

· 国外医学报道 ·

托瑞米芬的安全性评估

Harvey HA, Kimura M, Hajba A. *The Breast*, 2006, 15:142 - 157

1 摘要

托瑞米芬临床用于进展期激素依赖性乳腺癌的治疗和早期乳腺癌的辅助治疗已有8年之久。累积超过350 000名患者数年的治疗足以评估托瑞米芬与他莫昔芬,还有雷洛昔芬和芳香化酶抑制剂的长期安全性。复习1978 - 2004年间所有的临床前和临床安全性资料,以及1995年10月到2004年底的临床对比安全性资料。托瑞米芬引起的继发性子宫内膜癌发生率低于他莫昔芬,与雷洛昔芬相似。推测托瑞米芬可能暴露了原已存在的子宫内膜肿瘤而不是诱发新生肿瘤。托瑞米芬引起脑卒中、肺栓塞和白内障的风险低于他莫昔芬,并且肺栓塞和深静脉血栓的风险低于雷洛昔芬。对骨密度有益的类雌激素作用等同于他莫昔芬,而脂质代谢方面优于他莫昔芬。

2 前言

托瑞米芬是一种结构与他莫昔芬非常类似的选择性雌激素受体调节剂(SERM),从1995年应用到临床,原则上用于进展期激素敏感性乳腺癌。在许多亚洲国家也用于乳腺癌患者术后辅助治疗,如日本正在进行关于高风险健康妇女的化学预防研究。托瑞米芬的上一代——他莫昔芬临床应用于激素敏感性乳腺癌患者的姑息和辅助治疗已有20余年,1998年它被用于乳腺癌高危风险健康妇女的化学预防。托瑞米芬和他莫昔芬是在姑息和辅助治疗方面进行比较,体外和临床前研究结果显示托瑞米芬有更好的安全性。和托瑞米芬进行安全性比较的其他药物是雷洛昔芬和芳香化酶抑制剂。雷洛昔芬是一个最新介绍的SERM,目前被用于绝经后骨质疏松的预防和治疗,对乳腺癌的预防正在研究中。芳香化酶抑制剂是特异性雌激素酶调节剂,为早期和进展期乳腺癌提供了一种新的、可选择姑息治疗和辅助治疗方法。

长期服用他莫昔芬的安全性已越来越受到关注,最为广泛认识的严重不良事件是继发性子宫内膜癌发病增加。其他严重不良事件包括肺栓塞、深静脉血栓和脑卒中,较为少见的肝脏毒性、结肠直肠癌发病增加及视觉问题也有报道。虽然新近介绍的雷洛昔芬和芳香化酶抑制剂的安全性资料相对较少,

但证实它们也有许多安全性问题。例如,在抗骨质疏松症实验期间,雷洛昔芬较安慰剂组增加血栓并发症的风险。芳香化酶抑制剂避免了对子宫内膜和凝血功能的有害作用,但是可能会引起关节痛和加速骨质疏松及动脉硬化进程。

托瑞米芬已在临床应用了8年,相对于其他 SERMs 有明显的安全性优势。此文在充足资料的基础上,综述托瑞米芬相对于其他乳腺癌治疗药物他莫昔芬(也包括雷洛昔芬和芳香化酶抑制剂)的严重不良事件。

3 资料搜集方法

搜索 1978 - 2004 年底关于托瑞米芬及其对照者他莫昔芬、雷洛昔芬和芳香化酶抑制剂安全性的文献,包括临床前研究、前瞻性、回顾性和病例对照临床研究,并专门吸收了同行评议杂志的文章。也综述了近期圣安东尼奥乳腺癌会议(2002 年 12 月)和美国临床肿瘤会议(2003 年 5 月)的资料,及同行评议期间(直到 2005 年 2 月)的相关文章。

4 继发癌

4.1 子宫内膜癌

他莫昔芬与子宫内膜癌风险增加有关,在前瞻性安慰剂对照实验中,他莫昔芬组相对发病风险增加 2 ~ 7.5 倍。在日本一个回顾性队列研究中,他莫昔芬治疗患者与非他莫昔芬治疗患者继发子宫内膜癌发病率之比为 2.7。托瑞米芬子宫内膜癌风险至少与他莫昔芬相似或更低,这一结论是由辅助治疗和进展期乳腺癌治疗的对照研究共同得出的。在一项绝经后进展期乳腺癌妇女(之前未行化疗和激素治疗; $n = 217$)的 III 期对照实验中,他莫昔芬所有不良事件的发生率都比托瑞米芬高,并且他莫昔芬组出现两例子宫内膜癌而托瑞米芬组则没有出现。五个研究的荟萃分析及托瑞米芬对比他莫昔芬实验($n = 899$, 中位随访 3.4 年)的中期分析资料得出了同样的结果,即他莫昔芬组出现两例子宫内膜癌而托瑞米芬组没有。最近发表的国际乳腺癌研究小组(IBC SG)实验包括了 1 035 名中位治疗时间 5.5 年的淋巴结阳性乳腺癌患者,托瑞米芬和他莫昔芬的有效性和安全性资料相似。

