

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.09.033

TCT、HPV 检测在宫颈锥切术后复发中的预测价值

刘延超 李文婷 周桓生 夏玉芳 车艳辞[△]

(青岛大学附属医院 妇科 山东 青岛 266003)

摘要 目的:评估薄层液基细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)和人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)检测在宫颈锥切术后复发中的预测价值。**方法:**随访 531 例病理诊断为子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)II-III 级接受宫颈锥切术的患者,分别于术后 3、6 个月及术后每 6-12 月随访 1 次,以 TCT 及 HPV 检测作为随访的检测指标,若二者有一项异常,行阴道镜下活组织检查,病理证实存在子宫颈上皮内瘤变 I-III 级者视为复发。采用敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值表示 TCT、HPV 检测性能。**结果:**531 例患者中 10%(54 例)的患者出现不同级别的病变复发。TCT 在术后预测病变复发的灵敏度 77%,特异度 72%;HPV 在术后预测病变复发的灵敏度 95%,特异度 60%,TCT 联合 HPV 预测病变复发的灵敏度 100%,特异性 80%。术后 HPV 负荷量 >100 RLU/PC 者较 HPV 负荷量 <100 RLU/PC 者而言术后病变复发的风险增高,差别有统计学意义($P<0.01$),术后 HPV 负荷量 >100 RLU/PC 是锥切术后病变复发的高危因素。**结论:**使用细胞学联合 HPV 检测是有效的预测宫颈锥切术后病变复发的方法,术后高 HPV 负荷量与病变复发相关,并可对术后复发高风险人群进行分流,临床需严密随访。

关键词:宫颈上皮内瘤变(CIN);薄层液基细胞学检测(TCT);人乳头瘤病毒(HPV);复发

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)09-1754-04

Predictive Value of Thinprep Cytologic Test and HPV Test for the Recurrence after Conization of Cervical Intraepithelial Neoplasia

LIU Yan-chao, LI Wen-ting, ZHOU Huan-sheng, XIA Yu-fang, CHE Yan-ci[△]

(The Affiliated Hospital of Qing Dao University, department of gynecology, Qingdao, Shandong, 266003, China)

ABSTRACT Objective: To assess the role of thinprep cytologic test(TCT) and human papillomavirus(HPV) test for the recurrent after conization of cervical intraepithelial neoplasia. **Methods:** 531 cases of women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II-III on biopsy were enrolled in this study. All women were treated with conization, the patients were followed up at 3,6 months and 6-12 months after the conization. During these TCT and HPV test were used, if one of TCT and HPV test was positive, biopsy of the colposcope were performed. Recurrence definition: the pathological diagnosis of CIN within 6 months after conization is the definition of recurrence. In this paper, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) are used to indicate the performance of TCT and HPV test. **Results:** Among 531 cases of follow-up patients, 10 % patients developed recurrence during follow-up. TCT had a sensitivity of 77 % and specificity of 72 % in predicting the recurrent of disease; whereas HPV test had a sensitivity of 95 % and specificity of 60 %, respectively. Furthermore, TCT combined HPV test had a sensitivity of 100 % and specificity of 80 % in the prediction of recurrent disease. In addition, the risk of recurrence was extremely higher in patients with HPV load>100 RLU/PC than in those with HPV load <100 RLU/PC. There were statistically significant differences between the patients with the higher HPV load and those with the lower HPV load ($P<0.01$). HPV load was a risk factor for recurrent disease after conization especially when HPV load >100 RLU/ PC. **Conclusions:** TCT combined with HPV test was an effective way to predict the recurrent of disease after conization. High HPV load was an important risk factor for the recurrence of disease and should be closely follow-up in the clinic.

Key words: Cervical Intraepithelial Neoplasia(CIN); Thinprep Cytologic Test(TCT); Human Papillomavirus(HPV); Recurrence

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)09-1754-04

前言

子宫颈癌是目前最常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率在

我国女性生殖道恶性肿瘤中居第二位,严重威胁女性健康^[1]。CIN 是子宫颈癌的癌前病变,若不及时处理,约 66 %的 CINII 或 CINIII 级病变可继续进展,约 2 %可进展为浸润癌^[2]。研究表明治疗高级别上皮内瘤变是有效预防宫颈癌的关键。宫颈锥切术因其既可以满意有效地切除病变,又可保留宫颈的解剖结构、功能及患者生育功能而得到广泛的应用。然而,宫颈锥切术后部分 CIN 患者出现病变复发,因而临床面临再次手术或治疗的问题。因此,如何有效地预测 CIN 患者宫颈锥切术后病变复

作者简介:刘延超(1992-),硕士研究生,主要研究方向:妇科肿瘤,E-mail:785340709@qq.com,电话:17863956009

[△] 通讯作者:车艳辞(1974-),硕士生导师,副教授,主要研究方向:妇科肿瘤,E-mail:cheyanci@126.com

(收稿日期:2017-12-15 接受日期:2018-01-12)

