

宫颈鳞癌治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染状况及其相关因素

陈姝宁, 孔为民, 罗丹

(首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100006)

摘要: [目的] 探讨宫颈鳞癌患者治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染状况, 并分析其相关影响因素。[方法] 回顾性分析 2013 年 6 月至 2017 年 2 月在我院接受治疗的宫颈鳞癌患者 159 例, 随访截止至 2019 年 3 月。调查患者治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染状况及其与年龄、临床分期、组织学分级、治疗方法、性生活恢复、避孕套使用的相关性。[结果] ①治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染率为 32.1%(51/159)。②高危型 HPV 阳性者共 51 例, 感染比例最高的型别为 51 型 25.5%(13/51), 其他感染型别占比前五位为 HPV16/52/53/56/43 型。多型感染检出率为 40.4%(21/51)。③单因素分析显示宫颈鳞癌患者治疗后是否使用避孕套与高危型 HPV 感染率有统计学意义 ($P < 0.05$)。单因素及多因素分析均显示患者年龄、疾病分期、组织学分级、治疗方案和性生活恢复与高危型 HPV 感染率无统计学意义相关 ($P > 0.05$)。[结论] 宫颈鳞癌治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染率仍较高。感染比例较高的型别与健康人群、治疗前人群存在差异, 而且多型感染率较高。是否使用避孕套是宫颈鳞癌患者治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染率的主要影响因素。

关键词: 宫颈鳞癌; 高危型人乳头瘤病毒; 感染

中图分类号: R737.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)03-0194-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B006

High-risk HPV Infection Status During 2 to 5 Years After Treatment in Cervical Squamous Cell Carcinoma and Its Related Factors

CHEN Shu-ning, KONG Wei-min, LUO Dan

(Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract: [Objective] To investigate the status of high-risk HPV(HR-HPV) infection in cervical squamous cell carcinoma patients during 2 to 5 years after treatment and determine its correlative factors. [Methods] One hundred and fifty-nine patients with cervical squamous cancer who were treated in Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital from June 2013 to February 2017 were recruited and followed up till March 2019. The relationship of HR-HPV infection with age, stage of disease, treatment regimens, histological grade, sex life and condom use was analyzed. [Results] During 2 to 5 years after treatment, the infection rate of HR-HPV was 32.1%(51/159). HPV51 was most common type in 51 cases infected with HR-HPV (25.5%, 13/51), the other types with higher infection rate were HPV16, 52, 53, 56 and 43. The detection rate of polytypic infection was 40.4%(21/51). The univariate analysis showed that not using condom was associated with HR-HPV infection during 2 to 5 years after treatment ($P < 0.05$), while the age, stage of disease, histological grade, treatment regimens and sex life were not correlated with HR-HPV infection ($P > 0.05$). [Conclusion] The HR-HPV infection rate is still high during 2 to 5 years after treatment in cervical squamous cell carcinoma, which is correlated with the not using condom.

Subject words: cervical squamous cell carcinoma; high-risk HPV; infection status

现已明确人乳头瘤病毒 (human papillomavirus,

HPV) 高危型的持续性或反复性感染是宫颈癌及其癌前病变进展的首要因素和必要条件^[1]。研究表明, 宫颈癌治疗后高危型 HPV 持续感染与宫颈癌复发密切相关^[2-3], 且高危型 HPV 持续感染可能会导致阴道、外阴的癌前病变, 甚至癌^[4-5]。我院曾观察过宫颈

基金项目: 北京市委首都市民健康项目 (Z151100003915149)

通信作者: 孔为民, 主任医师, 教授, 博士生导师, 医学博士; 首都医科大学附属北京妇产医院妇科, 北京市东城区骑河楼街 17 号 (100006); E-mail: kwm1967@163.com

收稿日期: 2019-05-16; **修回日期:** 2019-07-09

鳞癌治疗后 2 年 HPV 感染情况,治疗后 2 年内大多数患者高危型 HPV 可转阴^[6]。本研究回顾性分析我院 159 例宫颈鳞癌患者治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染情况,探讨影响治疗后高危型 HPV 感染率的相关因素,以期对临床上宫颈鳞癌治疗后高危 HPV 感染的控制提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象与方法

本次调查通过在我院妇科肿瘤门诊填写调查问卷的方法进行,基于前人研究的基础及国际妇产科联盟(FIGO)2009 临床分期设计调查问卷^[6-7]。收集 2018 年 9 月至 2019 年 3 月在我院进行宫颈鳞癌初治后随访的患者信息。纳入标准:(1)经病理确诊为宫颈鳞癌,治疗后 2~5 年;(2)治疗后按期复查且有明确高危型 HPV 复查结果;(3)无自身免疫性疾病及免疫抑制剂使用史;(4)临床证实无复发;(5)未行 HPV 疫苗接种。排除标准:(1)既往有其他恶性肿瘤病史;(2)合并有严重基础疾病、自身免疫性疾病或处于妊娠状态;(3)未治疗或未规范治疗;(4)经病理检查确诊复发者;(5)失访或未按期随访。

