

HPV 阴性宫颈癌的实验室验证及临床分析

黄 山¹, 杨英捷²

(1. 贵州医科大学临床医学院妇产科, 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学附属肿瘤医院妇瘤外科, 贵阳 550001)

【摘要】目的:探讨细胞学 HPV 阴性宫颈癌的实验室验证方法及其临床特点。**方法:**收集 2015 年 9 月至 2018 年 10 月在贵州医科大学附属肿瘤医院、病理学诊断为宫颈癌、宫颈脱落细胞凯普 21 分型(K-21)检测 HPV 阴性的患者 33 例, 同期 HPV 阳性宫颈癌患者 60 例。病理石蜡标本、分子病理学(凯普膜杂交法+PCR)3 种试剂盒(K-14、K-18 和 K-37)进行实验室验证。分析 HPV 阴性与阳性宫颈癌的临床特点。**结果:**细胞学阴性宫颈癌 33 例经组织石蜡切片、分子病理学方法检测, K-14 和 K-18 试剂盒 13 例阴性, K-37 试剂盒 9 例阴性。分子病理学 HPV 阴性宫颈癌 9 例与阳性组 84 例患者首发临床表现有统计学差异, 阴性组接触性出血、不规则阴道流血所占比例小于阳性组(3/9:41/84, 1/9:33/84; $\chi^2=12.889$, $P=0.006$); 就诊时的 FIGO 分期有统计学差异, 阴性组 Ib2 期、IIa2 期、III/IV 期所占比例大于阳性组(3/9:13/84, 1/9:7/84, 2/9:0/84; $\chi^2=12.786$, $P=0.021$); 病理类型有统计学差异, 阴性组腺癌所占比例大于阳性组(3/9:5/84; $\chi^2=5.752$, $P=0.041$); 手术患者肿瘤浸润深度有统计学差异, 阴性组早浸、浸润至宫颈外口、浸润至宫体所占比例大于阳性组(2/7:6/64, 2/7:14/64, 3/7:11/64; $\chi^2=8.332$, $P=0.035$)。**结论:**理论上 HPV 阴性的宫颈癌是存在的。临床上 HPV 阴性宫颈癌有首发临床表现不典型、就诊时 FIGO 分期较晚及腺癌所占比例较大的特点。

【关键词】HPV; 宫颈癌; 阴性; 分子病理学; 膜杂交法**【中图分类号】**R711**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-04-11

Laboratory verification and clinical analysis of HPV-negative cervical cancer

Huang Shan¹, Yang Yingjie²

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Medical College, Guizhou Medical University;

2. Department of Gynecoma Surgery, Affiliated Oncology Hospital of Guizhou Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the laboratory verification methods and clinical characteristics of cytological HPV-negative cervical cancer. **Methods:** From September 2015 to October 2018, 33 cervical cancer patients with HPV-negative and pathologically diagnosed by cervical exfoliated cell Hybridio 21 typing(K-21) and 60 HPV-positive cervical cancer patients in the same period were collected. Laboratory validation was carried out with pathological paraffin specimens, molecular pathology (hybridio membrane hybridization + PCR) kits(K-14, K-18 and K-37). To analyze the clinical characteristics of HPV-negative and positive cervical cancer. **Results:** 33 cases of cervical cancer with negative cytology were detected by tissue paraffin section and molecular pathology. The results of K-14 and K-18 kits were 13 negative and 9 of K-37 kits were negative. There were statistical differences in the first clinical manifestations between 9 patients with negative cervical cancer and 84 patients with positive cervical cancer in molecular pathology, the proportion of contact bleeding and irregular vaginal bleeding in negative group was smaller than that in positive group(3/9:41/84, 1/9:33/84; $\chi^2=12.889$, $P=0.006$). There were statistical differences in FIGO stages at the time of treatment, the proportion of Ib2, IIa2, III and IV stages in negative group was higher than that in positive group(3/9:13/84, 1/9:7/84, 2/9:0/84; $\chi^2=12.786$, $P=0.021$). There were statistical differences in pathological types, the proportion of adenocarcinoma in negative group was higher than that in positive group(3/9:5/84; $\chi^2=5.752$, $P=0.041$). There were statistical differences in tumor infiltration depth among surgical patients, the proportion of early infiltration, infiltration to cervical external orifice and infiltration to uterine body in negative group was higher than that in positive group(2/7:6/64, 2/7:14/64, 3/7:11/64; $\chi^2=8.332$, $P=0.035$). **Conclusion:** Theoretically, HPV-negative cervical cancer exists. Clinically, HPV negative cervical cancer has the characteristics of atypical initial clinical manifestations, late FIGO stage and large proportion of adenocarcinoma.

