

· 专题研究 ·

探讨宫颈浸润癌发病人群的临床特征

贾小平, 阿依江, 李韵霞, 周 静

(克拉玛依市中心医院, 新疆, 克拉玛依, 834000)

摘要: **目的** 探讨目前宫颈浸润癌发病人群的临床特征, 为宫颈浸润癌的预防提供理论依据。**方法** 回顾性收集了2016年1月-2021年3月在克拉玛依市中心医院诊治的宫颈浸润癌137例, 就不同年龄段患者的结婚年龄、结婚次数、孕产次、分娩方式、文化程度、就诊原因、临床分期、病理组织类型及高危型HPV感染等特征进行分析。**结果** 137例宫颈浸润癌患者的平均年龄为(46.5±19.09)岁, 行宫颈癌筛查的17例, 有临床症状就诊的120例; 子宫颈鳞癌114例, 子宫颈腺癌17例, 其他病理类型6例; ≤44岁、45-59岁、≥60岁患者的结婚年龄、产次、流产次数、分娩方式、就诊原因及文化程度比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 结婚次数、孕次、临床分期、病理类型及高危HPV亚型感染差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 宫颈浸润癌患者大部分为出现临床症状后才就诊的人群, 老年患者尤为明显, 重视规范的宫颈癌筛查对预防宫颈浸润癌尤为重要。

关键词: 宫颈浸润癌; 发病人群; 人乳头瘤病毒

中图分类号: R711 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001—5183(2021)10—1108—03

Investigation about the clinical characteristics of patients with invasive cervical cancer

JIA Xiao-ping, Ayijiang, LI Yun-xia, ZHOU Jing

(Central Hospital of Karamay, Xinjiang, Karamay, 834000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of patients with invasive cervical cancer, and to provide theoretical basis for the prevention of invasive cervical cancer. **Methods** A total of 137 cases of cervical invasive cancer treated in central hospital of Karamay from January 2016 to March 2021 were retrospectively collected. The characteristics of patients in different age, such as age for marriage, number of marriage, times for pregnancy and childbirth, mode of delivery, educational level, and reason for medical treatment, clinical stage, pathological histological type and high-risk HPV infection were analyzed. **Results** The average age of 137 patients with invasive cervical cancer was (46.55 ± 19.09) years old. 17 cases were given cervical cancer screening, 120 cases had clinical symptoms. There were 114 cases undergoing cervical squamous cell carcinoma, 17 cases with cervical adenocarcinoma and 6 cases belonging to other pathological types. There were significant differences in marriage age, times of labor, times of abortion, mode of delivery, reasons for medical treatment and educational level among patients aged ≤ 44, 45-59 and ≥ 60 years ($P < 0.05$). There were no significant differences in marriage times, pregnancy times, clinical stage, pathological type and high-risk HPV subtype infection ($P > 0.05$). **Conclusions** The majority of patients with cervical invasive cancer will see doctor only when clinical symptoms appear, especially in elderly patients. It is particularly important to pay attention to the standardized cervical cancer screening for the prevention of cervical invasive cancer.

Key words: invasive cervical cancer; high risk patients; HPV

近年来,随着宫颈癌筛查的普及,一些国家宫颈癌的发病率已明显下降,而我国宫颈癌的发病率却有升高趋势^[1],宫颈浸润癌仍是目前威胁女性健康的主要问题。宫颈癌由高危型人乳头瘤病毒(human Papillomavirus, HPV)感染等多因素长期作用引的,宫颈浸润癌均由宫颈癌前病变发展而

来,进行定期行宫颈癌筛查能及时发现宫颈癌前病变,并及时治疗能有效阻断宫颈浸润癌的发生。但是目前宫颈浸润癌并没有被消除,发病率仍居高不下,许多患者就诊时已发展为宫颈浸润癌,甚至一部分已为晚期宫颈浸润癌,错过了阻断及治疗的最佳时机,临床治疗效果极差。因此了解目前宫颈浸

