

宫颈癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002822

宫颈癌前病变子宫切除术后再发阴道残端癌临床分析

王海霞,何密斯,何昊,马丽芳,黄一琴,黄月,邹冬玲

(重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心,重庆 400030)

【摘要】目的:探讨宫颈癌前病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)子宫切除术后再发阴道残端癌患者的合理诊治方案。**方法:**回顾性分析 2011 年 1 月至 2019 年 12 月于重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心收治的 24 例宫颈癌前病变行全子宫切除术后再发阴道残端癌患者的临床资料。患者确诊为阴道残端癌时平均年龄为(55.83 ± 7.64)岁;全子宫切除术后至发生阴道残端癌的平均间隔时间为(54.83 ± 36.23)个月;83.33%(20/24)的患者高危 HPV 阳性。2 例患者采用单纯手术治疗,7 例患者采用手术联合放疗 ± 化疗,11 例患者采用放化疗,4 例患者放弃治疗。**结果:**20 例患者治疗后进入随访,1 例患者失访,平均随访时间为(44.95 ± 32.98)个月,19 例患者中 2 例死亡,总生存率为 89.47%。**结论:**CIN 子宫切除术后阴道残端癌重在预防,治疗需个体化。

【关键词】宫颈癌前病变;阴道残端癌;HPV 感染

【中图分类号】R711.73

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-02-28

Clinical analysis of vaginal stump cancer after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia

Wang Haixia, He Misi, He Hao, Ma Lifang, Huang Yiqin, Huang Yue, Zou Dongling

(Gynecological Cancer Center, Chongqing University Cancer Hospital)

【Abstract】Objective: To explore a reasonable treatment for patients with vaginal stump cancer after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods:** A retrospective analysis was made on the clinical data of 24 patients who were diagnosed with vaginal stump cancer after hysterectomy for CIN from January 2011 to December 2019 in Chongqing University Cancer Hospital. The mean age was (55.83 ± 7.64) years. The duration from the first operation to vaginal stump cancer was (54.83 ± 36.23) months. And 83.33%(20/24) of the patients were high-risk HPV positive. Among them, 2 patients were treated with surgery alone, 7 patients with surgery combined radiation ± chemotherapy, 11 patients with radiation and chemotherapy, and 4 patients gave up treatment. **Results:** Twenty patients were followed up after treatment. One patient was lost. The mean follow-up time was (44.95 ± 32.98) months, 2 of 19 patients died, and the overall survival rate was 89.47%. **Conclusion:** Prevention is more important for patients with vaginal stump cancer after CIN, and treatment should follow the principle of individualization.

【Key words】 cervical intraepithelial neoplasia; vaginal stump cancer; HPV infection

高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)持续感染与子宫颈癌及宫颈癌前病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的因果关系毋庸置疑,但对于与子宫颈癌及 CIN 有相同病因的阴道癌因

发病率低,未引起足够重视,尤其在 CIN 手术后发生阴道癌的诊治,文献鲜有报道。本研究通过回顾性分析重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心 2011 年 1 月至 2019 年 12 月收治的 24 例宫颈癌前病变子宫切除术后发现阴道残端癌的临床资料,探讨此类病变的合理诊疗方案。

作者介绍:王海霞,Email:wanghx1985@126.com,

研究方向:妇科恶性肿瘤。

通信作者:邹冬玲,Email:13570049@qq.com。

基金项目:中国抗癌协会-肿瘤研究青年科学基金资助项目(编号:CAYC18A45);重庆市科研机构绩效激励引导专项资助项目(编号:cstc2020jxj130019)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1727.050.html>
(2021-05-16)

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2011 年 1 月至 2019 年 12 月于重庆大学附属肿瘤

