

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.030

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.030

他莫昔芬相关的子宫内膜病变的研究进展

毕蕾¹ 综述 周建政² 审校

(山西医科大学 1. 第二临床医学院; 2. 第二医院妇科, 太原 030000)

[摘要] 他莫昔芬是乳腺癌治疗的一线药物, 服药过程中部分女性会出现子宫内膜病变, 甚至癌变, 很多学者在作用机制及内膜组织病变方面进行了研究, 为预防他莫昔芬相关的子宫内膜病变的临床治疗提供了新的方向。

[关键词] 他莫昔芬; 子宫内膜病变; 雌激素受体

Research progress in tamoxifen-related endometrial lesions

BI Lei¹, ZHOU Jianzheng²

(1. Second College of Clinical Medicine; 2. Department of Gynaecology, Second Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract Tamoxifen is a first-line drug in the treatment of breast cancer. During the taking medicine, some women have endometrial lesions, even carcinogenesis. Many scholars have studied the mechanism of action and the pathological changes of endometrial tissue to prevent the clinical treatment of tamoxifen related endometrial lesions.

Keywords tamoxifen; endometrial lesions; estrogen receptor

他莫昔芬(tamoxifen)是一种雌激素受体调节剂, 被许多国家作为雌激素受体阳性乳腺癌的一线治疗药物^[1], 每日服用他莫昔芬20 mg, 持续服药5年, 可使对侧乳腺患癌风险降低50%, 使乳腺癌的10年生存率升高25%^[2]。随着他莫昔芬的广泛应用, 在部分长期服用他莫昔芬的乳腺癌患者中发现子宫内膜改变, 包括子宫增生、子宫息肉, 甚至子宫内膜癌变^[3]。

1 作用机制

了解他莫昔芬诱导的子宫内膜病变的作用机制对于在不影响抗癌效果的同时减少其对子宫内

膜的影响至关重要。学者们^[4]提出了很多理论, 但是目前我们依然对其知之甚少。

1.1 DNA 损伤

Kim等^[5]发现他莫昔芬在人体组织中的代谢会产生一些中间产物, 这些中间产物可对DNA造成损伤。在他莫昔芬相关的肝癌患者大体标本中检测到了高频率的p53突变, 因此推论他莫昔芬诱导子宫内膜癌可能与其代谢过程中产生的中间产物造成DNA损伤相关。Andersson等^[6]将人子宫内膜细胞在体外与他莫昔芬作用后, 检测到造成DNA损伤的中间代谢产物。Beland等^[7]对比他莫昔芬治疗的乳腺癌患者与未使用他莫昔芬的乳腺癌患

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-17

通信作者 (Corresponding author): 周建政, Email: 15835122449@qq.com

者的子宫内膜组织, 试图测定他莫昔芬-DNA加合物, 结果未能检测到。一项他莫昔芬相关的子宫内膜癌的基因组图谱的试验^[8]显示: 他莫昔芬暴露和未暴露的乳腺癌患者的子宫内膜肿瘤基因组畸变难以区分。因此DNA损伤导致子宫内膜病变尚缺乏令人信服的证据, 基因畸变作为他莫昔芬导致子宫内膜病变的重要性尚不清楚。

1.2 信号通路

他莫昔芬可激活几种促进细胞增殖的信号通路, 包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、C-myc基因、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF1)信号通路^[4]。除细胞增殖外, 他莫昔芬还通过细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和Src信号诱导聚焦黏附激酶(focal adhesion kinase, FAK)磷酸化促进子宫内膜癌细胞的细胞骨架重塑和迁移^[9]。还有研究^[10]表明EnR-UPR-mTOR信号通路在他莫昔芬相关子宫内膜癌中具有重要作用。

