

DOI: 10.19538/j.fk2020070115

基于真实世界大数据 I A1(LVSI+)~ I B1期子宫颈癌腹腔镜与开腹手术长期肿瘤学结局研究

陈春林¹, 王 莉², 范辉健¹, 段 慧¹, 凌 斌³, 徐 燕⁴, 马 奔⁵, 王中海⁶, 朱前勇⁷, 王晓红⁸,
林 忠⁹, 朱 斌¹⁰, 宾晓农¹¹, 郎景和¹², 刘 萍¹

摘要:目的 比较真实世界研究条件下中国 I A1(LVSI+)~ I B1期子宫颈癌患者腹腔镜与开腹手术长期肿瘤学结局。方法 基于中国子宫颈癌临床诊疗大数据库,纳入 I A1(LVSI+)~ I B1期子宫颈癌腹腔镜与开腹手术病例,在真实世界及1:1倾向性评分匹配(PSM)条件下比较两种手术途径的5年总体生存率(OS)及无病生存率(DFS)。结果 (1)从数据库中纳入2009年1月1日至2016年12月31日的全部 I A1(LVSI+)~ I B1期子宫颈癌腹腔镜或开腹手术病例8490例,其中腹腔镜组3247例,开腹组5243例。匹配前两组5年OS无差异,但腹腔镜组5年DFS低于开腹组(88.3% vs. 90.5%, $P=0.008$),Cox多因素分析提示腹腔镜手术是患者复发/死亡的独立危险因素[HR(危险比)=1.329, 95% CI 1.129~1.564, $P=0.001$]。经1:1 PSM匹配后两组各纳入3077例,两组5年OS无差异,腹腔镜组5年DFS低于开腹组(87.9% vs. 90.6%, $P=0.015$),Cox多因素分析提示腹腔镜手术是患者复发/死亡的独立危险因素(HR=1.277, 95% CI 1.062~1.535, $P=0.009$)。(2)进一步纳入术式为QM-B型或QM-C型子宫切除术的病例,共7952例(腹腔镜组3115例,开腹组4837例)。匹配前两组5年OS无差异,但腹腔镜组5年DFS低于开腹组(87.9% vs. 90.3%, $P=0.013$),Cox多因素分析提示腹腔镜手术是患者复发/死亡的独立危险因素(HR=1.326, 95% CI 1.123~1.567, $P=0.001$)。1:1 PSM匹配后两组各纳入2957例,两组5年OS无差异,但腹腔镜组5年DFS低于开腹组(88.4% vs. 90.7%, $P=0.033$),Cox多因素分析提示腹腔镜手术是患者复发/死亡的独立危险因素(HR=1.267, 95% CI 1.048~1.532, $P=0.015$)。结论 在真实世界研究下,经多层次分析显示,对于中国 I A1(LVSI+)~ I B1期子宫颈癌患者,腹腔镜手术5年无病生存率低于开腹手术,腹腔镜手术与更高的复发/死亡风险相关。

关键词:子宫颈肿瘤;腹腔镜手术;开腹手术;肿瘤学结局;真实世界研究

中图分类号:R737.3 **文献标志码:**A

Long-term oncological outcomes of laparoscopic versus abdominal surgery in stage I A1 (LVSI+) – I B1 cervical cancer patients—a real world study. CHEN

Chun-lin*, WANG Li, FAN Hui-jian*, DUAN Hui*, LING Bin, XU Yan, MA Ben, WANG Zhong-hai, ZHU Qian-yong, WANG Xiao-hong, LIN Zhong, ZHU Bin, BIN Xiao-nong, LANG Jing-he, LIU Ping*. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Co-first authors: CHEN Chun-lin, WANG Li, FAN Hui-jian

Co-corresponding authors: LIU Ping, E-mail: lpiy@126.com; CHEN Chun-lin, E-mail: ccl1@smu.edu.cn

Abstract: Objective To compare the long-term oncological outcomes between laparoscopic and abdominal surgery in Chinese patients with stage I A1 (LVSI+) – I B1 cervical cancer based on real world evidence. **Methods** Based on the Big Database of Clinical Diagnosis and Treatment of Cervical Cancer in

基金项目:十二五国家科技支撑计划(2014BAI05B03);国家自然科学基金(81272585);广州市科技计划(158100075);广东省教育厅高水平大学建设经费南方医科大学临床研究启动项目(LC2016ZD019)

作者单位:1.南方医科大学南方医院妇产科,广东 广州 510515;2.河南省肿瘤医院妇科,河南 郑州 450008;3.卫生部中日友好医院妇产科,北京 100029;4.番禺区中心医院妇产科,广东 广州 511400;5.广州市第一人民医院妇产科,广东 广州 510180;6.深圳市南山区人民医院妇产科,广东 深圳 518052;7.解放军联勤保障部队第988医院妇产科,河南 郑州 450042;8.济南市人民医院妇科,山东 济南 271199;9.柳州市妇幼保健院妇产科,广西 柳州 545001;10.义乌市妇幼保健院妇产科,浙江 义乌 100191;11.广州医科大学公共卫生学院,广东 广州 511436;12.中国医学科学院北京协和医院妇产科,北京 100730