医院妇科肿瘤中心收治的 24 例 CIN 全子宫切除术后再次发生阴道残端癌患者 (其中 22 例宫颈活检示 CIN 行宫颈锥切术后因病检提示 CIN II/III 行全子宫切除, 1 例因子宫肌瘤行全子宫切除术后诊断 CIN II/III, 1 例因子宫腺肌病行全子宫切除术后诊断为 CIN III)。患者确诊为阴道残端癌时平均年龄为 (55.83 ± 7.64) 岁; 全子宫切除术后至发生阴道残端癌的平均间隔时间为 (54.83 ± 36.23) 个月; 所有患者病理组织类型均为鳞癌。8.33%(2/24) 的患者采用手术治疗, 25.93%(7/24) 的患者初始治疗采用手术联合放疗 ± 化疗, 45.83%(11/24) 的患者采用放疗 + 化疗, 16.67%(4/24) 的患者放弃治疗 (表 1)。

1.2 统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件进行数据统计分析, 计数资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。Kaplan-Meier 法分析患者的疾病无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 及总生存期 (overall survival, OS)。

2 结 果

2.1 HPV 感染情况

83.33%(20/24) 的患者高危型 HPV 阳性, 以 HPV16/18 型为主, 占 80%(16/20), 其他型别 (包括 52 型、58 型、31 型、82

型) 占 20%(4/20); 单一感染占 90%(18/20), 混合感染占 10%(2/20)。16.67%(4/24) 的患者高危型 HPV 阴性。

2.2 手术治疗情况

9 例 (37.5%) 患者初始治疗进行了手术治疗 (单纯手术治疗 2 例, 手术联合放化疗 7 例)。7 例 (例 3、例 8、例 9、例 12、例 14、例 22 和例 24) 行腹腔镜手术, 2 例 (例 1 和例 20) 行开腹手术, 手术方案均为阴道残端切除 + 广泛阴道旁切除 + 盆腔淋巴结清扫术, 例 3 行腹主动脉旁淋巴结清扫术; 例 24 因病灶侵犯膀胱及乙状结肠术中行部分膀胱切除 + 左侧输尿管膀胱再植 + 乙状结肠切除 + 双侧输尿管支架置入术。1 例 (例 22) 发生手术并发症, 为术中损伤膀胱行膀胱修补术。

2.3 随访与预后

20 例患者以首次治疗后为随访起始点。至 2020 年 12 月, 1 例患者失访 (治疗结束后未再返院), 随访率为 95%。19 例患者平均随访时间为 (44.95 ± 32.98) 个月, 主要随访复发情况及生存情况 (表 2)。

2.3.1 复发情况 单纯手术组 1 例患者 (病例 8) 在初次治疗后 54 个月复发, 再复发后行单纯放疗治疗 (患者拒绝化疗); 手术联合放化疗组 1 例患者 (病例 24) 未控, 该患者在外院行新辅助化疗 2 疗程后手术, 术后再次行化疗 1 疗程后病情未控, 转至本院行放化疗治疗。放化疗组无患者复发。3 组患者 PFS 情况详见图 1。

