

·短篇论著·

绍兴地区人乳头状瘤病毒感染相关外阴鳞状上皮内病变的
诊疗分析(2018—2022 年)

沈舒 卢慧玲

绍兴市妇幼保健院妇科,绍兴 312000

通信作者:卢慧玲,Email:Lhl036918@163.com

【关键词】人乳头状瘤病毒;感染;外阴鳞状上皮内病变;阴道镜检查

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240515-00095

Diagnosis and treatment of human papillomavirus-related vulvar squamous intraepithelial lesions in Shaoxing
from 2018 to 2022

Shen Shu, Lu Huiling

Department of Gynecology, Shaoxing Maternal and Child Health Hospital, Shaoxing 312000, China

Corresponding author: Lu Huiling, Email: Lhl036918@163.com

【Key words】Human papilloma virus; Infection; Vulvar squamous intraepithelial lesion; Colposcopy

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240515-00095

外阴鳞状上皮内病变(vulvar squamous intraepithelial lesion, VSIL)是指发生于女性外生殖器皮肤和黏膜的鳞状上皮内的病变。近 30 年 VSIL 的发病呈明显上升趋势^[1-2]。2020 年 WHO 第 5 版女性生殖器官肿瘤分类^[3]将 VSIL 分为 HPV 感染相关和 HPV 感染不相关两种类型。HPV 感染相关性 VSIL 根据病变累及上皮的范围,分为低级别 VSIL(vulvar low grade squamous intraepithelial lesion, VLSIL)和高级别 VSIL(vulvar high grade squamous intraepithelial lesion, VHSIL);非 HPV 感染 VSIL 主要包括分化型外阴上皮内瘤变(differentiated vulvar intraepithelial neoplasia, dVIN)、分化型外生性外阴上皮内瘤变或病变、伴分化改变的外阴棘皮病^[4]。超过 90%的 VLSIL 与低危型 HPV6、HPV11 型感染有关,少数与高危型 HPV16、HPV18 型感染有关^[4]。一项来自 39 个国家 509 例 VHSIL 的多中心研究显示,HPV16 型的感染率为 77.2%,其次是 HPV33(10.6%)和 HPV18(2.6%)^[2]。据美国监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Result, SEER)数据库统计,1973—2004 年 VHSIL 的发病率从 3.9/10 万上升到了 5/10 万^[5-6]。

虽然 VSIL 的发病率呈上升趋势,但部分医师对 VSIL 诊治仍认识不足,在临床易被忽视、易漏诊,影响 VSIL 的治疗。

本研究回顾性分析绍兴地区 121 例经病理证实的 VSIL 患者资料,通过总结其临床特征、治疗与预后,期待提升对 VSIL 的认识,促进规范化诊治。

对象与方法

一、研究对象

本研究收集了 2018 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 30 日期间,在绍兴市妇幼保健院接受阴道镜检查的 18 114 例患者资料,经病理确诊有 121 例 VSIL 患者。其中,VHSIL 组 50 例,VLSIL 组 71 例。本研究通过绍兴市妇幼保健院伦理委员会审批(伦理审批号:[2024]第 14 号),且所有患者均在参与研究前签署知情同意书。

二、研究方法

收集 121 例 VSIL 患者的年龄、临床症状、体征、细胞学检查、HPV 感染类型、阴道镜表现、活检、病理检查结果、治疗方法、复发及预后等资料,采用描述性流行病学方法进行分析。

三、细胞学检查和 HPV 检测

本研究采用美国 BD 公司的液基薄层细胞学检查和江苏硕世生物科技公司的荧光实时多重 HPV DNA 基因分型检测

方法。细胞学诊断遵循 2014 版 Bethesda 分类系统^[7],能够识别包括无上皮内病变或恶性病变、意义不明确的非典型鳞状细胞、低级别鳞状上皮内病变、非典型鳞状细胞,不能排除高级别病变、高级别鳞状上皮内病变、非典型腺细胞、腺癌和鳞癌等病变。HPV 检测能覆盖 24 种 HPV 亚型,包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、6、11、42、43、44、81、53、73、82 和 83。

四、阴道镜下活检

121 例患者均行阴道镜检查。阴道镜检查由绍兴市妇幼保健院宫颈诊疗中心的阴道镜医师完成,经统一培训,标准一致。阴道镜检查仔细观察外阴、阴道壁、宫颈,对病灶部位、分布、大小、形态、颜色、边界及进行醋酸试验等,可疑病灶行一点或多点活检,送病理检查。

五、病理诊断

病理诊断由绍兴市妇幼保健院病理科副高级病理科医生两人复核完成,按照 2015 年国际外阴阴道疾病研究会(International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases, ISSVD)发布的 VSIL 的分类标准诊断^[8],分为 VLSIL 和 VHSIL。

