

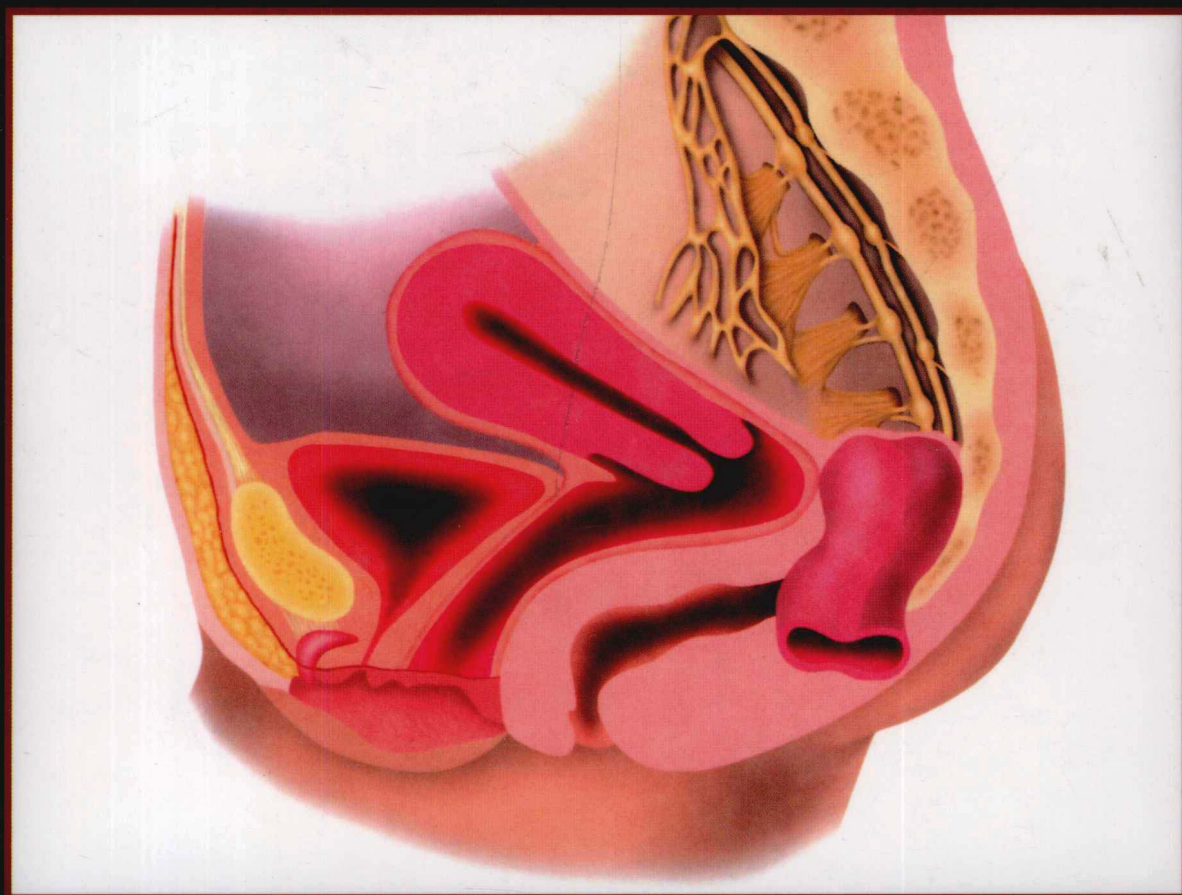
美国癌症协会临床肿瘤学系列图书

女性下生殖道肿瘤

Cancer of the Female Lower Genital Tract

Patricia J. Eifel Charles Levenback 主编

吴令英 主译



中国医药科技出版社

美国癌症协会临床肿瘤学系列图书

女性下生殖道肿瘤

主编 Patricia J. Eifel, MD
Charles Levenback, MD

主译 吴令英

 中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书为美国癌症协会临床肿瘤学系列图书之一。书中分 19 章, 阐述了宫颈癌、阴道癌及外阴癌的流行病学、病理学和解剖学方面的特点, 介绍了这些肿瘤的筛查和诊断方法, 最新的内、外科治疗方法。书中内容见解独到, 资料详实, 并配以大量图表进行说明, 尤其是放射治疗剂量分布图解, 更便于读者理解和应用。可供肿瘤科、妇产科及放射肿瘤科的临床医师、医学生和科研工作者参阅。

图书在版编目 (CIP) 数据

女性下生殖道肿瘤/ (美) 埃菲尔 (Eifel, P. J.) 著; 吴令英等译. —北京:
中国医药科技出版社, 2010. 3

(美国癌症协会临床肿瘤学系列图书)

书名原文: Cancer of the Female Lower Genital Tract

ISBN 978 - 7 - 5067 - 4436 - 2

I. ①女… II. ①埃…②吴… III. ①妇科病: 肿瘤 - 诊疗 IV. ①R737. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 205761 号

图字: 01 - 2005 - 5099 号

The original English language work has
been published by B. C. DECKER, INC.

