

子宫内膜息肉的长期管理

陈澜^{1,2,3}, 杨旸赛^{1,2,3}, 何晓英⁴, 许泓^{1,2,3*}

作者单位:200026 上海,1.上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院;2.上海市胚胎源性疾病重点实验室;3.上海市临床重点专科-“强主体”妇产科;4.同济大学医学院附属第一妇婴保健院

作者简介:许泓,博士,主任医师,博士生导师,上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院副院长,上海交通大学医学院妇产科学系教研室副主任。主攻内异症和子宫腺肌病的基础、临床研究,重点关注内异症和子宫腺肌病的发生、发展机制及其主要临床问题的诊治工作。近年来主持及承担国家级、省厅级科研课题等15项,包括作为项目负责人承担国家自然科学基金面上基金、青年基金资助项目,作为主要骨干参与国家科技支撑项目、国家重点研发计划等。在SCI源杂志发表有关内异症和子宫腺肌病的论文30余篇,主编参编多部妇产科专著。作为参与者曾获全国妇幼健康科技奖科技成果奖一等奖、浙江省科学技术奖二等奖、浙江省医学科技进步一等奖等3项,获得“仁心医者·上海市杰出专科医师奖”提名奖,并培养多名硕博研究生。

* 通信作者,E-mail:xuhong1168@126.com

【关键词】子宫内膜息肉;长期管理;复发;育龄期;围绝经期;他莫昔芬

【中图分类号】R 711.74 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)07-020-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.07.06

子宫内膜息肉(endometrial polyps, EP)是一种常见的妇科良性疾病,可以影响生育,在不孕症女性中EP患病率为32%。在绝经后子宫出血的病因中,EP占比21%~28%,研究报道EP的恶变率在0~12.9%之间^[1]。EP手术后易复发,复发率在46%左右。

目前,国内外关于EP缺乏规范化的治疗。如何在术后有针对性地对其进行长期管理,预防复发;如何对不同年龄阶段、不同生育需求的患者制定个性化的管理方案,如何早期识别有恶变风险的患者,是临床医生和患者迫切关心的问题。

1 子宫内膜息肉的复发高危因素

EP病因不明,可能与以下因素有关:①遗传因素:染色体结构和数量异常、家族性腺瘤样息肉病;②子宫内膜炎症反应刺激,细胞因子失衡;③高龄、肥胖、糖尿病、高血压等;④他莫昔芬治疗的绝经后女性中EP的发生率为2%~36%,且息肉一般较大(>2 cm)、可存在分子学如KRAS、雌孕激素受体、Bcl-2、Ki67改变^[2]。

复发是EP治疗的难点和重点,已有文献报道激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT)、少产、晚绝经、长期不排卵、他莫昔芬治疗患者EP复发率升高;合并高血压、糖尿病、胰岛素抵抗和子宫内膜异常增生的患者也容易复发。

一项前瞻性队列研究纳入了101例多发息肉(息肉数量≥6)和81例单发息肉(息肉数量为1)的绝经前患者,比较两组宫腔镜术后的复发率,随访1年后发现两组的复发率分别为45.5%和13.4%^[3],多发息肉、合并子宫内膜异位症、既往息肉摘除病史是EP复发的独立高危因素。

手术方式的选择也会影响息肉的复发,传统方法如单纯诊刮或器械钳夹息肉容易造成息肉根部残留,术后易复发。宫腔镜息肉电切术可镜下直视切除息肉,息肉根部残留少,复发率较低。

2 子宫内膜息肉诊疗方式及术后随访

EP治疗原则为切除病灶、改善症状、针对高危因素治疗,防治恶变及复发。治疗手段包括药物治疗和手术治疗,无症状的小息肉可定期随访,对有异常子宫出血症状的、合并不孕症的、有恶变可能的、他莫昔芬治疗的患者首选手术治疗。手术治疗包括保守性(刮宫、宫腔镜下息肉器械摘除或电切术)和根治性手术(子宫内膜去除术,子宫切除术)。宫腔镜因其可视化具有优越性,直视下切除息肉,结合术后病理,排除恶性肿瘤,是息肉诊断的金标准。2012年美国妇科腹腔镜协会(AAGL)指南建议,在有宫腔镜条件下,应优先选择宫腔镜下息肉切除手术。