六、统计学方法

采用 SPSS24.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计数资料用例数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

2018—2022 年,绍兴市妇幼保健院共检出 VSIL 患者 121 例,其中 VLSIL 71 例(58.7%,71/121),VHSIL 50 例(41.3%,50/121)。患者年龄为(45.00 ± 12.49)岁,范围 25~79 岁。两组患者的年龄分布相近,均以 41~50 岁年龄段为主,VLSIL 组该年龄段患者占 30.9%(22/71),VHSIL 组占 28.0%(14/50)。40 岁及以下患者比例接近,VLSIL 组为 39.4%(28/71),VHSIL 组为 38.0%(19/50)。2018—2022 年度 VSIL 检出率分别为 0.28%(10/3 567)、0.49%(18/3 668)、0.67%(25/3 756)、0.80%(32/3 980)和 1.15%(36/3 143),呈逐年上升的趋势。

二、VHSIL 组与 VLSIL 组患者的临床特征

1. 临床表现

VHSIL 患者和 VLSIL 患者最常见的症状分别是瘙痒和无症状。VHSIL 患者的瘙痒和疼痛的发生率分别为 52.0%(26/50)和 12.0%(6/50),均高于 VLSIL 患者($\chi^2=5.30, P=0.021$; $\chi^2=4.25, P=0.039$)。在皮肤病变方面,VHSIL 患者以增

生/增厚和乳头状/疣状改变为主,发生率分别为 54.0%(27/50)和 44.0%(22/50),均高于 VLSIL 组($\chi^2=6.33, P=0.012$; $\chi^2=6.19, P=0.013$);而 VLSIL 患者则主要表现为斑块/斑点和扁平疣,发生率分别为 67.6%(48/71)和 63.4%(45/71),均高于 VHSIL 组($\chi^2=15.15$ 和 22.65,均 $P<0.001$)。此外,VHSIL 患者溃疡/糜烂的发生率为 24.0%(12/50),高于 VLSIL 患者($\chi^2=7.10, P=0.008$)。

2. HPV 感染情况

在 121 例 VSIL 患者中,高危型 HPV 阳性率为 90.9%(110/121);VHSIL 组的高危型 HPV 阳性率为 94.0%(47/50),略高于 VLSIL 组的 88.7%(63/71),差异无统计学意义($\chi^2=0.45, P=0.500$)。VHSIL 组最常见的 HPV 亚型依次为 HPV 16(64.0%,32/50)、HPV 52(12.0%,6/50)和 HPV 58(10.0%,5/50)。VLSIL 组常见的 HPV 亚型依次为 HPV 16(25.4%,18/71)、HPV 6(19.7%,14/71)和 HPV 52(15.5%,11/71)。

3. 细胞学检查

121 例 VSIL 患者中,细胞学检查结果显示上皮内病变或恶性病变占 20.7%(25/121),不能明确意义的非典型鳞状上皮细胞占 26.4%(32/121),LSIL 占 36.4%(44/121),HSIL 占 16.5%(20/121)。细胞学检查的总体灵敏度为 52.9%(64/121),VLSIL 组灵敏度为 53.5%(38/71)($\chi^2=2.51, P=0.472$),VHSIL 组为 52.0%(26/50),两组间的差异没有统计学意义($\chi^2=3.18, P=0.364$)。

4. 阴道镜诊断

VLSIL 组阴道镜诊断准确率为 80.2%(57/71),高于 VHSIL 组的 40.0%(20/50),后者有超过一半的患者阴道镜诊断不准确。两组的阴道镜诊断准确率差异具有统计学意义($\chi^2=158.72, P<0.001$),两组间上皮内病变或恶性病变诊断的差异没有统计学意义($\chi^2=0.24, P=0.623$)。

三、治疗和预后

121 例 VSIL 患者中,6 例给予外用药物治疗,70 例给予 CO₂ 激光治疗,45 例手术治疗。两组药物和手术治疗比较,差异有统计学意义($\chi^2=2.83$ 和 83.38, $P=0.092$ 和 <0.001)。VHSIL 患者手术治疗后,有 10 例切缘阳性,占 23.3%(10/43);VLSIL 组只有 2 例进行手术治疗,术后切缘均为阴性。见表 1。107 例患者随访 1 年至 3 年以上,有 18.7%(20/107)复发,VHSIL 组有 8 例复发,占 17.8%(8/45),VLSIL 组有 12 例复发,占 19.4%(12/62),差异无统计学意义($\chi^2=0.04, P=0.839$)。

