

· 文献综述 ·

乳腺癌患者术后内分泌治疗致子宫内膜病变的诊治进展*

杜益维 综述 马建婷**^① 审校

(宁波大学医学部, 宁波 315211)

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2024)01-0065-05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2024.01.013

据 2021 年世界范围的癌症数据统计^[1], 乳腺癌发病率居女性恶性肿瘤第 1 位。乳腺癌手术后内分泌治疗是主要的辅助治疗方式。《乳腺癌诊疗指南(2022 年版)》^[2]指出, 雌激素受体(estrogen receptor, ER)和(或)孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性的浸润性乳腺癌患者术后应进行内分泌治疗, 原则: ①绝经前患者首选选择性雌激素受体拮抗剂(selective estrogen receptor antagonist, SERM), 包括他莫昔芬(tamoxifen, TAM)和枸橼酸托瑞米芬; ②中高复发风险的绝经前患者, 推荐在辅助内分泌治疗中应用促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a), 5 年后仍未绝经, 延长药物使用时间至 10 年, 若用药期间绝经可改为芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI); ③绝经后患者优先选择 AI; ④不能耐受 AI 的绝经后患者可选择 SERM^[2]。ER 主要分为 ER α 、ER β 和膜 G 蛋白偶联 ER(GPER, 也称 GPR30)。ER α 是乳腺癌的关键靶点^[3], SERM 通过与雌二醇竞争结合 ER α , 抑制乳腺癌细胞的增生, 延缓肿瘤进展。ER β 是一种与 ER α 同源的核受体, 在子宫内膜中表达, 结构与 ER α 相似^[4], 可与 SERM 结合。Ryu 等^[5]通过韩国国家健康保险服务中心获取 18 年 78 320 例乳腺癌资料, 其中 TAM 组 34 637 例, 对照组 43 683 例, TAM 组子宫内膜息肉发生率 8.32% (2882/34 637), 子宫内膜增生发生率 5.52% (1911/34 637), 子宫内膜癌发生率

0.89% (307/34 637), 其他子宫癌发生率 0.2% (71/34 637), 与对照组[子宫内膜息肉发生率 3.26% (1426/43 683)、子宫内膜增生发生率 1.13% (493/43 683)、子宫内膜癌发生率 0.27% (119/43 683)、其他子宫癌发生率 0.07% (32/43 683)]比较, 各类子宫内膜疾病发病率均明显上升, 换算成例/1000 人年单位: 子宫内膜息肉(20.3 例/1000 人年 vs. 5.5 例/1000 人年, $P < 0.001$), 子宫内膜增生(13.49 例/1000 人年 vs. 2.06 例/1000 人年, $P < 0.001$), 子宫内膜癌(2.01 例/1000 人年 vs. 0.45 例/1000 人年, $P < 0.001$), 该研究提示长期使用 TAM 可刺激子宫内膜增生, 引起子宫内膜息肉、不典型增生甚至癌变。深入了解内分泌 SERM(尤其是 TAM)治疗后子宫内膜病变的诊治进展, 有助于探索更加精准的治疗药物和随访治疗策略, 最大程度保护生育功能, 改善年轻乳腺癌患者的生育结局, 制定兼顾乳腺癌和子宫内膜病变的个体化诊疗方案。

1 乳腺癌术后内分泌治疗后子宫内膜病变的诊断

1.1 超声检查

B 超检查具有便利性及可重复性, 多普勒超声对组织血管生成的评估有助于预测子宫内膜变化, 现已广泛应用于乳腺癌术后内分泌治疗患者子宫内膜病变的随访和监测。Ryu 等^[5]报道服用 TAM 的绝经前乳腺癌患者罹患子宫内膜癌风险较普通人群

* 基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY1620)

** 通讯作者, E-mail: mjt9977@126.com

① (浙江省余姚市人民医院妇产科, 余姚 315400)

约增加 4.5 倍(危险系数 3.77, 95% *CI*: 3.04 ~ 4.66), 常规超声监测还是非常必要的。然而, 绝经前无症状患者仅依靠超声子宫内膜厚度临界值判断是否进一步子宫内膜活检是相对不可靠的, 结合超声下子宫内膜血流指数^[6]或许可提高其准确性以及与术后病理的符合度。

