

· 论著 ·

托瑞米芬治疗绝经前妇女周期性乳痛症的安全性和有效性临床研究

周易冬 沈松杰 孙强 关竞红 茅枫

【摘要】 目的 评价托瑞米芬治疗绝经前妇女周期性乳痛症的安全性和有效性。**方法** 北京协和医院乳腺外科于 2008 年 3 月至 2010 年 1 月期间应用托瑞米芬治疗中、重度绝经前周期性乳痛症患者共 106 例。患者接受每日托瑞米芬 40 mg 治疗共 3 个月经周期,治疗前后检查血常规、肝肾功能、血脂、雌二醇(E2)、孕酮(P)、促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)和乳腺、盆腔超声,每个周期记录视觉模拟疼痛评分(VAS)和不良反应事件。治疗后 VAS 评分较基线降低 50% 被认定为有效。计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验。**结果** 106 例患者完成了 3 个月经周期的托瑞米芬治疗,治疗前后血常规、肝肾功能及血脂变化不明显,血清性激素水平差异无统计学意义($P>0.050$),超声检查亦无明显改变。主要不良反应为:潮红多汗 20.8% (22/106),阴道分泌物增加 5.7% (6/106),轻度恶心 2.8% (3/106)。经过 3 个月托瑞米芬治疗后,疼痛临床缓解率为 73.6% (78/106),乳痛评分较治疗前平均降低 59.7%。**结论** 应用托瑞米芬治疗绝经前妇女周期性中重度乳痛症是安全有效的。

【关键词】 托瑞米芬;乳痛症

【中图分类号】 R655.8

【文献标识码】 A

Safety and effectiveness of toremifene therapy for premenopausal woman with cyclical mastalgia ZHOU Yi-dong, SHEN Song-jie, SUN Qiang, GUAN Jing-hong, MAO Feng. Department of Breast Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

Corresponding author: SUN Qiang, E-mail: sunqiangpumc@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and effectiveness of toremifene therapy for premenopausal woman with cyclical mastalgia. **Methods** From March 2008 to January 2010, 106 premenopausal women with moderate or severe cyclical mastalgia were administered with 40 mg toremifene daily for three menstrual cycles. Visual analogue scale (VAS) and adverse events were recorded in each menstrual cycle and blood routine, liver and renal function, blood fat, estradiol (E2), progesterone (P), follicle stimulating hormone (FSH), luteotrophic hormone (LH) were detected. The bilateral breast and uterine ultrasound were performed before and after toremifene therapy. If VAS scores had 50% decrease from baseline, the treatment was identified as effective. The measurement data were

processed using t test, count data using χ^2 test or continuity correction χ^2 test. **Results** Totally 106 premenopausal women completed toremifene therapy for three menstrual cycles. The blood routine, liver and renal function, blood-fat and serum sexual hormones showed no significant changes after treatment. The major adverse events included sweat and hot flush (20.8%), vaginal discharge (5.7%), mild nausea (2.8%). After toremifene therapy for three menstrual cycles, 73.6% (78 cases) women had good response to the treatment, and the mean pain scores were decreased by 59.7%. **Conclusion** It is safe and effective to treat premenopausal woman with moderate or severe cyclical mastalgia with toremifene.

【Key words】 toremifene; mastalgia

乳痛症是指单纯以乳房疼痛为主要表现,而乳腺组织无明显病理生理异常的乳腺良性疾病^[1]。根据疼痛与月经周期的关系可分为周期性和非周期性乳痛症,其具体病因不详。近 70% 的绝经前健康妇女患有不同程度的周期性乳痛症,严重的乳痛症可以干扰妇女的睡眠、工作、性生活等日常生活工作,需要药物治疗^[2]。北京协和医院乳腺外科于 2008 年 3 月至 2010 年 1 月期间,应用托瑞米芬治疗中、重度绝经前乳痛症患者 106 例,现分析总结如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象的筛选

