

早期宫颈癌患者生育力保护和保存的思考

谢锋,隋龙*

作者单位:200011 上海,复旦大学附属妇产科医院宫颈疾病诊治中心
作者简介:谢锋,毕业于复旦大学,博士,主任医师,主要研究方向为妇产科外阴、阴道、宫颈、宫腔癌前病变及早期癌的免疫学发病机制、临床早期筛查和微创治疗。隋龙,复旦大学附属妇产科医院宫颈疾病诊治中心主任、宫腔镜诊治中心主任,主任医师,博士生导师。从事妇产科医疗、教学、科研 30 多年,主编专著 4 部,发表科研论文 100 余篇,承担或参与国家和省部级科研项目 11 项。
* 通讯作者,E-mail:suilong@fudan.edu.cn

【关键词】宫颈癌;生育力保存;保守性手术
【中图分类号】R 715.5 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)10-037-03
doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.10.11

宫颈癌已成为女性第四大恶性肿瘤^[1]。全球每年宫颈癌确诊病例超过 50 万人,病死超过 30 万人^[2]。美国疾控中心的数据表明,35~49 岁妇女宫颈癌发病率最高,育龄期妇女(20~45 岁)宫颈癌的发病率为 47.3/100 000^[3]。对于低风险的早期宫颈癌妇女,保存生育力的保守性手术是标准治疗模式^[2]。美国国家癌症研究所的数据显示,早期宫颈癌患者的 5 年生存率为 91.8%,越来越多的妇女获得治疗后生存并建立家庭生儿育女^[3]。

1 早期宫颈癌患者保存生育力的保守性手术的适应证和禁忌证

综合 FIGO 2018 宫颈癌分期和 NCCN 2019 指南关于宫颈癌分期及生育力保存手术治疗的建议,详见表 1。
保存生育力的保守性手术的禁忌证包括分期高于 IB 2 以及侵袭性肿瘤组织类型(小细胞癌、胃型腺癌、微

偏腺癌、透明细胞癌、胚胎性横纹肌肉瘤)。

2 早期宫颈癌患者保存生育力的保守性手术的方式

宫颈癌的传统治疗包括全子宫切除术、根治性子官切除术(加淋巴结清扫)和放化疗。由于约 40% 宫颈癌患者年龄小于 45 岁,手术治疗将引发生殖系统器质性和功能性损伤,从而导致子宫性、输卵管性或卵巢性不孕^[6]。2019 版的 NCCN 指南推荐为有生育意愿的早期宫颈癌(IA-IB 1)妇女行保存生育力的手术治疗,包括宫颈锥切术、单纯宫颈切除术和根治性宫颈切除术。宫颈锥切术切除部分宫颈阴道部和宫颈管组织,目标是切除微小浸润癌灶并追求切缘阴性。而根治性宫颈切除术切除整个宫颈、宫旁组织和部分阴道,留下完整的宫体、宫底、输卵管和卵巢,可经阴道手术或经腹手术,也可在腹腔镜下完成手术,并可借助机器人辅助^[4]。

表 1 新版 FIGO 分期和 NCCN 指南关于宫颈癌分期及生育力保存手术治疗的建议^[4-5]

宫颈癌分期	分期标准	生育力保存手术治疗
IA 1	镜下间质浸润深度 <3 mm	无 LVSI;锥切且切缘阴性 LVSI:锥切且切缘阴性加盆腔淋巴结清扫,或根治性宫颈切除加盆腔淋巴结清扫。可考虑前哨淋巴结活检。
IA 2	镜下间质浸润深度 ≥3 mm 且 <5 mm	锥切且切缘阴性加盆腔淋巴结清扫,或根治性宫颈切除加盆腔淋巴结清扫。可考虑前哨淋巴结活检。
IB 1	间质浸润深度 ≥5 mm 且最大肿瘤直径 <2 cm, 局限于宫颈	根治性宫颈切除加盆腔淋巴结清扫,加腹主动脉旁淋巴结切除。可考虑前哨淋巴结活检。

