

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.07.019

人乳头状瘤病毒检测对宫颈上皮内瘤样病变Ⅱ~Ⅲ LEEP 术后切缘阳性的预后评估

吴 瑾, 贾 英, 唐良菡

(重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016)

【摘 要】目的:对宫颈上皮内瘤样病变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)Ⅱ~Ⅲ行超频电刀环切术(Loop electrosurgical excision procedure, LEEP)术后切缘阳性患者定期随访,通过人乳头状瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)分型检测进行预后评估,从而指导临床合理治疗;方法:回顾性分析 702 例 CIN Ⅱ~Ⅲ中行 LEEP 术后切缘阳性的患者 65 例(9.26%),检测其术前、术后 6、12、18 月及 24 月 HPV 分型、薄层液基细胞学涂片(ThinPrep cell test, TCT)及阴道镜情况;结果:切缘阳性患者复发率高于切缘阴性患者($P<0.05$);术前各 HPV 亚型、多重 HPV 感染以及切缘残留病灶级别与患者的复发率无相关性($P>0.05$);但术后 6 月 HPV 持续感染与高复发率有密切相关性($P<0.05$);讨论:CIN Ⅱ~Ⅲ LEEP 术后切缘阳性患者定期行 HPV 分型,可有助于检测病灶复发。

【关键词】超频电刀环切术;宫颈上皮内瘤样病变;切缘阳性;人乳头状瘤病毒

【中国图书分类法分类号】R713.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-12-21

Prognosis assessment on cervical intraepithelial neoplasia Ⅱ – Ⅲ with positive margins after LEEP by human papillomavirus genotyping

WU Jin, JIA Ying, TANG Liangdan

(Department of Gynecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the prognosis after loop electrosurgical excision procedure(LEEP) of cervical intraepithelial neoplasia Ⅱ – Ⅲ (CIN Ⅱ – Ⅲ) with positive margins by human papillomavirus(HPV) genotyping in order to guide clinical treatment. Methods: Totally 65 cases (9.26%) were found positive margins in 702 cases of CIN Ⅱ – Ⅲ after LEEP. ThinPrep cell test(TCT), colposcope and HPV genotype were performed preoperatively and at every 6 months after LEEP. Results: The recurrence rate of positive margins was higher than that of negative margins($P<0.05$). The recurrence was not correlated with HPV subtype, multiple HPV types and lesions grade in incision margins($P>0.05$). But the persistence HPV infection was associated with higher recurrence rates at 6 months after the operation($P<0.05$). Conclusion: HPV genotype may help to detect recurrences in CIN Ⅱ – Ⅲ with positive margins after LEEP.

【Key words】loop electrosurgical excision procedure; cervical intraepithelial neoplasia; positive margins; human papillomavirus

宫颈上皮内瘤样病变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)因有发展成宫颈癌的风险,因此被称为宫颈癌前病变,发现并治疗 CIN 是降低宫颈癌发病率的有效方法。2010NCCN 宫颈癌筛查规范指出超频电刀环切术(Loop electrosurgical excision procedure, LEEP)可用于治疗 CIN Ⅱ~Ⅲ,全子宫切除术已不再作为治疗宫颈癌前病变的首选。但在临床中,发现 LEEP 术后存在少数切缘阳性的患者,对这些患者如何处理,临床上还存在较大争议。就这一

问题,继续对 CIN Ⅱ~Ⅲ LEEP 术后的情况进行随访研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 1 月至 2010 年 12 月在重庆医科大学附属第一医院宫颈疾病门诊诊断为 CIN Ⅱ~Ⅲ并行 LEEP 锥切术的患者 702 例,患者年龄 18~59 岁,平均(36.3 ± 12.7)岁。其中 CIN Ⅱ 392 例, CIN Ⅲ 310 例。所有研究对象有性生活 1 年以上,平均性交年龄 21.3 岁,无急性生殖道炎症,无宫颈锥切术史。

作者简介:吴 瑾(1977-),女,主治医师,硕士,

研究方向:妇科肿瘤。

通信作者:贾 英,女,副教授,Email:jiaying284@tom.com。

1.2 方法

1.2.1 LEEP 术前取宫颈黏液检测人乳头状瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)分型;利用超频电刀在局麻下行宫颈锥切术,切除前均用卢戈氏液碘染宫颈,并结合阴道镜图像确定宫颈阴道部病灶部位及范围,切除宽度超病灶 0.3~0.5 cm,深度距宫颈内口≤0.5 cm。切除组织标记部位后送病检。

