

· 论 著 ·

# 低剂量激素补充治疗对年轻宫颈鳞癌患者绝经相关症状的干预效果评价

吴婉莉<sup>1</sup>, 李春明<sup>2</sup>, 应倩<sup>3</sup>, 马麟娟<sup>2</sup>, 周坚红<sup>2</sup>, 于爱军<sup>1</sup>

1.浙江省肿瘤医院妇科, 浙江 杭州 310022; 2.浙江大学医学院附属妇产科医院妇科; 3.肿瘤学杂志社

**摘要:** **目的** 评价低剂量激素补充治疗(HRT)对年轻宫颈鳞癌患者绝经相关症状的干预效果。**方法** 选取2016年3月—2018年9月在浙江省肿瘤医院和浙江大学医学院附属妇产科医院确诊为医源性绝经, 年龄<45岁的I、II期宫颈鳞癌患者80例, 随机纳入低剂量治疗组(戊酸雌二醇1 mg/d或替勃龙1.25 mg/d)40例, 标准剂量治疗组(戊酸雌二醇1 mg/d+替勃龙1.25 mg/d)20例, 空白对照组(未行HRT)20例, 比较3组患者干预前和干预后1、3、6个月的雌二醇(E<sub>2</sub>)、促卵泡生成激素(FSH)水平、绝经相关症状(改良Kupperman量表评分)和不良反应发生率。**结果** 3组患者E<sub>2</sub>、FSH和改良Kupperman评分差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 随治疗干预时间增加, 低剂量治疗组和标准剂量治疗组的E<sub>2</sub>水平均先上升后下降, FSH水平和改良Kupperman评分均下降( $P<0.05$ ); 与空白对照组相比, 标准剂量治疗组E<sub>2</sub>、FSH和改良Kupperman评分变化幅度均更明显, 低剂量治疗组E<sub>2</sub>、FSH水平变化幅度均小于标准剂量治疗组( $P<0.05$ ), 而改良Kupperman评分下降幅度与标准剂量治疗组接近。低剂量治疗组的不良反应发生率为2.50%, 低于标准剂量治疗组的20.00%( $P<0.05$ )。**结论** 对于年轻宫颈鳞癌患者, 低剂量较标准剂量HRT对E<sub>2</sub>、FSH水平的影响要小, 但对绝经相关症状的治疗效果接近。

**关键词:** 激素补充治疗; 宫颈鳞癌; 绝经; 干预效果; 低剂量

中图分类号: R271.11+6 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087(2019)10-1007-06

## Effect evaluation of the low-dose hormone replacement therapy on menopausal-related symptoms of young patients with cervical squamous cell carcinoma

WU Wan-li\*, LI Chun-ming, YING Qian, MA Lin-juan, ZHOU Jian-hong, YU Ai-jun

\*Department of Gynecology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310022, China

**Abstract:** **Objective** To evaluate the effect of low-dose hormone replacement therapy (HRT) on menopausal-related symptoms in young patients with cervical squamous cell carcinoma. **Methods** From March 2016 to September 2018, eighty patients aged 45 years below with cervical squamous cell carcinoma of stage I-II and iatrogenic menopause were recruited, who were diagnosed at Zhejiang Cancer Hospital and Women's Hospital Affiliated to Medical College of Zhejiang University. Forty of them performed low dose HRT (1 mg estradiol valerate a day or 1.25 mg tibolone a day), twenty performed standard dose HRT (1 mg estradiol valerate and 1.25 mg tibolone a day), another twenty do not perform HRT as a control group. The levels of follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E<sub>2</sub>), menopausal symptoms (the improved Kupperman score) and incidence of side effects were assessed before and 1, 3, 6 months after the intervention. **Results** There were significant differences in E<sub>2</sub> levels, FSH levels and improved Kupperman scores among the low dose group, the standard dose group and the control group (all  $P<$

