

·药物与临床·

化疗后续用三苯氧胺对乳腺癌患者激素水平的影响

李焰,何山,郑轲,张艳珍,李燕茹

(四川省宜宾市第二人民医院乳腺甲状腺外科,四川 宜宾 644000)

摘要:目的 探讨乳腺癌患者化疗后续用三苯氧胺对激素水平的影响。方法 选取 2015 年 1 月~2018 年 12 月我院收治的乳腺癌患者 82 例,采用随机数字表法分为继用三苯氧胺组($n=40$)及停用三苯氧胺组($n=42$),比较两组不同时间点(T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4) E2、LH、FSH 水平变化情况。结果 两组 E2 水平均较治疗前升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);FSH、LH 水平较治疗前升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。继用三苯氧胺组不同时间点 E2、FSH、LH 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);停用三苯氧胺组 T_3 、 T_4 时间点 E2 水平较 T_1 、 T_2 时间点低,差异有统计学意义($P<0.05$),不同时间点 FSH、LH 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 化疗后续用三苯氧胺可影响乳腺癌患者 E2 水平,对于 FSH 及 LH 水平无明显影响,服用三苯氧胺期间对卵巢功能的判断应停药后多次测量。

关键词:乳腺癌;三苯氧胺;雌二醇;黄体生成素;卵泡刺激素

中图分类号:R445.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.20.041

文章编号:1006-1959(2019)20-0133-03

Effect of Chemotherapy Followed by Tamoxifen on Hormone Levels in Patients with Breast Cancer

LI Yan, HE Shan, ZHENG Ke, ZHANG Yan-zhen, LI Yan-ru

(Department of Breast and Thyroid Surgery, the Second People's Hospital of Yibin City, Yibin 644000, Sichuan, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of tamoxifen on hormone levels in patients with breast cancer after chemotherapy. Methods A total of 82 patients with breast cancer admitted to our hospital from January 2015 to December 2018 were enrolled. The randomized digital table method was divided into the tamoxifen group ($n=40$) and the tamoxifen group ($n=42$). The changes of E2, LH and FSH levels at different time points (T_0 , T_1 , T_2 , T_3 , T_4) were compared between the two groups. Results The E2 levels in the two groups were higher than those before treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of FSH and LH were higher than those before treatment, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). There were no significant differences in the levels of E2, FSH and LH between the tamoxifen groups at different time points ($P>0.05$). The levels of E2 at T_3 and T_4 in the tamoxifen group were lower than those at T_1 and T_2 , the difference was statistically significant ($P<0.05$), there was no significant difference in FSH and LH levels at different time points ($P>0.05$). Conclusion The subsequent use of tamoxifen in chemotherapy can affect the E2 level of breast cancer patients. There is no significant effect on the levels of FSH and LH. The judgment of ovarian function during tamoxifen should be measured after repeated withdrawal.

Key words: Breast cancer; Tamoxifen; Estradiol; Luteinizing hormone; Follicle stimulating hormone

乳腺癌(breast cancer)居我国女性恶性肿瘤首位,发病率逐年递增。对于癌组织表达雌激素受体(ER)和/或孕激素受体(PR)的激素依赖型乳腺癌,内分泌治疗发挥重要作用。选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)三苯氧胺(tamoxifen, TAM)是乳腺癌内分泌治疗的金标准,但是随着来曲唑等第三代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)的临床应用,研究发现 AIs 在绝经后激素受体阳性乳腺癌患者应用中具有优势^[1],因此 AIs 作为绝经后患者内分泌治疗的首选。其会影响患者激素水平,导致闭经^[2,3], AIs 须应用于绝经后患者, NCCN^[4]指南建议 60 岁以下乳腺癌化疗后闭经患者口服三苯氧胺期间需连续多次检测雌二醇(estradiol, E2)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平以判断绝经状态。本研究通过对三苯氧胺对患者激素水平的影响分析,以期

为三苯氧胺内分泌治疗期间绝经状态判断提供理论依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月~2018 年 12 月在四川省宜宾市第二人民医院收治的乳腺癌患者 82 例,采用随机数字表法分为继用三苯氧胺组($n=40$)及停用三苯氧胺组($n=42$)。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意并签署知情同意书。两组年龄、体重指数、停经时间、治疗期间月经恢复例数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性,见表 1。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经病理学证实为乳腺癌,免疫组化检测结果完善;②完成化疗后,服用三苯氧胺 5 年;③停经 1 年以上;④年龄 45~50 岁;⑤一般情况较好, ECOG 评分 0~1 分;⑥体质指数 $18.5\sim 22.9\text{ kg/m}^2$ 。

