

● 妇科肿瘤学临床丛书

子宫颈癌

● 陈惠祯 蔡红兵 张蔚 主编

■ 湖北科学技术出版社

● ZIGONGJING AI



● 妇科肿瘤学临床丛书

子宫颈癌

● 陈惠祯 蔡红兵 张蔚 主编

■ 湖北科学技术出版社

● ZIGONGJINGAI



R737.33

C42

C.2

图书在版编目 (CIP) 数据

子宫颈癌/陈惠祯主编. —武汉: 湖北科学技术出版社, 2003.9

(妇科肿瘤学临床丛书)

ISBN 7-5352-2783-X

I. 子… II. 陈… III. 子宫颈疾病: 癌—诊疗 IV. R737.33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 032558 号

妇科肿瘤学临床丛书

子宫颈癌

©陈惠祯 蔡红兵 张 蔚 主编

策 划: 陈兰萍

封面设计: 王 梅

责任编辑: 陈兰萍

出版发行: 湖北科学技术出版社

电话: 87679468

地 址: 武汉市雄楚大街 268 号湖北出版文化城 B 座 12-14 层

邮编: 430070

印 刷: 湖北新华印务有限公司

邮编: 430034

督 印: 刘春尧

787 毫米×1092 毫米

16 开

20.75 印张

5 插页

500 千字

2003 年 9 月第 1 版

2003 年 9 月第 1 次印刷

ISBN 7-5352-2783-X/R·610

定价: 60.00 元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

《妇科肿瘤学临床丛书》编辑委员会

主任委员 陈惠祯

副主任委员 孙建衡 高永良 吴绪峰 蔡红兵 张帆 张蔚
委员 (按姓氏笔画为序)

丁悦	于世英	马丁	王小平	王浩	毛永荣	江森
汤春生	刘树范	刘植华	邬东平	杨伟红	张元珍	陈沂
郑英	郑虹	柯昌庶	洛若愚	彭勉	夏婷	黄若玲
程晶	楼洪坤	熊永炎	熊艳	廖美焱	颜琳	

《妇科肿瘤学临床丛书·子宫颈癌》编者名单

主编 陈惠祯 蔡红兵 张蔚

副主编 刘树范 毛永荣 于世英 邬东平 刘植华 黄若玲
程晶 郑虹

编者 (按姓氏笔画为序)

于世英	马莱克	王焱林	王梅	毛永荣	田萍秀	田丛桂
江森	汤春生	刘树范	刘玉玲	刘妮英	刘诗权	刘履光
刘植华	刘士萍	刘茂春	闫翠华	李少莲	李新平	阮洪新
成李力	汪家英	邬东平	宋克玉	宋艳红	杨文武	杨忆庆
杜朝辉	张蔚	张广德	张广平	吴绪峰	陈惠祯	陈晓玲
陈刚	陈碧云	陈丽霞	肖永莲	郑虹	郑英	郑卫芳
林丛尧	欧阳艳琼	周桐婷	项兰	柳洲	贺翔	胡晓玲
胡海燕	聂道梅	黄若玲	程晶	楼洪坤	廖美焱	熊艳
蔡红兵						

序

由三所著名肿瘤医院及三位知名 (famous) 妇产科肿瘤诊、治专家主编的《妇科肿瘤学临床丛书》——《子宫颈癌》、《子宫体恶性肿瘤》及《卵巢恶性肿瘤》,“不言而喻”(it goes without saying),肯定会受到妇产科及肿瘤医院,特别是妇瘤科工作者的大为欢迎的。

三位主编者就是闻名全国 (well-know throughtout country) 的武汉大学中南医院妇瘤科陈惠祯教授、中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院孙建衡教授及浙江省肿瘤医院高永良教授。三位专家在国内虽未至“家喻户晓”(they make known to every family),但至少已得到妇产科及肿瘤科工作者的公认 (general acknowledged)。

的确如此 (indeed so)! 因为我详细阅读了该系列丛书的目录,虽有些用词不准确,我也做了一些增、删的建议,但这些是“瑕不掩瑜”(one flaw cannot obscure the splendor of the jade) 的!

陈教授来信告诉我:估计每册 35~45 万字 (未涉及图多少幅)。如此巨著 (monumental work),无怪 (no wonder) 其为同道们 (person of the occupation) 所吸引,则该系列丛书的“不胫而走”(spread like wildfire),是“十拿九稳”(90 percent sure) 的,因为该系列丛书理应成为各级大专院校妇产科与肿瘤医院师生及工作者必备的教学与参考文献,从中可汲取到很多丰富的理论与实践经验,真可谓“何乐而不为”(why not go ahead with it)?! 故乐而为之“序”。



(山东大学齐鲁医院, 济南 250012)

2003.7.12 夜于山东泉城

前 言

近年来，妇科肿瘤的基础和临床研究取得了很大的进展。笔者在先前出版的几本专著中虽对相关知识有所收录，但由于各本书的侧重点不同以及篇幅所限，很多内容不够详尽，讨论不够深入……，总觉有不足之处。恰逢湖北科学技术出版社热情约稿，我们遂邀我国妇科肿瘤界著名的孙建衡教授、高永良教授共同商讨，决定将妇科肿瘤学中三个主要恶性肿瘤，以《妇科肿瘤学临床丛书》的形式编写出版。

