

HR-HPV检测在CINⅢ行宫颈移行区大环切除术后随访价值

王勇¹, 申鸿², 张力³, 曾艳³

1. 西安北车医院检验科, 陕西 西安 710086;
2. 西安交通大学医院检验科, 陕西 西安 710049;
3. 陕西省友谊医院检验科, 陕西 西安 710068

【摘要】目的 分析高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)检测在宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅲ行宫颈移行区大环切除术(LLETA)后的随访价值。**方法** 回顾性分析2015年9月至2018年1月间在西安北车医院经过病理诊断和宫颈活检确诊为CINⅢ级并行LLETZ手术的113例患者的临床资料,术后对患者每三个月随访一次,共随访四次,建立随访档案,以HCⅡ法HR-HPV和液基细胞学(LCT)检测作为监测指标,评估HR-HPV结合LCT检测对患者术后的随访价值。**结果** 术后LCT预测病变残留特异度为88.16%,灵敏度为60.03%,阴性预测值为99.20%,阳性预测值为8.28%;HR-HPV对病变残留预测特异度为85.65%,灵敏度为100.0%,阴性预测值为100.0%,阳性预测值为11.09%;LCT对病变复发预测特异度为92.30%,灵敏度为63.59%,阴性预测值为99.19%,阳性预测值为14.02%;HR-HPV对病变复发预测特异度为86.01%,灵敏度为72.68%,阴性预测值为99.40%,阳性预测值为9.28%;术后HR-HPV连续阳性患者病变复发和残留率分别为13.33%、12.50%,明显高于HR-HPV阴性的1.05%、0,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** HR-HPV结合LCT检测对病变复发、残留有重要预测价值,是患者有效随诊方法;患者手术后HPV感染状况和复发有密切联系。

【关键词】 宫颈上皮内瘤变;宫颈移行区大环切除术;液基细胞学检测;高危型人乳头瘤病毒;随访价值;复发率

【中图分类号】 R713.44 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)16-2088-04

Follow-up value of HR-HPV test in patients with cervical intraepithelial neoplasia (Ⅲ) treated by large loop excision of the transformation zone. WANG Yong¹, SHEN Hong², ZHANG Li³, ZENG Yan³. 1. Department of Laboratory, Xi'an Beiche Hospital, Xi'an 710086, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Laboratory, School Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, Shaanxi, CHINA; 3. Department of Laboratory, Shaanxi Friendship Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the follow-up value of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) test in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) Ⅲ treated by large loop excision of the transformation zone (LLETZ). **Methods** A retrospective analysis was performed on clinical data of 113 patients, who were diagnosed as CIN Ⅲ by pathological diagnosis and cervical biopsy and who underwent LLETZ surgery at Xi'an Beiche Hospital from September 2015 to January 2018. Patients were followed up every three months for a total of four visits. Follow-up files were established. HC Ⅱ HR-HPV and liquid-based cytological test (LCT) were used as monitoring indicators to evaluate the follow-up value of HR-HPV test combined with LCT. **Results** For postoperative LCT predicting residual lesions, the specificity was 88.16%, the sensitivity was 60.03%, the negative predictive value was 99.20%, and the positive predictive value was 8.28%. Applying HR-HPV test for residual disease prediction, the specificity was 85.65%, the sensitivity was

通讯作者:曾艳,E-mail:2709267202@qq.com

- *****
- [9] 桑林, 胡文瀚, 刘畅, 等. DEPDC5基因突变相关局灶性皮质发育不良并发癫痫手术治疗1例并文献复习[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(2): 141-143.
- [10] LIU H, YANG Z, MENG F, et al. Chronic vagus nerve stimulation reverses heart rhythm complexity in patients with drug-resistant epilepsy: An assessment with multiscale entropy analysis [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 83: 168-174.
- [11] BOON P, DE EC, MERTENS A, et al. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response [J]. *Current Opinion in Neurol*, 2018, 31(2): 198-210.

