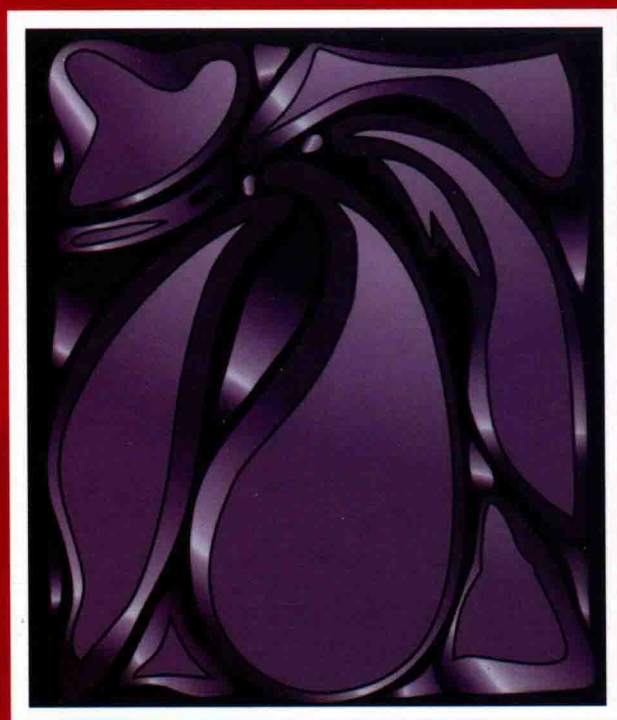


| 第8版 |

临床妇科肿瘤学

Clinical Gynecologic Oncology



主编

Di Saia, Creasman
Mannel, McMeekin, Mutch

主译

李 旭

ELSEVIER

 人民卫生出版社

临床妇科肿瘤学

Clinical Gynecologic Oncology

第 8 版

主 编

Di Saia Creasman
Mannel McMeekin Mutch

主 译

李 旭

副主译

王月玲 杨筱凤

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床妇科肿瘤学 / (美) 迪赛亚 (Di Saia, P. J.) 主编 ;
李旭译 . —北京 : 人民卫生出版社 , 2015

ISBN 978-7-117-18603-2

I. ①临… II. ①迪…②李… III. ①妇科病 - 肿瘤学
IV. ①R737.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 283266 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2015-8466

临床妇科肿瘤学

主 译: 李 旭

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 36

字 数: 1115 千字

版 次: 2016 年 12 月第 1 版 2016 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18603-2/R · 18604

定 价: 298.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

临床妇科肿瘤学

Clinical Gynecologic Oncology

第8版

主 编 Di Saia Creasman Mannel
McMeekin Mutch

主 译 李 旭

副主译 王月玲 杨筱凤

译 者 (按章节排列)

王月玲	西安交通大学第一附属医院
吴 静	西安交通大学第二附属医院
张丽瑞	西安交通大学第一附属医院
高尚风	西安交通大学第一附属医院
方 静	西安交通大学第一附属医院
冀 静	西安交通大学第一附属医院
安瑞芳	西安交通大学第一附属医院
王 佳	西安交通大学第一附属医院
杨筱凤	西安交通大学第一附属医院
曹 嶝	西安交通大学第一附属医院
王 丽	西安交通大学第一附属医院
高积勇	西安交通大学第一附属医院
任 予	西安交通大学第一附属医院
主改霞	西安交通大学第二附属医院
范引侠	西安交通大学第二附属医院
刘青光	西安交通大学第一附属医院
杨 谨	西安交通大学第一附属医院
李 旭	西安交通大学第一附属医院
朱克修	西安交通大学第一附属医院
李燕琴	西安交通大学医学部
刘 孜	西安交通大学第一附属医院
高 丽	西安交通大学第一附属医院

人民卫生出版社

ELSEVIER

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road
#08-01 Winsland House I
Singapore 239519
Tel: (65) 6349-0200
Fax: (65) 6733-1817

CLINICAL GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 8/e
Copyright © 2012 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
Copyright 2007, 2006, 1997, 1993, 1989, 1984, 1981 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
ISBN-13: 978-0-323-07419-3

This translation of CLINICAL GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 8/e by Philip J. Di Saia, William T. Creasman, Robert S. Mannel, D. Scott McMeekin, David G. Mutch was undertaken by People's Medical Publishing House and is published by arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

CLINICAL GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 8/e by Philip J. Di Saia, William T. Creasman, Robert S. Mannel, D. Scott McMeekin, David G. Mutch 由人民卫生出版社进行翻译,并根据人民卫生出版社与爱思唯尔(新加坡)私人有限公司的协议约定出版。
《临床妇科肿瘤学》(第8版)(李旭译)

ISBN: 978-7-117-18603-2
Copyright © 2016 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier (Singapore) Pte Ltd. Details on how to seek permission, further information about Elsevier's permissions policies and arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at the website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. (other than as may be noted herein)

Notice

This publication has been carefully reviewed and checked to ensure that the content is as accurate and current as possible at time of publication. We would recommend, however, that the reader verify any procedures, treatments, drug dosages or legal content described in this book. Neither the author, the contributors, the copyright holder nor publisher assume any liability for injury and/or damage to persons or property arising from any error in or omission from this publication.

Printed in China by People's Medical Publishing House under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

敬告

本书的作者、译者及出版者已尽力使书中的知识符合出版当时国内普遍接受的标准。但医学在不断地发展,随着科学研究的不断探索,各种诊断分析程序和临床治疗方案以及药物使用方法都在不断更新。强烈建议读者在使用本书涉及的诊疗仪器或药物时,认真研读使用说明,尤其对于新的产品更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

需要特别声明的是,本书中提及的一些产品名称(包括注册的专利产品)仅仅是叙述的需要,并不代表作者推荐或倾向于使用这些产品;而对于那些未提及的产品,也仅仅是因为限于篇幅不能一一列举。

本着忠实于原著的精神,译者在翻译时尽量不对原著内容做删节。然而由于著者所在国与我国的国情不同,因此一些问题的处理原则与方法,尤其是涉及宗教信仰、民族政策、伦理道德或法律法规时,仅供读者了解,不能作为法律依据。读者在遇到实际问题时应根据国内相关法律法规和医疗标准进行适当处理。

译者序

在这本译著即将付梓出版之际,我们心中充满感慨与感激。

妇科肿瘤学的进展既有本学科的鲜明特色,也和当今其他系统肿瘤学、免疫学等发展息息相关。本书比较全面地囊括了现今妇科肿瘤临床诊治的问题,既有传统的肿瘤诊治流程,又有新的癌症筛查的指南和癌前病变的处理流程(例如宫颈癌和乳腺癌)。对于临床关心的、有争议的话题,例如交界性卵巢肿瘤的低度恶性问题、妊娠合并其他部位恶性肿瘤(如血液系统肿瘤)的化疗和对胎儿、新生儿的影响都进行了全面的文献回顾和论述。新增及扩展的内容中关于肿瘤的舒缓治疗、遗传性卵巢癌、子宫内膜癌的基因检测和遗传咨询、肿瘤分子靶向治疗、微创手术中机器人手术的介绍也都具有新颖性,从中可以看出原著者们在编撰过程中倾注的心力,而且精美的图片也为著作增色不少。在此,我们要向这些未曾谋面的作者们表示深深的敬意。