该丛书分为《子宫颈癌》、《子宫体恶性肿瘤》、《卵巢恶性肿瘤》三册，独立成书，合成一套，共130余万字。该丛书内容新颖全面，重点突出，资料丰富，信息量大，尊重经典，有所创新，实用性强。全书收集了近年大量的新资料，并结合了作者多年的经验编写而成，全面反映了三种癌症在基础研究、临床诊断和治疗方面的最新进展，并进行了深入的讨论。特别是在治疗方面，既详尽介绍了前人的成果，也介绍了作者的创新，其中某些新技术为国内领先，或达国际先进水平。本丛书不仅具有较高的理论参考价值，而且具有很强的实用性。如诊断操作，化疗方案的实施，手术方案的选择，手术步骤、手术技巧及手术并发症的处理等，力求表达清楚，可操作性强，同时附有大量图片，便于理解。

本丛书的撰写与出版得到了各级领导、同行专家及同仁的大力支持和帮助，在此一并表示衷心感谢！如果读者在读完本书后有所收益的话，那将是对我们最大的鼓励。我们诚恳希望读者对该丛书的不足之处提出宝贵的意见，以便再版时借鉴。

陈惠祯 张 帆
2003年9月11日
于武汉大学中南医院

目 录

导言	(1)
1 子宫颈癌流行病学及危险因素	(2)
1.1 流行病学	(2)
1.2 危险因素	(4)
2 子宫颈癌病理学	(12)
2.1 子宫颈癌的发生和发展	(12)
2.2 子宫颈癌大体形态	(15)
2.3 鳞状细胞癌	(15)
2.4 腺癌	(19)
2.5 神经内分泌癌	(24)
2.6 恶性黑色素瘤	(24)
2.7 恶性间质肿瘤	(24)
2.8 淋巴组织肿瘤	(25)
2.9 其他少见组织肿瘤	(25)
2.10 宫颈的转移性肿瘤	(25)
2.11 宫颈的瘤样病变	(25)
2.12 良性肿瘤	(32)
2.13 炎性病变	(32)
3 子宫颈癌扩散转移及分期	(37)
3.1 扩散及转移	(37)
3.2 分期	(41)
4 子宫颈癌的临床演变	(47)
4.1 临床症状	(47)
4.2 体征	(48)
5 子宫颈癌前期病变及临床前浸润癌的诊断	(51)
5.1 筛查	(51)
5.2 子宫颈细胞病理学诊断	(51)
5.3 阴道镜检查	(71)
5.4 碘实验	(79)
5.5 宫颈活体组织检查	(79)
5.6 环状电切活检	(81)
5.7 妇科检查	(81)
6 子宫颈临床浸润癌的诊断	(83)
6.1 症状及主诉	(83)
6.2 体检	(83)

6.3	诊断性活检	(83)
6.4	影像学检查	(84)
6.5	膀胱镜检查	(91)
6.6	其他辅助检查	(91)
7	子宫颈癌的预防	(95)
7.1	三级预防的措施	(95)
7.2	子宫颈癌普查筛选的意义	(96)
8	子宫颈癌治疗原则及治疗方案的选择	(100)
8.1	治疗原则	(100)
8.2	治疗方案的选择	(100)
9	子宫颈癌手术治疗	(120)
9.1	实用解剖	(120)
9.2	手术方式、范围、适应证及手术技巧	(128)
10	子宫颈癌手术并发症的预防和处理	(209)
10.1	宫颈锥切并发症	(209)
10.2	子宫切除术的并发症	(209)
10.3	广泛子宫切除术并发症	(213)
10.4	盆腔脏器切除术并发症	(231)
11	子宫颈癌放射治疗	(235)
11.1	治疗原则	(235)
11.2	放射治疗技术	(237)
11.3	治疗方案及选择	(246)
11.4	放射治疗的特殊问题	(248)
11.5	放射治疗并发症及处理	(252)
12	子宫颈癌化学治疗	(256)
12.1	化学治疗的意义	(256)
12.2	化学治疗的局限性	(256)
12.3	化学治疗适应证	(257)
12.4	单一用药和联合用药的反应率	(257)
12.5	用药途径、方案及剂量	(260)
12.6	综合治疗	(261)
13	子宫颈癌物理治疗	(265)
13.1	选择病人的标准	(265)
13.2	治疗方法及疗效	(265)
14	子宫颈癌联合治疗	(274)
14.1	单纯子宫切除术后发现的宫颈癌	(274)
14.2	广泛性子宫切除术时发现淋巴结转移	(275)
14.3	手术与放射联合治疗	(276)
14.4	手术与化疗联合治疗	(282)
14.5	化疗与放疗联合治疗	(284)

15	子宫颈癌治疗后随访及复发性子宫颈癌的治疗	(290)
15.1	治愈、未控及复发的定义	(290)
15.2	复发的部位	(290)
15.3	临床表现	(291)
15.4	诊断	(292)
15.5	治疗原则	(293)
15.6	放射治疗	(294)
15.7	化疗	(295)
15.8	双侧输尿管梗阻的处理	(297)
15.9	手术治疗	(298)
16	子宫颈癌合并妊娠的处理	(307)
16.1	妊娠与恶性肿瘤的关系	(307)
16.2	临床特点	(308)
16.3	诊断方法	(308)
16.4	处理原则	(310)
16.5	疗效	(311)
17	子宫颈癌的预后及预后因素	(314)
17.1	病人因素	(314)
17.2	肿瘤因素	(315)

