

子宫内膜息肉的药物治疗新进展

周怀君

作者单位:210008 江苏 南京,南京大学医学院附属鼓楼医院妇科

作者简介:南京大学医学院附属鼓楼医院妇科及计划生育科行政主任、妇产科行政副主任,主任医师,教授、博士生导师。

擅长妇科肿瘤及宫颈疾病的诊治。江苏—桑给巴尔宫颈癌筛查项目总负责人。江苏省医学会妇产科分会候任主任委员,江苏省医学会妇科肿瘤分会副主任委员,江苏省医师协会妇产科专业委员会副会长,江苏省医院协会妇产科质量控制中心副主任,长三角宫颈癌及女性下生殖道感染疾病联盟江苏省主任委员,江苏省医学会妇产科分会宫颈病变学组组长。

【关键词】子宫内膜息肉;药物治疗;孕激素;曼月乐;复发;恶变

【中图分类号】R 711.74 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)07-033-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.07.11

子宫内膜息肉(endometrial polyps, EP)是一种良性病变,患病率7.8%~34.9%,宫腔镜下子宫内膜息肉切除术(transcervical resection of polyp, TCRP)一直被认为是治疗EP的“金标准”。EP无症状患者居多,恶变的风险仅约0.8%,且约有25%的EP患者能自发消退,所以对于某些绝经前患者,常规TCRP可能不是最佳选择。在某种程度上,TCRP甚至可能被认为是该人群的过度治疗,并且被认为是医疗费用高昂的治疗方法,还伴随着与之相关的风险。

EP的药物治疗仅是辅助作用,具有非彻底性,效果至今未被完全肯定。采用药物治疗的目的,主要是控制或减少出血,调整月经周期,延缓或防止复发或恶变;对需解决生育问题者促进妊娠,或促使辅助生殖技术过程中早期使用人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG)、孕酮等;TCRP后对使用避孕药、促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)或放置左炔诺孕酮宫内节育系统(Levonorgestrel Intrauterine System, LNG-IUS, 商品名“曼月乐”)等以防止复发或恶变。药物在EP的长期和不同阶段的管理中仍为临床医生所常用。近年研究表明,药物治疗可能是EP治疗的另一种选择,特别是对于那些对手术干预风险存有疑虑又不希望被归类为“观望”患者的绝经前患者^[1-2]。本文就药物治疗在EP中的临床研究状况进行探讨。

1 孕激素药物在子宫内膜息肉治疗中的应用

研究发现孕激素对治疗和预防雌激素依赖性疾病如子宫内膜增殖和息肉发生有一定作用;TCRP治疗后使用孕激素可防止EP复发;可治疗EP引起的月经过

多,改善贫血;也可用于TCRP后行辅助生殖技术时的黄体期支持。孕激素可通过触发细胞凋亡降低腺细胞的增生能力,分子和临床数据表明孕激素的抗雌激素作用可以加快这种EP的消退速度。孕激素为治疗EP提供了一种较为有希望的选择。

地屈孕酮是一种选择性的孕激素受体激动剂,具有出色的口服生物利用度和有效的孕激素活性,而没有雄激素、糖皮质激素或雌激素活性,是孕激素治疗较好的选择。Chen等^[3]在一项单臂研究中,在3个月内每个月经周期的第15~24天,让参加研究的患者每天两次服用地屈孕酮片。基于症状和超声检查结果的改善,有效率为51.67%,获得了相对令人满意的结果,并发现年龄、息肉大小和息肉内的血流是地屈孕酮疗效的独立预测因素,但仍需大样本、多中心、长期随访的随机对照试验来进一步评估其疗效。Venturella等^[4]回顾性分析了61例EP患者皮下孕激素给药后息肉消退情况。在黄体期给予25 mg孕激素皮下注射治疗7天,共3周期,3个月经周期后通过阴道超声进行重新评估,皮下孕激素治疗组EP的消退率(47.5%)较对照组(12.5%)明显升高,较小的息肉比较大息肉更容易消退。故作者推论,周期性皮下孕激素治疗可以有效促进较小EP的消退,从而避免手术治疗。对于绝经前小的EP患者,孕激素可能是一种有效的治疗选择。

