

宫颈癌术后激素替代疗法的研究进展

林秋云¹ 陈 华^{2*}

1. 青海大学 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院 青海西宁 810000

摘要: 宫颈癌是女性中比较常见的恶性肿瘤之一,多发生于45岁~55岁的女性群体,近些年逐渐表现出年轻化的趋势^[1]。宫颈癌患者以手术治疗为主,随着临床诊疗技术的显著提升,也提高了宫颈癌患者的生存率,但是仍会影响患者身体各项功能,其中卵巢功能丧失是接受手术治疗后的宫颈癌患者最容易出现的并发症^[2]。术后患者可能出现如潮热、盗汗、失眠多梦、烦躁易怒及泌尿生殖系统萎缩等心理及生理上的绝经期症状体征,影响患者的生活质量。本文综述了关于HRT在宫颈癌治疗方面的研究进展,重点分析了HRT在宫颈癌治疗中的应用价值、安全性以及对癌症复发的潜在风险,并总结了HRT对宫颈癌术后患者激素水平及肿瘤标志物的影响,旨在为临床实践提供理论依据及参考。

关键词: 激素替代疗法(HRT); 宫颈癌; 临床应用; 肿瘤标志物

引言

宫颈癌是一种发生在子宫颈的恶性肿瘤,宫颈癌患者经过手术及化疗等治疗后,会出现卵巢功能损伤,从而引起围绝经期综合征及一系列临床症状,不利于预后。患者常常会因激素水平降低而引起相应的症状如潮热、盗汗、失眠、骨质疏松及心脑血管疾病等,严重影响患者的生活质量^[3]。激素替代疗法(HRT)是通过补充激素维持体内激素的平衡,从而改善因激素降低引发的一系列症状,提高患者生活质量。研究证明,HRT对改善围绝经期综合征方面疗效较好,但其对癌症复发的潜在风险和长期安全性仍存在争议。相关研究还探索了HRT对宫颈癌患者术后的影响,特别是它是否会影响癌症的复发风险以及对激素水平和肿瘤标志物的影响。除此之外,我们还应特别关注患者治疗需求的个体差异,提供个体化的治疗方案。

一、激素替代疗法(HRT)的临床应用

激素替代疗法(HRT)在妇科肿瘤治疗领域中的应用,尤其是在缓解因治疗引发的围绝经期症状方面备受关注。围绝经期症状主要有潮热出汗、失眠、骨关节疼痛、心悸、泌尿生殖道症状等。除了上述的这些症状,可能还会增加骨质疏松症及心血管疾病风险。虽然激素替代治疗在临床效果上尚存在争议,但近年来的研究成果表明,对于特定妇科癌症患者来说,HRT能够有效减

轻治疗引起的围绝经期综合征的症状,提高患者生存质量,且对癌症复发的潜在影响相对较小。研究发现,经历过早或早期绝经的女性,无论是在双侧输卵管卵巢切除术后还是由于原发性卵巢功能不全,都会经历雌激素和其他卵巢激素的早期流失。使用激素疗法已被证明可以减轻一些风险。因此,对于早期雌激素缺乏的女性,个体化激素治疗很重要,可能需要更高的剂量来接近绝经前女性的生理浓度,解决围绝经期提前的生理及心理影响^[4]。宫颈癌的治疗方式根据其肿瘤分期及患者的生育情况而定,主要为手术治疗和化疗。对于切除子宫的术后患者,若无禁忌证,一般只用雌激素治疗相应的绝经相关症状,无需孕激素拮抗。对于子宫仍存在的宫颈癌患者,若行HRT,则需要用雌孕激素连续联合方案,以达到保护子宫内膜的目的^[5]。另一个研究也表明,HRT在改善围绝经期症状方面具有显著优势,尤其是在缓解生理症状上,从而提高患者的生活质量。在使用HRT治疗后的宫颈鳞癌术后患者中,其Kupperman评分显著下降,且治疗后HRT组的Kupperman评分也明显低于对照组,这表明术后引发的围绝经期综合征得到了有效的缓解^[6]。总之,HRT在改善宫颈鳞癌术后患者的症状方面表现出良好的疗效,特别是在缓解潮热、阴道干燥以及情绪波动等方面,提高患者的生活质量。但是,HRT的长期安全性仍需进一步研究。在临床实践中,应根据患者的具体状况,综合考虑HRT的疗效与潜在风险,制定

