

DOI: 10.19538/j.fk.2024030112

妇科恶性肿瘤激素补充治疗中国专家共识 (2024年版)

中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会

关键词: 妇科恶性肿瘤; 激素补充治疗; 专家共识

Keywords: malignant gynecologic tumors; hormone replacement therapy; expert consensus

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

近年来,妇科恶性肿瘤的发病率逐年增高且呈年轻化趋势,约40%的患者确诊时处于绝经早期^[1-2]。随着肿瘤诊疗技术的不断进步,妇科恶性肿瘤患者的生存期不断延长,而“长生存”还需要拥有较好的生存质量,这是患者的要求,也是临床医生需担负的责任和追求的目标。妇科恶性肿瘤的治疗主要包括子宫切除术或不伴双侧输卵管卵巢切除术(bilateral salpingo-oophorectomy, BSO)、盆腔放射治疗及全身化疗。此外,妇科肿瘤学会(Society of Gynecologic Oncology, SGO)推荐携带乳腺癌易感基因(breast cancer gene, BRCA)致病性突变以及林奇综合征(Lynch syndrome, LS)的女性在35~45岁或完成生育后进行预防性降风险手术^[3-4],上述治疗均可导致医源性卵巢功能丧失和绝经,出现如血管舒缩症状(vasomotor symptoms, VMS)、泌尿生殖综合征(genitourinary syndrome, GSM)、骨量丢失及骨质疏松症等一系列绝经期症状。北美绝经学会(North American Menopause Society, NAMS)将手术、放疗等治疗相关的卵巢功能衰竭和月经停止定义为医源性绝经。现有证据表明,医源性绝经较自然绝经患者的症状更重,生存质量更差^[5-6]。

激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT)是医源性绝经最直接、也是最有效的治疗方法。然而,妇科恶性肿瘤尤其是激素依赖型肿瘤,HRT使用的安全性仍存在一定的争议,如能否导致肿瘤复发、进展以及诱发其他肿瘤的发生。明确HRT与妇科恶性肿瘤之间关系,选择最佳HRT个体化治疗方案,是对妇科肿瘤患者实施HRT的关

键。为此,中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会组织本领域内相关专家讨论并制定了本共识,旨在进一步规范和指导妇科恶性肿瘤患者HRT,以期在获得良好肿瘤结局的基础上,提高患者的生存质量。

本共识推荐级别及其代表意义见表1。

表1 本共识推荐级别及其代表意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致
2A类	基于高级别临床研究证据,专家意见基本一致;或基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致
2B类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床研究证据,专家意见明显分歧

1 妇科恶性肿瘤治疗所致医源性绝经症状

妇科恶性肿瘤所致医源性绝经主要表现为卵巢切除所导致的雌激素水平迅速下降的相关症状,包括VMS相关症状(潮热和出汗)、GSM相关症状(生殖系统症状包括生殖道干燥、烧灼、刺激以及阴道缺乏润滑导致的性问题和疼痛,泌尿系统症状包括尿急、尿频、尿痛和反复泌尿系统感染)、情绪障碍(抑郁、焦虑、情绪低落)、骨量丢失与骨质疏松症等。医源性绝经症状通常表现为急性发作,进行性加重,最早症状可发生在卵巢切除术后数天、盆腔开始接受放疗12周内,症状较自然绝经更严重、更持久,严重影响患者的生存质量^[5]。

2 妇科恶性肿瘤HRT的适应证

2.1 子宫体恶性肿瘤 子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)主要发生于绝经后,有25%发生于绝经前,5%发生在40岁以下女性^[7]。Bokhman^[8]依据临床病理学特征和预后将EC分为两种类型: I型为雌激素依赖型,约占60%~70%,与肥胖、高血压、雌激素水平升高相关,发现时多为早期,通常预后较好; II型为非雌激素依赖型,约占30%~40%,病理类型为浆液性、透明细胞癌等,发病年龄晚,预后

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82073129); 重庆市自然科学基金(CSTB2023NSCQ-MSX1030); 重庆市科卫联合医学科研项目(2023ZDXM029, 2023MSXM043)

通讯作者: 周琦, 重庆大学附属肿瘤医院/重庆市卵巢癌专病医学研究中心, 重庆 400030, 电子信箱: Qizhou9128@163.com; 邹冬玲, 重庆大学附属肿瘤医院/重庆市卵巢癌专病医学研究中心, 重庆 400030, 电子信箱: 13570049@qq.com; 张师前, 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012, 电子信箱: r370112@126.com

