

·专家共识·

中国女性乳腺癌患者绝经生殖泌尿综合征管理专家共识 (2024年版)



视频导读

中国医师协会外科医师分会乳腺外科专家工作组, 中国抗癌协会肿瘤临床研究管理专业专业委员会, 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺肿瘤整合康复专业委员会, 重庆市临床医学研究联合会, 重庆抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会, 重庆市医学会妇产科学专业委员会, 重庆市性学会, 重庆市医学会泌尿外科专委会, 重庆市妇幼卫生学会

通信作者: 孔令泉, 重庆医科大学附属第一医院乳腺甲状腺外科, 重庆 400016, Email: huihuikp@163.com; 刘家硕, 重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆 400010, Email: jiashuoliu@foxmail.com

【摘要】 绝经生殖泌尿综合征(genitourinary syndrome of menopause, GSM)在乳腺癌患者中的发生比例高,但缺乏及时、有效的诊治,严重影响患者的生活质量和预后。随着乳腺癌患者生存率的提高,肿瘤诊疗步入慢病化管理的时代,而目前国内尚缺乏针对乳腺癌患者GSM管理的针对性指南或共识。故中国医师协会外科医师分会乳腺外科专家工作组、中国抗癌协会肿瘤临床研究管理专业委员会、国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会、中国抗癌协会乳腺肿瘤整合康复专业委员会、重庆市临床医学研究联合会、重庆抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会、重庆市医学会妇产科学专业委员会、重庆市性学会、重庆市医学会泌尿外科专委会和重庆市妇幼卫生学会联合组织相关专家,基于国内外指南、共识及多个中心的临床经验,深入探讨并制定了《中国女性乳腺癌患者绝经生殖泌尿综合征管理专家共识(2024年版)》,旨在为我国女性乳腺癌患者GSM的规范化管理提供参考。

【关键词】 乳腺癌; 绝经生殖泌尿综合征; 乳腺癌复发风险

DOI: 10.3760/cma.j.cn115807-20240326-00087

Chinese expert consensus recommendations for management of genitourinary syndrome of menopause in women with breast cancer (version 2024)

Breast Surgery Expert Working Group of Surgeons Branch of Chinese Medical Doctor Association, the Society of Clinical Cancer Research Administration of China Anti-Cancer Association, the Breast Cancer Expert Committee of the National Cancer Quality Control Center, Breast Cancer Rehabilitation Committee of China Anti-Cancer Association, Chongqing Federation of Clinical Medical Research, the Society of Onco-endocrinology of Chongqing Anti-Cancer Association, Obstetrics and Gynecology Committee of Chongqing Medical Association, Chongqing Sexology Association, Committee of Urology of Chongqing Medical Association, Chongqing Maternal and Child Health Association

Corresponding author: Kong Lingquan, Department of Breast and Thyroid Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China, Email: huihuikp@163.com; Liu Jiashuo, Department of Obstetrics and Gynaecology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China, Email: jiashuoliu@foxmail.com

【Abstract】 Genitourinary syndrome of menopause (GSM) is more prevalent among breast cancer patients, with a notable absence of timely and effective diagnosis and treatment, severely impacting patients' quality of life and prognosis. With the improved survival rates of breast cancer patients, the management of cancer has entered an era of chronic disease management. However, there is still a lack of targeted guidelines or consensus for the management of GSM in women with breast cancer in China. Based on the guideline/expert consensus and the clinical experience of multiple medical centers, Breast Surgery Expert Working Group of Surgeons Branch of Chinese Medical Doctor Association, the Society of Clinical Cancer Research Administration of China Anti-Cancer Association, the Breast Cancer Expert Committee of the National Cancer Quality Control Center, Breast Cancer Rehabilitation Committee of China Anti-Cancer Association, Chongqing Federation of Clinical Medical Research, the Society of



Onco-endocrinology of Chongqing Anti-Cancer Association, Obstetrics and Gynecology Committee of Chongqing Medical Association, Chongqing Sexology Association, Committee of Urology of Chongqing Medical Association, and Chongqing Maternal and Child Health Association thoroughly discussed and formulated the Chinese expert consensus recommendations for management of genitourinary syndrome of menopause in women with breast cancer (version 2024), in order to further standardize the management of GSM in breast cancer patients.

【Key words】 Breast cancer; Genitourinary syndrome of menopause; Breast cancer recurrence risk

DOI: 10.3760/cma.j.cn115807-20240326-00087

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤^[1]。近年,随着乳腺癌筛查和诊疗技术的进展,乳腺癌患者的生存率显著提高,肿瘤诊疗步入了慢病化管理时代,乳腺癌伴随疾病管理也逐渐受到重视^[2]。在乳腺癌综合治疗中,化疗、卵巢去势、内分泌治疗等均可能降低循环性激素水平或拮抗其功能,引起绝经相关症状,对生殖泌尿系统造成损害^[3]。绝经生殖泌尿综合征(genitourinary syndrome of menopause, GSM),由北美绝经学会(The North American Menopause Society, NAMS)和国际女性健康研究学会(The International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH)于2014年正式提出^[4],它全新定义了绝经过渡期和绝经后期女性因雌激素水平下降所引起的外阴阴道症状、下泌尿道症状及性功能障碍。这一系列症状在绝经(含自然绝经和人工绝经)妇女中常见,包括生殖道症状(阴道干涩、瘙痒、烧灼感、性交痛、阴道松弛及性生活满意度降低)和泌尿道症状(尿频、尿急、尿痛、尿失禁、泌尿道反复感染),严重影响患者的身心健康及生活质量。肿瘤患者治疗后性相关问题近来受到广泛关注,尤其是治疗后闭经的乳腺癌绝经前女性患者^[5]。

GSM在绝经后妇女中有较高的发病率,而在乳腺癌患者中的发病率更高^[6-7],尤其在年轻女性乳腺癌患者中,化疗药物毒性可诱发闭经,内分泌治疗和卵巢去势治疗可引起雌激素迅速下降,导致GSM症状更早出现,且具有症状重、病程长、易反复的特点,不仅导致阴道和泌尿道局部不适,还对患者的心理、睡眠、性功能等方面带来困扰。故正确认识乳腺癌患者中的GSM,制定规范、有效的防治措施,对改善患者生活质量及预后具有重要意义^[8]。而目前有关乳腺癌患者GSM的诊疗共识仅有2018年由NAMS和ISSWSH发布的《乳腺癌患者或高危妇女绝经生殖泌尿综合征的管理:共识建议》^[6]。为此,中国医师协会外科医师分会乳腺外科专家工作组、中国抗癌协会肿瘤临床研究管理专业委员会、国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会、中国抗癌协会乳腺肿瘤整合康复专业委员会、重庆市临床医学研究联合会、重庆抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会、重庆市医学会妇产科学专业委员会重庆市性学会、重庆市医学会泌尿外科专委会和重庆市妇幼保健学会组织了国内乳腺肿瘤外科、肿瘤内科、妇科、泌尿外科等相关科室的专家成立了共识专家组。专家组成员结合最新相关文献和多个中心的临床经验,针对性讨论和相关问卷调查,撰写了《中国女性乳腺癌患者绝经生殖泌尿综合征管理专家共识(2024年版)》,旨在

为我国女性乳腺癌患者GSM的规范化管理提供指导与参考,以进一步提高乳腺癌患者的生活质量并改善预后。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台(practice guideline registration for transparency, PREPARE)注册(注册号:PREPARE-2024CN607)。

1 GSM的发病现状及发病机制

1.1 GSM发病现状

我国已进入加速老龄化的阶段,目前有2.3亿绝经期妇女,预计2030年将超过3.8亿。随着人类平均寿命的延长,联合国提出将健康老龄化作为全球解决老龄问题的奋斗目标,GSM作为影响女性健康及生命质量的重要因素,越来越受到重视^[9]。GSM症状多样,发病率高。有报道,绝经1年的妇女GSM患病率为64.7%,绝经后6年的患病率高达84.2%^[10]。而研究显示,仅有约18.9%患者主动报告相关症状,约20%的GSM得到诊断,其中24%的患者得到治疗^[11-12]。在乳腺癌患者中,GSM发生的比例更高,且绝大多数未得到及时、有效的诊治^[7]。

1.2 GSM发病机制

女性生殖道和下泌尿道有共同的胚胎来源,均起源于富含雌激素受体的泌尿生殖窦,雌激素对维持阴道内环境及泌尿生殖功能有重要作用^[13]。循环雌激素水平下降,可导致泌尿生殖道黏膜的生理和结构发生改变。正常女性生殖道上皮湿润、富有弹性。上皮细胞自然脱落进入阴道导致糖原释放,糖原被乳酸菌转化为乳酸,维持阴道平衡。有基础研究显示,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在维持盆底筋膜、韧带和阴道壁的结构动态重塑和生理功能方面发挥重要作用^[14-15]。围绝经期和绝经后期女性体内雌激素耗竭,受体功能也逐渐下调,女性生殖道组织胶原蛋白及透明质酸等ECM成分减少,导致组织结构破坏,功能进一步受损^[16]。上皮变薄,结缔组织增加,平滑肌功能下降,血管分布减少,使得阴道弹性变差,分泌物减少,阴道干涩,组织脆性增加,易造成刺激和损伤^[17]。同时,阴道原有菌群失调,缺乏将糖原转化为乳酸的乳酸菌,使得健康阴道的pH值可由3.5~4.5上升至5.0~7.5,而偏碱性的阴道pH环境有利于葡萄球菌和B族链球菌等致病菌的感染^[18]。泌尿道因雌激素缺乏导致其功能失调,可引起尿频、尿急、尿痛、尿失禁及反复的泌尿道感染等症状。绝经前与绝经后妇女发生泌尿道感染的危险因素各不相同。在年轻妇女中,性生活是引起尿路感染的常见诱因,而因雌激素水平下降所致的生



