

宫颈癌诊治延迟的影响因素及与预后的相关性分析

张婷婷¹, 张哲², 李芳菲³, 赵东莉¹, 孟元光³

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第七医学中心妇产科, 北京 100700; ³解放军总医院第一医学中心妇产科, 北京 100853

摘要: **背景** 近年我国女性宫颈癌发病率增高并呈年轻化趋势, 但仍存在诊治延迟且其影响因素及延迟时间对预后的影响尚不明确。**目的** 探究宫颈癌患者诊治延迟的影响因素及与患者预后的相关性, 为后续宫颈癌患者诊疗计划制定提供参考。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月 - 2015 年 12 月于解放军总医院第一医学中心就诊的 457 例 26 ~ 84 岁宫颈癌患者的临床资料, 按照中位数将出现首发症状至确诊时间间隔 (T1) 分为两组, 定义时间间隔 ≥ 107 d 为诊断延迟。参考既往研究将确诊至开始首次治疗时间间隔 (T2) ≥ 28 d 定义为治疗延迟。随访时间截至 2022 年 5 月 31 日, 研究终点为评估患者的无事件生存率 (event-free survival, EFS)。采用多因素二元 Logistic 回归分析诊断延迟、治疗延迟的影响因素, Cox 比例风险模型分析诊治延迟与患者预后的关系。**结果** (1) 关于诊断延迟: 居住于常住人口小于 50 万的小城市及农村的宫颈癌患者更易发生诊断延迟 ($OR=2.111$, 95% CI : 1.080 ~ 4.125, $P=0.029$)。与筛查发现宫颈癌的无症状患者相比, 首发症状为接触性出血 ($OR=9.686$, 95% CI : 4.683 ~ 20.033, $P<0.001$)、阴道不规则出血 ($OR=3.193$, 95% CI : 1.546 ~ 6.594, $P=0.002$) 及阴道排液 ($OR=8.228$, 95% CI : 3.004 ~ 22.534, $P<0.001$) 的患者发生诊断延迟的风险更高。(2) 关于治疗延迟: 首发症状为接触性出血 ($OR=0.117$, 95% CI : 0.048 ~ 0.285, $P<0.001$)、阴道不规则出血 ($OR=0.153$, 95% CI : 0.061 ~ 0.380, $P<0.001$) 及阴道流液 ($OR=0.184$, 95% CI : 0.038 ~ 0.883, $P=0.034$) 的患者治疗更及时。(3) 关于预后影响: 截止随访终止, 本研究宫颈癌患者发生肿瘤进展、复发 41 例, 死亡 21 例, 5 年 EFS 为 87.5%。诊断延迟与患者的不良预后相关 ($HR=1.805$, 95% CI : 1.068 ~ 3.051, $P=0.027$)。与 I A1 ~ II A2 期相比, II B ~ III A 期 ($HR=2.145$, 95% CI : 1.047 ~ 4.394, $P=0.037$) 和 III B ~ IV 期 ($HR=2.549$, 95% CI : 1.366 ~ 4.755, $P=0.003$) 的患者预后较差。**结论** 宫颈癌患者诊断延迟与首发症状及居住地规模相关, 治疗延迟与首发症状相关。诊断延迟可能对宫颈癌患者的预后产生不利影响, 建议相关机构针对小城市及农村加强宫颈癌防控健康宣教, 提升妇女群体的自身保健意识。

关键词: 宫颈癌; 延迟诊断; 治疗延迟; 预后; 宫颈癌防治

中图分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2023)07-0755-09

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.021

引用本文: 张婷婷, 张哲, 李芳菲, 等. 宫颈癌诊治延迟的影响因素及与预后的相关性分析 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (7): 755-762, 786.

Delays in cervical cancer diagnosis and treatment: Associated factors and prognosis

ZHANG Tingting¹, ZHANG Zhe², LI Fangfei³, ZHAO Dongli¹, MENG Yuanguang³

¹ Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ² Department of Obstetrics and Gynecology, the Seventh Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China; ³ Department of Obstetrics and Gynecology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: MENG Yuanguang. Email: meng6512@vip.sina.com

Abstract: Background In recent years, the incidence of cervical cancer is increasing, and the age of onset is younger. However, there are few studies on the influence factors of delayed diagnosis and treatment, as well as the impact of time of delay on prognostic of cervical cancer. **Objective** To analyze the association between the delay in diagnosis and treatment of cervical cancer patients and their prognosis, as well as the factors contributing to the delay, providing guidance and assistance to patients seeking medical care in future. **Methods** A retrospective analysis of clinical data about 457 patients aged from 26 to 84 years old with cervical cancer who were treated in Chinese PLA General Hospital from January 2011 to December 2015 was conducted. The time interval from the onset of symptoms to diagnosis (T1) was divided into two groups according to the median, and diagnostic delay was defined as the time interval of 107 days and more. Treatment delay was defined as the time interval (T2) of 28 days and more from diagnosis to primary treatment, referring to previous studies. The follow-up ended on May 31, 2022, and the end point was event-free survival (EFS). Multivariate binary logistic regression was used to determine the factors associated with diagnostic delay or treatment delay. Multivariate COX regression was used to analyze the relationship between delayed diagnosis and treatment and prognosis. **Results** (1) Diagnostic delay: Cervical cancer patients living in small urban cities or rural area with a permanent population of less than 500,000 had greater risk of delay in diagnosis ($OR=2.111$, 95% CI : 1.080-4.125, $P=0.029$). Compared with

