

委员会意见

Number 659 • March 2016

雌激素依赖性乳腺癌病史女性阴道雌激素的应用

摘要:

癌症治疗应该针对女性特殊的生存问题，包括处于癌症治疗过程的或者自然绝经患者的低雌激素相关副反应。全身和阴道用雌激素在大众群体中被广泛应用于改善血管收缩症状、性交困难和降低尿道感染机率。然而，由于某些癌症对雌激素较敏感比如乳腺癌，因此，我们对患有乳腺癌或者有乳腺癌病史的患者在局部使用激素的安全性表示担忧。对于正在接受或者曾经接受过乳腺癌治疗的女性，在管理泌尿生殖道症状或萎缩性泌尿症状时，我们应该首选非激素的治疗方法。在激素依赖型乳腺癌患者中，当出现泌尿生殖症状时，对于那些非激素疗法无效的患者，就应当使用阴道用激素治疗。使用阴道用激素的决定应当与妇科肿瘤医师共同协商作出。另外，在此之前患者应该被告知应用低剂量阴道雌激素的获益和风险，做到知情同意。目前还没有数据显示应用阴道雌激素缓解乳腺癌或有乳腺癌史的患者的泌尿生殖道症状，会增加癌症复发的风险。

建议与结论:

美国妇产科协会作了如下建议和结论:

- 处于乳腺癌治疗或者治疗后的患者，若伴有泌尿生殖道症状或者萎缩相关的尿道症状，非激素治疗的方法应是首选的。
- 对于有雌激素依赖的乳腺癌病史且伴有泌尿生殖道的症状的患者，在非激素治疗无效的时候，阴道雌激素的应用是可取的。
- 在决定给雌激素依赖的乳腺癌病史且伴有泌尿生殖道症状的患者应用阴道雌激素的时候，应该同妇科肿瘤医生一起做出评估。另外，在此之前患者应该被告知应用低剂量阴道雌激素的获益和潜在风险，并做到知情同意。
- 目前还没有数据显示在正在接受治疗乳腺癌或有乳腺癌病史的患者中，出现泌尿生殖道症状时应用阴道雌激素会增加癌症复发的风险。

背景:

肿瘤医务工作者逐渐认识到癌症治疗应该针对女性特殊的生存问题，包括处于癌症治疗过程或者自然绝经患者的低雌激素相关副反应。妇产科医师或者其他相关的医护人员常常面临这样的问题：由于癌症的治疗或者自然绝经，女性癌症患者的泌尿生殖道症状增多。全身和阴道应用雌激素广泛用于改善患者血管收缩、性交困难的症状及降低患者尿道感染率。然而，某些癌症是对雌激素敏感的，比如乳腺癌，因此我们对患有乳腺癌或者有乳腺癌病史的患者在局部使用激素的安全性表示担忧。^[1,2]这篇文章着重讨论低剂量的阴道雌激素在雌激素依赖乳腺癌患者中应用。

对处于乳腺癌治疗期间或乳腺癌治疗之后的患者，当出现泌尿生殖道的症状或萎缩相关泌尿症状时，非激素疗法是首选，包括：增湿剂、润滑剂、局部麻醉剂^[3,4]。然而，这些方法对改善部分患者的症状及生

活质量是有限的和暂时的^[5,6]。阴道雌激素的局部应用可以有效缓解围绝经期的症状和绝经期患者的泌尿生殖道症状^[3]。一般来说,比起全身的应用雌激素制剂,对于缓解血管收缩的症状,阴道雌激素的给药量更小。因此,这给我们提供了另外的方法来处理患者的泌尿生殖道的症状。

低剂量阴道雌激素的处方品种与血清激素水平

在美国已经有三种商业化的阴道雌激素制剂,1)乳剂,2)阴道环,3)片剂(表1)。(虽然还有其他形式的阴道雌激素,但是他们的剂量和药效的不稳定,且缺乏有效性和安全性的数据^[7]。)阴道雌激素在阴道局部组织给予低剂量的雌激素,使其全身吸收最小。阴道乳剂有两种,包括一个17-β-雌二醇和一个结合雌激素乳剂。在美国,目前只有一种阴道雌激素片剂,其中含有10μg雌二醇半水合物。虽然市场上两种阴道雌激素环,但仅有一个是17-β-雌二醇(常常称为雌二醇)硅胶环可在阴道组织释放低剂量的雌激素,另外一个为雌二醇的醋酸盐环,是一种全身剂量的雌激素,因此,它不在我们的讨论范围之内。

