

文章编号: 1005-8982(2016)01-0099-06

临床论著

## 宫颈腺鳞癌人乳头瘤病毒基因型的分布、 临床病理参数对预后的影响

吴江<sup>1</sup>, 汪宏良<sup>2</sup>, 李美霞<sup>3</sup>

(1.湖北省阳新县妇幼保健院 检验科,湖北 黄石 435200;2.湖北省黄石市中心医院 检验科,湖北 黄石 435000;3.湖北省黄石市中心医院 妇科,湖北 黄石 435000)

**摘要:目的** 评估宫颈腺鳞癌患者中人乳头瘤病毒(HPV)基因型分布情况,并探讨 HPV 基因型分布、临床病理参数对宫颈腺鳞癌患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2005-2012 年接受根治性宫颈癌切除术或放疗的 FIGO 分期 I、II 期的宫颈腺鳞癌患者。分析影响宫颈腺鳞癌患者预后的影响因素,并建立其预后模型。**结果** 247 例宫颈腺鳞癌患者纳入本次生存分析研究。247 例患者 HPV18 和 HPV16 的阳性率分别为 51.5%和 36.2%。多元回归分析表明,年龄大于 50 岁、III、IV 期(FIGO 分期)和 HPV16 阴性与肿瘤复发密切相关,而年龄大于 50 岁、III、IV 期(FIGO 分期)、HPV16 阴性和 HPV58 阳性是肿瘤相关生存率的预后因素。HPV16 阳性与首次接受 RT/CCRT 患者预后较好密切相关(CSS:风险比 0.41,95%可信区间 0.21~0.78)。FIGO I、II 期和 HPV16 阴性 AD/ASC 患者首次采用 RH-PLND 治疗后的 CSS( $P < 0.0001$ )明显好于首次采用 RT/CCRT 治疗的患者。**结论** 年龄大于 50 岁、III、IV 期(FIGO 分期)和 HPV 阴性是宫颈 AD/ASC 患者不良预后的因素。HPV16 阴性患者首次治疗最好采用手术(如:III、IV 期宫颈癌根治性宫颈切除术和 IVA 期盆腔清扫术)。

**关键词:** 腺鳞癌;宫颈癌;人乳头瘤病毒;基因型;预后

**中图分类号:** R737.33

**文献标识码:** B

### Clinical implications of human papillomavirus genotype in cervical adeno-adenosquamous carcinoma

Jiang Wu<sup>1</sup>, Hong-liang Wang<sup>2</sup>, Mei-xia Li<sup>3</sup>

(1. Clinical Laboratory, Yangxin Maternity and Child Care Hospital, Huangshi, Hubei 435200, China; 2. Clinical Laboratory, 3. Department of Gynaecology, Huangshi Central Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the genotype distribution of human papillomavirus (HPV) and the correlations of HPV parameters and clinicopathological/treatment variables with prognosis in cervical adeno-adenosquamous carcinoma (AD/ASC). **Methods** Consecutive patients, who received primary treatment for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I, IV cervical AD/ASC between 2005 and 2012, were retrospectively reviewed. Prognostic models were constructed and followed by internal validation with bootstrap resampling. **Results** A total of 247 AD/ASC patients were eligible for survival analysis. HPV18 was detected in 51.5% and HPV16 in 36.2% of the samples. Age > 50 years, FIGO stages III, IV and HPV16-negativity were significantly related to cancer relapse; and age > 50 years, FIGO stages III, IV, HPV16-negativity and HPV58-positivity were the significant predictors for cancer-specific survival (CSS) by multivariate analyses. HPV16-positivity was closely associated with good prognosis in those receiving primary radiotherapy or concurrent chemoradiation (RT/CCRT) (CSS: hazard ratio 0.41, 95% CI: 0.21-0.78). Patients with FIGO stage I, II and HPV16-negative AD/ASC treated with primary RH-PLND had significantly better CSS than those treated with RT/CCRT ( $P < 0.001$ ). **Conclusions** Age > 50 years, FIGO stages III, IV and

HPV16-negativity are significant poor prognostic factors in cervical AD/ASC. Patients with HPV16-negative tumour might be better treated with primary surgery (e.g. radical hysterectomy for stages I, IV and pelvic exenteration for stage IVA).

