●临床研究

宫颈癌骨转移患者临床病理特征与生存预后分析

卓延红　陈丽民　郑春暖　李永斌　黄建丽

【摘要】 **目的**　探讨宫颈癌骨转移患者的临床病理特征，并分析其与患者预后的关系。 **方法**　选取 2010 年 11 月至 2019 年 11 月福建医科大学附属漳州市医院收治的宫颈癌骨转移患者 31 例，回顾患者临床资料并随访其生存预后。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，分析患者中位无进展生存期和中位总生存期。采用 log-rank 检验进行亚组分析，比较各临床病理因素对患者预后的影响。 **结果**　31 例宫颈癌骨转移患者发生骨转移后，3 年总生存率为 35.5%(11/31)，5 年总生存率为 12.9%(4/31)，中位总生存期为 677 d，中位无进展生存期为 239 d。年龄>45 岁的宫颈癌骨转移患者中位总生存期长于≤45 岁患者($P<0.05$)。有淋巴结转移的患者中位总生存期短于无淋巴结转移患者($P<0.05$)。1 年内发生骨转移的患者中位总生存期较短($P<0.05$)。与单纯骨转移患者相比，合并骨外转移患者中位总生存期较短($P<0.05$)。多发骨转移患者中位总生存期短于单发骨转移患者($P<0.05$)。鳞癌患者与非鳞癌患者中位总生存期比较差异无统计学意义($P>0.05$)。低分化患者与中分化患者中位总生存期比较差异无统计学意义($P>0.05$)。 **结论**　宫颈癌骨转移患者以骨盆为主要转移部位，组织分化以低中分化为主。年轻(≤45 岁)、初诊有淋巴结转移、确诊宫颈癌 1 年内发生骨转移、多发骨转移、合并骨外转移灶的患者预后较差。

【关键词】 宫颈癌　骨转移　预后　生存分析

Clinicopathological characteristic and prognosis of cervical cancer patients with bone metastasis

ZHUO Yanhong, CHEN Limin, ZHENG Chunnuan, LI Yongbin, HUANG Jianli. Department of Radiation Oncology, Zhangzhou Municipal Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Zhangzhou 363000, China

Corresponding author: HUANG Jianli, E-mail: zzhuangjl@163.com

【Abstract】 **Objective**　To analyze the clinicalpathological characteristic and prognosis of cervical cancer patients with bone metastasis. **Methods**　The clinicopathological data of 31 cervical cancer patients with bone metastasis were reviewed. The median progression-free survival(PFS) and median overall survival(OS) were analyzed with Kaplan-Meier method. The related factors affecting the prognosis of patients were analyzed with log-rank test. **Results**　In 31 cervical cancer patients with bone metastasis, the 3-year and 5-year OS rate was 35.5%(11/31) and 12.9%(4/31), respectively. The median OS and PFS was 677 days and 239 days, respectively. The median OS of patients aged >45 years was better than that of patients aged ≤45 years($P<0.05$). The median survival was shorter in patients with lymph node metastasis than that in patients without lymph node metastasis($P<0.05$). Patients who developed bone metastasis within 1 year had a shorter survival($P<0.05$). Patients with extraosseous metastasis had shorter survival time compared with patients with bone metastasis alone($P<0.05$). The median survival time of patients with multiple bone metastases was shorter than that of patients with solitary bone metastases($P<0.05$). There was no significant difference in median OS between patients with squamous cell carcinoma and those with non-squamous carcinoma, between patients with well differentiated cancer and those with poorly or moderately differentiated cancer($P>0.05$). **Conclusion**　Cervical cancer patients with younger age(≤45 years), newly diagnosed lymph node metastasis, bone metastasis within 1 year, multiple bone metastases, and extraosseous metastasis have a poor prognosis.

