

• 临床探讨 •

来曲唑与三苯氧胺对绝经后期乳腺癌新辅助内分泌治疗的疗效观察^{*}

范爱国, 孙雅莹, 杨国兴
(河北省唐山市玉田县医院外三科 064100)

摘要:目的 观察来曲唑与三苯氧胺对绝经后期乳腺癌新辅助内分泌治疗的疗效、毒副反应及预后。方法 选取该院 2014 年 5 月至 2016 年 5 月收治的绝经后期乳腺癌患者 80 例, 依据治疗方法分为来曲唑组($n=40$)和三苯氧胺组($n=40$), 对两组患者临床疗效、临床分期、毒副反应发生情况、生活质量等进行统计分析。结果 来曲唑组患者总缓解率[85.0%(34/40)]明显高于三苯氧胺组[65.0%(26/40)], 临床分期为 I 期的比例明显高于三苯氧胺组, III 期比例明显低于三苯氧胺组, 毒副反应发生率[20.0%(8/40)]明显低于三苯氧胺组[37.5%(15/40)], 生活质量评分明显高于三苯氧胺组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 来曲唑较三苯氧胺更能有效地提高绝经后期乳腺癌新辅助内分泌治疗的近期疗效、减少毒副反应及改善预后, 值得临床推广应用。

关键词:来曲唑; 三苯氧胺; 绝经后期乳腺癌; 新辅助内分泌治疗; 近期疗效; 毒副反应
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.24.029 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)24-3644-03

乳腺癌患者体内雌激素结合孕激素或一种雌激素受体, 对肿瘤细胞生长造成刺激^[1], 药物辅助内分泌治疗是临床通常采用的治疗方法, 能对雌激素结合这些受体的现象阻断或对促激素生成进行抑制, 从而抑制肿瘤细胞的生长, 促进肿瘤转移风险及复发率降低^[2]。本研究比较了来曲唑与三苯氧胺对绝经后期乳腺癌新辅助内分泌治疗的近期疗效、毒副反应及预后, 发现前者较后者具有多方面的优越性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 5 月至 2016 年 5 月收治的绝经后期乳腺癌患者 80 例, 所有患者均经病理证实为绝经后期乳腺癌, 均有乳腺癌新辅助内分泌治疗指征, 即为绝经后雌激素受体阳性的局部进展期或可手术切除的大肿瘤, 患者均知情同意并签署知情同意书。依据治疗方法分为来曲唑组($n=40$)和三苯氧胺组($n=40$)。来曲唑组患者年龄 49~71 岁, 平均(58.5±3.0)岁; 在病理类型方面, 22 例为浸润性导管癌, 7 例为浸润性小叶癌, 6 例为髓样癌, 5 例为黏液腺癌; 在临床分期方面, 22 例为 II 期, 18 例为 III 期; 在雌、孕激素受体检测结果方面, 21 例为雌、孕激素受体双阳性, 19 例为雌激素或孕激素受体阳性; 在 Peron 分子分型方面, 6 例为管腔上皮 A 型, 12 例为表皮生长因子受体 2(HER2)过表达型, 14 例为基底样型, 8 例为正常乳腺样型。三苯氧胺组患者年龄 50~71 岁, 平均(59.2±3.1)岁; 在病理类型方面, 20 例为浸润性导管癌, 8 例为浸润性小叶癌, 6 例为髓样癌, 6 例为黏液腺癌; 在临床分期方面, 20 例为 II 期, 20 例为 III 期; 在雌、孕激素受体检测结果方面, 23 例为雌、孕激素受体双阳性, 17 例为雌激素或孕激素受体阳性; 在 Peron 分子分型方面, 7 例为管腔上皮 A 型, 11 例为 HER2 过表达型, 13 例为基底样型, 9 例为正常乳腺样型。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 来曲唑组患者接受来曲唑治疗, 患者口服 2.5 g 来曲唑(生产厂家: 深圳万乐药业有限公司, 批准文号: 国药准字 H20103509), 每天 1 次, 4 周为 1 个周期, 共治疗 3 个周期; 三苯氧胺组患者接受三苯氧胺治疗, 患者口服 10 mg 三苯氧胺

(生产厂家: 扬子江药业集团有限公司, 批准文号: 国药准字 H32021472), 每天早、晚各 1 次, 4 周为 1 个周期, 共治疗 3 个周期。

1.3 疗效评定标准 治疗后患者的肿瘤及临床症状均完全消失, 则评定为完全缓解(CR); 治疗后患者的肿瘤体积缩小至少一半, 临床症状在极大程度上改善, 则评定为部分缓解(PR); 治疗后患者的肿瘤体积缩小最多一半, 临床症状在一定程度上改善, 则评定为好转(MR); 治疗后患者的肿瘤体积增大, 临床症状加重或恶化, 则评定为进展(PD)^[3]。

