

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.04.013

宫颈腺癌与宫颈鳞状细胞癌患者筛查史特点的对比分析

叶敏娟 李静 陈梓菲 何俊贤 陈利发 张宇

【摘要】 **目的** 对比分析宫颈腺癌与宫颈鳞状细胞癌患者的宫颈癌筛查史特点,初步评价宫颈癌筛查方案对宫颈腺癌癌前病变的筛查效力。**方法** 回顾性分析117例宫颈腺癌和712例宫颈鳞状细胞癌患者的临床资料,对比2组不同病理类型宫颈癌患者在既往宫颈癌筛查史上的差异。**结果** 宫颈腺癌患者曾参与宫颈癌筛查的比例为24.5%,高于宫颈鳞状细胞癌患者的6.8% ($P < 0.001$),且宫颈腺癌患者进行规范或高于规范频次筛查的比例为18.4%,高于宫颈鳞状细胞癌患者的2.8% ($P < 0.001$)。宫颈鳞状细胞癌患者由于症状就诊的比例为91.6%高于宫颈腺癌患者的79.1% ($P < 0.001$),早期宫颈腺癌患者中因宫颈筛查结果异常就诊的比例为24.6%,高于早期宫颈鳞状细胞癌患者的11.1% ($P = 0.004$),宫颈腺癌中早期患者因筛查结果异常就诊的比例为24.6%,高于晚期患者的4.0% ($P = 0.022$)。**结论** 宫颈癌筛查方案对宫颈鳞状细胞癌的癌前病变筛查效力较高,对宫颈腺癌的癌前病变筛查效力较低,但有助于宫颈腺癌早期病例的诊断,因此应重视宫颈癌筛查,宫颈癌筛查方案有待进一步优化。

【关键词】 宫颈腺癌; 宫颈鳞状细胞癌; 宫颈癌筛查; 癌前病变

Comparison of characteristics of cervical cancer screening history between cervical adenocarcinoma and cervical squamous cell carcinoma Ye Minjuan [△], Li Jing, Chen Zifei, He Junxian, Chen Lifa, Zhang Yu. [△] Department of Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: Zhang Yu, E-mail: zhangyu6@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To comparatively analyze the characteristics of cervical cancer screening history between patients with cervical adenocarcinoma and cervical squamous cell carcinoma, and to preliminarily evaluate the efficacy of cervical cancer screening for precancerous lesions of cervical adenocarcinoma. **Methods** Clinical data of 117 patients with cervical adenocarcinoma and 712 patients with cervical squamous cell carcinoma were retrospectively analyzed, and the differences in cervical cancer screening history were statistically analyzed between two groups. **Results** The proportion of cervical adenocarcinoma patients receiving cervical cancer screening was 24.5%, significantly higher than 6.8% of those with cervical squamous cell carcinoma ($P < 0.001$). The proportion of cervical adenocarcinoma patients receiving regular screening or above was 18.4%, significantly higher than 2.8% of those with cervical squamous cell carcinoma ($P < 0.001$). The proportion of symptom-detected cervical squamous cell carcinoma was 91.6%, significantly higher than 79.1% of their counterparts with cervical adenocarcinoma cell carcinoma ($P < 0.001$). The proportion of screening-detected stage I-IIA cervical adenocarcinoma was 24.6%, significantly higher than 11.1% of those with screening-detected stage I-IIA cervical squamous cell carcinoma ($P = 0.004$). The proportion of screening-detected stage I-IIA cervical adenocarcinoma was 24.6%, significantly higher than 4.0% of those with screening-detected stage II B-IV cervical adenocarcinoma ($P = 0.022$). **Conclusions** Current cervical cancer screening regimen yields higher efficacy for precancerous lesions of cervical squamous cell carcinoma compared with cervical adenocarcinoma. However, it still contributes to the diagnosis of early cervical adenocarcinoma. Therefore, extensive attention should be paid to cervical cancer screening. Cervical cancer screening regimen remains to be further optimized.

