

408.

[9] 李莉,颜建英.疤痕子宫再妊娠致子宫破裂危险因素的临
床研究[J].现代妇产科进展,2014,23(2):158-160.

[10] BUJOLD E,JASTROW N,SIMONEAU J,et al. Predic-
tion of complete uterine rupture by sonographic evalua-
tion of the lower uterine segment[J]. Am J Obstet Gyne-
col,2009,201(3):320. e1-320. e6.

(收稿日期:2018-12-03 修回日期:2019-02-16)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.12.050

依西美坦与托瑞米芬治疗绝经后乳腺癌肝转移的临床疗效分析

于晓红,王 瑶[△]
(九〇三医院乳甲外科,四川绵阳 621700)

摘 要:目的 探讨依西美坦(EXE)与托瑞米芬(TOR)在治疗绝经后乳腺癌肝转移中的临床疗效。方法 回顾性分析该院 2009 年 1 月至 2015 年 1 月乳腺癌术后出现肝转移的 47 例已绝经患者病例资料,其中行 EXE 治疗的 19 例,行 TOR 治疗的 28 例,比较 EXE 组和 TOR 组患者的临床疗效、出现病情进展(PD)时间、不良反应的发生情况及患者 3 年生存率。结果 TOR 组在治疗 3 个月后,肝酶异常的患者数所占比例显著高于 EXE 组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组肝脏转移瘤最大直径比较,差异无统计学意义($P>0.05$);出现 PD 的时间比较,差异也无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后 1、2、3 年生存率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 EXE 在治疗绝经后乳腺癌肝转移时与 TOR 相比肝脏毒性相对较小,其余临床疗效、不良反应及生存率相似,均是较好的治疗绝经后乳腺癌肝转移患者的药物。

关键词:依西美坦; 托瑞米芬; 乳腺癌; 肝转移; 绝经

中图法分类号:R605 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2019)12-1778-03

乳腺癌术后未发生远处转移前,临床上多采用化疗+他莫昔芬治疗,在发生远处转移后,多选择托瑞米芬(TOR)治疗;对于绝经后的患者,也可以选择依西美坦(EXE)治疗^[1-3]。TOR 对乳腺癌有良好的抗肿瘤特性,广泛应用于雌激素受体阳性(ER+)/孕激素受体阳性(PR+)的中晚期乳腺癌的治疗^[4];EXE 近年来在乳腺癌的治疗中应用广泛,尤其是经他莫昔芬治疗后,病情仍有进展的绝经后晚期乳腺癌^[3-4]。临床上对于绝经后 ER+/PR+乳腺癌肝转移患者的治疗主要采用随机选择 EXE 或者 TOR 治疗,但这两种药物在疗效上是否有差异仍不清楚。本研究回顾性分析本院 2009 年 1 月至 2015 年 1 月乳腺癌术后出现肝转移的 47 例已绝经患者病例资料,分别对患者

行 EXE 治疗和 TOR 治疗,对两组患者的临床疗效进行了比较。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2009 年 1 月至 2015 年 1 月乳腺癌术后出现肝转移的 47 例已绝经患者纳入本研究,其中行 EXE 治疗的患者 19 例(EXE 组),行 TOR 治疗的患者 28 例(TOR 组)。纳入标准:(1)彩超和(或)CT 已证实的乳腺癌术后肝转移;(2)患者为已绝经女性;(3)ER+和(或)PR+;(4)乳腺癌肝转移后坚持(中间未停药)行 EXE 或 TOR 治疗,治疗期间未行其他辅助治疗(化疗或中药等)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	ER+和 PR+ [<i>n</i> (%)]	ER+和 PR- [<i>n</i> (%)]	ER-和 PR+ [<i>n</i> (%)]	乙型肝炎 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]
EXE 组	19	51.0±6.4	4(21.1)	9(47.4)	6(31.5)	2(10.5)	3(15.8)	1(5.3)
TOR 组	28	49.0±4.7	7(25.0)	11(39.3)	10(35.7)	4(14.3)	5(17.9)	1(3.6)
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法 确诊患者乳腺癌术后出现肝转移后,即刻随机开始 EXE 或 TOR 治疗;行 EXE 治疗的患者,每日口服国产 EXE 共 1 片(齐鲁制药有限公司),每片 25 mg;行 TOR 治疗的患者,同样每日口服国产 TOR 共 1 片(福安药业集团宁波天衡制药有限公司),

