

文章编号: 1003-6946(2024)08-0618-07

《NCCN 阴道癌临床实践指南》(2025 第 1 版) 解读

金泓宇 彭鸿灵 孙春堂 郑莹

(四川大学华西第二医院妇产科 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室 四川 成都 610041)

中图分类号: R737.34

文献标志码: B

原发性阴道癌(primary vaginal cancer)是一种原发于下生殖道的恶性肿瘤,其发病率较其他妇科恶性肿瘤低,约占成年女性妇科恶性肿瘤的1%~2%、女性儿童妇科恶性肿瘤的4.5%,所有阴道恶性肿瘤的10%^[1-2],其余则多继发于邻近器官的恶性肿瘤,如子宫颈、外阴、直肠等^[3-4],严重影响女性生殖健康、生活质量乃至生命安全。因其发病率低,目前有关原发性阴道癌诊治经验相对有限,很大程度上限制了该疾病诊疗的规范化。因此,制定基于高质量证据的临床指南是保证原发性阴道癌规范诊治的重要举措。2024年3月,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)首次发布了《NCCN 阴道癌临床实践指南》(2025 第1版),以下简称“NCCN 指南”^[5],该指南详述了阴道癌的临床评估要点、总体治疗方案、手术原则、放疗原则、系统治疗原则、随访方案等,以为临床诊治提供指导性和参考性建议。本文对该指南要点进行解读。

1 评估要点

NCCN 指南推荐应从病史、高危因素、临床表现、体征、辅助检查等多方面对阴道癌进行综合评估。病史采集应全面,现病史主要包括下腹痛、腰骶部疼痛、排尿痛、血尿、肛门坠胀、排便困难、排便疼痛等妇科及肛门直肠症状,其他病史主要包括性生活史、子宫切除手术史、吸烟史等。原发性阴道癌较少见,多为其他部位恶性肿瘤转移至阴道,若阴道癌灶范围累及了子宫颈或外阴,则应按照 NCCN 相应部位肿瘤诊治指南处理。推荐进行盆腔检查(双合诊、三合诊)、子宫颈及外阴检查以排除肛门直肠癌、子宫颈癌、子宫内膜癌或外阴癌等继发的阴道转移癌。推荐进行血常规、生化(包括电解质)检查、子宫颈阴道细胞学、影像学检查等常规辅助检查,必要时全身麻醉下膀胱镜、直肠镜活检辅助诊断。可进行人乳头瘤病毒(HPV)及人免疫缺陷病毒(HIV)检测。欧洲放射治疗和肿瘤学会/欧洲妇科肿瘤学会/欧洲儿科肿瘤学会(ESTRO/ESGO/SIOPe)的指南推荐评估已知高危因素,包括多个性伴侣、初次性生活较早及吸烟。

1.1 影像学评估

1.1.1 影像学初次评估原则 对于原发病灶,NCCN 指南推荐首选盆腔磁共振成像(MRI)检查以评估阴道局部病灶;对于转移病灶,NCCN 指南推荐首选全身正电子发射型计算机断层显像(PET-CT),条件不具备时也可采用胸部/腹部/盆腔电子计算机断层扫描(CT)。此外,PET-CT 在 ESTRO/ESGO/SIOPe 的指南中也被推荐用于淋巴结转移或局部晚期患者放疗前或根治性盆腔廓清术前的评估^[6-7]。

1.1.2 影像学随访原则 ①放疗后3~4个月首选 PET-CT 随访。②若无条件行 PET-CT,为了评估病灶可行 MRI。③临床随访中如有必要可再次行影像学检查。

1.2 病理学评估

1.2.1 组织学类型 原发性阴道癌的组织学分类需依据2020年世界卫生组织(WHO)女性生殖器肿瘤分类,其中最常见的是鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)^[8]。目前初步认为,阴道鳞状上皮内瘤变(squamous intraepithelial lesion, SIL)和阴道 SCC 的主要高危因素是 HPV 感染(其中 HPV16 感染最常见)。HPV 非相关性阴道 SCC 较为罕见,常见于绝经后女性,其组织学类型主要为角化型,免疫组化(IHC)多表现为 p16 阴性、p53 阳性。HPV 相关性阴道 SCC 多发生在阴道上2/3,HPV 非相关性阴道 SCC 则多见于阴道下1/3^[9]。SIL 为阴道癌癌前病变,分为低级别 SIL(LSIL)及高级别 SIL(HSIL)。但临床更常用的是阴道壁上皮内病变(vaginal intraepithelial lesion, VaIN),分为1、2或3级。从 HSIL 或 VaIN 进展为侵袭性 SCC 的风险约为5%。其他组织学类型的阴道癌非常罕见,包括 HPV 相关性阴道腺癌、阴道子宫内膜样癌、阴道透明细胞癌、阴道黏液性癌(胃型和肠型)、阴道中肾管腺癌、阴道癌肉瘤、阴道混合性肿瘤、阴道斯基恩腺腺癌(adenocarcinoma of skene gland origin)、阴道腺鳞癌、阴道腺样基底癌、阴道神经内分泌癌、阴道腺肉瘤和阴道生殖细胞肿瘤。其中,透明细胞癌好发于阴道上2/3,中肾腺癌通常位于阴道侧壁,肠型黏液性

