

专家共识

DOI: 10.19538/j.fk2023030113

妊娠合并子宫颈癌诊治中国专家共识(2023年版)

中国医师协会妇产科医师分会

关键词:妊娠;子宫颈癌;专家共识

Keywords: pregnancy; cervical cancer; expert consensus

中图分类号:R737.3 文献标志码:A

子宫颈癌是中国发病率最高的女性生殖道恶性肿瘤,同时也是妊娠期最常见的恶性肿瘤之一,发生率为(1.5~12)例/10万次妊娠,约占所有妊娠期恶性肿瘤的10%^[1-3],多数患者确诊时处于I期^[4-5]。在过去的10年中,我国妊娠合并子宫颈癌的发病率有所增高,主要与高龄妊娠的增加密切相关^[6]。据文献报道,妊娠合并子宫颈癌患者预后与非妊娠者差异无统计学意义,妊娠并不会影响子宫颈癌患者的预后^[7-8]。由于妊娠合并子宫颈癌比较少见,且涉及伦理问题,难以开展大样本随机对照试验,缺少可供参考的循证医学数据。为进一步规范妊娠合并子宫颈癌的临床诊治,中国医师协会妇产科医师分会组织专家通过查阅国内外相关文献,讨论制定本共识,旨在指导临床实践,规范妊娠合并子宫颈癌的治疗,对于继续妊娠意愿强烈的患者,在不影响患者预后的前提下,尽可能提高胎儿生存率。

妊娠合并子宫颈癌广义是指妊娠期至分娩后6~12个月内新确诊的子宫颈癌,狭义是仅限定在妊娠期发现的子宫颈癌。分娩后6~12个月新确诊的子宫颈癌处理原则与非妊娠期子宫颈癌相同。本共识只针对妊娠期新确诊子宫颈癌,即狭义妊娠合并子宫颈癌而言。本共识推荐级别及代表意义见表1。文中所有分期均采用国际妇产科联盟(FIGO)2018年子宫颈癌分期。

1 妊娠合并子宫颈癌的诊断

妊娠合并子宫颈癌常见的症状为不规则的阴道流血和排液,阴道不规则流血为妊娠合并子宫颈癌患者的首发症状,占90.7%,很多时候会被误以为先兆流产或早产而延

误诊断。因此,对于妊娠期有不规则阴道流血或排液的患者,必须进行妇科检查,再结合孕期产检,选择是否接受进一步的检查。

表1 本共识证据推荐级别及其代表意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致
2A类	基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致;或基于高级别证据,专家意见基本一致
2B类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床证据,专家意见明显分歧

1.1 妇科检查 应重视妊娠期阴道异常流血^[9]。妇科检查可以明确阴道流血或排液的来源,观察宫颈有无赘生物和糜烂面:有明显赘生物者直接进行活检或者切除;无明显赘生物者,可以根据患者既往的子宫颈筛查结果,决定是否进行进一步检查。

1.2 细胞学筛查 妊娠期进行子宫颈细胞学检查并不增加流产、早产等不良事件的发生率^[10]。妊娠合并子宫颈癌与未进行常规子宫颈筛查有关。研究显示,92.3%妊娠合并子宫颈癌患者5年内未进行过子宫颈筛查,仅26.9%患者于妊娠期行子宫颈筛查^[9,11]。妊娠期特有的蜕膜细胞,也即Arias-Stella反应,表现为超空泡状的细胞,染色质深染而细胞核大,常被误认为是非典型细胞而造成假阳性^[12-14]。在子宫颈细胞学申请单上注明患者妊娠状态可以显著降低假阳性率。总体而言,妊娠本身并不影响子宫颈细胞学筛查的准确率^[15]。因此,子宫颈细胞学筛查推荐用于有异常阴道流血、妇科检查未发现明显赘生物、近3年内没有进行子宫颈筛查以及既往有子宫颈病变史、免疫缺陷患者、有已烯雌酚暴露史的妊娠期女性。

1.3 人乳头瘤病毒(HPV)检测 HPV检测主要用于分流细胞学检查结果为意义不明确的非典型鳞状细胞(ASC-US)的患者。如细胞学筛查与高危型HPV均为阳性,可考虑进一步行阴道镜检查。如细胞学阴性,高危型HPV阳性,仅有4%的患者可能会出现子宫颈上皮内瘤变(CIN)2

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81974454,1972433,82173077)

通讯作者:狄文,上海交通大学医学院附属仁济医院,上海200127,电子信箱:diwen163@163.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;向阳,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科国家妇产疾病临床研究中心,北京100730,电子信箱:xiangy@pumch.cn;张国楠,电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院,四川成都610042,电子信箱:zhangn@hotmail.com

及以上病变^[16],可在分娩后重复双筛^[17-18]。

1.4 阴道镜检查+活检 细胞学筛查结果>ASC-US者[包括低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、不能排除高级别鳞状上皮内病变的不典型鳞状细胞(ASC-H)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL)、不典型腺细胞-子宫颈原位腺癌(AGC-AIS)],推荐进行阴道镜检查。妊娠期子宫颈转化区外翻有助于阴道镜下更好地观察。但是妊娠期患者的生理变化(如血管化增加、间质水肿、腺细胞增生等)会造成单纯阴道镜诊断困难,高估病变严重程度^[19]。一项回顾性研究纳入了612例妊娠期细胞学异常者,其中449例接受了阴道镜活检,95%病理结果低于肉眼判断^[20]。我国一项包含6649例妊娠期子宫颈癌筛查的研究中,子宫颈细胞学检出异常者占2.32%,其中114例孕妇同意行进一步阴道镜检查,约57.9%的患者检查结果异常,活检后采用压迫止血,未发生异常出血事件及流产、胎膜早破、早产等并发症^[21]。由此可见,有检查指征时,妊娠期行阴道镜检查合并活检是必要且安全的。但必须注意的是,虽然有小样本回顾性研究提示妊娠期进行子宫颈管搔刮术并不导致早产或低出生体重,但是鉴于缺乏大样本高质量研究结果,不推荐妊娠期进行子宫颈管搔刮术。