共同第一作者:陈春林,王莉,范辉健

共同通讯作者:刘萍,电子邮箱:lpiy@126.com;陈春林,电子邮箱:ccl1@smu.edu.cn

China, patients with stage I A1(LVSI+)~ I B1 cervical cancer who were treated by laparoscopic or abdominal surgery were included. The 5-year overall survival(OS) and disease-free survival(DFS) between the two surgical approaches were compared in real world condition and 1:1 propensity score matching(PSM). **Results** (1) A total of 8490 patients with stage I A1(LVSI+)~ I B1 cervical cancer treated by laparoscopic or abdominal surgery from 2009-01-01 to 2016-12-31 were included. Among them, 3247 were in the laparoscopic group and 5243 in the abdominal group. There was no difference in OS between the two groups before matching, but lower 5-year DFS was observed in the laparoscopic group compared to the abdominal group (88.3% vs. 90.5%, $P=0.008$). Cox multivariate analysis suggested that laparoscopic surgery was an independent risk factor for recurrence/death ($HR=1.329$, 95% CI 1.129-1.564, $P=0.001$). After 1:1 PSM matching, 3077 patients were included in each group, and there was no difference in 5-year OS between the two groups. Lower 5-year DFS was observed in the laparoscopic group (87.9% vs. 90.6%, $P=0.015$). Cox multivariate analysis showed that the laparoscopic surgery was an independent risk factor for recurrence/death ($HR=1.277$, 95% CI 1.062-1.535, $P=0.009$). (2) A total of 7952 patients with QM-B or QM-C hysterectomy were further included, with 3115 patients in the laparoscopic group and 4837 patients in the abdominal group. There was no difference in OS between the two groups at 5 years before matching. But DFS in the laparoscopic group was lower than that in the abdominal group (87.9% vs. 90.3%, $P=0.013$). Cox multivariate analysis also suggested that laparoscopic surgery was an independent risk factor for recurrence/death ($HR=1.326$, 95% CI 1.123-1.567, $P=0.001$). After 1:1 PSM matching, 2957 patients were included in each group, and there was no difference in 5-year OS between the two groups. The 5-year DFS in the laparoscopic group was lower than that in the abdominal group (88.4% vs. 90.7%, $P=0.033$). Cox multivariate analysis suggested that laparoscopic surgery was an independent risk factor for recurrence/death ($HR=1.267$, 95% CI 1.048-1.532, $P=0.015$). **Conclusion** In real world study, the multi-level analysis shows that for Chinese patients with stage I A1(LVSI+)~ I B1 cervical cancer, the 5-year DFS of laparoscopic surgery is lower than that of abdominal surgery, and laparoscopic surgery is associated with a higher risk of recurrence/death.

Keywords: cervix neoplasms; laparoscopic surgery; abdominal surgery; oncological outcomes; real world study

2018年10月《新英格兰医学杂志》发表的关于微创(腹腔镜和机器人)治疗早期宫颈癌的前瞻性、多中心、随机对照研究——LACC研究指出对于 I A1(LVSI+)~ I B1期宫颈癌患者,微创手术患者的总体生存率及无瘤生存率均低于开腹手术^[1]。此后多个国家的学者开展的数项回顾性研究亦得出相似结果^[2-11]。那么在中国,对于 I A1(LVSI+)~ I B1期宫颈癌患者腹腔镜与开腹手术的肿瘤学结局如何,这是我们急切需要知道的答案。为分析腹腔镜手术对中国早期宫颈癌患者肿瘤学预后的影响,探讨LACC研究结果在中国宫颈癌患者治疗中的推广性和适用性,本研究基于中国宫颈癌临床诊疗大数据库内的病例,应用真实世界研究的方法分层次分析中国 I A1(LVSI+)~ I B1期宫颈癌患者腹腔镜与开腹手术的肿瘤学结局。

1 资料与方法

1.1 数据收集 本多中心回顾性队列研究得到南方医科大学南方医院伦理委员会批准,伦理号NFEC-2017-135,国际临床研究注册号CHICTR1800017778(International Clinical Trials Registry Platform Search Port, <http://apps.who.int/trialsearch/>)。中国宫颈癌临床诊疗大数据库正式启动于2015年3月8日(故简称1538项目数据库),病例数据收集方法及数据库的建立方法参考本团队已发表的文章^[12-15]。由经统一培训的妇科医师收录包括患者一般临床资料、手术相关资料、病理信息等315个参数,并由各参与

单位经过统一培训的妇科医师进行预后随访。随访主要通过门诊及电话随访进行,主要记录生存、复发情况等信息。1538项目数据库共收集了从2004年1月1日至2016年12月31日国内37家医院的各期宫颈癌病例46 313例,其中手术病例33 758例,在手术病例中腹腔镜手术8852例,开腹手术23 068例,其他手术途径1838例。

1.2 病例纳入标准 本研究分成2个层次进行分析。初始入组标准:(1)年龄 ≥ 18 岁。(2)宫颈活检病理诊断为宫颈癌。(3)诊断日期在2009年1月1日至2016年12月31日之间。(4)FIGO分期(2009)为 I A1(LVSI+)~ I B1期。(5)接受腹腔镜或开腹手术。(6)有生存结局。进一步入组标准:(1)满足以上条件。(2)接受QM-B型或QM-C型子宫切除的患者。排除标准:不符合上述纳入标准。

1.3 倾向性评分匹配 为减少腹腔镜组与开腹组间的偏倚因素对于预后分析的影响,我们采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)的方法对两组进行1:1配对。利用logistic回归法评估患者分别纳入两组的可能性,设定开腹组=0,腹腔镜组=1。纳入回归模型变量包括年龄、组织学类型、FIGO分期(2009)、肿瘤直径、淋巴脉管浸润(LVSI)情况、子宫颈肌层浸润深度、宫旁浸润情况、阴道切缘情况、淋巴结转移情况等;通过1:1最邻近匹配法计算每例患者倾向性评分值,采用卡钳匹配,卡钳值取0.0002。

1.4 统计学方法 连续资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,分类资料采用百分比(%)表示。连续资料均值之间的比较采用

独立样本 t 检验,分类资料比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。主要观察结局为腹腔镜组和开腹组患者的总体生存率(overall survival, OS)和无病生存率(disease-free survival, DFS),以术后第5年为长期肿瘤学结局观察截点。OS定义为诊断日期至发生任何原因的死亡或最后1次有效随访。DFS定义为诊断日期至复发/死亡或最后1次有效随访。随访时间以中位数表示。Kaplan-Meier曲线用于描述两组生存变化情况,并采用Log-Rank检验比较两组生存曲线的差异。采用Cox比例风险回归模型确定独立风险因子,并计算相关的风险和95%可信区间(95% CI)。我们取 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所使用统计软件为SPSS 23.0(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)。倾向性评分匹配利用SPSS 23.0软件的PSM扩展程序实现。统计学方法均经统计学专家审核。