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.10.008

**基金项目:** 浙江省医药卫生重大科技计划项目(WKJ-ZJ-1621); 浙江省医药卫生一般研究计划(2016KYA049); 浙江省医药卫生重大科技计划项目(JBZX-201803)

**作者简介:** 吴婉莉, 硕士, 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤激素补充治疗等研究工作

**通信作者:** 于爱军, E-mail: yaj1993@126.com

0.05) . With the extension of intervention time,  $E_2$  levels in the low dose group and the standard dose group increased first and then decreased, FSH levels and improved Kupperman scores decreased (all  $P < 0.05$ ) . Compared with the control group,  $E_2$  levels, FSH levels and improved Kupperman scores in the standard dose group changed more significantly (all  $P < 0.05$ ) .  $E_2$  and FSH levels in the low dose group changed less than that in the standard dose group (all  $P < 0.05$ ) , while improved Kupperman scores was close to that in the standard dose group. The incidence rate of side effects in the low dose group was 2.50%, which was lower than 20.00% in the standard dose group ( $P < 0.05$ ) . **Conclusion** For young patients with cervical squamous cell carcinoma, using low dose HRT may less affects  $E_2$  and FSH levels than using the standard dose, but could achieve similar effects in treatment of menopausal-related symptoms.

**Key words:** Hormone replacement therapy; Cervical squamous cell carcinoma; Menopause; Intervention effect; Low dose

宫颈癌是我国最常见的妇科恶性肿瘤之一,近年来发病有年轻化趋势,年轻宫颈癌患者约占同期宫颈癌患者的15%~20%<sup>[1]</sup>。患者因卵巢切除术或放化疗,导致医源性绝经,出现严重的绝经相关症状(如潮热盗汗、焦虑抑郁、阴道萎缩和性功能异常等),会对生活质量造成持续、严重的影响。研究表明,激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT)与宫颈鳞癌的发生无关<sup>[2]</sup>,不会影响宫颈癌治疗效果,而且能干预大部分宫颈鳞癌患者的绝经相关症状<sup>[3]</sup>。HRT的核心是雌激素,因此对HRT剂量大小的定义基于雌激素的剂量,一般认为口服结合雌激素(conjugated estrogens, CEE) 0.625 mg/d或与之相当为标准剂量HRT,小于该剂量被称为低剂量HRT。标准剂量HRT可能导致冠心病、血栓、中风和乳腺癌等,限制了其广泛应用,而低剂量HRT因具有与标准剂量相似的干预效果和较轻的不良反应,成为新的研究热点<sup>[4-5]</sup>。本研究通过与标准剂量HRT比较,评估低剂量HRT对年轻宫颈鳞癌患者绝经相关症状的治疗干预效果。现将结果报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 于2016年3月—2018年9月选取在浙江省肿瘤医院和浙江大学医学院附属妇产科医院妇科门诊确诊的年轻宫颈鳞癌患者为研究对象。纳入标准:(1)确诊为医源性绝经的I、II期宫颈鳞癌患者;(2)年龄<45岁;(3)促卵泡生成激素(follicle stimulating hormone, FSH)  $\geq 40$  mIU/mL;(4)具有绝经相关症状,如潮热、盗汗、失眠和关节酸痛等。排除标准:(1)病理类型为非鳞状细胞癌;(2)乳腺B超或钼靶检查异常,或合并乳腺癌;(3)有心血管系统病史,有内分泌代谢系统病史,或近6个月内有血栓史;(4)血常规、凝血功能、肝肾功能、血糖、心电图明显异常且控制不佳;(5)合并免疫性疾病如系统性红斑狼疮等;(6)合并脑膜瘤。所有研究对象

均签署知情同意书。本研究经浙江省肿瘤医院伦理委员会[批件号:IRB-2015-201号(科)]和浙江大学医学院附属妇产科医院伦理委员会(批件号:20160093)审查。