导 言

子宫颈癌是发展中国家妇女最常见的恶性肿瘤，其发病率占女性生殖器官恶性肿瘤的首位。据报道全世界每年新发子宫颈癌病例 46.5 万，死亡人数为 20 万以上。在我国每年约 5.3 万人死于宫颈癌，占全部女性恶性肿瘤死亡人数的 18.4%，居世界第二位。因此，宫颈癌是危害妇女健康及生命的主要疾病。

早在 1847 年，Pouchet 首先用阴道细胞涂片研究女性周期。1890 年，Papanicolaou 致力于研究动物与人类阴道细胞学的研究，并改良细胞染色技术，直至 1941 年巴氏确定了阴道细胞学的诊断价值。从而使宫颈癌能够早期诊断，为宫颈癌的早期治疗奠定了基础。

宫颈癌的病因目前尚不十分清楚，国内外学者在这方面进行了大量的流行病学研究。一般认为初次性交过早、多个性伴侣、多产、宫颈糜烂、包皮垢等因素与宫颈癌的发生有关。近年来较多学者集中研究性行为、性传播疾病及病毒与宫颈癌的关系，其中 HPV 感染与宫颈癌发生的关系，是目前宫颈癌研究的一个热点，认为 HPV 感染与宫颈癌的发生密切相关，但 HPV 不是宫颈癌发生的唯一因素。宫颈癌的发生是多因素共同作用的结果。如 HCMV、HSV 等病毒感染，作为 HPV 的协同因素可促进宫颈癌的发生。

宫颈癌的发生、发展是一个由量变到质变，由渐变到突变的过程，即由宫颈非典型增生、原位癌、早期浸润癌及浸润癌连续发展过程。宫颈癌的发生多始发于鳞状上皮与柱状上皮交界的移行带，通过对化生区细胞变化观察，认为鳞状上皮从未成熟化生到成熟化生的阶段，需要历经数月乃至数年，此时受到致癌及促癌因子的侵袭时，可能发生基因突变，导致癌变，最后发展成癌。

有关宫颈癌如何选择治疗方法的争论自 21 世纪初即已开始，多数人认为，放疗是宫颈癌的基本治疗方法，适用于 I～IV 期宫颈癌患者，特别是 III，IV 期患者应首选放射治疗，而 I、II 期患者治疗方案的选择应从两个方面考虑，一是根据病情需要，即肿瘤情况和全身情况，二是医生所具备的临床经验及技术设备条件综合考虑，在肿瘤的治疗中强调“个体化”的治疗原则，根据不同患者的个体情况选用适当的治疗方法。

尽管宫颈癌的治疗研究已近百年，成绩显著，但其疗效还未能达到普遍接近“早期宫颈癌 5 年生存率 90%～100%”这样的水平，肿瘤的临床分期、生物学行为与组织病理学改变等因素均会影响患者的预后。因此，在宫颈癌的治疗过程中，应充分考虑影响预后的变异因素，按“个体化”治疗的原则设计针对性治疗方案，改进治疗，提高疗效。

(蔡红兵 陈惠祯)

1 子宫颈癌流行病学及危险因素

1.1 流行病学

据 WHO 1984 年报道, 世界每年新发宫颈癌 45.9 万, 仅次于乳腺癌, 占妇女癌症新发病例总数的 15%, 其中我国每年新病例 13.15 万, 占 28.7%^[1]。在美国妇女中其发病率占恶性肿瘤的第六位, 仅次于乳腺癌、肺癌、结直肠癌、子宫内膜癌和卵巢癌。据美国癌症协会调查, 1999 年共有 13 700 例首发宫颈癌患者, 50 000 宫颈原位癌患者, 4 900 人死亡。我国 29 个省、市、自治区 (台湾未查) 的死因调查 (1975~1978 年) 表明, 宫颈癌组死亡率 11.24/10 万, 调整死亡率 9.98/10 万, 世界调整死亡率 14.61/10 万, 仅次于智利 15.4/10 万^[2]。可见宫颈癌是危害我国妇女健康与生命的主要疾病。

表 1-1 不同地区子宫颈癌年新发病例数估计^[4]

地区	子宫颈癌新发病例数 (每年)
北美	15 700
拉丁美洲	44 000
欧洲	47 200
非洲	36 900
前苏联	31 300
中国	131 500
印度	71 600
日本	9 700
亚洲 (其他部分)	70 300
澳大利亚/新西兰	1 200

1.1.1 地理分布

宫颈癌流行特征, 包括地理、人群分布和时间趋势等三大特点。宫颈癌广泛存在于世界各地, 但发病率和死亡率存在明显的地理差异, 不同国家以及同一国家不同地区其发病率和死亡率相差悬殊。20 世纪 70 年代报道, 哥伦比亚是世界宫颈癌高发区, 发病率为 247.3/10 万, 而以色列的发病率最低, 仅 4.5/10 万, 前者为后者的 54.96 倍。据国际癌症研究中心 (IARC) 1987 年统计资料表明, 在发展中国家特别是亚洲、非洲、中美洲及南美洲部分地区, 如哥伦比亚、巴西宫颈癌发病率最高, 可高达 30/10 万以上; 而以色列、芬兰、科威特、爱尔兰、西班牙及荷兰等国的发病率最低, 在 7.6/10 万以下; 其余国家则介于两者之间。同处于欧洲的德国及罗马尼亚, 其宫颈癌发病率高于西班牙。巴西的东北部发病率较南部地区为高。美国报道 (1992), 51 个州宫颈癌发病居首为加利福尼亚 (4 600/万), 最低为阿拉斯加 (50.0/万), 前者为后者的 92.0 倍^[3]。根据 Parkin 提供的资料, 不同地区子宫颈癌年