基金项目:国家重点研发计划项目(编号:2022YFC2704103);四川省科技厅重点研发项目(编号:23ZDYF1628)

通讯作者:郑莹 E-mail: zhy_chd@126.com

腺癌通常发生在阴道下后 1/3^[10]。阴道癌也可发生于儿童 其组织学类别主要包括胚胎横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma ,RMS) 和卵黄囊瘤(yolk sac tumor ,YST) ^[2]。

1.2.2 病理学评估原则 NCCN 指南建议病理评估的重点应包括: ①手术方式: 应记录获取组织的手术方式,如活检术、局部病灶切除术、部分阴道切除术、根治性阴道切除术、子宫颈切除术等。②肿瘤部位: 阴道上、中、下 1/3。③肿瘤大小: 包括最大径线在内的 3 条径线。④组织学类型: 应区分 HPV 相关性 SCC、HPV 非相关性 SCC、HPV 相关性腺癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌、黏液性癌(胃型和肠型)、中肾管腺癌、癌肉瘤、阴道混合性肿瘤、斯基恩腺腺癌、腺鳞癌、腺样基底癌、腺肉瘤、神经内分泌癌和生殖细胞肿瘤。⑤HPV 相关性: LSIL 与低危型和高危型 HPV 感染均有关 而 HSIL 仅与高危型 HPV 感染有关。⑥组织学级别: 高分化、中分化、低分化。⑦是否存在淋巴管间隙侵犯(lymphovascular space invasion ,LVSI)。⑧是否存在癌前病变(VaIN/SIL)。⑨手术切缘: 阳性、阴性或切缘不足。⑩确定原发部位: 必须排除既往子宫颈癌或外阴癌病史(5 年内)。⑪辅助检测: 建议通过 p16 IHC 或 RNA 原位杂交或 DNA 测序等检测以确定 HPV 感染状态。可考虑进行二代测序及分子检测,如程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1 ,PD-L1)、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden ,TMB) ^[11]、p53 IHC、*RET* 基因融合、高微卫星不稳定性(microsatellite instability-high ,MSI-H) ^[12]、*NTRK* 基因融合、HER2 IHC 或荧光原位杂交。ESTRO/ESGO/SIOPe 指南推荐仔细评估前驱病变,原发性阴道内膜样癌及透明细胞癌可继发于子宫内膜异位症,阴道肠型腺癌则可继发于阴道管状和管绒毛状腺瘤。可借助 IHC 诊断罕见类型的阴道恶性肿瘤。其中,肠型腺癌中 CK20 及 CDX2 等肠道标志物多呈阳性;中肾管癌中 GATA3、CD10 和 TTF1 多呈阳性;透明细胞癌中 Napsin A 多呈阳性;斯基恩腺腺癌中,前列腺标志物多呈阳性,如前列腺特异性抗原、前列腺酸性磷酸酶和 NKX3.1 等;胚胎 RMS 中,结蛋白、肌生成素和 myoD1 多呈阳性;黑色素瘤中,黑素细胞标志物 S100、HMB45、melan A 和 SOX10 多呈阳性。

2 原发性阴道癌的分期

NCCN 指南对原发性阴道癌的分期采用美国癌症联合委员会(AJCC) 分期(第 8 版)及国际妇产科联盟(FIGO) 2009 年分期,见表 1、表 2、表 3。

表 1 原发性阴道癌 T 分期

T 分期	FIGO 分期	定义
Tx	-	原发肿瘤无法评估
T0	-	没有原发肿瘤证据
T1	I 期	肿瘤局限于阴道
T1a	I 期	肿瘤局限于阴道(肿瘤直径 ≤ 2 cm)
T1b	I 期	肿瘤局限于阴道(肿瘤直径 > 2 cm)
T2	II 期	肿瘤有阴道旁浸润,但未达到盆侧壁
T2a	II 期	肿瘤有阴道旁浸润,但未达到盆侧壁(肿瘤直径 ≤ 2 cm)
T2b	II 期	肿瘤有阴道旁浸润,但未达到盆侧壁(肿瘤直径 > 2 cm)
T3	III 期	肿瘤扩展到盆侧壁 ^① 和(或)引起肾盂积水或肾无功能
T4	IV A 期	肿瘤侵犯膀胱或直肠黏膜和(或)扩展超过真骨盆的范围(黏膜泡状水肿不定义为 T4 期)

注: ①为直肠指检时,肿瘤与骨盆壁之间无正常间隙(骨盆壁定义为骨盆的肌肉、筋膜、神经血管或骨骼)