1.5 子宫颈诊断性锥切术 妊娠期间,原则上不推荐进行诊断性子宫颈锥切术。如果阴道镜活检病理不能排除浸润性癌变,或细胞学高度异常但阴道镜检查不满意,可行子宫颈诊断性锥切术^[22-24]。子宫颈锥切术推荐在妊娠中期进行,以孕14~20周为宜。孕早期锥切的流产率高达33%,应尽量避免实施锥切。孕24周后,锥切术应延迟至胎儿成熟、结束分娩后再进行,术中采用“扁平锥”(高度短、底部宽)较为安全,应避免进行子宫颈管搔刮,以免引起严重出血、早期羊膜囊破裂、宫内感染、流产、早产和围产儿死亡等^[24]。诊断性锥切对于诊断镜下浸润癌与判断有无脉管累及具有重要意义。

推荐意见:(1)妊娠期出现异常阴道流血或排液推荐常规行妇科检查(推荐级别:2A类)。(2)子宫颈有明显赘生物者推荐直接活检(推荐级别:2A类)。(3)子宫颈无明显赘生物、既往3年内未行子宫颈筛查者推荐行薄层液基细胞学检查(TCT)±HPV检测(推荐级别:2A类)。(4)细胞学筛查结果ASC-US+HPV高危型阳性的患者或者细胞学筛查结果>ASC-US的患者(包括LSIL、ASC-H、HSIL、AGC-AIS),推荐进行阴道镜检查和活检(推荐级别:2A类)。(5)对诊断困难的妊娠合并子宫颈癌孕14~20周可以考虑子宫颈诊断性锥切,采用“扁平锥”切除方式(推荐级别:2A类)。(6)不推荐妊娠期行子宫颈管搔刮术(推荐级别:2A类)。

2 妊娠合并子宫颈癌继续妊娠的指征

有文献报道,妊娠合并早期子宫颈癌推迟治疗最长时间达282d,推迟治疗并未出现子宫颈疾病进展,分娩后5年内未见复发。但是,早诊断、早治疗仍是肿瘤良好预后的

关键。FIGO指南推荐确诊子宫颈癌时孕周<20周者,无论是否有妊娠意愿应该立即终止妊娠并进行治疗。对于妊娠>20~<28周确诊子宫颈癌的患者,若有强烈继续妊娠意愿,须充分考虑患者年龄、疾病分期、妊娠周数及胎儿发育情况等进行评估,并与患者及家属进行充分知情同意,告知相关风险。对于晚期妊娠(≥28周)合并子宫颈癌患者,原则上尽量延长孕周,提高新生儿生存率。

如果只考虑孕周进行治疗则不符合精准治疗的理念。对于20周前诊断的妊娠合并早期子宫颈癌(I B3~IVB期)能否继续妊娠具有争议,有学者认为可以根据患者的淋巴结状态决定。美国胃肠内镜外科医师学会(SAGES)关于腹腔镜的指南及已有的报道指出,由熟练的外科医生进行的腹腔镜下盆腔淋巴结切除并未造成与手术相关的胎儿-产妇不良结局^[25],妊娠22周前进行腹腔镜下盆腔淋巴结切除术平均可获取18个淋巴结^[26-27]。在妊娠22周后进行手术会因为子宫增大而影响术野的暴露^[19,26]。在国际妇科癌症学会(IGCS)和欧洲妇科肿瘤学会(ESGO)关于妊娠期妇科肿瘤的第3版的共识中,将妊娠22周作为分界,妊娠<22周有继续妊娠意愿的患者,可以先行腹腔镜手术评估淋巴结状态,然后再决定是否继续妊娠。如淋巴结阳性,则建议终止妊娠,按照非妊娠期子宫颈癌诊治;如淋巴结阴性,可密切随访、继续妊娠,也可以根据病情需要进行新辅助化疗。

肿瘤病理类型影响预后,也是确定是否继续妊娠的重要因素。子宫颈小细胞神经内分泌癌、胃型腺癌和透明细胞癌恶性程度高,预后差,本身就是子宫颈癌保留生育功能的禁忌证。如在早、中期妊娠确诊该类肿瘤,建议尽早终止妊娠,按照非妊娠期子宫颈癌治疗^[28]。

推荐意见:(1)妊娠合并子宫颈癌是否继续妊娠,需在不影响孕妇治疗效果的前提下,充分知情同意,尊重患者及家属的意愿,根据孕周、子宫颈癌分期及淋巴结状态等因素综合决定(推荐级别:2A类)。(2)高危病理组织类型的妊娠合并子宫颈癌不推荐继续妊娠,建议立即按照非妊娠期子宫颈癌进行治疗(推荐级别:2A类)。

