

中国子宫内膜增生诊疗共识

全国卫生产业企业管理协会妇幼健康产业分会生殖内分泌学组

【摘要】 子宫内膜增生是一种非生理性的内膜腺体增生病变,是妇科常见肿瘤子宫内膜癌的癌前病变,目前国内外尚无该病统一的诊疗标准和治疗规范。为了使国内各级妇产科医师更好地诊治子宫内膜增生患者,并与国际接轨,国内相关领域专家在参考国外相关共识及指南后,并结合最新资料,编写了“中国子宫内膜增生治疗共识”,以达到规范诊断和治疗子宫内膜增生患者的目的。

【关键词】 子宫内膜增生; 诊断及治疗; 专家共识

Consensus on diagnosis and management of endometrial hyperplasia in China

Reproductive Endocrinology Group, Chinese Maternal & Child Health Industry Association, National Association of Health Industry & Enterprise Management

【Abstract】

Endometrial hyperplasia is defined as irregular proliferation of the endometrial glands and a known precursor of endometrial carcinoma. There is no generally accepted consensus or criteria for the diagnosis and management of endometrial hyperplasia yet. In order to better manage endometrial hyperplasia in China, Chinese expert panel in this field formulate this expert consensus, based on the relevant national/international guidelines and up-to-date evidence-based information.

Key words: Endometrial hyperplasia; Diagnosis and management; Experts consensus

(*J Reprod Med* 2017;26(10):957-960)

子宫内膜增生(Endometrial hyperplasia)是一种非生理性、非侵袭性的内膜增生,由于腺体结构(大小和形态)的改变、腺体和间质比例的改变($>1:1$)导致子宫内膜量增多^[1]。不同程度及不同类型的增生最终发展为子宫内膜癌的风险不同,准确的诊断和适当的治疗可以降低这种癌前病变转化为癌症的风险。因此,准确诊断子宫内膜增生的病理类型,对不同类型增生进行合理的治疗具有重要临床意义。

目前,不论国内或国际上,关于子宫内膜增生性疾病的诊断标准尚未统一,治疗也缺乏规范化。为方便国内各级医师更好地诊治和规范化管理子宫内膜增生性疾病,更新该领域的国内外进展,中国妇科内分泌专家基于我国的具体情况,结合国内外的相关规范和进展,制订了“中国子宫内膜增生诊疗共识”,目的是以最新的循证医学证据为依据,为临床医生提供最新的诊断和治疗的规范。

一、子宫内膜增生的分类

内膜增生的分类在国内外尚不统一。中国一直采用的是 2003 年修正版的 WHO 分类,该分类将内膜增生按严重程度分为 4 个等级:(1)增生内膜;(2)简单增生;(3)复杂增生;(4)不典型增生。由于循证医学证据表明,在子宫内膜增生病例中,存在不典型增生者与无不典型增生者,两者的治疗、预后有着很大的差异,因此 2014 年 WHO 又对其分型方法进行了修订,修订版的 WHO 分类根据是否存在细胞不典型性将子宫内膜增生分为两类:(1)子宫内膜增生不伴不典型增生(Endometrial hyperplasia without atypia, EH);(2)子宫内膜不典型增生(Atypical hyperplasia, AH)^[2]。

另一分类方式是子宫内膜上皮内瘤样变(Endometrial intraepithelial neoplasia, EIN)分类。EIN 分类将内膜增生分为:(1)良性:良性子宫内膜增生(Benign or Endometrial hyperplasia, BH/EH);(2)恶

性前期:子宫内膜内皮瘤样变(EIN),对应 WHO 2014 年分类系统的 AH;(3)恶性:内膜腺癌(Endometrial cancer, ECa)^[3-4]。

EH 是指子宫内膜腺体过度增生伴腺体大小和形态的不规则,腺体和间质比例增加,不伴有细胞的不典型性变化。EH 进展为分化良好的子宫内膜癌的风险为 1%~3%^[4]。

AH/EIN 指过度增生的子宫内膜腺体存在细胞的异型性,但缺乏明确浸润的证据。平均发病年龄 53 岁,约 25%~40% 子宫内膜不典型增生患者同时存在子宫内膜癌^[4]。约 1/4~1/3 的 AH/EIN 患者在诊断后立即行子宫全切手术时、或诊断后 1 年内发现有子宫内膜癌。子宫内膜不典型增生患者患子宫内膜癌的长期风险增加 14~45 倍^[4]。

二、子宫内膜增生的风险因素

子宫内膜增生的主要原因是长期无拮抗的雌激素刺激。因此其风险因素包括育龄期妇女长期无排卵或稀发排卵,如多囊卵巢综合征、排卵障碍性异常子宫出血、分泌雌激素的卵巢肿瘤;肥胖女性来源于脂肪细胞的雌激素过多;长期外源性雌激素摄入,如雌激素治疗缺乏孕激素拮抗;乳腺癌术后接受长期他莫昔芬治疗等等。肥胖、初潮过早、绝经晚、不孕、家族癌瘤(尤其是子宫内膜癌、结肠癌、卵巢癌和乳腺癌)史等也是内膜增生和子宫内膜癌的高危因素^[1]。

