

本文引用格式:陈梦娟,陈尧,夏百荣,等.妇科恶性肿瘤术后绝经症状的激素治疗[J].安徽医学,2023,44

(11):1292-1294.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.11.003

妇科恶性肿瘤术后绝经症状的激素治疗

陈梦娟 陈尧 夏百荣 单武林 陈继明 施如霞

[摘要] 目前,妇科恶性肿瘤的发病人数正不断升高,并以年轻化的趋势发展,肿瘤患者可经过手术治疗或放化疗,但不论哪种治疗方式都对女性卵巢功能有所影响,会出现相关的绝经症状。随着医疗技术的进步,肿瘤患者术后的生存率及生存时间都有所提升,绝经症状对年轻患者可产生巨大影响。妇科恶性肿瘤患者其术后的激素替代治疗仍得到广泛关注,现就女性妇科恶性肿瘤术后的绝经激素治疗进行综述,以利于对女性生殖系统恶性肿瘤患者拟定个体化的治疗方案,以便更好地提升幸存者的生活质量。

[关键词] 妇科恶性肿瘤;绝经症状;绝经激素治疗;子宫内膜癌;卵巢癌;宫颈癌

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.11.003

1 妇科恶性肿瘤患者术后绝经症状的发生概况

子宫颈癌(cervical cancer, CC)、子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)和卵巢癌(ovarian cancer, OC)是妇科常见的恶性肿瘤。世界范围内,每年大约会诊断出130万新发妇科恶性肿瘤患者,2020年新增CC 604 127例,EC 417 367例,OC 313 959例^[1],以及少见的外阴癌、阴道癌和输卵管恶性肿瘤。在诊断明确后,极少数的CC患者可以保留卵巢功能,其余均需去除子宫及双附件^[2]。但保留卵巢的患者很大可能要经受放化疗,对女性来说,其卵巢功能都会因此而受到巨大影响,甚至导致卵巢功能的减退。于是,女性人体中的下丘脑-垂体-卵巢轴失去原本的平衡,从而导致女性会出现多种绝经相关的症状,此被称为医源性的绝经^[3]。绝经症状包括近期症状和远期症状,比较突出的症状有潮热出汗、失眠、骨关节疼痛、心悸、泌尿生殖道症状、抑郁及烦躁等^[3]。

更年期不仅增加骨质疏松症的发病风险,还会增加心血管疾病风险^[4]。文献报道,84%的患者在绝经6年后会出现泌尿生殖道的相关症状(genitourinary syndrome, GSM)^[5]。血管舒缩症状在OC手术后女性中发生的概率是自然衰老女性的1.7倍,且头痛症状的发生是自然绝经患者的3.0倍之多^[6],此外,外阴阴道萎缩有关的症状也不会消失^[7]。随着社会医疗技术的发展进步,妇科恶性肿瘤患者术后的生存率及生存时间在不断被提高,对于临床医师来说,提高妇科肿瘤患者术后的生存质量显得尤为重要。

2 妇科恶性肿瘤与激素治疗的使用

激素治疗(hormone therapy, HT)是目前临床上治疗绝经相

关症状最行之有效的医疗措施^[8-9]。但考虑到很多妇科恶性肿瘤有激素依赖性,HT应用于妇科恶性肿瘤患者中的利弊得到广泛关注,临床治疗意见仍不统一,尚无共识指南。女性生殖系统恶性肿瘤术后的HT的个性化治疗中获益及风险仍需要继续探讨。总结归纳妇科恶性肿瘤与HT的关系,有助于为临床治疗此类患者术后出现的绝经症状提供更为合理的个体化及人性化的治疗方案,在保障患者生存无损的基础上,以进一步提高其生活质量。

