

专家共识

文章编号: 1005-2216 (2015) 10-0894-04

女性下生殖道人乳头瘤病毒感染诊治专家共识

中华医学会妇产科分会感染协作组

关键词: 生殖道; 人乳头瘤病毒; 性传播疾病

Keywords: genital; human papillomavirus; sexually transmitted diseases

中图分类号: R 711.3 文献标志码: C

1 人乳头瘤病毒感染概述

人乳头瘤病毒(HPV)感染是常见的女性下生殖道感染,属于性传播感染。直接的皮肤-皮肤接触是最常见的传播途径。

目前发现,HPV病毒有100多个型别,其中40个以上的型别与生殖道感染有关。根据其引起宫颈癌的可能性,2012年国际癌症研究机构(IARC)将其分为高危型、疑似高危型和低危型。前两者与宫颈癌及高级别外阴、阴道、宫颈鳞状上皮内病变(SIL)相关,后者与生殖器疣及低级别外阴、阴道、宫颈SIL相关。常见的高危型有:16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59共12个型别;疑似高危型有:26、53、66、67、68、70、73、82共8个型别;低危型有:6、11、40、42、43、44、54、61、72、81、89共11个型别。

下生殖道HPV感染比较常见,国外报道普通人群感染率约10%。中国关于高危型HPV的人群感染率及型别分布的报道存在差异,尚缺乏多中心大样本的研究。

HPV感染后,机体产生的免疫机制可清除HPV,故绝大多数生殖道HPV感染是一过性的且无临床症状;约90%的HPV感染在2年内消退,其消退时间主要由HPV型别决定,低危型HPV需要5~6个月,高危型HPV需要8~24个月;只有极少数HPV感染者发生临床可见的下生殖道尖锐湿疣、鳞状上皮内病变和癌等。

2 HPV检测方法

目前临床应用广泛的HPV检测方法主要为病毒基因组的DNA检测,主要分为HPV分型检测及不分型检测。目前,也有HPV不分型基础上的部分分型检测,主要检测12个高危型及2个疑似高危型66和68,其中16、18型为分型检测,而其他为不分型检测。分型检测的优点是可以鉴定感染的HPV具体型别,可以鉴定多型别的混合感染。分型检测在临床上可用于判断是否为同一型别HPV的持续感染或再感染。不分型的HPV检测可以鉴定是否为高危型HPV的感染,而不能鉴定具体的型别,临床上可以用于宫颈SIL及宫颈癌的筛查,不能判断某HPV型别的持续感染或再感染。

其他的HPV检测方法有细胞学检查挖空细胞、免疫组化检测HPV抗原、HPV抗体检测,但由于敏感性低、特异性差而临床较少应用。目前高危型HPV mRNA检测技术尤其是E6和E7 mRNA的检测以及HPV DNA的定量检测技术已经出现,其临床意义有待进一步研究。

3 HPV检测的临床应用

3.1 高危型HPV检测用于宫颈癌筛查 目前高危型HPV检测已成为宫颈癌筛查的主要方法之一,常用的3种方法即细胞学与HPV的联合筛查,细胞学筛查以及HPV单独筛查。

3.1.1 HPV及细胞学联合检测进行宫颈癌筛查

联合筛查的起始年龄为30岁,终止年龄为65岁。对于65岁及以上女性,如过去20年无宫颈上皮内瘤变(CIN)2及以上病史,同时已充分接受筛查且结果阴性,则停止筛查。联合筛查可使用分型及不分型的HPV检测方法。(1)联合筛查结果均

