

宫颈癌病理学特征及发病相关影响因素研究进展

努尔古再丽·麦合木提¹, 韩莉莉^{1,2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院妇科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2025年2月17日; 录用日期: 2025年3月9日; 发布日期: 2025年3月18日

摘要

宫颈癌(cervical cancer, CC)是女性常见的恶性肿瘤之一, 临床病理学特征及发病相关影响因素的研究一直备受关注。本综述旨在梳理近年来关于CC患者临床病理学特征及发病相关影响因素的研究进展。我们系统地收集和分析了相关的文献资料, 以总结最新的研究成果和趋势。在临床病理学特征方面, 研究表明, CC患者常伴随有不同程度的细胞学改变、组织学类型和分级等。这些特征对于CC的诊断和治疗具有重要意义。此外, 已经有研究探讨了其他病理学指标, 如内膜侵袭深度、血管侵犯和淋巴结转移等, 以评估CC的预后和生存率。关于发病相关影响因素的研究进展, 许多因素被认为与CC的发生风险密切相关。其中包括人乳头瘤病毒(HPV)感染、遗传因素、性行为、生殖与生育因素以及免疫系统状态等。各因素之间的相互作用和复杂关系需要进一步深入研究, 通过对CC的临床病理学特征及发病相关影响因素的研究进展进行综述, 我们可以更好地了解CC的病理学特点和相关影响因素, 并为CC的早期诊断、治疗和预防提供依据。未来的研究应该进一步明确这些特征和影响因素在不同人群中的差异, 以及它们对个体风险评估和定制化的治疗方案的应用前景。

关键词

宫颈癌(CC), 人乳头瘤病毒, 免疫组化, 远处转移

Research Progress of the Pathologic Features and Influencing Factors Related to the Development of Cervical Cancer

Nuerguzaili·Maihemuti¹, Lili Han^{1,2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Gynecology Department of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

*通讯作者。

文章引用: 努尔古再丽·麦合木提, 韩莉莉. 宫颈癌病理学特征及发病相关影响因素研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1587-1594. DOI: 10.12677/acm.2025.153780

Abstract

Cervical cancer (CC) is one of the common malignant tumors in women, and the research on clinicopathological features and influencing factors related to its development has been attracting much attention. The aim of this review is to sort out the research progress in recent years on the clinicopathological features and pathogenesis-related influencing factors of CC patients. We systematically collected and analyzed relevant literature to summarize the latest research results and trends. In terms of clinicopathologic features, studies have shown that patients with CC are often accompanied by different degrees of cytologic changes, histologic types and grades. These features are important for the diagnosis and treatment of CC. In addition, studies have been conducted to explore other pathologic indicators, such as depth of endothelial invasion, vascular invasion, and lymph node metastasis, in order to assess the prognosis and survival rate of CC. Regarding the progress of research on pathogenesis-related influencing factors, many factors are thought to be closely associated with the risk of developing CC. These include human papillomavirus (HPV) infection, genetic factors, sexual behavior, reproductive and fertility factors, and immune system status. The interactions and complex relationships among these factors require further in-depth study. By reviewing the research progress on the clinicopathologic features of CC patients and the influencing factors related to the development of the disease, we can have a better understanding of the pathologic features of CC and the related influencing factors, as well as provide a basis for the early diagnosis, treatment, and prevention of CC. Future studies should further clarify the differences of these features and influencing factors in different populations, and the prospects of their application to individual risk assessment and customized treatment plans.

Keywords

Cervical Cancer (CC), Human Papillomavirus, Immunohistochemistry, Distant Metastasis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 宫颈癌流行病学及年龄特征

