

妇科肿瘤专题

• 临床经验与技术交流 •

257 例 I ~ II 期子宫内膜癌复发的危险因素分析*

马海宁, 李怡冰, 霍佳宁, 马晓欣[△]

110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院 妇科

[摘要] 目的: 探讨 I ~ II 期子宫内膜癌复发的原因及相关危险因素。方法: 回顾性收集 2013 年 6 月至 2018 年 6 月期间, 中国医科大学附属盛京医院收治并连续随访的 257 例 I ~ II 期子宫内膜癌患者资料, 包括一般资料、临床病理资料、随访患者的复发情况。采用单因素及多因素回归模型分析 I ~ II 期子宫内膜癌复发的相关危险因素。结果: 257 例 I ~ II 期子宫内膜癌患者中, 41 例复发, 复发率为 16.0%。肿瘤直径、淋巴脉管浸润、病理分级是影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的独立危险因素($P < 0.05$)。年龄、高血压、体重指数、手术病理分期、盆腔淋巴结切除术及切除数目不是影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的独立危险因素($P > 0.05$)。结论: 在临床工作中, 需要对肿瘤直径 > 2 cm、存在淋巴脉管浸润、病理分级较高(G2/G3)的 I ~ II 期子宫内膜癌患者密切随访复查, 给予患者及时、足量、足疗程的辅助治疗以降低复发率。

[关键词] 子宫内膜癌; 复发; 单因素分析; 多因素分析

[中图分类号] R737.33 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.009

引文格式: Ma HN, Li YB, Huo JN, et al. Recurrence-related factors of 257 patients with stage I-II endometrial carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 428-432. [马海宁, 李怡冰, 霍佳宁, 等. 257 例 I ~ II 期子宫内膜癌复发的危险因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 428-432.]

Recurrence-Related Factors of 257 Patients with Stage I-II Endometrial Carcinoma

Ma Haining, Li Yibing, Huo Jianing, Ma Xiaoxin

Department of Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China

Corresponding author: Ma Xiaoxin, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

This study was supported National Natural Science Foundation of China (NO. 81872123).

[Abstract] **Objective:** To investigate the risk factors of the recurrence of stage I-II endometrial carcinoma. **Methods:** We retrospectively analyzed the data of 257 patients with stage I-II endometrial carcinoma treated in Shengjing Hospital of China Medical University from June 2013 to June 2018, including general data, clinicopathological data and data of recurrence. The recurrence rate of the patients was followed up. Multivariate logistic regression model was used to analyze the risk factors of the recurrence of stage I-II endometrial carcinoma. **Results:** The recurrence rate was 16% (41/257). Tumor size, lymphovascular space invasion and pathological differentiation were independent risk factors for the recurrence of stage I-II endometrial carcinoma ($P < 0.05$). Age, hypertension, body weight, stage of operation and pathology, lymphadenectomy and number of pelvic lymph nodes were not independent risk factors for the recurrence of stage I-II endometrial carcinoma ($P > 0.05$). **Conclusion:** It is suggested to follow up stage I-II endometrial carcinoma patients with tumor larger than 2 cm, lymphovascular space invasion or grade G2/G3 (pathological differentiation) tumors. The patients should be given timely and sufficient adjuvant treatment to reduce the recurrence rate.

[收稿日期] 2020-02-05 [修回日期] 2020-04-26

[基金项目] * 国家自然科学基金(编号:81872123)

[通讯作者] [△] 马晓欣, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

[Key words] Endometrial carcinoma; Recurrence; Univariate analysis; Multivariate analysis

