

乳腺癌伴随疾病全方位管理之妇科问题管理

胡琢瑛

作者单位: 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院妇产科

作者简介: 胡琢瑛(1972-),女,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:妇科肿瘤与妇科内分泌疾病的诊治。E-mail: huzhuoying@sina.com



胡琢瑛(1972-),女,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,重庆医科大学附属第一医院妇科副主任。重庆市中青年医学高端后备人才,重庆市抗癌协会妇科肿瘤专业委员会委员,中国妇幼保健协会妇科内分泌专业委员会青年委员。从事妇产科临床、教学、科研工作20年,对妇科常见病、多发病及疑难病的诊治具有丰富的临床经验,擅长妇科肿瘤、妇科内分泌疾病及子宫内膜异位症的诊治,熟练掌握宫腔镜、腹腔镜及达芬奇机器人手术技术。多次获教学优秀奖,荣获2014年重庆市“五一”劳动奖章。先后主持或参与国家级和市级科研项目10项,发表论文20余篇,SCI论文5篇,参编专著4部。

[摘要] 随着乳腺癌生存率的提高,多数患者以慢性病的状态长期生存。乳腺癌治疗随访期间伴发妇科相关疾病较为常见,应引起临床重视,加强对妇科相关问题的预防与管理。该文对乳腺癌治疗随访期间伴发子宫内膜病变、卵巢病变、子宫肌瘤及宫颈病变的发生情况、筛查与管理进行探讨。

[关键词] 乳腺癌; 妇科疾病; 药物治疗

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)02-0120-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.02.03

Strengthening the comprehensive management of concomitant diseases of breast cancer: gynecologic diseases

HU Zhuo-ying. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

[Abstract] With the elevation of survival rate of breast cancer, most patients live with this chronic disease for a long time. Concomitant gynecologic diseases of breast cancer during treatment and follow-up period are relatively common, which should be paid more attention. The prevention and management of gynecologic problems associated with breast cancer should be strengthened. In this paper, the incidence, screening and management of concomitant endometrial lesion, ovarian lesion, uterine fibroid and cervical lesion were discussed.

[Key words] Breast cancer; Gynecologic diseases; Drug therapy

乳腺癌是全世界范围内女性最常见的恶性肿瘤,随着乳腺癌筛查的普及及治疗技术的提高,乳腺癌死亡率已大幅下降,多数患者以慢性病的状态长期生存。截止2016年美国约有1550万例癌症幸存者,其中乳腺癌女性患者超过350万例,占有女性癌症生存者的44%^[1]。在乳腺癌生存者的慢性病管理过程中,患者除了接受乳腺癌及其治疗相关的长期随访外,还面临正常的老龄化及伴随疾病的预防与管理问题。本文就乳腺癌伴随疾病中常见妇科相关问题的筛查与管理进行探讨。

1 乳腺癌伴随子宫内膜病变的管理

1.1 乳腺癌伴随子宫内膜病变的发生情况 子宫内膜病变主要包括子宫内膜增生、子宫内膜息肉和子宫内膜癌。子宫内膜病变的危险因素多与内源性或外源性的雌激素水平或活性升高有关。目前有关乳腺癌与子宫内膜病变的研究多集中在乳腺癌辅助内分泌治疗尤其是他莫昔芬对子宫内膜的影响方面。他莫昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,既有激动性又有拮抗性,在乳腺组织表现为抗雌激素作用,是雌激素受体阳性乳腺癌患者的一线辅助治

疗药物^[2]。然而他莫昔芬在子宫内膜及间质组织表现为拟雌激素作用,已证实他莫昔芬与子宫内膜增生和子宫内膜癌的风险增加有关^[3,4]。因此,乳腺癌患者采用他莫昔芬治疗伴发子宫内膜病变成成为临床医师最为关注的问题之一。

