

· 临床研究 ·

富于细胞型子宫平滑肌瘤临床危险因素分析

袁 雄,徐 蕾,杨 佳,孙 莹,晋一超,陈 醒,纪统慧,戴辉华*

南京医科大学第一附属医院妇科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨分析富于细胞型子宫平滑肌瘤(cellular uterine leiomyomas, CUL)的临床危险因素以指导临床决策。方法:回顾性收集2017年1月—2018年12月南京医科大学第一附属医院因“子宫肌瘤”进行手术且术后病理诊断为CUL的患者共365例。按照1:1配对,随机选取出同期诊断为普通型子宫平滑肌瘤(uterine leiomyomas, UL)的患者365例。收集其年龄、生育情况、体重指数、子宫肌瘤大小、子宫肌瘤数量、妇科肿瘤标志物等临床资料。结果:患者绝经($OR=2.805, P=0.034$)、出现月经失调或者淋漓出血($OR=2.033, P<0.001$)、最大肌瘤直径 ≥ 50 mm($OR=1.766, P=0.007$)是CUL发生的高危因素,合并卵巢子宫内膜异位症($OR=0.167, P<0.001$)是CUL发生的保护因素。结论:对绝经、出现月经失调或者淋漓出血、最大肌瘤直径 ≥ 50 mm的UL患者要警惕CUL发生的可能,建议术后长期随访。

[关键词] 富于细胞型子宫平滑肌瘤;临床特征;危险因素

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)11-1664-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20201116

子宫平滑肌瘤(uterine leiomyomas, UL)是育龄期女性最常见的生殖道良性肿瘤,临床发病率60%~80%^[1]。UL的手术一直居妇科盆腔手术之首。随着社会进步以及保留子宫意愿的增强,微创、无创化的手术理念被越来越多的纳入到临床决策中。与此同时,高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)等子宫切除替代手术的开展也越来越多,因此有必要关注具有某些恶性特征的特殊类型的UL。富于细胞型子宫平滑肌瘤(cellular uterine leiomyomas, CUL)是良性UL的一种特殊亚型,临床发生率一般 $< 5\%$ ^[2],部分CUL也有着类似于交界性平滑肌瘤的临床特征^[3]。因此有必要对CUL的临床特征及危险因素作进一步分析,以便更好地指导临床决策。本研究回顾性收集南京医科大学第一附属医院2017年1月—2018年12月术后病理诊断为CUL的临床资料,进一步分析CUL的临床相关因素。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性收集2017年1月—2018年12月南京医

[基金项目] 江苏省卫生厅面上科研项目(FRC201755)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: daihuihua65@163.com

科大学第一附属医院因“子宫肌瘤”进行手术且术后病理诊断为CUL的患者共483例,CUL病理诊断标准^[4]:肿瘤组织中有丰富的平滑肌细胞,排列紧密,细胞形态大小尚一致,仅有个别细胞有异型性,核分裂象 < 4 个/10个高倍视野;肿瘤细胞丰富,无细胞异型性。经排除标准筛选,最终符合条件的CUL患者共365例。按照手术方式进行1:1配对,随机选取出同期诊断为普通型UL的患者365例进行病例对照研究。排除标准:①合并其他特殊类型的良性UL、恶性潜能未定型UL以及其他生殖系统恶性肿瘤;②盆腔外其他部位的富于细胞型平滑肌瘤;③临床资料收集不全的患者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

1.2 方法

回顾性收集患者年龄、生育情况、体重指数(body mass index, BMI)、子宫肌瘤大小、子宫肌瘤数量、妇科肿瘤标志物等临床资料。

1.3 统计学方法

利用SPSS21.0统计软件对患者的临床资料进行数据统计分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;对单因素分析有意义的因素进行多因素Logistic回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 单因素分析

单因素分析结果显示(表1),绝经、合并月经失调或者淋漓出血、单发性子宫肌瘤、最大肌瘤直径 ≥ 50 mm是CUL发生的危险因素;合并子宫腺肌病、卵巢子宫内膜异位症、CA125升高是CUL发生的保护因素;CUL组与UL组的年龄、生育与否、BMI、CA199差异没有统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析

