通过输卵管全面取材及检查发现管腔内肿瘤细胞浸润与子宫内膜癌特征及预后的关系

Monica Rodriquez, M.D., Ashley S. Felix, Ph.D., Mary Anne Brett, M.D., F.R.C.P.C., Goli Samimi, Ph.D., and Máire A. Duggan, M.D., F.R.C.P.C.

摘要：在对子宫内膜癌（endometrial carcinoma，EC）患者输卵管手术切除标本的常规检查中，发现约 12% 的患者输卵管存在管腔内肿瘤细胞（intraluminal tumor cells，ILTCs）。ILTCs 与 EC 特征及预后的相关性尚待进一步研究，而输卵管伞端全面取材并行病理检查的方法（serial examination and embedding of the fimbriae, SEE-FIM）对二者相关性的影响亦不可知。本研究共纳入 371 例 EC 病例，通过 SEE-FIM 法获得的病理切片由 2 名病理学家进行独立镜下阅片，评估是否存在 ILTCs，并将存在 ILTCs 输卵管侵犯的病例分为黏膜型（肿瘤细胞累及输卵管黏膜）和漂浮型（肿瘤细胞漂浮于输卵管管腔内）。如两位病理学家评估结果不一致，由第三位病理学家进行独立阅片，任意两位一致结果做为最终结果。临床病理信息与 ILTCs 状态的相关性通过单变量分析进行（$P<0.05$），多变量分析纳入 FIGO 分期、组织学类型等因素。并通过 Kaplan-Meier 估计和 log-rank 检验比较总生存率和 EC 特定生存率，通过 Cox 比例回归估计风险比值。56 例（15.1%）患者中存在 ILTCs，其中 30 例为黏膜型、26 例为漂浮型。FIGO 3/4 期、脉管浸润、深肌层侵犯、非子宫内膜样癌组织学类型及辅助化疗与存在 ILTCs 显著相关，而多变量分析仅有 FIGO 分期与其显著相关。总体而言，共有 61 例患者死亡，其中 30 例死于 EC。ILTCs 与较高的总死亡率及 EC 相关死亡率并无显著相关性，但值得注意的是，其中黏膜型 ILTC 的风险比最高（分别为 1.64 和 1.89）。SEE-FIM 法较输卵管常规病理取材方法能够发现更多的 ILTCs，高 FIGO 分期是一个独立危险因素。本研究尚未发现 ITLCs 与 EC 预后的相关性，但 ILTCs 较高的风险比预示二者的关系需要更深入的研究，以明确 ILTCs，尤其是黏膜型 ILTCs，是否预示 EC 的预后不良。

关键词：子宫内膜癌；管腔内肿瘤细胞；SEE-FIM法进行输卵管病变检查；结合ILTC状态对临床病理相关性及预后分析

（*IJGP. 2022 Sep.;41(5):520–529*）

表1. 56 例子宫内膜癌患者的 ILTC 大小和间质状态，并根据分型（黏膜型或漂浮型）进行对比

		ILTCs 组		
	总 ILTCs，n = 56	漂浮型 ILTCs*，n = 26	黏膜型 ILTCs†，n = 30	*P*
大小，n (%) ‡				0.18 §
＜10个细胞	4 (7.1)	2 (7.7)	2 (6.7)	
10-50个细胞	13 (23.2)	9 (34.6)	4 (13.3)	
＞50个细胞	39 (69.6)	15 (57.7)	24 (80.0)	
间质，n (%) ‡				0.04 ‖
不存在	18 (32.1)	12 (46.2)	6 (20.0)	
存在	38 (67.9)	14 (53.9)	24 (80.0)	

*漂浮型 ILTCs：肿瘤细胞漂浮于输卵管管腔中，无黏膜附着。†黏膜型 ILTCs：肿瘤细胞附着于输卵管黏膜上，伴或不伴漂浮型 ILTCs
‡列百分比。§比较黏膜型及漂浮型 ILTCs 组间的 Fisher 精确 *P* 值。
‖比较黏膜型和漂浮型 ILTCs 组间的卡方 *P* 值。ILTC 指管腔内肿瘤细胞。