**1.2 干预方法** 按照随机数字表法将研究对象随机分为3组:低剂量治疗组,给予戊酸雌二醇1 mg/d或替勃龙1.25 mg/d;标准剂量治疗组,给予戊酸雌二醇1 mg/d + 替勃龙1.25 mg/d(相当于CEE 0.625 mg/d);空白对照组,未行HRT。

### 1.3 干预效果评价

**1.3.1 激素指标** 所有受检者均于清晨空腹抽取肘正中静脉血5 mL, 3 000 r/min离心5 min,吸取血清放置-80℃冰箱保存。用Roche Modular E170全自动电化学发光免疫分析仪测定FSH、雌二醇( $E_2$ )。检测仪器均经过标准化,操作均严格按照说明书进行。

**1.3.2 改良Kupperman评分** 采用改良Kupperman评分量表<sup>[6]</sup>在干预前和干预后1月、3月、6月评估患者绝经相关症状。内容包括潮热出汗、感觉异常、失眠、头晕、头痛、忧郁、焦躁、疲倦乏力、心悸、肌肉骨关节痛和皮肤蚁走感等13项,其中潮热出汗的症状指数为4分,感觉异常、失眠和焦躁的症状指数均为2分,其他症状指数均为1分;程度评分为0~3分;症状总评分=症状指数×程度评分,总分0~51分。

**1.3.3 不良反应** 观察低剂量治疗组和标准剂量治疗组患者用药6个月内的不良反应,如乳房胀痛、血栓、中风、骨折、乳腺癌等。

**1.4 统计分析** 采用SPSS 19.0软件统计分析。定量资料符合正态分布采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,组间比较采用单因素方差分析,干预前后3组患者效果评价指标比较采用重复测量资料的方差分析;定性资料采用相对数描述,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基本情况** 于2016年3月—2018年9月采用HRT干预的患者自术后2~65个月,平均(16.63 ± 15.09)个月开始进行HRT干预,均有HRT适应证,无禁忌证。剔除中途停药、未按医嘱用药和失访患者15例,纳入80例患者,年龄为23~44岁,平均

(39.14 ± 4.75)岁,其中潮热出汗34例,失眠20例,焦躁15例,阴道灼热干燥10例,疲倦乏力19例,肌肉骨关节痛17例,泌尿道不适11例。分为低剂量治疗组40例,标准剂量治疗组20例,空白对照组20例,3组患者干预前的年龄、体质指数(BMI)、FSH、E<sub>2</sub>和改良Kupperman评分差异均无统计学意义(P > 0.05)。见表1。

表1 干预前3组宫颈鳞癌患者基本情况比较(̄x±s)

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	FSH(mIU/mL)	E <sub>2</sub> (pg/mL)	改良Kupperman评分(分)
低剂量治疗组(n=40)	39.35 ± 4.19	21.01 ± 2.26	84.77 ± 23.32	19.19 ± 10.95	11.85 ± 4.17
标准剂量治疗组(n=20)	38.75 ± 5.61	20.60 ± 1.64	82.38 ± 18.69	19.50 ± 11.83	12.10 ± 3.95
空白对照组(n=20)	39.10 ± 5.12	20.92 ± 1.63	82.79 ± 23.88	19.15 ± 13.14	11.60 ± 3.36
F值	0.105	0.294	0.096	0.006	0.081
P值	0.901	0.746	0.908	0.994	0.922

**2.2 3组患者干预前后E<sub>2</sub>、FSH水平及改良Kupperman评分比较** 3组患者E<sub>2</sub>水平差异有统计学意义(P < 0.05);随干预时间延长,低剂量治疗组和标准剂量治疗组E<sub>2</sub>水平均上升(P < 0.05),干预3个月后开始略有下降;时间与组间交互作用有统计学意义(P < 0.05),标准剂量治疗组E<sub>2</sub>上升幅度较空白对照组更加明显,而低剂量治疗组上升幅度小于标准剂量治疗组。见表2和图1。

