

## IA2—IB1 期宫颈癌宫旁转移相关因素分析

刘立峰, 李琳, 金仙玉

(大连市中心医院 妇产科, 辽宁 大连 116003)

**[摘要]** **目的** 探讨 IA2—IB1 期宫颈癌患者宫旁转移的相关因素。**方法** 回顾性分析 168 例行手术治疗的 IA2—IB1 期宫颈癌患者的临床资料, 包括年龄、分期、肿瘤直径、血清鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)数值, 肿瘤组织学类型、肿瘤浸润深度、肿瘤细胞分化程度、盆腔淋巴结转移情况、脉管浸润情况、宫旁转移情况等, 对宫旁转移的相关因素进行单因素和多因素分析。**结果** 168 例 IA2—IB1 期宫颈癌患者中 9 例发生宫旁转移, 宫旁转移率为 5.4%。单因素分析显示肿瘤直径 $>2$  cm、血清 SCC 值显著升高、肿瘤肌层浸润深度 $>1/2$  肌层、脉管浸润阳性、盆腔淋巴结转移阳性与宫旁转移密切相关( $P<0.05$ ), 而年龄、临床分期、肿瘤细胞分化程度、肿瘤组织类型与宫旁转移无关。多因素分析显示肿瘤直径 $>2$  cm、脉管浸润、盆腔淋巴结转移是 IA2—IB1 期宫颈癌宫旁转移的独立危险因素。**结论** IA2—IB1 期宫颈癌患者宫旁转移率低, 肿瘤直径 $>2$  cm、脉管浸润、盆腔淋巴结转移的患者易发生宫旁转移。

**[关键词]** 早期宫颈癌; 宫旁转移; 危险因素

**[中图分类号]** R713.42 **[文献标志码]** A **文章编号:** 1671-7295(2020)03-0235-04

## Analysis of clinical factors correlated with parametrial metastasis in stage IA2—IB1 cervical cancer

LIU Lifeng, LI Lin, JIN Xianyu

(Department of Gynecology and Obstetrics, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian 116003, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the risk factors correlated with parametrial metastasis in patients with stage IA2—IB1 cervical cancer. **Methods** The clinical pathological characters of 168 surgical cases of stage IA2—IB1 cervical cancer were collected, including age, stage, tumor diameter, serum SCC level, histological classification, depth of invasion, degree of differentiation, pelvic lymph node metastasis, lymph vascular invasion, parametrial metastasis and other clinical information. Univariate and multivariate analysis were performed on the risk factors correlated with parametrial metastasis. **Results** Parametrial metastasis occurred in 9 cases among 168 cases of stage IA2—IB1 cervical cancer (5.4%). Univariate analysis revealed that tumor diameter $>2$  cm, high SCC level in serum, depth of invasion $>1/2$  muscular layer, positive lymph vascular invasion, and pelvic lymph node metastasis were correlated with parametrial metastasis ( $P<0.05$ ), while age, pathological stage, degree of differentiation and histological classification had no correlation with parametrial metastasis. Multivariate analysis demonstrated that tumor diameter $>2$  cm, positive lymph vascular invasion, and pelvic lymph node metastasis were independent risk factors of parametrial metastasis. **Conclusion** The risk of parametrial metastasis is low in stage IA2—IB1 cervical cancer. The independent risk factors of parametrial metastasis include tumor diameter $>2$  cm, lymph vascular invasion, and pelvic lymph node metastasis.

**[Keywords]** cervical cancer at early stage; parametrial metastasi; risk factors

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤, 近年来发病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。广泛性子官切除及盆腔淋巴结清扫

术是临床上早期宫颈浸润癌的标准术式, 由于手术切除范围广泛特别是宫旁组织切除, 切断部分支配

盆腔脏器的自主神经导致术后并发症如膀胱功能障碍、性功能障碍、结直肠蠕动紊乱等,严重影响了患者的生活质量<sup>[2]</sup>。近年来有关缩小宫颈癌手术切除宫旁组织范围以期减少术后并发症的研究<sup>[3-5]</sup>引起了广泛关注。如果术前能够预测是否存在宫旁转移从而对宫旁转移可能性极小的患者适当缩小手术范围可减少术后并发症,提高这部分患者的生活质量。本文回顾性分析 168 例 IA2-IB1 期宫颈癌患者的临床资料,通过单因素和多因素分析,探讨 IA2-IB1 期宫颈癌患者宫旁转移的相关因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2015 年 1 月至 2018 年 4 月间大连市中心医院手术治疗的 168 例 IA2-IB1 期宫颈癌患者的临床资料,包括年龄、分期、肿瘤直径、血清鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)数值,肿瘤组织学类型、肿瘤浸润深度、肿瘤细胞分化程度、盆腔淋巴结转移情况、脉管浸润情况、宫旁转移情况等。排除术前接受放疗或化疗,术前影像学检查提示淋巴结转移,病理类型为宫颈鳞癌、腺癌或腺鳞癌以外的特殊类型者。