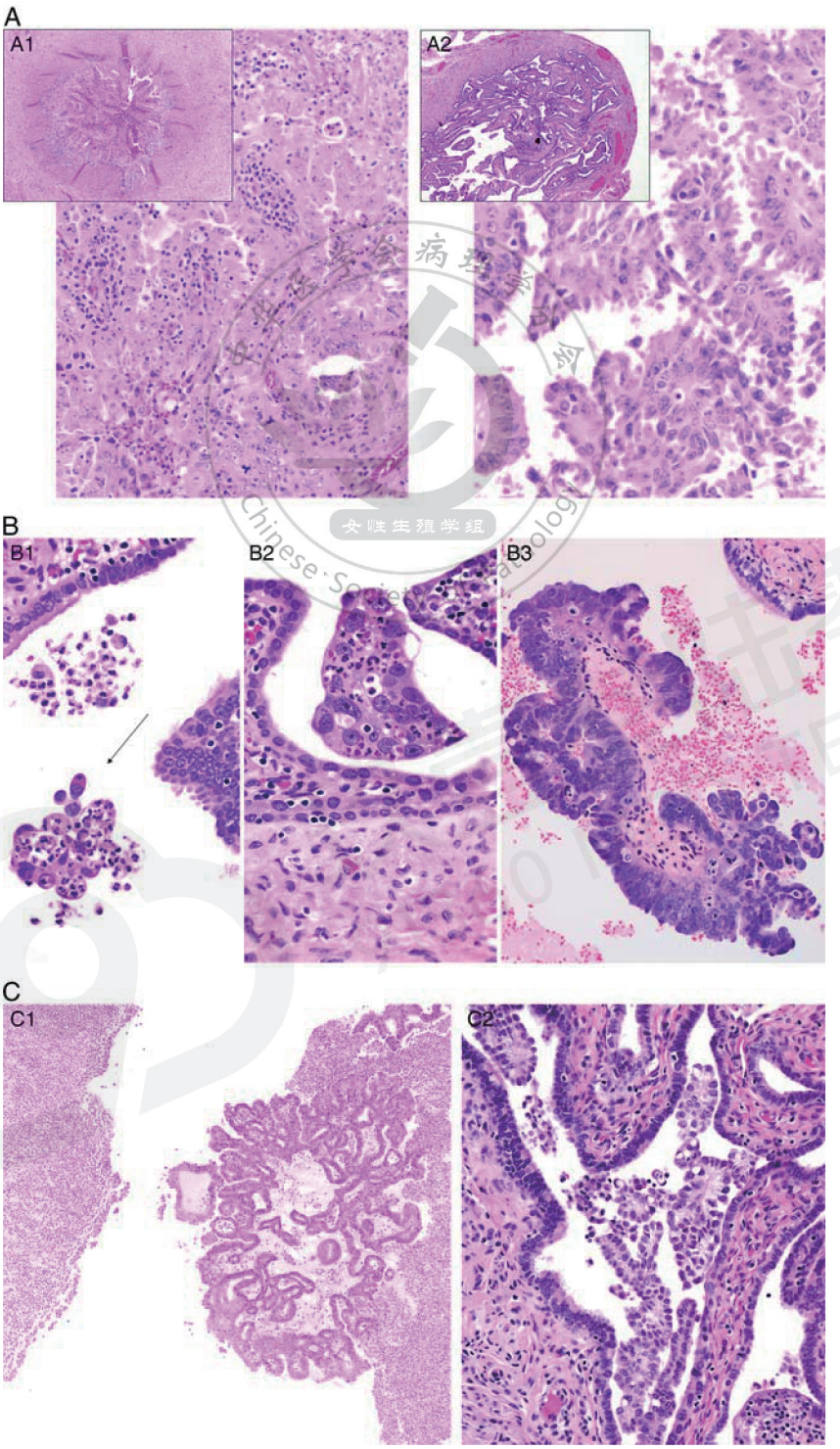

图1.（A1）管腔内肿瘤细胞（intraluminal tumor cells，ILTCs）附着于输卵管黏膜上皮（H&E 染色 400×、插图 100×）。（A2）ILTCs 漂浮于管腔中（H&E 染色 400x，插图 100×）。（B1）箭头示大小小于 10 个细胞的 ILTCs（H&E 染色 400×）。（B2）大小为 10 至 50 个细胞的 ILTCs（H&E 染色 400×）。（B3）大小>50 个细胞的 ILTCs（H&E 染色 400×）。（C1）ILTCs 间存在间质（H&E 染色 100×）。（C2）ILTCs 间不存在间质（H&E 染色 100×）。

