

宫颈癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002826

HPV 感染与特殊类型宫颈腺癌预后相关性分析

钟 林, 周 琦, 王海霞, 何密斯, 邹冬玲

(重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心、肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室, 重庆 400030)

【摘要】目的:本研究将宫颈特殊类型腺癌分为人乳头瘤状病毒(human papillomavirus, HPV)感染相关型和非 HPV 感染相关型,探讨不同分型与预后的关系。**方法:**收集美国 SEER 数据库共 468 例宫颈特殊类型腺癌患者的临床资料进行回顾性分析,将其分为 HPV 感染相关型(HPV-associated adenocarcinoma, HPVA)组和非 HPV 感染相关型(non-HPV-associated adenocarcinoma, NHPVA)组,采用卡方检验、Fisher 检验、K-M 法、log-rank 检验、Cox 回归模型进行统计学分析。**结果:**组间比较结果显示 2 组患者在分期、肿瘤分化程度方面有明显统计学差异。NHPVA 组比 HPVA 组期别更晚($P=0.001$),肿瘤分化更差($P<0.05$)。肿瘤相关死亡率在 NHPVA 组(70/205, 34.1%)明显高于 HPVA 组(53/263, 20.2%),NHPVA 组总体预后差于 HPVA 组($P=0.001$)。5 个病理亚型间预后差异有明显统计学意义($P=0.002$),浆液性癌预后最差。**结论:**基于是否感染 HPV 对宫颈特殊类型腺癌进行分类能预测患者预后,从而采取相应治疗措施,将对临床工作产生一定指导意义。

【关键词】宫颈管型腺癌; HPV 感染相关型; 非 HPV 感染相关型; 生存分析

【中图分类号】R737.33

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-03-22

Correlation between HPV infection and prognosis of endocervical adenocarcinoma

Zhong Lin, Zhou Qi, Wang Haixia, He Misi, Zou Dongling

(Gynecological Cancer Center, Chongqing University Cancer Hospital; Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment)

【Abstract】Objective: To analyze the prognostic relationship between Human papillomavirus (HPV) -infection and endocervical adenocarcinoma (ECA) of the uterine cervix, so as to provide a reference for clinical work. **Methods:** Clinical data of 468 ECA patients screened from SEER Database were divided into HPVA (HPV-associated adenocarcinoma) and NHPVA (non-HPV-associated Adenocarcinoma) group, followed by a retrospective analysis, which were statistically analyzed using Chi-square test, Fisher test, K-M method, log-rank test and Cox regression. **Results:** There were significant differences in stage and tumor differentiation grade between the two groups. Compared with HPVA group, the stage of NHPVA group was later ($P=0.001$), and the tumor differentiation was worse ($P<0.05$). The NHPVA group had a significantly higher cancer-related mortality (70/205, 34.1%) than HPVA group (53/263, 20.2%). The prognosis was significantly worse in NHPVA group than HPVA group ($P=0.001$). The cancer-related mortality was significantly different ($P=0.002$) within the 5 sub-groups of mucinous, gastric type, villoglandular, clear cell, and serous carcinoma, while the serous type had the worst prognosis. **Conclusion:** It is important to classify the ECA into HPVA and NHPVA for clinical work in the future.

【Key words】 endocervical adenocarcinoma; HPV-associated adenocarcinoma; non-HPV-associated adenocarcinoma; survival analysis

宫颈癌是发展中国家妇女第二常见恶性肿瘤,在癌症导致的死亡中排名第三,在我国疾病负担仍然较重^[1]。2014 年宫颈癌发病率为 15.30/10 万,死亡

率为 4.57/10 万^[2]。宫颈癌中最常见病理类型为鳞癌,患病率占 75%,其余 25%为腺癌^[3]。近年来,宫颈腺癌的发病率在全球范围内不断升高,宫颈管型腺癌(endocervical adenocarcinoma, ECA)为宫颈腺癌的特殊类型,近年发病率也有所上升,其病理类型繁多、分类复杂,且临床症状较普通宫颈鳞癌和宫颈腺癌隐匿,容易造成漏诊^[6]。部分患者甚至因此辗转求医