收稿日期: 2022-12-09

作者简介: 张婷婷, 女, 在读硕士。研究方向: 妇科恶性肿瘤。Email: 17865190928@163.com

通信作者: 孟元光, 男, 主任医师, 解放军总医院妇产医学部主任。Email: meng6512@vip.sina.com

asymptomatic patients, the patients with first symptoms of contact bleeding ($OR=9.686$, $95\%CI: 4.683-20.033$, $P<0.001$), irregular vaginal bleeding ($OR=3.193$, $95\%CI: 1.546-6.594$, $P=0.002$) or vaginal drainage ($OR=8.228$, $95\%CI: 3.004-22.534$, $P<0.001$) had a higher risk of delayed diagnosis. (2) Treatment delay: The patients with first symptoms of contact bleeding ($OR=0.117$, $95\%CI: 0.048-0.285$, $P<0.001$), irregular vaginal bleeding ($OR=0.153$, $95\%CI: 0.061-0.380$, $P<0.001$) or vaginal drainage ($OR=0.184$, $95\%CI: 0.038-0.883$, $P=0.034$) were treated more promptly. (3) Prognosis: Progression and recurrence were observed in 41 patients, and 21 patients died during the follow-up. The 5-year EFS rate was 87.5%. Patients with delayed diagnosis ($HR=1.805$, $95\%CI: 1.068-3.051$, $P=0.027$) had adverse effects on the prognosis of patients. Compared with stage I A1-II A2 patients, stage II B-III A patients ($HR=2.145$, $95\%CI: 1.047-4.394$, $P=0.037$) and stage III B-IV patients ($HR=2.549$, $95\%CI: 1.366-4.755$, $P=0.003$) had a worse prognosis. **Conclusion** The delay in diagnosis of cervical cancer is related to first symptoms and residency. Treatment delay is associated to the first symptoms. Diagnostic delay may be associated with a poor prognosis. The health education about the cervical cancer prevention and control for small cities and rural areas should be carried out to improve the awareness of women's own health care.

Keywords: uterine cervical cancer; delayed diagnosis; treatment delay; prognosis; cervical cancer prevention and treatment

Cited as: Zhang TT, Zhang ZH, Li FF, et al. Delays in cervical cancer diagnosis and treatment: Associated factors and prognosis [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (7): 755-762, 786.

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一，是女性癌症致死的一大主因。宫颈癌具有完整的肿瘤防治策略、明确的病因、完善的筛查计划、成熟的癌前病变及浸润性癌的诊疗规范，因此 WHO 在 2020 年提出《加速全球消除宫颈癌战略》，拟于 2030 年实现消除宫颈癌的目标。尽管这些年来我国加强了宫颈癌的防治工作，但我国的宫颈癌现状并不容乐观，并有发病率增高和逐渐年轻化的趋势。2000 - 2016 年，中国宫颈癌的年龄标准化发病率显著上升 (8.5%)，宫颈癌死亡率也呈上升趋势^[1]，目前宫颈癌延迟的影响因素及延迟时间对患者预后影响尚不明确，本研究拟通过回顾性分析宫颈癌患者诊治延迟的影响因素及与患者预后的相关性，为后续优化患者诊疗流程及医疗资源配置提供帮助。

资料与方法

1 资料 本研究回顾性分析解放军总医院第一医学中心 2011 年 1 月 - 2015 年 12 月收治的 457 例宫颈癌患者临床资料。纳入标准：(1) 初次确诊原发性宫颈癌；(2) 组织学类型为上皮性（鳞癌、腺癌及腺鳞癌）；(3) 年龄 > 18 岁；(4) 于解放军总医院接受全程治疗。排除标准：(1) 合并其他部位恶性肿瘤；(2) 至少 1 条高风险病理因素未记录；(3) 内外科合并症未记录；(4) 姑息性治疗；(5) 妊娠。

2 方法 通过解放军总医院第一医学中心病历系统记录患者一般情况（确诊时的年龄、教育水平、职业、居住地、孕产史及婚史）、时间节点（出现首发症状的时间、首次就诊时间、宫颈活检病理确诊的时间及开始首次治疗的时间）和临床信息（首发症状、组织学类型、分期、治疗方式及合并症）。参考 2014 年 11 月国务院发布的《关于调整城市规模划分标准的通知》将患者居住地分为 6 级，

城区常住人口 1000 万以上的超大城市（第 1 级）至常住人口小于 50 万的小城市或农村（第 6 级）^[2]。年龄校正 Charlson 合并症指数 (ACCI) 基于患者所患疾病数目及严重程度，对合并症进行量化，计算评分分为 3 类：0、1 及 ≥ 2 ^[3]。肿瘤分期根据 2018 年 FIGO 分期重新调整^[4]。确诊时间为患者宫颈活检病理报告出具的时间，首次治疗时间为患者手术、新辅助化疗及根治性放疗开始的时间。随访开始的时间定义为患者首次治疗开始的时间，观察终点为肿瘤进展、复发及死亡，计算患者无事件生存期，随访终止时间截至 2022 年 5 月 31 日。