### 1.2 研究方法

根据 2009 年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)宫颈癌分期标准<sup>[6]</sup>进行临床分期。根据妇科检查所见宫颈病灶大小结合阴道彩超、盆腔核磁检查等检测方法,取肿物最大径为肿瘤直径。由高年资病理医生对肿瘤组织学类型、浸润深度、细胞分化程度、盆腔淋巴结转移情况、脉管浸润情况、宫旁转移情况等做出判定,宫旁转移判定标准为病理石蜡切片宫旁组织内见癌组织浸润或宫旁淋巴结阳性或宫旁脉管内见癌栓。

### 1.3 统计学方法

用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。单因素分析中计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。多因素分析采用 logistic 回归分析, $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床及病理资料统计

168 例患者年龄 27~74 岁,平均年龄(45.9±10.2)岁,45 岁以下 58 例,45 岁以上 110 例。临床分期 IA2 期 4 例,IB1 期 164 例。IB1 期患者肿瘤直

径 $\leq 2$  cm 139 例,肿瘤直径 $> 2$  cm 25 例。鳞癌 132 例(78.6%),腺癌 28 例(16.7%),腺鳞癌 8 例(4.7%)。细胞分化程度高分化(G1)9 例(5.4%),中分化(G2)115 例(68.5%),低分化(G3)44 例(26.1%)。肿瘤浸润深度 $\leq 1/2$  肌层 116 例(69.0%),浸润深度 $> 1/2$  肌层 52 例(31.0%)。盆腔淋巴结阳性 19 例(11.3%),脉管浸润阳性 32 例(19.0%),宫旁转移 9 例(5.4%)。见表 1。

### 2.2 宫旁转移的单因素分析

将 168 例患者年龄、临床分期、肿瘤直径、血清 SCC 值、肿瘤组织学类型、细胞分化程度、肌层浸润深度、脉管浸润情况、盆腔淋巴结转移情况与宫旁转移进行单因素分析,结果显示,肿瘤直径 $> 2$  cm、血清 SCC 值较正常值(1.5 ng/mL)升高 3 倍以上、肿瘤肌层浸润深度 $> 1/2$  肌层、脉管浸润阳性、盆腔淋巴结转移阳性与宫旁转移密切相关, $P$  均 $< 0.05$ ,而年龄、临床分期、肿瘤细胞分化程度、肿瘤组织类型与宫旁转移无关。见表 1。

### 2.3 宫旁转移的多因素分析

对上述与宫旁转移密切相关的因素进行 logistic 多因素回归分析显示,肿瘤直径(95% CI 2.349-15.784,  $P = 0.001$ )、脉管浸润(95% CI 1.571-9.231,  $P = 0.003$ )、盆腔淋巴结转移(95% CI 4.018-19.227,  $P = 0.000$ )是 IA2-IB1 期宫颈癌宫旁转移的独立危险因素。见表 2。

## 3 讨论

宫颈癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,近年来随着宫颈癌筛查技术的普及和筛查水平的提升,年轻宫颈癌患者呈增加趋势。宫旁转移是影响宫颈癌预后的高危因素,宫颈癌手术要求必须切除足够范围的宫旁组织。目前对 IA2 期宫颈癌患者建议行改良广泛子宫切除+盆腔淋巴结清扫术,要求切除宫旁组织及阴道 1~2 cm。对 IB1 期宫颈癌患者建议行广泛子宫切除+盆腔淋巴结清扫术,要求贴盆壁切除骶韧带、主韧带,切除宫旁组织及阴道 3 cm 以上<sup>[7]</sup>。虽然足够范围的宫旁组织切除可以改善患者预后,提高生存率,但宫旁组织的切除延长手术时间,增加手术出血量,尤其是宫旁组织切除过程中对支配盆腔脏器的自主神经的损伤引起的膀胱功能障碍、性功能障碍、结直肠蠕动紊乱等<sup>[8]</sup>,严重影响了患者的生活质量。

大量文献报道早期宫颈癌宫旁组织转移率较低<sup>[9-10]</sup>。Frumovitz 等<sup>[11]</sup>对 350 例 IA2-IB1 期患者的回顾性分析发现宫旁转移率为 7.7%。詹银珠

