



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.028
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.028
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(3):463-466.

· 临床报道 ·

托瑞米芬联合他莫昔芬应用于晚期乳腺癌治疗效果及生存质量分析

李光明, 段百芸

(浙江省宁波市第二医院 乳腺外科, 浙江 宁波 315010)

摘要

目的: 探讨托瑞米芬联合他莫昔芬应用于晚期乳腺癌的效果及对患者生存质量影响。

方法: 选择2010年1月—2014年1月80例晚期乳腺癌患者, 将患者按完全数字表原则随机分为联合组与NP组, 各40例。NP组使用常规NP化疗方案治疗, 联合组在NP组基础上联合托瑞米芬及他莫昔芬治疗。对比两组患者近期治疗有效率、健康相关的生存质量和毒副反应。

结果: 联合组患者化疗有效率为70.00%, 明显高于NP组的50.00% ($P < 0.01$); 联合组和NP组治疗后健康相关的生存质量评分较治疗前均有明显改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组治疗后健康相关的生存质量评分为(88.34 ± 7.05)分, 改善明显优于NP组的(80.84 ± 5.94)分 ($P < 0.01$); 联合组毒副反应(III~IV度)便秘、恶心呕吐、白细胞降低、粒细胞减少、血小板减少、肝肾功能异常发生率与NP组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 晚期乳腺癌患者化疗中, 内分泌药物托瑞米芬联合他莫昔芬辅助治疗可以提升治疗效果, 改善患者生活质量, 值得临床应用。

关键词

乳腺肿瘤 / 药物疗法; 托瑞米芬; 他莫昔芬; 生存质量

中图分类号: R737.9

我国乳腺癌发生率逐年上升, 乳腺癌确诊时多数已经处于晚期, 最佳手术治疗时机已过, 因此只能选择化疗手段。不同患者对于化疗有不同的反应, 部分患者化疗过程中对用药产生耐药性, 影响治疗及预后。在化疗基础上寻求逆转乳腺癌化疗多药耐药的方法对改善患者临床结局十分重要^[1-2]。乳腺癌内分泌治疗通过降低雌激素水平可以抑制激素依赖性癌细胞生长, 托瑞米芬及他莫昔芬逆转乳腺癌化疗多药耐药临床效果较好。但是有关托瑞米芬联合他莫昔芬应用于晚期乳腺癌治疗的研究甚少。本文旨在探讨托瑞米芬联合他莫昔芬应用于晚期乳腺癌治疗效果及对患者生存质量影响, 为临床治疗提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择2010年1月—2014年1月80例晚期乳腺癌患者, 按照完全数字表原则随机将患者分为联合组与NP组, 各40例。联合组: 年龄41~63岁, 平均年龄(53.29 ± 5.39)岁; 病程1~7年, 平均(4.34 ± 1.14)年; TNM分期III期27例, IV期13例。NP组: 年龄42~62岁, 平均年龄(53.76 ± 5.24)岁; 病程1~6年, 平均(4.63 ± 1.25)年; TNM分期III期29例, IV期11例。联合组与NP组年龄、病程、TNM分期等基线资料对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 均衡可比。所有患者均签署知情同意书, 本研究获得我院伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) TNM分期III期或IV期; (2) 经过病理学确诊为乳腺癌; (3) 预计生存期 >6 个月^[3-4]; (4) 无手术治疗指征; (5) 患者或家属对研究知情且

收稿日期: 2015-08-10; 修订日期: 2016-02-18。

作者简介: 李光明, 浙江省宁波市第二医院副主任医师, 主要从事乳腺癌的综合治疗方面的研究。

通信作者: 李光明, Email: liguangming03@126.com

同意, 签署认可书; (6) 研究经过医院伦理委员会批准实施; (7) ER、PR阳性。排除标准: (1) 精神疾病患者, 或意识不清醒患者; (2) 对托瑞米芬、他莫昔芬过敏, 或无法进行内分泌治疗; (3) 高血压或糖尿病等基础疾病未良好控制。

