

Wound Care, 2000, 13(4 pt 1): 169-174.

18 李 宁, 王 怀, 主编. 高压氧临床治疗学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007: 33.

19 许立民, 肖 泉, 雷 英, 等. 中重型颅脑损伤伴肺部感染行气管

切开术后高压氧和常规治疗的对比观察[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2007, 14(4): 213-215.

[收稿日期 2010-06-21][本文编辑 宋卓孙 吕文娟]

新进展综述

宫颈癌合并妊娠的诊治进展

李 宁, 魏玉秀(综述), 王燕娇(审校)

作者单位: 530011 广西, 南宁市妇幼保健院妇科

作者简介: 李 宁(1978-), 女, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 妇科宫颈癌. E-mail: 237259200@qq.com

[摘要] 宫颈癌合并妊娠的发生率较低, 但随着近年来宫颈癌发病逐渐年轻化及生育年龄的推后, 宫颈癌已成为妊娠期最常见的恶性肿瘤, 因妊娠期恶性肿瘤关系到母亲和胎儿的身心健康, 该文综述了近年来在宫颈癌合并妊娠的诊断及治疗等方面的研究进展。

[关键词] 妊娠; 宫颈癌; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 737.33 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2011)03-0277-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2011.03.34

Research progress on the diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnancy LI Ning, WEI Yu-xiu, WANG Yan-jiao. Department of Gynecology, Nanning Maternal and Child Health Hospital, Guangxi 530011, China

[Abstract] Although the incidence of cervical cancer in pregnancy is lower, but with advancing of age of the onset of cervical cancer and delaying of childbearing age, cervical cancer has become the most common malignant tumor during pregnancy. As cancer related to the health of the mother and fetus during pregnancy, in this paper the research progress on the diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnancy in recent years is summarized.

[Key words] Pregnancy; Cervical cancer; Diagnosis; Treatment

1 定义

宫颈癌合并妊娠(cervical cancer in pregnancy)是常见的妊娠合并恶性肿瘤之一, 有学者将产后 6~12 个月, 甚至产后 18 个月发现的宫颈癌也列为此。Sood 等^[1]认为孕期、产时和产后 6 个月内发现的宫颈癌与非孕期有所不同, 建议将其定义为妊娠相关性宫颈癌(cervical cancer associated with pregnancy), 目前这一观念逐渐被多数学者接受。据国内报道宫颈癌合并妊娠占宫颈癌的 0.92%~7.05%^[2]。宫颈癌合并妊娠中, 国际妇产科协会(federation international of gynecology and obstetrics, FIGO) I 期占 69%~83%, II 期占 11%~23%, III 期占 3%~8%, IV 期占 0%~3%, 由此可见宫颈癌合并妊娠以 II A 期前的宫颈癌为主。宫颈癌合并妊娠又以鳞癌为主(>80%)^[3]。

2 诊断

2.1 症状和体征 宫颈癌合并妊娠并无特异性, 与

非孕期宫颈癌相似, 临床症状主要与患者就诊时的临床分期和病变大小相关。多数早期患者无症状, 出现症状多为阴道不规则流血及排液增多, 但因妊娠期患者害怕妇检可能引起流产而拒绝阴道检查, 及接诊医师在诊治此类孕妇时的考虑不周而导致延误诊断, 因此对妊娠期出现的阴道流血及分泌物增多均应常规行阴道窥器检查。阴道窥器检查肉眼观察, 早期应与妊娠常见的子宫颈慢性炎症、子宫颈糜烂和良性乳头状瘤鉴别。中晚期体征较明显, 易诊断。但必须指出的是, 妊娠期宫颈鳞-柱交界部因受高水平雌激素影响而外移, 移行带区的细胞出现不典型增生, 可类似原位癌, 不必处理, 产后能恢复正常。

2.2 宫颈脱落细胞学检查 宫颈脱落细胞学检查是发现宫颈癌合并妊娠及癌前病变的有效方法。大部分宫颈癌合并妊娠患者无症状, 仅宫颈脱落细胞学检查异常, 发生率为 5%~8%^[3], 所以孕妇在早

