

• 综述 •

激素替代治疗与乳腺癌发病风险的关系

黄凌曦

激素替代治疗 (Hormone replacement therapy, HRT) 可缓解妇女绝经后更年期症状, 预防动脉硬化、心血管疾病和骨质疏松症, 显著改善妇女绝经后的生活质量。乳腺是性激素的主要靶器官之一, 内源性和外源性雌、孕激素均可对其产生影响, 并可能在乳腺癌的发生发展过程中起到一定的作用。在普遍应用 HRT 的同时, HRT 与乳腺癌的关系成为目前研究的热点。

1 乳腺癌的病因学及其与 HRT 的关系

Missmer 等^[1]研究表明绝经前和绝经后, 性激素(雌激素、孕激素和雄激素)与乳腺癌均有一定的相关性。总体来说, 雌、孕激素的循环水平与乳腺癌呈正相关。

1.1 雌激素与乳腺癌的关系

乳腺癌发病的危险因素包括月经初潮年龄小于 12 岁、未孕、未产、第一次分娩在 30 岁以后、绝经年龄在 55 岁以后的妇女^[2-3], 这些因素提示乳腺癌的发生与雌激素有关。女性绝经后, 脂肪组织成为雌激素的主要来源。绝经后肥胖妇女雌激素水平高和乳腺癌发病率高^[4]。此外, 选择性雌激素受体调节剂(如枸橼酸他莫昔芬片)和芳香化酶抑制剂均广泛用于乳腺癌治疗。由此可见雌激素在乳腺癌的病因学中扮演了关键性角色。

雌激素参与正常乳腺导管上皮细胞的增殖、发育及其周围间质的增殖。绝经后乳腺导管上皮萎缩、间质细胞减少, 但通过补充雌激素有再度增殖的倾向。关于雌激素的致癌作用目前大致有几种假说^[5]: (1) 通过受体介导的激素效应来刺激细胞增殖。Dai 等^[6]在体外实验中观察到雌激素和铁在女性身体发育过程中起到了关键性作用, Prempro(一种 HRT 药物)和 17- β 雌二醇不论孕激素受体(PR)水平高低均可增加雌激素受体阳性(ER⁺)细胞增殖; 通过模拟绝经后妇女局部乳腺组织升高的雌激素和铁含量水平, 17- β 雌二醇和铁协同作用使人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖, 并且显著增加 Ki-67 蛋白和增殖细胞核抗原。而铁和雌激素在绝经后妇女乳腺中联合促进有丝分裂的作用则有待更多的研究。(2) 雌激素的直接效应是通过细胞色素 P450 介导的代谢效应和非整倍体效应来增加突变概率。雌激素代谢产物 16 α -羟基雌激素与 4-羟基

儿茶酚雌激素等均可直接损伤 DNA。雌二醇的代谢产物和 ER 介导的细胞增殖可能存在着某种共同致癌机制^[7]。(3)雌激素通过影响脂质过氧化与氧化还原起到间接效应,对乳腺组织癌变过程产生影响。

1.2 孕激素与乳腺癌的关系

孕激素在乳腺癌发生中的作用仍有争论。孕激素对乳腺的影响更为复杂,与雌激素既相互加强,也相互拮抗。相互加强作用主要表现在作用于乳腺导管末梢形成腺房,拮抗作用主要表现在孕激素对雌激素的增殖和分化的影响。体外给予雌激素+孕激素可使乳腺上皮细胞增殖活性降低。但近几年来很多研究表明在 HRT 处方中增加孕激素,相对于单独雌激素,会增加乳腺癌的发病率^[8-10]。这可能归因于孕激素代谢产物(包括肿瘤抑制和肿瘤促进)局部浓度的变化^[11]。雌、孕激素联合替代持续治疗可以阻止在周期性治疗中孕激素停药后所导致的乳腺上皮细胞凋亡。更重要的是,某些孕激素如醋酸甲羟孕酮和 19-去甲睾酮衍生物可以引发雌激素增殖。现今普遍认为,雌激素与乳腺癌的发生发展密切相关,但这只适用于一部分乳腺癌,约有 2/3 的乳腺癌是雌激素不敏感型^[5]。而孕激素的代谢产物,在所有检测的乳腺细胞系中均表现出同样有效的增殖作用,不论它们的致癌性、雌激素敏感性及雌激素受体状况如何^[12]。

2 HRT 与乳腺癌的发病风险

关于 HRT 安全性的争论从 30 年前就已经开始,各自结论不一。近年的妇女健康启动计划(WHI)^[13]和百万妇女研究(MWS)^[14]的研究结果使争论达到了高峰。

