

论生殖因素和子宫内膜癌的风险

玛丽亚·齐利迪斯 加布拉·马科扎内斯 冈特·拉格伦

英国外科和癌症部 英国 999020

【摘要】：子宫内膜癌是发达国家女性最常见的恶性肿瘤，发病率是发展中国家的 10 倍。子宫内膜癌最常见于 60 岁和 70 岁；因此，与绝经前妇女相比，绝经后妇女患这种疾病的风险更高。子宫内膜癌发病率和患病率的增加可以用预期寿命延长、热量摄入增加、肥胖率增加以及生活方式和生殖因素的其他变化来解释。在生殖因素中，子宫内膜癌的风险与月经初潮年龄较小和绝经年龄较晚、不孕、零胎次、第一个孩子的年龄以及长期使用无对抗雌激素进行激素替代治疗呈正相关。研究已经检测到通过增加胎次、使用复方口服避孕药和增加最后一次分娩的妇女年龄来预防子宫内膜癌。子宫内膜癌风险与流产、人工流产、促排卵药物和体外受精之间的关系仍存在争议。

【关键词】：子宫内膜癌；初潮早；绝经晚；零胎次

Reproductive Factors and the Risk of Endometrial Cancer

Tsilidis Maria, Gabra Markozannes, Gunter Raglan

Department of Surgery and Cancer United Kingdom United Kingdom 999020

Abstract: Endometrial cancer is the most common malignancy of women in developed countries, and its incidence is 10 times higher than in developing countries. Endometrial cancer is most common in the sixth and the seventh decades of life; thus, postmenopausal women have a higher risk of developing the disease compared with premenopausal women. The increased incidence and prevalence of endometrial cancer can be explained by the increase in life expectancy, increased caloric intake, increased obesity rates, and other changes in lifestyle and reproductive factors. Among the reproductive factors, the risk of endometrial cancer is positively correlated with a younger age at menarche and late age at menopause, infertility, null parity, age of the first child, and long-term use of unopposed estrogens for hormone replacement therapy. Protection against endometrial cancer has been detected with increase parity, the use of combined oral contraceptives, and increased age of women at last delivery. The relationship between endometrial cancer risk and miscarriage, abortion, ovulation induction drugs and in vitro fertilization is still controversial.

Keywords: Endometrial cancer; Early menarche; Late menopause; Null parity

引言

子宫内膜癌是发达国家最常见的妇科癌症，也是仅次于乳腺癌的第二大常见女性恶性肿瘤。2012 年，全球子宫内膜癌新发病例和死亡人数分别为 319, 605 人和 76, 160 人。在 1978 年至 2013 年期间，大多数发达国家的子宫内膜癌标准化发病率和死亡率一直在稳步上升，这主要归因于生活方式因素（例如，肥胖和糖尿病流行）、年龄增长和社会经济驱动的变化生育因素，如胎次。对功能性月经出血使用保留子宫的治疗方法也减少了生命早期进行的子宫切除术的数量。预计子宫内膜癌的发病率在未来几十年将继续上升，尤其是在低收入和中等收入国家。一些非遗传风险因素与子宫内膜癌风险增加有关，特别是对于最普遍的组织学亚型子宫内膜样子宫内腺癌，包括肥胖、缺乏运动、过量外源性雌激素、胰岛素抵抗和乳腺癌后使用他莫昔芬，而每日饮用咖啡已被证明与子宫内膜癌呈负相关。尽管许多报告的风险因素可能与子宫内膜癌有因果关系，但由于残留的混杂因素或其他偏见，这在流行病学文献中很常见。

