

## 专家共识

DOI: 10.19538/j.fk2021050113

# 青少年恶性肿瘤患者异常子宫出血管理专家共识 (2021年版)

中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组

关键词:青少年恶性肿瘤;异常子宫出血;治疗;专家共识

Keywords: adolescents with malignant tumor; abnormal uterine bleeding; management; expert consensus

中图分类号:R737.3 文献标志码:A

青少年(10~19岁<sup>[1]</sup>)恶性肿瘤患者,尤其是血液系统恶性肿瘤或因罹患肿瘤而接受放化疗、干细胞治疗或骨髓移植等伴发骨髓抑制、血小板减少症者,合并异常子宫出血(abnormal uterine bleeding, AUB)的风险显著增加。肿瘤治疗相关的下丘脑-垂体-性腺轴抑制或受损,也可导致无排卵性异常子宫出血。对伴有贫血和(或)血小板缺乏症的血液系统疾病或其他恶性肿瘤的青少年患者而言,异常子宫出血无疑会带来进一步的不良影响。因此,在肿瘤治疗前有效调整月经,或在发生严重出血时进行规范的紧急止血,是妇产科医师面临的实际问题。中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组组织有关专家,查阅国际及国内相关文献,在兼收并蓄的基础上,结合中国国情制定本共识,旨在为广大妇产科医生及相关医务工作者提供有益借鉴。

## 1 需考虑的一般要素

接受肿瘤治疗的青少年女性,由于放化疗、干细胞或骨髓移植预处理方案的副反应,或因罹患血液系统恶性肿瘤,均可能伴发或诱发骨髓抑制,导致血小板减少症,致使AUB风险增加<sup>[2]</sup>。治疗的首要预期目标是减少出血量乃至达到紧急止血,以期纠正严重的失血,挽救患者生命;次要目标为长期管理月经,减少月经量,改善患者贫血症状,为肿瘤的长期治疗提供保障,治疗过程中还要考虑到患者避孕需求、性生活、卵巢功能以及保留生育功能等问题。鉴于青少年肿瘤患者管理的复杂性,建议与青少年肿瘤科、血液科等专科医生合作,形成多学科治疗团队,在对患者及家属进行充分告知及知情选择的前提下,结合患者实际情况制定个体化的治疗方案。

对于青少年恶性肿瘤患者,急性出血选择治疗方案时需考虑月经状况、血红蛋白和血小板计数、预期能够耐受

基金项目:国家自然科学基金(81872123,81472438)

通讯作者:马晓欣,中国医科大学附属盛京医院,辽宁 沈阳 110000,电子邮箱:maxiaoxin666@aliyun.com

的贫血和血小板最低值、凝血功能评估、肿瘤治疗计划、血栓栓塞风险以及避孕需求。在积极维持患者一般状况和生命体征的同时,尽快止血并纠正贫血。在我国,青少年肿瘤患者多无性生活史,有创检查及手术治疗受限,以药物治疗为主。紧急严重的子宫出血首选性激素为主的药物治疗,常用药物包括复方口服避孕药、孕激素及促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)等,多数治疗有效。在急性出血得以控制后调整月经周期,预防复发,调控月经的方案包括雌孕激素联合疗法(复方口服避孕药等)、单一孕激素方案或征得患者和家属同意的前提下选择应用左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)等。要强调的是,应用GnRH-a止血,虽然可以抑制性腺轴,但不能达到完全抑制排卵的效用,不能用于避孕需求<sup>[3]</sup>。

肿瘤患者属静脉血栓栓塞(venous thromboembolic events, VTE)高风险人群,应用复方激素避孕药(combined hormonal contraception, CHC)或可增加VTE的发生风险。青少年肿瘤患者伴发大出血和(或)意外妊娠的危害远高于VTE<sup>[4]</sup>,故如何平衡利弊用以指导和制定临床决策至关重要。需要向患者及家属充分告知相关风险,在知情选择后,由肿瘤科、血液科及妇科医生等共同制定个体化治疗方案。