1.3 治疗方法

NP组使用常规NP化疗方案治疗, 第1、8 d使用长春瑞滨 (25 mg/m²) 静脉滴注, 治疗2~4 d使用顺铂 (40 mg) 静滴, 每3周为1个疗程, 每2个疗程后进行1次疗效评估。联合组在NP组基础上联合托瑞米芬及他莫昔芬治疗, 托瑞米芬30 mg/d, 1次/d; 他莫昔芬10 mg/d, 2次/d。

1.4 观察指标及评价标准

(1) 近期疗效^[5-6]: 参照WHO实体瘤统一疗效标准评价近期疗效。完全缓解: CT或MRI显示肿瘤体积缩小超过75%; 部分缓解: CT或MRI显示肿瘤体积缩小超过50%; 稳定: CT或MRI显示肿瘤体积缩小不足50%, 或增大但不足25%; 进展: 患者出现新病灶或已存病灶体积增大超过25%。有效率=完全缓解率+部分缓解率。(2) 健康相关的生存质量评分: 0~100分, 得分越高, 生存质量越高。(3) 毒副反应: 参照WHO急性亚急性化疗药物毒副反应评价^[7-8]。

1.5 统计学处理

结果使用统计学软件SPSS 21.0分析, 文中涉及的计数资料均符合正态分布, 采取t检验进行统计分析, 分类资料比较采取 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

联合组患者化疗有效率为70.00%, 明显高于NP组的50.00%, 组间差异有统计学意义 ($P<0.01$) (表1)。

表1 联合组与NP组近期疗效比较 [n (%), n=40]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率
联合组	15 (37.5)	13 (32.5)	6 (15.0)	6 (15.0)	(70.00)
NP组	8 (20.0)	12 (30.0)	11 (27.5)	9 (22.5)	(50.00)
χ^2	—	—	—	—	4.551
P	—	—	—	—	<0.01

2.2 KPS 生活质量评分

联合组与NP组治疗后健康相关的生存质量评

分均较治疗前有明显改善 ($P<0.05$); 联合组治疗后健康相关的生存质量评分为 88.34 ± 7.05 分, 改善明显优于NP组, 对比差异有统计学意义 ($P<0.01$) (表2)。

表2 联合组与NP组KPS生活质量评分 (n=40)

时间	健康相关的生存质量评分
联合组	
治疗前	71.46 ± 6.15
治疗后	88.34 ± 7.05 ^{1), 2)}
NP组	
治疗前	71.06 ± 6.59
治疗后	80.84 ± 5.94 ¹⁾

注: 1) 与同组治疗前比较, $P<0.05$; 2) 与NP组比较, $P<0.05$

2.3 毒副反应

毒副反应 (III~IV度) 为便秘、恶心呕吐、白细胞降低、粒细胞减少、血小板减少、肝肾功能异常, 联合组毒副反应发生率与NP组比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (表3)。

表3 联合组与NP组毒副反应发生对比 [n (%)]

毒副反应 (III~IV度)	联合组	NP组
便秘	6 (15.0)	5 (12.5)
恶心呕吐	4 (10.0)	4 (10.0)
白细胞降低	5 (12.5)	6 (15.0)
粒细胞减少	5 (12.5)	6 (15.0)
血小板减少	1 (2.5)	1 (2.5)
肝肾功能异常	1 (2.5)	1 (2.5)

3 讨论

随着早期乳腺癌筛查技术的进展, 80%乳腺癌患者就诊时大部分属于早期 (I~II期)。但是仍有10%的乳腺癌患者确诊时已经处于晚期阶段, 错过了手术治疗的最佳时机。化疗手段是晚期乳腺癌患者的主要治疗方法, 旨在控制肿瘤发展, 改善预后。乳腺癌属于激素依赖性肿瘤, 化疗过程中出现的多药耐药是临床常见的问题, 对患者治疗效果有较大的影响, 造成缓解率低下, 复发率较高^[9-10]。因此为了改善乳腺癌患者治疗效果, 需要寻求辅助治疗方法, 通过改变激素依赖性提升治疗效果。

