

## 绝经激素治疗与女性恶性肿瘤

周文杰, 吴 洁

江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院妇产科, 南京 210036

通信作者: 吴 洁 电话: 025-68308648, E-mail: wujiemd@126.com

**【摘要】** 医学的快速发展显著提高了恶性肿瘤患者的生存率和生存时间, 因此, 越来越多的女性恶性肿瘤幸存者将经历自然绝经或由于肿瘤治疗导致的早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI)。自然绝经或 POI 带来的雌激素水平缺乏, 可引起潮热、出汗、失眠、泌尿生殖道萎缩等一系列症状, 远期负面影响包括心血管疾病、骨质疏松等风险增加, 严重影响女性生活质量。因此, 绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT) 在女性恶性肿瘤幸存者中的应用日益受到关注。本文将对 MHT 与女性恶性肿瘤的关系及恶性肿瘤幸存者应用 MHT 的利弊进行分析。

**【关键词】** 女性; 恶性肿瘤; 绝经激素治疗; 获益; 风险

**【中图分类号】** R71 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)02-0157-06

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.20200285

## Menopausal Hormone Therapy and Female Cancer

ZHOU Wen-jie, WU Jie

Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University,  
Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210036, China

Corresponding author: WU Jie Tel: 86-25-68308648, E-mail: wujiemd@126.com

**【Abstract】** The rapid development of medicine has improved the survival rate and survival time of women with malignant tumors. More and more women with malignant tumors are experiencing either natural menopause or premature ovarian insufficiency (POI) due to the side effects of tumor therapy. Estrogen deficiency causes a series of perimenopausal symptoms such as hot flashes, sweating, insomnia, and urogenital tract atrophy, as well as long-term negative risks of cardiovascular disease and osteoporosis, which seriously affect women's quality of life. Therefore, the application of menopausal hormone therapy (MHT) in female malignant tumor survivors was increasingly concerned. Therefore, we evaluated the benefits and risks of MHT in female malignant tumor survivors in this review.

**【Key words】** female; malignant tumor; menopausal hormone therapy; benefit; risk

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (81771540); Jiangsu Province Maternal and Child Health Project (FXK201701); Jiangsu Medical Innovation Team Project (CXTDA2017004)

*Med J PUMCH*, 2021,12(2):157-162

绝经激素治疗 (menopausal hormone therapy, MHT), 一般指自然绝经的女性应用激素治疗的方法 以缓解绝经症状及低雌激素带来的远期风险。2018 年中华医学会妇产科学分会绝经学组指出, 对于卵巢

功能减退的女性建议尽早启动 MHT<sup>[1-2]</sup>。然而,对于女性恶性肿瘤幸存者能否应用 MHT,情况要复杂得多。由于雌激素或孕激素的应用可能会带来肿瘤复发和血栓风险,甚至可能导致潜在相关并发症的医患纠纷,故对大多数医生来说,避免对女性恶性肿瘤幸存者应用 MHT 似乎更安全。但肿瘤治疗可导致医源性卵巢功能不全(包括手术、化疗或放疗),而肿瘤幸存者亦可存活至自然绝经年龄,由此出现的低雌激素症状及随后带来的骨质疏松和心血管疾病风险增加,严重影响了女性的预期寿命,因此近年来女性恶性肿瘤幸存者 MHT 的应用受到关注。本文将对 MHT 与女性恶性肿瘤的关系及 MHT 在恶性肿瘤幸存者中应用的利弊进行分析。

## 1 乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。2002 年妇女健康倡议(Women's Health Initiative, WHI)研究因 MHT 增加了乳腺癌与心血管疾病风险而被终止<sup>[3]</sup>。该研究数据显示,单用雌激素的乳腺癌发病风险,随着随访时间延长而呈降低趋势( $HR=0.79$ , 95% CI: 0.67~0.97)<sup>[4]</sup>;口服和经皮雌激素给药途径之间,乳腺癌的发病风险无差异<sup>[5]</sup>。然而,另有研究显示,单用雌激素治疗也增加乳腺癌发病风险,如百万妇女研究中单用雌激素治疗的  $HR$  为 1.38 (95% CI: 1.32~1.44),护士研究中单用雌激素治疗的  $HR$  为 1.21 (95% CI: 1.07~1.36)<sup>[6-7]</sup>。