2008 年 3 月至 2010 年 1 月期间,北京协和医院乳腺外科嘱 582 例绝经前乳痛症患者连续 3 个月填写每日乳腺疼痛量表(daily breast pain chat),同时应用视觉模拟疼痛评分表(visual analog scale, VAS)(0~10 分)评估乳痛症的严重程度。排除非周期性乳痛症患者、周期性乳痛症持续时间<3 个月者以及疼痛评分<4 分的患者。开始治疗前,行双侧乳腺及盆腔超声检查,并采血查血常规、肝肾功能。血脂和血清性激素[雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, P)、促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)检查和乳腺、盆腔超声检查要求在月经周期第 5~10 天进行,排除血常规、肝功能和血脂高于正常值 2 倍的患者以及乳腺超声发现乳腺实性结节的患者。治疗前 3 个月内不允许接受其他针对乳痛症的各种治疗。共 172 例绝经前中、重度周期性乳痛症患者接受了托瑞米芬治疗,其中 106 例完成 3 个月经周期的治疗,且随访资料齐备可用于数据分析。106 例患者平均年龄为(40.2±6.2)岁,平均病程(6.4±5.5)个月,治疗前平均 VAS 评分为(4.5±0.6)分。

1.2 研究方法

在治疗过程中,要求患者每天晚餐后 30 min 口服托瑞米芬 40 mg,同时填

写每日乳腺疼痛量表,每个月经周期填写 VAS 表格以评估疗效,治疗后 VAS 评分较基线降低 50% 被认定为有效。每个周期记录不良事件以评价治疗不良反应。3 个月经周期治疗结束后,复查血常规、肝肾功能,血脂和血清 E2、P、FSH、LH,双侧乳腺超声检查和盆腔超声检查以评价治疗不良反应和其对血清性激素水平的影响。出现各类可耐受不良反应的患者均不接受特殊治疗,停药后 3 个月再次对所出现的不良反应进行随诊复查,评价恢复程度。

1.3 统计方法

应用 SPSS 18 软件进行数据统计分析。计量资料符合正态分布且方差整齐,遂采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验;以 $P < 0.050$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗不良反应

所有患者均未出现不可耐受的不良反应。3 个月经周期的托瑞米芬治疗后,出现的主要不良反应为:(1)潮红多汗,治疗前 4 例(3.8%,4/106),治疗后 22 例,(20.8%,22/106),两者间差异有统计学意义($P < 0.050$);(2)阴道分泌物增多,治疗前 2 例(1.9%,2/106),治疗后 6 例(5.7%,6/106),两者差异无统计学意义($P > 0.050$);(3)恶心,治疗过程中出现 3 例(2.8%,3/106)出现轻度恶心症状,治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.050$)。其他不良反应,如呕吐、腹痛、腹泻、眩晕、失眠、血栓栓塞等并发症均未发生;便秘、食欲增加或厌食均仅发生 1 例;治疗前后患者的血常规、肝肾功能和血脂均无明显变化。出现各类不良反应的患者均未接受任何处理,3 个月后再随诊复查,不良反应全部消失。

表 1 治疗前后主要不良反应比较

组别	潮红多汗		阴道分泌物增多		恶心	
	有	无	有	无	有	无
治疗前	4	102	2	104	0	106
治疗后	22	84	6	100	3	103
χ^2 值	14.203		1.169		1.352	
P 值	0.000		0.280		0.245	

2.2 性激素水平变化

治疗前后 E2、P、FSH 及 LH 水平相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表 2)。

表 2 治疗前后性激素水平变化

组别	雌二醇 ^a (pg/ml)	孕酮 (nmol/L)	促卵泡激素 (U/L)	促黄体生成素 (U/L)
治疗前	193.1±76.5	22.2±16.2	7.9±3.1	15.4±10.3
治疗后	205.9±70.2	30.6±15.2	8.5±4.0	22.4±10.8
P 值	0.092	0.225	0.085	0.360

a: 雌二醇 1 pg/ml=3.66 pmol/L

2.3 乳腺及盆腔超声检查结果

3 个周期的托瑞米芬治疗后,所有患者经乳腺超声检查未发现任何新增实性结节。治疗前后的子宫内膜厚度分别为(2.1±1.0) mm 和(2.4±1.4) mm,差异亦无统计学意义($P>0.050$),治疗前子宫内膜厚度超过 5 mm 者 1 例,治疗后为 2 例,两者相比差异无统计学意义($\chi^2=0.000, P=1.000$)。