支持托瑞米芬与子宫内膜癌低风险相关这一结论的是,300 000 多例患者在数年托瑞米芬的治疗中(中位随访时间大约 5 年),只有 21 例患有子宫内膜癌。在托瑞米芬实验中(大约 9 000 例患者治疗数年),子宫内膜癌年发生率是 0.1%,提示随着托瑞米芬治疗时间延长,并不增加子宫内膜癌发生率。在所有托瑞米芬治疗的患者中,报道的子宫内膜癌累积发生率仍然很低,只有

0.007%,并且这个数据自1998年随访以来并未增加。他莫昔芬和安慰剂的每年风险率评估是有变化的,但是他莫昔芬的风险率持续高于托瑞米芬。在辅助治疗实验中,他莫昔芬每年子宫内膜癌发病风险是1.7~2.1,而安慰剂是0.2~0.5,并且在一个大型的美国健康妇女乳腺癌预防实验(13 388名参与者)中,他莫昔芬风险比是2.3,而安慰组是0.9。与托瑞米芬相似,雷洛昔芬与子宫内膜癌发生率增高无关;在一个骨质疏松预防实验中,雷洛昔芬组每1 000名患者每年风险比大约是0.4,而安慰组是0.5。芳香化酶抑制剂对子宫内膜没有雌激素竞争作用,未被检测到子宫内膜发病率增加。ATAC实验显示5年的治疗结束后,芳香化酶抑制剂组子宫内膜癌发病率是0.2%,而他莫昔芬组是0.8%。

目前的证据提示托瑞米芬治疗可能不会诱发新生子宫内膜癌,但是可能会在治疗开始后,通过短期内促进肿瘤生长而暴露潜在的肿瘤。而且有报道指出,在他莫昔芬治疗中出现的非恶性子宫变化可通过患者转为托瑞米芬治疗而被阻止。托瑞米芬的低遗传毒性可能是一个潜在的有益因子,为了确认其诱导继发子宫内膜癌的临床相关性,长期随访是必需的。

另一些证据提示托瑞米芬对子宫内膜的雌激素作用比他莫昔芬少:在一个小型乳腺癌辅助治疗2年的对照实验中,他莫昔芬组轻度子宫内膜增生的发生率从基线的20%升到48%,而托瑞米芬组的增加(到32%)明显减少($P < 0.0001$)。并且,他莫昔芬组息肉的累计发生率高于托瑞米芬组:分别是17例和9例($P < 0.05$)。提示低类雌激素作用与低肿瘤生长促进作用相一致,但还需更多对照实验证实。

4.2 其他继发性癌

在大鼠实验中发现他莫昔芬对肝脏有致癌性。他莫昔芬在肝脏代谢活跃导致了肝内高水平的DNA加合物形成,癌的启动和突变形成,最终导致了肝细胞癌的高发生。他莫昔芬也可以促进这些初始肝细胞癌的生长。相比之下,托瑞米芬对大鼠没有致癌性,不诱导DNA加合物。临床上,他莫昔芬并不诱导人肝脏中产生可检测到的DNA加合物,在他莫昔芬实验中并没有明显增加肝癌发病的证据,报道中只有1例在他莫昔芬治疗6年后患有肝癌。也没有在托瑞米芬或雷洛昔芬使用过程中发生肝癌的报道。因此,基于目前的证据,SERM的使用与肝癌发病率升高无关。

有报道,他莫昔芬治疗组相对于安慰剂组胃癌与结直肠癌发病风险可能增加2~3倍,只有一个流行病学研究支持这一发现。一个他莫昔芬对照实验

的荟萃分析报道了胃肠癌发病风险明显增加(RR 1.31; 95% CL: 1.01 ~ 1.69)。这需要更长期使用他莫昔芬、托瑞米芬和雷洛昔芬的资料澄清这一疑问。流行病学研究发现,含雌激素的激素替代治疗(HRT)会降低结直肠癌的发生而使用他莫昔芬增加其发病,可能是由于该药物的抗雌激素作用所致。肠粘膜包含有高水平的CYP酶,可潜在使他莫昔芬激活某些活性代谢物,虽然没有可获得的人类资料,但是他莫昔芬可诱导大鼠结肠和十二指肠中丰富的DNA加合物形成。