2 结果

2.1 病例筛选及匹配结果 从1538项目数据库中,按照初始纳入标准,本研究第一部分共纳入I A1(LVSI+)~I B1

期宫颈癌手术病例8490例,其中腹腔镜组3247例,开腹组5243例,病例筛选流程如图1。均衡性分析发现腹腔镜组鳞癌占比低于开腹组,腺癌占比高于开腹组;而腹腔镜组年龄、肿瘤直径及子宫颈深肌层浸润比例小于开腹组;而两组间FIGO分期、LVSI阳性率、阴道切缘阳性率、宫旁浸润率及淋巴结转移率比较无差异(表1)。经PSM 1:1匹配后,两组各纳入3077例,两组间基线均衡(表1)。

研究第二部分在第一部分纳入标准基础上,进一步纳入手术类型为QM-B型或QM-C型子宫切除病例共7952例进行分析,腹腔镜组3115例,开腹组4837例,两组间基线不均衡因素与限定手术类型前比较无明显差异(表1)。经PSM 1:1匹配后,两组各纳入2957例,两组间基线均衡(表1)。

2.2 初始入组条件下匹配前腹腔镜与开腹手术肿瘤学结局对比 经过中位时间为40.0个月的随访后,初始纳入的8490例患者中共657例(7.7%)患者出现肿瘤复发/死亡,370例(4.4%)患者死亡。其中腹腔镜组与开腹组肿瘤复发/死亡人数分别为244例(7.5%)和413例(8.1%),两组死亡人数分别为120例(3.7%)和250例(4.8%)。

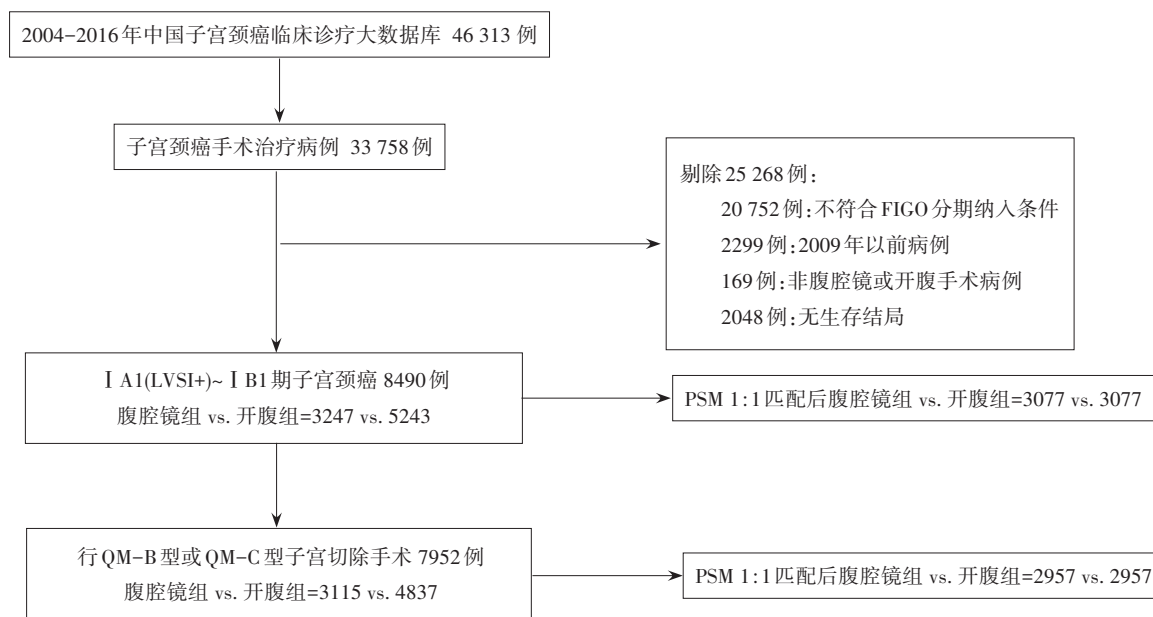


图1 病例筛选流程

表1 纳入病例基本信息表

	初始入组匹配前		P值	初始入组匹配后		P值
	腹腔镜组 (n=3247)	开腹组 (n=5243)		腹腔镜组 (n=3077)	开腹组 (n=3077)	
年龄(岁)	46.63±9.16	47.13±9.35	0.015	46.64±9.01	46.67±9.01	0.458
组织学类型[例(%)]			<0.001			0.908
鳞癌	2645 (81.5)	4463 (85.1)		2581 (83.9)	2579 (83.8)	
腺癌	416 (12.8)	490 (9.3)		349 (11.3)	344 (11.2)	
腺鳞癌	60 (1.8)	113 (2.2)		50 (1.6)	55 (1.8)	
特殊类型癌	69 (2.1)	113 (2.2)		51 (1.7)	58 (1.9)	
不详	57 (1.8)	64 (1.2)		46 (1.5)	41 (1.3)	