WHI 报告绝经后妇女应用 HRT,在 5 年内可显著增加乳腺癌发病危险;雌、孕激素联合治疗较单用雌激素治疗相对风险更大,与安慰剂组妇女相比,HRT 组妇女的乳腺癌体积较大,淋巴结转移率较高^[13]。但在 Funchal 会议中,来自各地的 25 位 HRT 治疗专家认为入组 WHI^[13]的妇女比通常接受治疗妇女的年纪大很多并且有其它发病危险因素,年龄较大的妇女患乳腺癌的危险比年龄较小的高,而且很可能已存在临床隐匿性肿瘤,在激素刺激下可能发展为可检测到的肿瘤,这些妇女并不是临床中考虑使用 HRT 的对象,70 岁以上的高危人群给予 0.625 mg/d 结合雌激素片和 2.5 mg/d 醋酸甲羟孕酮,这么大的剂量在临床上并不适用^[15]。WHI^[13]的研究结果值得商榷。Tannen 等^[16]最大程度上模仿了 WHI^[13]研究,对 51388 名妇女研究的结果同样是 HRT 会导致乳腺癌的增加。

MWS^[14]对近 100 万绝经后妇女乳腺钼靶检查及 2.5 年随访的研究发现,联合雌、孕激素替代治疗的妇女发生乳腺癌的相对风险(RR)为 2.0,单用

雌激素 RR 为 1.5。该结果与 WHI^[13]一致。但同样受到质疑。该研究随访时间太短,仅包括愿意接受钼靶检查的妇女,且可能包含更多有乳腺癌家族史的妇女,不能代表所有人群。HRT 使乳腺密度增加、钼靶的结果判定难度加大,带来更多误差。

大型队列研究评估了 54 548 名绝经后妇女,她们在入组 1 年前未使用过 HRT,研究显示使用 HRT 者相对未使用者患病率增高,RR 为 1.2,单纯使用雌激素 RR 为 1.1,口服雌激素联合孕激素 RR 为 1.3;含有合成孕激素配方较含有粉粒状孕酮配方发病率显著增高 ($P < 0.001$),RR 分别为 1.4 和 0.9^[9]。当经皮或口服雌激素联合合成孕激素时,使用时间虽不到 2 年,但发病率显著增加,而且短期应用雌激素都能增加患乳腺癌的风险。到 2007 年,这项研究显示单用雌激素 RR 已经增加到了 1.29;在雌、孕激素联合配方中,孕激素类型亦与乳腺癌发病风险有关,雌激素联合孕酮激素的 RR 为 1.00,联合地屈孕酮 RR 为 1.16,联合其他类型的孕激素 RR 为 1.69^[10]。Opatrny 等^[8]认为口服联合雌、孕激素与乳腺癌发病风险呈正相关,且使用时间越长风险越大。经皮注射雌激素和口服雌激素、替勃龙均不增加乳腺癌发病风险。Corrao 等^[17]亦指出长时间使用 HRT 与乳腺癌发病风险相关,经皮途径乳腺癌发病风险可能比口服途径小。J Cortés-Prieto^[18]通过 8 年多时间的观察发现长时间雌、孕激素联合治疗与短时间相比并不增加乳腺癌发病风险和死亡率。导致这些互为矛盾结论的主要原因可能是由于上述研究之间缺乏一致性,研究背景、研究方法、HRT 使用方法各不相同。

WHI^[13]及 MWS^[14]两项研究结果在美国引起了轩然大波,HRT 使用率 2001~2004 年下降了 38%,同时发现 50~69 岁妇女中 ER(+)乳腺癌发病率下降了 14.7%^[11,19-20],而 ER(-)乳腺癌影响不大,年轻妇女中没有此现象。这与 Robbins^[21]的报道相一致。2001~2003 年 HRT 使用率在澳大利亚亦下降 40%,乳腺癌发病率下降了 6.7%^[22]。其他一些国家也出现了同样的情况^[23-26]。有人认为除了 HRT 使用率下降导致乳腺癌发病率下降外,乳腺癌筛查方式的改变也有影响^[19]。但是在美国和澳大利亚,筛查方式的改变不足以使乳腺癌发病率如此程度的下降;况且在美国,排除了筛查方式带来的影响之后乳腺癌发病率仍同样下降^[19,22,27]。

3 乳腺癌 HRT

乳腺癌曾经被视为 HRT 的绝对禁忌症,但是乳腺癌的辅助治疗又常引起围绝经期综合征,严重影响妇女的生活质量。随着研究的深入,有些学者提出乳腺癌患者在一定条件下仍然能够接受 HRT。在 WHI^[13]结果发布之后,一项研究调查了 469 例乳腺癌患者,结果显示约 80%的乳腺癌患者因为化

疗、内分泌治疗甚至去势治疗而出现严重的更年期症状,57.9%的患者表示愿意考虑接受 HRT^[28]。也有研究明确表明使用 HRT 乳腺癌患者会增加新发乳腺癌的风险^[29]。越来越多的医生和妇女对使用 HRT 越来越谨慎。