3 诊断及治疗延迟定义 T1 表示出现首发症状至确诊的时间间隔，按中位数划分， $T1 \geq$ 中位确诊时间为诊断延迟；T2 为确诊至开始首次治疗的时间间隔，参考既往研究^[5]， $T2 \geq 28$ d 为治疗延迟。

4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计软件进行统计分析。正态和近似服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，偏态分布的计量资料以 $Md(IQR)$ 表示，计数资料以例数（百分比）表示。单因素分析主要采用 χ^2 检验，多因素分析采用二元 Logistic 回归或 Cox 比例风险回归（患者预后影响因素分析）。上述所有分析均为双侧检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般情况 共纳入 457 例宫颈癌患者。确诊平均年龄为 (48.0 ± 9.6) 岁，平均随访时间 (68.1 ± 45.1) 个月；中位确诊时间为 107 d，227 例患者 (49.7%) 从出现首发症状至确诊的时间间隔为 < 107 d；大多数患者在诊断后的 28 d 内接受了治疗 ($n=414$, 90.6%)；394 例患者 (86.2%) FIGO 分期

表1 不同因素对宫颈癌诊断延迟影响的分析结果(例, %)

Tab. 1 The analysis results of different factors associated with diagnostic delay in the patients with cervical cancer (n, %)

变量	单因素分析(χ^2 检验)			多因素分析(Logistic回归)	
	<107 d (n=227)	\geq 107 d (n=230)	P值	OR (95% CI)	P值
年龄			0.026		
≤41岁	60(26.4)	62(27.0)		ref.	
42~48岁	55(24.2)	72(31.3)		1.245(0.708~2.187)	0.446
49~55岁	49(21.6)	58(25.2)		1.176(0.493~2.801)	0.715
\geq 56岁	63(27.8)	38(16.5)		0.600(0.210~1.714)	0.340
ACCI			0.034		
0	117(51.5)	135(58.7)		ref.	
1	51(22.5)	58(25.2)		1.207(0.429~3.394)	0.721
\geq 2	59(26.0)	37(16.1)		1.155(0.352~3.792)	0.812
孕产次			0.137		
未孕未产	0(0.0)	4(1.7)			
已孕未产	6(2.6)	6(2.6)			
已孕已产	221(97.4)	220(95.7)			
婚史			0.322		
已婚	226(99.6)	227(98.7)			
其他	1(0.4)	3(1.3)			
教育水平			0.334		
小学及以下	45(19.8)	34(14.8)			
初中	66(29.1)	71(30.9)			
高中及中专	59(26.0)	68(29.6)			
大专	34(15.0)	26(11.3)			
大学及以上	23(10.1)	31(13.5)			
职业			0.506		
公务员及教师	30(13.2)	33(14.3)			
工人	12(5.3)	15(6.5)			
农民	27(11.9)	16(7.0)			
办事及业务人员	18(7.9)	18(7.8)			
商业及服务人员	13(5.7)	10(4.3)			
无业	67(29.5)	82(35.7)			
其他人员	60(26.4)	56(24.3)			
城市分级/人口			0.010		
>1 000万	40(17.6)	25(10.9)		ref.	
500万~1 000万	7(3.1)	2(0.9)		0.325(0.056~1.896)	0.212
300万~500万	14(6.2)	7(3.0)		0.754(0.236~2.410)	0.634
100万~300万	56(24.7)	56(24.3)		1.028(0.516~2.046)	0.938
50万~100万	61(26.9)	62(27.0)		1.125(0.576~2.200)	0.730
<50万	49(21.6)	78(33.9)		2.111(1.080~4.125)	0.029
首发症状			<0.001		
无(筛查发现宫颈癌)	55(24.2)	12(5.2)		ref.	
接触性出血	57(25.1)	124(53.9)		9.686(4.683~20.033)	<0.001
阴道不规则出血	99(43.6)	73(31.7)		3.193(1.546~6.594)	0.002
阴道排液	11(4.8)	19(8.3)		8.228(3.004~22.534)	<0.001
腹痛/尿频	5(2.2)	2(0.9)		2.931(0.474~18.123)	0.247
不同年份诊断延迟比例			0.686		
2011年	46(20.3)	43(18.7)			
2012年	48(21.2)	42(18.3)			
2013年	39(17.2)	46(20.0)			
2014年	45(19.8)	40(17.4)			
2015年	49(21.6)	59(25.7)			
组织学类型			0.523		
鳞癌	203(89.4)	198(86.1)			
腺癌	23(10.1)	30(13.0)			
腺鳞癌	1(0.4)	2(0.9)			
肿瘤分期			0.433		
I A1~II A2	172(8)	169(73.5)			
II B~III A	22(9.7)	31(13.5)			
III B~IV	33(14.5)	30(13.0)			

为 I/II 期, 63 例患者 (13.8%) FIGO 分期为 III/IV 期。见表 1。

2 诊断延迟的影响因素分析 单因素分析结果显示, 年龄、合并症、首发症状及居住城市在诊断延迟上差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