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(项目编号:2019D01A09)。

作者简介:贾小平,女,硕士,副主任医师,研究方向:妇科肿瘤。

通信作者:周静,男,博士,主任医师,研究方向:妇科肿瘤 E-mail: 1106312508@qq.com。

润癌的发病人群的临床特征,明确宫颈浸润癌的高危人群,对预防宫颈浸润癌非常重要,本文就已确诊的宫颈浸润癌患者的情况做一报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集了克拉玛依市中心医院 2016 年 1 月-2021 年 3 月诊治的宫颈浸润癌患者 137 例的临床病例资料,年龄为 28~83 岁,结婚年龄为 18~32 岁。根据 2014 年 WHO 最新的年龄划分方法,分为 ≤ 44 岁、45~59 岁和 ≥ 60 岁,其中 ≤ 44 岁 41 例,45~59 岁 65 例, ≥ 60 岁 31 例;行宫颈癌筛查的 17 例,有阴道异常流血等临床症状就诊的 120 例;IA 期 21 例,IB 期 66 例,IIA 期 20 例,IIB 期 17 例及 III 期 13 例;子宫颈鳞癌 114 例,子宫颈腺癌 17 例,其他病理类型 6 例;高危型 HPV 阳性 135 例,阴性 2 例,单一型高危 HPV 感染 123 例,混合型高危 HPV 感染 12 例。

1.2 方法

通过调取患者门诊及住院的相关资料获取年龄、文化程度、结婚年龄、结婚次数、孕产次、分娩方式、就诊原因、HPV 感染情况、病理类型及临床分期等;按照 2009 FIGO 宫颈癌分期标准,将宫颈癌分为 IA 期、IB 期、IIA 期、IIB 期及 III 期;在妇科门诊或住院手术前妇科病区检查时采集子宫颈脱落细胞学,使用罗氏 cobas 4800 HPV DNA 检测,采集的子宫颈脱落细胞学标本主要采用实时荧光定量 PCR 技术,检测 WHO 公布的 14 种相关的致癌高危 HPV (HR-HPV) 基因型:即:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 和 68,HPV16 及 HPV18 型单独标注出,其余用 HPV 其他 12 型。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料组间多个样本的比较采用行 χ^2 列方差分析。计量资料符合正态分布用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布用中位数(四分位数间距)[$M(QR)$]表示,组间多个样本的非参数检验,采用 Kruskal-Wallis H 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

137 例宫颈浸润癌患者,平均年龄为 (46.5 ± 19.09) 岁,平均结婚年龄为 (23.5 ± 2.12) 岁;顺产 106 例,剖宫产 26 例,未分娩 5 例;中专及以下文化程度 107 例,大专及以上文化程度 30 例; ≤ 44 岁、45~59 岁和 ≥ 60 岁的中位孕次、分娩次、流产次及婚次分别为 3.0(2.0)次、1.0(1.0)次、1.0(1.0)次及 1.0(0)次;IA 期 21 例,IB 期 66 例,IIA 期 20 例,IIB 期 17 例,III 期 13 例;114 例为鳞癌,17 例为腺癌,6 例为其他特殊病理类型;高危型 HPV 阳性 135 例,高危型 HPV 阴性 2 例,单一高危型 HPV 感染 123 例,混合高危型 HPV 感染 12 例,HPV16 阳性 91 例,HPV18 阳性 13 例,其他 12 种高危型 HPV 阳性 47 例(见表 1)。

表 1. 患者一般情况

	例数或均数	构成比(%)
平均年龄	46.5 ± 19.09	
平均结婚年龄	23.5 ± 2.12	
分娩方式		
顺产	106	77.37
剖宫产	26	18.98
未分娩	5	3.65
文化程度		
中专及以下	107	78.10
大专及以上	30	21.90
临床分期		
IA	21	15.33
IB	66	48.18
IIA	20	14.60
IIB	17	12.40
III	13	9.49
病例类型		
鳞癌	114	83.21
腺癌	17	12.40
其他	6	4.38
HPV 感染		
阳性	135	98.54
阴性	2	1.46
HPV 感染类型		
单一感染	123	91.11
混合感染	12	8.89
HPV 亚型		
HPV16	91	67.40
HPV18	13	9.63
其他 12 种	47	34.81

2.2 不同年龄段宫颈浸润癌患者的临床特征比较

不同年龄段患者结婚年龄、产次、流产次数、分娩方式及就诊原因比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 2);结婚次数、孕次、临床分期、病理类

