

· 综述 ·

欧洲 EMAS/IGCS 妇科癌症后绝经管理(关注绝经后症状及骨质疏松)立场声明解读

孙甜甜^{1,2} 任路平^{1,2*}

1. 华北理工大学,河北 唐山 063000

2. 河北省人民医院内分泌科,河北 石家庄 050000

中图分类号: R452 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 02-0308-05

摘要: 妇科癌症的治疗方法包括手术、放疗和化疗。这些治疗均可能导致 45 岁以下女性的卵巢功能丧失及提前绝经。最近,欧洲绝经与男性更年期学会(EMAS)和国际妇科癌症协会(IGCS)发布了关于妇科癌症后绝经管理的立场声明。该立场声明的目的是制订一种个体化的方案以管理妇科癌症妇女的绝经症状及防治骨质疏松症。本文就该立场声明的主要内容进行简要解读。

关键词: 妇科癌症;卵巢功能;绝经症状;骨质疏松症

Interpretation of the position statement of the EMAS/IGCS on managing the menopause after gynecological cancer (focusing on postmenopausal symptoms and osteoporosis)SUN Tiantian^{1,2}, REN Luping^{1,2*}

1. North China University of Science and Technology, Tangshan 063000

2. Department of Endocrinology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China

* Corresponding author: REN Luping, Email: renluping1122@163.com

Abstract: Treatments method include surgery, radiotherapy and chemotherapy for gynecological cancer. These treatments may cause loss of ovarian function and premature menopause in women under 45. Recently, the European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) issued a position statement on postmenopausal management of gynecological cancer. The aim of this position statement is to develop an individualized program to manage menopausal symptoms and prevent osteoporosis in women with gynecological cancer. This paper gives a brief interpretation of the main content of the position statement.

Key words: gynecological cancer; ovarian function; menopausal symptoms; osteoporosis

据估计,全球每年新诊断的妇科癌症约 130 万例,2018 年全球患妇科癌症妇女年度总数估测为:宫颈癌 569 847 例、子宫体癌 382 069 例、卵巢癌 295 414 例、外阴癌 44 235 例、阴道癌 17 600 例^[1]。根据肿瘤的类型和分期,涉及的治疗包括子宫切除术伴或不伴双侧输卵管卵巢切除术、放疗和化疗。这些治疗会导致 45 岁以下的妇女卵巢功能丧失及提前绝经,不仅会增加骨质疏松症的风险,还会增加心血管疾病和认知功能下降的风险。对于手术引起的绝经通常会立即导致血管舒缩症状的出现,这种

症状可能比自然绝经后引起的症状更严重。在自然或手术绝经后血管舒缩症状可能持续很多年^[2],但是对于其他症状则是终生的,如与外阴阴道萎缩有关的症状^[3]。绝经激素治疗(menopausal hormone therapy, MHT)可改善这些症状,然而针对某些类型的妇科肿瘤,MHT 有刺激并激活静止的残余肿瘤细胞的风险,因此对曾患妇科肿瘤的患者,使用 MHT 应更加慎重。妇科肿瘤患者经过彻底治疗后是否可以用激素替代治疗?对于患有妇科癌症的生存者来说,绝经症状的管理取决于患者的年龄、肿瘤类型和分期、抗雌激素疗法的使用(对于激素依赖的癌症)和伴随合并症等。

目前,针对妇科肿瘤治疗后绝经症状治疗和缓

* 通信作者: 任路平, Email: renluping1122@163.com

解骨质疏松症方面,尚无相关的指南。2020 年 1 月,欧洲绝经与男性更年期学会(EMAS)和国际妇科癌症协会(IGCS)首次发布了关于妇科癌症后绝经管理的立场声明,该立场声明由英国、美国及意大利等国家的 EMAS 和 IGCS 国际学术团体编写,目的是提供一个个体化的方案来管理绝经症状及防治骨质疏松症^[4]。现将该立场声明的主要内容介绍如下。

1 激素与非激素管理策略

1.1 激素管理策略

1.1.1 未患癌症的绝经妇女是否需要 MHT 治疗:在未患癌症的妇女中,对于 60 岁以下或绝经后长达 10 年的妇女,采用以雌激素为基础的 MHT 对绝经症状和骨质疏松症是有益的。全身性的 MHT 可口服或经皮给药。接受子宫切除术的女性仅使用雌激素。对于具有完整子宫的妇女,治疗方案中需添加孕激素和选择性雌激素受体调节剂巴多昔芬,以减少子宫内膜增生和癌变的风险^[5]。替勃龙是一种合成的类固醇化合物,其本身是惰性的,但其代谢物具有雌激素、孕激素和雄激素的作用,因此它被认为是一种 MHT 药物。