表 2 原发性阴道癌 N 分期

N 分期	FIGO 分期	定义
Nx	-	区域淋巴结无法评估
N0	-	没有区域淋巴结转移
N0(i+)	-	区域淋巴结有直径 ≤ 0.2 mm 的孤立肿瘤细胞
N1	III 期	盆腔或腹股沟淋巴结转移

表 3 原发性阴道癌 M 分期

M 分期	FIGO 分期	定义
M0	-	没有远处转移
M1	IV B 期	远处转移

3 原发性阴道癌的治疗

3.1 不同分期的治疗原则

3.1.1 I 期患者的治疗 I 期患者首选放射治疗,其中对于病灶直径 < 2 cm、浸润深度 ≤ 5 mm 的肿瘤,可选择腔内近距离放射治疗,其余可行外照射(external beam radiotherapy EBRT) + 腔内近距离放射治疗 ± 同步铂类化疗(年老、一般状况不佳或合并多种基础性疾病的患者应谨慎选择放化疗)。化疗通常使用顺铂单药,若顺铂不耐受也可使用卡铂。治疗后应进行严密随访。此外,I 期患者也可考虑手术治疗(手术切除 ± 淋巴结评估),但应严格把握手术指征,仅在确保病灶可完整切除、切缘阴性、并发症风险较低、不需要辅助放疗的情况下选择手术治疗,术中应根据原发病灶的位置选择行不同部位淋巴结切除术并进行分期。对于有性生活的患者,若行阴道大部或全阴道切除术,应进行重建。若病灶与子宫颈距离足够,可选择行保留生育功能的手术,但应警惕术后阴道粘连、梗阻。总体而言,治疗决策应基于手术可行性及患者要求。接受手术治疗的患者应根据术后病理危险因素制定辅助治疗方案。若手术切缘为阴性,则可选择随

访观察;若存在切缘阳性、切缘不足或淋巴结转移,则应进行辅助放疗、放化疗和(或)近距离放疗。所有患者治疗后都应进行严密随访。

3.1.2 II 期~IVA 期患者的治疗 对于此期别患者,首选放化疗+近距离放射治疗,也可选择 EBRT+近距离放射治疗,治疗后均需进行严密随访。根据 ESTRO/ESGO/SIOPe 的推荐,若病灶大面积坏死导致阴道、膀胱、直肠之间窦道形成,或存在放疗禁忌证(如既往盆腔放疗史、溃疡性肠炎或盆腔异位肾脏等),在放化疗前可考虑行盆腔廓清术。

3.1.3 IVB 期、远处复发患者的治疗 若疾病发生全身播散,则应考虑系统治疗±姑息性放疗及支持治疗;若疾病未发生全身播散,则应行系统治疗、原发及转移病灶的局部治疗及支持治疗。原发病灶的局部治疗应采用放化疗±近距离放射治疗;转移病灶的局部治疗应采用个体化 EBRT 或局部消融治疗(如射频消融、冷冻消融、立体定向放疗),部分患者可手术切除,治疗后均应进行随访。

3.1.4 局部复发患者的治疗 对于局部复发患者,NCCN 指南分 3 种情况进行推荐,见图 1。若治疗后仍出现复发,则考虑行系统治疗或支持治疗。

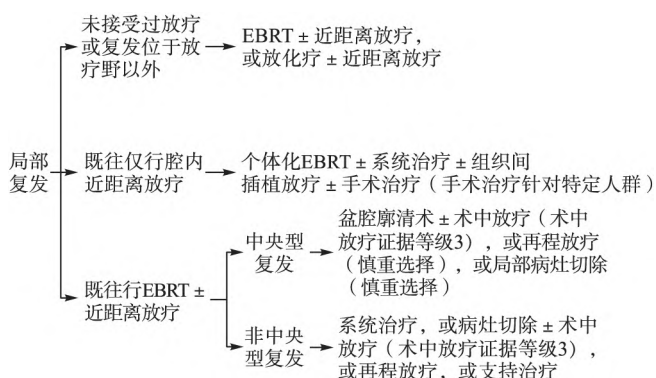


图 1 原发性阴道癌局部复发治疗方案

3.2 手术治疗 既往阴道癌无标准化治疗方案,总体而言阴道上段癌参照子宫颈癌,阴道下段癌参照外阴癌进行治疗。我国发布的阴道恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版)认为,由于阴道特殊的解剖位置,且手术造成的不良反应多,对性功能、性生活质量有较大影响,故不推荐根治性手术作为阴道恶性肿瘤首选治疗手段^[13]。此次 NCCN 指南,实际上大幅度削弱了根治性手术在阴道癌治疗中的地位。无论期别以及病灶位置,首选都是以放疗为基础的综合治疗方案。NCCN 指南仍提到有一部分初治患者可在详尽评估后进行手术治疗,其前提是手术治疗能够达到无需术后辅助治疗的根治性切除范围,且手术不对膀胱、直肠、尿道等重要器官造成功能性损伤。其中最合适