1.4 观察指标 治疗后对两组患者的临床分期进行评定, 与治疗前比较。同时统计两组患者的毒副反应发生情况, 并采用生活质量量表对其生活质量进行评分, 患者的生活质量和分值呈正相关^[4], 对其预后进行有效评定。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验, 检验标准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 见表 1。来曲唑组患者总缓解率[85.0%(34/40)]明显高于三苯氧胺组[65.0%(26/40)], 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	MR	PD	总缓解
来曲唑组	40	14(35.0)	20(50.0)	4(10.0)	2(5.0)	34(85.0)*
三苯氧胺组	40	10(25.0)	16(40.0)	10(25.0)	4(10.0)	26(65.0)

注: 与三苯氧胺组比较, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前、后临床分期变化情况比较 见表 2。两组患者治疗后临床分期 I、IV 期比例均明显高于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$), III 期比例明显低于治疗前, 差异也有统计学意义($P<0.05$), 但治疗前、后 II 期比例之间差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗前两组患者临床分期 I、II、

* 基金项目: 河北省唐山市科学技术研究与发展指导计划资助项目(111302028b)。

Ⅲ、Ⅳ期比例之间差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后来曲唑组患者临床分期Ⅰ期比例明显高于三苯氧胺组,差异有统计学意义($P<0.05$),Ⅲ期比例明显低于三苯氧胺组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组患者Ⅱ、Ⅳ期比例之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者治疗前、后临床分期变化情况比较[n(%)]

组别	n	时间	I期	II期	III期	IV期
来曲唑组	40	治疗前	0(0.0)	22(55.0)	18(45.0)	0(0.0)
		治疗后	8(20.0) [#] *	19(47.5)	9(22.5) [#] *	4(10.0) [#]
三苯氧胺组	40	治疗前	0(0.0)	20(50.0)	20(50.0)	0(0.0)
		治疗后	4(10.0) [#]	18(45.0)	14(35.0) [#]	4(10.0) [#]

注:与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与三苯氧胺组治疗后比较,^{*} $P<0.05$

2.3 两组患者毒副反应发生情况及生活质量比较 见表 3。来曲唑组患者毒副反应发生率[20.0%(8/40)]明显低于三苯氧胺组[37.5%(15/40)],差异有统计学意义($P<0.05$),生活质量评分明显高于三苯氧胺组,差异也有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两组患者毒副反应发生情况及生活质量比较

组别	n	毒副反应[n(%)]	生活质量评分($\bar{x}\pm s$,分)
来曲唑组	40	8(20.0) [*]	86.2±2.8 [*]
三苯氧胺组	40	15(37.5)	77.4±2.2

注:与三苯氧胺组比较,^{*} $P<0.05$

3 讨 论

3.1 来曲唑与三苯氧胺对绝经后期乳腺癌新辅助内分泌治疗的机制 乳腺癌属于一种女性恶性肿瘤,在临床较为常见,如果患者没有得到及时有效的治疗,其生命安全可能会受到严重威胁^[5]。在乳腺癌的治疗中,内分泌治疗是临床通常采用的治疗方法,其通过清除体内雌激素或促进其水平降低来阻止肿瘤的生长繁殖,最终达到抗肿瘤的目的,现阶段在乳腺癌的治疗中占有极为重要的地位^[6]。总体来说,内分泌治疗通过促进体内雌激素水平降低对肿瘤细胞的生长抑制^[7]。目前,临床已经肯定了三苯氧胺在绝经后乳腺癌治疗中的效果^[8]。三苯氧胺属于一种非甾体抗雌激素类抗癌药物,由化学合成,其抗肿瘤机制可能是和雌二醇对胞内雌激素受体进行竞争,耗尽胞内雌激素受体,阻断雌二醇的体内吸收,从而对雌激素依赖性乳腺癌的生长进行抑制^[9]。近年来,在乳腺癌辅助内分泌治疗中,临床应用了来曲唑,取得了令人满意的治疗效果^[10]。来曲唑属于一种茚三唑类衍生物,由人工合成,降低雌激素水平的途径是对芳香化酶进行抑制,从而消除雌激素刺激肿瘤生长的作用^[11]。

