

· 论 著 ·

激素治疗干预对围绝经期女性乳腺病变的影响

马林¹, 黄坚¹, 陈临节¹, 楼向明¹, 周健², 夏建余², 陆晨蕾³, 吴红艳⁴, 张治芬¹

1. 杭州市妇产科医院妇科, 浙江 杭州 310008; 2. 杭州市肿瘤医院; 3. 浙江中医药大学;
4. 南京医科大学附属杭州医院

摘要: **目的** 分析激素治疗 (MHT) 干预对围绝经期女性乳腺病变的影响, 为围绝经期女性改善 MHT 干预效果提供依据。**方法** 选取杭州市妇产科医院就诊的 40~60 岁围绝经期综合征患者为研究对象, 接受 MHT 干预的患者纳入干预组, 并根据 MHT 干预方案分为雌孕激素周期治疗组 (A 组)、雌孕激素连续联合治疗组 (B 组) 和单雌激素治疗组 (C 组); 未干预患者为对照组。所有患者定期接受乳腺钼靶检查, 采用广义估计方程分析干预组与对照组乳腺病变情况。**结果** 干预组 80 例, 其中 A 组 49 例、B 组 26 例、C 组 5 例; 对照组 80 例。经过 2 年随访, 干预组与对照组的乳腺密度、乳腺纤维组织容积、乳房容积干预前后差异、组间差异及组间与时间交互作用均无统计学意义 ($P > 0.05$); 干预组与对照组的乳房钙化检出率和乳房肿块检出率干预前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 组间差异及组间与时间交互作用均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 未发现围绝经期女性的乳腺病变风险与 MHT 干预有关。

关键词: 围绝经期; 绝经激素治疗; 乳腺密度; 乳房钙化; 乳腺纤维组织容积

中图分类号: R458.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2019) 09-0882-04

Menopausal hormone therapy on breast lesions in perimenopausal women

MA Lin*, HUANG Jian, CHEN Lin-jie, LOU Xiang-ming, ZHOU Jian, XIA Jian-yu, LU Chen-lei, WU Hong-yan,
ZHANG Zhi-fen

*Department of Gynecology, Hangzhou Women's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310008, China

Abstract: Objective To explore the correlation between menopausal hormone therapy (MHT) and breast lesions in perimenopausal women, and to provide evidence for safe use of MHT. **Methods** The 40-60 year-old women who visited Hangzhou Women's Hospital and met the diagnostic criteria for perimenopausal syndrome were recruited. The intervention group received MHT and was divided into three subgroups according to the MHT regimen: estrogen-progesterone cycle therapy (A), estrogen-progesterone continuous therapy (B), estrogen therapy (C). The control group did not receive MHT. All the patients received regular mammography to quantify and evaluate breast lesions. The generalized estimating equation was used to analyze the changes of breast lesions between different groups. **Results** There were 80 cases in the intervention group, with 49 in group A, 26 in group B, 5 in group C, and 80 cases in the control group. After two years of follow-up, there was no statistically significant differences of time, group and interaction in breast density, volume of breast fibrous tissue and the volume of breast between three intervention groups and the control group ($P > 0.05$); there was no statistically significant differences of group and interaction in positive rate of calcification and breast mass between the intervention group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Receiving MHT intervention for two years did not increase the risk of breast lesions.

Key words: Peri-menopause; Menopausal hormone therapy; Breast density; Breast calcification; Breast fibrous tissue volume

我国围绝经期女性约有 1.2 亿人, 占总人口的 9.2%, 围绝经期女性健康问题值得关注^[1-2]。围绝经

期和绝经早期是女性绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 的最佳时期^[3], 但雌孕激素与乳腺癌发病风险存在争议^[4], 相关研究表明, 乳腺密度与乳腺癌发生风险具有正相关关系^[5], 但目前没有形成统一的适合我国女性乳腺特点的乳腺腺体密度量化方法^[6]。因此, 分析不同 MHT 干预方案对围绝经期女性乳腺病变的影响, 探讨有效的乳腺密度

