

Silva 浸润模式在宫颈腺癌中的应用价值

全诗敏,热依汗古丽·阿卜力孜,郭艳平,杨筱凤

(西安交通大学第一附属医院妇产科,陕西 西安 710061)

[摘要]目的 分析宫颈腺癌(EAC)患者 Silva 浸润模式分型的病理参数及生存信息,探讨 Silva 浸润模式分型在 EAC 患者个体化诊疗、预后评估中的价值。**方法** 选取 2008 年 1 月至 2017 年 12 月在西安交通大学第一附属医院妇科手术治疗、病理明确诊断为原发性 EAC 的 112 例患者为研究对象,按照 Silva 浸润模式分型标准分为 Silva A 型、Silva B 型、Silva C 型,通过电话等随访方式获取患者的生存情况,比较三种 Silva 分型病理参数和生存分析结果。**结果** Silva 分型与国际妇产科联盟(FIGO)分期、淋巴脉管间隙浸润、淋巴结转移、发生复发及死亡相关,其中 C 型 FIGO 分期更高,发生淋巴脉管浸润和淋巴结转移风险更高,更易复发及死亡(χ^2 值介于 15.035~23.518 之间, $P<0.05$);Silva A 型患者中位五年总生存期(OS)为 66 个月,平均(67.29±27.67)个月,5 年 OS 率为 53.66%,中位无进展生存期(PFS)为 62 个月,平均(63.24±31.15)个月,5 年 PFS 率为 51.22%;B 型患者中位 OS 为 53 个月,平均(63.73±30.69)个月,5 年 OS 率为 40.00%,中位 PFS 为 49 个月,平均(58.35±33.32)个月,5 年 PFS 为 37.50%;C 型患者中位 OS 为 47 个月,平均(54.72±30.93)个月,5 年 OS 率为 27.59%,中位 PFS 为 36 个月,平均(41.23±30.42)个月,5 年 PFS 率为 17.24%。生存分析显示,Silva C 型曲线下下降最明显,生存时间最短,易复发;而 Silva A 型与 B 型之间的 OS 及复发时间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** Silva 浸润模式分型与 FIGO 分期、淋巴脉管间隙浸润、淋巴结转移、复发、死亡有统计学相关性,与 A、B 型相比,Silva C 型预后较差。

[关键词] 宫颈腺癌; Silva 浸润模式; 临床病理特征; 预后

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.09.005

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)09-0027-06

The application value of Silva invasion pattern in cervical adenocarcinoma

QUAN Shimin, RAYHANGUL · Abliz, GUO Yanping, YANG Xiaofeng

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of
Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China)

[Abstract] Objective To analyze the pathological parameters and survival information of Silva invasion pattern classification in patients with endocervical adenocarcinoma (EAC), and to explore the value of Silva invasion pattern classification in individualized diagnosis and treatment and prognosis evaluation of EAC patients. **Methods** A total of 112 patients who underwent gynecological surgery and pathologically diagnosed as primary EAC in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2008 to December 2017 were selected as the research subjects. According to the Silva invasion pattern classification standard, they were divided into Silva A pattern, Silva B pattern, and Silva C pattern. The survival status of the patients was obtained by follow-up methods such as telephone, and the pathological parameters and survival analysis results of the three Silva classifications were compared. **Results** Silva classification was associated with International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, lymphovascular space invasion, lymph node metastasis, recurrence and death. Pattern C had a higher FIGO stage, a higher risk of lymphovascular space invasion and lymph node metastasis, and was more likely to have recurrence and death ($\chi^2=15.035-23.518$, $P<0.05$); The median 5-year overall survival (OS) of pattern A patients was 66 months, with an average of (67.29±27.67) months and a 5-year OS rate of 53.66%. The median progression free survival (PFS) was 62 months, with an average of (63.24±31.15) months and a 5-year PFS rate of 51.22%; The median OS of pattern B patients was 53 months, with an average of (63.73±30.69) months and a 5-year OS rate of 40.00%. The median PFS was 49 months, with an average of (58.35±33.32) months and a 5-year PFS rate of 37.50%; The median OS of pattern C patients was 47 months, with an average of (54.72±30.93) months and a