理结构改变,则是老年妇女反复泌尿系感染的重要原因。

2 乳腺癌患者中的 GSM 发病现状及影响因素

2.1 乳腺癌患者中 GSM 现状

乳腺癌是女性最常见的癌症,在美国早期乳腺癌患者约占 80%^[19]。GSM 的典型症状通常发生在女性绝经后 4~5 年内,但接受化疗、卵巢切除或抗雌激素药物等治疗的女性乳腺癌患者,因治疗引起雌激素剥夺症状,加速绝经状态,可导致 GSM 症状更早出现^[20],并可能对患者性行为、生育能力、亲密关系、生活质量和社会心理等方面产生长远的负面影响^[21]。西方女性大部分是绝经后发生乳腺癌,50 岁以上女性约占 82%^[22],而中国女性的发病年龄相对年轻,比西方人早了近 10 岁^[23],故我们更应充分关注相关 GSM 问题,改善患者的生活质量。乳腺癌患者中 GSM 的发病率为 55%~80.8%,高于普通绝经后妇女的 50%^[6, 24-25]。但其中大多数并未被诊断和治疗,一项针对 800 名乳腺癌患者的回顾性研究发现,在 279 名有 GSM 症状的乳腺癌患者中,仅有约 39.8% 的患者被诊断和治疗^[26]。因泌尿生殖道和性功能的隐私性和话题敏感性,女性往往不愿意提及,即使出现问题也不愿主动向医生咨询,且目前临床医生对此尚未引起足够的重视,存在诊疗不规范等问题,导致 GSM 随着时间的推移而不断加重。

2.2 乳腺癌治疗对 GSM 的影响

绝经前乳腺癌患者,化疗相关卵巢功能损伤、药物性卵巢功能抑制剂或内分泌治疗的抗雌激素作用等均可导致雌激素水平迅速进入绝经状态。绝经后乳腺癌患者,在诊断时已处于绝经状态,接受化疗或内分泌治疗,可使基础雌激素水平进一步降低。因对雌激素的依赖,泌尿生殖道黏膜可因雌激素剥夺而加重 GSM 症状,显著影响乳腺癌患者的生活质量和治疗依从性。

2.2.1 化疗对 GSM 的影响 女性卵巢对化疗药物的毒性较为敏感,化疗可导致卵泡破坏,使雌激素和孕激素水平下降,甚至化疗诱发闭经(chemotherapy-induced amenorrhea, CIA),使患者迅速进入绝经状态^[27]。乳腺癌确诊后第一年,化疗可显著增加 CIA 的风险,40 岁和 50 岁接受化疗的女性发生 CIA 率分别约为 40% 和 90%,而年龄匹配的健康女性

闭经的发生率分别约为 5% 和 20%^[28](表 1)。

2.2.2 内分泌治疗对 GSM 的影响 乳腺癌患者中,性激素受体阳性比例占多数,目前指南推荐接受 5~10 年的内分泌治疗,主要包括:选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)、芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)、药物性卵巢功能抑制剂(促性腺激素释放激素激动剂,gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)。随着药物性卵巢去势的发展,手术性卵巢切除去势和放疗性卵巢去势在临床中的应用已相对较少。内分泌治疗可显著抑制循环雌激素水平,降低性激素受体阳性乳腺癌复发风险和死亡率,而它可能诱发 GSM 或导致其症状加重^[32](表 2)。对于需延长内分泌治疗的乳腺癌患者来说,妥善处理 GSM 相关症状对提高患者依从性及生活质量、保障治疗安全性和疗效尤为重要。

推荐 1:绝经生殖泌尿综合征(GSM)发生率较高^[1],是常见的乳腺癌伴随疾病,但绝大多数并没有得到及时、有效的诊治。GSM 不仅导致阴道和泌尿道症状,还对患者的心理、睡眠、性功能等方面带来困扰。应重视乳腺癌患者中 GSM 的防治(专家共识度:100%)

推荐 2:乳腺癌化疗可能引起化疗诱发闭经和雌激素迅速下降,内分泌治疗可明显降低雌激素水平或拮抗其功能,故可能加速患者绝经状态,导致 GSM 症状出现更早,应引起临床的重视(专家共识度:100%)

推荐 3:化疗或内分泌治疗可能导致雌激素水平下降而引起泌尿道的生理结构改变和功能失调,从而诱发或加重泌尿系的反复感染,应重视并对其加以防治(专家共识度:100%)

3 乳腺癌患者 GSM 的评估与诊断

GSM 的诊断主要依据询问病史和妇科检查,因 GSM 与雌激素缺乏高度相关,主要表现在雌激素缺乏的泌尿生殖系统的改变,专科体检在其诊断中尤为重要,应与生殖泌尿道感染性疾病等相鉴别,部分难以确定病因的患者可选择辅助检查进行鉴别诊断^[9](图 1)。

3.1 病史采集

因尴尬或隐私问题,以及对更年期症状和性健康认知

表 1 不同化疗药物对卵巢功能影响及其导致闭经风险^[29-31]

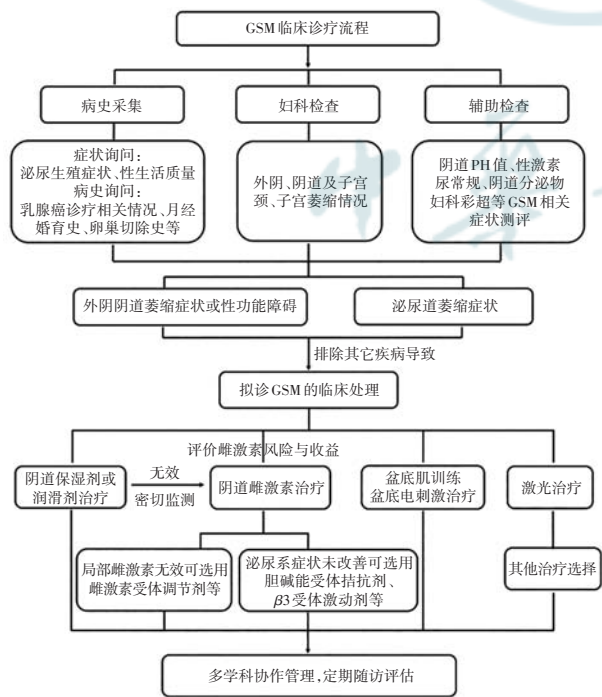
风险等级	闭经风险	代表药物	作用机理
高风险	>80%	烷化剂(环磷酰胺、氮芥和美法仑等)	细胞周期非特异性药物,与 DNA 形成交链,导致 DNA 双链断裂并抑制其合成,诱导细胞凋亡
中风险	>20%~≤80%	铂类(顺铂、卡铂等) 蒽环类(阿霉素、表阿霉素等)	细胞周期非特异性药物,与 DNA 共价结合形成交链,抑制 DNA 合成及转录 细胞周期非特异性药物,可抑制拓扑异构酶 II,并产生毒性氧自由基,导致 DNA 断裂,抑制 DNA 合成及转录
低风险	≤20%	紫杉醇类(紫杉醇、多西紫杉醇等) 抗代谢类(甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶等) 长春碱类(长春花碱、长春新碱、长春瑞滨等)	细胞周期特异性药物,作用于 M 期,与微管结合,增加微管蛋白聚合,导致细胞分裂异常或停止 细胞周期特异性药物,作用于 S 期;甲氨蝶呤使二氢叶酸还原酶失活,抑制嘌呤核苷酸从头合成;5-氟尿嘧啶抑制胸苷酸合成酶并干扰 RNA 加工,抑制 DNA 合成及其功能 细胞周期特异性药物,作用于 M 期,干扰细胞分裂期微管蛋白聚合,抑制微管形成,使细胞分裂停止于分裂中期



表2 乳腺癌内分泌治疗药物对GSM的影响

药物类型	药物特征
选择性雌激素受体调节剂	作用机理 选择性地与体内ER结合,阻断雌激素对乳腺癌细胞的促进作用
	代表药物 TAM、托瑞米芬
	适用人群 TAM:绝经前后的ER(+)乳腺癌。托瑞米芬:绝经前后ER(+)乳腺癌或ER不详的转移性乳腺癌
	不良反应 可引起潮红、出汗、失眠、外阴瘙痒、性欲降低等更年期症状和多种妇科不良反应,可导致子宫内膜增厚,托瑞米芬致子宫内膜癌风险较TAM低
雌激素受体下调剂	GSM症状 TAM作为乳腺癌细胞的ER拮抗剂,还可作为阴道ER α 的激动剂,对阴道发挥类似雌激素作用,可增加阴道分泌物,在一定程度上改善阴道干燥症状,但作用有限
	作用机理 竞争性ER拮抗剂,还可诱导ER降解,下调细胞ER表达
	代表药物 氟维司群
	适用人群 接受TAM治疗耐药后的绝经后乳腺癌患者,或AI耐药的后续治疗
芳香化酶抑制剂	不良反应 可引起胃肠道症状(恶心、呕吐、腹泻等)、潮热、皮疹等不良反应,对肝功能有一定程度的损害,肝功能损伤的患者应慎重使用
	GSM症状 其GSM的发生率低于AI,但高于TAM ^[21]
	作用机理 抑制雄激素向雌激素转化的芳香化酶活性,可使循环雌激素浓度从20 pmol/L降至3 pmol/L以下 ^[33]
	代表药物 来曲唑、阿那曲唑、依西美坦
卵巢功能抑制剂	适用人群 绝经后乳腺癌患者
	不良反应 可引起骨质疏松、骨关节痛、骨折;血脂异常;潮热、乏力、阴道干燥和性欲下降等副作用
	GSM症状 AI在绝经后患者中使用,或在绝经前患者中与GnRH-a联合使用,与单独使用TAM相比,GSM症状更严重 ^[6, 33]
	作用机理 抑制卵巢功能,通过减少促黄体素和促卵泡刺激素的调控途径来降低雌激素至绝经后水平,从而抑制雌激素对肿瘤的促生长作用
	代表药物 GnRH-a:戈舍瑞林、亮丙瑞林
	适用人群 绝经前激素受体阳性乳腺癌
	不良反应 可引起潮红、多汗、性欲下降、头痛、失眠、关节痛等副反应
	GSM症状 症状通常持续时间较短、症状较轻

