

本文引用: 赵嵩. 高危型人乳头瘤病毒检测在宫颈高度鳞状上皮内瘤变的应用价值[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(6): 518-520. DOI: 10.7683/xyxyxb.2016.06.020.

【临床研究】

## 高危型人乳头瘤病毒检测在宫颈高度鳞状上皮内瘤变的应用价值

赵 嵩

(平顶山市第二人民医院妇产科, 河南 平顶山 467000)

**摘要:** 目的 探讨高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)检测在宫颈高度鳞状上皮内病变(HSIL)中的应用价值。方法 选取2011年10月至2013年6月因HSIL住院治疗的患者共119例。患者术后进行细胞学和HR-HPV检测,术后半年内每3个月随访1次,其后每6个月随访1次,随访至少18个月。结果 119例患者术后3、6、12、18个月总的HR-HPV转阴率分别为44.53%、83.19%、87.39%、90.76%,术后6、12、18个月总的HR-HPV转阴率均高于术后3个月,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );术后6、12、18个月总的HR-HPV转阴率两两比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。CIN II级、CIN III级患者术后3、6、12、18个月HPV转阴率与原位癌比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );CIN II级和CIN III级患者之间HPV转阴率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。手术切缘阳性或术后复发者均有HR-HPV持续感染,但HR-HPV转阴的患者术后均无复发。结论 HR-HPV检测结果反复阳性是HSIL复发的高危因素。

**关键词:** 宫颈高度鳞状上皮内病变; 高危型人乳头瘤病毒; 二代杂交捕获

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2016)06-0518-03

### Application value of high risk human papillomavirus testing in the high-grade squamous intraepithelial lesions

ZHAO Song

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan 467000, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the application value of high-risk human papillomavirus(HR-HPV) testing in high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). **Methods** One hundred and nineteen patients with HSIL were selected from October 2011 to June 2013. After treatment, the patients were given cytology and HR-HPV detection; the patients were followed up every 3 months for half a year and then every 6 months for at least 18 months. **Results** In the 119 patients, the total negative ratio of HR-HPV at 3, 6, 12 and 18 months after treatment was 44.53%, 83.19%, 87.39%, 90.76% respectively. The total negative ratio of HR-HPV at 6, 12 and 18 months after treatment was significantly higher than that at 3 months( $P < 0.05$ ); there was no statistic difference of the total negative ratio of HR-HPV among 6, 12 and 18 months after treatment( $P > 0.05$ ). There was statistic difference of the total negative ratio of HPV at 3, 6, 12 and 18 months after treatment between CIN II, CIN III patients and carcinoma in situ patients( $P < 0.05$ ); there was no statistic difference of the total negative ratio of HPV between the CIN II patients and CIN III patients( $P > 0.05$ ). Both positive resection margin patients and the postoperative relapse patients had persistent infection of HR-HPV; but the patient with negative HR-HPV had no relapse. **Conclusion** The repeat positive result of HR-HPV testing is the high risk factor for HSIL relapse.

**Key words:** high-grade squamous intraepithelial lesions; high-risk human papillomavirus; hybrid capture II follow-up

分子生物学及流行病学资料表明,人乳头瘤病毒感染能引起宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及宫颈癌的发生,尤其是高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)持续感染为宫颈癌前病变和宫颈浸润癌发生的必要条件<sup>[1-2]</sup>。宫颈高度鳞状上皮内病变

(high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL)是宫颈浸润癌的前期病变,无持续的HPV感染,尤其是HR-HPV感染则发生宫颈癌的可能性就会大大减少。宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)和宫颈锥切及子宫全切是治疗HSIL有效且常用的方法。但并非所有的患者经治疗后彻底治愈,部分患者可能出现病变再次复发、病变持续存在甚至进一步发展为浸润癌。通过有目的的术后筛查,可以使患者在病变发展为浸润癌之

DOI: 10.7683/xyxyxb.2016.06.020

收稿日期: 2016-01-11

作者简介: 赵嵩(1971-),女,河南鄆城人,学士,副主任医师,主要从事妇科肿瘤的诊疗工作。

前得到有效的治疗,从而减少宫颈浸润癌的发生。因此,本研究探讨 HSIL 患者行宫颈 LEEP 治疗、宫颈锥切治疗及全子宫切除术后的随访中联合 HPV-DNA 和薄层液基细胞检测(thinprep cytologic test, TCT)必要时患者行阴道镜检查、活检,了解 HR-HPV DNA 检测对病变的残留或复发等风险的评估价值,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 10 月至 2013 年 6 月因 HSIL 在平顶山市第二人民医院行 LEEP 术或宫颈锥切或子宫全切的患者共 119 例。患者年龄 20~73 岁,平均(38.6±3.1)岁;其中 CIN II 48 例, CIN III 71 例(包括原位癌 13 例)。排除术后病理诊断为宫颈浸润癌、失访及术前资料不完整的病例。所有入选的患者术后半年内每 3 个月随访 1 次,其后每 6 个月随访 1 次,随访至 2014 年 12 月,随访时间为 18~38 个月。术后随访时行 HPV、TCT 检测,对于术后 HR-HPV 持续 6 个月以上阳性,则无论 TCT 结果如何均给予阴道镜下活检,TCT 阳性伴或不伴有 HPV-DNA 阳性的患者亦行阴道镜下活检。