1.1.2 对于绝经后年轻/年长妇女如何使用 MHT 治疗:在过早或提前绝经的妇女中,建议至少在自然绝经的平均年龄之前进行全身雌激素治疗。年轻女性最初可能比年长的女性需要更高剂量的雌激素来缓解绝经症状。在一些年轻女性中,雌激素联合口服避孕药更容易被接受。对于老年妇女应考虑极低剂量的 MHT 或不以雌激素为基础的治疗。外阴阴道萎缩引起的症状可以用小剂量的局部雌激素治疗。目前尚没有关于使用欧司哌米芬(ospemifene)或普拉睾酮的数据^[6,7]。

1.1.3 癌症后局部如何使用 MHT 治疗:目前众多关于妇科癌症后应用全身 MHT 的研究中,尚没有针对不同方案的有效性和安全性进行检验。关于妇科癌症后局部使用阴道雌激素的数据很少,目前的低剂量选择如雌二醇,10 μg/次,每周两次,吸收率非常低,雌激素水平保持在绝经后的范围内,每年的阴道总剂量相当于每天一次的口服治疗剂量,即 1 mg。

1.2 非激素管理策略—绝经后症状及骨质疏松症该如何治疗?

正在使用抗雌激素疗法(例如芳香化酶抑制剂)的患癌女性中,以雌激素为基础的治疗是禁忌

的。立场声明建议采用非激素疗法作为初始疗法。针对血管舒缩症状,可应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如可乐定和加巴喷丁。临床医生应注意抗癌药物和辅助治疗药物的潜在相互作用^[8]。认知行为疗法也可能改善绝经症状。对于与外阴阴道萎缩相关的问题,有多种润滑剂和生物粘附性保湿剂可供选择。激光治疗外阴阴道萎缩是一种新方法,但还需要更大规模的长期研究来探索其有效性和安全性。

预防和治疗骨质疏松症的主要药物选择是双膦酸盐、地诺单抗和甲状旁腺素。由于钙和维生素 D 在骨骼代谢中起关键作用,因此该立场声明建议纠正营养缺乏是骨质疏松症治疗的一部分^[9]。同时要教育患者维持健康体重、合理饮食、锻炼和生活方式。由于尚缺乏安全性和有效性的数据,该声明不建议采用草药补充剂和植物性治疗药物,并且某些产品可能包含具有雌激素活性或与抗癌药物相互作用的化合物。

2 按肿瘤类型分类的治疗方案—患不同类型妇科癌症的女性如何使用 MHT

2.1 子宫内膜癌

尽管大多数子宫内膜癌是在绝经后诊断出来的,但也可能发生于年轻女性,例如患有 Lynch 综合征、多囊卵巢综合征或肥胖的绝经前女性可能患子宫内膜癌。大多数子宫内膜癌是在早期[国际妇产科协会(FIGO)I-II 期]被确诊,因此总体预后良好,5 年生存率超过 85%,治疗通常包括子宫切除术和双侧卵巢切除术。关于子宫内膜癌后 MHT 的研究仅有一项随机试验^[10],以及小型观察性回顾性队列研究或病例对照研究^[10-16]。所有研究都是在患有早期疾病的妇女患者中进行的。其中一项随机试验没有具体说明 MHT 的具体激素类型(未指明单独使用雌激素或雌激素加孕激素)。一项观察性研究记录了各种准备工作:单用雌激素或联合孕激素口服或经皮给药的全身性 MHT,以及外用阴道雌激素治疗。但没有针对 Lynch 综合征女性开展的研究。

2018 年,Cochrane 的一项系统评价^[17]结果表明,尚没有足够的高质量证据证明妇女在子宫内膜癌治疗后可考虑 MHT。根据 FIGO 分期,有些证据提示手术治疗早期疾病后对患者没有明显的危害。目前也没有关于 MHT 针对高级别子宫内膜癌的研究。国家综合癌症网络小组表示,对于肿瘤复发风险较低的患者来说,雌激素替代是一个合理的选择。

