

早期宫颈癌术后预后影响因素研究

邵景萍

(天津市蓟州区人民医院妇科,天津 301900)

摘要:早期宫颈癌行宫颈癌根治术后临床效果较好,但术后复发率仍然较高,患者术后5年生存率较低。早期宫颈癌术后预后与多种因素相关,主要分为高危因素、中危因素以及有争议的因素。高危和中危因素对早期宫颈癌预后的影响已经得到认可,但存在部分不确定因素,其是否对患者预后产生影响仍存在争议。本文主要对早期宫颈癌术后预后高危、中危以及有争议的因素进行综述,以期对宫颈癌的早期治疗提供参考依据,进一步促进早期宫颈癌术后良好预后的形成。

关键词:宫颈癌;宫颈癌根治术;淋巴结转移

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.13.014

文章编号:1006-1959(2022)13-0066-04

Study on Prognostic Factors of Early Cervical Cancer After Operation

SHAO Jing-ping

(Department of Gynaecology, Tianjin Jizhou District People's Hospital, Tianjin 301900, China)

Abstract: The clinical effect of radical hysterectomy for early cervical cancer is good, but the postoperative recurrence rate is still high, and the 5-year survival rate of patients is low. The postoperative prognosis of early cervical cancer is related to many factors, which are mainly divided into high-risk factors, medium-risk factors and controversial factors. The impact of high-risk and medium-risk factors on the prognosis of early cervical cancer has been recognized, but there are some uncertain factors, whether they affect the prognosis of patients is still controversial. This article reviews the high risk, medium risk and controversial factors of postoperative prognosis of early cervical cancer, in order to provide reference for early treatment of cervical cancer and further promote the formation of good prognosis of early cervical cancer.

Key words: Cervical cancer; Radical resection of cervical cancer; Lymph node metastasis

宫颈癌(cervical cancer)是临床常见的恶性肿瘤,尤其是随着生活水平的提高,发病率逐年升高,且趋于年轻化。随着宫颈癌普查和筛查技术的不断提高,早期宫颈癌患者诊断率不断提高,通过手术及时给予治疗,有效改善了患者的无瘤生存期^[1]。相关数据调查显示^[2],早期宫颈癌病灶局限于宫颈内,子宫以外的组织器官通常未受到恶性肿瘤细胞的侵犯,采用根治手术可获得较好的治疗效果,但是仍然存在10%左右的复发风险。因此,有效预防早期宫颈癌术后复发是当前迫切需要解决的问题之一。为降低早期宫颈癌术后复发率,分析早期宫颈癌术后预后的影响因素,并给予针对性干预,本文对早期宫颈癌术后预后影响的高危、中危、有争议的因素研究进展进行综述,以期对早期宫颈癌术后良好预后提供一定理论基础。

1 早期宫颈癌术后预后的高危因素

1.1 淋巴结转移 多项研究已经证实^[3,4],淋巴结转移是影响早期宫颈癌患者预后的主要因素。淋巴结转移多以盆腔淋巴结受累为主,且属于宫颈癌的远端

转移。姜光瑶等^[5]的研究分析了265例早期宫颈癌患者临床资料,结果显示盆腔淋巴结转移是早期宫颈癌预后的独立影响因素。Vural C等^[6]对不同数目阴性淋巴结早期宫颈癌术后患者进行分析,结果显示阴性淋巴结数目越多的患者,5年生存率越高。该结论表明淋巴结转移数目也可能影响宫颈癌术后预后。王彤等^[7]对118例腹腔镜宫颈癌患者进行研究,发现预后影响因素包括盆腔淋巴结有转移、脉管瘤栓,以及临床分期>Ib2期、深肌层浸润。由此可见,淋巴结转移可能与其他危险因素相关。高慧莉等^[8]对淋巴结转移阳性早期宫颈癌患者进行研究,结果显示单一淋巴结转移患者5年生存率(91.26%)高于多个淋巴结转移患者(86.29%)($P<0.05$)。该结论进一步证明淋巴结转移数目与早期宫颈癌术后预后密切相关。而张英等^[9]的报道中,观察比较不同临床淋巴结转移数目(≤ 3 个与3个以上)早期宫颈癌患者无远端转移生存率,结果显示 ≤ 3 个生存率为87.40%,大于对照组的64.19%($P<0.05$),以上结论提示早期宫颈癌患者淋巴结转移数目超过3个预后较差,而无转移患者生存率较高,且预后相对较好。总之,淋巴结转移是早期宫颈癌患者的预后影响因素,且其转移数目也可作为判断宫颈癌预后的指标之一。目前,淋巴结阳性转移数目对早期宫颈癌预

