

预防性 HPV 疫苗对 LEEP 术后宫颈病变转归的影响

张海龙, 石皆春, 范子玉, 邢燕*

基金项目: 江苏省卫健委面上项目(项目编号: H2019009); 江苏省卫生健康发展研究中心开放课题(项目编号: JSKD2022024); 江苏省妇幼健康研究会课题(项目编号: JSFY202108)

作者单位: 210029 江苏 南京, 南京医科大学第一附属医院妇科

作者简介: 张海龙, 南京医科大学硕士研究生在读, 主要研究方向为宫颈病变

* 通信作者, E-mail: 13951891712@163.com

【摘要】目的 探讨预防性 HPV 疫苗对宫颈病变患者行 LEEP 治疗术后预后的影响。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 8 月在南京医科大学第一附属医院妇科行宫颈 LEEP 治疗且随访 ≥ 12 个月患者的临床资料, 根据是否接种预防性 HPV 疫苗, 将其分为疫苗组(111 例)和对照组(281 例)。比较两组患者的术前及术后临床资料、术后宫颈病变复发及阴道病变发生情况, 分析疫苗接种时间以及类型对宫颈病变复发的影响, 并比较两组患者术后 HPV 阳性率及 TCT 异常率。**结果** 两组患者的术前一般资料及术后病理资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访 12 个月后发现, 疫苗组和对照组宫颈 LEEP 术后分别有 3 例(2.7%)和 29 例(10.3%)患者出现宫颈病变复发, 接种疫苗可使术后宫颈病变的复发风险降低约 73.8% (95% CI: 43.5%-91.1%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过单因素分析发现, 接种疫苗是预防 LEEP 术后宫颈病变复发的保护因素($OR = 0.241$, 95% CI: 0.072-0.809)。仅分析术后 CIN2 + 复发的结果, 差异同样具有统计学意义($P < 0.05$)。LEEP 术前接种疫苗相较于术后接种宫颈病变的复发风险降低, 术后 HPV 感染及 TCT 异常风险降低, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。(不同疫苗类型术后 HPV 阳性率差异具有统计学意义($P < 0.05$), 宫颈病变复发、术后 TCT 异常率差异无统计学意义($P > 0.05$))。接种疫苗可显著降低患者 LEEP 术后 6 个月初次筛查的 HPV 阳性率以及 TCT 异常率, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 及时接种预防性 HPV 疫苗可显著降低 LEEP 术后患者宫颈病变复发风险和 LEEP 术后 HPV 阳性率和 TCT 异常率, 相较于术后接种, 术前接种疫苗可能使患者的获益更加显著, 然而不同疫苗类型宫颈病变复发情况差异无统计学意义。

【关键词】 预防性 HPV 疫苗; LEEP; 病变复发; HPV 阳性; TCT 异常

【中图分类号】 R 711.74

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2024)04-072-06

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.04.14

Effect of prophylactic HPV vaccine on cervical lesion outcomes after LEEP

Zhang Hailong, Shi Jiechun, Fan Ziyu, Xing Yan*

Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 210029, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: 13951891712@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of prophylactic HPV vaccine on the postoperative prognosis of patients treated with LEEP for cervical lesions. **Method** Retrospective analysis of clinical data of patients who underwent cervical LEEP treatment in the Gynecology Department of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2018 to August 2021 and were followed up for ≥ 12 months, and divided them into vaccine group(111 cases) and control group(281 cases) according to whether they were vaccinated with prophylactic HPV vaccine. Compared the preoperative and postoperative clinical data, as well as the incidence of cervical and vaginal lesions between two groups of patients after surgery. Analyzed the impact of vaccination time and type on cervical lesion recurrence, and compared the postoperative HPV positive rate and TCT abnormal rate between the two groups of patients. **Results** There was no significant difference in the preoperative general information and postoperative pathological data between the two groups($P > 0.05$). After 12 months of follow-up, it was found that 3 patients (2.7%) in the vaccine group and 29 patients (10.3%) in the control group experienced recurrence of cervical lesions after LEEP surgery, respectively. Vaccination reduced the risk of recurrence of cervical lesions by about 73.8% (95% CI: 43.5%-91.1%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Vaccination with different types of vaccines showed statistical differences in reducing postoperative HPV positivity rate ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that, vaccination was a protective factor against recurrence of cervical lesions after LEEP surgery ($OR = 0.241$, 95% CI: 0.072-0.809). Only analyzing the results of postoperative CIN2 + recurrence showed statistically significant

