

宫颈腺癌综合治疗后使用绝经激素治疗的进展

张晶晶, 曹冬焱

(中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院, 北京 100730)

摘要: 宫颈腺癌综合治疗后(手术和/或放疗后)卵巢功能降低甚至丧失,引起近期绝经症状及某些远期疾病,如高血压、冠心病、糖尿病及骨质疏松等,严重影响患者生活质量。绝经激素治疗能够有效缓解上述症状,显著提高生活质量,但其在宫颈腺癌患者的使用安全性问题上一直饱受争议。近年来随着相关临床试验的进展,该观点正在逐渐发生转变。

关键词: 宫颈腺癌;绝经综合征;绝经激素治疗

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)07-0627-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.07.B014

Progress on Menopausal Hormone Therapy in the Patients with Cervical Adenocarcinoma after Comprehensive Treatment

ZHANG Jing-jing, CAO Dong-yan

(Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

Abstract: After comprehensive treatment (surgery and/or radiotherapy) of cervical adenocarcinoma, ovarian function decreases or even gets lost, which cause the recent menopausal symptoms and some long-term diseases such as hypertension, coronary heart disease, diabetes and osteoporosis, which seriously affect the patients' life quality. Menopausal hormone therapy effectively alleviates these symptoms, significantly improve the patient's life quality, but its security in patients with cervical adenocarcinoma has always been controversial. In recent years, with the progress of related clinical trials, this view is gradually changing.

Subject words: cervical adenocarcinoma; menopausal syndrome; menopausal hormone therapy

宫颈癌是仅次于乳腺癌的全球妇女中第二常见恶性肿瘤。通常宫颈腺癌患者行宫颈腺癌根治术同时切除卵巢,无法手术的患者则行根治性放化疗,这些治疗会导致卵巢功能丧失,继而提早发生绝经症状和某些远期疾病。早在20世纪40年代就提出绝经相关激素治疗用以缓解绝经相关不适症状,预防和减少相关远期疾病。2013年起国际绝经学会将该治疗更名为“绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)”^[1]。对于宫颈癌治疗后的卵巢功能丧失引起的绝经症状予以MHT是否安全有效?多数研究者认为宫颈鳞癌可行,但宫颈腺癌的发生发展可能与雌激素有关,能否采用MHT尚无定论。本文总

结近些年相关研究的文献,以期对宫颈腺癌治疗后提前绝经者能否使用MHT提供证据。

1 宫颈腺癌综合治疗后 MHT 必要性及有效性

宫颈鳞癌Ib期的卵巢转移率为0.2%,而宫颈腺癌的卵巢转移率则相对高很多,宫颈腺癌Ib期约4%会发生卵巢转移^[2]。通常临床医生建议早期宫颈腺癌行宫颈腺癌根治术时切除双侧卵巢,并辅助放化疗;而晚期宫颈腺癌的治疗以根治性放化疗为主^[3]。当宫颈腺癌患者要求保留卵巢而放疗又不可避免时,通常在行宫颈腺癌根治术同时行卵巢悬吊术,将卵巢移出盆腔悬吊于髂前上棘。然而,当散射辐射剂量达到3Gy,即使将卵巢移出盆腔亦会引起20%~28%

通讯作者: 曹冬焱,主任医师,博士生导师,博士;中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科,北京市东城区帅府园1号(100730);E-mail: CaoDongYan@pumch.cn

收稿日期: 2016-10-05; **修回日期:** 2016-11-16

的患者出现绝经症状,当散射辐射剂量达到 6Gy,将会引起 40 岁及以上女性过早的出现性腺功能障碍^[4]。因此,有相当多的宫颈腺癌患者可能因为肿瘤的手术治疗或放化疗导致卵巢去势。体内雌激素水平骤降,发生潮热、出汗、失眠、泌尿生殖系统萎缩等绝经综合征,亦会促成或加重高血压、冠心病、糖尿病及骨质疏松等疾病。医源性绝经者的绝经综合征较自然绝经者更为严重^[5]。45 岁之前,尤其是 40 岁之前的医源性绝经者患情感障碍和痴呆的风险也会增加^[1]。此外,年轻女性突然绝经后发生性功能障碍的风险非常高^[6,7]。由于宫颈腺癌患者发病年龄提前而生存期延长,性激素缺乏所造成的不适症状及相关疾病,严重影响患者的生存质量。随着价值医学和人文关怀的理念越来越得到认同和关注,肿瘤患者的治疗目标早已不单单是疾病的控制和生存期延长,生理功能的保持,生活质量的提高都是肿瘤治疗成功的必要因素。

