

高危型 HPV 感染致阴茎癌 1 例并文献复习

管成飞¹ 王君² 史同新² 徐经琦²

(1 胶州市人民医院皮肤科,山东 青岛 266300; 2 青岛大学附属青岛市市立医院)

[摘要] **目的** 提高临床医师对高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染致阴茎癌的发病机制、临床症状和治疗方法的认识。**方法** 回顾性分析 1 例高危型 HPV 感染致阴茎癌患者的诊疗过程,并结合文献进行复习。**结果** 患者,男,58 岁,因阴茎赘生物就诊,皮损组织 HPV 分型检测示 HPV-16 阳性,皮损组织病理组织学检查确诊为阴茎鳞状细胞癌,经阿维 A 联合 5-氨基酮戊酸光动力治疗后皮损不能完全消退,转外科手术治疗,术后随访至今无复发。**结论** 对于反复发作及治疗效果不佳的阴茎尖锐湿疣患者应行 HPV 分型检测,高危型 HPV 感染者应密切随访,必要时完善病理组织学检查,以及早发现癌变。

[关键词] 乳头状瘤病毒感染;阴茎肿瘤;危险因素;诊断;治疗学

[中图分类号] R737.27;R512.99

[文献标志码] A

PENILE CANCER CAUSED BY HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW GUAN Chengfei, WANG Jun, SHI Tongxin, XU Jingqi (Department of Dermatology, Jiaozhou People's Hospital, Qingdao 266300, China)

[ABSTRACT] **Objective** To improve the awareness of the pathogenesis, clinical symptoms, and treatment measures of penile cancer caused by high-risk human papillomavirus (HPV) infection among clinicians. **Methods** A retrospective analysis was performed for the diagnosis and treatment process of one patient with penile cancer caused by high-risk HPV infection, and a literature review was performed. **Results** The male patient, aged 58 years, attended the hospital due to penile vegetation, and HPV typing of skin lesions showed positive HPV-16. The patient was diagnosed with penile squamous cell carcinoma based on the histopathological examination of skin lesions, and the skin lesions were not completely removed after photodynamic therapy with acitretin and 5-aminolevulinic acid. The patient was then transferred to Department of Surgery for surgical treatment, and no recurrence was observed during follow-up till now. **Conclusion** HPV typing should be performed for patients with condyloma acuminatum of the penis who experience recurrence or have poor treatment response. The patients with high-risk HPV infection should be closely followed up and histopathological examination should be performed when necessary to identify carcinogenesis as early as possible.

[KEY WORDS] Papillomavirus infections; Penile neoplasms; Risk factors; Diagnosis; Therapeutics

阴茎癌作为一种泌尿生殖系统恶性肿瘤,发病率低,好发生于年龄 50~70 岁的中老年男性。在欧洲地区,其发病率约为 1/100 000^[1],而在亚洲、非洲和南美洲的部分地区发病率明显增高,可占男性恶性肿瘤的 10%^[2]。包茎、吸烟、HPV 感染等是阴茎癌发生的危险因素^[3]。本文回顾性分析 1 例高危型 HPV-16 感染致阴茎鳞状细胞癌患者的诊断和治疗过程,并复习相关文献,希望为该病的诊疗提供新的临床思路。

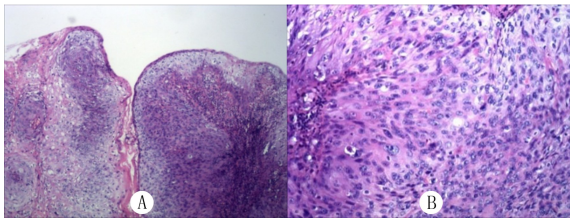
1 临床资料

患者,男,58 岁。因阴茎赘生物 8 个月来青岛大学附属医院皮肤科就诊。患者 8 个月前龟头出现米粒大小灰白色赘生物,无明显不适,自涂外用药物(具体不详)疗效不明显,皮损缓慢增大。近 2 月皮损增大迅速,且赘生物周围及阴茎出现红斑、糜烂。