**Keywords:** adenocarcinoma; cervical cancer; human papillomavirus; genotype; prognosis

宫颈癌是全球女性中第 2 常见癌症<sup>[1]</sup>。随着宫颈早期筛查技术不断发展,浸润性宫颈癌总体发病率不断降低,但是近年来我国宫颈腺癌患者比例呈现上升趋势<sup>[2]</sup>。一项 Meta 分析表明,与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)阴性妇女相比,HPV 阳性妇女宫颈腺癌(cervical adenocarcinoma, AD)或宫颈鳞癌(cervical adenosquamous carcinoma, ASC)发生风险的比值比为 81.3 (95%置信区间 =42.0 ~ 157.1)<sup>[3]</sup>。AD/ASC 和宫颈鳞癌(cervical squamous carcinoma, SC)具有多种共同危险因素,如吸烟、HPV 感染等,但是 AD/ASC 和 SC 的肿瘤基因表达谱和生物学特征存在差异<sup>[4-5]</sup>。一直以来关于 AD/ASC 和 SC 是否采用同样方法治疗存在争议。早前研究表明,不管患者是接受手术还是放疗治疗,AD/ASC 组织分型和淋巴结转移都是宫颈癌患者预后较差的危险因素<sup>[6]</sup>。

以往研究发现 HPV18 或 HPV  $\alpha$ -7 亚型在 AD/ASC 患者中的表达明显高于 SC 患者,而 HPV18 被证实是侵袭性宫颈癌(包含 SC 和 AD/ASC)的显著预后因子<sup>[7]</sup>。目前 HPV 基因型对 AD/ASC 患者预后的影响尚不明确,本研究旨在探讨 AD/ASC 患者中 HPV 基因型分布与临床病理参数、疗效评价与患者预后的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2005~2012 年在阳新县妇幼保健院和黄石市中心医院就诊接受一期确定性手术或放疗(radiotherapy, RT)的 AD/ASC 宫颈癌患者。福尔马林固定,石蜡包埋的组织标本进行 DNA 分析。排除诊断错误或病历不完整、缺少石蜡块或 DNA 质量不高的患者,共 247 例患者纳入本次研究。同期在阳新县妇幼保健院和黄石市中心医院接受 RT 治疗或同时进行放疗和化疗(concurrent chemoradiation, CCRT)的 SC 患者( $n=76$ )及进行初次手术的 SC 患者( $n=289$ )作为对照组。生存率和复发率数据更新于 2014 年 12 月 30 日。

### 1.2 HPV 基因分型

HPV 基因分型检测:①HPV-DNA 提取:使用凯普基因组提取试剂盒,严格按照其操作步骤提取。如不立即进行扩增,提取的 DNA 可暂存于 4℃冰箱,长期保存的则要置入 -20℃保存。②HPV-DNA 扩增:按照 PCR 扩增试剂盒操作程序使用 ABI7000 实时荧光定量 PCR 仪进行扩增。PCR 产物保存备用,短时间可于 4℃存放,长时间则需 -20℃存放。③导流杂交和 HPV 基因分型:使用由上海凯普生物科技有限公司生产的杂交试剂盒和医用核酸分子快速杂交仪(凯普 HPV21 分型产品)进行杂交分型。

### 1.3 治疗方法

切缘阳性、宫旁侵犯及全层间质侵犯宫颈癌患者通常采用辅助盆腔放射治疗,盆腔淋巴结阳性宫颈癌患者则采用辅助放疗。RT 治疗采用盆腔四野(前/后及左/右野)盒式照射,共照射 25~28 次,总剂量 45.0~50.4 Gy。辅助放疗患者在 RT 过程中每周服用顺铂,连续 6 个疗程。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析, $\chi^2$  检验评估协变量间关联,Kaplan-Meier 法预测生存率,并使用时序检验法对数据进行比较。所有统计均为双侧检验, $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般特征

247 例 AD/ASC 患者纳入本次研究。247 例宫颈 AD/ASC 患者的平均年龄( $48.3 \pm 7.6$ )岁,其中 163 例(66.0%, 163/247)AD 患者和 84 例(34.0%, 84/247)ASC 患者,217 例(87.9%, 217/247)AD/ASC 患者处于 FIGO I、II 期。165 例(66.8%, 165/247)患者接受根治性子宫切除术和双侧盆腔淋巴结清扫术(primary type III radical hysterectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy, RH-PLND)。见表 1。

### 2.2 HPV 基因型分布

95.6%(236/247)AD/ASC 样本中共检测出 23 种 HPV DNA 序列,其中 22.9%(57/247)的样本检出

表 1 患者一般资料 (n=247)

