

DCR、ORR 均高于阿帕替尼单药使用的患者，为阿帕替尼联合化疗治疗晚期肺癌的临床有效性添砖加瓦。研究最常见的不良反应为高血压、手足综合征、蛋白尿、血小板减少、口腔溃疡，3~4 级不良反应的发生率低，都小于 15%，且未发生超出预期的不良反应。患者因不良反应导致暂停用药的情况较少，而通过积极治疗都可得到缓解。这与既往阿帕替尼临床研究结果相似^[14]，具有较高的安全性。

综合上述，阿帕替尼对晚期肺癌具有较好的疗效。联合用药、早期用药都能够在一定程度上提高患者获益。但由于研究的入组例数较少，值得扩大样本量，进一步进行研究和探讨。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- [2] 龚晓斌, 刘诗怡, 夏天一, 等. 阿帕替尼在恶性肿瘤治疗中的临床应用与研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2018, 36 (2): 103-107, 130.
- [3] 张凯恋, 褚倩, 陈元. 非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗进展 [J]. 医药导报, 2018, 37 (5): 546-550.
- [4] Sandler A, Gray R, Perry M C, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355 (24): 2542-2550.
- [5] Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15 (2): 143-155.
- [6] Sequist L V, Yang J C, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (27): 3327-3334.
- [7] Peng S, Zhang Y, Peng H, et al. Intracellular autocrine VEGF signaling promotes EBDC cell proliferation, which can be inhibited by Apatinib [J]. Cancer Lett, 2016, 373 (2): 193-202.
- [8] Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (11): 1836-1843.
- [9] 张力, 李凯, 史美祺, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期非鳞非小细胞肺癌随机、双盲、安慰剂对照、多中心 II 期临床研究 [C]. 北京: 第十五届全国临床肿瘤学大会暨 2012 年 CSCO 学术年会论文集, 2012: 24-24.
- [10] Planchard D, Le Pechoux C. Small cell lung cancer: new clinical recommendations and current status of biomarker assessment [J]. Eur J Cancer, 2011, 47 (Suppl 3): S272-283.
- [11] 邵为朋, 王晓伟, 刘德若. 小细胞肺癌目前治疗的策略与未来方向 [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20 (6): 421-426.
- [12] 王文娟, 张沂平. 小细胞肺癌的靶向治疗 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2015 (6): 452-454.
- [13] Spigel D R, Townley P M, Waterhouse D M, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (16): 2215-2222.
- [14] 李春杏, 高玲燕, 郑丽, 等. 阿帕替尼对晚期实体恶性肿瘤疗效和安全性 Meta 分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25 (15): 1113-1122.

• 临床研究 •

宫颈高级别上皮内瘤变及宫颈癌患者 HPV 检测分析

福建医科大学附属协和医院妇产科 (福州 350001) 王 芳 李全荣 邱 琳 陈佩芳

【摘要】 目的 分析宫颈高级别上皮内瘤变 (HSIL) 和宫颈癌患者高危人乳头瘤病毒 (hrHPV) 分型特征和差异。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 7 月我院收治的 402 例宫颈高级别上皮内瘤变及宫颈癌患者的临床资料。采用高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 检测方法, 分析 HPV 的感染率及感染亚型。**结果** 402 例 HSIL 和宫颈癌患者中的 hrHPV 感染主要亚型依次为 HPV16、HPV58、HPV52、HPV33 和 HPV16、HPV18、HPV58、HPV33。宫颈癌与宫颈高级别上皮内瘤变比较, HPV58 型 (13.5% vs. 5.2%)、HPV52 型 (5.7% vs. 0.6%) 阳性率的差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。鳞癌和腺癌间比较, HPV16 型 (48.6% vs. 13.3%)、HPV18 型 (5.6% vs. 46.7%) 阳性率的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** HPV16 和 HPV18 感染在宫颈高级别上皮内瘤变、宫颈鳞癌和腺癌中较常见, 宫颈鳞癌中 HPV16 感染更常见, 腺癌中 HPV18 感染更常见。HPV52 和 HPV58 在宫颈高级别上皮内瘤变中有较高的感染率, 有较低的致癌性, 仍需同时兼顾。

【关键词】 宫颈高级别上皮内瘤变; 宫颈癌; hrHPV

【中图分类号】R737.33 【文献标识码】B 【文章编号】1002-2600(2021)01-0039-03

宫颈癌是中国女性生殖道癌症中发生率和死亡率最高的恶性肿瘤,分别为 98.9/10 万和 30.5/10 万人口^[1]。高危人类乳头瘤病毒感染是宫颈癌的病因,也是其他上皮恶性肿瘤(包括外阴癌、阴道癌、肛门癌,阴茎癌和头颈癌)的主要原因^[2]。到目前为止,已鉴定出 200 多种 HPV 类型,其中大约 15 种类型(HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68、HPV82)会导致宫颈癌^[3]。本研究拟通过分析宫颈高级别上皮内瘤变及宫颈癌患者的 HPV 亚型,为宫颈癌的预测和癌前病变结局的判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料:收集 2018 年 1 月至 2020 年 7 月我院收治的 402 例有完整临床资料的患者资料。其中宫颈高级别上皮内瘤变 230 例,年龄 27~75 岁;平均年龄 45.73 岁。宫颈癌 172 例,年龄 28~77 岁;平均年龄 49.54 岁。鳞状细胞癌 142 例,占 82.56%;腺癌 30 例,占 17.44%。