差。目前,关于EC接受HRT的安全性研究主要针对I型EC;II型EC虽与雌激素无关,但患者年龄一般较大,因肿瘤恶性程度高所致患者预后不良,故HRT缺乏相关的循证医学证据。多项随机对照试验(RCT)研究和Meta分析数据表明,对于国际妇产科联盟(FIGO)2018年分期I~II期的EC,小剂量HRT不仅能够有效地缓解围绝经期症状,亦未增加疾病的复发风险。2023年FIGO子宫内膜癌新分期纳入分子分型,将EC根据不同手术分期、病理类型及分子分型分为低复发风险和高复发风险,HRT应考虑在早期、低复发风险的EC人群中进行。

Ayhan等^[9]进行了一项前瞻性研究,共纳入50例FIGO I~II期EC患者,术后4~8周内开始接受HRT[每日连续口服0.625mg孕马雌酮+2.5mg醋酸甲羟孕酮(medroxy progesterone acetate,MPA)],结果显示,HRT组未观察到复发,而对照组(52例)中有1例复发。妇科肿瘤学组(Gynecologic Oncology Group,GOG)在一项前瞻性、随机对照研究中,纳入了1236例接受子宫和双侧卵巢切除术的I~II期EC患者,包括HRT组(每日口服0.625mg孕马雌酮)和安慰剂组各有618例,中位随访35.7个月,结果显示,HRT组有14例出现疾病复发,安慰剂组有12例复发,结论认为,HRT对于早期EC患者的疾病复发率无显著影响^[10]。Londero等^[11]的一项荟萃分析共纳入1项随机对照试验和7项观察性研究,包括1801例接受HRT治疗的EC患者和6015例对照组,结果显示,HRT未增加患者的疾病复发风险($HR=0.90$)。另外,Shim等^[12]的一项荟萃分析也得出类似结论,对照组(1079例)与HRT组(896例)的EC复发风险差异无统计学意义。

2020年SGO声明,HRT对于有明显围绝经期症状的早期EC患者是可以接受的,该声明同时得到了NAMS的认可,声明特别强调:HRT的实施应基于EC是否为雌激素依赖型肿瘤类型、复发风险以及对患者心血管保护和总病死率方面的益处等方面进行综合评估,做到高度个体化^[13]。2023年版子宫体癌诊断治疗指南也强调了肿瘤复发风险较低的EC患者接受HRT的合理性,但应该个体化,并与患者进行充分讨论^[14]。

子宫肉瘤(uterine sarcoma)约占子宫恶性肿瘤的8%^[15],主要包括子宫平滑肌肉瘤、子宫内间质肉瘤和腺肉瘤等。子宫肉瘤应用HRT的相关研究报道较少,更缺乏随机对照研究。子宫内间质肉瘤雌激素受体和孕激素受体常过表达,疾病的发生发展与雌激素有关,通常被视为雌激素依赖型肿瘤,故不建议进行HRT。虽有少量报道显示HRT对子宫平滑肌肉瘤患者的预后无不良影响,但多为个案报道,临床研究数据有限,更缺少高质量临床试验数据。鉴于目前缺乏明确的子宫肉瘤患者使用HRT的安全性证据,该类患者的绝经相关症状管理中应避免使用HRT,应优先考虑非激素治疗方法缓解绝经相关症状。

推荐意见:早期、低复发风险、无应用禁忌证的子宫内

膜癌可使用HRT缓解绝经综合征,提高生存质量(推荐级别:2A类)。不推荐高复发风险子宫内膜癌或子宫肉瘤患者接受HRT(推荐级别:2A类)。

2.2 卵巢肿瘤 卵巢癌(ovarian cancer,OC)发病率居女性生殖系统恶性肿瘤的第3位,而病死率则高居首位。绝经前期OC患者在初始全面分期手术或肿瘤细胞减灭术后可出现严重的绝经综合征。OC异质性大,HRT的安全性高度依赖于肿瘤的组织病理学类型。卵巢上皮性癌(epithelial ovarian cancer,EOC)约占OC的90%以上,主要包括浆液性癌、子宫内膜样癌、黏液性癌和透明细胞癌等。已有多项随机和观察性研究证实EOC患者应用HRT的安全性,总体显示HRT对患者的无瘤生存期无不利影响,但HRT可明显提升患者生存质量,患者病死率可能更低^[16]。一项对Cochrane数据库进行的系统回顾性研究显示,HRT提高了EOC手术治疗患者的总生存率($HR=0.71$)^[17]。Pergialiotis等^[18]的一项Meta分析共纳入了6项研究,包括451例患者接受HRT治疗,1070例未接受HRT,结果显示,接受HRT与未接受HRT的患者相比,死亡风险显著降低($OR=0.47$),两组间的疾病复发率差异无统计学意义($OR=0.71$)。Eeles等^[19]进行的一项随机对照研究纳入的OC患者包括几乎所有组织病理学类型(包括浆液性癌、黏液性癌、透明细胞癌和子宫内膜样癌),随访时间为19.1年,结果显示,与对照组相比,接受HRT治疗的EOC患者的总生存率和无复发生存率均有改善($P=0.011,0.032$)。一项Meta分析纳入了2项RCT研究和4项病例对照研究,其中419例EOC患者使用HRT,1029例患者未使用HRT,结果显示,EOC患者术后进行HRT未增加患者的死亡或复发风险($HR=0.69$)^[20]。