【Key words】 Cervical caner　Bone metastasis　Prognosis　Survival analysis

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.20.2021-1826

作者单位:363000　福建医科大学附属漳州市医院放疗科(卓延红、陈丽民、李永斌、黄建丽),病理科(郑春暖)

通信作者:黄建丽,E-mail:zzhuangjl@163.com

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyzzzs.com

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一，位居全球女性高发恶性肿瘤的第 4 位，也是唯一被认为是人类肿瘤中可知病因的恶性肿瘤，但宫颈癌的发病率和病死率并没有明显的下降。2018 年全球宫颈癌新发病例约 57 万，占所有恶性肿瘤发病人数的 3.15%；死亡病例约 31 万，占全部恶性肿瘤总死亡人数的 3.26%，全球宫颈癌疾病负担严重。宫颈癌常见远处转移部位是肺、肝脏、骨。据文献报道约 0.8%~23%的宫颈癌发生骨转移[1-4]。宫颈癌骨转移的发生率较低，关于宫颈癌骨转移患者预后和临床特征报道不多，不同中心报道存在差异。基于此，本研究回顾福建医科大学附属漳州市医院既往 9 年间收治的宫颈癌骨转移患者的病例资料，分析其临床病理特征及其与预后的关系，现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 2010 年 11 月至 2019 年 11 月本院共收治宫颈癌患者 2 027 例，其中 31 例（1.52%）发生骨转移。该 31 例患者首诊年龄 35~74 岁，中位年龄 57 岁；病理类型以鳞癌为主，占 74.2%；分化程度多为低、中分化；临床分期多为局部晚期；既往曾行宫颈癌广泛性子宫切除术 15 例（48.4%）。所有患者均经 MRI 和（或）CT、全身骨显像和（或）PET-CT 两种以上检查方法确诊为骨转移，均通过影像科再次阅片评估，以排除骨质疏松导致的压缩性骨折或应力性骨折。患者从首诊至骨转移出现中位时间约 18 个月，其中骨盆是骨转移的主要部位，其次是脊柱。另外，约 45.2%的患者合并骨以外转移病灶。患者临床病理特征见表 1。

1.2 随访 随访方式包括电话随访、上门随访和医院门诊复查。随访时间定义为从 2010 年 11 月入组的宫颈癌患者骨转移首次出现时间到患者死亡或随访截止时间（2021 年 2 月 5 日），无失访病例。

1.3 观察指标 观察患者总体生存情况。总生存期指从宫颈癌患者骨转移首次出现时间开始至任何原因引起死亡的时间。无进展期指从宫颈癌患者骨转移首次出现时间到患者出现肿瘤进展或死亡的时间。对患者年龄分层（≤45 岁、>45 岁）、分化程度、淋巴结转移、初诊至骨转移时间、是否合并骨外转移、单发还是多发骨转移等进行亚组分析，分析各临床病理特征对患者预后的影响。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 23.0 及 GraphPad Prism 8.0.2 统计软件。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，计数资料以频数和构成比表示。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，生存曲线的比较采用 log-rank 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 31 例宫颈癌骨转移患者临床病理特征

临床病理特征	n（%）	临床病理特征	n（%）
年龄		盆腔淋巴结转移	
≤45 岁	6（19.4）	有	14（45.2）
>45 岁	25（80.6）	无	17（54.8）
宫颈病理类型		初诊至骨转移时间	
鳞癌	23（74.2）	≤12 个月	10（32.3）
腺癌	5（16.1）	>12 个月	21（67.7）
其他	3（9.7）	骨转移部位	
分化程度		脊柱	9（29.0）
低分化	15（48.4）	骨盆	15（48.4）
中分化	15（48.4）	脊柱+骨盆	5（16.1）
高分化	1（3.2）	其他	2（6.5）
临床分期		合并骨外转移	
Ⅰ期	6（19.4）	是	14（45.2）
Ⅱ期	2（6.4）	否	17（54.8）
Ⅲ期	18（58.1）	骨转移灶数目	
Ⅳ期	5（16.1）	单发	15（48.4）
		多发	16（51.6）

