

## 绝经激素治疗增加乳腺癌患病风险：*Lancet* 最新文献解读

徐颖, 王喆, 徐雅莉, 林燕, 王常珺, 孙强

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院乳腺外科, 北京 100730

通信作者: 孙强 电话: 010-69152700, E-mail: sunqiang@163.com

**【摘要】** 绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 是否会增加乳腺癌的发病风险一直存在争议。2019年9月, *Lancet* 发表了一篇荟萃分析, 汇集了世界范围内关于 MHT 与乳腺癌发病风险的证据。此研究结果表明, 除阴道应用雌激素外, 所有方式应用 MHT 均增加乳腺癌发病风险, 且该风险随 MHT 应用时间的延长逐渐升高。其中雌激素、孕激素联合治疗风险更高, 停药后额外风险可持续 10 年以上。小剂量应用 MHT 或选择天然孕激素等并不能回避乳腺癌发病风险的增加。本文对该荟萃分析进行解读, 强调应用 MHT 需考虑乳腺癌风险, 全面评估患者风险与获益。

**【关键词】** 绝经激素治疗; 乳腺癌; 风险

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)05-0621-05

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.05.020

### Menopausal Hormone Therapy Increases the Risk of Breast Cancer: Interpretation on an Article Published in *the Lancet* Sep. 2019

XU Ying, WANG Zhe, XU Ya-li, LIN Yan, WANG Chang-jun, SUN Qiang

Department of Breast Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Pecking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: SUN Qiang Tel: 86-10-69152700, E-mail: sunqiang@163.com

**【Abstract】** Whether menopausal hormone therapy (MHT) increases the risk of breast cancer has been controversial. In September 2019, the famous medical journal, *the Lancet*, published a meta-analysis that has gathered the worldwide evidence of MHT and incidence of breast cancer, showing that in addition to vaginal estrogen, all type of MHTs increased the risk of breast cancer, and the risk increased steadily with the duration of MHT use. The risk was greater for oestrogen-progestagen therapy; the excess risk persisted after the drug was stopped for more than 10 years. Low doses of MHT or natural progesterone do not prevent the risk of breast cancer. This article interprets the meta-analysis and emphasizes that MHT should be taken into account of increasing the risk of breast cancer, and the risks and benefits should be fully evaluated.

**【Key words】** menopausal hormone therapy; breast cancer; risk

*Med J PUMCH*, 2020,11(5):621-625

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 约占女性恶性肿瘤的 25%。全球每年约有 170 万女性被诊断为乳腺癌, 约 52 万余人因乳腺癌死亡<sup>[1]</sup>。几十年来的流行病学研究已明确一些生活方式及环境因素是乳腺

癌发病的危险因素, 包括: 初潮早、绝经晚、应用激素、高体质量指数 (body mass index, BMI) 和饮酒, 每种因素均可不同程度增加乳腺癌发病风险<sup>[2]</sup>。