注:GSM为绝经生殖泌尿综合征,ER为雌激素受体,ER α 为雌激素受体 α ,TAM为他莫昔芬,AI为芳香化酶抑制剂,GnRH-a为促性腺激素释放激素激动剂



注:GSM为绝经生殖泌尿综合征

图1 乳腺癌GSM诊疗策略

的缺乏,目前对GSM诊断的重视程度仍然不足。对于绝经前或绝经后的乳腺癌患者,均应询问其可能与GSM相关的潜在生理变化,并通过开放性的问题进行筛查,比如询问泌尿生殖道方面有何种不适及与性生活有关的问题或困扰等。

3.1.1 询问症状 ①外阴、阴道萎缩症状:有无外阴阴道萎缩、干涩、烧灼、刺激、瘙痒、性交后出血或裂伤、阴道分泌物异常等。②下尿路症状:有无尿频、尿急、排尿困难、反复的下尿路感染及合并尿失禁等。③性生活质量改变:有无性欲减低、性交痛、性交困难,对生活、心理及性伴侣的影响程度等。

3.1.2 询问病史 与GSM相关的病史及治疗情况,同时评估绝经状态。①乳腺癌分期和分级,有无淋巴、血管侵犯,激素受体状态,遗传易感性,患病时间。②一般情况:月经史、孕产史、绝经时间;既往疾病史、家族史、手术史、放疗史、化疗史、内分泌治疗史、过敏史等。③既往治疗措施及对治疗的反应性等。④询问并排除其他病因(如外阴阴道刺激物接触史)引起的泌尿生殖道感染症状等。

3.2 妇科检查

GSM主要的临床表现是外阴皮肤及阴道、尿道黏膜的萎缩性改变,并由此引起的相关症状。

3.2.1 外阴皮肤黏膜及尿道黏膜萎缩的表现 ①阴毛稀少;②外阴弹性和饱满性减弱;③外阴皮肤苍白、弹性降低;

④小阴唇融合;⑤尿道口外突;⑥尿道黏膜外翻、脱垂或萎缩;⑦尿道肉阜或息肉。

3.2.2 阴道黏膜 ①组织脆性增加、裂痕、瘀点;②阴道口缩窄;③处女膜痕消失;④阴道褶皱消失、弹性降低;⑤阴道黏膜苍白或点状、片状充血;⑥阴道分泌物减少、润滑度差。

3.2.3 子宫颈及子宫 呈相应萎缩性改变,可合并子宫颈萎缩或穹隆消失。

3.3 辅助检查

3.3.1 阴道pH值 正常阴道呈酸性环境,pH值为3.5~4.5,pH>5.0可认为是雌激素缺乏导致阴道萎缩的指标。

3.3.2 性激素检测 符合围绝经期或绝经后改变。

3.3.3 其他检查 尿常规、阴道分泌物、子宫颈细胞学、盆腔或泌尿系统超声检查。

3.3.4 GSM相关的测评 常用于评估GSM严重程度及治疗效果的方法,包括以下评价方式。

阴道健康指数评分(vaginal health index score, VHIS)共5项:阴道弹性、上皮完整性、润滑度、分泌物量和pH值,每项评分1~5分,分值越高代表阴道健康状况越好,若总分小于15分,则认为存在阴道萎缩。

女性性功能指数量表(female sexual function index, FSFI)共涵盖19个项目:包括性欲、性唤醒、润滑度、性高潮、性满意度和性交痛6个女性性功能的主要维度,共计36分,分数越低则性功能障碍程度越高。

阴道松弛度评估:①阴道松弛问卷(vaginal laxity questionnaire, VLQ)评分^[34]:该问卷为主观临床参数(分为很松、松、有点松、合适、有点紧、紧、很紧7个等级指标),当评分低于4分时,提示阴道松弛。②阴道松弛症分度^[35-36]:在妇科体检中取截石位、静息、充分润滑状态下将手指放入阴道,以患者不感觉到疼痛不适为度,放入2指为松紧合适,2指松为轻度松弛、3指为中度松弛、4指及以上为重度松弛。

国际尿失禁咨询委员会尿失禁问卷简表(ICIQ-SF):是一项调查问卷,旨在了解尿失禁的发生率和尿失禁对患者的影响程度。

改良Kupperman评分:系目前国际上通用的评判绝经相关症状的办法,该量表涉及13种最常见的相关症状,包括:潮热及出汗、感觉障碍、失眠、易激动、抑郁及疑心、眩晕、疲乏、骨关节痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感、泌尿系感染和性生活状况。量表总分为0~63分,评分≤6分者为正常,7~15分者为轻度,16~30分者为中度,>30分者为重度,总分越高代表绝经相关症状越严重。

癌症后女性性健康问诊及评估方法:5A模式^[37](A-询问、A-建议、A-评估、A-协助、A-安排随访);BETTER模式^[38](B-引入主题,E-解释性健康的重要性,T-向患者介绍诊疗管理策略,T-治疗时间,E-关于治疗副作用的宣教,R-记录与讨论)。

3.4 鉴别诊断

需排除其他病因引起的生殖泌尿系统症状的因素,注意鉴别:①外阴阴道炎症(细菌性阴道病、滴虫性阴道炎、外阴阴道假丝酵母菌病等);②外阴硬化性苔藓或外阴阴道扁

平苔藓;③内分泌失调所致的低雌激素疾病;④子宫颈、阴道癌前病变;⑤下生殖道赘生物;⑥放疗后阴道炎;⑦其他原因导致的泌尿系统症状。

推荐4:对于绝经前或绝经后的乳腺癌患者,均建议询问其可能与GSM相关的潜在生理变化,并通过开放性的问题进行筛查,比如询问泌尿生殖道方面有何种不适及与性生活有关的问题或困扰等(专家共识度:100%)

推荐5:乳腺癌患者中GSM的诊断需排除其他病因引起的生殖泌尿系统症状的因素(专家共识度:100%)

4 乳腺癌患者GSM的治疗

4.1 乳腺癌患者GSM的治疗原则

目前,乳腺癌患者GSM治疗方法主要包括非药物治疗和药物治疗(表3)。非药物治疗,如改变生活方式、局部物理治疗、非激素阴道保湿剂和润滑剂,主要用于缓解阴道干燥、瘙痒、灼烧感和性交困难等症状。药物治疗主要包括局部或全身雌激素治疗,是针对GSM患者雌激素缺乏的病因进行治疗。对于伴有明显泌尿道症状(尿频、尿急、尿痛、排尿困难、尿失禁等)的GSM,在明确引起泌尿系统症状原因的情况下,可通过改变生活方式,结合盆底肌训练,酌情慎重应用阴道雌激素制剂及CO₂点阵激光等进行治疗。雌激素制剂是GSM病因治疗的理想方法,《中国绝经管理与绝经激素治疗指南2023版》不推荐乳腺癌患者全身应用雌激素^[39],对乳腺癌患者进行GSM治疗时,应充分告知患者相关治疗作用机制、潜在不良影响、有效性和安全性,充分评估患者对GSM治疗的需求及乳腺癌复发风险(图1)。

表3 乳腺癌患者GSM的治疗策略^[6]

乳腺癌患者GSM治疗策略
一般原则
(1)应对所有乳腺癌患者的性功能和生活质量进行评估
(2)应由乳腺肿瘤内科医师、妇科医师、泌尿外科医师和患者共同决策,制订个体化GSM治疗方案,充分考虑复发风险、症状严重程度、生活质量及个体偏好
(3)初始一线治疗推荐:阴道保湿剂和润滑剂、阴道扩张器和盆底物理治疗
雌激素受体阳性乳腺癌
(4)需避免激素疗法的乳腺癌患者可考虑激光治疗,但同时需告知激光治疗目前仍缺乏长期应用安全性及疗效的相关研究
(5)GSM症状严重,经非激素治疗失败的雌激素受体阳性、复发风险相对较低的乳腺癌患者,可考虑接受小剂量局部雌激素治疗
雌激素受体阴性乳腺癌
(6)三阴性乳腺癌患者,尽管缺乏证据,但理论上局部或全身性激素治疗可能不会增加复发风险
转移性乳腺癌
(7)转移性乳腺癌患者,生活质量、舒适性和性亲密性是优先考虑的因素,治疗方案因远期生存率而异,在局部雌激素治疗的选择上,与有较长生存期的乳腺癌患者不同

