

多囊卵巢综合征与子宫内膜癌罹患风险系统评价

仲子星¹, 倪梦梅², 陈锦瑶²

1. 浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院, 浙江 杭州 310014;

2. 四川大学公共卫生学院营养食品卫生与毒理学系

摘要: **目的** 探索多囊卵巢综合征(PCOS)和子宫内膜癌(EC)的相关性,以确定 PCOS 是否会增加 EC 的患病风险。**方法** 遵循 meta 分析方法,检索 Pubmed、Cochrane、Medline、万方、CNKI 等数据库,收集有关多囊卵巢综合征与子宫内膜癌发病风险的研究文献,利用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa-Scale, NOS)对纳入文献进行质量评价,并应用 STATA 12.0 软件计算纳入的病例对照研究中的比值比(OR)及 95% 置信区间(95% CI),对纳入的队列研究进行系统评价。**结果** 共检索出 442 篇文献,最终纳入 7 篇符合标准的文献(4 篇病例对照研究,3 篇队列研究)。病例对照研究的 Meta 分析表明,PCOS 与 EC 并无显著相关性($OR=1.82, 95\%CI=0.84\sim3.93, I^2=64.6\%, P=0.037$)。**结论** 目前证据提示 PCOS 与 EC 发病风险相关性并不显著,但由于两者关系较复杂,影响因素较多,建议进行设计更为合理的临床研究。**关键词:** 多囊卵巢综合征; 子宫内膜癌; meta 分析

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1006-3110(2018)07-0822-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2018.07.015

Polycystic ovary syndrome in relation to risk of endometrial cancer: a systematic review of the literature

ZHONG Zi-xing*, NI Meng-mei, CHEN Jin-yao

* Zhejiang Provincial People's Hospital, the People's Hospital Affiliated to Hangzhou Medical College, Hangzhou, Zhejiang 310014, China

Corresponding author: CHEN Jin-yao, E-mail: umbrellayy@163.com

Abstract: **Objective** To explore the correlation between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and endometrial cancer (EC) so as to determine whether PCOS might increase the risk of developing EC. **Methods** We searched Pubmed, the Cochrane Library, Medline, Wanfang, CNKI and other databases, and collected the literature about PCOS in relation to the risk of developing EC. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) was used to evaluate the quality of the literature. A meta-analysis was performed to calculate odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) of the included case-control studies by using STATA 12.0 software, and a systematic review of cohort studies were also conducted. **Results** A total of 442 studies were retrieved, and finally 7 eligible studies (including 4 case-control studies and 3 cohort studies) were included. Meta analysis of case-control studies showed that there was no significant correlation between PCOS and EC ($OR=1.82, 95\%CI=0.84\sim3.93, I^2=64.6\%, P=0.037$). **Conclusions** No significant correlation is found between PCOS and the risk of developing EC based on the current evidence. But the relationship between them is complex and is affected by many factors; and hence, further better-designed studies are still required. **Key words:** polycystic ovarian syndrome; endometrial cancer; meta analysis

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种育龄女性常见内分泌代谢疾病,全球发病率约 6%~8%,我国约 5%~10%^[1-2],为女性不孕的最常见原因之一,且常合并内分泌、生殖等系统远期并发症,对个人、社会均可造成巨大的心理、经济、生活负担。子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是一种女性第三常见的恶性肿瘤,发病率约 3%,且在发展中国家更常见^[3],由于其疾病病程与预后关系大,因此早期识别子宫内膜癌及其可能的危险因素,对于个人疾病预防和减轻公共卫生经济负担都有重大作用^[3]。

作者简介: 仲子星(1988-),男,浙江杭州人,硕士,住院医师,研究方向:妊娠并发症及妇科内分泌疾病、多囊卵巢综合症。

通信作者: 陈锦瑶, E-mail: umbrellayy@163.com。

PCOS 与 EC 的相关性研究早在 1949 年便已展开,但结果并不一致^[4]。因此,本文系统研究分析并讨论了多囊卵巢综合征与子宫内膜癌发病风险的相关性及其可能的影响因素。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索 Pubmed、Cochrane、Medline、CNKI、万方、维普等中英文数据库,检索语言为中英文,检索时间为 2004 年 1 月(鹿特丹标准采纳后)-2017 年 6 月 30 日。以多囊卵巢综合征、子宫内膜癌; Polycystic Ovarian Syndrome、PCOS、Endometrial Cancer/Carcinoma 为关键词进行检索。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:1)研究设计为前

