

乳腺癌术后内分泌药物治疗对子宫内膜影响及监测的研究进展

李羽禾,何 玥,吴玉梅

(首都医科大学附属北京妇产医院,北京 100006)

摘要:乳腺癌术后内分泌治疗现已广泛应用于临床,如抗雌激素药物、芳香化酶抑制剂等类药物。他莫昔芬是常用的抗雌激素药物,长期服用可能引发子宫内膜癌、子宫内膜增生等并发症。新型抗雌激素药物托瑞米芬对子宫内膜的影响仍有待进一步研究,芳香化酶抑制剂与他莫昔芬相比,可以明显减少子宫内膜病变。B超对子宫内膜病变的监测有重大意义。全文对抗雌激素药物和芳香化酶抑制剂这两大类药物对子宫内膜的影响及子宫内膜病变的监测作一综述。

关键词:乳腺癌;内分泌治疗;子宫内膜病变;B超

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)03-0261-03

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B018

Progress on Relationship Between Endocrine Therapy and Endometrial Disease in Postoperative Breast Cancer Patients and Its Monitoring

LI Yu-he, HE Yue, WU Yu-mei

(Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract: The endocrine therapy with antiestrogen agents and aromatase inhibitors is widely used for breast cancer patients. The therapeutic effect has also been confirmed in clinical applications. Tamoxifen is a kind of antiestrogen agent, which is frequently used in breast cancer. Long terms of using of tamoxifen will lead to serious consequence, such as uterine hyperplasia and endometrial cancer. As a new type of antiestrogen agent, the effect of toremifene need to be further studied. Compared to tamoxifen, aromatase inhibitors can significantly decrease endometrial disease. Ultrasonography is of great value in monitoring of endometrium. This article summarizes the impact of antiestrogen and aromatase inhibitors on endometrium and the monitoring of endometrial disease in breast cancer patients receiving endocrine therapy.

Subject words: breast cancer; endocrine therapy; endometrial disease; B ultrasound

目前,乳腺癌治疗方式主要采取以手术为主,化疗、放疗、内分泌治疗和分子靶向治疗等为辅助的综合治疗模式。乳腺癌的内分泌治疗占有非常重要的地位,约有80%乳腺癌为雌激素受体阳性(ER+),65%乳腺癌孕激素受体阳性(PR+),内分泌治疗几乎适用于所有患有ER和/或PR阳性的乳腺癌患者,已经广泛应用于临床^[1]。乳腺癌术后内分泌治疗的常用药物有抗雌激素药物、芳香化酶抑制剂、黄体生成素释放激素类似物(LH-RH类似物)、孕激

素。抗雌激素药物如他莫昔芬具有雌激素和抗雌激素双重作用,长期服用可能引发不同程度子宫内膜病变。

1 抗雌激素药物

1.1 三苯氧胺

三苯氧胺(tamoxifen, TAM, 他莫昔芬)是一种含三苯乙烯的非甾体药物,属于选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERM)的一种,用于绝经前雌激素敏感性乳腺癌患者术后的辅助治疗,60%~70%乳腺癌患者术后需连续服用TAM 5年。TAM具有抗雌激素及弱雌激素双重作

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发2018-4-2113)

通讯作者:何玥,主治医师,博士;首都医科大学附属北京妇产医院妇科,北京市东城区骑河楼街17号(西院)(100006);E-mail: yueyue870610@126.com