作者简介:邵景萍(1975.1-),女,天津人,本科,副主任医师,主要从事妇科疾病的临床诊治工作

后影响的相关研究多处于试验阶段,缺少大样本数据证实。因此,淋巴结阳性率对宫颈癌预后的预测意义可能仍需扩大样本量进一步探索。

1.2 宫旁受侵 宫旁受侵常见的局部转移方式为肿瘤侵袭浆膜层,主要包括宫旁软组织受侵、宫旁淋巴结转移、宫旁脉管内癌栓。宫旁受侵是影响早期宫颈癌预后的重要因素。有研究指出^[10],宫旁受侵是影响早期宫颈癌术后生存期的独立因素。宫旁受侵与早期宫颈癌患者 5 年总生存率密切相关,是其预后的独立危险因素^[11]。宫旁受侵影响因素较多,具体的关系尚未完全明确,普遍认为是多种因素共同作用的结果。王光艳等^[12]的研究指出,肿瘤大小是宫颈癌患者发生宫旁受侵的独立危险因素,并且明确表明肿瘤直径大于 3 cm 的患者宫旁受侵发生风险增大 10% 左右。分析认为可能是肿瘤直径较大时,增加了切除难度,切除过程中不能完全切除,从而增加了宫旁受侵的风险。但具体的诱发机制仍存在争议,需要临床不断的深入研究探索^[13]。目前对于淋巴血管间隙浸润与分化程度的相关性尚无统一结论,需要临床多中心进一步研究证实。Da Yong Lee 等^[14]通过多因素回归分析发现,年龄>65 岁的宫颈癌患者术后宫旁受侵发生率大于≤65 岁的患者,且 5 年总生存率小于≤65 岁患者($P<0.05$)。该结论进一步证实了年龄也是宫颈癌患者发生宫旁受侵的危险因素之一。由于随着年龄的增长,机体各项功能处于衰退阶段,增加了宫旁受侵的发生风险。因此,临床应加强老年(>65 岁)早期宫颈癌患者术后宫旁受侵预防,以延长患者的生存期。分析认为可能是由于老年宫颈癌患者机体抵抗力较差,且多伴有慢性病,更容易发生病毒的持续感染。临床应高度重视老年早期宫颈癌患者术后预后的监测。Ramirez PT 等^[15]研究显示,淋巴结转移阳性和阴性早期宫颈癌患者宫旁受侵发生率存在显著差异($P<0.05$),且肿瘤直径<2 cm 患者宫旁受侵发生率仅为 0.36%($P<0.05$),该结论提示肿瘤直径<2 cm 和淋巴结转移阳性均是早期宫颈癌发生宫旁受侵的危险因素。总之,早期宫颈癌术后宫旁受侵与年龄、肿瘤直径、淋巴结转移等密切相关,一旦发现宫旁受侵,应考虑合并其他危险因素的可能。

1.3 阴道切缘阳性 阴道切缘阳性实质上是指肿瘤细胞切除不完全或手术切除边缘存在残留。残留的肿瘤组织可能增加术后复发风险,也进一步威胁患者的预后。在葛阳清等^[16]的回顾性分析研究中发现,

切缘阳性是影响患者总生存期和无进展生存期的独立因素。而黄影蓓等^[17]的研究也证实,近切缘阳性是影响早期宫颈癌预后的高危因素之一。所谓的近切缘是指实质肿瘤与切缘距离小于 5 mm 的位置。宫颈癌根治术后近切缘阳性患者复发率显著高于阴性患者^[18]。该结论进一步提示近切缘阳性会增加复发风险,也是早期宫颈癌术后复发的高危因素。因此,对于早期宫颈癌根治术患者,术后应加强对切缘阳性率的监测,及时发现并给予有效处理,以预防或减少复发率。但是,临床多数近切缘阳性患者同时还合并其他高危因素,例如宫旁受侵、肿瘤直径过大、淋巴结转移等。因此,近切缘阳性是否为早期宫颈癌预后的独立危险因素,还需要临床进一步证实。