本研究共收集 159 例,患者年龄 28~72 岁,平均年龄(51±9)岁。宫颈鳞癌分期依据 FIGO2009 临床分期划分,ⅠA 期 12 例,ⅠB 期 52 例,ⅡA 期 12 例,ⅡB 期 62 例,ⅢA 期 1 例,ⅢB 期 20 例。组织学分级 G1 80 例,G2 55 例,G3 24 例。宫颈鳞癌治疗依据国内指南治疗,手术治疗 25 例,手术+放化疗治疗 40 例,同步放化疗 94 例。所有患者均长期随访,2 年内每 3~6 个月复查一次,3~5 年内每 6 个月复查一次。

所有患者均签署知情同意书。问卷调查由专业训练后的研究人员进行,在研究过程中严格尊重参与者的安全性、匿名性和隐私。本研究通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 HPV 检测与基因分型

HPV 检测采用潮州凯普生物化学有限公司的 23 种 HPV 核酸分型检测试剂盒进行。检测方法为 PCR 体外扩增和 DNA 反向点杂交相结合的 DNA 芯片技术。利用 HPV 的基因特点设计

特异引物,扩增出 23 种 HPV 基因型的目标片段,再将扩增产物与分型探针杂交,依据杂交信号分辨 18 种高危型(HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/53/56/58/59/66/68/73/83/MM4)及 5 种低危型(HPV6/11/42/43/44)。所有检测步骤及结果判读均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。单因素分析采用卡方检验,多因素分析采用 Cox 风险比例回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈鳞癌治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染情况

宫颈鳞癌治疗后 2~5 年患者 159 例,其中高危型 HPV 感染率为 32.1%(51/159)。随访 2 年、3 年、4 年及 5 年,高危型 HPV 感染率分别为 24.6%、28.3%、48.5%和 45.5%(Table 1)。

51 例感染高危型 HPV 的研究对象中,感染比例最高的型别为 51 型,占 25.5%(13/51),其他感染型别占比前五位为 HPV16 型(15.7%)、52 型(13.7%)、53 型(13.7%)、56 型(13.7%)及 43 型(13.7%)。多型感染检出率为 41.2%(21/51)(Table 1)。

2.2 宫颈鳞癌治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染率与相关因素

截止至随访结束,159 例患者中共有 51 例高危型 HPV 阳性。治疗后恢复性生活者比例为 62.9%(100/159),在随访 2 年、3 年、4 年及 5 年时此比例分别为 39.1%(27/69)、78.3%(36/46)、81.8%(27/33)及 90.9%(10/11)。

对可能相关影响因素进行单因素分析,ⅢA 期患者仅有 1 例,暂不加入统计。患者年龄、疾病临床

Table 1 HR-HPV infection during 2~5 years after treatment of cervical squamous cell carcinoma[% (n)]

Follow-up time(years)	N	HR-HPV	HPV51	HPV16	Other types of HR-HPV	Polytypic infection rate
2~	69	24.6(17)	8.7(6)	1.4(1)	14.5(10)	7.2(5)
3~	46	28.3(13)	6.5(3)	4.3(2)	30.4(14)	8.7(4)
4~	33	48.5(16)	3.0(1)	12.1(4)	42.4(14)	27.3(9)
5~6	11	45.5(5)	27.3(3)	9.1(1)	18.2(2)	27.3(3)
Total	159	32.1(51)	8.2(13)	5.0(8)	25.2(40)	13.2(21)

分期、组织学分级、治疗方案、性生活恢复情况与 HPV 感染无统计学意义相关 ($P>0.05$) (Table 2)。

治疗后恢复性生活者共 100 例,其中使用避孕套者占 58.0%(58/100)。避孕套使用的差异有统计学意义 ($P<0.05$)(Table 2)。

对 159 例患者进行 Cox 风险比例回归模型分析结果显示,年龄、临床分期、组织学分级、治疗方案、性生活恢复情况差异无统计学意义 ($P>0.05$)(Table 3)。

3 讨论

现已明确高危型 HPV 反复或持续感染是宫颈癌发生的关键,99%宫颈癌组织发现有高危型 HPV 感染^[7-8]。研究表明,宫颈癌及宫颈上皮内瘤变术后复发与高危型 HPV 持续阳性密切相关^[9]。此外,Siegler 等^[4]研究表明,持续性高危型 HPV 的感染可导致宫颈、阴道、外阴上皮内瘤变及浸润性癌的发生。Pils 等^[5]研究发现,长期持续性 HPV16 型感染与外阴上皮内瘤变及外阴鳞癌的发生密切相关。