每片 60 mg,两组均连续服用 4 周为 1 个周期,每个周期结束后全面复查患者肝脏转移瘤的最大直径变化、肝功能以及评估患者不良反应(恶心、胃部不适)等情况。治疗期间未行其他辅助治疗,包括放疗、中药治疗等。对完全缓解(CR)、部分缓解(PR)以

[△] 通信作者, E-mail:779876491@qq.com.

及病情稳定(SD)患者持续进行原治疗,对于出现病情进展(PD)的患者终止上述治疗,而选择保守支持和对症治疗。

1.3 疗效评定标准 参照 WHO 实体瘤疗效评价标准对患者的近期疗效进行评价,分为 CR、PR、SD、PD 共 4 个级别;患者处于 CR、PR 或 SD 级别均认为治疗有临床疗效。其中,CR:B 超和(或)CT 等证实肝脏转移瘤全部消失至少持续 4 周;PR:转移瘤变小或数量变少至少持续 4 周;SD:转移瘤数量和大小无明显变化至少持续 6~8 周;PD:转移瘤病灶范围增大或出现新的转移瘤。

1.4 观察指标 (1)患者治疗后近期疗效(1 个月和 3 个月);(2)患者肝脏最大转移瘤的大小;(3)患者从开始服药到出现 PD 的时间;(4)患者出现不良反应(恶心和胃肠道不适)的情况;(5)随访患者 1、2 及 3 年的生存率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组均数比较采用单因素方差分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗后近期疗效比较 两组在治疗前肝酶异常患者数、肝脏转移瘤最大直径以及出现不良反应的患者数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 1、3 个月后,两组肝脏转移瘤最大直径、出现不良反应患者数所占比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。TOR 组在治疗 3 个月后,肝酶异常的患者数所占比例显著高于 EXE 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);EXE 组患者出现 PD 时间为(21.0 ± 4.3)周,TOR 组患者出现 PD 时间为(19.9 ± 6.1)周,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者近期疗效对比

组别	<i>n</i>	治疗时间	肝酶异常 [<i>n</i> (%)]	肝脏转移瘤最大 直径(mm)	不良反应 [<i>n</i> (%)]
EXE 组	19	治疗前	6(31.5)	23.3 $\pm$ 7.1	2(10.5)
		治疗后 1 个月	4(21.1)	22.3 $\pm$ 12.7	4(21.1)
		治疗后 3 个月	2(10.5)	28.2 $\pm$ 19.0	7(36.8)
TOR 组	28	治疗前	11(39.3)	25.5 $\pm$ 11.0	2(7.1)
		治疗后 1 个月	8(28.6)	22.7 $\pm$ 10.6	6(21.4)
		治疗后 3 个月	9(32.1)*	31.4 $\pm$ 16.1	7(25.0)

注:与 EXE 组治疗后 3 个月比较,* $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗后总生存率的比较 随访第 1 年,EXE 组可随访患者 16 例,3 例失访,仍生存患者 12 例,生存率 75.0%;TOR 组可随访患者 23 例,5 例失访,仍生存患者 16 例,生存率 69.6%,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。随访第 2 年,EXE 组可