对所有单因素分析中有统计学差异的数据进行多因素 Logistic 分析,结果如表2所示,患者绝经、出现月经失调或者淋漓出血、最大肌瘤直径 ≥ 50 mm是CUL发生的独立高危因素,合并卵巢子宫内膜异位症是CUL的保护因素。

2.3 CUL特殊病例

3例CUL特殊病例,临床上表现为转移、恶性病变,临床特征见表3。

3 讨 论

UL是女性最常见的生殖道良性肿瘤,发生率高。CUL是良性UL中的一种特殊亚型,部分CUL可能有一些与恶性肿瘤相关的特性。Kang等^[5]报道了1例30岁CUL患者行子宫肌瘤剔除术后3年发生CUL多发转移至胸骨、椎骨的案例。Hodge等^[3]关于CUL的分子遗传学研究表明1p基因的缺失发生在部分CUL病例中,而1p基因的缺失也常常在平滑肌肉瘤中表现,因此,CUL和平滑肌肉瘤可能具有共同的致病机制,甚至可能是同一疾病的不同阶段。因此,UL和CUL的临床治疗方案应有差别,有必要对

表1 CUL与UL单因素对比研究结果

分类	CUL组(n=365)	UL组(n=365)	P值	OR	95%CI
年龄(岁)	42.63±7.53	43.06±6.87	0.420		
是否绝经[n(%)]			0.003		
已绝经	22(6.0)	6(1.6)		3.838	1.54~9.58
未绝经	343(94.0)	359(98.4)			
是否生育[n(%)]			0.135		
已生育	329(90.1)	315(86.3)		1.451	0.92~2.29
未生育	36(9.9)	50(13.7)			
月经失调或者淋漓出血[n(%)]			<0.001		
有	202(55.3)	153(41.9)		1.717	1.28~2.30
无	163(44.7)	212(58.1)			
肌瘤是否单发[n(%)]			0.036		
是	123(34.5)	96(26.2)		1.424	1.04~1.96
否	242(65.5)	269(73.8)			
最大肌瘤直径[n(%)]	70.88±23.87	65.02±19.67	<0.001		
≥ 50 mm	312(85.5)	286(78.4)	0.016	1.626	1.11~2.39
<50 mm	53(14.5)	79(21.6)			
BMI(kg/m ²)	23.22±2.98	23.34±3.17	0.625		
合并子宫腺肌症[n(%)]			0.002		
是	56(15.3)	90(24.7)		0.554	0.38~0.80
否	309(84.7)	275(75.3)			
合并卵巢子宫内膜异位症[n(%)]			<0.001		
是	21(5.8)	94(25.8)		0.176	0.11~0.29
否	344(94.2)	271(74.2)			
CA125[n(%)]					
≥ 35 U/mL	53(14.5)	78(21.4)	0.020	0.625	0.43~0.92
<35 U/mL	312(85.5)	287(78.6)			
CA199[n(%)]					
≥ 39 U/mL	5(1.4)	14(3.8)	0.060	0.348	0.51~0.98
<39 U/mL	360(98.6)	351(96.2)			

表2 CUL与UL多因素对比研究结果

项目	OR	95%CI	P值
是否绝经			
已绝经	2.805	1.08~7.29	0.034
未绝经	1.000		
月经失调或者淋漓出血			
有	2.033	1.48~2.80	<0.001
无	1.000		
最大肌瘤直径			
≥50 mm	1.766	1.16~2.68	0.007
<50 mm	1.000		
合并卵巢子宫内膜异位症			
合并	0.167	0.10~0.28	<0.001
不合并	1.000		

CUL的临床特征做进一步研究以便指导临床决策。

目前国内外研究均表明年龄是UL发生的危险因素。UL是一种激素依赖性疾病,好发于性激素分泌旺盛的育龄期妇女。育龄期女性随着年龄增加,UL发病率也不断上升^[1]。Taran等^[6]研究显示UL和CUL患者的平均年龄均>40岁,但CUL患者的年龄明显低于UL患者。国内吴永建^[4]、周红梅^[7]等临床回顾性研究也表明年龄>40岁是CUL发生的高危因素。随着年龄的增长,围绝经期或绝经后女性卵巢功能进一步衰退,雌、孕激素分泌减少,UL逐渐萎缩、消失^[8-9],临床上也可见到部分患者绝经后UL不但没有萎缩反而增大。本研究显示绝经是女性CUL发生的独立高危因素,多因素分析结果显示绝经后女