翻译这本书的初衷是想提供一本知识面比较广博的权威工具书供国内同道在实践中参考。原著具有信息量大、参考文献丰富的特点。很多问题讨论原著者引经据典,几乎面面俱到,尤其是一些有争议性的话题,并没有给出一个“黑与白”的绝对的答复,而是客观引用很多的资料,翔实论述,介绍每一种论点的依据、不同之处的原因。这种态度对于国

内同行在不断提高妇科癌症专业诊治水平、增加对每种恶性肿瘤诊断技术和治疗方案全面认识的同时,促进其与患者对所患肿瘤在发生、诊断、治疗及预后方面的有效沟通及人文关怀等都大有裨益。相信通过对本书内容的学习,一定会使广大妇科癌症医务工作者不断加强专业知识和临床技能的积累,坚定地与学生共同战斗,增强战胜疾病的自信心,取得治疗妇科癌症的新胜利。为此,我们对此书中文翻译版的面世付出了辛勤劳动的各位临床老师和研究生们表示由衷的感谢。

当今知识的更新比以往任何一个时期都要迅猛。在这本书的翻译、修改和出版过程中,近三年时间已经过去,许多章节的内容肯定会在不久的将来得到再次补充和扩展。例如2014年WHO“女性生殖器官肿瘤分类”出版发布、2015年ASCO会议上PD-L1抑制剂Avelumab和PD-1抑制剂Pembrolizumab在难治性、复发性卵巢癌临床试验中的初步成功以及精准医疗在恶性肿瘤治疗领域快速推进取得的新进步等等。另外,虽然我们已尽了最大的努力,但受知识水平和翻译能力所限,对原书内容的翻译难免有疏漏和不尽其意甚或错误之处,敬请各位同行和专家指正,我们将不胜感激。

展自信关爱癌症患者,唯仁术增强生存质量。希望我们的努力能使更多的女性癌症患者受益,并得到更多同道的认可。

前言

前七版《临床妇科肿瘤学》的问世源于为诊治女性癌症患者的社区医生、住院医生和其他医学生提供一本妇科癌症及相关问题的可读性工具书的共识。前七版都非常强调疾病的临床表现和处理的具体措施,第8版的撰写仍然秉承这一风格。与其他教科书一样,作者对许多问题都会带有个人的见解,尤其是存在两种以上的选择处理方式时。另一方面,对许多重要的内容又都进行了深入的探讨,并附以大量的、新近的参考文献,旨在为住院医师、高年资医生或妇科肿瘤学专业学生的学习提供一本综合资料并可作为一部案头宝典。

我们继续将概要放在每一章节之前的首页作为指导。读者会注意到我们增添了前几版本没有讨论的内容,扩展了以往介绍过的一些领域,其中包括垂危患者处理的新指南、最新的宫颈癌和外阴癌的处理和报告指南、新版的乳腺癌诊治指南;扩展的内容有癌症遗传学改变的基本原理、治疗妇科癌症的腹腔镜手术以及乳腺、宫颈和结肠癌筛查和检测的新进展。为了便于读者复习,在第7版中首次刊载肿瘤的大体和组织学标本的彩色照片。另外,Di Saia 和 Creasman 医生、其他几位参编者以及三位新的副主编完成了大部分章节。为了使本书更适合妇科临床医生的执业实践,更多信息都涵盖其内。另外,对每一章节的关键点也予以标注便于复习。

当前值得庆幸的是,许多妇科恶性肿瘤有较高的“治愈”率。这一引人注目的成就主要归功于对妇科肿瘤癌前病变诊断技术的发展、具有比其他部位癌症更为有效的治疗方法、对癌症转移方式的较为深入的了解以及对既往预后不良癌症不断涌现的有效治疗措施。因此,今天的妇科癌症患者比以往

任何时候都能期盼更为有效的治疗和更长时间的生存。这种乐观的信息应当真实地传递给患者本人及其亲属。在患者愿意与医生进行直接坦诚对话之前,应当容许患者拒绝与医生沟通。当与患者讨论预后时,应当在现实和可能的范围内给患者介绍一些治疗有望的因素。

医生必须准备依据现今的知识治疗恶性肿瘤,并以同情心和真诚的态度对待患者及其家属。需要让妇科癌症患者感受到其主治医师的自信和争取疗效的努力。尽管妇科癌症还将夺去一些患者的生命,希望本书汇集的内容可以引起全科医生和专科医生的关注,通过这些新的临床知识的传授提高这些患者的生存率。

我们的思路只是用来剖析现象的智力工具,当问题解决之后就必须转变思想,如同我们更换一把久用变钝的刀具。

—— Claude Bernard (1813—1878)

尽管一些患者已经意识到自己的病情危重,他们还是把康复的希望完全寄予诊治医生的仁心。

—— Hippocrates (440—370BC)

Philip J. Di Saia MD
William T. Creasman MD
Robert S. Mannel MD
D. Scott McMeekin MD
David G. Mutch MD

(杨筱凤 译 李旭 审)

编者名录

MICHAEL A. BIDUS, MD

Portsmouth Naval Medical Center, Residency Program Director; Vice Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, Portsmouth, Virginia
Fallopian Tube Cancer; Germ Cell, Stromal, and Other Ovarian Tumors

WENDY R. BREWSTER, MD, PhD

Associate Professor, Division of Gynecologic Oncology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Epidemiology and Commonly Used Statistical Terms and Analysis of Clinical Studies

DANA M. CHASE, MD

Associate Professor, Creighton University School of Medicine, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona
Palliative Care and Quality of Life

CHRISTINA S. CHU, MD

Assistant Professor, Gynecologic Oncology, Division of Gynecologic Oncology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Basic Principles of Chemotherapy

DANIEL L. CLARKE-PEARSON, MD

Robert A. Ross Professor of Obstetrics and Gynecology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina
Complications of Disease and Therapy

DAVID E. COHN, MD

Associate Professor, Obstetrics/Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, The Ohio State University, Columbus, Ohio
Role of Minimally Invasive Surgery in Gynecologic Malignancies

ROBERT L. COLEMAN, MD

Professor, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Department of Gynecologic Oncology, Houston, Texas
Invasive Cancer of the Vagina; Targeted Therapy and Molecular Genetics

LARRY J. COPELAND, MD

Professor and Chair, William Greenville Pace III and Joann Norris Collins-Pace Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, James Cancer Hospital, The Ohio State University, Columbus, Ohio
Epithelial Ovarian Cancer

WILLIAM T. CREASMAN, MD

J. Marion Sims Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina
Adenocarcinoma of the Uterine Corpus; Preinvasive Disease of the Cervix

PHILIP J. DI SAIA, MD

The Dorothy J. Marsh Chair in Reproductive Biology; Director, Division of Gynecologic Oncology; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of California-Irvine College of Medicine, Orange, California
The Adnexal Mass; Genes and Cancer: Genetic Counseling and Clinical Management

ERIC L. EISENHAUER, MD

Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, James Cancer Hospital, The Ohio State University, Columbus, Ohio
Epithelial Ovarian Cancer

JOHN C. ELKAS, MD

Associate Clinical Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Virginia Commonwealth University, Inova Campus, Falls Church, Virginia
Germ Cell, Stromal, and Other Ovarian Tumors