新发病例数是不同的^[4~19], 50个国家宫颈癌调整死亡率(1986~1988)报道, 最高的墨西哥(14.7/10万)与最低的泰国(0.6/10万), 二者相差24.5倍, 均存在明显的地理差别。

在我国尚无大规模的统一的年发病率的调查, 襄垣县、五峰县、略阳县、靖安县宫颈癌患病率依次为1398.0/10万、1073.34/10万、1026.06/10万、1020.81/10万, 为宫颈癌高发区。北京(1989)、上海(1990)宫颈癌患病率、发病率分别为2.54/10万、3.80/10万, 为宫颈癌低发区。农村显著高于城市。29个省、市宫颈癌死亡率居前三位的为山西(20.74/10万)、内蒙古(17.23/10万)、陕西(16.64/10万), 居后三位的为广东(4.42/10万)、广西(4.42/10万)、西藏(2.95/10万)^[2]。除西藏外, 高、低发区呈明显的地理差别, 且相互连成一片。

1.1.2 人群分布

(1) 职业及经济状况 宫颈癌是发展中国家妇女最常见的恶性肿瘤(约占世界发病的3/4), 在发达国家中则是社会经济地位低下妇女的疾病, 提示其发病与社会经济状况密切相关。国外研究表明, 在妇女的各种疾病中, 宫颈癌的发病率随社会经济状况的阶梯式变化最为明显, 其原因很可能反映了不同阶层妇女及其性伴侣生活环境暴露于致癌物质(吸烟、营养等), 以及性卫生包括性传播疾病(STD)感染情况等的不同。天津肿瘤研究所根据1981~1985年天津市肿瘤登记报告资料分析, 在35~65岁的宫颈癌患者的职业中, 发现经济、文化和卫生水平较低的农业人员和从事制革、皮毛、建筑等女工较全市同龄妇女宫颈癌发病率高十余倍乃至数十倍。

(2) 年龄 宫颈癌可以发生在任何年龄的女性, 20岁以前罕见。北京、上海、靖安县普查结果发现, 最小患病年龄分别为29岁、28岁、27岁各1例, 30岁以后随年龄增长而上升, 40~60岁为发病高峰, 60岁以后有下降趋势。但高发区70岁年龄组年患病也很高, 靖安县为165527, 最高患病年龄为85岁, 总的发病年龄有后移趋势, 普查重点对象应放在40~70岁年龄组。

(3) 种族 不同种族的宫颈癌发病率也有差别, 黑种人、墨西哥人、哥伦比亚人、津巴布韦人患病率较高, 而犹太人聚居的以色列人宫颈癌发病率最低。Henson^[5]等总结美国9个地区宫颈癌发病情况, 宫颈原位癌年龄调整发病率, 黑种人为白种人的2倍; 浸润癌年龄调整发病率, 黑种人为白种人的2.28倍; 腺癌年龄调整发病率, 黑种人为白种人的1.5倍。这一差异可能主要受社会经济地位的影响。另外, 生活方式、不同习俗及遗传因素也有一定作用。同一种族或民族移居于不同的国家或地区后, 其宫颈癌的发病率与原籍或原居住地区不同, 如Steintz对犹太人的调查表明, 其宫颈癌的发病率在世界各地不尽相同, 在摩洛哥的犹太人与非犹太人的发病率近似。在我国各族人民中, 维吾尔、蒙古、回、朝鲜、苗、藏族的年龄调整死亡率依次为17.27/10万、15.2/10万、12.29/10万、8.14/10万、5.51/10万、5.16/10万、4.48/10万, 各民族间宫颈癌死亡率存在差异^[2], 其原因有待进一步研究。

国际公认开展宫颈癌普查普治是降低宫颈癌“两率”的重要措施。如北欧的瑞典、芬兰、丹麦、冰岛等国家, 从1965年起把普查普治列为控制宫颈癌的措施, 其发病率持续下降。世界上大约有28个国家的宫颈癌死亡率下降30%(1960~1980)。美国报道(1992), 宫颈癌死亡率由9.80/10万(1958)下降为3.10/10万(1988), 下降69.0%^[3]。在我国, 党和政府十分重视妇女保健工作。40年来, 由于普查普治的广泛开展, 宫颈癌发病率和死亡率呈大幅度下降趋势。如北京宫颈癌调整死亡率已由6.93/10万(1973~1975)下降到