关于雌孕激素联合治疗对乳腺癌发病风险的影响结果亦不一致,不同雌/孕激素种类、用药途径及时间,乳腺癌的发病风险均不同。WHI 研究结果显示,乳腺癌的发病风险随着 MHT 应用时间的延长而增加,应用时间达 5 年时,乳腺癌的发病风险超过安慰剂组;应用 11.3 年时,雌孕激素联合(孕激素为醋酸甲羟孕酮)治疗使乳腺癌的风险升高( $HR=1.28$ , 95% CI: 1.11~1.45);百万妇女研究( $HR=1.96$ , 95% CI: 1.90~2.02)和护士研究( $HR=1.59$ , 95% CI: 1.42~2.22)的结果与之相似<sup>[6-7]</sup>。另有研究指出,乳腺癌的发病风险与添加的孕激素种类及孕激素应用的持续时间有关<sup>[8]</sup>,与合成孕激素相比,微粒化黄体酮或地屈孕酮导致乳腺癌的风险可能更低<sup>[9]</sup>。一项最新研究结果显示,长时间应用 MHT (>10 年以上)乳腺癌的发病风险增加约 10%~30%<sup>[10]</sup>。

HABITS 研究为一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),对 434 例应用 MHT 的乳腺癌

患者随访 2.1 年,结果显示 MHT 组乳腺癌的复发风险明显升高( $HR=3.3$ , 95% CI: 1.5~7.4; MHT 组乳腺癌的复发率为 14.9%,非 MHT 组的复发率为 4.7%)<sup>[11]</sup>。另一项瑞典的 RCT(中位随访时间 4.1 年)结果显示,乳腺癌患者应用 MHT 未增加复发风险( $RR=0.82$ , 95% CI: 0.35~1.9; MHT 组的复发率为 5.9%,非 MHT 组的复发率为 6.8%)<sup>[12]</sup>。在对 HABITS 的扩展研究中,Holmberg 等<sup>[13]</sup> 5 年随访结果发现,应用 MHT 组乳腺癌的复发风险亦明显升高( $RR=2.4$ , 95% CI: 1.3~4.2; MHT 组的复发率为 17.6%,非 MHT 组的复发率为 7.7%)。瑞典一项 RCT 的 10 年随访结果也表明乳腺癌的复发风险升高( $HR=1.3$ , 95% CI: 0.9~1.9; MHT 组的复发率为 31.9%,非 MHT 组的复发率为 25.3%)<sup>[14]</sup>,但差异无统计学意义。

因此,目前乳腺癌是 MHT 的禁忌证,不推荐乳腺癌幸存者系统性应用 MHT。但英国的一项指南指出,对于绝经症状严重的乳腺癌患者,在其他治疗无效的情况下,可在乳腺专家团队会诊后应用 MHT<sup>[15]</sup>。

## 2 子宫内膜癌

临床上子宫内膜癌分为 I 型和 II 型, I 型子宫内膜癌为雌激素依赖型肿瘤,占子宫内膜癌的 90%,常见于相对较年轻的女性,其发病与子宫内膜受雌激素长期作用而无孕激素拮抗有关。II 型子宫内膜癌常见于老年女性,其发病与基因突变有关,而与雌激素无关。MHT 与子宫内膜癌的发生是否有关,目前证据充分,结论一致。多个指南明确指出,保留子宫的患者单用雌激素治疗会增加子宫内膜癌的发病风险,规范加用孕激素则不增加子宫内膜癌的发病风险<sup>[1]</sup>;MHT 连续联合治疗方案比序贯治疗可更好地保护子宫内膜,雌孕激素序贯方案中孕激素的使用时间不应短于 10~14 d;当使用高剂量雌二醇,或对于体质量指数较大的女性,需更高剂量的孕激素保护子宫内膜,以达到足量、足疗程应用<sup>[16]</sup>。