【Key words】HPV; cervical cancer; negative; molecular pathology; membrane hybridization

作者介绍: 黄 山, Email: hxsiao33@126.com,

研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 杨英捷, Email: yangyj166@aliyun.com。

基金项目: 贵州省科技厅资助项目(编号: 黔科合 LH 字[2014]7137)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190625.0959.004.html>

(2019-06-25)

宫颈癌(cervical cancer, CC)是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤。全世界每年约 30 万妇女死于该病。近年来我国发病率呈上升趋势,每年约 15 万新发病例,死于 CC 的患者近 5 万人,严重威胁妇女的健康和生命^[1]。流行病学研究表明,高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, hrHPV)持续感染是导致宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及 CC 的主要病因^[2]。理论上,所有 CC 患者均有 HPV 感染,但几乎所有关于高灵敏 HPV 检测的文献报道中,都有部分患者检测结果呈阴性^[3-6]。综观其研究发展,国内外学者基本上是将临床使用的检测方法结果为阴性的 CC 患者称为 HPV 阴性宫颈癌(HPV-negative cervical cancer)或 hrHPV 阴性宫颈癌(high risk HPV-negative cervical cancer),普遍认为其发病机制不明,预后相对较差^[3-4,7-9]。研究者们所采用的 HPV 检测方法也不同,大多为单一检测方法,如临床常用的 HPV21 分型检测(PCR 法)或 HC-II (Digene 杂交捕获二代测试)等,少有研究者同时用 2 种方法验证其检测结果,但临床上的 HPV 阴性 CC 存在假阴性及真阴性,导致 HPV 假阴性的原因与临床取材和检测方法的局限性有关^[10]。本研究收集了贵州医科大学附属肿瘤医院 2015 年至 2018 年经病理确诊为 CC 且治疗前经宫颈脱落细胞学凯普 21 分型检测为 HPV 阴性的患者 33 例及同期阳性患者 60 例,通过分子病理学检测方法对 HPV 感染状态进一步验证,对不同检测方法 HPV 阴性的 CC 患者进行临床分析,探讨 HPV 阴性 CC 的临床特点,为其发病机制研究及个体化治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2015 年 9 月至 2018 年 12 月贵州医科大学附属肿瘤医院妇科收治的有病理诊断依据且治疗前均通过以宫颈脱落细胞为检测样本的凯普 21 分型检测(可检测 HPV6、11、16、18、31、33、35、39、42、43、44、45、51、52、53、56、58、59、66、68、CP8304)的 HPV 阴性 CC 患者 33 例,年龄 21~69 岁,为细胞学阴性组;同期 HPV 阳性 CC 患者 60 例,年龄 38~62 岁,为细胞学阳性组。

1.2 入组条件

临床资料完整的患者;首次就诊时即行细胞学凯普 21 分型检测的患者;有组织学标本的患者;无合并其他恶性肿瘤的患者;无先期化疗且经过宫颈癌根治手术治疗的患者纳入手术组。