3.2 来曲唑与三苯氧胺对绝经后期乳腺癌新辅助内分泌治疗的疗效 相关医学研究表明,与三苯氧胺比较,来曲唑能更有效降低乳腺癌的临床分期,提高患者总缓解率,在乳腺癌新辅助内分泌治疗中具有较好的优越性^[12]。本研究结果表明,来曲唑组患者总缓解率明显高于三苯氧胺组,差异有统计学意义($P<0.05$),与上述相关医学研究结果一致。表明来曲唑较三苯氧胺更能有效提高绝经后期乳腺癌新辅助内分泌治疗患者

的近期疗效。本研究结果还表明,两组患者治疗后临床分期Ⅰ、Ⅳ期比例均明显高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),Ⅲ期比例明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),但治疗前、后Ⅱ期比例之间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前两组患者临床分期Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期比例之间差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗后来曲唑组患者临床分期Ⅰ期比例明显高于三苯氧胺组,差异有统计学意义($P<0.05$),Ⅲ期比例明显低于三苯氧胺组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组患者Ⅱ、Ⅳ期比例之间差异也无统计学意义($P>0.05$)。表明来曲唑较三苯氧胺能更有效地降低绝经后期乳腺癌新辅助内分泌治疗患者的临床分期。本研究结果还显示,来曲唑组患者毒副反应发生率[20.0%(8/40)]明显低于三苯氧胺组[37.5%(15/40)],差异有统计学意义($P<0.05$),生活质量评分明显高于三苯氧胺组,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明来曲唑较三苯氧胺能更有效地减少绝经后期乳腺癌新辅助内分泌治疗患者的毒副反应,提升其生活质量,具有较高的安全性,患者预后较好,极易为患者及其家属所接受。

综上所述,来曲唑较三苯氧胺能更有效地提高绝经后期乳腺癌新辅助内分泌治疗的近期疗效、减少毒副反应,改善预后,值得临床推广应用。

参考文献

[1] Halsey EJ, Xing M, Stockley RC. Acupuncture for joint symptoms related to aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer; a narrative review[J]. Acupunct Med, 2015, 33(3): 188-195.

[2] Stendell-Hollis NR, Thompson PA, Thomson CA, et al. Investigating the association of lactation history and postmenopausal breast cancer risk in the Women's Health Initiative[J]. Nutr Cancer, 2013, 65(7): 969-981.

[3] Suba Z. Circulatory estrogen level protects against breast cancer in obese women[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2013, 8(2): 154-167.

[4] Lee HJ, Wu K, Cox DG, et al. Polymorphisms in xenobiotic metabolizing genes, intakes of heterocyclic amines and red meat, and postmenopausal breast cancer [J]. Nutr Cancer, 2013, 65(8): 1122-1131.

[5] Bardia A, Keenan TE, Ebbert JO, et al. Personalizing aspirin use for targeted breast cancer chemoprevention in postmenopausal women [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2016, 91(1): 71-80.

[6] Gunter MJ, Wang T, Cushman M, et al. Circulating adipokines and inflammatory markers and postmenopausal breast cancer risk[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(9): 169-175.

[7] Gevorgyan A, Ganzinelli M, Martinetti A, et al. A31 Clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer according to body mass index[J]. Annals Oncology, 2015, 26(Suppl 6): 12-13.

[8] Barzaghi S, Gozzo S, Giardina G, et al. A75 Acupuncture for the treatment of arthralgia related to adjuvant aro-

- matase inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer patients[J]. *Annals Oncology*, 2015, 26(Suppl 6): 24-25.
- [9] Beaver JA, Amiri-Kordestani L, Charlab R, et al. FDA Approval: Palbociclib for the Treatment of Postmenopausal Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(21): 4760-4766.
- [10] Clarke DB, Lloyd AS, Lawrence JM, et al. Development of a food compositional database for the estimation of dietary intake of phyto-oestrogens in a group of postmenopausal women previously treated for breast cancer and validation with urinary excretion[J]. *Br J Nutr*, 2013, 109(12): 2261-2268.
- [11] Munzone E, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, et al. Outcomes of special histotypes of breast cancer after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the monotherapy cohort of the BIG 1-98 trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12): 2442-2449.
- [12] Fejerman L, Stern MC, John EM, et al. Interaction between common breast cancer susceptibility variants, genetic ancestry, and nongenetic risk factors in Hispanic women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24(11): 1731-1738.
- (收稿日期: 2017-06-29 修回日期: 2017-09-12)
- 临床探讨 •

系统性红斑狼疮患者血清中不典型 ANCA 抗体检测及临床意义^{*}

蒋麒俊, 蔡 枫[△]

