

DOI: 10.19538/j.fk.2023020114

子宫颈腺癌手术卵巢保留指征的专家指导意见 (2023 年版)

张师前¹, 倪新雨¹, 林仲秋²

关键词: 子宫颈腺癌; 卵巢保留; 指征; 专家指导意见
Keywords: cervical adenocarcinoma; ovarian preservation; indications; expert opinions
中图分类号: R737.3 **文献标志码:** A

子宫颈癌发病率居全球女性恶性肿瘤的第 4 位, 占我国女性恶性肿瘤的第 6 位, 近年来年轻患者的占比呈逐年增高趋势^[1]。早期子宫颈癌患者可否保留生育和(或)卵巢功能成为普遍关注的焦点。早期子宫颈鳞状细胞癌的卵巢转移率低, <45 岁的未绝经患者可选择保留卵巢, 但子宫颈腺癌患者保留卵巢的指征未臻统一^[2-3]。为进一步明确早期子宫颈腺癌患者卵巢保留的指征, 我们查阅国内外相关文献, 结合有关指南、共识的循证证据, 制订本专家指导意见以供临床参考。

1 子宫颈腺癌卵巢转移发生率

美国妇科肿瘤学组(GOG)的研究发现, I B 期子宫颈腺癌和鳞癌的卵巢转移率分别为 1.7% 和 0.5%, 子宫颈腺癌的卵巢转移率略高于鳞癌, 但差异无统计学意义^[4]。一项包含 3471 例 I B ~ II B 期子宫颈癌(含鳞癌、腺癌、腺鳞癌等组织学类型)患者的回顾性研究发现, I B 期、II A 期、

II B 期子宫颈癌的卵巢转移率分别为 0.22%、0.75% 和 2.17%, 单一分析子宫颈腺癌, I B 期、II A 期、II B 期患者的卵巢转移率分别为 3.72%、5.26% 和 9.85%, 均高于同期别子宫颈鳞癌, 卵巢转移率随临床分期升高而显著增加^[3]。近期 5 项回顾性研究发现, I B 期子宫颈腺癌卵巢转移率从 0 ~ 3.2% 不等(0、0.8%、2%、2.3%、3.2%); II A 期子宫颈腺癌的卵巢转移率差异较大, 最高达 10.8% (2 项为 0、2 项为 7.7%、1 项 10.8%); II B 期子宫颈腺癌卵巢转移率最低为 5.6%, 最高可达 20% (5 项研究分别为 5.6%、7.1%、8.3%、13.6%、20.0%)^[5-9]。荟萃分析研究提示, I A 期、I B 期、II A 期、II B 期卵巢转移发生率分别为 0、2.8%、3.4%、11.8%, 认为年轻早期子宫颈腺癌患者保留卵巢是安全的, 保留卵巢对总生存期(OS)或无进展生存期(PFS)没有显著影响^[10]。不同分期子宫颈腺癌卵巢转移发生率见表 1。新的统计数据近 10 年早期子宫颈癌手术治疗中, 卵巢保留率逐年增加^[11]。见表 1。

表 1 不同分期子宫颈腺癌卵巢转移发生率

文献	FIGO 分期	转移率[n/N(%)]	FIGO 分期	转移率[n/N(%)]	FIGO 分期	转移率[n/N(%)]
Shimada 等 ^[3]	I B 期	14/376(3.7)	II A 期	2/38(5.3)	II B 期	13/132(9.8)
Sutton 等 ^[4]	I B 期	2/121(1.7)				
Hu 等 ^[5]	I B 期	1/130(0.8)	II A 期	3/39(7.7)	II B 期	1/14(7.1)
Kato 等 ^[6]	I B 期	0/66(0.0)	II A 期	0/4(0.0)	II B 期	12/60(20.0)
Chen 等 ^[7]	I B 期	2/100(2.0)	II A 期	2/26(7.7)	II B 期	1/18(5.6)
Zhou 等 ^[8]	I B 期	5/217(2.3)	II A 期	8/74(10.8)	II B 期	1/12(8.3)
Kasamatsu 等 ^[9]	I B 期	3/95(3.2)	II A 期	0/5(0.0)	II B 期	3/22(13.6)
Cheng 等 ^[10]	I B 期	42/1513(2.8)	II A 期	17/208(8.2)	II B 期	30/254(11.8)

注: 基于临床研究的滞后效应, 引文均基于 FIGO 2009 年子宫颈癌临床分期系统

基金项目: 山东省医学会临床科研资金(YXH2022ZX145)