子宫内膜癌沿着 2 种不同的途径发展，具有明确的分子改

变和不同的组织学和临床特征。子宫内膜癌可分为 2 种主要类型，1 型和 2 型子宫内膜癌。这些类型在生物学、临床和病理学特征上表现出差异。1 型子宫内膜癌占子宫内膜癌的大部分。它是在高水平无对抗雌激素的作用下从异常腺体增生发展而来的，通常在早期发现。1 型子宫内膜癌的组织学形式最常见的是子宫内膜样癌，并且级别较低（1 级或 2 级）。相反，2 型子宫内膜癌往往不太常见（通常占子宫内膜癌的 20%），激素依赖性较低，发生在萎缩环境中，最常见于老年女性，通常在更晚期发现。因此，它的死亡率高于 1 型子宫内膜癌。其他形式的子宫内膜癌被归类为 2 型子宫内膜癌的亚型，包括乳头状浆液性腺癌和透明细胞腺癌。由于后 2 种类型不如子宫内膜样腺癌常见，因此它们的危险因素不太明确。它们通常在晚期被发现，并且往往比子宫内膜样腺癌更具侵袭性。当子宫内膜癌具有超过一种亚型的特征时，称为混合性腺癌，占所有子宫内膜癌的不到 10%。初潮早，绝经晚，不孕，未生育，和高水平的雌激素已被证明会增加患子宫内膜癌的风险。

其他生殖因素，如口服避孕药的使用、增加胎次、和最后一次生育的延迟被发现具有保护作用。一些其他因素，如流产、

使用促排卵药物和体外受精(IVF)仍然存在争议。尽管流行病学研究证实了一些生殖因素的关联,但与这些危险因素的关联是基于概率的,即使没有任何这些危险因素仍可能发展为子宫内膜癌。本次审查的重点将放在增加或减少子宫内膜癌风险的生殖因素上,并且还将审查有争议的因素。

1 子宫内膜癌的机制

雌激素和孕激素水平的上升和下降的作用下,子宫内膜经历了从增殖期到分泌期再到与子宫内膜脱落相关的月经期的周期性变化。雌激素刺激子宫内膜的有丝分裂活性率,同时诱导分化。雌激素是造成月经后子宫内膜增生变化的原因,而黄体酮通过降低雌激素受体的浓度来对抗这种作用,促进着床所需的分泌变化。因此,任何生物变化或化学物质都会增加未对抗的浓度雌激素会增加患子宫内膜癌的风险,反之亦然。先前的说法得到研究的支持,研究表明怀孕(抑制雌激素并增加孕激素)会降低患子宫内膜癌的风险,而使用雌激素治疗会增加患子宫内膜癌的风险。虽然子宫内膜癌发展的确切机制尚未阐明,但据信与黄体酮缺乏相关的高水平雌激素是罪魁祸首。人们普遍认为,长时间暴露于雌激素(尤其是没有孕激素的作用)会增加子宫内膜不受控制的细胞分裂,导致子宫内膜厚度增加。细胞测定和分化的进一步不受控制的过程增加了随机突变、DNA复制错误和可能发展为癌症的机会。因此,子宫内膜过度增生或脱落不足会导致子宫内膜增生,并可能导致子宫内膜癌。正是出于这个原因,Clark及其同事建议,子宫内膜条纹增厚超过5毫米且有子宫内膜癌危险因素的女性应该通过子宫内膜活检进行组织取样。当同一患者存在更多参与雌激素分泌的危险因素(不孕症、多囊卵巢综合征[PCOS]和肥胖)时,暴露时间和雌激素水平会很高。此类患者患子宫内膜癌的风险更高。