DOI: 10.7504/ik.2015090103

通讯作者: 刘朝晖, 电子信箱: 23662161@qq.com; 薛凤霞, 电子信箱: fengxiaxue1962@163.com

阴性:则每 5 年联合筛查 1 次。(2)HPV 阳性且细胞学为非典型鳞状细胞(ASC-US):直接行阴道镜检查。(3)HPV 阳性且细胞学阴性:则 12 个月时重新联合筛查,或者进行 HPV16 和 18 的分型检测,若 HPV16 或 18 阳性,应行阴道镜检查,若 HPV16 和 18 阴性,则 12 个月时联合筛查。(4)HPV 阴性、细胞学检查为 ASC-US:每 3 年进行 1 次联合筛查。另外细胞学为宫颈低度鳞状上皮内病变(LSIL)、宫颈高度鳞状上皮内病变(HSIL)以及鳞状上皮细胞癌女性,无论 HPV 结果如何,均直接行阴道镜检查。

3.1.2 HPV 检测在细胞学结果为未明确诊断意义的 ASC-US 分流中的作用 目前,国内多数地区仍将细胞学作为宫颈癌的主要初筛方案,细胞学筛查的起始年龄为 21 岁,终止年龄为 65 岁。对于细胞学为 LSIL 及 HSIL 的女性建议直接阴道镜检查;对于 25 岁及以上女性的 ASC-US 可采用 HPV 检测进行分流或者重复细胞学检测。若高危型 HPV 检测阳性,建议行阴道镜检查,若高危型 HPV 检测阴性,3 年时重复联合筛查方案。选择重复细胞学进行分流时,若 1 年时重复细胞学检查结果为阴性,则回归常规筛查;若结果为 ASC-US 及以上,则建议阴道镜检查。21~24 岁女性 ASC-US 的处理有所不同,因该年龄段女性 HPV 感染多为一过性感染,所以首选 12 个月时重复细胞学检查。

3.1.3 高危型 HPV 检测在宫颈癌初筛中的应用

随着大量临床试验数据的公布,宫颈癌的筛查策略有了新的变化。2008 年欧洲生殖道感染和肿瘤研究组织(EUROGIN)推荐将高危型 HPV 检测作为欧洲宫颈癌的初筛手段。2015 年来自美国妇科肿瘤协会(SGO)以及美国阴道镜及宫颈病理协会(ASCCP)等多个协会的 13 位专家提出了宫颈癌筛查的过渡期指南,在这个指南中将高危型 HPV 初筛作为宫颈癌筛查的替代方案。

高危型 HPV 用于宫颈癌初筛的起始年龄为 25 岁,终止年龄为 65 岁。高危型 HPV 检测结果阳性人群的分流管理如下:(1)行 HPV16、18 分型检测,若 HPV16 或 18 阳性,直接推荐阴道镜检查。(2)如果其他高危型别检查阳性,则应用细胞学进行分流,检测结果为 ASC-US 及其以上,直接行阴道镜检查;如果细胞学检测结果正常则在 12 个月时随访。高危型 HPV 检测结果为阴性的人群再次筛查的间隔时间,目前推荐为 3 年。

将 HPV 检测作为宫颈癌初筛方案的主要优点:(1)与细胞学初筛相比,HPV 检测初筛具有更高的敏感性,对 CIN2 及其以上病变的诊断有很高的敏感性和较高的特异性。(2)HPV 检测初筛具有更高的阴性预测值,可有更长的筛查间隔,降低筛查成本。但 HPV 检测初筛特异性相对不高、阳性预测值较低,导致受检者心理压力增加、甚至创伤,阴道镜检查率过高、甚至过度治疗。

3.2 评估宫颈上皮内病变的治疗效果及治疗后随访 宫颈 SIL 经合理规范的治疗后,复发、持续和进展为浸润癌的发生率仍比正常人高,利用 HPV DNA 检测可以协助判断病灶是否切除干净,预测病变进展或术后复发风险,有效指导患者的术后追踪。HPV 持续阳性表示病变残留或复发的机会增加,应严密随访、及早干预;而 HPV 阴性者可适当延长随访间隔。建议应用 HPV 分型检测判断 HPV 阳性是持续感染还是再次感染。