但是,开始这样的治疗应该个体化。此外,如果进行辅助治疗,在开始 MHT 之前应该有 6~12 个月的等待期。

立场声明推荐:患有低级别、早期子宫内膜癌的妇女可以考虑全身或局部雌激素。但是,由于 MHT 可能会刺激患有晚期疾病或高危早期肿瘤患者的肿瘤生长,建议使用非激素方法来管理绝经症状。此外,患有 Lynch 综合征妇女患其它癌症的风险增加,这些癌症的治疗可能导致过早或提前绝经,但是没有关于这些妇女使用 MHT 安全性的长期数据。对于非典型子宫内膜增生的激素治疗,尽管数据缺乏,对于接受子宫切除术的妇女可考虑进行 MHT。

2.2 子宫肉瘤

间质肉瘤是一种罕见的肿瘤,在所有子宫癌中所占比例不到 5%。虽然大多数病例是在绝经后被诊断出来的,也可能发生于年轻女性。最常见的类型是低级别子宫内膜间质肉瘤、高级别子宫内膜间质肉瘤、未分化子宫肉瘤和子宫平滑肌肉瘤。由于这些肿瘤可能是激素依赖性的,应进行雌激素和孕激素受体检测,以指导有关 MHT 或非激素疗法应用于绝经症状治疗以及骨质疏松症防治。低级别子宫内膜间质肉瘤可能对芳香化酶抑制剂或孕激素(如醋酸甲地孕酮或醋酸甲羟孕酮)敏感,此外也可选择促性腺激素释放激素类似物。随机对照试验^[18]表明,孕激素对治疗潮热有效。

目前还没有关于 MHT 在非激素依赖性肿瘤中使用的数据,也没有关于 MHT 对恶性度不明的平滑肌肿瘤的研究^[19]。

立场声明推荐:子宫肉瘤可能具有激素依赖性,因此应该进行雌激素和孕激素受体检测,以指导是否使用 MHT 或非激素治疗。但是,目前尚缺少临床试验数据,为患有类固醇受体阴性或患有恶性度不明的平滑肌肿瘤女性提供指导。

2.3 卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌

卵巢癌主要有三种类型,其中上皮性癌占 90%,生殖细胞癌占 3%,性索间质癌占 2%。由于输卵管癌、原发性腹膜癌和上皮性卵巢癌难以区分,且具有相同的基因组特征,因此将这三种肿瘤放在一起考虑,这三种类型的肿瘤虽然通常发生于绝经后,但也可能发病于相当数量的绝经前女性。上皮性癌被细分为五种组织类型:高级别浆液性肿瘤、低级别浆液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤、透明细胞肿瘤和粘液性肿瘤。目前的观点认为不同的组织类型是不同的疾病。浆液性肿瘤多为高级别,可为双侧卵巢受累,

具有侵袭性、诊断较晚、生存率低等特点;而其他亚型往往只累及单侧卵巢。学者认为浆液性肿瘤起源于输卵管的上皮细胞,随后转移到卵巢和(或)腹膜,子宫内膜样肿瘤和透明细胞肿瘤起源于子宫内膜,粘液性肿瘤起源于卵巢或输卵管腹膜交界处。卵巢癌的危险因素之一是曾使用过 MHT,然而目前看来,这种关系仅限于浆液性和子宫内膜样组织学类型^[20]。

两项随机试验、前瞻性和回顾性队列研究以及病例对照研究均显示,MHT 对曾经接受卵巢癌治疗妇女的生存无不良影响。上述研究中涉及了多种疗法,包括单独使用雌激素,或与孕激素、睾酮联合使用。Guidozzi 等^[21]的随机试验对 130 例浸润性上皮性卵巢癌患者进行了为期 48 个月的随访,连续使用口服结合雌激素治疗,结果显示 MHT 组和对照组的中位总生存期分别为 44 个月(95% CI, 10~112 个月)和 34 个月(95% CI, 8~111 个月)。两组之间的无病间隔和总生存期差异无统计学意义。Eeles 等^[18]研究了 150 名绝经前和绝经后的妇女,这些妇女在 9 个月或更短的时间内就被诊断出患有上皮性卵巢癌。患者被随机分为两组,一组接受为期 5 年 MHT,一组不接受激素治疗。按照指南推荐,绝经前妇女比围绝经期/绝经后妇女接受更高剂量,最后对于存活患者的中位随访时间为 19.1 年,结果显示 MHT 组的总体生存率和无复发生存率高于对照组。