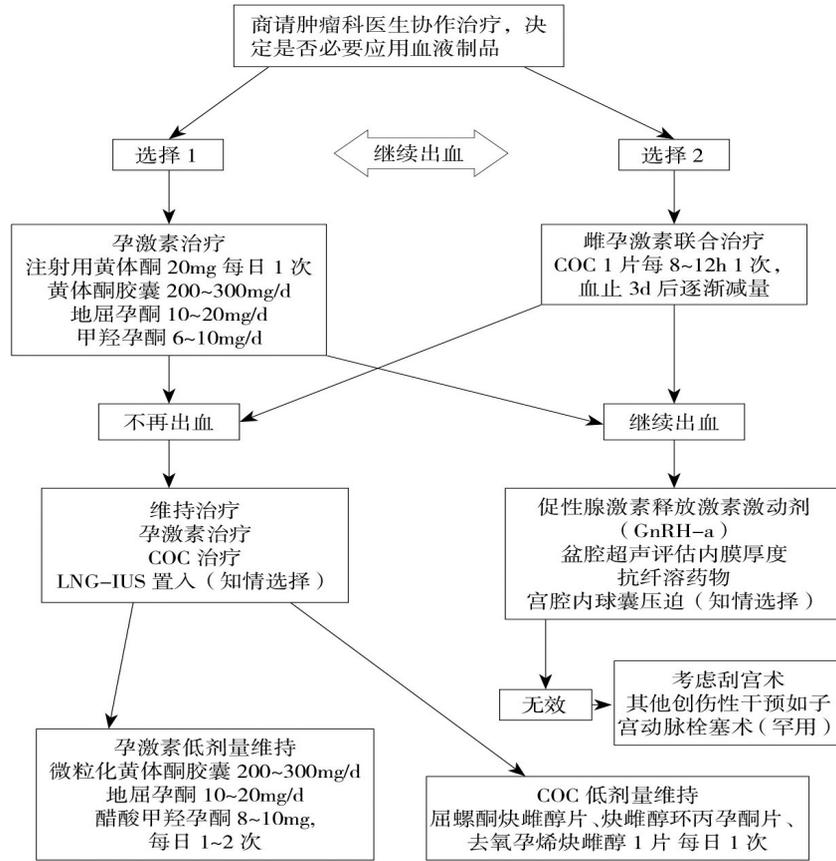
肿瘤患者放疗和化疗的主要副反应是恶心和呕吐,应用激素类药物异常子宫出血可能会加重胃肠道副反应。因此,口服激素类药物用于止血及调经时,需优化和调整止吐方案。除外肿瘤治疗相关的恶心呕吐,放疗相关性小肠/结肠炎、黏膜炎或腹泻也会影响口服药物的耐受性或吸收率。青春期肿瘤患者性行为及意外妊娠也是不容忽视的问题。

## 2 异常子宫出血的治疗

2.1 急性AUB 以经量过多常见,指出现严重出血,需要紧急处理以防止进一步失血的AUB<sup>[5]</sup>。重度及极重度贫血患者需要维持生命体征,建议及时收住院进行输液输血治疗。合并肿瘤的青少年异常子宫出血患者首选药物治疗,

可选药物有复方口服避孕药(COC)、孕激素等,可以配合止血药、抗贫血等辅助治疗手段。在病情不稳定、不适合药

物治疗或药物治疗效果不佳时,方可考虑手术治疗<sup>[6]</sup>,参见流程图1。



COC:复方口服避孕药;LNG-IUS:左炔诺孕酮宫内缓释系统

图1 青少年肿瘤患者急性AUB治疗流程图

2.1.1 复方口服避孕药 (combined oral contraceptives, COC) 推荐新型复方口服避孕药,其特点是止血效果好,见效快,使用方便。如屈螺酮炔雌醇片(II)、屈螺酮炔雌醇片、炔雌醇环丙孕酮片、去氧孕烯炔雌醇片等。用法如下:每次1片,每8~12h 1次,止血后3d开始减量,每3天减少1片,减量到1片/d,维持至血红蛋白含量正常,停药后即可月经来潮。COC应连续服用活性药片,去除安慰剂<sup>[7]</sup>。需要排除COC的使用禁忌证,对于有VTE风险的青少年肿瘤患者,需谨慎考虑风险与获益。

2.1.2 子宫内膜脱落法 适用于血红蛋白 $\geq 90\text{g/L}$ ,生命体征稳定的患者。推荐黄体酮20mg肌注,每日1次,连续3d,促使内膜快速脱落达到止血效果。口服孕激素止血需要较长时间,停药后阴道流血量偏多,需积极预防贫血。对于不愿接受肌注、月经淋漓不尽的患者可选用口服孕激素,如黄体酮胶囊200~300mg/d、或地屈孕酮10~20mg/d、或甲羟孕酮6~10mg/d,连续7~10d。停药后3d内发生撤退性出血,约1周内止血。

