

医学信息速递

Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

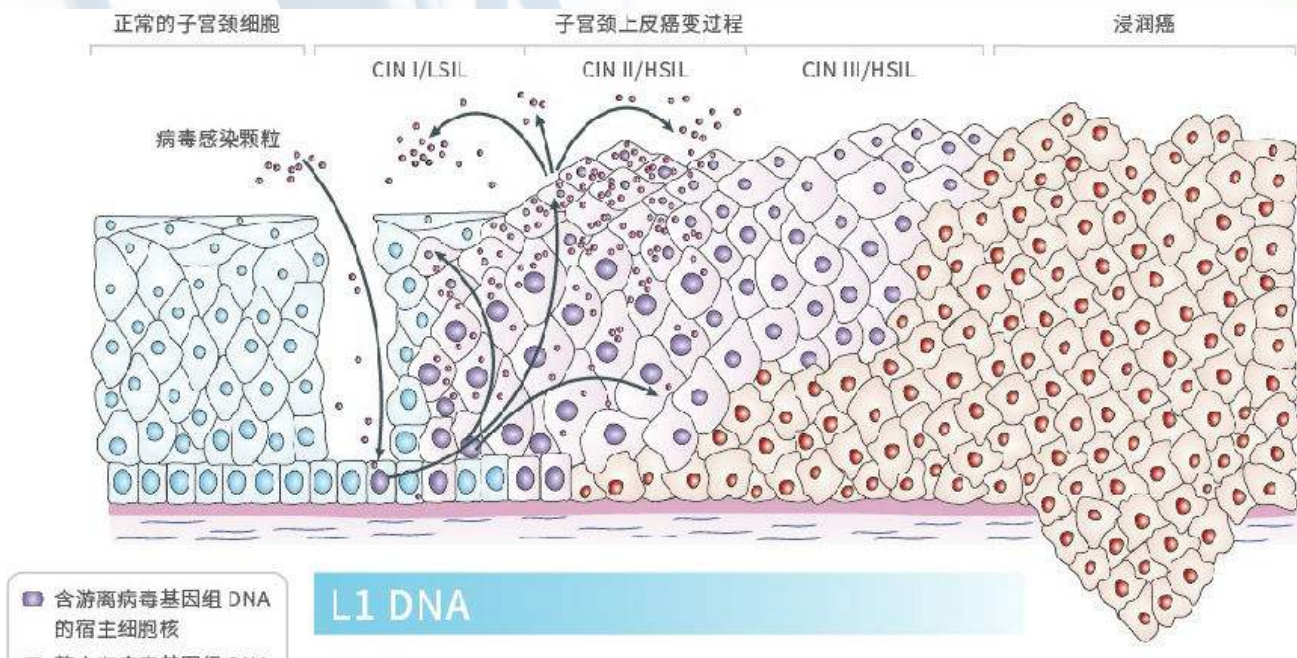
持续性高危型人乳头瘤病毒 感染的处理

中国实用妇科与产科杂志 2020年7月第36卷第7期



传递最有价值的医学信息

宫颈上皮内瘤变（CIN）和宫颈高级别鳞状上皮内瘤变（HSIL）是临床常见的女性生殖系统疾病，与宫颈癌的发生存在密切联系。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈上皮内瘤变发生并发展为宫颈癌的重要影响因素，高危型HPV**持续感染**是宫颈上皮发生癌变的重要高危因素。



2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors

L. Stewart Massad, MD, Mark H. Einstein, MD, Warner K. Huh, MD, Hormuzd A. Katki, PhD, Walter K. Kinney, MD, Mark Schiffman, MD, Diane Solomon, MD, Nicolas Wentzensen, MD, and Herschel W. Lawson, MD, for the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference

美国阴道镜及子宫颈病理协会（ASCCP）指南详细阐述了子宫颈病变与子宫颈癌的筛查流程，以及子宫颈病变的分层处理、随访监测等一系列建议

然而，对于**持续性高危型HPV感染**，未做系统论述。乃至持续性高危型HPV感染的定义、感染率、处理等少有提及。

导致该类情况的临床处理中存在两种极端现象：即过于恐惧下的治疗过度以及重视不到位情况下的治疗不足。

鉴于持续性高危型 HPV 感染的重要临床意义，本文回顾既往已发表的相关文献，结合相关临床经验，就以下方面进行了分析阐述：



定义



发生率



诊疗措施及预防

定义



持续性HPV感染：同一种亚型HPV病毒存在2年以上

持续性HPV感染：在已报道文献中**尚无统一意见**。

Rositch 等回顾 86 篇 HPV 感染的相关文献，总计涵盖 10 万余名女性，结果提示

- ✓ 73% 的研究支持将持续性 HPV 感染定义为至少 2 个时间节点检测到 HPV 阳性，而其他研究提出须至少3个时间点检测 HPV 阳性，但均未强调 HPV 的型别
- ✓ 41% 的研究认为 HPV 阳性持续至少 6~12 个月可考虑为持续性 HPV 感染，相邻 2 次 HPV 检测的时间间隔中位数为 6 个月。
- ✓ 纵观所有的研究，高危型 HPV 感染的中位持续时间为 9.3 个月，Stensen 等的观点则认为，持续性高危型 HPV 感染定义为 2 个时间节点检测到同一型别高危型 HPV 阳性，时间间隔应>12 个月。

定义

鉴于缺乏持续性 HPV 感染的统一定义，子宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)治疗后持续性高危型 HPV 感染的定义亦无章可循。

Hoffman 等提出将子宫颈 HSIL 治疗后持续性 HPV 感染定义为治疗前、治疗时发现的 HPV 感染直到治疗后仍然存在，并据此分为 3 种类型：

- ① 持续性 HPV 感染：在连续 2 个时间点检测到任何型别 HPV 阳性。
- ② 持续性高危型 HPV 感染：在连续 2 个时间点检测到高危型 HPV 阳性。
- ③ 特定分型的持续性 HPV 感染：在连续 2 个时间点检测到同一型别 HPV 阳性。

上述的 2 个时间点是指基线 HPV 检测与治疗后首次随访 HPV 检测的时间，因而仍然是一个模棱两可的“定义”。

Gosvig 等则将子宫颈 HSIL 治疗后持续性 HPV 感染定义为治疗前后均存在同一型别 HPV 阳性，亦未提及时间节点。

发生率

Stensen 等以 2784 名女性为研究目标人群，持续性高危型 HPV 感染率为 31.4%。

该研究提示：

- ✓ 25~30 岁女性感染率最高，达到 34.1%；
- ✓ 随着年龄增长，持续性高危型 HPV 感染率呈逐渐下降态势，45~50 岁感染率降至 19.6%
- ✓ 年龄>50 岁女性感染率又有所回升，达到 26.3%。

Ebisch 等随访 18~29 岁女性 8 年：

- ✓ 高危型 HPV 感染率达 38.6% (371/962)
- ✓ 2 年持续性感染率为 30.7% (114/371)
- ✓ 这其中 19.3% (22/114) 的持续性高危型 HPV 感染者经进一步分流检测，确诊为 HSIL。

发生率

- ✓ Gosvig 等对因 HSIL 行子宫颈锥形切除术患者进行随访，以术后第 4~6 个月为第 1 次随访时间节点，发现持续性高危型HPV感染率为9.5%。
- ✓ Rositch等系统性回顾 25 篇文献，HSIL 治疗后经过 3 年的随访，HPV 阳性率为 0~47% (四分位数间距 0~15%)。
- ✓ Hoffman 等系统性综述了 45 篇文献，发现子宫颈上皮内瘤变(CIN)治疗后 HPV 阳性率随着随访时间的延长而渐次降低，并且治疗措施与 HPV 持续感染有关，经子宫颈冷刀锥形切除术和子宫颈环形电切除术(LEEP)治疗者，随访 12 个月内 HPV 的清除率明显优于冷冻治疗。
- ✓ 此外，子宫颈病变治疗后的持续性 HPV 感染率亦随年龄、检测技术和方法、治疗后的检测最短间隔而不同。