1.3 实验室验证

取细胞学阴性组 33 例患者宫颈组织石蜡切片为检测样本,通过分子病理学(凯普膜杂交法+PCR)3 种试剂盒分别验证其 HPV 感染情况。通过凯普 DNA 提取试剂盒提取石蜡样本 DNA(具体操作参照说明书进行),分别采用凯普 14 种人乳头状瘤病毒核酸检测试剂盒(K-14,可检测 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)、凯普 16+2 种人乳头状瘤病毒核酸检测试剂盒(K-18,可检测 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、6、11,并对 16、18 分型)及凯普 37 种人乳头状瘤病毒核酸检测试剂盒(K-37,可检测 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、6、11、42、43、44、53、CP8304、26、34、40、54、55、57、61、67、69、70、71、72、73、82、83、84)进行 HPV 核酸检测,具体操作参照说明书进行。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件,计数资料百分比差异比较采用卡方检验,若理论频数小于 1 则采用 Fisher 精确检验,等级变量采用秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 实验室验证情况

K-14 及 K-18 分型检测结果完全一致,经 K-14 及 K-18 验证,细胞学阴性组 33 例患者中 20 例为 HPV 阳性,检出的 HPV 亚型为 HPV16、18、39、45、58,其余 13 例为阴性。经 K-37 验证,33 例中 24 例为 HPV 阳性,检出的 HPV 亚型为 HPV16、18、34、39、45、58、61、67、70、82,其余 9 例仍为阴性,该 9 例阴性患者与 K-14 及 K-18 验证结果相一致。细胞学阴性组 33 例患者实验室验证情况见表 1。

由表 1 可见,随着检测方法的检测范围不断扩大,HPV 阳性的患者逐渐增多,即 HPV 假阴性的患者逐渐被检出。无论用任何检测方法验证,总有 HPV 阴性的宫颈癌患者存在。同时,细胞学阴性组的实验室验证结果说明,通过提取组织 DNA 的分子病理学方法检测 HPV 的假阴性率较细胞学检测方法低。

2.2 分组及临床分析

2.2.1 分组 细胞学阳性组前期已取 10 例患者行预实验,经分子病理学 3 种方法验证均检出阳性且检出型别完全一

致,经 Kappa 一致性检验证实一致性较高(加权 Kappa 值为 1),故未对所有阳性标本进行全部验证,将细胞学阳性组 60 例患者(即 K-21 阳性组)均纳入 K-14(K-18)阳性组及 K-37 阳性组。

表 1 细胞学阴性组(33 例)患者各种 HPV 检测方法结果

检测方法/ 序号	细胞学提取 DNA 检测	分子病理学提取组织 DNA 检测		
	K-21	K-14	K-18	K-37
1	阴性	阴性	阴性	阴性
2	阴性	16	16	16
3	阴性	16	16	16、70
4	阴性	阴性	阴性	阴性
5	阴性	16、18	16、18	16、18、70
6	阴性	阴性	阴性	阴性
7	阴性	阴性	阴性	阴性
8	阴性	阴性	阴性	67
9	阴性	16	16	16
10	阴性	16、18	16、18	16、18
11	阴性	阴性	阴性	阴性
12	阴性	16	16	16
13	阴性	阴性	阴性	阴性
14	阴性	16	16	16
15	阴性	16、39、45	16、其他	16、39、45、61
16	阴性	阴性	阴性	阴性
17	阴性	16	16	16
18	阴性	58	其他	58
19	阴性	18	18、其他	18、82、70
20	阴性	16	16	16
21	阴性	16	16	16
22	阴性	16	16	16
23	阴性	16	16	16、70
24	阴性	阴性	阴性	82
25	阴性	58	其他	58
26	阴性	阴性	阴性	阴性
27	阴性	16	16	16
28	阴性	58	其他	58
29	阴性	16	16	16
30	阴性	阴性	阴性	34、61
31	阴性	16、45	16、其他	16、45
32	阴性	阴性	阴性	70
33	阴性	阴性	阴性	阴性