生殖因素不仅在子宫内膜癌的病因学中起着关键作用,而且在大多数女性癌症中也起着关键作用。因此,乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌的发病率都随着长期暴露于雌激素而周期性暴露于黄体酮不足而增加。先前的解释被普遍认为是女性癌症(但不是宫颈癌)发展的主要病因学途径。据推测,儿童时期及以后的高热量/高蛋白摄入可能会增加患子宫内膜癌的风险,因为这种饮食可能会导致初潮提前(小于12岁),这会增加暴露的时间雌激素。支持这一假设的证据包括研究表明,与营养不良和欠发达国家以及较低社会经济群体相比,初潮年龄因蛋白质-热量营养不良而延迟,并且在营养较好的西方工业化国家和相对较高的社会经济群体中往往更早出现。同样,高热量饮食可能导致肥胖并导致内源性雌激素水平升高。肥胖可能导致卵巢胰岛素抵抗,这被认为是女性无排卵的原因之一。肥胖还会导致一般胰岛素抵抗、高胰岛素血症和细胞因子浓度升高。所有这些特征都被认为是癌症生物化学的特征。肿瘤坏死因子(TNF-ALPHA)等细胞因子协调参与雌激素生物合成和

代谢的酶,由于这些酶在子宫内组织表达,因此TNF-ALPHA对子宫内膜的影响很大。一项研究发现,TNF-ALPHA增加了人子宫内膜腺细胞局部雌激素的合成,并引导雌激素代谢为更具激素活性和致癌性的代谢物。因此,细胞因子直接参与了子宫内膜癌的发生机制通过刺激子宫内膜的致癌物生长和间接地通过扰乱荷尔蒙平衡(雌激素-黄体酮)。

2 与风险增加相关的生殖因素

2.1 初潮年龄较小和绝经年龄较大

女性初潮年龄和绝经年龄是最常被研究的危险因素,不仅与子宫内膜癌有关,而且与所有类型的妇科癌症有关。初潮年龄较小和绝经年龄较晚与子宫内膜癌的风险增加相关,而初潮较晚和绝经较早与风险降低有关。初潮年龄较小与子宫内膜癌的风险增加有关。排卵周期较早开始,较早接触雌激素;如果伴有绝经年龄较晚,由于月经周期数增多,雌激素暴露时间会更长。绝经提前可减弱初潮早的影响。同样,晚绝经可能不会导致青春期开始较晚的女性面临更高的风险,这主要是因为月经周期总数减少导致雌激素暴露减少。

2.2 不育症

不孕症与子宫内膜癌之间的正相关性已得到充分证明。事实上,不孕症使女性在更年轻的时候就有患上子宫内膜癌的风险。大多数患有子宫内膜癌的年轻患者(40岁以下)月经不规律或月经不频繁排卵和慢性无排卵。排卵不频繁和不排卵都与雌激素产生增加和黄体酮缺乏有关。尽管黄体酮导致子宫内膜在每次月经期结束时脱落,但它的缺失可能导致子宫内膜增生,因为子宫内膜经历不受控制的增殖和分化。子宫内膜增生被认为是癌前状态;随着雌激素暴露时间的延长,子宫内膜开始变得越来越厚,如果不治疗可能会变成子宫内膜癌。

2.3 PCOS 和子宫内膜癌

多囊卵巢综合征是最常见的排卵障碍,如果不加以治疗,可能会导致慢性不孕。在PCOS患者中,普遍认为延长无排卵时间和随之而来的无对抗雌激素的释放可能会促进子宫内膜癌的发展和生长,尤其是在年轻女性中。与对照组相比,患有PCOS的女性患子宫内膜癌的风险增加了3倍,这使普通人群患子宫内膜癌的几率从每100,000名女性中有17人增加到每100,000名女性中有46人。胰岛素作用的任何缺陷(通常是由于遗传易感性、药物不良反应或生活方式改变)会导致胰岛素抵抗和高胰岛素血症,这可能导致雄激素、黄体生成素和血清胰岛素样生长因子I的过度分泌。研究表明,患有PCOS并存在分泌雌激素的恶性肿瘤的女性,尤其是患有分泌雌激素的卵巢肿瘤的女性,更容易患子宫内膜癌,尤其是在生育期。几乎三分之一的子宫内膜癌患者患有PCOS。最后(从流行病学病理学的角度来看),由于PCOS的广泛定义,2003年之前进行的研究和2003年之后进行的回顾性研究可能高估了PCOS