CC 是妇科中严重威胁女性健康的三大恶性肿瘤之一。全球范围内仅次于乳腺癌、结肠直肠癌和肺癌的第四大常见癌症, 是全球面临的重要的公共卫生问题[1]。据国际癌症中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)报告指出, 2018 年全球大约 1900 万余癌症新发病例及 1000 万余死亡病例, 其中诊断于 CC 占 50 多万例, 死亡病例高达惊人的 31 万余, 在 2018 年至 2020 年期间, 全球 CC 的发病率从 50 万例增长到了 60 多万例, 而死亡率也从 31.1 万例上升至 34.2 万例[2] [3]。虽然, 绝大多数国家已普及 CC 预防及筛查工作, 但 CC 的发病率以及死亡率仍呈上升的趋势, 其中我国新发病例近 11 万, 死亡病例近 6 万, 约占全球发病和死亡总数的 1/5 [4]。值得注意的是, 中低收入国家 CC 的新发病率已达到 85%~90%, 其中发病率是高收入国家的 2 倍, 死亡率则是高收入国家的 3 倍[5]。于是, 2020 年第 73 届国际卫生大会中提出了《加速消除 CC 全球战略》, 该战略计划旨在 2030 年前达成“90-70-90”的关键目标, 这包括三个具体指标: 首先, 确保 90% 的女孩在 15 岁之前接种 HPV 疫苗, 以预防 CC 的发生; 其次, 实现 70% 的 35 岁和 45 岁女性接受高精度的 CC 筛查, 以便早期发现并及时治疗; 以及确保

90%被诊断出宫颈癌前病变与 CC 的女性能够获得必要的治疗, 以提高生活质量[6]-[8]。近几年来, 我国 CC 筛查及预防工作取得了重大的突破, 使平均发病率逐渐降低, 但发病年龄的更加年轻化逐渐引起了人们的关注[9]。周[10]的回顾性研究发现, 年轻 CC 发病呈上升趋势, 其原因可能与性传播有关, 年轻宫颈鳞癌患者手术时保留卵巢是安全可行的, 年轻 CC 患者预后差与腺癌比例增高、淋巴结转移率高有关。另外, 随着我国人口老龄化的加速和宫颈癌影响因素的复杂化和多变化, 宫颈癌防治形势将更加严峻, 迫切需要建立适宜我国国情的宫颈癌筛查和疫苗相结合的综合防治体系。据我国 1990~2019 年中国女性宫颈癌疾病负担变化的分析中 1990 年 70~74、75~79 岁年龄组发病率最高, 分别为 27.61%、27.36%, 而在 80 岁以上的年龄组发病率呈下降趋势; 2019 年发病率最高值出现在 50~54、55~59 年龄组, 分别为 28.53%、29.83%, 较 1990 年分别增加了 42.86%、23.42%, 40~44 岁年龄组增幅最大, 为 73.05%, 而且宫颈癌 YLD (伤残损失寿命年)、YLL (过早死亡损失寿命年)、DALY (伤残调整寿命年) 的年龄构成中, 15~49 岁组占比较高[11][12]。有报道指出, 35 岁以下人群的宫颈癌发生率明显上升, 并已成为年轻女性常见癌症死亡原因, 并表示这很可能与过早的性生活及频繁的性生活使性传播疾病的感染有所增加有关[13]。Loopik 等[14]对复发性 CIN III 及非 CIN III 对比研究中发现, 复发性 CIN III 的女性高危 HPV 相关恶性肿瘤的风险增加, IRR 为 25.96 (95% CI: 6.32~106.58) 并开始逐渐年轻化, 这很可能与高危 HPV 感染、多孕多产、首次性交年龄小、性生活频繁、性卫生不注意、主动或被动吸烟等因素有关。同时, 谢等[15]指出, HPV16 型和 HPV18 型病毒长期反复感染是宫颈癌年轻化趋势的重要原因。周等[16]的我国山东地区 2017~2018 年女性 HPV 感染调查显示, 检出 HPV 阳性率为 8.67%, 其中 HPV16、HPV18 和其他高危型别 HPV 阳性率分别为 1.61%、0.55%和 7.21%, 35~40 岁阳性率最高。2006~2021 年我国重庆市宫颈癌趋势分析中, 30~39 岁、40~49 岁、50~59 岁、60~69 岁、70~79 岁、≥80 岁年龄组宫颈癌发病率分别以年均 2.84%、4.29%、11.41%、10.85%、9.31%与 4.81%上升($P < 0.05$) [17]。米等[18]的研究指出, 在我国 25~45 岁成年女性中, 高危型 HPV 感染率高达 19.9%, 并表示加强健康教育及 HPV 疫苗接种能够有效降低 HPV 感染相关疾病的发生率, 而重视对 HPV 相关感染的筛查及诊治能够进一步降低子宫颈癌的发生率及提高女性的生活质量。Lei 等[19] 2020 年在“新英格兰医学杂志”发表的有项研究评估四价 HPV 疫苗与子宫颈癌发病率的关系中, 跟踪将近 170 万名 10~30 岁年龄段女性, 分析结果显示, 与未接种者相比, 至少接种 1 剂四价 HPV 疫苗的女性浸润性子宫颈癌发病率明显降低, 在 17 岁之前接种的女性效果更加显著, 浸润性子宫颈癌发病率降低达 88%, 在 17~30 岁间接种, 浸润性子宫颈癌发病率降低达 53%。因此, 面对 CC 发病年龄年轻化的严峻现象, 我国在防治工作中迎来了新的挑战, 即对特定群体进行深入研究, 特别是年轻女性群体, 显得极为重要, 尤其是加强性健康教育及 HPV 疫苗接种能够有效降低 HPV 感染相关疾病的发生率, 而重视对 HPV 相关感染的筛查及诊治能够进一步降低子宫颈癌的发生率及提高女性的生活质量。