卵巢低级别浆液性癌的雌激素受体呈高表达,抗雌激素和孕激素治疗为该组织学类型OC的治疗方案之一,故不推荐对低级别浆液性癌患者使用HRT,当患者出现严重的绝经综合征时,应考虑非激素治疗;卵巢子宫内膜样癌、透明细胞癌及浆-黏液性癌可能系子宫内膜异位症相关性卵巢癌(endometriosis associated ovarian cancer,EAOC),EAOC的发病机制之一是子宫内膜异位症(endometriosis,EMs)在较高水平雌激素的作用下,细胞增殖并向恶性转化。因此,EAOC使用HRT应慎重。

除了EOC之外,卵巢非上皮性肿瘤约占卵巢肿瘤的10%。其中生殖细胞恶性肿瘤约占卵巢恶性肿瘤的5%,多见于10~30岁的年轻女性,无论分期如何,经规范治疗后5年生存率高达80%以上。生殖细胞肿瘤大多选择保留生育功能的手术方式,出现医源性绝经症状的情况相对较少,HRT使用数据相对有限,目前无证据表明生殖细胞肿瘤无需接受HRT。有部分研究认为生殖细胞肿瘤治疗后使用HRT并不增加疾病的复发风险^[21]。性索-间质肿瘤约占所有卵巢恶性肿瘤的1.2%,其中57%的患者诊断年龄为30~59岁,12%的患者诊断年龄在30岁以内^[22]。研究表明,卵巢性索-间质肿瘤为激素依赖型肿瘤,目前关于性索-间质

肿瘤使用HRT的安全性仍缺乏强有力的循证医学证据。欧洲围绝经期协会指南不推荐对该人群使用HRT^[23]。

卵巢交界性肿瘤(borderline ovarian tumors, BOTs)约占卵巢上皮性肿瘤的10%,常在绝经前诊断。一项前瞻性研究共纳入了150例BOTs患者,结果显示,与对照组相比,应用HRT(仅用雌激素治疗或雌激素和孕酮联合治疗)对5年总生存率无显著影响^[24]。鉴于BOTs的病理类型存在很大的异质性,包括浆液性和黏液性肿瘤等,目前研究表明,浆液性BOTs可能是低级别浆液性癌发生、发展的一个阶段,而低级别浆液性癌为激素依赖型肿瘤,尽管证据并不充分,但在浆液性BOTs患者中避免使用HRT可能是明智的。一项Meta分析发现,浆液性BOTs患者使用HRT后复发风险显著增加($HR=1.26$),而黏液性BOTs患者的复发风险却有所下降^[25]。

推荐意见: HRT可用于早期、非激素依赖型、无禁忌证的EOC患者(推荐级别:2A类)。不推荐晚期EOC、激素依赖型肿瘤如低级别浆液性肿瘤、子宫内膜样癌、透明细胞癌、性索-间质肿瘤、浆液性BOTs等接受HRT(推荐级别:2A类)。

2.3 子宫颈癌 子宫颈癌(cervical carcinoma, CC)是常见的妇科恶性肿瘤,近年来发病呈年轻化趋势,约40%的患者在45岁以下。由于筛查的普及,更多的CC得以早期诊断,很多患者可以长期生存。调查结果显示,50岁以下新诊断的医源性绝经CC患者中,不足40%的患者在肿瘤治疗后2年内接受HRT^[26]。CC标准的治疗方式包括广泛性子宫颈切除术或不伴双侧输卵管卵巢切除术和放疗。研究显示,2Gy的放疗会导致约50%的卵母细胞破坏,3次剂量为6Gy的放疗会导致卵巢衰竭,>14Gy的放疗则可造成卵巢功能永久性衰竭^[27]。而CC的放疗盆腔接受剂量一般要达到50Gy,此时卵巢功能将永久性丧失。