超声弹性成像: 由于内分泌治疗后子宫内膜特殊的超声表现, 传统检查并不能反映其真实情况。Jabłoński 等^[7]对 69 例 TAM 治疗后子宫内膜进行研究, 超声检查子宫内膜厚度与超声弹性成像中最柔软的子宫内膜层宽度存在正相关性($r = 0.78$)。Jo 等^[8]研究显示弹性超声检查比普通超声更能真实反映服用 TAM 后患者的子宫内膜厚度[普通超声测量子宫内膜厚度为 (5.81 ± 3.09) mm, 弹性超声为 (3.07 ± 1.62) mm, $P < 0.001$]。可见, 在服用 TAM 的女性人群中, 超声弹性成像技术或许是子宫内膜癌症筛查的一个有力的辅助手段。

1.2 宫腔镜

宫腔镜检查对子宫内膜息肉、增生性病变和肿瘤性病变的诊断更为准确。只有宫腔镜检查才能直接观察子宫内膜, 从而实现靶向活检。宫腔镜介入的子宫内膜临界值目前无统一论。

Chiofalo 等^[9]一项大型多中心队列研究建议绝经前口服 TAM 的乳腺癌患者子宫内膜厚度 ≥ 7 mm 时行宫腔镜检查。Zhang 等^[10]认为不同子宫内膜厚度对绝经前服用 SERM 的乳腺癌患者伴子宫内膜增生诊断的有效性不同, 以子宫内膜厚度 < 15 mm 为截断值时, 诊断阴性预测值为 100%。因受到月经周期的影响, 仅靠子宫内膜厚度一项参数, 与子宫内膜病变的相关性较差, 需结合超声的相关血流指标、子宫内膜超声弹性成像等。

Lee 等^[11]回顾性分析 284 例接受 TAM 治疗的绝经前乳腺癌的临床资料, 异常子宫出血 93 例(32.7%), 子宫内膜癌组($n = 5$)与正常子宫内膜组($n = 146$)相比, 异常子宫出血在前者发生率(5/5, 100%)显著高于后者(58/146, 39.7%, $P = 0.007$)。异常子宫出血是由于乳腺癌术后内分泌治疗 TAM 与 ER β 结合刺激子宫内膜增生引起, 与乳腺疾病本身无关。田昭等^[12]分析 141 例有乳腺癌史绝经后发生子宫内膜病变患者的临床资料, 接受 SERM 治疗 67 例(67/141, 47.52%), 其中异常子宫出血 10

例(10/67, 14.93%), 子宫内膜癌组异常子宫出血发生率(3/3, 100%)与正常子宫内膜组(1/11, 9.09%)差异有统计学意义($P = 0.011$), 根据 ROC 曲线异常子宫出血预测该类患者发生子宫内膜癌敏感度为 66.7%, 特异度为 88.3%, 故有异常子宫出血的乳腺癌内分泌治疗患者, 均需要进行宫腔镜检查, 以免漏诊。

1.3 子宫内膜细胞采集器

子宫内膜细胞采集器对子宫内膜进行微量组织病理检查, 具有操作简便, 无需麻醉镇痛, 无需扩张宫颈的优点, 而且取材较全面, 可涵盖双侧宫角易遗漏区。祁晓莉等^[13]对 193 例需排除子宫内膜病变的患者先用子宫内膜细胞采集器获取内膜组织, 后行宫腔镜下全面诊刮, 分别进行组织病理学诊断。子宫内膜细胞采集器获取的标本合格率 82.38% (159/193), 病理符合率 79.87% (127/159), 诊断子宫内膜癌及癌前病变的敏感度为 70% (7/10), 是一种有效的子宫内膜癌早期诊断方式。但由于其本身的局限性, 子宫内膜需有一定的厚度(≥ 5 mm), 有足量组织才有诊断意义。虽然 2020 年中国《子宫内膜癌筛查规范建议》^[14]对于风险增加人群(如服用 TAM)仅在子宫内膜厚度 > 11 mm(绝经后 > 5 mm)或者超声有阳性表现时才建议子宫内膜细胞采集器筛查, 但 Nakagawa-Okamura 等^[15]将子宫内膜细胞采集器用于无症状高危人群的随访(包括服用 TAM 者), 结果表明在无症状高危人群中用子宫内膜细胞采集器行子宫内膜癌筛查有助于早期发现子宫内膜癌并延长生存期。为减少肿瘤患者二次肿瘤的发生, 对于符合检查要求的乳腺癌 TAM 患者, 需要进行常规子宫内膜癌筛查, 这也是对目前乳腺癌内分泌治疗后子宫内膜病变管理指南的一个小小补充。