研究显示应用低剂量的阴道雌激素不会导致持续的血清雌激素超出绝经期的正常范围;在可选药物制剂中,阴道雌激素环和片剂全身吸收最小^[8-15]。当雌激素乳剂给予合适的剂量时,也能释放低剂量的雌激素。因为在构成上具有异质性,数据显示:马结合雌激素乳剂比雌二醇乳剂的吸收更具有不确定性。另外,给予同一剂量的雌激素,比起片剂和阴道环,乳剂的吸收变化范围更大。因此,乳剂的血清雌二醇的变化范围也比片剂和阴道环也更大。

表1 低剂量阴道雌激素的处方品种和管理计划

剂型	有效成分	FDA 批准的剂量*
阴道乳剂	17-β-雌二醇	常规剂量 2-4g/d (标记在涂药器上), 连续给药 1-2 周, 然后相似的时间内逐渐减为半量。在阴道粘膜恢复后, 维持剂量应为每周 1g, 分 1-3 次给药。**
阴道乳剂	马结合雌激素	阴道内给药每天 0.5g, 21 天循环给药后停药 7 天, 用于治疗由于绝经引起的中重度性交苦难、外阴和阴道萎缩症状。每周两次 0.5g 阴道内给药(比如周一、周四), 可用于绝经引起的中重度性交苦难、外阴和阴道萎缩症状。***
阴道环	17-β-雌二醇	2mg 含药阴道环, 每天释放 7.5μg, 持续 90 天。
阴道片剂	雌二醇半水合物	10μg/d, 持续两周; 之后 10μg/d, 一周两次。

缩写: FDA—美国食品药品监督管理局

*经 FDA 认可的马结合雌激素和雌二醇乳剂批准的剂量比当前临床应用的剂量更大, 且已证明是有效的。

**在临床实践中, 以下方案也会用到: 1g/n, 持续两周, 然后 1g 每周两次或者 0.5g 每周两次。

***在临床实践中, 以下方案也会用到: 0.5g 每周两次。

阴道雌激素在乳腺癌患者或有乳腺癌病史的患者中的应用

目前还没有数据显示处于治疗期的乳腺癌患者或者有乳腺癌史的患者应用阴道雌激素缓解泌尿生殖道症状增加癌症复发的风险^[16]。一个嵌套的个案对照分析了一项队列研究显示: 比起应用阴道雌激素的乳腺癌患者, 过去应用或者不应用阴道雌激素的乳腺癌患者的癌症复发率并没有增加^[17]。另一个研究中, 在不考虑总剂量的情况之下, 应用阴道雌激素乳剂的女性癌症复发风险也没有增加^[18]。

应用芳香化酶抑制剂的乳腺癌患者, 应用阴道雌激素时存在癌症复发风险令人担忧。特别需要注意的是, 乳腺癌的复发风险与全身雌激素水平是相关的^[19]。一些学者认为即使是全身雌激素水平稍微的增加, 也会导致乳腺癌的复发风险增加, 因此在推荐这些患者应用阴道雌激素之前, 是需要更多的数据支持的。

[16,20]。典型的例子就是,芳香化酶抑制剂能够使循环中的雌二醇的水平从 20pg/ml 减少到低于 1-3pg/ml^[20,21]。还有研究表明在应用芳香化酶抑制剂的患者中应用低剂量的阴道雌激素(雌二醇环或者含 25µg 雌二醇的片剂),在用药之初会增加血清雌二醇的水平,虽然增加的雌二醇并没有持续太长时间,但是否增加癌症的复发风险却是未知的^[11]。

