

子宫肌瘤剔除术在 40 岁以上绝经前女性中应用的研究进展

马媛媛, 叶红*

作者单位: 100006 北京, 首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心

作者简介: 马媛媛, 毕业于北京大学, 博士研究生, 医师, 主要研究方向为妇科微创

* 通讯作者, E-mail: yehong8812@sina.com

【关键词】子宫肌瘤剔除; 生育力; 复发; 子宫肉瘤

【中图分类号】R 737.33 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)11-017-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2020.11.05

子宫肌瘤是女性生殖器官最常见的良性肿瘤, 多发年龄为 30 ~ 50 岁, 且在该年龄段内随年龄增长发病率增加, 其中 40 ~ 50 岁女性发病率为 51.2% ~ 60%, 50 岁时发病率高达 70% ~ 80%^[1]。目前子宫肌瘤剔除术或子宫切除术是子宫肌瘤传统的手术治疗方式。子宫肌瘤剔除术通常适用于有生育要求、期望保留子宫的女性^[2], 子宫切除术是根治子宫肌瘤的方法。随着治疗理念从巨创-有创-微创-无创的悄然改变, 子宫肌瘤的非主流微创手术治疗, 如: 子宫动脉栓塞术 (uterine artery embolization, UAE) 和高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU), 具有创伤小、安全有效等优点, 逐渐被临床上广泛接受。子宫肌瘤的各种手术治疗方法各有其优势及局限性, 治疗方式的选择取决于子宫肌瘤的大小、数量、位置、生育需求及患者主观愿望等。

UAE 是一种微创介入技术, 适用于希望保留子宫的子宫肌瘤患者, 禁忌证包括肌瘤恶变可能者、带蒂浆膜下肌瘤^[3]。与子宫切除或肌瘤剔除术相比, UAE 有相似的症状缓解及满意率, 住院时间短且恢复快, 但约有 20% 患者需要进一步治疗^[4]。愿意接受 UAE 治疗的患者需理解可能的术后并发症如疼痛、栓塞后综合征、卵巢坏死等。有生育要求的子宫肌瘤患者慎用 UAE, UAE 后妊娠流产、早产、胎盘异常等不良结局风险增加^[3]。

HIFU 为新兴的无创治疗方式, 已广泛用于治疗症状性子宫肌瘤, 适应证为: 肌瘤数目 ≤ 5 枚、主要肌瘤直径 < 10 cm、血供不明显; 禁忌证为: 怀疑恶性肿瘤、带细长蒂肌瘤^[5]。近期 Chen 等^[6]采用前瞻性、多中心队列研究, 纳入 2 411 例有症状性肌瘤的患者, 评价了 HIFU 与传统手术治疗子宫肌瘤的临床疗效。研究表明: HIFU

安全有效, 并且恢复快; HIFU 引起的严重不良事件远低于手术 (0.2% vs 12.6%); 两种方式治疗的患者 6 个月和 12 个月生活质量均有显著改善, 长期生活质量相似; HIFU 治疗的再干预率很低, 治疗后 1 年的干预率为 1.0% (14 例), 2 年为 2.4% (33 例), 手术治疗的患者均无需再干预。回顾性研究表明 HIFU 治疗对育龄女性的妊娠结局并无不良影响, 但仍需要大样本、前瞻性研究来进一步论证 HIFU 术后妊娠相关风险及对女性生育能力的影响^[7]。

对于有生育要求的子宫肌瘤患者, 子宫肌瘤剔除术仍是首选治疗。UAE 和 HIFU 为有保留子宫意愿的子宫肌瘤患者提供了新的治疗选择, 但没有病理诊断可能会延误恶变的子宫肉瘤治疗。40 岁后女性生育力下降, 并且子宫恶性肿瘤的发病风险增加^[8]。对于 40 岁以上绝经前女性, 子宫肌瘤剔除术依然为有生育要求及期望保留子宫患者的主要手术治疗方式。在该人群中进行子宫肌瘤剔除术的决策是复杂的, 存在一定的争议, 其生育力评估、术后复发再干预及腹腔镜手术中恶性肿瘤组织播散问题成为临床关注的重点, 本文就此问题的研究进展进行综述。由于宫腔镜子宫肌瘤切除术在这一人群中的作用是公认的, 本文重点论述经腹入路的子宫肌瘤剔除术在 40 岁以上绝经前女性中应用的研究进展。