differences ($P < 0.05$). Preoperative vaccination of LEEP could reduce the risk of recurrence of cervical lesions compared to postoperative vaccination and reduce postoperative HPV infection and TCT abnormality rate, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The difference of HPV positive rate after different vaccine types was statistically significant ($P < 0.05$), there was no significant difference in the recurrence of lesions and the abnormal rate of TCT after operation ($P > 0.05$). Vaccination can significantly reduce the HPV positive rate and TCT abnormal rate of patients undergoing LEEP surgery at the first screening 6 months after surgery, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Timely vaccination with prophylactic HPV vaccine can significantly reduce the risk of cervical lesion recurrence in patients after LEEP and the positive rate of HPV and the abnormal rate of TCT after LEEP, the preoperative vaccination may benefit patients more significantly than postoperative vaccination, but there is no significant difference between different vaccine types in preventing recurrence of cervical lesions.

【Key words】prophylactic HPV vaccine; LEEP; recurrence; HPV positivity; TCT abnormality

宫颈高级别上皮内病变是宫颈癌的前驱病变,包括宫颈上皮内瘤变 2~3 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN2~3) 和宫颈原位腺癌 (adenocarcinoma in situ, AIS)^[1], 如果不及时进行治疗, 有较大的风险进展为宫颈浸润癌^[2-3]。高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 持续感染是导致宫颈癌前病变和宫颈癌发生发展最主要的原因^[4]。宫颈锥形切除术是治疗宫颈高级别病变的主要方式, 包括宫颈环形电切术 (loop electrosurgical excision procedure, LEEP) 和冷刀锥切术 (cold knife conization, CKC), 尤其前者已成为治疗的首选方式。多项研究数据发现宫颈锥切术后患者宫颈病变的复发率仍然高达 5%~30%^[5-7], 宫颈浸润癌发生的风险较普通人群高 5~10 倍^[8], 而术后持续或再次感染 HR-HPV 均是宫颈病变复发或进展的高危因素^[9]。

自 2006 年全球应用预防性 HPV 疫苗以来, 已显著降低接种者 HPV 感染率和宫颈病变发病率^[10-12]。近期国外数个研究探讨了宫颈锥切术前或术后接种 HPV 疫苗对宫颈病变复发的影响^[13-19], 但结果存在不一致性, 且国内暂缺乏相关报道。本研究选择因宫颈病变行宫颈 LEEP 术的患者, 其中部分患者术前或术后接种预防性 HPV 疫苗, 均进行 12 个月以上的随访, 探讨预防性 HPV 疫苗对宫颈 LEEP 术后患者转归及复发结局的影响以及一级预防在宫颈病变患者中的延伸价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

本研究为单中心、回顾性研究, 收集 2018 年 1 月至 2021 年 8 月在南京医科大学第一附属医院行宫颈 LEEP 术的 3 354 例患者的临床资料。所有组织学标本的病理诊断均由我院的两位病理医师审核完成。本研究中, 若同一患者阴道镜下活检组织以及宫颈 LEEP 术后标本的病理检查结果不一致, 以最高病变级别作为最终诊断。

纳入标准: ① 手术切除方式为 LEEP; ② 年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 45 岁; ③ 组织病理为 CIN2~3、AIS、宫颈癌 IA 1 期; ④ 疫苗接种情况: 未接种、LEEP 术前、LEEP 术后 ≤ 3 个月接种; ⑤ 术后病理切缘阴性; ⑥ 于 2022 年 9 月前完成 ≥ 12 个月随访。