将单因素分析中有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归, 以诊断延迟为因变量 (赋值 1=诊断延迟, 0=否)。结果表明, 居住于常住人口 < 50 万的小城市及农村的宫颈癌患者更易发生诊断

延迟 ($OR=2.111$, 95% CI : 1.080~4.125, $P=0.029$)。与筛查发现宫颈癌的无症状患者相比, 首发症状为接触性出血 ($OR=9.686$, 95% CI : 4.683~20.033, $P < 0.001$)、阴道不规则出血 ($OR=3.193$, 95% CI : 1.546~6.594, $P=0.002$) 及阴道排液 ($OR=8.228$, 95% CI : 3.004~22.534, $P < 0.001$) 的患者发生诊断延迟的风险更高。见表 1。

3 治疗延迟的影响因素分析 单因素分析结果显示, 首发症状、肿瘤分期在治疗延迟上差异有统

表 2 不同因素对宫颈癌治疗延迟影响的分析结果 (例, %)

Tab. 2 The analysis results of different factors associated with treatment delay of the patients with cervical cancer (n, %)

变量	单因素分析(χ^2 检验)		多因素分析(Logistic回归)	
	<28 d (n=414)	≥ 28 d (n=43)	P 值	OR (95% CI)
年龄			0.522	
≤ 41 岁	107(25.8)	15(34.9)		
42~48岁	115(27.8)	12(27.9)		
49~55岁	100(24.2)	7(16.3)		
≥ 56 岁	92(22.2)	9(20.9)		
ACCI			0.118	
0	223(53.9)	29(67.4)		ref.
1	104(25.1)	5(11.6)		0.453(0.157~1.306)
≥ 2	87(21.0)	9(20.9)		0.628(0.241~1.634)
孕产次			0.803	
未孕未产	4(1.0)	0(0.0)		
已孕未产	11(2.7)	1(2.3)		
已孕已产	399(96.4)	42(97.7)		
婚史			0.418	
已婚	410(99.0)	43(100.0)		
其他	4(1.0)	0(0.0)		
教育水平			0.610	
小学及以下	74(17.9)	5(11.6)		
初中	120(29.0)	17(39.5)		
高中及中专	117(28.3)	10(23.3)		
大专	54(13.0)	6(14.0)		
大学及以上	49(11.8)	5(11.6)		
职业			0.176	
公务员及教师	61(14.7)	2(4.7)		0.285(0.058~1.404)
工人	24(5.8)	3(7.0)		1.625(0.474~5.564)
农民	40(9.7)	3(7.0)		1.364(0.312~5.966)
办事及业务人员	31(7.5)	5(11.6)		1.606(0.429~6.013)
商业及服务人员	18(4.3)	5(11.6)		1.254(0.499~3.153)
无业	137(33.1)	12(27.9)		ref.
其他人员	103(24.9)	13(30.2)		1.334(0.328~5.428)
城市分级/人口			0.282	
>1 000万	56(13.5)	9(20.9)		
500万~1 000万	7(1.7)	2(4.7)		
300万~500万	20(4.8)	1(2.3)		
100万~300万	101(24.2)	12(27.9)		
50万~100万	111(26.8)	12(27.9)		
<50万	120(29.0)	7(16.3)		
首发症状			<0.001	
无(筛查发现宫颈癌)	45(10.9)	22(51.2)		ref.

续表 2

变量	单因素分析(χ^2 检验)			多因素分析(Logistic回归)	
	<28 d (n=414)	\geq 28 d (n=43)	P值	OR (95% CI)	P值
接触性出血	172(41.5)	9(20.9)		0.117(0.048 ~ 0.285)	<0.001
阴道不规则出血	163 (39.4)	9(20.9)		0.153(0.061 ~ 0.380)	<0.001
阴道排液	28(6.8)	2(4.7)		0.184(0.038 ~ 0.883)	0.034
腹痛/尿频	6(1.4)	1(2.3)		0.473(0.047 ~ 4.799)	0.526
不同年份治疗延迟比例			0.782		
2011年	78(90.7)	8(9.3)			
2012年	86(93.5)	6(6.5)			
2013年	75(88.2)	10(11.8)			
2014年	75(91.5)	7(8.5)			
2015年	100(89.3)	12(10.7)			
组织学类型			0.751		
鳞癌	362(87.4)	39(90.7)			
腺癌	49(11.8)	4(9.3)			
腺鳞癌	3(0.7)	0(0.0)			
肿瘤分期			0.010		
I A1 ~ II A2	301(72.7)	40(93.0)			
II B ~ III A	53(12.8)	0(0.0)			
III B ~ IV	60(14.5)	3(7.0)		0.465(0.130 ~ 1.665)	0.240

计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

将单因素分析中 $P < 0.2$ 的变量全部纳入进行二元 Logistic 回归, 以治疗延迟为因变量 (赋值 1=治疗延迟, 0=否)。结果表明, 首发症状为接触性出血 ($OR=0.117$, 95% CI : 0.048~0.285, $P < 0.001$)、阴道不规则出血 ($OR=0.153$, 95% CI : 0.061~0.380, $P < 0.001$) 及阴道流液 ($OR=0.184$, 95% CI : 0.038~0.883, $P=0.034$) 的患者治疗更及时。与 I A1 ~ II A2 期相比, III B ~ IV 期的患者发生治疗延迟的风险