临床参数	例数	百分比 /%
<b>年龄</b>		
≤35 岁	11	4.6
>35 岁	236	95.5
<b>组织类型</b>		
腺癌	163	66.0
腺鳞癌	84	34.0
<b>FIGO 分期</b>		
I	163	65.9
II	54	21.9
III	21	8.5
IV	9	3.7
<b>分化程度</b>		
1	112	45.2
2	60	24.4
3	75	30.4
<b>肿瘤直径</b>		
<2 cm	117	47.4
2~4 cm	104	42.1
>4 cm	26	10.5
<b>淋巴路弥散</b>		
是	47	18.9
否	200	81.1
<b>淋巴结转移</b>		
否	212	85.9
是	35	14.1
<b>宫旁侵犯</b>		
否	227	91.8
是	20	8.2
<b>HPV 状态</b>		
阳性	236	95.6
阴性	11	4.4
<b>首次治疗类型</b>		
手术	165	66.8
RT/CCRT	82	33.2

表 2 单因素分析 RFS 和 CSS 的影响因素

参数	例数	癌症相关生存率		无复发生存率	
		5 年率 /%	P 值	5 年率 /%	P 值
<b>年龄</b>					
≤50 岁	138	82	0.000	79	0.001
>50 岁	109	64.5		61.6	
<b>FIGO 分期</b>					
I	163	89	0.000	87.5	0.000
II	54	50.5		47.2	
III	21	35.9		30.3	
IV	9	0		0	
<b>组织类型</b>					
腺癌	163	77.3	0.119	73.7	0.148
腺鳞癌	84	68.9		67.4	
<b>G 分化程度</b>					
1	112	80.6	0.026	77.7	0.020
2	60	70.3		64.2	
3	75	69.2		68.5	
<b>肿瘤直径</b>					
<2 cm	117	94.4	0.001	92.3	0.000
2~4 cm	104	82.5		81.8	
>4 cm	26	77.4		64.5	
<b>淋巴路弥散</b>					
否	200	91.6	0.000	88.4	0.000
是	47	70.2		68.8	
<b>淋巴结转移</b>					
否	212	91.1	0.000	89.1	0.000
是	35	66.2		59.5	
<b>宫旁侵犯</b>					
否	227	91.3	0.000	88.6	0.000
是	20	46.2		44	
<b>肌层浸润程度</b>					
<1/3	96	98.3	0.000	94.7	0.000
1/3~2/3	64	89.5		86.8	
>2/3	87	74.8		72.8	
<b>HPV 状态</b>					
+	236	74.8	0.355	72	0.401
-	11	66.4		61.8	
<b>HPV 数量</b>					
1 种	190	76.1	0.085	73.6	0.037
2 种或以上	57	70.5		66.6	
<b>HPV18</b>					
+	182	72.6	0.266	69.2	0.162
-	65	76.4		74.1	
<b>HPV16</b>					
+	90	85.7	0.000	84.3	0.000
-	157	68		64.3	
<b>HPV58</b>					
+	20	51.4	0.001	48.7	0.002
-	227	76.4		73.5	

2 种或 2 种以上类型的 HPV DNA。36.2%(89/247) 样本检测出 HPV 16, 51.5%(127/247) 样本检测出 HPV 18, 8.1%(20/247) 样本检测出 HPV 58, 5.7%(14/247) 样本检测出 HPV 33, 4.4%(11/247) 样本检测出 HPV 45, 1.2%(3/247) 样本检出 HPV52, 而 3.3%(8/247) 样本检测出 HPV 39。HPV16 阴性或 HPV18 阳性肿瘤占 AD/ASC 的 87.7%(216/247), 而 HPV16 或 HPV18 阳性肿瘤占 SC 患者的 64.6%(187/289), 两组相比, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 HPV 参数与临床病理变量相关性

HPV58 阳性( $P = 0.025$ )与年龄较大(>50 岁)相关。HPV16 阴性( $P = 0.0008$ )及 HPV58 阳性( $P = 0.040$ )均与 FIGO II、IV 期相关。接受 RH-PLND 治疗( $n = 165$ )的患者中, 淋巴结转移与 HPV16 阴性( $P = 0.001$ )相关。

