

阴式子宫颈广泛切除术在治疗早期宫颈癌 及保留生育功能中的作用

杨双祥

[摘要] **目的:**探讨早期宫颈癌患者行阴式子宫颈广泛切除术(VRT)的治疗效果及生育结局。**方法:**采用VRT联合腹腔镜盆腔淋巴结切除术治疗早期宫颈癌50例,其中2例患者因盆腔淋巴结受累及子宫颈内口切缘受累终止手术改行同步放化疗。**结果:**48例患者成功完成VRT手术,手术时间(185 ± 35)min;术中出血量(310 ± 131)ml。手术切除的子宫颈长度为(2.6 ± 0.6)cm;子宫旁组织宽度为(1.9 ± 0.5)cm;切除的淋巴结数为(26 ± 10)枚;随访(35 ± 21)个月,随访期内6例复发,复发率为12.5%,中位复发时间为20个月。其中,肿瘤 >2 cm 8例中复发3例,高于肿瘤 ≤ 2 cm患者的7.5% ($P=0.0497$);腺癌或腺鳞癌患者复发3例,高于鳞癌患者的7.1% ($P=0.0198$);随访 ≥ 6 个月且有生育要求者35例,其中13例患者获妊娠17例次,妊娠率为37.1%;有9例患者分娩10名新生儿(其中1例患者先后两次足月分娩),生育率25.7%。**结论:**VRT联合腹腔镜盆腔淋巴结切除术能有效保留早期宫颈癌患者的生育功能,肿瘤 >2 cm患者易复发,因而VRT的适应证应严格限于肿瘤 ≤ 2 cm的患者。

[关键词] 子宫颈肿瘤;阴式子宫颈广泛切除术;生育功能

[中图分类号] R 737.33 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.09.011

Effect of vaginal radical trachelectomy in treating the early cervical cancer and preserving fertility

YANG Shuang-xiang

(Department of Gynecology, Maternal and Child Care Hospital of Huangshi, Huangshi Hubei 435000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of vaginal radical trachelectomy (VRT) in treating the early cervical cancer and preserving fertility of patients. **Methods:** Fifty patients with the early cervical cancer were treated with VRT combined with laparoscopic pelvic lymph node resection. Among the patients, 2 cases with pelvic lymph node and cervical margin involvement were treated with synchronized chemoradiotherapy. **Results:** Among 48 patients, all VRT operations were successful, the operation time and peroperative bleeding were (185 ± 35) min and (310 ± 131) ml, respectively. The cervical length and parametrium width of surgical excision were (2.6 ± 0.6) cm and (1.9 ± 0.5) cm, respectively. The number of lymph node excision was (26 ± 10). The patients were followed up for (35 ± 21) months. Six cases recurred during the following up period, the recurrence rate of which was 12.5%. The recurrence median time was 20 months. Three cases in 8 cases with tumor size more than 2 cm recurred, which was significantly higher than that in the patients with tumor size equal to or less than 2 cm (7.5%, $P=0.0497$). Three cases with adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma recurred, the recurrence rate of which was higher than that in 7.1% of patients with squamous carcinoma ($P=0.0198$). During the equal to or more than 6 months of following-up, 35 patients desired to give birth to, 13 women conceived 17 times, the pregnant rate of which was 37.1%. Nine women given birth to 10 newborns babies (1 cases conceived 2 times and were normal delivery), the fertility rate of which was 25.7%. **Conclusions:** VRT combined with laparoscopic pelvic lymph node resection can effectively preserve the fertility of patients with early cervical cancer. The patients with tumor size equal to or less than 2 cm are easy to recur, the indication of VRT should be strictly limited to the patients with tumor size equal to or less than 2 cm.