1.2.2 术后随访时间及方法 术后 6 个月、12 个月、18 个月、24 个月行随访。随访方法为:(1)宫颈薄层液基细胞学检查(ThinPrep cell test, TCT) 由医师刷取宫颈口及经管的脱落上皮细胞,并将涮洗于盛有细胞保存液的小瓶内。并用薄层液基制片机(美国 ThinPrep 公司)自动制片、染色、光学显微镜检查,以 2001tBS(the 2001 Bethesda system)诊断系统进行细胞学诊断。(2)HPV-DNA 分型。采用凯普医用核酸分子快速杂交基因分型试剂盒检测 6、11、16、18、31、33、35、39、42、43、44、45、51、52、53、56、58、59、66、68、81、cp8304 等 22 种 HPV 基因型。实验步骤:①采集样本并提取宫颈分泌物中细胞的 DNA;②PCR 扩增;③导流杂交;④观察结果。(3)阴道镜下活检。采用光电阴道镜对宫颈病灶进行多点活检和(或)颈管诊刮术,取出组织均送病理学检查。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 10.0 版统计软件进行分析。计数资料采用 Fisher 确切概率法。标准水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 切缘阳性与切缘阴性患者术后复发率的比较

将术后病检结果提示宫颈切缘或颈管组织仍有 CIN 病灶残留的记为切缘阳性,反之为切缘阴性。在所观察的 702 例因 CIN 行 LEEP 的病例中,切缘阳性的共有 65 例,切缘阴性者有 637 例,其复发情况详见表 1。而统计数据显示,病检切缘阳性组的复发率明显高于切缘阴性组,并且差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 术后病检切缘阳性与切缘阴性复发率的比较

切缘病检	复发例数	未复发例数	合计	复发率
阴性	11	626	637	1.73%
阳性	5	60	65	7.69%
合计	16	686	702	2.28%

2.2 切缘病灶级别与复发关系

在锥切术后,切缘残留病灶级别有 CIN I、CIN II、CIN III,比较残留病灶病理级别与复发率之间的关系,发现残留为 CIN I 的病例复发率高于 CIN II~III(表 2),但差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 HPV 与切缘阳性病例复发的关系

2.3.1 术前 HPV 感染情况与切缘阳性病例复发的关系 在切缘阳性的患者中,术前 HPV 感染为阴性的患者中无 1 例

表 2 残留病灶为 CIN I 与残留 CIN II ~ III 的复发率比较

Tab.2 Comparison of recurrence rate of CIN I and CIN II ~ III in incision margins

切缘病理级别	复发例数	未复发例数	合计	复发率
CIN I	3	17	20	15.00%
CIN II ~ III	2	43	45	4.44%
合计	5	60	65	7.69%

复发,多重感染 9 例也未发现复发。在切缘阳性的复发患者中,虽然只发现 HPV16(3 例)、HPV58 型(1 例)、HPV33 型(1 例)复发,但与其他型别 HPV 以及术前 HPV 阴性的复发率比较,无统计学意义($P>0.05$)(见表 3)。

表 3 术前 HPV 感染与切缘阳性患者复发的关系

Tab.3 Correlation between the recurrence rate and preoperative HPV infection in patients with positive margins

HPV 型别	复发例数	未复发例数	合计	复发率
HPV16	3	21	24	12.50%
HPV33	1	8	9	11.11%
HPV58	1	13	14	7.14%
其他	0	8	8	0.00%
HPV 阴性	0	19	19	0.00%
合计	5	60	65	7.69%

2.3.2 术后 HPV 感染状况与切缘阳性病例复发的关系 随访发现切缘阳性的患者中复发病例均在术后 6 月检测 HPV 呈持续阳性,并且为同一 HPV 亚型感染,术后 6 月 HPV 阳性的复发率高达 71.4%,明显高于 HPV 转阴的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)(见表 4)。

表 4 术后 6 月 HPV 持续感染与 HPV 阴性患者复发率的关系

Tab.4 Correlation between the recurrence rate and persistent HPV infection in patients with negative margins at six months after the operation

HPV	复发例数	未复发例数	合计	复发率
阳性	5	7	12	71.40%
阴性	0	53	53	0.00%
合计	5	60	65	7.69%

3 讨论

3.1 LEEP 术后切缘阳性患者复发率高,但可行定期随访

LEEP 作为 2010NCCN 宫颈癌筛查指南中推荐的治疗 CIN II~III 的方法之一,是治疗 CIN 病变的有效手段,但术后仍有 10%左右的 CIN 患者可能存在残留^[1]。对于 LEEP 术后发现仍有 CIN 残留的患者,如何给予合理处理,随访过程是否安全,目前临床上仍有较大分歧。有研究数据^[2]显示,LEEP 术后的疾病残留或复发与切缘阳性和高的 HPV 载量有

关。这与本研究结果一致,我们发现切缘阳性的复发率虽然高于切缘阴性的患者,但复发率的绝对值并不高,而且复发后病灶仍为 CIN,在随访中无 1 例进展为宫颈浸润癌。这提示 LEEP 术后切缘阳性的患者可以定期密切随访,不需立即行全子宫切除术,随访中如有 CIN 复发可再行进一步治疗,随访过程是安全的。