MHT 不增加子宫内膜癌幸存者的复发风险,已被较多研究证实。Chapman 等<sup>[17]</sup>研究了 123 例 I 期及 II 期子宫内膜癌患者,随访发现 MHT 组的复发率为 3.2% (2/62),非 MHT 组为 9.8% (6/61),两组的无病生存率无明显差异。2001 年的一项病例对照研究结果显示,应用 MHT(单用雌激素或雌激素+孕激素)子宫内膜癌幸存者的复发率显著低于非 MHT 组(2.7%比 14.7%, $P=0.006$ )<sup>[18]</sup>。一项针对 I 型

或Ⅱ型子宫内膜癌的荟萃分析中,单用雌激素与雌激素+孕激素治疗后,随访42~87个月得到了相似结果<sup>[19-20]</sup>。另一项研究结果显示,雌激素+孕激素的MHT方案对肿瘤复发具有保护作用( $OR=0.23$ , 95% CI: 0.08~0.66),而单用雌激素治疗未显示此效应( $OR=0.35$ , 95% CI: 0.06~2.10)<sup>[20]</sup>。以上研究表明,早期Ⅰ型子宫内膜癌(雌激素依赖型)患者术后使用雌激素+孕激素获益明显,复发风险降低;单用雌激素不增加肿瘤的复发风险,且能改善子宫内膜癌幸存者的生存质量。对于进展期和复发型子宫内膜癌,其安全性有待证实。对于Ⅱ型子宫内膜癌,虽然认为其发生与雌激素无关,且雌激素受体低表达,但由于Ⅱ型子宫内膜癌患者一般发病年龄较大、恶性程度和复发率均较高,术后是否应用MHT仍存争议。

子宫内膜癌患者术后开始应用MHT的时间目前尚不一致。由于术后2年内是子宫内膜癌复发的高风险时期,有学者认为此段时间应避免应用MHT;也有研究提出术后4~8周开始MHT并不增加复发和转移风险<sup>[21]</sup>。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南指出,应在子宫内膜癌术后6~12个月开始MHT<sup>[22]</sup>。

综上,足量、足疗程的雌激素+孕激素MHT不增加子宫内膜癌风险,对于Ⅰ型子宫内膜癌早期幸存者应用雌激素+孕激素治疗方案不增加肿瘤复发的风险。

### 3 宫颈癌

宫颈癌为女性最常见的恶性肿瘤,多数为鳞状细胞癌,其发生与人乳头瘤病毒感染有关,为非雌激素依赖型肿瘤。WHI的心脏与雌/孕激素补充治疗研究(heart and estrogen/progestin replacement study, HERS)结果显示,应用MHT不增加宫颈癌的发病风险;长期队列研究也得出相似结果,因此认为MHT与宫颈癌的发生无相关性<sup>[1,23-24]</sup>。

目前关于宫颈癌幸存者应用MHT的相关研究报道较少。Ploch<sup>[25]</sup>研究了120例宫颈鳞癌Ⅰ/Ⅱ期患者,80例在术后和/或放疗后应用MHT,其肿瘤复发率为20%,5年总生存率为80%;而40例未用MHT的复发率为32%,5年总生存率为65%,证实MHT不增加宫颈鳞癌的复发风险,因此MHT可应用于宫颈鳞癌手术或放疗后出现卵巢功能衰退者。另外,宫颈癌中约10%~20%为宫颈腺癌<sup>[26]</sup>,其生物学行为

类似于子宫内膜癌,在考虑应用MHT方案时,可参考子宫内膜癌。

因此,就目前认识来看,宫颈癌幸存者应用MHT是安全的,但仍需进一步积累更多循证医学证据。

### 4 卵巢癌

卵巢癌病因复杂,其在组织学上分类多种多样。荟萃分析显示,对于MHT方案,长期单用雌激素治疗可能与卵巢癌风险轻度增加相关,但无统计学意义<sup>[27]</sup>。WHI研究未发现应用MHT(结合雌激素+醋酸甲羟孕酮)与卵巢癌发病风险存在关联<sup>[28]</sup>。