作者单位: 1. 山东大学齐鲁医院妇产科, 山东 济南 250012;

2. 中山大学孙逸仙纪念医院妇科, 广东 广州 510120

共同第一作者: 张师前, 倪新雨

通讯作者: 张师前, 山东大学齐鲁医院妇产科, 山东 济南 250012, 电子信箱: r370112@126.com; 林仲秋, 中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510120, 电子信箱: lin-zhongqiu@163.com

专家意见: 子宫颈腺癌卵巢转移率高于鳞癌, I B 期子宫颈腺癌的卵巢转移率不超过 4%。早期子宫颈腺癌手术中卵巢保留率呈逐年上升趋势。

2 子宫颈腺癌卵巢转移的危险因素

荟萃分析表明, 子宫颈腺癌卵巢转移危险因素与临床

分期有关,建议无危险因素FIGO I A期和I B期患者可以保留卵巢,II A期与II B期均为子宫颈腺癌卵巢转移的危险因素^[12]。多中心回顾性研究不建议II A及以上分期的子宫颈腺癌患者保留卵巢^[13]。有研究提出,下列因素与子宫颈腺癌较高卵巢转移风险有关:年龄>45岁、肿瘤直径>4cm^[14]。回顾性研究发现,深层间质浸润(deep stromal invasion, DSI)>2/3或伴有淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)时,子宫颈腺癌的卵巢转移率增加,其中DSI>2/3是子宫颈腺癌卵巢转移的独立危险因素^[15]。荟萃分析提示,除深层间质浸润、淋巴结转移增加卵巢转移风险外,子宫体受累(corpus uteri invasion, CUI)、子宫旁浸润(parametrial invasion, PMI)同样与子宫颈腺癌卵巢转移率增加显著相关^[7]。一项包含1889例I B~II B期子宫颈腺癌患者的多中心回顾性研究发现,PMI、CUI和新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)是影响子宫颈腺癌卵巢转移的独立临床病理因素,其中NACT是卵巢转移的保护性因素,推测NACT有助于消除隐匿性卵巢转移,缩小肿瘤体积,降低淋巴管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LSVI)阳性率,进一步统计学调整后,LNM对子宫颈腺癌卵巢转移无显著影响,更支持血行扩散而非淋巴转移在子宫颈腺癌卵巢转移中的关键作用^[5]。有作者回顾性分析312例FIGO I~II B期子宫颈腺癌患者,发现PMI、CUI和阴道浸润与卵巢转移独立相关,认为FIGO分期较早的年轻子宫颈腺癌患者,不合并DSI>2/3、子宫内膜或周围神经浸润(perineural invasion, PNI),尤其是不存在CUI、PMI和阴道浸润时,保留卵巢可能是安全的^[8]。LSVI、淋巴结转移与卵巢转移的关系也有回顾性研究的证据。Lu等^[16]对接受根治性子宫切除术+盆腔淋巴结切除术+双侧卵巢切除术的101例子宫颈腺癌患者进行回顾性研究,结果发现LSVI及淋巴结转移是子宫颈腺癌卵巢转移的重要独立危险因素。Sakuragi等^[17]对239例根治性子宫切除术的病理切片进行了回顾性研究,发现LSVI是子宫颈腺癌卵巢和淋巴结转移的预测因子,将淋巴管浸润(lymph vessel invasion, LVI)和血管浸润(blood vessel invasion, BMI)分别测定时,BMI较LVI与患者生存率相关关系更为密切。

专家意见:肿瘤直径>4cm,年龄>45岁,FIGO分期I B2期以上、子宫颈深层间质浸润(DSI)>2/3、淋巴结转移(LNM)、淋巴管间隙受累(LSVI)、子宫旁受累(PMI)、子宫体受累(CUI)、阴道浸润、周围神经侵犯(PNI)等为子宫颈腺癌卵巢转移的高危因素。