为 0.465, 两组间的差异无统计学意义 (95% CI : 0.130 ~ 1.665, $P=0.240$)。见表 2。

4 预后的影响因素分析 (诊治延迟与预后) 所有研究对象中肿瘤进展、复发 41 例, 死亡 21 例, 3 年无事件生存率 (event-free survival, EFS) 为 89.3%, 5 年 EFS 为 87.5%。单因素分析: 宫颈癌患者的年龄、ACCI、T1、FIGO 分期与患者预后相关 ($P < 0.05$), 而 T2 与患者预后无明显关联 ($P > 0.05$)。见表 3、图 1 和图 2。

表 3 不同因素对宫颈癌无病生存期影响的多因素 Cox 回归分析 (例, %)

Tab. 3 Multivariate Cox analysis of influence on event-free survival of cervical cancer (n, %)

因素	单因素分析(K-M法)			多因素(Cox回归)	
	预后良好(n=395)	预后不良(n=62)	P值	HR (95% CI)	P值
年龄			0.019		0.361
≤ 41 岁	115(29.1)	7(11.3)		ref.	
42 ~ 48岁	109(27.6)	18(29.0)		2.196(0.910 ~ 5.301)	0.080
49 ~ 55岁	88(22.3)	19(30.6)		2.091(0.631 ~ 6.927)	0.228
≥ 56 岁	83(21.0)	18(29.0)		1.876(0.495 ~ 7.104)	0.355
ACCI			0.019		0.193
0	227(57.5)	25(40.3)		ref.	
1	92(23.3)	17(27.4)		1.262(0.460 ~ 3.465)	0.652
≥ 2	76(19.2)	20(32.3)		2.292(0.755 ~ 6.958)	0.143
肿瘤分期			0.002		0.005
I A1 ~ II A2	303(76.7)	38(61.3)		ref.	
II B ~ III A	43(10.9)	10(16.1)		2.145(1.047 ~ 4.394)	0.037
III B ~ IV	49(12.4)	14(22.6)		2.549(1.366 ~ 4.755)	0.003
T1			0.042		
< 107 d	204(51.6)	23(37.1)		ref.	
≥ 107 d	191(48.4)	39(62.9)		1.805(1.068 ~ 3.051)	0.027

续表 3

因素	单因素分析(K-M法)			多因素(Cox回归)	
	预后良好(n=395)	预后不良(n=62)	P值	HR (95% CI)	P值
T2			0.452		
<28 d	357(90.4)	57(91.9)			
≥28 d	38(9.6)	5(8.1)			
孕产次			0.628		
未孕未产	4(1.0)	0(0.0)			
已孕未产	11(2.8)	1(1.6)			
已孕已产	380(96.2)	61(98.4)			
婚史			0.447		
已婚	392(99.2)	61(98.4)			
其他	3(0.8)	1(1.6)			
教育水平			0.308		
小学及以下	69(17.5)	10(16.1)			
初中	123(31.1)	14(22.6)			
高中及中专	107(27.1)	20(32.3)			
大专	48(12.2)	12(19.4)			
大学及以上	48(12.2)	6(9.7)			
职业			0.326		
公务员及教师	53(13.4)	10(16.1)			
工人	21(5.3)	6(9.7)			
农民	37(9.4)	6(9.7)			
办事及业务人员	29(7.3)	7(11.3)			
商业及服务人员	22(5.6)	1(1.6)			
无业	127(32.2)	22(35.5)			
其他人员	106(26.8)	10(16.1)			
城市分级/人口			0.971		
>1 000万	54(13.7)	11(17.7)			
500万~1 000万	8(2.0)	1(1.6)			
300万~500万	18(4.6)	3(4.8)			
100万~300万	96(24.3)	16(25.8)			
50万~100万	109(27.6)	14(22.6)			
<50万	110(27.8)	17(27.4)			
首发症状			0.077		
无(筛查发现宫颈癌)	60(14.7)	7(14.0)			
接触性出血	159(39.1)	22(44.0)			
阴道不规则出血	157(38.6)	15(30.0)			
阴道排液	25(6.1)	5(10.0)			
腹痛/尿频	6(1.5)	1(2.0)			
组织学类型			0.837		
鳞癌	345(87.3)	56(90.3)			
腺癌	47(11.9)	6(9.7)			
腺鳞癌	3(0.8)	0(0.0)			

预后不良为截止随访终止时,宫颈癌患者发生肿瘤进展、复发及死亡事件,反之即为预后良好。

将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量全部纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析,以预后为因变量(赋值 1=预后不良,0=预后良好)。结果表明,FIGO 分期及 T1 显著影响宫颈癌生存时间分布,与 I A1 ~ II A2 期相比,II B ~ III A 期 ($HR=2.145$,

$95\% CI: 1.047 \sim 4.394$, $P=0.037$) 和 III B ~ IV 期 ($HR=2.549$, $95\% CI: 1.333 \sim 4.755$, $P=0.003$) 的患者预后较差。与 T1 < 107 d 相比,诊断延迟的宫颈癌患者与不良预后相关 ($HR=1.805$, $95\% CI: 1.068 \sim 3.051$, $P=0.027$)。见表 3。

