

宫颈病变的诊断与诊疗

吴绪峰 主编



湖北科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

宫颈病变的诊断与治疗/吴绪峰主编. —武汉:湖北科学技术出版社,2010. 9

ISBN 978-7-5352-4557-1

I. ①宫… II. ①吴… III. ①子宫颈疾病:癌—诊疗 IV. ①R737. 33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 177546 号

责任编辑:陈兰平

封面设计:王 梅

出版发行:湖北科学技术出版社

电话:027-87679468

地 址:武汉市雄楚大街 268 号

邮编:430070

(湖北出版文化城 B 座 12-13 层)

网 址:<http://www.hbstp.com.cn>

印 刷:武汉市科利德印务公司

邮编:430071

787×1092 1/16

20.25 印张 500 千字

2010 年 11 月第 1 版

2010 年 11 月第 1 次印刷

定价:58.00 元

本书如有印装质量问题 可找本社市场部更换

主 编 吴绪峰

编 者 (以姓氏笔画为序)

冯同富 田艳红 孙冬岩 阳 艳

李艳丽 张敦兰 吴绪峰 吴 莺

杜 欣 段 洁 高 晗 龚丽艳

黄燕明 雷 燕 蔡鸿宁

序

恶性肿瘤是一类病因复杂且严重危害人民健康的常见病。中国恶性肿瘤年新发病例占全球人口总发病率的 20% 以上(每年新发患者约 260 万),死亡病例占全球人口总死亡率的 18%,已成为当今恶性肿瘤大国,而且在未来一个时期仍呈持续增长的趋势。女性宫颈上皮内瘤样病变和宫颈癌发病率不仅逐年增高,且呈年轻化趋势。据美国癌症协会 2007 年统计数据,全球宫颈癌年新发病例数约为 55.51 万,死亡例数约为 30.98 万,其中亚洲地区死亡病例数约为 24.5 万。随着人们对宫颈癌致病因素和自然病程认识的深入,通过适宜的筛查技术和有组织的全面筛查,发达国家的宫颈癌发病率和死亡率已显著下降。然而,在大多数发展中国家和地区,宫颈癌的发病率和死亡率仍居高不下,其中重要的原因是缺乏对宫颈癌前病变和早期癌的筛查制度,且筛查质量也欠佳。WHO 指出,如果不尽快采取有效的干预措施,至 2020 年,全世界将有近 70 万宫颈癌的新发病例,其中约 90% 在发展中国家,因宫颈癌导致的死亡人数将上升约 25%。我国由于人口基数大,估计每年宫颈癌新发病例数约 13 万以上,每年至少有 2~3 万妇女死于宫颈癌,由此可见,宫颈癌的防治任务十分艰巨。

基于此,由著名妇科肿瘤专家、医学博士、博士生导师、湖北抗癌协会妇科肿瘤专业委员会吴绪峰教授率她的团队,从妇女的健康和幸福出发,广采博引,集腋成裘,编撰了《宫颈病变的诊断与治疗》一书。该书富实践之经验,寓医理于其中,是吴绪峰教授为征服肿瘤用汗水和心血日积月累的经验 and 撷料汇聚的新著,实属难得。本书全面系统,内容丰富、翔实、科学、规范,富有时代性、针对性和可操作性,为从事本专业的医务工作者提供了新视角和新思路,新方法和新技术,新理论和新进展。也是临床一线的妇科肿瘤学者重要的参考书目,不愧于时代的参考书典。

在这部专著问世之际,谨以此文祝贺《宫颈病变的诊断与治疗》一书的出版,也为吴绪峰教授在数十年征服癌症的生涯中执着追求、无私奉献的心怀深深地崇敬,特为之欣然作序!

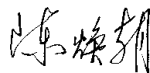
科学技术日新月异,医学界对肿瘤的研究与防治实践也在不断进步,对所面临的许多疑难问题,尚需努力探索,愿广大医务工作者尤其是从事本专业的医务工作者,能从本书中得到启迪,共同携手,为攻克这一“顽疾”而不懈地奋斗,造福于人类。

湖北省抗癌协会理事长

湖北省肿瘤学会主任委员

《肿瘤防治研究》杂志主编

湖北省肿瘤医院院长、主任医师



2010 年 11 月 6 日

前 言

近年来，宫颈上皮内瘤样病变（cervical intraepithelial neoplasia, CIN）和宫颈癌发病率呈上升及年轻化的趋势，宫颈癌筛查及早诊早治成为宫颈癌三级预防的重要举措；细胞学-阴道镜-组织学“三阶梯”诊断法成为宫颈病变诊断的基本程序；HPV 检测在宫颈癌的筛查、分级及随诊中的作用日趋突出；物理治疗低度上皮内瘤样病变的作用愈来愈显现；高级别 CIN 治疗更加趋于个性化和保守，全子宫切除术的临床应用受到限定；宫颈癌手术保留生育功能及性功能的呼声愈来愈高。所有这一切，都拓展了宫颈癌的基础及临床研究成果，也为我们编撰本书提供了坚实的基础。