CC患者行HRT是否会引引起肿瘤进展或复发,需针对不同病理类型分别考虑。鳞状细胞癌约占CC的80%~90%,目前普遍认为鳞状细胞癌并非雌激素依赖型肿瘤。Ploch等^[28]的一项前瞻性研究纳入了120例接受手术或放疗的I~II期CC患者,在随访5年后,接受HRT与接受安慰剂的患者相比,复发率和总生存率差异无统计学意义。Vargiu等^[29]进行的一项综述性研究同样显示,没有证据表明HRT对CC患者的生存产生有害影响。因此认为,年轻的CC患者采用HRT可以缓解绝经综合征。基于以上的证据,SGO认为,HRT对CC患者是安全的,医源性绝经的CC患者可以进行HRT^[13]。2023年最新子宫颈癌诊断与治疗指南同样建议,对于绝经前CC患者,在没有已知的危险因素或禁忌证的情况下可采用HRT。

子宫颈腺癌约占CC的15%。目前普遍认为,子宫颈腺癌具有雌激素依赖性^[23,29-31]。有学者对124例子宫颈腺癌患者进行病例对照研究,结果发现接受雌激素治疗的患者发生子宫颈腺癌的风险显著增加^[32]。另有一项对照研究纳入了124例子宫颈腺癌患者,并与139例子宫颈鳞癌患

者、307例健康人群作比较,结果显示,HRT的使用与子宫颈腺癌复发风险显著增加有关($OR=2.1$),而与鳞癌复发风险无关($OR=0.85$),结论认为,雌激素应用可增加子宫颈腺癌的风险,并未增加鳞癌的发病风险^[33]。主张在年轻CC患者手术治疗同时,采取卵巢悬吊术,将正常卵巢置于常规盆腔照射野以外,尽量保留卵巢生理功能。

推荐意见: 子宫颈鳞癌患者如果子宫已切除,可采用单纯雌激素治疗;如果进行放疗仍保留子宫则需雌孕激素连续联合治疗或替勃龙治疗,以缓解绝经综合征,提高生存质量(推荐级别:2A类)。不推荐子宫颈腺癌患者接受HRT(推荐级别:2A类)。

2.4 外阴癌和阴道癌 大多数阴道癌和外阴癌为鳞状上皮性癌,为非激素依赖型肿瘤^[34]。HRT并不增加阴道鳞癌、外阴鳞癌复发的风险,可考虑应用HRT。对于其他病理类型,由于缺乏高质量循证医学数据,目前无法给出明确的建议,选择应慎重^[35]。

推荐意见: 外阴和阴道鳞癌患者可考虑进行HRT,以缓解绝经综合征,提高生存质量(推荐级别:2A类)。

2.5 乳腺癌 乳腺癌是全球最常见的、女性致死人数最多的恶性肿瘤,与HRT关系复杂,一直是研究和关注的焦点。对未患乳腺癌的健康人群,多数研究结果显示,单独应用雌激素并不额外增加患乳腺癌风险;雌孕激素联合应用轻度增加乳腺癌风险,但属于罕见级别。乳腺癌风险与孕激素种类有关,含天然孕激素或地屈孕酮的HRT方案相关的乳腺癌风险较含其他合成孕激素的方案低^[36]。妇女健康倡议(Women's Health Initiative, WHI)的研究结果显示,与安慰剂组相比,接受雌孕激素联合治疗(结合雌激素+MPA)的女性乳腺癌发病率升高,接受结合雌激素治疗的女性发病率降低,但差异无统计学意义($HR=0.79$)。长达20年的中位随访结果显示,与安慰剂组相比,接受结合雌激素+MPA治疗的女性乳腺癌发病率仍升高($HR=1.28$),但乳腺癌病死率差异无统计学意义($HR=1.35$);接受结合雌激素治疗的女性乳腺癌发病率与病死率均降低($HR=0.78, 0.60$)^[37]。

随着诊疗技术的不断提高,乳腺癌患者的生存率逐年上升。由于术后辅助内分泌治疗,多数乳腺癌患者术后可能出现严重的围绝经期症状,导致生存质量下降。对乳腺癌患者在完成治疗后应用HRT的安全性结果并不一致,但多数研究认为,乳腺癌属于激素依赖型肿瘤,仍应被视为应用HRT的禁忌证。有研究将378例乳腺癌患者随机分为HRT组(188例)和非HRT组(190例),进行长达10.8年的随访结果显示,两组复发率差异无统计学意义($HR=1.3$);但与非HRT组相比,HRT组发生对侧乳腺癌风险显著增加($HR=3.6$)^[38]。另有研究纳入了434例乳腺癌患者,345例患者完成至少1次随访,结果显示,HRT组的174例患者中有26例出现新发乳腺癌局部复发或远处转移,非HRT组171例患者中有8例出现新发乳腺癌局部复发或远处转移。

其中,HRT组有11例出现局部复发,5例对侧乳腺癌,10例远处转移;非HRT组中,2例出现局部复发,1例对侧乳腺癌,5例远处转移^[39]。一项荟萃分析纳入了3477例乳腺癌患者,根据随机对照研究结果显示,年轻乳腺癌患者(<50岁)使用HRT的复发风险增加56%($HR=1.56$)^[40]。