- [12] 桑林, 张凯, 张建国, 等. PET-MRI影像融合技术在药物难治性癫痫病术前评估中的价值[J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(6): 559-563.
- [13] MRELASHVILI A, WITTE RJ, WIRRELL EC, et al. Seizure Freedom in Children With Pathology-Confirmed Focal Cortical Dysplasia [J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(6): 513-518.
- [14] 王斌, 陶胜忠, 刘展, 等. 癫痫灶切除术中皮层电刺激在脑皮层功能区定位中的应用[J]. *山东医药*, 2017, 57(11): 55-57.
- [15] RENZO G, MICHEAL D, PRASANNA J, et al. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(11): 1669-1686.

(收稿日期:2019-03-19)

100%, the negative predictive value was 100%, and the positive predictive value was 11.09%. LCT for predicting the recurrence of lesions, the specificity was 92.30%, the sensitivity was 63.59%, the negative predictive value was 99.19%, and the positive predictive value was 14.02%. HR-HPV for predicting the recurrence of lesions, the specificity was 86.01%, the sensitivity was 72.68%, the negative predictive value was 99.40%, and the positive predictive value was 9.28%. Postoperative recurrence and residual rate of HR-HPV consecutive positive patients were 13.33% and 12.50%, respectively, which were significantly higher than corresponding 1.05% and 0 of HR-HPV negative patients, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** HR-HPV combined with LCT detection has important predictive value for the recurrence and residue of the disease, and it is an effective follow-up method for patients. HPV infection status is closely related to the recurrence after operation.

【Key words】 Cervical intraepithelial neoplasia; Large loop excision of the transformation zone; Liquid-based cytological test; High-risk human papilloma virus; Follow-up value; Recurrence rate

子宫颈癌为临床较为常见恶性肿瘤,其发病率占女性生殖器官恶性肿瘤的首位,病死率在所有女性恶性肿瘤中居胃癌之后,占第二位^[1],近些年来,随着人们生活方式和饮食习惯的改变,子宫颈癌发病率呈逐年升高趋势,对女性身体健康产生了严重影响。一般情况下,正常宫颈上皮发展为上皮内瘤再到子宫颈癌需要几年至十几年时间,因此,宫颈癌可控制在癌前的病变阶段^[2]。虽然患者经过宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)治疗后其发展成子宫颈癌概率将下降95%左右,但癌症发生率依然是正常人群5倍左右^[3-4]。因此,对CIN治疗后患者的随访显得十分重要。本文通过分析高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)结合液基细胞学(liquid-based cytologic test, LCT)检测在CINⅢ行宫颈移行区大环切除术(LLETZ)后的随访价值,为临床患者治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2015年9月至2018年1月间在西安北车医院经过病理诊断和宫颈活检确诊为CINⅢ级并进行LLETZ手术的113例患者的临床资料,患者年龄18~61岁,平均(36.23±10.62)岁;平均孕次(2.81±1.59)次,平均产次(1.10±0.87)次,性伴侣数平均(1.69±1.47)个。术后对患者每3个月随访一次,共随访4次,建立随访档案,以HCⅡ法HR-HPV和LCT检测作为监测指标,随访时诊断为低度鳞状上皮内瘤变(LSIL)及以上级别者,或者不够典型的鳞状上皮细胞伴随HR-HPV阳性或/和连续一年以上HR-HPV阳性患者进行病理诊断,阴道镜下活检。

1.2 LLETZ治疗效果判别 术后6个月依然存在CIN病变判别为病变残留,术后6个月没有存在CIN病变,但在术后6个月发现病变,则判别为CIN病变复发;病变复发及残留都经过病理组织学验证。

1.3 检测方法 (1) LCT检测:使用美国TPI公司生产AutoCyte液基薄层制片机制作脱落细胞的薄层涂片,染色以后封片,镜检,依据TBS分类法诊断。(2) HCⅡ法HR-HPV检测:使用美国Digene公司生