【Key words】 Cervical adenocarcinoma; Cervical squamous cell carcinoma; Cervical cancer screening; Precancerous lesion

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,在全球女性恶性肿瘤中发病率和病死率均排在第四位,占

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院妇产科(叶敏娟, 陈梓菲, 何俊贤, 陈利发, 张宇); 518047 深圳, 深圳市妇幼保健院妇科(李静)

通信作者: 张宇, E-mail: zhangyu6@mail.sysu.edu.cn

女性全身恶性肿瘤的6.5%^[1]。2020年,我国新发宫颈癌109 741例,死亡59 020例^[1]。高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)的持续感染是导致宫颈癌的重要原因^[2]。在过去的数十年间,随着以HPV病毒学筛查和宫颈细胞学筛查为基础的宫颈癌三阶梯式筛查逐步普及,以及HPV疫苗在发达国家的联合推广应用,发达国家的宫颈癌发病率明显下降^[3]。然而,近年来相关研究却显示,宫颈癌发病率的减少主要归因于宫颈鳞状细胞癌(SCC)的减少,世界范围内宫颈腺癌(AC)的发病率呈现上升趋势^[4,5]。自20世纪70年代以来,AC的发病比例由5%上升至10%~25%^[5,6]。AC是发病率仅次于SCC的宫颈癌病理亚型,流行病学研究提示其预后较SCC差^[7]。宫颈癌筛查作为宫颈癌的二级预防手段,对降低宫颈癌发病率具有重要意义^[8]。AC发病率逐渐上升,提示目前的宫颈癌筛查对AC和SCC的癌前病变筛查效力可能存在差异,而目前尚无相关研究证据。为此,本研究拟通过临床资料回顾性研究,对AC和SCC的宫颈癌筛查史特点进行比较分析,初步探讨目前的宫颈癌筛查对AC的癌前病变筛查效力,为将来进行前瞻性研究提供更好的证据。

对象与方法

一、研究对象

选择2010年1月至2021年2月中山大学附属第三医院妇科收治的117例AC和712例SCC患者的病例资料,通过电子病历查询、个案调查及电话随访收集资料。纳入标准:经病理活组织检查(活检)确诊为AC或SCC的初治患者。排除标准:其他病理类型宫颈癌(其他病理类型占比较小,纳入研究可比性较差,因此本研究仅纳入鳞癌和腺癌)、宫颈原位癌、阴道残端癌及由其他部位肿瘤转移至宫颈的患者。本研究经医学伦理委员会批准(批件号:中大附三医院论II 2024-105-01),所有患者均已签署知情同意书。

二、研究方法

根据2014年WHO女性生殖系统肿瘤病理分类标准将纳入研究的宫颈癌患者分为AC组和SCC组。未接受宫颈锥切术者以宫颈活检病理结果进行分组;已接受锥切未进行手术者以锥切术后病理结果进行分组;已接受锥切术并后续进行手术

治疗患者以术后病理结果分组。比较AC组与SCC组在一般资料(发病年龄、教育水平、肿瘤分期、HPV感染情况)、首诊原因、宫颈癌筛查史的差异。所有宫颈癌患者的肿瘤分期均采用FIGO 2018标准,根据我国2017年《子宫颈癌综合防控指南》中建议的宫颈癌筛查时间间隔对宫颈癌患者的筛查史进行分组(图1)。

三、统计学分析

所有数据采用SPSS 25.0进行统计学分析。定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验。定性资料采用率或构成比描述,组间比较采用 χ^2 检验。 $\alpha=0.05$ 。

结 果

一、AC组与SCC组患者的临床特征比较

与SCC组患者相比,AC组患者的发病年龄较低,文化程度位于大学及以上水平的患者、因筛查结果异常就诊的患者、早期(I~IIA期)患者比例较高,HPV阳性率较低(P 均 <0.05)。见表1。