2. 宫颈癌病理学特征

2.1. 组织学分类

CC 主要包括鳞状细胞癌(SCC)、腺癌(AC)、腺鳞癌(ASC)、子宫颈小细胞神经内分泌肿瘤(NECC), 其他特殊病理学类型, 如透明细胞癌、肉瘤等, 其中 SCC 约占所有 CC 的 80%, AC 约占 20% [20][21]。Lia 等[22]对 318 名患者行术前芯针火活检(CNB)及术后病理评估中发现 SCC 占 98%。既往研究表明, 腺癌在种族、民族、年龄、地理、治疗、预后因素等方面与宫颈鳞癌存在一定的差异, 尤其是 CC 发病年龄呈现出年轻化趋势, 年轻群体腺癌为主更容易发生淋巴结转移及复发, 分化程度较低, 预后差[23]。值得注意的是, 不同研究对腺癌预后的结论存在一定分歧。余等[24]发现, 腺癌患者术后同步化疗(CRRT)可改善预后, 而 Park [25]指出, 部分腺癌亚型(如胃型腺癌)即使接受根治性手术仍预后较差。这种差异可能

与腺癌分子异质性相关,如 HPV 感染状态、PD-L1 表达水平等未被充分纳入分析。未来需结合分子分型进一步明确不同亚型的生物学行为。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分类可分为十余种病理类型,除已经明确表示预后不良的个别亚型外,其他预后较好的年轻宫颈腺癌患者在接受根治性手术后可能丧失了生育能力,并且增加了她们术后并发症的发生率[26]。

2.2. 病理分级与特征

早在 19 世纪末,就已发现子宫颈浸润性癌周围组织的改变,并逐渐认识到子 CC 存在癌前病变。20 世纪 60 年代开始的实验室和临床研究,引入子宫颈上皮内瘤变(CN)这一概念,并根据细胞的分化成熟度、细胞核的异型性以及核分裂活性等将其分为 CIN I、II、III 级,以此指导临床处理,然而,这些 CIN 亚分类的形态学分界并不明确[27]。此后,学者们修正了 CIN 的分类命名系统,借鉴子宫颈细胞学的 TBS 分类,使用“低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)”和“高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)”对子宫颈鳞状上皮内病变进行两级分类。2014 年,WHO 在第 4 版《女性生殖器官肿瘤分类》中采纳了该分类系统,即将 CIN I 及相关的 HPV 感染归为 LSIL,而将 CIN II、III 归为 HSIL。高危型 HPV 感染是子 CC 及其癌前病变发生的必要条件,但大多数初发的 HPV 感染仅为生产性感染,此时鳞状上皮细胞尚未进入癌前病变状态,依然保持有分化能力,这种轻度异常的鳞状上皮细胞大多数能自行消退而恢复正常,仅有小部分高危型 HPV 感染并伴有 E6、E7 等基因产物过度表达者具有癌变潜能(即转化性感染),此时形态学及生物学特征符合真正意义上的癌前病变[28][29]。Ma 等[30]在高危型 HPV 与 CC 前病变的研究中收集各 100 例 CIN I、II、III 脱落的宫颈细胞,通过 PCR-反向斑点杂交(RDB)试验进行 HPV 类型的检测,分析结果显示:CIN I 为 12%,HPV 类型为 16、58、52、33、56、66 和 68, CIN II~III 为 42%, HPV 类型为 16、18、58、52、33、66 和 68, CIN I 型患者年龄主要 ≤ 24 岁和 25~34 岁, CIN II、III 型患者年龄主要 $\leq 25\sim 34$ 岁和 35~44 岁。Ouh 等[31]也证实,398 例 CC 术后患者发现持续感染 HPV16、HPV53 的残留,但 HPV16 是与残留/复发 CIN-2/3 最密切相关的类型。

