

指南解读

DOI: 10.19538/j.fk.2024100113

《ESGO、ESHRE、ESGE 子宫颈癌、卵巢癌和卵巢交界性肿瘤患者保留生育功能治疗和随访指南》解读

邢一春, 王东雁, 赖玉婷, 李 晶, 吴妙芳, 林仲秋

关键词: 子宫颈癌; 卵巢癌; 卵巢交界性肿瘤; 保留生育功能治疗; 随访**Keywords:** cervical cancer; ovarian cancer; borderline ovarian tumours; fertility-sparing treatment; follow-up**中图分类号:** R737.3 **文献标志码:** A

本指南由欧洲妇科肿瘤学会(ESGO)、欧洲人类生殖与胚胎学会(ESHRE)和欧洲妇科内镜学会(ESGE)基于临床相关性和循证医学证据制定,重点关注子宫颈癌、卵巢癌和交界性卵巢肿瘤患者保留生育功能策略。指南制定基于严格循证医学流程,由来自相关学科的 25 名专家完成起草,121 名独立国际肿瘤医护人员和患者代表完成审核。

1 引言

在过去 30 年中,保留生育功能已成为成人和儿童肿瘤管理中的重要话题。近 5 年来,多个知名学会发布了保留生育功能指南。ESGO、欧洲放射治疗和肿瘤学会(ESTRO)、欧洲病理学会(ESP)最近发布的指南从多学科角度对子宫颈癌的诊断和治疗进行了阐述。尽管涉及了保留生育功能问题,但仍有必要对这一主题进行补充。ESGO、ESHRE 和 ESGE 已经在 2023 年公布了首部子宫内膜癌保留生育功能治疗指南,故在本指南中我们将重点放在卵巢肿瘤和子宫颈癌。本指南还将探讨如何优化保留生育功能后的生育结局以及肿瘤患者的不孕症管理,并讨论肿瘤治疗后的管理问题,包括随访、妊娠决策和再次手术的必要性。

2 手术相关内容的界定

保留生育功能手术是指保留子宫体和至少一侧卵巢输卵管,能够自然妊娠;或肉眼可见肿瘤累及双侧卵巢或肿瘤存在较高风险发生双侧扩散时,切除双侧输卵管卵巢,仅保留子宫。指南中肿瘤组织学分型和分期参考世界卫生组织(WHO)肿瘤分类标准,卵巢、输卵管和腹膜癌分期采用国际妇产科联盟(FIGO)2021 年分期系统,子宫颈癌分期采用 FIGO 2019 年分期系统。

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院妇产科,广东 广州 510120

通信作者:林仲秋,电子信箱:lin-zhongqiu@163.com

3 推荐建议形成步骤

指南制定遵循严格流程化。ESGO、ESHRE 和 ESGE 指派代表组成多学科专家组起草指南初稿,之后,所有专家对草案进行讨论,最终保留获得高等级证据支持且专家组达成高度共识(赞成率 $\geq 75\%$)的推荐意见。采用美国传染病学会-美国公共卫生服务分级系统修订版对推荐意见的证据等级和推荐级别进行分级。见表 1。

表 1 证据等级和推荐级别

证据等级	
I	证据来自至少 1 项方法学质量良好(偏倚可能性低)的大型随机对照试验或基于无异质性随机试验进行的荟萃分析
II	存在潜在偏倚的小型或大型随机对照试验(方法学质量低于 I 级),或基于此类试验、存在显著异质性的试验开展的荟萃分析
III	前瞻性队列研究
IV	回顾性队列研究或病例对照研究
V	无对照组的试验、病例报告或专家意见
推荐级别	
A	高级别证据支持具有显著临床获益;强烈推荐
B	高或中等级别证据支持有效性,但临床获益极小;一般推荐
C	支持有效性的证据不足,或获益程度超过风险或缺点(如不良事件、成本等);可以选择
D	中等级别证据不支持有效性或提示存在不良结果;一般不推荐
E	高级别证据不支持有效性或提示存在不良结果;强烈不推荐