注:GSM为绝经生殖泌尿综合征

4.2 乳腺癌患者GSM的治疗方法

对于乳腺癌患者GSM症状的治疗,应充分考虑乳腺癌

的复发风险、GSM症状的严重程度、对以往GSM治疗的反应、个体偏好等因素。已无性生活要求的妇女以缓解症状为主;对于仍有性生活的妇女除了缓解症状,还需帮助其改善性生活质量。

4.2.1 乳腺癌患者GSM非药物治疗策略

4.2.1.1 改变生活方式 改变生活方式作为轻度GSM的一线治疗,包括:健康饮食、戒烟、限制饮酒、控制体重、维持充足的维生素D和钙水平、定期体育活动。戒烟可改善毛细血管充盈情况,增加泌尿生殖道黏膜血供,缓解萎缩症状。还应鼓励维持性生活,定期规律的性生活或阴道扩张器具自慰,可增加生殖区域的血流,有助于保持组织的健康并维持正常的阴道pH值。

4.2.1.2 阴道润滑剂和保湿剂 阴道非激素制剂治疗主要包括阴道润滑和保湿治疗,具有起效快、作用明显的特点,是轻中度GSM的一线治疗方法。常用阴道润滑剂和保湿剂包括透明质酸凝胶、重组人源化胶原蛋白、阴道凝胶和甘油类制剂等。润滑剂主要在性生活前使用,可缓解阴道局部干涩,降低性交痛发生率,作用持续时间较短。保湿剂作用相对持久,规律使用可保持阴道的湿润环境、改善阴道的干涩不适,对降低阴道pH、维持酸性环境有一定作用^[40-41]。WHO推荐阴道保湿剂或润滑剂的渗透压 $<380\text{mOsm/kg}$, pH值为 $3.8\sim4.5$ ^[42],作为非处方药,用药频次和剂量无严格限制,推荐每周 ≥ 2 次。基础和临床研究显示,重组III型人源化胶原蛋白作为一种高生物活性和生物相容性的生物材料,在改善或修复阴道组织中的细胞外基质环境、维持细胞和血管的生长、降低炎症反应、增加阴道黏膜厚度和弹性等方面具有一定作用,可改善GSM所致的阴道黏膜萎缩、干涩症状,缓解性交痛,改善阴道松弛^[9, 43-44]。同时,在动物实验中发现,A型重组III型人源化胶原蛋白可促进细胞粘附、迁移和ECM合成,调节细胞代谢,有效修复盆底肌肉组织和结缔组织,阻止盆底组织不良重构并改善盆底功能^[45]。相关临床研究也表明注射重组III型人源化胶原蛋白冻干纤维可改善阴道松弛症患者FSFI评分(4.23 ± 3.26)及VLQ评分(1.40 ± 0.63)($P<0.01$)。明显改善性活动时阴道润滑性、性交痛、性生活满意度和主观性唤起能力^[46]。美国癌症协会/美国临床肿瘤学会^[47]和NAMS^[48]的指南推荐使用非激素疗法(阴道润滑剂和保湿剂)作为乳腺癌患者阴道干燥和性交困难的一线治疗方法。对于乳腺癌患者重度GSM患者使用后症状缓解不明显时,需联合其他方法治疗。

4.2.1.3 局部物理治疗 阴道激光治疗GSM近年逐渐得到认可,微消融CO₂激光和非消融铥激光疗法是临床较常用的激光类型。有研究显示,激光治疗可增加阴道上皮厚度,增加阴道壁糖原累积,恢复阴道菌群及pH值,增加胶原蛋白含量,改善组织弹性,促进血管重建,并改善泌尿生殖系统萎缩导致的相关症状^[49-50]。但也有随机、双盲、对照临床研究发现,在为期12个月的随访中,点阵式CO₂激光治疗组较安慰剂组,未能显著改善绝经后女性的阴道症状^[51]。CO₂或铥激光治疗GSM可避免雌激素干预,在乳腺癌患者中应用具有一定的优势,目前研究显示,其在缓解泌尿生殖道萎

缩症状方面有一定作用,且短期随访并未发现明显副作用。2020年,美国泌尿妇科学会的一项临床共识声明,尽管能量疗法展现出良好治疗前景,但其长期预后结果尚不清楚,仍需更多的大样本临床试验,来确定激光治疗在健康女性和乳腺癌患者中泌尿生殖道萎缩症状的益处、风险和成本效益。

此外,对于乳腺癌患者GSM合并盆底功能障碍性疾病,在针对GSM症状治疗的同时可通过盆底肌训练、盆底电刺激等物理治疗手段,增强盆底肌肉舒缩功能、改善盆底血液循环,增强尿控能力,控制盆底功能障碍性疾病的相关症状(表4)。

表4 乳腺癌患者GSM非药物治疗策略

治疗类型	治疗内容及作用
健康教育	低雌激素状态相关外阴和阴道变化宣教;规律、无痛的性活动或阴道刺激有助于维持性功能
咨询服务	性健康认知行为指导及心理咨询
保湿剂或润滑剂	用于日常保湿增加舒适度或性生活润滑作用
阴道扩张器具	塑料或硅胶等材质,轻度刺激扩张阴道组织
阴道CO ₂ 或铥激光	改善泌尿生殖道萎缩症状,但疗效尚不明确
盆底物理治疗	用于治疗GSM合并盆底功能障碍性疾病

注:GSM为绝经生殖泌尿综合征

4.2.2 乳腺癌患者GSM药物治疗策略

4.2.2.1 雌激素治疗 雌激素治疗被认为是GSM最有效的治疗方法,其临床疗效确切,能明显缓解雌激素缺乏引起的阴道干涩、烧灼感、性交痛及尿频、尿急、尿痛、排尿困难等症状,对伴发的潮热、出汗、情绪波动也有一定改善作用。临床上根据使用方法和药物代谢的不同,可分为雌激素口服疗法和局部疗法两类。阴道局部雌激素制剂主要涂抹于阴道黏膜发挥作用,在乳腺癌患者中,当非雌激素治疗GSM失败时,可在充分评估风险与收益基础上,与患者沟通考虑局部小剂量使用雌激素治疗^[6]。

乳腺癌患者GSM的治疗与管理面临两难的选择^[47],非激素阴道润滑剂和保湿剂,通常只能缓解轻中度的GSM症状,而局部或全身性应用雌激素治疗,则可能增加乳腺癌的复发风险。乳腺癌患者GSM如何治疗取决于多种因素,包括:性激素受体状态、遗传特征、疾病程度、病程长短、及对既往治疗的反应性等^[6]。

阴道局部雌激素治疗 局部激素治疗可作为不能通过非药物治疗缓解GSM症状患者的一种选择。阴道局部雌激素治疗作用于阴道黏膜,可促进阴道上皮重建,增加表层细胞的数量,降低阴道pH值,恢复阴道菌群,增加阴道分泌物,缓解阴道干燥和由此产生的性交困难^[52],是绝经期阴道萎缩症状最有效的干预措施。Anne Lethaby等^[53]对30项随机对照试验(包括6235名绝经后妇女)进行了回顾性分析,结果显示,不同阴道局部雌激素制剂(乳膏、片剂和栓剂)效果相当,均可有效改善泌尿生殖道萎缩症状。阴道雌激素的吸收很大程度上取决于雌激素成分的效力、使用频率、持续时间及阴道状况(黏膜萎缩程度)。萎缩变薄的阴道具有



较高的吸收性,当阴道黏膜受雌激素影响增厚时,其吸收性减弱。阴道局部雌激素的吸收因药物成分和活性而异(效价强度:结合雌激素>雌二醇>雌酮>雌三醇)。

少量的雌激素暴露是否会刺激静止的、隐匿的乳腺癌细胞或促进乳腺癌的进展尚无定论。国内仍缺乏大样本研究。根据 NAMS 的建议,如果使用非激素治疗不能改善 GSM 症状的乳腺癌患者,可接受阴道局部低剂量雌激素治疗^[6-7](表 5)。

表 5 乳腺癌 GSM 患者局部雌激素治疗的影响因素及建议^[6]

因素	推荐	不推荐
肿瘤分期	0、1、2 期或有远处转移预期生存期有限	3 期或远处转移预期生存期较长
肿瘤分级	低	高
淋巴结转移	无	有
激素受体状态	阴性	阳性
内分泌治疗	他莫昔芬	芳香酶抑制剂
复发风险	低	高
乳腺癌首确诊时间	久远	近期
GSM 症状	严重	中度
GSM 非激素治疗	失败	有效
GSM 对生活质量的影	严重	中度

注:GSM 为绝经生殖泌尿综合征

芬兰一项大型观察性研究显示^[54],阴道雌激素制剂的使用并未增加新发乳腺癌的风险。Crandall 等^[55]研究也显示,阴道雌激素治疗未增加健康参与者的乳腺癌风险。Le Ray 等^[56]对使用他莫昔芬(tamoxifen, TAM)($n=10806$)或芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)($n=2673$)分别联合局部雌激素治疗的乳腺癌女性($n=13479$)进行了回顾性分析,平均随访 3.5 年。结果显示与对照组相比,接受局部雌激素治疗的乳腺癌复发风险并未增加($RR=0.78$; $95\%CI$: $0.48\sim1.25$)。在分层分析中,TAM 组妇女的风险也没有增加($RR=0.83$; $95\%CI$: $0.51\sim1.34$)。在接受 AI 治疗的女性中,因无女性复发,风险无法评估。近期一项纳入 49237 例 40~79 岁乳腺癌患者的大型队列研究结果显示^[57],应用阴道雌激素治疗(阴道片剂或乳膏)的乳腺癌患者与未使用者相比,并未增加患者的早期乳腺癌特异性死亡率,该研究支持了应用阴道雌激素治疗乳腺癌患者生殖泌尿综合征的建议。