推荐意见:对于有乳腺癌病史患者不推荐使用HRT(推荐级别:2A类)。

2.6 预防性降风险手术后 普通人群罹患OC的终身风险约为1/70(1.3%)^[41]。携带BRCA1、BRCA2或LS相关错配修复基因突变的女性发生OC的风险分别约为39%~54%、11%~23%和13%~24%^[4,42]。已有多项研究证实,在缺乏可靠的筛查手段的前提下,降风险的输卵管-卵巢切除术(risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO)是目前降低OC发病风险最有效的方法,实施RRSO可使OC发病率降低70%~85%。目前国内外指南建议BRCA1基因突变携带者行RRSO的年龄为35~40岁,BRCA2基因突变携带者为40~45岁^[43]。对于无生育要求的LS患者,需同时进行全子宫切除术以降低EC的发病风险。然而,对于接受降风险手术的患者,医源性绝经往往会导致生存质量受到不良影响。目前,针对降风险手术后应用HRT的数据并不充分,现有的研究表明短期使用HRT似乎是一种安全的选择。

研究证据证明,对于无个人恶性肿瘤史的BRCA基因突变女性,HRT不会增加乳腺癌的风险。Kotsopoulos等^[44]对BRCA基因突变携带者使用HRT后的乳腺癌风险进行了前瞻性研究,该研究纳入了872例BRCA1基因突变携带者,均接受了RRSO手术,术后随访7.6年,发现HRT与乳腺癌发生风险的增加无显著关系($P=0.89$)。在该研究使用HRT的患者中,有259例(69%)单独使用雌激素,66例(18%)联合使用雌孕激素,40例(11%)单独使用孕激素,结果显示,与联合使用雌孕激素相比,单独使用雌激素者10年内罹患乳腺癌风险显著降低(12% vs. 22%, $P=0.04$)。Marchetti等^[45]进行的一项Meta分析旨在阐明RRSO后HRT是否会对BRCA1和BRCA2基因突变携带者发生乳腺癌的风险产生负面影响,研究共纳入了3项试验共1100例患者,结果显示,在RRSO后接受HRT的BRCA1和BRCA2基因突变携带者的乳腺癌风险没有显著升高($HR=0.98$)。

推荐意见:携带BRCA基因突变者接受RRSO后,如无乳腺癌病史,可考虑进行HRT,以缓解绝经综合征,提高生存质量。对于有乳腺癌病史或携带BRCA基因突变的妇科肿瘤患者,不推荐使用HRT(推荐级别:2A类)。

3 妇科恶性肿瘤HRT方案

3.1 HRT启动时机 妇科恶性肿瘤术后HRT开始使用的时机及持续时间仍有待长期、大样本的前瞻性随机对照研究。目前已发表的相关研究中,HRT启动时机并不统一,从术后1个月到60个月不等。Di Donato等^[46]回顾性分析了7项研究,结果显示,EC患者在术后6个月内使用HRT(孕酮加雌激素或单独使用雌激素)对EC疾病复发和死亡风险无

显著影响。2023年版美国国立综合癌症网络(NCCN)子宫肿瘤临床实践指南建议,EC患者在开始HRT前应有6~12个月的等待期。

推荐意见:在经过充分评估、无HRT禁忌证,并与患者充分沟通的情况下,HRT可在妇科恶性肿瘤术后立即开始(推荐级别:2B类)。

3.2 HRT方案 妇科恶性肿瘤患者HRT的重点是医生在充分掌握各种HRT药物的优势和特点情况下,结合患者的年龄、疾病期别、组织学类型、既往病史、家族史、心理状态、子宫有无等做利弊权衡,合理选择HRT具体应用的药物及方案。

HRT基本原则:对于已接受子宫切除术的患者,单独使用雌激素的HRT最为安全、合理,推荐使用最低剂量和短疗程的雌激素以缓解绝经期症状,并与患者沟通使之知晓肿瘤的复发风险、安全性的有限数据;对于仍保留有子宫的患者,选择HRT时需添加足量、足疗程孕激素,可采用雌孕激素序贯或连续联合治疗以保护子宫内膜,以防发生子宫内膜增生或EC。雌孕激素联合HRT时,HRT持续时间和最佳治疗组合仍有待前瞻性研究确证。