4 指南建议

4.1 总则 在考虑进行保留生育功能治疗和患者寻求妊娠帮助时,推荐咨询熟识患者或患者夫妇病史的生殖医学

专科医生(证据等级:V;推荐级别:A)。保留生育功能手术的目标是使患者自然妊娠或通过辅助生殖技术,在患者的子宫内使用自己的卵子或赠卵实现妊娠(证据等级:V;推荐级别:A)。保留生育功能手术和治疗计划应由妇科医生和生殖医学医生密切合作以团队形式完成(证据等级:V;推荐级别:A)。所有患者可能因诊断和治疗而影响生育功能时,均建议病理学专家参与会诊(证据等级:V;推荐级别:A)。应提供首次手术的详细记录,包括保护袋的使用情况、上腹部情况等(证据等级:V;推荐级别:A)。

4.2 子宫颈癌初始治疗时保留生育功能策略的肿瘤学考量

4.2.1 肿瘤学选择标准 盆腔磁共振成像(MRI)是必选影像学检查项目(首选;由从事妇科放射专业的专科医生进行评估)。必须提供如下信息:肿瘤大小、间质浸润深度、肿瘤上缘与子宫颈内口之间的距离、是否存在子宫颈外浸润或可疑淋巴结(证据等级:Ⅲ;推荐级别:A)。可通过CT或PET-CT排除远处转移(证据等级:Ⅱ;推荐级别:B)。子宫颈锥切是早期子宫颈癌分期的首选方法,可根据ESGO-ESTRO-ESP指南对淋巴结进行分期(证据等级:Ⅱ;推荐级别:B)。如无肉眼可见病灶,应行锥切(证据等级:Ⅲ;推荐级别:B)。

4.2.2 手术和病理学标准 对于严格符合ConCerv试验所有入选标准的I B1期子宫颈癌患者,不建议行广泛子宫颈切除术+部分宫旁组织切除(ConCerv标准:2009年FIGO分期I A2~I B1期、任何级别鳞状细胞或G1~G2腺癌、肿瘤直径≤2 cm、无淋巴脉管间隙浸润、影像学无转移证据、肿瘤浸润深度≤10 mm、锥切边缘和子宫颈管刮除标本无癌灶和重度不典型增生;证据等级:Ⅲ;推荐级别:E)。I B2期患者建议采用腹部入路(开腹、腹腔镜或经腹机器人手术;证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)进行广泛子宫颈切除术。按照ESGO-ESTRO-ESP指南对I B1和I B2期患者淋巴结进行分期(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。手术必须确保切缘阴性(在保持标本完整、非分块或切碎的状态下,组织学阴性切缘至少1 mm;证据等级:Ⅲ;推荐级别:A)。保持锥切标本完整对于病理学评估至关重要。锥切标本外部应包括子宫颈外口肉眼可见病变,并至少保留1 mm组织学切缘。锥高(锥形切除标本底部中心到顶点)至少10 mm。锥切标本可以采用在子宫颈前唇中点缝线的方式进行定位(也称为12点缝合法;证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。在进行子宫颈锥切或环切术后,需要进行子宫颈管内膜活检或刮除术,以确保无残留病变(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。对于人乳头瘤病毒(HPV)相关的典型腺癌,建议病理学家采用Silva分类(A型预后最好;B型无淋巴脉管间隙浸润预后同样较好;证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。采用任何保留生育功能治疗时,必须无盆腔淋巴结转移。按照ESGO-ESTRO-ESP指南对盆腔淋巴结进行分期(证据等级:Ⅳ;推荐级别:A)。对于T1a1期、无淋巴脉管间隙浸润且锥切切

缘阴性的患者,不需行盆腔淋巴结分期术(证据等级:Ⅳ;推荐级别:D)。手术过程中可考虑对锥切边缘进行冰冻检查,以调整手术方案(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

4.2.3 从肿瘤学角度患者适合保留生育功能治疗的选择标准 考虑保留生育功能的患者应满足以下7个标准:(1)应基于病理学结果判定患者是否适合接受筛选(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(2)子宫颈活检或锥切后病理学确定为鳞状细胞癌(所有分级)或常见类型的HPV相关性腺癌(所有分级),且基质浸润深度不超过10 mm(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(3)病理生物标志物未发现淋巴脉管间隙受累(证据等级:Ⅲ;推荐级别:B)。(4)无转移证据(证据等级:Ⅳ;推荐级别:A)。(5)影像学或临床检查判断肿瘤最大径为2 cm(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(6)病理学检查必须显示切缘阴性(证据等级:Ⅲ;推荐级别:A)。(7)无证据显示肿瘤累及子宫颈内口,且影像学检查提示子宫颈肿瘤上缘距子宫颈内口距离≥10 mm(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

