

Gongjingai
Zonghezhiliao

宫颈癌 综合治疗

主编 黄 啸

Gongjingai Zonghezhiliao

1991.11.11

1991.11.11

1991.11.11

1991.11.11

Gongjingai
zonghezhiliao

宫颈癌 综合治疗

顾 问 蔡树模 张志毅
主 审 郎景和 吴小华
主 编 黄 啸
副主编 李子庭 颜婉嫦
主编助理 柯桂好

凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

宫颈癌综合治疗 / 黄啸主编. —南京: 江苏科学技术出版社, 2009. 6

ISBN 978 - 7 - 5345 - 6364 - 5

I. 宫… II. 黄… III. 子宫颈疾病: 癌—治疗 IV. R737. 33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 191524 号

宫颈癌综合治疗

主 编 黄 啸
责任编辑 董 玲
特约编辑 顾志伟
责任校对 刘 强
责任监制 张瑞云

出版发行 江苏科学技术出版社(南京市湖南路 1 号 A 楼, 邮编: 210009)
网 址 <http://www.pspress.cn>
集团地址 凤凰出版传媒集团(南京市湖南路 1 号 A 楼, 邮编: 210009)
集团网址 凤凰出版传媒网 <http://www.ppm.cn>
经 销 江苏省新华发行集团有限公司
照 排 南京紫藤制版印务中心
印 刷 南京通达彩印有限公司

开 本 787 mm×1 092 mm 1/16
印 张 19
插 页 4
字 数 450 000
版 次 2009 年 6 月第 1 版
印 次 2009 年 6 月第 1 次印刷

标准书号 ISBN 978 - 7 - 5345 - 6364 - 5
定 价 52.00 元(精)

图书如有印装质量问题, 可随时向我社出版科调换。

序 言

我已经得到几部复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科关于妇科肿瘤的专著了,其中有张志毅教授主编的《妇癌临床手术学》、《现代妇科肿瘤外科学》和《妇科肿瘤手术学》,以及吴小华教授主译的《实用妇科肿瘤学》(JS. Berek & NF. Hacker)等。这次又得黄啸博士主编的《宫颈癌综合治疗》,内心有禁不住的喜悦和感慨:这是一个团结奋进、不断采撷成果的抗癌团队!其中不仅有妇科肿瘤前辈专家,也有风华正茂的中青年学者,所以长胜不衰,屡获战绩。与其他几部书不同,这是一部关于宫颈癌的专著,是宫颈癌的综合治疗学,因此可以展开、可以深入。除手术、放疗和化疗外,也涉及分子靶向及其他治疗,甚至心理治疗和护理,周全而细腻,适合各层次医师研读与参考。

宫颈癌是最常见的生殖道恶性肿瘤,发病率上升,发病年轻化,是妇女的主要“杀手”。近年,宫颈癌防治形势是机遇和挑战共存,进步与任务并重。一方面,已经发生了很多的革命性变化——液基细胞学检查、TBS 分类、HPV-DNA 检测以及 HPV 疫苗的应用;另一方面,我国人口众多,经济、文化及卫生发展不平衡,患病率和死亡率均较高,筛查政策及实施都亟待落实,还有宫颈病变和宫颈癌诊治的规范化亦需加强推行。我国妇癌工作者对宫颈癌的防治做了艰苦卓绝的工作,并取得了显著成绩,20 世纪 90 年代比 70 年代宫颈癌的死亡率下降了 69%。让我们充满敬意地缅怀他们的贡献,譬如林巧稚、杨大望主持实施的全国大规模宫颈癌的普查、柯应夔的宫颈癌根治术、杨学志的中药治疗等。近年来,关于宫颈癌的基础与临床研究日渐深入,宫颈癌的治疗在手术方面有腹腔镜途径的开展,保留子宫的宫颈根治性切除(radical trachelectomy, RT 或 Dargent 手术),以及保留盆腔自主神经的根治术,更加体现个体化和人性化。关于先期化疗以及放化疗近年亦有较多实践,取得了不少经验。生物治疗的应用开辟了除手术、放疗和化疗三大常规手段之外的新“武器”,显现了新的曙光,但多半还是试验性的、辅助性的,尚需更多

的研究与循证。关于患者的生活质量的重视,疼痛与镇痛的实践,心理与生理的关怀(如性激素补充,心理调适)都已经提到重要议事日程上来。所幸,这些迫切需要解决而又十分重要的问题都能在本书中得以阐述和讨论。

我之所以赘述如是,是因为展读一部书(稿)犹如面对一片大海:有的景物很真切,有的却还迷茫;也许让你望洋兴叹,也许激起你的勇气与力量。我想,读者和同道们应该与编著者们一道,充满信心,扬帆远航!