**1.2 研究方法** 采用美国 Disgene 公司生产的第二代杂交捕获信号放大检测法(HC-2)进行 HR-HPV 检测,该方法可一次性检测 13 种高危型 HPV,包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68 型。使用专用的 HPV 取样器,置于宫颈外口或阴道残端,顺时针至少旋转 3 圈后停留 10 s 后取出取样器,将取样器的刷头放入保存液内待检。

宫颈细胞学检查采用 TCT 进行检测,应用 TBS 分类系统。细胞学采样后行 HC-2 采样,以提高细胞采样的准确性。取材前要求 24 h 内无阴道用药史及阴道冲洗等。

至少连续 2 次细胞学检查均正常且阴道镜检查正常者,无论 HR-HPV 检测结果是否阳性均诊断为无病灶残留或复发。6 个月内 HPV 检测持续阳性且组织学诊断出任何级别的宫颈病变则诊断为术后病变残留。HPV 检测阴性后再次转为阳性且组织学证明任何级别的宫颈病变者诊断为术后复发<sup>[3]</sup>。

**1.3 统计学处理** 所有数据应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

119 例患者术后 3、6、12、18 个月总的 HR-HPV

转阴率分别为 44.53%、83.19%、87.39%、90.76%,术后 6、12、18 个月总的 HR-HPV 转阴率均高于术后 3 个月( $P < 0.05$ );术后 6、12、18 个月总的 HR-HPV 转阴率两两比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。CIN II 级、CIN III 级患者术后 3、6、12、18 个月 HPV 转阴率与原位癌比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );CIN II 级和 CIN III 级患者之间 HPV 转阴率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );见表 1。

表 1 不同病理学类型 HPV 转阴率比较

Tab. 1 Comparison of negative ratio of HPV among different pathology type

病理学类型	n	HPV 转阴率/例(%)			
		治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗后 18 个月
CIN II 级	48	24(50.00)	42(87.50) <sup>a</sup>	43(89.58) <sup>a</sup>	45(93.75) <sup>a</sup>
CIN III 级	58	29(44.83)	48(82.76) <sup>a</sup>	51(87.93) <sup>a</sup>	52(89.66) <sup>a</sup>
原位癌	13	3(23.08)	9(69.23)	10(76.92)	11(84.62)

注:与原位癌比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

术后 HR-HPV 持续阳性者 11 例,行阴道镜下活检病理提示,手术切缘阳性或复发病例者 5 例,阴道断端上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia VAIN)者 1 例,慢性炎症者 5 例。手术切缘阳性者或术后复发者均有 HR-HPV 持续感染,治疗后,HR-HPV 转阴的患者均无复发。宫颈原位癌中有 2 例 HR-HPV 持续感染,TCT 检查阴性,于术后 18 个月复查时 1 例病理检查发现 VAIN,另 1 例为慢性炎症。将组织病理学诊断为 CIN II 及以上级别定为阳性,将组织病理学诊断正常和 CIN I 的定为阴性,HR-HPV 的阳性预测值为 54.55%,阴性预测值为 100.00%。

119 例患者中,术后 TCT 为 HSIL 的 4 例,其中 3 例出现病变的残留或复发。术后 TCT 为无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells of unknown significance,ASCUS)以上的有 16 例,其中 1 例出现病变的残留或复发,有 2 例术后 TCT 正常而出现病变的残留或复发(其中 1 例为 VAIN)。将组织病理学诊断为 CIN II 及以上级别定为阳性,将组织病理学诊断正常和 CIN I 的定为阴性,TCT 的阳性预测值为 20.00%,阴性预测值为 97.98%。

