

·临床研究·

宫颈腺癌 125 例预后分析

何 勉*, 郭 朋, 冯凯勋, 夏 梦, 刘军秀
(中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】总结宫颈腺癌临床病理资料和随访资料,了解宫颈腺癌预后相关因素。【方法】回顾性分析中山大学附属第一医院妇科 2000 年 1 月至 2010 年 12 月间收治的 125 例宫颈腺癌临床病理资料和随访资料。【结果】125 例患者中位年龄 45 岁,总的 5 年生存率为 75.5%,按 FIGO 分期 I、II、III 期患者 5 年生存率分别为 93.4%、66.7%、30.0%。单因素、多因素分析均显示 FIGO 分期、局部肿瘤大小、组织学分级是影响预后的独立因素。39 例 II 期患者采用不同方法治疗的预后差异无统计学意义($P=0.122$)。102 例手术治疗患者,63 例行双附件切除,卵巢转移 4 例,其中 II B 期 1 例,III 期 3 例;39 例保留单侧或双侧卵巢患者随访中,2 例发生卵巢转移,本组经病理确诊的卵巢转移率为 5.9%(6/102)。卵巢保留与否者的 5 年生存率无统计学差异($P>0.05$)。本组 25 例临床检查宫颈外观正常者宫颈液基细胞学检查 20 例(80%)异常,5 例(20%)正常。【结论】FIGO 分期晚、局部肿瘤直径 >4 cm、肿瘤细胞分化差的患者预后较差。根治性手术或以根治性手术为主的综合治疗是治疗宫颈腺癌的主要方法,早期年轻宫颈腺癌患者可考虑保留卵巢功能。宫颈液基细胞学检查有助于无症状体征宫颈腺癌患者的早期诊断。

关键词: 宫颈腺癌, 治疗, 预后, 子宫颈液基细胞学, 诊断

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2012)04-0481-05

Clinical Analysis of 125 Cases of Cervical Adenocarcinoma

HE Mian*, GUO Peng, FENG Kai-xun, XIA Meng, LIU Jun-xiu

(Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】 To investigate the prognosis of cervical adenocarcinoma by analyzing the clinical and follow-up data.【Methods】 Clinical and pathological data of 125 cases of cervical adenocarcinoma hospitalized in Department of Obstetrics and Gynecology of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2000 to October 2010 were retrospectively analyzed.【Results】 Median age of these cases was 45 years. According to FIGO staging system, the overall 5-year survival rate was 75.5%, and it was 93.4%, 66.7%, and 30.0% for stages I, II, and III, respectively. The FIGO stages, carcinoma diameter, and grading of tumor were independent factors of the survival rate for cervical adenocarcinoma patients. The prognosis of 39 cases at stages II who received different treatments were not statistically significant ($P=0.122$). In the 102 surgery cases, 63 cases received bilateral accessories resection, 4 cases suffered from ovarian metastasis, and one of those was of stage II B, three of those were of stage III. However, in the 39 surgery cases preserving ovarian function, 2 cases suffered from ovarian metastasis in the work of follow-up. In this study, proportion of ovarian metastasis with pathological diagnosis was 5.9% (6/102). In the surgery patients, whether preserving ovarian function were not statistically significant ($P>0.05$). 25 cases with apparently normal cervix uteri received liquid based cytology test and 80% of these cases presented pathological changes.【Conclusions】 Patients with late FIGO stages, carcinoma diameter over 4 cm and poorly differentiation had worse prognosis. Radical hysterectomy and comprehensive therapy involving radical hysterectomy were the main treatments of cervical adenocarcinoma, preserving ovarian function could be applied in young women with early stages. Liquid based cytology test was conducive to early diagnosis of cervical adenocarcinoma with nonspecific signs and symptoms.

Key words: cervical adenocarcinoma; treatments, prognosis; liquid based cytology test; diagnosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(4): 481-485]

收稿日期: 2012-02-27

基金项目: 广东省自然科学基金(S2011010003516); 国家临床重点专科项目(2010); 中山大学临床医学研究 5010 计划项目(2007010)

作者简介: 何 勉, * 通信作者, 临床医学硕士, 副教授, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: drhemian@hotmail.com

子宫颈癌是妇科最常见恶性肿瘤之一,在女性癌症患者死亡原因中居第 4 位。全世界每年有 50 万新增宫颈癌病例,死亡病例约 27.5 万^[1]。近年随着宫颈癌筛查的普及和 HPV 疫苗的应用,宫颈癌发病率及死亡率明显下降,但宫颈腺癌的发病率呈现升高,尤其年轻女性^[2-3]。宫颈腺癌的生物行为、对治疗的反应有别于宫颈鳞癌,文献报道其预后较差^[4-5]。本文回顾性分析了 125 例宫颈腺癌的临床病理资料,总结不同临床病理因素及治疗方法对预后的影响,以期提高宫颈腺癌诊治水平,改善预后。