型及高危 HPV 亚型感染差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

表 2. 不同年龄段宫颈癌患者临床特征比较

年龄 (岁)	例数 (n)	结婚年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	结婚次 [M(QR)]	孕次 [M(QR)]	产次 [M(QR)]	流产次 [M(QR)]	分娩方式(n)		
							顺产	剖宫产	未分娩
≤44	41	21.5 ± 4.95	1(0)	3(1)	1(1)	1(1)	26	14	1
45~59	65	20.5 ± 3.54	1(0)	3(2)	1(1)	1(3)	52	10	3
≥60	31	21 ± 1.41	1(0)	3.5(2)	2.5(2)	1(0)	28	2	1
统计值		3.316	0.25	0.989	13.806	5.744	9.534		
P 值		0.039	0.779	0.374	0	0.004	0.030		

年龄 (岁)	例数 (n)	文化程度(n)		就诊原因(n)		病理类型(n)		
		中专及 以下	大专及 以上	体检	有症状	鳞癌	腺癌	其他
≤44	41	25	16	8	33	38	2	1
45~59	65	52	13	9	56	53	9	3
≥60	31	30	1	0	31	23	6	2
统计值		13.488		7.434		4.871		
P 值		0.001		0.022		0.267		

年龄 (岁)	例数 (n)	临床分期(n)					HR-HPV 亚型(n)			
		IA	IB	IIA	IIB	III	HPV16	HPV18	其他	12种
≤44	41	8	18	8	4	3	25	4	16	
45~59	65	11	32	9	8	5	46	6	20	
≥60	31	2	16	3	5	5	20	3	11	
统计值		6.039					1.088			
P 值		0.651					0.903			

3 讨论

根据 WHO 数据,子宫颈癌是全球女性第二大恶性肿瘤,2018 年全球新发病例 570 000 例,死亡病例 311 000 例,其中 85%~90% 的子宫颈癌死亡病例发生于中低收入国家^[2]。宫颈癌病因明确,宫颈组织容易暴露,通过筛查并及时的治疗宫颈癌前病变,能有效阻断宫颈浸润癌的发生。随着薄层液基细胞学检查(TCT)和高危型 HPV(HR-HPV)的筛查技术在我国的推广应用,我国的子宫颈癌浸润癌的筛查及防治水平明显提高。本研究显示宫颈浸润癌的患者平时很少或几乎不行宫颈癌筛查,出现阴道流血或阴道分泌物增多等临床症状时才去就诊,对于年龄≥60 岁女性人群尤为明显,与张涛红等^[3]的研究结果相似。宫颈浸润癌患者是缺乏宫颈癌筛查意识,这需要进一步加强宫颈癌筛查知识的普及。宫颈癌筛查年龄为 25~65 岁,对于 65 岁及以上女性,如过去 20 年没有宫颈上皮内瘤变(CIN)2 及以上病史,同时已充分接受筛查且结果阴性,才能停止筛查。宫颈浸润癌多由子宫颈鳞状上皮不典

型增生发展成为早期浸润癌,临床早期筛查、及时诊断和处理是预防和早期治疗的关键^[4]。临床实践中发现,定期行宫颈癌筛查,严格按照宫颈癌三阶梯筛查的人群,很少发现宫颈浸润癌,所以宫颈癌筛查对预防宫颈浸润癌非常重要。

2014 年 4 月,美国 FDA 批准基于实时 PCR 技术的 Cobas 4800 HPV 检测(Cobas-HPV)可用于 25~65 岁妇女的子宫颈癌一线筛查。对于 HPV 16、18 型阳性者直接转诊阴道镜检查,HPV 16、18 型阴性而其他 12 种 HR-HPV 亚型阳性者需行细胞学检查进行分流,其中细胞学结果≥未明确诊断意义的非典型鳞状上皮细胞(ASCUS)者行阴道镜检查^[5]。高危型 HPV 感染被公认为是宫颈癌前病变及宫颈浸润癌的主要病因,超过 80% 的宫颈上皮内瘤变有 HPV 感染,95% 以上宫颈癌患者中可以发现 HPV 感染^[6],预防性接种 HPV 疫苗,可有效降低宫颈癌的发病率^[7]。新疆宫颈癌及癌前病变均以 HPV16 型感染较常见^[8,9],我们的研究也显示宫颈浸润癌中高危型 HPV16 感染最常见,66.43% 的宫颈浸润癌存在 HPV16 的感染,除了 HPV16、18 型较常见,研究中也发现了 HPV52、58 型感染也比较常见,与李丽等人的研究相似,也充分支持宫颈癌的病因及 HPV 疫苗的预防作用。本研究显示宫颈浸润癌大部分病理结果为鳞状细胞癌,腺癌次之,对于各年龄组间的病理类型比较无明显区别。