二、不同肿瘤分期的AC和SCC组患者宫颈癌筛查史分析

有筛查史数据的宫颈癌患者共300例,其中AC 49例(早期30例,中晚期19例),SCC 251例(早期167例,中晚期84例)。AC患者曾参与宫颈癌筛查的比例(12/49, 24.5%)高于SCC患者(17/251, 6.8%),组间比较差异有统计学意义($\chi^2=14.737$, $P < 0.001$)。规范筛查及以上(即高于规范筛查和规范筛查)的AC患者比例(9/49, 18.4%)高于SCC患者(7/251, 2.8%),组间比较差异具有统计学意义($\chi^2=19.706$, $P < 0.001$)。早期AC患者中规范筛查及以上的比例(7/30, 23.3%)高于早期SCC患者(7/167, 4.2%),中晚期AC患者中规范筛查及以上的比例(2/19, 10.5%)高于中晚期SCC患者(0/84, 0.0%),组间比较差异均有统计学意义($\chi^2=14.115$, $P < 0.001$; $\chi^2=9.017$, $P = 0.003$)。见图2。

三、不同肿瘤分期的AC和SCC患者首诊原因分析

AC患者86例,其中早期(I~IIA期)61例,中晚期(II B~IV期)25例;SCC患者559例,其

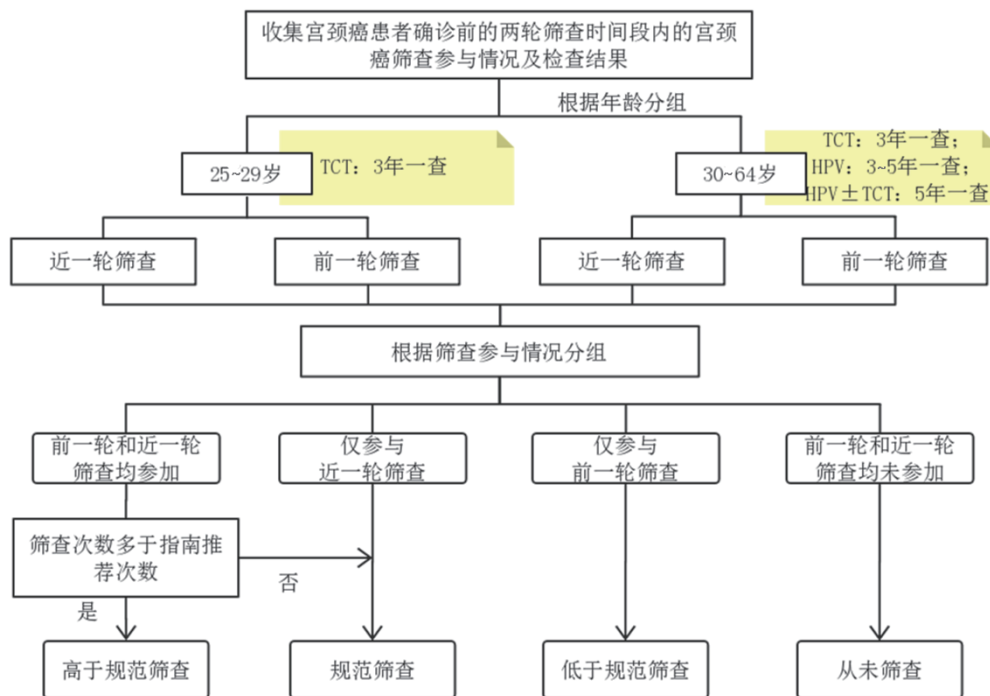


图1 宫颈癌筛查参与情况的定义

表1 AC组与SCC组患者的临床特征比较

临床特征	AC组 (117例)	SCC组 (712例)	t/χ^2 值	P 值
年龄 / 岁	47.2 ± 9.8	51.2 ± 10.3	3.932	<0.001
主要就诊原因 / n (%) ^a			11.083	0.011
阴道流血	83 (70.9)	591 (83.0)		
阴道流液	13 (13.1)	53 (7.4)		
筛查结果异常	17 (14.5)	49 (6.9)		
其他	4 (3.4)	19 (2.7)		
教育水平 / n (%) ^b			9.968	0.002
中学及以下	30 (69.8)	210 (88.2)		
大学及以上	13 (30.2)	28 (11.8)		
肿瘤分期 / n (%) ^c			6.364	0.013
早期 (I~IIA)	61 (70.9)	316 (56.5)		
中晚期 (IIB~IV)	25 (29.1)	243 (43.5)		
HPV 感染状态 / n (%) ^d			19.576	<0.001
阳性	51 (75.0)	310 (92.8)		
阴性	17 (25.0)	24 (7.2)		