5 血栓和脑血管并发症

根据最近的研究,SERMs可能会引起与某些HTRs和口服避孕药(OCs)相关的静脉血栓和脑血管并发症,不同SERMs引起这些并发症的形式是值得引起注意的。例如,在绝经后乳腺癌预防研究中,与安慰剂组比较,他莫昔芬增加肺栓塞的风险为3.2倍,脑卒中的风险为1.75倍,深静脉血栓的风险为1.7倍,浅静脉炎的风险为3倍以上。近期他莫昔芬对照实验的荟萃分析报道脑卒中(RR 1.49)和肺栓塞(RR 1.88)风险明显增加。雷洛昔芬也被发现在绝经后妇女深静脉血栓和肺栓塞的风险较安慰组增加3倍以上。他莫昔芬和雷洛昔芬增加静脉血栓疾病风险的程度与HRT相似。在ATAC实验中,他莫昔芬治疗5年后引起的静脉血栓事件、深静脉血栓事件和缺血性脑血管事件的发生率明显高于阿那曲唑。在BIG 1-98实验中也一样,他莫昔芬引起3~5级血栓事件的发生率明显高于芳香化酶抑制剂来曲唑(OR 0.38; $P < 0.0001$)。在NSABP B-24研究中(导管内癌局部切除加放疗后服用他莫昔芬),他莫昔芬组有5例脑卒中而在安慰组只有1例。然而,雷洛昔芬似乎并不增加脑卒中风险。总的来说,用托瑞米芬治疗比用他莫昔芬血栓事件和脑卒中的发生有所减少。

最近,一个将1270名绝经后妇女随机接受托瑞米芬(40或60 mg)和1239名绝经后妇女随机接受他莫昔芬(20 mg)治疗3~5年进行对比的回顾性分析,评估了脑血管并发症(缺血性脑卒中和TIA)和血栓事件(肺栓塞和深静脉血栓)的发生率。托瑞米芬治疗的患者缺血性脑卒中的总体发生率明显低于他莫昔芬治疗者($P < 0.01$);TIA的发生率没有区别。托瑞米芬治疗的患者血栓事件的总体发生率也明显较低($P < 0.05$),而至于两组间肺栓塞和深静脉血栓的差异较小,无统计学意义,但这种差异是明显的。这些结果提示托瑞米芬有明显的安全优势,对于脑卒中和其他血栓并发症患病风险增高的乳腺癌患者(例如,高血压、高胆固醇血症、吸烟、不做体育锻炼、肥胖和颈动

脉狭窄)来说这种优势更肯定。

在乳腺癌治疗过程中,抗雌激素药他莫昔芬、雷洛昔芬和托瑞米芬在不同程度上增加血管并发症的风险。因为他莫昔芬与增加血栓和脑血管事件(包括脑卒中)有关,雷洛昔芬与增加血栓事件有关(与他莫昔芬相似甚至更高),但不增加脑卒中的风险,与他莫昔芬相比托瑞米芬引起的血栓和脑血管事件发生率明显降低。托瑞米芬治疗引起的脑卒中风险只有他莫昔芬的1/3。阿那曲唑引起的血栓和脑血管事件并发症的发生率明显低于他莫昔芬。

6 心血管和血脂影响

SERM 抗雌激素药被发现在肝脏有雌激素协同作用;因此,对脂质代谢的作用也类似于雌二醇。托瑞米芬和他莫昔芬治疗对血脂有益。两种抗雌激素药都会减少血清总胆固醇和 LDL 胆固醇,并且会明显减少载脂蛋白 B 的水平。在3个研究中,托瑞米芬将血清 HDLs 水平增至14%,而他莫昔芬将其减少5%。在一个绝经后原发性乳腺癌患者治疗1年的研究中发现,辅助托瑞米芬和他莫昔芬治疗对总胆固醇的有益作用统计学意义相同。相反,托瑞米芬治疗的患者 HDL 胆固醇和甘油三酯都在统计学意义上都有明显的改善,对于他莫昔芬治疗的患者这些变化明显不佳。

托瑞米芬和他莫昔芬降低血胆固醇的作用部分可能是由于直接抑制胆固醇生物合成。托瑞米芬和他莫昔芬都可能具有对抗心肌梗塞的保护作用,此作用是通过阻止内皮素-1的释放以及改变一氧化氮和内皮素-1之间的平衡从而使前者具有优势,但血清一氧化氮水平并无明显改变。雷洛昔芬对血脂的影响与他莫昔芬和托瑞米芬一致,在骨质疏松症治疗过程中发现雷洛昔芬可以降低心血管疾病高风险妇女的心血管事件发生率。

他莫昔芬偶尔会在乳腺癌治疗期间导致严重的高甘油三酯血症。托瑞米芬没有这样的报道,有趣的是,用托瑞米芬治疗可以降低他莫昔芬引起的血脂升高:8例术后他莫昔芬辅助治疗(20 mg)的乳腺癌患者出现高甘油三酯血症,改用托瑞米芬后,血脂水平降低28% ($P = 0.04$)。