的是病灶局限于阴道顶端的镜下病变(肉眼不可见),这类患者可行阴道上段切除±子宫切除。对于肉眼可见病灶(直径<2 cm),可行根治性子宫颈切除术(同根治性子宫颈手术范围)。如果评估患者术后大概率需进行辅助治疗,则手术治疗不作为首选治疗。

评估手术指征应当关注以下几点:①病灶可完整切除,可达切缘阴性。②术前进行膀胱镜检查 and 直肠镜检查以排除膀胱、直肠受侵。③对于绝经前患者,可考虑保留卵巢或进行卵巢移位。④可以放置基准标记以确定阴道病变的范围。⑤根据局部解剖,阴道上 2/3 淋巴回流至髂内、髂外及闭孔区淋巴结;阴道下 1/3 淋巴回流至腹股沟淋巴结。对侵及阴道上 2/3 的病灶,应评估盆腔淋巴结;对侵及阴道下 1/3 的病灶,应评估腹股沟淋巴结。⑥对于有阴道重建需求的患者,可考虑进行阴道重建。⑦对于盆腔局部复发的患者,如不能接受放疗,可行盆腔廓清术。

由于阴道癌发病率较低,开展高质量的多中心临床随机对照研究较为困难,因此 NCCN 指南对于阴道癌手术治疗的相关建议并不详尽,阴道癌手术治疗中的一些关键问题尚待研究探讨。①手术范围:由于阴道的特殊解剖位置,根治性手术往往创伤较大,对性功能的影响也较为显著,因此手术并非阴道癌的主要治疗手段。然而,对于早期局限于阴道壁的小病灶,手术治疗仍然是一个可选择的方案。由于阴道癌可发生在阴道的任何位置,手术方式也因此存在差异。根据既往经验,对于病灶位于阴道上 1/3 的患者,可考虑行广泛全子宫切除和阴道上段切除及盆腔淋巴结切除术;对于病灶位于阴道下 1/3 的患者,可考虑行阴道局部广泛切除术和腹股沟淋巴结切除术;对于病灶位于阴道中 1/3 的患者,可考虑行广泛/次广泛全子宫切除术、全阴道切除术及腹股沟和盆腔淋巴结切除术,甚至在必要时进行尿道和阴道重建。此次 NCCN 指南则主张更小范围的手术,尤其强调应避免进行根治性手术和放疗的联合治疗,以减少治疗后的并发症。②保留生育功能治疗:对于有生育需求的早期阴道癌患者,根治性手术或放疗可能无法保留生育功能,或可能引发阴道狭窄、放射性阴道炎、膀胱瘘等并发症。对于早期阴道 SCC(直径<2 cm)患者,仅行局部切除术或新辅助化疗后行局部切除术,存在后续成功妊娠并生产的案例。ESTRO/ESGO/SIOPe 指南中也提及了阴道癌保留生育功能手术,认为在肿瘤小且与宫颈有足够距离,并能保证手术切缘阴性的情况下,可尝试保留生育功能手术。然而,术前应充分进行评估并与患者充分沟通,尽可能避免术后发生阴道阻塞、经血无法排出或无法进行子宫颈检查的情况。③前哨淋巴结显影技术:前哨淋巴结显影技术已

广泛应用于妇科恶性肿瘤,但在阴道癌中的临床应用和研究较少。此外,阴道区域的淋巴引流途径复杂,包括向盆腔、腹股沟等多个方向,这增加了阴道癌前哨淋巴结显影的难度和不确定性。④针对放疗,笔者认为,放疗是阴道癌治疗中必不可少的重要手段。但就目前我国医疗资源分布不均而言,不同地区放疗技术及设备存在巨大差异。传统的二维放疗技术精准度较低,容易导致周围正常组织受损,增加治疗副反应,影响治疗效果。现代放疗技术如三维适形放射治疗(three-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)、IMRT、IGRT 和质子治疗等,通过更精准的剂量分布和实时影像引导,不仅提高了治疗效果和局部控制率,还显著降低了治疗副反应发生率。因此,推动放疗设备同质化发展、放疗技术革新换代是提升阴道癌患者预后的重要途径。

NCCN 指南在手术治疗方面的建议较为有限,但对于不同部位、不同组织学类型的阴道癌,个体化治疗和多学科综合评估仍然十分重要。在保留生育功能治疗方面,尽管存在一些成功案例,但需要谨慎评估和充分沟通,以确保手术的效果和安全性,并减少医患纠纷。另外,前哨淋巴结显影技术是否适合在阴道癌中应用以及如何应用还需更多的研究。

3.3 放射治疗

3.3.1 一般原则 对于大多数阴道癌,鉴于放射治疗比手术治疗可更好保存器官功能,因此放疗常作为主要治疗方法。根治性放疗首选同步盆腔放化疗(以铂类为基础)+近距离放射治疗或 EBRT+近距离放射治疗。建议在 EBRT 中加入近距离放射治疗,因该方案已被证实可有效控制疾病进展。推荐总放疗时长不应超过 8 周且需尽量避免放疗延迟或中断。另外,放疗时应尽量避免损伤邻近的正常器官和组织,故 NCCN 指南对阴道癌 EBRT 及近距离放射治疗中正常组织放疗剂量做了限制,见表 4、表 5。