Hamilton, Ontario, Canada

Copyright © 2002 American Cancer Society

All rights Reserved

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 [www. cmstp. com](http://www.cmstp.com)

规格 A4

印张 19¼

字数 516 千字

版次 2010 年 3 月第 1 版

印次 2010 年 3 月第 1 次印刷

印刷 北京高岭印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 4436 - 2

定价 118.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编者名单

DIANE C. BODURKA, MD
Assistant Professor
Department of Gynecologic Oncology
University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Post-treatment Surveillance

KEVIN R. BRADER, MD
Assistant Professor
Department of Obstetrics & Gynecology
Division of Gynecologic Oncology
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee
Chemotherapy in Curative Management

MOLLY A. BREWER, DVM, MD, MS
Assistant Professor
Department of Gynecology
University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Treatment of Squamous Intraepithelial Lesions

THOMAS W. BURKE, MD
Professor
Department of Gynecologic Oncology
University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Surgical Treatment of Invasive Cervical Cancer

HIGINIA R. CARDENES, MD
Clinical Assistant Professor
Department of Radiation Oncology
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana
Management of Vaginal Cancer

SILVIA D. CHANG, MD
Clinical Instructor
Department of Radiology
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia
Diagnostic Imaging

ROBERT L. COLEMAN, MD
Associate Professor & Vice Chairman for
Gynecologic Services
Department of Obstetrics & Gynecology
Division of Gynecologic Oncology
University of Texas
Southwestern Medical Center
Dallas, Texas
Anatomy and Natural History

NATHAN D. COMSIA, BA
Research Assistant
Department of Radiation Oncology
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington
Radical Management of Recurrent Cervical Cancer

CHRISTOPHER P. CRUM, MD
Professor
Department of Pathology
Division of Women's & Perinatal Pathology
Harvard Medical School
Brigham & Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Pathology

PATRICIA J. EIFEL, MD
Professor
Department of Radiation Oncology
University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Invasive Carcinoma of the Cervix
Radiation Therapy for Invasive Cervical Cancer
Late Complications of Pelvic Radiation Therapy

BENJAMIN GREER, MD
Professor
Department of Obstetrics & Gynecology
Director
Division of Gynecologic Oncology
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington
Radical Management of Recurrent
Cervical Cancer

KATHRYN McCONNELL GREVEN, MD
Professor
Department of Radiation Oncology
Wake Forest University Baptist Medical Center
Winston Salem, North Carolina
Acute Effects of Radiation Therapy

HEDVIG HRICAK, MD, PhD
Professor
Department of Radiology
Cornell University
Chairman
Department of Radiology
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York
Diagnostic Imaging

ANUJA JHINGRAN, MD
Assistant Professor
Department of Radiation Oncology
University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Radiation Therapy for Invasive
Cervical Cancer

JOHN J. KAVANAGH, MD
Professor and Chief
Section of Gynecologic Medical Oncology
Division of Cancer Medicine
University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Palliative Care

JEFFREY T. KEATING, MD
Clinical Fellow
Department of Pathology
Division of Women's & Perinatal Pathology
Harvard Medical School
Brigham & Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Pathology

WUI-JIN KOH, MD
Associate Professor
Department of Radiation Oncology
Adjunct Associate Professor
Department of Obstetrics & Gynecology
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington
Radical Management of Recurrent
Cervical Cancer

EVANTHIA KOSTOPOULOU, MD
Pathologist
Department of Pathology
Hippokrateion General Peripheral Hospital
of Thessaloniki
Thessaloniki, Greece
Pathology

CHARLES LEVENBACK, MD
Associate Professor & Deputy Chairman
Department of Gynecologic Oncology
University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Surgery for Vulvar Cancer
Late Complications of Pelvic Radiation Therapy

KATHERINE Y. LOOK, MD
Associate Professor
Department of Obstetrics & Gynecology
Division of Gynecologic Oncology
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana
Management of Vaginal Cancer

KAREN LU, MD
Assistant Professor
Department of Gynecologic Oncology
University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Surgical Treatment of Invasive Cervical Cancer

LAILA I. MUDERSPACH, MD
Associate Professor
Department of Obstetrics & Gynecology
Division of Gynecologic Oncology
USC Keck School of Medicine
USC & LAC Women's & Children's Hospital
Los Angeles, California
Epidemiology

ADNAN R. MUNKARAH, MD
Associate Professor
Department of Obstetrics & Gynecology
Director
Division of Gynecologic Oncology
Wayne State University
Karmanos Cancer Institute
Detroit, Michigan
Screening for Neoplasms

PAMELA J. PALEY, MD
Assistant Professor
Department of Obstetrics & Gynecology
Division of Gynecologic Oncology
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington
*Radical Management of Recurrent
Cervical Cancer*

MARCUS E. RANDALL, MD
William A. Mitchell Professor & Chair
Department of Radiation Oncology
Indiana University School of Medicine
Indianapolis, Indiana
Management of Vaginal Cancer

LYNDA ROMAN, MD
Associate Professor
Department of Obstetrics & Gynecology
Division of Gynecologic Oncology
USC Keck School of Medicine
USC & LAC Women's & Children's Hospital
Los Angeles, California
Epidemiology

ANTHONY H. RUSSELL, MD
Associate Professor
Department of Obstetrics & Gynecology
University of California Davis School
of Medicine
Division of Radiation Oncology
Radiological Associates of Sacramento
Sacramento, California
Radiation Therapy for Vulvar Cancer

JUDITH K. WOLF, MD
Assistant Professor
Department of Gynecologic Oncology
University of Texas
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Molecular Biology

译者的话

《女性下生殖道肿瘤》是一部颇受好评的专著。该书是由美国癌症协会推荐给临床医师、医学生及科研工作者的一本专著，由 28 位不同专业的著名学者编写。书中对女性下生殖道恶性肿瘤相关的生物学、临床诊断及治疗进行多方面的综合分析及述评，并及时地介绍了宫颈癌等的流行病学、诊断方法和治疗等方面的最新进展及所遇到的挑战。