收稿日期:2018-03-11; **修回日期:**2018-04-16

用,能在靶细胞内争夺雌激素受体(ER),使细胞浆内能与雌激素结合的 ER 含量下降,从而阻断雌激素与 ER 结合后导致受体的激活引起的转录激活作用(TAF2),达到抗雌激素作用,抑制雌激素对肿瘤细胞 DNA 和生长代谢,从而减缓肿瘤生长,改善乳腺癌患者生存期。当体内雌激素水平较高时,TAM 表现出抗雌激素作用,导致绝经前妇女停经,甚至内膜萎缩。绝经后妇女雌激素水平较低,TAM 与雌激素受体结合能激活 TAF1,引起弱雌激素作用,长期服用可引起一系列子宫内膜病变,甚至癌变^[2]。Chan 等^[3]报道口服 TAM 致子宫内膜息肉的发病率为 5%~35%;子宫内膜增生的发病率为 4.7%~16%,包括子宫内膜单纯增生、复杂增生和不典型增生。Semiglazov 等^[4]在 947 例口服 TAM 的乳腺癌患者及 1022 例未服用 TAM 乳腺癌患者的临床研究显示,接受激素治疗的子宫内膜癌风险增加了 2 倍。Mamic 等^[5]报道乳腺癌患者服用 TAM 时间超过 3 年,子宫内膜易发生病变。有研究报道服用 TAM5 年后子宫内膜异常发病率由 1.2%上升至 6.3%^[6]。

1.2 托瑞米芬

托瑞米芬(toremifene,TF)或称法乐通,是目前新型抗雌激素药物,是三苯氧胺衍生物,比 TAM 多一个氯原子侧链,对雌激素受体有更高的亲和力,能降低细胞膜上 ER 的数量,有较强的抗雌激素作用,而类雌激素作用轻微。适用于绝经前绝经后雌激素受体阳性的乳腺癌患者。托瑞米芬能够减少白细胞介素-1 α 、细胞原癌基因 c-fos 以及雌激素受体- α 信使核糖核苷酸的蛋白表达,从而避免雌激素诱导子宫内膜癌的发生^[7]。Harvey 等^[8]回顾性分析 1978~2004 年的乳腺癌术后内分泌治疗患者的数据,发现托瑞米芬导致子宫内膜癌的发生率低于 TAM。但是目前临床用药过程中发现,服用托瑞米芬患者仍有子宫内膜增厚或阴道出血等。因此,我们仍需进一步研究其对子宫内膜的影响。

2 芳香化酶抑制剂及灭活剂

芳香化酶是一种细胞色素 p450 酶复合体,广泛存在于卵巢、肝脏、肌肉、脂肪和肿瘤组织中,能够将雄激素的 A 环芳香化,催化雄烯二酮和睾酮等雄激素转化为雌酮和雌二醇。围绝经期及绝经后妇女的

卵巢功能减退,体内雌激素主要由通过芳香化酶转化雄激素而产生,芳香化酶抑制剂主要抑制雄激素向雌激素转化过程中芳香化酶,降低体内雌激素水平,达到治疗乳腺癌,多用于绝经后及复发转移性乳腺癌内分泌治疗,如第三代芳香化酶抑制剂,如阿那曲唑、来曲唑。甾体类芳香化酶灭活剂,如依美沙坦,能不可逆地结合到芳香化酶与雄激素底物的结合位点上,引起酶永久失活,对第三代非甾体类芳香化酶抑制剂治疗失败的患者仍能取得较好的疗效。第三代芳香化酶抑制剂药物活性较高、选择性强,阿那曲唑对芳香化酶的抑制率是 96.9%,而来曲唑的抑制率是 99.1%^[9]。芳香化酶抑制剂的主要副作用为骨质丢失,引起骨密度下降或骨质疏松^[10],而对子宫内膜副作用明显降低。多项研究表明,阿那曲唑导致子宫内膜病变发生率明显低于 TAM,阿那曲唑可逆转 TAM 导致的不良反应。来曲唑治疗绝经后乳腺癌患者,疗效明显优于 TAM。近年来越来越多的研究发现芳香化酶抑制剂在绝经后妇女中使用,相比较于 TAM,可以使子宫内膜厚度变薄,阴道出血减少,内膜病变明显减少^[11]。阿那曲唑治疗期间,子宫内膜厚度平均减少 4.5mm^[12]。一项对 17 064 例雌激素受体阳性的乳腺癌内分泌治疗患者的研究中表明,与 TAM 组相比,芳香酶抑制剂组的子宫内膜癌发生率低 48%^[13]。