对于自然绝经的女性,MHT 可有效缓解潮热、出汗、失眠、更年期性功能减退等雌激素缺乏综合征^[8,9],明显降低骨质疏松所致骨折、阿尔茨海默病和结肠癌的发病率^[10]。

2 宫颈腺癌综合治疗后 MHT 的风险和争议

2.1 体外细胞实验和动物实验证明雌激素对宫颈腺癌发生发展具有促进作用

子宫是性激素的靶器官,卵巢分泌的雌、孕激素作用于子宫使其发生周期性变化,以子宫内膜的周期性变化最著,宫颈上皮细胞则随着雌孕激素水平的消涨分泌黏液的物理、化学性质及分泌量有明显的周期性改变。当性激素对靶器官作用异常时,就会发生病变甚至癌变。宫颈癌的发生发展与高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)持续感染和雌激素密切相关,但目前对此作用机制了解甚少^[11]。有体外细胞实验发现雌二醇对宫颈癌细胞具有促进增殖、抗凋亡作用^[12],雌二醇可以通过调节细胞周期和细胞内 Ca^{2+} 浓度水平,从而促进宫颈癌细胞的增殖活动^[13]。

Brake 等^[14]对 HPV-16 转基因小鼠使用雌激素发现:连续应用雌激素 9 个月组的肿瘤体积较连续

用 6 个月组明显增大,连续应用雌激素 6 个月后停药 3 个月组与连续应用雌激素 9 个月组比较,后者肿瘤体积更大且恶性程度更高。这表明在该小鼠模型中,雌激素在肿瘤的发生发展中起重要促进作用。此外,还有学者进行了分子水平的动物实验,研究发现雌激素及其核受体促进 HPV 与宫颈癌致癌基因的结合。Chung 等^[15]的研究对象为表达 HPV-16 型肿瘤蛋白 E7 的小鼠(K14E7 转基因小鼠)和敲除 ER α 基因的表达 HPV-16 型肿瘤蛋白 E7 的小鼠(K14E7/ER $\alpha^{-/-}$ 转基因小鼠),由于 E7 蛋白的持续表达及外源性雌激素的作用最终使 K14E7 转基因小鼠发生宫颈癌前病变或宫颈癌,却不能促使 ER α 缺乏的 K14E7 转基因小鼠发生宫颈癌前病变及宫颈癌,实验结论为 ER α 在这类小鼠模型的早期宫颈癌形成阶段起着至关重要的作用。尚有其他动物实验的研究提供令人信服的证据^[11]。

2.2 临床试验证实性激素增加宫颈腺癌的发病风险

对于性激素(非口服避孕药)是否增加宫颈癌的发病风险,Parazzini 等^[16]的一项病例对照研究认为外源雌激素的使用不增加宫颈癌的患病风险,甚至对妇女预防宫颈癌的发生具有一定的保护作用。而 Lacey 等^[17]将宫颈腺癌组和宫颈鳞癌组与对照组进行比较,发现雌激素的使用与宫颈鳞癌的发病无关,但使宫颈腺癌的发生风险增加 2 倍,且单用雌激素对宫颈腺癌的危险性更高。

而对于口服避孕药是否增加宫颈癌的发病风险,1985 年 WHO 组织的关于甾体类避孕药的研究显示,曾经使用过口服避孕药的女性患浸润性宫颈癌的相对风险为 1.19(95%CI:0.99~1.44),随着使用口服避孕药时间增加相对风险也升高,使用口服避孕药超过 5 年的宫颈癌相对发病风险升高(HR=1.53,95%CI:1.11~2.12)^[18]。2003 年,Smith 等^[19]对 28 个不同地区的病例对照研究进行 meta 分析:长期口服避孕药增加患宫颈腺癌的风险,尤其是 HPV 阳性妇女的患病风险更高。2013 年的一篇系统综述的结论证实了该观点^[20]。其机制可能与一种雌激素代谢物——16 α 羟雌酮有关,它与致癌 HPV 共同充当辅因子促进细胞增殖^[21]。