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.09.005

基金项目: 浙江省科技计划项目 (2017C33203); 杭州市科技发展计划项目 (20140733Q16)

作者简介: 马林, 硕士, 主治医师, 主要从事妇科内分泌疾病诊治工作

通信作者: 黄坚, E-mail: huangjian96e90@163.com

量化方法,对精准评估乳腺癌发生风险意义重大。本研究选取在杭州市妇产科医院围绝经期保健中心接受MHT干预,并定期接受乳腺钼靶检查和乳腺密度测定的围绝经期女性,观察不同MHT干预方案对乳腺病变的影响。现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选取2014年11月—2018年8月杭州市妇产科医院门诊就诊的40~60岁围绝经期综合征患者为研究对象,分为干预组和对照组。干预组纳入标准:(1)根据改良Kupperman评分,符合生殖衰老分期研讨会(Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW)的围绝经期诊断标准,诊断为围绝经期综合征^[1];(2)接受MHT干预及定期随访至少2年。排除标准:(1)入组前接受过激素类药物治疗;(2)有严重器质性疾病,有精神心理疾病史,近期有严重不良事件;(3)有MHT禁忌证;(4)有原因不明的阴道出血;(5)有乳腺恶性病变史,已知或怀疑有乳腺癌或其他恶性肿瘤。对照组纳入标准:(1)诊断为围绝经期综合征;(2)不采取MHT干预。排除标准:入组前至少3个月内无雌孕激素药物服用史;其他同干预组排除标准第(2)、(4)和(5)项。所有研究对象均签署知情同意书,自愿定期接受健康检查、乳腺X线摄影检查和随访。本研究通过杭州市妇产科医院医学伦理委员会审查。

1.2 方法

1.2.1 MHT干预 根据干预组患者对月经来潮要求和是否有子宫制定3种MHT干预方案:(1)雌孕激素周期治疗(A组),适用于围绝经期有周期性月经来潮要求的患者,采用1/10芬吗通(雌/二醇片含雌二醇1mg;雌二醇地屈孕酮片含雌二醇1mg和地屈孕

酮10mg,荷兰AbbottBiologicalsB.V.)连续口服1片/d治疗;(2)雌孕激素连续联合治疗(B组),适用于围绝经期无周期性月经来潮要求的患者,应用安今益(雌二醇1mg和屈螺酮2mg,拜耳医药保健有限公司广州分公司)连续口服1片/d治疗;(3)单雌激素治疗(C组),适用于已接受子宫次全切除手术、子宫切除手术的患者,采用补佳乐(戊酸雌二醇1mg,拜耳医药保健有限公司广州分公司)连续口服1片/d治疗。对照组不采取MHT干预。干预组和对照组均定期随访2年。

1.2.2 乳腺X线摄影检查 由经过统一培训的研究人员收集研究对象的年龄、文化程度、婚姻状况和月均收入等基本资料。入组时和随访2年后均由专业的放射科医师使用Selenia Dimensions全数字化大平板数字乳腺机(美国Hologic公司)进行乳腺X线摄影检查,采用计算机辅助侦测功能(Computer-Aided Detection, CAD)装载Quantra软件计算基于总乳房容积得出的乳腺密度、乳腺纤维组织容积和乳房容积,检测乳房钙化、乳房肿块情况。

1.3 统计分析 采用SPSS 20.0软件统计分析;定性资料采用相对数描述,组间比较采用Fisher确切概率法;定量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用单因素方差分析;干预前后乳腺病变指标评价采用广义估计方程分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 干预组80例,其中A组49例,B组26例,C组5例;对照组80例。3个干预组与对照组患者的平均年龄、文化程度、婚姻状况和月均收入比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 4组患者基本情况比较