表 1 临床及病理资料与宫旁转移单因素分析

Tab 1 Univariate analysis of clinicopathological data and parametrial metastasis

指标	宫旁转移阳性(n)	宫旁转移阴性(n)	$\chi^2/t$	P
年龄(岁)			0.408	0.524
$\leq 45$	4	54		
$> 45$	5	105		
临床分期			0.926	0.335
IA2	0	4		
IB1	9	155		
肿瘤直径(cm)			2.733	0.002
$\leq 2$	1	142		
$> 2$	8	17		
血清 SCC 值(ng/mL)	5.69 $\pm$ 8.97	2.03 $\pm$ 4.18	2.896	0.049
细胞分化程度			2.498	0.289
G1	1	8		
G2	7	108		
G3	1	43		
组织学类型			1.127	0.584
鳞癌	17	115		
腺癌	1	27		
腺鳞癌	1	7		
肌层浸润深度			12.964	0.001
$\leq 1/2$	2	114		
$> 1/2$	7	45		
脉管浸润			11.875	0.000
阳性	6	26		
阴性	3	133		
盆腔淋巴结转移			28.125	0.000
是	6	13		
否	3	146		

表 2 宫旁转移多因素 logistic 回归分析

Tab 2 Multivariate logistic regression analysis of parametrial metastasis

因素	OR	P	95 %CI
血清 SCC 值	1.121	0.749	0.451-3.102
肿瘤直径	1.015	0.001	2.349-15.784
肌层浸润深度	6.756	0.920	0.716-1.474
脉管浸润	3.775	0.003	1.571-9.231
盆腔淋巴结转移	7.482	0.000	4.018-19.227

等<sup>[12]</sup>对 220 例 IA2-IB1 期患者的回顾性分析发现宫旁转移率为 5.9%。本研究 168 例 IA2-IB1 期患者经术后病理证实发生宫旁转移 9 例,宫旁转移率为 5.3%,与国内外研究结果一致。IA2-IB1 期早期宫颈癌患者由于宫旁转移率低,是否可以缩小宫旁组织的切除范围从而减少因宫旁组织切除引起的并发症、改善患者的生活质量是目前宫颈癌研究的重要问题。明确宫旁转移的相关因素从而筛查出哪些患者缩小宫旁切除范围是安全的、可行的至关重要。

早期宫颈癌宫旁转移与年龄、临床分期、肿瘤直径、血清 SCC 水平、肿瘤组织学类型、肿瘤细胞分化程度、肿瘤肌层浸润深度、脉管浸润情况、盆腔淋巴结转移情况等的关系众说纷纭,多数学者认为年龄、肿瘤直径、盆腔淋巴结转移、肿瘤肌层浸润深度、脉管浸润情况等与早期宫颈癌宫旁转移密切相关<sup>[9,13-14]</sup>。本研究将 168 例 IA2-IB1 期宫颈癌患者上述相关因素的资料进行单因素分析,发现肿瘤直径 $> 2$  cm、血清 SCC 值显著升高、肿瘤肌层浸润深度 $> 1/2$  肌层、脉管浸润阳性、盆腔淋巴结转移阳性与宫旁转移密切相关,而年龄、临床分期、肿瘤细胞分化程度、肿瘤组织类型与宫旁转移无关。进一步进行多因素分析发现,肿瘤直径 $> 2$  cm、脉管浸润阳性、盆腔淋巴结阳性是 IA2-IB1 期宫颈癌宫旁转移的独立危险因素。

研究表明宫颈癌患者肿瘤直径 $> 2$  cm 与肿瘤直径 $\leq 2$  cm 宫旁转移率明显不同,肿瘤直径 $\leq 2$  cm 的患者宫旁转移率为 2%~4.3%,肿瘤直径 $> 2$  cm 的患者宫旁转移率为 14%~24%<sup>[15-16]</sup>。本研究

168例患者中肿瘤直径 $\leq 2$  cm患者143例,发生宫旁转移1例,宫旁转移率为0.7%;肿瘤直径 $> 2$  cm的患者25例,发生宫旁转移8例,宫旁转移率为32%,与文献报道基本一致。说明肿瘤大小与宫旁转移密切相关,肿瘤越大越容易向宫旁浸润,宫旁转移发生率越高。

脉管浸润是通过病理确认的两层血管内皮组织之间出现恶性肿瘤细胞,是宫颈癌预后的重要指标。多项研究认为脉管浸润对宫旁转移有提示作用,是宫旁转移的独立危险因素<sup>[17-18]</sup>。本研究结果显示168例患者术后病理证实脉管浸润阳性32例,发生宫旁转移6例,宫旁转移率为18.8%;脉管浸润阴性136例,发生宫旁转移3例,宫旁转移率为2.2%。经统计学分析差异具有统计学意义。经多因素分析,脉管浸润是宫旁转移的独立危险因素之一。