3.2 切缘阳性患者 CIN 复发原因分析

目前大量的研究已经证实,HPV 感染是引发宫颈癌的主要原因^[3],根据其致病能力,HPV 可分为高危型和低危型 2 种,长期持续感染高危型 HPV(High risk-HPV,HR-HPV)可以引起宫颈癌变。在对中国山西宫颈癌流行病学调查结果显示,HPV 可在 100% 的宫颈癌患者中发现,在 CIN II 及 CIN III 中 HR-HPV 筛出率分别为 100% 和 95.2%^[4]。这显示 HR-HPV 是引起 CIN II~III 和宫颈癌的病因。而有学者发现,LEEP 不能降低 CIN I 术后半年以内的 HPV 感染率^[5],这提示 LEEP 治疗虽然可以有效切除 CIN 病灶,但不能完全清除体内的 HPV 感染。特别是术前 HPV16 型感染的,即使术后切缘阴性也可能存在持续 HPV16 型感染^[6]。LEEP 术后 HR-HPV 的持续存在可能就是引起 CIN 复发的原因。近期研究发现,LEEP 术后复发与某些 HR-HPV 亚型有关,如 16、18、33、45 型,还与术前的多重 HPV 感染有关^[7]。而本研究结果显示,LEEP 切缘阳性复发的患者,复发与残留病灶的严重程度无关,与术前 HPV 感染的型别、多重感染无关,但与术后同一亚型 HPV 持续感染有关,虽然复发病例中 HPV16 型是出现最多的,可能因为例数太少,在复发率比较上没有统计学差异。

3.3 CIN 患者 LEEP 术后随访的方法选择

CIN 患者行 LEEP 术后,切缘阴性者仍可能有 HPV 持续感染存在^[8],因此,患者术后有复发可能,需定期复查。赵蔚等^[9]认为对于 CIN 锥切术后随访,可采取 TCT 与 HR-HPV-HC2 结合检测不仅可以评价 CIN II~III 治疗效果,而且也可以作为 CIN II~III 治疗后随访和预测复发的有效手段。Fuste P 等^[10]也认为同时进行细胞学检测和 HPV 检测是 CIN 锥切术后预测复发的有效随访方案,只有当细胞学和 HPV 均为阴性才能视为安全并有良好的预后。有学者认为应对 CIN 术后患者进行连续的 HPV 分型监测^[6],如仍有 HR-HPV 感染持续存在,应考虑有 CIN 复发可能,及时干预和治疗。本研究随访也采取

TCT、HPV 分型检测及阴道镜检查等多种筛查方法相结合,可减少术后随访的漏诊率。通过连续监测 HPV 感染情况,预测 LEEP 术后切缘阳性患者中病灶复发的高危个体,并制定个体化的随访和治疗方案,从而达到有效地控制疾病进展。

参 考 文 献

- [1] Mitchell M F, 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.
- [2] Ryu A, Nam K, Chung S, et al. Absence of dysplasia in the excised cervix by a loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia[J]. *J Gynecol Oncol*, 2010, 21(2): 87-92.
- [3] Walboomers 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.
- [4] 赵方辉,戎寿德,乔友林,等.山西省襄垣县妇女人乳头状瘤病毒感染与宫颈癌关系的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2001, 22(5): 375-378.
- [5] Zhao F H, Rong S D, Qiao Y L, et al. Study of the association between human papillomavirus infection and cervical cancer in Xiangyuan county[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2001, 22(5): 375-378.
- [6] Dogan N U, Salman M C, Yuce K. The role of HPV DNA testing in the follow-up of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 283(4): 871-877.
- [7] Nam K, Chung S, Kim J, et al. Factors associated with HPV persistence after conization in patients with negative margins[J]. *J Gynecol Oncol*, 2009, 20(2): 91-95.
- [8] Wu D, Zheng Y, Chen W, et al. Prediction of residual/recurrent disease by HPV genotype after loop excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with negative margins[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2011, 51(2): 114-118.
- [9] Kim Y T, Lee J M, Hur S Y. Clearance of human papillomavirus infection after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(8): 1903-1909.
- [9] 赵蔚,李永铮,李桂军. HR-HPV-HC2 结合 TCT 动态监测 CIN2/3 术后复发[J]. *中国农村卫生事业管理*, 2011, 31(2): 194-197.
- [10] Zhao W, Li Y Z, Li G J. CIN2/3 recurrence detection by HC2 and TCT after surgery treatment[J]. *Chinese Rural Health Service Administration*, 2011, 31(2): 194-197.
- [10] Fuste P, Bellosillo B, Santamaria X, et al. HPV determination in the control after LEEP due to CIN II-III: prospective study and predictive model[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2009, 28(2): 120-126.

(责任编辑:关蕴良)