注：^a以“筛查结果异常”就诊的病例指仅包括宫颈癌筛查结果异常，不包括出现阴道流血、流液等其他临床症状而就诊的病例；部分病例因出现阴道流液同时合并阴道流血而就诊，归入“阴道流液”组；以“其他”就诊的病例指因腹痛、发热或因其他疾病检查而发现等无法分类至其他症状组。^b有教育水平数据的AC病例数为43例，SCC病例数238例，其中74例AC、474例SCC因拒告知教育水平等相关原因，无教育水平数据，未纳入此处统计。^c有肿瘤分期数据的AC病例数为86例，SCC病例数559例，其中31例AC、153例SCC因未分期终止诊治提前出院等相关原因，无肿瘤分期数据，未纳入此处统计。^dHPV感染状态为癌症确诊时的HPV病毒学检测结果，有HPV病毒学检测结果的AC病例数为68例，SCC病例数334例，其中49例AC、378例SCC因在癌症确诊时未行HPV病毒学检测、检测结果丢失等相关原因，无HPV感染状态数据，未纳入此处统计。

中早期 316 例，中晚期 243 例。SCC 患者由于症状就诊的比例 (512/559, 91.6%) 高于 AC 患者 (68/86, 79.1%)，组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2=12.897$, $P < 0.001$)。在早期宫颈癌患者中，AC 患者因宫颈筛查结果异常就诊的比例 (15/61, 24.6%) 高于 SCC 患者 (35/316, 11.1%)，组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2=8.117$, $P = 0.004$)。在 AC 患者中，早期患者因筛查结果异常就诊的比例 (15/61, 24.6%) 高于中晚期患者 (1/25, 4.0%)，组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2=5.227$, $P = 0.022$)；在 SCC 患者中，早期和中晚期患者因筛查结果异常就诊的比例分别为 11.1% 和 2.9% (35/316, 7/243)，组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2=13.277$, $P < 0.001$)。因筛查异

常就诊的比例在中晚期 AC (1/25, 4.0%) 与中晚期 SCC (7/243, 2.9%) 比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.098$, $P = 0.754$)。见图 3。

四、统计功效

根据结果中 AC 与 SCC 的筛查史特点各项比例对统计功效 (power) 进行确认，4 个比例差异的统计功效依序为 0.97、0.99、0.96、0.85，均高于预期的 0.80，表明本研究的样本量充足。