排除标准: ① 年龄 < 18 岁或 > 45 岁; ② 疫苗接种时间: 术后 > 3 个月接种或无法明确接种时间; ③ 其他

因素: 如术后病理切缘阳性、术后失访或随访时间 < 12 个月、术后行全子宫切除术、合并免疫抑制疾病等。

共 392 例患者符合入组要求, 根据是否接种预防性 HPV 疫苗分为两组, 疫苗组 (111 例): 接受 LEEP 治疗, 术前或术后 ≤ 3 个月接种 HPV 疫苗; 对照组 (281 例): 仅接受 LEEP 治疗。本研究通过南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准 (伦理批准号: 2022-SR-136), 所有患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 LEEP 术后随访 宫颈 LEEP 术后 6 个月、12 个月所有患者均行宫颈细胞学 (thin-prep cytologic test, TCT) 与 HR-HPV 的联合筛查, 其中任意一项结果异常均转诊阴道镜, 并对可疑病变区行宫颈活检或宫颈管搔刮, 依据病理结果进行临床诊治, 如阴道镜或活检结果均无异常, 则继续下一阶段筛查, 期间均未给予药物及物理治疗。术后第 6 个月联合筛查无异常者接受术后第 12 个月的复查, 术后两次筛查均正常者, 转为间隔 1 年的联合筛查, 并按照美国阴道镜及宫颈病理学会 (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP) 指南随访 25 年。TCT 结果依据 2001 年子宫颈细胞学 Bethesda 分类系统 (TBS) 进行细胞学诊断。HR-HPV 检测采用美国 Digene 公司第二代杂交捕获实验 (Hybrid-Capture, HC2) 对 HR-HPV DNA 进行相对定量检测。

1.2.2 LEEP 术后病变复发 术后病理切缘阴性的患者 ≥ 6 个月以上的随访中再次出现组织学证实的任意级别的子宫颈上皮内病变视为病变复发。

1.2.3 接种预防性 HPV 疫苗 所有患者均为自主选择不同类型的预防性 HPV 疫苗, 包括: 2 价 (包括国产和进口 2 价疫苗)、4 价、9 价 HPV 疫苗。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 和 Fisher 精确检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 LEEP 术前及术后临床资料的比较

两组患者的 HPV 感染结果、TCT 结果、术前和术后病理结果、宫颈病变是否累及腺体和累及范围比较, 差

异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究中疫苗组和对照组分别有 1 例和 3 例患者 LEEP 术前 TCT 结果为 HSIL, 合并 HR-HPV 感染, 阴道镜评估后选择直接行宫颈锥切治疗, 缺失术前活检病理结果, 故 P 值计算未纳入“未活检”患者。详见表 1。

2.2 预防性 HPV 疫苗对 LEEP 术后宫颈病变复发及阴道病变的影响

随访 12 个月后发现, 在不区分宫颈病变复发等级的情况下, 接种疫苗可使 LEEP 术后宫颈病变的复发风险降低约 73.8% (95% CI : 43.5% - 91.1%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 通过单因素分析发现, 接种 HPV 疫

苗是预防 LEEP 术后宫颈病变复发的保护因素($OR = 0.241, 95\% CI: 0.072-0.809$); 仅分析 LEEP 术后 CIN2 + 复发的结果发现, 接种疫苗可使 CIN2 + 复发风险降低约 100% (95% CI : 96.3% - 100.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访 12 个月后, 疫苗组仅 1 例(0.9%)患者发生阴道病变, 病理结果为阴道上皮内瘤变 1 级(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN1), 而对照组共 5 例(1.8%)患者发生阴道病变, 其中 2 例 VaIN1, 2 例 VaIN2 以及 1 例 VaIN3。接种疫苗可使 LEEP 术后发生阴道病变的风险降低约 50% (95% CI : 29.0% - 71.0%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者 LEEP 术前及术后临床资料比较[例(%)]

类别	总例数($n = 392$)	疫苗组($n = 111$)	对照组($n = 281$)	χ^2 值	P 值
HPV 结果				0.114	0.735
阳性	383	108(97.3)	275(97.9)		
阴性	9	3(2.7)	6(2.1)		
TCT 结果				5.103	0.403
NILM	87	26(23.4)	61(21.7)		
ASCUS	142	38(34.2)	104(37.0)		
LSIL	74	25(22.5)	49(17.4)		
ASC-H	42	8(7.2)	34(12.1)		
HSIL	43	14(12.6)	29(10.3)		
AGC	4	0	4(1.4)		
术前活检病理				4.351	0.114
CIN1	24	7(6.4)	17(6.1)		
CIN2 ~ 3	360	100(90.9)	260(93.5)		
AIS	4	3(2.7)	1(0.4)		
未活检	4	1	3		
术后病理结果				5.566	0.135
\leq CIN1	52	13(11.7)	39(13.9)		
CIN2 ~ 3	325	92(82.9)	233(82.9)		
IA1	7	1(0.9)	6(2.1)		
AIS	8	5(4.5)	3(1.1)		
病变累及腺体				1.146	0.284
无	160	50(45.0)	110(39.1)		
有	232	61(55.0)	171(60.9)		
病变累及范围				3.317	0.069
单象限	233	58(52.3)	175(62.3)		
多象限	159	53(47.7)	106(37.7)		