Kendall 等^[58]在一项前瞻性研究中,给予接受 AI 治疗的乳腺癌患者($n=7$)每天使用 25 μg 雌二醇阴道片剂用于治疗严重性 GSM 症状,检测患者治疗期间血清雌激素水平,提示阴道雌二醇片剂至少在短期内可提高全身雌二醇水平,这种作用会逆转 AI 对乳腺癌患者的雌二醇抑制作用,应禁忌使用。同样,Wills 等^[32]在前瞻性临床试验中发现,接受 AI 治疗的绝经后雌激素受体阳性乳腺癌患者($n=24$)使用阴道雌激素制剂(25 μg 雌二醇阴道片剂或栓剂)治疗 GSM 时,与对照组仅服用 AI 的患者相比($n=24$),无论何种类型的阴道雌激素制剂,均会导致患者循环雌二醇水平升高,应谨慎使用。

Hirschberg 等^[59]研究显示,在 61 例接受 AI 治疗的乳腺癌患者中(50 例接受雌三醇阴道凝胶治疗,11 例接受安慰剂治疗),超低剂量 0.005% 雌三醇阴道凝胶可有效改善外阴阴道萎缩的症状,雌三醇水平仅在治疗起初升高,在第 12 周可恢复正常,而在整个过程中,并未检测到雌二醇水平的上升。该研究认为超低剂量雌三醇阴道凝胶对雌激素、卵泡刺激素和黄体生成素水平的影响较小,对接受 AI 治疗的乳腺癌患者,治疗外阴阴道萎缩症状是安全的。另一项前瞻性研究^[60],对 8 名接受 AI 治疗的绝经后雌激素受体阳性乳腺癌患者,阴道雌二醇制剂治疗 GSM 期间,对血清雌二醇水平的变化进行了监测,发现第 16 周雌二醇水平与基线水平比较,差异无统计学意义($P=0.81$),患者阴道干燥主观症状改善显著。认为阴道雌二醇制剂不会导致血清雌二醇水平持续升高,对于治疗持续泌尿生殖系统症状的激素受体阳性乳腺癌患者,具有安全性。

目前尚无局部雌激素治疗在激素受体阳性或阴性乳腺癌应用可行性、有效性和安全性的定论。一些研究认为,雌激素治疗未增加乳腺癌复发风险,而另一些研究则建议谨慎应用,特别是在接受 AI 治疗的患者中,可增加血清雌激素水平,仍需进一步的大样本研究来评估验证(表 6)。因存在争议,乳腺癌患者应慎重使用局部雌激素治疗,在使用前,应充分告知其风险和益处,联合乳腺肿瘤内科医师、妇科医师及泌尿外科医师讨论制定个体化治疗方案,推荐阴道雌激素治疗使用最低有效剂量。阴道局部雌激素药物作用特点如表 7 所示。在目前没有充分循证医学证据支持情况下,不建议临床医生通过测量血清雌激素水平来评估局部雌激素的全身吸收情况,作为乳腺癌复发风险的间接衡量指标^[6]。

全身性雌激素治疗 雌激素全身给药会显著增加乳腺癌发生或复发的风险^[70],目前国内外指南和共识认为乳腺癌患者或乳腺癌高风险女性应避免全身应用雌激素^[6, 39]。这一观点也得到了瑞典两项关于早期乳腺癌患者全身激素治疗的随机对照试验结果的支持。针对乳腺癌患者激素替代疗法是否安全的问题,2001 年,Holmberg 等^[71]进行了一项关键性的 HABITS 研究,分析了全身性激素替代疗法对乳腺癌患者复发风险的影响,434 名已完成乳腺癌治疗并伴有更年期症状的早期乳腺癌患者,被随机分配接受周期或持续激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)。因 HRT 组与非 HRT 组相比乳腺癌复发风险显著增加($RH=3.5$; $95\%CI$: $1.5\sim8.1$),在中位随访 2.1 年后,新发乳腺癌 HRT 组 26 例,非 HRT 组 7 例,该试验被提前终止。HABITS 研究显示,接受激素替代治疗的乳腺癌患者不仅乳腺癌复发的风险增高,且不良事件的风险也高于接受对症治疗的乳腺癌患者。另一项 Stockholm 试验^[72],也研究了绝经后乳腺癌患者($n=378$)接受激素替代治疗或非激素替代治疗对乳腺癌预后的影响。不同的是,Stockholm 试验并未发现雌激素替代治疗在中位随访期(4.1 年)增加乳腺癌复发率($RH=0.82$; $95\%CI$: $0.35\sim1.9$)。因两项研究中乳腺癌复发风险的统计分析结果存在异质性,对两项试验联合分析发现,与未接受

表6 乳腺癌 GSM 患者阴道局部激素治疗对血清雌激素水平的影响^[61]

研究项目	样本数	随访时间	阴道局部用药方案	血清激素水平检测结果
Kendall 等 2005 年 ^[58]	6	12 周	雌二醇片 25μg/d, 持续 2 周	第 2 周 83% 受试者雌二醇显著升高, 第 10 周仍有部分雌二醇升高; 临床症状改善 83%
Pfeiler 等 2011 年 ^[62]	6	4 周	雌三醇乳膏 0.5mg/d, 持续 2 周	雌二醇未升高, 但卵泡刺激素和黄体生成素显著减低提示可能存在全身作用; 临床症状改善 83%
Wills 等 2012 年 ^[32]	48	12 周	雌二醇片 25μg/d, 持续 2 周, 后续 25μg 每周 2 次, 持续 90 d; 雌二醇缓释环 2mg, 缓释 7.5μg/d, 持续 90 d	雌二醇片剂或缓释环干预组雌二醇水平显著高于对照组
Donders 等 2014 年 ^[63]	16	12 周	雌三醇乳酸杆菌联合片 0.03mg/d, 持续 28 d, 后续每周 3 次, 持续 8 周	雌二醇未升高, 仅有雌三醇短暂升高; 临床症状改善 100%
Melisko 等 2016 年 ^[64]	76	12 周	雌二醇缓释环 2mg, 缓释 7.5μg/d, 持续 90 d vs 1% 睾酮乳膏 0.5mg/d, 持续 2 周, 后续每周 3 次, 持续 10 周	短暂雌二醇升高, 在雌二醇缓释环组为 11%, 在睾酮乳膏组为 12%; 持续雌二醇升高, 在雌二醇缓释环组为 0%, 在睾酮乳膏组为 12%; 临床症状改善 100%
Witherby 等 2011 年 ^[65]	21	8 周	睾酮乳膏 300μg 或 150μg/d, 持续 28 d	雌二醇维持在较低水平 (<8pg/mL); 临床症状改善
Mension 等 2022 年 ^[66]	10	6 个月	脱氢表雄酮栓 6.5mg/d, 持续 1 个月, 后续 6.5mg 隔日 1 次, 持续 5 个月	雌二醇维持在较低水平 (3.4~4.3pg/mL); 临床症状和性生活得到改善

注: GSM 为绝经生殖泌尿综合征

表7 GSM 阴道局部雌激素治疗药物作用特点^[6, 67]

药物名称	作用特点
普罗雌烯	是一种合成雌激素类似物, 阴道局部低剂量应用, 具有全身吸收少的特点, 被认为对乳腺影响较小, 可用于缓解乳腺癌患者 GSM 症状 ^[68] 。常用剂量: 胶丸或乳膏 10mg/d, 持续 2 周, 症状缓解后改为 10mg 每周 2~3 次
结合雌激素	主要成分为雌酮硫酸钠及马烯雌酮硫酸钠, 大剂量或长期用药可致血雌二醇水平轻度升高。常用剂量: 乳膏 0.5~1.0g/d, 持续 2 周, 后续 0.5~1.0g 每周 1~3 次
雌二醇	低剂量 17β-雌二醇(阴道雌激素片剂或雌激素阴道缓释环)可缓解乳腺癌患者 GSM 症状, 但可引起血清雌激素水平升高。常用剂量: 雌二醇片剂 25μg/d, 持续 2 周, 后续 25μg 每周 2 次; 雌二醇缓释环 2mg, 缓释 7.5μg/d, 持续 90 d
雌三醇	是一种代谢清除速度较快、作用较弱的雌激素。乳腺癌患者进行阴道局部雌激素治疗时可使用雌三醇替代雌二醇 ^[69] , 同时应注意, 持续使用仍可能导致血清雌三醇升高, 不建议超说明书应用雌三醇。常用剂量: 乳膏 0.5mg/d, 持续 2 周

注: GSM 为绝经生殖泌尿综合征

激素替代治疗的患者相比, 绝经期激素替代治疗增加乳腺癌复发风险 (RH=1.8; 95% CI: 1.03~3.10), Stockholm 试验也因此提前停止。因乳腺癌复发或新原发风险的增加, 全身性激素替代治疗目前在乳腺癌患者中禁忌使用。