表 4 原发性阴道癌 EBRT 中正常组织放疗剂量限制

危及器官	剂量推荐	
	柔性限值	硬性限值
小肠	不超过 30% 的体积接受 40 Gy; V45 ≤ 200 cc; 淋巴结推量情况下: V55 < 5 cc	不超过 70% 的体积接受 40 Gy; V45 < 250 cc; 淋巴结推量情况下: V55 < 15 cc
膀胱	V45 < 50%	Dmax < 115%
直肠/肛门	V45 < 50%; V30 < 60%	Dmax < 115%
股骨头	V30 < 15%	Dmax < 115%
骨髓	V10 < 80%; V20 < 66%	V10 < 90%; V20 < 75%
脊髓	Dmax ≤ 45 Gy	-
外生殖器	V40 < 5%; V30 < 35%; V35 < 50%	-

表 5 原发性阴道癌近距离放射治疗中正常组织放疗剂量限制

危及器官	近距离放射治疗(包括 EBRT 剂量)		
	理想剂量限值 (EQD2 ₃)	最大剂量限值 (EQD2 ₃)	ICRU ^① 点 (EQD2 ₃)
直肠	<65 Gy D2 cc	<75 Gy D2 cc	<65 Gy D2 点剂量
膀胱	75~80 Gy D2 cc	<90 Gy D2 cc	<75 Gy 点剂量
乙状结肠	<70 Gy D2 cc	<75 Gy D2 cc	-
小肠	<70 Gy D2 cc	<75 Gy D2 cc	-
尿道	0.1 cc 剂量低于处方剂量(预期处方剂量 EQD2 为 85 Gy)	-	-

注:①国际辐射单位与测量委员会(International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU)

3.3.2 EBRT 及调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)

3.3.2.1 模拟定位 IMRT 模拟定位的原则包括:①若放疗包含腹股沟区域,应取仰卧位并以蛙腿姿势固定,保持膀胱充盈。可考虑在膀胱充盈和空虚时分别进行 CT 扫描以模拟阴道内运动,用以估算内部靶体积(internal target volume, ITV)。②可考虑使用口服或静脉造影剂。③在肿瘤处放置标记物以便勾画靶区,若条件允许可与 MRI 和(或) PET-CT 图像融合以确定肿瘤范围。④可考虑在 MRI 扫描时放置阴道凝胶,以便进一步清晰显示腔内病灶范围。

3.3.2.2 放疗剂量 ①剂量: 45~50 Gy (1.8~2.0 Gy/fx)。②对于肉眼可见的淋巴结,考虑同步或序贯推量至等效剂量 55~70 Gy EQD2。③如果原发病灶通过手术切除,且切缘阳性或切缘不足,并计划通过 EBRT 进行推量放疗,术后瘤床区剂量为 54~60 Gy,也可考虑进行近距离放疗推量治疗。

3.3.2.3 靶区勾画 ①原发肿瘤大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV): 通过各种诊断手段,与 MRI 和(或) PET-CT 融合勾画的原发肿瘤体积。②原发肿瘤临床靶区(clinical target volume, CTV): 整个阴道、阴道旁组织、子宫颈、宫旁组织和 GTV,并外放 1~2 cm 边界。计算 ITV 时,应考虑到阴道尖端在前后方向的器官内移动可达到 2 cm,且应结合患者在膀胱充盈及排空两种状态下所勾画的 CTV。若病变累及邻近器官(如尿道、直肠等),在勾画 CTV 时应将其考虑在内。③淋巴结 CTV: 覆盖范围包括髂总、髂内、髂外、骶前和闭孔淋巴结。如果阴道下 1/3 受累,则应包括腹股沟淋巴结,如果髂总或腹主动脉旁淋巴结受累,则应包括腹主动脉旁淋巴结。此外,应包括盆腔血管并外扩 7 mm(不包括骨骼、肌肉、脏器内的血管)。若病变累及阴道后壁和直肠阴道隔,则肿瘤扩散到骶前和直肠系膜淋巴结的风险增加。在这些情况下,应包括整个直肠系膜。④若病变累及阴道远

端,腹股沟股淋巴结靶区边界应为:上缘为髂白顶,外侧缘为腹股沟股血管至缝匠肌内侧或股直肌,后缘为血管后缘,内侧缘为耻骨肌或距离血管 2.5~3 cm,前缘为缝匠肌前缘,尾部为股骨小转子顶端。⑤计划靶区(planning target volume,PTV):PTV 应在 CTV 的基础上扩大 0.5~0.7 cm,不同医疗机构要求有所区别。扩大的目的是尽量减小机器摆位误差。⑥下部边界应延伸至阴道病灶范围以下约 3 cm。