JEFFREY M. FOWLER, MD

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Director, Division of Gynecologic Oncology, James Cancer Hospital, The Ohio State University, Columbus, Ohio
Role of Minimally Invasive Surgery in Gynecologic Malignancies

MARY L. GEMIGNANI, MD

Associate Attending Surgeon, Department of Surgery/Breast Service/Gynecologic Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Breast Diseases

EMILY M. KO, MD

Fellow, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Gestational Trophoblastic Disease

LISA M. LANDRUM, MD

Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma

ROBERT S. MANNEL, MD

Professor and James A. Merrill Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma
The Adnexal Mass; Role of Minimally Invasive Surgery in Gynecologic Malignancies

CARA A. MATHEWS, MD

Fellow, Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology,
University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma
Preinvasive Disease of the Vagina and Vulva and Related Disorders

G. LARRY MAXWELL, MD

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Uniformed Services,
University of the Health Sciences; Chief, Division of Gynecologic Oncology,
Walter Reed Army Medical Center, Washington, District of Columbia
Fallopian Tube Cancer

D. SCOTT McMEEKIN, MD

Presbyterian Foundation Presidential Professor, University of Oklahoma Health
Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma
The Adnexal Mass; Sarcoma of the Uterus

DAVID SCOTT MILLER, MD

Director and Dallas Foundation Chair in Gynecologic Oncology, University of
Texas Southwestern, Dallas, Texas
Adenocarcinoma of the Uterine Corpus

BRADLEY J. MONK, MD

Professor, Creighton University School of Medicine, St. Joseph's Hospital and
Medical Center, Phoenix, Arizona
Invasive Cervical Cancer; Palliative Care and Quality of Life

DAVID G. MUTCH, MD

Judith and Ira Gall Professor of Gynecologic Oncology; Obstetrics and
Gynecology Division Chief, Washington University School of Medicine,
St. Louis, Missouri
Genes and Cancer: Genetic Counseling and Clinical Management

G. SCOTT ROSE, MD

Director, Division of Gynecologic Oncology, Walter Reed Army Medical Center,
Washington, District of Columbia
Germ Cell, Stromal, and Other Ovarian Tumors; Fallopian Tube Cancer

STEPHEN C. RUBIN, MD

Franklin Payne Professor and Chief, Division of Gynecologic Oncology, Hospital
of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Basic Principles of Chemotherapy

RITU SALANI, MD

Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, James Cancer
Hospital, The Ohio State University, Columbus, Ohio
Epithelial Ovarian Cancer

JEANNE M. SCHILDER, MD

Associate Professor, Division of Gynecologic Oncology, Indiana University
Medical Center, Indianapolis, Indiana
Invasive Cancer of the Vulva

BRAIN M. SLOMOVITZ, MD

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Morristown Memorial
Hospital Women's Cancer Center, Morristown, New Jersey
Invasive Cancer of the Vulva

ANIL K. SOOD, MD

Professor and Director, Ovarian Cancer Research, Gynecologic Oncology and
Reproductive Medicine, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center,
Houston, Texas
Targeted Therapy and Molecular Genetics

JOHN T. SOPER, MD

Professor of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology,
University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Gestational Trophoblastic Disease

FREDERICK B. STEHMAN, MD

The Clarence E. Ehrlich Professor and Chair, Department of Obstetrics and
Gynecology, University Hospital, Indianapolis, Indiana
Invasive Cancer of the Vagina

KRISHNANSU S. TEWARI, MD

Associate Professor, University of California-Irvine College of Medicine,
Division of Gynecologic Oncology, Orange, California
Cancer in Pregnancy; Invasive Cervical Cancer

JOAN L. WALKER, MD

Professor of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology,
University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma
Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention of
Endometrial Cancer; Preinvasive Disease of the Vagina and Vulva and
Related Disorders

LARI B. WENZEL, PhD

Associate Professor, University of California-Irvine, Center for Health Policy
Research, Irvine, California
Palliative Care and Quality of Life

SHANNON N. WESTIN, MD, MPH

Assistant Professor, Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine,
University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Targeted Therapy and Molecular Genetics

SIU-FUN WONG, MD

Clinical Professor of Medicine, Division of Hematology/Oncology, University of
California-Irvine; Professor, Oncology, Department of Pharmacotherapy and
Outcome Science, School of Pharmacy, Loma Linda University, Loma Linda,
California
Palliative Care and Quality of Life

CATHERYN M. YASHAR, MD

University of California, San Diego, Moores Cancer Center, Radiation
Oncology, La Jolla, California.
Basic Principles in Gynecologic Radiotherapy

ROSEMARY E. ZUNA, MD

Associate Professor of Pathology, Pathology Department, University of
Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma
Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention
of Endometrial Cancer

目 录

第一章 宫颈癌癌前病变.....	1	第十四章 乳腺疾病.....	302
第二章 外阴和阴道原位癌及相关疾病.....	26	第十五章 妊娠期癌症.....	332
第三章 浸润性宫颈癌.....	43	第十六章 妇科并发症和治疗.....	390
第四章 子宫内膜增生症、雌激素治疗和 子宫内膜癌预防.....	101	第十七章 化疗的基本原则.....	417
第五章 宫体癌.....	116	第十八章 靶向治疗与分子遗传学.....	437
第六章 子宫肉瘤.....	143	第十九章 基因与癌症:遗传咨询与临床 处理.....	457
第七章 妊娠滋养细胞疾病.....	154	第二十章 临终关怀与生活质量.....	487
第八章 外阴浸润癌.....	180	第二十一章 微创手术在妇科恶性肿瘤 中的应用.....	515
第九章 阴道浸润癌.....	203	第二十二章 流行病学常用的统计术语 和临床研究分析.....	530
第十章 附件包块.....	216	第二十三章 妇科肿瘤放疗的基本原则.....	537
第十一章 上皮性卵巢癌.....	235	附录.....	555
第十二章 生殖细胞、间质和其他卵巢肿瘤.....	271	索引.....	561
第十三章 输卵管癌.....	292		

宫颈癌癌前病变

宫颈上皮内瘤样病变	1	自然病程	9
筛查指南	1	细胞学	11
流行病学	3	病理学	12
人乳头瘤病毒	4	异常宫颈细胞学的判定	12
疫苗	8	宫颈腺上皮细胞异常	15
HIV 和宫颈肿瘤	9	治疗选择	20

宫颈上皮内瘤样病变

筛查指南

由于对宫颈可以直接检查并取得细胞学和组织学标本,得以开展对其恶性病变性质的深入研究。尽管对其发生的机制还不完全清楚,已有的研究显示大多数宫颈肿瘤发生是一个渐进的,而不是突发的过程。宫颈的癌前病变可以一种可逆的黏膜表面或原位疾病的形式存在若干年,但也有一些例外情况。

克莱姆和卡尔特(Cramer and Cutler)发布的第三届国家癌症普查数据显示,宫颈原位癌(cervical carcinoma in situ CIS)的平均发病年龄比浸润性鳞状细胞癌的平均年龄小 15.6 年,不同于其他研究者得出的两者发病相差 10 年的结论。这种差异至多提示由上皮内病变发展至临床浸润癌的大约时间。此类数据有助于强调细胞学筛查的本质,即使不是每年都例行检查也能发现病变。

虽然这些早期病变可以没有症状,但其病变可被目前的一些方法检出。宫颈恶性肿瘤逐渐进展的观点已经确信,在可预见的未来,人们能够完全掌握许多控制这种疾病的方法。应用现有的诊断和治疗技术,有可能消除大多数因宫颈癌所致的死亡。