2 曼月乐在预防子宫内膜息肉的形成及复发方面的研究

近年研究发现LNG-IUS在EP预防、术后息肉复发、息肉增生和恶变及控制息肉引起的月经过多症状都有一定的作用。曼月乐,根据左炔诺孕酮的含量分为大剂

量 LNG-IUS 52 mg 和低剂量 LNG-IUS 13.5 mg。与大剂量 LNG-IUS 相比,低剂量 LNG-IUS 插入管较细和 T 形框架较小,对年轻的未产妇和宫颈管狭窄的老年妇女更有益,同时将全身性不良作用降至最低。

宫腔镜 TCRP 后的复发率为 13.3%,Wang Y 等^[2]通过一项回顾性队列研究评价了 LIN-IUS 预防绝经前女性 EP 患者经宫腔镜手术后的息肉复发情况。该研究纳入 451 例宫腔镜检查确诊的患者,144 例术后放置了 LNG-IUS,每 6 个月进行一次阴道超声检查,以观察息肉的复发情况。在长达 3 年的随访期间,放置 LNG-IUS 组中有 5 例复发(3.47%),而对照组 307 例患者中有 49 例复发(15.96%)。因此,LNG-IUS 可减少绝经前患者术后 EP 的复发。故建议在无生育要求、EP 易复发的女性中术后使用 LNG-IUS。

他莫昔芬是一种结合雌激素受体并具有非甾体类抗雌激素作用的选择性药物,自从上世纪七十年代就一直用于乳腺癌的辅助治疗,但对子宫内膜具有增生作用,可导致 EP、子宫内膜增生症和子宫内膜癌的发病率增加。Gardner 等^[5]研究发现,对于服用他莫昔芬药物的乳腺癌患者宫内放置曼月乐可预防 EP 的形成。

增生性 EP 具有恶性潜能,根据 WHO94 分类和活检的 D 评分分为中低危增生性息肉(单纯性增生(SH)或复杂性增生(CH)且 D 得分 ≥ 0)和高危增生性息肉(CH 或非典型增生(AH)且 D 值 < 0)。宫腔镜切除增生性 EP 的复发率为 43.6%。一项研究发现,宫腔镜检查已正常的增生性 EP 患者,子宫切除后发现 90% 的患者内膜残留增生,因此认为宫腔镜 TCRP 不能完全根除癌前病变或恶性子宫内膜,而宫内孕激素治疗在整个子宫内膜粘膜中诱导抗增殖作用的能力被认为优于单独使用宫腔镜切除此类病变。Arnes 等^[6]报道对于诊断为中低危增生性 EP 的患者,放置大剂量的 LNG-IUS 6 个月均可以治愈,而口服孕激素仅有 25% 的患者获得了应答。Sletten 等^[7]通过一项前瞻性、多中心研究发现,33 例诊断为中低危增生性 EP 患者放置低剂量 LNG-IUS 13.5 mg 6 个月,发现所有患者均获得治疗反应。4 例诊断为高危增生性 EP 患者放置低剂量 LNG-IUS 13.5 mg 4~10 周,发现仅有四分之一患者有反应。整个治疗期间患者的耐受性普遍良好,均未发现持续的全身性不良作用,因此认为低剂量 LNG-IUS 最适合长期使用,并且提出低剂量 LNG-IUS 对于中低危增生性 EP 是一种有前途的治疗方法。

30% 育龄妇女健康受月经过多影响,据报道,月经过多的妇女 EP 患病率为 13%~50%。尽管宫腔镜 TCRP 广泛用于月经过多 EP 患者的治疗,但术后复发率高,尤其在多发性 EP 中复发率尤为明显。同时,也有随机对照研究表明,TCRP 组和对照组之间,按出血评估图表(PBAC)评分的定期失血量没有明显差异,且 TCRP 后持续或复发的月经过多发生率似乎很高。LNG-IUS 治疗月经过多在各种研究中已报道了较高的满意率,且从成本和复杂性的角度来看,LNG-IUS 在治疗月经过多方面优于宫腔镜 TCRP。LNG-IUS 比宫腔镜 TCRP 便宜,