三、内膜增生的临床表现

1. 异常子宫出血:育龄妇女可表现为不规则子宫出血、周期延长或缩短、出血时间长、出血量时多时少,有时表现为经间出血,月经周期规则但经期长或经量过多。绝经后妇女出现阴道出血是子宫内膜癌的主要症状,有 90% 以上绝经后子宫内膜癌患者有阴道出血症状。

2. 其他症状:包括阴道异常排液、宫腔积液、下腹疼痛等。

四、内膜增生的诊断

B 超及 MRI 对内膜增生具有一定的筛查作用,确诊需要进行诊断性刮宫或宫腔镜获取子宫内膜,进行病理学检查^[5-7]。

内膜增生确诊需要内膜组织学检查,因此获取子宫内膜标本的方法及准确性极为重要:经典获取子宫内膜的方法是诊断性刮宫;内膜吸取活检法通过样本管取样,与诊断刮宫相比可能漏取率过高,尚缺乏足够的临床研究证据;诊断性宫腔镜在获取内

膜标本的准确性及敏感性方面优于单纯诊断性刮宫^[8]。

五、内膜增生的治疗

(一)EH 的治疗:EH 在 20 年内发展为子宫内膜癌的风险小于 5%,通过观察随访,超过 80% 患者可以自动转归正常^[9]。对存在长期异常子宫出血、肥胖、应用孕激素受体拮抗剂等高风险患者建议长期、定期使用孕激素治疗,治疗目的是控制异常子宫出血、逆转子宫内膜及防止少数患者发展为子宫内膜癌^[10-11]。

1. 药物治疗:为首选治疗方式,大部分患者可以通过药物治疗转化为正常内膜。单纯孕激素口服或局部治疗为首选。

(1)孕激素后半周期序贯治疗:推荐的药物包括醋酸甲羟孕酮 10~20 mg/d、黄体酮胶囊 300 mg/d、醋酸甲地孕酮 80 mg/d、炔诺酮 5 mg/d、地屈孕酮 10~20 mg/d。月经周期第 11~16 天起始,每个周期用药需至少 12~14 d,连续用药 3~6 个周期。孕激素后半周期治疗的内膜逆转率可达 80%~98%^[12-14]。

(2)孕激素连续治疗:近年来更推荐孕激素连续治疗,如甲羟孕酮 10~20 mg/d、炔诺酮 10~15 mg/d^[15],连续用药 3~6 个周期。

(3)含左炔诺孕酮的宫内节育系统(LNG-IUS):研究认为 LNG-IUS 的疗效更好,有报道其内膜逆转率高达 100%。植入后持续用 6 个月至 5 年^[16]。因其是在子宫局部起作用而全身副作用少,被国外推荐为治疗无不典型增生的子宫内膜增生的首选方案^[16]。

2. 药物治疗的随访:国内外对 EH 合适的随访和活检间隔时间尚无共识。大部分文献采用治疗 3~6 个月后行内膜活检一次;英国皇家妇产科医师学院(RCOG)2016 年发布的《子宫内膜增生管理指南》推荐至少 6 个月一次内膜活检^[15]。我们推荐治疗过程中至少 6 个月复检一次,在至少有连续 2 次间隔 6 个月的组织学检查结果为阴性后,可考虑终止随访;但对于内膜增生风险依然存在的患者,如长期无排卵或稀发排卵、肥胖、胰岛素抵抗、用孕激素拮抗剂等,建议 2 次转阴后改为每年活检随访一次。如果发生 AH/EIN、子宫内膜癌,应予以恰当治疗。EH 会显著影响患者的生育力,对于有生育要求的患者,需要在逆转子宫内膜后积极促排卵受孕。

3. 手术治疗:全子宫切除不是 EH 治疗的首选

方案,大多数 EH 患者可经规范孕激素治疗逆转至正常。在下列情况下可考虑选择手术:(1)随访过程中进展为子宫内膜不典型增生而不愿意继续药物治疗;(2)完成孕激素规范治疗后复发的子宫内膜增生;(3)EH 治疗 12 个月内膜无逆转;(4)持续的异常子宫出血;(5)不能定期随访或治疗依从性差的患者。方式为全子宫切除术,不建议内膜切除术。

(二)AH/EIN 的治疗:治疗分为手术治疗和药物治疗。采用何种治疗方法要依据患者是否有生育要求及年龄决定^[11]。

1. 无生育要求的患者:由于 AH 或 EIN 有 14%~30%左右的几率发展为子宫内膜癌^[4],同时合并子宫内膜癌的比例也很高,因此,如果患者没有生育要求,全子宫切除术是该病的治疗首选,不建议内膜切除术。绝经前女性是否同时切除双侧卵巢应个体化处理,但推荐双侧输卵管切除,可减少以后发生卵巢癌的风险。