4.2.2.2 选择性雌激素受体调节剂 奥培米芬 (ospemifene) 是美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准的, 唯一可系统给药, 作为治疗外阴阴道萎缩相关的中重度性交痛的 SERMs 药物, 它对提高阴道上皮成熟度、稳定阴道 pH 值、缓解阴道干涩及性交痛有明显效果。奥培米芬 (60 mg/d) 可显著改善阴道干燥及性交困难, 降低外阴前庭神经的敏感性, 并改善骨密度。目前尚无临床研究系统地评估奥培米芬对乳腺组织密度或乳腺癌风险的影响。尚未通过 FDA 批准乳腺癌高风险人群、有乳腺癌病史或雌激素依赖性肿瘤的女性使用奥培米芬。Cai 等^[73]在一项回顾性队列研究中报道, 接受奥培米芬治疗组的乳腺癌的发病率与对照组相似。此外, 在 1:2 匹配分析中, 接受奥培米芬治疗的乳腺癌患者和未接受治疗的乳腺癌患者之间, 复发率没有差异, 奥培米芬治疗组 10 例 (32.3%) vs 对照组 25 例 (40.3%)。根据现有数据, 对于乳房组织, 奥培米芬似乎是安全的。

巴多昔芬 (bazedoxifene) 对乳腺及子宫内膜的安全性高, 用于绝经后妇女不会刺激子宫和乳腺细胞, 可用于预防骨质疏松、缓解血管舒缩症状、外阴阴道萎缩症状及性交不

适。研究显示, 巴多昔芬对中重度 GSM 症状有效, 并可显著改善性功能和生活质量, 与安慰剂相比, 并未增加乳腺癌风险^[74]。

4.2.2.3 其他药物 脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 是一种可在细胞内转化为睾酮和雌二醇的类固醇激素, 理论上仅在局部组织起作用, 不引起循环雌激素水平改变。目前已被 FDA 批准用于治疗 GSM。研究显示^[75], 阴道 DHEA 可明显改善绝经后乳腺癌患者阴道干燥和性交困难等症状。

替勃龙 (tibolone) 是一种人工合成的类固醇激素, 经代谢后具有雌激素、孕激素和雄激素的药理作用。替勃龙本身激素活性很弱, 主要依赖于组织局部酶的活性和组织的特异性代谢机制, 在不同组织发挥不同的效应。但 LIBERATE 研究提示替勃龙可能增加乳腺癌患者的复发风险^[76]。

4.2.3 下尿路症状及尿失禁的治疗

对于伴有明显泌尿系统症状的 GSM 患者, 应在明确引起症状原因的情况下, 酌情选择治疗方法^[9]。以尿频、尿急、尿痛、排尿困难为主, 不合并尿失禁的 GSM 患者, 可通过改善泌尿生殖道黏膜萎缩干涩症状, 结合改变生活方式及盆底肌训练, 酌情慎重应用阴道雌激素制剂。合并压力性尿失禁的 GSM 患者, 首选非手术治疗, 近年来 CO₂ 点阵激光治疗的短期疗效明显, 但尚缺乏大样本量、长期的数据支持。

对于重度压力性尿失禁患者,可考虑手术治疗。对于 GSM 合并盆底功能障碍性疾病,在酌情应用阴道保湿剂、润滑剂、重组人源化胶原蛋白制剂、雌激素制剂的同时,可通过盆底肌训练、盆底电刺激等物理治疗手段,增强盆底肌肉舒缩功能、改善盆底血液循环、增强尿控能力,及联合子宫托或盆底手术进行治疗。针对尿频尿急可采用胆碱能受体拮抗剂或 β_3 受体激动剂,针对泌尿系感染采用抗感染治疗,针对排尿困难采用 α 受体阻滞剂等对症治疗。

4.3 其他治疗方法

除上述方法外,局部利多卡因、阴道菌群调节剂、植物提取物(如黑升麻、野葛根等)等方法逐渐被试用于 GSM 的治疗。此外,还应重视合并症的管理,合并糖尿病、肥胖或高血压的女性更易发生萎缩性阴道炎、继发尿路感染、尿失禁和性功能障碍,合并症的良好控制有助于改善泌尿生殖系统症状和性健康。

推荐 6: 乳腺癌患者中 GSM 治疗取决于多种因素,包括性激素受体状态、遗传特征、疾病程度、病程长短及对既往治疗的反应性等(专家共识度:100%)

推荐 7: 乳腺癌患者 GSM 治疗应由乳腺肿瘤内外科医师、妇科医师、泌尿外科医师和患者共同决策,制订个体化治疗方案,充分考虑复发风险、症状严重程度、生活质量及个体偏好(专家共识度:100%)

推荐 8: 推荐使用非激素疗法(阴道润滑剂、保湿剂、重组人源化胶原蛋白等)、阴道扩张器和盆底物理治疗等作为乳腺癌患者 GSM 的一线治疗方案(专家共识度:97%)

推荐 9: 对于伴有明显泌尿道症状的 GSM,在明确引起泌尿系统症状原因的情况下,可通过阴道润滑剂、保湿剂、重组人源化胶原蛋白等改善黏膜干涩症状,结合改变生活方式及盆底肌训练,酌情慎重应用局部雌激素制剂及 CO₂ 点阵激光等进行治疗(专家共识度:100%)

推荐 10: 针对 GSM 患者的尿频、尿急可采用胆碱能受体拮抗剂或 β_3 受体激动剂,针对泌尿系感染采用抗感染治疗,针对排尿困难采用 α 受体阻滞剂等对症治疗(专家共识度:100%)

推荐 11: GSM 症状持续且较严重,经非激素治疗失败的应用 TAM 治疗的雌激素受体阳性、复发风险相对较低的乳腺癌患者,可与患者沟通慎重选择小剂量局部激素治疗(专家共识度:98%)

推荐 12: 三阴性乳腺癌患者,尽管缺乏证据,但理论上局部激素治疗 GSM 可能不会增加复发风险(专家共识度:93%)

推荐 13: 乳腺癌患者使用局部激素治疗 GSM 前,应充分告知其风险和益处,联合乳腺肿瘤内外科医师、妇科医师及泌尿外科医师讨论制定个体化治疗方案,并推荐阴道激素治疗依据临床症状动态调整使用最低有效剂量(专家共识度:100%)

推荐 14: 预期生存期有限的乳腺癌远处转移患者的 GSM 治疗,生活质量、舒适性和性亲密度是优先考虑的因素,非激素治疗效果不理想时,可与患者沟通考虑是否行局

部激素治疗(专家共识度:95%)

推荐 15: 在目前没有充分循证医学证据支持的情况下,不建议临床医生通过测量血清性激素水平来评估局部激素治疗 GSM 时的全身吸收情况,作为乳腺癌复发风险的间接衡量指标(专家共识度:97%)

5 乳腺癌相关 GSM 管理的展望

GSM 症状可影响任何年龄段的乳腺癌患者,据估计 60% 的绝经后乳腺癌患者和 40% 的绝经前乳腺癌患者伴有 GSM 症状^[7],不过,目前 GSM 的诊断和治疗仍存在不规范、不充分等问题。乳腺癌患者中 GSM 的患病率较高,但关于改善患者生活质量和性满意度的治疗研究较少。制定针对乳腺癌患者的 GSM 管理计划,首先应进行彻底的评估,为个性化治疗和护理提供依据。在决定是否使用激素治疗时,建议采用跨学科协作,遵循知情同意和共同决策的原则,乳腺肿瘤医师、妇科医师、泌尿外科医师和患者共同决定,在决策体系中逐步纳入已知的遗传学信息,充分评估风险和获益,及对乳腺癌预后的影响。

积极开展健康教育,使 GSM 患者提高自我保健意识,正确认识绝经后雌激素水平降低对生理和心理带来的变化,以乐观、积极的心态面对,并鼓励通过改变生活方式、盆底功能训练、坚持锻炼等方式改善。对于已接受或正在接受治疗的 GSM 患者,应自觉配合临床医师的指导建议,定期接受治疗监测及疗效评估。共同关注,改善乳腺癌伴随 GSM 女性的健康状况,以提高生活质量、稳定家庭关系和社会关系。

参加本共识讨论的专家组成员

顾问:

吴凯南(重庆医科大学附属第一医院)

任国胜(重庆医科大学附属第一医院)

吴 昊(复旦大学附属肿瘤医院)

金 锋(中国医科大学附属第一医院)

张 瑾(天津医科大学肿瘤医院)

胡丽娜(重庆医科大学附属第二医院)

组长:

孔令泉(重庆医科大学附属第一医院)

常淑芳(重庆医科大学附属第二医院)

马 飞(中国医学科学院肿瘤医院)

刘 红(天津医科大学肿瘤医院)

厉红元(重庆医科大学附属第一医院)

副组长:

果 磊(重庆医科大学附属第一医院)

陈 蓉(北京协和医院)

唐均英(重庆医科大学附属第一医院)

张玉石(北京协和医院)

何卫阳(重庆医科大学附属第一医院)

委员(按姓氏拼音):

陈 佳(重庆大学附属中心医院)