产杂交捕获实验对HR-HPV进行检测,为半定量的检测技术,能够同时对13种高危型的HPV-DNA进行检测,不具体分型,相对的光单位/阳性对照(RLU/CO)=1.0作为临界值,<1.0是阴性,≥1.0是阳性。(3)阴道镜下活检:HPV与细胞学检测任何一项为阳性,即患者细胞学是非典型鳞状细胞不能明确意义(ASCUS)和以上病变或者HR-HPV是阳性,患者进行宫颈四象限活检,阴道镜不满意者进行子宫颈管的搔刮手术;活检标本都经过病理制片与HE染色,进行病理诊断。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HR-HPV与LCT对病变复发或残留的预测价值 术后6个月内,1例患者LCT检测异常病变残留,1例患者LCY检测正常但有病变残留,2例患者HR-HPV阳性,98例无残留患者LCT检测正常,95例为HR-HPV阴性,手术后LCT预测病变残留特异度为88.16%,灵敏度为60.03%,阴性预测值为99.20%,阳性预测值为8.28%;HR-HPV对病变残留预测特异度为85.65%,灵敏度为100.0%,阴性预测值为100.0%,阳性预测值为11.09%,见表1。术后12个月,2例复发患者LCT检测异常,1例复发患者LCT检测正常,2例HR-HPV阳性,102例无复发患者LCT检测正常,95例HR-HPV阴性,LCT对病变复发预测特异度为92.30%,灵敏度为63.59%,阴性预测值为99.19%,阳性预测值为14.02%;HR-HPV对病变复发预测特异度为86.01%,灵敏度为72.68%,阴性预测值为99.40%,阳性预测值为9.28%,见表2。

表1 HR-HPV及LCT对病变残留的预测价值(例)

检测方法	分类	病理结果	
		病变残留	无残留
LCT检测	正常	1	98
	≥ASCUS	1	13
HR-HPV检测	阳性	2	16
	阴性	0	95

表2 HR-HPV及LCT对病变复发的预测价值(例)

检测方法	分类	病变复发	无复发
LCT检测	正常	1	102
	≥ASCUS	2	8
HR-HPV检测	阳性	2	15
	阴性	1	95

2.2 患者手术后HR-HPV连续阳性与病变复发、残留间的关系 患者手术后6~12个月复查连续两次及以上HR-HPV为阳性者为HR-HPV连续阳性,术后

表3 HR-HPV连续阳性和病变复发、残留间的关系(例)

HR-HPV情况	病变复发	无复发	复发率(%)	病变残留	无残留	残留率(%)
HR-HPV持续阳性	2	15	13.33	2	16	12.50
HR-HPV阴性	1	95	1.05	0	95	0
χ^2 值			5.074			7.903
P值			<0.05			<0.05

表4 患者HR-HPV感染与病变复发的关系(例)

组别	例数	复发数	复发率(%)
连续阳性组	10	1	10.0
转阴组	88	0	0
连续阴性组	2	0	0
手术前未查HPV组	5	1	20.0
再次感染组	8	1	12.5
χ^2 值			8.074
P值			<0.05

3 讨论

在发展中国家宫颈癌发生率仅次于乳腺癌,位居第二,是当前最多见女性生殖道恶性肿瘤之一,在全世界范围内为仅次于结直肠癌与乳腺癌的第三大恶性肿瘤。据世界卫生组织(WHO)报道,目前全世界范围内每年约有50万例新发宫颈癌病例,而80%左右发生在发展中国家,且呈现出年轻化趋势。我国每年新发宫颈癌病例超过13万例,约占全世界的30%,2012年WHO统计显示,我国宫颈癌发患者数和死亡总数仍位列世界第二,宫颈癌依然为对我国妇女生殖健康产生严重威胁的主要恶性疾病。临床恶性肿瘤中,宫颈癌发病因素最明确,HR-HPV感染是关键与必要致病因素。在一项全世界范围内上千例宫颈癌研究中,HR-HPV感染率高达99.7%。宫颈癌发病较为缓慢,存在明确癌前期病变,即CIN由HR-HPV感染至宫颈癌发病的数年至十几年中,宫颈癌明确致病因素与缓慢发病过程为普查、普治提供了宝贵时机。临床实践已经明确,经筛查能够显示宫颈癌前期病变,进而阻断宫颈癌发生^[5-7]。CIN宫颈癌前期病变依据宫颈鳞状上皮细胞不典型增生程度可分成CIN1、CIN2、CIN3。2014年WHO把宫颈上皮内瘤变分成LSIL与高度鳞状上皮类瘤变(HSIL)。由于绝大多数LSIL患者能够自行逆转或者维持稳定不变,所以美国ASCCP推荐LSIL患者应以期待治疗为主要策略。而HSIL患