表 1 24 例患者临床资料

病例	年龄/岁	子宫切除时间	阴道残端癌诊断时间	病理类型	HPV	治疗方式
1	48	2015-09	2018-09	鳞癌	16型	手术 + 放疗 + 化疗
2	52	2014-11	2017-11	鳞癌	16型	放疗 + 化疗
3	45	2010-06	2018-06	鳞癌	-	手术 + 放疗 + 化疗
4	52	2007-07	2014-09	鳞癌	82型	手术 + 放疗 + 化疗
5	61	2006-05	2018-05	鳞癌	16型	放疗 + 化疗
6	60	2015-09	2018-05	鳞癌	58型	放疗 + 化疗
7	54	2013-01	2018-06	鳞癌	16型及 58 型	放疗 + 化疗
8	63	2010-09	2011-09	鳞癌	16 型	手术
9	52	2011-01	2019-01	鳞癌	18 型	手术 + 放疗 + 化疗
10	53	2015-07	2019-08	鳞癌	16 型及 52 型	放疗 + 化疗
11	62	2016-12	2019-12	鳞癌	31 型	/
12	60	2011-01	2012-07	鳞癌	18 型	手术
13	68	2010-09	2013-10	鳞癌	16 型	放疗
14	45	2011-01	2015-04	鳞癌	16 型	放疗 + 化疗
15	60	2013-04	2013-11	鳞癌	-	放疗 + 化疗
16	51	2014-01	2014-07	鳞癌	-	放疗 + 化疗
17	74	2014-06	2014-09	鳞癌	16 型	放疗 + 化疗
18	62	2011-03	2016-06	鳞癌	16 型	/
19	53	2011-06	2016-06	鳞癌	16 型	/
20	50	2013-07	2018-07	鳞癌	-	手术 + 放疗 + 化疗
21	57	2011-05	2018-05	鳞癌	52 型	放疗 + 化疗
22	64	2017-01	2019-11	鳞癌	16 型	手术 + 放疗
23	50	2010-06	2019-06	鳞癌	16 型	/
24	44	2009-06	2019-10	鳞癌	16 型	手术 + 放疗 + 化疗

表 2 19 例患者随访情况

治疗方式	随访例数	生存时间/月	复发		死亡	
			例数	时间/月	例数	时间/月
手术	2	104.50 ± 4.95	1	55	1	108
放化疗	11	48.00 ± 28.55	0	/	0	/
手术 + 放化疗	6	19.50 ± 8.07	1	1	1	9

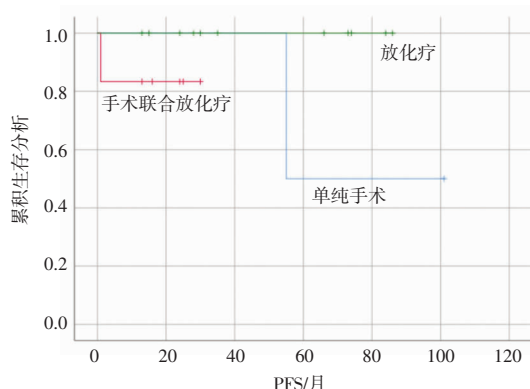


图 1 Kaplan-Meier 法分析 3 组患者 PFS 情况

2.3.2 生存情况 19 例患者中 2 例死亡,总生存率为 89.47%。2 例死亡患者为前所述复发病例和未控病例,其中病例 8 在复发放疗结束后 51 个月因肺等远处转移治疗无效去世,病例 24 因放化疗前有多程化疗史,致放化疗过程中发生重度骨髓抑制(红系、粒系及血小板三系均降低)致治疗中断后病情进展而死亡。OS 情况见图 2。

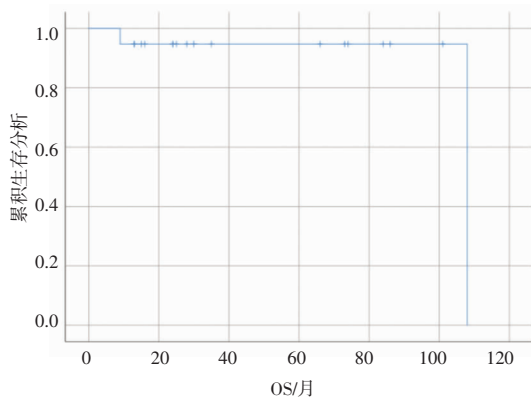


图 2 Kaplan-Meier 法分析患者 OS 情况

3 讨论

原发性阴道癌发病率较低,仅占女性生殖道恶性肿瘤的 1%~2%^[1-3];鳞癌是最常见的组织学类型,约占所有阴道癌的 90%^[3]。子宫切除后发生于阴道残端的恶性肿瘤(阴道残端癌)临床更为罕见,因而往往未能引起妇科医生的重视而延误诊治。尽管

CIN 子宫切除术后发生阴道残端癌不能除外初始治疗中病理漏诊情况,但也不能排除阴道癌为新发病变。那么,当阴道癌与 CIN 同时发生时,二者是否具有共同的致病因素?抑或是 2 种病变分别发生?