表2. 371例子宫内膜癌患者临床和肿瘤特征与输卵管ILTCs状态相关性的OR和95%CI

		ILTCs 状态					
	总病例（n=371）	无（n=315）				有（n=56）	
	n（%）	n（%）*	n（%）*	OR（95% CI）†	P‡	OR（95% CI）§	P‡
年龄（岁）					0.48	——	
＜55	55（14.8）	49（89.1）	6（10.9）	1.00			
55-64	136（36.7）	112（82.4）	24（17.7）	1.75（0.67–4.55）			
≥65	180（48.5）	154（85.6）	26（14.4）	1.38（0.54–3.54）			
BMI（kg/m²）					0.16	——	
正常体重（＜25）	84（22.6）	72（85.7）	12（14.3）	1.00			
超重（25-29.9）	78（21.0）	60（76.9）	18（23.1）	0.8（0.37–1.73）			
肥胖（≥30）	170（45.8）	150（88.2）	20（11.8）	1.80（0.80–4.03）			
手术术式					0.50		
经腹子宫切除术	277（74.7）	237（85.6）	40（14.4）	1.00			
腹腔镜辅助阴式子宫切除术	76（20.5）	64（84.2）	12（15.8）	1.11（0.55–2.24）			
经阴道子宫切除术	9（2.4）	6（66.7）	3（33.3）	2.96（0.71–12.33）			
腹腔镜下子宫切除术	9（2.4）	8（88.9）	1（11.1）	0.74（0.09–6.08）			
腹水细胞学‖					0.13	——	
未进行	334（90.3）	284（85.0）	50（15.0）	1.00			
未发现恶性瘤细胞	29（7.8）	26（89.7）	3（10.3）	0.66（0.19–2.25）			
发现恶性瘤细胞	7（1.9）	4（57.1）	3（42.9）	4.26（0.93–19.61）			
FIGO 分期					＜0.0001		＜0.0001
1	231（62.3）	216（93.5）	15（6.5）	1.00		1.00	
2	19（5.1）	15（79.0）	4（21.1）	1.28（1.17–1.39）		4.22（1.23，14.53）	
3	83（22.4）	63（75.9）	20（24.1）	4.57（2.21–9.45）		4.65（2.10，10.26）	
4	38（10.2）	21（55.3）	17（44.7）	11.66（5.10–26.64）		11.21（4.18，30.04）	
肌层浸润深度					0.01	——	
小于 1/2	197（53.1）	176（89.3）	21（10.7）	1.00			
大于等于 1/2	174（46.9）	139（79.9）	35（20.1）	2.11（1.18–3.79）			
LVSI					0.002	——	
无	204（55.0）	184（90.2）	20（9.8）	1.00			
有	167（45.0）	131（78.4）	36（21.6）	2.53（1.40–4.56）			
组织学类型					0.02		0.63
低级别子宫内膜样	146（39.3）	132（90.4）	14（10.0）	1.00		1.00	

中华医学会病理学分会 Chinese Society of Pathology 妇产学组
玖壹叁陆零 91360 MED TECH

高级别子宫内膜样	75（20.2）	65（86.7）	10（13.3）	1.45（0.61–3.44）		0.79（0.31, 2.03）
浆液性	73（19.7）	52（71.2）	21（28.8）	3.81（1.80–8.05）		1.35（0.54–3.37）
癌肉瘤	34（9.2）	29（85.3）	5（14.7）	1.63（0.54–4.87）		0.64（0.19–2.14）
透明细胞癌	20（5.4）	19（95.0）	1（5.0）	0.50（0.06–3.99）		0.24（0.03–2.12）
混合上皮性	20（5.4）	16（80.0）	4（20.0）	2.36（0.69–8.04）		1.07（0.28–4.13）
未分化癌	3（0.8）	2（66.7）	1（33.3）	4.71（0.40–55.34）		0.60（0.04–8.31）
放疗					0.76	—
否	306（82.5）	259（84.6）	47（15.4）	1.00		
是	65（17.5）	56（86.2）	9（13.9）	0.89（0.41–1.91）		
化疗					＜0.0001	—
否	218 (58.8)	202 (92.7)	16（7.3）	1.00		
是	153 (41.2)	113 (73.9)	40（26.1）	4.47（2.40–8.34）		

*行百分比

† 未调整的 OR 值及 95% 置信区间

‡ Wald 卡方 P 值

§ 根据年龄（55 岁以下、55–64 岁、65 岁及以上）、FIGO2009 年分期（1、2、3、4）、LVSI（是或否）和组织学类型（低级别子宫内膜样、高级别子宫内膜样、浆液性、癌肉瘤、透明细胞、混合上皮性、未分化癌）调整的 OR 及 95% 置信区间