当伴有泌尿生殖道症状的患者在应用他莫昔芬的同时应用阴道雌激素或许是合适的^[22]。当患者应用他莫昔芬时,低水平和暂时的血浆雌激素水平升高不会增加乳腺癌的复发的风险,这是由于他莫昔芬具有雌激素受体阻断作用^[16]。因为这些效应,对于正在应用芳香化酶抑制剂且对伴有泌尿生殖道症状的患者,应用非激素治疗的方法不能缓解症状时,患者或许可以从应用短期的雌激素联合他莫昔芬的治疗方法中获益,之后继续应用芳香化酶抑制剂治疗^[20]。

结论

非激素治疗的方法是处于治疗期间的或者治疗之后的乳腺癌患者,出现泌尿生殖道或者尿道萎缩相关的症状时的首选的。对有雌激素依赖乳腺癌病史的患者,当非激素治疗的方法无法缓解其泌尿生殖道或者尿道萎缩相关症状时,阴道雌激素治疗是可选的。治疗应该基于每个患者风险/获益比和临床表现个体化。是否应用阴道雌激素治疗,或许应该同妇科肿瘤医生一起决定。另外,在此之前患者应该被告知应用低剂量阴道雌激素的收益和风险,并做到知情同意。当决定使用阴道雌激素时,应该给予最低的有效剂量,并在最短的持续时间内改善患者症状。

参考文献

1. Rippy L, Marsden J. Is HRT justified for symptom management in women at higher risk of developing breast cancer? *Climacteric* 2006;9:404–15. [PubMed] [Full Text]
2. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11–33. [PubMed]
3. Management of menopausal symptoms. Practice Bulletin No. 141. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:202–16. [PubMed] [Obstetrics & Gynecology]
4. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. Locating pain in breast cancer survivors experiencing dyspareunia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;123:1231–6. [PubMed] [Obstetrics & Gynecology]
5. Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA, van Haelst-Pisani C, Hammer AM, Rowland KM Jr, et al. Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of apolycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:969–73. [PubMed]
6. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD001500. DOI: 10.1002/14651858.CD001500.pub2. [PubMed] [Full Text]
7. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. Committee Opinion No. 532. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;120:411–5. [PubMed] [Obstetrics & Gynecology]
8. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, Gold EB, Crawford S, Weiss G, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3760–7. [PubMed] [Full Text]
9. Schmidt G, Andersson SB, Nordle O, Johansson CJ, Gunnarsson PO. Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:253–60. [PubMed]
10. Mitchell ES, Woods NF, Mariella A. Three stages of the menopausal transition from the Seattle Midlife Women's Health Study: toward a more precise definition. *Menopause* 2000;7:334–49. [PubMed]
11. Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, Kresge C, Folkerd E, Dowsett M, et al. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Pract* 2012;8:144–8. [PubMed] [Full Text]
12. Rigg LA, Hermann H, Yen SS. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med* 1978;298:195–7. [PubMed]
13. Pschera H, Hjerpe A, Carlstrom K. Influence of the maturity of the vaginal epithelium upon the absorption of vaginally administered estradiol-17 beta and progesterone in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1989;27:204–7. [PubMed]
14. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, Ropka M, Wisniewski L, Demers L, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002;9:179–87. [PubMed]
15. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet*

2003;82:187–97.[PubMed] [Full Text]

16. Ponzzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME, Maggiorotto F, Mariani L, Sismondi P. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer* 2005;41:2673–81.[PubMed]
17. Le Ray I, Dell’Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:603–9. [PubMed]
18. O’Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:754–62. [PubMed][Full Text]
19. Trinkaus M, Chin S, Wolfman W, Simmons C, Clemons M. Should urogenital atrophy in breast cancer survivors be treated with topical estrogens? *Oncologist* 2008;13:222–31.[PubMed] [Full Text]
20. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17:584–7. [PubMed] [Full Text]
21. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Panuccio E, Migliardi M, et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:404–12. [PubMed] [Full Text]
22. Management of gynecologic issues in women with breast cancer. Practice Bulletin No. 126. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:666–82. [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]

本文由重庆医科大学管少兴翻译，医脉通于梦佳审核，医脉通屈胜胜编辑排版，医脉通核发

医脉通指南翻译组出品

“医脉通指南翻译组”是由医脉通组织的，
平等协作的国际指南翻译组织。

现长期招募翻译，审核专家

欢迎点击以下链接加入我们：

<http://group.medlive.cn/topic/92419>