3.3 评估 HPV 疫苗的应用效果 目前,临床应用的 HPV 疫苗主要为预防性疫苗,治疗性疫苗尚在研发或临床试验中。预防性疫苗包括四价疫苗(覆盖的型别为 HPV16、18、6、11)和二价疫苗(覆盖的型别为 HPV16、18)。近期九价疫苗已经上市,覆盖型别为(HPV16、18、31、33、45、52、58、6 和 11),其效果的评估需要进一步的临床验证。无论接种了哪种疫苗,后续的宫颈癌筛查仍十分必要。HPV 检测可用于疫苗疗效的判定及了解有无其它类型 HPV 感染,建议应用 HPV 分型检测。

4 HPV 感染相关疾病的诊断和治疗

4.1 尖锐湿疣的诊断和治疗

4.1.1 尖锐湿疣的诊断 尖锐湿疣是由 HPV 感染引起的鳞状上皮增生性疣状病变,以 20~29 岁年轻妇女多见。尖锐湿疣通常依据肉眼所观察到的典型病变做出诊断。病变多见于舟状窝附近、大小阴唇、肛门周围、阴道前庭、尿道口,也可累及阴道和宫颈。病变初起为单个或多个淡红色小丘疹,顶端尖锐,随病变进展,病灶逐渐增大增多;可呈乳头状、菜花状、鸡冠状或团块状;疣体常呈粉红色、灰白色或棕褐色;柔软,质脆,表面可有破溃或感染。50%~70% 外阴尖锐湿疣伴有阴道、宫颈尖锐湿疣。对体征不典型者,需进行辅助检查以确诊。辅助检查包括:细胞学检查、醋酸试验、阴道镜检查、病理检查及 HPV 核酸检测。

4.1.2 尖锐湿疣的治疗 尚无根除 HPV 方法。治疗仅为去除外生疣体,改善症状和体征。应根据疣体的部位、大小、数量,患者是否可以自行用药,经济状况以及医生经验而选择治疗方法。

(1)外生殖器尖锐湿疣的治疗。①局部药物治疗:可选用下列药物:a.0.5%足叶草毒素酊外用,每日2次,连用3日,停药4日为1疗程,可用1~4个疗程,一般每天用量不超过0.5mL。此药刺激性小,患者可自行用药。b.50%三氯醋酸外涂,每周1次,通过对蛋白的化学凝固作用破坏疣体。一般应用1~3次后病灶可消退,用药6次未愈应改用其他方法。c.5%咪喹莫特霜,每周3次,用药6~10h后洗掉,可连用16周。患者能自行用药,多在用药后8~10周疣体脱落。此药为外用免疫调节剂,通过刺激局部产生干扰素及其他细胞因子而起作用。②物理或手术治疗:物理治疗有微波、激光、冷冻。对数目多、面积广或对其他治疗方法失败的尖锐湿疣可用微波或手术切除。(2)阴道尖锐湿疣:50%三氯醋酸或10%~25%足叶草毒素酊外用,也可选用物理治疗,但治疗时要防止黏膜损伤。液氮冷冻不推荐使用,因为可能引起阴道穿孔和瘘管形成。(3)宫颈湿疣:治疗宫颈湿疣前需要行细胞学检查,必要时行阴道镜及活组织检查排除宫颈 SIL 及宫颈癌,宫颈湿疣的治疗目前尚无统一规范,可根据病情选用物理治疗、手术治疗或者50%三氯醋酸治疗。(4)性伴侣的处理:推荐性伴侣同时进行尖锐湿疣的相关检查,治愈之前禁止性生活。坚持正确使用避孕套能降低发生尖锐湿疣的风险,但避孕套不能覆盖的地方仍有 HPV 感染的可能。

治愈标准:尖锐湿疣的治愈标准是疣体消失,其预后一般良好,治愈率较高,但各种治疗均有复发可能,多在治疗后的3个月内复发,复发率为25%。治疗后需随访,在治疗后的3个月内每2周随访1次。对反复发作的顽固性尖锐湿疣,应及时取活检排除恶变。