3 子宫颈腺癌保留卵巢的安全性与肿瘤学结局

系统性回顾和荟萃分析结果显示,卵巢保留与早期子宫颈腺癌的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)无明显关联,对早期子宫颈腺癌的预后无不良影响,认为I A期子宫颈腺癌患者保留卵巢是安全的;I B期、II A期的卵巢转移率分别为2.8%、3.4%,卵巢转移率相对较低,≤II A期的子宫颈腺癌患者也可酌情考虑保留卵巢,但不建议II B期及以上子宫颈腺癌患者保留卵巢^[10]。另一荟萃分析结果发现,I A~II B期子宫颈腺癌患者,卵巢切除术组和卵巢保存组的5年OS及5年疾病特异性生存期(DSS)无统计学差异^[18]。SEER数据库1988—2007年间≤45岁的I期子宫颈腺癌和腺鳞癌的研究表明,是否保留卵巢对于I期年轻子宫颈腺癌和腺鳞癌患者的OS及DSS没有显著影响^[19]。Theplib等^[20]将年龄<50岁的196例子宫颈腺癌和腺鳞癌患者分为两组(卵巢保留组108例,卵巢切除组88例)进行亚组分析,中位随访时间6.1年,发现两组之间5年OS($P=0.974$)或5年无复发生存率($P=0.363$)无显著统计学差异,15年长期随访发现,卵巢保留组的OS略优于切除组,但无统计学差异。多项回顾性研究均表明,年轻早期子宫颈腺癌患者保留卵巢是安全的,不降低患者的5年OS^[5,7,13,21]。Chen等^[7]对接受根治性子宫切除术+盆腔淋巴结切除术的159例子宫颈腺癌患者进行随访,其中保留卵巢者33例,该组患者随访16~147个月,有4例复发转移,其中盆腔复发3例,肺转移1例,未见更年期症状或卵巢转移发生。Hu等^[13]对接受根治性子宫切除术+盆腔淋巴结切除术的105例子宫颈腺癌患者进行随访(2~71个月,中位随访48个月),其中19例保留卵巢,该组患者的5年总生存率为100%,随访期间未观察到卵巢转移。为评估年轻早期子宫颈腺癌患者卵巢保留与生存结局的相关性,纳入1988—2013年SEER数据库≤45岁的T1N0M0子宫颈腺癌患者,结果发现卵巢保留组的DSS($P=0.0370$)和OS($P=0.0025$)均显著优于卵巢切除组;在调整协变量后,卵巢保留组的DSS益处略显著($P=0.051$),OS益处仍然显著($P=0.006$)。年轻T1N0M0子宫颈腺癌患者,卵巢保留似乎与更好的肿瘤预后相关^[22]。另一项基于SEER数据库的回顾性队列研究表明,5526例年龄<50岁的I A期子宫颈腺癌患者,接受子宫切除术时保留卵巢患者的20年OS显著高于卵巢切除者,两组的DSS相似(分别为98.8%和97.8%, $P=0.12$),多变量分析显示保留卵巢是提高OS的独立预后因素,并与降低由心血管疾病和其他慢性疾病导致的累积死亡风险独立相关;3893例年龄<50岁的I B期子宫颈腺癌患者,子宫切除术中选择卵巢保留/切除的DSS和OS相似^[23]。对于少见类型的子宫颈腺癌如胃型腺癌、微偏腺癌,因其预后差、缺乏相关数据,不建议保留生育功能。

专家意见:年轻、早期子宫颈腺癌保留卵巢对预后无明显影响,保留卵巢可以获得较好的肿瘤学结局,降低由心血管疾病和其他慢性疾病导致的全因死亡风险。

4 子宫颈腺癌保留卵巢的评估、指征和注意事项

子宫颈腺癌术前妇科检查非常重要,可以了解子宫颈腺癌灶的大小、位置,阴道、宫旁组织有无受累,确定肿瘤的临床分期。实验室检查主要包含血、尿、粪常规、肝肾功能、肿瘤标志物[鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)、CA125、

CA19-9、癌胚抗原(CEA)]等,≥35岁患者术前需评估卵巢储备功能,包括抗米勒管激素(AMH)、性激素检查,或行双侧卵巢窦卵泡计数。影像学检查中,CT对盆腔转移病灶和腹膜后淋巴结显像具有一定优势。MRI有利于判定肿瘤的位置、大小、浸润深度以及肿瘤与宫颈内口的距离,宫旁、卵巢是否受累以及腹膜后淋巴结状态,是评估卵巢转移高危因素必不可少的辅助检查之一;正电子发射计算机断层显像(PET-CT)具有较高的敏感度和特异度,对早期的转移灶检出率较高,并为宫颈癌的分期提供客观指导。对于非保留生育功能的FIGO I B1~I B3期患者,首选盆腔增强MRI评估局部病灶,PET-CT或CT或PET-MRI评估全身情况,以期最大程度排除远处转移、毗邻组织受累及宫颈间质深浸润等风险。