2 结果

2.1 患者的总体生存情况 本组患者随访 62~2 613 d，中位随访时间 501 d。31 例患者发生骨转移后 3 年总生存率为 35.5%（11/31），5 年总生存率为 12.9%（4/31），中位总生存期为 677 d，见图 1。中位无进展生存期为 239 d，见图2。

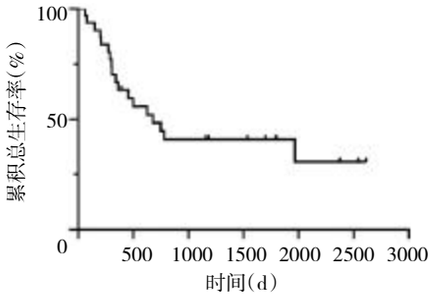

图 1 31 例宫颈癌骨转移患者总生存曲线

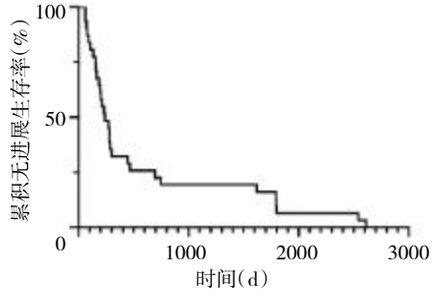

图 2 31 例宫颈癌骨转移患者无进展生存曲线

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyxzzs.com

2.2　宫颈癌骨转移患者预后影响因素分析

2.2.1　年龄　年龄≤45 岁患者的中位总生存期为 334 d，年龄＞45 岁患者为 1 967 d。生存分析表明：年龄＞45 岁的宫颈癌骨转移患者中位总生存期长于≤45 岁患者（$P<0.05$），见图 3。

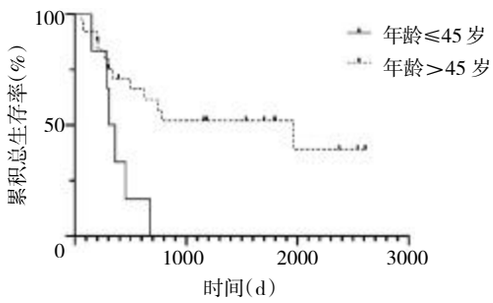

图 3　年龄≤45 岁与＞45 岁宫颈癌骨转移患者总生存曲线比较

2.2.2　病理类型　鳞癌患者的中位总生存期为 778 d，非鳞癌患者的中位总生存期为 567 d。鳞癌患者与非鳞癌患者中位总生存期比较差异无统计学意义（$P>0.05$），见图 4。

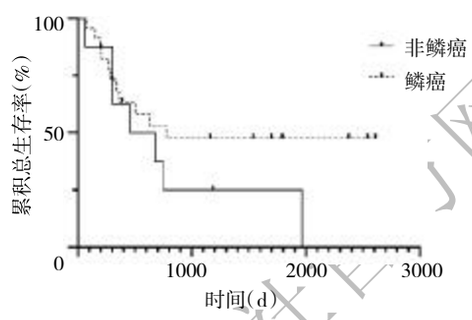

图 4　鳞癌与非鳞癌宫颈癌骨转移患者总生存曲线比较

2.2.3　分化程度　低分化患者的中位生存期为 677 d，中分化患者为 1967 d，高分化患者为 207 d。低分化患者与中分化患者中位总生存期比较差异无统计学意义（$P>0.05$），见图 5。

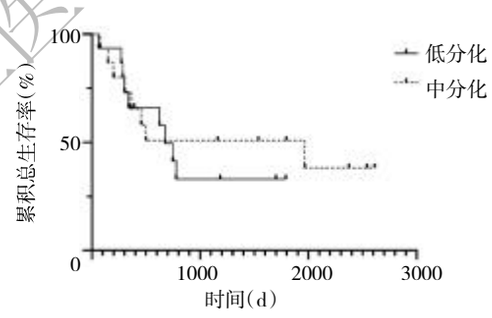

图 5　低分化与中分化宫颈癌骨转移患者总生存曲线比较

2.2.4　淋巴结转移　初诊有淋巴结转移的患者中位总生存期为 361 d，无淋巴结转移的患者中位总生存期未达到。有淋巴结转移的患者中位生存时间短于无淋巴结转移患者（$P<0.05$），见图 6。