已有确切的证据证明细胞学筛查可以有效地降低宫颈癌死亡率。宫颈癌死亡率降低的程度,与筛查所占的人口比例直接相关。事实上,全球所有的研究均表明进行癌症筛检不仅能够降低癌症的死亡率,也可以通过降低发病率从而降低死亡率。没有筛查方案的实施,宫颈癌的发病率就不会下降。

已有大量的文献报道和长期的讨论关注宫颈病变最佳的筛查间隔。令人遗憾的是,在过去十多年的时间里众多的建议已经导致公众的迷惑和专业人员的不满。1988 年美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG)和美国癌症协会(American Cancer Society ACS)联合提出建议,其后被其他组织所接受。该建议 2002 年修订,并于 2009 年再次修订(表 1-1)。

筛查不仅降低了宫颈癌的发病率和死亡率,还鉴定出许多癌前病变的患者。据估计,有 50% 的宫颈癌患者从未做过宫颈涂片检查,三分之一的人有过一次宫颈涂片检查且在多年之前。在美国,每年有多达 400 万女性宫颈涂片检查结果异常,占涂片总数的 5%~7%,其中 90% 或 90% 以上为诊断意义不明的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance ASCUS)或低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesions LSIL)。另外,做过筛查但后来发展为宫颈癌者常为较早期的患者。在美国,宫颈癌病死率已从女性所有癌症中的第 1 位降至第 12 位。ACS 估计 2009 年

表 1-1 2009 年 ACOG 关于宫颈疾病筛查的建议

1. 21 岁 ~29 岁女性至少每 2 年进行标准的巴氏涂片(宫颈涂片)或液基细胞学筛查一次
2. 30 岁以上的女性,如果曾连续 3 年宫颈细胞学检测结果为阴性,可每 3 年进行宫颈涂片或液基细胞学筛查一次
3. 30 岁以上女性细胞学与 HPV DNA 检测联合筛查,如果两者均为阴性,可每隔 3 年筛查一次
4. 连续 3 次以上筛查结果阴性,或过去的 10 年内检查结果正常,可在 65 岁 ~70 岁中断筛查
5. 21 岁以下女性不建议做宫颈癌筛查
6. 高危人群需要增加筛查频率,包括 HIV、免疫功能低下、在母体内暴露于己烯雌酚、CIN II、CIN III或有宫颈癌病史的患者

美国新发现宫颈癌 11 270 例,死亡 4070 例,大约 55 000 例新诊断为 CIS 和早期浸润癌。虽然尚无前瞻性随机研究证明,但是所有的研究人员都认为筛查对降低宫颈癌死亡率发挥着重要作用。与发达国家相比较,宫颈癌仍是第三世界国家女性死亡的主要癌症之一。由于宫颈癌是贫穷女性的疾病,缺少更多的政治压力干预以改善这一人群的状况。2009 年全球范围内大约有 50 万宫颈癌新发病例,占女性癌症总数的 12%,几乎半数患者将死于宫颈癌。

关于更改和建议启动筛查指南的理由有几点。已经公认宫颈癌的发生需要人乳头瘤病毒(HPV)的感染,但是大多数感染 HPV 的女性并不发生宫颈癌。通过性传播的高危型 HPV(表 1-2)导致移行带(transformation zone)区的病变。移行带是指宫颈发生鳞状上皮化生的部位,鳞状化生主要发生在青春早期。对于大多数女性,尤其是年轻女性,其免疫系统能有效地清除 HPV 感染。大多数情况下,HPV 在 1 年 ~2 年内被清除而不会引起恶性改变,持续存在感染的女性发生肿瘤的风险增加。

青少年的确存在 HPV 高感染率,30 岁达到高峰,之后下降。在 Wright 等人关于 10 090 名 12 岁 ~18 岁女性宫颈涂片的筛查结果中,只有 5% 的女性为 LSIL,高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesions HSIL)不足 1%。发生在青少年的病变大多数会自行消退。Moscicki 等人对 187 例 18 岁 ~22 岁的 LISL 女性进行随访,其中 61% 在 1 年内病变自行消退,91% 在 3 年内病变自行消退,仅 3% 的病例进展为宫颈上皮内瘤样病变Ⅲ级(CIN Ⅲ)。

另外,尽管青少年中有高 HPV 感染率,但 21 岁

前女性很少发生浸润性宫颈癌。21 岁或更小被确诊为宫颈癌者仅为 0.1%。监测、流行病学及最终结果(Surveillance,Epidemiology,and End Results,SEER)数据库的资料估计,15 岁 ~19 岁女性宫颈癌的发生率是 1 例 / 百万 ~2 例 / 百万。因此,从 21 岁开始肿瘤筛查的建议是基于年轻女性宫颈癌发生率低的特点,而不论其何时性生活。对涂片筛查异常的年轻女性积极干预可能存在着潜在的不利影响。最近的一篇综述和 META 分析显示,因非典型增生而接受过宫颈切除的女性发生早产的人数显著增多。

遵循指南确定是否对 70 岁以上的女性停止筛查非常重要。调查显示随着年龄的增加发生宫颈癌的危险性增加。Mandelblatt 等的研究显示 25% 的宫颈癌患者和 41% 宫颈癌病死者年龄在 65 岁以上。这一年龄段异常 Pap 涂片比例增高(16/1000),发生浸润癌的机会和以往筛查习惯并没有必然的关系。另一项调查显示肿瘤期别增加与年龄增长相关,但当肿瘤期别得到控制后,年龄和无病生存率无关。65 岁以上女性宫颈癌的发病率是 16.8/10 万,而年轻女性发生率为 7.4/10 万;年龄大于 65 岁女性宫颈癌的死亡率是 9.3/10 万,而年轻女性是 2.2/10 万;65 岁以上的非裔美国女性的宫颈癌发病率和病死率均高于同年龄段的白人女性。据估计在过去 3 年间,美国 10% 的女性没有进行定期细胞学检查,82% 女性接受过筛查。65 岁以上的女性中,25% 没有进行过定期的筛查,15% 筛查间隔 3 年,随着年龄增加,这个比例分别为 50% 和 20%。估计宫颈癌患者中半数从未没有进行过筛查,10% 在过去 5 年内没有接受筛查。尽管她们比年轻女性接受筛查的次数少,但是她们就诊内科的频率与年轻女性一致,显然需要教育老年女性和她们的保健提供者,强调 Pap 涂片筛查的重要性。一项国家综合调查项目调研了女性对 Pap 涂片筛查的认识、态度和行为。18 岁以上女性,82% 认为 Pap 涂片很重要,这一人群中 82% 认为筛查是为了发现癌症。18 岁 ~24 岁的女性中,仅 61% 理解筛查是为了发现癌症,这组对象中,35% 认为 Pap 涂片重点是发现阴道感染和性传播疾病。即使是在认为筛查重要的人群中,超过四分之一的人在近 1 年内未行涂片筛查。老年和低收入女性较其他人群更不认可筛查的重要性。只有 51% 的女性确信 Pap 涂片是为了发现宫颈癌和子宫内膜癌,7% 认为 Pap 涂片可以发现乳腺癌。鲜有人明了宫颈癌的危险因素,大约三分之二女性认为