1.2 乳腺癌伴随子宫内膜病变的监测 经阴道超声监测是评估子宫内膜的一线影像学检查。对于绝经前女性,异常子宫内膜厚度没有标准的阈值,其内膜厚度随月经周期发生变化,从卵泡早期的4 mm到黄体期可达14~15 mm,经阴道超声监测应在月经周期的早卵泡期进行^[5]。绝经后女性如果没有进行绝经激素治疗,子宫内膜厚度应 ≤ 4 mm^[6]。对于接受他莫昔芬治疗的乳腺癌患者通常表现为子宫内膜线增厚,目前尚无明确的界限区分正常与病理性子宫内膜厚度。美国妇产科医师学会指出乳腺癌患者服用他莫昔芬前应被告知子宫内膜增生和子宫内膜癌的风险,治疗前筛查子宫内膜是否有潜在异常,并定期超声监测子宫内膜变化^[7]。生理盐水灌注子宫声学造影可以增强子宫内膜的成像效果,提高超声对子宫内膜病变的检测能力^[8]。如果发现内膜异常或出现异常子宫出血,应进行子宫内膜活检。宫腔镜检查能够使医师在直视下观察宫腔内膜并取材活检,已广泛用于子宫内膜病变的诊断。

1.3 乳腺癌伴随子宫内膜病变的管理

1.3.1 子宫内膜息肉的管理 大多数子宫内膜息肉没有症状,恶性风险很低,且高达25%的内膜息肉可以自然消退,特别是直径 < 10 mm的小息肉。对于无症状的小息肉患者可选择随访观察。药物治疗对子宫内膜息肉的作用有限。有报道称,服用他莫昔芬妇女使用左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS)可降低子宫内膜息肉的发生率^[9]。如果出现以下情况需采取手术治疗:(1)症状性息肉(多数表现为异常子宫出血);(2)息肉的直径 > 1.5 cm;(3)多发息肉;(4)存在子宫内膜增生或子宫内膜癌危险因素,如他莫昔芬的使用增加子宫内膜息肉恶变的风险;(5)绝经后女性。首选手术方式为宫腔镜下子宫内膜息肉切除术。

1.3.2 子宫内膜增生的管理 根据WHO 2014年修订版的分类,将子宫内膜增生分为2类:(1)子宫内膜增生不伴不典型增生;(2)子宫内膜不典型增生。无不典型增生的子宫内膜增生在20年内进展为子宫内膜癌的风险低于5%,大多数病例均能在随访中自行缓解。然而,对于应用他莫昔芬治疗的

乳腺癌患者,由于内膜进展为不典型增生的风险增加,应重新评估其应用他莫昔芬进行治疗的必要性,寻求替代治疗方法,并进行多学科会诊,采取相应治疗措施。(1)药物治疗。能够使子宫内膜增生状态获得有效缓解的方法包括口服孕激素和宫腔内局部应用孕激素(LNG-IUS)。对于乳腺癌患者,尤其孕激素受体阳性者,口服孕激素血药浓度高,可能使乳腺癌复发风险增加,因此不宜选用。与口服孕激素相比,LNG-IUS可在宫腔内直接释放孕激素,局部作用于子宫内膜,全身反应轻微^[10]。针对LNG-IUS对乳腺癌的影响,虽有荟萃分析认为LNG-IUS不会增加乳腺癌的复发率和死亡率^[11],但目前尚缺乏大样本的病例研究数据,因此并不推荐常规应用LNG-IUS,需要与患者充分沟通,谨慎选择^[12]。(2)手术治疗。手术治疗方式为全子宫切除术,不建议行内膜切除术。对于无生育要求的女性,在下列情况下可考虑手术:①随访过程中进展为子宫内膜不典型增生;②子宫内膜增生再次复发;③药物治疗12个月以上无组织学缓解;④持续的异常子宫出血;⑤不能定期随访或治疗依从性差的患者。对于乳腺癌伴随子宫内膜不典型增生,由于14%~30%的不典型增生可发展为子宫内膜癌^[13],同时合并子宫内膜癌的比例也较高,无生育要求患者,全子宫切除术是首选治疗方式,不建议行内膜切除术。对于希望保留生育功能的女性,应充分告知子宫内膜不典型增生有潜在恶性和进展为内膜癌的风险。在进行保守治疗前,应全面评估,签署知情同意书,并进行多学科会诊,结合组织学、影像学特征和肿瘤标志物表达情况,制定管理和随访方案。首选的保守治疗为LNG-IUS,促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)也是治疗药物选择之一,可单独使用或联合LNG-IUS/芳香化酶抑制剂使用。鉴于保守治疗有较高的复发率,一旦患者放弃生育要求,应进行子宫切除手术^[12,14]。