马尼托巴湖癌症登记处和药物项目信息网络对 357 名妇女进行了一项回顾性队列研究^[22],结果显示使用 MHT($n=94$)对非浆液性上皮性卵巢癌患者的治疗无明显不良事件,也不会降低总体或无病生存率。研究发现,55 岁以下使用 MHT 患者的无病生存时间更长,但该年龄段的总体生存率无统计学差异。在 55 岁或以上的女性中,MHT 的使用与总体生存率或无病生存时间之间没有关联。

对于雌激素敏感的子宫内膜样卵巢癌的患者,MHT 似乎没有副作用。MHT 在早期疾病中似乎是安全的,但对于患有晚期癌症的妇女则不建议使用,这些患者通常术后有残留肿瘤,并可能有潜在的激素反应性疾病。由于没有明确的证据表明芳香化酶抑制剂在治疗透明细胞癌和粘液癌方面有益,对于肿瘤复发风险较低的患者,雌激素替代是一个合理的选择,起始这种治疗需要个体化。在卵巢或腹膜的 II-IV 期低级别浆液性癌行初次肿瘤细胞减灭术和以铂类药物为基础的辅助化疗后的女性患者中,来曲唑、阿那曲唑、他莫昔芬和醋酸亮丙瑞林等维持

激素治疗是有益的,目前不推荐在这些类型的晚期疾病中使用以雌激素为基础的激素治疗。对于高级别浆液性癌治疗,没有足够的证据可供临床参考。

交界性恶性肿瘤或低恶性肿瘤最常罹患于年轻女性。组织学类型包括浆液性肿瘤、粘液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤、透明细胞肿瘤和移行细胞(或 Brenner)肿瘤,五年生存率大于 98%。尽管使用 MHT 的数据很少,对于完全切除肿瘤且没有浸润性病变的女性来说,可以考虑使用 MHT。同样,对于癌症治疗后早绝经的妇女,需充分评估 MHT 的益处和风险。

BRCA1 和 BRCA2 基因突变可增加浸润性上皮性卵巢癌的发生风险,因此建议采用输卵管卵巢切除术以降低风险,而这将导致女性过早绝经。目前针对预防性卵巢切除术后 MHT 的数据稀少,但短期使用激素治疗应该是安全的^[23]。

卵巢生殖细胞肿瘤通常影响 10 至 30 岁的年轻女性。在大多数情况下,保留生育能力的分期手术之后多继以铂类化疗药为基础的联合化疗,这些治疗可能导致卵巢衰竭。该病预后良好,5 年生存率超过 85%。目前无证据表明这些年轻女性不可以接受 MHT。

颗粒细胞瘤是最常见的卵巢性索间质肿瘤。瘤细胞分泌类固醇激素,通常会分泌雌激素以及其他激素,因此会引起体内雌激素过多。此类疾病病程可能很缓慢,可以在最初诊断后 20 年后复发。由于这些肿瘤具有雌激素依赖性,一般不使用雌激素治疗。肿瘤复发的激素疗法包括芳香化酶抑制剂、亮丙瑞林和他莫昔芬。但是目前尚没有研究表明 MHT 是有害的。

立场声明推荐:在患有非浆液性上皮性卵巢癌和生殖细胞肿瘤的女性中,全身或局部 MHT 似乎与损害无关,也不会降低总体生存率或无病生存期。激素替代治疗方案(雌激素或雌激素联合孕激素)取决于是否进行过子宫切除术。治疗的持续时间取决于女性患病年龄。由于浆液性和颗粒细胞肿瘤对激素的依赖性,因此进行全身和局部 MHT 都需要谨慎。

2.4 宫颈癌、阴道癌和外阴癌

宫颈癌、阴道癌和外阴癌不具有激素依赖性,尚无证据表明这类患者全身或局部 MHT 是禁忌的。然而,大约有 39% 雌激素受体在宫颈腺癌中表达,它们的表达与临床病理参数无关,也不影响总体和无病生存率。在有限的研究中^[24],宫颈鳞癌治疗后

使用 MHT 与复发率或生存率相关性无显著差异。对于接受过放疗而不是子宫切除术的宫颈癌妇女,使用抗雌激素治疗以防止对残留子宫内膜的刺激。

一项病例对照研究^[25]发现,外源性雌激素的应用增加了宫颈腺癌的风险,但没有增加鳞癌的风险。该研究纳入了 124 例宫颈腺癌女性、139 例宫颈鳞癌女性和 307 例年龄、种族和居住状况匹配的健康对照。只有 13 名患有宫颈腺癌的妇女、7 名患有宫颈鳞癌的妇女和 20 名健康对照使用了非避孕激素,大多都是短期使用。曾经使用过的药物与宫颈腺癌发病风险有关($OR = 2.1, 95\% CI 0.95 \sim 4.6$),而与鳞癌无关($OR = 0.85, 95\% CI 0.34 \sim 2.1$)。然而,一项妇女健康倡议研究的结果显示^[26],其关于宫颈癌的随机试验数据过于有限,无法表明与 8 102 名服用安慰剂的女性相比,8 506 名女性与使用雌激素+孕激素治疗与宫颈癌有关联。