患者既往体健,发病前曾有不洁性史。体检一般情况良好,系统检查无异常,双侧腹股沟触及多枚肿大淋巴结,约花生米大小,质韧、光滑,活动度好,与周围组织无粘连,无压痛。皮肤科检查:龟头见 2 处分别约 2.0 cm×1.8 cm×1.0 cm 及 1.5 cm×1.4 cm×0.8 cm 大小的菜花状肿物,粉红色,触之易出血,龟头及阴茎见不规则红色糜烂面。辅助检查:多普勒超声检查示双侧腹股沟区淋巴结肿大,考虑反应增生性。皮损组织 HPV 分型检测(PCR-反向点杂交法)结果为高危型 HPV-16 阳性。皮损活检病理学检查示肿瘤由鳞状细胞团块构成,细胞排列紊乱,可见角化不良细胞及核分裂象,团块周边见空泡化细胞(图 1)。诊断为阴茎鳞状细胞癌。

治疗方法:因部位特殊,患者暂不愿接受手术治疗。先给予阿维 A 胶囊(重庆华邦制药有限公司)20 mg/d 口服 1 个月后,皮损略有缩小。停用阿维 A,改用 5-氨基酮戊酸光动力治疗。光敏剂使用盐酸氨基酮戊酸散(上海复旦张江生物医药股份有限

公司),使用前配成 236 g/L 氨基酮戊酸溶液。光动力治疗方法如下:首先将光敏剂均匀涂抹在肿瘤及周围 1 cm 范围内,塑料薄膜封包 3.5~4.0 h 后给予 LED-IB 型光动力治疗仪(武汉亚格光电技术有限公司)照射,输出波长(633±10)nm,每次照射时间 30 min。治疗 3 次后肿瘤明显缩小,龟头及阴茎红斑面积缩小,但第 4 次治疗后肿瘤缩小不明显。经与患者沟通,转泌尿外科手术治疗。术后病理组织学检查示(阴茎)较高分化鳞状细胞癌,侵达深部海绵体组织,未累及黏膜及海绵体切缘,左腹股沟淋巴结未见转移。术后随访至今无复发。



A、B 分别为放大 40 倍和 100 倍,HE 染色

图 1 治疗前龟头皮损部位活检的病理组织学结果

2 讨 论

阴茎癌是一种罕见的恶性肿瘤,鳞状细胞癌是其最常见的组织病理学类型^[4]。目前研究发现,大约 33%~80% 的阴茎癌与 HPV 感染有关,其中最密切相关的是高危型 HPV-16 和 HPV-18^[5]。翟建坡等^[6]分析了 28 例阴茎鳞状细胞癌患者的 HPV 感染情况,结果 25.9% 的患者检测出 HPV 感染,且感染的类型均为 HPV-16。

HPV 属乳多空泡病毒科,是一组无包膜的二十面体双链环状 DNA 病毒。现已发现 200 多种型别。根据致病力不同分为高危型和低危型^[7]。

HPV 的基因组分为 3 个区:编码 6 个早期蛋白 E1、E2、E4、E5、E6、E7 的早期区,编码 2 个晚期蛋白 L1 和 L2 的晚期区,以及非编码调控区^[8]。被高危型 HPV DNA 整合感染的细胞,由于 E2 基因通常是整合的位点,导致 E2 基因的破坏,减弱了其对于 E6、E7 基因的负向调节作用,从而产生过量的 E6 及 E7 蛋白,E6 蛋白通过与细胞内的 E6 相关蛋白 E6AP 及肿瘤抑制蛋白 P53 相结合,导致 P53 蛋白在泛素-蛋白酶体系中过度降解,干扰细胞周期,最终可致感染细胞发生恶变^[9]。此外,研究表明 E6 蛋白可使 TNFR1、Fas/CD95 等死亡受体的激活得到抑制,致 Caspase 蛋白酶发生信号通路障碍,阻碍上皮细胞凋亡^[10]。高危型 HPV 的 E7 蛋白与肿瘤抑制蛋白 pRb 结合,导致其通过泛素-蛋白酶体系