3 妊娠合并子宫颈癌的评估

妊娠合并子宫颈癌涉及到多学科管理,确诊后需组织多学科会诊,包括妇科肿瘤、产科、影像、放疗、化疗、病理科等共同管理,需进行子宫颈癌分期,确定妊娠周数,评估母体和胎儿发育情况等,采取个体化处理方案。在多学科会诊之前,需要完善相关检查为多学科诊疗(multi-disciplinary treatment, MDT)提供评估材料。

3.1 妇科检查 妊娠期尤其是妊娠中晚期子宫增大导致子宫颈不易被暴露,行妇科检查时需轻柔,切忌粗暴操作而导致子宫颈出血或引起不良产科事件。妇科检查主要评估子宫颈病灶的位置、大小,阴道有无累及,宫旁组织有无累及,确定肿瘤的临床分期。中晚期妊娠由于子宫增大

影响宫旁触诊,需借助影像学进行临床分期。

3.2 血液检查 在常规产检的基础上,需要加入肿瘤标志物[鳞状细胞癌抗原(SCCA)、癌抗原(CA)125、CA19-9、癌胚抗原(CEA)]的定期检测。如果采用新辅助化疗,治疗期间需要每周检测2次血常规,每周检测1次肝肾功能以评估药物毒副作用。

3.3 胎儿超声检查 对于继续妊娠的患者,根据孕周大小进行相应的产科超声检查。接受新辅助化疗的患者,需密切观察,每2周进行1次超声检查,预估胎儿体重、羊水量、生物物理评分及大脑中动脉血流指数监测等,了解胎儿宫内情况,如发现胎儿生长受限、胎儿窘迫等应及时干预。

3.4 胸部X线 传统观念认为孕妇不应暴露于有害放射线。但随着检查仪器的精准化,在穿戴腹部铅衣的情况下进行胸部X射线检查时,腹部放射量仅约0.0004mGy。对于胎儿来说,低于100mGy的剂量致畸或致癌风险<1%,妊娠期妇女在有保护措施下进行胸部X线检查是安全的。对于浸润癌患者,在妊娠12周后可行胸部X线检查(屏蔽腹部),以评估有无肺转移病灶^[29-31]。

3.5 MRI 目前认为MRI对胎儿基本无害^[32]。MRI能清晰分辨肿物与周围组织之间的关系,肿物的大小、位置、浸润的深度、肿物距离子宫颈内口的距离,宫旁、卵巢是否受累以及腹膜后淋巴结状态,明确分期,对于继续妊娠患者可每4~8周行MRI平扫评估肿瘤浸润情况。

3.6 PET-MRI 在非妊娠期宫颈癌患者中,PET-MRI淋巴结的诊断准确率(94.90%)远高于MRI(75.51%)^[33-34]。有研究对7例妊娠合并宫颈癌的患者行PET-MRI,分娩后随访新生儿均未见相关不良结局^[35]。目前我国PET-MRI设备数目较少,尚难以推广。

3.7 CT、PET-CT 因有放射线危害胎儿的潜在风险,不推荐作为评估盆腹腔手段^[36]。在屏蔽腹部前提下,低剂量肺CT可用于评估肺部有无转移^[37-39]。

推荐意见:(1)妊娠合并宫颈癌推荐MDT管理模式(推荐级别:2A类)。(2)推荐超声用于监测延迟治疗患者的胎儿情况,尤其接受新辅助化疗者,每2周1次(推荐级别:2A类)。(3)I B期及以上延迟治疗患者可在中期妊娠后接受胸部X线检查(屏蔽腹部)(推荐级别:2A类)。(4)影像学评估手段首选MRI平扫(推荐级别:2A类)。有条件可以选择PET/MRI(推荐级别:2B类)。

4 妊娠合并宫颈癌的治疗

妊娠合并宫颈癌由于缺乏循证医学的证据,尚无统一的治疗方案,目前主要依据一些回顾性研究推荐治疗原则。需根据FIGO、美国国立综合癌症网络(NCCN)、IGCS和ESGO、法国等关于妊娠合并宫颈癌的指南和专家共识,结合患者的疾病分期、孕周及胎儿发育情况进行综合考虑。

4.1 无继续妊娠意愿的处理 无继续妊娠意愿的各期别

妊娠合并宫颈癌患者,均可参照非妊娠期宫颈癌处理。如需进行保留生育功能手术,建议先终止妊娠后再择期行保留生育功能手术。对于I A2~II A2期宫颈癌患者推荐选择根治性手术,可以根据孕周选择不同方案。虽然2017年由美国母胎医学会(SFM)联合国家儿童健康与人类发展研究所(NICHHD)等机构参与的研讨会定义围成活期分娩指妊娠20~25^[40]周,其中妊娠23周出生的新生儿出院时的生存率为23%~27%,妊娠24周出生的新生儿为42%~59%,妊娠25周出生的新生儿为67%~76%^[40]。妊娠≥25周的胎儿是有生机儿,需与患者及家属充分沟通是否积极抢救等相关问题;妊娠>28周者已属于早产范围,应积极救治早产儿。宫颈癌分期≥II B期患者,建议选择同期放化疗。早期妊娠可以直接放疗,放疗开始后约30d胚胎会自然流产^[41-42]。放疗后胚胎不能排出体外者,可用米索前列醇促进其排出,需预防胚胎死亡后在体内时间过长导致感染而诱发弥散性血管内凝血(DIC)^[43]。宫颈癌分期≥II B期的妊娠中期患者,可直接同期放化疗,也有专家建议先行剖宫取胎后再进行同期放化疗^[41,44],主要为了避免产科相关并发症,包括出血、子宫颈裂伤、DIC以及对患者的心理影响。