个体化的治疗方案。

二、宫颈癌与激素替代疗法 (HRT)

(一) 激素对宫颈癌的生物学作用

在宫颈癌的综合治疗后, 激素替代疗法 (HRT) 对于缓解术后患者激素水平不足所致的症状发挥着重要作用。HRT 对于宫颈癌患者所产生的生物学效应, 构成了一项既复杂又备受关注的话题。相关研究发现, 雌二醇激素可以通过改变 HeLa 细胞的细胞周期来促进细胞增殖。孕激素主要通过阻断细胞周期从 G1 期到 S 期的进程来抑制 HeLa 细胞的增殖, 诱导细胞凋亡。雌二醇激素和孕激素联合使用可有效拮抗雌二醇激素对 HeLa 细胞的增殖作用, 通过阻断细胞周期从 G1 期到 S 期的进程, 同时抑制细胞的增殖, 从而诱导细胞凋亡^[7]。因此, 单纯用雌二醇激素治疗宫颈腺癌患者具有较高的风险, 但添加孕激素可有效拮抗雌二醇激素的增殖作用, 诱导细胞凋亡。因此, 雌二醇激素和孕激素联合应用可能是宫颈腺癌 HRT 的一种新策略。在小鼠模型中, 雌激素主要通过雌激素受体 α 发挥生物学作用, 参与宫颈癌的发生。研究还发现雌激素与 HPV E5、E6 和 E7 致癌基因共同作用, 并协调引起 p53 表达减少, 引起宫颈病变的发生^[8]。相关研究表明, 高浓度雌激素可以抑制宫颈癌 Hela 细胞增殖, 可能是通过抑制 HPV18 E6/E7 癌基因, 从而促进 p53 和 p21 蛋白表达, 上调细胞周期蛋白 (CDK2、Rb) 的水平, 将细胞阻滞在 G0/G1 期, 进而影响细胞周期进程实现的^[9]。因此, HRT 实际上能够有效地改善宫颈癌术后患者因激素缺乏而产生的症状, 且在多数情况下不会对癌症的进展造成不良影响。但在针对宫颈癌患者进行治疗时, 应根据患者的具体病理类型及个体差异, 慎重考虑是否采用 HRT。

(二) 宫颈癌术后激素替代疗法 (HRT) 的潜在复发风险

在选择激素替代疗法作为宫颈癌患者的围绝经期综合症治疗, 患者和医生都要特别关注可能会增加的癌症复发风险。虽然 HRT 在缓解围绝经期症状和提升患者的生活质量上效果较好, 但是可能还有一些潜在的危险因素, 临床决策就会变得有挑战性。相关研究表明, 在多数情况下, 在妇科癌症幸存者中使用激素替代疗法似乎几乎没有复发^[10]。在降低风险输卵管-卵巢切除术 (RRSO) 后短期使用 HRT 似乎也是安全的。对单独使用雌激素比联合使用雌激素更有利。然而, 所有仍有子宫的妇女都需要使用孕酮/孕激素来防止子宫内膜增厚。但

是激素替代疗法的理想剂量和使用时间尚不清楚, 有待于未来的研究。HRT 的使用应该是由患者和医生共同决定的, 而且要考虑到安全性和有效性^[11]。另有相关研究显示, 宫颈癌经治疗后使用 HRT 不会明显增加患者的发病率, 反而能够使其无瘤生存时间延长。HRT 对宫颈腺癌和鳞癌的影响, 结果提示 HRT 不增加宫颈鳞癌的风险, 而可能会增加宫颈腺癌的发生风险^[12]。此外, HRT 的使用时间和剂量也是影响复发风险的重要因素。在制定治疗计划时, 临床医生应考虑使用最短时间和最低有效剂量, 以实现治疗效果的同时降低复发风险。因此, 在实际临床应用中, 医生应全面评估患者的个体风险因素, 包括癌症类型、家族史、基因背景等, 并与患者进行充分沟通, 确保其在充分知情的基础上参与治疗决策, 以实现个体化治疗。