为充分反映和翔实介绍 CIN 和宫颈癌研究的新进展、诊治指南实施细则和经验，应湖北科学技术出版社的邀请，我们组织编写了《宫颈病变的诊断与治疗》一书。

《宫颈病变的诊断与治疗》共分 32 章，50 万字，全面介绍了宫颈癌的病因与流行病学，HPV 病毒在宫颈癌病因、筛查、诊断及随访中的作用，宫颈癌疫苗，宫颈癌的筛查，细胞学-阴道镜-组织学“三阶梯”诊断法在宫颈癌早期诊断中的作用，宫颈癌的临床分期及注意事项，CIN 的聚焦超声治疗、LEEP 术和锥切术，各型宫颈癌手术方法及并发症，早期宫颈癌的腹腔镜手术，根治性宫颈切除术，保留盆腔神经丛的广泛子宫切除术，宫颈癌手术中的卵巢保留及移位术，宫颈癌的新辅助化疗及地位，宫颈癌的术后辅助治疗，复发性宫颈癌的诊断与治疗等，还对一些特殊类型的宫颈癌进行了详细的介绍，如宫颈原位癌及微小浸润癌的诊断及处理，青春期宫颈病变的诊断及处理，妊娠合并宫颈病变的诊断及处理，宫颈腺癌、腺鳞癌、小细胞未分化癌、透明细胞癌的临床特点及处理。在书的最后部分，对宫颈癌治疗后的随访及监测，宫颈癌病人的 HRT 及性康复和心理康复等，也作了较全面的介绍。

由于水平有限，疏漏和错误在所难免，恳请读者提出宝贵意见。

编者

2010 年 8 月 5 日

于湖北省妇幼保健院

目 录

1	宫颈癌的流行病学特征	冯同富	(1)
1.1	概述		(1)
1.2	流行因素		(2)
2	HPV 病毒的生物学特性	孙冬岩	(15)
2.1	HPV 的生物学特性		(15)
2.2	HPV 的传播途径		(15)
2.3	HPV 的生长规律		(16)
2.4	HPV 的致癌性		(16)
2.5	HPV 的药物治疗、物理治疗及手术治疗对转归的影响		(18)
2.6	HPV 感染的预防		(18)
2.7	HPV 感染的治疗		(18)
3	宫颈癌疫苗	雷 燕	(23)
3.1	HPV 的结构与分类		(23)
3.2	HPV 疫苗		(23)
3.3	临床前景		(26)
4	宫颈病变的筛查	龚丽艳	(28)
4.1	肉眼观察		(28)
4.2	宫颈/阴道细胞学诊断		(30)
4.3	阴道镜检查		(34)
4.4	HPV 检查		(35)
4.5	其他方法		(36)
4.6	结语		(37)
5	宫颈细胞学检查	冯同富	(41)
5.1	巴氏细胞学简史及临床应用		(41)
5.2	液基细胞学的发展和临床应用		(43)
5.3	巴氏分级与 TBS 分类		(46)
5.4	异常细胞学的进一步处理		(51)
6	HPV 检测的临床意义及方法	孙冬岩	(65)
6.1	HPV 检测的临床意义		(65)
6.2	HPV 检测的实验室方法及敏感性		(68)
7	阴道镜检查	张敦兰 吴绪峰	(74)
7.1	阴道镜检查的适应证		(74)
7.2	阴道镜检查的主要优缺点		(75)
7.3	阴道镜检查前的注意事项		(76)
7.4	阴道镜下异常图像的临床意义		(76)

7.5	阴道镜检查不满意的处理	(78)
7.6	宫颈腺癌与阴道镜检查	(78)
7.7	阴道镜下的活检诊断是金标准	(80)
8	宫颈癌临床分期及注意事项	李艳丽 吴绪峰 (82)
8.1	恶性肿瘤分期	(82)
8.2	宫颈癌分期	(84)
9	CIN 的聚焦超声治疗	段洁 (97)
9.1	正常宫颈的组织学特点	(97)
9.2	聚焦超声治疗宫颈病变的原理	(97)
9.3	聚焦超声治疗宫颈病变的原则	(98)
9.4	聚焦超声治疗的适应证	(98)
9.5	聚焦超声操作过程和注意事项	(98)
9.6	子宫颈病变聚焦超声术的效果评价	(99)
10	CIN 的 LEEP 锥切和冷刀锥切术	蔡鸿宁 (102)
10.1	LEEP 及 CKC 治疗简史	(102)
10.2	LEEP 及 CKC 指征	(102)
10.3	LEEP 手术及 CKC 标本的切缘阳性与病灶残留	(104)
10.4	CIS 及 Ia1 期宫颈癌做 LEEP 治疗还是 CKC	(105)
10.5	LEEP 及 CKC 术后切缘阳性处理	(105)
10.6	LEEP 手术及 CKC 术后并发症	(106)
10.7	LEEP 及 CKC 方法对妊娠结局的影响	(106)
11	宫颈癌的手术治疗	(110)
11.1	冷刀锥切术	蔡鸿宁 吴绪峰 (110)
11.2	标准的全宫切除术	吴绪峰 (113)
11.3	筋膜外全宫切除术	吴绪峰 (116)
11.4	次广泛全宫切除术	吴绪峰 (118)
11.5	广泛全宫切除术	吴绪峰 (120)
11.6	早期宫颈癌的腹腔镜手术	杜欣 高晗 (122)
11.7	根治性宫颈切除术	黄燕明 段洁 (135)
11.8	保留盆腔神经丛的广泛子宫切除术	吴莺 (142)
12	宫颈癌手术中的卵巢保留及移位术	田艳红 吴绪峰 (170)
12.1	保留卵巢的必要性	(170)
12.2	保留卵巢的安全性	(171)
12.3	保留卵巢的适应证、禁忌证	(173)
12.4	保留卵巢的方法	(173)
12.5	保留卵巢功能的效果评定	(174)
12.6	保留卵巢后的并发症	(174)
13	盆腔根治术的手术损伤、预防及处理	吴绪峰 (177)
13.1	肠管损伤	(177)
13.2	泌尿道损伤	(177)