2 乳腺癌术后内分泌治疗后子宫内膜病变的治疗

2.1 子宫内膜息肉

Sasaki 等^[16]对 37 项研究(共 21 057 例)进行 meta 分析, 子宫内膜息肉癌前病变和癌变的发生率为 3.4% (95% *CI*: 2.8 ~ 4.1), TAM 治疗与子宫内膜息肉恶变相关($PR = 1.53$, 95% *CI*: 1.06 ~ 2.21), 乳腺癌与子宫内膜息肉恶变无关($PR = 0.83$, 95% *CI*: 0.44 ~ 1.57), 表明 TAM 是子宫内膜息肉恶变的相关独立因素。因此, TAM 治疗前需先

筛查,如有子宫内息肉应先切除,用药过程中定期筛查,及时行宫腔镜子宫内息肉电切术,术后根据病理结果确定进一步治疗方案。

2.2 子宫内膜增生不伴不典型增生

乳腺癌疾病发生中 ER、PR 起到至关重要的作用,所以对于子宫内膜增生不伴不典型增生的患者使用孕激素也需谨慎。Silva 等^[17]采用 meta 分析探讨放置曼月乐与乳腺癌患病率的相关性,包括 4 项研究(2 项队列研究和 2 项病例对照研究),2 项队列研究(144 996 例)的相对风险为 0.93 (95% CI: 0.84 ~ 1.03),2 项病例对照研究(5556 例和 35 987 例对照)优势比为 1.07 (95% CI: 0.91 ~ 1.26),在放置曼月乐患者中未观察到乳腺癌风险增加的证据。另外,Wan 等^[18]研究显示曼月乐在宫腔内释放孕激素,局部作用于子宫内膜,全身反应轻微。我们认为乳腺癌患者权衡利弊后可考虑放置曼月乐同时进行严密随访。

2.3 子宫内膜增生伴不典型增生

对于强烈要求保留生育功能的患者,需在充分告知、多学科讨论后制定个体化方案。Yang 等^[19]将 150 例原发性子宫内膜不典型增生或高分化子宫内膜癌(18 ~ 45 岁)随机分为醋酸甲地孕酮组、醋酸甲地孕酮 + 二甲双胍组,醋酸甲地孕酮 + 二甲双胍组与醋酸甲地孕酮组相比,可获得更高的早期完全缓解率(34.3% vs. 20.7%, $OR = 2.0$, 95% CI: 0.89 ~ 4.51, $P = 0.09$),这可能是一种更好的保留生育能力的治疗方法。Osman 等^[20]报道二甲双胍可能对乳腺癌患者有保护机制,或许可以成为治疗此类患者的另一种方式。

2.4 子宫内膜癌

乳腺癌为激素依赖性肿瘤,无论期别早晚,2021 版《乳腺癌内分泌辅助治疗相关子宫内膜病变管理指南》^[21]指出,乳腺癌术后内分泌治疗后发生子宫内膜癌的治疗不推荐保留生育功能和保留卵巢,推荐行 BRCA1/2 和林奇综合征基因突变检测,治疗原则同子宫内膜癌。

3 有生育要求女性的乳腺癌内分泌治疗的研究方向

复旦大学肿瘤医院登记的 < 40 岁新诊断乳腺癌患者占比呈逐年增加趋势,由 1999 年 11.4% 增长至 2017 年 16.4%^[22]。中山大学孙逸仙纪念医院

乳腺癌多中心数据库显示,≤40 岁的年轻乳腺癌患者由 2015 年 17.7% 增长至 2021 年 22.3%^[23]。随着年轻乳腺癌患者的日益增多,治疗过程中更需兼顾子宫内膜的保护。

3.1 通过药物设计,针对 ER α 的 SERM 是未来研究的方向

SERM 药物的研究目前主要是针对 ER α ^[24],这些药物在 ER α 中选择性差异的主要驱动力是它们侧链的相对位置。TAM 的侧链与其三芳亚乙基骨架共面,雷洛昔芬的侧链几乎是正交的。Price 等^[25]在 TAM 的分子结构基础上,将 TAM 的侧链从对位移动到间位,形成侧链的近正交定位,模拟雷洛昔芬的结构,结合雷洛昔芬侧链端氨和 Asp351 之间的相互作用优势,尝试获得理想的药物模型。目前,该类药物还在动物实验阶段,尚未进行临床试验,初步动物实验数据已证明 TAM 类似物在二甲苯诱导的大鼠体外模型中有保持子宫重量及降低乳腺癌发生率的良好作用,间接证明其良好的组织选择性。TAM 的化学空间结构还有很多未被发掘的内容,值得我们更进一步的探究。