讨 论

宫颈癌从 HPV 感染发展到宫颈癌需要数年至

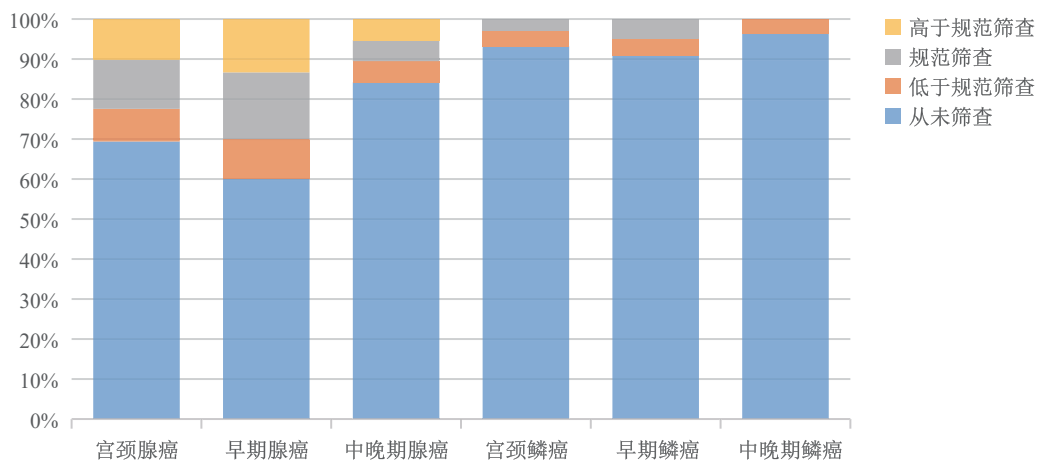
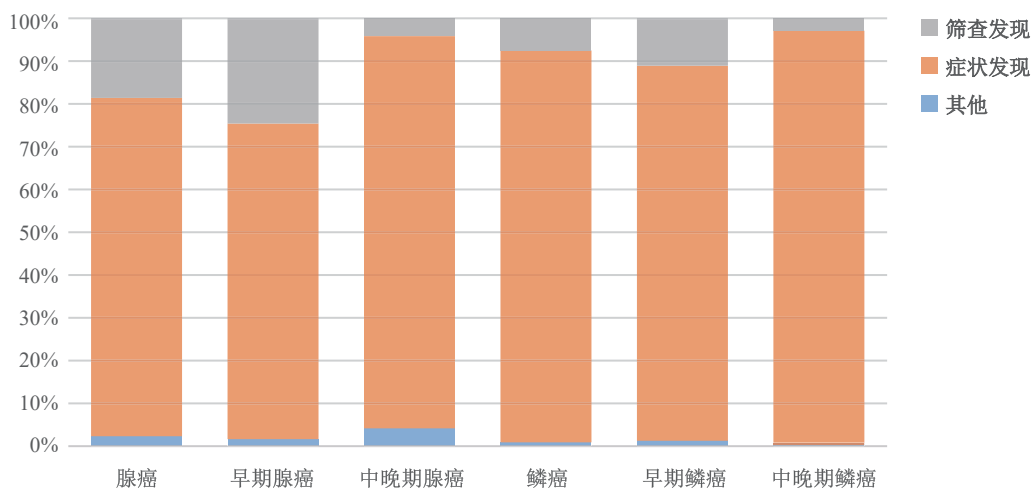


图 2 不同肿瘤分期的 AC 和 SCC 患者筛查史特点



注：症状包括阴道出血、阴道流液、腹痛、发热等；筛查发现仅包括因宫颈癌筛查结果异常且未出现症状而就诊的病例；其他指患者无症状且未进行宫颈癌筛查，于顺产接生时发现肿瘤等特殊情形。

图 3 不同肿瘤分期的 AC 与 SCC 患者主要就诊原因

数十年的时间。根据《WHO (2014) 女性生殖系统肿瘤分类》定义,高级别鳞状上皮内病变(HSIL)和宫颈原位腺癌(AIS)分别是SCC和AC的癌前病变。宫颈癌筛查作为宫颈癌的二级预防手段,其目的是早发现、早诊断、早治疗宫颈癌前病变,从而达到降低宫颈癌发病率的目的。

宫颈癌是一个进行性发展的连续疾病谱过程^[9]。规范进行宫颈癌筛查的人群多能在宫颈筛查过程中及时筛查出HSIL并获得医疗干预,避免疾病持续进展为SCC的严重后果,从而降低SCC的发病率。本研究显示,在癌症确诊前进行了规范甚至高于规范频次筛查的AC患者比例高于SCC患者。由此推测,当前的宫颈癌筛查手段对AC的癌前病变筛查效力低于SCC。对于患有AIS的人群来说,由于宫颈癌筛查对AIS的检出效力并不高,规范进行宫颈癌筛查的这一部分人群罹患AC的风险并未能有效地降低。2020年的一项研究显示,与从未接受过筛查的女性相比,在近两个筛查时间段中均获得正常结果的女性患SCC的风险可以降低89%,但患AC的风险却仅降低60%^[10]。