[收稿日期] 2023-12-10

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82173200); 陕西省科技创新团队项目(2023-CX-TD-68)

[作者简介] 全诗敏(1988—),女,住院医师,主要从事妇科肿瘤研究。

[通讯作者] 杨筱凤,主任医师/教授。

5-year OS rate of 27.59%. The median PFS was 36 months, with an average of (41.23 ± 30.42) months and a 5-year PFS rate of 17.24%. Survival analysis showed that the Silva C pattern had the most obvious decline in the curve, the shortest survival time, and was prone to recurrence; While there was no statistically significant difference in OS and recurrence time between Silva A and B patterns ($P > 0.05$). **Conclusion** The Silva invasion pattern classification is statistically correlated with FIGO stage, lymphovascular space invasion, lymph node metastasis, recurrence, and death. Compared with A and B patterns, Silva C pattern has a worse prognosis.

[Key words] endocervical adenocarcinoma; Silva invasion pattern; clinical pathological characteristics; prognosis

宫颈癌最常见的组织类型是宫颈鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC), 其次是宫颈腺癌(endocervical adenocarcinoma, EAC)。由于人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)疫苗接种的有效推广和子宫颈癌筛查项目的普及, 近数十年来全球子宫颈癌, 尤其是宫颈鳞癌的发病率显著下降, 然而, 在宫颈癌整体发病率下降的同时, 宫颈腺癌的发病率却有所升高^[1]。一项全英国癌症相关统计数据显示, SCC的比例从1989年的82.6%下降到2009年的70.4%, 而EAC的比例从13.2%上升到22.1%, 并且在50岁以下的患者中呈上升趋势^[2]。

EAC起源于子宫颈管的内膜, 相对SCC病灶位置较高, 且呈跳跃性分布, 更为隐匿^[3]。同时, EAC组织学类型复杂, 约10%~20%的EAC与高危型HPV感染无关^[4]。以HPV联合宫颈脱落细胞学的筛查方法对该类患者的筛查率较低。这些因素可能是导致EAC发病率上升的原因之一。EAC患者整体较年轻, 对保留生育能力的要求较高, 但该类肿瘤更具侵袭性, 易在早期发生淋巴结转移和远处转移。因此, 本研究旨在发现EAC患者Silva分型临床病理特征, 为临床医生给宫颈腺癌患者制定更好诊疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2008年1月至2017年12月在西安交通大学第一附属医院妇科手术治疗、病理明确诊断为EAC的144例患者为研究对象。纳入标准: ①西安交通大学第一附属医院妇科收治并经组织病理学确诊的原发性EAC; ②有肿瘤完整切除的全子宫切除、宫颈全切或锥形切除标本; ③在病理科存有的病理切片完整; ④临床资料和病理资料完整、可靠; ⑤随访时间至少达3年。排除标准: ①病例资料不完整

或不可靠; ②术前接受过新辅助治疗(化疗、放疗、肿瘤靶向治疗等); ③放弃治疗; ④组织病理类型为宫颈腺鳞癌等非腺癌患者; ⑤子宫下段、子宫体或附件原发的肿瘤、来源不明的肿瘤、转移瘤及合并其他恶性肿瘤。所有研究对象均知情同意自愿参与研究, 研究通过本院伦理审批(XJTU1AF2023LSL-XK009)。

1.2 研究方法

本研究EAC患者的临床病理资料, 由高年资病理医师按照Silva分型标准重新阅片获得。病理资料包括Silva分型、组织分化程度、肿瘤大小、宫颈间质浸润深度、宫体浸润情况、淋巴脉管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)、淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)、切缘阳性、宫旁浸润等。