三、激素替代疗法 (HRT) 对宫颈癌患者术后的影响

(一) 激素替代疗法 (HRT) 对宫颈癌术后患者激素的影响

在宫颈癌手术后, 激素替代疗法 (HRT) 对患者的激素水平调节作用是很明显的, 特别是对那些因为切除了卵巢或者手术后卵巢血液供应不足, 导致卵巢功能下降的患者群体。由于手术治疗的实施, 很多宫颈癌患者会面临围绝经期综合症的问题, 比如潮热、骨密度减少还有性激素水平下降, HRT 就成了一种可以缓解这些症状的有效手段。总的来说, 激素替代疗法在恢复宫颈癌术后患者的激素水平方面效果明显。相关的研究显示, 使用 HRT 治疗的患者中, 雌激素水平明显提升, 同时促卵泡激素 (FSH) 和黄体生成素 (LH) 的水平降低, 这就说明 HRT 可以有效地调整患者的内分泌平衡, 减少低雌激素带来的各类症状^[13]。此外, HRT 在改善患者生活质量方面也有不错的效果, 尤其是在减轻低雌激素引起的围绝经期症状方面表现得很好^[14]。尽管 HRT 在调整激素水平和提高生活质量上取得了好的成果, 但还是有一些研究对它是不会影响宫颈癌复发的情况表示担心。有些研究指出 HRT 和宫颈癌复发之间似乎没有直接的关联, 可是考虑到癌症类型以及临床分期的不同, HRT 的效果可能会有区别。特别是在一些低级别的宫颈癌患者当中, HRT 的使用可能不会对预后产生不好的影响^[15]。因此, HRT 对于宫颈癌术后患者的激素水平调节是显著的效果, 可能有助于提高患者的生活质量。尽管对于癌症复发的影响还需要更多研究来证实, 但是在实施 HRT

的时候,综合考虑患者的癌症类型和临床分期是非常重要的。

(二) 激素替代疗法 (HRT) 对宫颈癌术后患者肿瘤标志物的影响

宫颈癌患者经过手术治疗后,使用HRT是否会对肿瘤标志物产生影响受到大家的广泛关注。宫颈癌检查中常用的肿瘤标志物有SCCA、MMPS、VEGF等,其中SCC-Ag是监测宫颈鳞状细胞癌患者放化疗后必要的肿瘤标志物,在诊断和监测治疗效果中有一定预测意义^[16]。因此肿瘤标志物的检测和监测对于评估患者的病情和治疗效果至关重要。丁红岩等研究发现^[13],在宫颈癌手术后的患者中,在接受HRT治疗与不接受HRT的患者其肿瘤标志物(如SCC-Ag、VEGF-C、MMP-2、MMP-9)水平没有显著差异,这就说明了HRT并未促进肿瘤标志物升高,在短期内未增加复发或转移风险。另一项的研究也表明了,宫颈鳞癌术后患者,在接受HRT前后的VEGF-C、SCC-Ag、MMP-2及MMP-9水平同常规组对比,差异均无统计学意义^[17]。这就说明了使用HRT对宫颈鳞癌术后患者的肿瘤标志物水平影响较小,因此不会促进患者肿瘤复发或转移。以及张娜等人的研究发现^[18],性激素补充在短期内并不会影响SCC-Ag、MMP-9水平明显改变。说明HRT可用于宫颈鳞癌术后治疗,对宫颈鳞癌术后复发、转移并不会产生明显促进作用。总之,HRT对肿瘤标志物水平高低影响不大,因此,该治疗方法也不会促进宫颈鳞癌的复发或转移,临床应用效果较好,建议推广使用。但是大多数研究未发现HRT对肿瘤标志物的长期影响,未来可能需要进一步探讨HRT在不同临床背景下对肿瘤标志物的潜在影响。