2.1.3 高效合成孕激素 适用于血红蛋白 $< 90\text{g/L}$ 患者,该方案对青少年的不良反应较多,不作为常规推荐<sup>[3]</sup>,但当其他药物治疗难以奏效,并且肿瘤治疗的时间窗亟需调整时,也是可供考虑的选择。方案1:口服左炔诺孕酮每次5~7.5mg,每8~12h 1次,直到血止,血止3d后开始减量,每3天减量1次,每次不应超过1/3,维持到血红蛋白含量正常,停药后月经来潮。方案2:口服左炔诺孕酮每日1.5~2.25mg,血止3d后逐渐减量,方法同上,维持量为0.75mg/d。方案3:口服甲羟孕酮每次10~20mg,每8h 1次,血止后3d开始减量,方法同上,维持量为6~8mg/d。

2.1.4 其他辅助治疗 其他药物治疗对于维持一般状况和生命体征非常重要,联合性激素药物治疗可达到更好的止血效果,可按需同时进行。(1)止血药:氨甲环酸,10~20mg/kg,分1~2次给药。需要注意的是,缺乏氨甲环酸在肿瘤患者中的安全证据,但可考虑将氨甲环酸作为危及患者生命的出血治疗选择<sup>[2]</sup>。(2)出血时间长,有感染征象者,应及时应用抗生素。(3)贫血患者可选择铁剂、叶酸等纠正

贫血。(4)酌情中药治疗。

**2.1.5 GnRH-a** 该方案并非临床常规治疗方案,仅用于难治性、其他方法治疗无效或有禁忌证时的异常子宫出血患者。用法:GnRH-a 1支肌注或皮下注射(如醋酸亮丙瑞林3.75mg或醋酸戈舍瑞林3.6mg)。初次应用GnRH-a时,推荐每日口服醋酸炔诺酮5mg,用于预防GnRH-a所致的突破性出血<sup>[2]</sup>。

**2.1.6 手术治疗** 保留生育功能的非药物治疗包括宫腔内球囊压迫或刮宫术。对无性生活史的青少年,除非确有必要排除子宫内膜病变所致出血,一般不选择刮宫术,仅当急性大量出血药物治疗无效需立即止血,或必须获取子宫内膜组织病理学检查时,方可实施。刮宫术的适应证:药物治疗无效、宫腔内球囊压迫疗效不佳<sup>[2]</sup>、超声评估内膜过度增厚、回声不均伴有丰富血流信号者<sup>[8-9]</sup>。

子宫内膜切除术和子宫动脉栓塞术等作为侵入性治疗措施,远期可引起不孕,当大出血危及生命,且暂无可替代抢救措施时方可实施<sup>[8]</sup>。

**2.2 慢性AUB** 指近6个月内至少出现3次AUB。需分析病因,有效止血,纠正贫血,调整周期,预防复发。

**2.2.1 复方口服避孕药** 可以减少月经量,避免慢性AUB反复发作以及继发贫血,可长期使用,使用时需排除COC的禁忌证。当口服避孕药主要用于治疗疾病而非避孕目的时,对于药物说明需要谨慎使用或禁忌使用的患者(如肿瘤患者),应用COC的获益远高于风险<sup>[10]</sup>。与一般人群相比,青少年肿瘤患者静脉血栓栓塞风险较高,而且肿瘤治疗期间恶心、呕吐等化疗副反应发生率高,应根据患者病情做个性化选择<sup>[11-13]</sup>。用法如下:从药物撤退性出血或月经来潮第1~5天开始口服,1片/d,无需去除安慰片,28d为1个周期,3~6个周期为1个疗程。停药后病情复发可长期使用。

**2.2.2 孕激素后半周期** 适用于出血量少、血红蛋白 $\geq 90\text{g/L}$ 、生命体征平稳的患者。于月经周期第11~15天起,连续口服孕激素10~14d,视情况使用3~6个周期。用法如下:微粒化黄体酮胶囊200~300mg/d或地屈孕酮10~20mg/d,或醋酸甲羟孕酮4~10mg,1~2次/d。