本资料中在化疗基础上联合使用内分泌治疗, 通过托瑞米芬及他莫昔芬联合治疗, 改变患者内分泌激素环境, 抑制癌细胞生长增殖^[11-12],

临床效果较好。他莫昔芬属于非甾体雌激素拮抗剂,是内分泌治疗乳腺癌的典型药物,与雌激素亲和力强,改变乳腺癌细胞对雌激素敏感性^[13-14],抑制辅因子以及转录原件作用实现转录功能,降低了肿瘤细胞DNA以及mRNA的合成作用,减少肿瘤细胞增生。托瑞米芬单独使用临床效果一般,但是与他莫昔芬联合使用效果较好,部分患者可能会对他莫昔芬产生耐药性^[15-16],托瑞米芬联合他莫昔芬可以使下丘脑-垂体-卵巢轴反馈系统功能紊乱,提升了与ER亲和力,因此大大提升了抑制激素依赖性的乳腺癌细胞扩增能力,联合他莫昔芬临床效果更优。本文研究结果提示联合组近期有效率更高,表明联合内分泌治疗方案后患者肿瘤细胞增生得到较好控制,同时患者健康相关的生存质量评分明显提升,患者预后得到有效改善。两组患者毒副反应发生率对比差异无统计学意义,表明托瑞米芬及他莫昔芬联合治疗提升患者近期有效率同时,未造成明显不良反应,主要毒副反应仍然来自于化疗药物作用。

本研究结果与其他研究类似。2014年Ishizuna等^[17]在转移性乳腺癌患者中的研究显示:化疗期间每日口服120 mg他莫昔芬显著改善了患者临床预后。同一年Kimura等^[18]研究显示托瑞米芬和他莫昔芬在治疗乳腺癌中,疗效相似,均显著改善了患者的临床预后。

综上所述,晚期乳腺癌患者化疗中,内分泌药物托瑞米芬联合他莫昔芬辅助治疗可以提升治疗效果,改善患者生活质量,提升预后,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 宋子琰,郑义同,卞宝祥.多西紫杉醇联合替吉奥治疗蒽环类耐药晚期乳腺癌的疗效观察[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(2):150-152.
Song ZY, Zheng YT, Bian B. Docetaxel combined with S-1 for anthracycline-resistant advanced breast cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2012, 17(2):150-152.
- [2] 赵攀,钟彦伟,徐东平.5例应用恩替卡韦治疗的慢性HBV感染者发生HBV逆转录酶区单独A181位点突变的分析[J].临床肝胆病杂志,2011,27(3):289-291.
Zhao P, Zhong YW, Xu DP. A181 site mutation in HBV reverse transcriptase region on chronic HBV-infected patients during Entecavir therapy[J]. Chinese Journal of Clinical Hepatology, 2011, 27(3):289-291.
- [3] 杨钰贤,陈志明,丘希辉,等.多西紫杉醇联合卡培他滨治疗蒽环类耐药性晚期乳腺癌的效果观察[J].广东医学,2010,31(14):1867-1869.
Yang YX, Chen ZM, Qiu XH, et al. Clinical values of docetaxel combined with capecitabine in the management of anthracycline resistant advanced breast cancer[J]. Guangdong Medical Journal, 2010, 31(14):1867-1869.
- [4] Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders[J]. FERT STERIL, 2011, 96(2):344-348.
- [5] 王兴春.五味子颗粒辅助CAF化疗方案对乳腺癌多药耐药的逆转作用[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(12):241-244.
Wang XC. Multidrug Resistance Reversal Effect of Breast Cancer by Wuweizi Granule Combined with CAF Chemotherapy[J]. China Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2014, 20(12):241-244.
- [6] 钱钧强,孙蓓,何景华.抗肿瘤药物多药耐药性的研究进展[J].中国肿瘤临床,2011,38(11):684-687.
Qian JQ, Sun B, He JH. Research on Multidrug Resistance against Antineoplastic Agents[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2011, 38(11):684-687.
- [7] Choe WH, Hong SP, Kim BK, et al. Evolution of hepatitis B virus mutation during entecavir rescue therapy in patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir[J]. Antivir Ther, 2009, 14(7):985-993.
- [8] 徐希妮,刘玉清,陶玉龙,等.五味子乙素逆转肿瘤细胞多药耐药性的研究进展[J].吉林医药学院学报,2013,34(1):43-46.
Xu XN, Liu YQ, Tao YL, et al. The progress in Schisandrin B reversing multiple drug resistance[J]. Journal of Jilin Medical College, 2013, 34(1):43-46.
- [9] 谢联斌,谢莉,袁丽方.多西紫杉醇联合卡培他滨治疗蒽环类耐药晚期三阴性乳腺癌的临床观察[J].中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(3):61-62.
Xie LB, Xie L, Yuan F. Clinical values of docetaxel combined with capecitabine in the management of anthracycline resistant three-negative advanced breast cancer[J]. Chinese Journal of Breast Disease: Electronic Version, 2010, 4(3):61-62.
- [10] Danesh A, Janghorbani M, Khalatbari S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: A randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone[J]. J Res Med Sci, 2012, 17(10):911-917.
- [11] 王芬.表阿霉素联合多西紫杉醇对三阴乳腺癌新辅助化疗疗效临床观察[J].医学信息,2013,26(23):595.
Wang F. Clinical influences of docetaxel combined with epirubicin