1 材料与方 法

1.1 资料来源

2000 年 1 月至 2010 年 12 月间中山大学附属第一医院妇科共收治 125 例临床病理资料完整的原发宫颈腺癌患者。查阅病历资料及随访资料,记录患者年龄、症状、体征、病理分级、临床分期、治疗方式及生存情况等 进行回顾性分析。

1.2 一般资料

本组患者中位年龄为 45 岁(22~80 岁),平均孕次 3.7 次(0~14 次),平均产次 2.6 次(0~10 次)。首发临床症状主要为阴道不规则出血、阴道分泌物异常和性接触后阴道出血。所有病例均经病理组织学证实,按照 2009 年国际妇产科联盟(FIGO)提出的分期标准:Ⅰ期 76 例,Ⅱ期 39 例,Ⅲ期 10 例;按照 WHO(2003)宫颈腺癌分类标准,病理组织学类型为黏液性腺癌 94 例(宫颈内膜型 91 例、微小偏离型 2 例、绒毛腺型 1 例),子宫内 膜样腺癌 9 例,透明细胞腺癌 5 例,浆液性腺癌 15 例,中肾管型腺癌 2 例;病理组织学分级:高分化 35 例,中分化 61 例,低分化 18 例,未分级 11 例。局部肿瘤直径>4 cm 38 例,≤4 cm 的 87 例。25 例临床检查宫颈外观正常者经宫颈液基细胞学检查加阴道镜下宫颈活检确诊,其宫颈液基细胞学检查结果:未见上皮内病变或恶性病变 5 例,ASC-US 5 例,ASC-H 3 例,不典型腺细胞(AGC)3 例,低度鳞状上皮内病变(LISL)1 例,高度鳞状上皮内病变(HSIL)2 例,宫颈腺癌 5 例,宫颈鳞状细胞癌(SCC)1 例;宫颈活检病理组织学示宫颈腺癌 22 例,CIN3 例。

68 例治疗前检测了血浆肿瘤标记物 CA125 水

平,以 CA125>35 U/mL 为阳性,53 例(77.6%)正常,其中位水平为 12.9 U/mL(2.3~34.9 u/mL);15 例(22.4%)上升,其中位水平为 55.5 u/mL(36.4~812.9 U/mL)。

1.3 治疗方法

治疗方式有手术、放疗、化疗 3 种。手术方式为根治性全子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术,保留或不保留卵巢。Ⅰb~Ⅱa 期局部肿瘤直径≤4 cm 者行手术治疗,局部肿瘤直径>4 cm(局部晚期宫颈癌)及Ⅱb 期者先行新辅助化疗和(或)放疗,待局部肿瘤缩小后再行手术,术后有高危因素(肿瘤直径>4 cm、淋巴结转移、宫旁浸润、阴道切缘阳性)者补充放疗和(或)化疗。Ⅲa 及Ⅲa 期以上行全量放疗、同步放化疗或序贯放化疗。化疗采用 CBP 方案(长春新碱、平阳霉素、顺铂)或 FP 方案(5-氟尿嘧啶、顺铂)或 TP(紫杉醇、顺铂)方案。

102 例手术治疗患者,63 例行双附件切除,卵巢转移 4 例,其中ⅡB 期 1 例,Ⅲ期 3 例;39 例保留单侧或双侧卵巢患者随访中,2 例发生卵巢转移,本研究中经病理确诊的卵巢转移率为 5.9%(6/102)。39 例Ⅱ期患者中,综合治疗 8 例,手术+化疗 16 例,手术+放疗 1 例,放疗+化疗 10 例,单纯放疗 1 例,单纯化疗 3 例。

1.4 随 访

采用电话或书信等方式对患者生存情况进行随访,从确诊之日起随访,生存期以月为计算单位。随访截至 2010 年 12 月,中位随访时间 37.5 个月(1~126 个月),失访 6 例,失访率 4.8%,失访者自失访之日按截尾数据处理;复发或转移 31 例,其中 12 例发生转移,转移率为 9.6%;19 例复发,复发率为 15.2%。患者总的生存率为 80%,中位生存时间为 37.4 个月,死亡 25 例(20.0%),所有死亡病例均死于肿瘤。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件包进行分析,计数资料以百分率表示,用 Kaplan-Meier 方法计算生存率,生存率的比较采用 Log-rank 检验,用 COX 回归模型进行多因素预后分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 宫颈腺癌预后与临床病理因素的关系