1.3 雌激素作用

他莫昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂, 根据靶组织的不同, 既可作为雌激素受体的拮抗剂, 又可作为其激动剂。在乳腺癌治疗中, 他莫昔芬作为雌激素受体拮抗剂起作用。与乳腺癌细胞不同, 他莫昔芬可诱导子宫内膜细胞的雌激素受体高表达, 从而促进了雌激素介导的子宫内膜细胞增殖^[11]。

2 组织病理表现

他莫昔芬作为乳腺癌内分泌治疗的一线药物, 用药时间要求长, 引发的子宫内膜病变越来越受到临床医师的重视, 但是在不同的研究中, 他莫昔芬相关的子宫内膜病变风险不尽相同。Jindal等^[12]选取了50名服用他莫昔芬的乳腺癌患者进入研究组, 其中有11名患者因子宫内膜厚度 ≥ 5 mm而行宫腔镜检查, 术后病理结果显示8名患者组织为正常内膜, 有1例为子宫内膜息肉, 1例为萎缩样子宫内膜, 还有1例表现为子宫内膜腺癌。田东立等^[13]收治了135例服用他莫昔芬的乳腺癌患者, 因异常子宫出血分别行手术治疗, 术后病理结果显示124例为良性改变, 4例为不典型增生, 6例为恶性肿瘤。子宫内膜良性改变中15.6%为正常子宫内膜, 10.4%为单纯性增生

内膜, 45.2%表现为子宫内膜息肉, 以及8.1%的肌瘤样改变。在古凤仪等^[14]的研究中, 29.41%乳腺癌他莫昔芬服用者的子宫内膜发生病变, 其中子宫内膜增生占21.57%, 子宫内膜息肉占7.84%, 未发现子宫内膜非典型增生与子宫内膜癌, 这可能与观察病例数较少及服药时间较短有关。同时古凤仪等^[14]分层比较了绝经后与绝经前的乳腺癌他莫昔芬服用者的子宫内膜, 发现绝经后妇女子宫内膜发生病理改变的风险更高。而绝经前使用他莫昔芬者与未使用者比较发生子宫内膜病变的风险没有差异, 这可能与绝经前妇女体内有足量孕激素作用于子宫内膜, 拮抗雌激素, 内膜可定期脱落, 不易引起内膜增厚有关。可见他莫昔芬相关的子宫内膜病变多为良性病变, 但是Wilder等^[2]研究发现乳腺癌他莫昔芬服用者治疗后发生的子宫内膜癌恶性程度更高, 且生存率明显低于未服用者。

3 临床监测

临床上, 服用他莫昔芬的乳腺癌患者需要定期进行妇科检查, 若出现阴道不规则流血, 需要进行宫腔镜下子宫内膜活检及病理学检查以排除子宫内膜病变。然而在妇科检查中, 部分服用他莫昔芬的无症状乳腺癌患者超声检查提示子宫内膜增厚, 建议行宫腔镜检查后得到病理结果为良性病变。这种过度的检查和治疗不仅加重了患者的负担, 而且将造成不必要的医疗资源浪费^[15]。

Gultekin等^[16]招募了106名超声检查提示子宫内膜增厚的女性志愿者, 行超声弹性成像检查及分段诊刮术, 发现子宫内膜增生和息肉组的应变比值明显高于正常内膜组。Gultekin等^[17]还进行了一项前瞻性病例对照研究, 66例服用他莫昔芬的乳腺癌患者作为研究组, 绝经前、绝经后健康女性各61例作为对照组, 结果显示: 研究组发生子宫内膜病变的概率显著高于对照组, 他莫昔芬服药时间与子宫内膜厚度、弹性成像应变比之间呈显著正相关。对比绝经前及绝经后女性的数据, 发现绝经前组的他莫昔芬服药时间、子宫内膜厚度及应变比的截断值分别为18个月, 12.55 mm, 2.46; 绝经后组为32个月, 7.75 mm, 7.70。Gultekin等^[17]的研究证明了超声弹性成像技术可以通过非侵入性地测量子宫内膜组织的弹性来区分正常子宫内膜和病理性子宫内膜, 高于正常组织的超声弹性成像应变比可作为侵入性检查的一项参考依据。