统降解,激活 E2F 转录因子,既而上调一组加速细胞周期进程基因的表达,最终扰乱细胞周期的调控,致使癌变发生^[11]。高危型 HPV 的 E6、E7 蛋白还可促进人端粒酶逆转录酶的表达,激活端粒酶,导致细胞永生,促进肿瘤的发生^[12]。

本例患者通过口服阿维 A 联合 5-氨基酮戊酸光动力治疗后肿瘤明显缩小,一度取得了良好的治疗效果。维甲酸是维生素 A 的衍生物,通过激活维甲酸核受体调节细胞分化、增殖、凋亡^[13]。维甲酸能影响生长因子,从而使原癌基因下调并可能增加细胞内神经酰胺水平。阿维 A 是第二代维甲酸类药物,可调节异常生长的表皮细胞,使之正常化,而发挥抗肿瘤作用,也可抑制肿瘤细胞血管生成并调节细胞凋亡^[14]。研究表明阿维 A 能够诱导皮肤鳞状细胞癌细胞系 SCL-1、SCL-12、SCC-13 凋亡,该反应可能是由 Fas 死亡受体以及线粒体途径同时进行调控^[15-16]。

光动力疗法可通过产生活性氧、血管闭塞、炎症以及诱发和调节免疫反应等多种机制,实现对肿瘤的治疗^[17]。5-氨基酮戊酸光动力疗法的原理为治疗处外敷光敏药物 5-氨基酮戊酸后,应用特定波长的光照射后发生光化学反应,选择性地破坏病变组织。研究发现,5-氨基酮戊酸光动力疗法对 HPV 感染性疾病的治疗机制包括:直接损伤 HPV 感染细胞的线粒体,引起细胞死亡;下调 HPV E6、E7 基因,阻止 HPV 感染的宿主细胞进入 S 期,影响病毒复制^[18]。5-氨基酮戊酸光动力疗法可以通过诱导 Caspase-3 及 Caspase-7 的表达、刺激树突细胞成熟和成纤维细胞分泌 TGF-β1、增强 CCL8 的表达并募集 M1 型巨噬细胞、逆转肿瘤相关成纤维细胞的活化等机制抑制皮肤鳞状细胞癌的发展^[19-21]。然而,受限于治疗深度,5-氨基酮戊酸光动力疗法对于深度侵犯的癌变,治疗效果不甚明显。该例患者术后病理组织学检查示癌细胞侵达深部海绵体组织,可能是导致第 4 次 5-氨基酮戊酸治疗后肿瘤缩小不明显的原因。本研究提示 5-氨基酮戊酸光动力治疗对于浅表鳞状细胞癌是一种可供选择的治疗方法。最近的研究表明,5-氨基酮戊酸光动力疗法可增强阿维 A 对鳞状细胞癌细胞的抑制作用^[22]。

据报道有 15% 的阴茎癌、5% 的女阴癌及一些肛门癌是由原有的尖锐湿疣恶变而产生的^[23]。此例患者发病前曾有不洁性史,HPV-16 检查阳性,结合临床表现以及病理组织学结果,推测其阴茎癌很可能由尖锐湿疣发展而来。另外,目前研究表明针

对 HPV-16/18 的疫苗可以预防约 47.9% 的阴茎癌的发生^[24-25],相信随着 HPV 疫苗研究的深入及在全球范围内的普及应用,会为阴茎癌的防治提供更加广阔的前景。

综上所述,本例患者提示,对于反复发作及治疗效果不佳的尖锐湿疣患者应行 HPV 分型检测,高危型 HPV 感染者应密切随访,必要时完善病理组织学检查,以及早发现癌变并进行相应治疗。

作者声明:管成飞、王君、徐经琦参与了研究设计;管成飞、王君、史同新参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] TORBRAND C, WIGERTZ A, DREVIN L, et al. Socioeconomic factors and penile cancer risk and mortality; a population-based study[J]. *BJU Int*, 2017,119(2):254-260.

[2] YU Y B, WANG Y H, YANG X C, et al. The relationship between human papillomavirus and penile cancer over the past decade: A systematic review and meta-analysis[J]. *Asian J Androl*, 2019,21(4):375-380.

[3] MARCHIONI M, BERARDINELLI F, DE NUNZIO C, et al. New insight in penile cancer[J]. *Italian J Urol Nephrol*, 2018, 70(6):559-569.