1.3.3 子宫内膜癌的管理 近年来子宫内膜癌发病率在世界范围内呈上升趋势,其治疗原则是以手术为主,辅以放疗、化疗等综合治疗。乳腺癌伴发子宫内膜癌患者需根据年龄、全身情况、病变范围、分期及组织学类型等制定适宜的治疗方案。手术分期是首选的治疗手段。早期患者手术后根据手术病理分期及有无高危因素决定是否采取辅助治疗。晚期患者需根据全身状况和临床病理因素行肿瘤细胞减灭术,术后辅以放疗、化疗和激素治疗等后续治疗。少数不能耐受手术者可选择放疗、化疗或激素治疗。

2 乳腺癌伴随子宫肌瘤的管理

2.1 乳腺癌伴随子宫肌瘤的发生情况 子宫肌瘤是女性生殖系统最常见的良性肿瘤,其确切病因不明,因肌瘤好发于生育年龄,绝经后萎缩或消退,提示其发生可能与雌激素、孕激素有关。乳腺癌患者子宫肌瘤的伴发情况尚缺乏大样本研究数据。理论上,乳腺癌术后应用的选择性雌激素受体调节剂在子宫表现为拟雌激素作用,可能会引起子宫肌层平滑肌细胞增生、体积增大,导致子宫肌瘤发生或使原有肌瘤迅速增大,但目前临床研究尚无一致结论。有研究发现,乳腺癌术后接受他莫昔芬治疗的女性,其子宫肌瘤的发生率高于接受雷洛昔芬治疗者,说明他莫昔芬对女性生殖系统的雌激素样作用更明显^[15]。然而另一研究显示,子宫肌瘤的发生与服用他莫昔芬呈显著负相关,未服用他莫昔芬患者子宫肌瘤的发生率明显高于服用者,提示乳腺癌患者应用他莫昔芬可能是子宫肌瘤的保护性因素^[16]。

2.2 乳腺癌伴随子宫肌瘤的管理 子宫肌瘤生长缓慢,恶变率低,无症状的小肌瘤对月经、生育及健康均无影响。乳腺癌患者子宫肌瘤的处理应根据年龄、有无症状、肌瘤的部位、大小及数目、生育要求和全身情况以及乳腺癌辅助用药等综合考虑,制定个性化的治疗方案。对于无症状的子宫肌瘤,可采取定期随访观察,一般每3~6个月随访一次。若出现月经过多、压迫性症状(如尿频、便秘等)或肌瘤明显增大者,应行手术治疗。对于乳腺癌术后服用内分泌治疗药物期间发现的子宫肌瘤,由于药物对子宫肌瘤的作用尚不确定,可以在严密监测下继续内分泌治疗。针对子宫肌瘤的药物治疗主要用于术前辅助治疗,可短期内减轻症状、纠正贫血或术前缩小肌瘤体积;也可用于近绝经期妇女,使其提前过渡到绝经,避免手术。常用药物包括:(1)GnRHa。GnRHa通过竞争阻断GnRH受体,直接、快速地抑制垂体性腺轴,导致卵巢性激素水平大幅下降至绝经水平,造成假绝经状态,或称药物性卵巢切除,从而抑制肌瘤生长并使其缩小。(2)米非司酮。米非司酮为抗孕激素制剂,能抑制孕酮活性,使肌瘤组织中的孕激素受体数量明显降低,影响肌瘤组织中表皮生长因子受体、血管内皮生长因子的表达,减少子宫动脉血流,并且可使子宫肌瘤组织缺氧、变性坏死以致肌瘤体积缩小。乳腺癌不是米非司酮的禁忌证,有关米非司酮与乳腺癌的实验研究还发现米非司酮可抑制三阴性乳腺癌细胞的生长^[17]。手术治疗适用于:(1)子宫肌瘤合并月经过多或异常出血甚至导致贫

血;(2)肌瘤体积大或引起压迫症状;(3)有蒂浆膜下肌瘤扭转引起的急腹症;(4)肌瘤是不孕或反复流产的原因;(5)子宫肌瘤患者准备妊娠时若肌瘤直径 ≥ 4 cm建议剔除;(6)疑有恶变。手术方式包括肌瘤切除术和子宫切除术。肌瘤切除术适用于有生育要求者,对于不要求保留生育功能或疑有恶变者宜行子宫切除术。

3 乳腺癌伴随卵巢病变的管理

3.1 乳腺癌伴随卵巢病变的发生情况 乳腺癌患者出现的附件区包块主要来源于卵巢,包括良性和恶性病变,其中良性病变以单纯性卵巢囊肿最常见,恶性病变包括原发性卵巢癌和乳腺癌卵巢转移。