近年来, 子宫内膜取样器也被广泛应用于临床^[18], 例如陶刷、李刷及SAP-1子宫内膜取样器等, 子宫内膜取样器与诊刮相比较, 操作更加简单、患者疼痛感受更轻。鲁俐丽^[19]曾报道过一项关于子宫内膜取样器的诊断准确率的试验, 在19例无症状的绝经后女性子宫内膜癌组中总的筛查诊断准确率是94.74%, 其中7例子官内膜癌全部被筛查出, 可见子宫内膜取样器在子宫内膜病变的早期诊断中具有相对高的灵敏度和特异性。

李玲等^[20]曾比较了发生子宫内膜病变的151例患者的体重指数, 发现子宫内膜癌的患者49.4%均为肥胖, 而子宫良性病变的患者中肥胖率约为30%。刘宁^[21]总结了PubMed数据库、万方、知网数据库、中文期刊数据库等的相关文献, 证实了糖尿病是子宫内膜癌发生发展的高危因素。Taponeco等^[22]的研究发现在服用他莫昔芬的乳腺癌患者中, 绝经后女性比绝经前女性的子宫内膜病变的发生率高(32.8% vs 13.9%)。因此对于长期服用他莫昔芬的患糖尿病、肥胖的绝经后女性应加强妇科监测。

4 不良反应及策略

戴黎华等^[23]对需服用他莫昔芬的32名围绝经期乳腺癌患者进行了干预, 在乳腺癌术后、服用他莫昔芬前于宫腔内放置了左炔诺孕酮宫内缓释系统, 宫腔内局部给予高孕激素, 通过抑制子宫内膜增殖使其萎缩; 同时左炔诺孕酮可下调雌激素和孕酮受体, 间接拮抗子宫内膜增生。治疗3年后对32名患者行经阴道超声发现子宫内膜厚度为(4.8±0.8) mm[治疗前为(6.8±1.1) mm]; 宫腔镜下行子宫内膜活检, 显示子宫腔形态正常, 宫腔内无内膜息肉、黏膜下子宫肌瘤等病变, 32人中31人病理检查子宫内膜为萎缩期内膜组织, 仅1人表现为良性腺体组织。该研究结果证实左炔诺孕酮可通过减轻他莫昔芬相关的子宫内膜增生等不良反应, 起到保护子宫内膜的作用。

相关研究^[24-25]表明: 对具有高危因素的服用他莫昔芬的乳腺癌妇女, 二甲双胍可以提供代谢保护和子宫内膜保护。Davis等^[26]进行了一项随机安慰剂对照试验, 试验对象为112名服用他莫昔芬的乳腺癌绝经后期女性, 试验组给予850 mg二甲双胍治疗(每日2次, 共52周)。试验组患者的平均子宫内膜厚度治疗前为2.5 mm, 对照组平均内膜厚度为2.9 mm, 治疗后试验组为2.3 mm, 安慰

剂组为3.0 mm($P=0.05$), 证实了二甲双胍可以预防他莫昔芬相关的子宫内膜增厚。

除减弱他莫昔芬对子宫内膜的作用, 可以代替他莫昔芬的新型的选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)和新型雌激素受体拮抗剂(selective estrogen receptor down-regulators, SERDs)在不断被研发中^[27-28]。雷洛昔芬是第二代SERM^[29], 相较于他莫昔芬, 雷洛昔芬既不影响乳腺癌的治疗, 保留了在骨组织中雌激素样作用, 同时不对子宫内膜起雌激素样作用。氟维司群是一种雌激素受体拮抗剂, Lee等^[30]在多个肿瘤登记中心中抽取了4 514名患雌激素受体阳性乳腺癌的绝经后期女性, 进行Meta分析, 发现氟维司群对于激素敏感型乳腺癌的治疗有效且安全。