早在 2002 年, 妇女健康倡议组织 (Women's Health

Initiative, WHI) 进行的临床随机对照试验在绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 应用者中发现乳腺癌发病风险增加, 进而导致全球范围内 MHT 应用显著减少<sup>[3]</sup>。在该研究中, MHT 组乳腺癌发病率高于非 MHT 组。其他研究, 如百万妇女研究、Nurse 研究、E3N-EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) 研究等, 也得出了类似结论<sup>[3-4]</sup>。近期研究表明, 单雌激素治疗 (estrogen therapy, ET)、雌激素联合孕酮治疗 (estrogen progestogen therapy, EPT) 和替勃龙治疗对乳腺癌发病风险增加的影响不尽相同<sup>[5-7]</sup>。不同种类药物的 MHT 及 MHT 应用时间对乳腺癌患病风险增加的影响尚不明确<sup>[8-18]</sup>。2019 年 9 月 *Lancet* 发表了一篇题为 “Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence” 的荟萃分析<sup>[19]</sup>, 针对 MHT 是否增加乳腺癌发病风险展开讨论。该荟萃分析共纳入 58 项研究, 其中前瞻性研究 24 项, 回顾性研究 34 项; 共纳入 143 887 例乳腺癌患者, 424 972 名健康对照者, 时间跨度为 1992 年 1 月 1 日至 2018 年 1 月 1 日。为了减少偏倚, 分别统计分析了前瞻性及回顾性研究的结果。前瞻性研究共包括 10 867 例乳腺癌患者及 382 347 名健康对照者, 其中乳腺癌患者诊断乳腺癌时的平均年龄为 65 岁, 51% 的乳腺癌患者有 MHT 应用史。该荟萃分析认为, 有 MHT 应用史的人群乳腺癌发病风险显著增加。从 1970 年开始由于应用 MHT 而增加的乳腺癌患者达 1 264 000 例。在前瞻性研究中, 与从未应用 MHT 的人群比较, 有 MHT 应用史者乳腺癌患病的相对风险 (relative risk, RR) 为 1.29 (95% CI: 1.27~1.30), 其中欧洲研究中为 1.29 (95% CI: 1.27~1.31), 北美研究中为 1.24 (95% CI: 1.20~1.30)。在回顾性研究中, 该 RR 为 1.15 (95% CI: 1.12~1.19)。这一研究结果与既往发表的荟萃分析保持一致<sup>[20-21]</sup>。2016 年 *JAMA Oncol* 上发表的 BPC3 (Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium) 乳腺癌风险模型研究中, 乳腺癌与前列腺癌群组联盟对包括 8 项大型前瞻性队列的 17 171 例癌症患者及 19 862 名健康对照者, 根据风险因子及核苷酸多态性建立乳腺癌风险模型, 结果显示乳腺癌患者中由于 MHT 所致的发病率占总发病率的 6.64%<sup>[22]</sup>。因此, MHT 的应用可增加乳腺癌发病风险已经明确。本文将从不同类型 MHT、不同年龄段应用 MHT、MHT 应用时间及应用剂量/频率对乳腺癌发病风险的影响进行阐述。

## 1 不同类型绝经激素治疗与乳腺癌发病风险

除阴道应用雌激素外, 各种方式应用 MHT 均增加乳腺癌发病风险。但不同类型的 MHT 所致的风险不同, ET 是最早应用的 MHT 疗法。在经典的 WHI 研究中<sup>[3-4,10,16]</sup>, 纳入 ET 人群 10 739 名, 随访 9 年风险比 (hazard ratio, HR) 为 0.82 (95% CI: 0.65~1.04), 10.7 年 HR 为 0.75 (95% CI: 0.51~1.09), 13 年 HR 为 0.79 (95% CI: 0.67~0.97)。此数据似乎表明 ET 所致的乳腺癌发病风险并未增加。一些妇产科专家也据此认为 ET 并不增加乳腺癌的风险<sup>[23]</sup>。但值得注意的是, 该研究正是由于增加了乳腺癌发病风险而被中途停止。若该研究按照既定设计进行下去, 是否仍可得出相同结论? 答案恐怕是否定的, 因为之后的多项研究如 Saxena 等<sup>[24]</sup> (HR = 1.21, 95% CI: 1.07~1.36)、Simin 等<sup>[25]</sup> (HR = 1.14, 95% CI: 1.08~1.22)、百万妇女研究<sup>[14,26]</sup> (RR = 1.38, 95% CI: 1.32~1.44)、Nurse 研究<sup>[6]</sup> (RR = 1.95, 95% CI: 1.15~3.32) 结果均显示 ET 增加了乳腺癌发病风险。既往包含 35 项研究共 300 多万人群的荟萃分析<sup>[21]</sup>显示, 应用 ET 者患乳腺癌的 RR 为 1.04 (95% CI: 1.05~1.22)。Lancet 荟萃分析中的前瞻性研究分析显示<sup>[19]</sup>, ET 所致乳腺癌发病的 RR 为 1.37 (95% CI: 1.33~1.41); 回顾性研究分析中, 该数据为 1.09 (95% CI: 1.04~1.15)。ET 治疗时, 不同类别的雌激素对乳腺癌患病风险的增加有所不同, 应用雌二醇或马雌激素 <5 年、5~14 年或 ≥15 年均增加乳癌的发病风险, 其他类别的雌激素因为应用者所致乳腺癌例数较少 (5~50 例), 并未显示乳腺癌患病风险增加, 但并不能说明这些雌激素的应用是安全的。