2.1 CC与HT CC是最为常见的肿瘤之一。在日常的临床工作中可以对其做到早筛查、早诊断。但其发病有年轻化趋势。因此改善CC患者尤其年轻患者术后的绝经症状尤为重要。CC中鳞癌占80%~90%^[10],目前已知其发病主要与人乳头瘤病毒感染有关,为非激素依赖性肿瘤。目前研究并未发现HT能增加人乳头瘤病毒的感染。另有相关研究显示,CC经治疗后使用HT不会明显增加患者的发病率,反而能够使其无瘤生存时间(progress-free survival, PFS)延长^[11]。近期研究表明,HT对术后患者长期生存无不良影响,且还能明显改善其绝经症状及生活质量^[12]。亦有研究证实,患者术后应用HT并不升高其复发率^[13]。研究显示宫颈腺癌占10%~20%,其与EC具有相似的生物学特性^[10],故对于宫颈腺癌来说,目前的观点是,宫颈腺癌术后的患者应慎用HT^[14]。综上,CC治疗后,特别是鳞癌患者经过治疗后出现明显绝经相关症状时,在专业医师系统评估的基础上,合理使用HT是安全有益的。

2.2 EC与HT EC是妇科恶性肿瘤中常见类型中的一种,近年发病率有所增加。临床将其分为I型和II型,其中I型较常见。其高危因素可能有雌激素的长期作用(如排卵异常、卵巢肿瘤分泌雌激素、雌激素治疗等)、异常代谢、早初潮、未生育、绝经晚、

作者单位:233030 安徽蚌埠 蚌埠医学院研究生院(陈梦娟,陈尧)

230031 安徽合肥 中国科学技术大学第一附属医院妇科肿瘤科,中国科学技术大学生命科学与医学部(夏百荣,单武林)

213003 江苏常州 南京医科大学附属常州第二人民医院妇产科(陈继明,施如霞)

通信作者:施如霞, czeffk@163.com

高龄及携带 EC 易感基因等。I 型病理类型多为子宫内膜样癌,年轻患者较多见,预后较好;II 型多见于老年女性,其发病与激素无明显关联,主要病理类型包括浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤等,预后不好^[15],一般不推荐使用 HT。由于 I 型的激素相关性,EC 患者一度被认为是 HT 的绝对禁忌证。相关指南提出,有子宫的患者足量、足疗程的加用孕激素不会加大 EC 的发病风险^[3]。近年来,对于 EC 的 HT 研究主要围绕 I 型 EC 且较早期患者。一项对照研究显示,使用 HT 后 EC 的复发率较未使用 HT 的对照组低^[16]。Cho 等^[17]研究也发现,HT 并不增加术后患者的复发风险。由此可见,对于早期 EC 术后患者,使用 HT 可以明显改善相关绝经症状且安全性较高。EC 分期较早且无明显复发高危因素的患者,在系统规范完成肿瘤相关治疗后,可以考虑给予 HT 来改善相关绝经症状,以进一步提高患者的生存质量。

2.3 OC 与 HT OC 是女性生殖系统常见肿瘤之一,其发病率在女性妇科恶性肿瘤中居首位。OC 的发病原因复杂、隐匿。目前仍不能做到对 OC 有效的筛查及较早的诊断。因此,OC 确诊时往往已经发生局部或远处转移。根据其组织学类型的不同,主要包括上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤和性索-间质肿瘤 3 大类,其中占比 90% 以上的是上皮性肿瘤^[18],它又包括高级别、低级别浆液性癌、黏液性癌、子宫内膜样癌和透明细胞癌^[19],以浆液性癌最常见。研究发现,HT 方案与 OC 的发病风险关系不明确^[20]。研究显示,HT 组较对照组的总生存期及无病生存期(disease-free survival,DFS)有所延长^[21-22]。HT 不增加上皮性卵巢癌术后的复发率^[23]。总体显示 HT 对浆液性癌患者的 PFS 无明显不良影响,并且患者术后的生活质量会得到明显的改善。OC 中的透明细胞癌和子宫内膜样癌与子宫内膜异位症有着某种关联。对于子宫内膜异位症来说,单用雌激素可能会增加残余内膜的生长,卵巢子宫内膜样癌和透明细胞癌患者亦是如此,这些患者术后若用 HT,应在雌激素的基础上加用孕激素联合使用,即联合方案更为合适^[3]。