3.2 选择性雌激素受体降解剂(selective estrogen receptor degraders, SERDs)

鉴于目前批准的内分泌疗法的药物局限性,除 SERM 的再次空间结构探究,另一个研究重点是开发具有更高生物利用度、更强内质网靶向降解能力的口服 SERDs^[26]。目前,主要的研究方向是带有氨基侧链的 SERDs,研究较深入的以艾拉司群为代表。Conlan 等^[27]共纳入 140 名绝经后健康受试者,114 名受试者接受艾拉司群治疗,26 名接受安慰剂治疗,单次递增剂量和多次递增剂量评估表明,每天 1000 mg 以上的剂量是安全的,耐受性良好,口服艾拉司群的绝对生物利用度为 10%,平均半衰期为 27 ~ 47 h,5 ~ 6 d 后达到稳定状态。每日 7 次给药后,子宫内 ER 的平均占有率分别为 83% 和 92%,脑脊液和血浆中药物浓度中位数比例分别为 0.126% (500 mg 剂量) 和 0.205% (200 mg 剂量)。实验结果证明艾拉司群的安全性、耐受性、良好的口服生物利用度和穿透血脑屏障的能力,对乳腺癌脑转移的患者是一个可期待的优选药物。

3.3 基因检测

乳腺肿瘤是一种多基因疾病,乳腺癌易感性的

基因检测被广泛应用^[28],基因检测可以指导精准治疗。Dorling 等^[29]使用 34 个可能的乳腺癌易感基因对 60 466 例乳腺癌和 53 461 名健康女性(对照组)进行基因检测,乳腺癌患者中 BRCA1 阳性共 515 例,对照组 58 例($OR = 10.57, 95\% CI: 8.02 \sim 13.93, P < 0.0001$),乳腺癌患者中 BRCA2 阳性共 754 例,对照组 135 例($OR = 5.85, 95\% CI: 4.85 \sim 7.06, P < 0.0001$)。Tutt 等^[30]将 1836 例人类表皮生长因子受体 2(HER2)阴性、BRCA1 或 BRCA2 阳性的早期乳腺癌患者 1:1 分为奥拉帕利组与安慰剂组,服药时间 1 年,中位随访时间为 2.5 年,3 年无瘤生存率奥拉帕利组为 87.5%,安慰剂组为 80.4% ($95\% CI: 3.0 \sim 11.1, HR = 0.57, 95\% CI: 0.39 \sim 0.83, P < 0.001$),奥拉帕利组死亡率较对照组更低($HR = 0.68, 95\% CI: 0.44 \sim 1.05, P = 0.02$),故认为 HER2 阴性/BRCA1 或 BRCA2 阳性的早期乳腺癌患者,奥拉帕利可明显延长其无瘤生存时间,降低乳腺癌死亡率,减少由内分泌治疗引起的子宫内膜病变机率。