注:LVSI:淋巴脉管间隙浸润

IA 1 期宫颈癌淋巴结转移的风险低于 1 %^[7], 因此对于有生育意愿的妇女, 可考虑宫颈锥切术^[4]。IA 1 期宫颈癌妇女如无淋巴脉管间隙浸润 (lymphovascular space involvement, LVSI), 推荐行锥切并且需切缘阴性; 如有 LVSI, 则行锥切且需切缘阴性并加盆腔淋巴结清扫, 或根治性宫颈切除加盆腔淋巴结清扫。可考虑前哨淋巴结活检。仅当锥切切缘有浸润性病变累及或病灶离切缘过近 (< 2 mm), 才考虑作再次锥切。

年龄小于 40 岁的有生育意愿的妇女, 分期为 IA 1 期伴 LVSI, 或 IA 2 期, 或 IB 1 期 (肿瘤直径 < 2 cm), 没有明显淋巴结转移的影像学证据, MRI 排除病灶向颈管内延伸, 可行根治性宫颈切除术^[8]。术后复发率与根治性子宫切除术相当。根治性宫颈切除术后早孕期流产风险与普通人群相当 (20 %), 而中孕期流产风险 (9.5 %) 高于普通人群 (4 %)^[9]。

新近一项系统综述结果显示, 与其它保存生育力的保守性手术术式相比, 经阴道根治性宫颈切除术后临床妊娠率最高 (67.5 %)^[10]。相比经腹根治性宫颈切除术, 经阴道根治性宫颈切除术减少了盆腹腔粘连并保留了子宫动脉上行支。经腹根治性宫颈切除术可引起输卵管卵巢粘连形成, 导致输卵管性不孕。经腹根治性宫颈切除术往往会结扎子宫动脉, 理论上可影响受孕^[11]。宫颈锥切和单纯宫颈切除术术后活产率最高 (86.4 %), 经腹根治性宫颈切除术后活产率 65.7 %, 经阴道根治性宫颈切除术后活产率 56.5 %。可能原因是根治性宫颈切除术容易引起宫颈机能不全, 影响患者维持妊娠至足月。WHO 估计全球 10.6 % 活产儿为早产^[12]。而保存生育力的保守性手术术后早产率为 31.0 %。因此, 保存生育力的保守性手术术后患者妊娠后应由母胎医学专家密切管理。传统上, 保存生育力的保守性手术时会同时常规行宫颈环扎术, 然而这一做法仍有争议, 目前尚缺乏随机对照研究结果。孕中期足月前胎膜早破可能由于环扎松弛引起宫颈机能不全, 或由于环扎材料引起上行性感染而导致^[13]。20 % 术后患者通过辅助生殖技术怀孕。保存生育力的保守性手术术后患者可发生宫颈狭窄、继发性闭经和不孕。宫颈狭窄的发生率为 4.7 %, 可导致输卵管碘油造影或胚胎移植失败。仅 40 % 术后患者尝试怀孕, 说明保存生育力手术对生育意愿也会造成影响, 可能与术后性欲降低、性交困难或计划推迟生育有关。各种手术方式术后肿瘤复发率和病死率无明显差异。

保守性手术术后辅助化疗的情况为: 淋巴结转移, 宫旁组织和阴道累及或手术切缘受累 (< 3 mm)。当出现以下 3 种不良预后因素中 2 种情况时, 保守性手术术后辅助放疗: 肿瘤直径大, 宫颈深部间质受累, LVSI^[14]。单纯 LVSI 并非辅助治疗的依据。术后辅助放化疗也需注意保护患者的卵巢功能和生育力。