Silva浸润模式分为: Pattern A(无间质浸润)、Pattern B(局灶间质浸润)、Pattern C(弥漫性间质浸润)3种类型。

所有纳入研究的患者进行随访, 随访期为自首次接受手术至患者发生肿瘤相关死亡或者到随访截止日期(2021年6月)。因2例患者及家属拒绝提供具体生存信息、30例患者失访, 最终纳入112例EAC患者进行生存相关性分析。

1.3 肿瘤分期及治疗

本研究中EAC患者的肿瘤分期依据2018年国际妇产科联盟(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)宫颈癌临床分期标准进行重新核对, 更新临床分期。患者均依据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南标准于西安交通大学第一附属医院接受手术治疗, 手术具体方式结合患者年龄、生育需求及身体状况等综合评估后决定。治疗方案的选

择则根据 FIGO 临床分期和术后病理结果决定,术后病理结果如果有宫颈间质浸润、LVSI、特殊病理类型、LNM、切缘阳性、宫旁浸润等高危因素,则进行术后辅助治疗(放疗和/或化疗)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计数资料用例数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验进行单因素生存分析。*P* < 0.05 认为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 患者临床病理特征

本研究 144 例 EAC 患者平均年龄(46.7 ± 9.94)岁,最常见的症状为“阴道不规则出血”(58 例,40.28%);FIGO 分期 I B1~ I B2/ II A1 期患者最多(109 例,75.69%);有 29 例患者 LVSI 阳性(20.14%),23 例发生淋巴结转移(15.97%),见表 1。

表 1 144 例 EAC 患者的临床病理特征 [n(%)]

Table 1 The clinical pathological characteristics of 144 EAC patients [n(%)]

临床病理因素	分组	病例数	临床病理因素	分组	病例数
年龄	≤40 岁	38(26.39)	分化程度	G1	36(25.00)
	40~50 岁	55(38.19)		G2	85(59.03)
	≥50 岁	51(35.42)		G3	23(15.97)
临床症状	接触性阴道出血	42(29.17)	宫颈肌层浸润深度	≤2/1	76(52.78)
	阴道不规则出血	58(40.28)		>2/1	68(47.22)
	阴道排液	25(17.36)	宫体浸润	阳性	39(27.08)
	无症状	19(13.19)		阴性	105(72.92)
FIGO 分期	I A1~ I A2 期	4(2.8)	LVSI	阳性	29(20.14)
	I B1~ I B2/ II A1 期	109(75.69)		阴性	115(79.86)
	I B3/ II A2~ IV 期	31(21.53)*	LNM	阳性	23(15.97)
卵巢保留情况	未保留	126(87.50)		阴性	116(80.56)
	保留	18(12.50)		未行淋巴结切除	5(3.47)
肿瘤最大经线(cm)	≤2	43(29.86)			
	>2	101(70.14)			

注: * 1 例 IV 期患者行肿瘤细胞减灭术。

2.2 患者生存信息及术后并发症分析

截至 2021 年 6 月 25 日,112 例患者有完整的随访信息,随访时间 14~149 个月,中位随访时间 54.5 个月,平均(62.88 ± 29.18)个月。有 24 例(21.43%)患者肿瘤复发,复发时间为 4~48 个月,中位复发时间 18 个月,平均复发时间(20.83 ± 12.93)个月,其中有 9 例(37.50%)患者为阴道残端复发、7 例(29.17%)患者为盆腔复发转移、6 例(25.00%)患者为肺部复发转移,疾病中位无进展生存期(progression free survival,PFS)为 48 个月,五年 PFS 率为 63.08%。

17 例(15.18%)患者发生肿瘤相关死亡,死亡时间 10~99 个月,中位死亡时间 38 个月,平均死亡时间(42.94 ± 23.01)个月,五年总生存期(overall survival,OS)率为 73.02%。