子宫内膜癌为女性生殖系统 3 大恶性肿瘤之一,其发病率在女性全身恶性肿瘤中排第 4 位,也是发达国家女性生殖道最常见的恶性肿瘤,且近年来发病率仍存在上升趋势^[1]。当前,手术合并放疗、化疗、激素治疗或靶向治疗等仍为主要的治疗方式,但是治疗只是对抗肿瘤的第一步,如何预防复发、再发及转移也是临床工作中面临的重点和难点,目前研究已经证实子宫内膜癌的分期、组织学类型和分级、肌层浸润深度和淋巴脉管间隙浸润是影响子宫内膜癌预后的主要因素^[2-4]。对于晚期转移性或复发性子宫内膜癌患者,由于手术机会的丧失,治疗失败的几率仍然很高。而 I ~ II 期子宫内膜癌患者复发转移率虽较低,但其复发的危险因素尚未完全明确。本研究的目的旨在探讨 I ~ II 期子宫内膜癌复发相关的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用回顾性病例对照研究方法,回顾性收集 2013 年 6 月至 2018 年 6 月期间,中国医科大学附属盛京医院妇科 8 个病区收治的子宫内膜癌患者 422 例,其中失访 165 例,最后归纳 257 例 I ~ II 期子宫内膜癌手术患者资料。执行病理切片、新鲜肿瘤直径测量描述及诊断的均为中国医科大学附属盛京医院病理科医师。患者纳入标准:初始诊断为 I ~ II 期子宫内膜癌的患者;所有患者均按照 2009 年国际妇产科联盟制定的“子宫内膜癌手术-病理分期”标准确定病理类型及术后分期。患者排除标准:子宫内膜癌非原发第一恶性肿瘤;曾于术前行辅助治疗;伴发其他风湿、免疫、血液等严重并发症等。本研究得到伦理审查委员会批准。入院时,所有患者均对其医疗信息的被研究和使用做到了知情理解并签字同意。

1.2 方法

收集患者的人口学和临床病理资料。人口学资料包括年龄、体重指数、血压、基础疾病史等。临床病理资料包括肿瘤直径、淋巴脉管浸润情况、手术病理分期、病理分级、盆腔淋巴结切除及切除数目等。具体分期:I 期,肿瘤局限于子宫体,包括累及宫颈管腺体。Ia 期:肿瘤局限于内膜组织或浸润深度 < 1/2 肌层,Ib 期:肿瘤浸润深度 ≥ 1/2 肌层。II 期:肿瘤浸润宫颈间质,无宫体外蔓延,不包括累及宫颈管腺体。其中内膜样癌的处理和高危类型内膜癌(浆液性癌、透明细胞癌、未分化、去分化癌、癌肉瘤)的

处理各不相同,子宫内膜样癌对放疗相对敏感,术后辅助治疗以放疗为主,而高危类型内膜癌对化疗更敏感,术后辅助治疗以系统治疗为主。治疗结束后,患者进入常规监测程序,前 2 年每 3 个月随访一次,前 5 年每 6 个月随访一次,此后每年随访一次。跟踪随访患者 1 ~ 7 年,复发标准需通过症状、体征、肿瘤生化相关指标、包括超声、CT 或 MRI、PET-CT、阴道镜、病理学活检等确诊,包括:1) 阴道残端、阴道壁等下生殖道复发;2) 盆腔、脏器及淋巴结等复发;3) 腹部肿物包括恶性腹水及消化道、泌尿道、其他器官及腹膜、淋巴结等复发;4) 血行转移至肺、肝、肾、脑、骨骼、乳腺等部位。将患者分为复发组和未复发组。同时在病理级别、分期和手术范围方面配对,如仅行全子宫切除加双侧输卵管卵巢切除术或同时行盆腔和腹主动脉旁淋巴结清扫术。患者所有临床及病理资料来源于病历档案及原始病理报告。但因为病例来源于 8 个不同病房,参与手术的术者不同,特别是盆腔淋巴结清扫方面,部分患者未行淋巴结清扫,部分患者仅行盆腔淋巴结清扫,部分患者同时行腹主动脉旁淋巴结取样或清扫。这在患者的手术治疗和临床管理方面存在潜在的差异。

1.3 统计学方法

用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料采用四分位数表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。非参数资料采用秩和检验。Logistic 多因素回归进行危险因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发及生存情况

共纳入研究 257 例 I ~ II 期子宫内膜癌患者,其中复发 41 例,复发率为 16.0%。I 期患者 188 例,其中复发 25 例,复发率 13.3%,II 期患者 69 例,复发 16 例,复发率 23.2%。初治与复发的间隔时间为 46 (6 ~ 93) 月,其中 7.3% (3/41) 的患者在 1 年内复发,68.3% (28/41) 的患者在 3 年内复发,87.8% (36/41) 的患者在 5 年内复发。对于复发部位的数据统计结果显示:复发类型:阴道断端及阴道壁 20 例 (48.8%),盆腔 9 例 (22.0%),血行转移 9 例 (22.0%),淋巴转移 3 例 (7.3%)。复发最常见部位为阴道断端及阴道壁。盆腔内复发包括结肠复发、膀胱复发。血行复发包括肺复发及骨转移及多