宫颈浸润癌可能与初次性生活年龄过早、多个性伴侣、妊娠次数多、分娩次数多等危险因素的增加有关^[10]。本研究显示宫颈浸润癌患者平均结婚年龄为(23.5 ± 2.12)岁,各年龄段患者平均结婚年龄有一定区别,中位结婚次、孕次、分娩次分别为 1.0(0)次、3.0(2.0)次、1.0(1.0)次,各年龄段的结婚次及孕次无明显不同,分娩次数有一定区别。年龄≤44 岁宫颈癌患者结婚年龄稍晚、产次较少,与王伟等^[11]研究结果相似。研究还发现,一部分宫颈浸润癌发生在未经阴道分娩,甚至从未分娩过的女性,以后可以加强对这部分人群的研究。

宫颈癌前病变多无明显临床表现,主要依靠宫颈癌筛查发现,宫颈浸润癌患者主要为未进行宫颈癌筛查的人群,尤其对于文化程度低的老年女性。目前需加强女性宫颈癌筛查的(下转第 1107 页)

- [10]Finlay C A,Hinds P W,Tan T H,et al.Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life.[J]. *Molecular and cellular biology*,1988,8(2).
- [11]Janic Ana,Valente Liz J,Wakefield Matthew J,et al.DNA repair processes are critical mediators of p53-dependent tumor suppression. [J].*Nat Med*,2018,24: 947-953.
- [12]Lane D P.Cancer.p53,guardian of the genome.[J].*Nature*,1992,358(6381).
- [13]De Jong Koert P,Gouw Annette S H,Peeters Paul M J G,et al.P53 mutation analysis of colorectal liver metastases:relation to actual survival,angiogenic status,and p53 overexpression.[J].*Clin Cancer Res*,2005,11:4067-73.
- [14]Geisler Stacy A,Olshan Andrew F,Weissler Mark C,et al.p16 and p53 Protein expression as prognostic indicators of survival and disease recurrence from head and neck cancer.[J].*Clin Cancer Res*,2002,8:3445-53.
- [15]Lee Yi-Chen,Wu Wen-Jeng,Li Wei-Ming,et al.Prognostic value of p53 protein overexpression in upper tract urothelial carcinomas in Taiwan. [J].*Anticancer Res*,2013,33:1091-8.
- [16]Nagpal JK,Sahni S,Das BR.p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to development of human papilloma virus-associated cervical cancer in Indian women.[J].*Eur J Clin Invest*,2015,32(12):943-948.
- [17]Kamb A,Shattuck-Eidens D,Eeles R,et al.Analysis of the p16 gene(CDKN2)as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. [J].*Nat Genet*,1994,8:23-6.
- [18]Konecny Gottfried E,Winterhoff Boris,Kolarova Teodora,et al.Expression of p16 and retinoblastoma determines response to CDK4/6 inhibition in ovarian cancer.[J].*Clin Cancer Res*,2011,17:1591-602.
- [19]Liao Guang-Dong,Sellers John W,Sun Hai-Kui,et al.p16INK4A immunohistochemical staining and predictive value for progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 1:a prospective study in China. [J].*Int J Cancer*,2014,134: 1715-24.
- [20]Gupta Nalini,Srinivasan Radhika,Rajwanshi Arvind.Functional biomarkers in cervical precancer:an overview.[J].*Diagn Cytopathol*,2010,38:618-23.
- [21]Tsoumpou I,Arbyn M,Kyrgiou M,et al.p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix:a systematic review and meta-analysis.[J].*Cancer treatment reviews*,2009,35(3):210-20
- [22]江涛,李隆玉,潘玫,等.p16 在宫颈癌组织中的表达及其意义[J].*实用癌症杂志*,2005(06):581-583+587.
- [23]陈悦,张晓薇,邓志校,等.P16 基因表达与宫颈癌预后相关性分析[J].*实用医学杂志*,2014,30(15):2417-2420.
- [24]Nicol á s Inmaculada,Saco Adela,Barnadas Esther,et al.Prognostic implications of genotyping and p16 immunostaining in HPV-positive tumors of the uterine cervix.[J].*Mod Pathol*,2020,33:128-137.
- [25]Gerdes J,Li L,Schlueter C,et al.Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67.[J].*Am J Pathol*,1991,138:867-73.
- [26]Duchrow M,Schl ü ter C,Wohlenberg C,et al.Molecular characterization of the gene locus of the human cell proliferation-associated nuclear protein defined by monoclonal antibody Ki-67.[J].*Cell Prolif*,1996,29:1-12.
- [27]赵娟,胡建生.p16、p53、Ki-67 蛋白在宫颈癌组织中表达情况及病理特点分析.[J].*中国妇幼保健*,2019,34(17):4080-4082.
- [28]Mannell A.The role of Ki-67 in breast cancer. [J].*South African journal of surgery.Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie*,2016,54(2).
- [29]Wong F W.Immunohistochemical detection of proliferating tumor cells in cervical cancer using monoclonal antibody Ki-67. [J].*Gynecol Obstet Invest*, 1994,37:123-6.
- [30]常丽琴,吴素慧.Ki-67 Survivin 与淋巴结转移及宫颈癌预后相关性分析 [J].*中国药物与临床*,2013,13(S1):16-18.
- [31]马莉娟,何金彩,柴泽英.细胞分化抑制因子-1 与细胞增殖核抗原 Ki-67 在宫颈癌中的表达及相关性研究[J].*中国临床药理学杂志*,2015,31(08):627-630.