本研究还显示,因宫颈癌筛查结果异常就诊的宫颈癌患者的肿瘤分期早于因出现症状(包括出现阴道流血、阴道流液或其他症状)而就诊的宫颈癌患者,宫颈癌患者的肿瘤分期与患者的首诊原因密切相关,该结果亦得到相关研究支持^[10],而这种分期下降的现象可能与患者的宫颈癌筛查史相关。在本研究中,SCC患者因症状就诊的比例高于AC患者,AC患者因筛查结果异常就诊的比例高于SCC患者。早期AC占有所有AC的比例高于早期SCC占有所有SCC的比例。而发生此现象的可能原因是该部分SCC人群年龄较大、教育水平较低,健康意识相对淡薄,多为不规范进行宫颈癌筛查或从未进行宫颈癌筛查的人群,当其因出现临床症状而就诊时,病情多已进展为癌症中晚期,因此SCC中晚期比例较AC者多,且多为因症状就诊;而本研究中的AC患者具有较高的教育水平和更强的健康意识,其在癌症确诊前有规范甚至高于规范频次的宫颈癌筛查史,尽管既往可能更多地获得阴性的筛查结果,筛查频率也高于指南所推荐次数,但当她们因筛查结果异常而就诊时,已非癌前病变,而是较早期的AC。以上结果提示,尽管当前的宫颈癌筛查方案对AC的癌前病变筛查效力低于SCC,但规范进行宫颈癌筛查仍然是提高AC的早期诊断率的有效方法。

现今对AC的研究越来越多,但AC的病因及发病机制尚未明确。根据目前的研究进展,AC的致病病因除了长期持续的HR-HPV感染外,还包括表观遗传变异和细胞突变及细胞凋亡等分子生物学因素、慢性炎症反应导致的肿瘤微环境改变、个体异质性等^[11]。本研究显示,AC的HPV阳性率低于SCC,这是宫颈癌筛查对AC癌前病变的筛查效力较低的原因之一^[12]。其次,有研究者认为,AC在细胞学筛查中灵敏度较低可能是由于病灶发生于宫颈鳞-柱状交界处的深部,因此取样器难以获得病变细胞;而SIL及SCC好发于宫颈鳞-柱状交界处,位置更为表浅,取样器在此处更容易获得异常样本。此外,即使临床医师进行宫颈细胞学筛查取样时能够得到足量细胞,病理医师对腺癌细胞的诊断依然具有挑战性。病理医师对宫颈细胞学筛查结果的判读依赖于细胞的形态学、大小、核分裂等特点,但AC的原位腺癌甚至更早的癌前病变,特别是早期腺癌细胞核的异质性改变不如SCC明显,特别是高分化黏液腺癌常导致忽略读片^[13]。一项研究通过对49例AC患者的宫颈细胞学筛查涂片进行复阅,结果显示宫颈细胞学筛查涂片的假阴性率达50%,仅40%~70%的AIS患者的宫颈细胞学筛查涂片提示AGC的存在^[14]。另一项研究显示,在已有病理学证实的典型AIS病例的宫颈细胞学检查结果中,近7%被判读为阴性结果,与此同时HSIL病例被判读为阴性的比例却小于1%^[15-16]。由此可见,病理医师对腺细胞病变的判读质量远不及鳞状细胞病变,宫颈细胞学筛查的阴性结果对AIS或AC的阴性预测价值亦劣于鳞癌。