对于因卵巢癌手术导致的医源性卵巢功能不全女性,术后应用MHT并不增加卵巢癌的复发风险,且显著提高患者的总体生存率,改善患者生活质量<sup>[29]</sup>。1991年一项RCT显示,MHT组患者的无病生存期及总生存率与非MHT组比较无显著差异,单雌激素MHT不增加卵巢癌幸存者的复发风险(MHT组复发率为54.2%,非MHT组复发率为62.1%)<sup>[30]</sup>。另一项多中心研究显示,MHT组患者的总生存率( $HR=0.63$ , 95% CI: 0.44~0.90)及无复发生存率( $HR=0.67$ , 95% CI: 0.47~0.97)均高于非MHT组<sup>[31]</sup>;2016年一项纳入1521例卵巢癌幸存者(MHT组451例,非MHT组1070例)的荟萃分析结果显示,MHT组卵巢癌相关死亡率更低( $HR=0.63$ , 95% CI: 0.44~0.90),两组复发率无显著差异( $OR=0.71$ , 95% CI: 0.45~1.14)<sup>[32]</sup>。

一般认为,卵巢生殖细胞肿瘤幸存者应用MHT不增加其复发风险<sup>[33]</sup>,但某些肿瘤亚型(如颗粒细胞瘤等)、子宫内膜样癌应慎重选择或尽量避免MHT<sup>[34]</sup>。MHT在其他更罕见类型卵巢癌中的应用较少,目前缺乏有力证据。

### 5 其他女性恶性肿瘤

其他常见的女性恶性肿瘤包括结/直肠癌、肝癌、肺癌、血液系统肿瘤、甲状腺癌、脑肿瘤等。

#### 5.1 结/直肠癌

诸多研究一致表明,雌激素可降低结/直肠癌的发病率和延缓疾病进展<sup>[35-36]</sup>。由于雌激素受体(estrogen receptor, ER)- $\beta$ 表现为抗肿瘤作用,故其表达甚至可作为提示结/直肠癌患者预后较好的标志<sup>[37]</sup>。荟萃分析结果显示,MHT停止4年后仍对降

低结/直肠癌风险有益。因此,对于结直肠癌治疗后出现绝经相关症状的患者,可应用 MHT。

## 5.2 肝癌

Adami 等<sup>[38]</sup>于 1989 年曾报道 MHT 可降低肝细胞癌风险。雌激素通过抗氧化和抗炎作用,预防了肝纤维化的发生,并可通过抑制乙型肝炎病毒感染进展,降低肝细胞癌的发生<sup>[39]</sup>。一项病例对照研究也证实了 MHT 可降低肝细胞癌的发生率,并提高患者的总生存率<sup>[40]</sup>。

## 5.3 肺癌

MHT 与肺癌的发生风险仍不明确。在过去几十年中,肺癌一直被认为是雌激素依赖型肿瘤,多项体内外研究证实了雌激素在肺癌中的促肿瘤作用以及 ER- $\alpha$  和 ER- $\beta$  表达的预后价值<sup>[41]</sup>。目前临床研究结论尚有争议,WHI 和一项观察性研究均提示,单用雌激素或雌孕激素连续联合疗法均不增加肺癌的发病率<sup>[42-43]</sup>。但根据目前抗雌激素和芳香化酶抑制剂在肺癌治疗中的应用研究结果,雌激素作为 MHT 的一部分,不建议应用于肺癌患者。另外,吸烟是肺癌重要的危险因素,吸烟者肺癌的风险增加与雌孕激素联合治疗 $\geq 10$  年存在相关性<sup>[1]</sup>。因此,目前不建议肺癌幸存者应用 MHT。

## 5.4 血液系统肿瘤

血液系统恶性肿瘤包括各类急/慢性白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。血液系统肿瘤由于化疗和干细胞移植治疗可导致卵巢功能不全。已有较多研究证实雌激素对造血细胞有益<sup>[44]</sup>,MHT 可降低绝经后女性发生 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的风险<sup>[45]</sup>,雌激素通过影响前体 B 细胞的增殖、分化和存活率,减少局部白细胞介素-6 的生成,从而改善弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的无病生存率<sup>[46]</sup>。这些研究结果表明,恶性血液系统肿瘤幸存者应用 MHT 可明显改善其更年期症状,且不增加原发疾病的复发率或死亡率<sup>[47]</sup>。因此,对于血液系统恶性肿瘤患者,MHT 的应用建议至少是中性的,雌激素的补充甚至表现为对这些疾病产生了积极影响<sup>[48]</sup>。