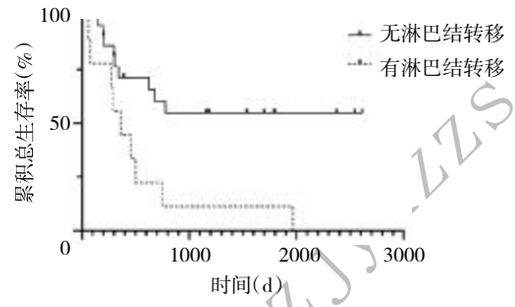

图 6　初诊有淋巴结转移与无淋巴结转移宫颈癌骨转移患者总生存曲线比较

2.2.5　初诊至骨转移时间　对 1 年内发生骨转移患者中位总生存期为 340 d，1 年后发生骨转移的患者中位总生存期为 749 d。1 年内发生骨转移的患者中位生存时间更短（$P<0.05$），见图 7。

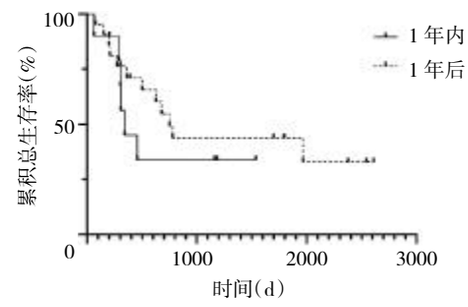

图 7　1 年内出现骨转移与 1 年后出现骨转移患者总生存曲线比较

2.2.6　是否合并骨外转移　合并骨外转移患者的中位生存期为 322 d，单纯骨转移患者中位生存期为 1 967 d。与单纯骨转移患者相比，合并骨外转移患者中位生存时间更短（$P<0.05$），见图 8。

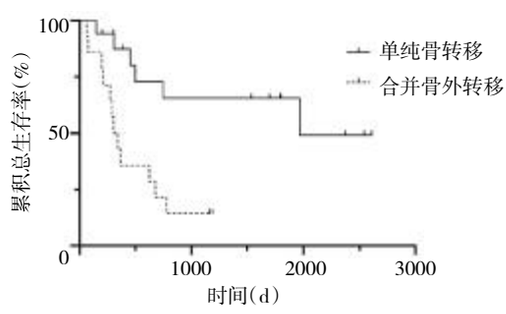

图 8　合并骨外转移与单纯骨转移宫颈癌骨转移患者总生存曲线比较

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyzzs.com

2.2.7 单发还是多发骨转移 单发骨转移患者中位生存期为 1 967 d，多发骨转移患者中位生存期为 322 d。多发骨转移患者中位生存时间短于单发骨转移患者（$P<0.05$），见图 9。

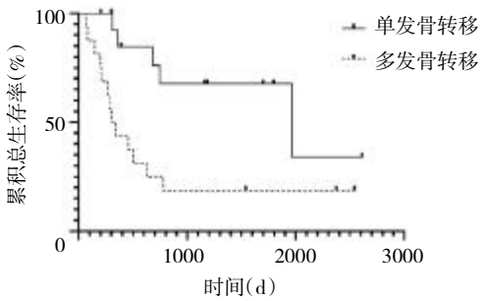

图 9 单发骨转移与多发骨转移宫颈癌骨转移患者总生存曲线比较

3 讨论

宫颈癌的主要病理类型为宫颈鳞癌和宫颈腺癌，其中宫颈鳞癌约占 90%~95%，宫颈腺癌占 5%~10%。本研究发现不同病理类型宫颈癌发生骨转移的危险度不同，腺癌的骨转移率较高。既往研究中宫颈腺癌预后较鳞癌差，鳞癌患者的生存期更长，而本研究中可能因为纳入的患者例数较少，鳞癌患者与非鳞癌患者的中位总生存期比较并无统计学差异。