4.2.4 从肿瘤学角度患者不适合保留生育功能治疗的选择标准 患者有任何1条以下标准不适合保留生育功能:(1)组织学类型为鳞状细胞癌和常见HPV相关腺癌以外的任何病理类型(如HPV相关性黏液腺癌、胃型腺癌、中肾样癌、小细胞神经内分泌癌和透明细胞癌;证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。(2)存在盆腔淋巴结转移、子宫颈外扩散、肿瘤超出子宫颈或存在转移(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(3)影像学或临床检查确认肿瘤最大径超过4 cm(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(4)FIGO分期≥I B3期(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(5)影像学检查显示肿瘤上缘距子宫颈内口或子宫下段小于5 mm,或肿瘤累及子宫颈内口或子宫下段(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(6)术中对切除的子宫颈标本进行冰冻切片评估,发现子宫颈内口上切缘阳性,且无法获得更宽切缘(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(7)最终病理学检查显示子宫颈上切缘阳性、子宫颈上切缘上方保留的子宫颈管内膜刮除标本阳性或子宫内膜受累(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

4.2.5 从肿瘤学角度可慎重接受患者保留生育功能的选择标准 应满足以下标准中的至少1项:(1)临床检查或影像学检查显示肿瘤最大径为2~4 cm(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。(2)子宫颈锥切标本肿瘤间质浸润深度超过10 mm,但切缘阴性(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。(3)MRI或超声检查显示子宫颈深部间质受累(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(4)影像学检查显示肿瘤上缘距子宫颈内口5~10 mm(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。(5)广泛子宫颈切除标本中距子宫颈内口5~10 mm内无肿瘤(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(6)HPV相关常见腺癌Silva C型浸润(伴淋巴脉管间隙受累的B型浸润数据较少;证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。

4.2.6 I B2期子宫颈癌患者的新辅助化疗 已有多项研究在I B2期(肿瘤最大径2~4 cm)子宫颈癌患者中评估使用新辅助化疗替代广泛子宫颈切除术的可行性(证据等

级:Ⅳ;推荐级别:C)。多种化疗方案用于减少子宫颈肿瘤负荷,从而可通过锥切或单纯子宫颈/广泛子宫颈切除实现原发肿瘤满意切除(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。回顾性研究报告ⅠB2期子宫颈癌患者,接受经腹广泛子宫颈切除术的复发率最低(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。正在采用前瞻性研究评估铂类+紫杉醇新辅助化疗在ⅠB2期患者保留生育功能治疗中的有效性(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。为评估新辅助化疗的安全性,鼓励ⅠB2期子宫颈癌患者参与临床研究(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。在开始新辅助化疗前,确定双侧盆腔淋巴结(前哨淋巴结或淋巴结切除)无转移有助于完成最准确的分期,并为新辅助化疗选择合适患者(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。推荐术前行盆腔MRI和全身PET-CT检查(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

4.3 卵巢癌初始治疗时保留生育功能策略的肿瘤学考量

4.3.1 总原则 如切除双侧卵巢,在确认子宫内膜正常(首选宫腔镜评估)和子宫浆膜面正常的前提下,可保留子宫(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

4.3.2 从肿瘤学角度患者适合保留卵巢的选择标准 应符合下列标准之一(图1;证据等级:Ⅳ;推荐级别:B):(1)所有期别交界性肿瘤(腹膜种植为非浸润性),无论是否有卵巢微浸润。(2)所有期别生殖细胞肿瘤。(3)ⅠA期和ⅠC1期颗粒细胞肿瘤。(4)ⅠA期高-中分化Sertoli-Leydig细胞瘤。(5)ⅠA期和ⅠC1期低级别浆液性腺癌和低级别子宫内膜样癌。(6)ⅠA期高级别浆液性癌。(7)ⅠA期和ⅠC1期膨胀浸润型黏液性癌。(8)ⅠA期毁损浸润型黏液性癌。(9)ⅠA期和ⅠC1期透明细胞癌。