本书的特点是实用性强，对女性下生殖道不同部位恶性肿瘤的病因流行病学及病理学特点、临床诊断和处理均分篇进行详尽的阐述，见解独到。此外还配以大量图表进行说明（尤其是放射诊治剂量分布图解），更便于读者理解和应用，不失为一本实用性较强的教科书。

我们把这部专著译成中文奉献给大家，便于与同道们共同切磋，吸取其精华，以推进妇科肿瘤学的进一步发展。

参加本书翻译工作的人员大多是中国医学科学院肿瘤医院的中青年医师、医学博士，具有一定的临床工作经验。但因水平有限，难免有疏漏之处，望予指正。

吴令英

2009. 11

前言

本版美国癌症协会临床肿瘤学系列图书旨在为临床医生、医学生和科学工作者提供有关女性下生殖道肿瘤的生物学、诊断评估及治疗方面的全面分析和综述。近几年，浸润性子宫颈癌的治疗学以及女性下生殖道肿瘤的流行病学和诊断学方面的进展使这本书的出版显得尤为及时。

宫颈癌、阴道癌和外阴癌颇为相似，尤其在流行病学、生物学、病理学及诊断方法上有很多相似之处。这些内容在各自的章节里进行论述时引用了相关的文献和资料，而涉及某一部位肿瘤特定的局部区域性治疗时，则予以分别讨论。

浸润性阴道癌和外阴癌较少见，因其临近膀胱和直肠而需采取特殊的有效治疗手段。在美国，乳腺癌、肺癌、结肠癌和卵巢癌为主要的肿瘤死因，而宫颈癌患者相对较少。这应特别归功于细胞学筛查的成功开展，检出了绝大部分的癌前病变。但是在中南美洲、非洲和亚洲，宫颈癌仍是恶性肿瘤中最主要的死因。美国的宫颈癌患者多为非白种人和无医疗保障的妇女。癌前病变经恰当治疗后极少危及生命，但其治疗的费用和并发症的处理仍是一个重要的公共卫生保健问题。

近年来，人们更加深入地认识到了人乳头瘤病毒在大部分宫颈癌和很多阴道癌及外阴癌发病中的核心作用。人乳头瘤病毒与肿瘤发生具有相关性，这一点的明确促使人们致力于开发疫苗和针对性的治疗手段，以期有朝一日能够缩短甚至免去患者承受冗长的治疗过程。同时，现代化的科学技术不断地开发出更为敏感的筛查方法，临床医生也在不断地改进治疗技术以降低癌前病变的治疗费用和并发症。近十年来，我们还看到影像诊断技术获得了长足的发展，能够更准确地判断病变范围。已发表的5项前瞻性随机研究结果奠定了同步放化疗在治疗局部晚期宫颈癌中的地位，从而使复发风险降低达50%。

这些变化和进展不但令致力于妇科肿瘤治疗的同道们受到鼓舞和鞭策，而且也成为其他很多肿瘤诊治和研究的重要典范。

目录

1	流行病学	1
2	病理.....	9
3	分子生物学	37
4	解剖和自然史	47
5	影像诊断	63
6	肿瘤筛查	89
7	鳞状上皮内病变的治疗	101
8	子宫颈浸润癌	121
9	浸润性宫颈癌的手术治疗	133
10	浸润性宫颈癌的放射治疗	147
11	复发性宫颈癌的根治性治疗	169
12	阴道癌的治疗	183
13	外阴癌的手术治疗	203
14	外阴癌的放射治疗	217
15	放射治疗急性反应	243
16	盆腔放疗的晚期并发症	251
17	根治性治疗中的化学药物治疗	267
18	治疗后随访	283
19	姑息治疗	291

流行病学

LYNDA ROMAN, MD

LAILA I. MUDERSPACH, MD

翻译：黄婴 审校：吴令英

外阴癌

人口统计学

外阴癌是第4种常见妇科恶性肿瘤，占所有妇科恶性肿瘤的3%~5%。据估计在2001年，美国大约有3600例新发病例，约800人死于该疾病¹。外阴癌的发生风险随着年龄的增长而增加。1993年~1997年该病的年发病率大约为2/10万²，在年龄大于75岁的女性中发病率达到13/10万。尽管绝大多数外阴癌发生于绝经期，但是也有一些关于年轻妇女（小于45岁）发生外阴癌的文献报道。

病因学

外阴营养不良

在20世纪早期，人们通常认为外阴癌起源于外阴营养不良。在一项发表于1930年的回顾性分析中，Taussig³总结认为高达50%妇女由“白斑”（定义为外阴皮肤发白，常常为弥散分布并伴有萎缩）发展成外阴癌。他的这一结论是基于以下事实：经过一定时期的观察，他发现40例有白斑的妇女没有

外阴癌，而大约同样数量的存在“白斑”的妇女并发外阴癌。随后的研究并不支持这一结论。Jeff-coate⁴报道了存在慢性外阴营养不良的女性发生外阴癌的风险为4%~5%。Wallace⁵报道在对硬化性苔藓女性的随访中发现有4%的发生外阴癌的风险。McAdams和Kistner⁶报道随诊外阴不典型增生患者中发生外阴癌的风险为10%。尽管外阴营养不良在诊断为外阴癌的妇女中发生率很高，但是患有外阴营养不良的妇女发生外阴癌的风险实际上是很小的。因此，外阴营养不良和外阴癌之间的确切关系还不清楚。尽管两者有着某种相关性，但是这种相关也许不是病因性的。