注: NILM 表示未见上皮内病变或恶性病变; ASCUS 表示未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞; LSIL 表示低级别鳞状上皮内病变; ASC-H 表示不排除高度病变的不典型鳞状上皮细胞; HSIL 表示高级别鳞状上皮内病变; AGC 表示非典型腺细胞

表 2 两组 LEEP 术后宫颈病变复发及阴道病变发生情况比较(例)

病变情况	总例数($n = 392$)	疫苗组($n = 111$)	对照组($n = 281$)	χ^2 值	P 值	$OR(95\% CI)$
不区分复发等级 ^a				6.159	0.013	0.241(0.072-0.809)
复发	32	3	29			
未复发	360	108	252			
CIN2 + 复发情况 ^b					0.039 ^d	
复发	11	0	11			
未复发	281	111	270			
阴道病变 ^c					>0.999 ^e	
发生	6	1	5			
未发生	386	110	276			

注: ^a 表示宫颈病变复发等级包括 CIN1 ~ 3、AIS、IA1; ^b 表示宫颈病变复发等级包括 CIN2 ~ 3、AIS、IA1; ^c 表示发生阴道病变的等级包括 VaIN1 ~ 3; ^d 和 ^e 表示采用 Fisher 精确检验分析

2.3 不同疫苗接种时间和类型 LEEP 术后宫颈病变复发情况比较

LEEP 术前接种疫苗共 51 例(其中接种疫苗至 LEEP 术的时间跨度为 3 天~41 个月),术后接种疫苗共 60 例(其中 LEEP 术至接种疫苗的时间跨度为 1 天~3 个月),术前接种疫苗相较于术后接种宫颈病变复发风险降低约 100% (95% *CI*:56.6%-100.0%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。分析接种不同类型 HPV 疫苗对 LEEP 术后患者预后的影响发现,接种 2 价疫苗的患者共 3 例出现复发,接种 4 价和 9 价疫苗的患者未出现宫颈病变复发,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 不同疫苗接种时间和类型 LEEP 术后宫颈病变复发情况比较(例)

	总人数 (<i>n</i> = 111)	复发 (<i>n</i> = 3)	未复发 (<i>n</i> = 108)	<i>P</i> 值
接种时间				0.248 ^a
LEEP 术前	51	0	51	
LEEP 术后	60	3	57	
疫苗类型				0.113 ^b
2 价	46	3	43	
4 价	48	0	48	
9 价	17	0	17	

注:^a 和^b 表示采用 Fisher 精确概率法

2.4 预防性 HPV 疫苗对 LEEP 术后 6 个月 HPV 阳性率及 TCT 异常率的影响

接种疫苗者术后 6 个月 HPV 感染风险降低约 42.6% (95% *CI*:27.7%-59.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。术前接种疫苗较术后接种 HPV 感染风险降低约 32.6% (95% *CI*:17.3%-52.9%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。不同疫苗类型术后 HPV 阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)。

疫苗组中 TCT 结果为 ASCUS、LSIL 和 ASC-H 分别有 8 例、1 例和 2 例;对照组 TCT 结果为 ASCUS、LSIL 和

ASC-H 的患者分别有 57 例、10 例和 1 例,接种疫苗术后 TCT 结果异常风险降低约 59.1% (95% *CI*:39.6%-76.1%),差异有统计学意义($P<0.05$)。术前接种疫苗术后 TCT 异常风险较术后接种降低约 55.6% (95% *CI*:30.8%-77.9%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。不同疫苗接种类型术后复查 TCT 结果,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 4。