2.3. 免疫组化标志物

众所周知,CC 常见的组织学类型是鳞状细胞癌,其发病是一个从宫颈鳞状上皮内瘤变(CN)到浸润性癌连续发展的过程。由于 CC 早期没有明显症状,因此在癌前病变阶段找到可以预示病变进展的免疫组化标志物是对 CC 得以早期诊断、早期治疗进而提高治愈率和生存率的关键。MDM2、p63、Ki-67 等标志物在宫颈癌诊断及预后评估中具有重要价值。然而,不同研究对其表达水平与临床特征的相关性存在矛盾。有一项研究通过免疫组化 SP 法检测 63 例宫颈鳞癌细胞以及 15 例正常对照组观察 MDM2、p63、Ki-67 的表达情况,结果:CC 组织中 MDM2、p63 和 Ki-67 的阳性表达率分别为 57.14%(36/63)、34.88%(21/63)、44.44%(28/63),均显著高于正常对照组($P < 0.05$) [32]。除此之外,赵等[33]关于 MCM2 在宫颈上皮内瘤变、宫颈癌中的表达及其与临床病理特征之间的关系中表示:20 例 HSIL 以及 20 例对照中发现 MCM2 的阳性表达指数从正常宫颈鳞状上皮、HSIL 到宫颈鳞癌逐渐升高($P < 0.01$),其在宫颈鳞癌中的阳性表达与肿瘤的分化程度及淋巴转移相关($P < 0.01$; $P < 0.05$),并能够反映宫颈鳞状上皮细胞的增殖程度以及恶性程度。Csizsár 等[34]将年龄范围 20~86 岁的女性分为三组:LSIL (23)、HSIL (21)和 SCC (23),发现 p16 和 Ki-67 表达之间存在显著正相关。另外,除了 p16 和 Ki-67 之外, testin 也参与细胞运动及扩散。研究中发现,比较 testin 在 CC 细胞系中的表达时, HPV 阴性细胞系中的表达较弱, testin 表达强度和阳性细胞数量与 Ki-67 (增殖标志物)和 p16 (细胞周期失调标志物)的表达呈负相关,研究结果提示, testin、Ki-67 和 p16 表达的联合评估可能会改善 CC 的诊断[35]。然而, Wu 等[36]有项关于化疗联合根治

性子宫切除术的 FIGO 2009 Ib2 或 IIA2 期 CC 患者, 将术后 Ki-67 和 p16 表达水平与复发相关的研究中纳入 334 例患者, 117 例为 FIGO Ib2 期, 217 例为 FIGO IIA2 期, 大多数肿瘤为鳞状细胞癌($n=286$), 32 例为腺癌, 16 例为其他肿瘤类型, 研究结果提示局部晚期 CC 新辅助化疗后 Ki-67 和 p16 的表达水平与肿瘤分化相关。这种差异可能与研究人群的异质性(如分期、治疗方式)或检测方法(如抗体克隆号、评分标准)有关。未来需标准化检测流程, 并通过多中心研究验证标志物的临床应用价值。