随访患者 15 例,1 例在第 2 年失访,仍生存患者 8 例,生存率 53.3%;TOR 组可随访患者 21 例,2 例在第 2 年失访,仍生存患者 10 例,生存率 47.6%,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。随访第 3 年,EXE 组可随访患者 15 例,仍生存患者 4 例,生存率 26.7%,TOR 组可随访患者 20 例,1 例在第 3 年失访,仍生存患者 4 例,生存率 20.0%,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明两种治疗方法下患者第 1、2、3 年的生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨 论

临床上 15%~20%的患者初次发现乳腺癌时已为转移性乳腺癌,约 50%的乳腺癌患者在乳腺癌手术后会以转移性乳腺癌的方式复发,肝脏是最常转移的器官之一^[2,5-6]。目前,乳腺癌有效的综合治疗使得患者生存率大大提高,然而,转移性乳腺癌的治疗成为外科医生面临的又一难题^[7]。对于转移性乳腺癌,临床上主要根据 ER、PR 以及人类表皮生长因子受体 2(HER2)的表达选择不同的治疗方案。如,对于 ER+和(或)PR+,HER2+/HER2-的患者主要选择内分泌治疗或者生物靶向治疗;对于 ER-、PR-及 HER2+的患者主要采用化疗,化疗与内分泌治疗联用在临床上也较为常见^[8];对于三阴乳腺癌(ER-、PR-及 HER2-)的患者目前还没有较好的治疗方案^[8-9]。此外,也有部分学者用高剂量他莫昔芬或高剂量托瑞米芬治疗转移性乳腺癌,但临床疗效有待进一步评估^[10]。

EXE 是第 3 代口服芳香化酶抑制剂,通过阻止雌激素的生物合成,从而抑制乳腺癌的生长;TOR 是一种非类固醇类三苯乙烯衍生物,可与雌激素受体结合,产生雌激素样或抗雌激素作用,或同时产生两种作用,进而抑制乳腺癌的生长。这两种药物是临床上治疗 ER+和(或)PR+乳腺癌或转移性乳腺癌较为常用的药物,其中 EXE 主要用于绝经后的患者^[11]。对于两种药物在治疗乳腺癌肝转移的临床疗效上是否存在差异,目前鲜有报道。

本研究回顾性分析了本院 2009 年 1 月至 2015 年 1 月乳腺癌术后出现肝转移的 47 例已绝经乳腺癌患者病例资料,其中行 EXE 治疗的 19 例,行 TOR 治疗的 28 例,对两组的临床疗效、出现 PD 时间及患者 3 年生存率进行比较,结果表明,两组患者肝脏最大转移瘤的大小、出现 PD 的时间以及患者 1、2、3 年生存率差异均无统计学意义($P > 0.05$);TOR 组在治疗 3 个月后,肝酶异常的患者所占比例显著高于 EXE 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);可见,EXE 在治疗绝经后乳腺癌肝转移时与 TOR 相比肝毒性相对较小,其余临床疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究也存在一定的不足,如纳入研究的样本量相对较少,此外也有少数患者失访。(下转第 1786 页)