对于卵巢生殖细胞肿瘤术后患者,应用 HT 不会对其复发造成不良影响^[24]。因此,卵巢生殖细胞肿瘤不属于 HT 的禁忌证。性索间质卵巢肿瘤中最常见的一种类型是颗粒细胞瘤,考虑其有分泌雌激素的作用,HT 会增加其复发的风险,因此不提倡颗粒细胞瘤患者行 HT^[18]。有关其他少见组织学类型 OC 与 HT 的关系目前仍缺少相关的研究数据。总体来说,上皮性癌术后患者应用 HT 相对可靠,但应根据 OC 患者的不同组织学类型作出个体化的治疗选择。

2.4 其他妇科恶性肿瘤与 HT 其他妇科恶性肿瘤,如阴道癌、外阴癌及输卵管癌等,其发病率相对较低,对于这些妇科恶性肿瘤患者术后的 HT 的研究是少之又少。但大多数的阴道癌和外阴癌在其病理类型上属于鳞状细胞癌,对激素不易敏感,且雌激素可以抑制鳞状细胞肿瘤的生长^[25]。研究认为外阴及阴道鳞状细胞癌不属于 HT 的相关禁忌证^[26]。

3 妇科恶性肿瘤患者术后 HT 方案

对于自然绝经的女性来说,较低的激素剂量既能有效改善患者的绝经相关症状,又能有效增加使用者的依从性和接受程度。在既往对 EC、OC 的研究中提到的 HT 含量都很低^[27-28],既

能改善症状,又能不增加其复发率,所以认为妇科恶性肿瘤术后患者也应和自然绝经妇女一样,推荐使用小剂量来改善症状。

CC 的治疗方式根据其肿瘤分期及患者的生育情况而定,有手术治疗和放疗^[29]。对于切除子宫的术后患者,若无禁忌证,则只用雌激素治疗绝经相关症状,无需孕激素拮抗。对于子宫仍存在的 CC 患者,若行 HT,则需要用雌孕激素连续联合方案,以达到保护子宫内膜的目的。EC 和上皮性 OC 患者的治疗也以手术为主,对于能用 HT 的已切除子宫的术后患者通常也只用雌激素补充治疗,无需孕激素拮抗。但是,OC 中的透明细胞癌和子宫内膜样癌与子宫内膜异位有着某种关联,这些患者术后若用 HT,采用雌孕激素联合方案可能更为合适。然而,对于 EC 术后患者何时开启 HT,目前观点仍不统一。美国 NCCN 指南显示,治疗后的 EC 患者应在术后 6~12 个月开启 HT,以提高患者生活质量^[30]。但在临床工作中应考虑绝经相关症状带来的严重负面影响,对于症状严重的患者应严格限制时间,并尽量予以小剂量 HT,同时加强用药期间的监测与随访。

4 小结与展望

自然绝经所带来的相关症状让广大女性深受其扰,而医源性因素所致的绝经症状比自然绝经来的更严重。随着医疗技术的提升,许多妇科恶性肿瘤患者术后可得到更长的生存时间,这也导致其受困扰时间更长,影响更大。解救受绝经相关症状折磨的妇科恶性肿瘤患者于水火之中已迫在眉睫。迄今为止,解决绝经症状最有效的医疗措施就是 HT。而妇科恶性肿瘤是一大类疾病,其中包括了诸多病种。因此,对妇科恶性肿瘤患者在系统治疗后能否给予 HT 以及采用 HT 后是否增加肿瘤本身的复发风险这一重要问题,需要严格评估,谨慎考虑,并个体化治疗,切不可偏概全。

临床工作者必须采用积极、谨慎的态度对待每位妇科恶性肿瘤患者。对于有绝经症状并且严重影响其生活质量的妇科恶性肿瘤患者,临床医师应该在其充分知情同意下,根据其肿瘤的不同病种、不同组织学类型以及患者的总体情况进行综合分析,以患者为中心,拟定个体化的治疗方案(如 HT 的种类选择、剂量大小、给药途径、起止时间等)。在有 HT 适应证并无禁忌证的情况下尽量选择最低有效剂量,使其达到利大于弊的可观状态,这样不仅能有效缓解患者因医疗性绝经引起的相关症状,还能大大减轻其经济负担,从而能更好更持久地改善这些患者的生活质量。最后需要强调的是,妇科恶性肿瘤术后患者是一类特殊的“弱势群体”,其在接受 HT 治疗的过程中,临床医师更应该懂得人文关怀与心理护理,对这类患者加强监护及随访至关重要。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
- [3] 谢梅青, 陈蓉, 任慕兰. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南