13.3	血管损伤·····	(184)
13.4	神经损伤·····	(184)
14	盆腔根治术中的出血及处理····· 吴绪峰	(186)
14.1	出血种类·····	(186)
14.2	预防·····	(186)
14.3	止血·····	(187)
15	盆腔根治术后的膀胱功能障碍及处理····· 吴绪峰	(190)
15.1	原因及发生率·····	(190)
15.2	预防·····	(190)
15.3	处理·····	(191)
16	盆腔根治术后的肠梗阻及处理····· 吴绪峰	(192)
16.1	分类·····	(192)
16.2	临床表现·····	(192)
16.3	诊断与鉴别诊断·····	(194)
16.4	治疗·····	(194)
17	盆腔根治术后的感染及处理····· 吴绪峰	(196)
17.1	泌尿道感染·····	(196)
17.2	肺部感染·····	(197)
17.3	切口感染·····	(199)
17.4	盆腔感染·····	(200)
18	经典的广泛子宫切除术的围手术期处理····· 吴 莺	(202)
18.1	病史及体格检查·····	(202)
18.2	实验室评估·····	(202)
18.3	术前讨论和知情同意·····	(203)
18.4	术前评估·····	(203)
18.5	术前准备·····	(204)
18.6	术中注意事项·····	(204)
18.7	术后处理·····	(205)
19	宫颈癌的新辅助化疗及地位····· 孙冬岩	(208)
19.1	新辅助化疗的指征·····	(208)
19.2	新辅助化疗的相关治疗措施·····	(209)
19.3	新辅助化疗效果·····	(211)
20	宫颈癌术后治疗的指征和方法····· 蔡鸿宁	(215)
20.1	术后治疗的适应证·····	(215)
20.2	术后治疗的方法·····	(215)
20.3	术后不同治疗方法对预后的影响·····	(218)
20.4	术后治疗对卵巢功能的影响·····	(219)
21	复发性宫颈癌的诊断与治疗····· 高 瞻	(223)
21.1	定义·····	(223)
21.2	诊断·····	(223)

21.3	复发的时间和部位·····	(228)
21.4	治疗·····	(229)
21.5	预后及其影响因素·····	(236)
22	宫颈原位癌及微小浸润癌的诊断及处理····· 吴绪峰	(243)
22.1	宫颈原位癌及微小浸润癌的定义·····	(243)
22.2	宫颈原位癌及微小浸润癌的处理·····	(245)
22.3	宫颈原位腺癌及微小浸润型腺癌的定义·····	(246)
22.4	宫颈原位腺癌及微小浸润型腺癌的处理·····	(247)
23	青春期宫颈病变的诊断及处理····· 黄燕明	(249)
23.1	青春期宫颈病变的发病情况·····	(249)
23.2	青春期女性 HPV 感染状况·····	(249)
23.3	青春期宫颈病变的筛查和处理·····	(250)
23.4	青春期宫颈病变的预防·····	(253)
24	妊娠合并宫颈病变的诊断及处理····· 黄燕明	(256)
24.1	妊娠期宫颈病变的流行病学·····	(256)
24.2	妊娠与宫颈病变的相互关系·····	(256)
24.3	妊娠期 CIN 及宫颈癌的诊断·····	(256)
24.4	妊娠期 CIN 及宫颈癌的治疗·····	(258)
24.5	妊娠期宫颈病变的转归及预后·····	(260)
25	宫颈腺癌的临床特点及处理····· 蔡鸿宁	(262)
25.1	HPV 与宫颈腺癌·····	(262)
25.2	病理学特征·····	(262)
25.3	临床特征及诊断·····	(263)
25.4	治疗·····	(265)
25.5	预后·····	(267)
26	宫颈腺鳞癌的临床特点及处理····· 蔡鸿宁	(271)
26.1	HPV 与宫颈腺鳞癌·····	(271)
26.2	病理学特征·····	(271)
26.3	临床特征及诊断·····	(272)
26.4	治疗·····	(272)
26.5	预后·····	(274)
27	子宫颈小细胞癌的临床特点及处理····· 高 晗	(277)
27.1	生物学特性及临床特点·····	(277)
27.2	病理学特征·····	(277)
27.3	病因及分子生物学特征·····	(280)
27.4	治疗·····	(280)
27.5	预后·····	(282)
28	宫颈透明细胞癌的临床特点及处理····· 黄燕明	(285)
28.1	流行病学·····	(285)
28.2	病因与发病机制·····	(285)

28.3	组织病理学特点	(285)
28.4	临床特点	(286)
28.5	处理	(286)
28.6	预后	(287)
29	宫颈病变治疗后的随访与监测	雷 燕 (289)
29.1	宫颈上皮内瘤变的治疗方法	(289)
29.2	宫颈上皮内瘤样变治疗后的随访与监测	(290)
29.3	宫颈癌治疗后的随访与监测	(291)
30	宫颈癌病人的 HRT	阳 艳 吴绪峰 (293)
30.1	HRT 的必要性	(293)
30.2	HRT 的安全性	(295)
30.3	HRT 应用指南	(296)
30.4	HRT 副反应的处理	(301)
31	宫颈癌病人的性康复	阳 艳 吴绪峰 (303)
31.1	宫颈癌的治疗对性功能的影响	(303)
31.2	宫颈癌治疗后的性康复	(305)
32	妇科肿瘤病人的心理康复	吴绪峰 阳 艳 (308)
32.1	心理治疗的必要性和重要性	(308)
32.2	心理治疗的含义、原则和条件	(308)
32.3	妇科恶性肿瘤病人的心理反应及治疗	(310)