4.2 宫颈癌前病变的处理 目前,宫颈癌前病变的处理原则主要依据病变程度、年龄、细胞学结果、HPV 检测结果、阴道镜检查中转化区的情况及是否需要保留生育功能等综合考虑,进而制定出个体化的诊疗方案。2014年WHO将宫颈癌前病变进行了新的二级分类,CIN1相当于LSIL,CIN2和CIN3相当于HSIL。

4.2.1 CIN1的处理 CIN1多自然消退,特别是年轻女性及孕妇,CIN1的处理比较保守,需要观察。仅少数病例持续时间较长,需要治疗。目前,对于CIN1的处理,除年轻女性及孕妇外,需要结合之前的细胞学及HPV检查结果,进行综合评价。(1)对于细胞学检测为ASC-US、LSIL或HPV检测为HPV16(阳性)、18(阳性)或持续HPV感染的CIN1患者:建议12个月时进行联合筛查,如果联合筛查均阴性,则3年时进行依据年龄的筛查,3年时筛查再次都为阴性,则回归常规筛查。如果细胞学病变为ASC-US及以上或HPV阳性,则行阴道镜检查。(2)对于细胞学检测为高级别鳞状上皮内病变(ASC-H)或HSIL的CIN1患者,如果阴道镜检查充分且宫颈管取样阴性,推荐诊断性锥切或在12个月、24个月时行联合筛查,如联合筛查发现1次HSIL,则转诊进行诊断性锥切;如联合筛查发现HPV阳性或者细胞学改变未到达HSIL,则行阴道镜检查;如联合筛查均阴性,则在3年时依据年龄重新筛查。此外,回顾细胞学、组织学和阴道镜检查结果对于细胞学检测为ASC-H或HSIL的CIN1患者亦可接受,如回顾的结果需要修改,则按照修改后的结果进行处理。

21~24岁的年轻女性及孕妇,CIN1的处理相对保守,处理需要个体化。

4.2.2 CIN2、CIN3的处理 CIN3进展为癌的概率非常高,一旦诊断,需积极处理。由于CIN2诊断结果的一致性及重复性差,目前,对CIN2的处理存有争议。CIN2中包括肿瘤性病变以及非肿瘤性病变(反应性鳞状上皮化生、萎缩以及上皮修复性改变等)。为了能更好地地区分肿瘤性的病变,2014年WHO推荐对于诊断有争议的CIN2,可以采用p16免疫组化染色,以提高宫颈病变组织学诊断以及病理医师之间诊断的一致性,p16阳性的CIN2按照CIN3处理,p16阴性的CIN2按照CIN1处理。另外Ki-67免疫组化染色在CIN2的分流中也是比较有潜力的方法。目前,有些病理学家将难以区分的CIN2和CIN3归类为CIN2,3。组织学诊断CIN2、CIN3及CIN2,3的处理,包括初始处理和治疗后随访。(1)初始处理:除外年轻女性及孕妇,如阴道镜检查充分,宫颈锥切或者破坏治疗均可。对于复发的CIN2、CIN3及CIN2,3,阴道镜检查不充分或宫颈管活检发现CIN2、CIN3、CIN2,3及不能分级的CIN,均推荐诊断性锥切,不建议破坏治

疗。另外,子宫切除不作为 CIN2、CIN3 及 CIN2,3 的首选治疗。(2)治疗后随访:推荐在治疗后 12 个月和 24 个月时联合筛查,如联合筛查阴性,3 年时重新筛查;如联合筛查中任何结果异常,推荐阴道镜检查同时行宫颈管取样;如所有筛查均阴性,即使年龄超过 65 岁,仍然需要至少 20 年才回归常规筛查。切缘阳性或宫颈管取样发现 CIN2、CIN3 及 CIN2,3 者,推荐在治疗后 4~6 个月时行细胞学检查和宫颈管取样。另外,重复诊断性锥切也可接受,若重复诊断性锥切不可行,子宫切除也可接受。