就目前循证医学证据而言, 保存生育力的保守性手

术可用于 IA 1 期至 IB 1 期宫颈癌患者。对于肿瘤最大直径超过 2 cm 的 IB 2 期患者, 保存生育力的保守性手术仍有争议。肿瘤体积大小与局部手术治疗效果密切相关。IB 2 期宫颈癌保存生育力的保守性手术成功率低。一项腹腔镜下根治性宫颈切除术治疗 88 例早期宫颈癌患者的前瞻性队列研究结果显示, 肿瘤直径超过 2 cm 是复发的确定风险因素, 复发率高达 20 %^[15]。然而, 复旦大学附属肿瘤医院的配对分析研究显示, 对 2 ~ 4 cm 直径的 IB 2 期宫颈癌患者行经腹根治性宫颈切除术, 术后无瘤生存率和总生存率与行根治性子宫切除术相比无差异^[16-17]。目前, 一项给予 IB 2 期宫颈癌患者 3 周期新辅助化疗后行保存生育力的保守性手术的多中心研究正在进行中, 预期 2025 年将有基于循证医学证据的结论^[18]。

3 对早期宫颈癌患者保存生育力的保守性手术的思考

由于约 40 % 的早期宫颈癌发生于 40 岁以下的育龄期妇女, 因此对有生育意愿的妇女, 保存生育力的保守治疗策略是非常重要的。然而, 根治性宫颈切除术后并发症的发生率与根治性子宫切除术相似, 尤其是盆底功能障碍。有趣的是, 研究发现, 根治性宫颈切除术后宫颈标本中有很大比例未发现残留病灶, 提示行较小范围切除术的可能。而且, 根治性宫颈切除术和单纯宫颈切除术均可导致较高的不良产科事件, 特别是不孕和早产。基于以上原因, 宫颈锥切术治疗早期宫颈癌尤其有实际价值。与宫颈切除相比, 宫颈锥切简便易行且术后发生不良产科事件的比例和风险均较低^[19]。

近年来, 对于罹患宫颈癌的年轻妇女, 各种保存生育力的方法的有效性和安全性, 备受关注。一般而言, IA 1 期宫颈癌患者推荐宫颈锥切术, 而 IA 2 期和 IB 期患者应行根治性宫颈切除术。然而, 数项回顾性研究发现对早期宫颈癌年轻患者采用更为保守的治疗方法包括宫颈锥切术是安全有效的。近期, Bogani 等^[20]进行了一项长期随访, 32 例放射影像学提示淋巴结阴性的早期宫颈癌年轻患者行宫颈锥切术, 术后无局部复发, 2 例远处复发者为病变隐匿在淋巴结。Lindsay 等^[21]报道 43 例患者行 LEEP 和腹腔镜盆腔淋巴结清扫术, 术后复发率为 4.6 %。一项多中心研究评估了 36 例 IB 1 期宫颈癌患者的宫颈锥切并盆腔淋巴结切除术, 术后仅 1 例盆腔复发 (2.7 %), 无局部复发^[22]。Rob 等^[23]报道了对淋巴结阴性的年轻早期宫颈癌患者 10 例行宫颈锥切和 24 例行单纯宫颈切除术, 术后结局良好, 局部复发率仅 2.9 %。因此, 宫颈锥切术是一项安全的治疗方法, 可以防止局部复发。对于有生育力保存意愿的早期宫颈癌年轻患者, 如肿瘤直径 < 2 cm, 宫颈锥切术并淋巴结活检可能是优先考虑的手术方式。

对于有生育力保存意愿的早期宫颈癌年轻患者, 行

宫颈锥切术并淋巴结活检,术后未复发,完成生育后是否应切除子宫,目前仍有争议。有学者建议,保存生育力的保守性手术患者生育后,如持续人乳头瘤病毒感染或细胞学异常,或者患者意愿,可考虑切除子宫^[4]。

保存生育力的保守性手术应强调多学科治疗模式,必须在妇科肿瘤学、生殖内分泌学和不孕症专家充分就肿瘤治疗效果和生育结局深入协商会诊后才能考虑。术前应行细致的临床和病理评估,包括应用盆腔 MRI、增强 CT 和 PET 检查,对宫旁组织和淋巴结全面评估,以选择合适的病例。另外,手术经验、手术设备、疾病分期和患者意愿等,也是选择保存生育力的保守性手术方式的关键因素。