1.2.2 排除标准 ①卵巢手术、放疗或药物去势者,子宫切除患者;②妊娠患者;③既往曾行内分泌治疗患

基金项目:宜宾市科技计划项目(编号:2016SF020)

作者简介:李焰(1983.5-),男,四川绵阳人,硕士,主治医师,主要从事乳腺、甲状腺疾病基础诊治工作

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	停经时间(月)	治疗期间月经恢复例数
继用三苯氧胺组	40	47.47±1.66	21.11±1.39	28.20±17.20	8
停用三苯氧胺组	42	47.79±1.69	21.29±1.23	23.40±12.25	11
统计值		t=-0.839	t=-0.603	t=1.377	$\chi^2=0.441$
P		0.404	0.548	0.172	0.507

者;④合并影响性激素水平的疾病:腺垂体肿瘤、卵巢肿瘤、肺癌、胸腺瘤、甲状腺功能紊乱、严重肝功能异常、性激素合成酶缺陷等;⑤使用含有性激素的药物、食品等;⑥有复发、转移者;⑦长期酗酒、精神疾病患者。

1.3 方法 继用三苯氧胺组:继续口服三苯氧胺(扬子江药业集团有限公司,国药准字:H32021472,规格:10 mg×60 片)10 mg/次,2 次/d;停用三苯氧胺组:停止口服三苯氧胺。分别于治疗前(T₀)、内分泌治疗满 5 年(T₁)、入组后 1 个月(T₂)、入组后 2 个月(T₃)、入组后 3 个月(T₄)检测 E2、LH、FSH 水平。所有研究对象于清晨空腹抽取肘静脉血 5 ml,严格按照血液标本收集流程送达实验室,按照仪器、试剂使用说明进行指标检测。检测方法:雅培化学发光法。绝经判断标准^[9]FSH>40 mIU/ml 且 E2<110 pmol/L。

1.4 观察指标 比较两组不同时间点(T₀、T₁、T₂、T₃、T₄)E2、LH、FSH 水平变化情况,并随访化疗前、化疗

期间、化疗后内分泌治疗期间月经状态。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,比较行 t 检验或重复测量方差分析,计数资料用[n(%)]表示,比较行 χ^2 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

两组不同时间点 E2、LH、FSH 水平比较结果显示,两组 E2 水平均较治疗前升高,差异有统计学意义(P<0.05),FSH、LH 水平较治疗前升高,但差异无统计学意义(P>0.05)。继用三苯氧胺组不同时间点 E2、FSH、LH 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);停用三苯氧胺组 T₃、T₄ 时间点 E2 水平较 T₁、T₂ 时间点低,差异有统计学意义(P<0.05),不同时间点 FSH、LH 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05),停用三苯氧胺组 T₀、T₁ 时间点 E2、FSH、LH 继用三苯氧胺组比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。

表 2 两组不同时间点 E2、LH、FSH 水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间点	E2(pmol/L)		FSH(mIU/ml)		LH(mIU/ml)	
	继用三苯氧胺组	停用三苯氧胺组	继用三苯氧胺组	停用三苯氧胺组	继用三苯氧胺组	停用三苯氧胺组
T ₀	25.45±20.64	28.93±16.31*	86.35±34.29	82.98±29.26*	44.81±16.86	42.84±19.99*
T ₁	59.20±20.97	66.33±23.38*	91.30±28.61	87.50±24.77*	48.06±14.46	47.83±18.78*
T ₂	62.78±25.43	63.54±20.86	88.68±26.54	85.47±20.11	50.67±15.58	45.38±17.65
T ₃	58.95±21.68	50.02±18.99	90.59±25.57	84.58±22.30	51.99±14.61	45.34±16.90
T ₄	60.21±22.52	49.36±20.35	93.54±27.24	85.52±23.24	49.01±12.05	44.47±17.45

注:与继用三苯氧胺组比较,*P>0.05

3 讨论

我国约 60%的乳腺癌患者为绝经前妇女,其中 50%~60%为 ER 阳性乳腺癌,5~10 年的三苯氧胺治疗是这部分患者的标准内分泌治疗^[6]。NCCN^[4]指南及《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)》^[7]推荐正在服用三苯氧胺或托瑞米芬的年龄<60 岁的患者,血浆 FSH 和 E2 水平在绝经后范围内;《中国绝经前女性乳腺癌患者辅助治疗后绝经判断标准及芳香化酶抑制剂临床应用共识》^[8]推荐年龄在 45~50 岁患者,化疗后或在服用三苯氧胺期间闭经至少 24 个月,且 E2 及 FSH 水平连续测定至少 3 次均达到绝经后水平。对于 E2 及 FSH 水平检测期间是否需要停用三苯氧胺,如果需要停用,停药时间多长合适尚不清楚。