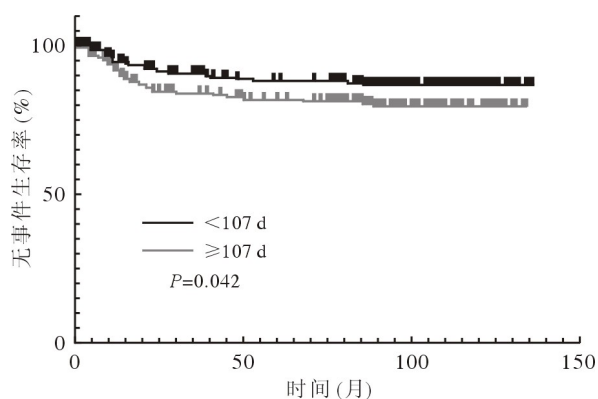


图1 宫颈癌患者基于诊断延迟的EFS

Fig.1 EFS of cervical cancer patients with or without delayed diagnosis

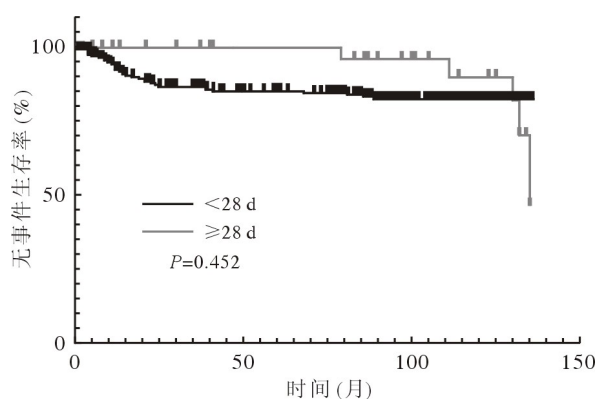


图2 宫颈癌患者基于治疗延迟的EFS

Fig.2 EFS of cervical cancer patients with or without treatment delay

讨论

宫颈癌是一种可防可治的恶性肿瘤，近年新冠疫情防控期间正常的诊疗途径受限，使得宫颈癌患者筛查中断，诊治延迟，但带来的风险以及与预后的关系研究较少。本研究基于复杂的真实世界背景，分析宫颈癌患者诊治延迟与预后的相关性及其影响因素，为临床实践积累经验。

本研究未发现诊断延迟与肿瘤分期的相关性，可能是因为宫颈癌进展缓慢，以107 d作为分界与宫颈癌肿瘤进程相比偏短，不足以引起FIGO分期跨级，具体需要进一步探究。患者的居住地及首发症状是宫颈癌患者诊断延迟最重要的影响因素。居住在小城市及农村的患者从首发症状到确诊的时间间隔更长，这一结论与Zelege等^[6]和Tekalign等^[7]进行的研究结果相似。其他肿瘤中同样发现类似的结果，如Dianatinasab等^[8]研究发现，与城市地区的乳腺癌患者相比，农村地区的患者平均诊断延迟72.48 d。首发症状表现为阴道出血或排液的患者较无症状患者发生诊断延迟的风险增加，主要原因是无症状患者基本是接受

筛查时发现，这部分患者不存在诊断延迟。本研究同时发现筛查发现宫颈癌患者中约83% FIGO分期为I期，西方国家的经验显示宫颈癌的发生率在密切筛查的人群中减少了70%~90%^[9]。Lim等^[10]研究发现，通过症状表现诊断出来的宫颈癌患者相比通过筛查诊断出来的患者肿瘤分期可能更晚。这可能与当地的医疗卫生发展水平及健康意识相关。赵雪莲等^[11]研究发现，我国深圳地区女性对HPV、宫颈癌筛查及HPV疫苗的知晓率、认知水平处于较高水平，中西部农村地区女性仍处于较低水平。建议相关职能部门及医务人员对不同地区开展针对性的宫颈癌防控健康宣教，提高我国妇女宫颈癌认知水平，推进两癌筛查计划，促进宫颈癌综合防控策略高效实施。

本研究中大多数患者在确诊后28 d内接受了治疗。Shen等^[12]研究发现，IV期对应最高的治疗延迟率(9.50%， $P<0.05$)，I期最低(2.46%， $P<0.05$)，但Ferreira da Silva等^[13]研究发现治疗延迟与肿瘤晚期呈负相关。本研究多因素分析虽无统计学意义，但仍发现肿瘤晚期的患者治疗更及时，可能因为本研究中IV期宫颈癌患者较少，存在抽样误差；其次肿瘤晚期的患者通常会出现疼痛、出血等症状，一旦确诊通常会优先开始治疗。不同研究对治疗延迟定义不同，以包括本文在内的3个研究为例^[12-13]，分别为 ≥ 28 d、 >60 d及 >4 个月，且研究人群来自不同的国家和地区，不能完全比较。