‖ 1 例数据缺失

· BMI 身体质量指数，其中 39 例患者数据缺失；CI 置信区间；H 子宫切除术；ILTC 管腔内肿瘤细胞；LAVH 腹腔镜辅助阴式子宫切除术；LVSI 脉管侵犯；OR 优势比。TLH 腹腔镜下子宫切除术

表3. 371 例子宫内膜癌中 ILTCs 阴性和黏膜型与漂浮型 ILTCs 的临床及肿瘤特征

	IILTCs 状态			
特征，n（%）*	无 ILTCs n = 315 （行%）	漂浮型ILTCs† n = 26（行%）	黏膜型ILTCs‡ n = 30（行%）	*P*§
年龄（岁）				0.37
＜55	49（89.1）	4（7.3）	2（3.6）	
55-64	112（82.4）	13（9.6）	11（8.1）	
≥65	154（85.6）	9（5.0）	17（9.4）	
BMI（kg/m²）				0.18
正常体重（＜25）	72（85.7）	5（6.0）	7（8.3）	
超重（25-29.9）	60（76.9）	6（7.7）	12（15.4）	
肥胖（≥30）	150（88.2）	11（6.5）	9（5.3）	

手术术式				0.16
经腹子宫切除术	237（85.6）	25（9.0）	15（5.4）	
腹腔镜辅助阴式子宫切除术	64（84.2）	3（4.0）	9（11.8）	
经阴道子宫切除术	6（66.7）	2（22.2）	1（11.1）	
腹腔镜下子宫切除术	8（88.9）	0（0.0）	1（11.1）	
腹水细胞学‖				0.004
未进行	284（85.0）	29（8.7）	21（6.3）	
未发现恶性瘤细胞	26（89.7）	1（3.4）	2（6.9）	
发现恶性瘤细胞	4（57.1）	0（0.0）	3（42.9）	
FIGO分期				＜0.0001
1	216（93.5）	11（4.8）	4（1.7）	
2	15（79.0）	4（21.1）	0（0.0）	
3	63（75.9）	6（7.2）	14（16.9）	
4	21（55.3）	5（13.2）	12（31.6）	
肌层浸润深度				0.02
小于1/2	176（89.3）	12（6.1）	9（4.6）	
大于等于1/2	139（79.9）	1（8.1）	21（12.1）	
LVSI				0.002
无	184（90.2）	12（5.9）	8（3.9）	
有	131（78.4）	14（8.4）	22（13.2）	
组织学类型				0.02
低级别子宫内膜样	132（90.4）	9（6.2）	5（3.4）	
高级别子宫内膜样	65（86.7）	6（8.0）	4（5.3）	
浆液型	52（71.2）	8（11.0）	13（17.8）	
癌肉瘤	29（85.3）	1（2.9）	4（11.8）	
透明细胞癌	19（95.0）	1（5.0）	0（0.0）	
混合上皮性	16（80.0）	1（5.0）	3（15.0）	
未分化癌	2（66.7）	0（0.0）	1（33.3）	
放疗				0.81
否	259（84.6）	21（6.9）	26（8.5）	
是	56（86.2）	5（7.7）	4（6.2）	
化疗				＜0.0001
否	202（92.7）	12（5.5）	4（1.8）	
是	113（73.9）	14（9.2）	26（17.0）	

*行百分比。

†漂浮型ILTCs：肿瘤细胞漂浮于输卵管管腔中，无黏膜附着

‡黏膜型ILTCs：肿瘤细胞附着于输卵管黏膜上，伴或不伴漂浮型ILTCs。

§卡方P值。

‖ 1例数据缺失。

BMI指身体质量指数，其中39例患者数据缺失；H子宫切除术； ILTC管腔内肿瘤细胞；LAVH 腹腔镜辅助阴式子宫切除术；LVSI脉管侵犯。TLH 腹腔镜下子宫切除术。