3.6/10 万 (1982~1984), 下降 48.1%。由居女性癌症死亡率第二位降为第八位。上海市肿瘤防办提供资料 (1993), 宫颈癌调整发病率由 7.70/10 万 (1980) 降至 3.8/10 万 (1990), 下降 50.7%, 调整死亡率由 4.24/10 万 (1980) 降至 2.0/10 万 (1990), 下降 52.8%。上海纺织系统坚持 20 年普查普治 (1958~1978), 宫颈癌患病率下降 93.0%, 发病率下降 84.2%, 江西靖安县坚持普查普治 12 年 (1974~1985), 宫颈癌调整发病率下降 56.0%, 调整死亡率下降 84.6%。天津、重庆、五峰县等地坚持普查普治, 均取得降“两率”明显效果。但从全国范围看, 这一工作在部分边远落后地区尚未规范化, 发展不平衡, 加之性传播疾病的回升, 使宫颈癌的防治不容忽视, 同时使其防治工作难度加大。

1.2 危险因素

宫颈癌的病因至今尚未完全明了。其发病原因是多因素的, 可能与人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)、单纯疱疹病毒 II 型(herpes simplex virus II, HSV-II), 人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)、沙眼衣原体(chlamydial trachomatis, CT)、化学致癌、遗传及免疫功能等因素有关。近代肿瘤分子生物学研究表明, 有关的各种致癌因素可通过不同机制如染色体易位、重排、基因扩增及点突变, 而使细胞原癌基因被激活, 或抑癌基因失活出现了基因结构的改变或表达异常, 产生特异性转化蛋白质, 引起细胞增殖、分化失调, 异常表达形成连锁的瀑布效应, 而使细胞代谢异常, 最终导致细胞癌变。

1.2.1 HPV 感染

(1) HPV 的概况 HPV 属乳多空病毒群中的乳头状病毒亚群, 乳头状瘤病毒颗粒由 DNA 和蛋白质组成, 其基因组为约含 8 000 个碱基对遗传信息的双股, 共价结合的超螺旋环状分子, 分子量约 5×10 道尔顿, 病毒颗粒直径约 55nm, 由 72 个子粒形成 20 面对称体。

迄今报道 70 多种不同类型及变异型的人类乳头瘤病毒^[6], 并发现 HPV 的检出率与地理分布有关, 感染 HPV 的型别与病变部位及病变类型有关, 见表 1-2。

表 1-2 HPV 感染与病变类型的关系^[6]

疾病	HPV 型别
尖锐湿疣	6, 11, 16, 30, 40, 41, 42, 44, 45, 54, 55, 61
SIL, VIN, VAIN, PAIN	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45,
PIN	51, 52, 55, 59, 61, 62, 64, 66, 70
宫颈癌	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 55, 56, 58,
	59, 66, 68
其他下生殖道癌	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33

(2) HPV 结构及功能 通过对 HPV DNA 中终止密码的分析可以得到 8 个主要的开放读码区 (E6, E7, E1, E2, E4, E5, L2 和 L1ORFs) 均在同一条 DNA 链上, 其中 E1 与 E2, L2 与 L1 相重叠, E4 则包含在 E2 内, E ORFs 则编码早期蛋白的基因, L ORFs 则为编码晚期蛋白 (即 HPV 外壳结构蛋白) 的基因^[7], 见图 1-1。

1) 编码区 (NCR) (或上游调控区—URR, 或长控制区—LCR): 位于 L1 终止密码子与 E6 第一个起始密码子 ATG 之间, 长度最小为 454bp (HPV8), 最大为 979bp (HPV1)。

2) L1ORF 和 L2ORF: L1ORF 编码 HPV 壳蛋白中的主要结构蛋白, 而 L2ORF 编码壳蛋白的次要结构蛋白。

3) E1ORF: 该开放读码区在基因组中所占比例最大, 且在各 HPV 中同源性最好。E1ORF 能编码在 C 末端含 140 个氨基酸的可变区和 470 个氨基酸的保守区。Cole 等^[8]通过对 E1 功能区分析, 建立了 HPV 的系统树, 可把 HPV 分为两大类, 一类为感染皮肤 HPV, 另一类为生殖系感染 HPV^[8], 见图 1-2。

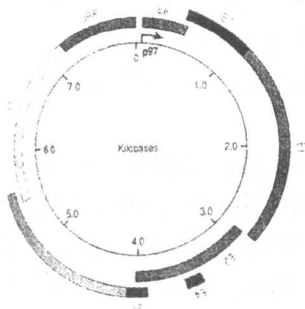


图 1-1 HPV 结构

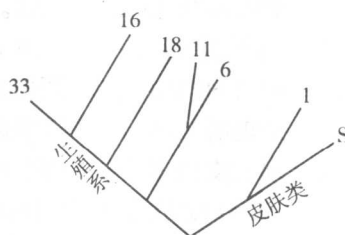


图 1-2 HPV 系统发生树

由图 1-2 可以看出, 生殖道 HPV 各型似乎是分别进化的, HPV33 和 HPV16 为高度恶性, HPV6 和 HPV11 为低度恶性。而 HPV18 则处于两者之间。

4) E2ORF: E2ORF 编码的蛋白质产物能反式激活 NCR 中的增强子。Choo 等提出^[9], 在 HPV 感染早期, E2ORF 完整时, HPV DNA 主要以游离状态存在, 潜伏一定时期后, 病毒基因组经 E2ORF 整合到细胞 DNA 中造成 E2ORF 功能丧失, 而游离/整合状态共存时期, 可能是恶性的中间阶段。因为上述两态共存的现象在含 HPV 16 DNA 的宫颈癌前和癌组织中常能见到。也有人认为病毒性整合后 E1/2 等基因缺失, 促使 E6/7mRNA 稳定性增加及表达增强并激活细胞癌基因, 使宿主细胞基因结构及表达失调, 引起细胞恶性转化^[10]。

