

基于 SEER 数据库的宫颈腺癌特异性预后分析及列线图模型构建*

周丽 刘亚 季星利 李晓妹 彭豆豆 崔家旗 邓丹 马立 陈婷婷 杨帆
(成都市第五人民医院·成都中医药大学附属第五人民医院病理科, 四川 成都 611130)

【摘要】 目的 分析 HPV 感染相关型(HPVA)和非 HPV 感染相关型(NHPVA)的独立预后因素,构建并验证预测患者癌症特异性生存率(CSS)的列线图。方法 回顾性分析 SEER 数据库中 2004 年~2015 年确诊的 1219 例 HPVA 和 701 例 NHPVA 患者的临床资料并对其病历资料进行回顾性分析。构建单因素及多因素 COX 回归模型,分析临床病理因素对宫颈腺癌患者预后的影响。绘制列线图评估多指标联合预测疾病进展的价值。采用一致性指数(C-index)、受试者工作特征(ROC)曲线及校准图评价模型的预测精度及判别能力。采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析。结果 HPVA 患者的多因素 COX 回归分析结果显示发病年龄,肿瘤分化程度,肿瘤大小,TNM 分期,FIGO 分期,手术范围,及辅助治疗方式是 CSS 的独立影响因素。NHPVA 患者的多因素 COX 回归分析结果显示发病年龄,肿瘤分化程度,肿瘤大小,M 分期,FIGO 分期,手术范围,淋巴结清扫与否是 CSS 的独立影响因素。构建了 HPVA 和 NHPVA 的个体化预测生存率列线图,一致性指数分析结果显示列线图具有良好的区分度。结论 基于 SEER 数据库确立了 HPVA 和 NHPVA 患者的独立预后因素,列线图预测效果良好,具有快速准确评估患者生存预后的应用价值。

【关键词】 宫颈腺癌;HPV 感染相关型;非 HPV 感染相关型;生存分析;列线图

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.025

Nomograms for predicting cancer-specific survival of patients with Cervical Adenocarcinoma a population-based study

ZHOU Li, LIU Ya, JI Xingli, LI Xiaomei, PENG Doudou, CUI Jiaqi, DENG Dan, MA Li, CHEN Tingting, YANG Fan
(Department of Pathology, Chengdu Fifth People's Hospital, The Fifth People's Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611130, China)

【Abstract】 **Objective** Independent prognostic factors for HPVA and NHPVA were analyzed, and nomograms of the predicted patient cancer-specific survival (CSS) were constructed and validated. **Methods** The clinical data of 1219 patients with HPVA and 701 NHPVA diagnosed between 2004 and 2015 in the SEER database were retrospectively analyzed on their medical records. A univariate and multivariate COX regression model was constructed to analyze the impact of clinicopathological factors on the prognosis of patients with cervical adenocarcinoma. Nomograms to evaluate the value of multiple-indicator combined predictions of disease progression. The prediction accuracy and discrimination ability of the model were evaluated using the consistency index (C-index), subject working characteristic (ROC) curves, and calibration plots. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier curve. **Result** The results of multivariate COX regression analysis in HPVA patients showed that age, grade, tumor size, TNM stage, FIGO stage, scope of surgery, and adjuvant treatment modalities were independent risk factors of CSS. The results of multivariate regression analysis in NHPVA patients showed that age, grade, tumor size, M stage, FIGO stage, scope of surgery, and lymph node dissection were independent risk factors of CSS. Logograms of individualized predicted survival for HPVA and NHPVA were constructed, and the consistency index analysis showed good discrimination. **Conclusion** Independent prognostic factors

基金项目:成都市卫生与健康委员会科研课题(2020120);成都中医药大学课题(YYZX2020010)

通讯作者:杨帆,E-mail:yangfan03@126.com

引用本文:周丽,刘亚,季星利,等.基于 SEER 数据库的宫颈腺癌特异性预后分析及列线图模型构建[J].西部医学,2023,35(1):135-142. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.01.025

for HPVA and NHPVA patients were established based on the SEER database, and the nomogram had good prediction effect and applied value for rapid and accurate evaluation of patient survival prognosis.

【Key words】 Cervical adenocarcinoma; HPV-associated adenocarcinoma; Non-HPV-associated adenocarcinoma; Survival analysis; Nomograms

随着 HPV 检测及宫颈癌早筛逐渐普及,宫颈鳞癌的发病率较过往降低,但宫颈腺癌却有所上升,每年约占新发宫颈癌的 20%^[1]。且一些研究显示宫颈腺癌在年轻女性中发病率升高更为明显^[2-4],其致病因素包括人乳头瘤病毒(HPV)16、18 及 45 型感染,口服避孕药,激素替代治疗,肥胖等^[5]。2018 年宫颈管型腺癌国际分类法(International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification, IECC)首次提出将宫颈腺癌分为 HPV 感染相关型(HPV-associated adenocarcinomas, HPVA)和非 HPV 感染相关型(non HPV-associated adenocarcinomas, NHPVA)^[6]。SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)数据库允许全球已签署 SEER 研究数据协议的研究者对其下载和分析,包括人口统计数据、原发肿瘤部位、肿瘤形态学、分期、治疗方式及随访等资料。列线图为 Logistic 回归或 Cox 回归的图形化表现,被广泛用于评估个体患者的预后,因此我们建立预测宫颈 HPV 相关性腺癌的预测模型,以帮助临床医生评估患者的预后。