目前并无指南对 EP 术后的随访时间达成共识,且 EP 临床表现多样,部分患者可以无任何症状,因此除非常规术后随访,应有针对性地对高危患者进行筛查。临床上也没有 EP 特异性血清学指标,诊断仍依靠影像学(B超,子宫声学造影,子宫输卵管碘油造影,磁共振等)和宫腔镜检查。子宫输卵管碘油造影及磁共振在 EP 的诊断中效果有限。

3 子宫内膜息肉长期管理方案

目前 EP 发病率逐渐升高,治疗后复发率也相应增加。特别是术后患者随访系统性较差,反复宫腔镜手术及术后并发症容易影响患者身心健康,降低育龄期女性的生育力。因此对于 EP 的治疗绝不能仅仅依靠手术,单纯去除病灶并没有完全解决病因,临床上应该提倡建立对 EP 长期、综合的立体管理。

目前针对 EP 的临床处理通常依据患者是否有临床症状:有症状、有高危因素的患者建议手术,术后应长期随访;对于没有症状的患者,由于 <1 cm 的息肉恶变率非常低,也可选择定期随访。随访内容可以根据患者的高危因素进行相应调整,包括妇科检查、盆腔超声、肿瘤标志物及合并症的管理,同时注意药物治疗的不良作用。治疗期间应积极治疗高危因素如高血压、糖尿病、长期不排卵等。近年来也有一些使用中药治疗的报道,大多认为 EP 属于中医学“癥瘕”范畴,治疗原则均以活血化瘀为主。目前临床常见治疗药物包括:

① 复方口服短效避孕药:为雌孕激素复合制剂,在修复子宫内膜同时,对抗子宫内膜局部高雌激素作用,抑制内膜过度生长,恢复内膜正常的生理环境,减少非功能性息肉的复发。适用于育龄期短期内无生育要求的患者。40 岁以上或有高危因素(如糖尿病、高血压、血栓史及吸烟)要警惕血栓的风险。

② 孕激素:息肉组织中雌激素受体高表达,加上内膜中雌孕激素调控失衡,促使息肉的形成和复发。孕激素可以抑制下丘脑-垂体系,拮抗雌激素,促进内膜腺体和间质凋亡,调整月经周期,抑制息肉生长及复发。

③ 含左炔诺孕酮的宫内节育系统(LNG-IUS):在子宫内局部微量释放高浓度的孕激素,抑制雌激素受体合成,减少局部雌激素浓度,同时促进内膜腺体和间质细胞凋亡,使子宫内膜萎缩、变薄,从而预防 EP 复发。曾薇薇等^[4]将 223 例宫腔镜行息肉电切术后患者随机分为 3 组,分别为术后放置 LNG-IUS、术后口服避孕药 3 个月、对照组,发现术后放置 LNG-IUS 可有效减少息肉复发。LNG-IUS 主要不良反应为月经淋漓不尽和卵巢功能性囊肿,一般 6 个月后缓解。相较于孕激素需长期口服,患者依从性较差的缺点,LNG-IUS 可以长期放置,适用于无生育要求、多次复发性 EP 或合并子宫内膜异常增生的患者。

对于合并子宫内膜增生症的患者,可根据子宫内膜

增生症的相关指南进行相应激素规范治疗;对于合并子宫内膜异位症的患者,可以考虑促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)等治疗,需要注意 GnRH-a 可引起围绝经期症状,长期应用有骨质丢失的可能。