立场声明推荐:没有证据表明宫颈癌、阴道癌或外阴癌的女性禁止使用全身或局部 MHT。激素替代治疗方案取决于是否进行了子宫切除术。

3 总结

本立场声明为妇科癌症治疗后的绝经症状和防治骨质疏松症提供了一定的参考与指导。该立场声明表明,妇科癌症后的绝经症状和骨质疏松症的防治需要个体化的方法,需根据患者年龄、肿瘤类型和分期以及伴随治疗和合并症来决定是否应用 MHT。根据目前研究,多数妇科肿瘤治疗后尚无 MHT 的禁用证据。由于研究数据较少,所以有必要进行随机试验和数据分析,以便为今后的实践提供更有力的证据基础。

【参考文献】

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018,68(6): 394-424.
- [2] Stuursma A, van Driel C, Wessels NJ, et al. Severity and duration of menopausal symptoms after risk-reducing salpingo-oophorectomy[J]. Maturitas, 2018,111: 69-76.
- [3] anay N, Palacios S, Bruyniks N, et al. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women[J]. Maturitas, 2019,124: 55-61.
- [4] Angioli R, Luvero D, Armento G, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia? [J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2018,124: 51-60.
- [5] Pickar JH, Boucher M, Morgenstern D. Tissue selective estrogen

- complex (TSEC): a review [J]. *Menopause*, 2018, 25 (9): 1033-1045.
- [6] Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety [J]. *Maturitas*, 2019, 121: 93-100.
- [7] Sauer U, Talaulikar V, Davies MC. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) for symptomatic women in the peri- or postmenopausal phase [J]. *Maturitas*, 2018, 116: 79-82.
- [8] Rogala BG, Charpentier MM, Nguyen MK, et al. Oral anticancer therapy: management of drug interactions [J]. *Journal of Oncology Practice*, 2019, 15(2): 81-90.
- [9] Cano A, Chedraui P, Goulis DG, et al. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide [J]. *Maturitas*, 2018, 107: 7-12.
- [10] Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, et al. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2006, 16(2): 805-808.
- [11] Baker DP. Estrogen-replacement therapy in patients with previous endometrial carcinoma [J]. *Comprehensive Therapy*, 1990, 16 (1): 28-35.
- [12] Bryant GW. Administration of estrogens to patients with a previous diagnosis of endometrial adenocarcinoma [J]. *Southern Medical Journal*, 1990, 83(6): 725-726.
- [13] Chapman JA, Disaia PJ, Osann K, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1996, 175 (5): 1195-1200.
- [14] Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 1986, 67(3): 326-330.
- [15] Lee RB, Burke TW, Papk RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma [J]. *Gynecologic Oncology*, 1990, 36(2): 189-191.
- [16] Suriano KA, Mchale M, McLaren CE, et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2001, 97(4): 555-560.
- [17] Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018, 5: D8830.
- [18] Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33 (35): 4138-4144.
- [19] Gadducci A, Zannoni GF. Uterine smooth muscle tumors of unknown malignant potential: A challenging question [J]. *Gynecologic Oncology*, 2019, 154(3): 631-637.
- [20] Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9980): 1835-1842.
- [21] Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial [J]. *Cancer*, 1999, 86(6): 1013-1018.
- [22] Power L, Lefas G, Lambert P, et al. Hormone use after nonserous epithelial ovarian cancer: overall and disease-free survival [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2016, 127(5): 837-847.
- [23] Vermeulen R, Korse CM, Kenter GG, et al. Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines [J]. *Climacteric*, 2019, 22(4): 352-360.
- [24] Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: Are we adhering to standard of care? [J]. *Gynecologic Oncology*, 2017, 147(3): 597-600.
- [25] Lacey JJ, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix [J]. *Gynecologic Oncology*, 2000, 77(1): 149-154.
- [26] Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the women's health initiative randomized trial [J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2003, 290 (13): 1739-1748.

(收稿日期: 2020-06-02; 修回日期: 2020-07-02)