高危型 HPV 持续感染被认为是宫颈癌及阴道癌的致病因素^[4]。Thomas LK 等^[5]的 Meta 分析结果显示:因宫颈高级别癌前病变行子宫切除术后发生的阴道病变多为高级别病变或浸润性病变,部分阴道病变组织中的 HPV 结合位点和之前宫颈病变细胞的 HPV 结合位点一致;表明高危型 HPV 持续感染是宫颈病变与阴道病变的共同致病因素之一。本研究中,再发阴道残端癌患者高危型 HPV 检出率为 83.33%,与文献^[6-7]报道的阴道癌前病变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN)或阴道癌的检出率一致;且感染型别以 16 型及 18 型为主。不同于子宫颈的生理结构,阴道并无易受 HPV 感染的鳞柱上皮移行区,故因 HPV 感染引起 VaIN 及阴道癌的概率明显低于 CIN 及子宫颈癌^[8]。但子宫切除术后,阴道残端在损伤愈合的过程中发生鳞状上皮化生,易受致癌因素刺激,特别是 HPV 感染导致肿瘤发生^[9]。Cao D 等^[10]回顾性分析了 8 581 例因良性疾病行子宫切除术患者术后 VaIN 的情况,结果显示,子宫切除术后 81 例患者发现 VaIN(发生率为 0.9%),有和没有 CIN 病史的患者中 VaIN 的发生率显著不同(7.3%,61/834, vs. 0.3%,20/7747; $P < 0.05$)。Schockaert S 等^[11]回顾性研究显示,94 例因 CIN2/3 及宫颈癌 Ia1 行全子宫切除者(术前均无 VaIN 病变)术后行细胞学随访,7 例(7.4%)出现 VaIN 2+,其中 2 例为阴道浸润癌。而 Bertoli HK 等^[12]研究认为既往有与 HPV 相关的高度病变病史的 HPV 阳性女性清除 HPV 感染的能力可能降低,从而增加 VaIN 的患病风险。这些提示因宫颈病变行子宫切除术的患者术后随访应注意 VaIN 或阴道残端癌的可能,尤其是存在高危型 HPV 感染的患者。

因阴道残端癌临床罕见、治疗复杂,缺乏大样本前瞻性临床研究数据,目前尚无统一的临床共识,治疗需遵循个体化原则,结合患者年龄、身体状况、

肿瘤部位及范围等,参照阴道癌诊疗规范进行个体化治疗^[13]。因为阴道肿瘤临近膀胱、尿道和直肠,加之全子宫切除术后盆腔解剖结构改变,如输尿管解剖改变、阴道残端与膀胱和直肠粘连,导致手术作用有限^[2,14]。本研究中,9 例(37.5%)患者初始治疗进行了手术治疗,其中 1 例发生术中膀胱损伤。对于手术治疗,术前应完善增强 CT 或 MRI 等影像学检查,结合妇科肿瘤医生专科检查情况,充分评估病灶与周围组织关系及肿瘤累及范围^[15-16],以保证安全、足够的手术范围,避免肿瘤残留。为降低术中损伤风险,术前可考虑安置输尿管支架;术中可利用顶阴球将阴道顶端顶起,增加盆底张力,便于清晰暴露盆底解剖结构,分离膀胱和直肠阴道间隙^[17]。放射治疗适用于所有期别的阴道癌患者,是大多数患者首选的治疗方法^[2],但因子宫切除术后盆腔空虚,增加放射性肠炎及放射性膀胱炎风险。放疗过程中,需密切监测患者放疗副反应以及及时发现和处理。本研究中,18 例(75%)患者初始治疗进行了放疗(11 例直接放疗,7 例手术联合放疗)。三维放疗现已应用于妇科恶性肿瘤的治疗。有研究显示,与传统二维放疗比较,基于 CT 的三维放疗可在保证靶区剂量的同时,根据肿瘤及脏器的解剖和形态调整剂量分布,减少周围重要脏器的损伤^[18-20]。总之,无论采取再次手术,还是放射治疗,均需充分考虑阴道残端与膀胱和直肠粘连可能造成的风险。