3.1 青春期的子宫内膜息肉长期管理

EP 在青春期女性的发病率较低,且缺乏相关的临床数据研究。目前并无相关指南指导青少年中的 EP 的长期管理。青春期女性异常子宫出血最常见的原因是无排卵性出血,其它常见原因包括妊娠相关、多囊卵巢综合征、甲状腺功能障碍等。已知 EP 在青春后期发病率逐年升高,针对青春期的长期管理应关注对 EP 的高危因素进行治疗,如长期无排卵、糖尿病、胰岛素抵抗等,纠正贫血,恢复正常月经周期,预防复发。

3.2 育龄期的子宫内膜息肉长期管理

对于有生育要求的患者,可以通过长期管理指导和帮助妊娠。无生育要求的患者术后长期管理应该是综合治疗,包括药物治疗,定期随访,健康教育及药物不良作用的管理。

育龄期妇女中 EP 发病率大概为 8%~12%。一项大型前瞻性研究观察了 1 000 例计划行体外受精的不孕妇女,进行宫腔镜检查发现 EP 患病率为 32%^[5]。EP 造成生育力降低的潜在机制可能包括机械干扰,微环境改变影响精子活性及胚胎植入,糖蛋白、芳香酶、炎症标志物水平升高,HOXA-10 和 HOX-11 mRNA 水平降低。息肉合并妊娠可导致蜕膜发育不良,引起胚胎发育异常和流产。息肉的位置对妊娠也非常重要,EP 最常见于前壁和后壁,其次是宫底,位于输卵管开口附近的息肉可以机械性影响精卵结合。总体来说,宫腔镜下息肉切除术后妊娠率可增加 15%~24%,术后累积妊娠率为 78.1%。一项前瞻性的随机研究观察了 215 例人工授精前行宫腔镜检查的不孕患者,发现宫腔镜息肉切除术后妊娠率是未行息肉摘除的 2 倍,RR 为 2.1(95% 置信区间 1.5-2.9)^[6]。

因此,对于近期有生育要求的患者,建议宫腔镜术后尽快妊娠(术后 1 月子宫内膜恢复正常概率为 86%)。复发高危人群建议做好疾病咨询及术后指导,若患者多次试孕仍不成功,建议生殖科就诊。对体外受精-胚胎移植反复失败的患者,除宫腔镜检查外,应进一步完善检查,包括卵巢功能、内分泌检查以及对夫妻双方进行染色体检测排除可能的遗传问题。

对于术后近期无生育要求但长期有生育要求的患者,建议术后以药物治疗预防息肉复发为主,包括孕激素、复方口服避孕药、LNG-IUS。可在备孕前 3 个月再次复查影像学或宫腔镜,若无异常可停止药物治疗并进行试孕。若患者多次试孕仍不成功,建议辅助生殖技术助孕。

若 EP 合并有非典型增生,可行孕激素治疗并严密随访,包括定期内膜活检。癌变高危人群也可行子宫切

除,但应充分术前评估,对有子宫切除禁忌证的患者可行子宫内膜去除术。若 EP 伴内膜不典型增生的患者有保留生育功能的要求或有手术禁忌证时,可在行息肉和息肉周围内膜切除后用孕激素治疗,严密随访并定期内膜活检。若合并恶性病变,必须进行影像学检查和手术病理分期。

3.3 围绝经期和绝经后的子宫内膜息肉长期管理

围绝经期的患者长期管理的重点在于初始治疗的彻底性,包括子宫内膜息肉电切术及术中切割深度。为了减少疾病复发,切割深度需达子宫内膜基底层,合并高危因素者切割范围可扩大至周边增生内膜组织。术后需要孕激素治疗调整月经周期或者 LNG-IUS 放置至绝经。对于绝经后妇女子宫内膜息肉的术后长期管理,有一项系统评价纳入了 17 项观察性研究,包含 1 552 例女性,发现绝经后女性中恶性或增生性息肉的发病率显著高于绝经前女性^[7]。故绝经后 EP 需注意进行病理诊断排除恶性病变,尤其针对有异常子宫出血症状的。关于绝经后妇女 EP 的管理目前并无指南或共识明确药物治疗,第一要素还是明确诊断,若有症状的患者则应首先考虑手术治疗^[8]。若合并子宫内膜增生性疾病可综合评估后放宽切除子宫的手术指征。术后加强对肥胖、激素替代、糖尿病和高血压等高危因素的控制,定期妇科门诊随访。