发的风险对于避免疾病进一步发展具有重要的意义。在本研究中,我们进行了基于细胞学检查的联合监测策略,探讨了 HPV 定量检测在术后复发高危人群中的分流作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2013 年 1 月至 2015 年 6 月在青岛大学附属医院妇科经阴道镜下宫颈活检或外院活检、本院病理会诊为高级别上皮内瘤变(CIN II-III 级)接受宫颈锥切手术的患者,排除术后病理诊断为浸润癌及术后病变残留者。所有研究对象均于术后定期随访并建立档案且分别于术后 3 月、6 月随访,以后每 6-12 月随访 1 次,以 TCT 及 HPV 检测作为随访的检测指标。对符合以下情况者行阴道镜检查:a.非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undermined significance,ASCUS)伴 HPV 阳性;b.低度鳞状上皮内瘤变(low-grade squamous intraepithelial lesion,LSIL)及以上级别病变;c.HPV 持续阳性(> 半年)者。以组织病理学结果为诊断"金标准",病变的最终诊断为:宫颈活检术或宫颈管搔刮术(ECC)或者术后病理的最高病理级别。锥切术后疗效判定标准:术后半年内未见 CIN 病变,而半年后出现的 CIN 为病变复发^[1],复发病变经组织病理证实。患者术后随访时间约 2-4 年,平均随访时间为 1.9±0.5 年。

1.2 薄层液基细胞学和 HPV 检测

宫颈细胞学检查是 CIN 及早期宫颈癌筛查的基本方法,也是诊断的必要步骤,相对于 HPV 检测细胞学特异性高,但敏感性较低。本研究采用美国 TriPath Imaging 公司 AutoCyte 液基薄层制片机制成宫颈脱落细胞薄层涂片,结果判定根据 2001 年新 TBS 分类,由专业病理医师进行分类诊断。

HC-II 法(Hybrid Capture)HPV 检测是目前临床使用的一种检测 HPV DNA 非放射性技术,可同时检测 13 种高危型 HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68), 研究显示 HPV DNA 捕获法检测的灵敏度和特异度分别为 95 % 和 85 %,目前广泛地应用于子宫颈癌的筛查和复查。

1.3 阴道镜下活组织检查

细胞学、HPV 任意一项异常者,行阴道镜下多点活检,对不满意的阴道镜者行宫颈管搔刮术。所有活检组织标本均经病理制片、HE 染色、病理诊断。

1.4 统计学方法

所有试验数据采用 SPSS17.0 软件进行数据处理和统计分析。以百分率作为评价指标,采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究纳入的 531 例患者中,年龄 21-78 岁,平均年龄为 42.9±0.5 岁。随访结果显示:TCT 异常者 87 例;HPV 异常者 156 例;TCT 和 HPV 均异常者 75 例;TCT 和 HPV 均无异常者 213 例,患者平均随访时间为 1.9±0.5 年,术后第一次随访时间约为术后 3 个月,术后第二次随访时间约为术后 6 个月。

术后随访中,10 %(54 例)患者出现复发,54 例复发的病理诊断为:CINI 级 2 例、CINII 级 11 例、CINIII 级 41 例;复发患者中有 13 例病理出现升级;30 例病理降级;11 例病理与术前一致。复发患者中术后随访 TCT 异常者 9 例;HPV 异常者 20 例;TCT 和 HPV 均异常者 25 例;病变复发的平均时间 16.4±0.5 个月。

2.2 术后病变复发的检测

本研究中,TCT 联合 HPV 监测病变复发的综合灵敏度明显高于单独的 TCT 检测(100 %VS77 %),而与单独行 HPV 检测的灵敏相差较小(100 %VS95 %)。HPV 检测的高灵敏度使得其具有较高的阴性预测值 (negative predictive value,NPV)(81 %)。术后病变复发特异性根据检测方法的不同有较大的差异,HPV 检测的特异性最低(60 %),其次是 TCT 检测(72 %),联合检测的特异性最高(80 %)。由此可见,联合检测可弥补单独检测的缺点,从而提高疾病的检出率。(表 1)。

表 1 TCT/HPV 预测病变复发的价值

Table 1 Predictive Value of thinprep cytologic test/human papillomavirus test for the recurrence lesion

Ppv:positive predictive value. NPV:negative predictive value.