综上所述,因宫颈癌前病变行全子宫切除术的患者,术前应充分评估阴道是否存在 VaIN 病变,避免术后因阴道残端 VaIN 病变的持续和进展导致治疗困难;术后行常规阴道残端细胞学及 HPV 检查,以早期发现和治疗阴道残端病变。一旦诊断阴道残端癌,综合患者情况及肿瘤情况,进行个体化治疗。

参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 阴道恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(11): 1227-1229.
- [2] 凌小婷, 彭永排, 林仲秋. 《FIGO 2018 癌症报告》——阴道癌诊治指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(2): 202-205.
- [3] Adams TS, Cuello MA. Cancer of the vagina[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143 S 2: 14-21.
- [4] 杜 辉, 吴瑞芳. HPV 感染与阴道癌及癌前病变[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(2): 83-84.
- [5] Thomas LK, Bermejo JL, Vinokurova S, et al. Chromosomal gains and losses in human papillomavirus-associated neoplasia of the lower genital tract: a systematic review and Meta-analysis[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(1): 85-98.
- [6] Bertoli HK, Rasmussen CL, Sand FL, et al. Human papillomavirus and p16 in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vagina[J]. Int J Cancer, 2019, 145(1): 78-86.
- [7] Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors[J]. Gynecol Oncol, 2002, 84(2): 263-270.
- [8] 刘 琦, 施 雅, 张 秦, 等. 子宫颈癌或癌前病变后再发阴道癌或癌前病变的临床分析[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(6): 623-626.
- [9] Liao JB, Jean S, Wilkinson-Ryan I, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) after radiation therapy for gynecologic malignancies: a clinically recalcitrant entity[J]. Gynecol Oncol, 2011, 120(1): 108-112.
- [10] Cao D, Wu D, Xu Y. Vaginal intraepithelial neoplasia in patients after total hysterectomy[J]. Curr Probl Cancer, 2020, 2020: 100687.
- [11] Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, et al. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(2): 113.e1-113.e 5.
- [12] Bertoli HK, Thomsen LT, Iftner T, et al. Risk of vulvar, vaginal and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: a population-based prospective cohort study[J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(2): 456-462.
- [13] 卢 倩, 张 新. 原发性阴道癌的远期疗效及预后影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(3): 227-231.
- [14] Yang J, Delara R, Magrina J, et al. Management and outcomes of primary vaginal cancer[J]. Gynecol Oncol, 2020, 159(2): 456-463.
- [15] 赵绘萍, 蒋高民. 阴道病变的 MRI 诊断价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(8): 602-604.
- [16] Westerveld H, Nesvacil N, Fokdal L, et al. Definitive radiotherapy with image-guided adaptive brachytherapy for primary vaginal cancer[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): e157-e167.
- [17] 黄佳明, 姚书忠. 腹腔镜下广泛性阴道旁组织切除术治疗全子宫切除术后阴道残端癌 3 例报告[J]. 中国微创外科杂志, 2012, 12(9): 835-836, 840.
- [18] Kim H, Kim H, Houser C, et al. Is there any advantage to three-dimensional planning for vaginal cuff brachytherapy?[J]. Brachytherapy, 2012, 11(5): 398-401.
- [19] Kim YJ, Kang HC, Kim YS. Impact of intracavitary brachytherapy technique (2D versus 3D) on outcomes of cervical cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. Strahlenther Onkol, 2020, 196(11): 973-982.
- [20] Sadiq S, Shahid A, Masood M, et al. Acute side effects with high dose rate computed tomography-guided three-dimensional brachytherapy in carcinoma cervix[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020, 30(6): 638-642.

(责任编辑:唐秋姗)