4.3.3 从肿瘤学角度患者不适合保留卵巢的选择标准 以下任何1条(图1;证据等级:Ⅳ;推荐级别:B):(1)侵袭性上皮性癌ⅠB期和Ⅱ~Ⅳ期。(2)ⅠC3期低级别浆液性癌。(3)ⅠC3期低级别子宫内膜样癌。(4)ⅠC3期高级别浆液性癌和高级别子宫内膜样癌。(5)ⅠC3期透明细胞癌。(6)ⅠC3期毁损浸润型黏液性癌。(7)高钙血症型小细胞癌。(8)ⅠB期和Ⅱ~Ⅳ期颗粒细胞瘤。(9)Sertoli-Leydig细胞瘤:高分化和中分化ⅠB期和ⅠC2~Ⅳ期、低分化的所有期别。

4.3.4 从肿瘤学角度可慎重保留卵巢的选择标准 以下标准至少1项(图1;证据等级:Ⅳ;推荐级别:C):(1)ⅠC2期低级别浆液性和低级别子宫内膜样癌。(2)ⅠC3期膨胀浸润型黏液性癌。(3)ⅠC2期透明细胞癌。(4)ⅠC2期高级别浆液性和高级别子宫内膜样癌。(5)ⅠC1期和ⅠC2期毁损浸润型黏液性癌。(6)ⅠC2期和ⅠC3期颗粒细胞瘤。(7)Sertoli-Leydig细胞瘤,高分化和中度分化ⅠB期和ⅠC1期。(8)<40岁伴有高风险易感胚系突变的输卵管-卵巢癌(单侧)或浆液性输卵管上皮内癌。

4.3.5 对于部分交界性卵巢肿瘤患者,应选择附件切除还是囊肿剔除 对于双侧浆液性和浆液/黏液性交界性卵巢肿瘤,可进行双侧卵巢囊肿切除术,同时保留肉眼可见的健康卵巢组织(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。对于单侧浆液性和浆液/黏液性交界性卵巢肿瘤,可行单侧附件切除或切除卵巢囊肿并保留肉眼可见的健康卵巢组织。如选择囊肿切除术,应告知患者局部复发和卵巢复发风险可达30%,但不影响总生存率,且可获得更好的生育结局(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

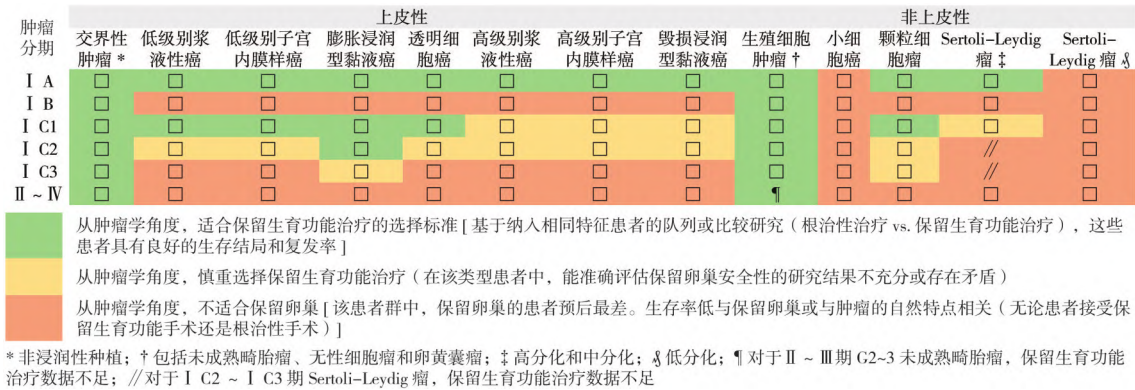


图1 卵巢肿瘤患者按照肿瘤病理学类型和分期在体保留卵巢的适应证

4.4 优化生育结果和不孕症管理

4.4.1 生殖医学专家会诊 希望保留生育功能的患者,在开始任何肿瘤治疗前均应接受生育能力评估(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。生殖医学专家应参与治疗过程,并在治疗计划变化或患者开始考虑生育时提供咨询意见,推荐组建专门的多学科团队(证据等级:Ⅴ;推荐级别:A)。