推荐意见:(1)无继续妊娠意愿的妊娠合并宫颈癌参照非妊娠期宫颈癌处理(推荐级别:2A类)。(2)I A2~II A2期推荐选择根治性手术,妊娠<26周者可选择直接行广泛性子宫颈切除术和盆腔淋巴结切除术,妊娠≥26周者剖宫取胎后立即接受广泛性子宫颈切除术和盆腔淋巴结切除术(推荐级别:2B类)。(3)不适宜手术的早期宫颈癌和≥II B期患者,推荐同期放化疗:早期妊娠患者可直接放化疗;中、晚期妊娠患者推荐剖宫取胎后再放化疗(推荐级别:2A类)。

4.2 有继续妊娠意愿者的处理 妊娠合并宫颈癌患者继续妊娠需在不影响患者预后并符合继续妊娠指征的前提下进行。妊娠晚期(≥28周)确诊的宫颈癌由于胎儿已经成熟,生存率高,评估胎儿成熟度与疾病分期情况后,可以立即剖宫产分娩后接受治疗,或新辅助化疗延长孕周待胎儿发育成熟后再处理。妊娠早、中期(<28周)确诊宫颈癌者是否继续妊娠需考虑肿瘤分期、孕周及胎儿发育情况等。

4.2.1 I A1期淋巴脉管间隙浸润(LVSI)阴性 任何孕周诊断子宫鳞状细胞癌均可以考虑延迟至产后再处理,妊娠20周前可考虑行子宫颈锥切术^[45]。子宫颈腺癌建议按I B1期处理^[8,46]。

4.2.2 I A1期LVSI阳性、I A2~I B2期 有报道显示,在妊娠早、中期行广泛性子宫颈切除术+盆腔淋巴结切除术有成功的病例,但是孕期手术风险大,操作难度高,术后可能会导致流产、感染等并发症,因此不推荐在妊娠期行广泛性子宫颈切除术^[47-49]。此期别肿瘤总体预后较好,宫旁转移发生率<1%^[50],局部进展风险较低。但淋巴结是影响

预后的重要因素,有回顾性分析发现, I A期(FIGO 2009)盆腔淋巴结转移发生率约1%, I B期(FIGO 2009)约为20%(其中 I B1期约为14%~20%, I B2期约为16%~36%), I B期(FIGO 2009)腹主动脉旁淋巴结转移发生率约为2%(其中 I B1期约为2%, I B2期约为5%)^[51-53]。因此,必须准确评估淋巴结的状态,而MRI在判断淋巴结转移方面不具优势。Morice等^[54]报道了76例 I B1~ I B3期妊娠合并宫颈癌患者接受盆腔淋巴结切除,淋巴结阴性患者术后随访继续妊娠,中位随访时间为37.5个月,平均延迟孕周16周,未发现不良的肿瘤结局。建议在妊娠22周前确诊者,可先行腹腔镜盆腔淋巴结切除术,如淋巴结阳性则立即治疗肿瘤,如淋巴结阴性则可以考虑期待治疗,每4~8周行MRI评估肿瘤进展情况。针对妊娠22周前确诊的 I B2期宫颈癌,可以有2种选择:(1)先行盆腔淋巴结切除术,随后行新辅助化疗或随访。(2)先行新辅助化疗,肿瘤降期后行盆腔淋巴结切除。对于阳性淋巴结(包括微转移),建议终止妊娠^[51];妊娠22周后确诊宫颈癌患者, I B2期推荐行新辅助化疗,其余期别可以密切随访继续妊娠。新辅助化疗注意事项详见下文第5部分。

4.2.3 I B3~IVB期 孕20周前不推荐继续妊娠,应立即治疗;对于妊娠20~28周确诊宫颈癌的患者,若有强烈继续妊娠意愿,需充分考虑患者年龄、疾病分期、妊娠周数及

胎儿发育情况等进行评估,晚期病例治疗效果差,在患者及家属充分知情同意基础上,可以考虑新辅助化疗延长孕周。对于晚期妊娠(≥ 28 周)合并宫颈癌患者,原则上进行新辅助化疗以尽量延长孕周,提高新生儿生存率^[55]。

推荐意见:(1) I A1期LVSI阴性子宫颈癌:任何孕周确诊都可以密切随访,继续妊娠至产后再处理(推荐级别:2A类)。(2) I A1期LVSI阳性、 I A2~ I B1期子宫颈癌:妊娠22周前确诊者,在技术许可的条件下,推荐先行腹腔镜盆腔淋巴结切除术 \pm 腹主动脉旁淋巴结切除术,淋巴结阴性可继续妊娠并密切随访;淋巴结阳性者立即终止妊娠,按非妊娠期宫颈癌治疗原则治疗肿瘤。妊娠22周后确诊者可以密切随访,继续妊娠(推荐级别:2B类)。(3) I B2期:妊娠22周前确诊者,可以选择盆腔淋巴结切除术后进行新辅助化疗或随访,或者可以先新辅助化疗,肿瘤降期后行盆腔淋巴结切除,对于阳性淋巴结建议终止妊娠(推荐级别:2B类)。(4) I B3~IVB期子宫颈癌:妊娠20周前确诊者应立即终止妊娠、治疗肿瘤。妊娠20周后确诊者在充分知情后可以选择新辅助化疗控制病情,继续妊娠至妊娠34周前终止妊娠并治疗肿瘤(推荐级别:2A类)。(5)所有推迟治疗患者必须严密评估,推荐每4~8周进行MRI检查(推荐级别:2A类)。妊娠合并宫颈癌有继续妊娠意愿者的处理流程见图1。