- (2018)[J]. 协和医学杂志,2018,9(6):512-525.
- [4] ELKHOUDARY S R. Age at menopause onset and risk of cardiovascular disease around the world[J]. *Maturitas*, 2020, 141: 33-38.
- [5] The Ngsmsep. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2020, 27(9):976-992.
- [6] GERNIER F, GOMPEL A, ROUSSET-JABLONSKI C, et al. Menopausal symptoms in epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO VIVROVAIRE2 study[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(3):598-604.
- [7] PANAY N, PALACIOS, BRUYNIS N, et al. symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women[J]. *Maturitas*, 2019, 124:55-61.
- [8] The Nhtsap. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2022, 29(7):767-794.
- [9] GOSSET A, POUILLES J M, TREMOLLIÈRES F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(6): 101551.
- [10] ANGIOLI R, LUVERO D, ARMENTO G, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors: utopia? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 124:51-60.
- [11] DELI T, OROSZ M, JAKAB A. Hormone replacement therapy in cancer survivors review of the literature[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1):63-78.
- [12] RICHARDSON A, WATSON L, PERSIC M, et al. Safety of hormone replacement therapy in women with a history of cervical adenocarcinoma[J]. *Post Reprod Health*, 2021, 27(3):167-173.
- [13] VARGIU V, AMAR I, ROSATI A, et al. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature[J]. *Climacteric*, 2021, 24(2):120-127.
- [14] 陈蓉, 王慧玲. 妇科恶性肿瘤术后性激素治疗及风险[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(6):651-654.
- [15] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 501-512.
- [16] 周文杰, 吴洁. 绝经激素治疗与女性恶性肿瘤[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(2):157-162.
- [17] CHO H W, OUH Y T, LEE J K, et al. Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors: a nationwide study using the Korean Health Insurance Review and assessment service database[J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(4):e51.
- [18] REES M, ANGIOLI R, COLEMAN R L, et al. European Menopause and Andropause Society(EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis[J]. *Maturitas*, 2020, 134: 56-61.
- [19] BRENNAN A, BRENNAN D, REES M, et al. Management of menopausal symptoms and ovarian function preservation in women with gynecological cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(3):352-359.
- [20] SIMIN J, TAMIMI R M, CALLENS S, et al. Menopausal hormone therapy treatment options and ovarian cancer risk: a Swedish prospective population-based matched-cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(1):33-44.
- [21] JI E, KIM K, LEE B, et al. Postoperative hormone replacement therapy and survival in women with ovarian cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(13):3090.
- [22] ACHIMAS-CADARIU P A, PĂUN D L, PASCA A. Impact of hormone replacement therapy on the overall survival and progression free survival of ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2):356.
- [23] SOUROUNI M, KIESEL L. Hormone replacement therapy after gynaecological malignancies: a review article[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2021, 81(5):549-554.
- [24] SAEAI B, PEEYANAN JAPASSRI K, LIABSUETRAKUL T, et al. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer[J]. *Cochrane Db Syst Rev*, 2020, 28(1): CD012559.
- [25] ADAMS T S, ROGERS L J, CUELLO M A. Cancer of the vagina: 2021 update[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155(Suppl 1):19-27.
- [26] 张瑶, 马颖, 庞晓昇, 等. 绝经激素治疗与妇科恶性肿瘤[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3):217-221.
- [27] POWER L, LEFAS G, LAMBERT P, et al. Hormone use after nonserous epithelial ovarian cancer: overall and disease-free survival[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(5):837-847.
- [28] LONDERO A P, PARISI N, TASSI A, et al. Hormone replacement therapy in endometrial cancer survivors: a meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14):3165.
- [29] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6):474-489.
- [30] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN clinical practice guidelines in oncology: uterine neoplasms(version1.2023)[J]. *J Natl Compr CancNetw*, 2023, 21(2):181-209.

(2023-03-06收稿)

(本文编校:周雪春,张迪)