4.4.2 卵巢癌和遗传倾向高风险患者生殖医学专家咨询和会诊 携带卵巢癌高危遗传易感基因的患者:(1)应接

受与非携带患者相似的保留生育功能咨询,包括向后代遗传的风险(证据等级:Ⅴ;推荐级别:A)。(2)如果希望保留生育功能,建议首选卵巢刺激联合卵子或胚胎冻存,这些方法不会增加激素依赖性肿瘤的发生风险(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(3)目前无卵巢组织植入术肿瘤安全性的数据,但可考虑冻存卵巢组织(证据等级:Ⅴ;推荐级别:C)。(4)完成生育或到达进行预防性手术的时间后,建议行输卵管-卵巢切除术±子宫切除术(证据等级:Ⅳ;推荐级别:

B)。(5)建议转诊至遗传咨询门诊,以获得孕前和胚胎植入前遗传学检测方面的建议(证据等级:V;推荐级别:C)。

4.4.3 肿瘤治疗前评估卵巢功能 卵巢肿瘤患者卵巢储备功能的评估方法与非肿瘤患者相同,如采用血清抗米勒管激素(AMH)检测和窦卵泡计数(AFC)。需要注意的是,对于卵巢肿瘤患者,这些指标的解读可能更加困难(证据等级:V;推荐级别:B)。在制订保留生育功能治疗方案时,患者的年龄比AMH和AFC更重要。不应仅根据治疗前卵巢储备功能指标来决定患者可否合适接受保留生育功能手术(证据等级:IV;推荐级别:D)。

4.5 初始治疗时保留生育功能的方法

4.5.1 卵巢肿瘤 对于预后好的患者,可考虑卵巢刺激后取卵,但需要综合考虑肿瘤组织学、激素敏感性、分期和预后(图1;证据等级:IV;推荐级别:C)。在最终组织学确诊前,不建议对疑似恶性或交界性卵巢肿瘤患者进行卵巢刺激和取卵来保留生育功能(证据等级:V;推荐级别:D)。原发卵巢肿瘤患者,建议在完成分期手术并明确肿瘤组织学诊断、激素敏感性、分期和预后之后,再进行卵巢刺激和卵子冻存(图1;证据等级:IV;推荐级别:B)。对于需要行双侧卵巢切除术的患者,可考虑在手术期间进行卵巢组织冷冻和未成熟卵子采集(证据等级:V;推荐级别:C)。对于既往接受过治疗的I期卵巢交界性肿瘤患者,即使残留卵巢外观存在异常,卵巢刺激和取卵也不是禁忌证(证据等级:V;推荐级别:D)。晚期交界性肿瘤患者,如已完全切除所有可见的腹膜病灶,且病理证实为非浸润性种植,卵巢刺激和取卵并非禁忌,即使残留卵巢外观存在异常(证据等级:V;推荐级别:D)。如卵巢癌需要辅助化疗,卵巢刺激和取卵时机需在多学科讨论后决定,理想情况下,可在化疗前,也可以在化疗结束6个月后进行挽救性干预(治疗后生育力保留;证据等级:V;推荐级别:B)。对于交界性肿瘤患者,不应将肿瘤生物标志物(如BRAF、雌激素受体、KRAS等)作为评估卵巢刺激的禁忌指标(适应证和方案;证据等级:V;推荐级别:D)。对于低级别浆液性癌、卵巢子宫内膜样腺癌或颗粒细胞瘤患者,首选联合芳香化酶抑制剂的卵巢刺激方案(图1;证据等级:IV;推荐级别:B)。

4.5.2 子宫颈癌 符合保留生育功能指征的子宫颈癌患者,如存在活性子宫颈肿瘤,进行卵巢刺激和经阴道取卵时需格外小心。肿瘤体积较小、侵犯范围有限时,可考虑经阴道穿刺取卵。存在广泛阴道上段病变的患者,应避免经阴道取卵,以最大程度降低手术过程中发生医源性肿瘤播散的风险。经腹腔镜或开腹取卵是可行的方式。已证实经腹取卵是一种安全有效的方法(证据等级:IV;推荐级别:C)。

