

他莫昔芬与来曲唑在治疗绝经后乳腺癌的疗效比较及其对血脂代谢的影响

葛鹏, 李汉杰, 陈鑫, 景瑞军, 岳晚霞

西安医学院第二附属医院心胸外科 陕西 西安 710038

第一作者: 葛鹏, 男, 1977.12, 籍贯: 陕西省泾阳县, 从事胸外肿瘤学临床及基础方面工作, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事胸部肿瘤、胸部微创手术、肿瘤外科以及肿瘤学基础方面的研究。

通讯作者: 岳晚霞, gepeng6666@163.com。

摘要

目的: 比较他莫昔芬与来曲唑在治疗绝经后乳腺癌的疗效及其各自对血脂代谢的影响。

方法: 将我院收治的 68 例绝经后乳腺癌患者随机分为 A、B 两组, 每组 34 例, A 组给予他莫昔芬, B 组给予来曲唑, 对比两组临床疗效、子宫内膜厚度、治疗前后的血脂变化等。

结果: 与治疗前比较, A 组治疗后的总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 明显降低, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平明显升高, 且有统计学意义 ($p < 0.05$), B 组治疗后的各项血脂指标变化不明显 ($p > 0.05$)。治疗后, A 组的 TC、LDL-C 显著低于 B 组, HDL-C 水平显著高于 B 组, 且有统计学意义 ($p < 0.05$)。治疗后 1 年、2 年 A 组的子宫内膜厚度值均显著高于 B 组, 且有统计学意义 ($p < 0.05$)。治疗后, A 组的子宫内膜增生总发生率显著高于 B 组, 治疗总有效率显著低于 B 组 ($p < 0.05$)。

结论: 来曲唑治疗绝经后乳腺癌的疗效优于他莫昔芬, 同时还能够减少子宫内膜厚度, 降低子宫内膜病变发生风险, 他莫昔芬则能有效改善患者的血脂代谢水平。

关键词: 他莫昔芬; 来曲唑; 绝经后乳腺癌; 疗效; 血脂

ABSTRACT



<http://ijim.oajrc.org>

OPEN ACCESS

DOI: 10.20900/j.ijim.20180001

Published: 2017-03-09

通讯作者: 岳晚霞, gepeng6666@163.com。

第一作者简介: 葛鹏, 男, 1977.12, 籍贯: 陕西省泾阳县, 从事胸外肿瘤学临床及基础方面工作, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事胸部肿瘤、胸部微创手术、肿瘤外科以及肿瘤学基础方面的研究。

Objective: To study the clinical efficacy of tamoxifen and letrozole in the treatment of postmenopausal breast cancer and its influences on the blood lipid metabolism.

Methods: 68 patients with postmenopausal breast cancer were randomly divided into two groups. The patients in A group were treated with tamoxifen and the patients in B group were treated with letrozole. Then compared clinical efficacy, endometrial thickness and the blood lipid metabolism, and so on before and after treatment of two groups.

Results: Compared with those before treatment, the levels of TC and LDL-C in A group were significantly decreased and HDL-C levels were significantly increased after treatment ($p < 0.05$). There was no significant change in all the lipid metabolism parameters after treatment in B group ($p > 0.05$). After treatment the levels of TC and LDL-C in A group were significantly lower than those in B group, and the level of HDL-C was significantly higher than that in B group ($p < 0.05$). The thickness of endometrium in group A was significantly higher than that in group B after treatment one year and two years ($p < 0.05$). The total incidence of endometrial hyperplasia in A group was significantly higher than that in group B, and the total effective rate was significantly lower than that in B group ($p < 0.05$).

Conclusion: Letrozole is superior to tamoxifen in the treatment of postmenopausal breast cancer, meanwhile better on reducing the thickness of endometrium and the risk of endometrial lesions. Tamoxifen can effectively improve the blood lipid metabolism in patients.

