

基于 Cox 回归探讨影响超重及肥胖子宫内膜癌患者复发的危险因素

浙江大学医学院附属金华医院妇科(321000) 陈盼 郑顺杰 张琳[△]

【摘要】目的 通过对我科住院行手术治疗的超重及肥胖子宫内膜癌患者临床资料进行分析,探讨影响超重及肥胖子宫内膜癌患者复发的危险因素。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2021 年 12 月我院妇科收治的超重及肥胖子宫内膜癌患者 208 例,回顾性分析患者一般资料,采用 Cox 比例风险模型分析影响复发的危险因素, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,统计无进展生存率。**结果** 单因素分析显示,影响超重及肥胖子宫内膜癌患者复发的危险因素有:FIGO 分期、特殊病理类型、肌层浸润深度 $>1/2$ 、淋巴结转移、组织学分级、淋巴管间隙浸润($P<0.05$);多因素 Cox 回归分析显示,影响超重及肥胖子宫内膜癌患者复发的独立危险因素:FIGO 分期、特殊病理类型、肌层浸润深度 $>1/2$ ($P<0.05$)。**结论** FIGO 分期、病理类型、肌层浸润深度 $>1/2$,是影响超重及肥胖子宫内膜癌患者复发的独立危险因素。

【关键词】 肥胖及超重 子宫内膜癌 复发**【中图分类号】** R737.33**【文献标识码】** A**DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.05.024

子宫内膜癌是发达国家最常见的女性生殖系统恶性肿瘤^[1],在中国女性生殖系统恶性肿瘤中,子宫内膜癌的发病率位居第二位^[2]。王惠霞^[3]等研究发现脂肪过多会增加血液中雌激素的含量,导致子宫内膜增生甚至癌变,约有 80% 的子宫内膜癌患者为超重或肥胖。近年来子宫内膜癌发病率随着肥胖的流行而上升。文献报道,预测子宫内膜癌复发的高风险因素有 FIGO 分期、病理组织分型、肌层浸润深度、淋巴结转移及肿瘤分级^[4]。目前对于肥胖或者超重的子宫内膜癌的复发影响因素研究较少。本研究通过对 208 例超重及肥胖子宫内膜癌患者进行回顾性分析,分析影响其复发的危险因素,指导该群体的临床治疗及改善预后。

资料与方法

1. 一般资料

本研究为回顾性队列研究,选取 2017 年 1 月至 2021 年 12 月在浙江大学金华医院妇科住院行手术治疗的超重及肥胖(体质量指数 $>24\text{ kg/m}^2$)患者共 208 例。纳入标准:①体质量指数 BMI $>24\text{ kg/m}^2$;②手术方式为腹腔镜全子宫或根治性全子宫切除+双侧附件切除+手术分期^[5];③术后病理确诊,术后随访资料完整。排除标准:①合并多种恶性肿瘤;②或有手术禁忌证的患者;③因非子宫内膜癌原因死亡患者;④术前接受放疗、激素等治疗患者;本研究手术操作均由同一组高级职称医师完成。手术方式为腹腔镜手术经腹膜外或腹膜入路。患者一般资料见表 1。本研究经本院伦理委员会审批通过[(2022)伦审第(82号)]。

表 1 208 例超重及肥胖子宫内膜癌患者基线资料

	患者(n=208)
年龄(岁)	55.31±5.91
BMI(kg/m ²)	26.32±2.06
手术方式[n(%)]	
腹膜外	64(30.8)
经腹膜	144(69.2)
分期[n(%)]	
I-II 期	193(92.8)
III 期	15(7.2)
病理类型[n(%)]	
子宫内膜样腺癌	198(95.2)
非子宫内膜样腺癌	10(4.8)
肌层浸润深度[n(%)]	
$<1/2$	139(66.8)
$\geq 1/2$	69(33.2)
淋巴结转移[n(%)]	
无	166(79.8)
有	42(20.2)
淋巴管间隙浸润[n(%)]	
无	173(83.2)
有	35(16.8)
组织学分级[n(%)]	
低分化	53(25.5)
中/高分化	155(74.5)
术后辅助治疗[n(%)]	
无	51(24.5)
有	157(75.5)