作者介绍:钟 林, Email: zhonglin1983.12.25@126.com,

研究方向:妇科恶性肿瘤诊治。

通信作者:邹冬玲, Email: 13570049@qq.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.2143.058.html>

(2021-05-16)

却难以及时确诊,给患者造成较大的困扰和疾病负担,因此,进一步充分认识宫颈腺癌中这些特殊类型对妇科肿瘤医生而言显得尤为重要。既往观点认为宫颈管型腺癌的发病几乎均与 HPV 感染有密切关系^[3],目前,已有研究认识到,并非所有 ECA 都与 HPV 感染相关^[4-5]。HPV 感染与 ECA 病理亚型的关系有待进一步探索。2014 年,世界卫生组织(World Health Organization,WHO)将宫颈腺癌分为 8 类。然而,逐渐有学者提出,这种分类方法没有将病因学及临床特点相联系,对临床工作的指导性不强,因此存在一定局限性^[6]。2019 年 Hodgson A 等^[6]首次提出宫颈管型腺癌国际分类法(International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification,IECC),将 ECA 分为 HPV 感染相关型(HPV-associated adenocarcinomas,HPVA)和非 HPV 感染相关型(non-HPV-associated adenocarcinomas,NHPVA),有小样本回顾性研究初步表明 NHPVA 预后差于 HPVA。本文通过检索美国国立癌症研究所 SEER 数据库,搜索大样本资料作进一步研究。

1 材料与方法

1.1 资料来源

收集美国 SEER 癌症数据库 1973 年 1 月至 2015 年 12 月期间的宫颈癌,按照第三版国际疾病肿瘤学分类(International Classification of Disease for Oncology third edition,ICD-O-3)编码 8480/3、8144/3、8263/3、8310/3、8441/3 依次搜索普通黏液腺癌、肠型腺癌、绒毛管状腺癌、透明细胞癌、浆液性腺癌,排除随访过程中死于宫颈癌以外的原因后,患者共计 468 例。收集上述患者年龄、种族、分期、肿瘤分化程度、肿瘤大小和生存情况,回顾性分析 ECA 患者的总体生存情况及相关因素。

1.2 一般资料

468 例 ECA 患者随访 1~71 个月,中位随访时间为 54 个月,最小年龄 15 岁,最大 85 岁。确诊时,按照国际妇产科

联盟 2014 年标准进行临床分期。按照 2014 年 WHO 标准病理分型中包含普通黏液腺癌 236 例,肠型 11 例,绒毛管状腺癌 16 例,透明细胞癌 158 例,浆液性腺癌 47 例。根据 IECC 分类法原则^[6]将上述肿瘤分为 HPVA 组和 NHPVA 组,HPVA 组包含普通黏液腺癌、肠型和绒毛管状腺癌,NHPVA 组包含透明细胞癌和浆液性腺癌。

1.3 治疗方案

患者均按照美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南标准进行以下治疗。I B1~II A1 期:肿瘤直径 ≤ 4 cm 者行广泛性全子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术(宫颈根治术);II A2 期肿瘤直径 >4 cm 者直接行放疗,或者先行新辅助化疗,待局部肿瘤缩小后再行广泛性全子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术。II B~III B 期:行全量放疗。术后有高危因素(淋巴结阳性、宫旁阳性、阴道切缘阳性)者补充放疗和化疗。术后有中危因素者(肿瘤直径 >4 cm、深肌层浸润、脉管癌栓)者补充放疗和(或)化疗。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 软件 25.0 版本进行统计学分析。采用卡方检验进行 2 组间同质性比较,单个样本量小于 4 则采用 Fisher 精确检验。分类资料采用 K-M 生存分析描绘生存曲线,连续变量则采用 log-rank 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床特点的比较

SEER 数据库在随访过程中部分数据未能详细登记(种族未登记 2 例,肿瘤分化未登记 113 例),故在统计过程中将这部分数据删除后再行统计。采用卡方检验、Fisher 精确检验对 HPVA 和 NHPVA 2 组患者的一般资料进行组间比较,结果显示在不同种族间差异无明显统计学意义,分期及肿瘤分化在 2 组间存在明显统计学差异。由此可见,较之 HPVA 组,NHPVA 组患者往往期别更偏晚($\chi^2=17.379, P=0.001$),肿瘤组织学分化程度更差($F=212.852, P=0.000$)(表 1、表 2)。