分组一:以 K-21 检测结果为依据,分为 K-21 阳性组 60 例,K-21 阴性组 33 例。其中 K-21 阳性手术组 46 例,K-21 阴性手术组 25 例。

分组二:以 K-14 及 K-18 验证结果为依据(2 种方法检测结果完全一致),分为 K-14(K-18)阳性组 80 例(包括细胞

学阳性组 60 例及阴性组假阴性患者 20 例),K-14(K-18)阴性组 13 例。其中 K-14(K-18)阳性手术组 62 例,K-14(K-18)阴性手术组 9 例。

分组三:以 K-37 验证结果为依据,分为 K-37 阳性组 84 例(包括细胞学阳性组 60 例及阴性组假阴性患者 24 例),K-37 阴性组 9 例。其中 K-37 阳性手术组 64 例,K-37 阴性手术组 7 例。

2.2.2 临床分析 按照上述 3 个分组标准对每组中 HPV 阴性及阳性的 CC 患者临床特点进行对比分析,以 K-21 检测为分组标准的细胞学 HPV 阴性组与阳性组只有 FIGO 分期的分布差异有统计学意义,而以 K-37 检测为分组标准的分子病理学 HPV 阴性组与阳性组在首发临床表现、FIGO 分期、病理类型及肿瘤浸润深度的分布上均有统计学差异。具体情况见表 2、表 3。

2.3 HPV 阴性宫颈癌的临床特点

2.3.1 细胞学 HPV 阴性宫颈癌(K-21 阴性组)的临床特点 细胞学阴性宫颈癌 33 例与阳性组 60 例患者就诊时的 FIGO 分期有统计学差异,阴性组 Ib2 期、IIa2 期、IIb 期、III/IV 期所占比例大于阳性组(6/33:10/60,3/33:3/60,4/33:0/60,2/33:0/60; $\chi^2=15.011, P=0.008$)。

2.3.2 分子病理学 HPV 阴性宫颈癌(K-37 阴性组)的临床特点 经过不同检测方法的实验室验证,最终筛选出分子病理学 HPV 阴性患者 9 例,HPV 阳性患者 84 例。经临床特点分析,2 组患者临床特点有统计学差异。

2.3.2.1 首发临床表现 分子病理学阴性组因接触性出血、不规则阴道流血就诊的患者所占比例小于阳性组(3/9:41/84,1/9:33/84; $\chi^2=12.889, P=0.006$),因体检发现、白带异常、其他等原因就诊的患者所占比例大于阳性组(1/9:5/84,2/9:4/84,2/9:1/84; $\chi^2=12.889, P=0.006$)。

2.3.2.2 FIGO 分期 分子病理学阴性组 Ia 期、Ib1 期、IIa1 期、IIb 期所占比例小于阳性组(0/9:2/84,2/9:40/84,1/9:18/84,0/9:84; $\chi^2=12.786, P=0.021$),Ib2 期、IIa2 期、III/IV 期所占比例大于阳性组(3/9:13/84,1/9:7/84,2/9:0/84; $\chi^2=12.786, P=0.021$)。

2.3.2.3 病理类型 分子病理学阴性组鳞癌、其他类型所占比例小于 K-37 阳性组(6/9:74/84,0/9:5/84; $\chi^2=5.752, P=0.041$),腺癌所占比例大于 K-37 阳性组(3/9:5/84; $\chi^2=5.752, P=0.041$)。

2.3.2.4 肿瘤浸润深度 分子病理学阴性组浸润至宫颈管间质、浸润超过宫体所占比例小于阳性组(0/7:29/64,0/7:4/64; $\chi^2=8.332, P=0.035$),早浸、浸润至宫颈外口、浸润至宫体所占比例大于阳性组(2/7:6/64,2/7:14/64,3/7:11/64; $\chi^2=8.332, P=0.035$)。