组别	平均年龄(岁)	文化程度		婚姻状况		月均收入	
		本科以下	本科及以上	在婚	未婚/离异/丧偶	<5 000元	≥5 000元
干预组(n=80)	50.44 ± 5.16	37 (46.25)	43 (53.75)	71 (88.75)	9 (11.25)	36 (45.00)	44 (55.00)
A(n=49)	47.90 ± 4.10	20 (40.82)	29 (59.18)	44 (89.80)	5 (10.20)	19 (38.78)	30 (61.22)
B(n=26)	55.23 ± 3.31	14 (53.85)	12 (46.15)	23 (88.46)	3 (11.54)	14 (53.85)	12 (46.15)
C(n=5)	50.40 ± 5.18	3 (60.00)	2 (40.00)	4 (80.00)	1 (20.00)	3 (60.00)	2 (40.00)
对照组(n=80)	50.49 ± 6.15	44 (55.00)	36 (45.00)	73 (91.25)	7 (8.75)	47 (58.75)	33 (41.25)
F值	2.651						
P值	0.051	0.416		0.620		0.163	

注:年龄以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用单因素方差分析;文化程度、婚姻状况和月均收入以n(%)描述,采用Fisher确切概率法。

2.2 4组患者干预前后乳腺密度、乳腺纤维组织容积和乳房容积比较 随访2年后,3个干预组和对照组乳腺密度、乳腺纤维组织容积和乳房容积干预前后

差异、组间差异及组间与时间交互作用均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 4组患者干预前后乳腺密度、乳腺纤维组织容积和乳房容积比较($\bar{x} \pm s$)

组别	乳腺密度 (%)		乳腺纤维组织容积 (cm ³)		乳房容积 (cm ³)	
	入组时	随访2年	入组时	随访2年	入组时	随访2年
干预组 (n=80)	17.23 ± 6.92	18.76 ± 7.05	145.08 ± 76.00	158.23 ± 86.50	872.50 ± 442.57	861.60 ± 425.87
A (n=49)	19.73 ± 6.69	19.67 ± 7.48	160.39 ± 80.72	160.29 ± 84.59	827.61 ± 410.56	831.27 ± 382.20
B (n=26)	17.46 ± 6.63	17.46 ± 6.58	150.58 ± 70.37	149.08 ± 83.44	943.46 ± 448.93	873.69 ± 438.01
C (n=5)	19.20 ± 8.52	16.60 ± 3.29	193.40 ± 79.73	185.60 ± 129.85	1 040.40 ± 396.32	1 096.00 ± 741.04
对照组 (n=80)	19.87 ± 7.19	20.13 ± 7.25	190.65 ± 115.46	216.41 ± 129.26	977.28 ± 480.06	1 062.46 ± 476.12
Wald χ^2 时间/P值	0.243/0.622		0.571/0.450		0.385/0.535	
Wald χ^2 组间/P值	5.606/0.132		4.078/0.110		7.807/0.058	
Wald χ^2 时间*组间/P值	3.834/0.280		1.662/0.645		4.461/0.200	

2.3 干预组与对照组干预前后乳房钙化和肿块检出率比较 随访发现乳房钙化、肿块患者 67 例, 其中 5 例评估为 BI-RADS 3 ~ 4 级, 乳腺活检结果均显示为良性病变, 未发现乳腺恶变。其中, 干预组新发钙化 9 例, 新发肿块 20 例; 对照组新发钙化 10 例, 新发肿块 28 例。随访 2 年后, 干预组和对照组乳房钙化和肿块检出率干预前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 组间差异及组间与时间交互作用均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表3 干预组与对照组干预前后乳房钙化和肿块的检出率比较[n(%)]

组别	乳房钙化		乳房肿块	
	入组时	随访2年	入组时	随访2年
干预组(n=80)	15(18.75)	24(30.00)	31(38.75)	51(63.75)
对照组(n=80)	16(20.00)	26(32.50)	25(31.25)	53(66.25)
Wald χ^2 时间/P值	41.457/ < 0.001		69.398/ < 0.001	
Wald χ^2 组间/P值	0.040/0.841		0.995/0.318	
Wald χ^2 时间*组间/P值	4.830/0.180		1.928/0.165	