续表

	初始入组匹配前		P值	初始入组匹配后		P值
	腹腔镜组(n=3247)	开腹组(n=5243)		腹腔镜组(n=3077)	开腹组(n=3077)	
FIGO分期(2009)[例(%)]			0.231			0.052
I A1 (LVSI+)	8(0.2)	8(0.2)		7(0.2)	1(0.1)	
I A	9(0.3)	11(0.2)		9(0.3)	3(0.1)	
I A2	124(3.8)	164(3.1)		123(4.0)	131(4.3)	
I B1	3106(95.7)	5060(96.5)		2938(95.5)	2942(95.5)	
肿瘤直径[例(%)]			<0.001			0.987
<2 cm	1196(36.8)	1704(32.5)		1132(36.8)	1126(36.6)	
2~4 cm	1587(48.9)	3045(58.1)		1548(50.3)	1553(50.5)	
不详	464(14.3)	494(9.4)		397(12.9)	398(12.9)	
子宫颈浸润深度[例(%)]			<0.001			0.984
≤1/2肌层	1734(53.4)	2595(49.5)		1647(53.5)	1654(53.8)	
>1/2肌层	1128(34.7)	2193(41.8)		1102(35.8)	1096(35.6)	
不详	385(11.9)	455(8.7)		328(10.7)	327(10.6)	
LVSI[例(%)]			0.087			0.740
阴性	2634(81.1)	4330(82.6)		2519(81.9)	2529(82.2)	
阳性	613(18.9)	913(17.4)		558(18.1)	548(17.8)	
宫旁浸润[例(%)]			0.992			0.308
阴性	3211(98.9)	5185(98.9)		3042(98.9)	3033(98.6)	
阳性	36(1.1)	58(1.1)		35(1.1)	44(1.4)	
阴道切缘[例(%)]			0.910			0.695
阴性	3219(99.1)	5199(99.2)		3049(99.1)	3046(99.0)	
阳性	28(0.9)	44(0.8)		28(0.9)	31(1.0)	
淋巴结转移[例(%)]			0.473			0.792
无	2819(86.8)	4580(87.4)		2670(86.8)	2677(87.0)	
有	428(13.2)	663(12.6)		407(13.2)	400(13.0)	
	进一步入组匹配前		P值	进一步入组匹配后		P值
	腹腔镜组(n=3115)	开腹组(n=4837)		腹腔镜组(n=2957)	开腹组(n=2957)	
年龄(岁)	46.59±9.12	46.89±9.28	0.145	46.60±9.03	46.34±8.98	0.265
组织学类型[例(%)]			<0.001			0.617
鳞癌	2538(81.5)	4105(84.9)		2459(83.2)	2474(83.7)	
腺癌	401(12.9)	465(9.6)		354(12.0)	328(11.1)	
腺鳞癌	58(1.8)	108(2.2)		54(1.8)	55(1.9)	
特殊类型癌	66(2.1)	109(2.3)		50(1.7)	63(2.1)	
不详	52(1.7)	50(1.0)		40(1.3)	37(1.2)	
FIGO分期(2009)[例(%)]			0.426			0.087
I A1 (LVSI+)	5(0.2)	5(0.1)		5(0.2)	1(0.1)	
I A	6(0.2)	7(0.1)		6(0.2)	1(0.1)	
I A2	109(3.5)	143(3.0)		109(3.7)	120(4.1)	
I B1	2995(96.1)	4682(96.8)		2837(95.9)	2835(95.7)	
肿瘤直径[例(%)]			<0.001			0.970
<2 cm	1133(36.4)	1563(32.3)		1087(36.8)	1078(36.5)	
2~4 cm	1539(49.4)	2825(58.4)		1505(50.9)	1513(51.1)	
不详	443(14.2)	449(9.3)		365(12.3)	366(12.4)	

续表

	进一步入组匹配前		P值	进一步入组匹配后		P值
	腹腔镜组(n=3115)	开腹组(n=4837)		腹腔镜组(n=2957)	开腹组(n=2957)	
子宫颈浸润深度[例(%)]			<0.001			0.799
≤1/2肌层	1660(53.3)	2421(50.1)		1591(53.8)	1567(53.0)	
>1/2肌层	1103(35.4)	2013(41.6)		1066(36.1)	1090(36.9)	
不详	352(11.3)	403(8.3)		300(10.1)	300(10.1)	
LVI[例(%)]			0.058			0.653
阴性	2528(81.2)	4006(82.8)		2421(81.9)	2435(82.3)	
阳性	587(18.8)	831(17.2)		536(18.1)	522(17.7)	
宫旁浸润[例(%)]			0.760			0.254
阴性	3080(98.9)	4779(98.8)		2913(98.9)	2923(98.5)	
阳性	35(1.1)	58(1.2)		44(1.1)	34(1.5)	
阴道切缘[例(%)]			0.843			0.380
阴性	3088(99.1)	4793(99.1)		2931(99.1)	2924(98.9)	
阳性	27(0.9)	44(0.9)		26(0.9)	33(1.1)	
淋巴结转移[例(%)]			0.754			0.939
无	2703(86.8)	4209(87.0)		2565(86.7)	2563(86.7)	
有	412(13.2)	628(13.0)		392(13.3)	394(13.3)	

腹腔镜与开腹手术组的术后5年OS无差异(92.5% vs. 93.8%, $P=0.371$)(图2a);Cox多因素分析中,手术途径亦不是早期宫颈癌患者全因死亡的独立危险因素($P=0.135$);而组织学类型(腺癌、腺鳞癌及特殊类型癌)、肿瘤直径 ≥ 2 cm、子宫颈深肌层浸润、LVI阳性、淋巴结转移是患者全因死亡的独立危险因素,术后化疗和放化疗是患者全因死亡的独立保护因素。

但腹腔镜组5年DFS低于开腹组(88.3% vs. 90.5%, $P=0.008$)(图2b),Cox多因素分析显示腹腔镜手术是术后5年复发/死亡的独立危险因素($HR=1.329$, 95% CI 1.129~1.564, $P=0.001$);组织学类型(腺鳞癌及特殊类型癌)、肿瘤直径 ≥ 2 cm、子宫颈深肌层浸润、LVI阳性、阴道切缘阳性、淋巴结转移是患者复发/死亡的独立危险因素,而术后化疗及放化疗是患者复发/死亡的独立保护因素。

2.3 初始入组条件下匹配后腹腔镜与开腹手术肿瘤学结局对比 经1:1 PSM匹配后,两组各纳入早期宫颈癌病例3077例,中位随访时间为36.0个月。术后第5年,腹腔镜组与开腹组肿瘤复发/死亡人数分别为232例(7.5%)和232例(7.5%),死亡人数分别为114例(3.7%)和144例(4.7%)。