### 2.4 单因素分析

存活患者的平均随访期为 136 个月。截止分析日 2014 年 12 月 30 日, 41 例患者肿瘤复发和 44 例患者死亡。41 例复发患者中 36 例死于癌症, 其余 5 例仍存活, 术后治愈或尚未痊愈。44 例死亡病例中, 3 例死于与肿瘤不相关的并发症。单因素分析表明

年龄(截止 35 或 50 岁)、FIGO 分期、肿瘤大小、细胞分化程度、颈深间质浸润、淋巴渗透性、淋巴结转移、宫旁组织浸润和 HPV 16 阴性、HPV58 阳性、HPV58 或 33 或 52 阳性均与无复发生存率(release free survival, RFS)及癌症相关生存率(cancer specific survival, CSS)相关, 而 HPV 模式(单一型或复合型)与 RFS 有关, 但与 CSS 不相关。值得注意的是 FIGO IV 期病例的 5 年 CSS 和 RFS 为 0%。见表 2。

### 2.5 多因素分析

通过多因素分析, 年龄大于 50 岁、FIGO III、IV 期和分化程度均与癌症复发相关, 而 HPV16 阳性与复发风险降低有关。年龄大于 50 岁、FIGO I、IV 期和 HPV58 阳性是癌症特异性死亡的重要预测因素, 而 HPV16 阳性与预后有关。见表 3。

首次采用 RT/CCRT 治疗患者中, FIGO III、IV 期和 HPV16 阴性是患者死亡(见附图 A)和 AD/ASC 复发的重要预后因子, 而年龄或 HPV58 阳性与预后不相关(见表 3)。与此相反, HPV16 阳性与首次接受 RH-PLND 治疗患者的 CSS 或 RFS 不相关(见附图 B)。接受 RH-PLND 治疗的患者中, 年龄、FIGO 分期,

表 3 多元回归分析影响宫颈腺鳞癌 RFS 和 CSS 的因素 ( $n = 247$ )

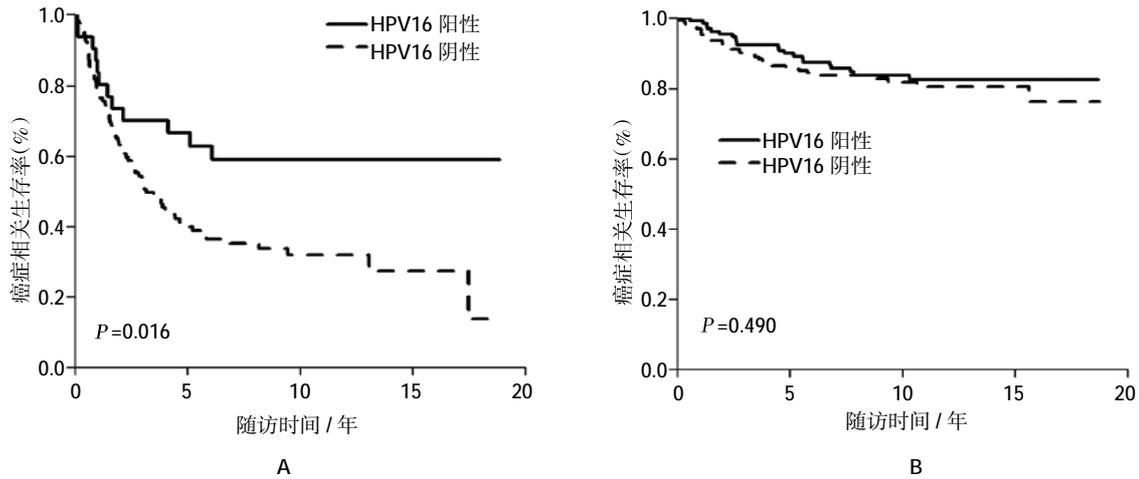
参数	例数	CSS				RFS			
		HR	95% CI		P 值	HR	95% CI		P 值
			下限	上限			下限	上限	
总例数	247								
年龄(>50 岁 vs ≤50 岁)	109/138	1.99	1.41	2.82	0.00	1.7	1.19	2.39	0.003
FIGO 分期(III、IV vs I、II)	30/217	6.75	4.52	10.08	0.00	6.92	4.65	10.32	0.000
组织学分级					0.087				0.036
(2 vs 1)	60/112	1.55	1.01	2.38	0.045	1.74	1.14	2.67	0.011
(3 vs 1)	75/112	1.44	0.96	2.15	0.079	1.38	0.91	2.08	0.132
HPV 16(+ vs -)	90/157	0.53	0.36	0.80	0.002	0.5	0.33	0.75	0.001
HPV 58(+ vs -)	20/227	1.95	1.18	3.22	0.009	1.65	0.99	2.75	0.057
首次采用 RT/CCRT 治疗	82								
年龄(>50 岁 vs ≤50 岁)	54/28	1.39	0.878	2.19	0.163	1.13	0.71	1.180	0.612
FIGO 分期(III、IV vs I、II)	27/55	3.53	2.23	5.59	0.00	3.5	2.21	5.54	0.000
组织学分级(II、III vs I)	49/33	1.15	0.73	1.82	0.541	1.16	0.73	1.84	0.538
HPV 16(+ vs -)	24/58	0.41	0.21	0.78	0.006	0.40	0.20	0.78	0.007
HPV 58(+ vs -)	13/69	1.22	0.680	2.197	0.501	1.07	0.59	1.96	0.820
首次采用手术治疗	165								
年龄(>50 岁 vs ≤50 岁)	55/110	2.23	1.25	3.96	0.006	1.82	1.01	3.26	0.046
FIGO 分期(III、IV vs I、II)	3/162	3.16	1.53	6.53	0.002	3.96	1.99	7.92	0.000
组织学分级(II、III vs I)	86/79	1.97	1.07	3.65	0.031	2.02	1.09	3.73	0.025
HPV 16(+ vs -)	66/99	1.15	0.46	2.87	0.763	1.14	0.48	2.69	0.763
HPV 58(+ vs -)	7/158	1.81	0.80	4.09	0.158	1.79	0.82	3.90	0.141