孕期间,如产前1年未做过宫颈癌筛查的,初次产前检查时均应常规行宫颈脱落细胞学检查。目前全世界已普遍采用宫颈/阴道细胞学描述性诊断报告方式(TBS),有关文献报道通过该技术可检出92.99%的重度鳞状上皮内瘤变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)和100%的癌。

2.3 宫颈 HPV-DNA 检测 大量的流行病学研究已证实高危人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是宫颈癌发生的主要原因,将检测高危 HPV-DNA 作为宫颈癌的一种辅助筛查手段已成为目前研究热点。对欧洲、非洲、亚洲、拉丁美洲和北美12项研究的分析结果显示,不论是在非妊娠期或妊娠期的宫颈癌筛查中应用 HPV 或聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测技术来检测宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)Ⅱ~Ⅲ比传统巴氏涂片法绝对敏感度高25%~30%^[4]。鉴于 HPV 感染是发生的主要原因,在妊娠妇女中开展 HPV-DNA 检测来筛查宫颈癌前病变和宫颈癌是非常必要的。

2.4 醋酸白试验 醋酸白试验的主要优点是简单、价廉、当时即有结果,有学者认为醋酸白试验应成为妊娠期宫颈病变筛查的补充方法^[5]。

2.5 阴道镜检查 是 CIN 和早期宫颈癌的重要辅助诊断方法之一,能迅速有效地鉴别宫颈有无病变,而且妊娠各期行阴道镜检查均是安全可靠的。对宫颈脱落细胞学检查异常者均应进一步行阴道镜检查,对有异常阴道镜图像者还应在阴道镜指导下取活体行病理学检查;但妊娠期宫颈活检易出血,活检取材不可过深、过广,并应在取材后延长活检部位压迫止血时间。

2.6 宫颈锥切术 妊娠期锥切术可造成流产、早产、感染和出血,围产儿病死率高达3%~6%^[5]。其适应证仅为宫颈脱落细胞学高度异常而阴道镜活检不满意者,妊娠早期宫颈锥切术的流产率高达33%^[2],故手术时间应选择在妊娠中期进行,且妊娠期宫颈锥切的病变残留率高达50%^[3],因此仅用于诊断而非治疗。

2.7 影像学检查 近几年宫颈癌转移状况的影像学研究有了新发展,2005年欧洲泌尿生殖放射协会认为,在妊娠妇女中使用钼是安全的。研究表明,造影检查使用的剂量不足以通过胎盘,即使少量钼通过胎盘,也能在胎儿体内迅速代谢^[6]。此项研究结果有助于在宫颈癌合并妊娠患者中应用 MRI 造影检查,以提高对转移灶的检出率,为患者准确分期,

从而制定有效的治疗方案。

3 治疗

宫颈癌合并妊娠的治疗方案应考虑宫颈癌的临床分期、妊娠周数、患者年龄以及患者对胎儿的需求程度等因素。该病的治疗手段与一般宫颈癌及癌前病变相同,但所有病例均必须在妊娠34周前终止妊娠,其具体原则如下。

3.1 CIN 的处理 根据2006年发布的 CIN 和原位癌的处理指南^[7],妊娠期诊断为 CIN I,因妊娠期宫颈变化在产后6周恢复正常,可在严密观察下足月分娩然后继续观察到产后6周;妊娠期 CIN Ⅱ~Ⅲ转变为浸润癌的机率很小,而且多数患者在产后能自发消退^[8]。故妊娠期诊断为 CIN Ⅱ~Ⅲ的患者如无浸润癌表现,一般不推荐特殊治疗,可每12周进行一次宫颈脱落细胞学检查和阴道镜检查,观察到产后6周,若仍为 CIN I、Ⅱ或Ⅲ则按非孕期处理。

3.2 微浸润癌的处理 宫颈微浸润癌的深度<1 mm,其淋巴结转移危险度为0.2%;浸润深度1~3 mm,淋巴结转移危险度为0.6%,明显低于 I A2 期淋巴结转移危险度(6.5%)^[9]。治疗已确诊的宫颈微浸润癌与宫颈原位癌相同。定期随访患者,继续妊娠及阴道分娩,产后再治疗。