- [12] U. S. Food & Drug Administration. FDA granted marketing approval to the Praxis Extended RAS Panel [EB/OL]. (2017-06-29)[2019-12-15]. <https://www.fda.gov/Drugs>
- [13] LIU S, HUANG S, CHEN F, et al. Genomic Analyses from Non-invasive Prenatal Testing Reveal Genetic Associations, Patterns of Viral Infections, and Chinese Population History[J]. *Cell*, 2018, 175(2): 347-359.
- [14] KMUSH B L, LABRIQUE A B, DALTON H R, et al. Two Generations of “Gold Standards”: The Impact of a Decade in Hepatitis E Virus Testing Innovation on Population Seroprevalence[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 93(4): 714-717.
- [15] World Health Organization. WHO list of prequalified in vitro diagnostic products [EB/OL]. (2017-06-29)[2019-12-15]. https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations.
- [16] FU Y, XU X, HUANG D, et al. Plasma Heat Shock Protein 90alpha as a Biomarker for the Diagnosis of Liver Cancer: An Official, Large-scale, and Multicenter Clinical Trial[J]. *E Bio Medicine*, 2017, 24: 56-63.
- [17] DENG T, YUAN Y, ZHANG C, et al. Identification of Circulating MiR-25 as a Potential Biomarker for Pancreatic Cancer Diagnosis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(5): 1716-1722.
- [18] HOFFMANN F. Roche Finance Report 2017 [EB/OL]. (2017-07-07)[2019-12-15]. <http://www.financialbuzz.com>.
- [19] Danaher Corporation. Danaher Corporation 2017 Annual Report [EB/OL]. (2017-12-12)[2019-12-15]. <http://investors.danaher.com/2017-Annual-Report>.
- [20] 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司. 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市招股意向书 [EB/OL]. [2018-09-14][2019-12-15]. <http://data.eastmoney.com>.
- [21] 郑州安图生物工程股份有限公司. 郑州安图生物工程股份有限公司 2017 年年度报告 [EB/OL]. (2018-03-28)[2019-12-15]. <http://data.eastmoney.com>.
- [22] 迈克生物股份有限公司. 迈克生物股份有限公司 2017 年年度报告 [EB/OL]. (2018-04-20)[2019-12-15]. <http://data.eastmoney.com>.
- [23] 广州万孚生物技术股份有限公司. 广州万孚生物技术股份有限公司 2017 年年度报告 [EB/OL]. (2018-04-28)[2019-12-15]. <http://data.eastmoney.com>.
- [24] 迪瑞医疗科技股份有限公司. 迪瑞医疗科技股份有限公司 2017 年年度报告 [EB/OL]. (2018-04-21)[2019-12-15]. <http://data.eastmoney.com>.
- [25] 国家卫生健康委员会规划发展与信息化司. 2017 年我国卫生健康事业发展统计公报 [EB/OL]. (2018-06-12)[2019-12-15]. <http://www.nhpc.gov.cn>.

(收稿日期: 2018-10-20 修回日期: 2019-03-02)

(上接第 1779 页)

综上所述, EXE 在治疗绝经后乳腺癌肝转移时与 TOR 相比肝脏毒性相对较小, 其余临床疗效、不良反应及生存率相似, 均是较好的治疗绝经后乳腺癌肝转移的药物。

参考文献

- [1] MEIRSON T, GIL-HENN H. Targeting invadopodia for blocking breast cancer metastasis[J]. *Drug Resist Updat*, 2018, 39(5): 1-17.
- [2] CHLEBOWSKI R T, PAN K. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(17): 1683-1684.
- [3] GOSS P E, INGLE J N, ALES-MARTINEZ J E, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(25): 2381-2391.
- [4] VOGEL C L, JOHNSTON M A, CAPERS C A. Toremifene for breast cancer: a review of 20 years of data[J]. *Clin Breast Cancer*, 2014, 14(1): 1-9.
- [5] SCULLY O J, BAY B H, YIP G, et al. Breast cancer metastasis[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2012, 9(5): 311-320.
- [6] ZIEMYS A, YOKOI K, KAI M, et al. Progression-dependent transport heterogeneity of breast cancer liver metastases as a factor in therapeutic resistance[J]. *J Control Release*, 2018, 291(14): 99-105.
- [7] PEART O. Breast intervention and breast cancer treatment options[J]. *Radiol Technol*, 2015, 86(5): 535M-558M.
- [8] CAZZANIGA M E, DIONISIO M R, RIVA F. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients[J]. *Cancer Lett*, 2017, 400(12): 252-258.
- [9] BIANCHINI G, BALKO J M, MAYER I A, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(11): 674-690.
- [10] 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.
- [11] NOGUCHI S, MASUDA NORIKAZU, IWATA H, et al. Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2[J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(6): 703-714.

(收稿日期: 2018-11-09 修回日期: 2019-02-21)