器官转移。淋巴结复发包括淋巴结转移及纵隔转移。对于复发及转移的治疗:单纯手术切除 14 例,单纯化疗 8 例,单纯放疗 2 例,9 例患者手术 + 化疗,8 例患者手术 + 放疗,10 例患者放疗 + 化疗。其中 2 例死亡。

2.2 影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的单因素分析

经单因素分析结果发现,年龄、体重指数、肿瘤

表 1 影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Univariate Analysis of Influencing Factors for Recurrence of Stage I - II Endometrial Cancer

Characteristic	Recurrence group (n = 41)	Nonrecurrence group (n = 216)	t	χ^2	z	P
Age (year)	56.40 ± 8.992	57.60 ± 8.760	1.975			0.023
Body mass index	20.57 ± 2.77	22.34 ± 3.45	2.720			0.015
Tumor size > 2 cm	36 (87.8)	134 (62.0)		10.218		0.001
Hypertension	20 (48.8)	94 (43.5)		0.387		0.534
Diabetes	14 (34.1)	31 (14.4)		9.348		0.002
Lymphovascular space invasion	9 (22.0)	14 (6.5)		10.120		0.001
Stage of operation and pathology				7.928		0.019
Ia	17 (41.5)	140 (64.8)				
Ib	18 (43.9)	58 (26.9)				
II	6 (14.6)	18 (8.3)				
Pathological differentiation				8.553		0.014
G1	8 (19.5)	49 (22.7)				
G2	22 (53.7)	145 (67.1)				
G3	11 (26.8)	22 (10.2)				
Lymphadenectomy	25 (61.0)	150 (57.5)		1.138		0.286
Number of pelvic lymph node	18.31 ± 5.77	19.22 ± 6.32	1.073			0.215
Follow-up time (month)	49.0 (18, 60)	52.0 (15, 70)			-1.488	0.242

2.3 影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的多因素回归分析

以单因素筛选有统计学意义的危险因素作为自变量,进行多因素回归分析。

结果表明:肿瘤直径 > 2 cm、糖尿病、淋巴脉管浸润、病理分级是影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的独立危险因素(表 2)。

表 2 影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的多因素回归分析

Table 2. Multivariate Logistic Regression Analysis of Influencing Factors for Recurrence of Stage I - II Endometrial Cancer

Variable	OR	95% CI	P
Age (year)	0.720	0.194 - 2.676	0.624
Body mass index	0.607	0.297 - 1.240	0.170
Tumor size > 2 cm	3.545	2.180 - 6.488	0.008
Diabetes	2.826	1.533 - 4.525	0.015
Lymphovascular space invasion	2.572	1.164 - 3.358	0.022
Stage of operation and pathology	0.449	0.129 - 1.568	0.210
Pathological differentiation	2.895	1.063 - 4.750	0.017

直径、糖尿病、淋巴脉管浸润、手术病理分期、病理分级是影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的危险因素($P < 0.05$)。高血压、盆腔淋巴结切除及切除数目不是影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的危险因素($P > 0.05$)(表 1)。

3 讨论

3.1 I ~ II 期子宫内膜腺癌诊治概况

无论国内还是国际范围,I ~ II 期子宫内膜腺癌的生存率一般较好,复发转移率在 5% ~ 18% 之间,但仍然至少会有 5% 的患者最终会复发或转移^[5-6]。既往国内外的研究均集中在所有期别的子宫内膜癌患者上。随着超声、MRI 及宫腔镜探查等一系列诊断技术的飞速发展和推广,子宫内膜的早期发现逐渐成为现实^[7]。随之而来的早期治疗也得以开展及实施,所以对于 I ~ II 期子宫内膜癌腺癌的复发因素的研究变得尤为重要。而国内外目前关于 I ~ II 期子宫内膜癌复发的危险因素和预后意义的研究结论尚不完全明确。本病例对照研究集中探讨了辽沈地区就诊于中国医科大学附属盛京医院的 I ~ II 期子宫内膜癌患者复发的危险因素。这也是本地区对该研究内容的首次探讨。