2. 有生育要求的患者:对于有生育要求的患者或不能耐受手术的患者选择药物治疗,孕激素是其主要治疗方法。内膜完全逆转的中位时间是 6~9 个月,如果治疗 9~12 个月病灶持续存在或进展,应进行手术治疗。

(1)AH/EIN 保留生育治疗适应证:①强烈要求保留生育能力;②年龄小于 45 岁;③无药物禁忌证或妊娠禁忌证;有良好的依从性,能及时随访并进行定期病理检查^[14-15]。

对于希望保留生育功能的女性,应充分告知保留生育能力的治疗可能的获益及风险。AH/EIN 存在潜在恶性和进展为内膜癌的风险,活检病理诊断为 AH/EIN 的患者中同时合并子宫内膜癌的比例高达 19%~45%^[17-19]。在进行保守治疗之前,应进行全面评估,以除外子宫内膜浸润癌和可能合并存在的卵巢癌,并签署知情同意书。应进行多学科会诊,结合组织学、影像学特征和肿瘤标志物表达情况,制定管理和随访方案。鉴于保守治疗较高的复发率,一旦患者放弃生育力的保留,应进行手术切除子宫。

(2)AH/EIN 保留生育治疗方法:采用药物治疗,首选大剂量孕激素治疗。可以选择如下方法:①醋酸甲地孕酮(MA):160 mg, qd~bid, 口服。②醋酸甲羟孕酮:250 mg, qd~bid, 口服;或者 1 000 mg/周, 肌注。③含左炔诺孕酮的宫内节育系统(LNG-IUS):研究认为 LNG-IUS 对 AH/EIN 的逆转率 90%^[20]。

④其他:目前还有其他方法治疗 AH/EIN 的报道,如:宫腔镜切除病灶及其周围组织+MA160 mg 六个月^[21];对于存在胰岛素抵抗或糖尿病的患者采用二甲双胍联合达英 35 的治疗方法,但目前报道的病例数较少^[22]。GnRH-a 也是治疗内膜增生的药物选择之一,多用于肥胖、肝功能异常等孕激素治疗有禁忌或孕激素治疗无效的患者,可单独使用或联合 LNG-IUS/芳香化酶抑制剂使用,用法为 3.5~3.75 mg/4 周,3~4 个月后进行评估,一般连续使用不超过 6 个月。但资料报道治疗停止后 1.5~2 年复发率为 19%~25%,所以,其作用需更多临床研究支持^[23]。

(3)药物治疗的随访:①评估疗效:治疗期间 3 个月进行一次内膜检查,可以在用药过程中或撤退性出血后进行诊刮或宫腔镜联合诊刮评估疗效,根据对药物的反应情况调整治疗剂量或方案,直到连续两次内膜活检阴性;对保留子宫、无症状、活检已经连续两次转阴的妇女,建议每 6~12 月进行一次内膜活检;②去除危险因素:治疗期间应积极去除导致内膜增生的危险因素,如肥胖、胰岛素抵抗等;③不良反应监测:长期大剂量孕激素的应用可能发生体重增加、水肿、头痛、不规则阴道出血、肝肾功能受损及血栓风险,要定期随访并监测相应指标。

(4)生育调节:内膜病变逆转后(至少一次内膜活检转阴)要尽快考虑妊娠。由于内膜增生患者很多存在排卵障碍,自然妊娠率较低,建议积极进行促排卵或辅助生育治疗。对于近期无生育要求的患者,建议孕激素保护内膜预防复发(可采用后半周期孕激素撤退或置入 LNG-IUS 的方法)。治愈后每 3~6 个月 B 超随访内膜情况,必要时内膜活检。完成生育的患者国外建议产后尽快手术切除子宫^[24],国内对此处理尚有争议,建议长期随访、观察。

参与《中国子宫内膜增生诊疗共识》制定的专家:张炜(复旦大学附属妇产科医院)、田秦杰(北京协和医院)、史惠蓉(郑州大学第一附属医院)、吴洁(南京医科大学第一附属医院)、吕淑兰(西安交通大学第一附属医院)、邓姗(北京协和医院)、曹冬焱(北京协和医院)、王琼(中山大学附属第一医院)、阮祥燕(首都医科大学附属北京妇产医院)、徐克惠(四川大学华西二院)、周坚红(浙江大学医学院附属妇产科医院)、李丽玮(秦皇岛市妇幼保健院)、姚吉龙(深圳市妇幼保健院)、陈亚琼(武警后勤学院附属医院)、许蓬(沈阳东方医疗集团菁华医院)。