陈文林(云南省肿瘤医院)
陈晓辉(桂林医学院第二附属医院)
程巧(重庆医科大学附属第一医院)
董晓静(重庆医科大学附属第二医院)
段碧霞(重庆医科大学附属永川医院)
方仪(中国医学科学院肿瘤医院)
方凤奇(大连医科大学附属第一医院)
甘露(重庆医科大学附属第一医院)
葛菲(昆明医科大学附属第一医院)
耿翠芝(河北省肿瘤医院)
郭娟(中国科学院大学重庆仁济医院)
胡琢瑛(重庆医科大学附属第一医院)
黄金(香港中文大学(深圳)附属第二医院)
黄洁(重庆医科大学附属第一医院)
江一舟(复旦大学附属肿瘤医院)
李曼(大连医科大学附属第二医院)
李爱斌(武汉大学人民医院)
梁馨予(西安交通大学医学院附属红会医院)
廖宁(广东省人民医院)
刘嘉(重庆市东南医院)
刘健(福建省肿瘤医院)
刘蜀(贵州医科大学附属医院)
刘家硕(重庆医科大学附属第二医院)
刘强(中山大学孙逸仙纪念医院)
刘胜春(重庆医科大学附属第一医院)
刘西茹(重庆医科大学附属第一医院)
罗祎(重庆医科大学附属第一医院)
罗东林(陆军军医大学大坪医院)
马灵斐(大连医科大学附属第一医院)
闵捷(重庆市中医院)
聂建云(云南省肿瘤医院)
齐晓伟(陆军军医大学附属西南医院)
孙智晶(北京协和医院)
汤凌浩(大连医科大学附属第一医院)
唐军(中山大学肿瘤防治中心)
唐秀英(重庆医科大学附属第一医院)
汪成(上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院)
王冬(重庆大学附属肿瘤医院)
王殊(北京大学人民医院)
王海波(青岛大学附属医院)
王树森(中山大学肿瘤医院)
王涛(解放军总医院乳腺)
王为服(海南省人民医院)
王晓瑜(重庆医科大学附属第一医院)
王元元(重庆医科大学附属第一医院)
吴畏(中山大学孙逸仙纪念医院)
吴玉团(浙江省肿瘤医院)
武赫(西北大学附属医院)
邢雷(重庆医科大学附属第一医院)

徐莹莹(中国医科大学附属第一医院)
徐周(川北医学院附属医院)
宣立学(中国医学科学院肿瘤医院)
杨犇龙(复旦大学附属肿瘤医院)
杨碎胜(甘肃省肿瘤医院)
姚欣(天津医科大学附属肿瘤医院)
姚远(四川大学华西第二医院)
张剑(复旦大学附属肿瘤医院)
张强(辽宁省肿瘤医院)
张翔(重庆医科大学附属第一医院)
张雪培(郑州大学第一附属医院)
赵小波(川北医学院附属医院)

秘书:

张翔(重庆医科大学附属第一医院)
苏琦霞(重庆医科大学附属第一医院)
王晓瑜(重庆医科大学附属第一医院)
段碧霞(重庆医科大学附属永川医院)

执笔者:

孔令泉(重庆医科大学附属第一医院)
刘家硕(重庆医科大学附属第二医院)
常淑芳(重庆医科大学附属第二医院)
胡琢瑛(重庆医科大学附属第一医院)
董晓静(重庆医科大学附属第二医院)

利益冲突 专家意见由共识专家组成员针对性讨论得出,讨论过程中,所有参与者均不存在利益冲突。此外,共识专家组成员与医药企业之间无利益关系

参考文献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002108.
- [2] 孔令泉, 李浩, 厉红元, 等. 关注乳腺癌伴随疾病的诊治[J]. 中华内分泌外科杂志, 2018, 12(5): 353-357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2018.05.001.
Kong LQ, Li H, Li HY, et al. To strengthen the diagnosis and treatment of concomitant diseases of breast cancer[J]. Chin J Endocr Surg, 2018, 12(5): 353-357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2018.05.001.
- [3] 罗清清, 卢林捷, 孔令泉, 等. 女性乳腺癌患者化疗期间卵巢功能的保护[J]. 中华内分泌外科杂志, 2017, 11(3): 249-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2017.03.018.
Luo QQ, Lu LJ, Kong LQ, et al. Protection of ovarian function for female breast cancer patients undergoing chemotherapy[J]. Chin J Endocr Surg, 2017, 11(3): 249-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2017.03.018.
- [4] Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society[J]. Climacteric, 2014, 17(5): 557-



563. DOI:10.3109/13697137.2014.946279.
- [5] Schover LR. Sexual quality of life in men and women after cancer [J]. *Climacteric*, 2019, 22 (6): 553 - 557. DOI: 10.1080/13697137.2018.1526893.
- [6] Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health[J]. *Menopause*, 2018, 25(6): 596-608. DOI:10.1097/gme.0000000000001121.
- [7] Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: an update[J]. *World J Clin Oncol*, 2022, 13(2): 71-100. DOI:10.5306/wjco.v13.i2.71.
- [8] 孔令泉, 刘家硕, 李浩, 等. 关注乳腺癌患者围绝经期泌尿生殖综合征的处理[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2019, 13(5): 353-356. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2019.05.001. Kong LQ, Liu JS, Li H, et al. To strengthen the treatment of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer patients[J]. *Chin J Endocr Surg*, 2019, 13(5): 353-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2019.05.001.
- [9] 段华, 汪沙, 陈蓉, 等. 绝经生殖泌尿综合征临床诊疗专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(10): 659-665. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200610-00494. Duan H, Wang S, Chen R, et al. Expert Consensus on Clinical Diagnosis and Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2020, 55(10): 659-665. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200610-00494.
- [10] Palma F, Volpe A, Villa P, et al. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: the AGATA study[J]. *Maturitas*, 2016, 83: 40-44. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.09.001.
- [11] Palma F, Della VE, Cagnacci A. Medical and patient attitude towards vaginal atrophy: the AGATA study[J]. *Climacteric*, 2016, 19(6): 553-587. DOI: 10.1080/13697137.2016.1240770.
- [12] Chua Y, Limpaphayom KK, Cheng B, et al. Genitourinary syndrome of menopause in five Asian countries: results from the Pan-Asian REVIVE survey[J]. *Climacteric*, 2017, 20(4): 367-373. DOI: 10.1080/13697137.2017.1315091.
- [13] The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2020, 27(9): 976-992. DOI: 10.1097/gme.0000000000001609.
- [14] Winkler I, Tolkachov A, Lammers F, et al. The cycling and aging mouse female reproductive tract at single-cell resolution[J]. *Cell*, 2024, 187(4): 981-988. DOI: 10.1016/j.cell.2024.01.021.
- [15] Li Y, Zhang QY, Sun BF, et al. Single-cell transcriptome profiling of the vaginal wall in women with severe anterior vaginal prolapse[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 87. DOI: 10.1038/s41467-020-20358-y.
- [16] Kufaishi H, Alarab M, Drutz H, et al. Static mechanical loading influences the expression of extracellular matrix and cell adhesion proteins in vaginal cells derived from premenopausal women with severe pelvic organ prolapse[J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(8): 978-992. DOI: 10.1177/1933719115625844.
- [17] Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause[J]. *Climacteric*, 2014, 17(1): 3-9. DOI: 10.3109/13697137.2013.871696.
- [18] Stika CS. Atrophic vaginitis[J]. *Dermatol Ther*, 2010, 23(5): 514-522. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01354.x.
- [19] Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status[J]. *J Nat Cancer Inst*, 2014, 106(5): 55. DOI: 10.1093/jnci/dju055.
- [20] Biglia N, Bounous VE, D'alonzo M, et al. Vaginal atrophy in breast cancer survivors: attitude and approaches among oncologists[J]. *Clin Breast Cancer*, 2017, 17(8): 611-617. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.05.008.
- [21] Rosenberg SM, Partridge AH. Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5 (Suppl 1): S55-61. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.20.
- [22] Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(6): 524-541. DOI: 10.3322/caac.21754.
- [23] Chen C, Sun S, Yuan JP, et al. Characteristics of breast cancer in Central China, literature review and comparison with USA[J]. *Breast*, 2016, 30: 208-213. DOI: 10.1016/j.breast.2016.01.004.
- [24] Davis SR, Panjari M, Robinson PJ, et al. Menopausal symptoms in breast cancer survivors nearly 6 years after diagnosis[J]. *Menopause*, 2014, 21(10): 1075-1081. DOI: 10.1097/gme.0000000000000219.
- [25] Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, et al. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life[J]. *Climacteric*, 2006, 9(1): 49-58. DOI: 10.1080/13697130500487224.
- [26] Cook ED, Iglehart EI, Baum G, et al. Missing documentation in breast cancer survivors: genitourinary syndrome of menopause[J]. *Menopause*, 2017, 24(12): 1360-1364. DOI: 10.1097/gme.0000000000000926.
- [27] Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer[J]. *Cancer Control*, 2002, 9(6): 466-472. DOI: 10.1177/107327480200900603.
- [28] Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8): 2365-2370. DOI: 10.1200/jco.1999.17.8.2365.
- [29] Taylan E, Oktay KH. Current state and controversies in fertility preservation in women with breast cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2017, 8(3): 241-248. DOI: 10.5306/wjco.v8.i3.241.
- [30] Lee S J, Schover L R, Partridge A H, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2917-2931. DOI: 10.1200/jco.2006.06.5888.
- [31] 李宁宁, 黎璞, 唐毅, 等. 化疗致卵巢损伤机制及评估在乳腺癌患者中的应用[J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(7): 616-621. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.07.B006. Li NN, Li P, Tang Y, et al. Mechanism and assessment of chemo-