2.4 治疗效果

106 例患者中,40 例(37.7%)在治疗 1 个周期后到达有效,72 例(67.9%)治疗 2 个周期后达到有效,78 例(73.6%)例治疗 3 个周期后达到有效。其中,2 例经过 1 个周期治疗后初始有效,但在第 2 个治疗周期变为无效,记录为无效。各治疗周期的乳痛评分较治疗前降低的百分比平均值见图 1。经过 1 个周期的托瑞米芬治疗,乳痛评分较治疗前平均降低 39.2%,经过 3 个治疗周期后,乳痛评分降低 59.7%。

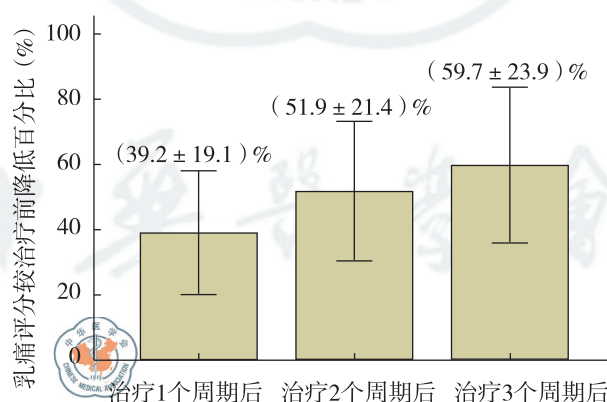


图 1 托瑞米芬治疗绝经前妇女乳痛症 3 个周期时乳痛评分的变化

3 讨论

周期性乳痛症是最常见的女性乳腺病症状,文献报道在绝经前妇女中,68% 有不同程度的周期性乳痛症,其中 22% 为中、重度乳痛症,具体病因不详,但其与吸烟、咖啡因的摄入、焦虑、压力等因素呈正相关^[1]。随着中国社会经济水平的不断提高,妇女的生活节奏不断加快,乳痛症的发病率不断上升,

已经成为严重影响广大妇女生活的常见疾病^[3]。

他莫昔芬是治疗乳痛症的常用药物之一,而托瑞米芬作为新的选择性雌激素受体调节剂在乳腺癌治疗领域广泛应用,其疗效与他莫昔芬相同,且不良反应发生率低于他莫昔芬^[4,5]。托瑞米芬在化学结构和药理方面与他莫昔芬相类似,但其抗雌激素活力是他莫昔芬的 4 倍,而其拟雌激素作用仅为他莫昔芬的 1/30,目前也经常被应用于治疗各类乳痛症^[5]。以往关于托瑞米芬治疗的不良反应数据多来源于乳腺癌患者术后辅助治疗,由于乳腺癌大多数发生于围绝经期和绝经后妇女,辅助化疗所致的一系列内分泌紊乱会影响对这类选择性雌激素受体调节剂不良反应的评估^[6-7]。另外,绝经前乳痛症患者是相对健康的群体,往往是家庭和单位的支柱,对治疗的安全性要求与乳腺癌患者的辅助治疗有着本质的不同。本研究的主要目的在于评估托瑞米芬在乳腺癌术后辅助治疗过程出现的常见不良反应,在短期治疗绝经前周期性乳痛症患者的过程中是否同样存在及其严重程度,次要目的为评价托瑞米芬治疗绝经前乳痛症的有效性。