3.1.1 乳腺癌伴随卵巢囊肿 乳腺癌生存者中伴发卵巢良性病变较为常见,约占附件肿块的77.8%,其中单纯性卵巢囊肿是最常见的病理类型^[18]。服用他莫昔芬的乳腺癌患者中,卵巢囊肿的发生率明显高于未服用他莫昔芬者或服用雷洛昔芬者,这可能是由于他莫昔芬的化学结构与常用促排卵药物克罗米芬较为相似,他莫昔芬能够促进卵巢大量分泌雌二醇和卵泡的快速增大,最终导致卵巢囊肿,因此,认为他莫昔芬是乳腺癌患者发生卵巢囊肿的危险因素^[15,16]。他莫昔芬诱发卵巢囊肿与绝经状态有关,服用他莫昔芬期间仍有月经的乳腺癌患者发生卵巢囊肿的风险高达58.33%,这与绝经前后的卵巢对性激素的反应差异有关。辅助化疗与卵巢囊肿的发生无关^[19]。

3.1.2 乳腺癌伴随卵巢癌 虽然乳腺癌伴发的附件肿块最常见的是良性卵巢囊肿,但乳腺癌增加了卵巢恶性肿瘤的总体风险。乳腺癌伴发原发性卵巢癌多见于遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征(hereditary breast-ovarian cancer syndrome, HBOC)。HBOC是由于BRCA1/BRCA2基因突变导致的。人群中乳腺癌的患病风险为12%,卵巢癌的患病风险为1.4%,而BRCA1/BRCA2突变使乳腺癌患病风险增加至50%~80%,卵巢癌患病风险增加至35%~46%^[20]。除HBOC外,还有一部分原发性卵巢癌与化疗、放疗以及应用他莫昔芬有关。加上患者长期承受巨大的心理压力且精神抑郁,这也可能是乳腺癌术后卵巢癌发生风险增高的主要原因^[21]。

3.2 乳腺癌伴随卵巢病变的筛查与预防

3.2.1 基因筛查 BRCA1/BRCA2基因筛查对遗传性乳腺癌并发卵巢癌的预防是很重要的。BRCA突变率在中国遗传性乳腺癌或卵巢癌中占23.3%,在既有遗传性乳腺癌又有遗传性卵巢癌家族史的患

者中占50%,高于其他种族^[22]。因此,在我国完善BRCA基因检测及预防性治疗措施尤为重要。

3.2.2 临床筛查 临床筛查内容包括病史、妇科检查、盆腔超声、核磁共振和肿瘤标志物等。卵巢肿瘤早期多无症状,晚期可表现腹胀、腹部肿块及腹水。妇科检查在子宫一侧或双侧触及肿块,为囊性或实性。盆腔超声作为卵巢病变的一线筛查方法能提示肿瘤性质,临床诊断符合率达90%以上。磁共振成像具有较高的软组织分辨率,尤其对卵巢恶性肿瘤诊断有重要参考价值。癌抗原125(CA125)和人附睾蛋白4(HE4)是最常用于检测上皮性卵巢癌的肿瘤标志物,80%上皮性卵巢癌CA125和HE4高于正常值,二者联合应用有助于判断附件肿块的良好恶性。筛查的主要目的是早期发现卵巢恶性肿瘤,乳腺癌术后随访过程中应特别警惕卵巢癌发生的可能,尤其是对于未婚、未育、乳腺癌遗传病史、三阴性乳腺癌患者及有BRCA1/BRCA2基因突变的乳腺癌患者更应关注。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南建议,遗传性乳腺癌/卵巢癌患者每6个月应进行CA125和经阴道超声检测,开始筛查时间为30~35岁或者比家族中初次诊断的最小年龄者早5~10年^[23]。

3.2.3 预防措施 (1)预防性手术:针对HBOC患者进行预防性输卵管卵巢切除术是降低再患卵巢癌风险的重要手段。研究发现,对单纯BRCA1阳性的乳腺癌患者行输卵管卵巢切除术后,人群卵巢癌的发病率从39%下降到24%,死亡率从22%下降到12%^[24]。(2)药物预防:口服避孕药可以通过抑制排卵、诱导细胞凋亡及抑制细胞增殖等机制降低患卵巢癌的风险,然而乳腺癌患者术后口服避孕药预防卵巢癌是否可行尚有争议。