郎景和

Department of Obstetrics & Gynecology,
Peking Union Medical College (PUMC) Hospital
No. 1 Shuaifuyuan Wangfujing, Dongcheng District
Beijing, China 100730

前言

宫颈癌(cervical cancer)是源于宫颈鳞-柱交接部(squamo columnar junction, SCT)鳞状上皮细胞和腺体的恶性肿瘤。2008年10月在北京召开的“中国妇科肿瘤学术会议”资料显示:目前全世界每年新发宫颈癌患者大约为50万,因宫颈癌而死亡的患者为25万,现有宫颈癌患者大约144万;目前我国每年新发宫颈癌患者大约13.5万,因宫颈癌而死亡的患者为8万,现有宫颈癌患者大约为40万。宫颈癌的发病率居女性生殖道各种恶性肿瘤的首位,是严重威胁女性健康和生命的最常见的恶性肿瘤之一。因此,研究宫颈癌的发生、发展、转归和防治是摆在全世界宫颈癌防治工作者面前的最为艰巨和紧迫的任务。复旦大学附属肿瘤医院是国内最早开展宫颈癌多学科综合治疗的专科医院之一,积累了近半个世纪综合治疗宫颈癌的丰富经验,涌现了一批综合治疗宫颈癌的专家教授。近年来,妇科手术水平不断提高,譬如根治性宫颈切除术保留了女性生育功能,腹腔镜下根治性宫颈切除术提升了患者的生活质量;放射治疗(后装腔内放射治疗、三维适形调强放射治疗)已是治疗宫颈鳞癌十分成熟的技术;介入治疗提高宫颈癌局部控制率;分子靶向治疗药物可能成为治疗宫颈癌最有前途的方法;而宫颈癌在理论上的重大突破:人乳头状瘤病毒(human papilloma rirus, HPV)感染是宫颈癌的主要病因,HPV疫苗问世,则预示着宫颈癌将成为人类历史上第一个被消灭的恶性肿瘤。

有感于此,笔者邀请美国、日本以及中国北京、上海、山东、广东等省市和香港地区医院的部分知名专家教授,依据国际国内宫颈癌治疗指南,查阅近年国内国外文献,结合作者数十年的临床经验、教训,编写了《宫颈癌综合治疗》一书。笔者希望通过本书给读者传递一个信息:在遵守宫颈癌治疗指南的前提下,医师务必根据患者的实际情况,实行个体化治疗,在最优的效价范围内,力争给予患者最长的生存时间和最好的生活质量。宫颈癌的综合治疗是最佳模式。但如何掌握好综合治疗,需要医师对手术、放射治疗、化学药物治疗、分

子靶向治疗等具备深刻的理解和体会之后,才能达到。希望《宫颈癌综合治疗》在这方面对广大读者有所裨益。

与时俱进,用最新的医学科学研究成果造福于广大的宫颈癌患者,是笔者最大的心愿。

黄 甬

于复旦大学附属肿瘤医院

目 录

CONTENTS

CONTENTS

第二节	I _{B1} ~早II _A 期宫颈癌的综合治疗	121
第三节	I _{B2} , II _A 期宫颈癌的综合治疗	124
第四节	II _B ~IV期宫颈癌的综合治疗	127
第五章	宫颈癌的手术治疗	134
第一节	保留生理功能的手术	134
第二节	早期宫颈癌保留生育功能的根治性宫颈切除术	136
第三节	腹腔镜手术在宫颈癌治疗中的应用	139
第四节	宫颈癌手术的技巧	142
第五节	盆腔脏器清除术	147
第六章	宫颈癌的放射治疗	156
第一节	宫颈癌放射治疗的现状、新技术应用和展望	156
第二节	三维适形调强放疗在宫颈癌治疗中的应用	162
第七章	宫颈癌的化学药物治疗	173
第一节	介入治疗在宫颈癌治疗中的应用	173
第二节	晚期、复发或转移性宫颈癌的化学药物治疗	176
第八章	宫颈癌的分子靶向治疗	183
第一节	概述	183
第二节	表皮生长因子的靶向治疗药物	184
第三节	血管内皮生长因子抑制剂	188
第四节	拮抗抗凋亡 Bcl-2 蛋白表达	193
第五节	环氧酶-2 抑制剂	198
第九章	宫颈癌的其他治疗	205
第一节	中医治疗	205
第二节	姑息治疗	211