1.2 方法:

1.2.1 子宫颈脱落细胞样本细胞的 HPV 分型检测采用 HPV 基因分型 DNA 检测试剂盒(深圳亚能生物技术有限公司)检测。结果检测出 24 种 HPV 分为高危型和低危型两类,高危型 HPV17 种:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82;低危型 HPV7 种:HPV6、11、42、43、44、81、83。

1.2.2 病理诊断:阴道镜活检病理结果为宫颈高级别上皮内瘤变者,征得患者同意后行宫颈锥切术,或进一步行子宫切除术或广泛子宫切除术+淋巴清扫术,以病理检查结果中最高病变级别为最终诊断。

1.3 统计学分析:数据分析采用 SPSS 23.0 统计学软件进行处理。两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈高级别上皮内瘤变和宫颈癌患者中 HPV 分布及阳性率情况:230 例宫颈高级别上皮内瘤变患者中 HPV 阳性为 224 例、阳性率为 97.39%,HPV 阴性为 6 例。172 例宫颈癌患者中 HPV 阳性为 159 例、阳性率为 92.44%,HPV 阴性为 13 例。

宫颈高级别上皮内瘤变中最常见 HPV 亚型依次 HPV16、HPV58、HPV52、HPV18、HPV31、HPV33,宫颈癌中最常见的 HPV 亚型分别为:HPV16、HPV18、HPV58、HPV33。宫颈 HSIL 中两种及以上亚型占 30.4% (70/230),宫颈癌中两种及以上亚型占 20.9% (36/172)。宫颈癌两种及以上亚型 36 例中有 31 例为 HPV16, HPV18 感染,此二型感染在宫颈癌中占 73.3% (126/172)。宫颈鳞癌中两种以上亚型有 24 例 HPV16 感染,2 例 HPV18 感染,HPV16 在宫颈鳞癌总感染率为 65.5% (93/142)。宫颈腺癌中两种以上亚型中有 4 例有 HPV18 型感染,1 例 HPV16 感染,HPV18 在宫颈腺癌总感染率为 60% (18/30)。比较宫颈高级别上皮内瘤变和宫颈癌的 HPV 分型,其中 HPV16 型 ($\chi^2 = 12.604$, $P < 0.01$)、HPV18 型 ($\chi^2 = 37.384$, $P < 0.01$) 的阳性率在鳞癌和腺癌间比较,差异有统计学意义,HPV58 ($\chi^2 = 7.467$, $P < 0.01$)、HPV52 ($\chi^2 = 7.688$, $P < 0.01$) 的阳性率在宫颈高级别上皮内瘤变和宫颈癌间比较,差异有统计学意义(表 1)。

表 1 宫颈癌及宫颈 HSIL 高危 HPV 型别分布 [例 (%)]

HPV 分型	HSIL	宫颈癌		
		鳞癌	腺癌	合计
16	68 (29.6)	69 (48.6)*	4 (13.3)	73 (42.4)
18	9 (3.9)	8 (5.6)*	14 (46.7)	22 (12.8)
58	31 (13.5)	8 (5.6)	1 (3.3)	9 (5.2)#
52	13 (5.7)	1 (0.7)	0	1 (0.6)#
33	11 (4.8)	7 (4.9)	0	7 (4.1)
31	11 (4.8)	1 (0.7)	0	1 (0.6)
45	1 (0.4)	3 (2.1)	2 (6.7)	5 (2.9)
其他亚型	10 (4.3)	4 (2.8)	1 (3.3)	5 (2.9)
两种以上亚型	70 (30.4)	31 (21.8)	5 (16.7)	36 (20.9)
阴性	6 (2.6)	10 (7.0)	3 (10.0)	13 (7.6)
合计	230	142	30	172

注: * 与腺癌中各型阳性率比较, $P < 0.01$; 与宫颈高级别上皮内瘤变各型阳性率比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

人乳头瘤病毒 (HPV) 是小型无包膜病毒,其基因组由约 8 kbp 的双链环状 DNA 组成。HPV 基因组编码 6 个早期基因 (E1, E2, E4, E5, E6 和 E7), 两个晚期基因 (L1 和 L2) 以及一个非编码区^[4]。在早期基因中, E6 和 E7 因其在宿主肿瘤抑制基因失活和致癌性进展中的作用而特别重要^[5]。