盆腔淋巴结转移与宫颈癌宫旁转移关系密切,多项研究证实盆腔淋巴结阳性患者出现宫旁转移的可能性高于阴性患者,在早期宫颈癌中,盆腔淋巴结阳性患者宫旁转移发生率为15.2%~47.9%,盆腔淋巴结阴性患者宫旁转移发生率为0.8%~9.4%<sup>[16,19]</sup>。本研究中,168例患者盆腔淋巴结阳性32例,其中6例宫旁转移,宫旁转移发生率为18.8%;盆腔淋巴结阴性136例,其中宫旁转移3例,宫旁转移发生率为2.2%。经统计学分析差异具有统计学意义,与文献报道一致,经多因素分析证实盆腔淋巴结转移也是宫旁转移的独立危险因素之一。

也有研究表明肿瘤肌层浸润深度与宫旁转移密切相关<sup>[9,20]</sup>,本研究168例患者中浸润深度 $\leq 1/2$ 肌层患者116例,发生宫旁转移2例,宫旁转移率1.7%;浸润深度 $> 1/2$ 肌层患者52例,发生宫旁转移7例,宫旁转移率13.5%。经统计学分析差异具有统计学意义,说明肌层浸润深度与宫旁转移有关,但经多因素分析,肌层浸润深度不是宫旁转移的独立危险因素,可能是对于IA2-IB1期宫颈癌肌层浸润深度与宫旁转移的关系与肿瘤直径 $> 2$  cm、脉管浸润阳性、盆腔淋巴结阳性相比处于次要地位,但也不能排除由于本研究样本量小产生的偏倚所致。

有研究提出肿瘤直径 $< 2$  cm、肌层浸润 $< 1$  cm、盆腔淋巴结转移阴性、脉管浸润阴性的患者宫旁转移发生率0~0.6%,属于早期宫颈癌低风险<sup>[8]</sup>。结合本研究结果,认为肿瘤直径 $\leq 2$  cm、脉管浸润阴性、盆腔淋巴结阴性,可能是缩小宫旁组织切除范围的必要条件。宫颈癌的治疗日益精准化、个体化,如何做到在不影响预后的情况下,根据不同的患者选

择不同的术式,尽可能使手术损伤最小、患者受益最大,今后仍需进行前瞻性、大样本、多中心的研究。

#### 参考文献:

- [1] Gaffney DK, Hashibe M, Kepka D, et al. Too many women are dying from cervix cancer[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2019, 74(3): 154-156. DOI: 10.1097/ogx.0000000000000653.
- [2] 李文慧, 吴鸣, 谭先杰. 开腹与腹腔镜广泛子宫切除术对宫颈癌患者生活质量的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(7): 793-796. DOI: 10.19538/j.fk2019070118.
- [3] Tseng JH, Aloisi A, Sonoda Y, et al. Less versus more radical surgery in stage IB1 cervical cancer: a population-based study of long-term survival[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(1): 44-49. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.571.
- [4] Ntzeros K, Thomakos N, Papapanagiotou I, et al. The potential of less radical surgery without parametrectomy. Are we safe? [J]. *J Exp Ther Oncol*, 2018, 12(4): 261-266.
- [5] MacDonald MC, Tidy JA. Can we be less radical with surgery for early cervical cancer? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(3): 16. DOI: 10.1007/s11912-016-0501-5.
- [6] Oncology FCOG. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2014, 125(2): 97-98. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.02.003.
- [7] 刘继红, 万挺. 子宫癌手术何去何从[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(2): 102-103. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2019.02.004.
- [8] Haney NM, Alzweri LM, Hellstrom WJG. Male orgasmic dysfunction post-radical pelvic surgery[J]. *Sex Med Rev*, 2018, 6(3): 429-437. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.12.003.
- [9] Vanichtantikul A, Tantirojn P, Manchana T. Parametrial involvement in women with low-risk, early-stage cervical cancer[J]. *Eur J Cancer Care*, 2017, 26(5): e12583. DOI: 10.1111/ecc.12583.
- [10] Chen L, Zhang WN, Zhang SM, et al. Class I hysterectomy in stage Ia2-Ib1 cervical cancer[J]. *Witn*, 2018, 13(4): 494-500. DOI: 10.5114/witn.2018.76832.
- [11] Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114(1): 93-99. DOI: 10.1097/aog.0b013e3181ab474d.