CONTENTS

第一章

宫颈癌的基础知识

第一节 绪 论

一、宫颈癌发病率

在全世界范围内,宫颈癌(cervical cancer)是妇科最常见的恶性肿瘤,国际癌症研究所(International Agency for Research of Cancer, IARC)估计,全世界每年大约有 50 万新发病例,其中 80% 发生在发展中国家;我国每年大约有 13.5 万新发病例,占世界新发病例的 29.0%。宫颈癌患者 5 年生存率仅为 44%~66%,4/5 新病例和大多数死亡患者来自包括中国在内的发展中国家,这些国家的宫颈癌年发病率达 40/10 万以上。随着宫颈癌普查工作的开展,上海市居民宫颈癌的发病率曾一度明显下降,但近年来又有上升趋势,特别是发病人群出现了年轻化倾向。此外,宫颈腺癌的比例不断上升。这些变化均给宫颈癌的诊断和治疗提出了新的要求和挑战。

二、宫颈癌临床分期

关于宫颈癌临床分期,目前,国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)对分期的评价措施限于阴道镜、活检、宫颈锥切术、膀胱镜和乙状结肠镜。在 FIGO 分期里没有考虑淋巴结转移(尽管淋巴结转移明显影响患者的预后),更多更复杂的影像学检查和手术结果未列入 FIGO 分期。然而,在美国 CT、MRI、PET 检查和手术分期经常被用来指导治疗方案的选择和设计。此外,宫颈锥切术被广泛地应用于早期宫颈癌的诊断和治疗。如果宫颈活检不足以确定肿瘤浸润情况,或者需要对宫颈的微小浸润癌进行准确评价时,建议使用宫颈锥切术。

三、宫颈癌治疗原则

至于宫颈癌治疗原则,手术通常适用于低分期和小病灶的患者,如 I_A 和 I_{B1} 期。5 项随机临床试验表明,放射治疗(放疗)加以顺铂为主的同步化学药物治疗(化疗)(顺铂单药或顺铂/氟尿嘧啶)应成为 II_B、III_A、III_B、IV_A 期患者的治疗选择。有的医生认为同步放化疗时,顺铂单药优于顺铂加氟尿嘧啶,因为后者毒性反应更重。同步放化疗的典型用法是盆腔外照射期间进行化疗。对于 I_{B2}、II_A 期的初治方案有一些不一致。同步放化疗

也可以提高这些患者的生存率。大部分讨论集中在 I_{B2} 期和局块型 II_A 期(>4 cm)满意治疗方案的选择上。对于晚期患者的放疗,照射范围是关键。应该根据盆腔和腹主动脉旁淋巴结受累的情况选择合适的照射野。对部分巨块型或更晚期别的病变,建议做影像学检查以评估淋巴结受累状况。影像学检查发现可疑的淋巴结时,应该考虑做细针穿刺。使外照射野和近距离放疗位置制订的三维治疗计划更科学更合理,保证在各个方向上覆盖足够的肿瘤,并使正常组织接受最小的照射剂量。

四、宫颈癌免疫接种

持续人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染被认为是宫颈癌发病最重要的原因。人群 HPV 的感染率和宫颈癌的发病率呈正相关。在宫颈癌高发病率的国家,慢性 HPV 感染率达 10%~20%,而在宫颈癌低发病率国家,感染率只有 5%~10%。发达国家宫颈癌发病率和死亡率的下降归功于有效的宫颈癌筛查;然而因为许多女性没有进行常规筛查,部分地区的宫颈癌发病率呈上升趋势。经过有效的治疗(包括手术、同步放化疗),早期宫颈癌(I、II 期)的治愈率达 80%,III 期宫颈癌患者为 60%。有希望的是,针对 HPV 的免疫接种,2006 年由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,可以用来预防某些型别的 HPV 感染引起的宫颈肿瘤。