3.3 早期宫颈浸润癌(I期~ⅡA期)的处理 宫颈癌 I A 期合并妊娠的处理,目前国内仍无成熟意见,而国外学者意见多为 I~ⅡA 期应以手术治疗为首选。(1) I A1 期间质浸润深度≤3 mm,无脉管浸润者可维持妊娠至足月,经阴道试产,产时严密观察阴道异常流血情况,避免因宫颈癌加之妊娠引起的宫颈糜烂导致宫颈裂伤,引起产时、产后大出血,危及孕妇及胎儿的生命安全;若不需再生育者,于产后6周行全子宫切除术。(2) I A2 期间质浸润深度3~5 mm,伴脉管浸润者,妊娠也可维持至足月,经阴道分娩试产。如果为20周以前妊娠的,胎儿存活率低,建议终止妊娠,行剖宫取胎术,同时行广泛子宫切除术和盆腔淋巴结清扫术,年轻患者可保留卵巢功能;若为妊娠20周以后诊断的早期宫颈浸润癌,如患者坚决要求生育的,可酌情考虑延缓到胎儿成熟后行剖宫产术+根治性子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术,可保留一侧卵巢。在期待胎儿成熟的过程中应每6~8周复查,密切关注疾病进展的情况,一般认为早期宫颈癌延迟6~12周治疗不会影响患者的预后和生存情况,这称之为宫颈癌的延迟治疗。法国的 Dargent 医生^[10]首次提出 FIGO I A2 期的孕妇在胎儿成熟后可选择阴道分娩再行根治性宫颈锥

切治疗,这是近 10 年来兴起的治疗宫颈癌合并妊娠的新方式,该手术的最大的优点是在治疗宫颈癌的同时,可以保留患者的生育功能,鉴于宫颈癌发病的年轻化,这种方法目前倍受关注。常见的做法是:首先在腹腔镜下行盆腔淋巴结清除术,送病理检查,如病检阴性,则切除包括 80% 的宫颈、其周围的韧带、部分阴道及穹窿,而保留部分宫颈、子宫及双侧附件。留下的宫颈残端在病检确定为阴性后,对保留的宫颈行宫颈环扎术,最后将剩余的宫颈与阴道残端缝合衔接,但必须严格掌握手术适应证。目前尚无统一的手术指征,主要参考 Roy 与 Plante 提出的手术适应证^[11],包括患者有强烈的生育要求;临床上没有生育功能受损的证据;病灶 < 2 cm;阴道镜检查时宫颈病变局限,无宫颈内口上的浸润;病理类型为鳞癌或腺癌;行腹腔镜淋巴结活检后没有淋巴结受侵的证据。从国外报道看,术后并发症有宫颈狭窄、术后复发、再次妊娠后早产和自然流产发生率高。国外已行此类手术 300 余例,术后 1 年内妊娠率为 37% ~ 61%^[12~16]。此类手术目前例数尚少,且随访时间亦较短,其术后妊娠者仍在密切随访中。存在盆腹腔淋巴结转移及淋巴管间隙受侵的 I A1 期、I A2 期患者可待胎儿成熟后行剖宫产术 + 根治性子官切除术 + 盆腔淋巴结清扫术,可保留患侧卵巢功能。以下因素可考虑保留卵巢:(1) 年龄 < 40 岁,且月经周期正常;(2) 临床期属于 I 期 ~ II A 期,术后可补充放疗者;(3) 肿瘤无盆腔内转移;(4) 肿瘤直径 < 4 cm;(5) 卵巢外观无异常;(6) 无乳腺癌病史,无卵巢癌家族史。可行卵巢移植术,将卵巢移植到腋下或腹壁下,也可行卵巢悬吊术,将卵巢悬吊于双侧结肠旁沟附近,远离盆腔,避免术后盆腔放疗对卵巢造成伤害。但宫颈癌合并妊娠患者术后是否保留卵巢,关键在于综合考虑疾病的分期、肿瘤的大小、分化程度及患者的愿望等因素,做出个体化处理,不宜一概而论^[17~19]。

