究前并无明显变化,采用随机效应模型进行合并分析显示,诊断后服用阿司匹林并不能降低乳腺癌患者的总死亡率($HR=0.73, 95\%CI=0.52\sim1.03; I^2=88.6\%$),但可降低肿瘤特异死亡率($HR=0.61, 95\%CI=0.40\sim0.92; I^2=83.2\%$),

说明敏感性低,结果稳定。

在纳入的文献中,Fraser DM 等^[9]同时包含诊断前和诊断后服用阿司匹林与乳腺癌死亡率之间的关系,当剔除该文献时,各研究间存在的异质性均减小,同时诊断后口服阿司匹林能降低肿瘤特异死亡率($HR=0.95, 95\%CI=0.85\sim1.06; I^2=42.7\%$)的优势消失;对诊断前口服阿司匹林与乳腺癌患者死亡率之间的关系无显著影响。

2.5 发表偏倚评价 分别对诊断前、诊断后服用阿司匹林的总体死亡率和肿瘤特异性死亡率进行发表偏倚分析,Begg 检验的 P 值分别为 0.462、1.000、0.133 及 0.230,说明受发表偏倚影响较小。

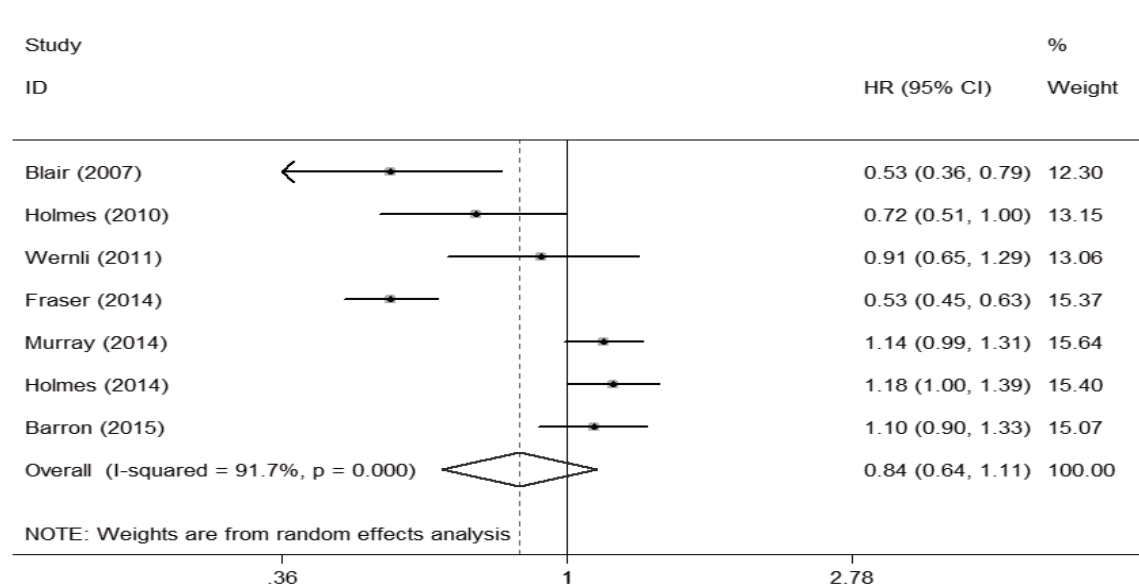


图 4 诊断后使用阿司匹林与乳腺癌总死亡率的关系

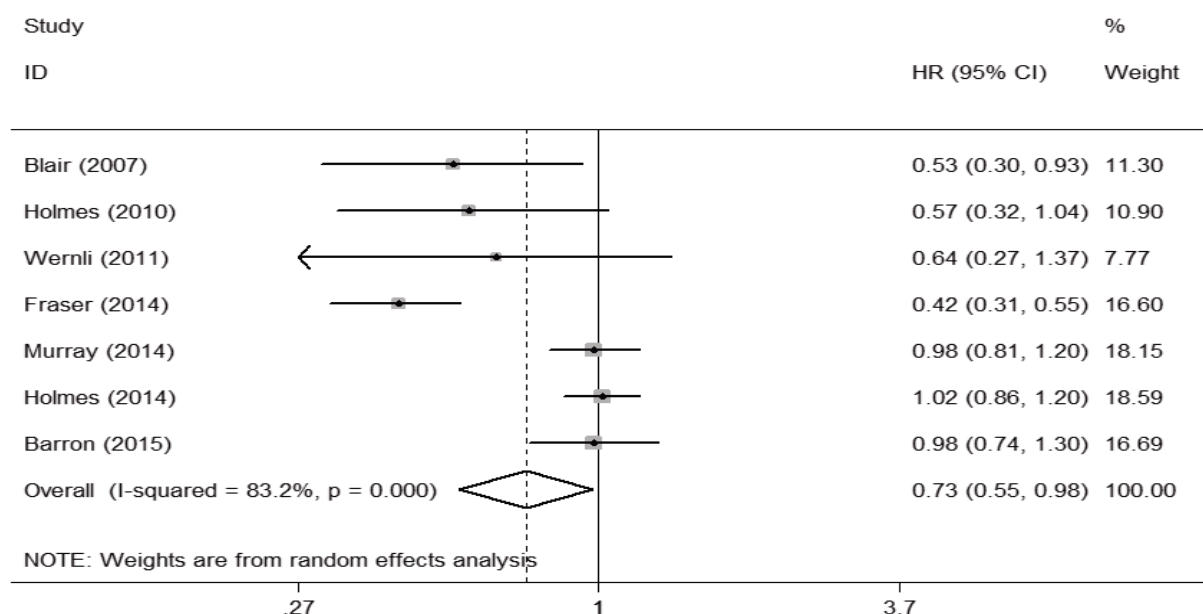


图 5 诊断后使用阿司匹林与乳腺癌特异死亡率的关系

3 讨论

非甾体抗炎药 (NSAIDs) 是一类具有解热、镇痛、抗炎作用的药物,其中阿司匹林是经典代表性药物。近些年来,阿司匹林已经成为现阶段癌症预防与治疗研究的新热点。阿司匹林抗肿瘤的作用主要通过抑制体内环氧化酶(COX)活性实现的,阿司匹林是非选择 COX 抑制剂,可同时抑制 COX-1 及 COX-2 活性,进而抑制乳腺癌细胞增殖、肿瘤新生血管的生成、肿瘤细胞的浸润转移^[2]。另一方面,可抑制 NF- κ B 和 TGF- β /SMAD 介导的信号通路等机制发挥抗腺癌用^[21]。