- therapy-induced ovarian toxicity and its application in breast cancer patients[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2019, 25(7): 616-621. DOI:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.07.B006.
- [32] Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, 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]. *J Oncol Pract*, 2012, 8(3): 144-148. DOI:10.1200/jop.2011.000352.
- [33] Morales L, Neven P, Timmerman D, et al. Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients[J]. *Anticancer Drugs*, 2004, 15(8): 753-760. DOI:10.1097/00001813-200409000-00003.
- [34] Krychman ML. Vaginal laxity issues, answers and implications for female sexual function[J]. *J Sex Med*, 2016, 13(10): 1445-1447. DOI:10.1016/j.jsxm.2016.07.016.
- [35] 王斌, 黄和平, 黄琳玲. 阴道松弛症的综合治疗[J]. *江西医药*, 2007, 42(12): 1095-1098. DOI:10.3969/j.issn.1006-2238.2007.12.003.
- Wang B, Huang HP, Huang LL. The combined therapy about vagina relaxation[J]. *Jiangxi Medical Journal*, 2007, 42(12): 1095-1098. DOI:10.3969/j.issn.1006-2238.2007.12.003.
- [36] 王建六, 李强, 李峰永, 等. 阴道松弛症诊断与治疗专家共识(2020年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(10): 965-967. DOI:10.19538/j.fk2020100114.
- Wang JL, Li Q, Li FY, et al. Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Vaginal Laxity (Version 2020)[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2020, 36(10): 965-967. DOI:10.19538/j.fk2020100114.
- [37] Bober SL, Reese JB, Barbera L, et al. How to Ask and What to Do: a Guide for Clinical Inquiry and Intervention Regarding Female Sexual Health After Cancer[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2016, 10(1): 44-54. DOI:10.1097/spc.0000000000000186.
- [38] Mick J, Hughes M, Cohen M Z. Using the BETTER model to assess sexuality[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2004, 8(1): 84-86. DOI:10.1188/04.Cjon.84-86.
- [39] 郁琦, 任慕兰, 陈蓉, 等. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2023版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(1): 4-21. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20221118-00706.
- Yu Q, Ren ML, Chen R, et al. Chinese Menopausal Management and Menopausal Hormone Therapy Guidelines (Version 2023)[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2023, 58(1): 4-21. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20221118-00706.
- [40] Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? [J]. *Climacteric*, 2016, 19(2): 151-161. DOI:10.3109/13697137.2015.1124259.
- [41] Van Der Laak JA, De Bie LM, De Leeuw H, et al. The effect of Replens on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(6): 446-451. DOI:10.1136/jcp.55.6.446.
- [42] World Health Organization. Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FHI360 advisory note 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76580/1/WHO_RHR_12.33_eng.pdf[J].
- [43] You S, Liu S, Dong X, et al. Intravaginal administration of human type iii collagen-derived biomaterial with high cell-adhesion activity to treat vaginal atrophy in rats[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(4): 1977-1988. DOI:10.1021/acsbiomaterials.9b01649.
- [44] 董晓静, 郭雪桃, 游爽, 等. 重组Ⅲ型人源化胶原蛋白阴道凝胶治疗阴道干涩临床研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(6): 657-660. DOI:10.19538/j.fk2022060119.
- Dong XJ, Guo XT, You S, et al. Clinical research in recombinant human type III collagen-derived vaginal gel in the treatment of vaginal dryness[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2022, 38(6): 657-660. DOI:10.19538/j.fk2022060119.
- [45] Li H, You S, Yang X, et al. Injectable recombinant human collagen-derived material with high cell adhesion activity limits adverse remodelling and improves pelvic floor function in pelvic floor dysfunction rats[J]. *Biomater Adv*, 2022, 134: 112715. DOI:10.1016/j.msec.2022.112715.
- [46] 陈梦捷, 张三元, 徐迎亚, 等. 重组Ⅲ型人源化胶原蛋白冻干纤维治疗阴道松弛症随机对照临床试验研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(6): 665-668. DOI:10.19538/j.fk2024060119.
- Chen MJ, Zhang SY, Xu YY, et al. Randomized controlled clinical trial of recombinant humanized type III collagen freeze-dried fibers for the treatment of vaginal laxity[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2024, 40(6): 665-668. DOI:10.19538/j.fk2024060119.
- [47] Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(6): 611-635. DOI:10.1200/jco.2015.64.3809.
- [48] The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society[J]. *Menopause*, 2018, 25(11): 1362-1387. DOI:10.1097/gme.0000000000001241.
- [49] Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies[J]. *Lasers Surg Med*, 2017, 49(2): 137-159. DOI:10.1002/lsm.22637.
- [50] 苗娅莉, 李静然, 王建六. 点阵式二氧化碳激光治疗绝经后外阴阴道萎缩近期疗效及可行性分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(4): 294-297. DOI:10.13390/j.issn.1672-1861.2016.04.003.
- Miao YL, Li JR, Wang JL. The curative effect and feasibility analysis of fractional CO₂ laser in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women[J]. *Chin J Clin Obstet Gynecol*, 2016, 17(4): 294-297. DOI:10.13390/j.issn.1672-1861.2016.04.003.
- [51] Li FG, Maheux-Lacroix S, Deans R, et al. Effect of fractional carbon dioxide laser vs sham treatment on symptom severity in women with postmenopausal vaginal symptoms: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(14): 1381-1389. DOI:10.1001/jama.2021.14892.
- [52] Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy[J]. *Int J Womens Health*, 2018, 10: 387-395. DOI:10.2147/ijwh.S158913.



- [53] Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016 (8): Cd001500. DOI: 10.1002/14651858. CD001500. pub3.
- [54] Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy[J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108 (6): 1354-1360. DOI: 10.1097/01.AOG.0000241091.86268.6e.
- [55] Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study[J]. *Menopause*, 2018, 25 (1): 11-20. DOI: 10.1097/gme.0000000000000956.
- [56] Le RI, Dell'aniello S, Bonnetain F, et al. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135 (2): 603-609. DOI: 10.1007/s10549-012-2198-y.
- [57] Mcvicker L, Labeit AM, Coupland CC, et al. Vaginal estrogen therapy use and survival in females with breast cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10 (1): 103-108. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4508.
- [58] Kendall A, Dowsett M, Folkard E, et al. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 (4): 584-587. DOI: 10.1093/annonc/mdj127.
- [59] Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, et al. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Menopause*, 2020, 27 (5): 526-534. DOI: 10.1097/gme.0000000000001497.
- [60] Streff A, Chu-Pilli M, Stopeck A, et al. Changes in serum estradiol levels with estrin in postmenopausal women with breast cancer treated with aromatase inhibitors[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29 (1): 187-191. DOI: 10.1007/s00520-020-05466-1.
- [61] Castelo-Branco C, Mension E, Torras I, et al. Treating genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: main challenges and promising strategies[J]. *Climacteric*, 2023, 26 (4): 296-301. DOI: 10.1080/13697137.2023.2184253.
- [62] Pfeiler G, Glatz C, Königsberg R, et al. Vaginal estriol to overcome side-effects of aromatase inhibitors in breast cancer patients [J]. *Climacteric*, 2011, 14 (3): 339-344. DOI: 10.3109/13697137.2010.529967.
- [63] Donders G, Neven P, Moegle M, et al. Ultra-low-dose estriol and lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145 (2): 371-379. DOI: 10.1007/s10549-014-2930-x.
- [64] Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (3): 313-319. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3904.
- [65] Witherby S, Johnson J, Demers L, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study[J]. *Oncologist*, 2011, 16 (4): 424-431. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0435.
- [66] Mension E, Alonso I, Cebrecos I, et al. Safety of prasterone in breast cancer survivors treated with aromatase inhibitors: the VI-BRA pilot study[J]. *Climacteric*, 2022, 25 (5): 476-482. DOI: 10.1080/13697137.2022.2050208.
- [67] Treatment of urogenital symptoms in individuals with a history of estrogen-dependent breast cancer: clinical consensus[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 138 (6): 950-960. DOI: 10.1097/aog.00000000000004601.
- [68] Del Pup L, Di Francia R, Cavaliere C, et al. Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients? [J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24 (10): 989-998. DOI: 10.1097/CAD.0b013e328365288e.
- [69] Al-Baghdadi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview[J]. *Climacteric*, 2009, 12 (2): 91-105. DOI: 10.1080/13697130802585576.
- [70] 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 (7): 475-482. DOI: 10.1093/jnci/djn058.
- [71] Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped[J]. *Lancet*, 2004, 363 (9407): 453-455. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15493-7.
- [72] Von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the stockholm randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97 (7): 533-535. DOI: 10.1093/jnci/dji071.
- [73] Cai B, Simon J, Villa P, et al. No increase in incidence or risk of recurrence of breast cancer in ospemifene-treated patients with vulvovaginal atrophy (VVA)[J]. *Maturitas*, 2020, 142: 38-44. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.06.021.
- [74] Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of menopausal symptoms: a review[J]. *JAMA*, 2023, 329 (5): 405-420. DOI: 10.1001/jama.2022.24140.
- [75] Barton DL, Sloan JA, Shuster LT, et al. Evaluating the efficacy of vaginal dehydroepiandrosterone for vaginal symptoms in postmenopausal cancer survivors: NCCTG N10C1 (Alliance)[J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26 (2): 643-650. DOI: 10.1007/s00520-017-3878-2.
- [76] Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (2): 135-146. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70341-3.
- [77] Moreno AC, Sikka SK, Thacker HL. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: treatments are available[J]. *Cleve Clin J Med*, 2018, 85 (10): 760-766. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17108.

(收稿日期: 2024-03-26)

(本文编辑: 果磊)