EPT 对乳腺癌发病风险的影响最大。既往的经典 WHI 研究<sup>[3-4,10,16]</sup>共纳入 EPT 者 16 608 名, 随访 5.6 年时已显示其可导致乳腺癌发病风险增加 (HR = 1.26, 95% CI: 1.10~1.59), 虽然该研究被迫中止, 但干预结束后乳腺癌发病风险仍持续增加, 随访 13 年时 HR 为 1.28 (95% CI: 1.11~1.48)。在 Saxena 等<sup>[24]</sup>、Simin 等<sup>[25]</sup>、百万妇女研究<sup>[14,26]</sup> 以及 Nurse 研究<sup>[6]</sup> 中均显示 EPT 增加乳腺癌发病风险, HR 为 1.04~3.02。在对 35 项研究的荟萃分析<sup>[21]</sup> 中, 此 RR 为 1.72 (95% CI: 1.55~1.92)。Lancet 荟萃分析的前瞻性研究分析中<sup>[19]</sup>, 应用 EPT 的人群显示出更高

的乳腺癌发病风险 ( $RR = 2.01$ , 95% CI: 1.95 ~ 2.06); 在回顾性研究分析中也得到了类似结果 ( $RR = 1.53$ , 95% CI: 1.45 ~ 1.62)。从具体应用的孕激素类别来看, 应用左炔孕酮、醋酸诺酮、醋酸甲羟孕酮(安宫黄体酮)时间 < 5 年、5 ~ 14 年、 $\geq 15$  年及应用地屈孕酮、植物孕激素及普罗美孕酮时间 > 5 年均增加乳腺癌发病风险, 应用时间 < 5 年未发现乳腺癌风险的增加, 可能是与此类患者较少(65 例、11 例、12 例)有关。法国 E3N-EPIC 研究对 98 997 名女性随访 5.8 年, 雌激素+微粒化孕激素组或雌激素+地屈孕酮组均未发现乳腺癌发生风险的增加, 但在中位随访 11.2 年时, 两组均观察到乳腺癌风险的增加<sup>[7]</sup>。上述结果并非像妇产科医生经常提到的, 乳腺癌风险的增加是由于应用了不合适的孕激素。此数据表明, 乳腺癌发病风险的增加并未因孕激素药物的更新或选择了合适的孕激素而消失<sup>[23]</sup>。

值得注意的是, LIFT (Investigators in the Long-Term Intervention with Tibolone) 研究<sup>[17]</sup>显示, 替勃龙能降低绝经后女性乳腺癌的发病风险 ( $HR = 0.32$ , 95% CI: 0.13 ~ 0.80)。该成果于 2008 年在 *N Eng J Med* 发表后, 替勃龙成为 MHT 的热门药物。但事实是 LIFT 研究由于替勃龙引起的卒中风险增加而被迫中止, 而在其他研究, 如 Nurse 研究<sup>[6]</sup> ( $HR = 4.27$ , 95% CI: 1.74 ~ 10.51)、百万妇女研究<sup>[14]</sup> ( $HR = 1.38$ , 95% CI: 1.25 ~ 1.52) 中, 替勃龙的应用均增加了乳腺癌风险。*Lancet* 荟萃分析亦得出类似结论, 即替勃龙的应用会导致乳腺癌的发病风险增加 ( $HR = 1.57$ , 95% CI: 1.43 ~ 1.72)。

## 2 不同年龄段女性应用绝经激素治疗与乳腺癌发病风险

不同年龄段的女性应用 MHT 均会增加乳腺癌发病风险。在西方国家, 65 ~ 69 岁女性乳腺癌的 5 年发病风险最高 (2.09%)。而中国女性的乳腺癌发病高峰为 45 ~ 55 岁, 与绝经高峰年龄一致<sup>[27]</sup>。参加研究的女性大多在围绝经期开始应用 MHT。WHI 研究中的女性在绝经期 5 年内开始应用 MHT, 提示乳腺癌发病风险增加<sup>[3-4]</sup>。*Lancet* 荟萃分析<sup>[19]</sup>显示, 年龄在 50 ~ 69 岁应用 EPT 的女性中, 每 60 名应用 5 年或每 30 名应用 10 年各会有 1 例 MHT 导致的乳腺癌患者出现。在应用 5 年 MHT 人群中, 50 ~ 54 岁女性患乳腺癌的风险最高 ( $RR = 1.60$ ,