可由普通医生放置,放置不会干扰正常的生活。如果 LNG-IUS 能够有效治疗 EP 引起的月经过多,那么每年治疗月经过多的费用将大大降低。考虑到绝大部分息肉不是恶性肿瘤,绝经前 EP 的药物保守治疗是合理的。EP 的恶性风险非常低(0.8%),而在绝经后妇女 EP > 1.5 cm 时发生恶性肿瘤的风险增加。因此认为 LNG-IUS 仅应在 EP 较小的绝经前女性中进行治疗,LNG-IUS 可能是治疗 EP 妇女月经过多的更好选择。与宫腔镜 TCRP 相比,LNG-IUS 可能对月经过多具有直接的治疗作用,与对息肉的作用无关^[8]。

3 止血药物在控制子宫内膜息肉引起月经过多中的应用

止血药物主要用于异常子宫出血、息肉伴有月经过多、月经期长、术前出血量多、术后出血控制和止血等。常用药物有:维生素 K(K1, K3, K4)、6-氨基己酸、氨甲苯酸(止血芳酸)、氨甲环酸(止血环酸)、酚磺乙胺(止血敏)、安络血等药物。

4 口服避孕药在治疗子宫内膜息肉中的应用

常用口服避孕药有优思明、妈富隆、达英-35、美欣乐、敏定偶等,现雌激素剂量越来越小,降低了静脉栓塞发生率;孕激素越来越接近天然孕酮以减少不良作用发生。常用于 EP 摘除后需暂时避孕或不需生育者,起到延迟或预防息肉复发作用。口服避孕药既可调整月经周期、减少月经量多,同时又可避孕或预防息肉复发等。蒋晓君等^[9]研究发现 EP 合并子宫内膜单纯性增生或复杂性增生患者宫腔镜下 TCRP 后给予妈富隆治疗可降低息肉的复发率。

5 促性腺激素释放激素激动剂在治疗子宫内膜息肉中的应用

常用 GnRHa 有戈舍瑞林(诺雷德)、亮丙瑞林(抑那通)、曲普瑞林(达菲林)等药物。主要用于围绝经期或绝经期妇女 EP 摘除后,抑制子宫内膜增生,形成闭经等以防止复发。用药后有低雌激素症状不良反应。据报道 GnRHa 可短暂缓解 EP 的症状,但症状复发在停药后很常见,尽管 GnRHa 可以在宫腔镜 TCRP 之前用于辅助治疗,但必须考虑到这种药物的成本和不良作用,以及不使用这些药物而进行简单替代性治疗的相对益处^[10]。

6 促排卵药物在子宫内膜息肉不孕症患者中的应用

尿促性素(human menopausal gonadotropin, HMG)是绝经期妇女尿中提取的卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)混合剂。被用于 EP 摘除后行辅助生殖技术中促使卵泡发育直至成熟,现有多种促排卵药,如尿 FSH 制剂、FSH-HP、r-FSH 或普利康(puregon)即重组促卵泡素 β 注射液,均可诱发卵泡成熟和促排卵。由于使用促排卵药后加用 hCG 或 LH 促排卵可导致卵巢过度刺激综合征发生,应引起重视,做好防治工作及相应准备。

7 黄体生成素类制剂在子宫内膜息肉患者诱发排卵

在行辅助生育技术促排卵过程中,一旦卵泡成熟,LH 通过扳机作用(trigger action)促使卵子排出,并使卵泡中颗粒细胞变成黄体细胞,使产生和分泌孕激素和雌激素,使子宫内膜呈分泌期变化,为孕卵着床作准备。常用制剂如下:hCG、重组人促黄体激素(r-hLH)和重组人绒毛膜促性腺激素(r-hCG)等。

8 中药治疗

中药或中成药口服,主要作用是活血化瘀、软坚散结、祛瘀止痛。有报道中药与 GnRHa 或复方避孕药联合可用于 EP 术前后管理及预防复发等。王桂梅等^[11]研究发现 EP 宫腔镜切除术后给予中药香棱丸加减联合妈富隆对预防息肉复发有一定的作用。中药治疗 EP 的病例较少,而中成药也应辨证论治使用,切勿滥用。

综上,由于 EP 发病率高,在宫腔镜下 TCRP 后病变复发率较高,恶变率很低,药物治疗在高危人群中预防息肉形成、术后复发及恶变、控制症状和促进妊娠将起到越来越重要的作用。如何选择一种有效、不良作用小的药物是临床研究的重点和焦点之一,需要我们不断去研究和证实。

【参考文献】

[1] 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.

