

非16/18HPV阳性、TCT正常患者转诊阴道镜的时机探讨

王佳宇¹ 刘丽萍² 张雪梅² 申丛珊² 陈丽^{2*}

1 承德医学院 研究生学院 2 保定市第一中心医院 妇科

DOI:10.12238/bmtr.v6i6.10987

[摘要] 目的: 探讨感染非16/18高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)患者进展为高级别鳞状上皮内病变(HSIL)及宫颈癌的独立危险因素。方法: 收集2020年1月至2023年12月在保定市第一中心医院行阴道镜活检的TCT正常、非16/18HR-HPV阳性患者的一般资料,依据阴道镜活检病理结果分为HSIL+组及HSIL-组,采用卡方检验比较两组之间的差异,采用Logistic回归分析各因素与HSIL+检出率的相关性。结果: 在单因素分析中,宫颈转化区、绝经状态、接触性出血、感染时间与HSIL+检出率有相关性($P < 0.05$),多因素Logistic回归分析表明,宫颈转化区、绝经、接触性出血、感染时间与HSIL+检出率有显著相关性($P < 0.05$)。结论: 对于TCT正常、非16/18HR-HPV阳性患者,临床上需对已绝经、转化区3型、有接触性出血及感染时间超过1年的非16/18HR-HPV阳性女性采取更加积极的行动。

[关键词] 高危HPV感染; 液基薄层细胞学检查; 宫颈病变; 阴道镜下宫颈活检

中图分类号: R63 文献标识码: A

Exploration of the Timing for Referral to Colposcopy in non 16/18 HPV Positive and TCT Normal Patients

Jiayu Wang¹ Liping Liu² Xuemei Zhang² Congshan Sheng² Li Chen^{2*}

1 Chengde Medical University,graduate school 2 Baoding First Central Hospital,gynecology

[Abstract] Objective: To explore the independent risk factors for advanced squamous intraepithelial lesions (HSIL) and cervical cancer in patients infected with non 16/18 high-risk human papillomavirus (HR-HPV). Method: General data of TCT normal and non 16/18 HR-HPV positive patients who underwent vaginal biopsy at the First Central Hospital of Baoding City from January 2020 to December 2023 were collected. Based on the pathological results of vaginal biopsy, they were divided into HSIL+group and HSIL - group. Chi square test was used to compare the differences between the two groups, and logistic regression was used to analyze the correlation between various factors and HSIL+detection rate. Result: In univariate analysis, there was a correlation ($P < 0.05$) between cervical transition zone, menopausal status, contact bleeding, and infection time and HSIL+detection rate. Multivariate logistic regression analysis showed a significant correlation ($P < 0.05$) between cervical transition zone, menopause, contact bleeding, and infection time and HSIL+detection rate. Conclusion: For patients with normal TCT and non 16/18HR-HPV positivity, more proactive action should be taken in clinical practice for non 16/18HR-HPV positivity women who have yet menopaused, have type 3 transformation zone, have contact bleeding, and have been infected for more than 1 year.

[Key words] high-risk HPV; thin-prep cytology test; cervical lesions; colposcopic cervical biopsy

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率位于全球女性癌症的第4位,是女性癌症相关死亡的第4大原因^{[1][2]}。2020年,全球约有60.4万例女性被诊断出患有子宫颈癌,约34.2万例女性死于子宫颈癌^[3]。高危型HPV(high-risk human papillomavirus, hrHPV)持续感染被认为是导致宫颈病变的主要致病因素^[4]。常规的宫颈癌筛查包括HPV检测和宫颈细胞学检测。中国的宫颈癌筛查起步相对较晚,筛查资源地区分布不平衡,筛查的标准

认识不统一,筛查的策略存在较大差异性,筛查不足与筛查过度并存^[5],所以,宫颈癌的筛查有待进一步规范和优化。随着HPV疫苗接种的普及,HPV基因型的分布发生了显著变化,这可归因于HPV疫苗接种覆盖率的增加^[6]。这些变化给如何正确管理细胞学正常、非16/18hrHPV感染或持续感染的女性带来了不确定性。目前国内外指南对于细胞学阴性但非16/18hrHPV呈阳性的女性,还没有制定最佳的筛查管理策略。本研究意在探讨非

16/18高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)患者进展为高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)的危险因素, 以期对宫颈癌预防提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究收集2020年1月至2023年12月在我院行阴道镜活检的TCT正常、非16/18hrHPV阳性的患者。纳入标准：(1)有性生活史；(2)非妊娠期；(3)无子宫切除、子宫颈手术及子宫颈癌病史；(4)有完整病历资料。排除标准：(1)既往有恶性肿瘤病史；(2)因妇科疾病行全子宫切除或放化疗者；(3)因宫颈疾病曾行宫颈治疗者；(4)合并免疫缺陷疾病者。将符合纳排标准的非16/18hrHPV阳性患者按照宫颈活检病理结果分为两组：HSIL+ (包括HSIL和HSIL+) 组和HSIL- (包括慢性宫颈炎和LSIL) 组。