Key words: Tamoxifen; Postmenopausal breast cancer; Letrozole; Treatment Effect; Lipid metabolism

乳腺癌 (breast cancer) 是临床上常见的激素依赖性肿瘤, 多发于女性绝经后。临床治疗除了乳腺癌根治术及化疗外, 还需辅助应用内分泌药物治疗^[1]。目前治疗绝经后乳腺癌内分泌药物有他莫昔芬和来曲唑, 他莫昔芬作为选择性雌激素受体调节剂, 近年来在

乳腺癌内分泌治疗中的应用也越来越多^[2], 其可逆子宫内增厚, 降低子宫内膜病变风险^[3], 影响正常血脂代谢。来曲唑为芳香化酶抑制剂, 其通过使芳香化酶特异性失活, 阻断芳构化反应, 抑制雌激素生成, 降低血液中雌激素水平, 在治疗绝经后乳腺癌时可引起子宫内膜增厚, 由此增加子宫内膜癌患病的风险。为探究他莫昔芬与来曲唑在绝经后乳腺癌治疗中的疗效和对脂质代谢的影响, 本文进行了他莫昔芬和来曲唑治疗的绝经后乳腺癌的对照研究, 具体报道如下:

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2015 年 3 月至 2016 年 3 月收治的 68 例绝经后乳腺癌患者为研究对象。随机分为 A、B 两组, 每组 34 例。A 组: 年龄 49~78 岁, 平均 (63.5 ± 4.7) 岁; 癌症部位, 左侧 18 例, 右侧 16 例; TNM 分期, I 期 6 例, II 期 18 例, III 期 10 例; 病理分型, 浸润性小叶癌 6 例, 浸润性导管癌 26 例, 髓样癌 2 例。B 组: 年龄 53~71 岁, 平均 (62.0 ± 5.5) 岁; 癌症部位, 左侧 20 例, 右侧 14 例; TNM 分期, I 期 5 例, II 期 17 例, III 期 12 例; 病理分型, 浸润性小叶癌 8 例, 浸润性导管癌 22 例, 髓样癌 4 例。纳入标准: ①符合乳腺癌诊断标准^[4]; ②雌激素受体阳性; 用药时间 > 24 个月; ③肝、肾功能基本正常; 治疗依从性好; ④患者自愿参与本研究并签署了知情同意书; ⑤本研究通过了医院伦理委员会批准。排除标准: ①其他部位恶性肿瘤者; ②合并其他内分泌相关疾病 (如甲亢、甲减、糖尿病等) 者; ③严重肝、肾功能障碍者; ④近 3 个月应用过雌激素类药物者。两组患者一般资料无显著性差异 ($p > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

两组均在进行必要手术治疗和化疗的情况下，行乳腺癌内分泌治疗。

(1) A组：他莫昔芬片（长春大政药业科技有限公司，国药准字 H22026675），口服，10 mg/次，每日2次，持续用药2年。

(2) B组：来曲唑片（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字 H19991001），口服，2.5 mg/次，每日1次，持续用药2年。治疗期间，每3个月进行1次复查。

1.3 观察指标

(1) 血脂指标：治疗前、后血脂代谢相关指标，包括总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）。

(2) 子宫内膜厚度及病变情况：治疗前及治疗1年、2年后，行阴道超声检查，测定子宫内膜厚度；诊断性刮宫，观察两组治疗前后的子宫内膜病变情况。

1.4 疗效评价

治疗2年后进行疗效评价，参考实体瘤疗效评价标准（RECIST1.1），判断如下：①完全缓解：目标病灶全部消失，病理性淋巴结短轴值不足10 mm，且能维持4周以上；②部分缓解：全部目标病灶直径总和减少30%以上且至少维持4周；③病情稳定：最小病灶直径总和减少不足30%或增加不足20%；④病情进展：最小病灶直径总和至少增加20%，且总和绝对值增加5 mm以上。总有效率（%）=（完全缓解人数+部分缓解人数）/总人数×100%。

1.5 统计学方法

数据运用 SPSS20.0 软件进行处理，计数资料以（n，%）表示，比较进行 χ^2 检验，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，比较进行t检验， $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