4.6 复发治疗时保留生育功能的方法 希望保留生育功能、疑似复发性的卵巢交界性肿瘤患者,治疗和生育力评估都应在具备多学科诊疗能力的妇瘤中心进行。评估应由包括生殖医学专家在内的多学科团队完成(证据等级:

V;推荐级别:A)。无腹膜转移证据的复发性I期卵巢交界性肿瘤患者,可在进行根治手术前行卵巢刺激和取卵(证据等级:V;推荐级别:C)。复发晚期卵巢交界性肿瘤,如果患者已接受手术并切除所有可见腹膜病灶,病理证实为非浸润性种植、腹部和盆腔影像学检查(CT或MRI)未发现明显种植后,可行卵巢刺激和取卵(证据等级:V;推荐级别:C)。

既往接受过治疗的未成熟畸胎瘤患者,在高度考虑复发为良性畸胎瘤或畸胎瘤生长综合征时,应由多学科团队个体化讨论保留生育功能策略(证据等级:V;推荐级别:B)。性索间质肿瘤患者怀疑复发时,不考虑保留生育功能(证据等级:V;推荐级别:D)。

4.7 卵巢功能评估 使用血清AMH和AFC预测妊娠可能(无论是自然受孕还是ART助孕)存在局限性(证据等级:V;推荐级别:B)。但在肿瘤治疗后定期检测血清AMH仍有助于间接评估卵巢储备功能变化,以及卵巢对促排卵治疗的反应(证据等级:V;推荐级别:C)。

4.8 肿瘤治疗后的处理

4.8.1 目前有妊娠意愿 如果保留生育功能手术未影响自然受孕能力,建议患者尝试自然受孕至少6个月后再寻求生殖医学专家帮助(证据等级:V;推荐级别:B)。如果患者既往有不孕史或无法自然受孕,应尽快转诊至生殖医学专家处就诊(证据等级:V;推荐级别:B)。

4.8.2 目前无妊娠意愿 所有因卵巢肿瘤而接受治疗的患者,都应转诊至生殖医学专家处咨询(证据等级:V;推荐级别:C)。患者既往有不孕史,或由于手术原因导致无法自然受孕,应转诊至生殖医学专家处讨论卵子或胚胎冻存的可行性(证据等级:V;推荐级别:B)。卵巢交界性肿瘤(包括微乳头状或微浸润性肿瘤)患者接受保留生育功能手术、并且至少保留一侧卵巢时,应告知其可咨询生殖医学专家(图1;证据等级:V;推荐级别:B)。卵巢癌患者接受保留生育功能手术且至少保留一侧卵巢时,如果肿瘤预后好,应告知可咨询生殖医学专家,并在有生育需要时根据组织学诊断、肿瘤激素敏感性、分期和预后来决定是否转诊(图1;证据等级:V;推荐级别:B)。

4.8.3 卵子玻璃化冻存的时机选择 如果患者接受保留生育功能手术,计划进行卵子玻璃化冻存,建议在手术6个月后再进行卵巢储备功能评估,以保证卵巢功能得到充分恢复(证据等级:V;推荐级别:B)。患者接受化疗后计划进行卵子玻璃化冻存,建议在化疗结束至少6个月后再评估卵巢储备功能(证据等级:V;推荐级别:B)。

4.9 有妊娠意愿患者的处理

4.9.1 从肿瘤学角度,何时允许患者妊娠? 对于所有卵巢交界性肿瘤、上皮性或非上皮性肿瘤,应根据患者年龄、分期、病理、肿瘤单侧或双侧性、手术方式(卵巢囊肿剔除术或卵巢切除术)等因素,决定何时可以妊娠(证据等级:IV;推荐级别:A)。接受手术(如子宫颈切除术或锥切术)