我院曾观察宫颈癌治疗后 2 年内高危型 HPV 消退情况,随访 2 年时高危型 HPV 感染率约 20%^[6]。持续感染的高危型 HPV 仍需我们继续关注。此外,随着治疗后时间延长,患者性生活逐渐恢复,可能出现高危型 HPV 反复感染和新发感染,这也应当引起我们的关注和重视。

3.1 宫颈鳞癌治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染情况

单玮等^[9]的流行病学现状调查中,中国健康妇女高危型 HPV 感染率约为 11.2%,感染型别主要是 HPV16/58/52/18/39/33,感染率在 0.9%~3.27%之间。石彩歌等^[10]宫颈癌 HPV 感染状况研究显示,宫颈鳞癌高危型 HPV 检出率为 91.53%,以感染 HPV16/18/58/33/52/31 型最为常见,16 型检出率高于 18 型 (56.84% vs 9.93%, $P<0.05$),多型感染检出率为 17.43%。本研究结果,宫颈鳞癌治疗后 2~5 年的患者较治疗前高危型 HPV 感染率明显降低,但较健康人群仍然较高。治疗 2 年以后多型 HPV 检出率较治疗前患者高。除持续、反复、新发感染的情况外,也应

Table 2 Univariate analysis of HR-HPV infection and related factors

Related factor	N	HR-HPV infection[n(%)]	χ^2	P
Age(years old)	159	51(32.1)		
20~40	22	7(31.8)	0.027	0.987
41~60	107	34(31.8)		
61~80	30	10(33.3)		
Clinical stage	159	51(32.1)		
I A	12	4(33.3)	1.726	0.786
I B	52	16(30.8)		
II A	12	4(33.3)		
II B	62	22(35.5)		
III A	1	-		
III B	20	4(20.0)		
Histological grade	159	51(32.1)		
G ₁	80	28(35.0)	1.717	0.424
G ₂	55	18(32.7)		
G ₃	24	5(20.8)		
Therapeutic regimen	159	51(32.1)		
Surgical treatment	25	7(28.0)	0.796	0.672
Postoperative chemoradiotherapy	40	15(37.5)		
Concurrent chemoradiotherapy	94	29(30.9)		
Sex	159	51(32.1)		
Regain	100	34(34.0)	0.458	0.598
No regain	59	17(28.8)		
Condom	100	34(34.0)		
Use	58	13(22.4)	8.261	0.005
No use	42	21(50.0)		

Table 3 Multivariate analysis of HR-HPV infection and related factors

Related factors	OR	95%CI	P
Age(years old)			0.408
Age (1)	0.735	0.437~1.236	0.246
Age (2)	0.631	0.318~1.255	0.190
Clinical stage			0.460
Stage (1)	1.094	0.532~2.248	0.807
Stage (2)	0.736	0.278~1.947	0.537
Stage (3)	1.224	0.476~3.149	0.674
Stage (4)	0.372	0.037~3.771	0.403
Stage (5)	1.613	0.485~5.365	0.436
Histological grade			0.989
Histological grade (1)	1.004	0.660~1.525	0.987
Histological grade (2)	0.946	0.405~2.211	0.899
Therapeutic regimen			0.736
Therapeutic regimen (1)	0.874	0.482~1.586	0.657
Therapeutic regimen (2)	0.738	0.344~1.585	0.436
Sex			0.199

考虑与样本量和病例分布有关。治疗后宫颈鳞癌患者最常见的感染型别为 HPV51/16/52/53/56/43 型,与健康人群、治疗前人群的感染型别存在差异。宫颈

鳞癌患者感染的高危型 HPV 大多在疾病治疗后 2 年内消退^[6],此时患者体内已产生相关病毒抗体,不易再次感染。因此治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染型别较健康人群和治疗前人群有较大变化。

Dan 等^[11]针对宫颈鳞癌治疗后 2 年以内的 173 例患者高危型 HPV 感染状况进行动态观察,随访 0.5、1、1.5、2 年后,高危型 HPV 阴性率分别为 68.9%、73.0%、77.7%和 83.1%,随着随访时间的延长,阴性率逐年升高。在本研究结果中,治疗后 2~3 年内高危型 HPV 阴性率与上述研究结果大致相当,但治疗后 4~5 年时感染率高于 2~3 年。治疗后高危型 HPV 新发感染、反复感染可能导致这种差异。