本研究通过 Meta 分析发现,在诊断前服用阿司匹林并不能降低乳腺癌患者的总死亡率及肿瘤特异死亡率;诊断后服用阿司匹林可以改善乳腺癌患者的肿瘤特异死亡率 (HR=0.73, 95%CI=0.55~0.98),而对总死亡率无明显影响。然而,各研究间存在明显的异质性,敏感性分析显示,Fraser DM 等^[9]研究可能是异质性来源,研究结果表明诊断后口服阿司匹林可显著改善乳腺癌患者的肿瘤特异死亡率 (HR=0.42, 95%CI=0.31~0.55) 及总死亡率 (HR=0.53, 95%CI=0.45~0.63);而诊断前使用阿司匹林可明显增加乳腺癌患者的总死亡率 (HR=1.62, 95%CI=1.42~1.85) 及肿瘤特异死亡率 (HR=2.10, 95%CI=1.73~2.55),不排除与大部分患者诊断前使用阿司匹林主要用来预防心脑血管疾病相关,存在剂量相关反应性,Cuzick J 等^[22]表明当阿司匹林剂量介于 75~325 mg/d 时可获得较好的风险获益比。当剔除 Fraser DM 等^[9]研究,使用固定效应模型,统计结果显示,诊断后口服阿司匹林并不能降低肿瘤特异死亡率 (HR=0.95, 95%CI=0.85~1.06; $I^2=42.7\%$),但未改变诊断前口服阿司匹林与乳腺癌肿瘤特异死亡率及总死亡率之间的关系。

综上所述,本研究的结果表明,基于目前相关研究,服用阿司匹林对改善乳腺癌患者预后无显著作用。目前本研究存在以下不足:①纳入的研究文献数量较少,无法进行肿瘤病理分期以及病理类型的亚组分析;Barron TI 等^[16]及 Bradley MC 等^[20]的研究结果均表明诊断前使用阿司匹林可以显著降低淋巴结阴性乳腺癌患者的肿瘤特异死亡率,其风险比及 95%置信区间分别为 (HR=0.55, 95%CI=0.33~0.92)、(HR=0.54, 95%CI=0.32~0.93);②纳入文献只对是否使用阿司匹林进行比较,忽略了剂量、频率、疗程等影响因素;其中 Holmes MD 等^[8]的研究指出使用