5 结语

他莫昔芬是第1代的雌激素受体调节剂, 会对使用者的子宫内膜造成一定影响, 需要进行定期的妇科检查。作用机制的研究对于减轻他莫昔芬对子宫内膜的影响意义重大。糖尿病、肥胖及绝经后是他莫昔芬相关子宫内膜病变的高危因素, 有阴道出血症状、超声提示高于正常组织的弹性应变比, 以及子宫内膜取样器提示癌前、恶性病变的患者, 是具有宫腔镜检查指征的高危人群。随着对SERM和SERD不断深入的研究, 及针对他莫昔芬对子宫内膜影响药物的研究将有利于他莫昔芬更长期、广泛的应用。

参考文献

1. Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 143:515-531.
2. Wilder JL, Shajahan S, Khattar NH, et al. Tamoxifen-associated malignant endometrial tumors: pathologic features and expression of hormone receptors estrogen- α , estrogen- β and progesterone; a case controlled study[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(2): 553-558.
3. LE Donne M, Alibrandi A, Ciancimino L, et al. Endometrial pathology in breast cancer patients: effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(4): 1305-1310.
4. Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of

- tamoxifen-associated endometrial cancer (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(4): 1495-1501.
5. Kim SY, Suzuki N, Laxmi YR, et al. Genotoxic mechanism of tamoxifen in developing endometrial cancer[J]. *Drug Metab Rev*, 2004, 36(2): 199-218.
 6. Andersson H, Helmestam M, Zebrowska A, et al. Tamoxifen-induced adduct formation and cell stress in human endometrial glands[J]. *Drug Metabol Dispos*, 2010, 38(1): 200-207.
 7. Beland FA, Churchwell MI, Doerge DR, et al. Electrospray ionization-tandem mass spectrometry and ³²P-postlabeling analyses of tamoxifen-DNA adducts in humans[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(14): 1099-1104.
 8. Fles R, Hoogendoorn WE, Platteel I, et al. Genomic profile of endometrial tumors depends on morphological subtype, not on tamoxifen exposure[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 49(8): 699-710.
 9. Acconcia F, Barnes CJ, Kumar R. Estrogen and tamoxifen induce cytoskeletal remodeling and migration in endometrial cancer cells[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(3): 1203-1212.
 10. Tergas AI, Buell-Gutbrod R, Gwin K, et al. Clinico-pathologic comparison of type II endometrial cancers based on tamoxifen exposure[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(2): 316-320.
 11. Ren CE, Zhu X, Li J, et al. Microarray analysis on gene regulation by estrogen, progesterone and tamoxifen in human endometrial stromal cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 5864-5885.
 12. Jindal A, Mohi MK, Kaur M, et al. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on tamoxifen therapy[J]. *J Midlife Health*, 2015, 6(2): 59-65.
 13. 田东立, 李丰鑫, 邓雷, 等. 乳腺癌患者口服他莫昔芬后子宫内膜异常的临床意义[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(1): 62-65.
TIAN Dongli, LI Fengxin, DENG Lei, et al. Clinical significance of oral tamoxifen on endometrial abnormalities in patients with breast cancer[J]. *Journal of China Medical University*, 2019, 48(1): 62-65.
 14. 古凤仪, 方景华, 潘新珍. 乳腺癌患者应用他莫昔芬导致子宫、卵巢病变的临床分析[J]. *滨州医学院学报*, 2008, 31(3): 239-240.
GU Fengyi, FANG Jinghua, PAN Xinzhen. Clinical analysis of tamoxifen-induced uterine and Ovarian Lesions in patients with breast cancer[J]. *Journal of Binzhou Medical College*, 2008, 31(3): 239-240.
 15. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(9): 1098-1106.
 16. Gultekin IB, Imamoglu GI, Turgal M, et al. Elastasonographic evaluation of patients with a sonographic finding of thickened endometrium[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 198: 105-109.