人乳头瘤病毒

在1972年，Franklin和Rutledge⁷报道了他们的外阴癌或癌前病变患者中有15%的患者既往或者同时患有宫颈病变。他们同时注意到外阴瘤样病变与肛周皮肤瘤样病变之间的关系，于是假定也许存在一种性病因素在疾病发病机理中发挥作用。Japaze和同事们在后来的研究中报道了相似的发现⁸。在1990年，Brinton及其同事们发表了一篇外阴病变的大型病例对照研究结果。他们发现在外阴病变（原位癌和浸润癌）与生殖道疣史、异常宫颈巴氏涂片史以及吸烟史之间存在独立相关性。基于这些发现，

2 女性下生殖道肿瘤

他们得出结论外阴瘤样病变和宫颈瘤样病变也许有着相同的病因，并建议将人乳头瘤病毒（当时已经确立其作为宫颈瘤样病变的主要病因）作为外阴癌的病因学因素来研究。

有关外阴原位癌和外阴浸润癌中 HPV 存在的情况进行了大量的研究。大多数（80% ~ 90%）外阴上皮内瘤样病变（VIN）为 HPV 阳性^{10,11}。HPV-16 是最常见的类型。浸润性外阴癌的 HPV 阳性率不像原位癌病变者那样高。根据应用的技术和研究对象的年龄不同，只有 20% ~ 60% 的浸润性外阴癌患者 HPV 阳性¹¹⁻¹⁴。在合并 VIN 的浸润性外阴癌患者、多中心病灶、诊断时小于 70 岁或有宫颈瘤样病变或生殖道疣史的外阴癌患者中 HPV 阳性可能性最高¹²。特定的组织学亚型，例如基底细胞癌、疣或者类疣病变，其大部分（85% ~ 95%）为 HPV 阳性。相比之下，典型的角化鳞状细胞癌中只有 6% ~ 39% 含有 HPV 脱氧核糖核酸（DNA）^{11,12}。尽管在合并硬化性苔藓的外阴癌患者中提取到了 HPV¹⁵，但是合并硬化性苔藓而没有 HPV 的情况更常见¹⁶。

非病毒感染性疾病

慢性外阴肉芽肿病、梅毒和外阴癌之间的可能关系，是基于牙买加妇女中这些疾病发展成外阴癌的频率而假定的。Hay 和 Cole¹⁷报道了 66% 牙买加外阴癌患者曾经有慢性肉芽肿病史。Sengupta¹⁸在稍后的文献中报道了他的研究，51% 牙买加外阴癌妇女存在梅毒或慢性肉芽肿性外阴疾病史。但是，无论是 Brinton 等⁹还是 Mabuchi¹⁹都没有在患有外阴瘤样病变的女性和对照组中发现有显著梅毒病史差异。似乎与其说上述疾病具有直接病因学作用，不如说

这些疾病发生于那些性活跃的妇女，因此更易患有 HPV 感染。

其他因素

孕产史、药物史、月经史、职业史等大量其他因素，都曾被作为外阴癌发生的危险因素进行了研究，但结果显示，这些因素中没有一个是外阴癌的发生中起主要作用。糖尿病史和高血压病史在外阴癌患者中常见，但这更可能是由于外阴癌通常发生在高龄患者的缘故。分娩、避孕方式以及月经史在多项研究中都被认为不是主要的危险因素^{10,19,20}。Mabuchi 等¹⁹报道了在大量摄取咖啡因的女性中发生外阴癌的风险明显增高，以及那些从事家政的仆人，或者在服装制造业中工作的女性。这些特殊的因素还没有完全研究清楚，因此，它们与外阴癌之间是否存在关联，目前还不清楚。

结 论

发生外阴癌的女性一般分为两个亚类（表 1-1）²¹。第一亚类年龄大、单一病灶、没有外阴不典型增生的女性，同时更多存在外阴营养不良。这一类患者通常不显示 HPV 阳性，预后较差¹²。第二类患者倾向于年龄较轻、常常有外阴不典型增生或疣（以及宫颈瘤样病变），同时倾向于多中心病灶。这些患者常为 HPV 阳性，预后较好。似乎还有其他一些尚未阐明的因素在疾病的发生中发挥作用。宫颈癌病例中绝大部分与 HPV 感染相关，与宫颈癌不同，外阴癌中一定比例的病例的病因学还不完全明了。

表 1-1 外阴癌亚类的特征区别

	1 亚类	2 亚类
年龄	大 (>60 岁)	年轻 (<60 岁)
VIN/CIN 病史	无	有
伴随 VIN	无	有
外阴营养不良病史	有时有	无
病灶	单一病灶	多病灶
HPV 阳性	否	是

VIN = 外阴上皮内瘤变; CIN = 宫颈上皮内瘤变; HPV = 人乳头瘤病毒

年轻的外阴癌患者

通常来说外阴癌是一种发生在绝经后的疾病，但是也有一些文献报道了发生在年轻妇女中的外阴癌病例。Choo²²描述了 17 例诊断时年龄小于 35 岁的浸润性外阴癌。这些妇女中，有 8 例肿瘤间质浸润小于 5mm，且在这 8 例中，87.5% 合并 VIN。与之相反，在浸润程度更深的外阴癌患者中，只有 22% 合并 VIN。值得注意的是，这组患者中 3 例（33%）合并硬化性苔藓。17 例患者中 2 例患者存在免疫抑制，但研究对象中吸烟的比例没有提及。Roman 及其同事²³报道了 3 例年龄在 25 岁以下的浸润性外阴鳞状细胞癌病例。这 3 例中 2 例（67%）有明确的老年硬化性苔藓病史，1 例（33%）有外阴湿疣史，2 例合并 VIN，2 例（67%）为吸烟者。Cater 及其同事²⁴报道了 27 例年龄小于 40 岁的外阴鳞癌。27 例中有 11 例既往接受过下生殖道瘤样病变（因此提示 HPV 感染）的治疗。有 20 例（80%）为吸烟者，3 例（15%）存在外阴湿疣，8 例（40%）因为自身免疫性疾病、肾移植、带状疱疹、慢性肝炎或者妊娠而存在一定程度的免疫抑制。最近，Messing 和 Gallup²⁵报道了 18 例年龄小于 45 岁的外阴鳞癌病例。与年龄大的外阴鳞癌女性相比（大于 45 岁），年轻女性明显的较多存在湿疣和有吸烟史或是吸烟者。