的宫颈癌患者,不建议在术后6个月内尝试妊娠(证据等级:Ⅴ;推荐级别:C)。对于接受保留生育功能手术的卵巢交界性肿瘤患者,鼓励术后立即自然妊娠(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。需要接受辅助生殖技术(ART)的患者,如肿瘤分期较早,可在保留生育功能手术后立即行ART(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。晚期卵巢交界性肿瘤患者,如已切除全部病灶且未发现浸润性种植,可在保留生育功能术后立即ART(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。复发风险较高的卵巢交界性肿瘤患者,可在保留生育功能手术后立即进行卵子或胚胎冻存(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。上皮性卵巢癌患者,建议在完成治疗、随访1年未发现异常时再妊娠(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。对于非上皮性卵巢肿瘤(早期)患者,建议在完成保留生育功能手术后随访6个月,随访结果为阴性时再考虑妊娠(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。上皮性卵巢癌患者,治疗结束并完成随访1年后,如随访无异常再考虑妊娠(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。卵巢非上皮性肿瘤(早期)患者,建议在完成保留生育功能手术后随访6个月,随访无异常后再考虑妊娠(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。需要接受ART干预的非上皮性卵巢癌患者,在完成保留生育功能术后,如果随访6个月且随访结果为阴性,再考虑ART(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。无论患者罹患何种类型肿瘤,都应该告知她们生育次数并不限于1次(证据等级:Ⅴ;推荐级别:A)。

4.9.2 宫颈癌患者保留生育功能后的处理

4.9.2.1 随访间隔 保留生育功能的患者随访方式与一般宫颈癌患者相同:治疗后2年内每3~4个月随访1次(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B);3~5年每6个月1次(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B);5年后每年1次(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。保留生育功能手术后HPV检测阴性时,可考虑适当降低随访频率(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。

4.9.2.2 随访内容 进行体格检查,每3~4个月进行1次双合诊,持续2年;之后每6个月1次,共5年;之后每年1次。术后6个月进行第1次细胞学联合HPV检测,之后每年1次(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。如果细胞学检查结果异常,则进行阴道镜检查。如果HPV检测结果阳性,则需活检(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。鼓励患者接种HPV疫苗(证据等级:Ⅴ;推荐级别:B)。术后6个月和12个月时必须进行MRI检查,之后根据临床需要进行MRI检查(证据等级:Ⅳ;推荐级别:A)。建议由专业妇科放射科医生进行影像学评估。也可选择经阴道超声±经直肠超声,但需要有经验的超声医师操作(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。如怀疑复发,可行PET-CT(证据等级:Ⅲ;推荐级别:B)。没有证据表明常规使用鳞状细胞癌抗原进行随访是有益的(证据等级:Ⅴ;推荐级别:C)。

4.9.2.3 妊娠期和产后随访特别注意事项 接受子宫全切术的患者,建议同时行永久性子宫环扎术,以降低早产风险(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。建议保留生育功

能的患者在妊娠期间补充孕激素,以预防早产(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。无论患者是否接受永久性子宫环扎,在妊娠期间都应由经验丰富的产科医生评估发生子宫颈机能不全的风险(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。对于仅接受过子宫全切术或二次锥切术的患者,也应由经验丰富的产科医生评估发生子宫颈机能不全的风险(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。有临床指征时,可以进行MRI检查(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。妊娠早期应行体格检查和子宫颈细胞学+HPV检测(除非过去1年内已施行)(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。细胞学检查、HPV检测或临床相关检查提示异常,应行阴道镜检查(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。有临床指征时,由经验丰富的超声医师进行经阴道超声检查,可联合经直肠超声(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。有浸润性子宫颈癌病史的患者,建议选择剖宫产分娩(证据等级:Ⅳ;推荐级别:A),产后按照普通人群的方式进行母乳喂养,不应推荐非母乳喂养(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

4.9.2.4 产后完成手术的必要性 患者在完成生育后没有肿瘤复发证据,不建议进行手术(如子宫切除术)(证据等级:Ⅴ;推荐级别:D)。只有在以下情况下才考虑切除子宫:(1)随访难以进行,如患者出现严重的子宫颈狭窄或依从性差(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。(2)HPV检测持续阳性,且存在高复发风险(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