2.4. 宫颈癌转移特征

CC 是妇科疾病中发病率最高、预后差、易复发的恶性肿瘤之一。目前手术是治疗 CC 最有效的手段, 但仍有部分 CC 通过直接蔓延、淋巴转移、血道转移等方式远期转移。CC 卵巢转移是最常见的, 其中鳞癌转移卵巢的几率不到 1%, 腺鳞癌转移卵巢可达 8% 左右。朱等[37] CC 转移危险因素分析中表示, 580 例 CC 患者中术中病理诊断为卵巢转移 32 例, 发生率为 5.5%, 其中腺鳞癌(12.4%)和腺癌(7.0%)出现卵巢转移的几率显著高于鳞癌。同样, 党等[38]的回顾性研究中得出, 500 例患者中 I 期和 II 期 CC 的转移率为 0.8%, 其中包括腺鳞癌 0.4%、鳞癌 0.2%、腺癌 0.2%, 腺鳞癌以及腺癌卵巢转移的概率显著高于鳞癌, 卵巢转移的途径主要为血行转移。Ran 等[39]指出, CC 的浸润深度、转移、肿瘤生物学行为中存在很大的差异, 很难确定临床分期, 研究者对 200 例 CC 患者通过 MRI、血清肿瘤标志物(鳞状细胞癌抗原(SCCA)、糖类抗原 125 (CA125))与术后病理结果的综合匹配率, 以及预测 CC 淋巴结转移和宫旁浸润的敏感性、特异性和准确性的差异中发现, 单独 MRI 诊断 CC 和子宫旁浸润淋巴结转移和转移的敏感性、特异性和准确性分别为 55.2%、91.6%和 89.5%和 55.2%、91.6%和 89.5%, MRI 结合 SCCA 的 76.3%、95.3%和 94.3%以及 63.2%、96.0%和 95.1%, 并表示肿瘤标志物联合 MRI 诊断是 CC 治疗的重要辅助手段, 可为 CC 术前评估提供全面可靠的临床依据。肿瘤的分期、分化程度、病理类型等是肿瘤多处转移的危险因素。研究显示, CC 确诊后发生肝转移的中位时间为 39 个月(0~133 个月), 在确诊 5 年后出现晚期肝转移的 CC 患者并不罕见(620, 30%) [40]。虽然淋巴扩散是盆腔外转移的主要方式, 但是肿瘤细胞可通过门静脉循环途径发生肝转移。笔者认为, 晚期 CC 患者常伴有肝转移, 这通常意味着治疗效果不佳。因此, 对于这一临床阶段的患者, 治疗的主要目标是控制病情进展、延长生存期以及提升生活质量。治疗策略遵循复发转移 CC 的治疗指南, 以系统治疗为核心, 包括化疗、靶向治疗和免疫治疗等多种方案。至于局部治疗, 则根据转移病灶的大小、数量、位置, 以及其他转移部位的存在与否, 结合患者的身体状况和经济状况, 可选择手术、介入治疗或放疗等不同方案。除此之外, 骨骼是 CC 远处转移的部位之一, 但临床上骨转移很少见, 发生率为 8%~20%, 一旦发生骨转移, 常预示患者的生活质量下降和生存期缩短、预后差、难以取得病理标本并且肿瘤分子特征不明确[41][42]。全身治疗联合转移病灶的局部治疗可延长患者的生存期, 单纯骨转移及寡转移的患者具有生存优势, 少数长期存活患者见于个案报告, 因此这方面的观点存在争议, 待进一步证实。

3. 宫颈癌的发生与预后相关危险因素

流行病学研究发现, CC 的危险因素分为行为因素和感染因素, 行为因素包括性行为和生活方式, 大部分 CC 是由性行为活跃的人感染 HPV 引起的[43]。HPV 是一种相对较小的双链 DNA 病毒, 迄今为止, 已被鉴定出 200 多种基因型。有学者认为, 在编码早期调节蛋白的基因中, E6、E7 基因是致癌基因, 且很大程度上与宫颈癌的病因有关[36][37]。相关研究表明, 大约 80% 的妇女将会感染 HPV 病毒, 大多数天然 HPV 病毒仅限存在于粘膜上皮内层, 但由于生理屏障的保护机制, 大多数人可在几年内通过先天免疫机制清除感染[29][44][45]。但在某些情况下, HPV 持续感染会增加发生宫颈高级别上皮病变的风险, 如果不加以治疗, 可能会进展为 CC [43][46]。然而并不是所有 HPV 类型都与 CC 相关, 其中有至少 12

种类型的 HPV 被认为是致癌型、高危型(HPV16/18/31/35/39/45/51/52/56/58/66/68), 这些类型导致了大部分 CC 的发生。其中, HPV16 和 HPV18 被认为是最常见的类型, 约 70% 的 CC 是由它们引起的[47][48]。在不断的研究过程中, 学者们发现, 那些能够增加 HPV 感染、对机体免疫系统造成损伤的因素可能也与宫颈癌的发生相关, 如多个性伴侣、初次性生活年龄过早、多产、性传播病史、宫颈肿瘤家族史、口服避孕药、吸烟、免疫抑制(如器官移植或艾滋病等免疫缺陷疾病)等因素[49][50]。CC 预后相关因素较多, 婚姻状况、年龄、病理分级、肿瘤大小、术后分期、盆腔淋巴结转移、化疗及放疗与 CC 预后显著相关[51]。根据患者是否具有预后不良的病理因素进行干预, 以最大程度地抑制肿瘤细胞的复发, 提高患者预后生存期。