(黄 啸)

第二节 流 行 病 学

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,在发达国家如北美、欧洲的国家其发病率远低于乳腺癌、子宫内膜癌及卵巢癌;而在一些发展中国家其发病率却高居首位。国际癌症研究所(International Agency for Research of Cancer, IARC)估计,全世界每年大约有 50 万新发病例,其中 80% 的病例发生在发展中国家。我国每年的新发病例在 13.5 万例左右,约占全世界宫颈癌新发病例的 29.0%。近 50 年来我国广泛开展宫颈癌筛查工作,使宫颈癌的发病率和死亡率都明显下降;但由于近年来人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染者急剧增多,使得宫颈癌发病率在我国某些地区呈明显上升趋势,且患者趋于年轻化。

一、流行病学特点

(一) 地理分布特点 不同的国家宫颈癌的发病率和死亡率有着较大的差异。同发达国家相比,发展中国家宫颈癌的发病率和死亡率均较高。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报道,宫颈癌发病率最高的国家是智利(15.4/10 万),其次是中国(14.6/10 万),第三是委内瑞拉(11.2/10 万);日本最低(2.4/10 万)。在我国宫颈癌的分布主要是在中西部地区,20 世纪 90 年代死亡抽样调查结果显示,宫颈癌死亡率超过 5/10 万以上者有甘肃、陕西、湖南、江西、新疆、内蒙古等省自治区,形成一个自北向南的高死亡

率的条形地带,并且整体呈现的分布特点是农村高于城市,山区高于平原。如湖北五峰县鱼关区、陕西略阳县、甘肃武都县、江西靖安县均为全国的高发地区,而且这些地区的发病率和死亡率居高不下;死亡率较低的有北京、上海等地。地理分布特点反映了宫颈癌的发病率与经济发展状况密切相关,但并非是唯一的影响因素。

(二) 人群分布特点

1. 年龄 我国的普查资料显示,在30岁以上的妇女中,宫颈癌的发病率随年龄的增加而明显升高,44~49岁是高发年龄组,之后宫颈癌发病率呈下降趋势。但是近几年宫颈癌发病人群有年轻化的趋势。Elliot等报道,20世纪50年代年轻女性宫颈癌的发病率为9%,20世纪80年代已上升至24%。2001年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)流行病学和统计学调查报道,宫颈癌的平均发病年龄由20世纪20年代的60岁下降到20世纪90年代末的50岁。这一现象已引起国内外学者的重视,但其原因尚存在争议。研究表明这可能与性因素及HPV感染等有关。Torres等研究显示年轻妇女更易感染上高危型HPV16而进展为宫颈癌,预后差。

2. 民(种)族 同一地区不同民(种)族的居民,其宫颈癌的发病率也有所不同,发病率最高的民族多为本地区民族或长期移居该地区的少数民族。另外移居的居民中其宫颈癌和环境因素也有关,例如从高发地区移民至低发地区的人群,其宫颈癌的发病率要低于其原籍居民。我国少数民族中,宫颈癌死亡率最高的前三位分别是维吾尔族(17.27/10万)、蒙古族(15.72/10万)和回族(12.29/10万);而苗族、藏族、彝族的发病率较低。

3. 社会经济状况和职业 一般来说,社会经济状况低下的妇女的宫颈癌发病率较高,Leon报道随着社会经济状况的变化,妇女宫颈癌的发病率呈明显阶段式变化。我国宫颈癌发病率分布的特点也反映出在经济状况差的地区妇女宫颈癌发病率较经济状况好的地区显著升高。天津肿瘤研究所根据20世纪80年代相关报道资料分析发现35~65岁宫颈癌职业发病率在经济、文化和卫生水平较低的农业人口和从事装卸、建筑、制革、皮毛业的女工中较全市区同龄妇女人群的发病率高十至数十倍。

