

枸橼酸托瑞米芬治疗管腔上皮型乳腺癌年轻患者的疗效与安全性研究*

李 莉, 王建军(云南省第一人民医院乳腺甲状腺肿瘤外科, 昆明 650000)

【摘要】目的 探讨枸橼酸托瑞米芬治疗管腔上皮(Luminal)型乳腺癌年轻患者的效果与安全性。**方法** 将 2008 年 1 月至 2011 年 12 月云南省第一人民医院确诊的 160 例 Luminal 型乳腺癌年轻患者随机分为研究组与对照组, 每组各 80 例。根据患者病情给予局部手术+放射治疗+局部化学治疗+内分泌治疗。研究组内分泌治疗给予枸橼酸托瑞米芬, 对照组给予枸橼酸他莫昔芬, 比较两组复发、转移、生存情况及不良反应发生率。**结果** 研究组无复发/转移生存率明显高于对照组($P < 0.05$), 两组间复发/转移生存率和病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组远端复发率明显高于对照组, 转移率明显低于对照组($P < 0.05$); 两组间局部复发率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组患者不良反应率为 32.5%(26/80), 与对照组的 33.8%(27/80)对比, 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 应用枸橼酸托瑞米芬治疗 Luminal 型乳腺癌年轻患者疗效明显, 且安全可靠, 可作为枸橼酸他莫昔芬的替代性用药。

【关键词】 年轻患者; 乳腺癌; Luminal 型; 枸橼酸托瑞米芬; 疗效; 安全性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.18.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)18-2521-02

Study on the effect and safety of toremifene citrate in treatment of type Luminal breast cancer in young patients* LI Li, WANG Jian-jun (Department of Surgery for Breast and Thyroid Tumor, the First Hospital of Yunnan, Kunming, Yunnan 650000, China)

【Abstract】Objective To investigate the effect and safety of toremifene citrate in the treatment of type Luminal breast cancer in young patients. **Methods** One hundred and sixty young patients with type Luminal breast cancer from 2008 January to 2011 December were randomly divided into study group and control group, 80 patients in each group. Patients were treated with local surgery, radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy according to the condition of patients. The patients in the study group were treated with toremifene citrate for endocrine therapy, the patients in the control group were given tamoxifen citrate, then compared the recurrence, metastasis, survival situation and the incidence of adverse reactions of the two groups. **Results** The rate of no recurrence/metastasis survival in the study group was significant higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference on the rate of recurrence / metastasis survival and mortality between the two groups ($P > 0.05$). The rate of distant recurrence in the study group was significant higher than that in the control group ($P < 0.05$), the rate of transfer was significant lower than that in the control group ($P < 0.05$), no significant difference found on local recurrence rate between the two groups ($P > 0.05$). The incidences of adverse reaction in the study group and the control group were 32.5% (26/80) and 33.8% (27/80) respectively, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Toremifene citrate could be used as alternative drug of tamoxifen for type Luminal breast cancer in young patients because of its effect and safety.

【Key words】 young patients; breast cancer; type Luminal; toremifene citrate; effect; safety

年轻乳腺癌患者的病死率较高, 相关文献报道患病年龄每下降 1 岁, 临床病死率可提高 5%^[1]。枸橼酸托瑞米芬早在 1995 年已应用于临床, 属于类似枸橼酸他莫昔芬的选择性雌激素受体拮抗剂, 用于治疗进展期激素依赖性乳腺癌具有较好疗效和安全性^[2-3]。本研究以本院管腔上皮(Luminal)型乳腺癌年轻患者为研究对象, 探讨枸橼酸托瑞米芬治疗乳腺癌的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2008 年 1 月至 2011 年 12 月本院确诊的

160 例 Luminal 型乳腺癌年轻患者随机分为研究组与对照组, 每组各 80 例, 均为女性, 年龄 22~35 岁, 平均(28.3±5.2)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学差异($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1)经手术获取组织标本并经组织学检验确诊为浸润性乳腺导管癌; (2)年龄小于或等于 35 岁; (3)临床分期为 I~III 期; (4)雌激素受体、孕激素受体检查为阳性, 判定为 Luminal 型乳腺癌^[4]; (5)患者对本研究知情同意。排除标准: (1)小叶原位癌、导管原位癌、第二原发癌、