3.4 宫颈癌 I B 期合并妊娠者的处理 临床认为一经确诊,应尽快行广泛子宫切除术和盆腔淋巴结清扫术。

3.5 晚期宫颈癌(II B 期以上)的处理 应首选放疗治疗,包括腔内放疗和外照射治疗,治疗的时机根据胎儿能否存活而定。妊娠 20 周以前的宫颈癌可直接放疗,II B ~ III B 期给予盆腔外照射,照射剂量 5 000 cGy,待患者发生流产后再进行腔内放疗,如未发生流产,则行 II 型子宫切除术,可不切除盆腔淋巴结,也可清宫后再进行腔内治疗。> 孕 20 周患

者,可等待胎儿有存活可能后再进一步作肿瘤的治疗,胎肺成熟即可行剖宫产终止妊娠。一般认为不会影响预后。II B ~ III B 期行先期化疗,胎儿有存活可能后行剖宫产,腹部切口愈合后开始全盆腔放疗,剂量为 5 000 ~ 6 000 cGy。腔内照射与体内照射是同时交替进行,而疗程在最理想的 6 ~ 8 周内完成。对于高剂量率后装机,“A”点 700 cGy × 6 次,总量 4 000 cGy/5 周,宫腔与阴道剂量比为 1:1。体外照射为盆腔四野垂直照射,1 次/d,每次“B”点剂量 200 cGy,总量 4 500 ~ 5 000 cGy/5 周。

3.6 产褥期宫颈癌的处理 治疗同非孕期宫颈癌。但多数产后宫颈癌患者存在复发和转移的高位因素,对于 I B2、II B 早期患者,不宜马上手术,因此时手术不仅不易切除病变,手术操作反而易导致人为的肿瘤扩散转移。因此,对于 I B2、II B 早期患者,可给予新辅助化疗。

3.7 新辅助化疗(neoadjuvant chemo therapy, NACT) 是在宫颈癌合并妊娠延迟治疗中的新进展,对于妊娠合并 I B 期-II B 期的宫颈癌, NACT 可使肿瘤体积缩小及消除癌灶,使临床分期逆转,为手术创造机会,提高生存质量,还可以消除癌灶周围的小转移灶,提高生存率,化疗途径为静脉和动脉插管化疗。宫颈癌 II B2 期、III 期、IV 期十分罕见,此时应以母体治疗为重,建议放疗和化疗^[20]。以顺铂为基础的放化疗联合治疗生存率比单独放疗增加了 12%^[20]。新辅助化疗后再手术,患者 5 年生存率比单独放疗增加 15%^[3]。NACT 能使延迟治疗的时间增加,病情得以稳定或减低分期,获得胎儿存活。短周期高浓度的 NACT 成为宫颈癌的最佳方案,采用经阴道彩色多普勒超声评估肿瘤的大小,治疗前肿瘤直径 4 ~ 5 cm,对 NACT 有较高的反应,其中鳞癌较腺癌对 NACT 敏感。Caluwaerts 等^[21]报道,孕 15 周诊断为宫颈鳞癌 I B1 的孕妇经 6 个疗程顺铂治疗后,于孕 32 周时剖宫产,同时行根治性子官切除术和淋巴结清扫术,产后 10 个月婴儿正常,母亲无复发。但从传统理论上分析,任何一种化疗药都有可能致畸。环磷酰胺在妊娠早期使用,能导致胎儿脚趾缺失、眼裂、腭裂等畸形,中晚期使用相对安全。文献^[22,23]报道 92 例于妊娠中晚期使用环磷酰胺的孕妇中,7% 的患者胎儿发生胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR),3 例合并使用其他药物后胎儿死亡。在使用长春新碱的 111 例孕妇中,无一例发生胎儿畸形,有 9 例发生 FGR,4 例合并使用其他化疗药物后胎儿死亡。孕 12 ~ 36 周的致畸风险为 1% ~

3%, 主要引起 FGR、胎死宫内及早产等。需强调的是, 肿瘤本身的作用、肿瘤或化疗药物引起的食欲不振以及早产都可能影响胎儿。Cardonick^[24] 分析 376 例因各种恶性肿瘤行 NACT 的产妇显示, 胎儿死亡率为 5%, 新生儿死亡率为 1%, FGR 为 7%, 早产率为 5%, 作者认为孕 12~36 周使用 NACT 相对安全。孕 35 周后不再进行化疗, 应立即终止妊娠, 母体按宫颈癌的原则处理, 但亦有相关报道指出, 宫颈癌分期在 II 期或 III 期以上经 NACT 治疗, 病情无变化或死亡, 故提示此类患者应慎用 NACT^[21,23]。