诊疗措施

HPV16/18 阳性

资料统计提示 70% 子宫颈癌系因持续性 HPV16/18 感染所致

- ✓ 25 岁以上 HPV16/18 阳性的非妊娠女性，无论有无细胞学结果以及细胞学结果如何均推荐转诊阴道镜检查。
- ✓ 细胞学 HSIL 或阴道镜印象为高级别病变，推荐诊断性切除或阴道镜下多点活检均可，子宫颈活检无病变者 12 个月后复查 HPV16/18 有无转阴。
- ✓ 12 个月后重复检测 HPV16/18 阳性者，严格遵循并重复上述流程，当再次子宫颈活检证实无子宫颈病变者 6 个月后再进行复查。
- ✓ 对于持续性 HPV16/18 感染患者，随访时间间隔定为 6 个月，是基于 Ebisch 等的研究，该研究发现高危型 HPV 持续性感染 12~24 个月较持续 3~12 个月者 HSIL 发生率明显升高(19.5% vs. 3.1%)，持续性高危型 HPV 感染超过 12 个月，子宫颈 HSIL 患病率明显升高，因而以 6 个月为节点似乎更为妥善和安全。

诊疗措施

非HPV16/18 高危型HPV阳性

2015年 SGO 子宫颈癌筛查过渡期指南提出，对于非 16/18 型的其他12种高危型 HPV 亚型阳性女性，应根据子宫颈细胞学结果进行分流：

- ① 子宫颈细胞学提示无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(ASCUS)及以上病变，需转诊阴道镜。
- ② 子宫颈细胞学正常，12 个月后再进行检测，12 个月后复查结果如显示其他 12 种高危型 HPV 亚型阳性，按照前述流程予以分流；

Castle 等发现间隔 9~12 个月连续 2 次检测高危型 HPV 阳性，结果为同一型别 HPV 者较不同型别阳性者子宫颈癌及癌前病变的发生率高(21.3% vs. 17.0%)。

Mittal 等纳入 650 例高危型 HPV 阳性但阴道镜或(及)组织学提示无病变或仅为 CIN1的女性，经过平均2年的随访，有 25.6%女性呈持续性高危型 HPV 感染，累计 6.3% 发展为 CIN 2 或更高级病变。

因此，对于持续性高危型 HPV 感染 2 年但细胞学正常的患者，推荐阴道镜检查，尤其需要重视同一型别高危型 HPV 感染患者。

诊疗措施

下生殖道低级别鳞状上皮内病变

近年来，国际外阴阴道疾病研究协会 (ISVVD)和国际病理学家协会(CAP)/ASCCP 推荐使用二级分类法替代原来沿用的三级分类法，即下生殖道鳞状上皮内病变分为低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、HSIL。下生殖道 LSIL 包括外阴上皮内瘤变 1 级(VIN1)、阴道上皮内瘤变1级(VaIN1) 和 CIN1。

外阴及阴道 LSIL，可仅随访观察，定期细胞学联合阴道镜检查。仅仅就子宫颈上皮内瘤变而言，约 50% 的 CIN1可 自然消退，10% 进展为CIN 3，只有不足 2% 的患者进展为浸润癌。

持续性高危型HPV感染、组织病理学CIN1 持续2年者，继续随访或积极治疗均可选择，但需遵循以下原则：

- ① 满意的阴道镜检查，治疗方式可选择诊断性子宫颈锥形切除术或消融术
- ② 如阴道镜检查不充分，子宫颈管搔刮样本发现 CIN 2、CIN 3、CIN2/3或未能分级的CIN，或有既往子宫颈病变治疗史，推荐子宫颈锥形切除术。
- ③ 阴道镜检查不充分的前提下，不推荐子宫颈消融术。
- ④ 子宫颈CIN1初始治疗，不推荐子宫切除术。子宫颈管搔刮样本为CIN 1者，处理原则等同于子宫颈 CIN 1。