表 2 不同检测方法阴性组与阳性组患者临床特点比较

项目	K-21 阴性组	K-21 阳性组	χ^2 值	<i>P</i> 值	K-14 (K-18) 阴性组	K-14 (K-18) 阳性组	χ^2 值	<i>P</i> 值	K-37 阴性组	K-37 阳性组	χ^2 值	<i>P</i> 值
总例数	33	60			13				9	84		
年龄 (岁)			7.560	0.109		80	1.236	0.911			1.688	0.798
< 30	2	2			0				0	4		
30~39	3	12			1	4			1	14		
40~49	13	27			7	14			6	34		
50~59	9	17			4	33			2	24		
≥60	6	2			1	22			0	8		
首发临床表现			1.336	0.855		7	9.251	0.030			12.889	0.006
接触性出血	15	29			6				3	41		
不规则阴道流血	12	22			2	38			1	33		
体检发现	2	4			1	32			1	5		
白带异常	2	4			2	5			2	4		
其他	2	1			2	4			2	1		
FIGO 分期			15.010	0.008		1	15.404	0.006			12.786	0.021
Ia	0	2			0				0	2		
Ib1	11	31			3	2			2	40		
Ib2	6	10			3	39			3	13		
IIa1	5	14			1	13			1	18		
IIa2	5	3			2	18			1	7		
IIb	4	0			2	6			0	4		
III/IV	2	0			2	2			2	0		
形态学分型			0.835	0.361		0	1.637	0.201			1.024	0.312
外生浸润型	17	25			8				6	36		
内生浸润型	16	35			5	34			3	48		
原发肿瘤大小 (肿瘤 最大经线 cm)			1.011	0.777		46	3.407	0.333			3.966	0.265
0	5	8			3				2	11		
0.1~2	5	10			1	10			0	15		
2.1~4	13	29			4	14			3	39		
> 4	10	13			5	38			4	19		
病理类型			1.100	0.777		18	7.171	0.023			5.752	0.041
鳞癌	26	54			9				6	74		
腺癌	5	3			4				3	5		
其他	2	3			0				0	5		

3 讨 论

临床上的 HPV 阴性 CC 存在假阴性及真阴性。假阴性即实际上有 HPV 感染,只是检测结果为阴性。导致 HPV 假阴性的原因主要有以下 2 点。①临床取材方面。目前临床上通常采用宫颈刷来刷取宫颈脱落细胞进行检查。检查取材过程中,因操作者取

材部位错误、患者宫颈表面大量坏死肿瘤组织、阴道内大量积血、血凝块或大量分泌物、黏液等原因,往往导致检验结果假阴性^[11]。②检测技术的局限性。一方面,低危型 HPV 或一些尚未发现的 HPV 类型导致检测结果为假阴性;另一方面,由于目前多采用定量 PCR 技术,当游离型 HPV 存在过多时,也可对检测结果造成影响。除此之外,受检测技术和方法的限制,也有可能因 HPV-DNA 病毒载量过低,病毒

表 3 不同检测方法阴性手术组与阳性手术组患者肿瘤特点比较

项目	K-21 阴性 手术组	K-21 阳性 手术组	χ^2/Z 值	P 值	K-14 (K-18) 阴性 手术组	K-14 (K-18) 阳性 手术组	χ^2/Z 值	P 值	K-37 阴性手 术组	K-37 阳性手 术组	χ^2/Z 值	P 值
总例数	25	46			9	62			7	64		
肿瘤浸润深度			8.036	0.090			7.383	0.065			8.332	0.035
早浸	5	3			3	5			2	6		
至宫颈外口	4	12			2	14			2	14		
至颈管间质	7	22			1	28			0	29		
至宫体	8	6			3	11			3	11		
超过宫体	1	3			0	4			0	4		
淋巴结转移			3.321	0.345			1.471	0.691			1.414	0.832
无	19	33			6	46			5	47		
1 枚	3	8			2	9			1	10		
2 枚	3	2			1	4			1	4		
3 枚	0	3			0	3			0	3		
脉管侵犯			1.643	0.801			1.938	0.060			1.755	0.085
-	6	10			3	11			3	13		
-/+	5	8			2	11			2	11		
+	4	4			0	7			1	7		
++	2	7			0	9			0	9		
+++	8	17			1	24			1	24		
神经侵犯			4.075	0.396			0.480	0.629			1.028	0.309
-	13	21			5	27			5	29		
-/+	9	12			2	20			1	20		
+	2	5			1	7			0	7		
++	0	6			0	6			0	6		
+++	1	2			1	2			1	2		