 17. Gultekin IB, Imamoglu GI, Gultekin S, et al. Elastasonographic evaluation of endometrium in women using tamoxifen for breast cancer[J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(1): 92-100.
 18. Du J, Li Y, Lv S, et al. Endometrial sampling devices for early diagnosis of endometrial lesions[J]. *J Cancer Res Oncol*, 2016, 142(12): 2515-2522.
 19. 鲁俐丽. 子宫内膜取样器与子宫内膜分段诊刮结果的对照研究[J]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2016, 3(17): 74-75.
LU Lili. A comparative study of endometrial sampler and sectional endometrial curettage[J]. *Journal of Practical Gynecologic Endocrinology. Electronic Edition*, 2016, 3(17): 74-75.
 20. 李玲, 罗雅文, 何霞, 等. 子宫内膜癌患者BMI与血清HE4, CA125联合检测的诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(5): 91-94.
LI Ling, LUO Yawen, HE Xia, et al. Diagnostic value of combined detection of BMI and Serum He4, CA125 in patients with endometrial cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(5): 91-94.
 21. 刘宇. 糖尿病作为子宫内膜癌危险因素的Meta分析[J]. *糖尿病新世界*, 2016, 19(7): 197-198.
LIU Yu. Meta-analysis of Diabetes Mellitus as a risk factor for endometrial cancer[J]. *New World of Diabetes*, 2016, 19(7): 197-198.
 22. Taponeco F, Curcio C, Fasciani A, et al. Indication of hysteroscopy in tamoxifen treated breast cancer patients[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2002, 21(1): 37-43.
 23. 戴黎华, 王玉萍, 谢春伟, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统对乳腺癌患者子宫内膜的保护作用[J]. *医药导报*, 2015, 34(1): 71-73.
DAI Lihua, WAN Yuping, XIE Chunwei, et al. Protective effect of Levonorgestrel on endometrium in patients with breast cancer[J]. *Herald of Medicine*, 2015, 34(1): 71-73.
 24. 康晶, 银铎. 二甲双胍治疗子宫内膜癌作用机制的研究进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(1): 98-101.
KANG Jing, YIN Duo. Advances in the mechanism of metformin endometrial cancer[J]. *Shandong Medical Journal*, 2019, 59(1): 98-101.
 25. 张晓娟, 周瑞民, 宋丽燕. 二甲双胍对伴胰岛素抵抗子宫内膜息肉患者的疗效影响[J]. *实用医药杂志*, 2018, 35(11): 998-1000.
ZHANG Xiaojuan, ZHOU Ruimin, SONG Liyan. Effect of Metformin on patients with insulin resistance and endometrial polyp[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2018, 35(11): 998-1000.
 26. Davis SR, Robinson PJ, Jane F, et al. The benefits of adding metformin to tamoxifen to protect the endometrium- a randomized placebo-controlled trial[J]. *Clin Endocrinol*, 2018, 89(5): 605-612.
 27. Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS, et al. Update on raloxifene: mechanism of action, clinical efficacy, adverse effects, and contraindications[J].

- Obstet Gynecol Surv, 2013, 68(6): 467-481.
28. Ellis AJ, Hendrick VM, Williams R, et al. Selective estrogen receptor modulators in clinical practice: a safety overview[J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(6): 921-934.
29. Vogel CL, Johnston MA, Capers C, et al. Toremifene for breast cancer: A review of 20 years of data[J]. Clin Breast Cancer, 2014, 14(1): 1-9.
30. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1: CD011093.
29. Vogel CL, Johnston MA, Capers C, et al. Toremifene for breast cancer:

本文引用: 毕蕾, 周建政. 他莫昔芬相关的子宫内膜病变的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(9): 2036-2040. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.030

Cite this article as: BI Lei, ZHOU Jianzheng. Research progress in tamoxifen-related endometrial lesions[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(9): 2036-2040. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.030