用他莫昔芬治疗的乳腺癌患者心肌梗塞可能会轻度降低,在一个病例对照研究中发现,使用他莫昔芬的患者中急性心肌梗塞或心绞痛的发生率降低,与没有使用的患者调整后优势比(adjusted OR)为0.4。在一个他莫昔芬对照实验的荟萃分析中,虽然心肌梗塞死亡率明显降低($RR = 0.62$),但他莫昔芬并不影响心肌梗塞的发生率($RR = 0.90$)。在辅助治疗中,他莫昔芬和托瑞米芬在心脏事件方面没有不同。在 ATAC 实验中,他莫昔芬引起的缺血性心血

管疾病发生率高于阿那曲唑(4.1%比3.4%),但是此差别没有统计学意义。虽然他莫昔芬对心血管事件有潜在的有益作用,但是最近的随机乳腺癌预防研究(BCPT,13 388名有乳腺癌风险的妇女)并没有显示出他莫昔芬在心血管研究终点上较安慰剂组有任何优劣,包括致命的和非致命的心肌梗塞、不稳定心绞痛和严重心绞痛。他莫昔芬促血栓形成的性质可能部分抵消了对脂质的有利改变。

7 肝脏毒性

已有的几例他莫昔芬导致的脂肪性肝炎几乎都不是在他莫昔芬治疗期间报道的,在雷洛昔芬使用期间也没有发生脂肪性肝炎。在最近的两个研究中,用计算机断层扫描研究了脂肪肝在抗雌激素治疗期间的流行状况。在长期他莫昔芬治疗的患者中脂肪肝(非酒精性脂肪肝炎,NASH)发生率是30%~43%,相比之下用托瑞米芬治疗3~5年的患者中脂肪肝发生率是7.7%。并且,托瑞米芬引起的脂肪肝没有他莫昔芬引起的脂肪肝严重,也检测不到肝酶的异常。因为他莫昔芬引起的NASH可能会进展为肝硬化,而托瑞米芬很少引起这种副作用,有一定的安全优势。

8 视觉毒性

一个乳腺癌辅助治疗实验发现托瑞米芬组白内障发生率为0.7%,而他莫昔芬组为1.8%。在IBCSG实验中,托瑞米芬组和他莫昔芬组中严重的视觉毒性都很少,发生率与以前的结果一致。在ATAC实验中,他莫昔芬组白内障发生率为6.9%,阿那曲唑治疗组为5.9%。有趣的是,他莫昔芬致白内障的特性在临床前实验中也注意到了:他莫昔芬增加大鼠白内障发生率(高至25%),而托瑞米芬则不增加白内障发生率。然而在体外实验中,他莫昔芬和托瑞米芬都对人视网膜色素上皮细胞的谷氨酸盐转运有抑制作用,而视网膜色素上皮细胞形成部分血-视网膜屏障。

他莫昔芬已被发现在乳腺癌治疗期间诱导视网膜病,有许多病例报告支持这一观点,但是绝对患病风险较小。在P-1预防实验中,他莫昔芬与安慰组相比增加需手术治疗的白内障风险1.57倍。而托瑞米芬和雷洛昔芬虽然临床使用广泛,但其视觉毒性未被描述。

9 骨和皮肤影响

他莫昔芬在乳腺癌治疗中有温和的骨保护作用,提示抗雌激素药物对骨

有类雌激素作用。相比而言,芳香化酶抑制剂阿那曲唑引起骨折的风险明显高于他莫昔芬(OR 1.49;95% CL 1.25 ~ 1.77)。在绝经后妇女,托瑞米芬治疗与增加骨矿物质密度有关,程度大约与他莫昔芬相同或轻度降低。在一个对 198 名年老绝经后妇女长达 12 个月的随机对照实验中,发现 HRT 和托瑞米芬都对预防绝经后并发症有效,如骨质疏松,虽然 HRT 更有效些。另外,托瑞米芬的一个主要代谢物 ospemifene,对骨有明显的雌激素作用,而对子宫有抗雌激素作用,目前正在进行治疗骨质疏松和泌尿生殖器萎缩的Ⅲ期实验。

皮肤也是受雌激素影响的组织,绝经后 HRT 可以延缓皮肤衰老和萎缩。没有托瑞米芬、他莫昔芬或雷洛昔芬导致皮肤萎缩的报道,但是他莫昔芬偶尔会导致妇女秃头症。最近的一个临床调查报告,瑞典有 2 例患者因他莫昔芬引起特别的皮肤副作用和放射回忆而导致治疗中断,这些患者转为托瑞米芬治疗后没再出现皮肤问题。

总之,托瑞米芬是一个相对安全的乳腺癌治疗药物,与标准的抗雌激素治疗相比具有潜在的安全优势。

(广州医学院附属广东省妇儿医院乳腺中心 李文萍 译 王颀 审校)

(收稿日期:2006-11-10)

(本文编辑:谢竞)