[4] PIZZOCARO G, ALGABA F, HORENBLAS S, et al. EAU penile cancer guidelines 2009[J]. *Eur Urol*, 2010,57(6):1002-1012.

[5] HUANG K B, LIU R Y, PENG Q H, et al. EGFR mono-antibody salvage therapy for locally advanced and distant metastatic penile cancer: Clinical outcomes and genetic analysis[J]. *Urol Oncol*, 2019,37(1):71-77.

[6] 翟建坡,李鸣,王其艳,等.CD82、hTERT 蛋白的表达及 HPV 感染与阴茎癌的关系研究[J]. *中华男科学杂志*, 2011,(9): 817-822.

[7] MUÑOZ N, BOSCH FX, DE SANJOSÉ S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003,348(6):518-527.

[8] RUTTKAY-NEDECKY B, JIMENEZ JIMENEZ A M, NEJDL L, et al. Relevance of infection with human papillomavirus: The role of the p53 tumor suppressor protein and E6/E7 zinc finger proteins (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2013,43(6): 1754-1762.

[9] 薛亚娟,符兆英. 人乳头瘤病毒致癌特性及其 E6 和 E7 蛋白致癌机制的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2018,44(5): 1096-1099.

[10] 朱宸朴,黄丹,陈崑. 人乳头瘤病毒致皮肤肿瘤机制的研究进展[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2018,34(12):749-754.

[11] ACCARDI R, GHEIT T. Cutaneous HPV and skin cancer[J]. *La Press Médicale*, 2014,43(12):e435-e443.

[12] KATZENELLENBOGEN R. Telomerase induction in HPV infection and oncogenesis[J]. *Viruses*, 2017,9(7):E180.

[13] NEMER K M, COUNCIL M L. Topical and systemic modalities for chemoprevention of nonmelanoma skin cancer[J]. *Dermatol Clin*, 2019,37(3):287-295.

[14] SARKAR R, CHUGH S, GARG V K. Acitretin in dermatology[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013,79(6):759-771.

[15] LIN X Y, HE C D, XIAO T, et al. Acitretin induces apoptosis through CD95 signalling pathway in human cutaneous squamous cell carcinoma cell line SCL-1[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(9A):2888-2898.

[16] 彭蕾蕾,周国勇,阿维 A 酸联合 IFN α -2a 对皮肤鳞状细胞癌细胞 SCL-12 凋亡及 caspases 影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(12):1624-1627.

[17] GARG A D, NOWIS D, GOLAB J, et al. Photodynamic therapy: Illuminating the road from cell death towards anti-tumour immunity[J]. *Apoptosis*, 2010,15(9):1050-1071.

[18] 米霞,杨洁,郑和义. 光动力治疗对高危型人乳头瘤病毒 E6、E7 基因表达影响的研究[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2016, 19(7):1023-1025.

[19] ZHAO Z, ZHANG H, ZENG Q, et al. Exosomes from 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy-treated squamous carcinoma cells promote dendritic cell maturation[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020,30:101746.

[20] JI J, WANG P, ZHOU Q, et al. CCL8 enhances sensitivity of cutaneous squamous cell carcinoma to photodynamic therapy by recruiting M1 macrophages[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019,26:235-243.

[21] LI S, WANG P, ZHANG G, et al. The effect of ALA-PDT on reversing the activation of cancer-associated fibroblasts in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019,27:234-240.

[22] YE T, JIANG B, CHEN B, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy enhance the effect of acitretin on squamous cell carcinoma cells: An in vitro study[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020,31:101887.

[23] 赵辨. *中国临床皮肤病学(第 2 版)*[M]. 南京:江苏凤凰科学技术出版社, 2017.

[24] SARAIYA M, UNGER E R, THOMPSON T D, et al. US assessment of HPV types in cancers: Implications for current and 9-valent HPV vaccines[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015,107(6):djv086.

[25] MEDEIROS R, VAZ S, REBELO T, et al. Prevention of human papillomavirus infection. beyond cervical cancer: A brief review[J]. *Acta Med Port*, 2020,33(3):198-201.