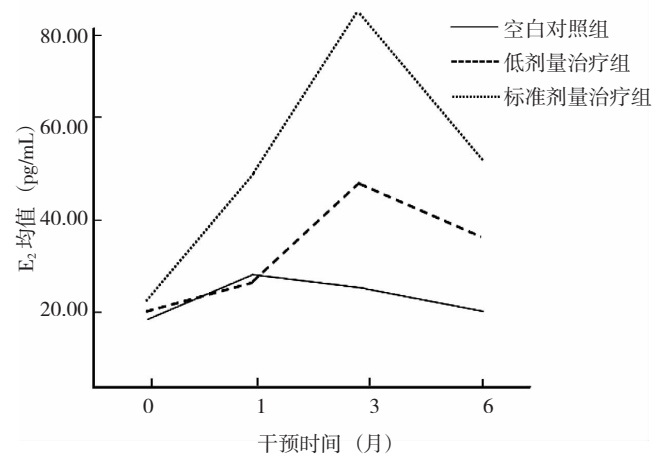


表2 3组宫颈鳞癌患者干预前后E<sub>2</sub>、FSH水平及改良Kupperman评分比较

组别	E <sub>2</sub> (̄x±s, pg/mL)	FSH(̄x±s, mIU/mL)	改良Kupperman评分(̄x±s, 分)
<b>低剂量治疗组</b>			
干预前	20.67 ± 11.37	86.85 ± 22.05	11.55 ± 3.63
1个月	26.82 ± 15.84	62.10 ± 24.19	8.86 ± 4.38
3个月	44.03 ± 73.78	62.01 ± 24.19	6.77 ± 3.67
6个月	35.32 ± 46.77	59.53 ± 27.94	5.76 ± 3.61
<b>标准剂量治疗组</b>			
干预前	21.75 ± 12.05	83.99 ± 20.42	13.25 ± 3.47
1个月	46.10 ± 25.47	47.86 ± 17.70	9.10 ± 2.97
3个月	84.50 ± 134.26	42.54 ± 25.33	6.56 ± 2.38
6个月	52.44 ± 31.42	37.35 ± 17.65	4.56 ± 1.75
<b>空白对照组</b>			
干预前	19.15 ± 13.14	82.79 ± 23.88	11.60 ± 3.36
1个月	27.24 ± 20.15	88.42 ± 28.22	11.60 ± 3.59
3个月	25.95 ± 15.93	90.85 ± 25.04	11.15 ± 3.27
6个月	20.85 ± 11.00	98.05 ± 24.94	10.35 ± 3.62
F <sub>时间</sub> 值/P值	10.139/<0.001	28.840/<0.001	123.635/<0.001
F <sub>组间</sub> 值/P值	4.639/0.013	12.279/<0.001	5.934/0.004
F <sub>时间*组间</sub> 值/P值	2.269/0.041	10.187/<0.001	12.330/<0.001

图1 3组宫颈鳞癌患者干预前后E<sub>2</sub>变化趋势

3组患者FSH水平差异有统计学意义(P < 0.05);随干预时间延长,低剂量治疗组和标准剂量治疗组FSH水平均下降(P < 0.05);时间与组间交互作用有统计学意义(P < 0.05),低剂量治疗组FSH下降幅度小于标准剂量治疗组。见表2和图2。

3组患者改良Kupperman评分差异有统计学意义(P < 0.05);随干预时间延长,3组患者改良Kupperman评分均下降(P < 0.05);时间与组间交互作用有统计学意义(P < 0.05),低剂量治疗组和标准剂量治疗组改良Kupperman评分下降幅度均大于空白对照组,而低剂量治疗组和标准剂量治疗组下降幅度差异不明显。见表2和图3。