瞻性或回顾性队列研究、病例对照研究; 2) 研究内容包含多囊卵巢综合征与子宫内膜癌风险的关系; 3) 有表示患病风险的相关数据, 如 *OR*、*RR* 等。排除标准: 1) 非队列、病例对照研究; 2) 重复发表的论文或不同研究中重复的部分, 以及文献质量较差 (<5 分) 的论文, 纳入文献质量评分采取纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa-Scale, NOS); 3) 文献为一般综述或摘要; 4) 未提供明确的原始数据或原始数据不充分者。

1.3 数据提取 按预先制定的数据提取表提取纳入文献的信息, 包括文献作者、发表年限、进行研究的国家或地区、研究设计类型、参与研究者的数量与平均年龄等特征、主要结果。

1.4 统计学方法 采用 STATA 12.0 软件对数据进行分析处理, 通过计算比值比 (*OR*) 及 95% 可信区间 (95% *CI*) 来评估 PCOS 与患 EC 风险的关系。对纳入文献进行异质性检验时, 如 $P>0.10$, $I^2\leq 50\%$ 采用固定效应模型分析, 否则采用随机效应模型分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果及质量评价 经双人独立搜索后, 共计搜索出潜在相关文献 442 篇, 其中英文文献

257 篇, 中文文献 185 篇, 通过初步阅读标题、摘要及全文质量评价, 最终纳入 7 篇英文文献, 包括 3 篇队列研究, 4 篇病例对照研究, NOS 得分均 ≥ 5 分。研究对象共计 40 630 人, 有 857 人患 EC, 16 169 人患有 PCOS。研究对象的平均年龄均 ≤ 61 岁。文献筛选流程见图 1, 纳入文献特征见表 1。