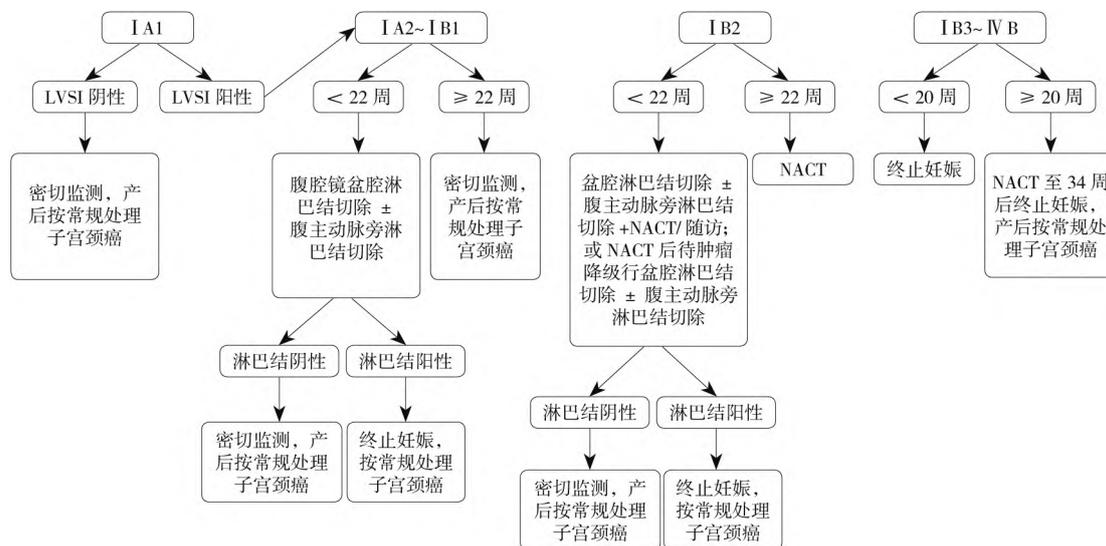


图1 妊娠合并宫颈癌有继续妊娠意愿者处理流程

5 新辅助化疗在妊娠合并宫颈癌患者中的应用

虽然新辅助化疗在非妊娠期宫颈癌的治疗中有争议,但是对于妊娠合并局部晚期和晚期宫颈癌患者而言,新辅助化疗是继续妊娠的一个重要手段。化疗对胎儿的影响与孕周相关,在妊娠15周前接受化疗可导致胎儿生长发育迟缓、小头畸形、生殖器等异常等。有研究提示,孕早期化疗引发胎儿先天性畸形风险约为20%^[36],因此不推荐

早期妊娠患者使用化疗。妊娠15周后胎儿各主要器官的形成暂趋稳定,化疗导致的胎儿结构性畸形很少见。在妊娠期使用的化疗药物其药代动力学可能会发生改变^[56],药物代谢随着孕周增加逐渐加速,血浆药物分布容积和清除率在孕晚期明显增加。研究发现,与非妊娠期相比,孕妇体内的多柔比星、多西他赛、紫杉醇的肾脏清除率分别增加约1.1倍、1.2倍、1.9倍,相应化疗剂量应该增加8.0%、

16.9%、37.8%。因此,不推荐妊娠合并肿瘤的患者减少化疗剂量^[57]。铂类是宫颈癌化疗最常用的药物,美国食品药品监督管理局(FDA)分类属于D类^[58],已有研究证实顺铂可以安全地用于治疗妊娠合并中、晚期宫颈癌患者。研究发现,妊娠合并宫颈癌患者使用顺铂单药进行新辅助化疗后,其脐带和羊水中的顺铂浓度分别为母体血液中顺铂浓度的31%~65%和13%~42%,在母乳中顺铂的浓度为母体的1%~10%。因此,不建议化疗期间进行母乳喂养^[59]。紫杉醇和多西他赛在妊娠中、晚期应用也是比较安全的^[60]。含紫杉醇周疗方案风险相对较低,周疗可降低血液学毒性反应风险,缩短药物低浓度期,推荐在妊娠合并恶性肿瘤的患者中采用^[61]。研究发现,妊娠中期使用3周疗的TP(紫杉醇+顺铂)/TC(紫杉醇+卡铂)方案未造成流产等不良妊娠结局,患者化疗耐受性良好,无进展生存期与生存期无明显改变^[62-63]。用药剂量尚无明确标准,有文献建议从非妊娠期标准剂量开始,根据血液学毒性的情况来调整。推荐的方案为顺铂70~75mg/m²+紫杉醇135~175mg/m²,每3周1次^[58,64]。考虑妊娠期补液不能过多,推荐紫杉醇联合卡铂,妊娠期化疗体表面积计算需按照妊娠期孕妇体重,包括羊水和胎儿及其附属物导致的孕妇体重增加。

为了母体和胎儿的骨髓恢复,建议最后一个化疗周期和分娩之间有3周的空窗期。因为早产儿缺乏分解化疗药的酶^[65],所以这个空窗期对于早产儿尤其重要。原则上3周疗化疗方案给药时间不应超过妊娠34周。当采用周疗方案时,给药时间不应超过妊娠37周^[19]。