在到访患者中,13 例(11.61%)患者出现术后并发症,以淋巴囊肿(30.67%)最常见,此外还有膀胱阴道瘘、下肢感觉减退、切口感染、盆腔感染、直肠阴道瘘等。

2.3 患者 Silva 分型与临床病理特征、生存信息相关性分析

本研究对 144 例 EAC 患者病理切片进行 Silva

分类,其中 53 例(36.80%)为 A 型、49 例(34.03%)B 型、42 例(29.17%)C 型。对其中有完整随访信息的 112 例患者采用 χ^2 检验研究 Silva 分型与临床分期、LVSI、淋巴结转移、复发及死亡的相关性,结果表明 Silva 分型与 FIGO 分期、淋巴脉管间隙浸润、淋巴

结转移、发生复发及死亡相关,其中 Silva C 型的 FIGO 分期更高,发生淋巴脉管浸润和淋巴结转移风险更高,更易复发及死亡(χ^2 值介于 15.035 ~ 23.518 之间, $P<0.05$),见表 2。

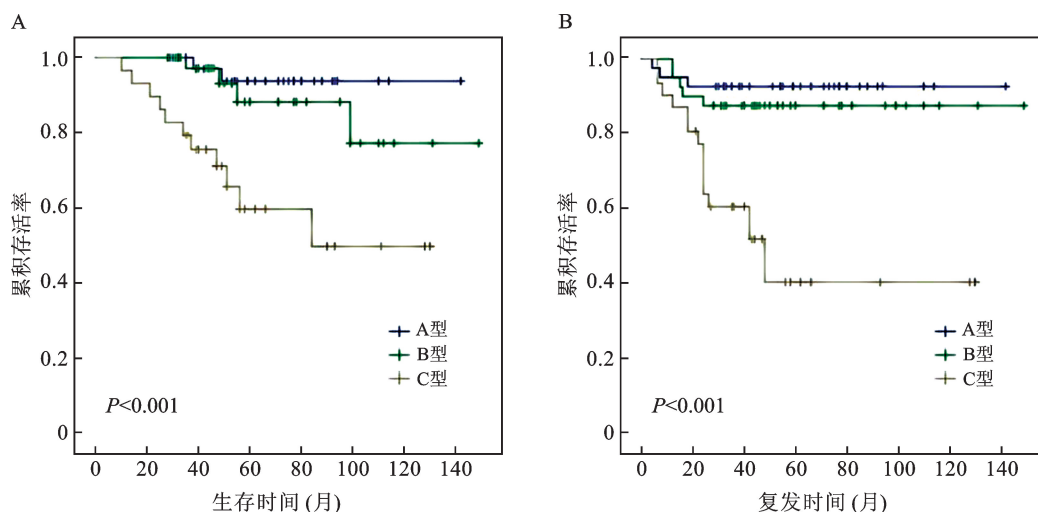
表 2 112 例患者 Silva 分型与临床病理特征、生存信息相关性分析 [n(%)]
Table 2 Correlation analysis between Silva classification and clinical pathological characteristics,survival information in 112 patients [n(%)]

临床病理参数	Silva 分型			χ^2	P
	A 型(n=41)	B 型(n=40)	C 型(n=31)		
FIGO 分期				18.207	0.020
I A1~ I A2 期	3(7.32)	0	0		
I B1~ I B2/ II A1 期	17(41.46)	19(47.50)	3(9.68)		
I B3/ II A2~ IV 期	21(51.22)	21(52.50)	28(90.32)		
LVSI				15.035	0.001
阳性	1(2.44)	9(22.50)	12(38.71)		
阴性	40(97.56)	31(77.50)	19(61.29)		
LYM				18.498	<0.001
阳性	0	8(20.00)	13(41.94)		
阴性	41(100.00)	32(80.00)	18(58.06)		
复发情况				23.518	<0.001
复发	3(7.32)	5(12.50)	16(51.61)		
未复发	38(92.68)	35(87.50)	15(48.39)		
生存情况				19.352	<0.001
死亡	2(4.88)	4(10.00)	13(41.94)		
未死亡	39(95.12)	36(90.00)	18(58.06)		