95% CI: 1.55 ~ 1.78)。应用 10 年 MHT 的人群中, 55 ~ 59 岁女性患乳腺癌的风险最高 ( $RR = 1.96$ , 95% CI: 1.87 ~ 2.05)。应用 MHT 15 年以上人群中, 45 ~ 49 岁女性患乳腺癌的风险最高 ( $RR = 2.82$ , 95% CI: 2.49 ~ 3.20)。在绝经 5 年内开始应用 EPT 进行 MHT 治疗 15 年以上的女性乳腺癌发病风险最高 ( $RR = 2.42$ , 95% CI: 2.18 ~ 2.69)。

## 3 绝经激素治疗应用时间与乳腺癌风险

MHT 对乳腺癌发病风险的影响与其应用时间相关。英国的一项前瞻性队列研究结果<sup>[9]</sup>提示, MHT 所致的乳腺癌发病风险随激素应用年限的增加而升高,  $HR$  为 1.50 ~ 2.49。*Lancet* 荟萃分析前瞻性研究中 MHT 应用的中位时间从 5 至 19 年不等<sup>[19]</sup>。结果显示, 应用时间在 1 年以内的 MHT 几乎不增加乳腺癌发病风险, 应用 ET 或 EPT 1 ~ 4 年分别增加乳腺癌风险 17%、60%, 应用 5 ~ 14 年分别增加 33%、108%, 提示乳腺癌发病风险随应用 MHT 时间的延长而增高, 应用 MHT 越久, 乳腺癌发病风险越高。正在进行的 MHT 及既往应用 MHT 均会增加乳腺癌风险, 停药后该影响还可持续多年, 如停药 5 年后仅应用 ET 的人群较未应用者患乳腺癌的  $RR$  为 1.33 (95% CI: 1.28 ~ 1.37), 而应用 EPT 的  $RR$  为 2.08 (95% CI: 2.02 ~ 2.15)。停药 10 年以上仍可观察到乳腺癌发病风险较未应用 MHT 的女性增高。在既往 WHI 研究中, 也得到了相近的结果, 即停止 MHT 超过 5 年的女性患乳腺癌风险仍增加<sup>[10,16]</sup>。

## 4 激素应用剂量及频率与乳腺癌风险

*Lancet* 荟萃分析中的前瞻性研究显示<sup>[19]</sup>, 应用不同剂量的雌激素进行 MHT 均能导致乳腺癌发病风险增加, 且风险大致相同。即使口服小剂量雌激素, 乳腺癌发病风险仍增加。连续应用孕激素与乳腺癌发病风险显著增加有关 ( $RR$  为 2.24 ~ 2.43), 间歇性应用孕激素亦导致乳腺癌发病风险增加, 但增加的风险相对较低 ( $RR$  为 1.69 ~ 2.12)。

与 MHT 作用不同, 预防性应用抗雌激素治疗可降低激素依赖性乳腺癌的发生风险。在绝经后女性中, 预防性应用芳香化酶抑制剂 3 ~ 5 年, 其乳腺癌发病风险降低 ( $RR = 0.36$ , 95% CI: 0.22 ~ 0.61); 预防性应用他莫昔芬 5 年, 乳腺癌发病风险亦降低 ( $RR = 0.56$ , 95% CI: 0.39 ~ 0.80)。

## 5 绝经激素治疗与乳腺癌预后

*Lancet* 荟萃分析并未对 MHT 所致乳腺癌的预后进行探讨, 但研究表明 MHT 不仅增加雌激素受体阳性乳腺癌发病风险 ( $RR = 2.44$ , 95% CI: 2.35 ~ 2.54), 亦增加雌激素受体阴性乳腺癌的发病风险 ( $RR = 1.42$ , 95% CI: 1.30 ~ 1.55)。WHI 研究<sup>[10]</sup>对应用 MHT 的人群随访 11.3 年时, 发现 EPT 治疗增加了乳腺癌发生率、病死率和全因死亡率。该研究的另一篇分析<sup>[28]</sup>结果显示, 应用 EPT 所致乳腺癌的淋巴结转移阳性率明显高于对照人群, 全因死亡率亦显著高于对照人群 ( $HR = 1.96$ , 95% CI: 1.00 ~ 4.04,  $P = 0.049$ )。