本文多因素分析显示，宫颈癌患者诊断延迟不利于患者预后，宫颈癌诊断延迟与患者预后相关性的研究十分有限，难以比较。查阅其他肿瘤类似研究发现不同肿瘤甚至同一肿瘤诊断延迟对预后影响的研究结果并不完全一致，如Esteva等^[14]研究发现结肠癌患者诊断延迟与预后无显著相关性。Tørring等^[15]研究表明结肠癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌及黑色素瘤等肿瘤患者首发症状至确诊的时间间隔和生存率呈负相关。许多研究采用不同的截断点定义诊断延迟，有些将其作为连续性变量分析，有些按照Md(IQR)描述诊断延迟，还有一些将肿瘤晚期定义为诊断延迟，加之研究设计、分析数据的方式、研究人群规模及肿瘤生物学差异，不同研究间难以比较。

宫颈癌患者治疗延迟对预后影响的研究有限，且结果尚未统一，解放军总医院第一医学中心93%的患者均在30 d内接受治疗，当定义 $T2 \geq 28$ d为治疗延迟时，并未发现宫颈癌治疗延

迟对预后的不利影响, 查阅既往文献发现 3 个研究提示从确诊到开始首次治疗的等待时间较长并不会对预后产生负面影响^[16-18]。如 Hack 等^[16]研究提示从确诊到开始首次治疗的时间间隔 > 8 周与 ≤ 8 周相比不会影响患者生存期。Min 等^[17]利用 SEER 数据库回顾性分析了 8347 例宫颈癌患者的临床资料, 发现确诊到开始首次治疗的时间间隔延长并不会对早期宫颈癌的总生存期产生不利影响, 但 1 个月 ≤ T2 ≤ 2 个月会增加 I 期宫颈癌患者肿瘤特异性生存期的风险。但 Noh 等^[19]对 460 例局部晚期宫颈癌的研究将 DTI 按照中位数分为 ≤ 14 d 及 > 14 d 两组或作为连续性变量分析均提示较长的等待时间不利于患者的预后, 也有研究提示等待时间 > 12 周不利于患者预后^[20], 可能由于研究设计、研究人群规模、肿瘤生物学、肿瘤分期、可用的治疗方案等因素使不同研究之间存在异质性, 本研究中 > 8 周仅 4 例, 其中 3 例肿瘤分期为 IA1 期, 分别在确诊后的 57 d、70 d、113 d 接受治疗, 截止随访终止无阳性事件发生, 1 例为 III C1 期, 在确诊后的 71 d 接受治疗, 4 年后死亡; > 12 周的患者仅有 1 例且 FIGO 分期 IA1 期预后较好, 本研究 DTI ≥ 28 d 的样本量较少, 难以比较, 后续需扩大样本量进一步探究。

本研究存在以下局限性: (1) 单中心回顾性研究, 存在回忆偏倚等回顾性研究本身的局限; (2) 样本量相对较小, 尤其是延迟诊疗样本小, 需要在更大样本量的人群中进行验证。尽管有这些限制性因素, 但本研究从真实世界角度出发, 为新冠防控下宫颈癌患者的诊疗计划提供经验。

综上, 宫颈癌诊断延迟对预后影响的研究相对匮乏, 本研究行回顾性分析显示宫颈癌患者诊断延迟与首发症状及居住城市相关, 宫颈癌防癌筛查为缓解诊断延迟的有效手段; 首发症状与治疗延迟相关, 诊断延迟可能对宫颈癌患者的预后产生不利影响, 并未发现治疗延迟与患者预后的相关性。目前新冠疫情常态化防控全面放开, 建议女性恢复规律的宫颈癌防癌筛查, 就医困难者可通过 HPV 自测盒等方式完成筛查; 有症状的患者安全防护下就近及时就医或通过远程医疗模式指导诊疗, 已确诊的宫颈癌患者在合理需求下可进行多学科评估、制定治疗计划或生育保存。

作者贡献 张婷婷: 研究设计及实施, 收集数据, 统计分析, 撰写文章; 张哲: 实验设

计指导, 对文章的知识性内容作批判性审阅; 李芳菲: 参与收集及解释数据; 赵东莉: 参与实验设计, 指导数据统计分析; 孟元光: 参与实验设计, 对文章的知识性内容作批判性审阅, 获取研究经费和技术支持。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: 17865190928@163.com。