1 材料与方法

1.1 数据来源 本研究在 SEER 数据库(2004~2015 年数据集)中对经组织学确诊为宫颈癌患者进行检索,按照第三版国际疾病肿瘤学分类(International Classification of Disease for Oncology third edition, ICDO-3)编码分别提取 HPVA 和 NHPVA。其中 HPVA 的 ICDO 编码包括:8144/3、8260/3、8262/3、8383/3、8480/3、8481/3、8482/3、8490/3;NHPVA 的 ICDO 编码包括:8310/3、8380/3、8441/3、8460/3、8461/3、9110/3。纳入标准:①组织学诊断为宫颈腺癌。②肿瘤原发部位为宫颈。③具有完整的随访数据。排除标准:随访数据不完整(包括生存状态、总生存期、肿瘤特异性生存期等)。

1.2 COX 单因素及多因素分析 采用 Cox 回归分析评估不同变量对宫颈 HPVA 和 NHPVA 宫颈腺癌患者预后的影响, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,而 $P < 0.05$ 的变量对于宫颈癌预后产生影响的相关性最高。

1.3 研究因素 根据 SEER 数据库中提供的信息筛选出以下变量进行分析研究:发病年龄,种族,婚姻状态,肿瘤分化程度,肿瘤大小,TNM 分期,FIGO 分期,

手术范围,淋巴结清扫与否、治疗方式。研究的主要终点是肿瘤特异性生存期(Cancer specific survival, CSS),被定义为从诊断到本肿瘤死亡的时间。

1.4 Kaplan-Meier 生存分析 为探讨危险因素对宫颈癌预后的影响是否显著,对所有样本进行风险评估,将评估数据进行整理后再行 Kaplan-Meier 生存分析。分析过程中 $P < 0.05$ 的变量被认为与样本的生存时间显著相关。

2 结果

2.1 临床特点的比较 本研究总共纳入 HPVA 患者 1219 例,NHPVA 患者 701 例,HPVA 患者诊断时的中位年龄为 47 岁,而 NHPVA 诊断时的中位年龄为 56.5 岁。HPVA 和 NHPVA 均是白种人和在婚患者最常见。与 HPVA 患者相比,NHPVA 患者肿瘤分化程度更差、肿瘤体积更大、分期更晚,见表 1。

表 1 HPVA 和 NHPVA 患者的临床病理特征 $[n(\times 10^{-2})]$
Table 1 Clinicopathological characteristics of patients with HPVA and NHPVA

特征	HPV 感染相关型非 HPV 感染相关型 ($n=1219$)	HPV 感染相关型 ($n=701$)	<i>P</i>	χ^2
年龄				
中位年龄	47	56.5		
种族			0.001	16.194
白人	1031(84.58)	587(83.74)		
黑人	54(4.43)	49(6.99)		
其他	134(10.99)	65(9.27)		
婚姻状况			0.135	0.508
单身	259(7.25)	158(6.85)		
已婚	736(20.61)	388(16.82)		
其他	224(6.27)	155(6.72)		
分化程度			<0.001	324.556
高分化	459(37.65)	171(24.39)		
中分化	553(45.37)	242(34.52)		
低分化	192(15.75)	206(29.39)		
未分化	15(1.23)	82(11.70)		
肿瘤体积 (cm)			<0.001	28.945
≤4	913(74.90)	460(65.62)		
>4	306(25.10)	241(34.38)		
分期			<0.001	71.375
I-II A	915(75.06)	448(63.91)		
II B-IV	314(25.76)	253(36.09)		

2.2 X-tile 软件对年龄及肿瘤大小分组 X-tile 软件根据 HPVA 和 NHPVA 患者的预后信息分别制定年龄及肿瘤大小的最佳截点,将 HPVA 患者的年龄分为以下三组:≤49 岁,50~62 岁,>62 岁;HPVA 患者

肿瘤大小分为以下 3 组: ≤ 2.6 cm, 2.7~4.7 cm, > 4.7 cm。NHPVA 患者的年龄分为以下 3 组: ≤ 51 岁, 52~72 岁, > 72 岁; NHPVA 患者肿瘤大小分为以下 3 组: ≤ 2.4 cm, 2.5~6.2 cm, > 6.2 cm。见图 1、图 2。

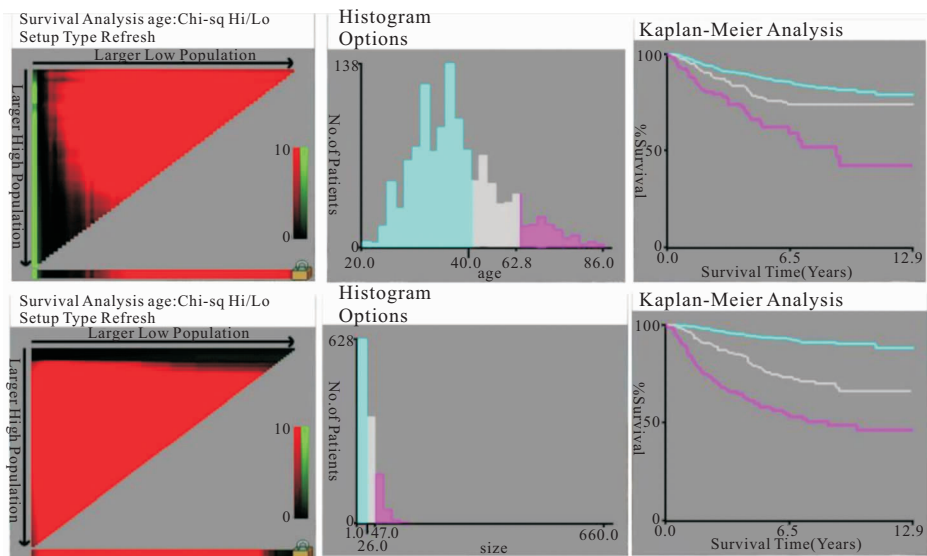


图 1 根据 X-tile 软件的 HPV 患者的最佳年龄及肿瘤大小分组

Figure 1 Optimal age and tumor size grouping of HPV patients according to X-tile software