年轻女性患外阴癌的流行病学危险因素与总体人群相似。HPV 感染和免疫抑制也许在年轻的外阴

癌患者中更普遍。免疫功能总体的或微妙的改变也许对年轻人群中外阴癌的发生起一定作用。

阴 道 癌

人口统计学

阴道癌为一种罕见的恶性肿瘤，仅占有所有妇科恶性肿瘤的 2% ~ 3%。据估计，在 2001 年，有 2100 个妇女被诊断患有此病，其中 600 人死于此病¹。根据 NCI SEER（National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Result）项目，年龄标准化发病率约为 1/10 万²⁶。

病 因 学

由于阴道癌少见，所以很少进行相应的病因学的研究^{27,28}。早期研究中提出，脱垂和子宫托的使用引起的慢性阴道刺激是可能的病因^{27,28}。在近期的研究中，并没有发现阴道癌患者中有脱垂和使用子宫托者特别常见^{29,30}。与宫颈癌相反，HPV 在阴道癌中的作用还没有得到详尽的研究。但是，阴道肿瘤的多种特征显示 HPV 可能是病因因素。发生阴道癌的相当一部分（38% ~ 56%）女性常常因为宫颈病变，已经行子宫切除^{30,31}。而且阴道原位癌中 HPV 常常为阳性³²。因此，尽管 HPV 可能是一种发生阴道癌的病因因素，但目前这种相关程度还不清楚。

二乙基己烯雌酚

1971 年, Herbst 与其同事们³³发表了一篇具里程碑意义的文章, 阐明了妊娠期使用二乙基己烯雌酚 (DES) 与随后发生于那些在子宫内暴露于药物影响下的女婴中的阴道透明细胞癌之间的强相关性。至少 2/3 的阴道透明细胞腺癌是由于在母体子宫内曾经暴露于 DES 之下。阴道透明细胞癌的平均诊断年龄为 19 岁。宫内暴露于 DES 的女性发生阴道腺癌的大概危险性为 1/1000, 早孕期暴露的风险最高³⁴。数量最多的新发阴道透明细胞腺癌病例报道发生在 1975 年 (32 例)^{35,36}; 自此以后, 病例数开始下降。从 1971 年开始, DES 就被禁用, 因此, 阴道透明细胞腺癌的新发病例数可能会随着时间推移而继续下降。

阴道腺病 (宫颈腺体组织出现在阴道) 在宫内暴露于 DES 的女性中的发生率大约为 1/3^{37,38}。在大多数情况下, 鳞状上皮化生会随着时间的推移逐渐进行。随着女性年龄的增长, 阴道逐渐呈现出正常外观。因为绝大部分阴道透明细胞腺癌患者同时合并阴道腺病, 其发生腺癌的风险随着鳞状上皮化生发生而显著减少。

宫 颈 癌

人口统计学

宫颈癌在美国为第 3 位常见的妇科恶性肿瘤, 但在世界范围内宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤, 同时也是仅次于乳腺癌的女性第 2 位常见恶性肿瘤。在美国, 2001 年, 约有 12,900 例新发病例, 4,400 人死于该疾病³⁷。美国 1997 年宫颈癌的发生率为 7.5/10 万。在发展中国家, 宫颈癌是最常见的和致

命的癌症, 据估计世界范围内每年有 50 万例新发病例³⁸。发病率最高的地区为拉丁美洲 (70/10 万)、非洲撒哈拉沙漠地区以及南亚和东南亚地区。发病率最低的地区为西欧、北美、中东和中国 (图 1-1)³⁹。

大部分宫颈癌发生在 40~50 岁, 但是, 越来越多的年轻妇女发病。在 20 岁和 30 岁年龄段的女性中发现宫颈癌已经不是少见的情况了。

在美国, 宫颈癌的发生率随着人种和社会经济地位变化而变化。据对部分人群的筛查, 那些隶属于最低社会经济地位的妇女发病率最高。尽管非洲裔、西班牙裔美国女性宫颈癌的发生率高于白种人, 在特定的人群中, 还是在贫穷的白种人中发病率最高 (图 1-2)。

病 因 学

对宫颈癌发生的许多可能病因因素已经进行了流行病学研究。初次性生活年龄、性伴侣数目、高分娩次数、吸烟、种族以及低社会经济地位都显示与宫颈癌具有统计学意义的相关性⁴⁰⁻⁴²。所有这些因素都和性行为相关, 同时都不是独立的危险因素。一些研究认为烟草的致癌性可以影响到宫颈, 并与 HPV 感染形成协同作用。尽管社会经济地位与性行为方式显著相关, 有限的使用巴氏涂片筛查也可能增加发病风险。有证据显示, HPV 感染已成为最重要的危险因素⁴³。

美国国家卫生研究院关于宫颈癌的公开声明中描述“这是一种与感染人类乳头瘤病毒有关的癌症”⁴⁴。过去, 例如单纯疱疹病毒 (HSV) 感染和其他性传播疾病都被认为是宫颈癌发生的病因。但是在 1974 年, zur Hausen 提出 HPV 可能是一种引起生殖道鳞状上皮瘤样病变的性传播因子⁴⁵。从那时起, 许多研究显示 95% 宫颈癌具有 HPV 的前驱感染。