参考文献

- 1 Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2 (1): 1-9.
- 2 任治超. 中国城市创新水平及其影响因素分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- 3 Xu XQ, Zhu HY, Cai L, et al. Malnutrition is associated with an increased risk of death in hospitalized patients with active pulmonary tuberculosis: a propensity score matched retrospective cohort study [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 6155-6164.
- 4 Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143 Suppl 2: 22-36.
- 5 Hanna TP, King WD, Thibodeau S, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2020, 371: m4087.
- 6 Zeleke S, Anley M, Kefale D, et al. Factors associated with delayed diagnosis of cervical cancer in tikur anbesa specialized hospital, Ethiopia, 2019: cross-sectional study [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 579-585.
- 7 Tekalign T, Teshome M. Prevalence and determinants of late-stage presentation among cervical cancer patients, a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2022, 17 (4): e0267571.
- 8 Dianatinasab M, Fararouei M, Mohammadianpanah M, et al. Impact of social and clinical factors on diagnostic delay of breast cancer: a Cross-sectional Study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (38): e4704.
- 9 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 宫颈癌诊疗规范 (2018年版) [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2020, 6 (3): 33-43.
- 10 Lim AW, Ramirez AJ, Hamilton W, et al. Delays in diagnosis of young females with symptomatic cervical cancer in England: an interview-based study [J]. *Br J Gen Pract*, 2014, 64 (627): e602-e610.
- 11 赵雪莲, 王岩, 刘植华, 等. 19201 名女性对宫颈癌筛查及 HPV 疫苗的认知情况及影响因素分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29 (9): 623-629.
- 12 Shen SC, Hung YC, Kung PT, et al. Factors involved in the delay of treatment initiation for cervical cancer patients: a nationwide population-based study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (33): e4568.
- 13 Ferreira da Silva I, Ferreira da Silva I, Koifman RJ. Cervical cancer treatment delays and associated factors in a cohort of women from a developing country [J]. *J Glob Oncol*, 2019, 5: 1-11.
- 14 Esteva M, Leiva A, Ramos-Monserrat M, et al. Relationship between time from symptom's onset to diagnosis and prognosis in patients with symptomatic colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22 (1): 910.

- and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2011, 54 (3): 1082-1090.
- 14 Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 (12): 2708-2715.
 - 15 Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129 (1): 113-121.
 - 16 Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2018, 68 (2): 251-267.
 - 17 Yamada S, Kawaguchi A, Kawaguchi T, et al. Serum albumin level is a notable profiling factor for non-B, non-C hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma: a data-mining analysis [J]. *Hepatol Res*, 2014, 44 (8): 837-845.
 - 18 Li J, Zou BY, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4 (5): 389-398.
 - 19 Åberg F, Färkkilä M, Männistö V. Interaction between alcohol use and metabolic risk factors for liver disease: a critical review of epidemiological studies [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2020, 44 (2): 384-403.
 - 20 Li B, Zhang C, Zhan YT. Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: a review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2018/2784537>.
 - 21 Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158 (7): 1851-1864.
 - 22 Kromrey ML, Ittermann T, Berning M, et al. Accuracy of ultrasonography in the assessment of liver fat compared with MRI [J]. *Clin Radiol*, 2019, 74 (7): 539-546.
 - 23 Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, et al. MAFLD: Renovation of clinical practice and disease awareness of fatty liver [J]. *Hepatol Res*, 2022, 52 (5): 422-432.

(责任编辑: 施晓亚)

(上接第 762 页)

- 15 Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, et al. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: a cohort study in primary care [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (9): 2187-2198.
- 16 Hack AP, Zweemer RP, Jonges TN, et al. Prognostic impact of waiting time between diagnosis and treatment in patients with cervical cancer: a nationwide population-based study [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165 (2): 339-346.
- 17 Min Y, Liu ZR, Huang RD, et al. Survival outcomes following treatment delays among patients with early-stage female cancers: a nationwide study [J]. *J Transl Med*, 2022, 20 (1): 560.
- 18 Matsuo K, Novatt H, Matsuzaki S, et al. Wait-time for hysterectomy and survival of women with early-stage cervical cancer: a clinical implication during the coronavirus pandemic [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 158 (1): 37-43.
- 19 Noh KW, Kim B, Choi CH, et al. Effect of Waiting Time from Pathological Diagnosis to Definitive Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer on Overall Survival [J/OL]. *Cancer Research and Treatment*, 2022, 54 (1): 245-252.
- 20 Chen CP, Kung PT, Wang YH, et al. Effect of time interval from diagnosis to treatment for cervical cancer on survival: a nationwide cohort study [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (9): e0221946.

(责任编辑: 施晓亚)

(上接第 779 页)

- 10 Zhang YJ, Ma J, Cheng S, et al. A computer-based Farnsworth-munsell 100-hue (CFM-100) test in pilots' medical assessments [J]. *Aerosp Med Hum Perform*, 2022, 93 (4): 362-367.
- 11 Baraas RC, Foster DH, Amano K, et al. Color constancy of red-green dichromats and anomalous trichromats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (4): 2286-2293.
- 12 李太东, 陈丹婷, 施伟. 数字化色觉定量检查研究 [J]. *中国现代医生*, 2020, 58 (14): 70-73.
- 13 肇淑贞, 赵丕烈. 色觉定量检查与俞自萍色盲图法对比观察 [J]. *实用眼科杂志*, 1987 (1): 45-46.
- 14 Hahn CS. Evaluation of congenital colour vision deficiencies [J]. *Korean J Ophthalmol*, 1991, 5 (1): 26-29.
- 15 Foote KG, Neitz M, Neitz J. Comparison of the Richmond HRR 4th edition and Farnsworth-Munsell 100 Hue Test for quantitative assessment of tritan color deficiencies [J]. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 2014, 31 (4): A186-A188.
- 16 Bento-Torres NV, Rodrigues AR, Côrtes MI, et al. Psychophysical evaluation of congenital colour vision deficiency: discrimination between protans and deutans using mollon-reffin's ellipses and the Farnsworth-munsell 100-hue test [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0152214.

(责任编辑: 施晓亚)