2. 随访及复发分析

对所有入选患者采用门诊或电话方式随访,随访时间截至 2023 年 9 月,随访 13~85 个月,并计算无进展生存率(progression-free survival, PFS)。PFS 定义为自手术之日起至第一次被观察到肿瘤进展时间^[6]。

[△]通信作者:张琳, E-mail: fbyfk123@126.com

3.统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行分析。定量资料用均值±标准差描述,定性资料用例数和百分比[$n(\%)$]描述。采用 Cox 回归比例风险模型进行危险因素分析,绘制患者 PFS 生存曲线^[7]、统计无进展生存率采用 Kaplan-Meier 法,log-rank 检验比较生存率差异。 $P<0.05$ 时差异有统计学意义。

结 果

1.单因素分析

单因素分析结果显示,影响超重及肥胖子宫内膜癌患者复发的危险因素有 FIGO 分期、特殊病理类型、肌层浸润深度大于 1/2、淋巴结转移、组织学分级、淋巴脉管间隙浸润($P<0.05$) (表 2)。

表 2 患者复发情况的单因素分析

	复发 [$n(\%)$]	单因素分析	
		χ^2	P
年龄(岁)		2.664	0.103
≤ 60	14(8.4)		
> 60	6(17.6)		
手术方式		0.999	0.317
腹膜外	4(6.6)		
经腹膜	16(11.1)		
分期		49.613	<0.001
I-II 期	9(4.9)		
III 期	11(73.3)		
病理类型		59.546	<0.001
子宫内膜样腺癌	12(6.3)		
非子宫内膜样腺癌	8(80)		
肌层浸润深度		14.395	<0.001
$< 1/2$	4(3.1)		
$\geq 1/2$	16(23.2)		
淋巴结转移		5.803	0.016
无	12(7.6)		
有	8(19.0)		
淋巴脉管间隙浸润		19.574	<0.001
无	9(5.5)		
有	11(31.4)		
组织学分级		14.810	<0.001
低分化	13(24.5)		
中/高分化	7(4.8)		
术后辅助治疗		3.438	0.064
无	1(2.0)		
有	19(12.8)		

2.多因素分析

将单因素分析中差异的有统计学意义的因素进行多因素分析。纳入多因素分析的变量赋值见表 3。多因素分析结果显示,FIGO 分期、病理类型、肌层浸润深度是超重及肥胖子宫内膜癌患者复发的独立危险因素($P<0.05$) (表 4)。

表 3 变量赋值表

变量	赋值
分期	I-II 期=0; III 期=1
病理类型	非子宫内膜样腺癌=0; 子宫内膜样腺癌=1
肌层浸润深度	$< 1/2=0$; $\geq 1/2=1$
淋巴结转移	无=0; 有=1
淋巴脉管间隙浸润	无=0; 有=1
组织学分级	低分化=0; 中/高分化=1

表 4 患者复发情况的多因素分析

	回归系数	标准误	Wald	HR	95% CI	P
淋巴结转移	-0.134	0.623	0.046	0.875	0.258~2.965	0.830
分期	2.994	0.680	19.391	19.959	5.266~75.652	<0.001
病理类型	-2.554	0.661	14.930	0.078	0.021~0.284	<0.001
淋巴脉管间隙浸润	0.403	0.690	0.340	1.496	0.387~5.788	0.560
肌层浸润深度	1.229	0.602	4.169	3.419	1.051~11.127	0.041
组织学分级	-0.498	0.656	0.576	0.608	0.168~2.199	0.448

3.生存率分析

入选患者 208 例,随访 13~85 个月,失访 8 例,规律随访 200 例,死亡 6 例,复发 20 例,无病生存 188 例。I-II 期患者 3 年 PFS 率为 96.2%, III 期患者 3 年 PFS 率为 0,差异有统计学意义($P<0.001$) (图 1); 子宫内膜样腺癌患者 3 年 PFS 率为 94.7%, 非子宫内膜样腺癌患者 3 年 PFS 率为 10.0%,差异有统计学意义($P<0.001$) (图 2); 肌层浸润深度 $< 1/2$ 患者 3 年 PFS 率为 96.9%; 肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 患者 3 年 PFS 率为 79.7%,差异有统计学意义($P<0.001$) (图 3)