2 早期宫颈癌术后预后的中危因素

2.1 深间质浸润 宫颈癌的发生和发展过程是肿瘤细胞不断向深部间质浸润的一个过程,并且会逐渐到达浆膜层,进而会累及宫旁组织。深层间质浸润是指肿瘤组织间质浸润深度超过了 2/3。多因素研究中发现^[19],间质浸润深度超过 1/2 是早期宫颈癌患者术后复发独立危险因素。De Brot L 等^[20]的研究中,观察不同浸润深度早期宫颈癌患者生存期,结果显示浸润达到全层、≥1/2 的患者 5 年生存率(72.14%、90.01%)均低于浸润深度 1/2 的患者(94.68%)($P<0.05$)。以上研究结论均证实,间质浸润程度会影响早期宫颈癌患者的预后,且深间质浸润会提高术后复发风险,降低患者 5 年生存率。因此,临床应将深间质浸润患者作为复发高危人群,进行定期的检查,以及早期预防。

2.2 淋巴血管间隙浸润 淋巴血管间隙浸润是肿瘤发生转移的基础。淋巴血管间隙浸润是指肿瘤形成原发灶后,肿瘤新生血管形成,脱落的肿瘤细胞进入脉管,并随着脉管系统转移至远处脏器。王素琴等^[21]的研究中,对 90 例宫颈癌术后患者预后影响因素进行研究,结果显示淋巴血管间隙浸润是影响患者生存率、复发率的危险因素。肿瘤脉管来源于宫颈间质,随着浸润深度的增加,淋巴血管间隙浸润发生风险也随之升高。屠晔强等^[22]对存在淋巴血管间隙浸润早期宫颈癌患者进行分析,结果显示浸润深度≤5 mm 的淋巴血管间隙浸润发生率为 32.19%,低于浸润深度>5 mm 的 67.81%($P<0.05$)。以上研究也进一步证明淋巴血管间隙浸润对早期宫颈癌患者预后具有一定的影响。

2.3 肿瘤直径 肿瘤直径是早期宫颈癌预后的独立

危险因素。李晓花等^[23]的研究中,回顾分析190例早期宫颈癌患者临床资料,结果显示肿瘤直径 $<3\text{ cm}$ 的宫颈癌患者无瘤生存率(86.29%)高于肿瘤直径 $\geq 3\text{ cm}$ 患者的无瘤生存率(45.32%)($P<0.05$)。该结论也证实了肿瘤直径对早期宫颈癌患者预后的影响,提示肿瘤直径越大患者预后越差。同时在Ma C等^[24]的研究中发现,肿瘤直径 ≤ 2 、 $2\sim 4$ 、 $4\sim 6$ 以及 $>6\text{ cm}$ 患者生存率存在显著差异,生存率随肿瘤直径的不断增加而降低。而肿瘤灶的大小与其向深间质浸润二者本身就存在着相关性,因为肿瘤体积越大则其向深间质浸润甚至宫旁浸润的机率也就越大,而宫颈间质的血管淋巴管丰富。肿瘤原发灶直径的增加,其他术后危险因素发生率也会随之增加。该结论说明肿瘤直径在对患者预后产生影响的同时,与其他危险因素也有着某种相关性,但具体的关系还需要不断的探索发现。

3 有争议的因素

3.1 不良病理类型 临床不良病理类型包括腺癌、腺鳞癌、小细胞癌等。宫颈腺癌患者由于早期诊断率较低,且淋巴结转移发生较早。因此,与鳞癌患者比较生存期较短,治愈难度大。通常情况下,不良病理类型的发生预示着预后不良,但也有研究认为腺癌不应该作为早期宫颈癌术后预后的危险因素。莫森等^[25]对300例早期宫颈癌术后患者进行研究,结果显示腺癌、鳞癌患者的生存率、复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明腺癌不是影响早期宫颈癌预后的危险因素。目前,不良病理类型作为早期宫颈癌术后高危因素尚存在争议,需要进一步研究证实。

3.2 分化程度低 肿瘤分化程度低常提示恶性程度高、侵袭性较强,但目前国内外专家对此尚无统一共识。陈烟培等^[26]研究发现,分化程度是影响早期宫颈癌术后预后的危险因素之一,对分化程度低的早期宫颈癌患者术后应给予辅助治疗。而徐荣等^[27]通过Cox比例风险分析发现,肿瘤直径 $\geq 5\text{ cm}$ 、临床分期晚、盆腔淋巴结阳性、深肌层浸润、无辅助治疗、分化程度低的宫颈癌患者的5年生存率较低,但分化程度低不是影响预后的独立危险因素。茅晶晶等^[28]研究发现,高、中、低分化早期宫颈癌患者的术后复发率分别为72.73%、68.22%和72.91%,差异无统计学意义($P>0.05$),提示分化程度与早期宫颈癌患者的预后无明显关系。因此,分化程度低是否为早期宫颈癌术后复发的危险因素尚存在争议,还需循证医