3.3.2.4 制定计划和治疗 IMRT 可一定程度上避免正常器官损伤,但在制定计划时,仍应考虑靶区在器官内运动中的位置变化。此外,可考虑在膀胱充盈的状态下治疗,以减少肠道的照射剂量。为充分覆盖腹股沟淋巴结,必要时可使用组织等效填充物。

3.3.3 近距离放射治疗

3.3.3.1 施源器 NCCN 指南推荐的施源器包括:①腔内施源器(intracavitary applicator):应用于肉眼病灶深度 ≤ 5 mm 的患者,可使用单通道(single channel)、多通道(multichannel)、部分屏蔽的阴道圆柱形施源器(partially shielded vaginal cylinder applicator)。②间质插植针(interstitial needle):应用于肉眼病灶深度 > 5 mm 的患者。③建议行实时影像引导施源器的置入,包括 CT、MRI 或经直肠超声。

3.3.3.2 处方剂量 高危 CTV (high-risk CTV, HR-CTV) 应达到 70~80 Gy EQD2 ($\alpha/\beta = 10$)。阴道下段照射剂量范围为 70~75 Gy,阴道上段总剂量范围为 75~80 Gy。对于体积较大、治疗反应不佳的阴道上段病灶,可提高照射剂量至 85 Gy。部分医师选择以 60 Gy 剂量连续照射全阴道表面,辅以针对病灶部位推量放疗至 70~80 Gy;部分医师选择仅处理病灶及病灶边缘。在放疗过程中,需注意阴道黏膜对放疗的耐受性,其中阴道远端黏膜对放疗的耐受性小于近端黏膜。对于浸润性癌,推荐在盆腔接受 45 Gy 照射后,HR-CTV 接受(4.5~5.5) Gy $\times 5$ fx 高剂量率后装放疗;也可以采用分次腔内后装剂量分割照射方案,例如 7 Gy $\times 3$ fx 或 3 Gy $\times (9\sim 10)$ fx。剂量分割模式的选择应考虑肿瘤位置、累及范围、对 EBRT 的反应、近距离放射治疗技术手段(腔内或间质)、病灶与危及器官的关系等。对于不需要行 EBRT 的极早期阴道癌(浸润深度 < 5 mm),可以单独使用腔内近距离放射治疗。对于低剂量率后装放疗,有数据表示阴道表面的剂量为 60~70 Gy EQD2 可以改善治疗效果。对于高剂量率

后装放疗,总剂量应在 50~60 Gy EQD2 范围内,但每个患者的剂量需要个体化,常用方案包括阴道表面 5 Gy $\times 8$ fx 或 8 Gy $\times 5$ fx,每周治疗 2 次。

3.3.3.3 靶区勾画 近距离放射治疗制定计划时高度个体化,应结合 EBRT 和近距离放射治疗前影像(首选 MRI)、标记点和各项检查结果。建议进行图像引导的近距离放射治疗,并根据治疗反应适时调整靶区。肿瘤范围、位置和治疗反应均是近距离放射治疗的考虑因素。近距离放疗时,CTV 应包括肉眼可见的残留肿瘤组织(包括影像学检查、查体等所见病灶)。HR-CTV 应包括 GTV+原发病灶侵及范围内任何异常的阴道壁组织+可疑侵及的阴道旁/宫旁组织。

3.3.3.4 制定计划和治疗 ①推荐图像引导放疗(image guided radiotherapy,IGRT)适应性放疗计划制定^[14,15]。②需注意阴道表面及危及器官的照射剂量。③使用生物等效剂量(biologically effective dose,BED)剂量换算来追踪正常组织($\alpha/\beta = 3$)和阴道靶区/HR-CTV($\alpha/\beta = 10$)的 EQD2。

3.3.4 EBRT NCCN 指南中,尽管首选近距离放射治疗,但若能在不显著增加危及器官剂量的情况下实现相似的 EQD2,IMRT 推量放疗也可作为替代方式,总剂量推荐为 65~70 Gy。上述方案适用于不适合近距离放射治疗或放疗副反应发生率较高的患者(如病灶靠近直肠或肛门)。

3.3.5 再程放疗(reirradiation) 术中放射治疗(intraoperative radiotherapy,IORT)是再程放疗的方式之一,是指在开放手术过程中,向高风险肿瘤床或孤立不可切除残留病灶给予高度集中的射线,故尤其适合于曾接受过放疗的患者。在开放手术中,术者可直接将正常组织从高剂量区移开以避免照射副损伤。大多数 IORT 使用电子束、近距离放射治疗或微型 X 射线源,并使用尺寸与高风险区域相匹配的预制施源器,进而进一步限制了辐射暴露的面积和深度。除 IORT 外,其他再程放疗技术包括腔内或组织间插植近距离放射治疗、立体定向放疗、IMRT 或质子治疗。具体方案应取决于靶区、与关键器官的临近关系、既往放疗剂量、照射重叠程度以及与之之前放射治疗的时间间隔。不同病例的最适剂量应具体考虑。