1 宫颈癌的流行病学特征

冯同富

1.1 概述

宫颈癌是全球第三大肿瘤，约占世界癌症的 10%。在全球妇女中仅次于乳腺癌为第二个最常见的恶性肿瘤，而在我国它的发病率则居妇女恶性肿瘤的第一位^[5]。

宫颈癌的地理分布情况

据国际癌症研究中心（IARC）最近的统计，在全世界妇女中，每年的新发病例数为 50 万，其中 83% 的宫颈癌发生在发展中国家，占发展中国家女性肿瘤的 15%，而在发达国家，仅占女性肿瘤的 3.6%^[1]。具体地讲，欧洲的发生率最低，拉美和非洲的发生率最高。在美国，每年有超过 1 万的新发病例和 3000 多的死亡病例。在我国每年宫颈癌新发病例 13.15 万，约占世界新发病例的 28.8%，病例主要分布在中部地区，且农村高于城市，山区高于平原。20 世纪 80 年代的一个全国性调查显示，甘肃、安徽、陕西为患病率最高的省份，患病率分别为 502.6/10 万、444.02/10 万及 404.00/10 万，而北京（2.54/10 万）、上海（3.8/10 万）等相对较低。特别需要提出的是，我国的三个高发区为湖北五峰县（1073.34/10 万）、陕西略阳县（1026.06/10 万）、江西靖安县（1020.81/10 万），这种地理分布反映了宫颈癌的发病率与经济发展状况密切相关。此外，对性行为所持的态度也是影响其发病的一个因素^[2]。

宫颈癌的发病有种族差异吗？

生活在同一地区的不同民族居民，其宫颈癌的发病情况也有不同。本地民族或长期移居该地的民族发病较高，而对性行为持保守态度的民（种）族其宫颈癌的发病率相对低。在世界范围内，黑人的发病率最高，而犹太人和一些伊斯兰教人的发病率较低。在我国各民族中，病死率居前三位的是维吾尔族（17.27/10 万）、蒙古族（15.72/10 万）和回族（12.29/10 万），而藏族、苗族、彝族病死率则较低（约 5/10 万）^[3]。

宫颈癌的社会分布情况

另外，人群的社会经济状况和（或）职业不同，宫颈癌的发病率也不同，其发病率呈现明显的阶梯式变化和分层现象。据调查，工人及服务业人员和经济情况较差的社会底层人员宫颈癌的检出率较高。包淑和等发现，我国宫颈癌发病率农民为 721.79/10 万，工人为 584.78/10 万，干部为 201.67/10 万。而在 Silvia 的研究中，无室内卫生间的妇女其人乳头状瘤病毒（human papillomavirus, HPV）感染风险是有室内卫生间者的 4.8 倍，缺乏流水的 HPV 感染风险度为 2.0，性生活后很少清洗生殖器官者的风险度是常清洗者的 4.5 倍^[4]。究其原因，可能是与教育程度低、营养缺乏、性卫生习惯不良、多子女以及合并生殖器感染等有关。

宫颈癌的流行情况有什么特点？

目前，宫颈癌的流行情况呈现如下两大特点。

（1）发病以中老年人为主，部分地区呈现年轻化趋势 在大多数妇女中，宫颈浸润癌的发病率在 20 岁以前是很低的，20~50 岁增长较快，其后上升幅度变缓。我国宫颈癌患者

的年龄分布呈双峰状, 35~39 岁和 60~64 岁, 平均年龄为 52.2 岁^[5]。需要注意的是, 原位癌的高发年龄为 30~34 岁, 较浸润癌早 20 余年, 这反映了此组人群对宫颈癌危险因素的接触较浸润癌更密切^[6]。

近年来, 宫颈癌有逐步年轻化的趋势。2001 年国际妇产科联盟 (FIGO) 流行病学和统计学调查表明, 子宫颈癌的发病率由 20 世纪 20 年代的平均 60 岁下降到 90 年代末的 50 岁。其中, 年龄 ≤ 35 岁妇女的宫颈癌被学术界称为年轻宫颈癌。Elliott 等报道, 年轻宫颈癌的发病率在 20 世纪 50 年代为 9%, 80 年代已上升至 24%^[7]。国外的研究表明, 年轻妇女中 20~24 岁、25~29 岁年龄组上升最为明显, 有人推测这与性自由的增长有关, 其依据是依靠性途径传播的 HPV 病毒感染的上升与宫颈癌的死亡率呈平行关系。另外, 这部分妇女中大多存在着早年开始性生活、多个性伴侣、吸烟、口服避孕药等因素^[8]。我国近 50 年来宫颈癌的发病年龄也逐渐降低, 由 1955—1964 年的 56 岁降至 1995—2004 年的 44 岁, 年轻患者的宫颈癌的构成比由 3.42% 升至 24.91%。其中与其他年龄组比较, 具有非鳞癌比例高、淋巴结转移率高和临床晚期 (III—IV 期) 比例高等显著特点^[9]。英国学者 Stockton 亦报道在 1971—1994 的 20 余年中, 在较年轻妇女的 30~39 年龄组中宫颈鳞癌的下降和腺癌的升高最为显著^[10]。最近的统计数据表明, 在西方妇女中宫颈腺癌及腺鳞癌已占到了 10% 左右^[11]。对于宫颈癌发病年轻化趋势这一动态变化应该引起高度重视, 因为年轻宫颈癌与老年宫颈癌相比, 预后差, 生存率低。

(2) 发病率和死亡率逐渐下降 20 世纪 50 年代以来, 世界各国均开展了大规模的宫颈癌的筛查工作, 初步实现了宫颈癌的早发现、早诊断、早治疗, 因此宫颈癌的发病率和死亡率均逐渐下降。据世界卫生组织 (WHO) 在 28 个发达国家的统计, 从 1960—1980 年间宫颈癌的死亡率下降了 30%, 美国 40 年代下降了 75%^[8]。我国于 1990—1992 年的回顾性调查显示, 我国宫颈癌死亡率由 70 年代的 10.28/10 万下降至 90 年代的 3.25/10 万, 下降 69%, 城市和农村分别下降了 78.4% 和 63.71%^[12]。同期的研究亦表明, 宫颈上皮内瘤变 (CIN) 的发病率则明显上升, 这可能与采用新的筛查技术如液基细胞学检查和 HPV 检测等有关, 但这也从侧面反映了宫颈癌筛查防治所取得的巨大成果。

1.2 流行因素

1.2.1 病毒感染

1.2.1.1 HPV 感染

HPV 和宫颈癌是什么关系?