## 5.5 甲状腺癌

甲状腺癌在女性中更常见。既往流行病学研究并未发现 MHT 与甲状腺癌相关性的有力证据,甚至关于雌、孕激素受体与甲状腺癌结局之间的关系也存在争议<sup>[49]</sup>。甲状腺癌幸存者通常需接受甲状腺素治疗,以抑制促甲状腺激素、维持亚临床甲状腺功能亢进状态,减少复发风险。而亚临床甲状腺功能亢进增加了心血管疾病的发生风险以及骨质的流失速度,应用

MHT 可抵消这一负面作用,因此甲状腺癌不应作为 MHT 的禁忌证。

## 5.6 脑肿瘤

关于 MHT 对脑肿瘤,特别是脑膜瘤和胶质瘤发病风险的影响尚存争议,但雌、孕激素可促进脑肿瘤的生长是明确的。多项研究指出,不同的 MHT 方案和脑肿瘤之间的关系存在差异。O'Shea 等<sup>[50]</sup>指出,雌、孕激素和雄激素可刺激脑膜瘤的生长;Pines<sup>[51]</sup>研究显示,MHT 使脑膜瘤的发病风险增加 30%~80%,但不增加胶质瘤的发病风险;在一项针对 50~79 岁英国女性的大型研究中,单用雌激素 MHT 与脑胶质瘤和脑膜瘤的风险增加有关<sup>[52]</sup>;2019 年一项多中心回顾性研究表明,MHT 可能是脑膜瘤发生和发展的独立危险因素<sup>[53]</sup>。以上研究结果表明,脑部肿瘤尤其是脑膜瘤和胶质瘤,可能对雌、孕激素敏感,可刺激脑部肿瘤的生长和复发,故此类患者应避免应用 MHT。

## 6 小结

MHT 与女性恶性肿瘤的关系复杂,目前研究证据有限,肿瘤幸存者应用 MHT 能否获益,可根据现有的体外研究、临床研究、荟萃分析及前瞻性随机对照研究证据,并结合肿瘤分期、分级等进行综合考虑,从而帮助患者确定最好的治疗方案。

**作者贡献:** 周文杰负责资料收集、论文撰写;吴洁负责选题构思、论文修订。

**利益冲突:** 无

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南 (2018) [J]. 协和医学杂志, 2018, 9: 512-525.
- [1] Menopause Group, Obstetrics and Gynecology Branch, Chinese Medical Association. 2018 Chinese Guideline on Menopause Management and Menopause Hormone Therapy [J]. Xie He Yi Xue Za Zhi, 2018, 9: 512-525.
- [2] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51: 881-886
- [2] Menopause Group, Obstetrics and Gynecology Branch, Chinese Medical Association. 2016 Consensus of hormone



- replacement therapy for premature ovarian insufficiency [J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2016, 51: 881-886.
- [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, 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.
  - [5] Crandall CJ, Hovey KM, Andrews C, et al. Comparison of clinical outcomes among users of oral and transdermal estrogen therapy in the Women's Health Initiative Observational Study [J]. *Menopause*, 2017, 24: 1145-1153.
  - [6] 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.
  - [7] 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.
  - [8] Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4: 1059-1065.
  - [9] Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review [J]. *Climacteric*, 2018, 21: 111-122.
  - [10] Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice [J]. *Drugs Context*, 2019, 8: 212551.
  - [11] Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped [J]. *Lancet*, 2004, 363: 453-455.
  - [12] von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm randomized trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 533-535.
  - [13] 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: 475-482.
  - [14] Fahlén M, Fornander T, Johansson H, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 years follow up of the Stockholm randomised trial [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49: 52-59.
  - [15] Marsden J, Marsh M, Rigg A. British Menopause Society consensus statement on the management of estrogen deficiency symptoms, arthralgia and menopause diagnosis in women treated for early breast cancer [J]. *Post Reprod Health*, 2019, 25: 21-32.
  - [16] Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review [J]. *Maturitas*, 2016, 91: 25-35.
  - [17] Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175: 1195-1200.
  - [18] Suriano KA, McHale M, McLaren CE, et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study [J]. *Obstet Gynecol*, 2001, 97: 555-560.
  - [19] 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: 587-592.
  - [20] Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology group study [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50: 1628-1637.
  - [21] Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175: 1195-1200.
  - [22] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine Neoplasms, Version 1. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16: 170-199.
  - [23] Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146: 427-435.
  - [24] Jaakkola S, Pukkala E, K Lyytinen H, et al. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131: E537-E543.
  - [25] Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment [J]. *Gynecol Oncol*, 1987, 26: 169-177.
  - [26] Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors-Review of the Literature [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26: 63-78.
  - [27] Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies [J]. *Lancet*, 2015, 385: 1835-1842.
  - [28] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the in-

- tervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials [J]. *JAMA*, 2013, 310: 1353-1368.
- [29] Rasmussen ELK, Hannibal CG, Dehlendorf C, et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144: 571-576.
- [30] Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial [J]. *Cancer*, 1999, 86: 1013-1018.
- [31] 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: 4138-4144.
- [32] Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, et al. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis [J]. *Menopause*, 2016, 23: 335-342.
- [33] 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.
- [34] Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, et al. Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer [J]. *Maturitas*, 2015, 82: 296-298.
- [35] Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, et al. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130: 419-430.
- [36] Murphy N, Strickler HD, Stanczyk FZ, et al. A prospective evaluation of endogenous sex hormone levels and colorectal cancer risk in postmenopausal women [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107: djv210.
- [37] Caiazza F, Ryan EJ, Doherty G, et al. Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 19.
- [38] Adami HO, Persson I, Hoover R, et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy [J]. *Int J Cancer*, 1989, 44: 833-839.
- [39] Montella M, D'Arena G, Crispo A, et al. Role of Sex Hormones in the Development and Progression of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 854530.
- [40] Hassan MM, Botrus G, Abdel-Wahab R, et al. Estrogen Replacement Reduces Risk and Increases Survival Times of Women with Hepatocellular Carcinoma [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15: 1791-1799.
- [41] Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1713.
- [42] Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102: 1413-1421.
- [43] Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, et al. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 24: 59-63.
- [44] Li Q, Kopecky KJ, Mohan A, et al. Estrogen receptor methylation is associated with improved survival in adult acute myeloid leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5: 1077-1084.
- [45] Nelson RA, Levine AM, Bernstein L. Reproductive factors and risk of intermediate-or high-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in women [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 1381-1387.
- [46] Medina KL, Strasser A, Kincade PW. Estrogen influences the differentiation, proliferation, and survival of early B-lineage precursors [J]. *Blood*, 2000, 95: 2059-2067.
- [47] Yang X, Wang C, He X, et al. Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases [J]. *Climacteric*, 2017, 20: 268-273.
- [48] Tauchmanová L, Selleri C, De Rosa G, et al. Estrogen-progestin therapy in women after stem cell transplant: our experience and literature review [J]. *Menopause*, 2007, 14: 320-330.
- [49] Sturniolo G, Zafon C, Moleti M, et al. Immunohistochemical Expression of Estrogen Receptor- $\alpha$  and Progesterone Receptor in Patients with Papillary Thyroid Cancer [J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5: 224-230.
- [50] O'Shea T, Crowley RK, Farrell M, et al. Growth of a progesterone receptor-positive meningioma in a female patient with congenital adrenal hyperplasia [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2016, 2016: 16-0054.
- [51] Pines A. Hormone therapy and brain tumors [J]. *Climacteric*, 2011, 14: 215-216.
- [52] Benson VS, Kirichek O, Beral V, et al. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136: 2369-2377.
- [53] Shu X, Jiang Y, Wen T, et al. Association of hormone replacement therapy with increased risk of meningioma in women: A hospital-based multicenter study with propensity score matching [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2019, 15: e147-e153.

(收稿: 2020-12-01 录用: 2021-01-06)

(本文编辑: 李娜)