3.4 系统治疗 原发性阴道癌的系统治疗方案,见图 2。

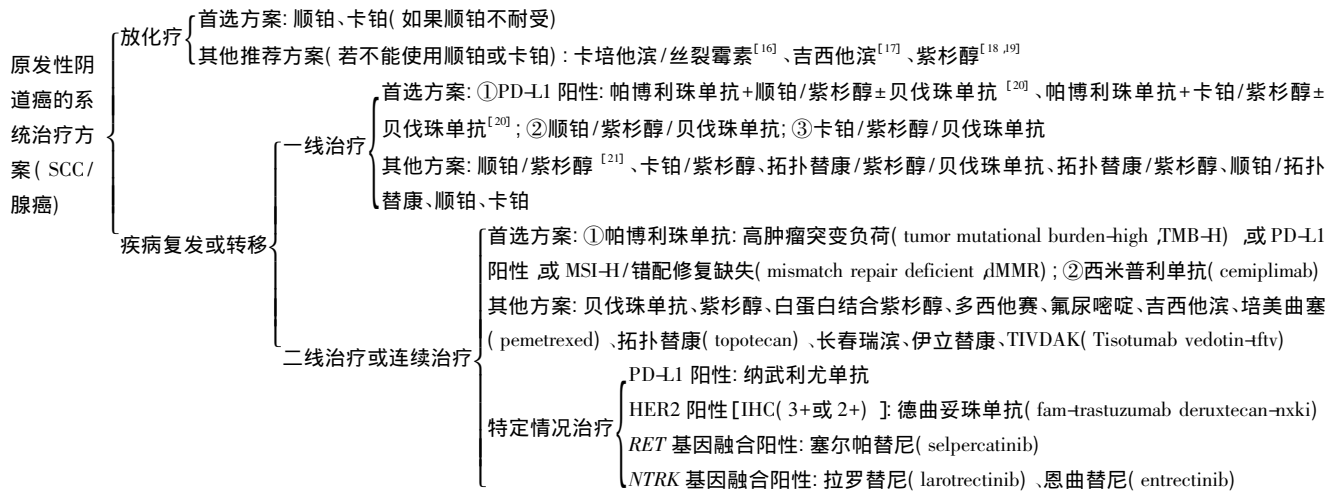


图2 原发性阴道癌的系统治疗方案(SCC/腺癌)

3.5 治疗不良反应及应对 阴道癌患者治疗相关的不良反应包括生理性及社会心理性不良反应。生理性不良反应主要是指手术、化疗、激素治疗、放射治疗或免疫治疗等引发的不良反应。就手术而言,较大的手术创面可能导致粘连形成,进而引起疼痛、肠梗阻、泌尿或胃肠道并发症(如尿失禁、腹泻)、盆底功能障碍及淋巴水肿。对化疗而言,常用方案可能会带来神经毒性、心脏毒性、诱发血液系统恶性肿瘤、认知功能障碍等风险,但不同药物不良反应不同。长期缺乏雌激素可能会引起潮热、阴道干燥和骨质流失。放疗可能导致组织纤维化、外阴阴道萎缩等,并引发皮下组织和(或)放射野临近器官继发性肿瘤。针对盆腔的放疗则可能导致骨质流失,增加骨折的风险,故此类患者可考虑进行骨密度测试和预防性使用双磷酸盐(特别是对于骨质疏松症患者)。免疫治疗的长期不良反应尚不明确。社会心理性影响主要是指心理上的(如抑郁症、焦虑症,对肿瘤复发、个人形象改变的恐惧等)、经济上的(如工作能力、医保报销等),及人际交往上的(如人际关系、性关系、亲密关系等)影响。

针对上述不良反应,NCCN指南推荐:①定期接受医疗护理,重点是慢性病管理、心血管风险监测、疫苗接种以及生活方式改善。②全面记录患者的病史,进行全面的体格检查,并有针对性的开展影像学、实验室检查。无论是否有性生活,都应询问患者生殖泌尿系统症状(如是否存在外阴阴道干燥)。由于妇科肿瘤治疗可能导致性功能障碍、早绝经和不孕,因此需要特别注意相关不良反应管理。③放疗后可使用阴道扩张器和保湿剂,必要时可考虑阴道局部使用雌激素。④对于治疗相关的停经,应考虑激素治疗。⑤需进行多学科沟通协作(治疗、康复、护理)。

4 随访

NCCN指南推荐的随访模式为:①病史采集及体格检查:2年内应3~6月1次,3~5年内应6~12月1次,之后应每年1次。②可考虑行子宫颈及阴道细胞学检测(可同时行HPV检测)。③治疗后3~4月应行影像学检查以评估治疗反应。④若可疑复发,应行进一步影像学检查及实验室检查(血常规、血尿素氮、肌酐等)。⑤评估不良反应并进行患者教育。