- on neoadjuvant chemotherapy for three-negative breast cancer[J]. *Medical Information*, 2013, 26(23):595.
- [12] 黄晖. 三阴乳腺癌对表阿霉素联合多西紫杉醇新辅助化疗疗效评价[J]. *中外健康文摘*, 2011, 8(10):177-178.
- Huang H. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy of epirubicin combined with docetaxel in three negative breast cancer[J]. *World Health Digest*, 2011, 8(10):177-178.
- [13] Souli M, Galani I, Antoniadou. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(3):364-373.
- [14] 叶万立, 王建芳, 杨红建. 多西紫杉醇联合替吉奥对蒽环类耐药TNBC患者的临床疗效观察[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(3):116-118.
- Ye WL, Wang JF, Yang HJ. Clinical observation of docetaxel combined with S-1 in treatment of anthracycline-resistant TNBC[J]. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*, 2014, 34(3):116-118.
- [15] 袁芑, 徐兵河, 王佳玉, 等. 多西他赛联合卡铂方案与表柔比星联合环磷酰胺序贯多西他赛方案辅助治疗三阴性乳腺癌Ⅲ期临床研究的安全性[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(6):465-468.
- Yuan P, Xu BH, Wang JY, et al. Docetaxel plus carboplatin versus EC-T as adjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: safety data from a phase m randomized open-label trial[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2012, 34(6):465-468.
- [16] Patterson SM, Hughes CM, Cardwell C, et al. A cluster randomized controlled trial of an adapted U.S. model of pharmaceutical care for nursing home residents in Northern Ireland (Fleetwood Northern Ireland study): a cost-effectiveness analysis[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(4):586-593.
- [17] Ishizuna K, Ninomiya J, Ogawa T, et al. Efficacy of high-dose toremifene therapy in postmenopausal patients with metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitors:a retrospective, single-institution study[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014, 41(8):965-970.
- [18] Kimura M, Tominaga T, Kimijima I, et al. Phase III randomized trial of toremifene versus tamoxifen for Japanese postmenopausal patients with early breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(3):275-283.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 李光明, 段百芸. 托瑞米芬联合他莫昔芬应用于晚期乳腺癌治疗效果及生存质量分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(3):463-466. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.028

Cite this article as: Li GM, Duan BY. Clinical effect and quality of life of patients with advanced breast cancer treated with toremifene combined with tamoxifen[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(3):463-466. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.028