阿司匹林 2~5 d/周及 6~7 d/周均能明显降低乳腺癌患者的全因死亡率及肿瘤特异死亡率;③纳入的研究均为观察性研究,关于使用阿司匹林的相关数据,大部分来源于问卷调查,缺乏大型的随机对照研究。因此,阿司匹林对改善乳腺癌患者预后作用较小,需要大量设计严格的前瞻性多中心随机对照试验进一步验证。

参考文献:

- [1]Fan L,Strasser-Weippl K,Li J,et al.Breast cancer in China[J].Lancet Oncol,2014,15(7):e279-e289.
- [2]Chen W,Zheng R,Baade PD,et al.Cancer statistics in China, 2015[J].CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [3]Torre LA,Siegel RL,Ward EM,et al.Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update [J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2016,25(1):16-27.
- [4]Rothwell PM,Price JF,Fowkes FG,et al.Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence,mortality,and non-vascular death:analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials[J].Lancet,2012,379(9826):1602-1612.
- [5]Albini A,DeCensi A,Cavalli F,et al.Cancer Prevention and Interception:A New Era for Chemopreventive Approaches [J].Clin Cancer Res,2016,22(17):4322-4327.
- [6]Vilar E,Maresso KC,Hawk ET,et al.Aspirin for Cancer Prevention:One Step Closer[J].JAMA Oncol,2016,2(6):770-771.
- [7]Blair CK,Sweeney C,Anderson KE,et al.NSAID use and survival after breast cancer diagnosis in post-menopausal women[J].Breast Cancer Res Treat,2007,101(2):191-197.
- [8]Holmes MD,Chen WY,Li L,et al.Aspirin Intake and Survival After Breast Cancer[J].J Clin Oncol,2010,28(9):1467-1472.
- [9]Fraser DM,Sullivan FM,Thompson AM,et al.Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer:a population-based cohort study[J].British Journal of Cancer,2014,111(3):623-627.
- [10]Wang T,Parada H,Mcclain KM,et al.Pre-diagnostic aspirin use and mortality after breast cancer [J].Cancer Causes Control, 2018,29(4-5):417-425.
- [11]Yiannakopoulou EC.Aspirin and NSAIDs for breast cancer chemoprevention[J].Eur J Cancer Prev,2015,24(5):416-421.
- [12]陈观玲,刘民锋,叶长生.阿司匹林在乳腺癌防治中应用研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(22):1522-1526.
- [13]Stang A.Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J].Eur J Epidemiol,2010,25(9):603-605.
- [14]Wernli KJ,Hampton JM,Trentham-Dietz A,et al.Use of antidepressants and NSAIDs in relation to mortality in long-term breast cancer survivors [J].Pharmacoepidemiol Drug Saf,2011,20(2):131-137.

- [15]Li Y,Brasky TM,Nie J,et al.Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and survival following breast cancer diagnosis [J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2012,21(1):239-242.
- [16]Barron TI,Flahavan EM,Sharp L,et al.Recent prediagnostic aspirin use,lymph node involvement,and 5-Year mortality in women with stage I-III breast cancer:a nationwide population-based cohort study[J].Cancer Res,2014,74(15):4065-4077.
- [17]Murray LJ,Cooper JA,Hughes CM,et al.Post-diagnostic prescriptions for low-dose aspirin and breast cancer-specific survival:a nested case-control study in a breast cancer cohort from the UK Clinical Practice Research Datalink [J].Breast Cancer Res,2014,16(2):R34.
- [18]Holmes MD,Olsson H,Pawitan Y,et al.Aspirin intake and breast cancer survival-a nation-wide study using prospectively recorded data in Sweden[J].BMC Cancer,2014,14(1):391.
- [19]Barron TI,Murphy LM,Brown C,et al.De Novo Post-Diagnosis Aspirin Use and Mortality in Women with Stage I-III Breast Cancer[J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2015,24(6):898-904.
- [20]Bradley MC,Black A,Freedman AN,et al.Prediagnostic Aspirin Use and Mortality in Women With Stage I to III Breast Cancer:A Cohort Study in the Prostate,Lung,Colorectal,and Ovarian Cancer Screening Trial [J].Cancer,2016,122 (13):2067-2075.
- [21]Labelle M,Begum S,Hynes RO,et al.Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis [J].Cancer Cell,2011,20(5):576-590.
- [22]Cuzick J,Thorat MA,Bosetti C,et al.Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population[J].Ann Oncol,2015,26(1):47-57.

收稿日期:2018-7-4;修回日期:2018-7-14

编辑/杨倩