讨 论

近年来 VSIL 的发病率呈上升趋势。据统计,美国 1973—

2000 年 VHSIL 的发病增加了 411%^[9],我国尚无全国性的数据。国内张璐等^[10]报道上海地区某医院 2018—2022 年阴道镜引导下活检 VSIL 的检出率逐年升高。本研究显示过去 5 年本院的 VSIL 检出率也从 0.28% 上升到 1.15%。这一趋势反映出 VSIL 发现率在升高,可能与筛查人群意识和医生的意识提高有关。

一、VLSIL 多无明显症状,VHSIL 常伴瘙痒、疼痛及增生性病变

VSIL 的临床特征多样,缺乏特异性症状,这使 VSIL 的诊治具有一定的挑战性。VLSIL 和 VHSIL 之间存在明显差异,VLSIL 患者多数可能无明显症状,少数可能会出现外阴瘙痒或不适感,临床上常表现为外阴斑块、斑点或扁平疣。VHSIL 患者中约有 60% 会出现瘙痒、疼痛等症状,特别是持续性、反复的瘙痒更为常见,临床表现倾向于外阴区域的增生、增厚、疣状或乳头状生长。这种差异可能源自于高级别病变更广泛地侵及外阴区域,以及这些区域更易于发生炎症和损伤,导致 VHSIL 中瘙痒和疼痛的症状更为普遍。本研究显示,VHSIL 组患者瘙痒和疼痛的发生率分别为 52.0%(26/50)和 12.0%(6/50),均高于 VLSIL 组($\chi^2=5.30,P=0.021,\chi^2=4.25,P=0.039$),这和李静然等^[11]的研究结论一致。瘙痒等症状容易与其他常见的外阴炎症病变混淆,如外阴阴道炎或外阴苔藓样病变,缺乏明显症状的患者,特别是肉眼难以识别病变的患者,很容易被漏诊。因此,对于在阴道镜检查下的可疑病变都应进行活检以进行病理诊断。病理诊断是诊断 VSIL 的金标准。在临床实践中,对于 VSIL 的高度警觉性、定期筛查、及时行阴道镜检查 and 活检对于早期诊断和治疗 VSIL 至关重要,这有助于预防病变发展成癌。

二、VLSIL 和 VHSIL 中 HPV 亚型分布存在差异,HPV 16 与 VHSIL 相关,HPV 6 与 VLSIL 相关

HPV 感染是导致 VSIL 的重要因素。本研究发现 VHSIL 组患者中最常见的 HPV 感染亚型自高到低依次为 HPV 16、HPV52 和 HPV58,VLSIL 组患者依次为 HPV16、HPV6 和 HPV52。Faber 等^[12]对来自 39 个国家的 587 例 VHSIL 患者研究报道,揭示 HPV16 作为 VSIL 中最常见亚型,占 83.9%

(493/587),其次 HPV33 占 10.6%(62/587)和 HPV18 占 2.6%(15/587)。VLSIL 中 HPV 6 和 HPV11 的感染比例极高,接近 90%,这显示不同 HPV 亚型在低级别与高级别 VSIL 中的分布存在差异。然而由于缺乏对 VLSIL 和 VHSIL 进行明确分层的分析,这可能会影响对数据的解读。研究结果可能受到多种因素的影响,包括 HPV 分型检测方法的不同、地理区域的差异等。因此,未来的研究需要借助大样本量、多中心和长期随访的设计来更深入地探究特定 HPV 亚型与 VSIL 之间的关系。

三、CT 与阴道镜在 VSIL 诊断中的灵敏度及局限性

本研究显示,细胞学检查在 VSIL 诊断中的灵敏度较低,整体灵敏度为 52.9%(64/121),VLSIL 组和 VHSIL 组的敏感性分别为 59.2%(42/71)和 52.0%(26/50),两组差异无统计学意义($\chi^2=3.18,P=0.364$)。文献报道外阴癌患者中,仅 32.0% 的细胞学检查显示异常^[13],表明细胞学检查在外阴病变诊断中的敏感性有限,可能由于取样时难以获取深层病变组织。因此,临床诊断时不应单纯依赖细胞学检查,而应结合患者的临床表现、HPV 检测、阴道镜检查及多点活检等方式进行综合评估。阴道镜检查在 VSIL 的诊断中同样存在局限性。VLSIL 主要表现为轻度白色或红色斑块,表面轻度粗糙且病变范围较小;VHSI 则表现为明显的白色或红色斑块,并伴随增厚、疣状增生或乳头状突起。本研究显示,阴道镜对 VHSIL 的诊断率为 40.0%(20/50),明显低于对 VLSIL 的诊断率 80.3%(57/71)。由于外阴上皮内瘤变缺乏特异性临床表现和典型病变特征,阴道镜检查在 VHSIL 诊断上存在较大局限性,需结合活检组织病理检查以提高诊断准确性。