**2.2.3 孕激素长周期治疗** 适用于月经过多的患者,从撤退性出血或月经第5天开始用药,连续用药21~25d,根据患者情况使用3~6个周期。常用药物包括地屈孕酮(10~20mg/d)、微粒化黄体酮胶囊(200~300mg/d)、或醋酸甲羟孕酮(8~10mg,每日1~2次)、或炔诺酮(2.5~5mg,每日1~2次)。炔诺酮兼有避孕作用,但药物性闭经率较低,不规则出血相对常见<sup>[14-15]</sup>,青少年使用高效合成孕激素引起的不良反应较多,不常规推荐使用高效合成孕激素<sup>[16]</sup>。

**2.2.4 LNG-IUS** LNG-IUS内含52mg左炔诺孕酮,宫腔内局部释放量为20 $\mu\text{g/d}$ ,连续5年有效。既可以显著减少月经量,改善贫血,又可以长期保护子宫内膜;同时外周血药物浓度很低,全身的副反应较小<sup>[17-20]</sup>。若其他治疗效果不

满意,在患者知情同意的情况下,以长期的月经控制为目标,可以选择52mg的LNG-IUS,效果优于口服醋酸甲羟孕酮、醋酸炔诺酮和CHC<sup>[21-23]</sup>。

### 3 专家推荐意见

接受肿瘤治疗的青少年女性因多种原因导致异常子宫出血,严重危及患者生命,妇科治疗只能解决青少年恶性肿瘤患者异常子宫出血问题,在妇科处理后,仍需进一步的肿瘤综合治疗。考虑到我国国情,大部分青少年肿瘤患者无性生活史,处理原则以药物治疗为首选,药物治疗无效方可考虑手术治疗。有鉴于此,本专家共识对青少年恶性肿瘤患者异常子宫出血的治疗形成如下推荐意见。

**3.1 急性AUB** 选择治疗方案时需考虑月经状况,血红蛋白和血小板计数,预期能够耐受的最低值,凝血功能评估,肿瘤治疗计划,血栓栓塞的风险以及避孕需求等。

**3.2 急性大出血患者** 药物治疗是初始治疗选择。可选药物包括COC(每次1片,每8~12h 1次,直至止血3d后,仍无出血可开始逐步减量至维持量),孕激素(肌注黄体酮20mg/d、黄体酮胶囊200~300mg/d、地屈孕酮10~20mg/d、甲羟孕酮6~10mg/d),GnRH-a,也可以配合止血药物,抗贫血等辅助治疗。药物治疗无效时,可考虑手术治疗。

**3.3 慢性AUB止血及长期管理方案** 包括雌孕激素联合疗法(COC)、单一孕激素疗法(孕激素后半周期及孕激素长周期治疗)和LNG-IUS。炔诺酮兼具避孕作用,但药物性闭经率较低,不规则流血相对常见。

**3.4 预防或改善异常子宫出血的方案** 应兼具避孕作用。GnRH-a虽可减少月经或诱导闭经,但不应作为避孕措施。青少年使用高效合成孕激素引起的不良反应较多,不常规推荐使用高效合成孕激素,当其他药物治疗难以起效,并且肿瘤治疗的时间窗亟需调整时,也可作为备选方案。

**3.5 侵入性治疗措施** 子宫内膜切除术和子宫动脉栓塞术等侵入性治疗措施,远期可引起不孕,仅当严重出血危及生命,且无可替代抢救措施时方可实施。

本共识旨在为青少年恶性肿瘤患者异常子宫出血的管理提出指导性意见,但并非唯一的实践共识,不排除其他共识、意见与建议的合理性。专家组团体郑重声明,本共识制订与任何商业团体无利益冲突,更新周期暂定为2年。

**执笔专家(按姓氏笔画排序):**马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);孔文志(山东大学齐鲁医院);孙爱军(中国医学科学院北京协和医院);张师前(山东大学齐鲁医院);黄薇(四川大学华西第二医院)