2.4 Silva A 型、B 型、C 型 EAC 患者生存分析

Silva A 型、B 型、C 型中分别死亡 2 例、4 例和 13 例,排除 2 例 Silva C 型组中拒绝提供具体死亡时间患者,平均死亡时间分别为(43.50±7.78)个月、(59.25±27.77)个月和(36.91±21.52)个月;分别复发 3 例、5 例和 16 例,平均复发时间分别为(9.67±7.37)个月、(15.8±4.92)个月和(24.5±13.96)个月。Silva A 型患者中位 OS 为 66 个月,平均(67.29±27.67)个月,5 年 OS 率为 53.66%,中位 PFS 为 62 个月,平均(63.24±31.15)个月,5 年 PFS 率为

51.22%;B 型患者中位 OS 为 53 个月,平均(63.73±30.69)个月,5 年 OS 率为 40.00%,中位 PFS 为 49 个月,平均(58.35±33.32)个月,5 年 PFS 为 37.50%;C 型患者中位 OS 为 47 个月,平均(54.72±30.93)个月,5 年 OS 率为 27.59%,中位 PFS 为 36 个月,平均(41.23±30.42)个月,5 年 PFS 率为 17.24%。生存分析显示,Silva C 型曲线下最明显,生存时间最短,易复发;而 SilvaA 型与 B 型之间的 OS 及复发时间差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1。



注:图 A 指 A 型、B 型、C 型与 OS 的关系;图 B 指 A 型、B 型、C 型与复发时间的关系。

图 1 Silva 浸润模式分型与 OS 和复发时间的关系

Fig.1 The relationship between Silva invasion pattern classification and OS and time to recurrence

3 讨论

3.1 宫颈腺癌病理分类现状

宫颈癌发病数和死亡数位居女性生殖道恶性肿瘤之首,2022 年中国宫颈癌新发病例和死亡病例约为 15.1 万例和 5.6 万例。宫颈腺癌是第二常见的组织学分类,占有宫颈癌病理类型的 10%~25%。在过去的三十年中,EAC 的相对发病率呈上升趋势。与 SCC 相比,EAC 患者发病年龄更低,大多数患者确诊时未绝经,预后较差,但是临床上目前二者的治疗策略并没有较大差异。Stolnicu 等人^[5]提出的国际宫颈腺癌分类(International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification,IECC)结合了肿瘤形态学、HPV 感染状态、免疫组织化学标记及临床相关参数。同时,Roma 等人^[6]提出的 Silva 风险分型显示出与淋巴结转移风险及临床结局之间有显著相关性。这两种分类都被纳入了 2020 WHO 第五版《女性生殖器官肿瘤新分类》中^[7]。

EAC 的治疗在很大程度上取决于确诊时的临床分期,在早期阶段,分期则取决于肿瘤显微镜检查确定的病理参数,特别是间质浸润的深度。然而,宫颈腺上皮往往缺乏界限清楚的基底膜,对早期宫颈腺癌进行肿瘤分期较为困难。考虑到年轻宫颈腺癌患者希望保留生育功能和远期生活质量的需求,基于肿瘤间质浸润危险分层系统,即 Silva 浸润风险分型被开发出来,以更准确地识别可以接受保守性手