1.2 检测方法

1.2.1 宫颈细胞学检查

采用TCT制片, 巴氏染色、显微镜观察, 结果应用TBS报告系统。按相应试剂盒的说明书, 由经验丰富的医师进行标本采集及制备, 并由两位经验丰富的细胞病理学专家采用双盲法进行结果判定, 两位专家意见不一致时, 由第三位专家进行判读。

1.2.2 HPV-DNA检测

采用HPV基因分型定量检测(21型)(实时荧光PCR法)对标本中的病毒进行微量检测。可检测18种高危型HPV, 包括HPV16、HPV18、HPV26、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV53、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68、HPV73、HPV82, 3种低危型HPV6、HPV11、HPV81。

1.2.3 阴道镜检查

采用深圳金科威公司的SLC-2000电子阴道镜, 均由具有执业医师资格, 从事妇产科临床工作三年以上具有专业资质医师进行检查操作。

1.2.4 病理检查

所有活检标本送我院病理科进行制片、阅片、诊断, 均由两名病理科医师进行诊断。病变程度以最高病理级别为准。

1.3 统计学分析

收集患者的年龄、产次、绝经状态、hrHPV亚型、HPV单一感染、HPV多重感染、HPV感染时间、宫颈转化区类型、是否药物治疗、有无异常出血、宫颈活检病理结果等情况, 采用SPSS25.0软件进行分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。定量资料若正态分布用均数±标准差表示, 应用卡方检验进行单因素分析, 应用Logistic回归模型进行多因素分析, 分析独立影响因素, 并采用二元logistic回归模型分析不同亚组间HSIL+检出率, 并计算95%可信区间(confidence interval, CI)。

2 结果

2.1 纳入人群特征

本研究共收集了212名TCT正常、非16/18HR-HPV阳性的女性的临床资料。平均年龄为(46.02±10.61)岁。病理结果为HSIL+的女性47名, 平均年龄为(44.62±11.23)岁。

2.2 单因素分析

在单因素分析中, 绝经状态、宫颈转化区、有无出血、感染时间与HSIL+的检出具有相关性($P < 0.05$), 年龄、产次、单一或
多重感染、是否药物治疗与HSIL+的检出无相关性($P > 0.05$), 见表1。

2.3 多因素分析

以宫颈组织病理结果为因变量(HSIL+为“1”, HSIL-为“0”), 将绝经状态、宫颈转化区、有无出血、感染时间为自变量(二分类变量均为“1”, 否为“0”; I型宫颈转化区为“0”, II型为“1”, III型为“2”)进行多因素logistic回归分析。结果表明, 已绝经、III型宫颈转化区、有异常阴道出血、感染时间≥1年均
是检出HSIL+的独立危险因素, 见表2。

表1 不同影响因素与TCT正常、非16/18HR-HPV阳性活检检出HSIL+的关系

影响因素		HSIL+组(n=47)	HSIL-组(n=165)	χ^2	P
年龄	<40岁	24	73	0.686	0.408
	≥40岁	23	92		
产次	<2次	26	83	0.368	0.554
	≥2次	21	82		
单一或 多重感染	单一感染	30	111	0.195	0.659
	多重感染	17	54		
绝经状态	是	12	71	4.702	0.03
	否	35	94		
是否 药物治疗	是	21	80	0.212	0.645
	否	26	85		
异常 阴道出血	是	18	39	4	0.045
	否	29	126		
持续 感染时间	<1年	23	107	3.905	0.048
	≥1年	24	58		
宫颈 转化区	I型	4	43	8.247	0.016
	II型	24	81		
	III型	19	41		

表2 不同影响因素与TCT正常、非16/18HR-HPV阳性活检检出HSIL+的多因素分析

影响因素	β	SE	Wald	P	EXP (β)	95%CI
异常子宫出血	0.868	0.405	4.603	0.032	2.383	1.078~5.266
绝经状态	1.136	0.544	4.36	0.037	3.114	1.072~9.045
感染 ≥ 1 年	0.889	0.386	5.304	0.021	2.433	1.142~5.186
转化区 I 型			6.117	0.047		
II 型	1.112	0.595	3.497	0.061	3.041	0.948~9.757
III 型	1.713	0.704	5.922	0.015	5.545	1.396~22.027