目前使用植物雌激素来改善绝经期症状引起了较大的关注。植物雌激素可通过绑定 ER β 来稳定 ER α 的促生长作用,阻止雌激素在乳腺组织的局部综合作用,阻止细胞信号传导活化生长因子路径^[30]。而植物雌激素对乳腺癌细胞的生长作用方面的数据尚不明确,在体外实验中植物雌激素对乳腺癌细胞有促生长作用。HRT 使用下降也许代表了越来越多的妇女开始使用“天然”植物雌激素,尽管没有任何证据充分表明它们比安慰剂更能改善绝经期症状。

由于 HRT 研究结果的不确定性和激素潜在的危险性,需要进行一系列前瞻性随机试验。帮助围绝经期妇女选择合适的治疗方案,尚有很多问题需要解决。WHI^[13]提出孕激素增加乳腺癌风险。有子宫的妇女是否该推荐单用雌激素。美国药品安全协会推荐,有子宫的妇女最好使用联合雌、孕激素,但必须清楚这种治疗与乳腺癌风险的关系,并且患者自己决定是否使用。对于绝经过早的妇女应该给予什么治疗,目前尚无这方面详细的风险评估。

【关键词】 乳腺肿瘤;激素替代治疗

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Hankinson SE, Eliassen AH. Endogenous estrogen, testosterone and progesterone level in relation to breast cancer risk [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 106(1/5):1856-1865.
- [2] Janerich DT, Hoff MB. Evidence for a crossover in breast cancer risk [J]. Am J Epidemiol, 1982, 116(5):737-742.
- [3] Sanderson M, Williams MA, Malone KE, et al. Perinatal factors and risk of breast cancer [J]. Epidemiology, 1996, 7(1): 34-37.
- [4] Willett W, Stampfer M. Dietary fat and the risk of breast cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 1989, 81(1):1422-1424.
- [5] Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2006, 102(1/5):89-96.
- [6] Dai J, Jian J, Bosland M, et al. Roles of hormone replacement therapy and iron in proliferation of breast epithelial cells with different estrogen and progesterone receptor status [J]. Breast, 2008, 17(2):172-179.
- [7] Yue W, Santen RJ, Wang JP, et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2003, 86(3-5):477-486.
- [8] Opatrný L, Dell'Aniello S, Assouline S, et al. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer [J]. BJOG, 2008, 115(2):169-175.
- [9] Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort [J]. Int J Cancer, 2005, 114(3):448-454.
- [10] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 107(1):103-111.
- [11] Wiebe JP. Progesterone metabolites in breast cancer [J]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13(3):717-738.
- [12] Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, et al. Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005, 96(2):95-108.

- [13] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial [J]. JAMA, 2002, 288(3): 321-333.
- [14] Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone -replacement therapy: the million women Study [J]. Lancet, 2003, 362(9382): 419-427.
- [15] Burger H. Hormone replacement therapy in the post-Women's Health Initiative era [J]. Climacteric, 2003, 6(3): 11-36.
- [16] Tannen RL, Weiner MG, Xie D, et al. Estrogen affects post-menopausal women differently than estrogen plus progestin replacement therapy [J]. Hum Reprod, 2007, 22(6): 1769-1777.
- [17] Corrao G, Zambon A, Conti V, et al. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation [J]. Ann Oncol, 2008, 19(1): 150-155.
- [18] Cortés-Prieto J, Juez-Martel P. Incidences of breast cancer throughout long-term hormone replacement therapy [J]. J Steroid Biochem, 2007, 104 (3/5): 180 -189.
- [19] Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast- cancer incidence in 2003 in the United States [J]. N Engl Med, 2007, 356(16): 1670-1674.
- [20] Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among US women [J]. Breast Cancer Res, 2007, 9(3): 28.
- [21] Robbins AS, Clarke CA. Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004 [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(23): 3437-3439.
- [22] Canfell K, Banks E, Moa AM, et al. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia [J]. Med J Aust, 2008, 188(11): 641-644.
- [23] Katalinic A, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilization of hormone replacement therapy [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 107(3): 427-430.
- [24] Vankrunkelsven P, Kellen E, Lousbergh D, et al. Reduction in hormone replacement therapy use and declining breast cancer incidence in the Belgian province of Limburg [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 118(2): 425-432.
- [25] Canfell K, Banks E, Clements M, et al. Sustained lower rates of HRT prescribing and breast cancer incidence in Australia since 2003 [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 117(3): 671-673.
- [26] Suhrke P, Zahl PH, Maehlen J. Declining breast cancer incidence and decreased HRT use [J]. Lancet, 2009, 373 (9662): 460-461.
- [27] Kerlikowske K, Miglioretti DL, Buist DS, et al. Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(17): 1335-1339.
- [28] Trinh XB, Peeters F, Tjalma WA. The thoughts of breast cancer survivors regarding the need for starting hormone replacement therapy [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006, 124(2): 250-253.
- [29] Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors [J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(7): 475-482.
- [30] Rice S, Whitehead SA. Phytoestrogens oestrogen synthesis and breast cancer [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2008, 108 (3/5): 186-195.

(收稿日期: 2009-11-27)

(本文编辑: 赵彬)

黄凌曦. 激素替代治疗与乳腺癌发病风险的关系[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 77-81.