综上所述,AC患者的宫颈筛查参与率高于SCC患者,其参与频次也多于SCC患者,AC中早期患者因筛查结果异常就诊的比例高于中晚期患者,提示目前的宫颈癌筛查手段可能对AC癌前病变的筛查效力较差,但有助于AC早期病例的诊断。本研究目的在于通过临床资料回顾性分析对AC对比SCC的筛查史进行研究,初步评价当前宫颈癌筛查方案对AC癌前病变的筛查效力,为优化宫颈癌筛查方法及策略提供一定的基于循证医学的证据。但由于本研究为单中心临床资料,样本量相对较少,本研究的结果和结论有待进一步更大样本量的相关研究验证。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] 揭俊钦, 肖丽萍, 陈丹妮, 等. 中国城市妇女宫颈癌自然进程的 Markov 模型构建与验证 [J]. *中国卫生资源*, 2019, 22 (3): 171-174.
- Jie J Q, Xiao L P, Chen D N, et al. Construction and verification of Markov model for natural process of cervical cancer in Chinese urban women [J]. *Chin Health Resour*, 2019, 22 (3): 171-174.
- [3] Ronco G, Dillner J, Elfström K M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9916): 524-532.
- [4] Landy R, Sasieni P D, Mathews C, et al. Impact of screening on cervical cancer incidence: a population-based case-control study in the United States [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147 (3): 887-896.
- [5] Bucchi L, Baldacchini F, Mancini S, et al. Estimating the impact of an organised screening programme on cervical cancer incidence: a 26-year study from northern Italy [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144 (5): 1017-1026.
- [6] Islami F, Fedewa S A, Jemal A. Trends in cervical cancer incidence rates by age, race/ethnicity, histological subtype, and stage at diagnosis in the United States [J]. *Prev Med*, 2019, 123 : 316-323.
- [7] 徐杰, 高龙飞, 邓招雅, 等. I B1~ II A2 期宫颈鳞癌与腺癌的病理特征及预后分析 [J]. *中华全科医学*, 2021, 19 (5): 812-816.
- Xu J, Gao L F, Deng Z Y, et al. Analysis of pathological characteristics and prognosis of stages I B1 and II A2 cervical squamous cell carcinoma and adenocarcinoma [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2021, 19 (5): 812-816.
- [8] Simelela P N. WHO global strategy to eliminate cervical cancer as a public health problem: an opportunity to make it a disease of the past [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 152 (1): 1-3.
- [9] 吴晨鹏, 李小华, 李雪梅, 等. 宫颈高级别鳞状上皮内病变腺体受累和 HPV 感染对复发的影响 [J]. *新医学*, 2023, 54 (5): 354-358.
- Wu C P, Li X H, Li X M, et al. Effect of glandular involvement and HPV infection on the recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix [J]. *J New Med*, 2023, 54 (5): 354-358.
- [10] Wang J, Elfström K M, Andrae B, et al. Cervical cancer case-control audit: results from routine evaluation of a nationwide cervical screening program [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146 (5): 1230-1240.
- [11] 黄良平, 栗宝华. 宫颈腺癌的病因学研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2019, 46 (1): 104-108.
- Huang G P, Li B H. Advances in etiology of cervical adenocarcinoma [J]. *J Int Obstet Gynecol*, 2019, 46 (1): 104-108.
- [12] Chen W, Molijn A, Wu E, et al. The variable clinicopathological categories and role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma: a hospital based nation-wide multi-center retrospective study across China [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139 (12): 2687-2697.
- [13] 程易凡, 谢幸. 宫颈腺癌的筛查 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32 (8): 563-565.
- Cheng Y F, Xie X. Screening of cervical adenocarcinoma [J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2016, 32 (8): 563-565.
- [14] Krane J F, Granter S R, Trask C E, et al. Papanicolaou smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix: a study of 49 cases [J]. *Cancer*, 2001, 93 (1): 8-15.
- [15] Zhao C, Crothers B A, Tabatabai Z L, et al. False-negative interpretation of adenocarcinoma in situ in the college of American pathologists gynecologic PAP education program [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141 (5): 666-670.
- [16] Zhao C, Crothers B A, Ghofrani M, et al. Misinterpretation rates of high-grade squamous intraepithelial lesion in the college of American pathologists gynecologic PAP education and PAP proficiency test program [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140 (11): 1221-1224.

(收稿日期: 2024-01-31)

(责任编辑: 林燕薇)