(三) 时间分布特点 WHO统计28个发达国家,从1960~1980年间宫颈癌的死亡率下降了30%。而我国自20世纪50年代末期开展了宫颈癌普查防治工作以来,全国宫颈癌的死亡率由20世纪70年代的10.28/10万下降到20世纪90年代的5/10万,下降了69%。但是近年很多国家包括德国、挪威、英国、美国部分地区及中国等出现一个新的现象是年轻妇女的宫颈癌发病率呈上升趋势,这可能是与性自由程度如早年性生活、多个性伴侣等危险因素增加有关。

二、流行因素

(一) HPV感染 生殖道HPV感染与宫颈病变及宫颈癌的关系最早由德国病毒学家zur-Hausen提出。通过流行病学研究和病原学研究,已经明确HPV感染是宫颈癌前病变和浸润性宫颈癌发生的必要条件。

目前确定的HPV类型有200余种,其中30多种与宫颈感染和病变有关。依据不同类型HPV与宫颈癌发生的危险性高低分为低危险型HPV如HPV6、11、42、43、44等;

低危型 HPV 主要引起生殖道肛周皮肤和阴道下部的外生性湿疣类病变、扁平湿疣类病变和低度宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN); 高危型 HPV 如 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、70 等, 它们主要导致 CIN II、III 和浸润性宫颈癌。HPV 感染高低主要取决于人群的年龄和性行为习惯。一般来说, 年轻的性活跃的妇女 HPV 感染率最高, 高峰年龄在 18~28 岁, 随着年龄的增长而明显下降; 大多数 HPV 感染可在短期内消失, 机体通过自身免疫系统使病毒逐渐清除, 感染大约持续 18 个月, 尤其是低危型别 HPV 更容易被机体清除; 但是有 10%~15% 的 35 岁以上的妇女有持续感染的情况, 一般认为这些 HPV 持续性感染的妇女有更高的风险罹患宫颈癌前病变及宫颈癌。国外 HPV 感染以 HPV16 型和 18 型为主, 其总检出率为 50% 左右, HPV16 型和 18 型分别占 40% 和 10% 左右。而我国以 HPV16 型和 58 型为主, 总检出率为 53.5%, HPV16 型和 58 型分别占 31.9% 和 7.6%, HPV18 型感染率仅占 1.0%, 明显低于国外; 并且呈现北方以 HPV16 型为主, 南方长江中下游地区以 58 型为主的地区分布特征。

HPV 的传播途径大致分为两种: ① 水平传播: 最常见的方式是直接性接触传播, 另外通过皮肤接触、接触污染物等也有可能感染 HPV; ② 垂直传播: 即母婴传播, 是指病原体通过母体传给子代, 新生儿可能通过产道传播、宫内感染等途径获得 HPV 感染。

并非所有的 HPV 感染者均能发展为 CIN 和宫颈癌, 这主要取决于三个方面因素: ① 病毒因素: 如 HPV-DNA 的型别, HPV 含量水平以及 HPV 首次感染时间等。高危型 HPV 感染的妇女进展为 CIN 或宫颈癌的危险性大于低危型 HPV 感染者或 HPV 阴性者; HPV-DNA 含量水平与宫颈病变进展呈正相关。② 宿主因素: 其中最重要的是宿主免疫功能, 吸烟者、肾移植、HIV 患者易患宫颈癌前病变或宫颈浸润癌, 可能与系统免疫力下降或者局部免疫缺陷有关。其他还有妊娠、性激素和营养状况等。Kedzia 等发现 HPV-DNA 升高与血中孕酮水平的升高有关, 提示雌、孕激素与 HPV 在宫颈癌的发生中可能有协同作用, 但其详细机制尚有待深入研究。③ 环境协同因素: 影响宫颈病变进展的环境协同因素有吸烟、口服避孕药, 同时感染其他性传播病原体如衣原体等。

HPV 的类型和宫颈癌的病理类型有关, 宫颈角化鳞癌以 HPV16 型为主, 占 46%~63%; 其次是 HPV18 型, 占 10%~14%。宫颈腺癌及棘腺癌中以 HPV18 型为主, 占 37%~41%; 其次是 HPV16 型, 占 26%~36%。恶性程度高的宫颈浸润癌患者中其 HPV18 型阳性多于 16 型; HPV18 型常见于年轻分化差的宫颈癌患者, 其淋巴结转移率也高。相关研究结果也显示, HPV18 型与早期宫颈浸润癌的预后差有关。