1 生育力评估

有生育意愿是子宫肌瘤患者行保留子宫手术最常见的原因。随着二孩政策的实施、生育年龄推后以及随着生育年龄的增长、子宫肌瘤发病增加, 有生育要求的 40 岁以上子宫肌瘤患者增多。年龄和子宫肌瘤均可以

对生育力产生负面影响,当40岁以上女性选择子宫肌瘤剔除术,要求保留子宫以希望将来怀孕时,需要对其生育力进行评估,并且对术后妊娠风险予以重视。

1.1 年龄及子宫肌瘤剔除对生育力的影响

年龄是评估女性生育力的最重要指标。女性年龄>35岁即为高龄,自然受孕能力下降,一个自然年内的累计受孕率大约为75%,40岁后下降更为迅速,仅为35岁时生育力的一半^[9]。当达到46岁左右时,自然妊娠率基本趋于0^[10]。高龄女性受到年龄和卵巢储备功能减退的双重影响,不孕率、流产率均显著增加。40~44岁女性不孕症的发生率约为64%^[11]。40岁以上女性对辅助生殖技术的需求增加,行体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)助孕的活产率约3.5%~10%左右,且每增加1年,活产率下降显著,而自然流产率高达33%~42%^[12]。尽管活产率很低,但IVF-ET仍是高龄不孕夫妇的首选治疗方案。考虑到子宫肌瘤与不孕之间的已知关联,40岁以上患有子宫肌瘤女性的生育结果可能不太乐观。2017年我国子宫肌瘤诊治专家共识在关于子宫肌瘤的手术指征中指出,子宫肌瘤合并不孕或子宫肌瘤患者准备妊娠前肌瘤直径≥4 cm时建议剔除^[2]。目前已知剔除影响宫腔形态的壁间和黏膜下子宫肌瘤可提高妊娠率。

关于40岁以上女性子宫肌瘤剔除术对生育力影响的研究有限,且研究结论不一。Bako B等^[12]对48例40岁以上合并子宫肌瘤的不孕女性研究表明,只有5例(10.4%)女性能够在开腹子宫肌瘤剔除术后恢复生育能力,其中3例为自然受孕,2例为辅助生殖助孕;4例剖宫产分娩,1例16周自然流产,均无子宫破裂。Lebovitz等^[13]研究发现,127例合并壁间子宫肌瘤的不孕女性中58.3%能在术后妊娠,其中37例40岁~43岁患者的术后妊娠率为37.8%,该研究指出年龄是影响壁间子宫肌瘤不孕患者术后妊娠的重要因素。但也有文献指出子宫肌瘤剔除术并不能提高40岁以上女性的生育力^[14]。综上,由于年龄对生育力的重要影响,40岁以上女性子宫肌瘤剔除术后生育力改善有限,术后持续不孕的可能性大。

1.2 子宫肌瘤剔除术后的妊娠风险

40岁以上女性子宫肌瘤剔除术后再次妊娠时应该意识到与高龄相关的妊娠风险,孕期需加强监测。40岁以上女性发生妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、前置胎盘、早产、低出生体重儿、剖宫产风险增加^[10]。高龄本身可延缓子宫瘢痕的愈合,降低瘢痕的伸展性。对于有生育要求的40岁以上子宫肌瘤剔除术后患者,需强调术后避孕的重要性。子宫切口的最佳愈合时间通常为术后3~6个月,目前较一致观点认为子宫肌瘤剔除术后需至少避孕半年,根据手术类型及术后恢复情况适当延长^[15]。鉴于该人群对辅助生殖技术的需求增加,孕前应考虑咨询生殖内分泌专家。