托瑞米芬用于绝经前女性乳腺癌术后辅助内分泌治疗的常见不良反应有:潮红多汗(63%),抑郁(49%),体重增加(45%),白带增多(31%),失眠(25%),子宫内膜增厚(22%),脂肪肝(20%),阴道分泌物增加(12%),恶心(8%),等等^[8]。而本组患者的不良反应以潮红多汗、阴道分泌物增加以及轻度恶心为主,发生率及其严重程度明显低于乳腺癌术后辅助治疗。并且,出现各类不良反应后,无需进行特殊处理,停药 3 个月后各种不良反应均可自行恢复。分析原因主要是乳腺癌术后辅助治疗常规剂量是每日 60 mg,疗程为 5 年,而本研究中疗程仅仅为 3 个月经周期,剂量也较低,为每日 40 mg。疗程短和剂量低,这样既可以尽量避免长期应用托瑞米芬所带来的不良反应,又可以最大程度发挥其对乳痛症的治疗作用。当然,乳腺癌术后辅助治疗中托瑞米芬不良反应更常见的原因可能还存在化疗相关不良反应的延续。

本研究发现应用托瑞米芬治疗绝经前周期性乳痛症患者,治疗前后血清性激素水平差异无统计学意义,但疼痛临床缓解率为 73.6% (78/106),乳痛评分较治疗前平均降低 59.7%,与文献报道基本吻合^[2,4,9]。这说明托瑞米芬治疗乳痛症并不是以改变体内性激素水平来发挥作用,而可能是在细胞内雌激素受体水平阻断雌激素对乳腺的刺激作用,这样其对全身内分泌的干扰就相对较少,不良反应发生率就较低。因为本研究未设立对照组,所以其治疗有效的结论说服力不够充分,需进一步进行随机对照双盲研究判定其对绝经前周期性乳痛症治疗的有效性。

笔者认为短期内每日应用托瑞米芬 40 mg 治疗绝经前周期性乳痛症是安全的,不良反应主要是轻度恶心、轻度潮红多汗、轻度阴道分泌物增加,不良反应停药后会自行恢复。这种短程治疗不会引起子宫内膜的改变、血脂和性激素水平的变化。这种治疗对绝经前周期性乳痛症患者有一定的临床疗效。

参考文献

- [1] Rosolowich V, Saettler E, Szuck B, et al. Mastalgia[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2006, 28(1): 49-71; quiz 58-60, 72-74.
- [2] Oksa S, Luukkaala T, Maenpaa J. Toremifene for premenstrual mastalgia: a randomised, placebo-controlled crossover study[J]. BJOG, 2006, 113(6): 713-718.
- [3] 蒋蓓琦, 张一楚. 乳痛症的诊断和处理[J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(5): 307-309.
- [4] Hamed H, Kotheri A, Beechey-Newman N, et al. Toremifene, a new agent for treatment of mastalgia: an open study[J]. Int J Fertil Womens Med, 2004, 49(6): 278-280.
- [5] Harvey H, Kimura M, Hajba A, et al. 托瑞米芬的安全性评估[J/CD]. 李文萍, 译. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2007, 1(1): 57-60.
- [6] Zhou WB, Ding Q, Chen L, et al. Toremifene is an effective and safe alternative to tamoxifen in adjuvant endocrine therapy for breast cancer: results of four randomized trials[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 128(3): 625-631.
- [7] Lewis JD, Chagpar AB, Shaughnessy EA, et al. Excellent outcomes with adjuvant toremifene or tamoxifen in early stage breast cancer[J]. Cancer, 2010, 116(10): 2307-2315.
- [8] Su FP, Gu RD, Jia WMD, et al. A comparison of survival outcomes and side effects of toremifene or tamoxifen therapy in premenopausal estrogen and progesterone receptor positive breast cancer patients: a retrospective cohort study[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 161.
- [9] Gong C, Song E, Jia W, et al. A double-blind randomized controlled trial of toremifene therapy for mastalgia[J]. Arch Surg, 2006, 141(1): 43-47.

(收稿日期:2012-07-02)

(本文编辑:罗承丽)

周易冬, 沈松杰, 孙强, 等. 托瑞米芬治疗绝经前妇女周期性乳痛症的安全性和有效性临床研究[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(5): 521-526.