腹腔镜组和开腹组的术后5年OS比较差异无统计学意义(92.5% vs. 93.6%, $P=0.532$)(图2c),Cox多因素分析手术途径亦不是早期宫颈癌患者术后5年全因死亡的独立危险因素($P=0.135$);组织学类型(腺鳞癌及特殊类型癌)、肿瘤直径 ≥ 2 cm、宫颈深肌层浸润、LVI阳性、淋巴结转移是患者全因死亡的独立危险因素,而术后化疗及放化疗是

患者全因死亡的独立保护因素。

腹腔镜组5年DFS低于开腹组(87.9% vs. 90.6%, $P=0.015$)(图2d),Cox多因素分析显示腹腔镜手术是术后5年复发/死亡的独立危险因素($HR=1.277$, 95% CI 1.062~1.535, $P=0.009$);组织学类型(特殊类型癌)、肿瘤直径 ≥ 2 cm、宫颈深肌层浸润、LVI阳性、淋巴结转移是患者复发/死亡的独立危险因素,而术后化疗及放化疗是患者复发/死亡的独立保护因素。

2.4 进一步入组条件下匹配前腹腔镜与开腹手术肿瘤学结局对比 为了与LACC的研究条件接近或者相同,我们进一步限制纳入手术类型为QM-B型或QM-C型子宫切除病例共7952例(腹腔镜组3115例,开腹组4837例)进入研究。经过中位时间为39.0个月的随访后,7952例患者中共621例(7.8%)患者出现肿瘤复发/死亡,345例(4.3%)患者死亡。其中腹腔镜组与开腹组肿瘤复发/死亡人数分别为237例(7.6%)和384例(7.9%),两组死亡人数分别为113例(3.6%)和232例(4.8%)。

腹腔镜组和开腹组的术后5年OS无差异(92.9% vs. 93.7%, $P=0.630$)(图3a),Cox多因素分析显示手术途径不是患者全因死亡的独立危险因素($P=0.258$);组织学类型(腺癌及特殊类型癌)、肿瘤直径 ≥ 2 cm、子宫颈深肌层浸润、LVI阳性、淋巴结转移是患者全因死亡的独立危险因素,而术后化疗及放化疗是患者全因死亡的独立保护因素。

腹腔镜组5年DFS低于开腹组(87.9% vs. 90.3%, $P=0.013$)(图3b),Cox多因素分析显示腹腔镜手术是患者复发/死亡的独立危险因素($HR=1.326$, 95% CI 1.123~1.567, P

=0.001);组织学类型(特殊类型癌)、肿瘤直径 ≥ 2 cm、宫颈深肌层浸润、LVSI阳性、阴道切缘阳性、淋巴结转移是术后5年复发/死亡的独立危险因素,而术后化疗及放化疗是患者复发/死亡的独立保护因素。

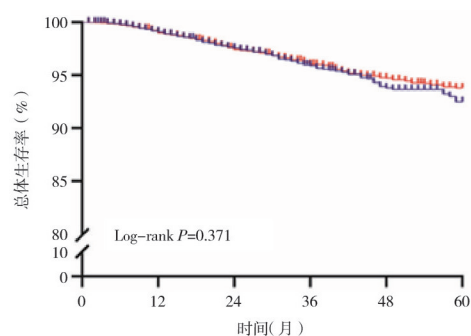
2.5 进一步入组条件下匹配后腹腔镜与开腹手术肿瘤学结局对比 经1:1 PSM匹配后,两组各纳入早期宫颈癌病例2957例,中位随访时间为36.0个月。术后第5年,腹腔镜组与开腹组肿瘤复发/死亡人数分别为216例(7.3%)和221例(7.5%),死亡人数分别为98例(3.3%)和139例(4.7%)。

腹腔镜组和开腹组的术后5年OS无差异(93.8% vs. 93.5%, $P=0.782$) (图3c),Cox多因素分析显示手术途径亦

不是患者全因死亡的独立危险因素($P=0.974$);而组织学类型(特殊类型癌)、肿瘤直径 ≥ 2 cm、宫颈深肌层浸润、LVSI阳性、淋巴结转移是患者全因死亡的独立危险因素,而术后化疗及放化疗是患者全因死亡的独立保护因素。

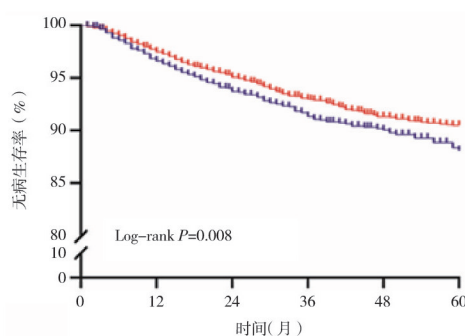
腹腔镜组5年DFS低于开腹组(88.4% vs. 90.7%, $P=0.033$) (图3d),Cox多因素分析显示腹腔镜手术是术后5年复发/死亡的独立危险因素($HR=1.267$, 95% CI 1.048~1.532, $P=0.015$);同时,组织学类型(特殊类型癌)、肿瘤直径 ≥ 2 cm、宫颈深肌层浸润、LVSI阳性、淋巴结转移是术后5年复发/死亡的独立危险因素,而术后化疗是5年复发/死亡的独立保护因素。

3 讨论



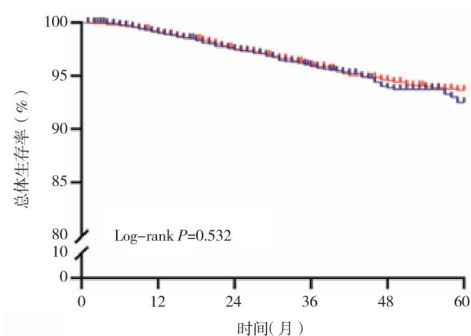
	总数	事件数	5年总体生存率
腹腔镜组	3247	120	92.5%
开腹组	5243	250	93.8%

a)