4. 展望

宫颈癌(CC)的研究在病理学特征及发病相关影响因素方面已取得显著进展, 但未来仍有许多方向值得深入探索。分子机制与肿瘤异质性的研究将成为重点。目前, 宫颈癌的研究多基于组织学分类, 但不同亚型(如腺癌、鳞癌)在分子水平上存在显著异质性。HPV 感染状态、TP53 突变、PIK3CA 扩增等分子特征在不同亚型中的分布及其对预后的影响尚未完全阐明。未来研究应结合多组学技术(如基因组学、表观遗传学和代谢组学), 深入解析宫颈癌的分子机制, 揭示驱动肿瘤发生和进展的关键通路。此外, 单细胞测序技术的应用将有助于解析肿瘤微环境中免疫细胞与癌细胞的动态互作, 为免疫治疗提供新的靶点。精准风险分层与个体化治疗是未来临床实践的重要方向。当前宫颈癌的预后评估主要依赖临床病理参数、肿瘤大小、淋巴结转移等, 但这些指标在个体化治疗中的应用仍存在局限性。未来研究应探索新型生物标志物, 如循环肿瘤 DNA (ctDNA)、免疫微环境特征(如 PD-L1 表达、肿瘤浸润淋巴细胞)等, 构建更为精准的风险分层模型。通过跨学科合作与技术革新, 未来有望突破宫颈癌防治瓶颈, 实现从“群体防治”到“精准干预”的跨越。

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目, 项目编号: 2022D01D54。

参考文献

- [1] Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D.N., *et al.* (2021) Cancer of the Cervix Uteri: 2021 Update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **155**, 28-44. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>
- [2] Alfaro, K., Maza, M., Cremer, M., *et al.* (2021) Removing Global Barriers to Cervical Cancer Prevention and Moving towards Elimination. *Nature Reviews, Cancer*, **21**, 607-608.
- [3] Momenimovahed, Z., Mazidimoradi, A., Maroofi, P., *et al.* (2023) Global, Regional and National Burden, Incidence, and Mortality of Cervical Cancer. *Cancer Reports*, **6**, e1756. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1756>
- [4] 中华医学会妇科肿瘤学分会, 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会. 人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(2): 189-201.
- [5] Mahantshetty, U., Lavanya, G., Grover, S., Akinfenwa, C.A., Carvalho, H. and Amornwichee, N. (2021) Incidence, Treatment and Outcomes of Cervical Cancer in Low and Middle-Income Countries. *Clinical Oncology*, **33**, e363-e371. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.07.001>
- [6] Printz, C. (2020) Experts Say That Cervical Cancer Could Be Eliminated Worldwide with Screening, Human Papillomavirus Vaccine. *Cancer*, **126**, 3387-3387. <https://doi.org/10.1002/cncr.33070>
- [7] Zhao, S., Huang, L., Basu, P., Domingo, E.J., Supakrapongkul, W., Ling, W.Y., *et al.* (2022) Cervical Cancer Burden, Status of Implementation and Challenges of Cervical Cancer Screening in Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) Countries. *Cancer Letters*, **525**, 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.10.036>
- [8] Castle, P.E. (2024) Looking Back, Moving Forward: Challenges and Opportunities for Global Cervical Cancer Prevention and Control. *Viruses*, **16**, Article 1357. <https://doi.org/10.3390/v16091357>
- [9] 刘萍. 中国大陆 13 年 CC 临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41-45.