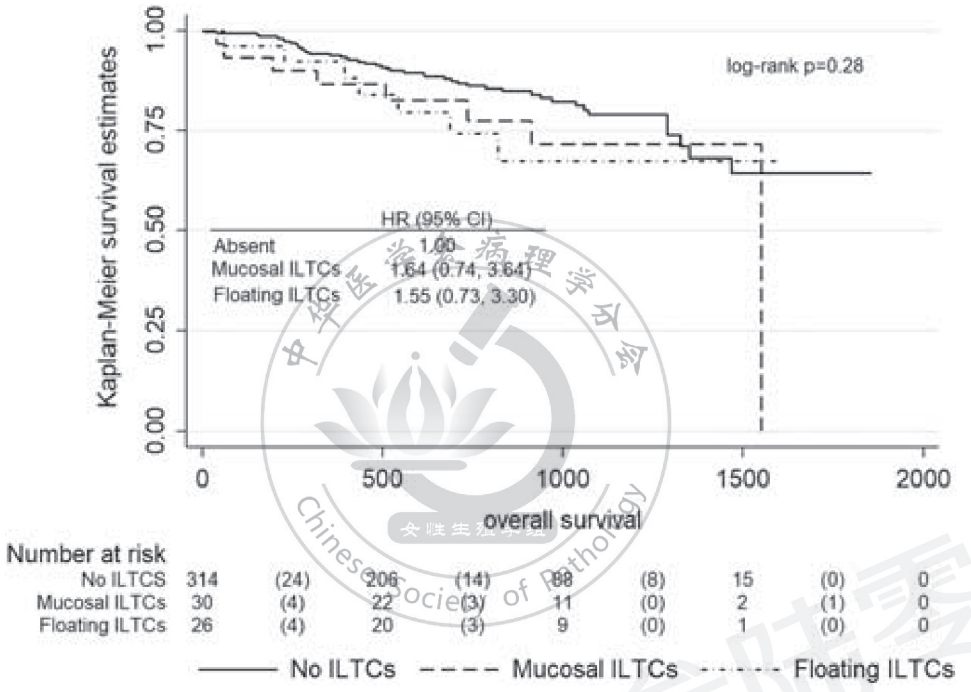

图2. 输卵管内无 ILTCs、漂浮型及黏液型 ILTCs 组的总生存率。CI 置信区间；HR 风险比；ILTC 管腔内肿瘤细胞。

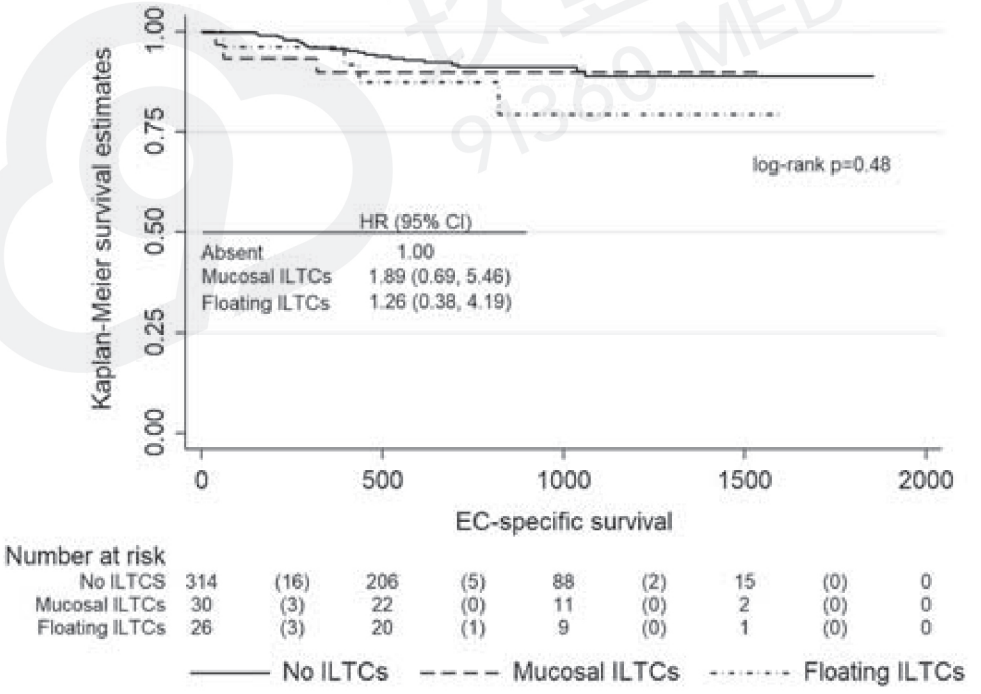

图3. 输卵管内无 ILTCs、漂浮型及黏液型 ILTCs 组的 EC 特异性生存率。CI 置信区间；HR 风险比；ILTC 管腔内肿瘤细胞。

（师晓华 翻译　张询 审校）