3 讨论

子宫颈癌是严重威胁女性健康的常见恶性肿瘤，也是目前唯一病因明确，可防控的癌症。宫颈癌早期并无典型症状体征，当出现异常出血等明显症状时，可能已发生癌变，因此需要对高风险人群强化筛查管理，以免错失最佳诊疗时机。宫颈癌可通过一级预防，接种HPV疫苗预防感染预防子宫颈癌的发生^[7]。由于HPV疫苗接种覆盖率低，且长期疗效尚不明确，因此接种HPV疫苗并不能完全代替宫颈癌筛查，宫颈癌筛查仍在未来一段时间仍具有重要作用^[8]。

目前国内外指南建议，如果HPV16/18呈阳性，细胞学阴性的妇女应转诊接受阴道镜检查，而HPV16/18呈阴性的妇女应在1年内重新检测^{[9][10]}。另一方面，细胞学阴性和非16/18 HR HPV阳性的女性患HSIL的风险继续增加^[11]。当基于重复测试的筛查策略应用于这群出勤率低的女性时，随访失败可能是一个相关问题^[12]。对于细胞学阴性但对非16/18HR HPV呈阳性的女性，目前还没有制定最佳的筛查管理策略。本研究通过将分析细胞学阴性，HR-HPV阳性的女性，为宫颈癌筛查的合理分流提供相关依据，并在进展为HSIL+的危险因素上做出进一步讨论。

HR-HPV持续感染是宫颈癌的主要致病原因，绝经后女性雌激素水平下降以及机体免疫力下降，导致阴道内环境保护作用减弱，机体抵抗、清除HPV能力降低^[13]，一定程度上增加了这部分女性进展为宫颈高级别病变以及宫颈癌的风险。研究发现^[14]，不同类型宫颈转化区对宫颈病变发生的预测有一定作用，III型宫颈转化区患者更易发生HSIL及浸润癌。本研究结果显示，已绝经、III型宫颈转化区、有异常阴道出血、感染时间 ≥ 1 年均活检出HSIL+的危险因素。因此，在面对非16/18HR-HPV阳性人群，临床应更加重视有此类高危因素患者的管理，并采取更加积极的处理措施。

综上所述，在TCT正常，HR-HPV阳性人群中，16/18阳性患者转诊阴道镜毋庸置疑。但在TCT正常、非16/18HR-HPV阳性患者中，对于已绝经、有异常阴道出血症状、III型宫颈转化区、持续感染时间1年以上的高危人群，也应采取更加积极的措施。另外，由于样本量较小，随访时间较短，研究结果可能存在局限性，仍需要大样本、多中心前瞻性研究来进一步论证。

[参考文献]

[1]Arbyn M,Weiderpass E, Bruni L,etal.Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. The Lancet Global Health,2020,8(2):e191–e203.

[2]Sung H,Ferlay J,Siegel R L,etal.Global cancer statistics 2020:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians,2021,71(3):209–249.

[3]魏丽惠,李明珠,王悦.《世界卫生组织子宫颈癌癌前病变筛查和治疗指南(第2版)》解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(09):44–48.

[4]樊凌云,王欢,韩毅敏.人乳头瘤病毒新型检测及分型方法的研究进展[J].现代肿瘤医学,2022,30(03):525–528.

[5]Rebolj M, Rimmer J, Denton K, et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study[J].bmj,2019,364.

[6]Freire–Salinas J, Benito R, Azueta A, et al. Genotype distribution change after human papillomavirus vaccination in two autonomous communities in Spain[J].Frontiers in Cellular and Infection Microbiology,2021,11:633162.

[7]李双,李明珠,丛青,等.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(02):189–201.

[8]Elbasha E H,Dasbach E J,Insinga R P. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies[J].Emerging infectious diseases,2007,13(1):28–41.

[9]魏丽惠,赵昀,沈丹华.中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(一)[J].中国妇产科临床杂志,2017,18(2):190–192.

[10]Perkins R B, Guido R S, Castle P E, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. Journal of lower genital tract disease,2020,24(2):102–131.

[11]Polman N J, Veldhuijzen N J, Heideman D A M, et al. HPV-positive women with normal cytology remain at increased risk of CIN3 after a negative repeat HPV test[J]. British journal of cancer,2017,117(10):1557–1561.

[12]Rijkaart D C,Berkhof J, Van Kemenade F J,etal.Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA - positive women in population-based cervical screening[J].International journal of cancer,2012,130(3):602–610.

[13]李乔,尹如铁.老年女性宫颈癌筛查现状与展望[J].实用妇产科杂志,2018,34(07):504–506.

[14]董世庆,陈萃.不同类型宫颈转化区在高危型人乳头瘤病毒感染后的转归比较[J].重庆医学,2023,52(18):2780–2784.

作者简介：

王佳宇(1998--),女,河北省廊坊市,汉族,硕士研究生,研究方向：妇科肿瘤。