A组治疗的总有效率（61.76%）低于B组（82.35%），差异具有统计学意义（ $p < 0.05$ ）（表4）。

表4 两组临床疗效的比较

组别	例数 (n)	完全缓解	部分缓解	病情稳定	病情进展	总有效率 (%)
A组	34	11 (32.35)	10 (29.41)	10 (29.41)	3 (8.82)	21 (61.76)
B组	34	13 (38.24)	16 (47.06)	4 (11.76)	1 (2.94)	29 (82.35)
χ^2 值						4.836
p 值						0.028

2.2 治疗前后血脂变化的比较

治疗前两组的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平无显著差异 ($p > 0.05$)；与治疗前比较，治疗后 A 组的 TC、LDL-C 水平明显降低，HDL-C 水平明显升高，且差异具有统计学意义；治疗后，A 组的 TC、LDL-C 水平明显低于 B 组，HDL-C 水平明显高于 B 组，且均有统计学意义 ($p < 0.05$) (表 1)。

2.3 治疗前后子宫内膜厚度变化的比较

两组治疗前的子宫内膜厚度比较无明显差异

($p > 0.05$)；A、B 两组治疗 1 年、2 年后的子宫内膜厚度值均显著高于治疗前，且有统计学意义 ($p < 0.05$)；治疗后，B 组明显低于 A 组，且有统计学意义 ($p < 0.05$) (表 2)。

2.4 治疗后子宫内膜病理变化的比较

A 组患者治疗后的子宫内膜增生总发生率显著高于 B 组，且差异具有统计学意义 ($p < 0.05$)；两组的子宫内膜息肉发生率比较无显著差异 ($p > 0.05$) (表 3)。

表 1 两组治疗前后的血脂变化的比较

组别	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
A 组 (n=34)	治疗前	5.20 ± 1.14	3.32 ± 0.91	1.30 ± 0.33	3.71 ± 0.85
	治疗后	4.31 ± 1.03 ^{ab}	3.21 ± 0.45	1.42 ± 0.15 ^{ab}	3.21 ± 0.43 ^{ab}
B 组 (n=34)	治疗前	5.13 ± 1.46	3.46 ± 1.14	1.31 ± 0.24	3.80 ± 0.87
	治疗后	5.21 ± 1.35	3.24 ± 0.76	1.28 ± 0.13	3.85 ± 0.53

注：与本组治疗前比较，^a $p < 0.05$ ；与 B 组治疗后比较，^b $p < 0.05$

表 2 两组治疗前后子宫内膜厚度变化的比较 ($\bar{x} \pm s$, cm)

组别	例数 (n)	治疗前	治疗 1 年	治疗 2 年
A 组	34	2.69 ± 0.15	3.65 ± 0.14	4.06 ± 0.15
B 组	34	2.71 ± 0.19	1.51 ± 0.07	1.48 ± 0.09
t 值		0.482	79.721	86.000
p 值		0.632	0.000	0.000

表 3 两组治疗后的子宫内膜病理变化的比较

组别	例数 (n)	子宫内膜增生			子宫内膜息肉		
		治疗 1 年	治疗 2 年	总发生率 (%)	治疗 1 年	治疗 2 年	总发生率 (%)
A 组	34	3	6	26.47	1	2	8.82
B 组	34	1	1	5.88	0	1	2.94
χ^2 值				5.324			1.063
p 值				0.021			0.303

2.5 不良反应

治疗期间, A 组出现视物模糊 2 例、阴道瘙痒 2 例, 不良反应发生率为 11.76%, B 组共有 5 例发生不良反应(关节酸痛 1 例、头痛 1 例、面部潮红 2 例), 发生率为 14.71%, 组间比较不存在显著性差异 ($p > 0.05$)。