综合这一系列的研究结果表明,无论是口服避孕药还是非口服避孕药的性激素使用均增加人群宫颈腺癌的发病风险,尤其是单用雌激素和 HPV 阳性

妇女的危险性更高;但不增加甚至降低宫颈鳞癌的发病风险。

2.3 宫颈腺癌综合治疗后使用 MHT 的安全性缺乏证据

对宫颈鳞癌可否使用 MHT 的问题,早在 1987 年 Ploch 等^[22]就设计试验证明早期宫颈鳞癌患者治疗后,给予 MHT 对其 5 年无瘤生存率和肿瘤复发率无影响,不仅能有效控制围绝经期不适症状且无任何严重的副作用,并减少长期放疗后直肠、膀胱、阴道合并症的发生。而后 Singh 等^[2]针对妇科恶性肿瘤治疗后可否使用性激素发表的综述亦认为宫颈鳞癌不是雌激素依赖性疾病,卵巢丧失功能后可以使用性激素以缓解绝经综合征。随着 HPV 与宫颈癌关系的发现,1997 年 Smith 等^[23]发现短期使用 MHT 与检测 HPV(+)风险增加不相关,同年 Ferenczy 等^[24]发现 MHT 并不促进高危型 HPV 携带和复制。

显然,患宫颈鳞癌者能否使用 MHT 的答案非常一致——安全且有效。然而,到目前为止没有研究显示宫颈腺癌使用 MHT 会对患者的肿瘤结局产生不利影响^[23],但大部分学者仍对此问题持谨慎态度,甚至 Levigur M. 明确指出对有宫颈腺癌史的患者禁用 MHT^[25]。

3 近年宫颈腺癌综合治疗后 MHT 的小样本经验

近年来我国学者逐渐开展了一些小样本研究。2006 年,潘忠勉等^[26]的临床对照试验纳入宫颈癌 83 例(鳞癌 76 例,腺癌 7 例),分成激素组 34 例(含宫颈腺癌 3 例),非激素组 49 例(含宫颈腺癌 4 例),激素组为雌孕激素联合给药,给药时间 9~41 个月。激素组和非激素组宫颈腺癌患者、中位生存时间差异无显著性;而两组的复发率和转移率也无显著性差异。这是否与观察的病例较少(腺癌仅 7 例)或加用孕激素治疗有关,有待进一步探讨。2009 年,陈曾燕等^[27]对 24 例宫颈腺癌根治性治疗(10 例为根治性放疗,9 例为根治性手术并切除卵巢,5 例为手术+放疗)后绝经的妇女予序贯雌孕激素疗法 6~40 个月(平均 23 个月),通过观察患者潮热、盗汗、失眠、四肢酸痛、阴部灼热感等主观症状的变化了解激素治疗效果;通过阴道宫颈涂片、B 超、胸部 X 线、ECT

等检查了解病情变化,结果显示用药前后主观症状缓解率达 87.5%,随访 12~48 个月,研究组复发转移占 29.17%(7/24),对照组复发转移占 40.0%(8/20),两组比较差异无显著性,认为 MHT 对腺癌患者是安全有效的。

综上所述,对于宫颈腺癌患者,特别是年轻患者来说,治疗后卵巢功能的丧失会带来一系列生理、心理问题。MHT 是缓解绝经综合征最有效的治疗,能够缓解血管症状收缩症状和泌尿生殖道萎缩,保持骨密度,降低心血管疾病的发病,明显改善患者生存质量和心理状态。MHT 在宫颈腺癌患者中的应用尚缺乏大样本高质量的研究结果,确切结论仍然需要多中心、前瞻性、大样本的临床试验提供有力证据。小样本临床试验结果发现激素治疗并不增加肿瘤复发和转移率,不影响生存结局。手术切除子宫者可单用雌激素,然而对于仅行放疗仍保留子宫的患者,因为不能保证所有的子宫内膜在放疗过程中已被毁坏,实际上确实有宫颈癌根治性放疗后发生子宫内膜癌的病例报道,保留子宫的患者必须使用雌激素的同时加用孕激素^[28,29]。雌孕激素联合应用于宫颈腺癌综合治疗后的患者是可进行尝试的,但需要在患者病情完全缓解,无其他性激素应用危险因素,例如:血管栓塞病史及血栓形成倾向者、有或怀疑有乳腺癌或子宫内膜癌、有肝脏疾病或肝功能不全者等,严密监测肿瘤无复发的情况下全面考虑利弊后谨慎试用。MHT 的选择应根据个体情况而决定,量体裁衣,60 岁之前或者绝经 10 年内应用 MHT 将获得最大收益,建议系统应用 MHT 至少到女性自然绝经的平均年龄。此外,考虑应用 MHT 仅是缓解宫颈腺癌患者绝经综合征总体策略的一部分,其他措施还包括:心理支持治疗、健康的生活方式、多途径给药、补充维生素 D 和钙剂等。

参考文献:

- [1] Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health[J]. *Climacteric*, 2013, 16(3): 316-337.
- [2] Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer[J]. *Maturitas*, 2010, 65(3): 190-197.
- [3] Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix[J]. *Gynecol Oncol*,

