

早期宫颈癌术后复发危险因素及治疗进展

刘 燕

西安交通大学第一附属医院 陕西西安 710061

摘 要: 宫颈癌的发病率逐年上升, 且呈年轻化趋势。随着宫颈癌筛查的逐渐普及, 宫颈癌患者多可以被早发现、早治疗, 早期宫颈癌患者的手术治疗效果较好, 无需再行术后辅助治疗。若患者存在某些危险因素, 可能会影响患者的预后, 这些高危因素包括淋巴结转移、宫旁浸润及阴道残端切缘阳性, 中危因素包括深层间质浸润、肿瘤大小及脉管间隙浸润, 多数患者多同时存在多个危险因素, 呈高危因素与中危因素并存的现象, 可增加宫颈癌患者的术后复发风险, 降低生存质量, 因此, 需进行术后辅助治疗来提高患者的生存率, 辅助治疗包括放疗、化疗、同步放化疗及序贯放化疗等, 但部分患者还会出现远处转移或复发。本文就目前宫颈癌患者术后危险因素和治疗方法进行综述。

关键词: 宫颈癌; 危险因素; 人乳头瘤病毒; 治疗方法

引言: 宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤, 临床数据显示, 近年来发病率呈逐年升高的趋势, 并且也趋向年轻化妇女, 其发病率仅次于乳腺癌。随着宫颈癌普查和筛查三阶梯技术临床应用推广, 使越来越多宫颈癌患者能早期发现, 及时治疗, 提高了患者的无瘤生存期, 同时早期宫颈癌患者治疗后复发问题越来越受到大家关注。近来不少国内外学者对早期宫颈癌患者的可能复发相关因素进行了研究分析, 如: 年龄、分娩次数及合并妊娠、病理类型及分级、淋巴结转移、肿瘤大小、临床分期、治疗方式、分子生物学因素、血红蛋白及D-二聚体水平等方面。本文通过研究近几年来国内外在该领域发表的相关文献, 将早期宫颈癌复发的可能相关因素汇总报告。

1 宫颈腺癌的诊断

文献报道近年宫颈腺癌的发病率有上升趋势^[1], 应归因于以下几点: 1) 人乳头瘤病毒 (HPV) 感染增多; 2) 液基细胞学涂片 (TCT) 和阴道镜等宫颈癌筛查手段的普及; 3) 对少见腺癌亚型诊断能力的提高; 4) 早期手术 (如LEEP刀和冷刀锥切) 切除率增加使宫颈管腺癌的检出增多。天津医科大学附属肿瘤医院1980 ~ 1994年间收治的宫颈腺癌占同期宫颈癌的比例为3.7%, 1995 ~ 2009年升至15.9%, 上升趋势明显。宫颈腺癌多在颈管内呈内生性生长, 临床诊断困难, 有学者建议对TCT发现的无决定意义的非典型腺细胞 (AGCUS) 均应行阴道镜下的多点活检, 并使用宫颈管搔刮术, 必要时辅以冷刀锥切, 以免误诊和漏诊。有研究发现CA125对宫颈腺癌有一定的诊断意义并与预后相关, 一些分子标志物如P53、Sur-vivin、PTEN等也与宫颈腺癌的发病相, 相信随着此类研究工作的进展, 宫颈腺癌也将迈进分子诊断的时代。

2 早期宫颈癌术后复发的危险因素

2.1 高危因素

2.1.1 淋巴结转移 远处转移是宫颈癌患者最常见的术后复发方式, 而淋巴结转移是远处转移的主要方式, 包括盆腔淋巴结、髂淋巴结和腹主动脉旁淋巴结转移等, 其中最常见的是盆腔淋巴结转移。淋巴结转移情况可直接影响治疗方式的选择及患者的预后。蔡红兵^[5]回顾性分析116例宫颈癌患者的临床资料, 结果显示, 盆腔淋巴结转移率与患者的临床分期、病理类型、肿瘤体积及生长方式有直接关系。叶元等^[6]研究显示, 淋巴结转移率随国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期的增加而升高, FIGO分期为I B、II A、II B期宫颈癌患者的淋巴结转移率分别为12%~22%、10%~27%、34%~43%, 盆腔淋巴结转移率也与FIGO分期呈正相关^[2]。

2.1.2 宫旁浸润 宫旁浸润是宫颈癌的直接浸润方式, 主要包括宫旁软组织浸润、宫旁淋巴结转移和宫旁脉管内癌栓。涂剑楠等^[7]纳入100例早期宫颈癌术后患者, 结果显示, 宫旁浸润与早期宫颈癌患者3年生存率相关, 且宫旁浸润是影响早期宫颈癌患者预后的独立危险因素。Frumovitz等^[8]通过对宫颈癌手术病理组织标本进行分析发现, 宫旁浸润与肿瘤大小>2 cm、组织学分级越高、LVSI和盆腔淋巴结转移有关^[3]。

2.1.3 阴道残端切缘阳性 阴道残端切缘阳性指手术切除的病变组织不完全, 病理学检查提示仍然残留肿瘤细胞, 近切缘阳性指手术切缘距离肿瘤组织≤5 mm。McCann等^[9]对119例切缘阳性早期宫颈癌患者进行研究发现, 切缘阳性宫颈癌患者的复发率为9%, 近切缘阳性患者的复发率为24%, 表明手术切缘距肿瘤组织越近, 复发的可能性越大。近切缘阳性与淋巴结阳性、宫旁浸润和肿瘤大小有关。

2.1.4 合并多个高危因素 合并单个和多个高危因素的

宫颈癌患者术后5年无病生存率分别为80.4%、65.7%，5年总生存率分别为87.3%、75.1%。与合并单个危险因素的患者相比，合并多个危险因素的早期宫颈癌患者更容易发生远处转移^[10]，因此，应提高对合并多个高危因素早期宫颈癌手术患者的重视程度^[4]。