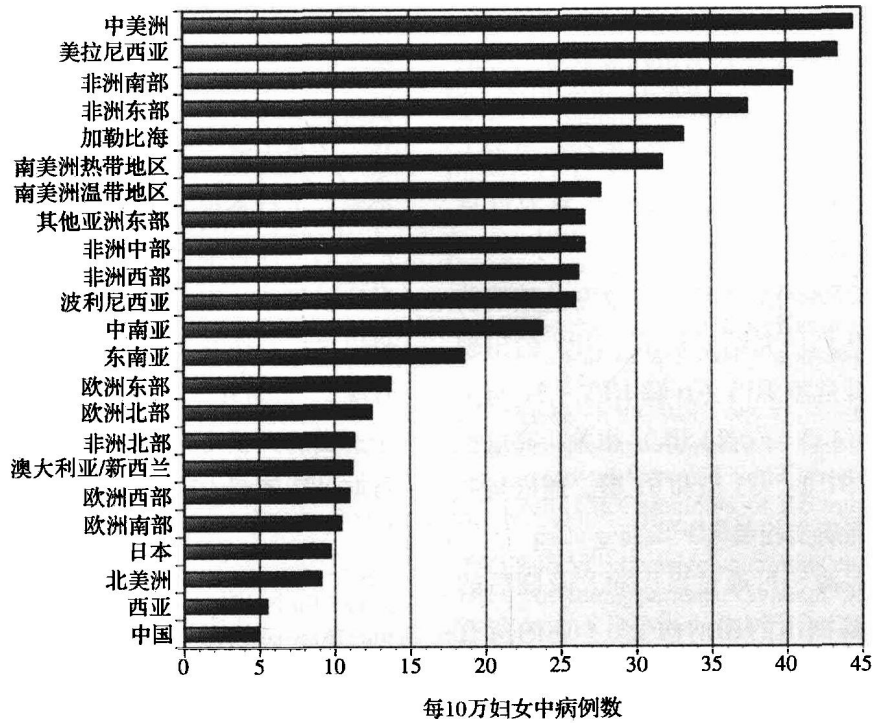


图 1-1 世界上不同地区的浸润性宫颈癌的发病率（经同意引自 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49: 33-64.）

人乳头瘤病毒

乳头瘤病毒是一种微小 DNA 病毒，它可以在大

多数哺乳动物中引起一系列增生性病变。这种病毒有超过 80 种亚型，其中 25 种可以感染生殖道。HPV 的亚型是根据它们与高级别病变和浸润性病变

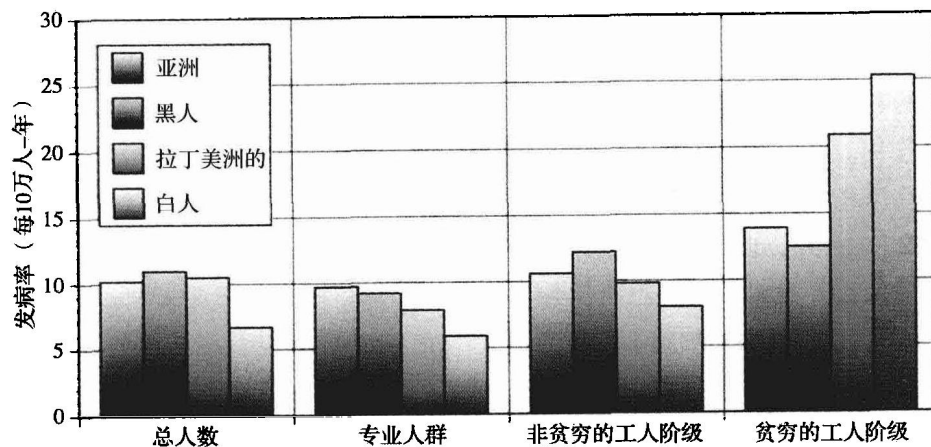


图 1-2 1988 年~1992 年居住在旧金山湾地区的妇女中按照种族和社会经济地位（来自于 1990 年调查图）分组的宫颈癌年龄调整发病率（每 10 万人-年）。[经同意引自 Krieger N, Quesenberry C Jr, Peng T, et al. Social class, race/ethnicity, and incidence of breast, cervix, colon, lung, and prostate cancer among Asian, Black, Hispanic, and White residents of the San Francisco Bay Area, 1988-92 (United States). Cancer Causes Control 1999; 10: 525-37.]

的相关强度而分为不同危险类型（高危型、中危型、低危型）。这些癌症的发展被认为由前驱病变、浸润前病变发展而来，后者又称为宫颈上皮内瘤变（CIN）或宫颈鳞状上皮内病变（SIL）。CIN 根据上皮异型性分布分为 1 ~ 3 级。宫颈 SIL 分为低度（CIN 1）和高度（CIN 2, 3）^{46,47}。

实际上，HPV DNA 可见于所有宫颈癌及其癌前病变的病例。两项队列研究结果显示，HPV 的出现要早于宫颈病变。低危型 HPV - 6 和 HPV - 11 与生殖道疣和低度病变（CIN1 或者 LSIL）相关。高危型包括 16 型、18 型、31 型、33 型和 51 型，通常与肛门生殖器癌及其癌前病变相关^{38,45,50-52}。