3 讨论

接种预防性 HPV 疫苗可有效预防 HPV 感染,降低 HPV 相关疾病的发病率,研究数据表明,年轻女性在发生初次性行为之前接种 HPV 疫苗所产生的预防效果最佳^[20-22],但是预防性 HPV 疫苗无治疗作用,即无法清除现有 HPV 感染及宫颈病变^[18]。Joura 等^[14] 和 Kang 等^[16] 的研究表明 LEEP 术前或术后接种 HPV 疫苗可有效降低 LEEP 术后宫颈病变复发风险。然而在哥斯达黎加进行的一项研究发现,患者于宫颈锥切术前接种 2 价 HPV 疫苗对预防术后 HPV16/18 的持续感染以及降低相关宫颈病变的复发无明显益处^[18]。我国相关指南建议宫颈锥切术后患者接种预防性 HPV 疫苗^[23],但是该类高危患者接种 HPV 疫苗的获益程度仍需要大量的临床数据支撑。

本研究发现接种 HPV 疫苗可对宫颈 LEEP 治疗患者的预后产生积极影响。在不区分疫苗接种时间及类型的前提下,相较于对照组,接种 HPV 疫苗可使患者 LEEP 术后任意级别宫颈病变的复发风险降低约 73.8%,通过单因素分析后发现,接种 HPV 疫苗是预防 LEEP 术后宫颈病变复发的独立保护因素。进一步分析接种疫苗对 CIN2 + 复发的影响,发现接种疫苗可使 CIN2 + 复发风险降低约 100.0%,差异有统计学意义。Garland 等^[13] 研究发现宫颈锥切术前接种 2 价疫苗可使术后患者 CIN1 + 和 CIN2 + 的复发风险分别降低约 42.6% 和 88.2%,与本研究结论相似。

分析接种时间对患者 LEEP 术后预后的影响发现,术前接种疫苗可使宫颈病变复发风险较术后接种降低

表 4 疫苗组与对照组不同接种时间/类型患者 LEEP 术后 HPV 及 TCT 检测结果比较(例)

影响因素	HPV 检测结果			χ^2 值	<i>P</i> 值	TCT 检测结果			χ^2 值	<i>P</i> 值
	总人数	阳性	阴性			总人数	异常 ^a	正常		
疫苗接种				8.133	0.004				10.096	0.001
疫苗组	111	22	89			111	11	100		
对照组	281	97	184			281	68	213		
接种时间				1.014	0.314				1.714	0.190
LEEP 术前	51	8	43			51	3	48		
LEEP 术后	60	14	46			60	8	52		
接种类型				0.028 ^b					2.480	0.289
2 价	46	13	33			46	7	39		
4 价	48	9	39			48	3	45		
9 价	17	0	17			17	1	16		

注:^a 表示 TCT 结果 \geq ASCUS 即为异常;^b 表示采用 Fisher 精确概率法;HPV 与 TCT 检测结果均选自术后 6 月复查结果

约 100.0%, 但差异无统计学意义。丹麦进行的一项相关研究发现, 术前 0~3 月接种疫苗的患者复发 CIN2 + 风险低于术后 0~12 月接种疫苗的患者, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)^[24]。目前关于疫苗接种时间对宫颈病变复发影响的研究相对不足, 加之本研究疫苗组样本量的原因, 因此暂无法对疫苗接种时间节段进行更详细的分析。根据现有研究结果, 作者认为术前接种疫苗较术后接种效果更佳的原因可能是部分患者术后未完成 3 剂接种程序或因个人因素未按时接种疫苗导致抗体效力下降。亦或是相较于术前接种, 术后接种疫苗至初次随访的时间相对较短, 导致体内抗体水平未达到峰值, 从而疫苗的保护作用下降。本研究还发现接种不同类型的疫苗术后宫颈病变的复发差异无统计学意义。