**2.3 不良反应发生情况** 干预期间,标准剂量治疗



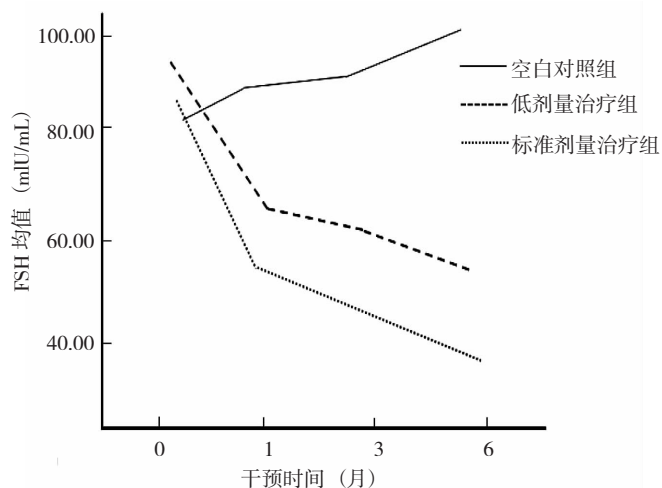


图2 3组宫颈鳞癌患者干预前后FSH变化趋势

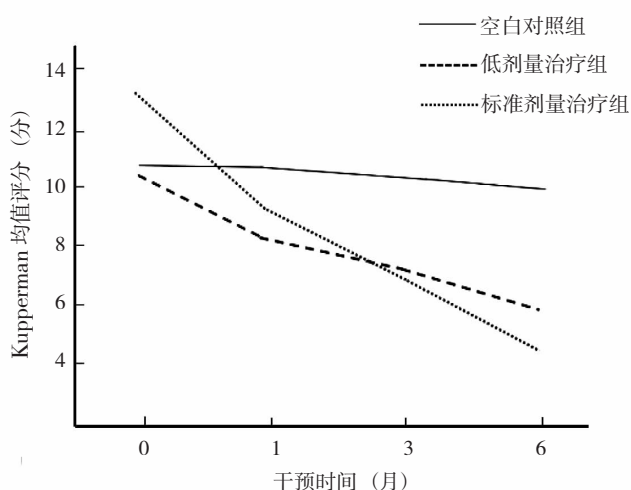


图3 3组宫颈鳞癌患者干预前后改良Kupperman评分变化趋势

组有2例患者出现肝功能增高，经护肝治疗后，肝功能恢复正常，后继续HRT；2例标准剂量治疗组和1例低剂量治疗组患者出现一过性的轻微乳房胀痛，后均自行消失。未见血栓、中风、乳腺癌等严重不良反应的发生。低剂量治疗组不良反应发生率为2.50%，低于标准剂量治疗组的20.00% ( $\chi^2=5.435, P=0.021$ )。

### 3 讨论

近年来，年轻宫颈癌患者比例呈逐渐上升趋势。治疗技术的进步改善了患者的预后情况，但也使患者发生了医源性绝经。手术是影响绝经相关症状严重程度的因素<sup>[7]</sup>，放疗则是导致医源性绝经的主要原因。2 Gy的辐射剂量就会损害一半的卵母细胞；大于6 Gy的辐射剂量会导致不可逆转的卵巢衰竭<sup>[8]</sup>。即使

在盆腔放疗前，将卵巢向外上移位至盆腔照射野外，卵巢仍会受到放射线的散射剂量影响，失去功能。精准的调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)虽能明显减少危及器官的受照剂量和体积，减轻不良反应和并发症的发生率，但卵巢可视化较差，易被纳入高剂量的临床靶区，最终仍不可避免失去功能<sup>[9]</sup>。