2 手术风险及术后复发再干预

子宫切除术是症状性子宫肌瘤的最有效治疗方式之一,尤其对于围绝经期女性,并且患者满意度高^[14,16]。但子宫不仅是生育器官,同时也是性器官,可能具有一定的内分泌功能,部分患者对子宫缺失具有巨大的心理负担。即使无生育要求,由于个人心理因素、文化宗教信仰等原因,40岁以上的子宫肌瘤患者可能依然有强烈保留子宫的愿望。该人群子宫肌瘤剔除术的手术风险、术后复发再干预、术后满意度等问题影响着患者和临床医生的抉择。

2.1 手术风险

随着微创技术的日益成熟和女性对微创手术的需求,腹腔镜手术已广泛开展。目前研究表明40岁以上女性腹腔镜子宫肌瘤剔除术(laparoscopic myomectomy, LM)的手术风险低,安全可行。Odejimi等^[17]对400例因子宫肌瘤行LM或腹腔镜子宫切除术(laparoscopic hysterectomy, LH)患者的回顾性队列研究发现,LH和LM总体并发症发生率均较低,但LM手术并发症发生率略高,出血大于1 000 mL的风险为3.2% vs 0%,输血风险为2.3% vs 0.5%;LH手术时间及住院时间均更短,但膀胱损伤风险更高(3.2% vs 0%)。该研究对44岁以上患者进一步分析发现,与总人群研究结论一致,LM比LH手术时间更长,失血量更多,但住院时间两者相当。Sheyn等^[18]纳入1 893例40~60岁子宫肌瘤患者,将其按照1:2分为LM和LH组,研究发现LM组手术时间相对更长(5.9% vs 6.6%),而手术并发症的风险并没有增加,两组总体并发症发生概率为6.3%,该研究指出两组中转开腹的概率(0.3% vs 0.4%)及子宫肌瘤剔除中转子宫切除的概率(3%)均较低。1项前瞻性研究表明,LM的短期并发症与LH无差异^[19]。对于无生育要求的40岁以上患者,评估手术风险时需结合患者有无保留子宫的意愿、肌瘤个数、大小、位置及子宫大小、盆腔粘连等进行个体化评估,进而决定合适的手术入路及手术方式。

2.2 术后复发再干预及术后满意度

对于激素依赖相关性的子宫肌瘤,40岁后随绝经期的临近,在低性激素水平环境下,子宫肌瘤剔除术后复发及再干预的风险可能会较低。Radosa等^[20]研究显示LM后2年的复发率为4.91%(11/224),5年复发率为21.43%(48/224)。其中30~39岁患者肌瘤复发率明显升高,术后5年复发率为31.25%;而随着围绝经期的临近,40岁以上患者术后5年复发率明显低于总研究人群(8.62% vs 21.43%)。另一项研究发现,98例40~49岁行开腹子宫肌瘤剔除术的患者术后6年内有症状的肌瘤复发率为3.1%^[12]。2012年法国发布的关于子宫肌瘤治疗的指南指出:选择子宫肌瘤剔除术的围绝经期女性必须被告知术后有再次手术的风险,尽管风险低,低于15%^[14]。Kim等^[21]对92例行开腹或LM的45~

53 岁绝经前女性研究发现,术后 3 年超声提示肌瘤复发的概率为 17.1%,因子宫肌瘤复发再次手术的概率仅为 1.1%;术前超声提示子宫肌瘤数目 ≥ 3 个的患者术后复发率更高,腹腔镜与开腹子宫肌瘤剔除术后的复发率无差异;该研究同时指出 90.2% 的患者术后 1 年症状改善,对子宫肌瘤剔除术满意。Radosa 等^[22]通过对围绝经期或绝经后子宫肌瘤患者进行问卷调查发现,该人群对 LM 的满意度很高,92.1% 的患者表示如果重新选择手术方式,子宫肌瘤剔除术依然是她们的选择。有限的研究表明,40 岁以上女性行子宫肌瘤剔除术后绝大多数将不会出现症状性肌瘤复发,并且因子宫肌瘤复发再次手术的风险低,患者满意度高。