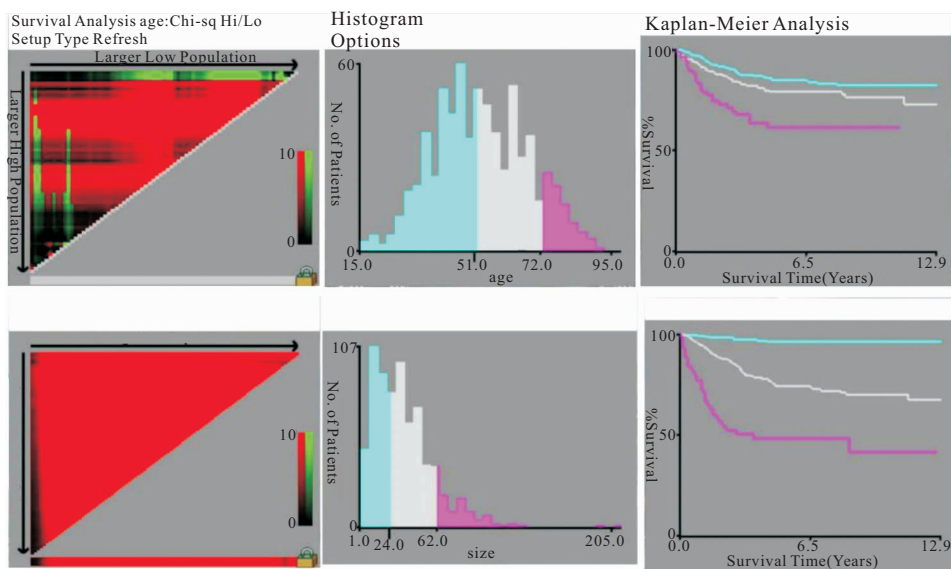


图 2 根据 X-tile 软件的 NHPVA 患者的最佳年龄及肿瘤大小分组

Figure 2 Optimal age and tumor size grouping of NHPVA patients according to X-tile software

2.3 生存分析和预后因素 HPV 患者至最后一次随访时有 234 例 (19.20%) 患者死亡, 其中 188 例 (15.42) 患者死于宫颈腺癌。NHPVA 患者至最后一次随访时有 189 例 (26.96%) 患者死亡, 其中 124 例 (17.69%) 患者死于宫颈腺癌。肿瘤相关死亡率在 NHPVA 组明显高于 HPV 组, 结果与钟林等^[7] 研究者相符。HPV 患者的单因素 Log-rank 检验结果表明: 发病年龄, 种族, 婚姻状态, 肿瘤分化程度, 肿瘤大小, TNM 分期, FIGO 分期, 手术范围, 淋巴结清扫与否及辅助治疗方式与患者 CSS 密切相关 (均 $P <$

0.05), 见表 2。 ≤ 49 岁, 白种人, 结过婚, 分化好, 肿瘤体积 < 2.6 cm, T1N0M0, 子宫局部切除或全切及进行淋巴结清扫的患者预后优于其他患者 ($P < 0.05$)。将患者上述有意义的变量进一步纳入 COX 多因素回归分析, 结果显示: 发病年龄 > 62 岁, 低分化, 肿瘤大小 > 2.7 cm, 分期 T2-T4, N1, M1, FIGO 分期为 II B-IV B 是 CSS 的独立危险因素 ($HR > 1, P < 0.05$)。子宫全切, 辅助化疗是 CSS 的独立保护因素 ($HR < 1, P < 0.05$), 见表 2。NHPVA 患者的单因素 Log-rank 检验结果表明: 发病年龄, 肿瘤分化程度, 肿瘤大小,

TNM 分期, FIGO 分期, 手术范围, 淋巴结清扫与否及辅助治疗方式与患者 CSS 密切相关(均 $P < 0.05$), 见表 3。≤72 岁, 分化好, 肿瘤体积 < 2.4 cm, T1N0M0, 子宫局部切除或全切及进行淋巴结清扫的患者预后优于其他患者($P < 0.05$)。将患者上述有意义的变量

进一步纳入 COX 多因素回归分析, 结果显示, 发病年龄 > 72 岁, 中分化或更低, 肿瘤 > 2.5 cm, M1, FIGO 分期为 II B-IV B 是 CSS 的独立危险因素($HR > 1, P < 0.05$)。子宫全切, 淋巴结清扫是 CSS 的独立保护因素($HR < 1, P < 0.05$), 见表 3。