HRT中的雌激素可以选择口服、经皮或阴道局部用药;孕激素可以选择口服或使用左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)。常用的口服孕激素制剂包括:(1)天然孕激素如微粒化黄体酮。(2)合成孕激素:包括地屈孕酮、MPA、炔诺酮、屈螺酮等。需要注意的是,孕激素应足量、足疗程使用以有效地保护子宫内膜,每周期孕激素使用不短于10d。关于低剂量阴道雌激素短期治疗,原则上不需加用孕激素。HRT使用孕激素对子宫内膜有一定保护作用,但会使乳腺癌的患病风险增高,需慎重。

激素选择可参考绝经女性激素补充方案,见表2。

3.3 HRT持续时间 关于妇科恶性肿瘤HRT的持续时间,目前还没有充分的研究数据,治疗的持续时间应取决于患者的年龄、疾病情况、出现绝经症状的严重程度等因素。在已发表的数据中,妇科恶性肿瘤HRT的持续时间为2~132个月,平均持续时间超过36个月,超过了大多数肿瘤复发的间隔时间^[46]。Rodriguez等^[47]在一项大型前瞻性研究中,分析了434例OC病例,结果显示,病死率随着HRT使用时间的延长而增高;然而,与HRT的使用相比,手术后肿瘤残留情况和肿瘤的分化程度对患者的生存影响更大。Power等^[48]进行的一项回顾性研究共纳入357例非浆液性EOC,94例患者在肿瘤治疗后接受HRT,263例未接受HRT,结果显示,使用HRT超过12个月能显著改善55岁以下患者的总生存期($HR=0.365$, $P=0.021$)和无病生存期($HR=0.242$, $P=0.05$)。现有的指南多建议患者使用HRT至平均自然绝经年龄。欧洲人类生殖和胚胎学学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)指南推荐:HRT应在52岁之前停止使用^[49]。NAMS认为,医源性绝经在没有HRT使用禁忌证的情况下,在医生指导下应至少使用至平均自然绝经年龄即52岁左右^[50]。

表2 HRT常用方案

HRT方案	用法及用量
单用雌激素补充方案	口服:(1)结合雌激素0.3~0.625mg/d;(2)17 β -雌二醇1~2mg/d;(3)戊酸雌二醇0.5~2mg/d 经皮:(1)雌二醇凝胶0.75~1.5mg/d,涂抹于手臂、大腿、臀部等处的皮肤;(2)半水合雌二醇皮贴:25~50 μ g/d 阴道局部用药:(1)普罗雌烯阴道胶丸或氯喹那多-普罗雌烯阴道片1粒/d或1片/d;(2)雌三醇乳膏/普罗雌烯乳膏/结合雌激素乳膏0.5~1g/d;连续使用2~3周,症状缓解后改为2~3次/周,或根据疗效逐渐递减每周使用次数;短期局部应用雌激素阴道制剂无需加用孕激素,长期使用应监测子宫内膜
雌孕激素序贯方案	(1)连续序贯:在治疗过程中每天用药,可采用连续序贯复方制剂,如17 β -雌二醇/17 β -雌二醇地屈孕酮片,1片/d,共28d;也可连续用口服或经皮雌激素28d,后10~14d加用孕激素 (2)周期序贯:在治疗过程中每周有3~7d不用任何药物,可采用周期序贯复方制剂,如戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片,1片/d,共21d,停药7d后开始下一周期;也可采用连续口服或使用经皮雌激素21~25d,后10~14d加用孕激素,然后停药3~7d再开始下一周期
雌孕激素连续联合方案	(1)连续口服雌激素(戊酸雌二醇1~2mg/d、结合雌激素0.3~0.625mg/d)或经皮使用雌激素(雌二醇凝胶0.75~1.5mg/d、雌二醇皮贴25~50 μ g),同时口服地屈孕酮(5~10mg/d)或微粒化黄体酮(100~200mg/d) (2)采用复方制剂,如雌二醇屈螺酮片(每片含1mg雌二醇、2mg屈螺酮)1片/d,连续给药 (3)对于已经放置LNG-IUS者,需每天口服或经皮使用雌激素
其他方案	替勃龙1.25~2.5mg/d,连续应用

推荐意见:妇科恶性肿瘤HRT的持续时间,推荐在医生指导下使用至平均自然绝经年龄即50岁左右,不推荐绝经后继续使用HRT(推荐级别:2B类)。

3.4 HRT应用期间的随访 妇科恶性肿瘤患者HRT应强调定期随访,及时发现复发;一旦确诊复发,应及时对肿瘤治疗方式进行调整,如再次手术或复发后治疗;同时,也要根据患者HRT使用期间出现的相关不良反应进行监测,包括乳腺、子宫内膜(有子宫者)的检查,深静脉血栓形成或非预期出血等,个体化风险与获益评估要求每半年进行1次,根据评估情况调整HRT方案或终止HRT而改用非激素治疗以改善症状。对患者进行健康宣教也是HRT随访中的重要内容。