者自行逆转率比LSIL低,其稳定不变或者进展概率要比LSIL高,所以美国ASCCP则推荐HSIL患者进一步接受治疗。

LLETZ手术起源于英国,并在欧美等国家得到了迅速发展,伴随着医疗器械及手术技巧提升其使用范围越来越大。CIN不同保守治疗总的有效率在95%左右,多数治疗失败包含病变复发、残留及癌变等,保守治疗可使患者治疗后8年内发生宫颈癌概率降低95%左右,但其发病率仍高于健康人^[8-12]。在患者治疗后随访HPV-DNA检测时间方面,英国国家指南指出患者治疗以后首次复查时间应在6~8个月之间,高度宫颈上皮内瘤变在进入常规宫颈筛查间隔之前,至少需连续9年,每6~12个月做一次宫颈癌筛查项目^[13-16]。随访指南指出患者CIN治疗以后6个月内要进行一次细胞学检查和HPV-DNA检查。相关研究显示,随访采用HPV-DNA对治疗失败患者有较高阴性预测值与敏感性,为CIN治疗后比较有效的随访工具^[17-19]。本文研究显示,HPV-DNA和宫颈细胞学检测都是预测病变复发与残留的有效手段,HPV-DNA检测效果比宫颈细胞学检测更好,在预测病变复发和残留方面LCT检测灵敏度低于HR-HPV,但特异度较高。LEEP手术后HR-HPV清除时间在6~8个月间,患者前期进行HR-HPV检测灵敏度虽然较高,但对特异度会产生影响,若患者条件许可可同时进行两种检测,得到满意特异度与灵敏度,可使检测时间的间隔延长。

伴随着人们对子宫颈癌病因学研究的不断深入,相关资料显示子宫颈癌起病、进展及预后和CIN、HR-HPV感染有紧密联系^[20]。本研究中以HPV-DNA和LCT检测作为患者随访指标,对HR-HPV阳性和细胞学ASCUS以上患者进行阴道镜下的多点活检,及早发现处理宫颈病变的复发与残留,将CIN向宫颈癌发展通路彻底截断。有研究显示,患者治疗后持续

存在HR-HPV感染复发几率高,而治疗前HPV-DNA的负荷情况为保守治疗以后HPV连续感染唯一独立预测因素,因此对治疗前HPV-DNA负荷明显升高者要严密观察^[21-22]。相关研究显示,宫颈病变患者治疗以后复发高危因素内,HR-HPV是手术后病变复发或者残留独立的危险因素^[23]。本文研究显示,113例随访患者中,2例病变残留患者在手术后6个月HPV都是阳性,3例病变复发患者手术后12个月有2例出现一次及以上阳性,说明发生CIN和手术后病变复发、残留与连续HR-HPV阳性有紧密联系。