与子宫内膜癌之间的关系。

2.4 零奇偶校验

众所周知, 零胎次与子宫内膜癌风险增加2到3倍有关。这是因为由于没有怀孕和哺乳, 初产妇女比经产妇女有更多的排卵月经周期。与经产妇女相比, 周期数的增加会导致雌激素的大量暴露, 并且持续时间更长。

2.5 内源性和外源性雌激素

许多内源性和外源性雌激素因与子宫内膜癌呈明显正相关而成为许多流行病学和实验研究的焦点。

2.6 雌激素的内源性生物合成

雌激素的内源性生物合成方面存在差异。卵巢是绝经前女性雌激素的主要来源, 而外周组织在绝经后女性中承担这一责任。在肥胖和超重的绝经后妇女中, 脂肪组织是雌激素生物合成的主要来源。此外, 增加的脂肪积累已被证明与高水平的细胞因子如 TNF- α 相关。增加的 TNF- α 通过刺激雌激素的从头合成来增强人子宫内膜细胞的细胞内雌激素环境。因此, 绝经后阶段体重增加更多意味着更多的雌激素合成和更多的雌激素暴露。另一方面, 脂肪组织中发现的芳香化酶被认为是绝经后雌激素生物合成的主要介质。肾上腺皮质和绝经后卵巢产生的雄激素通过芳香化酶转化为雌激素。假设与绝经期间和之后的超重和肥胖相关的雌激素过多症可能导致雌激素过度长期刺激似乎是完全合理的-通过增加器官(包括乳房、子宫和其他生殖组织)中的细胞增殖来刺激靶器官。刺激靶器官可能导致增生和随后的肿瘤形成。此外, 雌激素可以作为在这些受刺激的靶器官内发生的肿瘤转化的促进剂。

2.7 选择性雌激素受体调节剂

选择性雌激素受体调节剂是最初设计用于治疗具有乳腺癌受体的绝经后妇女的药物。它们通过选择性雌激素受体调节降低复发风险, 这会导致乳腺组织中的雌激素拮抗作用。柠檬酸他莫昔芬(其结构与柠檬酸氯米芬相似)是第一代选择性雌激素受体调节剂, 可抑制雌激素对乳腺组织的作用。尽管他莫昔芬将乳腺癌的发病率降低了49%, 但由于它对子宫具有雌激素作用, 因此使用它会增加患子宫内膜癌的风险。研究已发现他莫昔芬对子宫的雌激素作用更高在50岁以上的女性中。此外, 他莫昔芬治疗的时间长短也与疑似癌症的宫腔镜识别和子宫内膜异型增生或肿瘤病变的组织学诊断相关。他莫昔芬刺激子宫内膜细胞的分化, 导致子宫内膜癌发病率增加; 然而, 这种作用可能被雷洛昔芬盐酸盐阻断。雷洛昔芬是第二代选择性雌激素受体调节剂。它对乳腺和子宫内膜组织具有抗雌激素作用, 对骨骼、脂质代谢和血液凝固具有雌激素作用。雷洛昔芬可降低患乳腺癌的风险, 而不会增加子宫内膜癌的风险。然而, Cummings 及其同事报道雷洛昔芬增加了子宫内膜厚度和子宫内膜液, 没有任何子宫内膜癌增加的迹象。

3 与降低风险相关的生殖因素

3.1 口服避孕药

口服避孕药对子宫内膜癌有保护作用。使用含有雌激素和孕激素的复方口服避孕药可显著降低子宫内膜癌的风险。Weiderpass 及其同事报告说, 长期使用复方口服避孕药可使子宫内膜癌的发病率降低80%风险。在女性停止治疗后, 这种保护作用可能会持续20年。这是因为口服避孕药可以通过减少排卵次数来降低癌前遗传异常的风险, 否则排卵在随后的阶段会对雌激素产生反应。