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 临床治疗根据绝经后和绝经前乳腺癌发生不同, 治疗也有所不同。绝经前乳腺癌治疗多考虑为患者保留生育功能, 因此应尽量避免使用雌激素抑制药^[5]。绝经后乳腺癌多不需考虑生育需求, 因此可考虑可使用内分泌治疗药抑制雌激素分泌, 降低体内雌激素水平, 从而达到抑制肿瘤生长的目的。选择性雌激素受体调节剂和芳香化酶抑制剂是临床治疗绝经后乳腺癌的常用内分泌治疗药物。他莫昔芬是临床常用的激素受体调节剂, 既有抗雌激素样作用, 又有雌激素样作用。抗雌激素样作用是通过结合癌细胞表面的激素受体, 抑制体内雌激素、孕激素与受体的结合, 达到抑制乳腺癌细胞生长的作用^[6]。在影响血脂代谢中, 雌激素可通过增加低密度脂蛋白(LDL)受体的表达加速 LDL 的代谢, 而他莫昔芬通过降低患者体内雌激素水平, 而削弱前述作用, 导致患者高脂血症发生。此外, 他莫昔芬还有雌激素样作用, 绝经后雌激素的缺乏引起的 LDL 升高是心血管疾病发生的原因之一, 他莫昔芬通过对缺少的雌激素的调节, 可降低 LDL 的水平^[7]。

来曲唑为一种选择性的芳香化酶抑制剂, 可竞争性结合细胞色素 P450 酶亚单位中的血红素, 抑制芳香化酶而减少雌激素的合成。研究发现, 乳腺癌细胞的生长、增殖有明显的雌激素依赖特征, 因此减少雌激素合成, 可有效减弱雌激素介导的刺激作用, 从而抑制癌细胞增值^[8]。本研究发现来曲唑治

疗绝经后乳腺癌的疗效优于他莫昔芬, 并且来曲唑还能够减少子宫内膜厚度, 降低子宫内膜增生发生率, 这可能与来曲唑降低患者体内雌激素水平有关, 且与国内相关文献报道结论一致^[9]。本研究结果还显示 A 组治疗后的 TC、LDL-C 水平明显降低, HDL-C 水平明显升高, A 组治疗 1 年、2 年后的子宫内膜厚度值均显著高于 B 组, A 组患者治疗后的子宫内膜增生总发生率显著高于 B 组 ($p < 0.05$)。说明他莫昔芬治疗绝经后乳腺癌可有效改善机体的血脂水平, 同时增加子宫内膜增生的风险, 这一切还是与雌激素样作用有关。B 组各项血脂指标无明显变化, 说明来曲唑对血脂代谢的影响不明显, 可能与时间较短有关, 建议进一步延长研究时间。

综上所述, 来曲唑治疗绝经后乳腺癌的疗效优于他莫昔芬, 同时还能够减少子宫内膜厚度, 降低子宫内膜病变发生风险, 但他莫昔芬能有效改善患者的血脂代谢情况, 二者各有优势。

参考文献

1. 谢瑞莲, 王茂源, 赖政洪, 等. 阿那曲唑和他莫昔芬对绝经后乳腺癌患者血脂影响的对比研究[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(24): 4153-4155.
2. 贺文煜, 袁昌劲. 鼠尾草酸联合他莫昔芬通过激活 Caspase-3 信号通路诱导乳腺癌细胞凋亡[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2017, 46(4): 404-409.
3. 兰瑛, 胡蝶, 何琴, 等. 托瑞米芬对比他莫昔芬治疗乳腺癌安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2017, 28(3): 360-364.
4. 朱余兵, 赵拯, 刘赟心, 等. 他莫昔芬及其代谢产物血药浓度与 ER 阳性乳腺癌患者子宫内膜增生的相关性研究[J]. 中国药房, 2017, 28(20): 2768-2771.

5. 金伟, 袁媛, 汤继春, 等. 他莫昔芬与辛伐他汀对人乳腺癌细胞 MCF-7 的协同效应及机制[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(5): 677-681.
6. 虞宝中, 贺汉军, 侯艾林, 等. 来曲唑与他莫昔芬对绝经后乳腺癌切除术患者的治疗效果及其对子宫内膜厚度与子宫内膜病变的影响[J]. 中国医药, 2017, 12(10): 1565-1568.
7. Heikki Joensuu, Kaija Holli, Hanna Oksanen. Serum lipid levels during and after adjuvant toremifene or tamoxifen therapy for breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2000, 63(3): 225-234.
8. 杨梅. 他莫昔芬与来曲唑在绝经后乳腺癌辅助内分泌治疗中临床对比研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(9): 910-912.
9. 刘恩令, 王立群, 张艳梅, 等. 乳腺癌患者术后服用他莫昔芬引发子宫内膜病变的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(30): 106-108.