学的研究进一步证实^[29-31]。

3.3 嗜神经侵袭 嗜神经侵袭是指肿瘤细胞通过神经侵袭向远处发生转移,与血运、淋巴结转移存在差异。相关数据研究显示^[32-34],嗜神经侵袭在早期宫颈癌患者中的阳性率为10.10%~30.45%。孙琴花等^[35]的研究也发现,嗜神经侵袭的发生与多种因素相关,例如肿瘤直径、宫旁浸润、淋巴结转移等。同时指出嗜神经侵袭阳性患者5年生存率、无瘤生存率均低于嗜神经侵袭阴性患者($P<0.05$)。由此可见,嗜神经侵袭可作为早期宫颈癌术后选择辅助放化疗治疗的重要指标。目前,也有研究证实,嗜神经侵袭对早期宫颈癌术后5年生存率的影响。虽然有影响,但对复发率的预测价值较小,可将其作为晚期宫颈癌或淋巴结转移阳性患者的监测指标之一,特别是合并其他高危因素时,应给予加强治疗。但是嗜神经侵袭阳性与危险因素共存时,具体的处理方法目前尚无定论,需要进一步研究。

4 总结

早期宫颈癌术后预后的危险因素主要包括淋巴结转移、宫旁受侵、阴道切缘阳性、深间质浸润、淋巴血管间隙浸润、肿瘤直径 $\geq 4\text{ cm}$ 患者,且以上结论大多数得到研究证实,临床应予以重视,以改善早期宫颈癌术后患者的预后。对于一些争议因素是否影响宫颈癌预后还需要深入的研究。同时早期宫颈癌预后影响因素是同时存在的,临床不能夸大某一因素的价值,应重视对多因素的综合分析,以促进患者的预后改善。而对于以上因素出现时,临床应如何有效处理,还需要不断的总结和探究。

参考文献:

- [1]卢俊.早期宫颈癌术后复发的相关因素分析[D].大连:大连医科大学,2016.
- [2]余森,冉立,常建英,等.淋巴结转移和淋巴结阳性比率对早期宫颈癌预后的影响分析[J].中国临床医生杂志,2020,48(6):733-736.
- [3]王登凤,石宇,张国楠,等.393例I B1-II A2期子宫颈癌患者的临床病理与预后分析[J].肿瘤预防与治疗,2017,30(4):254-260.
- [4]Escande A, Gouy S, Mazon R, et al. Outcome of early stage cervical cancer patients treated according to a radiosurgical approach: clinical results and prognostic factors [J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(3):541-546.
- [5]姜光瑶,赵志伟,吴江,等.宫颈癌术后患者临床预后影响的多因素分析[J].西部医学,2015,27(12):1806-1809.
- [6]Vural C, Bayrak BY, Muezzinoglu B, et al. Perineural invasion is

a valuable prognostic factor in advanced stage and/or Node (+) cervical cancer[J].Indian J Pathol Microbiol,2017,60(1):27-32.

[7]王彤,武明辉,吴玉梅,等.北京市宫颈癌 17 年发病率变化及趋势分析[J].北京医学,2017,39(6):599-602,651.

[8]高慧莉,郭幼军.年轻宫颈癌患者的临床、病理特征及预后的影响因素分析[J].中国综合临床,2017,33(2):167-170.

[9]张英,邓丽娜,徐传彬,等.35 岁以下宫颈癌患者术后复发的危险因素及其分子病理特征分析[J].中国妇幼保健,2018,33(13):2896-2899.

[10]吴菲远,李晶晶,刘小玲.影响宫颈锥切术治疗 I a1 期宫颈癌预后的相关因素分析[J].广东医科大学学报,2017,35(4):402-404.

[11]彭俊,黄勇.90 例年轻宫颈癌患者临床特征及术后复发和预后相关因素分析[J].实用妇产科杂志,2016,32(1):42-45.

[12]王光艳,李倩,钱露茜,等.宫颈小细胞癌 26 例临床病理特征及预后分析[J].肿瘤学杂志,2019,25(6):541-546.