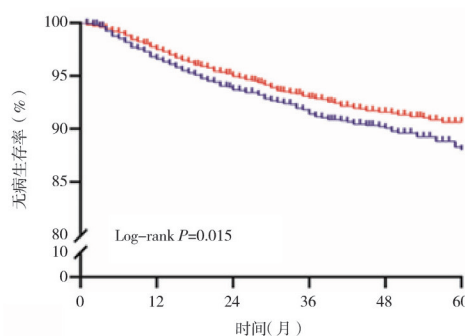
	总数	事件数	5年无病生存率
腹腔镜组	3247	244	88.3%
开腹组	5243	413	90.5%

b)



	总数	事件数	5年总体生存率
腹腔镜组	3077	114	92.5%
开腹组	3077	144	93.6%

c)

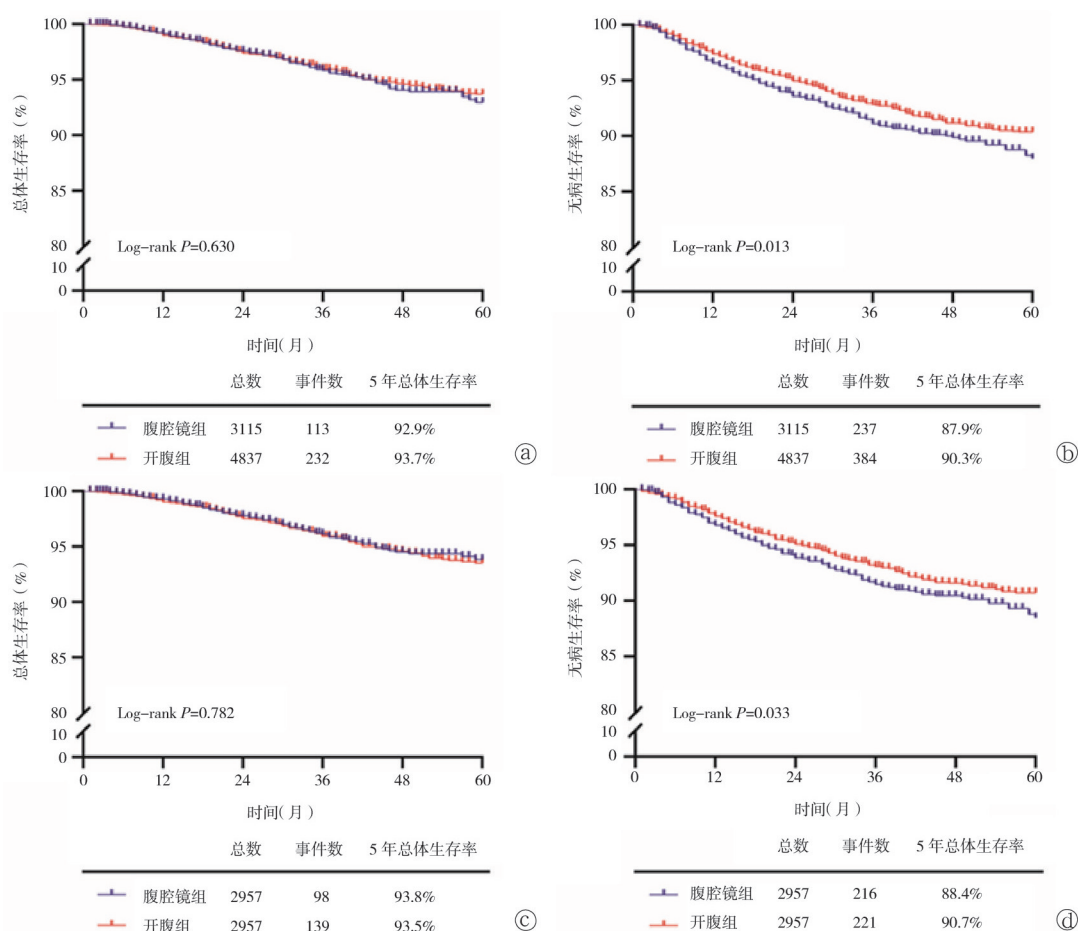


	总数	事件数	5年无病生存率
腹腔镜组	3077	232	87.9%
开腹组	3077	232	90.6%

d)

a、b:匹配前两组总体生存率及无病生存率对比;c、d:匹配后两组总体生存率及无病生存率对比

图2 初始入组病例匹配前后两组生存结局对比



a, b: 匹配前两组总体生存率及无病生存率对比; c, d: 匹配后两组总体生存率及无病生存率对比

图3 进一步入组条件下两组生存结局对比

我们研究基于1538项目数据库,应用真实世界的数据产生真实世界证据,真实反映中国 I A1(LVSI+)~ I B1期宫颈癌患者腹腔镜及开腹手术治疗的肿瘤学结局。在初始入组条件下匹配前后的分析结果均发现:对于中国 I A1(LVSI+)~ I B1期宫颈癌患者,腹腔镜手术的5年无病生存率低于开腹手术,腹腔镜手术与更高的复发/死亡风险相关,但2种手术途径的5年总体生存率无差异。进一步纳入行QM-B型或QM-C型子宫切除术病例进行分析,匹配前后的生存分析结果同上,依然提示腹腔镜手术与更低的5年无病生存率相关,而手术途径与总体生存率无关,腹腔镜手术是患者复发/死亡的独立危险因素。

2018年《新英格兰医学杂志》刊登了腹腔镜手术治疗早期宫颈癌的多中心、随机对照研究——LACC研究,该研究指出对于 I A1(LVSI+)~ I B1期宫颈癌患者微创手术的4.5年无病生存率低于开腹手术(86.0% vs. 96.5%)^[1],此外微创手术的3年总体生存率亦显著低于开腹手术(93.8% vs. 99.0%)。同期《新英格兰医学杂志》发表的一项基于美国患者的大数据真实世界研究指出,对于 I A2、I B1期宫颈癌患者,微创手术与更差的总体生存率相关