5) E6, E7ORF: E6 或 E7ORF 是潜在的癌基因, 且为诱导细胞转化的某些阶段所必需。HPV E6/7 表达蛋白不仅可以直接转化细胞, 它们还可与细胞周期调控蛋白相互作用, 干扰正常细胞周期调控, 从而导致细胞无限增殖。在细胞周期调控中, 野生型 P53 蛋白促进 P21 转录, 表达的 P21 蛋白可以失活 CyclinD1-CDK4 或 CyclinE-CDK2, 阻止细胞进入有丝分裂期, 而 HPV-16 E6 基因产物与 P53 蛋白结合, 抑制 P53 的负调控功能。视网膜母细胞瘤抑癌基因 Rb 产物 P105 在去磷酸化时与转录因子 E2F-1 结合, 抑制 E2F-1 对胸苷激酶, DNA 聚合酶等的转录, 使细胞阻止于 G1 期, 受损的 DNA 得以修复或诱导难以修复的细胞凋亡。HPV-18 E7 蛋白与 P105 结合后使其磷酸化, 阻碍 P105 与 E2F-1 的结合, 游离的 E2F-1 激活 S 期所需的基因表达, 从而导致细胞无限增殖^[11]。Nair 等认为 HPV E6/7 基因尚可激活端粒酶, 修复伴随着有丝分裂而逐渐缺失的端粒以促使感染的宫颈细胞获得永生化的能力; 中日友好医院报道在 63 例宫颈癌前病变中, 14 例 HPV 阳性, 49 例 HPV 阴性, 其端粒酶活性分别为 92.9% (13/14)、57.1% (28/49), 两者间有显著差异 ($P < 0.05$)。另有研究发现, 高危型 HPV16/18 通过表达蛋白 E7 在转酶水平抑制内源性抗原处理相关分子的启动子, 并下调 I 类人白细胞抗原 (HLA-I) 的表达, 降低癌细胞对细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL) 的敏感性, 以逃逸机体免疫监视或维持那些具有恶性表型的肿瘤特异性抗原

(TSA) 而诱发宫颈癌; 而低危型 HPV6 E7 蛋白却能激活 HLA- I 重建启动子, 上调 HLA- I 的表达, 这一现象可以解释低危险性 HPV6 诱发良性病变的原因^[12]。

(3) HPV 感染与宫颈癌的关系 1977 年 Laverty 等首先报道了 HPV 感染与宫颈癌的关系。同期, ZurHausen 等^[13]报道了 HPV 感染与宫颈癌之间的病因学联系, 并且强调 HPV16、18 两型与宫颈癌关系非常密切, 而 HPV6、11 两型与生殖器疣等良性疾患有关。此后, Eou Hausen 等首先从宫颈癌组织中克隆出 HPV 16/18 型 DNA, 并用这两种 DNA 作探针从 70% 宫颈癌组织中找到了 HPV DNA。Bosch 等对 20 多个国家近 1 000 例宫颈浸润癌利用 PCR 检测 HPV, 其感染率超过 85%。而据 Low 的报道, 81 例宫颈癌患者 77 例 (95.1%) HPV16/18 型 DNA 阳性。在我国陶嵛检测 279 例患者 HPV 感染阳性率, 宫颈癌组 72.8%, 对照组 45.5% ($P<0.01$)。

高危型中以 HPV-16 与宫颈癌发病关系最为密切。Bosch 检测宫颈癌活检标本 HPV 感染情况, 结果表明 HPV-16 阳性率远较 18 型高, 31 型在浸润癌中约占 5%, 33 型在浸润癌 (CIS) 及宫颈上皮内瘤变 (CIN) 中分别占 4%、8%。林玉纯等对我国六省、市宫颈癌组织 HPV16、18 型 DNA 相关序列的检出率, HPV16 型约占 50%, HPV18 型仅占 9%。司静懿等检测 HPV16 型 DNA 阳性率达 71.87%, 而 HPV18 型 DNA 阳性者仅 3 例。张桂宁、江苏肿瘤防治办等报道, 宫颈癌组织 HPV16 型相关序列阳性检出率分别为 50.86%、48.8%, 而正常宫颈组织仅 5.56%。宫颈癌组织学类型不同时 HPV 亚型检出率也不同。多数研究表明宫颈鳞癌中以 HPV16 型最为常见, HPV18 较少见; 而在宫颈腺癌中 HPV18 阳性率可达 50%, 且多见于年轻妇女^[14]。对此有作者认为 HPV 感染了宫颈管内具有双向分化潜能的储备细胞, 而特异 HPV 型别对宫颈癌的病理类型可能起导向作用, 即感染了 18 型向腺癌转化, 16 型则向鳞癌转化。

HPV 在宫颈癌组织中阳性检出率存在地区差异。如在日本 HPV16 阳性率为 33.3%, 而在秘鲁其阳性率为 65.0%。在国内情况也是如此, 宫颈癌高发区山西省为 64%, 低发区四川省为 36%, 两地区间 HPV16 检出率有明显差异, 而且其检出率还与各地宫颈癌的死亡率一致。又如新疆地区 HPV 阳性率高达 77% (死亡率为 15.78/10 万), 而贵州则为 45% (死亡率为 4.92/10 万)。