杨慧芬等^[9]报道显示,139 例绝经前 Luminal 型乳腺癌患者接受三苯氧胺内分泌治疗后血清 E2、LH 水平高于内分泌治疗前(P<0.05),血清 FSH 水平治疗前后无明显差异(P>0.05)。多个研究报道^[9,10],1 年时间的三苯氧胺内分泌治疗对绝经后乳腺癌患者 E2、LH 水平无明显影响,停经时间超过半年的服用三苯氧胺超过 6 个月的乳腺癌 FSH、LH 水平明显低于对照组,而 E2 水平则略高于对照组^[11]。Madeddu C 等^[11]研究显示,2 例绝经前乳腺癌患者在三苯氧胺内分泌治疗期间雌激素水平明显升高,出现卵巢囊肿。本研究结果显示,5 年三苯氧胺内分泌治疗后两组 E2 水平均高于治疗前,差异有统计学意义(P<0.05),FSH、LH 水平高于治疗前,但差异无统计学意义(P>0.05)。三苯氧胺对激素水平

的影响与患者的月经状况明显相关,绝经前患者 FSH 水平增加,围绝经期患者 FSH、LH 水平下降, E2 水平略升高,绝经后患者 FSH 水平下降^[12,13]。三苯氧胺可干扰正常的垂体负反馈,导致 FSH 驱动的卵巢类固醇激素合成,同时由于三苯氧胺对颗粒细胞的直接作用,导致雌激素增加^[14],这部分患者闭经可能错误的提示卵巢功能衰竭,掩盖高度活跃的卵巢功能。同时,本研究发发现停用三苯氧胺后 E2 水平逐渐下降,并于 2 个月后趋于平稳,而三苯氧胺服用期间表现为持续的 E2 水平升高。因此相比服用三苯氧胺期间对卵巢功能的判断,停药后多次测量更为准确。

综上所述,乳腺癌患者化疗后续三苯氧胺内分泌治疗可影响患者 E2 水平,降低月经状态判断的准确性,因此服用三苯氧胺内分泌治疗期间对月经状态的判断需停药后多次测量,对于部分月经状态判断困难的中高危复发患者,加用卵巢功能抑制(OFS)可能更安全、有效。

参考文献:

- [1] Yu Z, Guo X, Jiang Y, et al. Adjuvant endocrine monotherapy for postmenopausal early breast cancer patients with hormone-receptor positive: a systemic review and network meta-analysis [J]. *Breast Cancer*, 2017, 25(1): 8-16.
- [2] 李焰, 蒲玉平, 郑轲, 等. 化疗对乳腺癌患者激素水平及月经状态的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(12): 157-160, 174.
- [3] 黄兵江, 樊涛, 郑静, 等. 绝经前乳腺癌治疗手段与闭经相关性的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(2): 331-334.
- [4] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. *Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guide-*

lines in Oncology [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2016, 14(3): 324.

- [5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国绝经前女性乳腺癌患者辅助治疗后绝经判断标准及芳香化酶抑制剂临床应用共识[J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(3): 321-323.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识 (2018 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(11): 76-85.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9): 692-753.
- [8] 杨慧芬, 罗华, 杨欧欧, 等. 绝经前 Luminal 型乳腺癌患者血清生殖激素水平与内分泌治疗后血管舒缩功能障碍的相关性研究[J]. *浙江创伤外科*, 2016(1): 1-4.
- [9] 王华龙, 王鸿波, 单世胜, 等. 阿那曲唑和他莫昔芬对绝经后乳腺癌患者子宫内膜、血脂代谢、免疫功能和性激素的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(5): 40-43.
- [10] 杨新明, 吴绍洋, 陈莉丽, 等. 三苯氧胺对乳腺癌围绝经期患者性激素水平的影响[J]. *中国医药导报*, 2011, 8(30): 74-75.
- [11] Madeddu C, Gramignano G, Kotsonis P, et al. Ovarian hyperstimulation in premenopausal women during adjuvant tamoxifen treatment for endocrine-dependent breast cancer: A report of two cases[J]. *Oncology Letters*, 2014, 8(3): 1279-1282.
- [12] 闫莉. 方玄驹胶囊联合他莫昔芬对多囊卵巢综合征不孕患者性激素水平变化及妊娠率的影响 [J]. *中国民间疗法*, 2019, 27(4): 71-73.
- [13] 王健, 赵冬梅, 范宇. 乳腺癌患者长期口服三苯氧胺对激素水平影响[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(31): 239-240.

收稿日期: 2019-6-16; 修回日期: 2019-6-27

编辑/宋伟