3 讨论

研究结果显示, 干预组与对照组患者的乳腺密度、乳腺纤维组织容积、乳房容积、乳房钙化检出率和乳房肿块检出率组间差异、组间与时间交互作用均无统计学意义, 提示 MHT 干预并未增加乳腺病变风险。近年来, 多数绝经相关研究认为, MHT 引起乳腺癌的风险小于体育活动少、肥胖和饮酒等不良生活方式引起的风险^[7]。北美绝经学会的声明指出^[8], 使用 MHT < 5 年对乳腺癌的风险几乎没有影响, > 5 年使乳腺癌的风险增加, 但绝对危险很低(每万女性中增加浸润性乳腺癌 4 ~ 6 例/年)。一项大型的随机对照研究结果显示^[9], 初次采用 MHT 干预患者

5 ~ 7 年内乳腺癌风险不会增加, 与本研究观点一致。

乳腺纤维腺体组织是由混合的纤维结缔组织和上皮组织组成, 乳腺 X 线摄片呈灰色或白色, 乳腺腺体密度即乳腺射线密度, 表明 X 线片中乳腺组织的百分比, 反映乳腺内组织的构成。乳腺纤维组织、乳腺密度受多种因素影响, 如年龄、体重、月经、他莫昔芬治疗和社会因素等。随着年龄增长, 女性雌孕激素水平降低, 乳房增殖静止, 乳腺腺叶组织退化, 乳腺纤维组织体积、乳腺密度下降^[10-11]。绝经后 MHT 干预可能导致乳腺纤维组织体积、乳腺密度的增加, 因此有学者推测 MHT 通过影响乳腺密度而增加乳腺癌发病风险, 但此观点一直有争议^[4]。本研究显示, 围绝经期女性采用不同 MHT 干预方案 2 年后, 乳腺密度无明显差异。STERN 等^[12] 研究发现年龄 < 55 岁的围绝经期女性乳腺纤维组织比例、乳腺密度均与是否进行 MHT 无明显联系, 乳腺密度多保持在绝经前或 MHT 开始时的水平; 但 ≥ 55 岁并采用 MHT 的绝经后女性的乳腺密度大于未进行 MHT 者。本研究观察的是 40 ~ 60 岁围绝经期女性, 表明 MHT 干预的安全使用年龄为 ≤ 60 岁。张巧利等^[13] 研究发现雌孕激素联合治疗者的乳腺密度大于单用低剂量雌激素者。MCTIERNAN 等^[14] 的随机对照试验显示采用雌孕激素联合治疗者的乳腺密度较未采用 MHT 者以及单用雌激素补充治疗者增加, 平均增加 3% ~ 5%。SENDAG 等^[15] 调查显示 31.1% 的采用雌孕激素连续联合治疗者的乳腺密度大于单用雌激素补充治疗者 (3.9%)。MARTIN 等^[16] 发现雌孕激素联合治疗促使乳腺密度增加的风险为单用雌激素治疗的 2.3 倍, 单用孕激素为单用雌激素的 1.6 倍。2013 年 PINES^[9] 的研究显示单用雌激素 MHT 干预 7.1 年后, 乳腺癌发病和死亡风险有所降低, 减少浸润性乳腺癌 8 例 / (10 000 女性·年)。2018 年研究提示 MHT 治疗

过程中乳腺癌风险增加主要与雌激素治疗中添加的合成孕激素有关^[17],与合成孕激素相比,微粒化黄体酮或地屈孕酮导致乳腺癌的风险可能更低^[18]。以上研究均提示孕激素,尤其是合成孕激素参与的MHT干预较单用雌激素引起的乳房病变概率高。因此,进一步分析MHT干预方案中的孕激素选择,可以有效控制MHT干预过程中乳房病变风险,而探寻安全可靠的孕激素、减少MHT干预对乳房病变的影响是今后研究的重点。