近 20 余年来, 以大规模人群为基础的流行病学资料显示, 在 90% 以上的宫颈癌中存在 HPV DNA。另外, 许多前瞻性研究和实验室证据亦表明 HPV DNA 阳性患者发展为 CIN III 级或浸润型宫颈癌的危险性要高于 HPV DNA 阴性患者。因此, 国际癌症研究署 (IARC) 1995 年明确提出 HPV 感染是宫颈癌的主要危险因素, 确定了 HPV 与宫颈癌的病因关系。

HPV 可分为那几个类型?

HPV 有严格的嗜组织性, 主要侵犯皮肤及黏膜鳞状上皮。根据基因组的同源性可将其分为 120 多种型别, 其中感染人生殖道的 HPV 有 40 个型别, 不同类型的 HPV 感染生殖道的危险性不同, 根据其致癌性的不同分为三类: ①低危型, 包括 HPV 6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81、89 等, 主要引发外生殖器疣 (如尖锐湿疣) 等良性病变, 也可

导致 CIN I，据统计 25% 的 CIN I 和 90% 的肛周及外生殖器疣是由 HPV 6、11 引起的；②中危型（可能致癌型），包括 26、53、66、68、73、82，可引起 CIN I—III；③高危型（致癌型），该型与宫颈癌和 CIN II—III 的发生密切相关，包括 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58 等，按感染率由多至少依次为 HPV 16、18、45、31、33、58，其中 16、18 型与宫颈癌的关系最密切^[13]。此两型在世界范围内宫颈癌的检出率达 99.7%，其中 HPV 16 占 66%，HPV 18 占 34%^[14]。此外，HPV 16、18 型尚可引起 25% 的 CIN I 和 70% 的 CIN II 及 CIN III^[15]。

HPV 类型和宫颈癌分型有什么联系？

宫颈癌的恶性表型与感染 HPV 的类型有关。HPV 16、18 型阳性者病情恶性进展多于 HPV 6、11 型阳性者；宫颈鳞癌中以 HPV 16 型感染最为常见，占 46%~63%，腺鳞癌与 HPV 18 型和 45 型感染有关，而宫颈腺癌及腺棘癌则是以 HPV 18 型感染为主，占 37%~41%，并多见于年轻的性活跃妇女，感染的高峰年龄在 18~28 岁，其淋巴结转移率较高^[16]。HPV 18 型的总体检出率虽然相对较低，但相关研究结果提示其与早期宫颈癌的预后差有关，它是一个独立的预测早期宫颈癌作全子宫加盆腔淋巴结清扫后发生复发的因素。另外，宫颈癌也并非总是单一型别的 HPV 感染所致，事实上其存在着多种 HPV 合并感染的情况，多重感染在腺鳞癌中最为常见。

国内外 HPV 感染特点有什么不同？

宫颈癌 HPV 感染的特点国内与国外有所不同，国外以 HPV 16、18 型为主，HPV 总检出率在 50% 左右，HPV 16、18 型分别占 40%、10% 左右；我国以 16、58 型为主，HPV 总检出率为 53.5%，HPV 16、8 型分别占 31.9%、7.6%，HPV 18 型感染率仅为 1.0%，明显低于国外^[17]。

HPV 感染的自然历程是什么？

在体内 HPV 感染常自然消退或被抑制，因此，感染多为暂时性的且大部分感染妇女临床无症状。在宫颈 HPV 感染者中，70% 的妇女的自然清除时间约在感染后的 7~12 个月内，如果连续检测两年，则有高达 90% 的妇女会最终清除 HPV。不过仍有 10%~15% 的 35 岁以上的妇女存在持续感染的情况，如为高危型 HPV 持续性感染，则进展为宫颈癌的风险更大，但一般认为从 HPV 感染到进展为宫颈癌大约需要 20 年的时间^[18]。手术切除部分病变宫颈组织或应用干扰素等抗病毒药物可以大大加快 HPV 的清除，但术后或用药后还应积极定期检测，以防 HPV 的再次感染。

什么情况下 HPV 感染者可发展为癌症？

HPV 感染者能否最终进展为 CIN 和癌症，这取决于宿主、环境和病毒这三方面因素。宿主因素包括机体的免疫功能、激素水平和营养状况等，环境因素是指与宫颈癌相关的协同行为因素，而病毒因素则包括 HPV 类型、含量、首次感染时间和持续时间等。病毒因素具体阐述如下。

(1) HPV 的类型是决定宫颈病变转归的重要因素之一。低危型 HPV 6、11 型所致的病变以 CIN I 为主，大多能逆转；与高危型 HPV 16、18 等有关的 CIN 几乎全部进展为浸润癌，极少逆转。当多型别的 HPV 同时感染时危险性更高，其中以 HPV 6、11 及 HPV 16、18 均呈阳性时其相对危险性最高。

(2) HPV 的病毒含量与宫颈病变密切相关。宫颈病变程度越严重，HPV 感染的型别越多，病毒含量就越高；而 HPV 病毒的含量越高，罹患 CIN III 或宫颈癌的危险性就越高，

HPV 高含量可以作为宫颈病变进展的短期指标。一项超过 10 年的回顾性研究表明, HPV 16 持续高含量者, 即使其最初的宫颈细胞学结果是阴性, 其患宫颈原位癌的风险要比 HPV 16 阴性者高出至少 30 倍, 在 25 岁之前感染 HPV 16 高含量的女性, 有 25% 在 15 年后进展为原位癌^[19]。

(3) 持续性 HPV 感染在宫颈病变的发展过程中有重要的作用。一项前瞻性研究显示, 反复 HPV 感染的女性, 发展到 CIN II / III⁺ 的危险性增高, 持续 HPV 阴性或一过性 HPV 感染的女性, 在随访过程中均未发展为 CIN II / III⁺^[20]。

HPV 的致癌机制是什么?