- [10] 周碧芳. 年轻妇女 CC 的临床特征和预后[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2005(7): 504-506.
- [11] 孟令昊, 胥秋艳, 李科, 等. 1990~2019 年中国女性宫颈癌疾病负担变化的分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 648-653.
- [12] 李宏, 高蓓, 王媛. 1990-2019 年我国宫颈癌疾病负担变化趋势分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2022, 30(9): 672-675+681.
- [13] Hu, Z. and Ma, D. (2018) The Precision Prevention and Therapy of HPV-Related Cervical Cancer: New Concepts and Clinical Implications. *Cancer Medicine*, 7, 5217-5236. <https://doi.org/10.1002/cam4.1501>
- [14] Loopik, D.L., Ebisch, R.M., IntHout, J., Melchers, W.J., Massuger, L.F., Bekkers, R.L., *et al.* (2019) The Relative Risk of Noncervical High-Risk Human Papillomavirus-Related (Pre)malignancies after Recurrent Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3: A Population-Based Study. *International Journal of Cancer*, 147, 897-900. <https://doi.org/10.1002/ijc.32834>
- [15] 谢珊珊, 任鹏. 宫颈癌发病年轻化的趋势分析与相应对策[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(5): 10-12.
- [16] 周慧慧, 王娜, 郑燕京, 等. 山东省东营市 2017-2018 年女性 HPV 感染调查[J]. 中国热带医学, 2022, 22(3): 258-261.
- [17] 丁贤彬, 吕晓燕, 焦艳, 等. 2006-2021 年重庆市女性宫颈癌发病率长期趋势分析[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(12): 2323-2329.
- [18] 米兰, 毕蕙. 人乳头瘤病毒所致感染的防控[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(7): 687-692.
- [19] Lei, J., Ploner, A., Elfström, K.M., Wang, J., Roth, A., Fang, F., *et al.* (2020) HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, 383, 1340-1348. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1917338>
- [20] Abu-Rustum, N.R., Yashar, C.M., Bean, S., Bradley, K., Campos, S.M., Chon, H.S., *et al.* (2020) NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 18, 660-666. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0027>
- [21] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子 CC 诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 474-489.
- [22] Lia, M., Horn, L., Sodeikat, P., Höckel, M., Aktas, B. and Wolf, B. (2022) The Diagnostic Value of Core Needle Biopsy in Cervical Cancer: A Retrospective Analysis. *PLOS ONE*, 17, e0262257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262257>
- [23] 马志斌. 不同年龄 CC 患者临床病理特点与预后分析[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(17): 2993-2995.
- [24] 余雪琛, 陈慧君, 蔡红兵, 等. 宫颈腺癌与鳞状细胞癌治疗反应性及预后的回顾性对比分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2014, 35(3): 390-394.
- [25] Park, K.J. (2019) Cervical Adenocarcinoma: Integration of HPV Status, Pattern of Invasion, Morphology and Molecular Markers into Classification. *Histopathology*, 76, 112-127. <https://doi.org/10.1111/his.13995>
- [26] Byun, J.M., Cho, H.J., Park, H.Y., Kim, Y.N., Lee, K.B., Sung, M.S., *et al.* (2019) Clinical Significance of the Pattern-Based Classification in Endocervical Adenocarcinoma, Usual and Variants. *International Journal of Clinical Oncology*, 24, 1264-1272. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01472-4>
- [27] 何晓明, 尤志学. WHO 新分类后如何认识及处理“CIN II”病变[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1): 66-69.
- [28] Mitra, A., MacIntyre, D.A., Marchesi, J.R., Lee, Y.S., Bennett, P.R. and Kyrgiou, M. (2016) The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia: What Do We Know and Where Are We Going Next? *Microbiome*, 4, Article No. 58.
- [29] Chrysostomou, A., Stylianou, D., Constantinidou, A., *et al.* (2018) Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*, 10, Article 729.
- [30] Ma, X. and Yang, M. (2021) The Correlation between High-Risk HPV Infection and Precancerous Lesions and Cervical Cancer. *American Journal of Translational Research*, 13, 10830-10836.
- [31] Ouh, Y., Cho, H.W., Kim, S.M., Min, K., Lee, S., Song, J., *et al.* (2020) Risk Factors for Type-Specific Persistence of High-Risk Human Papillomavirus and Residual/Recurrent Cervical Intraepithelial Neoplasia after Surgical Treatment. *Obstetrics & Gynecology Science*, 63, 631-642. <https://doi.org/10.5468/ogs.20049>
- [32] 杨生兰, 刘畅, 杨永秀, 等. 宫颈鳞癌组织中 MDM2、p63 和 Ki-67 表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(28): 4460-4461.
- [33] 赵卫平, 赵学东, 张桂香, 等. MCM2 蛋白在 CC 中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(31): 4600-4602.
- [34] Csizmar, S., Výbohá, D., Mešt'ánová, V., Krajňáková, B., Kajo, K., Kunertová, L., *et al.* (2022) Expression of Fascin in Association with p16 and Ki-67 in Cervical Lesions: Immunohistochemical Study. *Polish Journal of Pathology*, 73, 208-214. <https://doi.org/10.5114/pjp.2022.124488>
- [35] Popiel-Kopacz, A., Grzegorzolka, J., Piotrowska, A., Olbromski, M., Smolarz, B., Romanowicz, H., *et al.* (2023) The Expression of Testin, Ki-67 and p16 in Cervical Cancer Diagnostics. *Current Issues in Molecular Biology*, 45, 490-500.