* 基金项目: 云南省科技厅资助基金项目(CF-2010LN)。

作者简介: 李莉, 女, 主治医师, 本科, 主要从事乳腺、甲状腺肿瘤研究。

双侧并发患者；(2)有枸橼酸托瑞米芬和枸橼酸他莫昔芬用药禁忌；(3)有芳香化酶抑制剂用药治疗史。

1.3 方法 两组患者均根据病情、影像学检查等结果进行局部手术+放射治疗+局部化学治疗+内分泌治疗,根据患者个人意愿选择保乳手术或改良根治术。研究组患者内分泌治疗用药为枸橼酸托瑞米芬片(宁波市天衡药有限公司生产,批准文号 H20020047,规格 40 毫克/片),每日 1 次,每次 60 mg。对照组患者内分泌治疗用药为枸橼酸他莫昔芬片(上海复旦复华药业有限公司生产,批准文号 H31021545,规格 10 毫克/片),每日 1 次,每次 20 mg。记录并比较两组患者治疗后的复发及生存情况、不良反应发生率。

1.4 统计学处理 采用 SAS12.0 软件进行数据处理及统计学分析,计数资料用率表示,组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 表示比较差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者疗效比较 研究组无复发/转移生存率明显高于对照组($P < 0.05$)。两组间复发/转移生存率和病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗后复发及生存情况比较[n(%)]

组别	n	无复发/转移生存	复发/转移生存	死亡
研究组	80	34(42.5)	45(56.3)	1(1.3)
对照组	80	20(25.0)	56(70.0)	4(5.0)
χ^2	—	5.478	3.248	1.858
P	—	<0.05	>0.05	>0.05

注:—表示无数据。

2.2 两组患者复发/转移情况比较 两组复发/转移情况比较,研究组远端复发率明显高于对照组,研究组转移率明显低于对照组($P < 0.05$)。两组间局部复发率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者复发/转移情况比较[n(%)]

组别	n	局部复发	远端复发	转移
研究组	45	5(11.1)	32(71.1)	8(17.8)
对照组	56	12(21.4)	22(39.3)	22(39.3)
χ^2	—	1.897	10.157	5.527
P	—	>0.05	<0.01	<0.05

注:—表示无数据。

2.3 两组患者不良反应发生率比较 研究组患者不良反应发生率为 32.5%(26/80),包括盗汗 8 例,乏力 9 例,阴道出血 9 例;对照组患者不良反应发生率为 33.8%(27/80),包括盗汗 9 例,乏力 10 例,阴道出血 8 例;两组间不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨 论

Luminal 型乳腺癌指激素受体和孕激素受体任意一项指标为阳性的乳腺癌,目前临床用药以枸橼酸他莫昔芬为主,具有一定疗效和安全性^[5]。大量外文文献报道枸橼酸他莫昔芬可明显降低绝经前乳腺癌患者的远期绝对复发风险,减少病死率^[6-8]。但国内关于乳腺癌药物治疗的报道较少,尤其是对 Luminal 型乳腺癌及枸橼酸托瑞米芬用药的报道更少见。

枸橼酸托瑞米芬在结构上类似于枸橼酸他莫昔芬,是一种新型雌激素受体拮抗剂,对进展期激素敏感型乳腺癌具有较好的激素调节作用,从而能有效控制患者病情^[9-10]。枸橼酸托瑞米芬为非类固醇三苯乙烯衍生物,其药理机制是与雌激素受体结合,从而产生抗雌激素作用或雌激素样作用,两种作用可能同时出现,也可能单独出现。有研究显示,非类固醇三苯乙烯衍生物在小鼠实验中表现出雌激素样作用,而在大鼠及人的用药中多表现出抗雌激素作用,其发生机制尚不明确^[11-12]。