表3 3例CUL特殊病例的临床特征

病例	年龄(岁)	手术史	手术指征	肌瘤位置	肌瘤数目	最大肌瘤直径(mm)	手术方式	术后病理	合并子宫腺肌病或卵巢子宫内膜异位症
1	46	行经腹子宫肌瘤剔除术,术后病理:CUL	经量增多、子宫增大	子宫	多发(30枚)	40	经腹全子宫+双输卵管切除	恶性潜能未定型平滑肌肿瘤	否
2	23	行腹腔镜子宫肌瘤剔除术,术后病理:CUL	腹部肿物、盆腔多发占位、血供丰富	腹壁、腹膜、网膜、子宫	多发(9枚)	100	经腹子宫肌瘤剔除+部分大网膜切除+腹膜肿瘤切除术+腹壁肿瘤切除术	CUL	否
2	40	行腹腔镜子宫肌瘤剔除术,术后病理:CUL	腹部肿物	腹壁	单发	90	腹壁肿物切除术	CUL	否

性出现CUL的风险是绝经前的2.81倍。Hodge等^[3]研究发现存在1p基因缺失的CUL患者更可能是绝经后女性。王文加^[10]回顾性分析了1 642例UL患者的病理资料,结果显示绝经组CUL发生率远远高于未绝经组(7.52% vs. 3.27%)。这与本研究结论相一致,表明CUL在绝经后更易发生。现有的关于绝经后UL的生长机制研究表明,绝经后UL的生长与性激素之间存在着一定相关性。Randell等^[11]研究显示,与不合并UL的围绝经期或绝经后女性相比,合并UL患者骨密度更高、骨折发生率更低,这可能与体内高雌激素水平相关。研究显示,虽然绝经后卵巢功能逐渐下降,但是卵巢仍具有一定的内分泌功能,可持续至绝经后25年;并且绝经后女性可通过脂肪酸芳香化酶将肾上腺产生的雄烯二酮转化为雌激素,因此机体可通过卵巢内源性及外源性途径导致雌激素合成增加继而促进绝经后UL的生长^[10]。当然关于绝经后CUL的发生机制尚不明确,有待后续进

一步研究。

临床上,大部分UL患者不表现出任何症状,仅在健康体检、B超或其他影像学检查时发现,肌瘤的位置、大小、数目不同,30%~40%的患者表现为月经改变、盆腔疼痛、坠胀不适以及其他脏器受压症状^[12]。本研究多因素分析显示,出现月经失调或淋漓出血和最大肌瘤直径≥50 mm是CUL发生的独立高危因素。这与吴永建^[4]、周红梅^[7]等研究结论相似。随着肌瘤直径增大,特别是短期内生长迅速的肌瘤,临床上更需要提高警惕恶性病变的可能。本研究单因素分析结果显示单发性UL患者发生CUL的几率增加,多因素结果显示UL的数目与CUL的发生没有相关性,这一结果与Taran等^[6]的研究结论不符。Taran等^[6]回顾性分析了99例CUL和198例UL患者的临床资料,认为单发性UL发生CUL的危险性更大,原因可能是单发性UL的血供通常较多发性UL丰富,因此,UL表现出更快的生长速度。但

是,对于UL数目与UL生长速度、恶性行为的相关性,国内外目前仍没有结论。

目前,临床上仍没有理想的血清学指标用于提示UL的发生或病变。单因素分析结果显示,CA125升高、合并子宫腺肌病、卵巢子宫内膜异位症的患者CUL发生率降低,多因素分析结果显示,合并卵巢子宫内膜异位症是CUL发生的保护因素。原因可能是卵巢子宫内膜异位症是一种良性卵巢占位性病变,但通常表现出恶性浸润性生长方式,临床上子宫腺肌病及子宫内膜异位症患者常表现为痛经症状,促使患者及早诊治,尽早得到了有效的手术干预。CA125升高可能是因为合并子宫内膜异位症或子宫腺肌病。