推荐意见:(1)新辅助化疗建议用于妊娠周数>15周的患者(推荐级别:2A类)。(2)推荐顺铂70~75mg/m²+紫杉醇135~175mg/m²,或卡铂AUC 5+紫杉醇135~175mg/m²,每3周1次,化疗体表面积需根据妊娠期孕妇体重计算(推荐级别:2A类)。(3)末次化疗至分娩之间推荐≥3周间隔(推荐级别:2A类)。(4)3周疗方案末次给药时间推荐在妊娠34周之前;周疗方案末次给药时间推荐在妊娠37周之前(推荐级别:2A类)。

6 妊娠合并宫颈癌分娩方式及终止妊娠的时机

Sood等^[66]报道了24例妊娠合并宫颈癌成功分娩的患者,其中接受剖宫产的复发率为14%,而接受阴道试产的复发率为56%,还有其他的小样本回顾性研究得出相似结论^[67-68],虽然这些研究设计证据等级较低,但是经阴道分娩还涉及到宫颈口扩张过程及分娩过程中胎儿经过阴道对宫颈肿瘤病灶的挤压、撕裂和出血等问题,故选择经阴道分娩方式需非常谨慎。部分专家认为宫颈镜下浸润癌(IA期)经阴道分娩并不影响宫颈癌的预后,经阴道分娩是安全的,但是要避免会阴切开术,以防止癌细胞种植。经阴道分娩是否会影响新生儿也是重要的问题,Arakawa等^[69]报道了妊娠合并宫颈癌经阴道分娩后新生儿出现肺转移。因宫颈癌由母体垂直传播至胎儿的情

况十分罕见,因此,考虑是在阴道分娩时,胎儿吸入了被肿瘤污染的羊水导致肺转移的可能性大;妊娠合并浸润性宫颈癌,诊断时多数处于早期,可以选择在剖宫产的同时进行(广泛性)全子宫+盆腔淋巴结±腹主动脉旁淋巴结切除术。总之,妊娠合并浸润性宫颈癌患者,推荐剖宫产为首选分娩方式。剖宫产腹部切口应选择纵切口,方便剖宫产后进行宫颈癌根治术。剖宫产子宫切口可选择子宫下段横切口。对于肿瘤体积大、邻近子宫下段切口,也可选择子宫体部纵切口(古典式剖宫产),避免肿瘤暴露以及保留完整的子宫下段,从而不影响术后的病理诊断^[8]。

研究发现,妊娠25周时终止妊娠,新生儿病死率达到54.8%的峰值,之后孕周每增加1周,产后新生儿住院时间至少缩短8d。妊娠32周后,新生儿病死率、患病率均明显下降,而34周后单纯延长孕周对改善新生儿结局的意义不大^[70]。目前各大指南对于终止妊娠的时间尚不一致。FIGO指南推荐妊娠合并宫颈癌期待治疗终止妊娠应不超过34周^[55],IGCS和ESGO的专家共识推荐可以考虑延迟至足月(≥37周)再终止妊娠,如疾病进展或需要放射治疗,可尽早终止妊娠。鉴于我国大部分地区的技术水平能满足对孕龄34周的早产儿成功护理的条件,因此推荐采用FIGO指南标准,即延期治疗在34周前终止妊娠为宜。如采用新辅助化疗,则须考虑末次化疗与分娩间隔需≥3周,可以适当推迟终止妊娠时间。

推荐意见:(1)妊娠合并宫颈癌分娩方式推荐剖宫产(推荐级别:2A类)。(2)腹部切口推荐采用腹直肌纵切口,子宫切口推荐子宫下段横切口,对于瘤体较大、邻近子宫下段切口者可以选择子宫体部纵切口(推荐级别:2A类)。(3)推荐孕34周前终止妊娠(推荐级别:2A类)。(4)采用新辅助化疗者可适当推迟终止妊娠时间(推荐级别:2A类)。

7 妊娠合并宫颈癌治疗后的再生育建议

女性癌症幸存者的妊娠率比一般人群低40%,其中宫颈癌患者比正常女性妊娠率降低70%左右^[71]。目前没有明确证据表明子宫颈癌合并妊娠者治疗后再次妊娠与子宫颈癌复发有相关性^[72-73]。对于早期妊娠合并子宫颈癌,不保留本次妊娠胎儿又有再生育要求者,可以先进行评估,符合宫颈局部切除者,可以先终止妊娠,6周后再行宫颈锥切或宫颈切除或根治性子宫颈切除。对于已经继续妊娠、获得正常新生儿的患者,目前没有证据支持在剖宫产时保留子宫。

推荐意见:(1)不保留本次妊娠胎儿但有再生育意愿的早期妊娠合并子宫颈癌患者,符合宫颈局部切除指征者,可考虑终止妊娠后接受宫颈锥切或宫颈切除或根治性子宫颈切除,保留生育功能(推荐级别:2A类)。(2)不推荐已延长妊娠获得正常新生儿的患者继续保留子宫(推荐级别:2A类)。

8 结语

妊娠合并子宫颈癌的临床诊治需要多学科合作,结合肿瘤分期、妊娠孕周和患者妊娠意愿等众多因素综合判断,在医患充分沟通后做出选择,目前国内外都缺乏统一权威性指南和推荐。本共识旨在为妊娠合并子宫颈癌患者的规范化处理提出指导性意见,并非惟一实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