[Key words] cervical neoplasms; vaginal radical trachelectomy; fertility preservation

阴式子宫颈广泛切除术(vaginal radical trachelectomy, VRT)治疗宫颈癌因其治疗效果与传统的子宫广泛性切除术相当^[1],且保留了患者的子

宫体和生育功能,术后有一定比例的患者可成功妊娠并分娩^[2-3],现已成为年轻的早期宫颈癌患者保留生育功能治疗的重要选择之一,较多国家的妇科肿瘤中心也接受和采用。本研究收集50例在我院行VRT的年轻早期宫颈癌患者,其中48例患者完成VRT,保留了生育功能。现将其手术相关指标、治疗效果和生育结局作一报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2014 年 3 月我院收治的年轻、要求保留生育功能且接受了 VRT 手术的早期宫颈癌患者 50 例,但术中有 1 例因盆腔淋巴结受累,1 例因子宫颈内口切缘受累终止手术,改行同步放化疗。VRT 的手术指征为:年龄 ≤ 40 岁;强烈要求保留生育功能;病理诊断为浸润性子宫颈癌;病理类型为鳞癌、腺癌或腺鳞癌;国际妇产科联盟临床分期为 I a 期伴淋巴血管间隙受累, I b 1 期;肿瘤 < 4 cm;子宫颈内口上方无肿瘤浸润;术前影像学评估无盆腔淋巴结转移;能充分知情并有随访条件。

48 例患者年龄为 24 ~ 37 岁;7 例已生育但仍要求保留生育功能,41 例尚未生育;临床分期: I a 1 期伴淋巴血管间隙受累 5 例, I a 2 期 4 例, I b 1 期 39 例;无肉眼可见肿瘤 20 例,肿瘤 ≤ 2 cm 20 例、 > 2 cm 8 例;病理类型:鳞癌 42 例,腺癌 4 例,腺鳞癌 2 例。术前确诊手段:阴道镜下多点活检 16 例,肉眼可见肿瘤直接活检 12 例,经子宫颈环形电切术或子宫颈冷刀锥切术(CKC)诊断 20 例。

1.2 治疗方法

1.2.1 术前评估及准备 (1)详细询问病史、生育史、排除不孕因素;(2)明确病理诊断为浸润性子宫颈癌、腺癌或腺鳞癌;(3)由 2 名以上妇科医生进行全面仔细的妇科检查,确定肿瘤大小和临床分期;(4)活检或现有病理检查结果不足以诊断疾病程度者行 CKC 明确病变范围;(5)肿瘤标志物检测鳞癌患者血清鳞状上皮细胞癌抗原水平,腺癌患者血清癌抗原 125 水平;(6)MRI 检查除外子宫旁浸润、子宫颈内口上方受累及盆腔淋巴结转移;(7)全身重要器官功能评估和必要的术前实验室检查;(8)肿瘤 > 2 cm 者予顺铂 + 氟尿嘧啶方案新辅助化疗 1 ~ 3 个疗程,使肿瘤缩小;(9)患者充分知情,并签署手术知情同意书。

1.2.2 手术方法 患者取膀胱截石位,全身麻醉。手术过程主要分为 4 步:(1)行腹腔镜盆腔淋巴结切除,送病理检查确定无肿瘤转移,如病理检查发现有淋巴结转移则放弃此术式,改为同步放化疗;(2)行 VRT 后,取子宫颈内口切缘保留侧组织,送病理检查证实无肿瘤累及;(3)子宫颈内口环扎或锁边缝合;(4)子宫颈内口断端与阴道切缘缝合,形成新的“子宫颈口”。具体手术操作技术参照文献[4]。

1.2.3 手术相关指标 (1)手术时间和出血量:以

麻醉单和手术记录为准。(2)围手术期并发症:包括术中大血管损伤,膀胱、输尿管或直肠损伤;术后大量出血、感染、尿潴留、肠梗阻、子宫颈口狭窄或粘连等。(3)手术切除的子宫颈长度:来自于石蜡固定的子宫颈标本测量后记录在病理图文报告上的数据;(4)宫旁组织宽度:测量左、右两侧宫旁组织宽度,取平均值;(5)切除淋巴结数:为切除的盆腔淋巴结总数。术后病理检查确定切除的标本有无肿瘤残留、切缘与肿瘤的距离等。

1.2.4 术后辅助治疗 术后病理检查证实有下列高危因素者放弃保留生育功能,改行同步放化疗:(1)盆腔淋巴结阳性;(2)阴道或子宫颈切缘受累;(3)宫旁组织发现肿瘤浸润。具有下列危险因素者术后辅助化疗:(1)淋巴血管间隙受累,但手术切缘阴性;(2)子宫颈或阴道切缘距肿瘤 < 5 mm;(3)子宫颈肌层浸润深度 $> 1/2$ 。