综上所述,HR-HPV结合LCT检测对病变复发、残留有重要预测价值,是患者有效随诊方法;患者手术后HR-HPV感染状况与复发有密切联系。

参考文献

- [1] 尹格平,朱彤宇,支园园,等. 宫颈脱落细胞人乳头瘤病毒基因分型检测在宫颈上皮内瘤变子宫电环切术后随访中的意义[J]. 中国医药, 2013, 8(9): 18-22.
- [2] 张艳萍,刘志红,杜辉,等. LLETZ治疗宫颈上皮内瘤变Ⅲ级临床疗效[J]. 医学综述, 2013, 19(11): 2091-2094.
- [3] 王艳杰. 高危型人乳头瘤病毒与宫颈上皮内瘤变宫颈电圈环切术后转归的关系研究[J]. 中国医刊, 2014, 49(3): 78-80.
- [4] THOMSEN LT, FREDERIKSEN K, MUNK C, et al. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33 288 women with normal cervical cytology [J]. Int J Cancer, 2015, 137(1): 193-196.
- [5] 陈忆,吴丹,李柱南,等. 宫颈液基细胞学和高危型HPV-DNA检查在宫颈电环切术后宫颈上皮内高度病变切缘累及患者随访中的价值[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(17): 1331-1334.
- [6] 许宝珍,薛芸,杜建华. 宫颈上皮内瘤变电环切术后高危型HPV DNA检测的意义[J]. 江苏医药, 2016, 42(20): 2252-2254.
- [7] 张艳萍,刘志红,李鹃,等. CINⅢ和I A1期宫颈癌LLETZ术后残留与复发的相关因素分析[J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(6): 453-456.
- [8] MONSONEGO J, COX JT, BEHRENS C, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: Data from the ATHENA trial [J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(1): 47-54.
- [9] 蒙玉刚,安明,徐文生. HR-HPV及TCT检查评价宫颈上皮内瘤变宫颈锥切术后残留、复发的意义[J]. 广西医学, 2013, 35(3): 323-324.
- [10] MO LZ, SONG HL, WANG JL, et al. Pap smear combined with HPV testing: a reasonable tool for women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by LEEP [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(10): 4297-4299.
- [11] 陈江平,张凡,舒丽莎,等. 宫颈上皮内瘤变锥切术后HPV检测的阴性预测价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(20): 2167-2169.
- [12] 朱端荣. 宫颈电环切术治疗宫颈上皮内瘤变的临床疗效以及高危型人乳头瘤病毒检测在术后随访中的应用价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 13(9): 1105-1107.
- [13] ORIGONI M, CRISTOFORONI P, CARMINATI G, et al. E6/E7 mRNA testing for human papilloma virus-induced high-grade cervical intraepithelial disease (CIN2/CIN3): a promising perspective [J]. Ecancermedicalscience, 2015, 9(5): 173-178.
- [14] 任建荣. 宫颈电环切术和冷刀锥切术在治疗宫颈上皮内瘤变Ⅱ~Ⅲ级患者临床疗效的对比研究[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(5): 553-554.
- [15] 梅丽,李丽,刘婷婷. 高危型HPV病毒负荷量指导CINI的治疗分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2013, 5(3): 36-39.
- [16] 刘海青,吕杰强. 宫颈脱落细胞中高危型人乳头瘤病毒和k-ras、c-myc基因表达及其与宫颈上皮内瘤变病变程度相关性分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 9(12): 1121-1124.
- [17] 伍四春,朱剑,宋蓉,等. P16、p53、Ki67及HPV检测在子宫颈先天性移行区诊断中的意义[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(6): 645-646.
- [18] 夏震,蔡海莉,苏琛辉. 宫颈上皮内瘤变超高频电波刀治疗术后人乳头瘤病毒检测[J]. 中国生育健康杂志, 2013, 24(5): 2018-2022.
- [19] 薛芸,许宝珍,周月华,等. 宫颈上皮内瘤变电环切术后高危型HPV持续感染的相关因素[J]. 江苏医药, 2017, 14(21): 1578-1580.
- [20] 代维. 宫颈薄层液基细胞学联合高危型人乳头瘤病毒检测在宫颈上皮内瘤变筛查中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5438-5440.
- [21] 张阳,罗美,何鑫,等. 高级别宫颈上皮内瘤变及早期宫颈癌子宫切除术后患者高危型人乳头瘤病毒消退规律及相关因素分析[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(6): 79-85.
- [22] 叶丽君,喻长法,蔡莎莎,等. 高危型人乳头瘤病毒E6/E7 mRNA联合液基细胞学检查在宫颈病变诊断中的应用[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(7): 499-501.
- [23] 罗红学,杜辉,刘志红,等. 不同亚型人乳头瘤病毒感染合并细胞学异常者宫颈上皮内瘤变2级或3级及以上病变的患病风险评估[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(3): 232-238.

(收稿日期:2019-04-08)