宫颈癌被认为起源于可通过巴氏涂片及随后的阴道镜和活检诊断检测出的癌前病变。1/3 的所有级别的鳞状上皮内病变能够自行消退。消退率在低度病变中较高，可以达到 60%。但是，全部的 SIL 中 41% 的病变将持续存在，25% 的病变进展。在进展的 CIN 病变中，10% 进展成为原位癌，1% 发展成为浸润癌。所有级别 SIL 中大部分（75%）并不进展^{44,53-58}。

宫颈癌的筛查

巴氏涂片于 20 世纪 50 年代问世以来，已经应用于宫颈癌的筛查中。目前已达成共识，这种不受社会经济状况限制的有组织的筛查在减少宫颈癌的发生中发挥了重要作用。从最初发明以来，为了更确切的效果和使得临床相关性更强，已经对术语和解释进行了数次修改⁵⁹。另外，现在已经开发了新的采集技术和计算机辅助读片技术，使得巴氏涂片比以前更敏感、更准确⁶⁰。以巴氏涂片细胞学分析为基础的筛查策略联合 HPV DNA 检测已经应用于鉴定那些模棱两可的巴氏涂片结果和宫颈病变的妇女⁶¹。虽然这种方法还没有成为标准，但是，在今后的十年里有可能成为诊断标准。

人类免疫缺陷病毒

自从 20 世纪 80 年代人们对人类免疫缺陷病毒

（HIV）的认识起，出现了大量对于这类病人中 CIN 病变急速进展为癌的关注。宫颈癌成为 HIV 感染者获得性免疫缺陷综合征诊断组成之一。最初巴氏涂片在这类人群中被认为是不可靠的，所有的感染者都建议进行常规阴道镜检查。由于 HIV 大多数情况下是通过性传播的，HPV 感染也是一样，这使得情况比较复杂。但是，在经历了最初对于急速进展的恐惧之后，研究发现癌前病变并没有很快进展到宫颈癌^{62,63}。常规筛查加上对癌前病变适当的治疗，对于这类病人预防宫颈癌是至关重要的。前瞻性研究目前试图阐明 HIV 感染妇女中宫颈癌的风险。

激 素

激素影响是发生宫颈癌的潜在协同因素，分娩与宫颈癌的强相关性以及使用激素类避孕药可能增加宫颈癌的风险都是这一观点的证据^{64,65}。然而，从混杂因素中推断是很复杂的，有待进一步研究。使用雌孕激素替代疗法还没有显示对于宫颈癌发生率有影响⁶⁶。随着美国人口老龄化，对于这一课题的进一步信息和研究将十分重要。

腺 癌

尽管鳞状细胞癌在宫颈癌中更常见，腺癌仍占宫颈癌 10% 以上。与宫颈鳞状上皮病变相同，腺上皮病变也和 HPV 相关。虽然这种具体关联还不清楚，但是 HPV 在这种类型的宫颈病变的发生中肯定发挥了作用。

宫颈腺癌的发生率在大多数发达国家逐渐上升，尤其是在年轻的女性中。在 20 世纪 70 年代早期至 80 年代中期，腺癌在 35 岁以下妇女中的发生率增加了一倍多^{67,68}。这并不是因为鳞状细胞癌经有效的筛查手段而相对减少，而是腺癌和腺上皮原位癌在年轻女性中绝对数增加的缘故。一些学者假设这种上升也许是因为口服避孕药的使用增加而引起的，但是还存在一些令人困惑的问题需要研究。另外，这种增加也许和 HPV 感染的流行改变或者这种病理类型的报道增加相关⁶⁹⁻⁷¹。

结 论

目前对于宫颈癌和癌前病变的研究不仅集中在新的更好的筛查和诊断检测方法上,而且还集中在预防策略上。化学预防试验正在进行中,例如 HPV 疫苗试验;这些将会为指导该疾病将来的治疗提供有益的信息。