3 子宫内膜病变的监测方法

乳腺癌术后服用内分泌药物,常用的监测子宫内膜的方法为经阴道 B 超检查、CT、MRI、宫腔镜检查及诊刮术。宫腔镜及诊断性刮宫术对诊断子宫内膜癌可以起到确诊的作用,但诊刮对妇女有一定的并发症及风险,故不适用于大范围应用。CT 的软组织成像差,对子宫内膜显示不够清晰,且有辐射;MRI 虽对软组织成像较好,无辐射,但检查费用昂贵,均不适用于监测子宫内膜情况。阴道超声(transvaginal ultrasonography,TVS) 检查子宫内膜的优点是既简便,又无创,还可以反复进行。TVS 检测子宫内膜厚度薄且规则者惟患子宫内膜癌的几率很小,而增厚的子宫内膜更倾向于发生子宫内膜癌^[14]。目前公认绝经后的子宫内膜厚度小于 5mm。子宫内膜病变的超声诊断以绝经后子宫内膜厚度 $\geq 5\text{mm}$ 为异常标准^[15];绝经前女性以增殖期子宫内膜厚度 $\geq 12\text{mm}$ 为

异常标准^[16]作为目前公认的标准应用于临床。对于乳腺癌口服 TAM 治疗后的患者,由于 TAM 的抗雌激素作用,子宫内膜萎缩;但由于 TAM 有类雌激素作用,子宫内膜常常水肿,B 超下见子宫内膜增厚、回声增强,增厚的内膜回声均匀或见斑、点状低回声或无回声^[17]。这一特性提高了 TVS 较高的假阳性率。对于乳腺癌术后内分泌治疗患者,子宫内膜厚度 $\geq 5\text{mm}$ 时,子宫内膜息肉诊断率只有 17%,该界值会漏诊 14%息肉^[18]。Kahraman 等^[19]研究报道,无症状的绝经后患者子宫内膜厚度界值为 8mm 时,子宫内膜病变阴道超声阳性预测值为 59%。Markovitch 等^[20]研究发现,随着子宫内膜厚度的增加,超声检查的特异性逐渐增加,灵敏度逐渐降低。界值为 15mm 时,灵敏度为 37.9%,特异性为 87.2%,阳性预测值为 63.0%,阴性预测值为 70.2%。目前临床上对于乳腺癌口服 TAM 治疗后子宫内膜异常增厚诊断界值尚无统一规范标准,仍以绝经后子宫内膜厚度 $\geq 5\text{mm}$,绝经前增殖期子宫内膜厚度 $\geq 12\text{mm}$ 进行分流,其诊断的灵敏度为 63.2%,特异性为 70.8%,超过该界值则行宫腔镜检查明确内膜病变^[21]。

综上所述,乳腺癌术后内分泌治疗药物可引起不同程度子宫内膜病变,临床用药过程中,尤其要关注子宫内膜增厚,需要明确诊断的临床界值,有利于临床处理。

参考文献:

- [1] Ronald K Potkul, Joseph Munger, Robert B Livingston, et al. Randomized trial of medroxyprogesterone acetate for the prevention of endometrial pathology from adjuvant tamoxifen for breast cancer: SWOG S9630 [J]. *Breast Cancer*, 2016, 2 : 16024.
- [2] Ali S, Rasool M, Chaoudhry H, et al. Molecular mechanisms and mode of tamoxifen resistance in breast cancer [J]. *Bioinformation*, 2016, 12(3): 135-139
- [3] Chan SS, Tam WH, Yeo W, et al. A randomized controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women[J]. *BJOG*, 2007, 114(12): 1510-1515.
- [4] Semiglazov VF, Maksimov SI, Bulgatova EA, et al. Risk of endometrial hyperplasia and carcinoma in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen[J]. *Vopr Onkol*, 2003, 49(2): 198-204.
- [5] Mamic I, Danolic D, Kostić L. Effect of tamoxifen on postmenopausal endometrium in breast cancer patients [C]. *International Journal of Gynecological Cancer*. Vol 25, Supplement 2 / Uziel Beller (ed).
- [6] Loret de Mola JR. Endometrial changes with chronic tamoxifen use[J]. *Curropin Obstet Gynecol*, 1997, 9 (3): 160-164.
- [7] Harry HA, Kimara M. Hajba a torremie's safety assessment [J]. *Chinese Journal of Breast Disease*, 2010, 1 (1): 57-60. [Harry HA, Kimara M. Hajba A 托瑞米芬的安全性评估[J]. *中华乳腺病杂志*, 2007, 1(1): 57-60.]
- [8] Harvey HA, Kimura M, Hajba A. Toremifene: an evaluation of its safety profile[J]. *Breast*, 2006, 15(2): 142-157.
- [9] Miller WR, Dixon JM. Local endocrine effects of aromatase inhibitors within the breast[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2001, 79(1-5): 93-102.
- [10] Jiang ZF. Fundamental principles and new strategies for endocrine treatment of breast cancer [J]. *Chinese Medical Journal*, 2012, 92(20): 1372-1373. [江泽飞. 乳腺癌内分泌治疗的基本原则和新策略[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(20): 1372-1373.]
- [11] Cohen L. Aromatase inhibitors and the endometrium [J]. *Maturitas*, 2008, 59: 285-292.
- [12] Valenzano Menada M, Costantini S, Moiola M, et al. Evaluation of endometrial thickness in hormone receptor positive early stage breast cancer postmenopausal women switching from adjuvant tamoxifen treatment to anastrozole [J]. *Breast*, 2008, 17(6): 631-635.
- [13] Chlebowski RT, Schottinger JE, Shi J, et al. Aromatase inhibitor, tamoxifen and endometrial cancer in breast cancer survivors[J]. *Cancer*, 2015, 121(13): 2147-2155.
- [14] Morales L, Paridaens R, Timmerman D, et al. Aromatase inhibitors and postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen-induced endometrial pathology[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 5603.
- [15] Gerber B, Krause A, Reimer T, et al. Anastrozole versus tamoxifen treatment in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer and tamoxifen-induced endometrial pathology[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(4): 1245-1250.
- [16] Xie HN. *Obstetrics and Gynecology Ultrasonography* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House. 2005. [谢红宁. *妇产科超声诊断学* [M]. 北京: 人民卫生出版社. 2005.]
- [17] Schmidt D. Changes in the endometrium after tamoxifen therapy[J]. *Pathologe*, 2006, 27(1): 27-32.
- [18] Duncan DI, Kim TH, Temeat R. A prospective study analyzing the application of radiofrequency energy and high-voltage, ultrashort pulse duration electrical fields on the quantitative reduction of adipose tissue[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2016, 18(5): 257-267.
- [19] Kahraman K, Pabuccu E, Taskin S, et al. The role of ultrasound and symptom-based triage for detection of pathological endometrial changes in patients undergoing tamoxifen therapy for breast cancer[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011, 32(6): 667-671.
- [20] Markovitch O, Tepper & Fishman A, Shapira J, et al. The value of transvaginal ultrasonography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95(3): 456-462.
- [21] Gao WL, Feng LM, Wang WJ, et al. Comparison of transvaginal ultrasound and hysteroscopy in the diagnosis of endometrial lesions in women taking tamoxifen after menopause[J]. *Chinese Journal of Endoscopy*, 2006, 12 (10): 1032-1037. [高婉丽, 冯力民, 王伟娟, 等. 经阴道超声与宫腔镜检查诊断绝经后服用他莫昔芬妇女子宫内膜病变的比较[J]. *中国内镜杂志*, 2006, 12(10): 1032-1037.]