21~24 岁年轻女性 CIN2、CIN3 及 CIN2,3 的处理相对保守,需个体化处理。

4.3 宫颈癌、外阴阴道 SIL 及外阴癌的处理 宫颈癌、外阴阴道 SIL 及外阴癌的处理主要参考中华医学会妇科肿瘤学分会《常见妇科恶性肿瘤诊治指南》,2014 年第 4 版;2015 年美国国家癌症综合网(NCCN)宫颈癌诊治指南,2012 年国际妇产科联盟(FIGO)宫颈癌诊治指南。

本共识执笔专家:薛凤霞,刘宏图,刘朝晖

本共识由中华医学会妇产科分会感染协作组成员共同讨论制定,感染协作组专家成员名单(按姓氏笔画排序):丁岩(新疆医科大学第一附属医院)、王惠兰(河北医科大学第二医院)、刘宏伟(四川大学附属华西二院)、刘建华(上海交通大学附属第九人民医院)、刘朝晖(北京大学第一医院)、安瑞芳(西安交通大学医学院第一附属医院)、狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)、杨兴升(山东大学齐鲁医院)、张岱(北京大学第一医院)、张帝开(中山大学附属第六医院)、张淑兰(中国医科大学附属盛京医院)、李萍(南京医科大学附属南京妇幼保健院)、李淑霞(天津市中心妇产科医院)、宋静慧(内蒙古医科大学附属第一医院)、杨毅(北京协和医院)、宋磊(解放军总医院)、杨慧霞(北京大学第一医院)、周坚红(浙江大学医学院附属妇产科医院)、郑建华(哈尔滨医科大学附属第一医院)、范玲(首都医科大学附属北京妇产医院)、罗新(暨南大学附属第一医院)、胡丽娜(重庆医科大学附属第二医院)、郝敏(山西医科大学第二附属医院)、洪颖(南京大学医学院附属鼓楼医院)、耿力(北京大学第三医院)、隋龙(复旦大学附属妇产科医院)、梁旭东(北京大学人民医院)、崔

满华(吉林大学第二医院)、熊正爱(重庆医科大学附属第二医院)、廖秦平(清华大学长庚医院)、樊尚荣(北京大学深圳医院)、薛凤霞(天津医科大学总医院)、薛敏(中南大学湘雅三医院)

参考文献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015[J]. MMWR Recomm Rep, 2015,64(RR-03):84-93.
- [2] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens[J]. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2012, 100(Pt B):1-441.
- [3] Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, et al. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer?[J]. J Pathol, 2014, 234(4):431-435.
- [4] Franceschi S, Cuzick J, Herrero R, et al. EUROGIN 2008 roadmap on cervical cancer prevention[J]. Int J Gynecol Cancer, 2009, 19(10):2246-2255.
- [5] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(4):829-846.
- [6] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. Gynecol Oncol, 2015,136(2):178-182.
- [7] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer[J]. J Low Genit Tract Dis, 2012, 16(3):175-204.
- [8] International Agency for Research on Cancer(IARC). WHO classification of tumours of female reproductive organs[M]. 4th Edition. Lyon: IARC, 2014.
- [9] Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women [J]. N Engl J Med, 2015, 372(8):711-723.
- [10] Wiebe E, Denny L, Thomas G. FIGO cancer report 2012: Cancer of the cervix uteri[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 119(Suppl 2):S100-S109.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer, 2015[EB/OL]. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
- [12] 中华医学会皮肤性病学会性病组, 中国医师协会皮肤科分会性病亚专业委员会. 尖锐湿疣诊疗指南(2014)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014,47(8):598-599.
- [13] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 常见妇科恶性肿瘤诊治指南[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2014:15-18.

(2015-09-07 收稿)