- 2006, 101(2):234-237.
- [4] Van Eijkeren MA, Van Der Wijk I, El Sharouni SY, et al. Benefits and side effects of lateral ovarian transposition (LOT) performed during radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early stage cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 1999, 9(5):396-400.
- [5] King J, Wyune CA, Assersohn L, et al. Hormone replacement therapy and women with premature menopause—a cancer survivorship issue [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(11):1623-1632.
- [6] Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, et al. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer [J]. *Breast Dis*, 2005-2006, 23:103-113.
- [7] Malinovsky KM, Gould A, Foster E, et al. Quality of life and sexual function after high-dose or conventional chemotherapy for high-risk breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(12):1626-1631.
- [8] Benshushan A, Rojansky N, Chaviv M, et al. Climacteric symptoms in women undergoing risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy[J]. *Climacteric*, 2009, 12(5):404-409.
- [9] Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 113(5):1027-1037.
- [10] Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease in perspective [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2008, 51(3):564-580.
- [11] Chung SH, Franceschi S, Lambert PF. Estrogen and ER α : culprits in cervical cancer? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(8):504-511.
- [12] Wang HL, Yuan F, Huang XH, et al. Effects of estradiol and progesterone on growth of HeLa cervical cancer cell line in vitro[J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2004, 13(3):200-203. [王惠兰, 袁芳, 黄向华, 等. 雌、孕激素对人宫颈癌 HeLa 细胞体外生长影响的研究[J]. *现代妇产科进展*, 2004, 13(3):200-203.]
- [13] Zou ZY, Yuan CL, He YP, et al. Influence of 17 β -estradiol on the proliferation of cultured HeLa cervical carcinoma cell line and the expression of estrogen receptor β [J]. *Sichuan Medical Journal*, 2003, 24(12):1288-1291. [邹自英, 袁成良, 何亚平, 等. 雌激素对宫颈癌 HeLa 细胞增殖的影响及 ER β 的表达 [J]. *四川医学*, 2003, 24(12):1288-1291.]
- [14] Brake T, Lambert PF. Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(7):2490-2495.
- [15] Chung SH, Wiedmeyer K, Shai A, et al. Requirement for estrogen receptor α in a mouse model for human papillomavirus-associated cervical cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(23):9928-9934.
- [16] Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer[J]. *BMJ*, 1997, 315(7100):85-88.
- [17] Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix[J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 77(1):149-154.
- [18] No authors listed. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives [J]. *Int J Cancer*, 1993, 55(2):228-236.
- [19] Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review[J]. *Lancet*, 2003, 361(9364):1159-1167.
- [20] Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(11):1931-1943.
- [21] Auburn KJ, Woodworth C, DiPaolo JA, et al. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis[J]. *Int J Cancer*, 1991, 49(6):867-869.
- [22] Ploch E. Hormone replacement therapy in patients after cervical cancer treatment [J]. *Gynecol Oncol*, 1987, 26(2):169-177.
- [23] Smith EM, Johnson SR, Figuerres EJ, et al. The frequency of human papillomavirus detection in postmenopausal women on hormone replacement therapy [J]. *Gynecol Oncol*, 1997, 65(3):441-446.
- [24] Ferenczy A, Gelfand MM, Franco E, et al. Human papillomavirus infection in postmenopausal women with and without hormone therapy[J]. *Obstet Gynecol*, 1997, 90(1):7-11.
- [25] Levgr M. Estrogen and combined hormone therapy for women after genital malignancies: a review [J]. *J Reprod Med*, 2004, 49(10):837-848.
- [26] Pan ZM, Li L, Chen XQ, et al. Hormone replacement therapy (HRT) in women with a prior diagnosis of ovarian and cervical cancer[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2006, 22(3):194-197. [潘忠勉, 李力, 陈心秋, 等. 雌激素补充治疗对生育期卵巢恶性肿瘤及宫颈癌患者预后的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2006, 22(3):194-197.]
- [27] Chen ZY, He AQ, Li Y, et al. The effect of hormone replacement therapy to prognosis after the combined treatment of cervical carcinoma[J]. *Modern Oncology*, 2008, 16(10):1754-1755. [陈曾燕, 何爱琴, 李咏, 等. 宫颈恶性肿瘤治疗后激素补充疗法 (HST) 对预后的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2008, 16(10):1754-1755.]
- [28] Rees M. Gynaecological oncology perspective on management of the menopause[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(8):892-897.
- [29] Pothuri B, Ramondetta L, Martino M, et al. Development of endometrial cancer after radiation treatment for cervical carcinoma[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 101(5 Pt1):941-945.