3.2 影响宫颈鳞癌治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染的因素

本次研究主要分析了宫颈鳞癌患者治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染率与年龄、疾病分期、治疗方案、避孕套使用的关系。Dan 等^[11]针对宫颈鳞癌治疗后 2 年以内高危型 HPV 阴性率与相关因素的分析显示,临床分期和治疗方案是影响高危型 HPV 阴性率的主要因素,年龄、组织学分级和是否使用避孕套不是影响高危型 HPV 阴性率的因素。在本研究中,针对宫颈鳞癌治疗后 2~5 年的病例,是否使用避孕套是影响高危型 HPV 感染率的主要因素,而年龄、临床分期、组织学分级和治疗方案差异则未见统计学意义。众所周知,性生活是 HPV 传播的主要途径,避孕套使用对于阻断病毒感染具有重要意义。本次研究发现,随着治疗后时间的延长,恢复性生活的患者比例逐渐升高,这为高危型 HPV 的反复感染和新发感染提供机会。据 Dan 等^[11]研究,临床分期和治疗方案在治疗后早期对高危型 HPV 的转阴率产生较大影响。这种影响效力可能随着治疗后时间的延长而降低。同时,高危型 HPV 自发消退、新发或反复感染等因素对感染率的影响效力可能随着随访时间的延长而增强,从而掩盖临床分期和治疗方案产生的影响,改变与高危型 HPV 感染的相关性。

综上所述,宫颈鳞癌患者治疗后 2~5 年的高危型 HPV 感染率仍然较高。感染比例较高的型别与健康人群、治疗前人群存在差异,而且多型感染率较治疗前高。是否使用避孕套是宫颈鳞癌患者治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染率的主要影响因素。临床医生也应当加强对治疗后高危型 HPV 持续感染、反复感

染和新发感染的关注和重视。在随访中,强调避孕套使用的重要性并进行相应指导也是至关重要的。本研究仍然存在不足之处。由于本次研究为横断面研究,缺乏动态观察,应进一步研究。

参考文献:

- [1] Berman TA,Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer:one cause,two diseases [J]. *Cancer*,2017,123(12):2219-2229.
- [2] Fuglsang K,Blaakaer J,Petersen LK,et al. Detection of high-risk human papillomavirus DNA in tissue from primary cervical cancer tumor pelvic lymph nodes and recurrent disease[J]. *Papillomavirus Res*,2018,7:15-20.
- [3] Liu Y,Zheng XH,Wang W,et al. Research on the relationship between postoperative relapse of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia and the high risk of HR-HPV viral load and continuous positive [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*,2018,22(11):2102-2105.[刘渝,郑秀惠,王婉,等. 宫颈癌及宫颈上皮内瘤变患者术后复发与高危型人乳头瘤病毒载量和持续阳性的相关性研究[J]. *安徽医药*,2018,22(11):2102-2105.]
- [4] Siegler E,Segev Y,Mackuli L,et al. Vulvar and vaginal cancer,VINIII and VAINIII:experience of referral institute[J]. *Isr Med Assoc J*,2016,18(5):286-289.
- [5] Pils S,Gensthaler L,Alemanly L,et al. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria[J]. *Wilen Klin Wochenschr*,2017,129(21-22):805-809.
- [6] Song D,Kong WM,Han C,et al. Analysis of the regression rules of HR-HPV and its related factors in patients with cervical squamous cancer after treatment [J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*,2017,18(1):7-9.[宋丹,孔为民,韩超,等. 宫颈鳞癌治疗后高危型 HPV 转阴规律及其相关因素分析[J]. *中国妇产科临床杂志*,2017,18(1):7-9.]
- [7] Yuanyue L,Baloch Z,Shanshan L,et al. Cervical cancer, human papillomavirus infection,and vaccine-related knowledge:awareness in Chinese women [J]. *Cancer Control*,2018,25(1):1-8.
- [8] Xie X,Kong BH,Duan T. *Obstetrics and Gynecology*[M]. Peking:People's Medical Publishing House,2018.295.[谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018.295.]
- [9] Shan W,Zhang T,Zhang TJ,et al. The epidemiological situation of human papillomavirus infection among women in China[J]. *Chinese Journal of Disease Control & Prevention*,2017,21(1):89-93.[单玮,张涛,张铁军,等. 我国女性 HPV 感染的流行病学现状[J]. *中华疾病控制杂志*,2017,21(1):89-93.]
- [10] Shi CG,Gu Y,Geng JX,et al. Comparative study on genotype distribution of HPV infection in the tissues of cervical squamous cell carcinoma and cervical adenocarcinoma[J]. *Journal of Medical Postgraduates*,2018,31(8):840-843.[石彩歌,顾芸,耿建祥,等. 宫颈鳞癌及腺癌组织 HPV 感染型别分布的对比研究[J]. *医学研究生学报*,2018,31(8):840-843.]
- [11] Dan Song,Wei-min Kong,Tong-qing Zhang,et al. The negative conversion of high-risk human papillomavirus and its performance in surveillance of cervical cancer after treatment;a retrospective study [J]. *Arch Gynecol Obstet*,2017,295(1):197-203.