表 2 1219 例 HPV 患者的 COX 单因素及多因素分析

Table 2 COX univariate and multivariate analysis of 1219 patients with HPV

项目	N (%) 1219	HPV 感染相关型				项目	N (%) 1219	HPV 感染相关型			
		单变量		多变量				单变量		多变量	
		HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P			HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
发病年龄(岁)			<0.001		0.016	T 分期			<0.001		<0.001
≤49	832	—		—		T1	972	—		—	
50~62	263	1.652(1.173~2.325)	0.004	1.269(0.888~1.814)	0.19	T2	186	5.256(3.804~7.260)	<0.001	1.665(1.092~2.539)	0.018
>62	124	3.424(2.362~4.962)	<0.001	1.830(1.209~2.771)	0.004	T3	54	11.381(7.545~17.166)	<0.001	2.626(1.584~4.352)	<0.001
种族			0.004		0.001	T4	7	16.045(6.478~39.746)	<0.001	7.810(2.787~21.889)	<0.001
白人	1031	—		—		N 分期					
黑人	54	1.413(0.744~2.682)		1.887(0.957~3.724)	0.067	N0	1046	—		—	
其他	134	1.916(1.313~2.797)		1.992(1.341~2.961)	0.001	N1	173	5.059(3.777~6.776)	<0.001	1.895(1.256~2.860)	0.002
婚姻状况			0.007			M 分期					
单身	259	—		—		M0	1155	—		—	
已婚	736	0.590(0.384~0.905)				M1	64	7.577(5.309~10.814)	<0.001	3.127(2.070~4.722)	<0.001
其他	224	0.580(0.415~0.811)				手术范围			<0.001		<0.001
分化程度			0.008		0.054	未手术	104	—		—	
高分化	459	—		—		局部切除	108	0.282(0.169~0.471)	<0.001	0.530(0.274~1.026)	0.06
中分化	553	1.989(1.347~2.937)	0.001	1.423(0.951~2.128)	0.086	根治术	1007	0.156(0.111~0.218)	<0.001	0.268(0.161~0.445)	<0.001
低分化	192	4.731(3.141~7.127)	<0.001	1.883(1.202~2.950)	0.006	淋巴结清扫					
未分化	15	4.505(1.601~12.672)	0.004	1.490(0.497~4.473)	0.477	无	304	—		—	
肿瘤体积(cm)			<0.001		<0.001	有	915	0.391(0.292~0.523)	<0.001		
≤2.6	695	—		—		治疗方式			<0.001		0.01
2.7~4.7	299	3.886(2.597~5.817)	<0.001	1.781(1.136~2.794)	0.012	无	702	—		—	
>4.7	225	8.675(5.952~12.644)	<0.001	2.522(1.617~3.934)	<0.001	仅放疗	115	2.758(1.584~4.800)	<0.001	1.525(0.841~2.766)	0.165
FIGO 分期						仅化疗	96	8.483(5.398~13.332)	<0.001	0.526(0.277~0.999)	0.05
IA+IIA	915	—		—		放疗+化疗	306	5.855(4.056~8.452)	<0.001	1.287(0.805~2.059)	0.292
II B+IV B	304	8.924(6.531~12.194)	<0.001	1.580(0.922~2.708)	0.001						

表 3 701 例 NHPVA 患者的 COX 单因素及多因素分析

Table 3 COX univariate and multivariate analysis of 701 NHPVA patients

项目	N (%) 701	非 HPV 感染相关型				项目	N (%) 1219	HPV 感染相关型			
		单变量		多变量				单变量		多变量	
		HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P			HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
发病年龄(岁)			<0.001		0.01	T 分期			<0.001		
≤51	320	—		—		T1	503	—		—	
52~72	299	1.474(0.989~2.197)	0.057	1.068(0.708~1.612)	0.754	T2	121	5.694(3.742~8.666)	<0.001		
>72	82	3.132(1.921~5.105)	<0.001	2.093(1.262~3.471)	0.004	T3	60	8.649(5.328~14.040)	<0.001		
种族			0.497			T4	17	11.682(5.665~24.088)	<0.001		
白人	587	—		—		N 分期					
黑人	49	1.407(0.755~2.620)	0.283			N0	534	—		—	
其他	65	0.697(0.879~1.682)	0.697			N1	167	5.559(3.887~7.952)	<0.001		
婚姻状况			<0.001			M 分期					
单身	158	—		—		M0	635	—		—	
已婚	388	0.825(0.513~1.328)	0.428			M1	66	4.520(2.992~6.830)	<0.001	1.565(1.002~2.445)	0.049
其他	155	1.986(1.220~3.232)	0.006			手术范围			<0.001		0.041
分化程度			<0.001		0.006	未手术	111	—		—	
高分化	171	—		—		局部切除	27	0.212(0.085~0.528)	0.001	0.765(0.298~1.962)	0.577
中分化	242	3.319(1.545~7.128)	0.002	2.284(1.044~4.993)	0.039	根治术	563	0.103(0.072~0.149)	<0.001	0.479(0.270~0.848)	0.012
低分化	206	7.740(3.694~16.217)	<0.001	3.522(1.635~7.584)	0.001	淋巴结清扫					
未分化	82	6.373(2.803~14.488)	<0.001	3.290(1.419~7.627)	0.006	无	192	—		—	
肿瘤体积(cm)			<0.001		0.001	有	509	0.210(0.147~0.300)	<0.001	0.514(0.301~0.877)	0.015
≤2.4	263	—		—		治疗方式			<0.001		
2.5~6.2	363	8.676(4.190~17.967)	<0.001	3.375(1.577~7.221)	0.002	无	306	—		—	
>6.2	75	27.026(12.555~58.179)	<0.001	5.109(2.234~11.688)	<0.001	仅放疗	98	0.891(0.424~1.871)	0.76		
FIGO 分期						仅化疗	111	5.852(3.721~9.201)	<0.001		
IA+IIA	448	—		—		放疗+化疗	186	1.908(1.176~3.096)	0.009		
II B+IV B	253	10.621(6.742~16.732)	<0.001	4.236(2.558~7.015)	<0.001						

2.4 预测模型列线图的构建与验证 整合 COX 多因素回归分析的独立预后因素,通过 R 软件构建可以个体化预测 HPVA 和 NHPVA 患者的 3、5 年 CSS 列线图。每个影响因素的不同亚型投射到分值标尺上,得出每一项的分值,将临床上获得的独立预后因素对应的分值相加得到总分,在总分标尺上向下画一条垂直线,即可得到患者 3、5 年的特异性生存率,见图 3。总分越高,患者生存几率越小。此列线图可根据患者信息,获得个体化预测的生存率,提高预测的准确性与效率。采用 Bootstrap 法进行等量有放回 1000 次重采样对列线图进行内部验证,结果显示,HPVA 患者的 C-index 值为 0.858,表明该模型的预测效果较好;列线图预测模型的 AUC 均为 0.873,见图 4A、B,具有较好的区分度;NHPVA 患者的 C-index 值为