术治疗的患者。

3.2 Silva 分型与淋巴脉管浸润、淋巴结转移、FIGO 分期之间的相关性分析

本研究有完整随访信息的 112 例患者中,Silva A 型占 36.6%、Silva B 型占 35.7%、Silva C 型占 27.7%,Silva A 型和 B 型所占比例较 Parra-Herran 等人^[8]的报道(20.7%、25.6%、53.7%)稍高。112 例患者中三种 Silva 型别间的 LVSI 阳性率分别为 2.4%、22.5%、38.7%,LNM 阳性率分别为 0、20.00%、41.94%,三种型别间有统计学差异,以 Silva C 型 LVSI 和 LNM 阳性率最高,Silva B 型次之,Silva A 型最低。在所有 Silva A 型 EAC 患者中,FIGO 分期为 I B1~I B2/II A1 期和 I B3/II A2~IV 期患者比例相当(41.46% vs. 51.22%),而 Silva C 型 FIGO 分期为 I B3/II A2~IV 期的患者比例明显增多(90.32%),其整体特点与以往学者的报道一致^[8-9]。相关性分析显示,Silva C 型的 FIGO 分期更高,发生淋巴脉管浸润和淋巴结转移风险更高,更易复发及死亡。

3.3 Silva 分型对 EAC 患者预后的评估价值

本研究中 Silva 分型 EAC 患者生存分析显示: Silva A 型与 B 型在 OS 率、复发率方面未显示出统计学差异,Silva C 型无论在 OS 还是复发率方面较 A、B 两型表现出了较差的预后,该结论与 Byun 等人^[10]的研究一致。临床上有望将 Silva C 型纳入到 EAC 患者术后复发危险因素中,指导临床医生对该

类患者采取更为积极的术后辅助治疗措施。

虽然 Silva A 型和 B 型的 OS 率和复发率之间无显著性差异,但是在临床分期、LVSI、LNM 显示出了相关性,更高级别的临床分期、LVSI 和 LNM 阳性均是宫颈癌复发和远处转移的危险因素,这一结果提示,Silva A 型和 B 型对 EAC 患者的临床分流管理仍有分层价值。值得注意的是,本研究中一例误认为卵巢癌的 FIGO 分期为 IV 期的 EAC 患者行肿瘤细胞减灭术,后病理分型证实 Silva 浸润模式为 A 型,这并不意外,在一项对 2018 FIGO 分期为 I B 期的 EAC 患者亚分期的分析中发现,Silva 浸润模式在 I B1 期的患者中较 I B2 及 I B3 期患者中更具相关性,研究者认为 Silva 浸润模式可能对癌灶较小的患者中更实用^[11]。

综上所述,本研究证实了 Silva 分型对宫颈腺癌患者治疗指导和预后评估具有较高的价值,但因样本量有限,本研究具有一定局限性,未来需要更多的病理医生和临床医生共同参与进行观察和证实。

[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] Castanon A, Landy R, Sasieni P D, et al. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(5): 1040-1045.
- [3] 马丹, 肖琳. 宫颈腺癌研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(24): 100-101, 104.
- [4] 戈文舜, 包磊, 鲁波, 等. HR-HPV 检测与 p16 和 ki67 在宫颈腺上皮病变中的诊断价值[J]. 中国妇幼保健研究,

2019, 30(3): 311-315.

- [5] 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.
- [6] Roma A A, Diaz De Vivar A, Park K J, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance. [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 39(5): 667-672.
- [7] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2020: 364-381.
- [8] Parra-Herran C, Taljaard M, Djordjevic B, et al. Pattern-based classification of invasive endocervical adenocarcinoma, depth of invasion measurement and distinction from adenocarcinoma in situ: interobserver variation among gynecologic pathologists[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(8): 879-892.
- [9] Hodgson A, Park K J, Djordjevic B, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification: validation and interobserver reproducibility [J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(1): 75-83.
- [10] Byun J M, Cho H J, Park H Y, et al. Clinical significance of the pattern-based classification in endocervical adenocarcinoma, usual and variants[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(10): 1264-1272.
- [11] Stolnicu S, Boros M, Hoang L, et al. FIGO 2018 stage IB endocervical adenocarcinomas: an international study of outcomes informed by prognostic biomarkers[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(2): 177-184.

[专业责任编辑: 安瑞芳]

[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 牛 惠]