表 1 为宫颈腺癌预后与临床病理因素相关性的单因素分析,在患者年龄、病灶类型、局部肿瘤大小、治疗前血 CA125 水平、FIGO 分期、组织学分级、病理类型等因素中,局部肿瘤直径 > 4 cm、FIGO 分期增加、低分化肿瘤患者的预后较差($P < 0.05$);对于接受手术治疗的患者,伴有切缘阳性、宫旁浸润、脉管浸润、盆腔淋巴结转移、其它器官转移受累的患者预后较差,5 年生存率明显降低($P < 0.05$);对于接受手术治疗的宫颈腺癌患者,是否保留卵巢 5 年生存率无显著区别($P > 0.05$)。

2.2 宫颈腺癌预后多因素分析

表 2 为宫颈腺癌预后与临床病理因素相关性的多因素分析,将所有患者年龄、病灶类型、局部肿瘤大小、FIGO 分期、病理类型、组织学分级等纳入预后多因素 COX 比例风险模型,结果显示 FIGO 分期、局部肿瘤大小、组织学分级是影响预后的独立因素,FIGO 分期增加、局部肿瘤直径 > 4 cm,低分化肿瘤患者预后较差。

比较 39 例 FIGO 分期为 II 期患者不同治疗模式与预后的关系,结果显示不同治疗方式对患者预后的影响没有统计学上的差异(表 3)。

3 讨论

宫颈腺癌发生于宫颈管内膜,多在宫颈管内呈内生性生长,早期可无临床症状,约 15% 的患者宫颈无肉眼可见病变,通常在宫颈弥漫性增大形成桶形宫颈 (barrel-shaped lesions of the cervix) 时才易诊断,因此宫颈腺癌早期诊断存在困难。近年文献报道宫颈腺癌发病率较宫颈鳞癌上升,相关研究认为其发病率升高归因于以下几个方面:①对于少见宫颈腺癌亚型诊断能力提高;②宫颈细胞学检查对宫颈腺癌和其癌前病变的检出率不及宫颈鳞癌及其癌前病变。③高危型人乳头瘤病毒持续感染者增多^[4,6-7]。

随着宫颈细胞学的推广应用,越来越多的宫颈鳞癌得以早期诊治,宫颈细胞学普查已成为预防子宫颈癌的重要方法^[8],但细胞学筛查宫颈异常腺细胞的有效性远不如异常鳞状细胞。文献报道常规巴氏涂片诊断子宫颈腺癌的假阴性率高达 50% 以上,液基细胞学对子宫颈腺癌诊断的敏感性为 65.6%^[8-9]。本组 25 例临床检查宫颈外观正常

表 1 临床病理因素与预后的关系

Table 1 Relation between clinicopathologic characteristics and prognosis

Characteristics	Number	5-year survival rate(%)	P
Age(years)			0.228
≤ 40	45	86.7	
> 40	80	76.3	
Types			0.966
Exogenous	61	80.3	
Endogenous	38	76.3	
Ulcerative	26	84.6	
Carcinoma diameter			0.001
≤ 4 cm	87	87.4	
> 4 cm	38	63.2	
Value of CA125 before therapy			0.664
Normal	53	87.4	
Elevated	15	63.2	
FIGO staging system			<0.001
Stage I	76	93.4	
Stage II	39	66.7	
Stage III	10	30.0	
Pathological grading			0.029
Highly differentiated	35	91.4	
Moderately	61	77.0	
Poorly	18	66.7	
Unclassified	11	81.8	
Histologic types			0.244
Mucus adenocarcinoma	94	79.8	
Endometrioid carcinoma	9	9/9	
Serous adenocarcinoma	15	80.0	
Clear cell carcinoma	5	3/5	
Tube adenocarcinoma	2	1/2	
Myometrium invasion			0.202
<1/2	75	86.7	
≥1/2	27	77.8	
Property of surgical margin			0.001
Negative	98	86.7	
Positive	4	2/4	
Infiltration of parauterine organ			<0.001
No	99	68.9	
Yes	3	1/3	
Vascular invasion			0.033
No	98	86.7	
Yes	4	2/4	
Lymph node metastases			0.021
No	90	87.8	
Yes	12	66.7	
Transferred to other organs			<0.001
No	90	91.1	
Yes	12	41.7	
Preserving ovarian			0.595
No	63	85.7	
Yes	39	84.6	

Percentage was not calculated when cases were less than 10.