0.875,表明该模型的预测效果较好;列线图预测模型的 AUC 分别为 0.903、0.901,见图 4C、D,具有较好的区分度。列线图预测的 3、5 年 CSS 的校准曲线均靠近理想情况的黑色虚线,表明其预测生存状态与实际生存情况具有较高的一致性。HPVA 患者 3 年和 5 年 CSS 的列线图的校准曲线见图 5A、B;通过 HPVA 模型计算每个 HPVA 患者的风险评分,将患者分为具有相同临界值的高风险组和低风险组。与低风险组相比,高风险组的 CSS 概率明显增加($P < 0.001$),见图 5C。NHPVA 患者 3 年和 5 年 CSS 的列线图的校准曲线见图 5D、E;通过 NHPVA 模型计算每个 NHPVA 患者的风险评分,将患者分为具有相同临界值的高风险组和低风险组。与低风险组相比,高风险组的 CSS 概率明显增加($P < 0.001$),见图 5F。

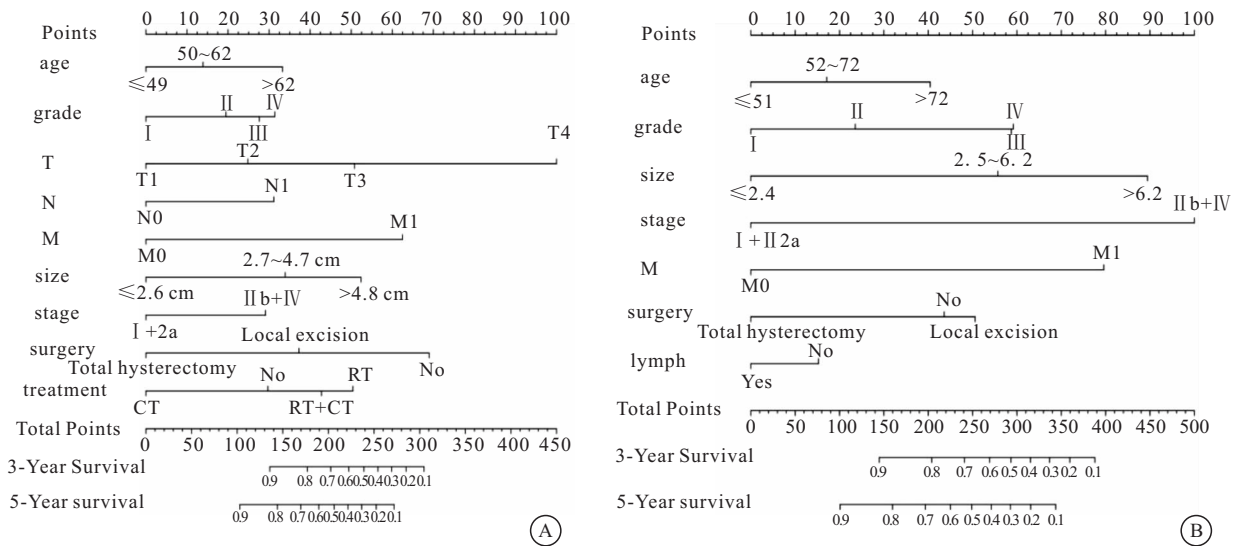


图 3 列线图分析

Figure 3 Analyses of nomograms

注:A. 预测 HPVA 患者 3、5 年 CSS 的列线图;B. 预测 NHPVA 患者 3、5 年癌症特异性生存率的列线图(CT:化疗;RT:放疗)