卵巢功能丧失引起的激素水平骤降，通常会使患者突然出现血管舒缩、泌尿生殖道萎缩和精神情绪改变等绝经相关症状，且较生理性绝经的症状严重，多在术后几天内和放疗后12周内出现；而被诊断为恶性肿瘤的压力也会导致绝经症状更严重。早绝经不仅导致骨质疏松、认知障碍、性功能受损等严重影响健康的疾病的提早出现，也提高了患者的死亡率<sup>[10]</sup>。研究表明，HRT既能缓解绝经相关症状(血管舒缩和情绪障碍等)，降低危害健康的长期风险(低雌激素血症导致的心血管疾病和骨质疏松等)，也可有效提高髌部及椎体的骨密度<sup>[11-12]</sup>。

宫颈鳞癌不属于激素依赖性肿瘤，HRT没有禁忌，其安全性已被多项研究证实。其中以PLOCH等<sup>[3]</sup>的报道最为经典：80例治疗组患者和40例对照组患者的5年无瘤生存率分别为80%和65%，复发率为20%和32%，证实HRT不会影响预后。2012年中华医学会妇产科学分会绝经学组指南指出：宫颈鳞癌行HRT不会降低无进展生存期和总生存期<sup>[13]</sup>。日本妇科临床肿瘤学会(Japan Society of Gynecologic Oncology, JSGO)2017年宫颈癌治疗指南认为，对于手术绝经的年轻患者，放弃HRT是不利的，可在告知其优缺点后，对个别患者予以HRT<sup>[14]</sup>。

近年来，人们对冠心病、血栓、中风和乳腺癌等潜在危害日益重视，为了减轻激素不良反应，国内外指南趋向于推荐使用低剂量HRT。北美绝经学会(2008年)建议：应从最低有效剂量开始，该剂量对大部分女性的绝经症状治疗有效，如4~8周以后仍无效才考虑增加剂量<sup>[15]</sup>。绝经期激素疗法全球共识声明(2016版修订版)指出，剂量应至最低且最有效水平<sup>[16]</sup>。此外，多项临床研究均证实：低剂量HRT同样可以有效降低FSH水平，升高E<sub>2</sub>水平，干预潮热出汗等血管舒缩症状，对绝经后骨骼也能提供较好的保护作用<sup>[4,17]</sup>。其在减轻不良反应方面也具有显著优势：不仅减少了乳房胀痛的发生率<sup>[18]</sup>，同时将心血管疾病的潜在风险降到最低<sup>[19]</sup>。然而目前对于低剂量HRT的文献多针对普通绝经女性<sup>[20-21]</sup>。年轻宫颈鳞癌患者是因为治疗肿瘤而提早绝经的特殊人

群,在绝经年龄、身体状态等方面与普通绝经人群有不同之处,低剂量HRT是否也能较好地干预此类人群的绝经相关症状仍需大样本对照研究证实。

本研究结果表明,随着HRT干预时间的延长,低剂量治疗组的E<sub>2</sub>水平和标准剂量治疗组一样,呈逐渐上升趋势;3个月时两组水平较6个月偏高,回顾数据后发现,源于两组均出现1例保留的卵巢偶发排卵现象,E<sub>2</sub>分别达到415 pg/mL和613 pg/mL。标准剂量治疗组E<sub>2</sub>水平较空白对照组明显升高;低剂量治疗组较空白对照组提升不明显,上升幅度也不及标准剂量治疗组。因此可以认为,低剂量HRT在提高E<sub>2</sub>水平方面不及标准剂量HRT。

本研究显示,随着HRT干预时间延长,低剂量治疗组的FSH水平和标准剂量治疗组一样,均明显下降,与国内丁红岩等<sup>[22]</sup>的报道符合。此外,虽然两组FSH水平均较空白对照组下降,但在干预后1、3、6个月时,标准剂量治疗组均较低剂量治疗组下降幅度更大。所以可以推断:低剂量治疗组在降低FSH水平方面不如标准剂量治疗组,但评价HRT干预效果主要是通过为绝经症状改善情况,FSH水平下降幅度低的临床意义并不大。