家族史是危险因素,五分之一女性无法说出任何一种危险因素。她们认为医生没有详细解释进行 Pap 涂片筛查的原因和结果,显然医生与女性之间需要更好的沟通。

尽管一些习惯一直保持不变,但筛查模式在某种程度上是不断变化的。拥有健康保险、接受高等教育和有工作的女性人数与使用 Pap 涂片相关。有趣的是,最近接受 Pap 涂片筛查的黑人女性增加,比例甚至超过了白人女性,这和年龄有关。29 岁以上白人和黑人的筛查比例类似,但在 30 岁~49 岁年龄段,黑人女性的依从性更高,70 岁以上白人女性的依从性较高。尽管表面上黑人女性接受筛查的比例较高,但白人女性宫颈癌的病死率却较低。年龄也和筛查依从性有关,年轻女性的依从性高于年长者。美国的最高危人群是拉丁美洲移民,尤其是只说西班牙语的女性。在美国,大概 160 万的西班牙女性从未接受过筛查。西班牙裔是人口增长最快的人群,这也许可以解释她们不接受筛查的缘故。缺乏依从性有如下的原因:没必要、自己没病、拖延、医生没有推荐、子宫已切除和花费负担。研究显示,在去年有 72% 女性接受了宫颈涂片筛查,然而在过去两年内没有接受宫颈涂片筛查的女性中,几乎 80% 与医疗机构接触过,90% 以上在 5 年内接触过。过去的 40 年~50 年间,有组织的筛查计划使宫颈癌的发病率降低了 75%。虽然宫颈癌是一种可能的预防性疾病,仍有约 4000 位美国女性死于宫颈癌,最主要的原因是相当数量的女性(1 百万或者更多)没有接受过筛查。60% 的宫颈癌患者在过去至少 5 年或更长时间内没有接受宫颈癌筛查,她们多属于低收入、教育程度低、未婚和没有保险的人群。有一项关于女性的长期、提前付费健康计划研究也提及有相似的特征:年长、贫穷地区居民,文化程度低。一半以上的宫颈癌患者在过去 3 年内没有进行宫颈涂片筛查,尽管 81% 曾看过医生,63% 在这段时间就医次数在 3 次或以上,但超过半数在近 3 年没有接受宫颈涂片。显而易见,向年长女性和健康从业人员提供必要的教育大有裨益。新的筛查指南适时地应运而生,但是,很大一部分从业人员对此指南并不满意。

另一需要关注的是,Pap 涂片在美国有相对较高的假阴性率。美国及其他国家的数项研究显示:在宫颈涂片阴性结果之后较短的时间内,被发现患有浸润性宫颈癌的患者数量惊人。一项西雅图的研究显示,27% 的 I 期宫颈癌患者在诊断之前的 1 年内 Pap 涂片结果阴性。Bearman 指出,末次筛查

3 年之后发展为宫颈癌的危险性与未筛查的女性相同。尚不清楚宫颈涂片假阴性率的具体数据。宫颈摄影和阴道镜研究表明,多数由以上两种技术诊断的 CIN,同期的宫颈涂片结果阴性。假阴性率可能因为取材方法不当未取到细胞,或者实验室未能正确识别异常细胞。每年宫颈癌新发病例中的 30% 是由于 Pap 涂片假阴性结果导致。由于细胞学诊断在一定程度受主观因素的影响,不同的细胞学家有时会对同一标本给出不一致的解释。LSIL 阴性标本在被质控病理学家复审时,只有 50% 的符合率,复检时,许多都被低估为更轻度的诊断。曾有报道诊断意义不明确的 ASCUS,39% 是阴性结果,即使最初诊断为 HISL 的标本,超过半数解释为 LSIL、ASC-US 或阴性。

尽管 Pap 涂片筛查降低了宫颈癌的发病率,显然它的敏感性有待提高。通过 HPV 检测和 Pap 涂片的比较研究,开始采用了 Pap 涂片联合 HPV 检测对 30 岁以上女性进行常规筛查。

加拿大的一项研究比较了 HPV 检测与传统的 Pap 涂片。1 万名以上受试者随机进行检测,在相同的时间段内所有女性以随机顺序都接受 Pap 涂片与 HPV 检测,两种方法对 CIN II+ 的诊断敏感性分别是 94.6% 和 96.8%,联合检测的敏感性是 100%,特异性是 92.5%。

一项在芬兰超过 58 000 人参与的研究,评估 HPV DNA 筛查联合 Pap 涂片在 CIN III、原位腺癌及宫颈癌中的作用。与传统的细胞学比较,HPV 组与 CIN III 相关性为 1.44 (CI 1.01~2.05),在全部受试者中为 1.77 (1.16~2.74)

流行病学

大量的流行病学研究文献显示宫颈癌的确与多种相互独立的社会因素相关。已经观察到在黑人及墨西哥裔美国人中宫颈癌的发生率较高,这无疑与她们的社会经济地位较低有关。多产女性宫颈癌的发病率升高可能与其他因素有关,如初婚和初次妊娠时的年龄。结合妓女宫颈癌发病率高的事实,得出的确定结论是初次性交年龄小和多个性伴侣增加罹患 CIN 概率。社会经济状况也与此相关,因为长期强调贫穷、早婚及早育与宫颈癌发生的关联。因此,最终的共同因素是青少年时期过早性生活、长期接触多位性伴侣。宫颈癌确实在独身女性如尼姑等人群中很少发生,因此许多人给宫颈癌贴上“性

病”的标签。

有许多研究围绕女性的性活动情况,因为这可能影响女性发展为 CIN 的危险。越来越多的数据显示,即使女性本人没有过早性交或多位性伴侣,她的性伴侣也会增加其患病危险性,性伴侣的性交史与她本人的同等重要。Zunzunegui 等人对同样来自加州已婚低收入西班牙裔移民中的宫颈癌患者和选定对照人群进行比较研究,采集男女双方的性生活史。病例组初次性交年龄早于对照组(分别为 19.5 岁~21.7 岁),一生中平均性伴侣数两组没有差异。而病例组丈夫的性伴侣数高于对照组,他们第一次性生活的时间早,性病史较对照组长。召妓数在两组也没有差异,但病例组中丈夫与对照组更加频繁,病例组男性吸烟者较对照组多。男性的性伴侣数在 20 个以上时,妻子患宫颈癌的危险性较丈夫性伴侣数 20 个以下者增加 5 倍。可能与其从丈夫处获得“感染”因子和暴露时间都增加有关(注意随后的 HPV 章节和男性因素)。

致癌物与宫颈的相互作用依赖于有危险因素的特定女性。流行病学数据提醒青春期是特定危险期。此时宫颈移行带形成,宫颈细胞由柱状上皮转变为鳞状上皮,细胞增殖活跃,致癌物质对宫颈上皮潜在作用增强,一旦化生过程完成,宫颈可能就不再是高风险,尽管处女也有可能发生 CIN。与其他和吸烟相关的癌症分布相似,吸烟也被认为是宫颈癌的高危因素。长期吸烟者,尤其是当前长期吸烟、大量吸烟以及吸无过滤嘴香烟者,罹患浸润前期及浸润性癌的危险性上升。在控制性行为因素之后仍如此,所以吸烟似乎是独立的危险因素。一项病例对照研究发现,随着吸烟时间及数量的增加,HSIL 的危险性也随之增加,但是这项研究仅限于鳞状细胞癌,并未提及与腺癌的关系。有研究报道在宫颈黏液内发现的突变剂含量是血液中的数倍。