3.2 I ~ II 期子宫内膜腺癌复发情况与高危因素

与国内外文献报道相一致,本研究显示复发最

常见的部位是阴道断端及阴道壁,其次是盆腔、腹腔。转移途径仍然是局部临近转移、血行转移及淋巴转移^[8-10]。同时我们的研究发现,7.3% (3/41) 的患者在 1 年内复发,68.3% (28/41) 的患者在 3 年内复发,87.8% (36/41) 的患者在 5 年内复发。目前已有对比研究指出肿瘤直径及淋巴脉管浸润不是复发的显著的危险因素^[10],同样也有研究表明:早期子宫内膜样腺癌患者中出现淋巴脉管浸润、肿瘤直径 > 2 cm、高级别癌及宫颈间质受累可能是复发的高危因素^[11-12]。本研究发现,在单变量和多变量因素分析中淋巴脉管浸润和肿瘤直径 > 2 cm 均是复发的独立危险因素,而宫颈间质浸润即手术病理分期达到 II 期则不是。同样手术病理分期中 Ia/Ib 及 II 期,病变仅局限于子宫内膜、肌层浸润及宫颈间质浸润这 3 种情况的复发率无差异,而一旦出现淋巴脉管浸润,则肿瘤复发的可能性较高。这也是临床上我们建议对于病变超出子宫的患者,在接受手术治疗的同时进行放疗或化疗的主要原因。2012 年一项临床对照研究荟萃分析显示:I 期子宫内膜癌患者接受辅助放疗对于患者的生存率无改善^[13]。目前的流行病学研究结果提示低危的子宫内膜癌即病理类型为子宫内膜样腺癌、病理分级为 G1/2,手术病理分期为 Ia 期,肿瘤直径 < 2 cm 复发率较低 (1% ~ 7%),并且约 70% 的患者因为异常的子宫出血、超声体检及进一步的 MRI、宫腔镜筛查得到诊断^[14]。对于 II 期子宫内膜癌,如果没有淋巴脉管浸润,没有肿瘤直径 > 2 cm 等其他高危的复发因素,2020 年 1 月 NCCN 发布的子宫肿瘤治疗指南中提出,合理的筋膜外全子宫切除 + 补充后续的外照射,或者广泛性全子宫切除术后病理提示切缘阴性后持续观察均是恰当的治疗方案^[15] (子宫内膜肉瘤除外),没有研究证明此时化疗是利大于弊的^[16],当然在随后的密切随访中如果出现复发和转移,则需进一步评估化疗及其他的辅助治疗疗效。值得注意的是,本研究发现对于复发的患者体重指数不再是明显高危因素,在复发和转移的患者当中相当一部分患者的体重指数并不高于正常范围,差异没有统计学意义,目前也有文献支持对于复发和转移的患者,低体重往往标志着患者合并慢性疾病或者恶性肿瘤期别较晚,整个机体的机能下降,手术后愈合及恢复能力降低,复发及转移风险增加^[17]。我们的研究同样发现,盆腔淋巴结的切除及具体切除的数量并不是导致患者复发及转移的明确的高危因素,而由此带来的手术风险及后果,特别是淋巴瘘及囊肿的形

成,会给患者的恢复造成不良影响。所以选择性地肿大淋巴结或可疑淋巴结的清扫特别是前哨淋巴结清扫可能是一种更恰当的方法,从而确保正确的分期和更少的损伤,特别是更少的淋巴瘘及淋巴囊肿^[18]。

3.3 I ~ II 期子宫内膜腺癌治疗展望

考虑到我们国家的国情,随着社会经济条件的改善,人民疾病预防观念的提升,早期诊断水平的发展,子宫内膜癌的发病率将会像发达国家一样逐渐增加甚至超越宫颈癌成为女性生殖系统第一恶性肿瘤,临床医生将会面临越来越多的 I ~ II 期的子宫内膜癌患者,其中除了低危型子宫内膜癌的复发率较低外,高级别子宫内膜样癌、浆液性癌、未分化癌、癌肉瘤等高危病例的复发率仍会较高,影响预后及复发的因素探讨将更加关键,也将会直接指导临床医师在制定合理的手术方案、避免手术并发症的同时及时、足量、足疗程地进行辅助治疗。