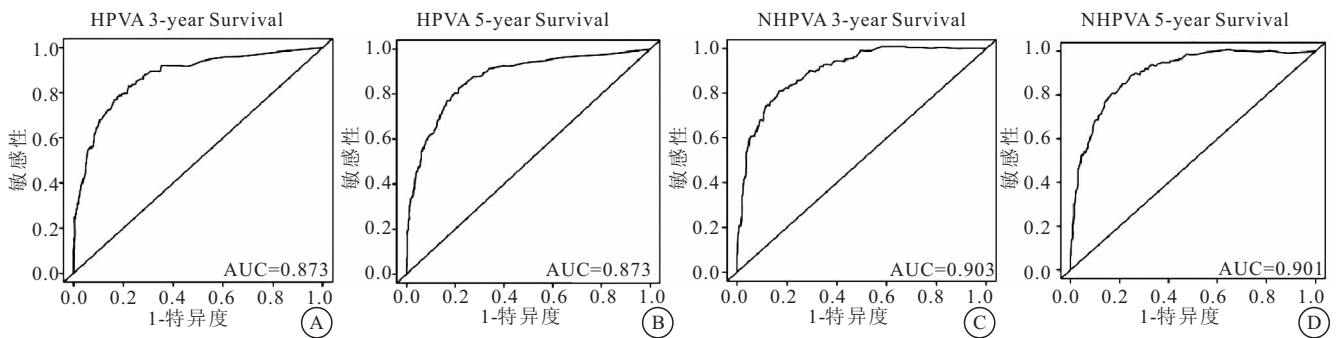


图 4 CSS 列线图的 ROC 曲线

Figure 4 ROC curve of the CSS nomograms

注:A、B. HPVA 患者 3 年和 5 年 CSS 列线图的 ROC 曲线;C、D. NHPVA 患者 3 年和 5 年 CSS 列线图的 ROC 曲线

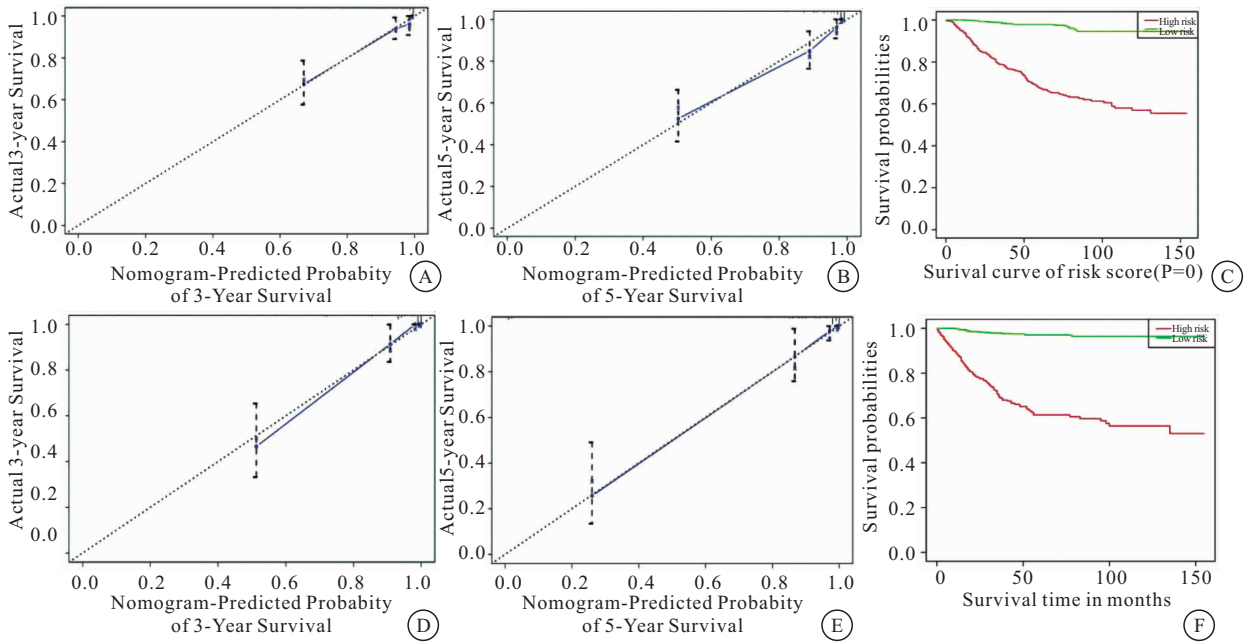


图 5 HPVA 和 NHPVA CSS 的校准曲线

Figure 5 Calibration curve for the survival rate of HPVA and NHPVA

注:A、B. HPVA 的 CSS 校准曲线;C. HPVA 的高风险和低风险组 CSS 概率比较;D、E. NHPVA 的 CSS 校准曲线;F. NHPVA 的高风险和低风险组 CSS 概率比较

2.5 生存分析 对每一个可能影响 HPVA 和 NHPVA 患者预后的危险因素进行 Kaplan-Meier 生存分析。结果显示,HPVA 患者中,年龄 < 49 岁,白种人,高分化, T1, N0, M0, 肿瘤 ≤ 2.6 cm, FIGO 分期为 IA+IIA 期

及行子宫全切术的患者预后 150 个月 CSS 明显较高,见图 6。NHPVA 患者中,年龄 < 51 岁,高分化,肿瘤 ≤ 2.4 cm, M0, FIGO 分期为 I + II A 期,行子宫全切术及淋巴结清扫的患者预后 150 个月 CSS 明显较高,见图 7。