诊疗措施

下生殖道高级别鳞状上皮内病变

外阴 HSIL 包括 VIN2 和 VIN3，是外阴疣状/基底细胞样鳞癌的癌前病变，首选的治疗手段是手术切除，其他可选择的方法包括二氧化碳激光治疗，该项技术可以保持外阴完整外观，缺点是无法获得组织学依据，无法评估有无隐匿性浸润灶；不论选择何种治疗方式以及切缘状态如何，外阴 HSIL 复发风险均高达 30%~40%，因此即使是经历治疗，也推荐至少 2~3 年内密切随访。

阴道 HSIL 包括 VaIN2 和 VaIN3，治疗方法应基于病灶数量和位置，浸润癌的可疑程度，进行个体化选择，包括激光消融、手术切除以及局部用药；无论是激光消融、手术切除以及局部用药，单一治疗的复发率都很高，多需综合 2 种或 2 种以上治疗手段，治疗后推荐长期密切随访。

子宫颈 HSIL 包括 CIN2 和 CIN3，25 岁及以上非妊娠患者如阴道镜检查充分，诊断性子宫颈锥切和消融治疗均可；如阴道镜检查不充分，子宫颈管搔刮样本发现 HSIL 或未分级的 CIN，推荐诊断性子宫颈锥切而非消融治疗；除外年轻及合并妊娠患者，均不推荐期待观察和直接子宫切除术治疗。

2014 年 WHO 推荐诊断有争议的 CIN 2，需进行 p16 基因免疫组化检测，p16 表达阳性者升级按照 CIN 3 处理，p16 表达阴性可暂观察，VIN2 与 VaIN2 的处理原则等同于 CIN 2。

预防

子宫颈癌的一级预防即接种 HPV 疫苗。自 2006 年，全球范围内已批准3种 HPV 疫苗以有效预防持续性高危型 HPV 感染引起的病变，包括二价疫苗、四价疫苗和九价疫苗

WHO 数据显示HPV疫苗并不存在安全性问题，并推荐将HPV疫苗接种纳入国家免疫规划，重点针对开始性活动之前的女性，尤其是 10~14 岁女孩。

目前，全球已有90多个国家或地区响应WHO号召，并在一些国家并取得卓越成就。2008年苏格兰即将二价 HPV 疫苗纳入国家免疫规划项目，12~13 岁女孩接种率高达 92.4%；对这部分人群在 20~21 岁进行常规子宫颈筛查时进行 HPV 分型分析，发现 HPV16/18 感染率下降 89%，非疫苗型 HPV31/33/45 感染率下降 85%，提示二价疫苗具有交叉保护的效果；同时，二价 HPV疫苗高覆盖率对未接种疫苗群体也具有群体保护效应，未接种群体 HPV16/18 及 HPV31/33/45 感染风险分别下降 87%和 55%

与此相伴的子宫颈病变检出率显著下降，在 12~13 岁全程接种二价疫苗的女性群体中， HPV 疫苗对于 CIN3及以上病变的保护效果可达 86%。上述数据有力证实了 HPV 疫苗在预防高危型 HPV 持续性感染方面的效果。

总结

- 无论是单一持续性高危型 HPV 感染抑或子宫颈病变治疗后的持续性高危型 HPV 感染，不同文献评估感染率有所不同，目前尚无统一意见和定义，
- 从人群结构而言，年轻女性感染率较高。
- 持续性高危型 HPV 感染是子宫颈鳞状上皮内病变发生及治疗后复发的风险因素，同一亚型 高危型 HPV 感染者尤甚。ASCCP 对于持续性高危型 HPV 感染处理意见较少，未多做特别阐鉴于持续性
- HPV 疫苗能够有效预防高危型 HPV 持续性感染，进而降低子宫颈鳞状 上皮内病变及子宫颈癌的发生率。

鉴于高危型 HPV 感染实际存在的临床现象，期待更多相关有针对性的前瞻性研究及专家共识用于实际工作中。

THANKS FOR LISTENING
感谢聆听！