绝经相关症状在临床上常表现为潮热出汗、失眠、忧郁、焦躁、疲倦乏力和皮肤蚁走感等,为便于对症状的严重程度进行评估,临床研究中多采用评分的方法对其进行量化分析。其中,改良Kupperman评分量表是目前公认的,运用最广泛的评价更年期症状的测量量表。本研究结果提示:低剂量治疗组和标准剂量治疗组患者的改良Kupperman评分随干预时间延长而明显下降。在干预后1、3、6个月时两组的评分较空白对照组明显下降,低剂量治疗组下降幅度虽不如标准剂量治疗组,但差异并不明显。且低剂量治疗组不良反应发生率较标准剂量治疗组更低。由此可以推测:低剂量治疗组在干预绝经相关症状方面,能起到与标准剂量治疗组相似的效果,但因其药物剂量低,不良反应少,所以患者安全性及依从性更高。

综上所述,本研究是一项采用低剂量HRT来干预年轻宫颈鳞癌患者绝经相关症状的崭新探索,发现虽然低剂量较标准剂量HRT下调FSH水平更少,提高E<sub>2</sub>幅度也不如标准剂量HRT,但在干预绝经相关症状方面能达到与标准剂量治疗类似的效果,自3个月,其E<sub>2</sub>水平与标准剂量治疗比较无明显差异;且低剂量HRT的近期不良反应更低。本研究入组病例数还不够多,干预时间有限,有待将来进一步扩大样本量和延长随访时间来评价低剂量HR的远期干预

效果和不良反应,以及对心血管、骨密度等方面的影响及作用机制。

#### 参考文献

- [1] RASOO L N, ROSE P G. Fertility-perserving surgical procedures for patients with gynecologic malignancies [J]. Clin Obstet Gynecol, 2010, 53 (4): 804-814.
- [2] LACEY J V J R, BRINTON L A, BARNES W A, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix [J]. Gynecol Oncol, 2000, 77 (1): 149-154.
- [3] PLOCH E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment [J]. Gynecol Oncol, 1987, 26 (2): 169-177.
- [4] YUK J S, LEE J H, JEON J D, et al. Menopause and blood mercury levels: the Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES) 2008-2011 [J]. Biol Trace Elem Res, 2014, 162 (1-3): 1-7.
- [5] 李琳, 吴洁, 蒋小青, 等. 江苏省妇女绝经相关因素的流行病学调查 [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48 (10): 728-733.
- [6] 王莉, 王雅楠. 围绝经期和绝经后期妇女的生存质量及其与Kupperman评分的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31 (8): 2941-2943.
- [7] 胡颖敏, 蓝坚华, 王佩英, 等. 女性围绝经综合征危险因素分析 [J]. 预防医学, 2017, 29 (10): 1051-1053.
- [8] WALLACE W H, THOMSON A B, KELSEY T W. The radiosensitivity of the human oocyte [J]. Hum Reprod, 2003, 18: 117-121.
- [9] MOSS E L, TANEJA S, MUNIR F, et al. Iatrogenic Menopause after treatment for cervical cancer [J]. Clinical Oncology, 2016, (28): 766-775.
- [10] IBEANU O, MODESITT S C, DUCIE J, et al. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: why not? [J]. Gynecol Oncol, 2011, 122: 447-454.
- [11] GORDON J L, GIRDLER S S. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression [J]. Curr Psychiatry Rep, 2014, 16 (12): 517.
- [12] 丁月华, 金敏娟, 王军. 围绝经期女性骨质疏松症激素替代治疗效果观察 [J]. 预防医学, 2018, 30 (5): 533-535.
- [13] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南 (2012版) [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48 (10): 795-799.
- [14] EBINA Y, MIKAMI M, NAGASE S, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2017 for the treatment of uterine cervical cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24 (1): 1-19.
- [15] UTIAN W H, ARCHER D F, BACHMANN G A, et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopausal Society [J]. Menopause, 2008, 15 (4): 584-602.
- [16] DE VILLIERS T J, HALL J E, PINKERTON J V, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy [J].