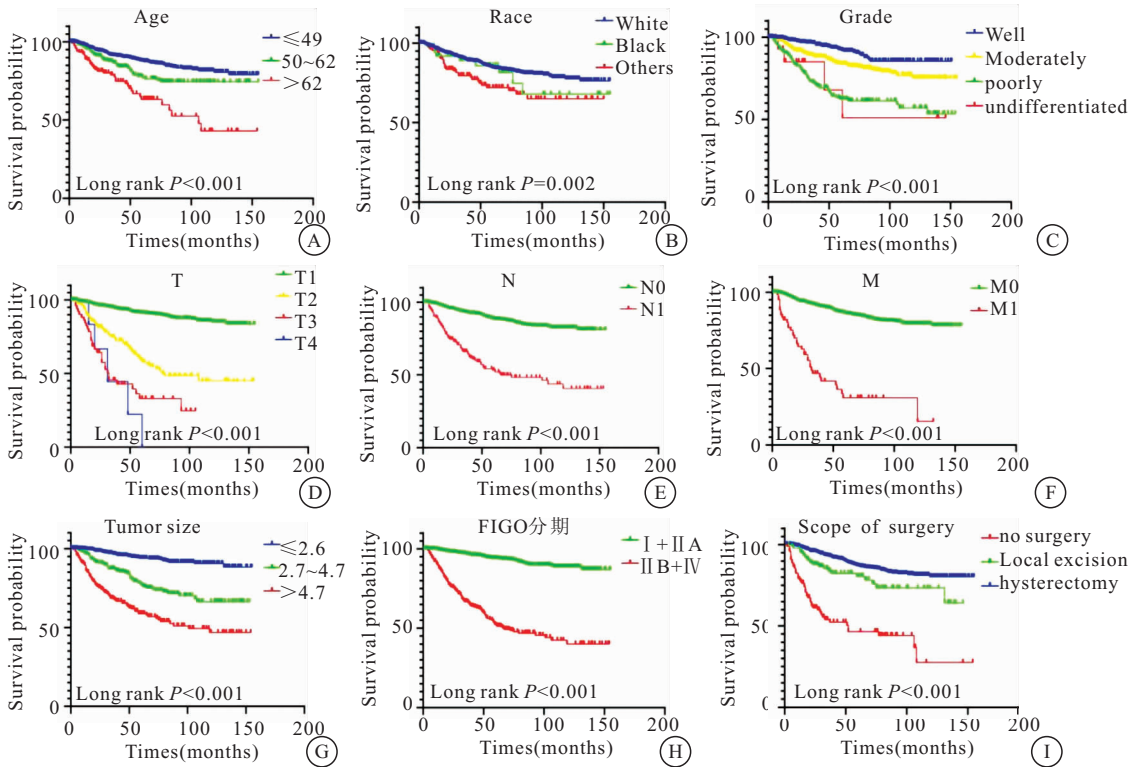


图 6 HPVA 患者部分独立预后因素的肿瘤特异性生存曲线(Kaplan-Meier)

Figure 6 Tumor-specific survival curves of some independent prognostic factors in HPVA patients (Kaplan-Meier)

注:A. 年龄;B. 种族;C. 分级;D-F. TNM;G. 肿瘤大小;H. FIGO 分期;I. 手术范围

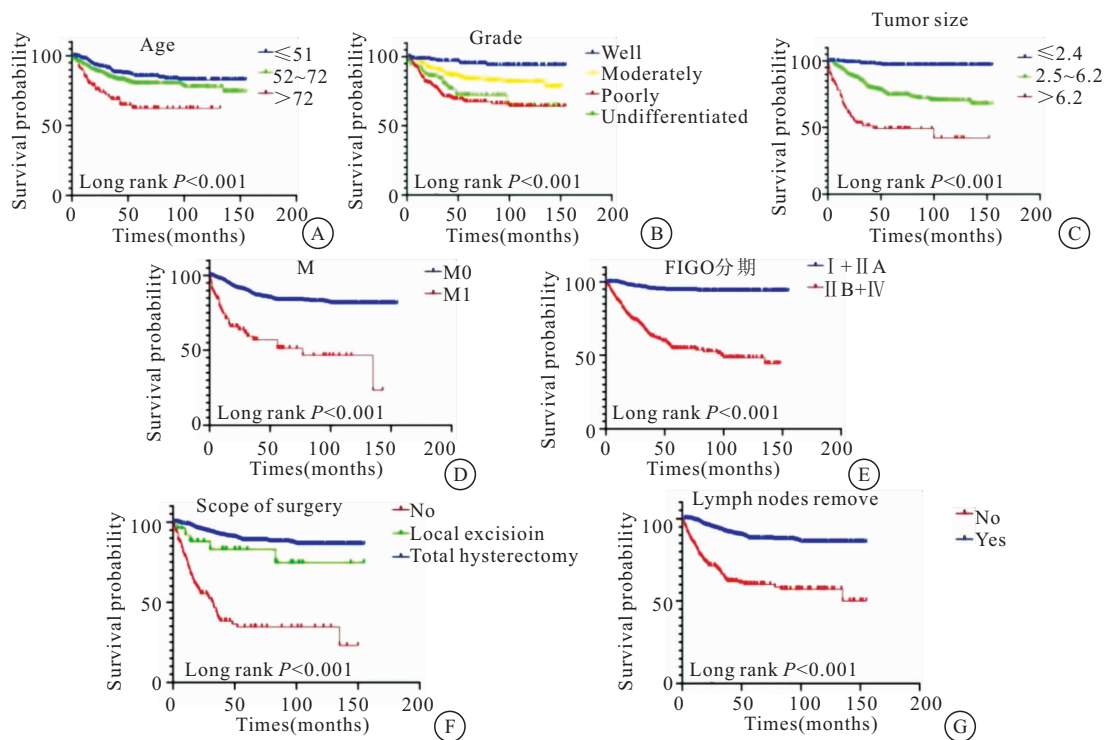


图 7 NHPVA 患者部分独立预后因素的肿瘤特异性生存曲线(Kaplan-Meier)

Figure 7 Tumor-specific survival curves of some independent prognostic factors in NHPVA patients (Kaplan-Meier)

注: A. 年龄; B. 分级; C. 肿瘤大小; D. M; E. FIGO 分期; F. 手术范围; G. 淋巴结清扫与否

3 讨论

宫颈腺癌病理分型多样,且较宫颈鳞癌发病更为隐匿^[6],更年轻,白种人更常见,更容易发生淋巴结转移^[8-9]。其发病率上升可能与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有关^[10]。大部分宫颈腺癌与人乳头瘤病毒(HPV)感染有关;然而,有一部分与 HPV 感染无关^[11-12]。国际宫颈内膜腺癌标准和分类(IECC)提出将宫颈腺癌分为人乳头瘤病毒(HPV)相关腺癌(HPVA)和非 HPV 相关腺癌(NHPVA),这种分类是根据现有的形态学标准进一步亚分类的^[13]。有报道, NHPVA 患者预后较 HPVA 差,且肿瘤体积更大^[14]。本研究显示,与 HPVA 患者相比, NHPVA 患者肿瘤分化程度更差、肿瘤体积更大、分期更晚,肿瘤特异性相关死亡率较 HPVA 患者高,与其他研究相符。

根据国家综合癌症网络(NCCN)指南,目前宫颈腺癌的治疗策略和预后因素主要参考鳞状细胞癌(SCC),由国际妇产科联合会(FIGO 分期)确定^[15]。但 FIGO 分期相同的患者预后仍存在差异,特别是肿瘤较大的患者。越来越多的证据表明,宫颈癌的生物学行为、治疗结果和预后因素与鳞状细胞癌不同,相较宫颈鳞癌,宫颈腺癌对放化疗不敏感,预后较鳞癌更差^[16]。因此,有必要建立一个个体化的预测模型,