2.2 生存分析

所有 468 例患者随访情况良好,随访时间平均 26.3(1~71)个月。肿瘤相关死亡率在 NHPVA 组(70/205,34.1%)明显高于 HPVA 组(53/263,20.2%),NHPVA 组预后差于 HPVA 组($\chi^2=11.722, P=0.001$)(表 3,图 1)。按照宫颈普通黏液腺癌、

表 1 HPVA 组和 NHPVA 组的临床特点(n,%)

指标		HPVA组	NHPVA组	χ^2 值	P 值
种族(n=466)	白人	207(79.3)	164(80.0)	2.481	0.289
	黑人	19(7.3)	21(10.2)		
	其他种族	35(13.4)	20(9.8)		
分期(n=466)	I	157(60.2)	84(41.0)	17.379	0.001
	II	17(6.5)	16(7.8)		
	III	47(18.0)	58(28.3)		
	IV	40(15.3)	47(22.9)		

肠型腺癌、绒毛管状腺癌、透明细胞癌、浆液性腺癌这 5 个病理类型进行 K-M 分析,结果表明不同病理类型间预后差异有明显统计学意义($\chi^2=16.594, P=0.002$),浆液性和透明细胞癌预后较差,绒毛管状腺癌和肠型腺癌预后较好,普通黏液性腺癌预后居中(表 4,图 2)。

表 2 HPV A 组和 NHPVA 组的病理分化 ($n=355; n, \%$)

病理分级	HPVA 组	NHPVA 组
G ₁	95 (44.8)	1 (0.7)
G ₂	76 (35.8)	13 (9.1)
G ₃	38 (17.9)	87 (60.8)
G ₄	3 (1.4)	42 (29.4)
F 值	212.852	
P 值	0.000	

表 3 HPV A 组和 NHPVA 组总体生存情况

组别	生存期/月
HPVA 组	55.5
NHPVA 组	42.3
log-rank χ^2 值	11.722
P 值	0.001

表 4 不同病理类型患者总体生存情况

病理类型	总例数	死亡例数	平均生存时间/月
浆液型	47	19	39.0
透明细胞型	158	51	47.9
绒毛管状腺癌	16	2	62.6
肠型	11	1	56.8
普通黏液型	236	50	54.6
log-rank χ^2 值	16.594		
P 值	0.002		

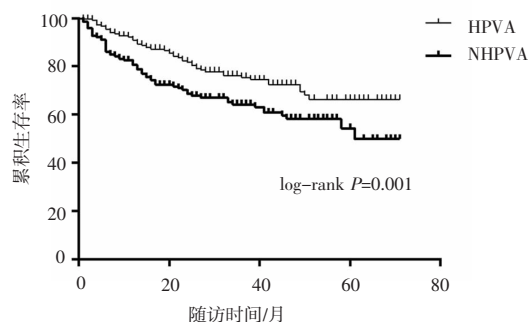


图 1 HPV A 组和 NHPVA 组的 K-M 生存曲线

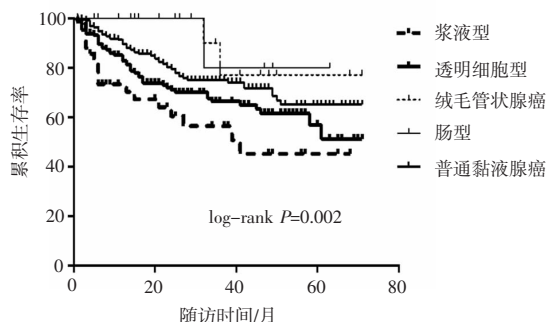


图 2 不同病理类型的 K-M 生存曲线

3 讨论

文献报道,随着宫颈癌筛查的普及和宫颈癌疫苗的上市,欧美等发达国家 HPV 感染相关性宫颈癌尤其宫颈鳞癌的发病率大大下降^[3]。而宫颈腺癌情况令人堪忧,据统计,即便已经经过正规的宫颈癌筛查流程,宫颈管腺癌发病率日趋上升,尤其在年轻女性群体^[7]。这在将来可能成为妇科肿瘤专家面临的一个重要问题。众所周知,宫颈鳞癌的发病与 HPV 病毒感染密切相关,然而不同病理类型宫颈腺癌的 HPV 阳性率有明显差异^[8],目前在该宫颈特殊类型腺癌的研究相对较少。与既往认识不同的是,宫颈管型腺癌中有相当部分患者的发病与 HPV 并无关系^[4-5]。按照是否感染 HPV 将宫颈管型腺癌划分为不同组别,是近年来宫颈管型腺癌分类及预后认识上的一个新突破。