分化程度及宫旁组织浸润是死亡和复发的显著因素。见表 3。

## 2.6 分层分析

FIGO I、II 期和 HPV16 阳性 AD/ASC 患者无论是首次采用 RH-PLND 或 RT/CCRT 治疗,其 RFS 和 CSS 差异无统计学意义。但是 FIGO I、II 期和 HPV16 阴性 AD/ASC 患者首次用 RH-PLND 治疗

后的 CSS ( $P=0.000$ )和 RFS ( $P=0.000$ )明显好于首次采用 RT/CCRT 治疗的患者。此外,经 RT/CCRT 治疗的 FIGO I、II 期患者中 HPV16 阳性 AD/ASC 患者的预后明显好于 HPV16 阴性者 (CSS,  $P=0.026$ ; RFS,  $P=0.037$ )。所有 III、IV 期患者均接受 RT/CCRT 治疗, HPV16 阴性肿瘤患者 5 年 CSS 与 RFS 均较差 (分别为 20.5% 和 15.4%)。



A:首次采用 RT/CCRT 治疗的宫颈腺鳞癌患者;B:首次采用手术治疗的宫颈腺鳞癌患者

附图 HPV16 表达对宫颈腺鳞癌患者癌症相关生存率的影响

## 3 讨论

目前报道的 AD/ASC 中 HPV 阳性率从 62.6%~96.9% 不等, 而其中 63.0%~93.8% 患者检测出 HPV 16/18<sup>[8]</sup>。一项 Meta 分析以 11878 例 SC 和 2 521 例 AD/ASC 患者为研究对象, 分析了宫颈癌中 HPV 类型分布情况, 结果表明 90.1% 的 SC 患者, 80.3% 的 AD/ASC 患者 HPV DNA 阳性; 其中 AD/ASC 患者中 37.9% HPV18 阳性, 35.3% HPV16 阳性<sup>[9]</sup>。本组 AD/ASC 患者 HPV16 或 HPV18 的检出率为 87.7%, 明显高于 SC 患者的 64.6%。目前, 已在美国临床使用的两种 HPV 预防疫苗即分别针对 HPV 16 和 HPV 18 两种类型, 已被证实对某些宫颈癌亚型有预防作用<sup>[10]</sup>。本文及其他有关 AD/ASC 研究<sup>[3]</sup>结果提示, 与 SC 患者比较, 目前 HPV 预防疫苗可以保护更多宫颈 AD/ASC 患者。

FIGO 分期仍是 AD/ASC 的重要预后因子。Baalbergen 等<sup>[11]</sup>对回顾性分析 305 例 AD 患者, 结果表明淋巴结转移、细胞分化程度和临床分期都是显著的预后因子。本研究中发现, AD/ASC 患者年龄大于 50 岁, FIGO III~IV 期和 HPV16 阴性都是显著预