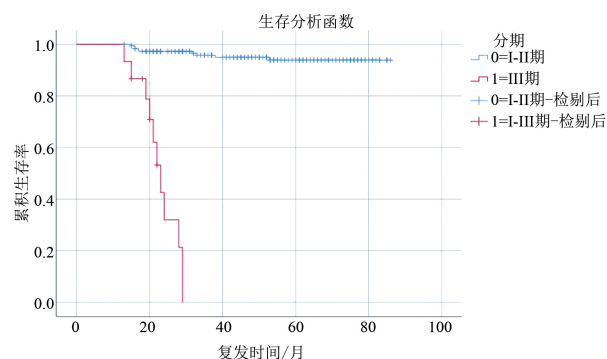


图 1 I-II 期和 III 期患者的无进展生存期比较

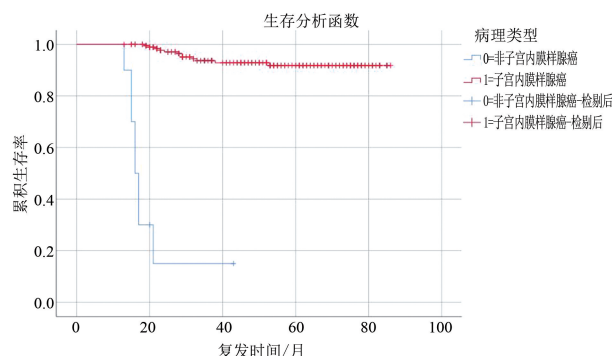


图 2 不同病理类型子宫内膜癌患者无进展生存期比较

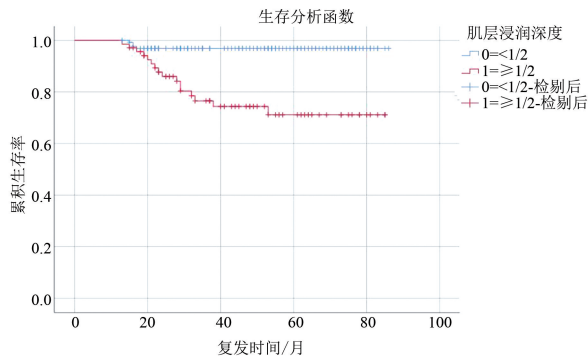


图 3 不同肌层浸润深度子宫内膜癌患者无进展生存期比较

讨论

在我国子宫内膜癌发病率居女性生殖系统恶性肿瘤的第二位, 研究显示子宫内膜癌发病率为 63.4/10 万, 死亡率为 21.8/10 万^[2]。近年来子宫内膜癌发病率呈现出逐年增高的趋势。大多数子宫内膜癌患者在早期诊断, 5 年生存率高达 90%, 对于晚期和复发的子宫内膜癌患者, 其 5 年生存率仅为 30%~40%^[8]。流行病学研究表明, 肥胖与子宫内膜癌的发生密切相关, 超重者和肥胖者的子宫内膜癌患病风险分别是正常人群的 2.45 倍和 3.5 倍^[9]。此外, 肥胖还与子宫内膜癌的不良预后密切相关, 肥胖子宫内膜癌患者的死亡率高于非肥胖患者约为 6.2 倍^[10], 有计划地降低体重或维持健康的体重能明显降低子宫内膜癌的发病风险或改善预后^[11], 因此研究超重及肥胖人群子宫内膜癌患者预后影响因素意义重大。