(二) 性行为 初次性交年龄过早、多个性伴侣和宫颈癌密切相关。研究结果显示, 宫颈癌妇女较对照组妇女有更多的性伴侣, 且患病的危险性与性伴侣数成正比。报道表明, 有婚外性伴侣(1 或 2 个以上)发生宫颈癌的相对危险度为 1.08 和 4.31。Velema 等研究报道 20 岁以上开始性生活的妇女患 CIN 的风险较 16 岁以前开始者降低 50% 以上; 16 岁以前开始性生活的妇女宫颈癌发病率是 20 岁以后者的 2 倍多。一些学者研究发现, 配偶的性行为及其他行为对妇女宫颈癌发病也有影响作用。宫颈癌配偶的性伴侣数较对照组的性伴侣数为多; 宫颈癌患者的配偶大多有各种性病史, 包括生殖器疣、淋病、生

殖器疱疹等;男性阴茎癌患者的妻子较其对照组妇女患宫颈癌的危险性高 3~6 倍。另外,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;包皮环切者的妻子患宫颈癌的相对危险性很低,使用避孕套可以降低患宫颈癌的危险性。

(三) 分娩因素 早育、多孕多产与宫颈癌的相关性已被证实。我国台湾地区 1991~1994 年的资料显示:阴道分娩 ≥ 4 次者与 ≤ 1 次者相比较,前者患宫颈癌的危险性较后者增加了 2 倍。随着分娩次数的增加,患宫颈癌的风险亦增加。此相关性可能为分娩对宫颈的创伤及妊娠对内分泌及营养的改变所致。此外,还发现妊娠妇女 HPV 检出率很高,很可能是妊娠期免疫功能低下,促使病毒的活性增高所致。

(四) 口服避孕药 关于妇女口服避孕药是否会增加宫颈癌发生目前还存在争议。Beral 等对 46 000 名妇女 25 年的随访表明,口服避孕药是宫颈癌发生的致病因素。WHO 关于肿瘤与甾体类避孕药的多中心协作研究发现,使用避孕药的妇女患宫颈癌的危险性增加,并且用药时间越长,危险性越大。最近资料显示,单纯口服避孕药与宫颈癌之间无显著相关性,但具有协同其他危险因素如 HPV 感染等致癌的作用。Chilvers 发现口服避孕药妇女合并 HPV 感染者,宫颈癌的发病率高,并认为口服避孕药可能促进已感染的 HPV 的活性,从而促进宫颈病变向恶性转化。报道提示口服避孕药和宫颈癌危险度的关系受多种因素的影响,特别是性行为的影响。

(五) 吸烟 1977 年, Winkelstein 首次提出吸烟可能与宫颈癌发病有关的假设。后许多研究发现,吸烟是宫颈癌发病的高危因素。在吸烟者的宫颈黏膜中可以检测到烟草中特有的致癌成分如尼古丁、亚硝胺等。Gram 等研究表明吸烟年限、每日吸烟量及初始吸烟年龄均与宫颈癌发病有关。这不仅是由于烟草中含有许多致癌物质,还因为吸烟会影响体液和细胞免疫功能,阻碍抑癌基因起作用,从而可能会增加感染 HPV 的机会及加强 HPV 的致癌作用。

(六) 生物学因素 除 HPV 感染外,其他生物学因素主要还有单纯疱疹病毒-Ⅱ(herpes simplex virus-Ⅱ, HSV-Ⅱ)和沙眼衣原体(chlamydia trachoma, CT)等。研究证明它们与其他诱癌因素(如 HPV)之间存在着复杂的协同作用。HSV-Ⅱ是最早被发现在宫颈癌病因中起作用的一种病毒, HSV-DNA 可整合到正常组织的 DNA 中,使正常细胞转化为肿瘤细胞。巨细胞病毒和 CT 可导致宫颈癌前病变。其他病原体如解脲支原体、淋球菌、真菌、滴虫侵入生殖道,在宫颈糜烂面引起反复感染而诱发宫颈癌。当生殖道感染的微生物种类增加时,发生宫颈癌的危险性随之增加。