4 小结

综上,乳腺癌内分泌治疗过程中需严密随访子宫内膜,包括超声、宫腔镜检查等,及时发现子宫内膜病变并干预,保护患者生育功能,术前基因检测可有助于患者治疗方案的选择。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209 – 249.
- 2 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗指南(2022 年版). 中国合理用药探索, 2022, 19(10):1 – 26.
- 3 Liang Y, Zhang H, Song X, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60:14 – 27.
- 4 Mal R, Magner A, David J, et al. Estrogen receptor beta (ER β): A ligand activated tumor suppressor. *Front Oncol*, 2020, 10: 587386.
- 5 Ryu KJ, Kim MS, Lee JY, et al. Risk of endometrial polyps, hyperplasia, carcinoma, and uterine cancer after tamoxifen treatment in premenopausal women with breast cancer. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(11):e2243951.
- 6 Lin XL, Zhang DS, Ju ZY, et al. Diagnostic value of different color ultrasound diagnostic method in endometrial lesions. *World J Clin Cases*, 2021, 9(19):5037 – 5045.
- 7 Jabłoński K, Kurek Ł, Żukowski M, et al. Elastography of endometrium in women taking tamoxifen: A new approach to an old diagnostic problem. *J Clin Med*, 2020, 9(12):3870.
- 8 Jo HB, Lee HJ, Kim SC, et al. Evaluation of endometrial thickness in breast cancer patients with tamoxifen treatment-difference between 2-dimensional ultrasonography and elastosonography. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2023, 62(4):547 – 552.
- 9 Chiofalo B, Mazzon I, Di Angelo Antonio S, et al. Hysteroscopic evaluation of endometrial changes in breast cancer women with or without hormone therapies: Results from a large multicenter cohort study. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27(4):832 – 839.
- 10 Zhang G, Yu X, Sun Z, et al. Value of endometrial thickness in diagnosis of endometrial hyperplasia during selective estrogen receptor modulator therapy in premenopausal breast cancer patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(8):101929.
- 11 Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk factors associated with endometrial pathology in premenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Yonsei Med J*, 2020, 61(4):317 – 322.
- 12 田 昭, 翟庆杰, 赖 晋, 等. 伴乳腺癌史绝经后女性发生子宫内膜病变的影响因素分析. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(6): 579 – 582.
- 13 祁晓莉, 马秀华, 周 蓉, 等. 微量子宫内膜活检在子宫内膜癌及癌前病变筛查中的应用价值. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(5):401 – 403.
- 14 俞 梅, 向 阳, 马晓欣, 等. 子宫内膜癌筛查规范建议. 中华妇产科杂志, 2020, 55(5):307 – 311.
- 15 Nakagawa-Okamura C, Sato S, Tsuji I, et al. Effectiveness of mass screening for endometrial cancer. *Acta Cytol*, 2002, 46(2):277 – 283.
- 16 Sasaki LMP, Andrade KRC, Figueiredo A, et al. Factors associated with malignancy in hysteroscopically resected endometrial polyps: A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018, 25(5):777 – 785.
- 17 Silva FR, Grande AJ, Lacerda Macedo AC, et al. Meta-analysis of breast cancer risk in levonorgestrel-releasing intrauterine system users. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(6):497 – 508.
- 18 Wan YL, Holland C. The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: A systematic review. *Climacteric*, 2011, 14(6):622 – 632.
- 19 Yang BY, Gulinazi Y, Du Y, et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: A randomised controlled trial. *Bjog*, 2020, 127(7):848 – 857.
- 20 Osman M, Muqbel T, Abdualh A, et al. Metformin therapy and

breast cancer incidence in the Ha' il Region. Healthcare (Basel), 2023,11(3):321.

21 中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会. 乳腺癌内分泌辅助治疗相关子宫内膜病变管理指南(2021 年版). 中国实用妇科与产科杂志,2021,8(37):815-820.

22 Guo R, Si J, Xue J, et al. Changing patterns and survival improvements of young breast cancer in China and SEER database, 1999-2017. Chin J Cancer Res,2019,31(4):653-662.

23 Yang Y, Liu J, Peng M, et al. Introduction of a multicenter online database for non-metastatic breast cancer in China. Sci China Life Sci,2020,63(9):1417-1420.

24 Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA. Estrogen receptor transcription and transactivation: Estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta: Regulation by selective estrogen receptor modulators and importance in breast cancer. Breast Cancer Res, 2000,2(5):335-344.

25 Price S, Bender SG, Yahn R, et al. Searching for an ideal SERM: Mining tamoxifen structure-activity relationships. Bioorg Med Chem Lett,2021,52:128383.

26 Downton T, Zhou F, Segara D, et al. Oral selective estrogen receptor degraders (SERDs) in breast cancer: Advances, challenges, and current status. Drug Des Devel Ther,2022,16:2933-2948.

27 Conlan MG, de Vries EFJ, Claudemans A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of elacestrant, a novel oral selective estrogen receptor degrader, in healthy post-menopausal women. Eur J Drug Metab Pharmacokinet,2020,45(5):675-689.

28 Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol,2023,41(20):3565-3575.

29 Dorling L, Carvalho S, Allen J, et al. Breast cancer risk genes-association analysis in more than 113,000 women. N Engl J Med, 2021,384(5):428-439.

30 Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med,2021,384(25):2394-2405.

(收稿日期:2023-09-29)

(修回日期:2023-11-28)

(责任编辑:李贺琼)