(HR=1.65)^[2]。为反映中国早期宫颈癌患者腹腔镜手术后长期肿瘤学结局的真实现状,我们从1538项目数据库中筛选出行腹腔镜与开腹手术的 I A1(LVSI+)~ I B1期宫颈癌病例,从2个层面进行预后分析。2个层面的生存分析结果均显示腹腔镜手术的5年无病生存率低于开腹手术,通过多因素分析纳入了组织学类型、肿瘤直径及淋巴结转移等临床病理因素后亦显示腹腔镜手术的复发/死亡风险约为开腹手术1.3倍。此外为了减少两组间临床病理等因素的偏倚对预后分析的影响,我们通过PSM匹配的方式均衡两组间的基线差异,匹配后的生存分析结果依然显示腹腔镜手术的无病生存率更低,而复发/死亡风险升高。我们研究结果与LACC研究中的部分结果相似,即腹腔镜手术会导致早期宫颈癌患者的复发风险升高。

LACC研究发布后,多个国家的数项回顾性研究结果同样显示微创手术会增加宫颈癌患者的复发风险。美国学者Uppal等^[3]的一项纳入815例 I A1(LVSI+)~ I B1期宫颈癌患者的多中心回顾性研究指出,微创手术与更高的肿瘤复发率相关,经过倾向性匹配后分析,微创手术的复发风险是开腹手术的2.83倍。此外该研究亦提示微创

手术的仅远处复发率(仅远处复发指除了阴道残端外的部位复发)高于开腹手术(2.9% vs. 0.4%, $P=0.030$)。韩国学者Paik等^[4]开展的多中心回顾性研究亦指出腹腔镜手术不利于无术后辅助治疗的 I B1~II A1期子宫颈癌患者($HR=2.738$, $P=0.005$),腹腔镜手术的盆腔复发风险及远处复发风险均高于开腹手术。此外加拿大、意大利等多个国家的学者亦通过大样本研究指出微创手术与更高的复发风险相关^[5-6]。本研究基于中国患者,研究结果与其他国家研究相似,同样认为腹腔镜手术增加了子宫颈癌患者的复发风险,进一步证实了LACC研究结果有足够的推广性,对于早期子宫颈癌患者,不宜通过腹腔镜行广泛性子宫颈切除术。

但与LACC研究结果不同的是,我们研究中两种手术途径间的总体生存率未见差异,多因素分析也显示手术途径不是患者总体生存率差的危险因素。除LACC研究外,亦有大样本回顾性研究指出微创手术与较差的总体生存率相关。英国的一项纳入了929例 I A2~I B期患者的回顾性研究亦指出微创手术的4.5年总体生存率低于开腹手术(93.1% vs. 97.2%, $P=0.007$)^[9]。然而,也有数项研究指出手术途径对患者的总体生存率无影响。Uppal等^[3]的研究中匹配前后的生存分析都显示微创手术和开腹手术患者的总体生存率无差异。此外韩国学者Kim等^[10]开展的一项配对研究指出两种手术途径的总体生存率无差异。丹麦学者Jensen等^[11]在一项基于丹麦妇科癌症数据库的研究指出,机器人手术对于丹麦的早期子宫颈癌患者的预后无影响。瑞典学者Alfonzo等^[16]开展的基于瑞典妇科癌症质量登记库的大样本匹配研究亦认为机器人手术与开腹的长期预后相当。我们研究结果与韩国学者Kim等^[10]的研究相似,但其研究纳入的565例 I B1和 I B2期患者中仅24例患者死亡,事件数目太少或是该研究中两种手术总体生存率无差异的原因。而Alfonzo等^[16]研究中纳入的微创手术病例均为机器人手术,排除了机器人组中前哨淋巴结阳性的病例,存在病例选择的偏倚;此外该研究纳入的864例患者中仅49例患者死亡,38例患者复发。病例选择的偏倚及事件数过少亦可能是该研究两组预后无差异的原因。而Jensen等^[11]的研究中纳入了1125例 I A2和 I B1期患者,开腹组患者肿瘤直径相对较大,且有中高危险因素的比例更高,患者分布的偏倚或是两种手术途径预后差异未能显示的原因。此外,该研究在术后第5年的累计死亡病例为46例,事件数少亦可能是导致两组的预后差异不显著的原因。我们研究纳入的病例数远大于上述数项研究,且出现死亡的病例数亦较多,但本研究未体现出两种手术途径在总体生存率间的差异,我们认为原因包括以下方面:(1)复发后的有效治疗。韩国学者Kim等^[17]指出,对于局部或盆腔复发的子宫颈癌患者,补救性放疗后的5年总体生存率可达66%,认为补救性放疗是子宫颈癌复发后安全有效的治疗方式。本研究中约有7.7%患者出现复发,但只有4.8%患者出现死亡,这亦反映了及时的补救治疗可延长患

者的总体生存率。但本研究的主要目的是反映两种手术途径的预后差异,因而并未对本研究中复发后患者进行针对性分析,后续仍需进行相关研究证实。(2)我们所纳入的病例绝大部分为中国汉族,而尽管LACC研究纳入了中国的病例,但只纳入了经过严格入组的少量病例,未能反映整体中国子宫颈癌患者腹腔镜手术的长期生存情况。而我们研究基于1538大数据库,通过大样本的研究反映出中国早期子宫颈癌腹腔镜或开腹手术的整体肿瘤学结局,这或是我们研究与LACC研究结果不同的原因之一。