总结

本文对激素替代疗法(HRT)在宫颈癌手术后患者所产生的多方面影响进行了总结和分析。有关研究显示,HRT在缓解宫颈癌患者术后的围绝经期症状、提高生活质量以及恢复正常激素水平上有显著的效果。虽然HRT在改善术后围绝经期患者所产生的生理和心理的症状表现较好,但其对肿瘤复发的潜在影响仍需通过更多的研究来明确。一些研究指出,HRT对肿瘤有关指标的影响较小,也不会明显增加宫颈癌的复发风险,但个人差异也是考虑的重要因素,每位患者病情类型及特定的治疗方案都需要在实施HRT过程中慎重评估。因此,在临床

实践中,医生在采用HRT时应全面评估患者的具体情况,并依据个体差异制定针对性的治疗方案。总体而言,HRT在宫颈癌术后围绝经期综合征治疗中的应用带来了临床益处,提高了患者的生活质量。然而,未来研究还需进一步明确HRT的长期安全性,特别是它对不同类型癌症及复发风险的具体影响。

参考文献

- [1]党少农,颜虹,王红丽.出生缺陷的流行态势和影响因素及人群研究的若干问题[J].西安交通大学学报(医学版),2017,38(03):317-325.
- [2]王艳.保留卵巢功能的宫颈癌根治术对患者预后及生活质量的影响[D].山东大学,2018.
- [3]李涛,阎雨萌,崔保.改良卵巢移位术与双侧卵巢切除术对宫颈癌患者性激素和并发症的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2022,29(09):
- [4]FAUBION S S, KUHLE C L, SHUSTER L T, et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management [J]. *Climacteric*, 2015, 18(4): 483-91.
- [5]VILLA P, BOUNOUS V E, AMAR I D, et al. Hormone Replacement Therapy in Post-Menopause Hormone-Dependent Gynecological Cancer Patients: A Narrative Review [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(5).
- [6]陈礼梅,林晓洁,徐嘉辉,等.激素替代疗法对改善宫颈鳞状细胞癌术后患者围绝经期综合征的临床观察研究[J].*肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(06): 502-508.
- [7]LIU Y, TIAN L B, YANG H Y, et al. Effects of estradiol and progesterone on the growth of HeLa cervical cancer cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17): 3959-65.
- [8]HERNÁNDEZ-SILVA C D, VILLEGAS-PINEDA J C, PEREIRA-SUÁREZ A L. Expression and Role of the G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPR30/GPER) in the Development and Immune Response in Female Reproductive Cancers [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 544.
- [9]刘萌.雌激素对宫颈癌细胞生物学行为的影响及在宫颈病变发生中的作用[D].山东大学,2023. DOI:10.27272/d.cnki.gshdu.2023.005330.[10]BILIATIS I, THOMAKOS N, RODOLAKIS A, et al. Safety of hormone replacement therapy in gynaecological cancer survivors [J]. *J*

Obstet Gynaecol, 2012, 32(4): 321-5.

[11] VERMEULEN R F M, KORSE C M, KENTER G G, et al. Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines [J]. Climacteric, 2019, 22(4): 352-60.

[12] 王丽, 张伶俐. 激素补充治疗的安全性研究进展 [J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32 (04): 262-265.

[13] 丁红岩, 徐洪阁, 高金瑜, 等. 激素替代治疗对宫颈鳞状细胞癌患者术后性激素及肿瘤标志物的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22 (23): 2858-2861. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160929.019.

[14] VARGIU V, AMAR I D, ROSATI A, et al. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature [J]. Climacteric, 2021, 24(2): 120-7.

[15] RICHARDSON A, WATSON L, PERSIC M, et al. Safety of hormone replacement therapy in women with a history of cervical adenocarcinoma [J]. Post Reprod Health, 2021, 27(3): 167-73.

[16] 王攀, 晋其云, 王东红, 等. 血清鳞状细胞癌抗原和组织蛋白酶-D检测在宫颈鳞癌诊治中的应用价值 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36 (11): 2680-2682.

[17] 付岳亚. 激素替代治疗在宫颈鳞状细胞癌患者术后治疗中对其性激素及肿瘤标志物的影响 [J]. 黑龙江中医药, 2020, 49 (06): 85-86.

[18] 张娜, 王书华, 王凯红. 激素替代疗法改善宫颈鳞癌术后患者更年期综合征的有效性和安全性及其血清SCC-Ag、MMP-9的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22 (12): 1309-1312.