3.2 增加均等

研究证实, 多次生育可将患子宫内膜癌的风险降低多达70%。此外, 经产妇女的任何额外生育(在第二个孩子出生后)每生育一次可将患该病的风险降低10%。这是因为胎次导致荷尔蒙平衡发生变化, 导致孕酮增加和雌激素减少, 从而抑制子宫内膜有丝分裂活动。此外, 任何胎次引起的影响长期癌症易感性的分子或结构变化都可能让子宫比乳房更强大, 因为子宫在怀孕、分娩和产后经历的变化比乳房更多。与绝经后妇女相比, 绝经前妇女的胎次保护作用更强。脱落分娩过程中的子宫内膜组织可能是消除起始细胞或癌前细胞的原因。子宫内膜中的有丝分裂活性在怀孕期间减少, 这减少了异常细胞分化和增殖的机会, 还可以防止无排卵月经周期产生相应的低黄体酮。此外, 自然分娩本身可以被认为是保护过程, 因为子宫内膜经历了其表面细胞的机械剥落, 其中可能已经含有增生或恶性细胞。因此, 阴道分娩可能会消除任何处于异常生长阶段的细胞。

4 促排卵药物和子宫内膜癌风险

不孕女性以及推迟到35岁以后尝试怀孕的女性可能会寻求治疗, 以增加怀孕的机会。因此, 诱导排卵药物的使用在世界范围内急剧增加, 特别是在发达国家。制药公司已将不同种类的促排卵药物推向市场。其中包括2种药物: 一是口服促排卵药物, 如克罗米芬、二甲双胍、他莫昔芬、芳香酶抑制剂(来曲唑、阿那曲唑)等; 最后是格列酮类药物, 例如吡格列酮和罗格列酮。第二种形式的排卵诱导可注射的药物有促卵泡激素、黄体生成素、促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂和拮抗剂、人绒毛膜促性腺激素和人绝经期促性腺激素(hMG)。药物的选择取决于许多因素, 例如其对不孕原因的有效性、不孕是否与PCOS、肥胖、胰岛素抵抗、相关并发症的严重程度、女性是否进行IVF、总成本和患者是否有经济保障, 最后是患者或夫妇的个人选择。在一些第三世界国家, 药物的可用性、药物的价格和临床医生的经验可能在药物选择中起着举足轻重的作用。在这里需要特别提到的是, 女性的生育问题并不总是使用促排卵药物的原因, 因为女性有时并没有排卵问题, 但她的伴侣却有生育问题, 需要进行IVF治疗。在这种情况下, 生育药物用于增加产卵数量, 以增加IVF治疗成功的机会。

5 结论

查阅文献后发现, 子宫内膜癌的风险随着与较高累积雌激素暴露和/或较低孕激素暴露相关的生殖因素而增加, 反之亦然。因此, 子宫内膜癌的风险随着月经初潮年龄较小和绝经年

龄较晚、不孕、零胎次、第一个孩子的年龄以及长期使用无对抗雌激素进行激素替代疗法而增加。胎次、胎次增加、生育时间相对较晚的妇女, 以及使用复方口服避孕药被发现与子宫内膜癌风险降低有关。其他生殖因素, 如流产、堕胎、治疗不孕不育的药物和体外受精, 仍然存在争议。

参考文献:

- [1] Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167: 1317Y1325.
- [2] Setiawan VW, Pike MC, Kolonel LN, et al. Racial/ethnic differences in endometrial cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2007;165:262Y270.
- [3] Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, et al. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control.* 2006;17:949Y955.
- [4] Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:316Y321.
- [5] Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology.* 2005;16: 500Y507.
- [6] Uharcek P, Mlyncek M, Ravinger J, et al. Prognostic factors in women 45 years of age or younger with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:324Y328.
- [7] Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:606Y616.
- [8] Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH, et al. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14: 1724Y1731.
- [9] Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1131Y1137.
- [10] Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:139.e1Y139.e7.
- [11] Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL, et al. Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:475Y483.
- [12] Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control.* 1999;4:277Y284.