3.4 他莫昔芬治疗的子宫内膜息肉长期管理

乳腺癌是全球范围内女性最常见的癌症,75% 的乳腺癌呈雌/孕激素受体阳性,需要辅助内分泌治疗。相较于芳香酶抑制剂,他莫昔芬治疗后子宫内膜癌前及癌变风险都会升高。他莫昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,对绝经前的子宫内膜主要有雌激素拮抗作用,因为内源性雌二醇作用远大于他莫昔芬的雌激素激动作用;绝经后女性雌激素水平通常 < 20 pg/mL,其内源性雌激素水平过低,因此在子宫内膜以雌激素激动作用为主。他莫昔芬在绝经后女性的雌激素激动作用可刺激子宫内膜增生,增加 EP、子宫内膜癌、子宫内膜增生、子宫肉瘤及子宫癌肉瘤的风险。

对于这些患者,长期管理的意义更加重要。他莫昔芬治疗女性中 EP 常表现为异常子宫出血或影像学检查偶然发现异常。首先应进行全面评估,包括病史、是否有内膜癌高危因素(肥胖、长期不排卵、未产、激素治疗等)及确定是否绝经,同时应完善经阴道超声和内膜活检。根据 ACOG 指南,他莫昔芬治疗的绝经前女性癌变风险不会明显增加,在明确病理性质为良性后,可以选择药物治疗,同时健康指导,治疗原发疾病,控制高危因素,定期随访,必要时手术。对于绝经后女性来说,应首先明确病变性质和病变是广泛性还是局灶性,根据病理优先选择手术治疗。

LNG-IUS 可以长期局部释放微量高效孕激素,抑制

内膜增殖从而抑制息肉复发,降低子宫内膜增生和子宫内膜癌的风险,并有效地治疗已有的子宫内膜增生。一项系统评价纳入了包含 543 名妇女的 4 项随机对照试验发现,LNG-IUS 可降低他莫昔芬治疗妇女 EP 和子宫内膜增生的风险^[9]。但还需要更多的研究来评估乳腺癌妇女中使用 LNG-IUS 是否有预防子宫内膜癌风险。目前临床也并未推广 LNG-IUS 在他莫昔芬治疗患者中的应用。

4 小结

EP 作为妇科常见的良性疾病,在临床上往往容易被忽视。需要对其进行分阶段处理、个体化治疗,也需要医生提高诊疗规范性,患者提高依从性。只有充分理解和完善诊疗流程,通过医院、社区、自媒体等进行健康教育 and 科普,加强医患交流和管理,才能给予患者最需要的帮助。

【参考文献】

- [1] Wethington SL, Herzog TJ, Burke WM, et al. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(13):3819-3823.
- [2] McGurgan P, Taylor JL, Duffy RS, et al. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen [J]. *Maturitas*, 2006, 54(3):252-259.
- [3] Gu F, Zhang H, Li J, et al. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(3):493-500.
- [4] 曾薇薇, 金平, 苏圣梅, 等. 育龄女性宫腔镜下子宫内膜息肉电切术后复发的高危因素分析及其预防 [J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(6):453-455, 459.
- [5] Hinckley MD, Milki AA. 1 000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings [J]. *JSL*, 2004, 8(2):103-107.
- [6] Perez-Medina T, José BA, Francisco S, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(6):1632-1635.
- [7] Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, et al. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(5):1197-1205.
- [8] 王轩, 黄向华. 子宫内膜息肉手术治疗进展及其复发的预防 [J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(4):307-310.
- [9] Dominick S, Martha H, Jason C, et al. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(12):CD007245.