3 子宫恶性肿瘤发生的风险

子宫肌瘤剔除手术干预的过程要考虑子宫恶性肿瘤发生的风险。LM 中使用子宫肌瘤粉碎器可造成术前未发现的恶性病变在腹腔内播散从而影响预后。使用肌瘤粉碎器导致播散的子宫恶性肿瘤主要为子宫肉瘤。子宫肉瘤是罕见的,因此很难确定在子宫肌瘤手术时子宫肉瘤发生的绝对风险,发生风险估计从 1/2 000 到 1/350 不等^[23]。目前术前缺乏有效鉴别子宫肌瘤与子宫肉瘤的方法,使得 40 岁以上子宫肌瘤患者的临床咨询及处理工作变得复杂。

3.1 与年龄相关子宫恶性肿瘤发生的风险

年龄越大,子宫肌瘤剔除手术后意外发现子宫恶性肿瘤的风险越高。40 岁以下患者子宫肉瘤发生极其罕见,而 40 ~ 49 岁年龄组子宫肉瘤的患者数量最多^[24]。Wright 等^[25]对 41 777 例子宫肌瘤剔除女性的研究发现,年龄是术后子宫恶性肿瘤发生最重要的危险因素,其中 40 岁以下女性发生率为 1/2 337,40 ~ 49 岁为 1/702,50 ~ 59 岁为 1/154,60 岁以上为 1/31,研究人群的总发生率为 1/550。Brohl 等^[26]根据年龄分层分析,发现不同年龄组子宫肌瘤剔除术后子宫肉瘤发生率存在明显差异,其中 35 ~ 54 岁患者随着年龄增长发病率呈现增长趋势,35 ~ 44 岁年龄组发病率为 1/400,45 ~ 49 岁为 1/304,50 ~ 54 岁为 1/216。Zhao 等^[27]研究发现在子宫肌瘤剔除或子宫切除术后诊断为子宫肉瘤的患者中,40 ~ 49 岁年龄组最常见,占 56.25%,考虑该年龄段为子宫肌瘤好发阶段。

3.2 使用子宫肌瘤粉碎器对恶性肿瘤播散的风险

肌瘤粉碎器使腹腔镜子宫肌瘤剔除微创手术得以实现。使用肌瘤粉碎器的风险主要为恶性组织在盆腔的播散,可能会使其中 30% 的子宫恶性肿瘤病例出现恶化^[28]。Tantitamit 等^[29]研究表明肌瘤粉碎器的使用可增加子宫平滑肌肉瘤的复发风险,缩短复发时间及升级肿瘤分期;并指出对于使用肌瘤粉碎器意外发现的子宫平滑肌肉瘤,建议补充再分期手术。目前使用标本袋在预防恶性组织播散的有效性仍需进一步研究^[23]。可