含量少而未能检测出,造成假阴性^[10]。从理论上说,若患者客观上从未感染过 HPV,或曾经感染过,但在病毒基因整合入宿主基因组之前已被机体清除,或病毒基因与宿主基因融合,导致病毒特性的丧失,即为 HPV 真阴性,后者可能也是 HPV 阴性 CC 预后不良的重要原因。Vassilakos 等^[12]在 2017 年发表的报道中提倡通过使用联合检测的方法来判断 HPV 的感染状态,并且有证据表明通过其他检测方法来验证 HPV 分型检测(PCR 技术)的结果在临床应用上是足够有效的。本研究在宫颈脱落细胞学凯普 21 分型检测 HPV 的基础上提取宫颈组织 DNA,通过分子病理学(凯普膜杂交法+PCR)再次对患者的 HPV 感染状态进行实验室验证。经验证,细胞学检测为 HPV 阴性的 33 例患者中有 24 例为假阴性,检出的 HPV 亚型有 HPV16、18、34、39、45、58、61、

67、70、82。可以看出,分子病理学方法检测 HPV 的假阴性率较细胞学检测方法低。导致假阴性的原因一方面与细胞学取材时组织坏死或阴道大量积血、积液有关,另一方面也与检测范围有限有关。最终仍有 9 例患者经实验室验证仍为 HPV 阴性,其可能为一些罕见的、尚未被发现的 HPV 亚型感染,也有可能为真正意义上的 HPV 阴性 CC 患者。通过分子病理学检测,逐步排查了一些低危型的 HPV 亚型,如 HPV34、61、70、82 等,但无论检测范围如何扩大,均有 HPV 阴性的宫颈癌患者存在,故从理论上来说,HPV 阴性的宫颈癌是存在的。

近年来,HPV 阴性 CC 的临床特点在国内外文献均有报道。Lei 等^[9]对比分析了 552 例 HPV 阴性 CC 与 2 293 例 HPV 阳性 CC,发现相对于 HPV 阴性 CC 而言,HPV 阳性 CC 的人群更有可能在年轻