尽管1538项目数据库收录了2004—2016年的子宫颈癌病例,但我们研究仅纳入了自2009—2016年的病例进行分析,主要原因是根据1538项目数据库的数据统计显示,2004—2008年的手术病例以开腹手术为主,腹腔镜手术的占比不足6%,而从2009年起腹腔镜手术的占比呈逐年上升趋势,至2016年达76.20%,提示中国的腹腔镜手术从2009年开始得到广泛开展,并迅速成熟成为子宫颈癌的主要手术方式之一^[10]。为减少治疗时间造成的选择偏倚,本研究纳入2009年1月1日至2016年12月31日的病例进行分析。此外本研究的结论与纳入2004年1月1日至2016年12月31日全部腹腔镜或开腹手术病例进行分析所得到的结论相同^[10]。至于手术类型,尽管2019年第3版NCCN指南推荐不保留生育功能的FIGO分期(2009)为 I A1(LVSI+)及 I A2期子宫颈癌患者接受QM-B型切除术, I B1期患者接受QM-C型子宫切除^[18]。但在中国实际情况中,对于 I A1(LVSI+)~ I B1期患者选择QM-B型或QM-C型子宫切除术都是客观存在的,既往文献亦指出,对于 I A2~ I B1期子宫颈癌患者,QM-B型及QM-C型子宫切除术治疗的疗效相当^[19],而基于1538项目大数据的另外一项研究指出,QM-B型子宫切除术治疗 I A1(LVSI+)~ II A2期子宫颈癌的5年总体生存率不劣于QM-C型子宫切除术,且5年无病生存率更优^[20],说明两种手术类型的疗效相当。因而本研究第二部分研究中纳入QM-B型或QM-C型子宫切除术的病例,以进一步反映两种手术途径的预后差异。

尽管我们是一项基于中国人群的大样本研究,并通过倾向性评分匹配的方法减少分析中偏倚,但仍存在一定局限性。首先,由于是回顾性研究,难以避免会存在病例选择的偏倚;此外,本研究没有进一步分析腹腔镜及开腹手术肿瘤复发部位的差异,及肿瘤复发后治疗对预后的影响,拟在后续研究中作进一步分析。尽管我们研究存在部分缺陷,但基于较大的样本量,并且在分析过程中通过倾向性评分匹配对混杂因素进行严格控制,我们认为分析结果具有较高的可信度。

总之,多层次分析结果提示,对于中国 I A1(LVSI+)~ I B1期子宫颈癌患者,腹腔镜手术的5年无病生存率低于开腹手术,腹腔镜手术与更高的复发/死亡风险相关,腹腔镜手术应谨慎选择。

参 考 文 献

- [1] Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1895–1904.
- [2] Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1905–1914.
- [3] Uppal S, Gehrig PA, Peng K, et al. Recurrence Rates in Patients With Cervical Cancer Treated With Abdominal Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy: A Multi-Institutional Retrospective Review Study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(10): 1030–1040.
- [4] Paik ES, Lim MC, Kim MH, et al. Comparison of laparoscopic and abdominal radical hysterectomy in early stage cervical cancer patients without adjuvant treatment: ancillary analysis of a Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG 1028) [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(3): 547–553.
- [5] Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, et al. Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 211(6): 619.e1–619.e24.
- [6] Pedone Anchora L, Turco LC, Bizzarri N, et al. How to Select Early-Stage Cervical Cancer Patients Still Suitable for Laparoscopic Radical Hysterectomy: a Propensity-Matched Study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(6): 1947–1955.
- [7] Doo DW, Kirkland CT, Griswold LH, et al. Comparative outcomes between robotic and abdominal radical hysterectomy for I B1 cervical cancer: Results from a single high volume institution[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(2): 242–247.
- [8] Kim SI, Cho JH, Seol A, et al. Comparison of survival outcomes between minimally invasive surgery and conventional open surgery for radical hysterectomy as primary treatment in patients with stage I B1–II A2 cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 3–12.
- [9] The British Gynaecological Cancer Society. Comparisons of overall survival in women diagnosed with early stage cervical cancer during 2013–2016, treated by radical hysterectomy using minimal access or open approach Executive summary [EB/OL]. <https://www.bgcs.org.uk/ncras-cervical-cancer-radical-hysterectomy-analysis/>, 2019. [2020-03-17].
- [10] Kim SI, Lee M, Lee S, et al. Impact of laparoscopic radical hysterectomy on survival outcome in patients with FIGO stage I B cervical cancer: A matching study of two institutional hospitals in Korea[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(1): 75–82.
- [11] Jensen PT, Schnack TH, Frøding LP, et al. Survival after a nationwide adoption of robotic minimally invasive surgery for early-stage cervical cancer – A population-based study[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 128: 47–56.
- [12] Zhang W, Chen C, Liu P, et al. Staging early cervical cancer in China: data from a multicenter collaborative [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(5): 869–873.
- [13] Li W, Liu P, Zhao W, et al. Effects of preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy on postoperative pathological outcome of cervical cancer—from the large database of 46,313 cases of cervical cancer in China[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(1): 148–154.
- [14] 陈春林, 刘萍, 郎景和. 中国宫颈癌临床诊疗大数据研究项目第一期研究总结——腹腔镜与开腹手术肿瘤学结局对比[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(1): 76–81.
- [15] 陈春林, 王璐, 康山, 等. 真实世界研究条件下中国子宫颈癌腹腔镜和开腹手术长期肿瘤学结局研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(3): 251–259.
- [16] Alfonzo E, Wallin E, Ekdahl L, et al. No survival difference between robotic and open radical hysterectomy for women with early-stage cervical cancer: results from a nationwide population-based cohort study[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 116: 169–177.
- [17] Kim HJ, Chang JS, Koom WS, et al. Radiotherapy is a safe and effective salvage treatment for recurrent cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(2): 208–214.
- [18] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(1): 64–84.
- [19] Sun H, Cao D, Shen K, et al. Piver Type II vs. Type III Hysterectomy in the Treatment of Early-Stage Cervical Cancer: Mid-term Follow-up Results of a Randomized Controlled Trial[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 568.
- [20] Chen C, Wang W, Liu P, et al. Survival After Abdominal Q-M Type B versus C2 Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 10909–10919.

(2020-01-20收稿 2020-04-27修回)