3.3 乳腺癌伴随卵巢病变的管理

3.3.1 乳腺癌伴随卵巢囊肿 卵巢囊肿的处理应根据患者年龄及乳腺癌类型、附件肿块性状、有无并发症以及恶性肿瘤的疑似程度而定。对于超声提示单房性囊肿且囊肿较小、肿瘤标志物正常者,建议采取持续性监测。绝大多数乳腺癌伴发卵巢囊肿发生于育龄期患者,其中部分为功能性卵巢囊肿,多为单侧,壁薄,直径≤5 cm,观察2~3个月可自行消失。监测过程中注意超声形态学和肿瘤标志物的变化。需要手术干预的超声形态学包括:囊肿持续存在且大小超过5 cm;双侧性;多房且分隔较厚(>2~3 mm);混合性包块含有实性或乳头状成分,特别是彩色多普勒提示其中存在血流信号^[25,26]。对于在他莫昔芬治疗乳腺癌过程中发生卵巢囊肿的患者,除了密

切观察外,暂时停用他莫昔芬和使用GnRHa也是较为合理的治疗方法。手术治疗的适应证包括:(1)怀疑卵巢肿瘤,甚至疑似为恶性肿瘤,超声提示混合性包块、CA125水平升高和雌激素受体阴性乳腺癌是卵巢恶性肿瘤的重要预测因子^[18]。(2)出现并发症,如卵巢囊肿扭转、破裂。(3)患HBOC的患者。(4)绝经后女性。手术方式多采用卵巢切除术,对于要求保留生育功能的年轻患者,可谨慎选择卵巢囊肿剥除术。

3.3.2 乳腺癌伴随卵巢癌 乳腺癌术后再发原发性卵巢癌的治疗同散发性卵巢癌,早期采取全面分期手术,晚期则行肿瘤细胞减灭术,手术联合化疗效果优于单一手术或单纯化疗。目前对于乳腺癌卵巢转移患者仍主要采用手术治疗,并根据患者情况联合化疗及内分泌治疗。

4 乳腺癌伴随宫颈病变的管理

宫颈病变包括宫颈上皮内病变和宫颈癌,人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是主要致病因子。目前关于乳腺癌与宫颈病变的关系研究不多,乳腺癌并发宫颈病变仅为个案报道,也没有足够证据显示乳腺癌与HPV感染相关^[27]。

4.1 乳腺癌伴随宫颈病变的筛查 宫颈癌的发生发展是一个缓慢渐进的过程,其间有明确的癌前病变期,在此期间若能得到及时的筛查和有效的干预则可明显降低宫颈癌的发病率和死亡率。目前全世界所有发达国家和包括我国在内的许多发展中国家都纳入了宫颈癌筛查项目。由于乳腺癌与HPV的关系尚不明确,乳腺癌生存者宫颈病变的筛查参照常规筛查流程,遵循“三阶梯”诊断程序,即细胞学(HPV检测)、阴道镜及组织病理学检查。

4.2 乳腺癌伴随宫颈病变的管理

4.2.1 宫颈上皮内病变 宫颈上皮内病变分为低级别鳞状上皮内病变、高级别鳞状上皮内病变和原位腺癌。60%的低级别鳞状上皮内病变可自然消退,30%的病变持续存在,约10%的病变会在2年内进展为高级别鳞状上皮内病变。处理上可采取随访观察,每12个月复查细胞学和HPV联合检测,2次检查均阴性者转为常规筛查。若低级别鳞状上皮内病变持续≥2年,可继续随访或选择局部消融治疗与诊断性宫颈锥切术。高级别鳞状上皮内病变应行宫颈锥切术;对于经宫颈锥切确诊、年龄较大且无生育要求者,也可行全子宫切除术。原位腺癌是宫颈癌的癌前病变,应积极治疗,可行全子宫切除术,或行宫颈锥切术并应长期随访。

4.2.2 宫颈癌 乳腺癌并发宫颈癌患者的处理同散发性宫颈癌的治疗原则,而且手术应同时切除双侧输卵管卵巢,根据患者年龄、临床分期和全身情况等综合考虑以制定个体化的治疗方案。总原则为采用以手术和放疗为主,化疗为辅的综合治疗。