疑或确诊恶性肿瘤的患者是使用子宫肌瘤粉碎器的禁忌证。对于每个子宫平滑肌瘤患者术前均应通过各种风险因素及术前影像进行恶性肿瘤风险的评估,尽管价值是有限的。术前行子宫内膜活组织检查及宫颈筛查以除外其恶变及癌前病变。目前对子宫肉瘤尚无特异准确的术前诊断方法,需结合年龄和其它危险因素进行综合评估。欧洲妇科内镜协会提出对子宫肌瘤患者使用流程图评估子宫肉瘤的风险,指导子宫肌瘤粉碎器的临床使用^[24];其中对于任何年龄的子宫肌瘤患者,超声提示肿瘤坏死及血流丰富,均不建议肌瘤粉碎。若超声未提示肿瘤坏死及血流丰富,对于大于 40 岁的女性,如果存在以下危险因素:绝经后女性、超声及 MRI 提示单发肌瘤、最大瘤体直径 ≥ 8 cm、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 升高、异常子宫出血,则不能排除子宫肉瘤可能性,不建议使用肌瘤粉碎器。40 岁以上的绝经前女性中部分为围绝经期女性。肌瘤粉碎器在围绝经期女性中的使用存在争议。美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 提出不建议肌瘤粉碎器用于围绝经期及绝经后女性,但美国妇科内镜协会提出禁止在围绝经期女性中使用肌瘤粉碎器的提法值得商榷,以围绝经期定义处理子宫肌瘤是否应用肌瘤粉碎器十分模糊,可能会对临床操作带来困惑^[30]。加拿大妇产科医师协会发布的子宫肌瘤粉碎器使用指南中指出:如果术后病理为子宫平滑肌肉瘤,术前诊断子宫肌瘤的患者行子宫肌瘤剔除术时无论采用何种手术入路及术中有无肌瘤粉碎,均比行子宫切除术预后差,不建议围绝经期女性行子宫肌瘤剔除术^[23]。因此对于围绝经期女性,子宫肌瘤剔除术的实施及肌瘤粉碎器的使用均需谨慎。对于 40 岁以上子宫肌瘤患者使用肌瘤粉碎器,术前需使患者充分知晓使用肌瘤粉碎器的利弊及其它可选择的治疗方法。对于术前可疑子宫肉瘤的患者建议完整切除子宫^[28]。相对于腹腔镜手术,开腹手术可减少恶性肿瘤播散,一定告诉患者还有开腹手术的选择^[23,28],尊重患者的选择。

4 结语

综上所述,子宫切除术仍是症状性子宫肌瘤患者最有效的手术治疗方式之一。近年来,对子宫肌瘤保留子宫的微无创治疗日益受到重视。40 岁以上绝经前女性在充分了解治疗利弊后可选择 UAE 和 HIFU 治疗。有生育意愿或有强烈保留子宫意愿的该人群行子宫肌瘤剔除术,需进行术前评估,排除可疑的子宫恶性肿瘤;并且患者需对术后持续不孕、复发再手术以及仍有子宫恶性肿瘤意外发生的可能性充分知情。

【参考文献】

- [1] 曹泽毅,郎景和,王临红,等.中华妇产科学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2014:2224-2242.