推荐意见:丧失卵巢功能的妇科肿瘤患者的HRT应充分个体化,根据肿瘤组织类型、分期、治疗症状的需求、获益风险的评估、相关检查结果等选择性激素的种类、剂量、配伍、用药途径和使用时间(推荐级别:2A类)。对于已切除子宫的妇科恶性肿瘤患者,HRT建议使用最低剂量和最短疗程的雌激素治疗以缓解绝经期症状,不加用孕激素;对于有子宫者进行HRT时,应添加足量孕激素以保护子宫内膜(推荐级别:2A类)。使用HRT期间应定期随访,根据情况个体化调整HRT方案(推荐级别:2A类)。

4 妇科恶性肿瘤HRT的禁忌证和慎用情况

妇科恶性肿瘤HRT的禁忌证主要包括:(1)原因不明的阴道流血(除外肿瘤相关出血)。(2)激素依赖型恶性肿瘤。(3)最近6个月内患有活动性静脉或动脉血栓栓塞性疾病者。(4)已知或可疑患有乳腺癌。(5)严重肝肾功能不全。

具有血栓形成高危因素(抗磷脂综合征、自身免疫系统疾病、肥胖、身体制动或长期卧床等)、胆石症、乳腺良性疾病及乳腺癌家族史、癫痫、偏头痛、哮喘、血卟啉病等为

妇科恶性肿瘤患者HRT的慎用情况。在存在以上情况时应权衡利弊,加强随访和监测,必要时多学科会诊,力争获益大于风险。

随着治疗的进步,妇科恶性肿瘤的治愈率逐渐提高,已进入长生存期时代,生存质量十分重要,HRT成为妇科恶性肿瘤治疗全程管理的组成部分。应正确使用HRT,充分评估妇科恶性肿瘤部位、分期、病理类型,权衡疾病进展风险及HRT之间的关系。在实施HRT前,应与患者充分沟通与知情选择,以风险小、获益大,提高生存质量为目标。HRT应该是由妇科肿瘤与妇科内分泌等多学科协作,个体化治疗。目前妇科恶性肿瘤HRT尚需进一步的前瞻性研究以提供更强有力的证据。

本共识旨在为妇科恶性肿瘤患者术后HRT提出指导性意见,并非惟一的实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

执笔专家:周琦(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市卵巢癌专病医学研究中心);邹冬玲(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市卵巢癌专病医学研究中心);张师前(山东大学齐鲁医院);王雅卓(河北省人民医院);龙行涛(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市卵巢癌专病医学研究中心)

参与共识制定与讨论专家(按姓氏笔画排序):于爱军(浙江省肿瘤医院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);王小元(山东第一医科大学第一附属医院);王长林(山东第一医科大学第二附属医院);王丹波(大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院);王军(大连医科大学附属第二医院);王莉(河南省肿瘤医院);王雅卓(河北省人民医院);王颖梅(天津医科大学总医院);龙行涛(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市卵巢癌专病医学研究中心);师伟(山东中医药

大学附属医院);向阳(中国医学科学院北京协和医院);刘斌(大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院);许天敏(吉林大学第二医院);孙蓬明(福建省妇幼保健院/福建省妇儿医院);李长忠(北京大学深圳医院);李秀琴(中国医科大学附属盛京医院);李政(云南省肿瘤医院);李凌(江西省妇幼保健院);杨露(重庆大学附属肿瘤医院影像诊断中心);邹冬玲(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市卵巢癌专病医学研究中心);张师前(山东大学齐鲁医院);张颀(中国医科大学附属第一医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);周坚红(浙江大学医学院附属妇产科医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市卵巢癌专病医学研究中心);俞梅(中国医学科学院北京协和医院);娄阁(哈尔滨医科大学肿瘤医院);夏百荣(安徽省肿瘤医院);唐郢(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市卵巢癌专病医学研究中心);蓝春燕(中山大学肿瘤防治中心);蔡红兵(武汉大学中南医院)

秘书组:刘芳容(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市卵巢癌专病医学研究中心);吴绮楠(重庆医科大学附属大足医院);唐凤(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市卵巢癌专病医学研究中心)