同时,我们的研究有一些局限性。首先,回顾性研究可能存在一定的偏倚;其次,我们的病例来自于不同的病区、不同的术者、不同的治疗方案,不可避免地存在潜在的差异。对于患者临床管理及随访的结果可能并不完全客观和均衡;第三,虽然所有的手术病理标本都由我们医院病理科进行肿瘤三个径线测量,冰冻切片及诊断评估,但不是同一病理医师的操作,可能存在偏倚。但总体来讲,对于整体预后较好的子宫内膜癌 I ~ II 期患者,我们使用的研究设计是恰当的,且对照观察的样本量也是合理的。尽管存在上述局限性,本研究仍是辽沈地区 I ~ II 期子宫内膜癌患者复发的首次对照研究。肿瘤直径 > 2 cm、存在淋巴脉管浸润、病理分级较高是 I ~ II 期子宫内膜癌复发的危险因素。对于此类患者需要密切跟踪和随访,及时给予辅助治疗的精准干预,能进一步降低复发率、提高患者的生存率。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Shogo S, Satoru N, Mikio M, et al. Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan: A project of the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guideline evaluation committee[J]. J Gynecol Oncol, 2017, 28 (6) : e76.
- [2] Gupta V, McGunigal M, Prasad-Hayes M, et al. Adjuvant radiation therapy is associated with improved overall survival in high-intermediate risk stage I endometrial cancer: A national cancer data base analysis[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(1) : 119-124.
- [3] Kaewpangchan P, Cheewakriangkrai C. Relapse patterns and outcomes following recurrence of endometrial cancer in northern Thai women[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(9) : 3861-3866.
- [4] Roma AA, Rybicki LA, Barbuto D, et al. Risk factor analysis of recurrence in low-grade endometrial adenocarcinoma[J]. Hum Pathol, 2015, 46(10) : 1529-1539.
- [5] Tom VN, Cristian MP, Eva C, et al. Modeling endometrial cancer: Past, present, and future[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8) : 2348.
- [6] Lee YC, Lheureux S, Oza AM. Treatment strategies for endometrial cancer: Current practice and perspective[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017, 29(1) : 47-58.
- [7] 黄旭鑫, 张国楠. 宫腔镜在子宫内膜癌保留生育功能治疗中的应用与存在的问题[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 2(32) : 169-174.
- [8] Iavazzo C, Gkegkes ID, Vrachnis N. Early recurrence of early stage endometrioid endometrial carcinoma: Possible etiologic pathways and management options[J]. Maturitas, 2014, 78(3) : 155-159.
- [9] Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer[J]. Facts Views Vis Obgyn, 2013, 5(3) : 179-186.
- [10] Topfedaissi NO, Meydanl MM, Sarl ME, et al. Factors associated with survival after relapse in patients with low-risk endometrial cancer treated with surgery alone[J]. J Gynecol Oncol, 2017, 28 (5) : e65.
- [11] Han KH, Kim HS, Lee M, et al. Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stages IA and IB[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(21) : e6976.
- [12] Rizzo S, Femia M, Buscarino V, et al. Endometrial cancer: An overview of novelties in treatment and related imaging keypoints for local staging[J]. Cancer Imaging, 2018, 18(1) : 45-56.
- [13] Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: An updated Cochrane systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(21) : 1625-1634.
- [14] Robbins JR, Yechieli R, Laser B, et al. Is time to recurrence after hysterectomy predictive of survival in patients with early stage endometrial carcinoma? [J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(1) : 38-42.
- [15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Uterine neoplasms [EB/OL]. <https://www.nccn.org/>. 2019-09-16
- [16] de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): Final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(3) : 295-309.
- [17] Felix AS, Brasky TM, Cohn DE, et al. Endometrial carcinoma recurrence according to race and ethnicity: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group 210 Study[J]. Int J Cancer, 2018, 142(6) : 1102-1115.
- [18] How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Minerva Ginecol, 2018, 70(2) : 194-214.