HPV 的致癌机制目前尚不十分明确, 但 HPV DNA 与宿主细胞基因组的整合在其诱导宫颈癌变的过程中起着关键作用。HPV DNA 在细胞中以两种方式存在: 游离状态和整合状态。在 CIN 中, 其以位于染色体之外的游离形态存在; 而在宫颈癌中, 多为高危型 HPV DNA 以单拷贝或多拷贝的串联方式整合于宿主细胞 DNA 中, 结果导致对 HPV E6/E7 基因起负向转录调节作用的 HPV E2 基因失活, 致使病毒癌基因 E6、E7 持续表达, 产生癌蛋白 E6、E7。癌蛋白可与宿主细胞的细胞周期调控蛋白结合 (E6 与 p 53 结合导致凋亡基因 *bcl-2* 表达失控, E7 与 RB、p 107 和 cyclin A 结合导致细胞周期调控紊乱) 导致细胞分化停滞, 增殖失控而发生癌变。

HPV 检测的意义和方法?

HPV 检测可以指导临床判定宫颈癌发生的危险性, 并可预测宫颈病变恶化或术后复发的危险, 如手术后 6 个月、12 个月检测 HPV 阴性, 则提示病灶切除干净; 如术后 HPV 持续阳性, 则提示有残留病灶和复发可能。HPV 检测一般安排在月经来潮后 10~18 天进行为佳, 且检查前禁性生活、阴道上药和冲洗。HPV 检测有多种方法, 最简单的如直视观察, 还可以利用显微技术和免疫组化技术确定, 还可以利用原位杂交、斑点印迹、杂交捕获 (HC2) 和 PCR 等各种分子技术进行检测, 目前应用的杂交捕获二代技术 (hybrid capture II) 是美国 FDA 唯一批准可在临床使用的 HPV DNA 检测技术。它能同时检测 13 种高危型 HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68), 适用于大规模人群的筛查, 该方法已经得到了世界范围的认可。

HPV 疫苗的效果如何?

在宫颈癌的治疗方面, HPV 疫苗为癌症患者带来了新的希望。目前的 HPV 疫苗为预防性四价疫苗, 仅适用于 9~26 岁无 HPV 感染妇女进行 6、11、16、18 亚型的预防, 而针对 HPV 16、18 型的二价疫苗目前正在进一步的临床试验中。虽然 HPV 疫苗的研制成功给人们战胜宫颈癌带来了曙光和信心, 但诸如疫苗免疫保护的持续时间、接种负反应、男性接种的可行性、生殖安全及妊娠结局等方面还需进一步的研究^[21]。另外, 目前的预防性疫苗价格比较昂贵, 难于在发展中国家推广应用, 且预防性疫苗仅适用于尚未感染 HPV 病毒的年轻人群, 但在临床上面临更多的却是已经被感染的患者, 因此, 治疗性 HPV 疫苗的开发和应用更为重要和迫在眉睫。有关 HPV 疫苗的详细情况见本书第三章。

1.2.1.2 疱疹病毒 (Herpesviruses, HV)

HV 是一群中等大小的双链 DNA 病毒, 其主要侵犯外胚层来源的组织, 包括皮肤、黏膜和神经组织, 感染部位和引起的疾病多种多样, 目前发现有 7 种疱疹病毒与宫颈癌有关。

(1) 单纯疱疹病毒 II (HSV-II) HSV-II 是第一个被认为与宫颈癌发生有密切关系的病毒。国内外相关资料表明, 宫颈癌患者血清中 HSV-II 抗体平均滴度明显高于正常妇

女。郑曙民等对 153 例宫颈癌和 75 例正常妇女的对照研究显示, 宫颈癌组的 HSV-Ⅱ 的检出率为 30.77%, 而对照组的检出率为 6.6%。国内另外一项研究则显示, HSV-Ⅱ 抗体在浸润性宫颈癌中有 80%~100% 阳性, 原位癌中约有 50% 阳性, CIN 中约有 25% 阳性, 而在对照组中只有 20% 为阳性, 且宫颈癌癌细胞胞质内发现有 HSV 颗粒^[3]。LARC 的大量、多中心、病例对照研究表明, HSV-Ⅱ 血清抗体活性可显著增加宫颈鳞癌 (OR=2.2, 95%CI: 1.4~3.4)、宫颈腺癌或宫颈腺鳞癌 (OR=3.4, 95%CI: 1.5~7.7) 的患病危险性。而 Salcedo 对相关病例的分析表明, HSV-Ⅱ 可使高危 HPV 感染妇女的宫颈鳞癌发病风险提高 2 倍, 提示 HSV-Ⅱ 在高危型 HPV 感染宫颈癌发病中具有协同作用^[22]。相关学者认为, HSV-Ⅱ 作为启动子反复作用于宫颈上皮细胞, 而高危型 HPV (如 HPV 16、18) 则作为促进子使细胞发生癌变。

随着肿瘤分子生物学的不断发展, HSV-Ⅱ 的致癌机理研究也逐渐深入。现在认为 HSV-Ⅱ 的基因分为促癌基因和转化基因, 促癌基因的编码蛋白 (包括早期蛋白 ICP11/12 和晚期结构蛋白 ICP14) 可能有助于宫颈癌变的启动, 尽管其表达与致癌性并不相关; 转化基因的表达产物 (如 ICP10/AG-4) 则有助于癌变的发展, 其表达与致癌性有关。这两种基因表达产物经过与其他诱癌因素 (如 HPV) 之间复杂的协同作用导致宿主细胞转变成癌细胞^[23]。另有研究发现, HSV-Ⅱ 感染和周期蛋白 PCNA 有表达同步升高的现象, 部分学者推测 HSV-Ⅱ 感染可能使宫颈上皮细胞获得较高增殖活性, 通过促进细胞的过度增殖, 再在其他致癌因素共同作用下而致癌^[24]。