本组患者以低中分化为主，仅有 1 例高分化，提示分化差可能更易发生骨转移。将低分化组和中分化组患者的中位总生存期作对比，发现两组间无统计学差异，可能与纳入分析的患者例数较少有关。肿瘤分化程度低常提示恶性程度高、侵袭性较强，有研究提示肿瘤组织学分化程度需同时合并淋巴结转移才能影响宫颈癌的预后[5]。

本研究结果表明宫颈癌临床分期是影响预后的独立因素。本研究中初诊分期以Ⅲ~Ⅳ期为主，占比74.2%，提示晚期患者更易发生骨转移。本研究将Ⅰ~Ⅱ期患者归为一组，Ⅲ~Ⅳ期患者归为一组，比较其骨转移后生存无差别。提示一旦出现骨转移，生存期可能和初始分期无关。大量研究表明，淋巴结有无转移、转移部位、淋巴结大小及淋巴结转移个数是影响宫颈癌预后的重要因素[6-9]。为此本研究单独把初诊时淋巴结有无转移进行分组，结果提示有淋巴结转移组预后更差，证实宫颈癌淋巴结转移是影响生存的不良预后因素，也是骨转移患者的不良预后因素，有必要对初始淋巴结转移的患者更为关注其出现骨转移的可能性。

文献中对年轻患者与老年患者的预后报道不一致。有学者发现初诊年龄<45 岁的年轻骨转移患者的预后较老年患者差[10]。而另有学者则认为，年轻患者的预后好于或不差于 40 岁以上患者[11-13]。本研究发现年龄≥45 岁的骨转移患者的中位总生存期要显著优于<45 岁患者。这可能与年轻患者肿瘤细胞的恶性程度较高，更易出现淋巴结转移以及远处转移导致预后不佳有关[14]。但本研究<45 岁仅有 6 例，样本量较小，可能对结果有一定影响。

宫颈癌骨转移主要分布在轴向骨骼上。本研究中骨盆是骨转移的主要部位，其次是脊柱。Thanapprapasr 等[3]报道骨转移后的中位生存期和总生存期分别为 23 个月和 7 个月。但本组患者生存期明显更长，原因可能与患者的初始临床特征和组织学类型的差异有关。此外，有研究表明骨盆骨转移的患者生存期显著长于骨盆外骨转移的患者[3]，本组患者骨盆转移比例较高可能也是导致生存期较长的原因之一。研究还提示内脏转移合并骨转移和孤立性骨转移是生存的重要预测指标。在先前的研究中，同时发生内脏转移和多发骨转移的患者在骨转移灶放疗后生存率显著降低[15-18]。本研究也证实合并骨以外转移灶宫颈癌患者预后较单纯骨转移患者明显较差。其他研究也表明，在乳腺癌和肺癌中，孤立性骨转移患者比多发性骨转移患者的总生存期长[16]。本研究也得出了相似的结论：多发骨转移患者的中位总生存期明显短于单发骨转移患者。

此外，本研究发现 1 年内发生骨转移的患者比 1 年后发生骨转移的患者生存时间较短。这与 Matsumiya 等[19]的研究有相似结论。在随访中本研究还观察到单发骨转移的患者有一部分生存期特别长，病灶生长表现出惰性，未采用全身化疗，仅局部放疗后病灶稳定，长期随访无进展。

综上所述，宫颈癌骨转移患者以骨盆为主要转移部位，组织分化以低中分化为主。年轻（≤45 岁）、初诊有淋巴结转移、确诊宫颈癌 1 年内发生骨转移的患者、合并骨以外转移灶的宫颈癌患者预后较差。

4 参考文献

[1] Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(6):931-939. DOI:10.5858/2008-132-931-MPOCRF.