- <https://doi.org/10.3390/cimb45010032>
- [36] Wu, J., Wang, R., Chen, W., Wu, Y. and Xiao, L. (2024) Immunohistochemical Markers Ki67 and P16 Help Predict Prognosis in Locally Advanced Cervical Cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **294**, 210-216. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.01.030>
 - [37] 朱贵娟, 张毅, 况漫, 等. CC 卵巢转移的危险因素分析[J]. 湖北医药学院学报, 2021, 40(5): 508-511.
 - [38] 党秋红, 曹静, 张欢欢, 等. CC 卵巢转移的临床病理分析[J]. 临床医药实践, 2018, 27(7): 520-522.
 - [39] Ran, C., Sun, J., Qu, Y. and Long, N. (2021) Clinical Value of MRI, Serum SCCA, and CA125 Levels in the Diagnosis of Lymph Node Metastasis and Para-Uterine Infiltration in Cervical Cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, **19**, Article No. 343. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02448-3>
 - [40] Kim, G.E., Lee, S.W., Suh, C.O., Park, T.K., Kim, J.W., Park, J.T., et al. (1998) Hepatic Metastases from Carcinoma of the Uterine Cervix. *Gynecologic Oncology*, **70**, 56-60. <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5037>
 - [41] 卓延红, 陈丽民, 郑春暖, 等. CC 骨转移患者临床病理特征与生存预后分析[J]. 浙江医学, 2021, 43(20): 2217-2221.
 - [42] 李岚, 代佩灵, 吴星娆, 等. CC 骨转移的研究进展[J]. 肿瘤, 2021, 41(1): 57-64.
 - [43] Small, W., Bacon, M.A., Bajaj, A., Chuang, L.T., Fisher, B.J., Harkenrider, M.M., et al. (2017) Cervical Cancer: A Global Health Crisis. *Cancer*, **123**, 2404-2412. <https://doi.org/10.1002/cncr.30667>
 - [44] Jee, B., Yadav, R., Pankaj, S. and Shahi, S.K. (2020) Immunology of HPV-Mediated Cervical Cancer: Current Understanding. *International Reviews of Immunology*, **40**, 359-378. <https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1811859>
 - [45] Bhatla, N. and Singhal, S. (2020) Primary HPV Screening for Cervical Cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **65**, 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>
 - [46] Wilailak, S., Kengsakul, M. and Kehoe, S. (2021) Worldwide Initiatives to Eliminate Cervical Cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **155**, 102-106. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13879>
 - [47] Tommasino, M. (2014) The Human Papillomavirus Family and Its Role in Carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, **26**, 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.002>
 - [48] Zhang, L., Tan, W., Yang, H., Zhang, S. and Dai, Y. (2022) Detection of Host Cell Gene/HPV DNA Methylation Markers: A Promising Triage Approach for Cervical Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 831949. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.831949>
 - [49] The International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (2006) Comparison of Risk Factors for Invasive Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Cervix: Collaborative Reanalysis of Individual Data on 8097 Women with Squamous Cell Carcinoma and 1374 Women with Adenocarcinoma from 12 Epidemiological Studies. *International Journal of Cancer*, **120**, 885-891. <https://doi.org/10.1002/ijc.22357>
 - [50] Grulich, A.E., van Leeuwen, M.T., Falster, M.O. and Vajdic, C.M. (2007) Incidence of Cancers in People with HIV/AIDS Compared with Immunosuppressed Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *The Lancet*, **370**, 59-67. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61050-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61050-2)
 - [51] 李玉兰. 2016 年-2021 年 35 岁及以下 CC 临床资料分析[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2023.