时被诊断,更有可能通过筛查发现且在 FIGO 早期被诊断,同时,所接受的教育程度更高(均 $P=0.000$)。周静等^[8]研究比较 86 例 HPV 阴性 CC 及同期 86 例 HPV 阳性 CC,发现 HPV 阴性 CC 腺癌所占比例较 HPV 阳性大且瘤体倾向于低分化,阳性组原发肿瘤大小为 (5.01 ± 1.94) cm,阴性组为 (5.39 ± 1.47) cm,2 组差异无统计学意义($P>0.05$),但 2 组患者肿瘤的肌层浸润深度及淋巴结转移情况差异有统计学意义($P<0.05$)。研究者普遍发现,宫颈腺癌中 HPV 阴性率较高,其原因可能是因为宫颈腺癌病因与 HPV 病毒感染关系不大(尤其是罕见腺癌类型)^[13-14]。此外,研究者们也同时对 HPV 阴性 CC 与 HPV 阳性 CC 间不同临床表现、治疗情况分别进行比较,差异均无统计学意义。本研究通过临床特点分析发现,在以细胞学检测为分组标准的临床研究中,HPV 阴性组与阳性组只有 FIGO 分期的分布差异有统计学意义。在以分子病理学检测为分组标准的研究中,2 组在首发临床表现、FIGO 分期、病理类型及肿瘤浸润深度的分布上差异均有统计学意义。相对于实验室验证后的 HPV 阴性组与阳性组的对照研究来说,第一次研究未得出上述结论可能与细胞学 HPV 检测的假阴性率较高有关。3 次比较中,手术组患者淋巴结转移情况、脉管侵犯情况、神经侵犯情况差异均无统计学意义,可能与手术组样本量太少有关。综合临床分析结果可看出,相对于 HPV 阳性 CC 来说,临床上 HPV 阴性 CC 可能在首发临床表现上不典型,就诊时局部肿瘤晚期(Ib2、IIa2)及 IIb 期以上病例所占比例可能较大,病理类型为腺癌的比例可能较大,肿瘤浸润深度可能与阳性组有差异。该结论一方面证实了一部分既往对 HPV 阴性宫颈癌的研究成果,另一方面也有了新的进展,如首发临床表现方面,阴性组典型的接触性阴道流血及不规则阴道流血所占的比例较低,而白带异常、其他等不典型的临床症状所占比例较大,这可能也是 HPV 阴性宫颈癌早期不易被诊断、就诊时 FIGO 分期普遍偏晚、预后较差的原因之一。但经过实验室验证后 HPV 阴性病例数较少。关于 HPV 阴性宫颈癌的临床特点及预后,还需收集大量病例进行后续研究。

参 考 文 献

- [1] Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection:epidemiology and pathophysiology[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(2 S1):2-5.
- [2] Pastuszek-Lewandoska D, Bartosińska-Dyc A, Migdalska-Sek M, et al. HPV16 E6*II gene expression in intraepithelial cervical lesions as an indicator of neoplastic grade: a pilot study[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3):842.
- [3] 李智敏, 曾俐琴, 彭秀红, 等. 高危型 HPV 阴性子宫颈癌患者的临床病理特点[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(9):683-687.
- [4] 邹莲英, 尹 娣, 吕 佩, 等. HPV 阴性和 HPV 阳性子宫颈癌的临床特点及预后比较[J]. *华夏医学*, 2018, 31(2):53-57.
- [5] 杨英捷, 宋鸿碧, 周 琦, 等. 贵州地区宫颈上皮内瘤变和宫颈浸润癌患者 HPV 感染状态及其亚型分布[J]. *山东医药*, 2010, 50(34):27-29.
- [6] Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide:variation by geographical region, histological type and year of publication[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(4):927-935.
- [7] Rodriguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis[J]. *BJOG*, 2015, 122(1):119-127.
- [8] 周 静, 李征宇, 李佳琦, 等. HPV⁺宫颈癌患者临床特点与预后的对比分析[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(15):2860-2863.
- [9] Lei J, Ploner A, Lagheden C, et al. High-risk human papillomavirus status and prognosis in invasive cervical cancer: a nationwide cohort study[J]. *PLoS Med*, 2018, 15(10):e1002666.
- [10] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta analysis[J]. *Br J Cancer*, 2013, 88(1):63-73.
- [11] Miller RA, Waters LL, Mody DR, et al. Squamous cell carcinoma of the cervix: a cytology-histology-human papillomavirus correlation in clinical practice[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, 139(6):776-781.
- [12] Vassilakos P, Tran PL, Sahli R, et al. HPV-negative CIN3 and cervical cancer in Switzerland: any evidence of impact on screening policies[J]. *Swiss Med Wkly*, 2017, 147:w14559.
- [13] Zheng B, Li Z, Griffith CC, et al. Prior high-risk HPV testing and pap test results for 427 invasive cervical cancers in China's largest CAP-certified laboratory[J]. *Cancer Cytopathol*, 2015, 123(7):428-434.
- [14] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross sectional worldwide study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11):1048-1056.

(责任编辑:唐秋姗)