补充 FIGO 分期系统,以预测预后和优化治疗。

为了提高对 HPVA 和 NHPVA 的认识,我们回顾性分析了 SEER 数据库中患者的人口统计学及临床特征并分别识别出与 HPVA 和 NHPVA 相关的预后因素。然而目前国内外并未开发针对 HPVA 和 NHPVA 的预后评估工具。有报道了 SEER 数据库中所有宫颈腺癌的预后因素,其中肿瘤分级、T 分期、N 期、M 期、肿瘤大小和原发部位的手术被确定为 CSS 的独立预后因素,随后纳入列线图的构建^[17]。而本研究分别探讨了预测 HPVA 和 NHPVA 患者癌症特异性死亡的预后因素,并构建了对应的预后模型。

在我们的研究中,HPVA 的以下因素被确定为独立的预后因素,并随后被纳入模型:发病年龄,肿瘤分化程度,肿瘤大小, TNM 分期, FIGO 分期, 手术范围, 及辅助治疗方式。 NHPVA 的以下因素被确定为独立的预后因素,并随后被纳入模型:发病年龄,肿瘤分化程度,肿瘤大小, M 分期, FIGO 分期, 手术范围, 及辅淋巴结是否清扫方式。

在 HPVA 的列线图中, T 期对预后的贡献最大,其次是 M 分期和手术范围。根据 NCCN 指南,肿瘤分级未被列为宫颈鳞癌的危险因素之一^[18]。在我们的研究中,肿瘤中分化、低分化、未分化增加了不良预后的风险。而在 NHPVA 的列线图中, FIGO 分期对

预后的贡献最大,其次是肿瘤大小及是否有远处转移。

有研究报道,目前对于宫颈腺癌子宫切除术仍然是治疗的黄金标准,希望保留生育能力的年轻患者可以局部切除^[19],且本研究显示子宫全切预后比局部切除更好。另有研究报道,无论组织学类型如何,放化疗都是局部晚期宫颈癌的标准治疗方法^[20]。一些回顾性研究也表明,腺癌患者比鳞状细胞宫颈癌患者在同时放化疗前后更有可能死亡^[21]。对于早期宫颈腺癌患者,无论肿瘤直径大小(是否 ≥ 4 cm),宫颈根治性手术是最佳局部治疗方式,术后不需要辅助放化疗^[22]。而我们的研究也显示,子宫全切是 HPV 和 NHPVA 患者 CSS 的独立保护因素,且辅助化疗有利于 HPV 患者的预后。

4 结论

本研究基于 SEER 数据库确立了 HPV 和 NHPVA 患者的独立预后因素,列线图预测效果良好,具有快速准确评估患者生存预后的应用价值。本研究存在一定的局限性,因为这是一项回顾性研究,存在一定程度的选择偏倚。本研究仅为 HPV 和 NHPVA 患者的预后因素提供参考,将来有待更多的前瞻性研究进一步探讨。

【参考文献】

- [1] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, *et al.* Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): e191-e203.
- [2] 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.
- [3] SASIENI P, ADAMS J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England[J]. *Lancet*, 2001, 357(9267): 1490-1493.
- [4] LEE Y Y, CHOI C H, KIM T J, *et al.* A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB-IIA[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(3): 439-443.
- [5] DAHLSTRÖM L A, YLITALO N, SUNDSTRÖM K, *et al.* Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(8): 1923-1930.
- [6] HODGSON A, OLKHOV-MITSEL E, HOWITT B E, *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] 钟林,周琦,王海霞,等. HPV 感染与特殊类型宫颈腺癌预后相关性分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(6): 700-703.
- [8] ROSE P G, JAVA J J, WHITNEY C W, *et al.* Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 135(2): 208-212.
- [9] GALIC V, HERZOG T J, LEWIN S N, *et al.* Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2): 287-291.
- [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] SMITH H O, TIFFANY M F, QUALLS C R, *et al.* The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study[J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 78(2): 97-105.
- [12] ADEGOKE O, KULASINGAM S, VIRNIG B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2012, 21(10): 1031-1037.
- [13] 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.
- [14] RODRÍGUEZ-CARUNCHIO L, SOVERAL I, STEENBERGEN RD, *et al.* HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis[J]. *BJOG*, 2015, 122(1): 119-127.
- [15] KARAMURZIN Y S, 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.
- [16] HU K, WANG W, LIU X, *et al.* Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix after definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 249.
- [17] NI X, MA X, QIU J, *et al.* Development and validation of a novel nomogram to predict cancer-specific survival in patients with uterine cervical adenocarcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(4): 293.
- [18] ABU-RUSTUM N R, YASHAR C M, BEAN S, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1. 2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines[J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2020, 18(6): 660-666.
- [19] 徐臻,史惠蓉. 年轻宫颈癌患者保留生理功能手术治疗进展[J]. *国外医学(计划生育/生殖健康分册)*, 2007, 26(4): 226-228.
- [20] YOKOI E, MABUCHI S, TAKAHASHI R, *et al.* Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma[J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(2): e19.
- [21] 周雷. 宫颈腺癌临床治疗和预后分析[D]. 天津:天津医科大学, 2004.
- [22] ZHOU J, WU S G, SUN J Y, *et al.* The effect of local treatment modalities in patients with early-stage adenocarcinoma of the uterine cervix: A population-based analysis[J]. *Int J Surg*, 2017, 41: 16-22.

(收稿日期: 2022-03-14; 修回日期: 2022-05-16; 编辑: 张翰林)