(2) 巨细胞病毒 (CMV) CMV 与 HSV 相似, 属于人类疱疹病毒 4 型, 该病毒在人群中感染非常广泛, 我国成人感染率达 95% 以上, 通常呈隐性感染, 多数感染者无临床症状, 研究人员采用 ELISA 方法检测了宫颈炎、宫颈上皮内瘤样病变及宫颈癌患者血清中的抗 CMV-IgG 抗体, 结果表明宫颈上皮内瘤样病变组和宫颈癌组均高于宫颈炎组, 提示巨细胞病毒可能作为致病因子或协同因子导致宫颈癌的发生。最近也有实验表明 CMV 与宫颈癌发病有关联, 但仍需进一步的研究确定。

(3) EB 病毒 (EBV) EB 病毒属于人类疱疹病毒 5 型, 早期研究中 Landers 和 Thoe 在同一年内先后在宫颈癌组织中检测出 EBV, 最近国内研究发现早期癌的 EBV 感染率高于中晚期癌的感染率, 提示 EBV 可能仅有致癌作用, 并非能促进癌变后的宫颈癌细胞恶性演进。上述研究均提示 EBV 感染是诱发宫颈癌的危险因素。其致癌机制目前尚不清楚, 但已有的研究表明其与 p53 和 PTEN 途径无关, 与抑癌基因 p16 蛋白的失活之间也不存在关系, 可能存在其他致癌途径。

(4) 人类疱疹病毒 6 型及 7 型 (HHV-6/7) HHV-6 和 HHV-7 都是从外周血单核细胞中分离出来的, 二者也在人类中存在着广泛的隐性感染。有研究通过 PCR 技术在 388 个妇女的宫颈癌标本中进行检测, 发现 HHV-6 和 HHV-7 感染率分别为 3.6% 和 3.4%, 提示 HHV-6 和 HHV-7 与宫颈癌发病可能有一定的关系。

1.2.1.3 HIV 病毒

与 HIV 阴性的妇女相比, HIV 阳性妇女更易感染 HPV, 且 HPV 感染较 HIV 阴性者更为持久, HIV 阳性的 CIN 患者常规治疗后容易复发, 同时 HSIL 和宫颈癌的发病风险较高^[25]。一旦 HIV 阳性者发生癌变, 其常常为进展性癌, 对治疗反应也较差。宫颈癌可能在将来成为人获得性免疫缺陷病毒感染的最重要的并发症之一。其原因可能是 HIV 病毒和 HPV 病毒双重感染, 使全身免疫系统的细胞免疫和体液免疫功能相继失调, 导致疾病进展。

1.2.2 性行为

由于 HPV 感染与性行为密切相关，所以宫颈癌作为一种性传播疾病已普遍认同，性行为是其重要的协同因素之一。

1.2.2.1 女性性行为

150 多年前人们就发现在修女中宫颈癌极罕见。多项研究证实性生活紊乱、初次性生活过早、多个性伴侣等因素与宫颈癌的发生密切。目前这方面的研究众多，研究结果也基本一致，在这些因素中，和宫颈癌的关系最恒定的是性伴侣数，宫颈癌患病的危险性直接与其呈正比。Velema 发现 16 岁以前开始性生活的妇女宫颈癌发病是 20 岁以后者的 2 倍多^[26]。Rostad 等病例对照研究结果显示，初次性交年龄在 16~19 岁时风险度为 1.8，<15 岁时风险度明显增加至 4.8 ($P=0.00$)。当性伴侣个数为 >6 时，其相应风险度比 1~5 个增加 5.7 倍 ($P=0.00$)^[27]。而 Thomas 的研究则发现初婚年龄在 18 岁以下者比 25 岁以上者的患病率高 13.3 倍。 ≥ 10 个性伴侣者较 ≤ 1 个性伴侣者的相对危险性高 3 倍以上^[28]。如同时考虑性生活开始时间和性伴侣数，则发现初次性交在 15 岁以前且性伴侣数 ≥ 6 个时患宫颈癌的危险性上升 5~10 倍以上^[29]。当 20 岁以下开始性交并有多个性伴侣者较 20 岁以前无性伙伴者患宫颈癌的危险性高 5.6 倍^[30]。国内学者对 1997 例山西襄垣县妇女进行的危险因素调查研究发现，首次性交年龄为 17 岁或以前者患宫颈癌的风险是 20 岁及以后者的 3.5 倍；性伴侣为 2 个及以上者患宫颈癌的风险为仅有一个性伴侣的 2.5 倍。但在调整 HPV 感染后，仅有性伴侣数 ($OR=1.7$) 和肿瘤家族史 ($OR=2.5$) 仍与宫颈癌呈显著相关。

初次性生活过早者宫颈癌患病危险率较高，其原因在于青春期宫颈发育尚未成熟，处于鳞状上皮化生时期，对致癌物较为敏感。此时如多次重复暴露于感染、损伤因素或被精子刺激，就有可能产生潜在的细胞变异，造成日后的宫颈癌变。这个现象从侧面也提示可能需要长期的、重复地接触携带性传播疾病的性伴侣其危险性才增加。不过也有一些学者认为与 HPV 感染相比，性伴侣数及初次性交年龄对宫颈癌的发生来说其作用来还是很小的。