1.2.5 随访 由妇科医生随访,随访时间为 1 ~ 75 个月,中位随访时间为 28 个月。随访方法:术后 2 年内每 2 ~ 3 个月随访 1 次,第 3 ~ 5 年每半年随访 1 次,5 年后每年随访 1 次。随访内容:记录不适主诉,行盆腔检查;对新的子宫颈外口进行细胞学筛查,结果异常者行阴道镜活检除外复发;可疑子宫旁或其他部位复发者行 MRI 或正电子发射断层摄影术检查排除复发和转移。

1.2.6 妊娠时机及处理 对随访 ≥ 6 个月无肿瘤复发迹象者鼓励妊娠,一旦妊娠,转产前高危门诊定期复诊并监测母胎情况直至分娩^[5];对随访 ≥ 1 年未妊娠者转诊至生殖中心,进入不孕症诊治,根据不孕的原因及程度等具体情况采用相应辅助生育技术争取妊娠。计算妊娠率和生育率,妊娠率% = 妊娠例数/保留生育功能后尝试妊娠例数 $\times 100\%$;生育率% = 获得活产新生儿的患者例数/保留生育功能后尝试妊娠的患者例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学方法 采用四格表确切概率法。

2 结果

2.1 手术相关指标 48 例成功完成 VRT 患者的手术时间为 90 ~ 270 min;术中出血量为 50 ~ 1 200 ml。手术切除的子宫颈长度为 (2.6 ± 0.6) cm;子宫颈旁组织宽度为 (1.9 ± 0.5) cm;切除的淋巴结数为 6 ~ 43 枚。

2.1.1 围手术期并发症 术中并发症 1 例,为左侧骼外动脉破裂转开腹修补并输血治疗;术后并发症 2 例,其中 1 例为术后子宫动脉出血行子宫动脉栓

塞术止血,另1例为术后出现短暂不完全性肠梗阻,保守治疗后好转。

2.1.2 术后病理检查 12例阴性,其中11例术前行子宫颈环形电切术或CKC,1例为肿瘤 >2 cm,术前予新辅助化疗2个疗程;7例子宫颈上皮内瘤变(CIN III级);29例宫颈癌。1例切缘与肿瘤的距离 <5 mm,1例子宫颈肌层浸润深度 $>1/2$,该2例患者均在术后接受了顺铂+氟尿嘧啶方案化疗3个疗程。

2.2 治疗效果 48例成功完成VRT的患者中,随访期内有6例复发,复发率为12.5%,其中子宫旁复发4例、单侧腹股沟淋巴结转移1例、子宫旁复发合并盆腔及纵隔淋巴结多处转移1例;复发时间为3~42个月,中位复发时间为20个月。48例患者中,42例鳞癌患者中3例(7.1%)复发,6例腺癌或腺鳞癌患者中3例复发,两者复发率差异有统计学意义($P=0.0198$);40例肿瘤 ≤ 2 cm患者中3例(7.5%)复发,8例肿瘤 >2 cm患者中3例复发,两者复发率差异有统计学意义($P=0.0497$)。6例复发患者中,1例拒绝接受治疗后病死;1例在辅助化疗中,带瘤生存;另4例接受化疗后获完全缓解,现无瘤生存。

2.3 生育结局 48例成功完成VRT的患者中,6例术后随访 <6 个月,1例术后3个月复发接受放疗无法生育,6例未婚或离异暂无生育要求,随访 ≥ 6 个月且有生育要求者35例中有13例患者获妊娠17例次,妊娠率为37.1%;其中应用辅助生育技术后妊娠2例,自然妊娠15例次。共有9例患者分娩10名新生儿(其中1例患者先后两次足月妊娠,获得2名新生儿),生育率为25.7%。在这35例患者中,肿瘤 ≤ 2 cm的28例患者中12例妊娠,妊娠率为42.9%; >2 cm的7例患者中1例妊娠,两者妊娠率差异无统计学意义($P=0.2197$)。具体生育结局:早期妊娠5例次,包括自然流产、胚胎停止发育2例,非计划妊娠人工流产2例,宫外孕1例;中期妊娠2例,包括自然晚期流产1例,胎儿21-三体综合征引产1例;晚期妊娠10例,包括早产(30~36周)4例、足月产6例,均为剖宫产分娩,10名新生儿均健康存活。