(七) 其他因素 女性的营养状况差,缺乏必需的物质如叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆、蛋氨酸等,可致 HPV 的感染持续并成为宫颈癌发展的辅助因素;研究表明细胞凋亡、细胞黏附因子、转化生长因子 β_1 、热休克蛋白等都参与宫颈癌的发病和疾病进展。

(刘继红 熊 樱)

第三节 常见病因

根据大量流行病学资料和相关研究认为与宫颈癌相关的危险因素主要包括以下几

类:第一类为生物学因素,包括病毒、细菌、衣原体等各种微生物的感染;第二类是行为危险因素,诸如性生活混乱、多孕多产、口服避孕药、吸烟、营养不良等;第三类是机体免疫因素,包括外源性和内源性免疫抑制,如药物、HIV 感染等;第四类是遗传易感性,目前仅有少量研究表明宫颈癌可能存在着家族聚集现象。

一、生物学因素

人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是宫颈癌发生的最主要致病因子;生殖系统感染尤其是性传播疾病 (sexually transmitted diseases, STD) 也与宫颈癌密切相关。

(一) HPV 宫颈癌的发生是一个复杂的病理过程,而近年来的分子生物学研究已证实:人乳头状瘤病毒的持续感染是宫颈上皮内瘤样病变(CIN)及宫颈癌的主要致病因子,HPV 感染和宫颈癌的相关度甚至高于吸烟和肺癌的关系。在一项全世界范围内上千例宫颈癌的研究中发现宫颈癌患者 HPV 的感染率达到 99.7%。

1976 年,Laerty 首先用电镜在 2 例宫颈活检标本中发现了 HPV,并提出 HPV 可能与宫颈癌有关,随后被各国学者的研究证实。HPV 是一种小型 DNA 病毒,有严格嗜上皮特性,其亚型繁多。基于特异性 DNA 测序判断,目前估计 HPV 亚型超过 200 种。约有 30 种 HPV 亚型与人类生殖器皮肤黏膜病变有关,其中 2/3 可引起被感染上皮的恶性转化,故称为高危型 HPV,最常见的高危型有 HPV16、18、31、33、45、51 等。其余的为低危型,主要有 HPV6、11、40、42 等,可引发良性增生如尖锐湿疣,多见于年轻妇女,自然缓解率较高,其中仅 1%可进展为宫颈癌。

HPV 感染主要通过性生活传播,局部可表现为乳头状湿疣。感染的高峰年龄在 18~28 岁。随着年龄的增长宫颈 HPV 的感染率明显下降,而且不依赖于妇女性行为方面的因素,可能与免疫功能限制或清除 HPV 感染有关。临床上绝大多数宫颈癌患者为已婚妇女,未婚患者极少见。患者的平均年龄在 50 岁左右,其发病在年龄段上有两个高峰:30~39 岁和 60~69 岁。即年轻和年老女性患宫颈癌的多,而中年女性则发病相对较少。25 岁以下年轻女性正是性生活开始活跃的时期,虽然 HPV 感染率增加,但随着年龄的增长,机体免疫力不断增强,有效控制了 HPV 的持续感染和发展,因此成年已婚女性宫颈癌和宫颈损伤人数呈下降趋势。而绝经后的妇女免疫力逐渐减弱,清除 HPV 感染的能力下降,故宫颈癌发病率又逐渐升高。

近年来还有学者提出宫颈肿瘤发生可被认为是“种子”(高危型 HPV)与“土壤”(未成熟的宫颈转化区化生上皮)之间复杂的相互作用的结果。恶性肿瘤及细胞系中病毒 DNA 的持续存在,恶变前和恶性细胞中病毒 DNA 活跃的转录活动均强烈提示其在维持恶性病变中的作用。

虽然 HPV 感染与宫颈癌的关系已基本明确,但并非感染高危 HPV 的妇女都会发展为宫颈癌。因此,HPV 可能只是宫颈癌发生发展的一个必要条件,最终发展成 CIN 或浸润性宫颈癌还需要其他因素的协同参与。随着进一步深入的研究发现,HPV 感染和宫颈上皮内瘤样病变能否进展到癌,不仅取决于是否感染致瘤型 HPV、体内 HPV DNA 含量