## 3 讨论

因为宫颈高度上皮内瘤变与宫颈癌的关系,所以临床医生很重视宫颈 CIN 的治疗,尤其是 HSIL 的治疗和随访。英国的 1 项研究显示,CIN 经治疗

后随访 8 a, 宫颈浸润癌的累计发生率为 0.58/万, 而经年龄调整的同时期人群中宫颈癌的发病率为 85/10 万<sup>[4]</sup>。因此, 对于宫颈高度上皮内瘤变的患者治疗后是否存在病变残留或发生复发的预测是广大患者及医生密切关注的热点。既往多通过宫颈细胞学检查及阴道镜检查进行随访, 但部分患者行宫颈锥切或 LEEP 术后宫颈鳞柱交界内移到宫颈管内, 从而影响阴道镜检查结果, 阳性率降低, 有报道阴道镜的假阴性率达 14%<sup>[5]</sup>。细胞学检查结果中的不确定因素常常细小且主观, 与阅片者、取材者及标本情况(包括取材时黏液、出血多)等因素有关, 其诊断结果对病理的预测能力有一定的局限性, 存在一定范围的漏诊率, 据报道治疗后的宫颈细胞学检查比术前更不敏感<sup>[6]</sup>。研究表明, 在高级别 CIN 病例的筛查中, 细胞学的假阴性率是 15.87%<sup>[7]</sup>。有报道称术后切缘的情况不能作为预测 CIN 治疗失败的可靠指标, 0.3%~23.0% 的切缘干净和 6.9%~84.8% 切缘不干净的患者可发生 CIN 的复发, 并较正常人群更易发生宫颈癌<sup>[8]</sup>。所以, 应用有效可靠的检测手段早期发现术后相关病变显得尤为重要。目前, 几乎所有的研究资料均证明, HR-HPV 感染是宫颈癌及癌前病变复发的重要条件<sup>[9]</sup>。研究发现, 术后病理切缘阳性且出现术后病变残留或复发的患者均出现治疗后 HR-HPV 持续性感染, 而治疗后 HR-HPV 转为阴性者即使切缘阳性但发生病变残留或复发的概率均极低<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, HR-HPV 转阴的患者均无复发, 其阴性预测值为 100.00%。英国国家医疗服务系统“关于阴道镜检查和宫颈普查管理”推荐在治疗后 6 个月开始随访进行 HPV 检测。本研究亦表明, 高级别宫颈 CIN 治疗 6~18 个月后 HPV 的转阴率达 90.75%, HPV 持续阳性患者具有治疗后病变残留或复发的高发生率, 所以不推荐治疗后即行 HPV 检测, 建议术后 6 个月复查 HR-HPV, 即可减轻患者的经济负担, 又可节约医疗资源。本研究中有 1 例宫颈原位癌的全子宫切除术后的患者, 术后持续 HR-HPV 感染, TCT 检查阴性, 而病理检查发现 VAIN 提示 HPV 检测能及时发现细胞学检测阴性的患者。本研究中 HR-

HPV 的阴性预测值为 100.00%, TCT 的阴性预测值为 97.98%, 所以 HPV 检测可以作为 HSIL 患者治疗后随访的重要方法, 并且 HPV 检测较 TCT 检测更为敏感。

总之, HR-HPV 检测对于 HSIL 患者治疗后的随访有重要的临床指导意义, 对于 HR-HPV 持续存在, 需延长随访时间, 对术后发生的相应病变的发生级别早预测、早干预, 预防疾病的进一步发展。

#### 参考文献:

- [1] DALSTEIN V, RIETHMULLER D, PRITET J L *et al.* Persistent and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study [J]. *Int J Cancer* 2003, 106(3): 396-403.
- [2] WALLBOOMERS J M, JACOBS M V, MANOS M M *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide [J]. *J Pathol* 1999, 189(1): 12-19.
- [3] ALONSO I, TORNE A, PUIG-TINTORÉ L M. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual or recurrent disease in patients treated for CIN 2-3 [J]. *Gynecol Oncol* 2006, 103(2): 631-636.
- [4] SOUTTER W P, DE BARROS LOPES A, FLETCHER A *et al.* Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intra-epithelial neoplasia [J]. *Lancet* 1997, 349(9057): 978-980.
- [5] 史小荣, 郝晓燕, 郝秋芳, 等. 电子阴道镜及 Reid 阴道镜评分对宫颈疾病的诊断价值 [J]. 山西医科大学学报 2006, 37(7): 746-748.
- [6] 陈观娣, 钱德英, 李志刚, 等. 高危型人乳头瘤病毒 DNA 检测在宫颈高度鳞状上皮内病变治疗后随访中的价值 [J]. 中国实用妇科与产科杂志 2010, 26(9): 708-710.
- [7] 高晗, 彦彬, 蔡鸿宁, 等. 液基薄层细胞检测和人乳头瘤病毒检测在高级别宫颈上皮内瘤变筛查中的检验效能 [J]. 新乡医学院学报 2014, 31(1): 35-37.
- [8] 黄婴, 吴令英. HPV 在宫颈病变中的临床意义 [J]. 癌症进展, 2004, 2(5): 331-338.
- [9] SCHIFFMAN M H, BAUER H M, HOOVER R N *et al.* Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection cause most cervical intraepithelial neoplasia [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(12): 958-964.
- [10] 王欢华. 重型宫颈上皮内瘤变 LEEP 术后残留和复发的随访 [J]. 临床肿瘤学杂志 2010, 15(6): 555-557.

( 本文编辑: 孟 月 英文编辑: 孟 月 )