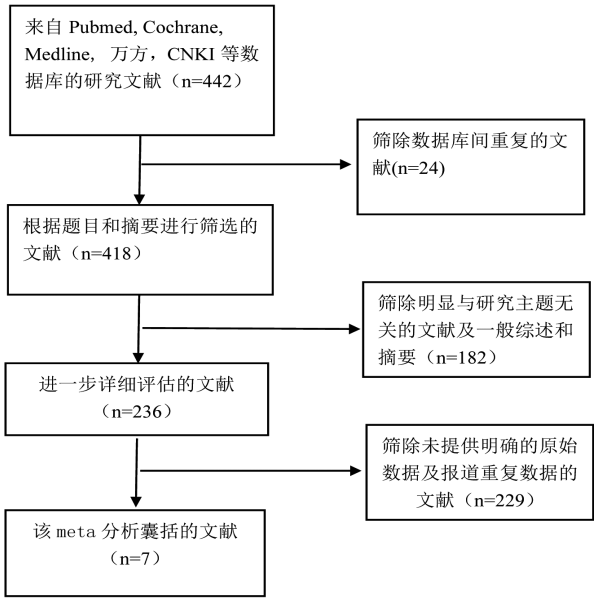


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献的特征及提取的数据

作者	出版年限	国家(或地区)	研究设计	参与者		年龄		主要结果	NOS 评分
				病例组	对照组	病例组	对照组		
Pillay ^[5]	2006	英国	横断面研究	实验组 (n=128) 为进行了全子宫及双侧输卵管卵巢切除的 EC 的患者, 并对其切除存档的卵巢和子宫内膜组织进行组织染色切片检查, 11 位患有 PCOS	对照组 (n=83) 为与实验组同一时间段进行了全子宫及双侧输卵管卵巢切除术或双侧卵巢切除手术的非 EC 的其他良性妇科疾病患者, 7 位患有 PCOS	两组相匹配, 年龄差为 ± 5 岁		PCOS 在实验组 (8.6%) 与对照组 (8.4%) 中患病率相似, 但在年龄 <50 岁的女性中, 实验组 (62.5%) 比对照组 (27.3%) PCOS 患病率明显增高; <i>RR</i> (95% <i>CI</i>): 1.0 (0.4~2.7)	8
Iatrakis ^[6]	2006	希腊	病例对照研究	实验组 (n=81) 经组织学证实被诊断为 EC 的患者, 3 位患有 PCOS	妇科门诊中挑选的非 EC 患者 (n=100), 0 位患有 PCOS	46.3	43~48	BMI、月经周期、PCOS 病史等均可能是小于 50 岁妇女患 EC 的危险因素, 且相关性最强的是 BMI	5
Zucchetto ^[7]	2009	意大利	病例对照研究	入院前诊断为子宫内膜癌不到一年的 EC 患者, 共 454 人, 其中 25 人患 PCOS	同一医院非肿瘤性、急性疾病的病人, 共 908 例, 43 人患 PCOS	60 (18~79)	61 (19~79)	EC 与月经初潮年龄呈负相关, 与绝经年龄呈正相关, 口服避孕药降低了患病风险, 有不孕不育史和子宫内膜异位症的妇女患癌风险增加, PCOS 患者 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) = 1.25 (0.72~2.16)	7
Brinton ^[8]	2010	美国	队列研究	根据各州癌症登记处及有关记录资料显示, 符合鹿特丹标准 2 条或以上的人有 412 人, 符合一条标准的有 855 (不包括只有稀发排卵的, 5 人患 EC), 符合一条标准或以上的有 2 560 人 (15 人患 EC), 无症状有 5 862 人, 总共 8 422 人		首次调查时平均年龄为 18.9 岁		子宫癌标准化发病率 SIR, (95% <i>CI</i>) = 2.02 (1.13~3.34) (以 15/2 560 计); 2.20 (0.71~5.13) (以 5/855 计); <i>RR</i> (95% <i>CI</i>) = 1.17 (0.60~2.28) (以 15/2 560 计); 1.13 (0.43~2.97) (以 5/855 计)	9

作者	出版年限	国家(或地区)	研究设计	参与者		年龄		主要结果	NOS 评分
				病例组	对照组	病例组	对照组		
Fearnley ^[9]	2010	澳大利亚	病例对照研究	病例组($n=156$)为子宫内膜癌患者,多囊症状为患者自述,共 18 人(3 人数据丢失)	对照组 398 位,其中 14 位患 PCOS(2 人数据丢失)	43.8±5.4	43.5±5.2	调整 BMI 后 $OR(95\%CI) = 2.2(0.9\sim 5.7)$	5
Gottschau ^[10]	2015	丹麦	队列研究	12 070 位 PCOS 患者,在患癌的 279 人中,16 位患子宫内膜癌				子宫内膜癌标准化发病率 SIR ($95\%CI$) = 3.9 (2.2~6.3)	5
Shen ^[11]	2015	中国台湾	回顾性队列研究	3 566 位 PCOS 患者,其中大多数由妇产科医师根据美国国立卫生研究院指南进行诊断,平均跟踪年限为 7.15 年,子宫癌患者为 5 例	14 264 位未患 PCOS 的人,子宫癌患者为 2 位	27.04(22.66~32.10)	27.6(22.72~32.10)	在对年龄等混杂因素进行调整后,随访期间子宫癌的危险比 $HR(95\%CI) = 8.42(1.62\sim 43.89)$;用蒙特卡洛方法随访 PCOS 患者与对照组的平均危险比 $HR(95\%CI) = 4.7(1.6\sim 14.1)$	7

Gottschau 等^[10]调查了 12 070 位 PCOS 患者,在患癌的 279 人中,16 位患子宫内膜癌,子宫内膜癌标准化发病率 $SIR(95\%CI) = 3.9(2.2 \sim 6.3)$,即 PCOS 病人患有 EC 的风险是无 PCOS 对照组的四倍。Shen 等^[11]调查了 3 566 位 PCOS 患者,平均跟踪年限为 7.15 年,其中子宫癌患者为 5 例,14 264 位未患 PCOS 的人群中子宫癌患者有 2 例,在对年龄等混杂因素进行调整后,随访期间子宫癌的危险比 $HR(95\%CI) = 8.42(1.62 \sim 43.89)$ 。



Iatrakis 等^[6]研究表明,BMI、月经周期、PCOS 病史等均可能是小于 50 岁妇女患 EC 的危险因素,其中相关性最强的是 BMI。BMI 对多囊卵巢综合征及子宫内膜癌均有重要意义。多囊卵巢综合征患者通过饮食及特殊的病理性代谢影响了患者体型、体重。高 BMI 为多囊卵巢综合征特征性表现之一,也是子宫内膜癌的一个独立危险因素^[15-16]。但 BMI 在子宫内膜癌中的作用至今还有争议,不同