[13]孙瑞瑞.早期宫颈癌 FIGO 分期与手术病理分期的差异性及其淋巴结转移危险因素的分析[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.

[14]Lee DY,Chong C,Lee M,et al.Prognostic factors in neuroendocrine cervical carcinoma[J].Obstet Gynecol Sci,2016,59(2):116-122.

[15]Ramirez PT,Frumovitz M,Pareja R,et al.Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer[J].N Engl J Med,2018,379(20):1895-1904.

[16]葛阳清,侯金凤,曾敏,等.宫颈癌根治术中加行腹主动脉旁淋巴结切除在 I B2 及 II A2 期宫颈癌治疗中的临床分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(1):59-61.

[17]黄影蓓,李翠丽.术前血浆 D-二聚体与早期宫颈癌术后复发相关性研究[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(8):566-569.

[18]郭敏,朱波,叶琳,等.宫颈癌术后 HPV 持续感染的危险因素及对免疫失衡的影响[J].中华医院感染学杂志,2017,27(17):4000-4003.

[19]梅洁,汪玲玲,王丹蕊,等.人乳头瘤病毒多重感染与宫颈癌的临床特征[J].中华医院感染学杂志,2017,27(24):5657-5660.

[20]De Brot L,Pellegrini B,Moretti ST,et al.Infections with multiple high-risk HPV types are associated with high-grade and persistent low-grade intraepithelial lesions of the cervix[J].Cancer Cytopathol,2017,125(2):138-143.

[21]王素琴,常青,李秀荣.75 例老年宫颈癌的病理分型及其预后[J].中国老年学杂志,2017,37(21):5322-5323.

[22]屠晔强,唐秋,闫鼎鼎,等.同步放化疗对伴有盆腹腔淋巴结转移的宫颈癌患者疗效分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2020,29

(6):446-450.

[23]李晓花,何纪恩.早期宫颈癌术后放疗预后的影响因素及生存质量分析[J].河北医药,2018,40(4):584-586.

[24]Ma C,Zhang Y,Li R,et al.Risk of parametrial invasion in women with early stage cervical cancer: A meta-analysis[J].Arch Gynecol Obstet,2018,297(3):573-580.

[25]莫森,张敬,任玉兰.宫颈癌微创和开腹根治性子宫切除术比较的前瞻性、多中心、随机对照临床试验——LACC 研究解读[J].中国癌症杂志,2019,29(1):63-70.

[26]陈烟培,周朝娟.老年宫颈癌根治术术后复发的影响因素[J].中国老年学杂志,2020,40(1):56-59.

[27]徐荣,赵红霞,张虹,等.早期宫颈癌不良预后与淋巴结比率的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2016,23(12):77-81.

[28]茅晶晶,郑孟女,胡炳真,等.不同年龄宫颈癌及癌前病变患者临床分析[J].中国临床医生杂志,2018,46(2):218-220.

[29]Small W Jr,Bosch WR,Harkenrider MM,et al.NRG Oncology/RTOG Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity Modulated Pelvic Radiation Therapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer: An Update[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2021,109(2):413-424.

[30]Yoshida K,Kajiyama H,Yoshihara M,et al.Does postoperative prophylactic irradiation of para-aortic lymph nodes reduce the risk of recurrence in uterine cervical cancer with positive pelvic lymph nodes?[J].Int J Clin Oncol,2019,24(5):567-574.

[31]Rotman M,Sedlis A,Piedmonte MR,et al.A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2006,65(1):169-176.

[32]卢淮武,陈浩,刘昀昀,等.宫颈腺癌 I b 期患者卵巢转移情况的临床分析[J].中华医学杂志,2016,96(3):203-206.

[33]Zhu Y,Zhang G,Yang Y,et al.Perineural invasion in early-stage cervical cancer and its relevance following surgery[J].Oncol Lett,2018,15(5):6555-6561.

[34]Gadducci A,Pistolesi S,Cosio S,et al.Is Perineural Invasion a Novel Prognostic Factor Useful to Tailor Adjuvant Treatment in Patients Treated With Primary Surgery for Cervical and Vulvar Carcinoma?[J].Anticancer Res,2020,40(6):3031-3037.

[35]孙琴花,易蓉,杨丹.腹腔镜下宫颈癌根治术的近期疗效及患者预后的影响因素分析[J].癌症进展,2016,14(5):497-499.

收稿日期:2021-09-03;修回日期:2021-09-16

编辑/成森