3 讨论

随着筛查和诊断技术的进步,更多宫颈癌能够在早期得以诊断,而这些早期宫颈癌患者大多很年轻,尚未生育。因此,对于这些年轻的早期宫颈癌患

者,在制定治疗目标时,除了以治疗肿瘤、达到无复发生存为主要目标外,保留生育功能和能否生育也是必须要考虑的问题。子宫颈广泛性切除术(RT)保留了子宫体,使生育潜能得到保留。20多年来,RT已发展为经阴道、开腹、腹腔镜和机器人多种途径,文献^[1,3]中近2 000例患者的大宗报道证实,对经仔细选择的适宜病例施行RT,在不影响肿瘤结局的前提下,可以安全地保留子宫体,并达到生育的目的。本研究分析了48例成功完成VRT患者的治疗效果和生育结局,可对早期宫颈癌患者保留生育功能治疗的个体化方案选择提供帮助。

3.1 RT的入径选择 VRT需要术者有熟练的经阴道手术技巧,因其手术难度较大,多中心开展有一定的困难。因此,在VRT之后,陆续有治疗中心开展开腹RT(abdominal RT,ART)、完全腹腔镜以及机器人辅助下完成RT的术式。开腹与经阴道比较,不需要阴道手术技术的培训和腹腔镜等特殊器械,术式与开腹的子宫广泛性切除术很相似,因而容易开展和普及;另外,ART可以切除更宽的子宫旁组织,这对阴道条件较差,经阴道操作困难者尤为适用;ART的围手术期并发症和术后治疗效果均与VRT相似。但是,由于ART切除范围较大,对盆腔组织损伤较重,术后粘连的发生率较高,因此,患者术后妊娠率和生育率较VRT低^[6-7]。本研究采用VRT术式,先用腹腔镜进行盆腔淋巴结切除,然后经阴道切除子宫颈。这样的术式对盆腔组织破坏较少,对解剖结构影响较小,阴道手术通常不需要进腹腔,减少了术后盆腔感染和粘连的可能性,患者术后妊娠率和生育率较ART高^[7];VRT与完全腹腔镜手术和机器人手术比较,具有不需要昂贵的手术器械、对全身麻醉和心肺功能要求也较低和手术费用较低等优势;此外,还可将腹腔镜盆腔淋巴结切除和VRT同时进行,这样的分期手术可以进一步缩短手术时间,减少手术损伤。因此,VRT是一种经济、微创且有较好治疗效果和生育结局的手术方式。

3.2 影响复发的高危因素 (1)肿瘤大小:肿瘤大小是影响复发的最重要因素^[2,7]。本研究中,肿瘤 >2 cm者8例,术前虽经新辅助化疗使肿瘤缩小,但术后仍有3例复发,与肿瘤 ≤ 2 cm者复发率7.5%比较,差异有统计学意义($P=0.0497$)。Plante等^[2]的研究也表明,虽然肿瘤 >2 cm的患者只占10%,却有50%的复发患者。因此,肿瘤 >2 cm是影响复发的高危因素,选择患者进行VRT的术式,应严格限制在肿瘤 ≤ 2 cm者。Li等^[8]报

道,对肿瘤 >2 cm 者实行 ART,虽然转为子宫广泛性切除术及术后需要辅助化疗和/或放疗者比例较高,但大部分患者可以成功保留生育功能,复发率也不高于肿瘤 <2 cm 者,似乎是较为安全的选择,但术后妊娠率较低,其研究观察时间较短,尚需更多证据评估其价值。(2)病理指标:文献^[9]认为,病理类型、病理分化程度、是否伴有淋巴血管间隙受累与复发无关。本研究中,有 6 例腺癌或腺鳞癌患者,仅占全部患者的 12.5%,但却有 1 例腺癌、2 例腺鳞癌复发,占全部 6 例复发患者的一半,2 例腺鳞癌患者复发后血清癌抗原 125 水平升高而血清鳞状上皮细胞癌抗原水平不高,病理检查证实为腺癌成分复发,而鳞癌成分控制良好,无复发。宫颈腺癌多来自于子宫颈管,呈内生型生长,肿瘤大小和浸润深度在术前很难准确评估。新近的研究^[10]提示,MRI 检查对子宫颈内生型肿瘤的大小、生长位置、浸润深度以及盆腔淋巴结状态可以提供重要的信息,可作为手术前评估的重要指标。因此,对于腺癌或腺鳞癌等内生型肿瘤患者,在施行 VRT 前,更应常规进行 MRI 检查,至于术后辅助化疗是否能减少和预防复发尚缺乏有力证据。