国家用不同研究方法得出了 BMI 对子宫内膜癌产生了不同影响的结果,目前尚未达成一致的认识^[7,9,15]。子宫内膜癌有一系列组织病理学的分型,绝大多数为子宫内膜腺癌,进一步可被分为子宫内膜样腺癌(I型),占子宫内膜癌总发病率的 80%,和非子宫内膜样腺癌(II型)。据目前少量的研究,I型罹患风险较子宫内膜癌总体罹患风险更高(总体值, $OR=2.2$, $95\%CI=0.9\sim 5.7$;I型, $OR=2.4$, $95\%CI=1.0\sim 6.2$)^[17]。此外,多囊卵巢综合征常引起 2 型糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征等^[18],这些疾病本身与子宫内膜癌关系密切。部分研究将一些可能的中介变量剔除后(如高血压、2 型糖尿病),可以发现两者相关性有所下降^[9,11]。再者,一般药物治疗或促排药物治疗多囊卵巢综合征,对子宫内膜癌的发病风险亦有影响。有研究表明,复方短效口服避孕药减少了子宫内膜对雌激素环境的暴露,限制子宫内膜细胞增生,降低了子宫内膜癌风险^[19],且二甲双胍、克罗米芬、来曲唑等治疗药物均可能与子宫内膜癌有关^[7]。本次 meta 分析的局限性在于,符合标准的研究较少,未能进行亚组分析,未能控制相关的混杂因素对研究结果的影响。为得到进一步更为准确的研究结果,还需要更多数量的相关研究和更严谨的研究设计。

综上所述,目前证据提示 PCOS 与 EC 发病风险相关性并不显著。PCOS 与 EC 的相关性相对复杂,需考虑 PCOS 与 EC 诊断标准、病因学、患病年龄、BMI、子宫内膜癌亚型分类、治疗药物等影响。目前仍需要进行更多的高质量研究,控制混杂因素,从而获得进一步的明确的结论。

参考文献

- [1] 何晓彤,孟祥雯,张雪娇,等. 多囊卵巢综合征病因与发病机制的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(7):1588-1591.
- [2] Pillay OC, Fong LF, Crow JC, et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer[J]. Hum Reprod, 2005, 21(4): 924-929.
- [3] Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet, 2016, 388(10053):1545-1602.
- [4] Hardiman PJ, Pillay OS, Atiomo W, et al. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma[J]. Lancet, 2003, 361(9371):1810-1812.
- [5] Pillay OC, Fong LF, Crow JC, et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer[J]. Hum Reprod, 2005, 21(4):

- 924-929.
- [6] Iatrakis G, Zervoudis S, Saviolakis A, et al. Women younger than 50 years with endometrial cancer. [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2006, 27(4):399-400.
- [7] Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk[J]. Eur J Cancer Prev, 2009, 18(4):316-321.
- [8] Brinton LA, Moghissi KS, Westhoff C, et al. Cancer risk among infertile women with androgen excess or menstrual disorders (including polycystic ovary syndrome)[J]. Fertil Steril, 2009, 94(5):1787-1792.
- [9] Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years; an Australian case-control study[J]. Cancer Cause Control, 2010, 21(12):2303-2308.
- [10] Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, et al. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: A Danish cohort study[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(1):99-103.
- [11] Shen C, Yang AC, Hung J, et al. A nationwide population-based retrospective cohort study of the risk of uterine, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome[J]. Oncologist, 2015, 20(1):45-49.
- [12] Kaaks R, Berrino F, Key T, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) [J]. J Natl Cancer I, 2005, 97(10):755-765.
- [13] Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(5):748-758.
- [14] Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2012, 27(5):1327-1331.
- [15] Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study[J]. Hum Fertil (Camb), 2000, 3(2):101-105.
- [16] Lim S, Davies MJ, Norman RJ, et al. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2012, 18(6):618-637.
- [17] Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, et al. Endometrial cancer[J]. Bmj-Brit Med J, 2011, 343(1):84-89.
- [18] 顾艳伟. 二甲双胍联合短效避孕药对多囊卵巢综合征患者内分泌和血脂影响研究[J]. 实用预防医学, 2015, 22(10):1254-1255.
- [19] Allen N, Peto R, Beral V, et al. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(9):1061-1070.

收稿日期:2017-11-16