- [2] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 793-800.
- [3] 郎景和, 陈春林, 向阳, 等. 子宫肌瘤及子宫腺肌病子宫动脉栓塞术治疗专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(5): 289-293.
- [4] Edwards R D, Moss J G, Lumsden M, et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids [J]. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(4): 360-370.
- [5] 谢璇丞, 范宏杰, 赵卫, 等. 子宫肌瘤介入治疗现状及研究进展 [J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(9): 905-909.
- [6] Chen J, Li Y, Wang Z, et al. Evaluation of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: an IDEAL prospective exploration study [J]. *BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2018, 125(3): 354-364.
- [7] 李虎, 胡丽娜. 子宫肌瘤的非手术治疗进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(8): 872-877.
- [8] D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review [J]. *Gynecologic Oncology*, 2010, 116(1): 131-139.
- [9] 乔杰. 高龄女性不孕诊治指南 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 87-100.
- [10] Jo-ann J, Suzanne T. No-271-Delayed Child-Bearing [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada; JOGC = Journal d'Obstetrique et Gynecologie du Canada; JOGC*, 2017, 39(11): e 500-e 515.
- [11] 孙瑜, 朱依敏. 高龄不育夫妇, 现代辅助生殖技术之惑 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2014, 6(8): 1-3.
- [12] Bako B, Usman J, Moruppa J, et al. The benefit of myomectomy in women aged 40 years and above: Experience in an urban teaching hospital in Nigeria [J]. *Nigerian Medical Journal : Journal of the Nigeria Medical Association*, 2011, 52(3): 158.
- [13] Pepin K J, Lebovitz O, James K, et al. Predictors of reproductive outcomes following myomectomy for intramural fibroids [J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2017, 24(7): S 190.
- [14] Marret H, Fritel X, Ouldamer L, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2012, 165(2): 156-164.
- [15] 杨清. 妇科手术后避孕注意事项与生育策略 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(6): 24-26.
- [16] Vilos G A, Allaire C, Laberge P Y, et al. The management of uterine leiomyomas [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada; JOGC = Journal d'Obstetrique et Gynecologie du Canada; JOGC*, 2015, 37(2): 157-178.
- [17] Odejinmi F, Maclaran K, Agarwal N. Laparoscopic treatment of uterine fibroids: a comparison of peri-operative outcomes in laparoscopic hysterectomy and myomectomy [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2015, 291(3): 579-584.
- [18] Sheyn D, Bretschneider C E, Sangeeta T M, et al. Comparison of 30-day Complication Rates between Laparoscopic Myomectomy and Total Laparoscopic Hysterectomy for the Treatment of Uterine Leiomyoma in Women Older Than Age 40 [J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2019, 26(6): 1076-1082.
- [19] Lemyre M, Bujold E, Lathi R, et al. Comparison of morbidity associated with laparoscopic myomectomy and hysterectomy for the treatment of uterine leiomyomas [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada : JOGC*, 2012, 34(1): 57-62.
- [20] Radosa M P, Owsianowski Z, Mothes A, et al. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2014, 180: 35-39.
- [21] Kim D H, Mi-la K, Song T, et al. Is myomectomy in women aged 45 years and older an effective option? [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2014, 177: 57-60.
- [22] Radosa M P, Winzer H, Mothes A R, et al. Laparoscopic myomectomy in peri- and post-menopausal women is safe, efficacious and associated with long-term patient satisfaction [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2012, 162(2): 192-196.
- [23] Ally M, Stephanie S, Sony S S, et al. No. 371-Morcellation during gynaecologic surgery: its uses, complications, and risks of unsuspected malignancy [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada; JOGC = Journal d'Obstetrique et Gynecologie du Canada; JOGC*, 2019, 41(1): 116-126.
- [24] Brolmann H, Tanos V, Grimbizis G, et al. Options on fibroid morcellation: a literature review [J]. *Gynecological Surgery*, 2015, 12(1): 3-15.
- [25] Wright J D, Tergas A I, Cui R, et al. Use of electric power morcellation and prevalence of underlying cancer in women who undergo myomectomy [J]. *JAMA Oncology*, 2015, 1(1): 69.
- [26] Brohl A S, Li Li, Andikyan V, et al. Age - stratified risk of unexpected uterine sarcoma following surgery for presumed benign leiomyoma [J]. *The Oncologist*, 2015, 20(4): 433-439.
- [27] Da Li, Zhao Wancheng, Bi Fangfang, et al. Incidence and clinical characteristics of unexpected uterine sarcoma after hysterectomy and myomectomy for uterine fibroids: a retrospective study of 10,248 cases [J]. *Onco Targets and Therapy*, 2015, 8: 2943-2948.
- [28] Michael J H, Haidopoulos D, Guyon F, et al. European society of gynecological oncology statement on fibroid and uterine morcellation [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2017, 27(1): 189-192.
- [29] Tantitamit T, Huang Kuan-gen, Manopunya M, et al. Outcome and management of uterine leiomyosarcoma treated following surgery for presumed benign disease: Review of literature [J]. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, 2018, 7(2): 47-55.
- [30] 朱兰, 范融. 子宫肌瘤粉碎器应用的热点问题 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2015, 7(11): 1-3, 17.

(收稿日期: 2020-02-25 编辑: 向晓莉)