2.2 年龄

近年来临床统计数据分析发现宫颈癌的发病率呈逐年升高的趋势，也趋向年轻化患者，文献均有报道。年龄对早期宫颈癌复发影响一直存在争议。高慧莉等回顾性研究240例(I B ~ II B)宫颈癌患者，发现年轻(年龄<35岁)患者对宫颈癌的知识比较了解，防癌意识强，易发现早，临床分期早，以I B期最多，但非鳞癌占27.5%，高于年龄≥35岁对照组占15.0%，差异有统计学意义，发生盆腔淋巴结转移高于对照组，5年生存率低于对照组，有统计学意义，年龄是早期宫颈癌复发危险因素。张英等对35岁以下早期宫颈癌术后复发的危险因素及其分子病理特征分析，<35岁复发患者组。Survivin、CD44v6、MMP-2表达水平均显著高于≥35岁复发患者组。有学者进行年龄与宫颈癌术后复发相关性的Meta分析，纳入研究年龄与宫颈癌术后复发相关性结果文献2篇，结论为年龄与宫颈癌术后复发无关，但其中1篇文献报道认为，年龄<(47±1)岁的术后复发率高于年龄≥(47±1)岁，年龄为术后不利因素。大多数研究报道不一致，多数认为年龄与早期宫颈癌术后复发无关。如果在年轻或年龄较大患者早期宫颈癌中发生预后重要影响因素，淋巴结转移、脉管侵犯、肿瘤体积较大、腺癌或特殊类型肿瘤等情况较多，伴随术后复发率增高。

3 伴复发危险因素的早期宫颈癌患者的术后辅助治疗

3.1 辅助放疗放疗技术的发展主要经历了盆腔大野、常规四野、调强放疗和三维适形放疗等的演变，其中盆腔大野和常规四野照射面积过大，导致正常组织和器官也不可避免的会受到照射，泌尿系统和消化系统不良反应明显，严重影响患者的生活质量，逐渐被调强放疗和三维适形放疗取代。调强放疗和三维适形放疗可以使三维放射野与靶区保持形状一致，从而控制靶区的照射剂量达到治疗剂量的同时，靶区外面的正常组织和器官仅接受最小剂量的照射，从而明显减少不良反应。Chen等的研究结果显示，调强放疗的使用率从2005—2007年的25%升至2008—2012年的75%，接受调强放疗与三维适形放疗的早期宫颈癌患者的无复发期和总生存期无明显差别，且调强放疗的远期不良反应发生率明显低于三维适形放疗，但调强放疗的治疗费用明显高于其他放疗方法。

3.2 辅助化疗虽然术后放疗可降低早期宫颈癌患者的局部复发风险，但不能降低远处转移风险，而化疗属于

全身治疗，可有效控制肿瘤的远处转移。放疗会发生剂量累积，出现组织纤维化，增加了手术难度，因此，放疗可在一定程度上对术后复发患者的治疗造成不良影响，但化疗可以避免这些不利因素，且化疗对卵巢功能的不良影响是可逆的。但仅对伴有高危因素的患者进行亚组分析时发现，放疗组患者的总生存期和无复发生存期均明显短于紫杉醇+顺铂辅助化疗组。表明对于伴有高危因素的宫颈癌患者来说，化疗也是一种有效的治疗方法。

3.3 对II B期的宫颈腺癌应该以根治性放疗为主，辅以化疗，对于放化疗后是否行辅助性子宫切除目前仍存在争议。有研究将II期宫颈腺癌分组，单纯手术疗效最好，单纯放疗、放疗+化疗效果最差(P=0.001 4)，另将手术组与手术+放疗组比较，生存率无明显差异。例如以38例II B期宫颈腺癌初始治疗均为放疗，其中20例行单纯根治性放疗，7例因为放疗后肿瘤未控或中心性复发又进行了子宫切除，11例因患者坚决要求手术，且于半量放疗后观察宫颈肿瘤缩小可以切除，于2周后予以子宫切除(7例)或宫颈癌根治术(4例)，术后再继续放化疗。将患者分为单纯放疗及手术+放疗组，综合治疗组的5年生存率略高，但结果无统计学意义。因宫颈腺癌对放疗相对不敏感，放疗后肿瘤未控及复发的几率较高，故辅助子宫切除可能具有一定的价值，尚需更多临床研究加以证实。

4 结束语

综上所述，早期宫颈癌采取手术、放疗和/或化疗治疗后，复发是最关心问题，近几年国内外关于复发的相关因素研究较多，比较认同多因素共同作用的结果。需进一步进行大样本的前瞻性研究对影响早期宫颈癌术后复发的独立因素进行筛查和随访，明确影响早期宫颈癌术后复发的独立高危因素，以达到及时预防，进而对具有独立危险因素患者进行个体化防治，提高患者生存质量、延长生存时间。

参考文献:

- [1]张静雅,古力米热·布然江应倩等.I b ~ II a 期宫颈癌术后放疗后复发的相关因素分析[J].中国肿瘤,2018,45(20):1062-1065.
- [2]张欣宁,吴海燕,姚书忠,等.Bcl-2、p53蛋白在宫颈组织中的表达意义[J].现代临床医学,2016,42(6):414-416,419.
- [3]何清,张纬建.影响早期宫颈癌术后放疗的预后因素及生存质量分析[J].福建医科大学学报,2016,50(2):107-111,115.
- [4]黄玮,高立,张永利,等.宫颈癌根治术腹腔镜与开腹手术的对照研究[J].实用癌症杂志,2017,32(12):2061-2063.