**参与讨论专家(按姓氏笔画排序):**马晓欣(中国医科大学附属盛京医院妇产科);牛菊敏(沈阳市妇婴医院);孔文志(山东大学齐鲁医院妇产科);邓晓惠(山东大学齐鲁

医院生殖医学中心);朱颖军(天津市中心妇产科医院);刘丽丽(锦州医科大学附属第一医院);孙爱军(中国医学科学院北京协和医院);李妍(中国医科大学附属盛京医院);李晨阳(沈阳市妇幼保健院);杨欣(北京大学人民医院);杨清(中国医科大学附属盛京医院);杨慧(中国医科大学附属盛京医院);狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院);张师前(山东大学齐鲁医院);张国楠(四川省肿瘤医院);张淑兰(中国医科大学附属盛京医院);姚吉龙(南方医科大学附属深圳市妇幼保健院);黄薇(四川大学华西第二医院);魏代敏(山东大学附属生殖医院)

### 参考文献

- [1] WHO.Global Accelerated Action for the Health of Adolescents (AA-HA!): guidance to support country implementation [R]. Geneva, 2017.
- [2] ACOG.Options for prevention and management of menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment: ACOG Committee Opinion Summary, Number 817 [J].Obstet Gynecol, 2021, 137(1):205-206.
- [3] Gynecologic issues in children and adolescent cancer patients and survivors.ACOG Committee Opinion No.747.American college of obstetricians and gynecologists [J].Obstet Gynecol, 2018, 132:67-77.
- [4] Ko RH, Thornburg CD.Venous thromboembolism in children with cancer and blood disorders[J].Front Pediatr, 2017, 5: 12.
- [5] Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, et al.The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions [J].Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143(3):393-408.
- [6] ACOG.ACOG Committee Opinion No.557: management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women[J].Obstet Gynecol, 2013, 121(4):891-896.
- [7] Committee on Practice Bulletins- Gynecology.Practice Bulletin No.136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction[J].Obstet Gynecol, 2013, 122: 176-185.
- [8] Moon LM, Milicua GP, Dietrich JE.Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents[J].Curr Opin Obstet Gynecol, 2017, 29(5):328-336.
- [9] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.围绝经期异常子宫出血诊断和治疗专家共识[J].中华妇产科杂志, 2018, 53(6): 396-401.
- [10] Adegite EA, Goyal RK, Murray PJ, et al.The management of menstrual suppression and uterine bleeding: a survey of current practices in the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium[J].Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(3):553-557.
- [11] 华克勤, 易晓芳.青少年子宫内膜异位症特点和治疗选择[J].中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(3):277-281.
- [12] 程傲霜, 李晶, 林仲秋.《2020ESGO-ESTRO-ESP子宫内膜癌患者管理指南》解读[J].中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(3):336-341.
- [13] 中华医学会计划生育学分会, 中国医药教育协会生殖内分泌专委会.人工流产后促进子宫内膜修复专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(3):322-326.
- [14] Black A, Guilbert E, Costescu D, et al.Canadian contraception consensus (Part 3 of 4): chapter 8 - progestin-only contraception[J].J Obstet Gynaecol Can, 2016, 38(3):279-300.
- [15] ACOG.Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding.ACOG Committee Opinion, Number 785[J].Obstet Gynecol, 2019, 134(3):e71-e83.
- [16] 排卵障碍性异常子宫出血诊治路径共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组.排卵障碍性异常子宫出血诊治路径[J].生殖医学杂志, 2020, 29(6):703-715.
- [17] Bahamondes MV, Monteiro I, Castro S, et al.Prospective study of the forearm bone mineral density of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system[J].Hum Reprod, 2010, 25(5):1158-1164.
- [18] Øjvind L, Løkkegaard E, Jensen A, et al.Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception[J].N Engl J Med, 2012, 366(24):2257-2266.
- [19] Kayikcioglu F, Gunes M, Ozdegirmenci O, et al.Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on glucose and lipid metabolism: a 1-year follow-up study[J].Contraception, 2006, 73(5):528-531.
- [20] Grigoryan OR, Grodnitskaya EE, Andreeva EN, et al. Contraception in perimenopausal women with diabetes mellitus [J].Gynecol Endocrinol, 2006, 22(4):198-206.
- [21] Quinn SM, Jacques JL. Menstrual management and reproductive concerns in adolescent and young adult women with underlying hematologic or oncologic disease [J].Curr Opin Pediatr, 2016, 28(4):421-427.
- [22] Bradley LD, Gueye NA.The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women[J].Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(1):31-44.
- [23] Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, et al.Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding [J].Cochrane Datab Syst Rev, 2015, (4) No: CD002126.

(2021-02-15收稿)