一项评价吸烟(成瘾者)是否导致宫颈上皮 DNA 变异的研究发现,吸烟者 DNA 变异高于不吸烟者。宫颈 Pap 涂片异常的女性,其 DNA 变异较涂片结果正常的女性为高。因此女性烟瘾者罹患宫颈癌的风险增加。直接的生化证据也说明吸烟引发宫颈癌。

曾有报道,维生素缺乏在包括宫颈癌在内的一些恶性肿瘤的发生中发挥作用。Butterworth 研究利用细胞学和阴道镜发现的 294 例宫颈不典型增生患者和 170 例对照,比较两组非空腹血标本中的 12 种营养指标,结果发现血浆营养物水平并非危险因素,但是红细胞叶酸水平低于 660nmol/L 与 HPV-16

感染相关。维生素 A 可以化学预防一些癌症。维生素 A 衍生物,尤其是维 A 酸在体内、体外,调节正常上皮细胞的生长,主要是通过抑制增殖、促进细胞分化和成熟。Meyskens 在一项前瞻性随机研究中,将全反式维 A 酸或类似的安慰剂直接放置于 CIN II 期和 III 期患者宫颈,结果 CIN II 患者组织学改变复原正常者中,占维 A 酸组的 43%,占对照组 27% ($P=0.041$); CIN III 期患者中,实验组与对照组无差异。这项研究及其他研究的结果表明化学预防在预防宫颈新生物中的作用。

人乳头瘤病毒

流行病学研究已证实宫颈新生物与性活动相关,最初的相关性研究历史已超过 150 年。多年来研究探索与引发和促进宫颈瘤样病变相关的性传播介质,数年间几乎涉及每一种存在于生殖道内的物质,包括精液、包皮垢、阴道毛滴虫、真菌、生殖道单纯疱疹病毒(HSV-2)以及 HPV。20 世纪 70 年代,HSV-2 作为宫颈癌病因的推测受到广泛研究,这些尝试主要应用病例对照研究,发现宫颈癌中 HSV-2 的感染率远远高于对照组。但由于存在 HSV-1 和 HSV-2 的交叉反,和标准化检测不能确定病毒感染是否早于癌症。当其他危险因素控制后,很多研究并未发现病例组与对照组体内 HSV-2 抗体之间的差别。今天,尽管有人推测 HSV-2 在某些方面是协同因子,但多数研究者并不认可 HSV-2 是宫颈肿瘤的病因。

20 世纪 70 年代中期以来,关于 HPV 的信息井喷式增加。事实上,zur Hausen 在 20 世纪 70 年代中期提出,HPV 可能是生殖道肿瘤的性传播疾病病原体。使他因此获得诺贝尔医学奖。在随后的十年间,Meisel 发表了一系列文章描述病毒导致宫颈疣状病变。尽管早先已经提及“挖空细胞”,这些研究者发现挖空细胞核内 HPV 与 CIN 相关。与长期以来定义的菜花样疣比较,在阴道镜下,人们注意到 HPV 同样导致扁平、白色病变,这种改变被认为是宫颈肿瘤的前期改变。免疫过氧化物酶实验技术的发展确定 HPV 导致了这种病变。随后,HPV 从生殖器病变中分离出来,杂交技术可以区分 HPV DNA 型别。

全球大约有 6 亿 3 千万人感染 HPV,其中美国大约 2 千万人。美国每年的新感染人数约 620 万,25 岁及其以下的性活跃人群所占比例最高。HPV

阴性的年轻女性,24 个月内 HPV 感染率是 32%,36 个月内则为 43%。大约有 35 种 HPV 亚型感染生殖器,HPV-16 和 HV-18 占到了 70% 宫颈鳞癌和 80% 宫颈腺癌。

已经明确 HPV-16 和 HPV-18 是有致癌性。在一项 2 万名女性参加的大样本研究中,10% 的 HPV-16 感染者及 5% HPV-18 感染者在 36 月内发展为 CINⅢ,招募时阴性者仅 1% 发展为 CINⅢ或宫颈癌。10 年内,10% 的 HPV-16 感染者和 14% 的 HPV-18 感染者进展为 CINⅢ或宫颈癌。在西雅图大学生中,研究开始感染 HPV-16 或 HPV-18 的 CINⅡ或 CINⅢ患者,27% 完成历时 36 个月观察,从 HPV 感染到发展为 CINⅡ或Ⅲ的中位时间是 14 个月。

女性一生中感染 HPV 的概率约为 80%。大多数感染,尤其是青年女性,病毒可被自身免疫系统清除。能被机体清除的 HPV 亚型可以提供保护,免受同型 HPV 再次感染,临床消退多在 6 个月~12 个月内。对于病毒被检测出来之前是否存在潜伏期尚有疑问,有观察在器官移植前 HPV 阴性的女性在器官移植和免疫抑制后 HPV 阳性。多数女性感染某种类型的 HPV 后,再感染相同 HPV 亚型的可能性微乎其微。从 HPV 感染至出现临床病变的时间差异很大,可以如生殖器疣出现在 4 周以后,也可以像 CIN 进展期为 2 年,多数病变在 2 年内完全清除。低危型 HPV-6 和 HPV-11 主要导致生殖道疣,最常见的是喉乳头瘤(也称为再发型呼吸道乳头瘤 RRP)。据估计在美国约有 1400 万男性和女性生殖器疣,每年的门诊量高达 90 万,RRP 虽然很罕见,但有潜在致死性,多由 HPV-6 或 HPV-11 感染所致。RRP 多见于 5 岁以内的幼儿,也可见于成人。分娩时可发生母婴传播。这种疾病很难治愈,在多数情况下只是对症处理。

HPV 是最容易传播的病毒之一,每一次性交传播 HPV 的可能性是 40%(根据电脑模型计算)。避孕套降低 HPV 传播的观点仍存在争议,许多研究显示避孕套并没有降低 HPV 的危险性。最近的一项研究对年轻女性随访平均 34 个月,结果发现性交时性伴侣 100% 使用避孕套者比性伴侣使用避孕套时间不到 5% 者,HPV 的感染率降低了 70%。

HPV 型别分布显示 70% 的宫颈癌由 HPV-16、18 所致,20% 与 HPV-45、31、32、58、52、35 有关。HSIL 大多数是由 HPV-16、31、58、18、33、52、35、51、56、45、39、66、6 所致(按照流行程度降次排列)。北美 13 项研究显示 80% LSIL HPV 阳性,而其他国

家的数据较低。四分之一的 HPV 阳性为 HPV-16。ASCUS 中,HPV 阳性率与年龄相关。在 ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) 研究中,61% 的病例 HPV 阳性,HPV-16 阳性率是 24%,HPV-18 阳性率 8%,18 岁~24 岁的 HPV-16 和 18 阳性率是 35%,35 岁以上者阳性率 19%。