通过多因素 Cox 回归分析显示, 影响超重及肥胖子宫内膜癌患者复发的独立危险因素有 FIGO 分期、病理类型、肌层浸润深度 ($P < 0.05$)。文献报道, FIGO 分期是影响患者预后的主要因素, 分期越高肿瘤增殖和进展速度也越快, 一旦进入中晚期, 引发盆腔淋巴结转移的可能性就会随之增加^[12-13]。子宫肌层存在大量血管和淋巴管, 一旦受到肿瘤细胞浸润, 极有可能出现血管或淋巴管转移, 且浸润程度越深, 转移的可能性就越大^[14-15]。Evans 等^[16]报道病理类型与子宫内膜癌复发前生存期及术后直至死亡的时长存在关联, 以独立因素的角色影响着子宫内膜癌患者的生存, 子宫内膜样癌五年内的死亡率约 17.6%, 而非子宫内膜样癌的五年内死亡率约 59.1%。本研究的结论与文献报道结论一致。癌症患者术后的生存率通常是用来评价疾病预后的一个指标, 本研究中 I~II 期、肌层浸润深度 $< 1/2$ 、非子宫内膜样腺癌患者 3 年 PFS 均显著高于 III 期、深肌层浸润、子宫内膜样腺癌患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 充分说明 FIGO 分期、肌层浸润深度、病理类型危险因素对超重子宫内膜癌患者复发的影响。

综上所述, FIGO 分期、肌层浸润深度、病理类型为影响超重及肥胖子宫内膜癌患者复发的独立危险因素。为提高超重及肥胖子宫内膜癌预后, 医护人员要加强对子宫内膜癌相关知识的普及, 重视超重及肥胖人群的筛查和管理, 提高超重及肥胖人群的危险意识, 做到早发现、早治疗, 从而降低子宫内膜癌的发病率和病死率, 降低复发。

参考文献

- [1] 黎金婷, 庞晓燕, 窦磊. 达芬奇机器人手术系统在肥胖或高龄合并子宫内膜癌患者治疗中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(19): 1018-1021.
- [2] 闫利红, 张志新, 周冰侠, 等. 子宫内膜癌早期诊断的研究进展[J]. 河北医药, 2014, (12): 1857-1859.
- [3] 王惠霞, 李淑红. 不同手术方式治疗肥胖型子宫内膜癌的疗效、安全性对比分析及对机体炎症因子水平的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(6): 168-171.
- [4] Takahashi K, Yunokawa M, Sasada S, et al. A novel prediction score for predicting the baseline risk of recurrence of stage I-II endometrial carcinoma[J]. J Gynecol Oncol, 2019. 30(1): e8.
- [5] 谢玲玲, 林荣春, 林仲秋. 2017 NCCN《子宫肿瘤临床实践指南》简介[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(5): 480-484.
- [6] 朱敏, 赵耐青. 贝伐单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的有效性评价[J]. 中国卫生统计, 2012, 29(1): 24-30.
- [7] 何乐伟, 王充, 杨诗敏, 张春晓, 等. 血清 CA125 和 HE4 的动态变化在预测卵巢高级别浆液性腺癌无进展生存期方面的价值研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(9): 1207-1216.
- [8] 陈姝宁, 孔为民, 罗丹. 肥胖和代谢异常与子宫内膜癌关系研究进展[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(1): 40-43.
- [9] Scherübl H. Excess Body Weight and Cancer Risk[J]. Deut Med Wochenschr, 2020, 145(14): 1006-1014.
- [10] 党洁梅, 刘婵楨. 脂联素、胰岛素抵抗与子宫内膜癌的发生发展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(2): 159-162.
- [11] Aubrey C, Black K, Campbell S, et al. Endometrial cancer and bariatric surgery: A scoping review[J]. Surg Obes Relat Dis, 2019, 15(3): 497-501.
- [12] 史武奇, 王蕊, 纪婷, 等. 术前子宫内膜癌患者淋巴结转移的危险因素分析及预测指标探讨[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(19): 2880-2883.
- [13] Gezer S, Bayrak BY. Metastatic and synchronous ovarian involvement in low-risk endometrial cancer; clinicopathological analysis with detection of DNA mismatch repair deficiency[J]. Ginekol Pol. 2021, 92(9): 599-606.
- [14] 郑涵, 邓旭情, 敖梅红, 等. 子宫内膜癌中卵巢转移的高危险因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(6): 1014-1017, 1024.
- [15] 王雅迪, 于风胜, 刘海梅, 等. 特殊类型子宫内膜癌的临床特征及预后分析[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(8): 615-620.
- [16] Evans, T, Sany, O, Pearmain, P, et al. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006[J]. Brit J Cancer, 2011, 104(9): 1505-1510.

(责任编辑: 邓妍)