5 结语

随着乳腺癌患者生存时间延长,乳腺癌进入慢性病管理阶段,在患者治疗随访期间常可伴发妇科相关疾病,主要包括子宫内膜病变、子宫肌瘤、卵巢病变及宫颈病变。因此,应重视乳腺癌患者伴随妇科问题的筛查与管理,尤其应关注他莫昔芬治疗的乳腺癌患者伴随子宫内膜病变和卵巢病变的问题,通过采取多学科会诊、患者共管等方式,进一步改善乳腺癌患者的预后,提高其生存质量。

参考文献

- 1 Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (4) : 271 - 289.
- 2 Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9869) : 805 - 816.
- 3 Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia [J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 23 (2) : 232 - 254.
- 4 Chen JY, Kuo SJ, Liaw YP, et al. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study [J]. *J Cancer*, 2014, 5 (2) : 151 - 155.
- 5 Goldstein SR. Abnormal uterine bleeding: the role of ultrasound [J]. *Radiol Clin North Am*, 2006, 44 (6) : 901 - 910.
- 6 ACOG Committee Opinion No. 734. The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131 (5) : e124 - e129.
- 7 Listed NA. Committee Opinion No. 601 : Tamoxifen and uterine cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123 (6) : 1394 - 1397.
- 8 Guideline developed in collaboration with the American College of Radiology, American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Radiologists in Ultrasound. AIUM Practice Guideline for the Performance of Sonohysterography [J]. *J Ultrasound Med*, 2015, 34 (8) : 1 - 6.
- 9 American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012, 19 (1) : 3 - 10.
- 10 Wan YL, Holland C. The efficacy of levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection: a systematic review [J]. *Climacteric*, 2011, 14 (6) : 622 - 632.
- 11 Fu Y, Zhuang Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (10) : 6419 - 6429.

- 12 RCOG/BSGE Green-top Guideline No. 67. Management of endometrial hyperplasia. 2016, 2 : 1 - 30. <http://www.nice.org.uk/accreditation>.
- 13 Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125 (5) : 1272 - 1278.
- 14 全国卫生产业企业管理协会妇幼健康产业分会生殖内分泌学组. 中国子宫内膜增生诊疗共识 [J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26 (10) : 957 - 960.
- 15 Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR) [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205 (6) : 535. e1 - e5.
- 16 李琳, 王淑珍, 张震宇, 等. 乳腺癌患者三苯氧胺治疗后妇科良性疾患的随访研究 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90 (25) : 1735 - 1738.
- 17 Liu R, Shi P, Nie Z, et al. Mifepristone Suppresses Basal Triple-Negative Breast Cancer Stem Cells by Down-regulating KLF5 Expression [J]. *Theranostics*, 2016, 6 (4) : 533 - 544.
- 18 Tuncer ZS, Boyraz G, Selcuk I, et al. Adnexal masses in women with breast cancer [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2012, 52 (3) : 266 - 269.
- 19 Metindir J, Aslan S, Bilir G. Ovarian cyst formation in patients using tamoxifen for breast cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2005, 35 (10) : 607 - 611.
- 20 Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer [J]. *Seattle: Gene Rev*, 2015, 1993 - 2017.
- 21 Paredes AC, Pereira MG. Spirituality, Distress and Posttraumatic Growth in Breast Cancer Patients [J]. *J Relig Health*, 2018, 57 (5) : 1606 - 1617.
- 22 Cao WM, Gao Y, Yang HJ, et al. Novel germline mutations and unclassified variants of BRCA1 and BRCA2 genes in Chinese women with familial breast / ovarian cancer [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16 : 64.
- 23 National Comprehensive Cancer Network. Version 2. 2019. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. NCCN clinical practice guidelines in oncology, 2018. <http://www.nccn.org>.
- 24 Maclnnis RJ, Pike MC, Hopper JL. Risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (24) : 2403 - 2404.
- 25 Inal MM, Incebiyik A, Sancı M, et al. Ovarian cysts in tamoxifen-treated women with breast cancer [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 120 (1) : 104 - 106.
- 26 Mofrad MH, Shandiz FH, Roodsare FV, et al. Evaluation of ovarian cysts in breast cancer cases on tamoxifen [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010, 11 (1) : 161 - 164.
- 27 Bønlokke S, Blaakaer J, Steiniche T, et al. Evidence of No Association Between Human Papillomavirus and Breast Cancer [J]. *Front Oncol*, 2018, 8 : 209.

[收稿日期 2019 - 01 - 04] [本文编辑 吕文娟 余 军]