后不良因素。

目前通常采用 RH-PLND 后辅助 RT 或 CCRT 治疗可切除 I~II<sub>B</sub> 期宫颈 AD/ASC 患者, 患者通常预后良好 (I<sub>B</sub>~II<sub>A</sub> 期患者 5 年生存率为 89.8%, II<sub>B</sub> 期患者 5 年生存率为 62.9%)。

使用 HPV 分型作为预后因子时, HPV18 被认为是侵袭性宫颈癌 (包含 SC 与 AD/ASC) 中的独立预后因子<sup>[12]</sup>。本组研究中, HPV 18 与 AD/ASC 预后无关。HPV16 阳性与所有研究对象及首次接受 RT/CCRT 治疗的 AD/ASC 患者良好预后相关, 而 HPV16 阳性与首次接受 RH-PLND 治疗患者的 RFS 或 CCS 无关。首次接受 RH-PLND 治疗的 FIGO I、II 期和 HPV16 阴性 AD/ASC 患者生存率明显优于首次接受 RT/CCRT 治疗的患者。本研究所有 III、IV 期患者均接受 RT/CCRT 治疗, 其中 HPV16 阴性患者预后较差 (5 年 CSS 为 20.5%)。此外, 本研究发现 HPV-16 阳性与 AD/ASC 患者预后良好有关, 与头颈 SC 患者结果一致, HPV 阳性头颈 SC 患者 CCRT 治疗响应率优于 HPV 阴性肿瘤患者, 大多数 HPV 阳性头颈癌患者中检出 HPV16<sup>[13]</sup>。

总之,年龄大于 50 岁、FIGO III、IV 期和 HPV 16 阴性是 AD/ASC 患者预后不良的重要因素。HPV 16 阳性、I、II 期 AD/ASC 患者可考虑采用 RH-PLND 或 RT/CCRT 治疗,而 HPV16 阴性肿瘤患者最好首先采用手术治疗(如 I、II 期患者应选择 RH-PLND,而 IV<sub>A</sub> 患者应选择盆腔内脏清扫术)。不能通过手术切除肿瘤(III<sub>B</sub> 期)的患者则应采用 CCRT 与新型药物联合治疗。但该推断仍需大样本前瞻性研究证实,而且 HPV 16 阴性肿瘤对 RT/CCRT 的响应较差的机制也有待进一步研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] 魏丽惠. 子宫颈癌防治任重道远[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(4): 304-306.
- [2] 程静新, 姚立丽, 李贺月, 等. 5766 例宫颈癌临床特征分析[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(10): 768-772.
- [3] Castellsague X, Diaz M, De Sanjose S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(5): 303-315.
- [4] International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative re-analysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies[J]. Int J Cancer, 2007, 120(4): 885-891.
- [5] Chao A, Wang TH, Lee YS, et al. Molecular characterization of adenocarcinoma and squamous carcinoma of the uterine cervix using microarray analysis of gene expression[J]. Int J Cancer, 2006, 119(1): 91-98.
- [6] 孙菲, 李艳芳, 刘继红, 等. 208 例低危型宫颈癌患者的辅助治疗及预后相关因素分析[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(3): 401-405.
- [7] Kang WD, Kim CH, Cho MK, et al. HPV-18 is a poor prognostic factor, unlike the HPV viral load, in patients with stage IB-IIA cervical cancer undergoing radical hysterectomy[J]. Gynecol Oncol, 2011, 121(3): 546-550.
- [8] Chan PK, Ho WC, Yu MY, et al. Distribution of human papillomavirus types in cervical cancers in Hong Kong: current situation and changes over the last decades[J]. Int J Cancer, 2009, 125(7): 1671-1677.
- [9] Clifford G, Franceschi S. Members of the human papillomavirus type 18 family(alpha-7 species) share a common association with adenocarcinoma of the cervix[J]. Int J Cancer, 2008, 122(7): 1684-1685.
- [10] 杨丽, 何艳, 马彩玲, 等. 人乳头瘤病毒疫苗预防宫颈癌及其相关感染有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2015, 18(12): 1415-1424.
- [11] Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. Gynecol Oncol, 2004, 92(8): 262-267.
- [12] Wang CC, Lai CH, Huano HJ, et al. Clinical effect of human papillomavirus genotypes in patients with cervical cancer undergoing primary radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(11): 1111-1120.
- [13] Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis[J]. Int J Cancer, 2007, 121(8): 1813-1820.

(王荣兵 编辑)