病例对照研究结果显示 HPV 感染与 CIN 及 CIS 有很强的相关性。有报道 CIN I 级 HPV DNA 阳性率为 25%, 而在 CIN II 级已上升为 46.2%, 在 CIS 中则高达 90% 以上。Murthy 的研究结果指出, 63 例由 CIN 进展为 CIS 的妇女, 在诊断为 CIS 的活检标本中 HPV16/18 阳性率为 68.3%, 而在 44 例无进展的 CIN 妇女中, HPV16/18 阳性率为 27.3%, OR 值为 5.9, 具有统计学意义。此外, HPV 亚型感染与宫颈癌的转移和预后密切相关。Barnes 等^[15]证实, 浸润性宫颈癌中 HPV18 与组织学分化差和淋巴转移率高有关, 低分化者 83% 含 HPV18 型, 而 HPV16 型仅占 7% ($p=0.002$); 宫颈癌 I b 期淋巴受累者, HPV18 型占 60%, HPV16 为 36%。在预后方面, Walker 报道 HPV18 型年轻宫颈腺癌患者, 40% 在 2 年内复发, 而与 HPV16 型相关的大角化细胞鳞癌很少复发。Lombar 的研究也表明 HPV18 阳性的宫颈癌患者死亡率较 16 型患者高 2.4 倍, 是感染其他亚型的 4.4 倍。HPV18 与其他亚型相比, 其侵袭性更强, 没有一个长的浸润过程, 这也可能是宫颈腺癌较鳞癌预后较差的原因之一。

随着 HPV 与宫颈癌关系研究的不断深入, 有些专家已将亚临床乳头状瘤感染 (subclinical papillomavirus infection, SPI) 与 CIN I 至 III 级作为形态学的连接统一体, 并且认为 SPI

是趋向于发展为宫颈浸润癌的最早子宫颈病灶^[10]。SPI 发展虽缓慢,但产生的感染及癌前病变往往形成一条连续的不可辨认的界限。病灶一旦恶变,良性病变表现的脱落细胞,阴道镜及组织学变化往往减少或消失,要诊断这些可疑病灶目前的检测方法有利用电镜找病毒颗粒,免疫组化测病毒抗原,原位杂交检测 HPV DNA 等,但敏感性不高。

1.2.2 HCMV 感染

HCMV 属疱疹病毒家族,在形态上与其他病毒相似,为疱疹病毒中最大的病毒,颗粒直径约 200nm,为 20 面体,核的直径为 64nm,内有线状双螺旋 DNA。

HCMV 为可能具有致癌作用的 DNA 病毒。有报道认为 HCMV 常能造成持续性感染,处于潜伏状态的病毒可再活动,由于病毒潜伏所致的细胞破坏而诱发癌变。近年来国内外学者已经注意到 HCMV 与宫颈癌的关系,并以原位杂交方法在宫颈癌活检组织中测得 HCMV-DNA 相关序列。国外血清流行病学的调查报告表明,CIN 患者血清中 HCMV 抗体较健康妇女及宫颈炎患者高得多。国内江西省妇女保健院采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行血清学研究发现,108 例宫颈癌患者抗 HCMV 抗体均为阳性。王淑凤等报道,HCMV 转化基因的整合可能是一个不可忽视的致癌因素。Heggic 等用 HCMVAD169 株诱导小鼠宫颈癌动物模型,认为 HCMV 的持续潜伏感染,与 HPV、HSV-2 等致癌因子协同,在宫颈癌的发生中,可能起重要作用。其可能的致癌机理如下^[16]:①HCMV、HPV 协同致宫颈癌。Morgan 等发现 HCMV 可促进 HPV E6/7 的转录,并增强 HPV-16 的体外细胞转化作用。Baldauf 用 PCR 方法研究宫颈浸润癌组织中 HPV 16/18 DNA 与 HCMV 的共同检出率显著高于正常对照,而未受 HCMV、HPV 两种协同因子影响的病例组与对照组间 HPV 检出率差异不明显,提示 HCMV 可以干扰 HPV 感染细胞的生长、分化并与之共同致癌。②HCMV 感染诱导肿瘤免疫逃逸致癌。HCMV 感染能通过减少 HLA-I 类分子的表达影响细胞内源性抗原的呈递,从而逃避 CTL 的攻击,使细胞获得生长优势。③HCMV79-aaORF 癌基因促肿瘤细胞转化。研究发现 HCMV79-aaORF(开放阅读框)是癌基因,能插入到细胞染色体的调控区附近或中间引起癌基因调控失常,导致宿主细胞转化。④HCMV 感染激活原癌基因。Boldogh 等研究发现感染 HCMV 后,原癌基因 C-jun, C-fos, C-myc 的 RNA 水平呈一过性增高。由此可见, HCMV 的致癌作用可能是多途径的。