5 总结

作为一种严重危害女性生命健康及生活质量的妇科恶性肿瘤,原发性阴道癌近年来受到越来越多的关注和研究,ESTRO/ESGO/SIOPe于2023年联合发布阴道癌患者临床管理指南,NCCN也于2024年发布首部阴道癌临床实践指南,提出了阴道癌患者规范化的管理模式。随着多学科诊疗模式的推进,联合妇科、影像、放疗、化疗、生物治疗、护理照护等多学科的阴道癌诊治及随访管理临床体系有望得到进一步完善,期待更多高质量临床证据的发表为指南、规范的进一步细化奠定坚实的基础。

参考文献

- [1] Adams TS,Rogers LJ,Cuello MA.Cancer of the vagina: 2021 update [J].Int J Gynaecol Obstet, 2021, 155(Suppl 1): 19-27.
- [2] Wohlmuth C,Wohlmuth-Wieser I.Gynecologic malignancies in children and adolescents: how common is the uncommon [J].J Clin Med, 2021, 10(4): 722.
- [3] Adams TS,Cuello MA.Cancer of the vagina [J].Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143(Suppl 2): 14-21.
- [4] Smith JS,Backes DM,Hoots BE,et al.Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors [J].Obstet Gynecol, 2009, 113(4): 917-924.
- [5] Network NCC.Vaginal cancer version 1 2025 [J/OL].(2024-03-26).https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vaginal.pdf.

- [6] Lamoreaux WT ,Grigsby PW ,Dehdashti F ,et al.FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ,62(3) : 733-737.
- [7] Nout RA ,Calaminus G ,Planchamp F ,et al. ESTRO/ESGO/SIOPE Guidelines for the management of patients with vaginal cancer [J].*Int J Gynecol Cancer* 2023 ,33(8) : 1185-1202.
- [8] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours female genital tumors [M]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2020: 391-418.
- [9] Alonso I ,Felix A ,Torre A ,et al. Human papillomavirus as a favorable prognostic biomarker in squamous cell carcinomas of the vagina [J]. *Gynecol Oncol* 2012 ,125(1) : 194-199.
- [10] Staats PN ,McCluggage WG ,Clement PB ,et al. Primary intestinal-type glandular lesions of the vagina: clinical ,pathologic ,and immunohistochemical features of 14 cases ranging from benign polyp to adenoma to adenocarcinoma [J]. *Am J Surg Pathol* 2014 ,38(5) : 593-603.
- [11] Ahmed J ,Das B ,Shin S ,et al. Challenges and future directions in the management of tumor mutational burden-high(TMB-H) advanced solid malignancies [J]. *Cancers(Basel)* 2023 ,15(24) : 5841
- [12] Song Y ,Gu Y ,Hu X ,et al. Endometrial tumors with MSI-H and dMMR share a similar tumor immune microenvironment [J]. *Onco Targets Ther* 2021 ,14: 4485-4497.
- [13] 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(2021 年版) [J]. *中国癌症杂志* 2021 ,31(6) : 546-560.
- [14] Westerveld H ,Schmid MP ,Nout RA ,et al. Image-guided adaptive brachytherapy(IGABT) for primary vaginal cancer: results of the international multicenter retro embreave cohort study [J]. *Cancers(Basel)* , 2021 ,13(6) : 1459
- [15] Schmid MP ,Fokdal L ,Westerveld H ,et al. Recommendations from gynaecological(GYN) GEC-ESTRO working group-ACROP: target concept for image guided adaptive brachytherapy in primary vaginal cancer [J]. *Radiother Oncol* 2020 ,145(1) : 36-44.
- [16] Lorvidhaya V ,Chitapanarux I ,Sangruchi S ,et al. Concurrent mitomycin C ,5-fluorouracil ,and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ,55(5) : 1226-1232.
- [17] Pattaranutaporn P ,Thirapakawong C ,Chansilpa Y ,et al. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage III B cervical carcinoma [J]. *Gynecol Oncol* 2001 ,81(3) : 404-407.
- [18] Candelaria M ,Garcia-Arias A ,Cetina L ,et al. Radiosensitizers in cervical cancer. Cisplatin and beyond [J]. *Radiat Oncol* 2006 ,1: 15.
- [19] Cerrotta A ,Gardan G ,Cavina R ,et al. Concurrent radiotherapy and weekly paclitaxel for locally advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A pilot study with intensification of dose [J]. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002 ,23(2) : 115-119.
- [20] Colombo N ,Dubot C ,Lorusso D ,et al. Pembrolizumab for persistent , recurrent or metastatic cervical cancer [J]. *N Engl J Med* 2021 ,385(20) : 1856-1867.
- [21] Monk BJ ,Sill MW ,McMeekin DS ,et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB ,recurrent or persistent cervical carcinoma: a gynecologic oncology group study [J]. *J Clin Oncol* 2009 ,27(28) : 4649-4655.

(收稿日期: 2024-05-28; 修回日期: 2024-07-10)