1.2.2.2 男性性行为

男性性行为在宫颈癌发病中的作用已逐渐受到重视。据调查，宫颈癌配偶多有生殖器疣等各种性病史且其性伴侣数较多。现认为凡配偶有阴茎癌、前列腺癌或其前妻曾患宫颈癌男子为高危男子，与高危男子有性接触的妇女易患宫颈癌。男性阴茎癌患者的妻子较其他妇女患宫颈癌的危险性高 3~6 倍，前妻患宫颈癌的男性，其现在妻子患宫颈癌的危险较对照组妇女高约 2 倍^[3]。当丈夫有多个婚外性伴侣时，妻子患宫颈癌的危险性可增加 8.1 倍^[31]。

同时另有研究表明，包皮环切者的配偶患宫颈癌的相对危险性很低，这可能与减少包皮垢而相应减少 HPV 感染有关，这也间接反映了男性生殖器 HPV 感染与宫颈癌发病的相关性。而经常使用避孕套的配偶妻子其宫颈癌的发病危险性也较低，这与阻断了精液对宫颈细胞的癌变诱导作用有关^[32]。

1.2.3 吸烟

1.2.3.1 主动吸烟

不同的流行病学资料显示，在排除了性行为的影响后吸烟仍然是宫颈癌发生的独立风险因素^[33]。而众多研究亦表明，无论是否调整 HPV 感染的效应，吸烟作为 HPV 感染的协同因素均可增加宫颈癌的发病风险。一项发表在柳叶刀杂志上的研究表明，吸烟者患宫颈癌的

概率比不吸烟者增加 2 倍,且高危患者几乎都有长期吸烟的历史。每日吸烟量、吸烟年限及初始吸烟年龄均与宫颈癌有关。每日吸烟 ≤ 20 支者,患病的危险性较不吸烟者增加 1.4 倍, ≥ 20 支者增加 1.8 倍^[34]。Nunez 等研究表明,当每日吸烟 ≥ 20 支且吸烟年限 ≥ 5 年时,CIN 及宫颈浸润癌的发病风险都有明显的增加($P=0.02$)^[35]。国际宫颈癌流行病学研究协会(ICESCC)在调整了一些潜在的影响因素后,发现吸烟者患宫颈鳞癌的危险性高于不吸烟者,提示吸烟主要表现在宫颈鳞癌的发生上,而与腺癌及腺鳞癌似乎无关;吸烟者患宫颈癌的危险性随每日吸烟量的增加而增加,说明每天的吸烟量与宫颈癌的患病风险存在明显的剂量依赖关系^[36]。

1.2.3.2 被动吸烟

在一些不发达国家及农村地区,吸烟妇女所占比例较少,大多数为被动吸烟。Sun-Kuie 等的一项研究表明,在排除了初次性交年龄、口服避孕药的使用、年龄、妇女自身吸烟等因素后,配偶的吸烟量与妇女高度鳞状上皮内瘤变的发病风险成正比,说明被动吸烟同样可以增加 CIN 及宫颈癌的危险性^[37-38],但这种因果关系还需更多的流行病学资料进一步确实。

吸烟引起宫颈癌的机制目前还不十分清楚,可能有以下几种途径:①研究认为宫颈黏膜具有一张 Langerhans 细胞和 T 淋巴细胞组成的广泛的免疫细胞介导网络,吸烟妇女宫颈黏液中尼古丁、烟碱的浓度远高于血清,尼古丁在宫颈局部聚集,减少了朗格汉斯细胞数量,从而降低宫颈免疫力,促进癌症发生^[34]。②宫颈黏液中高含量的尼古丁等物质在降低宫颈免疫防护的同时加强了 HPV 感染的促癌效应,最终导致肿瘤的发生。另外,长期吸烟者较不吸烟者思想开放,其可能存在长期的 HPV 感染史,故吸烟从侧面反映了 HPV 的感染状态。③部分学者认为致癌性烟草代谢物可随尼古丁和可铁宁一起进入宫颈组织中,使宫颈黏液的致突变性增加,从而导致宫颈瘤变^[39]。④吸烟者宫颈黏膜组织中含有烟草特有的强致癌物质亚硝胺等,这些物质可直接造成宫颈上皮细胞 DNA 的损伤,并影响一些雌激素的作用^[36]。

1.2.4 分娩因素

包括 ICESCC 在内的众多大规模研究均表明,多孕多产特别是密产可增加宫颈癌的患病风险。早在上世纪 80 年代,国内杨大望的研究就指出,宫颈癌患病率随分娩次数的增多而逐渐升高,分娩 1~3 胎的妇女患病率相对较低,为 110.28/10 万,分娩 4~6 胎者为 192.26/10 万,而分娩 7 胎及以上者患病率可高达 377.52/10 万。另外一项中国农村的研究表明,家庭接生分娩次数 >3 次的妇女,CIN 及宫颈癌的风险度是无家庭接生分娩者的 4.01 倍,在调整了年龄和 HPV 因素后,这种相关性仍具有统计学意义($P=0.001$),有学者分析这可能和社会经济情况与家里卫生状况较差有关。与该结论相似,Rostad 的研究认为,分娩次数 >5 次比分娩次数为 0~1 的风险度增加 4 倍($P=0.00$)^[27]。而在考虑 HPV 因素的研究中,Hildesheim 的结果表明,在 HPV(+)妇女中,已育女性宫颈癌患病风险是未产妇女的 5.6 倍^[40]。IARC 的一项进一步研究表明,在 HPV 感染的妇女中,同未产妇女相比,生育过 1~2、3~4、5~6 和 7 个以上孩子的母亲患宫颈癌的风险分别升高 1.8、2.6、2.9 和 3.96 倍,存在较明显的剂量-反应关系^[41]。除分娩次数外,王国祥等的病例对照研究发现,初产年龄较小也与宫颈癌的发病密切相关,故早年生产在宫颈癌发病中的作用也应得到重视^[42]。

多次分娩导致宫颈癌发病风险增加的原因在于:①多次妊娠使宫颈移行带反复移动,移