[2] Wang Y, Yang M, Huang X, et al. Prevention of benign endometrial polyp recurrence using a levonorgestrel-releasing intrauterine system in premenopausal patients: A retrospective cohort study [J]. J

Minim Invasive Gynecol, 2020, 27(6): 1281-1286.

[3] Chen Q, Zhang D, Wang S, et al. A prospective, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy of dydrogesterone in the treatment of endometrial polyps [J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 37(6): 1-5.

[4] Venturella R, Miele G, Cefali K, et al. Subcutaneous progesterone for endometrial polyps in premenopausal women: a preliminary retrospective analysis [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2019, 26(1): 143-147.

[5] Gardner FJ, Konje JC, Bell SC, et al. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system long-term follow-up of a randomised control trial [J]. Gynecol Oncol, 2009, 114(3): 452-456.

[6] Arnes M, Hvingel B, Orbo A. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device reduces occurrence of hyperplastic polyps: a population-based follow-up cohort study [J]. Anticancer Res, 2014, 34(5): 2319-2324.

[7] Sletten ET, Arnes M, Vereide AB, et al. Intrauterine progestin therapy as a new approach to premalignant endometrial polyps: A prospective observational study [J]. Anticancer Res, 2019, 39(9): 4897-4903.

[8] Dijk MM, Hanegem N, Lange ME, et al. Treatment of women with an endometrial polyp and heavy menstrual bleeding: a levonorgestrel-releasing intrauterine device or hysteroscopic polypectomy? [J]. J Minimally Invasive Gynecol, 2015, 22(7): 1153-1162.

[9] 蒋晓君, 徐跃, 赵淑萍, 等. 妈富隆辅助宫腔镜子宫内膜息肉切除术治疗伴子宫内膜增生息肉疗效分析 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(28): 4656-4657.

[10] Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, et al. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2011, 18(5): 569-581.

[11] 王桂梅, 谢有娣, 刘春花, 等. 探讨香棱丸加减联合妈富隆防治子宫内膜息肉术后复发的临床疗效 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(2): 101-103.

(收稿日期: 2021-02-01 编辑: 杨叶)

(上接第 24 页)临床症状为目的,警惕息肉复发及恶变。临床上需根据患者实际情况,综合考虑患者年龄、临床症状、治疗目的、手术风险、病理分型等因素,选择最有益于患者的手术方案。随着国内门诊宫腔镜手术的发展,子宫内膜息肉成为门诊宫腔镜手术的首要适应证。阴道内镜技术具有更为经济、快捷、安全、痛苦少、更易接受等优势,或有可能成为未来国内宫腔镜发展的主要趋势。子宫内膜息肉不能单纯依靠手术治疗,需要建立术后长期管理的观念,在治疗的同时有效预防术后复发更为重要。

【参考文献】

[1] Uglietti A, Buggio L, Farella M, et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 237: 48-56.

[2] Jehn-Hsiahn Y, Chin-Der C, Shee-Uan C, et al. Factors influencing the recurrence potential of benign endometrial polyps after hysteroscopic polypectomy [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144857.

[3] Molnár S, Farkas Z, Jakab A, et al. Effectiveness of different methods

for polypectomy in the menopause: a retrospective study [J]. Climacteric, 2020, 23(4): 325-329.

[4] 言献波, 卢硕肖, 肖妮娜, 等. 对比宫腔镜下冷刀切除术与电切术治疗子宫内膜息肉的临床效果 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(19): 4397-4399.

[5] Smith PP, Middleton LJ, Connor M, et al. Hysteroscopic morcellation compared with electrical resection of endometrial polyps: a randomized controlled trial [J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(4): 745-751.

[6] Nakamura K, Nakayama K, Sanuki K, et al. Long-term outcomes of microwave endometrial ablation for treatment of patients with menorrhagia: A retrospective cohort study [J]. Oncol Lett, 2017, 146(6): 7783-7790.

[7] The use of hysteroscopy for the diagnosis and treatment of intrauterine pathology: ACOG Committee Opinion, Number 800 [J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(3): 138-148.

[8] De Silva PM, Carnegy A, Smith PP, et al. Vaginoscopy for office hysteroscopy: A systematic review & meta-analysis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 252: 278-285.

[9] 郎景和, 冷金花, 邓姗, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统临床应用的中国专家共识 [J]. 中国妇产科杂志, 2019, 54(12): 815-825.

(收稿日期: 2020-02-04 编辑: 杨叶)