4.9.2.5 完成手术(例如子宫切除术)或双侧输卵管卵巢切除术并保留子宫后激素补充治疗(HRT)的指征和方式 鳞状细胞癌患者治疗后发生卵巢早衰时,可在充分讨论HRT风险和获益后,进行HRT(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。对于雌激素受体阳性的腺癌患者,在充分沟通并个体化评估后,慎重考虑HRT(证据等级:Ⅲ;推荐级别:C)。

4.9.3 卵巢癌患者保留生育功能后的处理

4.9.3.1 随访次数和内容 术后2年每3~4个月随访1次。术后3~5年每6个月1次。术后5年后每年1次,至少10年(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。随访内容包括体格检查和由有经验的超声医师进行超声检查(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。术后6个月首次盆腔和腹部CT或MRI检查,之后每年1次,共5年(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。仅建议在术前肿瘤标志物水平升高或未知时检测糖类抗原125(CA125)或根据组织类型检测其他肿瘤标志物[性索间质肿瘤检测抑制素B和AMH、生殖细胞肿瘤检测游离β-人绒毛膜促性腺激素(β-hCG)、甲胎蛋白(AFP)、乳酸脱氢酶](证据等级:Ⅳ、B级推荐)。仅在怀疑复发时行PET-CT(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

4.9.3.2 妊娠期和随访注意事项 妊娠早期和中期,由有经验的超声医师行经阴道和腹部超声检查(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。不建议在妊娠期间监测肿瘤标志物(证据等级:Ⅳ;推荐级别:D)。产后按照普通人群进行母乳喂养,不应推荐非母乳喂养(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

4.9.3.3 完成生育后完成手术的必要性(切除保留的卵巢和输卵管) 不推荐交界性卵巢肿瘤患者常规切除保留的卵巢和输卵管(证据等级:Ⅳ;推荐级别:D)。有遗传性高危上皮性卵巢癌家族史的患者,推荐常规接受分期手术(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。上皮性卵巢肿瘤患者根据具体情况考虑是否补充手术(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。不推荐生殖细胞肿瘤患者常规进行补充手术(证据等级:Ⅳ;推荐级别:D)。对于非上皮性卵巢肿瘤患者可根据具体情况考虑是否补充手术(证据等级:Ⅳ;推荐级别:C)。颗粒细胞瘤患者应考虑切除子宫(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

4.9.3.4 完成手术(例如子宫切除术)或双侧输卵管卵巢切除术并保留子宫后,卵巢癌患者 HRT 的指征和方式 完成手术的交界性卵巢肿瘤和卵巢癌患者,可在充分讨论 HRT 风险和获益后,根据组织学亚型进行 HRT(证据等级:Ⅳ;推荐级别:B)。

5 讨论

本指南在诊疗原则上和国际其他权威指南推荐基本一致,但胜在详细、及时和系统。全面细致的推荐对临床

医生尤其是年轻医生更具指导意义。首先,指南细致到子宫颈锥切标本 12 点缝合定位这些细节。指南按照肿瘤病理学类型和分期梳理了保留生育功能的指征,特别对于类型复杂的卵巢肿瘤,如黏液腺癌(强调了区别膨胀浸润和毁损浸润)和性索间质肿瘤(颗粒细胞、Sertoli-Leydig 细胞瘤分别推荐了保留生育功能的方式)。其次,指南还及时采纳 ConCerv 研究结果,和美国国立综合癌症网络(NCCN)指南一致,符合 ConCerv 标准者不再推荐广泛子宫切除术。逸仙妇瘤也推荐在保留生育功能患者值得慎重采纳 ConCerv 研究结论,但在非保留生育功能患者暂不采纳 ConCerv 研究结论。最后,本指南符合近年来十分推崇的肿瘤-生育学理念,为提高患者的保留生育功能质量提供了保障。本指南是目前惟一全面系统涵盖治疗前评估-保留生育功能手术方式-随访-生育力评估和助孕-分娩方式(包括哺乳)选择-生育完成后手术决策“全链条”的纲领性文件,充分突出了肿瘤-生育全程管理的重要性。总体上,本指南可作为妇瘤医生的口袋文件,从中可以找到与保留生育功能相关常见临床问题的答案。

(2024-09-14 收稿)