[2] Agarwal U, Dahiya P, Chauhan A, et al.Scalp metastasis in carcinoma of the uterine cervix——a rare entity[J]. Gynecol Oncol, 2002, 87(3):310-312. DOI:10.1006/gyno.2002.6829.

[3] Thanapprapasr D, Nartthanarung A, Likittanasombut P, et al. Bo-

浙江医学杂志社官方网站 www.zjyzz.com

ne metastasis in cervical cancer patients over a 10-year period [J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(3):373-378. DOI:10.1111/IGC.0b013e3181d4a0a1.

[4] Babar S, Rockall A, Goode A, et al. Magnetic resonance imaging appearances of recurrent cervical carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(3):637-645. DOI:10.1111/j.1525-1438.2007.00849.x.

[5] Moore DH, Tian C, Monk BJ, et al. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a gynecologic oncology group study[J]. Gynecologic Oncol, 2010,116(1):44-49. DOI:10.1016/j.ygyno.2009.09.006.

[6] Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, et al. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer[J]. Gynecologic Oncology,1999,74(3):436-442.DOI:10.1006/gyno.1999.5472.

[7] Köhler C, Mustea A, Marnitz S, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015,213(4):503-507. DOI:10.1016/j.ajog.2015.05.026.

[8] Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the area of positron emission tomography imaging[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(24):3026-3033. DOI:10.1200/JCO.2012.47.3520.

[9] Dag Z, Yilmaz B, Dogan AK, et al. Comparison of the prognostic value of F-18 FDG PET/CT metabolic parameters of primary tumors and MRI findings in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. Brachytherapy, 2019, 18(2):154-162. DOI:10.1016/j.brachy.2018.11.005.

[10] Nartthanarung A,Thanapprapasr K,Udomsubpayakul U,et al. Age and survival of cervical cancer patients with bone metastasis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(19):8401-8404. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.19.8401.

[11] Brewster WR, DiSaia PJ, Monk BJ, et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer:results of a popilation-based study[J]. Am J Obstet Gynecol,1999,180(6Pt1):1464-1467. DOI:10.1016/s0002-9378(99)70038-4.

[12] Maalej M, Daoud J, Messaad J, et al. Invasive carcinoma of the cervix in young women in Tunisia[J]. Bull Cancer Radiother, 1996, 83(3):158-163.

[13] Acharki A, Sahraoui S, Benider A, et al. Cancer of the uterine cervix in young women: a retrospective study of 337 cases[J]. Bull Cancer, 1997, 84(4):373-378.

[14] Vale DB, Sauvaget C, Muwonge R, et al. Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil[J]. Cancer Causes Control,2016, 27(7):889-896.DOI:10.1007/s10552-016-0766-x.

[15] Mizumoto M, Harada H, Asakura H, et al. Prognostic factors and a scoring system for survival after radiotherapy formetastases to the spinal column: a review of 544 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital[J]. Cancer, 2008,113(10):2816-2822. DOI:10.1002/cncr.23888.

[16] Rades D, Fehlauer F, Schulte R, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(21):3388-3393. DOI:10.1200/JCO.2005.05.0542.

[17] Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, et al. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis[J]. J Bone Joint Surg Br, 2005, 87(5):698-703. DOI:10.1302/0301-620X.87B5.15185.

[18] Van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, et al. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column:results based on a randomized trial of radiotherapy[J]. Cancer, 2005,103(2):320-328. DOI:10.1002/cncr.20756.

[19] Matsumiya H, Todo Y, Okamoto K, et al. A prediction model of survival for patients with bone metastasis from uterine cervical cancer[J]. J Gynecol Oncol, 2016, 27(6):55-63. DOI:10.3802/jgo.2016.27.e55.

（收稿日期：2021-06-07）

（本文编辑：李媚）

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyxzzs.com