枸橼酸托瑞米芬应用于乳腺癌治疗中的机制为:枸橼酸托瑞米芬竞争性地对乳腺肿瘤细胞内的雌激素受体进行选择结合,从而阻断由雌激素诱导而产生的乳腺肿瘤细胞的 DNA 链合成与复制,达到抑制肿瘤细胞增殖的作用^[13-14]。枸橼酸托瑞米芬具有非雌激素依赖性,其抗雌激素作用是乳腺癌治疗的主要机制,该药也具有其他抗癌机制,比如分泌生长因子、改变肿瘤基因表达、影响细胞动力学周期和诱导细胞凋亡等^[15]。

本研究结果显示,应用枸橼酸托瑞米芬片治疗的研究组乳腺癌年轻患者的无复发/转移生存率明显高于对照组($P < 0.05$),但两组间复发/转移生存率和病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示枸橼酸托瑞米芬用于 Luminal 型乳腺癌年轻患者治疗效果明显。在复发/转移生存的患者中,研究组远端复发率明显高于对照组,转移率明显低于对照组($P < 0.05$),提示枸橼酸托瑞米芬治疗乳腺癌的抗转移作用较明显。在对不良反应的比较中发现,枸橼酸托瑞米芬与枸橼酸他莫昔芬用药过程中主要出现盗汗、乏力和阴道出血等不良反应,但两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示枸橼酸托瑞米芬具有与枸橼酸他莫昔芬同等的安全性。

综上所述,应用枸橼酸托瑞米芬治疗 Luminal 型乳腺癌年轻患者具有较好的疗效和安全性,可作为枸橼酸他莫昔芬的替代用药。

参考文献

- [1] 李淑兰. Luminal B 型乳腺癌的生物学特性及生存分析研究[D]. 河南:郑州大学,2013.
- [2] 李文萍,王硕. 托瑞米芬的安全性评估[J]. 中华乳腺病杂志,2007,1(1):57-60.
- [3] 刘军,杨为民. 托瑞米芬能有效降低接受去势治疗的前列腺癌患者骨折风险[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2013,5(5):282-283.
- [4] 赵晶,付丽. 乳腺癌的分子分型[J]. 中华乳腺病杂志,2009,3(2):35-40.
- [5] 周波,谢菲,杨德启. 乳腺癌分子亚型预测新辅助化疗疗效的研究[J]. 中国肿瘤临床,2009,36(4):199-202.
- [6] Park S, Park SH, Koo JS, et al. Breast cancers presenting luminal B subtype features show higher discordant human epidermal growth factor receptor 2 results between immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization [J]. Cancer, 2012, 118(4):914-923.
- [7] Kim HS, Park I, Cho KJ. Analysis of the potent prognostic factors in luminal-type breast cancer[J]. J Breast Cancer, 2012, 15(4):401-406.
- [8] Prat A, Perou C. Deconstructing the (下转第 2531 页)

EP9-A2 方案进行分析系统对比时,需要选择至少 8 例符合条件的标本,并采用不同分析系统每天检测 16 次,连续检测 5 d。在实际操作过程中,同时找到符合条件的 8 例标本通常较为困难,且比对试验过程中的检测次数较多、操作繁琐。本研究则采用中华人民共和国卫生部颁布的《WS/T407-2012 医疗机构内定量检验结果的可比性验证指南》方案进行不同尿沉渣分析仪的比对研究。采用该方案进行分析系统对比,需要的标本数量少,操作简单。在本次比对试验涉及的 3 台尿沉渣分析仪中,分析仪 A 参与了辽宁中医药大学附属医院与中国医科大学附属一院开展的实验室室间比对分析,并且比对通过,保证了比对验证结果的准确性。因此,本研究采用的比对验证方案适用于尿沉渣分析仪的比对验证工作。尿沉渣分析仪检测红细胞、白细胞、管型、上皮细胞和细菌等项目时,受到的影响因素较多,检测结果波动较大,因此需要做好不同分析系统间的比对工作。采用这种比对方案可适当增加比对频率。中国合格评定国家认可委员会文件《医学实验室质量和能力认可准则在体液学检验领域的应用说明》规定至少 6 个月比对 1 次^[4],采用本研究比对方案则可将比对频率增加至每个月比对 1 次。比对频率的增加有助于及时发现不同分析系统间检测结果的差异,提高检验质量整体管理水平。