迄今已经分离鉴定出约 120 个型别 HPV(表 1-2)。新亚型的认定主要基于与已确定的 HPV 原型的比较,新亚型 DNA 与任一已确定的亚型的 DNA 的同源性必须小于 50%。分类则依据 DNA 的组成,大约 30 个型别主要感染男女肛门下生殖道的鳞状上皮。所谓的低危型 HPV(6、11、42、43、44),主要与良性病变有关,如尖锐湿疣,罕见进展为恶性。在上皮内瘤样病变和浸润性癌中检出的是高危型 HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58),超过 85% 宫颈癌检出高危型 HPV 序列。良性前期病变中,HPV DNA 呈附加体(有额外的染色体复制),癌症时,HPV DNA 整合入人类基因组。所有的 HPV 含有 7 个早期基因(E1-E7)和 2 个晚期基因(L1、2)。(图 1-1)。

表 1-2 与 HPV 有关的妇科疾病

	常见 HPV 感染类型	少见 HPV 感染类型
尖锐湿疣	6, 11	2, 16, 30, 40, 41, 42, 44, 45, 54, 55, 61
CIN, VIN, VAIN	16, 18, 31	6, 11, 30, 34, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 56-59
宫颈癌	16, 18, 31, 45	6, 10, 11, 26, 33, 35, 39, 51, 52, 55, 56, 58

(摘自:Evans H, Walker PG: 感染和宫颈上皮内瘤样变。Cont Clin Gynecol Obstet 2 :217, 2002.)

CIN, 宫颈上皮内瘤样病变, VAIN, 阴道上皮内瘤样病变

基因整合常发生于 E1 和 E2 区域,破坏基因完整性和表达,这些开放阅读框编码 DNA 结合蛋白,调节病毒转录和复制。在 HPV-16, 18 中,E2 蛋白抑制 E6 和 E7 基因转录的启动子。因为整合,E6 和 E7 基因表达在 HPV 阳性的宫颈癌中。E6 和 E7 是人类生殖道上皮细胞永生化的病毒必需因素,这两个癌基因与宿主调节蛋白如 p53 和视网膜母细胞瘤易感基因 pRb 组成复合体。高危型 HPV E6 与 p53 结合,造成 p53 迅速降解,阻碍 p53 对由于射线、化学物质导致 DNA 损伤应答的正常功能。两者不结合时,会发生由于 p53 水平升高的生长抑制,允许细胞进行 DNA 修复或凋亡(程序性死亡)。E7 蛋白

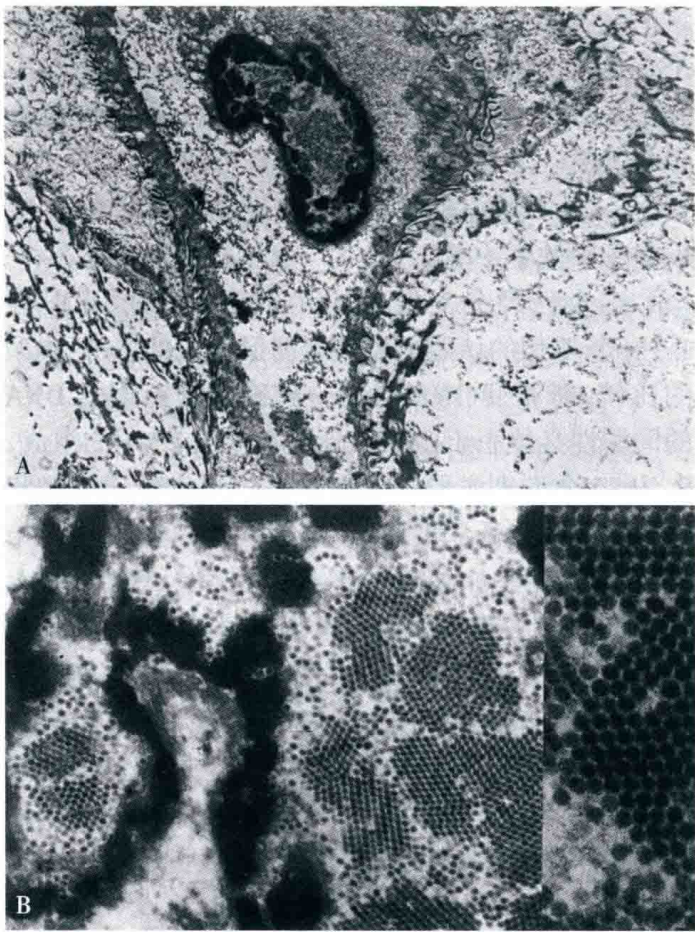


图 1-1 A:核内存在病毒粒子的挖空细胞($\times 6900$);B:人乳头瘤病毒颗粒。注意核内胞内病毒粒子组成的结晶阵列(“蜂巢状”)($\times 20\,500$),可见插图($\times 8000$)(加拿大蒙特利尔 Alex Ferenczy 惠赠)

与包括 pRB 在内的几个蛋白相结合,导致 pRB 失活,促使细胞进入 S 期和诱导 DNA 合成。其他调控基因,例如 c-myc 也可能参与。其他因素的参与也很重要,因为只有一小部分感染高危型 HPV 的女性发展为癌症,例如在裸鼠体内,HPV 永生化人角化细胞只有转染其他癌基因如 *ras*,才有恶性表型。在人体内,免疫应答可能参与了这一复杂的现象。

HPV 的遗传信息存在细胞的双链 DNA 分子内。病毒性的感染通常导致局部感染征象,而非全身性,如局部微小乳头样疣状突起。感染 HPV 的细胞同时含有成熟的病毒颗粒和 DNA,病毒复制仅在 DNA 合成水平较低的细胞核内进行。成熟的 HPV 颗粒很难在复制着的基底层及副基底层细胞内见到,通常存在于表层挖空细胞内。像 HSV-2 一样,HPV 的核内潜伏形式就是只表达病毒 DNA 片段。

最初人们认为在所有的癌症中 HPV DNA 是整合的,CIN 病变中 HPV DNA 是附加体,说明较强的 HPV 毒株的作用(例如 HPV-16,18)。最近,已经报道有较多数量的癌症还有附加体 HPV DNA。在

CIN 病变中见到整合状态,因此表明整合并非癌症的永恒表现。尽管已经揭示了 HPV-16 的整合,但其在癌症发展中所起的重要性并不明确。

HPV-18 毒力可能强于 HPV-16,也可能是影响预后的因素。Kurman 等注意到 HPV-18 在 CIN 中阳性率低于癌症中,但 HPV-16 在二者之间分布并无明显差别。作者假设 HPV-18 在 CIN 中的缺乏可能代表癌前病变阶段有一快速转变时段,显然在现阶段,这只是一个猜想。Walker 等发现,HPV-18 阳性宫颈癌的预后较同期病变 HPV-16 阳性者预后差。同时另外研究表明,无 HPV 感染的宫颈癌患者预后较同期各型 HPV 感染致癌者预后差。目前普遍认为 HPV-18 与宫颈腺癌相关更紧密,而 HPV-16 与宫颈鳞状细胞癌关系密切。