四、VSIL 的治疗、复发及预后

2016 年美国妇产科医师协会/美国阴道镜及宫颈病理协会相关指南建议:VLSIL 自然消退率较高,推荐观察、药物治疗或物理治疗(CO₂ 激光、局部光动力治疗);VHSIL 进展风险较高,推荐干预和规范管理,治疗前应多点活检排除隐匿癌的原则^[14],根据病变的程度、范围、大小、多灶性、部位、类型、年龄、患者意愿,以及是否有随访条件、医生技术等,选择药物治疗、物理治疗及手术切除等个体化治疗方案,必要时可

表 1 VSHIL 和 VLSIL 两组治疗情况比较

组别	例数(例)	治疗方式			手术切缘阳性率[例(%)]
		药物治疗[例(%)]	CO ₂ 激光治疗[例(%)]	手术治疗[例(%)]	
VHSIL 组	50	0(0)	7(14.0)	43(86.0)	10(23.3)
VLSIL 组	71	6(8.5)	63(88.7)	2(2.8)	0(0)
χ^2 值		2.83	64.17	83.38	0
P 值		0.092	<0.001	<0.001	1.000

注:VHSIL:高级别外阴鳞状上皮内病变;VLSIL:低级别外阴鳞状上皮内病变

联合治疗。本研究中 VHSIL 组 86.0%(43/50)的患者选择了手术治疗,而 VLSIL 组 88.7%(63/71)的患者选择 CO₂ 激光治疗,提示 VHSIL 患者由于其进展为癌的风险大,临床上更多选择手术治疗;VLSIL 患者由于病变较轻,以随访观察和物理治疗为主。无论手术、物理或药物治疗,各种治疗方法治疗后的复发率均较高,外阴 HSIL 的复发率为 9.0%~50.0%^[15]。本研究有 107 例患者随访 1~3 年以上,有 20 例复发,VHSIL 组有 8 例复发,VLSIL 组有 12 例复发,因此对于 VSIL 患者需要长期规范随访。

综上所述,绍兴地区 VSIL 患者 HPV 阳性率高达 90.9%(110/121),检出率呈上升趋势。阴道镜诊断 VHSIL 的准确率低于 VLSIL,对于 VHSIL 患者的阴道镜诊断要更加重视,强调多点活检,减少漏诊。VLSIL 治疗以保守治疗为主,VHSIL 进展风险较高,以手术治疗为主;VSIL 患者治疗后复发率较高,因此需要长期随访。由于本研究样本量小、单中心、随访短,诊断依赖经验,结果普适性有限,未来需扩大样本、多中心验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 沈舒:研究设计、数据收集与初稿撰写;卢慧玲:数据分析、结果解释,并对文章进行审阅和最终审批

参 考 文 献

- [1] Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(1): 90-98. DOI: 10.1002/ijc.33198.
- [2] Lebreton M, Carton I, Brousse S, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2020, 49(9): 101801. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101801.
- [3] 卢珊珊, 沈丹华. 第 5 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类的更新及解读[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(8): 588-592. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20210518-00273.
- [4] 丛青, 汪清, 高蜀君, 等. 2013—2015 年阴道镜下阴道上皮内瘤变检出率的变化趋势[J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(4): 239-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2017.04.005.
- [5] Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, et al. Squamous precursor lesions of the vulva: Current classification and diagnostic challenges [J]. *Pathology*, 2016, 48(4): 291-302. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.02.015.
- [6] Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(7): 1051-1062. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.010.
- [7] Nayar R, Wilber DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology: Definitions, criteria, and explanatory notes [M]. 2nd ed. New York: Springer Verlag, 2015: 1 321. DOI: 10.1007/978-3-319-11074-5.
- [8] Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(2): 264-268. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001285.
- [9] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 229-253.
- [10] 张璐, 肖银平, 陶祥, 等. 外阴鳞状上皮内病变的检出率及临床特征分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(8): 603-610. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230607-00255.
- [11] 李静然, 郅明蓉, 常淑芳, 等. 外阴高级别鳞状上皮内病变的临床特征分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(9): 680-684.
- [12] Faber MT, Sand FL, Albieri V, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(6): 1161-1169. DOI: 10.1002/ijc.30821.
- [13] Bae-Jump VL, Bauer M, Van Le L. Cytological evaluation correlates poorly with histological diagnosis of vulvar neoplasias [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2007, 11(1): 8-11. DOI: 10.1097/01.lgt.0000229566.57482.f3.
- [14] Committee Opinion No.675: Management of vulvar intraepithelial neoplasia [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(4): e178-e182. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001713.
- [15] Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(1): 126-131. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.029.

(收稿日期:2024-05-15)