本研究采用的尿沉渣分析仪比对验证方案与其他文献报道的生化检验项目或全血细胞分析定量检测项目比对验证方案存在一定的差异^[5-6],主要体现在确定标本选择标准和比对结果可接受标准方面。在尿沉渣分析仪红细胞检测结果比对验证试验过程中应注意以下几点:(1)由于影响尿沉渣分析仪检测红细胞的因素较多,因此在比对试验标本的选择方面,应排除外观混浊、pH 值小于 5.5 或大于 7.0、尿比重小于 1.015 或大于 1.025,以及显微镜检查可见结晶、精子等成分的标本^[7]。(2)在确定比对试验标本后,应在 1 h 内完成检测,标本放置时间过长极易导致检测结果误差。(3)通常可根据比对试

验标本重复检测次数临界值表确定比对试验标本检测次数,但本着重复次数越多,越能反映尿沉渣分析仪总体水平的原则,应采用重复次数较多的数值。(4)不建议对不同品牌尿沉渣分析仪进行比对验证,特别是采用不同检测原理的尿沉渣分析仪。

参考文献

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute. C54-A Verification of comparability of patient results within one health care system. Approved Guideline[S]. Wayne, PA USA: CLSI,2008.
- [2] 中华人民共和国卫生部. WS/T407-2012 医疗机构内定量检验结果的可比性验证指南[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2013.
- [3] 潘莹,田瑶. Sysmes UF-1000i 在尿液检测中的性能评价[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(6):130-132.
- [4] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则在体液学检验领域的应用说明[S]. 北京:中国合格评定国家认可委员会,2012.
- [5] 赵海建,王萌,张传宝,等. 同一医院内血清葡萄糖在两台不同检测系统上可比性验证[J]. 现代检验医学杂志,2013,28(3):158-162.
- [6] 杨叶子,李俊立. 用极差检验方案验证 3 台血细胞分析系统血小板计数的可比性[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(20):2741-2742.
- [7] 孟艳平,张生,曹兴华. UF1000 尿沉渣全自动流式细胞仪误差研究[J]. 中国实用医药,2013,8(23):253-254.

(收稿日期:2014-02-26 修回日期:2014-04-26)

(上接第 2522 页)

- molecular portraits of breast cancer[J]. Mol Oncol,2011,5(1):5-23.
- [9] Forbes JF,Cuzick J,Buzdar A,et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer 100 month analysis of the ATAC trial[J]. Lancet Oncol,2008,9(1):45-53.
 - [10] Krainick Strobel UE,Lichtenegger W,Wallwiener D,et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and progesterone receptor positive breast cancer a phase II b III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy[J]. BMC Cancer,2008,26(8):61-65.
 - [11] Goldhirsch A,Wood WC,Coates AS,et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer:highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer[J]. Ann Oncol,2011,22(8):1736-1747.

- [12] Ferguson NL,Bell J,Heidel R,et al. Prognostic value of breast cancer subtypes,Ki-67 proliferation index,age,and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women[J]. Breast Jour,2013,19(1):22-30.
- [13] Penault-Llorca F,Andre F,Sagan C,et al. Ki-67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer[J]. J Clin Oncol,2009,27(17):2809-2815.
- [14] Matusbara N,Mukai H,Fujii S,et al. Different prognostic significance of Ki-67 change between pre and post neoadjuvant chemotherapy in various subtypes of breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat,2013,137(1):203-212.
- [15] 杨钱,陈洁,李宏江,等. 不同分子亚型乳腺癌的临床病理特征及预后分析[J]. 中华肿瘤杂志,2011,33(1):42-46.

(收稿日期:2013-12-23 修回日期:2014-04-10)