执笔者:卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院);殷霞(上海交通大学医学院附属仁济医院);周颖(中国科学技术大学附属第一医院)

主审专家:郎景和(中国医学科学院北京协和医院);魏丽惠(北京大学人民医院)

参与讨论专家(按姓氏汉语拼音顺序):陈刚(华中科技大学同济医院);陈亮(山东第一医科大学附属肿瘤医院);陈小军(复旦大学附属肿瘤医院);高庆蕾(华中科技大学同济医院);华克勤(复旦大学附属妇产科医院);纪妹(郑州大学第一附属医院);孔北华(山东大学齐鲁医院);蓝春燕(中山大学肿瘤防治中心);李虎(番禺市中心医院);李俊东(中山大学肿瘤防治中心);李宁(中国医学科学院肿瘤医院);梁志清(陆军军医大学第一附属医院);刘军秀(中山大学附属第一医院);刘淑娟(第四军医大学西京医院);刘颖琳(中山大学孙逸仙纪念医院);漆洪波(重庆市妇幼保健院);沈杨(东南大学附属中大医院);宋坤(山东大学齐鲁医院);谭剑平(中山大学孙逸仙纪念医院);汪辉(浙江大学医学院附属妇产科医院);王登凤(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);王建六(北京大学人民医院);王延洲(陆军军医大学第一附属医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);王育(同济大学附属第一妇婴保健院);温灏(复旦大学附属肿瘤医院);文斌(广东省妇幼保健院);吴小华(复旦大学附属肿瘤医院);谢玲玲(中山大学孙逸仙纪念医院);薛凤霞(天津医科大学总医院);杨慧霞(北京大学第一医院);杨建华(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);杨立(郑州大学附属第三医院);姚书忠(中山大学附属第一医院);张潍(空军军医大学西京医院);赵冰冰(广西医科大学附属肿瘤医院);赵喜娃(河北医科大学第四医院);周圣涛(四川大学华西第二医院);朱洪磊(南方医科大学珠江医院);朱滔(浙江省肿瘤医院);邹冬玲(重庆市肿瘤医院/重庆大学附属肿瘤医院)

参考文献

[1] Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997 [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184(7): 1504-12, discussion 1512-1503.

[2] Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer

registry[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189(4): 1128-1135.

- [3] Demeter A, Sziller I, Csapó Z, et al. Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2002, 23(3): 207-210.
- [4] Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4): 683-689.
- [5] Fukushima K, Ogawa S, Tsukimori K, et al. Can we diagnose invasive cervical cancer during pregnancy as precise as in nonpregnant women? maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with cervical cancers[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(8): 1439-1445.
- [6] Maggen C, Wolters VERA, Cardonick E, et al. Pregnancy and Cancer: the INCIP Project[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(2): 17.
- [7] Duggan B, Munderspach LI, Roman LD, et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy [J]. *Obstet Gynecol*, 1993, 82(4 Pt 1): 598-602.
- [8] Hunter MI, Tewari K, Monk BJ. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: current treatment of invasive disease [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(1): 10-18.
- [9] 李明珠, 赵昀, 郭瑞霞, 等. 妊娠期间宫颈癌 52 例临床分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(1): 3-5.
- [10] Stillson T, Knight AL, Elswick RK Jr. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy [J]. *J Fam Pract*, 1997, 45(2): 159-163.
- [11] 李明宝, 杨洲, 陈忠绍, 等. 妊娠期间宫颈癌 20 例临床分析[J]. *中国医药指南*, 2022, (1): 1-4.
- [12] Sato M, Nakamura Y, Sogawa T, et al. Immunolocalization of glucose transporter 1 and 3 in the placenta: application to cytodiagnosis of Papanicolaou smear [J]. *Diagn Cytopathol*, 2002, 26(6): 373-379.
- [13] Pisharodi LR, Jovanoska S. Spectrum of cytologic changes in pregnancy. A review of 100 abnormal cervicovaginal smears, with emphasis on diagnostic pitfalls [J]. *Acta Cytol*, 1995, 39(5): 905-908.
- [14] Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears [J]. *Diagn Cytopathol*, 1997, 17(2): 99-107.
- [15] Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(1): 3-9.
- [16] Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women[J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(12): 1616-1623.
- [17] Jr WT, 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.
- [18] Jr WT, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the