参考文献

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:15-36.
- National Cancer Institute. SEER Stat and SEER 1973-1998 Public-Use Data. NCI [online] 2001. <http://seer.cancer.gov/ScientificSystems/SEERStat/> (accessed Jul 17, 2001).
- Taussig FJ. Leukoplakia and cancer of the vulva. *Arch Dermatol Syph* 1948;57:431-45.
- Jeffcoate TNA. Chronic vulval dystrophies. *Am J Obstet Gynecol* 1966;95:61-74.
- Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St. John's Hosp Dermatol Soc* 1971;57:9-30.
- McAdams AJ Jr, Kistner RW. The relationship of chronic vulvar disease, leukoplakia, and carcinoma in situ to carcinoma of the vulva. *Cancer* 1956;11:740-57.
- Franklin EW, Rutledge FD. Epidemiology of epidermoid carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1972; 39:165-72.
- Japaze H, Garcia-Bunuel R, Woodruff JD. Primary vulvar neoplasia. *Obstet Gynecol* 1977;49:404-11.
- Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, et al. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990; 75:859-66.
- Ikenberg H, Gissman L, Gross G, Grussendorf-Conen EI. Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983;32:563-5.
- Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, et al. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulvar. *Obstet Gynecol* 1996;87:59-64.
- Monk BJ, Burger A, Lin F, et al. Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995;85:709-15.
- Iwasawa A, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the vulva by polymerase chain reaction. *Obstet Gynecol* 1997;89:81-4.
- Carson LF, Twiggs LB, Okagaki T, et al. Human papillomavirus DNA in adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1988;72:63-7.
- Ansink AC, Heintz APM. Epidemiology and etiology of squamous cell carcinoma of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:111-5.
- Neill SM. Lichen sclerosus, invasive squamous cell carcinoma, and human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1633-4.
- Hay DM, Cole FM. Primary invasive carcinoma of the vulva in Jamaica. *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1969;76:821-30.
- Sengupta BS. Carcinoma of the vulva in Jamaican women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60:537-44.
- Mabuchi K, Bross DS, Kessler II. Epidemiology of cancer of the vulva: a case-control study. *Cancer* 1985;55:1843-8.
- Newcomb PA, Weiss NS, Daling JR. Incidence of vulvar carcinoma of relation to menstrual, reproductive, and medical factors. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:391-6.
- Crum CP. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol* 1992;79:448-54.
- Choo YC. Invasive squamous carcinoma of the vulvar in young patients. *Gynecol Oncol* 1982;13:158-64.
- Roman LD, Mitchell MF, Burke TW, Silva EG. Case report: unsuspected invasive squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *Gynecol Oncol* 1991;41:182-5.
- Carter J, Carlson J, Fowler J, et al. Invasive vulvar tumors in young women: a disease of the immunosuppressed? *Gynecol Oncol* 1993;51:307-10.
- Messing MJ, Gallup DG. Carcinoma of the vulva in young women. *Obstet Gynecol* 1995;86:51-4.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Young RL, editors. *Cancer incidence in five continents. Vol VII. Lyon, France: IARC Scientific Publication; 1997. p. 686-9.*
- Rutledge F. Cancer of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:635.
- Way SJ. Carcinoma of the vagina. *J Obstet Gynecol Br Emp* 1948;55:739.
- Herbst AL, Green TH, Ulfelder H. Primary carcinoma of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:210-8.
- Gallup DG, Talledo OE, Shah KJ, Hayes C. Invasive squamous cell carcinoma of the vagina: a 14-year study. *Obstet Gynecol* 1987;69:782-5.
- Manetta A, Pinto JL, Larson JE, et al. Primary invasive carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1988; 72:77-81.
- Aho M, Vesterinen E, Meyer B, et al. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991;68: 195-7.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878.
- Herbst AL, Anderson S, Hubby MM, et al. Risk factors for the development of diethylstilbestrol-associated clear cell adenocarcinoma: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:814.
- Herbst AL, Kurman RJ, Scully RE, Poskanzer DC. Clear cell adenocarcinoma of the genital tract in young females: registry report. *N Engl J Med* 1972;187:1259.

36. Herbst AL, Cole P, Norusis MJ, et al. Epidemiologic aspects of factors related to survival in 384 registry cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:876.
37. Landis SH, Murray T, Bilden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. *Cancer* 1998;48:6-29.
38. Pisani R, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projection of future burden. *Int J Cancer* 1993;55:891-903.
39. Herrero R, Brinton LA, Hartge P, et al. Determinants of the geographic variation of invasive cervical cancer in Costa Rica. *Bull Pan Am Health Organ* 1993;27:15-25.
40. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, et al. Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population. *Cancer* 1990;65:380-6.
41. Clarke EA, Morgan RW, Newman AM. Smoking as a risk factor in cancer of the cervix: additional evidence from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1982;115:59-66.
42. Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:23-30.
43. Palefski JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:415-28.
44. National Institutes of Health. Cervical cancer. NIH Consensus Statement 1996;14:1-38.
45. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors: I. Nuclear acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer* 1974;13:650-6.
46. Schoell WMJ, Janicek MF, Mirhashemi R. Epidemiology and biology of cervical cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;16:203-11.
47. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990;75:131-2.
48. Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995;61:306-11.
49. Liu T, Soong SJ, Alvarez RD, Butterworth CE Jr. A longitudinal analysis of human papillomavirus 16 infection, nutritional status, and cervical dysplasia progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:373-80.
50. Wilczynski SP, Bergen S, Walker J, et al. Human papillomaviruses and cervical cancer: analysis of histopathologic features associated with different viral types. *Hum Pathol* 1988;19:697-704.
51. Matsukura M, Sugase M. Identification of genital human papillomaviruses in cervical biopsy specimens: segregation of specific virus types in specific clinicopathological lesions. *Int J Cancer* 1995;61:13-22.
52. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study of Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
53. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986;67:667-9.
54. Brewer CA, Wilczynski SP, Kurosaki T, et al. Colposcopic regression patterns in high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90:617-21.
55. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984;64:451-8.
56. Kolstad P, Klem V. Long-term followup of 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 1976;48:125-9.
57. Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:386-93.
58. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1992;79:105-10.
59. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. NCI Workshop, December, 1988. *J Reprod Med* 1989;34:779-85.
60. Papillo JL, Zarka MA, St John TL. Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice. A seven-month, 16,314-case experiment in northern Vermont. *Acta Cytol* 1998;42:203-8.
61. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281:1605-10.
62. Korn AP, Autry M, DeRemer PA, Tan W. Sensitivity of the Papanicolaou smear in human immunodeficiency virus-infected women. 1994;83:401-4.
63. Adachi A, Fleming I, Burk RD, et al. Women with human immunodeficiency virus infection and abnormal Papanicolaou smears: a prospective study of colposcopy and clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1993;81:372-7.
64. Eluf-Neto J, Booth M, Munoz N, et al. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994;69:114-9.
65. Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S, et al. Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:750-8.
66. Persson I. Cancer risk in women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Maturitas* 1996; 23 Suppl:S37-45.
67. Boffetta P, Parkin DM. Cancer in developing countries. *Cancer* 1994;44:81-90.
68. Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991;77:912-7.
69. Herrero R. Epidemiology of cervical cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1996;21:1-6.
70. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. *Int J Epidemiol* 1990;19:4-11.
71. Ursin G, Peters RK, Henderson BE, et al. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994;344:1390-4.