乳腺X线摄影作为常用的乳腺癌筛查方法,在长期随访过程中临床利用率不高,其中一个重要因素是乳腺密度的影响。随着乳腺密度增加,X线诊断的敏感性降低,对于致密型乳腺女性,乳腺钼靶影像相对不敏感,乳腺癌组织不易分辨,乳腺钼靶的使用受到很大限制^[19]。本研究采用美国Hologic公司的Selenia Dimensions全数字化大平板数字乳腺机进行乳腺X线摄影检查,将CAD和Quantra软件用于该设备,量化乳腺肿块、钙化、乳房容积、乳腺纤维组织容积、乳腺密度等参数,极大提高了检查的敏感性和精确率,减少致密组织的干扰,其精准性、可重复性和快速性在临床长期连续随访中具有明显优势。

综上所述,是否采用MHT干预以及采用不同的MHT干预方案,并未增加围绝经期女性乳腺病变风险。在应用MHT干预的过程中,应严格掌握适应证和禁忌证,个体化选择MHT方案,临床随访过程中量化乳腺密度检查,精准乳腺癌风险评估,能显著提高临床随访过程中乳房病灶的检出率和准确性,为围绝经期女性安全使用MHT干预提供依据。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)[J].协和医学杂志,2018,9(6):19-32.
- [2] 胡颖敏,蓝坚华,王佩英,等.女性围绝经期综合征危险因素分析[J].预防医学,2017,29(10):1051-1057.
- [3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.绝经相关激素补充治疗的规范诊疗流程[J].中华妇产科杂志,2013,48(2):155-158.
- [4] THORLEY J.HRT for menopause: a delicate balance [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4: 25.
- [5] HOLM J, HUMPHREYS K, LI J, et al. Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(9): 1030-1037.
- [6] DAYE D, KELLER B, CONANT E F, et al. Mammographic

- parenchymal patterns as an imaging marker of endogenous hormonal exposure: a preliminary study in a high-risk population [J]. Acad Radiol, 2013, 20(5): 635-646.
- [7] DAVEY D A. Menopausal hormone therapy: a better and safer future [J]. Climacteric, 2018, 21(5): 454-461.
 - [8] SEIFERT-KLAUS V, KINGSWELLS E, HITCHCOCK C L, et al. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society [J]. Menopause, 2008, 15(1): 203-206.
 - [9] PINES A. Hormone therapy and breast cancer: the press-release version of WHI study data [J]. Climacteric, 2013, 16(2): 222-225.
 - [10] WOOLCOTT C G, CONROY S M, NAGATA C, et al. Methods for assessing and representing mammographic density: an analysis of 4 case-control studies [J]. Am J Epidemiol, 2014, 179(2): 236-244.
 - [11] 张洁琼,张琴,孟莉.激素替代治疗与乳腺癌发生风险概述[J].中国妇幼保健,2015,30(36):6669-6672.
 - [12] STERNS E E, ZEE B. Mammographic density changes in peri-menopausal and postmenopausal women is effect of hormone replacement therapy predictable [J]. Breast Cancer Res Treat, 2000, 59(2): 125-132.
 - [13] 张巧利,李芬,吕淑兰,等.性激素补充治疗对妇女乳腺密度的影响[J].现代妇产科进展,2014,23(12):994-997.
 - [14] MCTIERNAN A, MARTIN CF, PECK JD, et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(18): 1366-1376.
 - [15] SENDAG F, COSAN-TEREK M, OZSENER S, et al. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies [J]. Fertil Steril, 2001, 76(3): 445-450.
 - [16] MARTIN L J, MINKINS S, BOYD N F. Hormone therapy, mammographic density, and breast cancer risk [J]. Maturities, 2009, 64(1): 20-26.
 - [17] KOTSOPOULSO J, GRONWALD J, KALAN B Y, et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(8): 1059-1065.
 - [18] STUTE P, WILDT L, NEULEN J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review [J]. Climacteric, 2018, 21(2): 111-122.
 - [19] BRANDT K R, SCOTT C G, MA L, et al. Comparison of clinical and automated breast density measurements: implications for risk prediction and supplemental screening [J]. Radiology, 2016, 279(3): 710-719.

收稿日期:2019-04-27 修回日期:2019-07-09 本文编辑:徐文璐