参考文献

- [1] Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, et al. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: why not? [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2):447-454.
- [2] Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(2):427-435.
- [3] Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(1):7-17.
- [4] Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1):77-102.
- [5] The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society [J]. *Menopause*, 2017, 24(7):728-753.
- [6] Hinds L, Price J. Menopause, hormone replacement and gynaecological cancers [J]. *Menopause Int*, 2010, 16(2):89-93.
- [7] Aoki D. Annual report of Gynecologic Oncology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013 [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(2):338-348.
- [8] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 1983, 15(1):10-17.
- [9] Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, et al. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(2):805-808.
- [10] Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4):587-592.
- [11] Londero AP, Parisi N, Tassi A, et al. Hormone Replacement Therapy in Endometrial Cancer Survivors: A Meta-Analysis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14):3165.
- [12] Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(9):1628-1637.
- [13] Sinno AK, Pinkerton J, Febraro T, et al. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: This practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2):303-306.
- [14] Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1. 2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(2):181-209.
- [15] 中国医师协会整合医学分会妇产疾病整合专业委员会, 中国医师协会微创专业委员会妇科肿瘤学组. 高级别子宫内膜间质肉瘤诊治中国专家共识(2023年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(5):525-530.
- [16] Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1):63-78.
- [17] Saeib N, Peeyanjarassri K, Liabsuetrakul T, et al. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1(1):CD012559.
- [18] Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, et al. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis [J]. *Menopause*, 2016, 23(3):335-342.
- [19] Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(35):4138-4144.
- [20] Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(2):355-362.
- [21] Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, et al. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature [J]. *Maturitas*, 2016, 92:86-96.
- [22] Zalel Y, Piura B, Elchalal U, et al. Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 1996, 55(1):1-10.
- [23] Rees M, Angioli R, Coleman RL, et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopause

- pausal symptoms and osteoporosis [J]. *Maturitas*, 2020, 134: 56-61.
- [24] Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(12): 2907-2915.
- [25] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls [J]. *Lancet*, 2008, 371(9609): 303-314.
- [26] Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: Are we adhering to standard of care? [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(3): 597-600.
- [27] Gay C, Raphael YR, Steers J, et al. Ovarian Transposition Before Pelvic Radiation Therapy: Spatial Distribution and Dose Volume Analysis [J]. *Adv Radiat Oncol*, 2021, 7(1): 100804.
- [28] Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment [J]. *Gynecol Oncol*, 1987, 26(2): 169-177.
- [29] Vargiu V, Amar ID, Rosati A, et al. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature [J]. *Climacteric*, 2021, 24(2): 120-127.
- [30] Bodner K, Laubichler P, Kimberger O, et al. Oestrogen and progesterone receptor expression in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix and correlation with various clinicopathological parameters [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(4): 1341-1345.
- [31] Brennan A, Brennan D, Rees M, et al. Management of menopausal symptoms and ovarian function preservation in women with gynecological cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(3): 352-359.
- [32] Jr LJ, Brinton LA, Barnes WA, 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.
- [33] Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(13): 1739-1748.
- [34] Sherman KJ, Daling JR, McKnight B, et al. Hormonal factors in vulvar cancer. A case-control study [J]. *J Reprod Med*, 1994, 39(11): 857-861.
- [35] Somoye GO, Gull S. Adenocarcinoma of the vaginal vault following prolonged unopposed oestrogen hormone replacement therapy [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2005, 25(2): 220-221.
- [36] 陈蓉. 《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版》解读 [J]. *协和医学杂志*, 2023, 14(3): 514-519.
- [37] Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials [J]. *JAMA*, 2020, 324(4): 369-380.
- [38] Fahlén M, Fornander T, Johansson H, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10-year follow-up of the Stockholm randomised trial [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(1): 52-59.
- [39] 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.
- [40] Wang Y, Lewin N, Qaoud Y, et al. The oncologic impact of hormone replacement therapy in premenopausal breast cancer survivors: A systematic review [J]. *Breast*, 2018, 40: 123-130.
- [41] United States Cancer Statistics Working Group (2014). United States Cancer Statistics 1999-2011 Incidence and Mortality Web-based Report [EB/OL]. (2023-10-01) [2023-12-23] www.cdc.gov/cancer/uscs, 2014.
- [42] Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(1): 85-91.
- [43] 中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会, 中国优生科学协会女性生殖道疾病诊治分会, 中国优生科学协会肿瘤生殖学分会. 遗传性妇科肿瘤高风险人群管理专家共识 (2020) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(9): 825-834.
- [44] Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 155(2): 365-373.
- [45] Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 132: 111-115.
- [46] Di Donato V, Palaia I, D'Aniello D, et al. Does Hormone Replacement Therapy Impact the Prognosis in Endometrial Cancer Survivors? A Systematic Review [J]. *Oncology*, 2020, 98(4): 195-201.
- [47] Rodriguez C, Calle EE, Coates RJ, et al. Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer [J]. *Am J Epidemiol*, 1995, 141(9): 828-835.
- [48] Power L, Lefas G, Lambert P, et al. Hormone Use After Nonserous Epithelial Ovarian Cancer: Overall and Disease-Free Survival [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(5): 837-847.
- [49] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(5): 926-937.
- [50] "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society [J]. *Menopause*, 2022, 29(7): 767-794.

(2024-01-23 收稿)