## 6 小结

MHT 可改善严重绝经相关症状、泌尿生殖道萎缩及骨质疏松, 是提高围绝经期妇女生活质量的一种重要方式, 但 MHT 会增加乳腺癌的发病风险。除阴道应用雌激素外, 任何方式、任何剂量, 正在应用或既往应用 MHT 的女性乳腺癌发病风险均增加, 且该风险随 MHT 应用时间的延长而增加。临床在选择是否应用 MHT 时, 需有明确的应用指征, 并除外禁忌证, 同时向患者阐述相关风险。与乳腺相关的禁忌证包括已知或怀疑患有乳腺癌, 有高催乳素血症、乳腺良性疾病、乳腺癌家族史者需慎用。若应用 MHT, 应注意加强监测, 密切随诊观察。只有规范、谨慎应用 MHT 才能平衡风险与获益, 为广大女性带来福音。

## 参 考 文 献

[1] Lindsey A, Freddie Bray T, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65: 87-108.

[2] Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010 [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105: S77-S81.

[3] 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: 321-333.

[4] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of

estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial [J]. *JAMA*, 2003, 289: 3243-3253.

- [5] Beral V, Reeves G, Bull D, et al. Breast Cancer Risk in Relation to the Interval Between Menopause and Starting Hormone Therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103: 296-305.
- [6] Stahlberg C, Pedersen AT, Andersen ZJ, et al. Breast cancer with different prognostic characteristics developing in Danish women using hormone replacement therapy [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91: 644-650.
- [7] 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: 448-454.
- [8] Roman M, Sakshaug S, Graff-Iversen S, et al. Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer in Norway [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138: 584-593.
- [9] Jones ME, Schoemaker MJ, Wright L, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk? [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115: 607-615.
- [10] Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1: 296-305.
- [11] Thorbjarnardottir T, Olafsdottir EJ, Valdimarsdottir UA, et al. hormone replacement therapy and breast cancer risk: A cohort study of 16 928 women 48 years and older [J]. *Acta Oncol*, 2014, 53: 752-758.
- [12] Fournier A, Mesrine S, Dossus L, et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Research and Treatment* [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145: 535-543.
- [13] Pizot C, Boniol M, Mullie P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52: 138-154.
- [14] Reeves GK, Beral V, Green J, et al. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7: 910-918.
- [15] Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials [J]. *Hum Reprod Update*, 2005, 11: 561-573.
- [16] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. The

- Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials: Update and Overview of Health Outcomes During the Intervention and Post-Stopping Phases [J]. *JAMA*, 2013, 301: 1353-1368.
- [17] Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women [J]. *N Engl J Med*, 2008, 14, 359: 697-708.
- [18] Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Breast Cancer and Menopausal Hormone Therapy by Race/Ethnicity and Body Mass Index [J]. *J Nat Cancer Inst*, 2016; 108.
- [19] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence [J]. *Lancet*, 2019, 394: 1159-1168.
- [20] Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, et al. Body Mass Index and Breast Cancer Risk According to Postmenopausal Estrogen- Progestin Use and Hormone Receptor Status [J]. *Epidemiol Rev*, 2014, 36: 114-136.
- [21] Wang K, Li F, Chen L, et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 81109-81124.
- [22] Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, et al. Breast Cancer Risk From Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors Among White Women in the United States [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2: 1295-1302.
- [23] 徐颖, 林燕, 王常珺, 等. 共识与争议: 绝经激素治疗与乳腺癌发病风险 [J]. *协和医学杂志*, 2018, 9: 332-335.
- [23] Xu Y, Lin Y, Wang CJ, et al. Consensus and Controversy: Menopausal Hormone Therapy and the Risk of Breast Carcinoma [J]. *Med J PUMCH*, 2018, 9: 332-335.
- [24] Saxena T, Lee E, Henderson KD, et al. Menopausal hormone therapy and subsequent risk of specific invasive breast cancer subtypes in the California Teachers Study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19: 2366-2378.
- [25] Simin J, Tamimi R, Lagergren J, et al. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 84: 60-68.
- [26] Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study [J]. *Lancet*, 2003, 362: 419-427.
- [27] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China [J]. *Lancet Oncol* 2014, 15: e279-e289.
- [28] LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2011, 305: 1305-1314.

(收稿日期: 2019-11-18)