两种组织类型的宫颈癌与性行为 and 生育危险因素关系明显不同。多次妊娠与鳞状细胞癌呈正相关,而与腺癌呈负相关。初次性交年龄、性伴侣数与鳞癌的高危相关性大于腺癌。在过去的几年间,世界范围内许多研究试图确定特定类型 HPV DNA 与宫颈癌发展过程之间的关系。尽管 HPV DNA 在宫颈癌中的致癌作用已得到验证,仍缺少流行病学研究。以目前的技术来看由于检测不敏感,许多研究在几年前使用的当时恰当的实验方法,如今被认为多有不足。很长时间内 HPV DNA 的 Southern 杂交分析被认为是诊断的“金标准”,但此方法费时费力、个体差异极大,在不同的实验室间重复性较差。此后其他检测技术应运而生,如 HPV 原位杂交及斑点印迹,后者已被开发成商业化检测试剂盒,Vira-Pap 涂片和 Vira-type,这两种技术特异性欠佳。试剂盒可检测的 HPV 亚型数量从 7 种增至 14 种,曾在 1993 年被广泛推广,该技术比较耗费人力,需要使用放射性物质,后来被杂交捕获技术取代。杂交捕获具有更高的特异性且省时,使用化学发光试剂代替放射性物质,第二代杂交捕获技术(HC2)获 FDA 推荐用于宫颈 HPV 检测。这一技术需要特殊的 RNA 探针,可确定高低风险 HPV 类型,但是低危型感染不建议使用,高危型探针可以识别 16,18,39,45,51,52,56,58,59 和 68。根据样品发光的强度,完成病毒载量的半定量检测。许多情况下会出现多个亚型的复合感染。

依据目前的认识水平,HPV 分型作为筛查和分类的常规,这表示我们知道其他几个问题的答案(例如:正常人群的发病率;影响阳性率的因素;诊断的“金标准”;HPV DNA 检测是否可以预测未来宫颈肿

瘤)。一些研究者指出,HPV DNA 存在普遍、有地域分布特点。最常见的传播方式是性行为,然而,非性传播并不少见。Jenison 发现,28%~65% 的 10 岁以下儿童体内存在 HPV-6,16,18 融合蛋白抗体,20% 口腔黏膜 HPV-6、HPV-16 聚合酶链反应阳性。HPV DNA 检测阳性率在妊娠期间升高,分娩过程中由母体传播给胎儿是可能的传播机制。虽然 HPV DNA 的出现与性活动有关,但在校期间的处女亦可检出 HPV DNA。HPV DNA 最常在 15 岁~25 岁之间没有 CIN 的女性中被检出。研究性活跃期青少年的结果发现,HPV DNA 检出率从 15%~38% 不等,HPV DNA 检出率在性伴侣较多的女性较高;然而,一项研究显示,检出率随性伴侣数的增加显著降低(>10 名性伴侣)。检出率与性活动的时间没有关联。当限制其他相关因素后,检出率随年龄而下降。Mao 等评估了 516 名性活跃期大学生(18 岁~24 岁之间),4 年间每隔 4 个月收集生殖道标本检测 HPV,研究期间共获得超过 4000 个完整标本,除了 HPV-6、11 以外,HPV 阳性率大约 20%,仅有 5% 的被检者 HPV-6 和 11 阳性。除 HPV-6 和 11 的感染者外,其他 HPV 亚型感染往往无症状。

Ho 等对 608 名女大学生进行了每 6 月一次、为期 3 年的随访,30 个月内 HPV 感染的累积发生率是 43%。年龄较轻、性伴侣数较多、性交频繁、性伴侣的伴侣数较多均是高危因素。新发感染的中位持续时间是 8 个月。HPV 感染持续 6 个月或更长与年龄较大、HPV 类型、多个亚型混合感染等因素相关。异常 Pap 涂片与 HPV 持续感染相关,高危型 HPV 更甚。

Woodman 等招募了 15 岁~19 岁、近期开始性生活的 2001 名女性。每 6 个月进行一次宫颈涂片检查,招募时细胞学正常且 HPV 阴性的女性有 1075 名,HPV 感染的累积风险为 44%。3 年内不同类型 HPV 的最初风险与目前相比增加了 26%。受试者中,246 例涂片结果异常,其中 28 例 CIN 进展为高级别病变。HPV-16 阳性者风险最高,但 40% HPV 检测结果阴性,其他 33% 阳性者只在初次就诊时 Pap 涂片结果异常,5 例 HPV 检测持续阴性的女性进展为高级别 CIN。

Moscicki 等采用 PCR 和斑点印迹法对一小部分 HPV DNA 阳性的女性进行了为期 2 年以上的随访。12/27 检测出 HPV-16,18 阳性。初次检查 HPV 阳性者半数以上自然转阴(由两种或以上实验技术鉴定)。此数据表明病毒粒子的数量在相对短

的时间内减少和推测感染终止。感染新型别 HPV 的女性多数是在上次就诊之后获得了新的性伴侣,反映出是新感染发生而并非原感染病毒的复活。Rosenfeld 等发现 50% 以上的城市女性在初次访问或随访 6 个月~36 个月,会出现 Southern 杂交分析 HPV 阳性。因此,HPV 流行和 HPV 感染发生率依赖年龄、性行为、就诊次数、实验技术,会有很大差异。美国每年有超过百万人因病毒导致的病变就诊,在女性生殖道 HPV DNA 发现率也会非常高。即便是高危型 HPV 感染,通常仅导致轻微短暂的细胞学改变,极少导致特异性 CIN 或浸润癌。因此,对年轻患者应用 HPV DNA 探针进行常规筛查没有任何临床指征。

HPV 检测已被评定为宫颈癌初筛的辅助手段。Cuzick 等通过半定量型特异性 PCR 方法分型出 HPV-16,18,31 和 33。1980 年他们研究评估在过去 3 年内无 CIN 病史、Pap 涂片检查结果阴性的女性,结果显示 11.6% (231 例) 女性细胞学异常或高荷载 HPV,4% (81 例) CIN II 或 III。在 CIN II 或 III 的病例中,HSIL 阳性预测值(positive predicting value PPV)是 66%。61 例 CIN II 或 III HPV 检测阳性(敏感性为 75%,PPV42%)。81 例 CIN II 或 III 中,33 例细胞学阴性,20 例 HPV 阴性。虽然研究注意到敏感性和 PPV,但并未提及特异性和阴性预测值(negative predicting value NPV)。

最近有很多关于 HPV 细胞增殖通路的研究报道,探讨基因与生长因子。数据显示,CIN 进展为癌症可导致表皮生长因子受体(EGF-R)的上调。这种上调是所有鳞状细胞癌的共同特征,然而,宫颈癌的 EGF-R 的上调导致胰岛素样生长因子 II(IGF II)上调。IGF-I 的水平(而非 IGF-II 水平)上调,见于其他妇科肿瘤、乳腺癌和前列腺癌,提示 IGF-II 水平可监测 CIN 和宫颈癌的疗效。血清 IGF-II 升高伴随血清 IGF 结合蛋白-3(IGF-BP3)水平的降低。IGF-BP3 是一个细胞调节和促凋亡因子,此因子水平升高可以通过下调 EGF-R,IGF-II 和血管内皮生长因子(VEGF)提示宫颈癌的预后较好。VEGF-B 在多种肿瘤转移时升高。用 VEGF 处理 HPV 阳性或阴性细胞株,可以造成 IGF-BP3 水平下降。现已发现,VEGF-C 在宫颈癌或 HSIL 的女性中显著升高,显示其早期有效诊断转移性宫颈癌。VEGF-C 与 IGF-II 和 IGF-BP3 通过 EGF-R 的相互作用,是宫颈癌独特表现。有趣的是,在宫颈癌细胞株中,尼古丁可上调 VEGF-C 水平。这种转化研究,不仅可以更好地理