本研究通过分析 LEEP 术后 6 个月初次进行的宫颈筛查结果发现, 接种预防 HPV 疫苗可显著降低 HPV 阳性率以及 TCT 异常率, 差异均有统计学意义。Pieralli 等^[15]研究同样发现锥切术后接种疫苗可显著降低患者术后 TCT 异常率和持续异常率 ($P < 0.05$)。然而另一研究发现锥切术后接种疫苗对降低术后 HPV 清除率及持续阳性率无明显益处 ($P > 0.05$)^[19]。本研究分析疫苗接种时间对术后宫颈筛查结果的影响发现, 与术后接种疫苗相比, LEEP 术前接种疫苗可使术后 6 个月复查时的 HPV 感染及 TCT 异常风险降低约 32.8% 和 55.6%, 但差异均无统计学意义。比较不同疫苗类型对术后宫颈筛查结果的影响发现, 接种不同类型的疫苗术后 HPV 阳性率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但术后 TCT 异常率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

上述结果对指导宫颈病变患者接种预防性 HPV 疫苗具有重要意义。既往数据显示约 70% 的宫颈病变由 HPV16/18 感染所致^[25], 而且现有 3 种 HPV 疫苗均覆盖 HPV16/18, 考虑到我国疫苗供应相对不足, 2 价疫苗更容易获得, 而 4 价和 9 价疫苗预约难度较大且等待时间较长, 因此从本研究结果来看, 拟行或已完成 LEEP 治疗的患者应尽快接种 HPV 疫苗, 避免花费更长时间等待接种更高价次的疫苗, 以预防宫颈病变复发, 降低二次手术及病变进展的风险, 并在一定程度上降低未来发生阴道病变的风险。同时接种疫苗可降低 LEEP 术后患者 HPV 阳性率和 TCT 异常率, 以减少筛查结果持续异常对患者所产生的负面心理影响。

包括本研究在内的多数研究数据均表明宫颈锥切患者接种 HPV 疫苗后可继续获益, 但获益机制暂不明确, 可能为 LEEP 术切除了宫颈病变组织, 也是该类患者 HPV 最集聚并发生整合的区域, 术后大部分患者宫颈类似于未感染 HPV 的状态, 由于疫苗产生的抗体显著高于自然感染所产生的抗体滴度^[26-27], 因此接种 HPV 疫苗可有效预防 LEEP 术后患者再次感染 HPV 并降低 HPV 相关病变的风险。

综上所述, 及时接种预防性 HPV 疫苗可显著降低

LEEP 术后患者宫颈病变复发风险及 LEEP 术后 HPV 阳性率和 TCT 异常率, 相较于术后接种, 术前接种疫苗可能会使患者的获益更加显著, 然而不同疫苗类型对预防宫颈病变复发无显著差异。

【参考文献】

- [1] 赵超, 毕惠, 赵昀, 等. 子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 220-224.
- [2] McCreddie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study [J]. The Lancet Oncology, 2008, 9(5): 425-434.
- [3] Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence [J]. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2000, 43(2): 352-362.
- [4] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide [J]. The Journal of Pathology, 1999, 189(1): 12-19.
- [5] Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, et al. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2000, 68(1): 25-33.
- [6] Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix [J]. Obstet Gynecol, 1998, 92(5): 737-744.
- [7] Holowaty P, Miller AB, Rohan T, et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix [J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(3): 252-258.
- [8] Casajua-Pérez A, Ramírez-Mena M, Ruipérez-Pacheco E, et al. Effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccine in the prevention of recurrence in women conized for HSIL/CIN 2-3: the VENUS study [J]. Vaccines (Basel), 2022, 10(2): 288.
- [9] De Vuyst H, Mugo NR, Franceschi S, et al. Residual disease and HPV persistence after cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 in HIV-positive women in Kenya [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111037.
- [10] Markowitz LE, Naleway AL, Lewis RM, et al. Declines in HPV vaccine type prevalence in women screened for cervical cancer in the United States: evidence of direct and herd effects of vaccination [J]. Vaccine, 2019, 37(29): 3918-3924.
- [11] Combata AL, Reyes V, Puerto-Jimenez DN, et al. Reduction in vaccine-type HPV infections in a group of young women (18-25 years old) five years after HPV vaccine introduction in Colombia [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2022, 15(1): 55-66.
- [12] Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial [J]. Lancet, 2017, 390(10108): 2143-2159.
- [13] Garland SM, Paavonen J, Jaisamram U, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled trial [J]. Int J Cancer, 2016, 139(12): 2812-2826.
- [14] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data [J]. BMJ, 2012, 344:e1401.

(下转第 102 页)