- use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103(2):304-309.
- [19] Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10):1601-1612.
- [20] Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, et al. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience [J]. *Obstet Gynecol*, 1993, 81(6):915-918.
- [21] 魏宝丽, 王海平. 北京市密云区妇幼保健院对6649例孕妇妊娠期宫颈筛查及处理的临床分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(5):441-442.
- [22] Practice Bulletin No ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology [J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(6):1419-1444.
- [23] Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2 [J]. *Cytopathology*, 2009, 20(1):5-16.
- [24] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(4):829-846.
- [25] Obermair A, Asher R, Pareja R, et al. Incidence of adverse events in minimally invasive vs open radical hysterectomy in early cervical cancer: results of a randomized controlled trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(3):249.
- [26] Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(3):472-477.
- [27] Hori Y. Diagnostic laparoscopy guidelines [J]. *Surg Endosc*, 2008, 22(5):1353-1383.
- [28] Morice P, Narducci F, Mathevet P, et al. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(9):1638-1641.
- [29] Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(2):126-140.
- [30] Damilakis J, Perisinakis K, Grammatikakis J, et al. Accidental embryo irradiation during barium enema examinations. An estimation of absorbed dose [J]. *Invest Radiol*, 1996, 31(4):242-245.
- [31] Fattibene P, Mazzei F, Nuccetelli C, et al. Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, effects and regulatory aspects [J]. *Acta Paediatr*, 1999, 88(7):693-702.
- [32] Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes [J]. *JAMA*, 2016, 316(9):952-961.
- [33] Zhu Y, Shen B, Pei X, et al. CT, MRI, and PET imaging features in cervical cancer staging and lymph node metastasis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9):10536-10544.
- [34] Zanolini-Fregonara P, Ishiguro T, Yoshihara K, et al. ¹⁸F-FDG Fetal Dosimetry Calculated with PET/MRI [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(10):1592-1597.
- [35] Ishiguro T, Nishikawa N, Ishii S, et al. PET/MR imaging for the evaluation of cervical cancer during pregnancy [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1):288.
- [36] Jr AH, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors [J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(2):101-109.
- [37] Woitek R, Prayer D, Hojreh A, et al. Radiological staging in pregnant patients with cancer [J]. *ESMO Open*, 2016, 1(1):e000017.
- [38] Gomes M, Matias A, Macedo F. Risks to the fetus from diagnostic imaging during pregnancy: review and proposal of a clinical protocol [J]. *Pediatr Radiol*, 2015, 45(13):1916-1929.
- [39] Woussen S, Lopez-Rendon X, Vanbeckevoort D, et al. Clinical indications and radiation doses to the conceptus associated with CT imaging in pregnancy: a retrospective study [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(4):979-985.
- [40] ACOG, SMFM. Obstetric Care consensus No. 6: Periviable Birth [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(4):e187-e199.
- [41] Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, et al. Radiotherapeutic management of cervical carcinoma that complicates pregnancy [J]. *Cancer*, 1997, 80(6):1073-1078.
- [42] Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(5):328-333.
- [43] Ostrom K, Ben-Arie A, Edwards C, et al. Uterine evacuation with misoprostol during radiotherapy for cervical cancer in pregnancy [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13(3):340-343.
- [44] Amant F, Brepoels L, Halaska MJ, et al. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: an overview [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2010, 24(1):61-79.
- [45] Goldberg GL, Altaras MM, Block B. Cone cerclage in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 1991, 77(2):315-317.
- [46] Shipman SD, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. *Curr Opin Oncol*, 2001, 13(5):394-398.
- [47] Abu-Rustum NR, Tal MN, DeLair D, et al. Radical abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer at 15-week gestation [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(1):151-152.
- [48] van de Nieuwenhof HP, van Ham MAPC, Lotgering FK, et al. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(6):1381-1385.
- [49] Gurney EP, Blank SV. Postpartum radical trachelectomy for IB1 squamous cell carcinoma of the cervix diagnosed in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(4):e8-e10.
- [50] Beharee N, Shi Z, Wu D, et al. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(12):5425-5430.
- [51] Bisseling KC, Bekkers RL, Rome RM, et al. Treatment of

- microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(3): 424-430.
- [52] Olthof EP, van der Aa MA, Adam JA, et al. The role of lymph nodes in cervical cancer: incidence and identification of lymph node metastases—a literature review [J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(9): 1600-1610.
- [53] Gien LT, Covens A. Lymph node assessment in cervical cancer: prognostic and therapeutic implications [J]. *J Surg Oncol*, 2009, 99(4): 242-247.
- [54] Morice P, Uzan C, Gouy S, et al. Gynaecological cancers in pregnancy [J]. *Lancet*, 2012, 379(9815): 558-569.
- [55] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155(Suppl 1): 28-44.
- [56] Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N, et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89(10): 1338-1345.
- [57] van Hasselt JGC, van Calsteren K, Heyns L, et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 2059-2065.
- [58] Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(2 Pt 1): 337-343.
- [59] Lanowska M, Köhler C, Oppelt P, et al. Addressing concerns about cisplatin application during pregnancy [J]. *J Perinat Med*, 2011, 39(3): 279-285.
- [60] Basta P, Bak A, Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant women [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(5): 354-360.
- [61] Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(16): 1663-1671.
- [62] Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1824-1834.
- [63] Zagouri F, Korakiti AM, Zakopoulou R, et al. Taxanes during pregnancy in cervical cancer: A systematic review and pooled analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 79: 101885.
- [64] Han SN, Loibl S, Van Calster B, et al. Reply to D. Crivellari et al [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(3): 255-256.
- [65] Sadler NC, Nandhikonda P, Webb-Robertson BJ, et al. Hepatic Cytochrome P450 Activity, Abundance, and Expression Throughout Human Development [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(7): 984-991.
- [66] Sood AK, Sorosky JI, 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.
- [67] BARBER HR, BRUNSWIC A. Gynecologic cancer complicating pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1963, 85: 156-164.
- [68] Mikuta JJ. Invasive carcinoma of the cervix in pregnancy [J]. *South Med J*, 1967, 60(8): 843-847.
- [69] Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, et al. Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(1): 42-50.
- [70] Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(1): 103.
- [71] Peccatori FA, Jr HAA, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24: vi160-170.
- [72] 谢鹏, 郭秋芬, 张师前. 复发性子宫颈癌的综合治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(5): 499-503.
- [73] 常琳琳, 白信花, 袁勇. 宫颈注射纳米碳示踪子宫恶性肿瘤前哨淋巴结活检学习曲线研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(11): 1137-1141.

(2023-02-03 收稿)