根据术前检查明确FIGO分期≤I B2、影像学无转移的年轻患者可考虑保留卵巢。在此基础上,术中再进行全面探查,卵巢外观必须正常,需仔细检查毗邻器官,术中剖视切除的子宫标本,必要时取卵巢、子宫、宫旁、淋巴结、阴道等组织送冰冻切片快速病理,确定不存在卵巢受累、宫旁及子宫外浸润、宫颈深部间质浸润、宫体受累、淋巴结转移、阴道受累、周围神经侵犯等证据。

术前注意采集肿瘤家族史如排除BRCA基因突变及Lynch综合征等家族史,术前、术中需与患者及家属充分沟通,获得患者及家属的明确知情同意。并应告知患者存在隐匿性卵巢转移和新发卵巢癌的风险^[24-27]。

对于宫颈腺癌患者,保留卵巢仅限于不存在高、中危因素,术后不需要补充放疗的患者,故保留之卵巢不需要移位。若术前、术中未发现,术后才发现患者存在高、中危因素,而术中保留了卵巢,若将卵巢保留在盆腔,术后补充盆腔外照射放疗即可同时照射位于盆腔放射野内的卵巢,避免需要再次手术切除移位的卵巢^[28-31]。

专家意见:宫颈腺癌保留卵巢推荐指征:(1)排除胃型腺癌等特殊病理类型腺癌。(2)年龄≤45岁,有强烈渴望保留卵巢意愿。(3)FIGO分期≤I B2。(4)术前检查或锥切术后病理排除卵巢、淋巴结转移、LVSI阳性等。(5)术中探查卵巢外观正常、不存在高、中危因素。(6)有条件者进行基因检测和遗传咨询,排除BRCA基因突变及Lynch综合征等家族史。(7)保留之卵巢不必移位。

5 随访

宫颈腺癌保留卵巢患者更应重视术后随访,适当缩短随访间隔(如第1~2年每3个月1次),随访时注意进行妇科检查及相应的实验室检查。基于临床症状或体征选择影像学检查,重点关注卵巢形态与功能。存在高、中危因素而接受辅助治疗者,在治疗结束3~6个月后可行PET-CT检查。随访的同时需做好患者的健康教育,帮助患者掌握复发的早期症状,如阴道排液、体重减轻、厌食,盆腔、髂关节、背部或腿部疼痛等,以便于早期及时干预。

专家意见:保留卵巢的宫颈腺癌患者适当增加随访频次,包括临床症状、体格检查和选择合适的影像学或实验室检查。

本专家意见旨在为早期宫颈腺癌保留卵巢的适应证提出建议。鉴于循证证据级别所限,并非临床实践指南,不排除国内外其他指南、共识、意见与建议的合理性。本意见制订与任何商业团体无利益冲突。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. NCCN guidelines insights: cervical cancer, version 1.2022 [EB/OL]. https://www.researchgate.net/publication/341953881_NCCN_Guidelines_Insights_Cervical_Cancer_Version_12022_Featured_Updates_to_the_NCCN_Guidelines. [2022-01-05].
- [3] Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix [J]. Gynecol Oncol, 2006, 101(2): 234-237.
- [4] Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, et al. Ovarian metastases in stage I B carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study [J]. Am J Obstet Gynecol, 1992, 166(1): 50-53.
- [5] Hu T, Wu L, Xing H, et al. Development of criteria for ovarian preservation in cervical cancer patients treated with radical surgery with or without neoadjuvant chemotherapy: a multicenter retrospective study and Meta-analysis [J]. Annals Surg Oncol, 2013, 20(3): 881-890.
- [6] Kato T, Watari H, Takeda M, et al. Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy [J]. J Gynecol Oncol, 2013, 24(3): 222-228.
- [7] Chen J, Wang R, Zhang B, et al. Safety of ovarian preservation in women with stage I and II cervical adenocarcinoma: a retrospective study and Meta-analysis [J]. Am J of Obstet Gynecol, 2016, 215(4): 460.e1-460.e13.
- [8] Zhou J, Chen Y, Zhang P, et al. Ovarian preservation in adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. J Ovarian Res, 2017, 10(1): 1-5.
- [9] Kasamatsu T, Onda T, Sawada M, et al. Radical hysterectomy for FIGO stage I - II B adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. Br J Cancer, 2009, 100(9): 1400-1405.
- [10] Cheng H, Huo L, Zong L, et al. Oncological outcomes and safety of ovarian preservation for early stage adenocarcinoma of cervix: a systematic review and Meta-analysis [J]. Frontiers Oncol, 2019, 9: 777.
- [11] Violette CJ, Mandelbaum RS, Bainvoll L, et al. Trends and characteristics of ovarian conservation at hysterectomy for young women with cervical cancer [J]. European J Obstet