(上海中医药大学附属市中医医院检验科 200071)

摘要:目的 探究抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)及其不典型靶抗原在系统性红斑狼疮(SLE)患者血清中的检测率及其临床意义。方法 选取 2011 年 12 月至 2016 年 9 月该院确诊的 SLE 患者共 1 128 例作为研究对象,通过间接免疫荧光法(IIF)、免疫印迹法(WB)和酶联免疫吸附试验(ELISA)检测研究对象血清中典型与不典型 ANCA 水平,并分析 ANCA 及其不典型 ANCA 与 SLE 临床症状及其他实验室检测结果的关系。结果 采用 IIF 与 WB 检测 1 128 例 SLE 患者血清中 ANCA,其在 SLE 中的阳性率为 24.65%(278/1 128),其中核周型(pANCA)阳性率为 23.49%(265/1 128),胞浆型阳性率为 1.15%(13/1 128)。另随机选取 121 例 pANCA 阳性且抗髓过氧化物酶、抗蛋白酶-3 阴性的 SLE 患者,采用 ELISA 进行其他 6 种相关不典型靶抗原确认试验。不典型靶抗原检出结果有 24 例抗乳铁蛋白(LF)抗体阳性,1 例为 LF 与抗杀菌/通透性增强蛋白(BPI)抗体阳性,另 1 例有 LF 与弹性蛋白酶阳性同时检出,以及单独 2 例 BPI 阳性检出,不典型靶抗原阳性率为 23.14%(28/121)。结论 少数患者存在 LF 和 BPI 等非典型 ANCA,此外,ANCA 与 SLE 特定的临床表现(如皮肤血管炎等)及实验室检查指标有一定相关性,提示 ANCA 及其特异性靶抗原可能与 SLE 血管炎症的发病过程相关。

关键词:不典型抗中性粒细胞胞浆抗体; 系统性红斑狼疮; 间接免疫荧光法; 免疫印迹法; 酶联免疫吸附试验

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.24.030 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)24-3646-03

系统性红斑狼疮(SLE)是一类可溶性抗原-抗体免疫复合物沉积或自身抗体经过免疫介导,以 B 淋巴细胞高度活化为特征,临床表现有多系统损害,症状较为复杂,以皮肤血管炎及肾脏受累最常见,发病原因也较复杂。近年来,国内外关于在 SLE 患者血清中发现抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)及其不典型靶抗原的报道很多,但关于不典型 ANCA 的研究较少,且缺乏相关临床调查的研究数据。ANCA 不仅存在于 SLE 患者血清中,而且广泛存在于溃疡性结肠炎、自身免疫性肝炎、类风湿关节炎、干燥综合征等自身免疫性疾病患者血清中。ANCA 作为一类免疫球蛋白,其产生在 SLE 发病机制中存在什么样的关系,检测 ANCA 在 SLE 患者临床用药前、后的变化及与临床中不同时期产生的症状有何关联,直接关系到 ANCA 在 SLE 患者血清检测中指导临床诊断及预后的判读。抗髓过氧化物酶(MPO)和抗蛋白酶-3(PR3)抗体是 ANCA 中比较典型的两种,一部分患者可表现为 ANCA 阳性,MPO 和 PR3 阴性。一些学者发现存在一类不典型的 ANCA,包括弹性蛋白

酶(HLE)、乳铁蛋白、杀菌/通透性增加蛋白(BPI)、组织蛋白酶 G 等^[1-2]。本研究旨在探究 ANCA 及其非典型 ANCA 抗原谱与 SLE 患者临床症状及实验室检查等指标的相关性,为临床诊断及预后提供可行的指导,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 12 月至 2016 年 9 月本院门诊及住院的 SLE 患者 1 128 例,男 112 例,女 1 016 例,年龄 10~87 岁,平均(40±5)岁,分为 ANCA 阳性组 278 例,ANCA 阴性组 850 例。均为排除自身免疫性疾病或炎症性疾病的健康者,且无自身免疫性疾病家族史。两组研究对象性别和年龄差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)年龄大于或等于 10 岁,男女不限;(2)符合 1997 年美国风湿病学会的诊断标准。

1.2.2 排除标准 (1)合并严重高血压、糖尿病及重要器官功能不全等内科慢性疾病;(2)合并神经精神类疾病。

* 基金项目:上海申康医院发展中心市级医院临床辅助科室能力建设资助项目(SHDC22014009)。

△ 通信作者, E-mail: caifeng51@126.com。