表 2 COX 比例风险模型分析结果

Table 2 Analysis of COX proportion risk model

Characters	B	SE	Wald	P	HR	95.0%CI
FIGO stages	0.780	0.321	5.904	0.015	2.182	1.163-4.095
Pathologic stages	0.552	0.259	4.552	0.033	1.737	1.046-2.886
Tumor size	1.458	0.541	7.274	0.007	4.299	1.490-12.405

表 3 II 期患者不同治疗方式与生存率的关系

Table 3 Relation between treatments and prognosis for cases at stage II

Treatments	Number	5-year survival rate(%)	P
Comprehensive therapy	8	4/8	
Surgery + chemotherapy	16	81.3%	0.122
Surgery + radiotherapy	1	1/1	
Radiotherapy + chemotherapy	10	8/10	
Radiotherapy	1	0/1	
Chemotherapy	3	1/3	

Percentage was not calculated when cases were less than 10.

者宫颈液基细胞学检查仅 8 例(32%)腺上皮异常(AGC 3 例,宫颈腺癌 5 例),12 例(48%)鳞状上皮异常(ASC-US 5 例,ASC-H 3 例,LISL 1 例,HSIL 2 例,SCC 1 例),5 例(20.0%)未见上皮异常,可能与宫颈腺癌初始发生于宫颈鳞—柱上皮移行区,常伴有宫颈鳞状上皮内病变,在两者并存时容易发现常见的鳞状细胞异常而漏诊腺细胞异常有关。此外,宫颈腺癌早期病变隐蔽于宫颈管内,细胞学检查可以出现假阴性,阴道镜检查也易漏诊,对于细胞学检查与阴道镜检查结果不一致或者相矛盾者应行宫颈管搔刮术,或进一步行宫颈锥切术,以排除宫颈腺癌。近年来研究报道随着标本收集的改良、细胞病理学医生和临床医生对宫颈腺癌癌前病变认识的提高以及实验室培训的改进和质量控制,宫颈细胞学筛查能发现更多宫颈腺癌的癌前病变,近 10 年来宫颈腺癌发病率在许多国家已呈现稳定和一定下降趋势,提示宫颈细胞学筛查在降低宫颈腺癌发生率上起了保护性作用^[4,10]。

有关宫颈腺癌预后影响因素的研究较多,Stehman 等^[11]人的研究认为影响宫颈腺癌预后的因素有 FIGO 分期、病理分化、肌层浸润、淋巴结转移等。本研究单因素分析显示:宫颈局部肿瘤直径>4 cm、FIGO 分期晚、低分化肿瘤预后差;对于接受手术治疗者,伴有宫旁浸润、脉管浸润、远处转移、淋巴结阳性、切缘阳性的患者预后较差。多

因素分析显示 FIGO 分期、局部肿瘤直径、分化程度是影响宫颈腺癌预后的独立因素,FIGO 分期越晚,局部肿瘤直径>4 cm、肿瘤细胞分化差者预后不良,与多数文献报道的结果一致。提示早期诊断和早期治疗是改善宫颈腺癌预后的关键。

对于宫颈腺癌,目前尚缺乏特异性强能较准确反映其预后的肿瘤标记物,李华等^[12]研究显示治疗前血 CA125 水平与宫颈癌的预后相关,周新华等^[13]报道联合检测血清 CA125 和 CA199 对评估宫颈腺癌临床分期、指导治疗和预后评估有一定价值;本研究发 现血 CA125 水平升高者其 5 年生存率低于 CA125 正常者,但两者的差异无统计学意义,因此,进一步寻找能反映宫颈腺癌独立预后的肿瘤标记物具有重要意义。

早期宫颈腺癌的标准治疗方式为根治性全子宫切除+盆腔淋巴结清扫,GOG 研究^[11]表明 FIGO 分期 I a- II a 期有淋巴结转移、切缘不净、显微镜下宫旁受累等高危因素的患者辅予放、化疗可改善生存,而对于其他非高危患者术后辅助治疗并无益处。对 II B 期宫颈腺癌应以根治性放疗为主,辅以化疗。相关研究发现 II 期宫颈腺癌,单纯手术疗效好于单纯放疗及放疗辅以化疗,手术与手术+放疗组比较,生存率无明显差异^[14]。III 期及以上的宫颈腺癌患者,治疗以放疗为主,但化疗对于缩小病灶,减少复发及转移有一定的作用,晚期宫颈腺癌首选的治疗方式为同步放化疗。本研究中对 FIGO II 期患者不同治疗方式与生存率的关系进行分析,显示采用综合治疗患者 5 年生存率较低,不同治疗方式对 II 期宫颈腺癌患者预后的影响没有统计学意义,分析原因可能采用综合治疗患者多为局部晚期宫颈腺癌,容易发生宫颈周围浸润转移。既往文献报道宫颈腺癌总体 5 年生存率为 25%~68%,FIGO I 期为 60%~90%,II 期为 37%~90%,III 期为 8%~38%,IV 期为 0~14%,本组病例中总的 5 年生存率为 80.0%,I 期为 93.4%,II 期为 66.7%,III 期为 30.0%,与文献报道相符^[4,7,11],与本组病例以早期病例居多有关。