- Gynecol Reproduct Biol, 2022, 273:59-64.
- [12] Wu D, Zhang L, Beharee N, et al. The incidence and risk factors for ovarian metastasis and overall survival with ovarian preservation for early-stage adenocarcinoma of the cervix-A Meta-analysis [J]. *Europ J Gynaecolog Oncol*, 2022, 43 (1): 56-63.
 - [13] Hu J, Jiao X, Yang Z, et al. Should ovaries be removed or not in early-stage cervical adenocarcinoma: a multicenter retrospective study of 105 patients [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, 37(8):1065-1069.
 - [14] Touhami O, Plante M. Should ovaries be removed or not in (early-stage) adenocarcinoma of the uterine cervix: a review [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2):384-388.
 - [15] Natsume N, Aoki Y, Kase H, et al. Ovarian metastasis in stage I B and II cervical adenocarcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 74(2):255-258.
 - [16] Lu H, Li J, Wang L, et al. Is ovarian preservation feasible in early-stage adenocarcinoma of the cervix? [J]. *Med Sci Monitor*, 2016, 5(22):408-414.
 - [17] Sakuragi N, Takeda N, Hareyama H, et al. A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 88(11):2578-2583.
 - [18] Sheng JX, Yi YH, Nie JC. Influence of ovarian-sparing surgery and ovariectomy on prognosis in early cervical adenocarcinoma: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Gland Surgery*, 2022, 11(6):1103-1110.
 - [19] Lyu JT, Sun TT, Tan XJ. Ovarian preservation in young patients with stage I cervical adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(8):1513-1520.
 - [20] Theplib A, Hanprasertpong J, Leetanaporn K. Safety and prognostic impacts of ovarian preservation during radical hysterectomy for early-stage adenocarcinoma and adenosquamous cervical cancer [J]. *BioMed Res Int*, 2020, doi: org/10.1155/2020/5791381.
 - [21] Xie X, Song K, Cui B, et al. A comparison of the prognosis between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in stage I B- II A cervical cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23 (3):522-531.
 - [22] Xu H Y, Tang X, Ding J, et al. Ovarian conservation is associated with better survival in young patients with T1N0M0 cervical adenocarcinoma: a population-based study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(3):775-784.
 - [23] Matsuo K, Machida H, Shoupe D, et al. Ovarian conservation and overall survival in young women with early-stage cervical cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(1):139-151.
 - [24] Matsuo K, Machida H, Horowitz MP, et al. Risk of metachronous ovarian cancer after ovarian conservation in young women with stage I cervical cancer [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217 (5):580.e1-e10.
 - [25] Fan Y, Wang M, Mu Y, et al. Ovarian metastasis in women with cervical carcinoma in stages I A to II B: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Med*, 2020, 99(31):55-62.
 - [26] 张国楠, 向阳, 王登凤, 等. 子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识 (2021年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37 (11):1131-1136. DOI: 10.19538/j.fk2021110112.
 - [27] 张国楠, 王登凤. 重视子宫颈胃型腺癌, 提高精准诊治水平 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(1):25-28. DOI: 10.19538/j.fk2021010106.
 - [28] Hoekman EJ, Broeders EABJ, Louwe LA, et al. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: a systematic review [J]. *Europ J Surg Oncol*, 2019, 45(8):1328-1340.
 - [29] 胡鹏, 王宏兵. 淋巴结转移对中老年宫颈癌患者预后影响研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(7):748-751. DOI: 10.19538/j.fk2022070117.
 - [30] 刘丹丹, 王秀莹, 宋光耀, 等. I A2 ~ II A2期宫颈癌腹腔镜手术与假性脉管浸润关系探讨 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(9):941-945. DOI: 10.19538/j.fk2022090117.
 - [31] 刘静, 洪晓兰, 李末娟, 等. 腹腔镜QM-C1型广泛性子宫切除术治疗 I A1 ~ II A1期宫颈癌109例结果分析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38 (11):1125-1129. DOI: 10.19538/j.fk2022110115.

(2023-01-07收稿)