3.3 影响妊娠和产科结局的相关因素 尽管接受 VRT 的患者术前均强烈要求保留生育功能,并在详细知情同意后接受治疗,但在临床随访中发现,VRT 后有近一半的患者并未积极尝试妊娠。本研究中,随访 ≥6 个月且有生育要求者 35 例,13 例患者获妊娠 17 例次,妊娠率仅为 37.1%;9 例患者分娩 10 名新生儿(其中 1 例患者先后两次足月妊娠,获得 2 名新生儿),生育率 25.7%。除去离异、未婚或者肿瘤复发的因素外,患者术后恐惧疾病复发、害怕性生活等复杂的社会及心理因素,严重影响着患者的妊娠能力和结果。因此,手术后对患者及家属心理疏导、性生活的了解和必要的知识宣教是非常必要的,应作为术后随访的重要内容。即使是在积极争取妊娠的患者中,文献报道^[6-7,9]其妊娠率的差异为 10%~74%,相当一部分患者是由于 VRT 后子宫颈狭窄或者粘连影响妊娠。本研究中,有 8 例患者 VRT 术中行子宫颈环扎术,有 2 例患者术后不孕,拆除环扎线后成功妊娠,考虑可能是由于子宫颈环扎引起的狭窄导致不孕,因此,之后在 VRT 术中,以子宫颈切面的锁边缝合代替常规环扎术,在妊娠中期,如果超声检查提示子宫颈机能不全时才考虑行子宫颈环扎术。对于 VRT 后试孕 1 年不能自然妊娠者,应积极转诊至生殖中心,寻找不孕原因,并针对病因采取必

要的辅助生殖技术,可以显著提高妊娠率。本研究结果提示,VRT 后妊娠的患者,妊娠中期自然流产率(1/2)和晚期妊娠的早产率(4/10)较普通人群高,与既往文献报道的结果^[2]一致。这些患者应作为产科的高危患者进行重点监测和个体化处理^[5,11]。

总之,VRT 已通过临床证实是一个成熟的术式,可以保留早期宫颈癌患者的生育功能。但应强调的是,详尽的术前评估,严格选择适宜患者,以肿瘤 ≤2 cm 作为手术指征,以保障患者的肿瘤结局和生命安全。

[参 考 文 献]

- [1] Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(4): 659-666.
- [2] Plante M, Cregoire J, Renaud MC, et al. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and pregnancies [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(2): 290-297.
- [3] Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(1): 192-200.
- [4] 沈铿,郎景和,杨佳欣,等.腹腔镜阴式广泛性子宫颈切除术治疗早期宫颈癌的临床分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2006, 41(1): 222-225.
- [5] 马良坤,曹冬焱,杨佳欣,等.广泛性子宫颈切除术后妊娠临床分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(5): 883-887.
- [6] Li J, Li Z, Wang H, et al. Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(3): 565-570.
- [7] Cao DY, Yang JX, Wu XH, et al. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer preliminary results of a multi-center research in China [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(11): 2778-2782.
- [8] Li J, Wu X, Li X, et al. Abdominal radical trachelectomy: Is it safe for IBI cervical cancer with tumors ≥2 cm? [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(1): 87-92.
- [9] Plante M. Evolution in fertility preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(2): 982-989.
- [10] Lakhman Y, Akin O, Park KJ, et al. Stage IBI cervical cancer role of preoperative MR imaging in selection of patients for fertility-sparing radical trachelectomy [J]. *Radiology*, 2013, 269(1): 149-158.
- [11] Noyes V, Abu-Rustum NR, Ramirez PT, et al. Options in the management of fertility-related issues after radical trachelectomy in patients with early cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 114(1): 117-120.