Shimada 等^[15]对 3352 名宫颈癌患者进行回顾性分析表明宫颈腺癌卵巢转移率为 3.91%,其中 Ib 期 2.04%,II A 期 5.56%,II B 期 8.59%,高于同期别的宫颈鳞癌。Yamamoto 等^[16]研究显示,宫颈腺癌卵巢转移率高于鳞癌,腺癌是卵巢转移的独立危险因素,宫颈癌卵巢转移的患者预后差,5 年

生存率较低。因此,宫颈腺癌手术方式通常不建议保留卵巢,但对于年轻的早期患者可否保留卵巢以改善其生活质量目前尚存争论。本研究中,102例手术治疗患者,63例行双附件切除,卵巢转移4例,其中IIB期1例,III期3例;39例保留单侧或双侧卵巢患者在随访中,2例发生卵巢转移,本组经病理确诊的卵巢转移率为5.9%(6/102),卵巢保留与否者的5年生存率差异无统计学意义。鉴于宫颈腺癌潜在卵巢转移风险,我们认为宫颈腺癌手术是否保留卵巢应慎重考虑,保留卵巢应限于年轻早期患者,而且术前应充分与患者及其家属沟通,做好知情同意,术中仔细探查卵巢,必要时行快速冰冻病理检查排除微转移,术后加强随访。

此外,本组125例宫颈腺癌病理组织学类型除常见黏液性腺癌外,既往少见及罕见类型占24.8%(31/125),不同宫颈腺癌亚型生物学行为以及预后是否存在差异,文献甚少报道,值得进一步研究。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [2] Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(5): 1167-1173.
- [3] Seoud M, Tjalma WA, Ronsse V. Cervical adenocarcinoma: moving towards better prevention [J]. *Vaccine*, 2011, 29(49): 9148-9158.
- [4] Mathew A, George PS. Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix--worldwide [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009, 10(4): 645-650.
- [5] Lee KB, Lee JM, Park CY, et al. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(4): 1569-1573.
- [6] Bray F, Carstensen B, Moller H, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(9): 2191-2199.
- [7] Hovland S, Muller S, Skomedal H, et al. E6/E7 mRNA expression analysis: a test for the objective assessment of cervical adenocarcinoma in clinical prognostic procedure [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(6): 1533-1539.
- [8] 吴国华. 液基薄层制片技术在宫颈/阴道脱落细胞学与诊断宫颈癌中的探讨 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2008(S2): 102-104.
- [9] 赵焕,王乃朋,赵琳琳,等. 宫颈液基细胞学诊断女性生殖系统腺癌的准确性分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2008(7): 515-517.
- [10] Kokawa K, Takekida S, Kamiura S, et al. The incidence, treatment and prognosis of cervical carcinoma in young women: a retrospective analysis of 4,975 cases in Japan [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2010, 31(1): 37-43.
- [11] Stehman FB, Ali S, Keys HM, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(5): 501-503.
- [12] 李华,章文华,张蓉,等. 宫颈腺癌 159 例预后影响因素分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2005, 9(3): 234-237.
- [13] 周新华,宋磊. 联合检测血清 CA125 和 CA199 在宫颈腺癌患者中诊断价值 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 198(7): 158-164.
- [14] 魏梅,梁立治,袁颂华,等. 宫颈腺癌 105 例临床病例分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2005(21): 1227-1230.
- [15] Shimada M, Kigawa J, Yamaguchi R, et al. Ovarian metastasis in stage Ib to IIB carcinoma of uterine cervix [J]. *J Clin Oncol*, 2004(22): 464-465.
- [16] Yamamoto R, Okamoto K, Yukiharu T, et al. A study of risk factors for ovarian metastasis in stage Ib-IIIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition [J]. *Gynecol Oncol*, 2001(82): 312-316.

(编辑 张恩健)