基于目前UL的组织病理学诊断标准,仍没有准确的方法来预测CUL。表3附录了3例CUL病例,临床上表现为转移、恶性病变。与典型的UL相比,CUL似乎具有独特的临床特征。

临床上,UL的治疗采用包括随访观察、药物治疗、手术治疗、介入栓塞、超声聚焦等在内的综合个体化治疗方案。对于伴发月经改变、直径较大、年龄较大的UL患者,随访观察、药物治疗的选择需慎重;对于年轻、要求保留子宫的患者,可选择腹腔镜或经腹子宫肌瘤剔除术,若高度怀疑CUL,建议选择经腹手术。若选择腹腔镜手术,在使用腹腔镜电动旋切器时,条件和技术成熟的医院建议使用封闭系统以避免病变肌瘤发生医源性播散、转移。同时,临床上还没有关于HIFU对UL恶性转化的影响或者对UL恶性病变延误诊断方面的研究,所以对于此类患者,HIFU治疗方案的选择仍需谨慎。对于无生育要求且合并本研究相关危险因素的患者,可适当放宽子宫切除的手术指征。

本研究显示,患者绝经、出现月经失调或者淋漓出血、最大肌瘤直径 ≥ 50 mm是CUL发生的高危因素,合并卵巢子宫内膜异位症是CUL发生的保护因素。因此,除了超声显示肌瘤血流丰富、MRI提示肌瘤病变可能之外,对于出现月经失调或者淋漓出血、直径较大的子宫肌瘤,特别是绝经后女性,需警惕合并子宫肌瘤病变的可能。CUL的预后一般较好,但是鉴于CUL存在着部分恶性肿瘤的特征,建议应对CUL患者进行术后的长期随访,尤其应重点

随访行子宫肌瘤剔除或腹腔镜粉碎的CUL患者。若术后发生子宫肌瘤复发、增长迅速或远处转移,需高度警惕肌瘤恶变并尽早手术处理。

[参考文献]

- [1] MORONI R M, VIEIRA C S, FERRIANI R A, et al. Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review [J]. BMC Womens Health, 2015, 15: 4
- [2] SZCZESNIAK D S. Prevalence of cellular leiomyoma and partially cellular leiomyoma in postoperative samples - analysis of 384 cases [J]. Ginekol Pol, 2016, 87(9): 609-616
- [3] HODGE J C, PEARCE K E, CLAYTON A C, et al. Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity [J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 210(6): 571-572
- [4] 吴永建,孙永娟,姜晶晶. 富于细胞型子宫平滑肌瘤临床危险因素分析[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(7): 538-539
- [5] KANG M W, KANG S K, YU J H, et al. Benign metastasizing leiomyoma: metastasis to rib and vertebra [J]. Ann Thorac Surg, 2011, 91(3): 924-926
- [6] TARAN F A, WEAVER A L, GOSTOUT B S, et al. Understanding cellular leiomyomas: a case-control study [J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(2): 101-109
- [7] 周红梅. 富于细胞型子宫平滑肌瘤临床危险因素分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(3): 244-247
- [8] DAGUR G, SUH Y, WARREN K, et al. Urological complications of uterine leiomyoma: a review of literature [J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(6): 941-948
- [9] 晋一超,纪统慧,孙莹,等. 子宫肌瘤剔除术后应用缩宫素止血致严重低钠血症1例并文献复习[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(10): 1552-1554
- [10] 王文加. 266例绝经后子宫肌瘤女性的临床病例分析[D]. 长春:吉林大学, 2019
- [11] RANDELL K M, HONKANEN R J, TUPPURAINEN M T, et al. Fracture risk and bone density of peri- and early postmenopausal women with uterine leiomyomas [J]. Maturitas, 2006, 53(3): 333-342
- [12] DONNEZ J, DOLMANS M M. Uterine fibroid management: from the present to the future [J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(6): 665-686

[收稿日期] 2020-01-18