[投稿日期:2021-06-28]

(本文编辑:郭星延)

(上接第 1110 页) 宣传,使女性充分认识宫颈癌筛查的重要性;加强妇科医生对宫颈癌筛查的规范化指导,发现异常患者进行系统规范管理,实现早期发现、早期治疗,降低宫颈浸润癌的发生,提高宫颈浸润癌的治疗效果。

参考文献:

- [1]Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2]Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: LOBO-CAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [3]张涛红,张萌,高丽,等.经手术治疗宫颈癌患者的临床特征研究[J].*中国全科医学杂志*,2020,23(25):3207-3211.
- [4]乔小红.宫颈癌术后切口感染危险因素分析及患者血清 PCT、CRP 和 IL-6 水平变化[J].*临床研究*,2020,28(2):139-140.
- [5]Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening

with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2):189-197.

- [6]朱丽娟,周树林,江希萍.重组人干扰素 $\alpha 2\beta$ 联合吉喆神对宫颈持续 HPV 感染患者端粒酶与 HPV16/18 E6 蛋白表达的影响[J].*中国现代医学杂志*, 2017,27(25):23-27.
- [7]JEL-ZEIN M, RICHARDSON L, FRANCO E L.Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: cytology, molecular testing, both or none[J]. *J Clin Virol*, 2016, 76(suppl 1): s62-68.
- [8]高丽艳.昌吉市女性 HPV 高危感染发生率及与宫颈癌前病变的相关性分析[J].*新疆医学*.2019,49(11):1108-1111.
- [9]李丽,玛依努尔·尼牙孜,鲁静,等.新疆维吾尔族妇女宫颈癌与 HPV 亚型感染的关系研究[J].*新疆医学*,2010,40(1):5-7.
- [10]谢林利,王彬,闫田静,等.35 岁以下年轻宫颈癌患者的临床病理特征以及危险因素分析[J].*中国妇幼保健*,2016,31(20):4147-4148.
- [11]王伟,郝敏,陈春林,等.年轻 I a2 ~ II a2 期子宫颈癌患者的构成比变化趋势及临床病理特征分析[J].*中华妇产科杂志* 2019,54(10):666-672.

[投稿日期:2021-06-01]

(本文编辑:菲拉)