4 展望

综上所述, 因宫颈癌合并妊娠涉及母儿两方面的生命安全及身体健康, 应逐步增强对它的重视, 需综合考虑各方面因素, 如宫颈癌的临床分期、患者的年龄、妊娠周数、受孕的难易程度、生育意愿、就诊地的医疗条件、治疗费用、随访条件、胎儿的存活率、新生儿远期并发症等来制定个性化的相对完善的治疗方案, 尽量达到母儿双方良好的预期。目前根治性宫颈切除术的病例数、新辅助化疗的病例数、晚期宫颈癌放化疗联合治疗的病例数及治疗后产妇和新生儿的远期追踪病例数尚少, 其术后的妊娠情况、流产情况及分娩情况, 产妇的生存质量及新生儿的生长发育等还没有充分的临床资料, 这些问题均有待进一步的临床观察、研究和分析。

参考文献

- Sood AK, Sorosky JJ, Mayr N, et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes[J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 95(6 Pt 1): 832-838.
- 乐杰, 谢幸, 丰有吉, 等. 妇产科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 293.
- 杨怡卓, 李亚里. 妊娠期宫颈癌诊治进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2008, 24(10): 782-784.
- 赵建环. 宫颈癌合并妊娠的诊治原则研究进展[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(6): 245-246.
- 王建六, 孙秀丽. 妊娠合并宫颈癌的诊断与处理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2007, 23(10): 749-751.
- Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation[J]. *Eur Radiol*, 2005, 15(6): 1234-1240.
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4): 346-355.
- Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE, et al. Management of stage I cervical cancer in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2000, 55(10): 633-643.
- 翁丹卉, 顾美皎. 妊娠合并宫颈癌对母儿的影响及其诊治原则[J]. *现代妇产科进展*, 2008, 17(1): 64-66.
- Dargent D. Radical trachelectomy: an operation that preserves the fertility of young women with invasive cervical cancer[J]. *Bull Acad Natl Med*, 2001, 185(7): 1295-1304.
- Roy M, Plante M. Radical vaginal trachelectomy for invasive cervical cancer[J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2000, 29(3): 279-281.
- Del Priore G, Ungar L, Smith JR. Complications after fertility-preserving radical trachelectomy[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(1): 227.
- Shepherd JH, Mould T, Oram DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates[J]. *BJOG*, 2001, 108(8): 882-885.
- Shepherd JH, Spencer C, Herod J, et al. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women[J]. *BJOG*, 2006, 113(6): 719-724.
- Hertel H, Köhler C, Grund D, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(2): 506-511.
- Charoenkwan K, Srisomboon J, Suprasert P, et al. Nerve-sparing class III radical hysterectomy: a modified technique to spare the pelvic autonomic nerves without compromising radicality[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(4): 1705-1712.
- Smaniotto D, D'Agostino G, Luzi S, et al. Concurrent 5-fluorouracil, mitomycin C and radiation with or without brachytherapy in recurrent cervical cancer: a scoring system to predict clinical response and outcome[J]. *Tumori*, 2005, 91(4): 295-301.
- Tewari KS, Monk BJ. Gynecologic oncology group trials of chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2005, 7(6): 419-434.
- 吴小华, 李子庭, 黄啸, 等. 放疗对早期子宫颈癌患者移位卵巢功能的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2005, 40(4): 220-222.
- Dueñas-Gonzalez A, Cetina L, Mariscal I, et al. Modern management of locally advanced cervical carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2003, 29(5): 389-399.
- Caluwaerts S, VAN Calsteren K, Mertens L, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(2): 905-908.
- Palaia I, Pernice M, Graziano M, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer during pregnancy: a case report[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4): e5-e6.
- Karam A, Feldman N, Holschneider CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4(6): 375-380.
- Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy[J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(5): 283-291.

[收稿日期 2010-09-09][本文编辑 黄晓红 吕文娟]