宫颈鳞癌患者大多以宫颈接触性出血为主诉发现,肿瘤好发于宫颈口鳞状上皮与柱状上皮交接区即移行带,通过宫颈癌筛查往往也容易早期诊断。然而 ECA 患者通常肿瘤原发于移行带以内,甚至部分位于颈管内侧、靠近子宫下段,形成桶状宫颈^[9],因此临床上这部分患者可能无同房出血病史,通常以阴道排液为主诉,甚至部分患者无临床症状,难以通过常规宫颈癌筛查早期诊断。宫颈腺癌的细胞学筛查假阴性率较高,不易在癌前病变阶段被发现,导致发病率相对有所上升^[10]。

目前宫颈癌 NCCN 指南针对的主要是宫颈鳞癌和常见类型腺癌,针对宫颈管腺癌某些特殊类型,现阶段主要限于临床个案报道或者小样本回顾性研究,对该类型的病因、分型、治疗方案及预后情况尚无明确统一的结论。2019 年美国学者通过回顾性分析 76 例 ECA 患者临床及病理情况,提出了宫颈癌 IECC 新分类方法^[6]。IECC 分类法通过 HE 染色观察细胞是否存在活跃的有丝分裂、凋亡小体来区分,将 ECA 这些特殊类型的宫颈癌分为 HPV A 组和 NHPVA 组,其中 HPV A 组包含黏液性腺癌、肠型腺癌、绒毛管状腺癌等,NHPVA 组包含浆液性、透明细胞型癌等类型^[6]。而 WHO 分类法需要进行各种免疫组化检测来进一步区分亚型^[11]。较传统的 WHO 分类法,IECC 分类法更加简便、经济实惠,具有更强的实践性。因此,本研究根据 IECC 分类法将搜集到

的大样本特殊类型宫颈腺癌分为 HPVA 和 NHPVA 2 组临床资料进行比较,结果显示 HPVA 和 NHPVA 2 组患者在分期、肿瘤分化程度和预后等方面有明显统计学差异。NHPVA 组比 HPVA 组期别更晚 ($P=0.001$),肿瘤分化更差 ($P<0.05$)。肿瘤相关死亡率在 NHPVA 组 (70/205, 34.1%) 明显高于 HPVA 组 (53/263, 20.2%), NHPVA 组总体预后差于 HPVA 组 ($P=0.001$)。黏液腺癌、肠型腺癌、绒毛管状腺癌、透明细胞癌、浆液性腺癌这 5 个病理类型间预后差异有明显统计学意义 ($P=0.002$),浆液性和透明细胞癌预后最差。因此,基于病因及预后基础上的分类法,IECC 分类法可以指导医师在临床工作中将患者进行不同的分流处理,这将有助于提高临床工作的有效性,IECC 分类法具有重要的临床指导意义。

关于宫颈腺癌特殊类型生存情况的现有报道较少,基本局限于小样本回顾性分析或者个案报道。国内学者回顾性分析 34 例宫颈绒毛管状腺癌患者资料后认为,其发生与高危型 HPV 感染密切相关,预后较好^[12]。宫颈透明细胞癌,以前报道较多的为母亲使用己烯雌酚后导致女儿年轻时罹患宫颈透明细胞癌概率升高。有学者随访 695 例患者后发现己烯雌酚是否暴露可能与患者预后有关,但尚未提及 HPV 感染与宫颈透明细胞癌预后有关^[13]。关于其他病理类型如宫颈肠型腺癌、浆液性腺癌、黏液型腺癌,目前检索到的基本为个案报道。