绝大多数生殖道 HPV 感染是一过性的且无临床症状; 约 90% 的 HPV 感染在 2 年内消退, 只有极少数 HPV 感染者发生临床可见的下生殖道尖锐湿疣、鳞状上皮内病变和癌等^[6]。高危型人乳头瘤病毒持续感染是引起宫颈癌的先决条件, 尤其是 HPV16 和 HPV18 感染, 约占宫颈癌的 70%^[7]。在本研究中 HPV16/18 感染在宫颈癌中占 73.3% (126/172), HPV16 在宫颈癌中的阳性率为 60.0%, 其次是 HPV18 阳性率为 16.3%, 这与文献报道一致^[8-10]。在宫颈鳞癌和腺癌中, 两种 HPV 感染率有所不同, 本研究结果显示鳞癌 HPV16 型阳性率更高, 腺癌 HPV18 阳性率更高, 推测不同的高危 HPV 亚型具有不同的嗜上皮特性。因此, HPV16/18 感染的处理要更加重视。

2018 年, 世界卫生组织呼吁采取行动, 实现全球范围内消除宫颈癌的战略计划, 其中包括消除目标和指标的战略计划, 以扩大 HPV 疫苗接种, 宫颈癌筛查以及癌症和癌前期治疗, 特别是在中低等国家收入国家, 将在 2020 年世界卫生大会提出^[11]。2014 年 12 月美国 FDA 批准了九价疫苗 Gardasil-9 上市 (靶向 HPV 类型增加了 31、33、45、52 和 58 型), 可望预防 90% 的宫颈癌、外阴癌、阴道癌和肛门癌^[12]。有研究表明 9 价疫苗对 HPV31、33、45、52、58 相关疾病的预防率超过 96%^[13]。本研究发现宫颈癌患者中还检测出了 HPV35、51、59 三种亚型的 HPV 感染共 5 例, 这是目前宫颈癌疫苗没有覆盖的亚型, 为我国研制出更高效、覆盖更多型别的宫颈癌疫苗提供了依据。

本研究发现宫颈高级别上皮内瘤变患者中最常见的 HPV 类型依次是 HPV16、HPV58、HPV18、HPV52、HPV31、HPV33, 宫颈癌最常见的 HPV 类型依次是 HPV16、HPV18、HPV58、HPV31、HPV33、HPV45。文献报道 CIN 中 HPV 型别分布与宫颈癌不尽相同^[14]。邓六六等^[15]也报道过 HPV52 和 HPV58 感染在人群中最常见。HPV58、HPV52 在宫颈高级别上皮内瘤变中有较高的阳性率, 在宫颈癌中却较低, 这表明 HPV58、HPV52 致癌性相对较低。宫颈癌的 HPV 感染类型集中在 HPV16、HPV18 两个类型, 仍要重视 HPV58、HPV52 亚型的感染。另外本研究结果还显示, 宫颈 HSIL 及子宫颈癌中 HPV 多重感染率分别为 30.4%、20.9%。

综上所述, HPV 持续感染是宫颈癌最关键的诱发因素, 尤其是 HPV16、HPV18 在宫颈鳞癌和

腺癌中起到关键作用。除 HPV16、18 型外, HPV52 和 HPV58 感染有较低的致癌性, 仍需重视。本研究样本较少, 有待进一步多中心大样本研究。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- [2] Bruna P, Bruna M, Enrique B. Human papillomavirus and genome instability: from productive infection to cancer [J]. Clinics (Sao Paulo), 2018, 73 (suppl 1): e539s.
- [3] Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus [J]. Ann Ig, 2018, 30 (4 Suppl 1): 28-32.
- [4] Bernard H U, Burk R D, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments [J]. Virology, 2010, 401 (1): 70-79.
- [5] McLaughlin-Drubin M E, Münger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses [J]. Virus Res, 2009, 143 (2): 195-208.
- [6] 中华医学会妇产科分会感染协作组. 女性下生殖道人乳头瘤病毒感染诊治专家共识 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31 (10): 894-894.
- [7] Skye M, Dina S, Julia M L, et al. Decline in prevalence of human papillomavirus infection following vaccination among Australian Indigenous women, a population at higher risk of cervical cancer: The VIP-Istudy [J]. Vaccine, 2018, 36 (29): 4311-4316.
- [8] 李晓琳, 万晓洁, 郑飞云, 等. 宫颈上皮内瘤变 II/III 级及宫颈癌中人乳头瘤病毒基因型分布的比较 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32 (15): 2474-2497.
- [9] 吕攀攀, 徐小勤, 王强, 等. 14 种高危型人乳头瘤病毒检测对宫颈细胞病变的筛查作用 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21 (1): 6-9.
- [10] 贺国丽, 吴秀荣, 郑碧娟. 宫颈癌与癌前病变中高危人乳头瘤病毒型别特征及差异分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32 (6): 459-461.
- [11] Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer [J]. Papillomavirus Res, 2019, 8: 100170.
- [12] 李雷, 郎景和. 人乳头瘤病毒疫苗研究进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志. 2017, 33 (7): 769-772.
- [13] De Sanjose S, Quint W G, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study [J]. Lancet Oncol, 2010, 11 (11): 1048-1056.
- [14] De Sanjose S, Quint W G, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study [J]. Lancet Oncol, 2010, 11 (11): 1048-1056.
- [15] 邓六六, 吴莉英, 潘中亚, 等. 22234 例子宫颈高危型 HPV 感染及亚型分布研究 [J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36 (2): 128-131.