1.2.3 HSV-2 感染

1966 年 Naib 等首先发现 HSV-2,并于 1969 年报道了 HSV-2 感染与宫颈癌的关系。Nahmias 等作了关于 HSV-2 与宫颈癌的前瞻性研究,经随访 870 例外阴疱疹病毒感染的患者和 562 例对照组 1~6 年,发现有感染史的妇女较对照组子宫颈非典型增生和宫颈原位癌发生率增加,前者分别为后者的 2~8 倍。HSV-2 与宫颈癌的相关性至少表现在:①HSV-2 能转化体外培养的细胞,HSV-2 接种动物产生肿瘤;②从宫颈癌细胞中检测到 HSV-2 DNA、抗原和核酸;③宫颈癌患者血清学研究存在抗 HSV-2 抗体。Rapp 等发现经紫外线照射和光动力学灭活的 HSV-2 病毒能使地鼠胚成纤维细胞,人胚肺纤维细胞等发生转化;用 HSV-2 转化的细胞株接种地鼠,可使部分动物发生肿瘤^[18]。1972 年, Frenkel 等首次报道了用核酸分子杂交技术检测到宫颈癌组织内 HSV-2 DNA 片断。近几年利用 PCR 检测宫颈癌组织内 HSV-2 DNA 的报道颇多,郑曙民等对 195 例宫颈癌、51 例非癌宫颈病变、32 例健康妇女的宫颈组织进行检测,HSV-2 DNA 阳性率分别为 30.77%、3.29%、6.24%,存

在显著差异。有关病毒特异性抗原的检测，Pacsa 等报告，94% 的癌细胞、61.5% 的宫颈不典型增生、9.4% 的对照组中发现 HSV-2 抗原阳性。Base 等用免疫组化发现在 20% 不典型增生、58% 的浸润癌和 9% 的对照组中感染了 HSV-2。在我国朱雷等报道宫颈癌患者血清中抗 HSV-2 抗体阳性率高达 80% 以上，而对照组仅为 14.41%，其抗原阳性率也远较对照组及慢性宫颈炎者要高。

1.2.4 HIV 感染

艾滋病毒 (HIV) 携带者易患宫颈癌。Maiman 报道了 31 例 HIV 阳性者，其中 25 例宫颈脱落细胞学检查阴性，但经阴道镜检查 and 活检，却发现 13 例 CIN，同时发现 HIV 阳性的子宫颈癌患者，其预后比 HIV 阴性者要差得多，这同艾滋病 (AIDS) 患者机体免疫力降低而导致对异常细胞杀伤和清除力下降，以及增加 HPV 等致癌病毒的易感性有关。

1.2.5 CT 感染

有学者认为 CT 感染在宫颈癌、宫颈上皮内瘤样病变进展中为辅助致癌物质或促进因素。钱止维等报道，544 例宫颈糜烂组织，其 HPV16、HSV-2、HCMV、CT 的检出率分别为 23.9%、26.5%、14.0%、3.4%，其中 209 例同时检出 4 种病原，其综合检出率在宫颈糜烂组为 48.5%，较正常宫颈组 (26.8%) 显著增高，而宫颈糜烂与 CIN、宫颈癌的发生有关。Harneker 等回顾性研究发现，2 000 例涂片中衣原体感染者 42.6% 发展为宫颈上皮内瘤样病变，提示衣原体与宫颈癌的发生有关。

1.2.6 性行为及有关因素

早婚、性生活过早及多个性伴侣、性生活紊乱等是导致宫颈癌极为重要的个体危险因素^[19~22]。配偶前妻患宫颈癌，其 CIN 发病率高于对照组^[23]。Kjaer^[24]等报道，格林兰岛 20~39 岁年龄段妇女，较丹麦同年龄组患病率高 6 倍，其原因为北格林兰岛 85% 妇女 17 岁以前有首次性生活，有多个性对象，其中超过 20 个以上者占 53.2%，而丹麦仅为 3.6%，两组差异非常显著。在我国北京、山西、五峰县、洛阳县普查资料支持早婚 (≤ 20 岁) 与宫颈癌发病有关。江西靖安县配对调查资料，病例组和对照组初婚年龄分别为 17.62 ± 2.18 ， 17.88 ± 2.47 ，两组比较无统计学意义。靖安县 306 对及全国部分省、市 363 对配对调查资料表明：性生活紊乱 (指本人及其配偶有多个性伙伴) 的相对危险性 (RR) 分别为 4.6、12.84。提示性生活紊乱是致宫颈癌的重要流行因素之一^[25]。

杨学志等^[26]采用病例对照研究的结果表明，从 54 个可疑因素中，确认宫颈糜烂、性紊乱、性卫生不良 (含包皮垢) 为宫颈癌三大危险因素。根据单因素和条件 Logistic 多因素回归分析结果，对有显著意义的三因素进行分析，宫颈糜烂单一因素与宫颈癌联系强度有非常显著意义，当其与性紊乱、性卫生不良等两种或三种因素综合作用时，与宫颈癌的关系更为密切，存在着三种因素的不同组合，有 6 种情况的 OR 超过 11.0，即具有三种因素的妇女比不存在三种因素的妇女患宫颈癌的危险性大 10 倍以上，足以说明在宫颈癌发生过程中多因素作用的重要性。从而提出了高危综合因素的概念，并进一步阐明了多因素作用之间的内在联系。性紊乱、性卫生不良，通过性接触可将致癌因子 (如 HSV-2、HPV、HCMV 等) 传入宫颈，从而加重宫颈炎症或糜烂，糜烂是致癌的基础，在糜烂的修复过程中，可激惹宫颈储备细胞增生频度增加，继而发生分化延迟或分化异常，最终导致癌变。上述研究结果，为