【参考文献】

- [1] FJ B F, Soerjomataram I, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of cancer incidence and mortality for 36 cancers in 185 countries [J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68:394-424.
- [2] Cohen P A, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer [J]. Lancet, 2019, 393(10167): 169-182.
- [3] U. S. Cancer Statistics Working Group. U. S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on November 2018 submission data (1999-2016): U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute[EB/OL]. www.cdc.gov/cancer/dataviz, June 2019.
- [4] Koh W J, Abu-Rustum N R, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3. 2019 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Cane Netw, 2019, 17(1): 64-84.
- [5] Bhatla N, Berck JS, Cuello F M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri [J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 2019, 145(1): 129-135.
- [6] Seli E, Tangir J. Fertility preservation options for female patients with malignancies [J]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 2005, 17(3): 299-308.
- [7] Copeland L J, Silva E G, Gershenson D M, et al. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix [J]. Gynecologic Oncology, 1992, 45(3): 307-312.
- [8] Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy [J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2013, 23(6): 982-989.
- [9] RvG EA Boss, CC Beerendonk, LF Massuger, et al. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? [J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(3 suppl 1): S 152-156.
- [10] Nezhat R C, Rambhatla A, FNezhat. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review [J]. Fertility and Sterility, 2020, 113(4): 685-703.
- [11] Donnez, Jacques. CO₂ laser laparoscopy in infertile women with endometriosis and women with adnexal adhesions [J]. Fertility & Sterility, 1987, 48(3): 390-394.
- [12] VJ C S, Moller A B, Lumbiganon P, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis [J]. Lancet Glob Health, 2019(7): e 37-46.
- [13] NH Kasuga Y, Miyakoshi K, Sato S, et al. Pregnancy outcomes after abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: a 13-year experience in a single tertiary-care center [J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(1): 163-168.
- [14] Luo G-l-hc, Liao S-g, Wang F-m, et al. Cervical cancer treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy base on Sedlis criteria (NCCN VS RTOG). Br [J]. Journal de Radiologie, 2018, 91(1081): 20170398.
- [15] Park J Y, Joo W D, Chang S J, et al. Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: An Asian Gynecologic Cancer Group (AGCG) study [J]. Journal of Surgical Oncology, 2014, 110(3): 252-257.
- [16] Li X, Li J, Wen H, et al. The survival rate and surgical morbidity of abdominal radical trachelectomy versus abdominal radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer [J]. Annals of Surgical Oncology, 2016, 23(9): 2953-2958.
- [17] Wx L J, Li X. Abdominal radical trachelectomy: Is it safe for IB1 cervical cancer with tumors ≥ 2 cm? [J]. Gynecologic Oncology, 2013, 131(1): 87-92.
- [18] Plante M, Trommel N V, Lheureux S, et al. FIGO 2018 stage IB2 (2-4 cm) cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery (CONTESSA); Neo-Adjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEOCON-F). A PMHC, DGOG, GCIG/CCRN and multicenter study [J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2019, 29(5): 969-975.
- [19] Fokom D J, Schmeler K M. Conservative management of cervical cancer: current status and obstetrical implications [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019, 55: 79-92.
- [20] Bogani G, Chiappa V, Vinti D, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment for early-stage cervical cancer [J]. Gynecologic Oncology, 2019, 154(1): 89-94.
- [21] KB R Lindsay, S Shanbhag, J Tolhurst, et al. Fertility conserving management of early cervical cancer: our experience of LLETZ and pelvic lymph node dissection [J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(1): 118-123.
- [22] Manco A, Sideri M, Scambia G, et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience [J]. Gynecologic Oncology, 2011, 123(3): 557-560.
- [23] Rob M L, Strnad P, Hrehorcak M, et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer [J]. Gynecologic Oncology, 2008, 111(2 Suppl): S 116-S 120.

(收稿日期: 2020-04-13 编辑: 舒砚)