常情况。同型半胱氨酸浓度在子痫前期发病后会显著增加<sup>[9]</sup>。然而从目前的文献分析,还需要更多的研究来证明同型半胱氨酸和血管内皮的相互作用。本研究中,三组 Hcy 的值均在正常范围,以子痫前期重度组最高,与以往研究相符,但是可能仍需进一步研究,来为子痫前期发病的预测提供准确依据。

### 参考文献:

- [1] Franceschini N, Qiu CF, Barrow DA, et al. Cystatin C and preeclampsia: a case control study[J]. *Ren Fail*, 2008, 30(1): 89-95. DOI:10.1080/08860220701742229.
- [2] 李桂玲. 妊娠期高血压疾病血脂代谢改变及临床意义的探讨[J]. *中国医药导报*, 2007, 4(20): 135-136. DOI:10.3969/j.issn.1673-7210.2007.20.106.
- [3] Li F, Hagaman JR, Kim HS, et al. ENOS deficiency Acts through endothelin to aggravate sFlt-1-induced pre-eclampsia-like phenotype[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(4): 652-660. DOI:10.1681/ASN.2011040369.
- [4] Gustat J, Elkasabany A, Srinivasan S, et al. Relation of abdominal height to cardiovascular risk factors in young adults: the Bogalusa heart study[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151(9): 885-891. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a010292.
- [5] Zhang YX, Fondell JD, Wang QB, et al. Repression of androgen receptor mediated transcription by the ErbB-3 bind-

ing protein, Ebp1[J]. *Oncogene*, 2002, 21(36): 5609-5618. DOI:10.1038/sj.onc.1205638.

- [6] Nasiri M, Faghihzadeh S, Alavi Majd H, et al. Longitudinal discriminant analysis of hemoglobin level for predicting pre-eclampsia[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2015, 17(3): e19489. DOI:10.5812/ircmj.19489.
- [7] Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. Interleukin-18 concentrations in pregnancies complicated by preeclampsia with and without IUGR: a comparison with normotensive pregnant women with isolated IUGR and healthy pregnant women[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2011, 1(3-4): 206-212. DOI:10.1016/j.preghy.2011.07.003.
- [8] Ghike S, Jain S, Kumare B, et al. A study of serum homocysteine levels during normal pregnancy and pre-eclampsia[J]. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol*, 2011, 3(2): 71-74. DOI:10.5005/jp-journals-10006-1132.
- [9] Laskowska M, Oleszczuk J. Homocysteine in pregnancies complicated by preeclampsia with and without IUGR: a comparison with normotensive pregnant women with isolated IUGR and healthy pregnant women[J]. *Open J Obstet Gynecol*, 2011, 1(4): 191-196. DOI:10.4236/ojog.2011.14037.

(收稿日期:2019-04-20;修回日期:2020-03-28)

(上接第 238 页)

- [12] 詹银珠,刘峰,刘育飞,等. 临床早期宫颈癌宫旁转移相关因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(14): 1019-1022. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2018.14.008.
- [13] Kilic C, Cakir C, Yuksel D, et al. Which factors predict parametrial involvement in early stage cervical cancer? a Turkish multicenter study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol*, 2019, 243: 63-66. DOI:10.1016/j.ejogrb.2019.10.033.
- [14] Smith B, McCann GA, Phillips G, et al. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: can conization specimens help identify patients at low risk for parametrial involvement? [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(2): 290-293. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.11.029.
- [15] Jiamset I, Hanprasertpong J. Risk factors for parametrial involvement in early-stage cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery [J]. *Oncol Res Treat*, 2016, 39(7-8): 432-438. DOI:10.1159/000447335.
- [16] Nanthamongkolkul K, Hanprasertpong J. Predictive factors of pelvic lymph node metastasis in early-stage

cervical cancer[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(4): 194-198. DOI:10.1159/000485840.

- [17] Derks M, van der Velden J, de Kroon CD, et al. Surgical treatment of early-stage cervical cancer: a multi-institution experience in 2124 cases in the Netherlands over a 30-year period[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(4): 757-763. DOI:10.1097/igc.0000000000001228.
- [18] Ma CC, 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. DOI:10.1007/s00404-017-4597-0.
- [19] Yu F, Chen Y, Huang L, et al. Risk factors of node metastasis in cervical carcinoma[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2016, 37(5): 662-665.
- [20] Matsuo K, Shimada M, Nakamura K, et al. Predictors for pathological parametrial invasion in clinical stage IIB cervical cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(8): 1417-1424. DOI:10.1016/j.ejso.2019.02.019.

(收稿日期:2020-03-22;修回日期:2020-05-24)