本研究通过回顾性分析长时间、大样本的随访资料,分析 HPV 感染相关性宫颈管腺癌和非 HPV 感染相关性特殊类型宫颈腺癌,进一步阐述其预后情况。将 ECA 众多亚型的生存预后情况进行纵向比较,并初步探索各病理亚型与 HPV 感染的相关性。本研究说明,透明细胞癌、浆液型等非 HPV 感染相关的宫颈癌,其预后明显差于 HPV 感染相关型宫颈管腺癌。NHPVA 宫颈癌患者往往诊断时较 HPVA 宫颈癌患者期别要晚,肿瘤细胞分化程度较差。

2014 年,WHO 妇科肿瘤病理学分类才开始纳入胃型宫颈腺癌这一名称,故本研究中 NHPVA 组未能纳入宫颈胃型腺癌相关数据。目前已有的关于胃型宫颈腺癌的研究中,一致认为该类型发病与 HPV 感染无明显相关性^[4-5],且其恶性程度高、预后差,相比普通宫颈腺癌,其 5 年生存率较低,仅 30%~42%^[14-16]。关于 HPVA 宫颈癌和 NHPVA 宫颈癌,目前尚无关于中国人的大样本研究,期待以后

能有国内数据进一步探讨 HPVA 宫颈癌和 NHPVA 宫颈癌的预后影响因素、治疗方案等。

参 考 文 献

- [1] 董 丽,乔友林. 宫颈腺癌与 HPV[J]. 实用妇产科杂志,2016,32(8):561-562.
- [2] Gu XY,Zheng RS,Sun KX,et al. Incidence and mortality of cervical cancer in China,2014[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi,2018,40(4):241-246.
- [3] Small W,Bacon MA,Bajaj A,et al. Cervical cancer:a global health crisis[J]. Cancer,2017,123(13):2404-2412.
- [4] Holl K,Nowakowski AM,Powell N,et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias:results from a European multinational epidemiological study[J]. Int J Cancer,2015,137(12):2858-2868.
- [5] Molijn A,Jenkins D,Chen W,et al. The complex relationship between human papillomavirus and cervical adenocarcinoma[J]. Int J Cancer,2016,138(2):409-416.
- [6] Hodgson A,Olkhov-Mitsel E,Howitt BE,et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification(IECC):correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome[J]. J Clin Pathol,2019,72(5):347-353.
- [7] Loureiro J,Oliva E. The spectrum of cervical glandular neoplasia and issues in differential diagnosis[J]. Arch Pathol Lab Med,2014,138(4):453-483.
- [8] 刘 彬,吴泽妮,刘潇阳. 人乳头瘤病毒与子宫颈腺癌病因关系研究[J]. 中华肿瘤杂志,2016,38(4):277-282.
- [9] Stolnicu S,Hoang L,Soslow RA. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix[J]. Virchows Arch,2019,475(5):537-549.
- [10] 万 挺,刘继红. 宫颈腺癌的治疗进展[J]. 实用妇产科杂志,2016,32(8):570-572.
- [11] Stolnicu S,Barsan I,Hoang L,et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification(IECC):a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix[J]. Am J Surg Pathol,2018,42(2):214-226.
- [12] 张琼英,侯文静,张梦真. 宫颈绒毛管状腺癌 36 例临床分析[J]. 国际妇产科杂志,2019,46(3):262-265.
- [13] Huo DZ,Anderson D,Herbst AL,et al. Follow-up of patients with clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix[J]. N Engl J Med,2018,378(18):1746-1748.
- [14] 朱亚宁,张连美,周武碧,等. 11 例宫颈胃型黏液性癌的临床病理分析[J]. 临床与病理杂志,2019,39(6):1187-1191.
- [15] Nishio S,Mikami Y,Tokunaga H,et al. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix—an aggressive tumor with a poor prognosis;a multi-institutional study[J]. Gynecol Oncol,2019,153(1):13-19.
- [16] Karamurzin YS,Kiyokawa T,Parkash V,et al. Gastric-type endocervical adenocarcinoma:an aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis[J]. Am J Surg Pathol,2015,39(11):1449-1457.

(责任编辑:唐秋姗)