Test method	Sensitivity(%)	Specificity(%)	PPV(%)	NPV(%)
TCT test	77	60	27	63
HPV test	95	72	39	81
TCT and HPV test	100	80	19	100

我们统计分析了 TCT、HPV 异常对术后复发的风险的评估结果(表 2)。细胞学阳性患者复发风险为 19.8 %(32/130),仅有 6.0 %(22/347)阴性患者出现复发,两者比较差别有统计学意义 ($P<0.01$)。19.0 %(44/187)HPV 阳性患者出现病变复发,而 HPV 阴性患者复发率降至 3.3 %(10/290, $P<0.01$)。此外,我们发现细胞学联合 HPV 阳性患者的复发率显著高于阴性患者(33.3 %(25/50)VS6.4 %(29/427), $P<0.01$)。由此可见,虽然细胞学和 HPV 检测都可单独用于治疗后的风险评估,但其联合检测在试验结果阳性和阴性间具有最大的风险识别度,这一发现支持

了术后结合 HPV 检测的临床实用性。

另外,HPV 检测对细胞学检查提供了更加精确的诊断依据,将纳入该研究报告的 231 例术后半年到 1 年 HPV 持续阳性患者分为两组,其与术后复发的关系见(表 3)。在 231 例 HPV 阳性患者中,HPV 负荷量 >100 RLU/PC 患者 42 例,其中复发者 32 例,复发风险达 76.2 %(32/42),HPV 负荷量 <100 RLU/PC 患者 189 例,其中复发者 22 例,复发风险为 11.6 %(22/167),且二者差异有统计学意义($P<0.001$)。综上所述,术后 HPV 异常患者的复发风险较正常患者高,且在异常患者中

HPV 定量 >100 RLU/PC 的术后复发风险显著升高 (76.2 % 需严密随访。
VS11.6 %),因此术后患者 HPV 负荷量 >100 RLU/PC 的患者更

表 2 TCT/HPV 对术后复发的风险的评估

Table 2 Assessment of the risk of conization by thinprep cytologic test/human papillomavirus test

	Normal patients		Recurrence patients	
	n	n	(%)	P
TCT test				
Positive	130	32	19.8	<0.01
Negative	347	22	6.0	
HPV test				
Positive	187	44	19.0	<0.01
Negative	290	10	3.3	
TCT and HPV test				
Positive	50	25	33.3	<0.01
Negative	427	29	6.4	

表 3 HPV 负荷量与术后复发的关系

Table 3 Relationship between HPV load and recurrence of conization

	Normal patients(n)	Recurrence patients(n)	Recurrence rate	P
HPV load >100 RLU/PC	32	10	76.2	<0.01
HPV load <100 RLU/PC	22	167	11.6	

3 讨论

宫颈上皮内瘤变是与宫颈浸润癌密切相关的一组子宫颈病变。大部分低级别 CIN 可自然消退,但高级别 CIN 具有癌变潜能,可发展为浸润癌,被视为癌前病变。CIN 的治疗方式有很多,包括激光治疗、电凝治疗、宫颈环形电切术(LEEP)及宫颈冷刀锥切术(CKC)及全子宫切除术^[4]等。宫颈锥切术因其具有独特的优势,被广泛应用,但锥切术后病变复发率仍高达 5-25 %^[5],较正常人相比患者术后 20 年内发展为浸润性宫颈癌的风险将增加 5 倍^[6]。因此,如何预测术后复发的风险,更有效、规范地进行针对性的随访成为术后防治复发的关键。

研究表明宫颈液基细胞学筛查可在病变发展为宫颈癌之前有效的检测出癌前病变,从而极大地降低了浸润性宫颈癌的发生率。对宫颈锥切术后患者进行细胞学检查随访显示其诊断病变复发具有较高的特异性和阳性预测价值(72 %/27 %),但敏感性和阴性预测价值低,导致 19 例病变复发的患者检查时未能发现,漏诊率(假阴性)达 63 %,与 Wright 等^[7]报道相近,这可能与细胞学检测取样及制片技术本身的内在缺陷有关。然而,细胞学检测作为一种术后病变复发的监测手段,与疾病的筛查试验不同,其需要更高的敏感性和阴性预测值,从而降低疾病漏诊率,以免病变复发的漏诊。因此,尚需其他方法辅助诊断。在日本和大多数欧洲国家,对高级别 CIN 治疗后进行细胞学随访^[8,9]。在美国,大多数地区施行细胞学联合 HPV 检测,这种联合筛查已被纳入到治疗后的随访战略以及初级筛选计划^[10]。

高危型 HPV 感染是公认的子宫颈癌和 CIN 的主要危险因素,80 %-90 % CIN 有 HPV 感染,其中大多数 HPV 感染是短暂存在的,只有 10 %的感染者会长期存在甚至发展为恶性病变,

且持续的 HPV 感染更易增加疾病恶化的风险,所以术后行 HPV 检测至关重要^[10,11]。近几年,一些报道指出 HPV 检测在病变复发预测中起着重要的作用^[12-14],回顾分析以往 11 篇报道,HPV 在术后预测疾病复发的灵敏度为 80 %-100 %,而特异性波动在 44 %-95 %,NPV 为 83 %。由此可见,HPV 检测是术后预测病变复发的有效指标。Gosvig 等^[14]指出在预测疾病复发中,HPV 检测相比 TCT 而言具有较高的敏感性和较低的特异性。我们的研究显示术后 HPV 检测的敏感性高达 95 %,而特异性却仅有 60 %,术后 HPV 检测的 NPV 为 81 %,符合先前的研究。HPV 检测的敏感性优势表明 HPV 检测应被纳入治疗后随访策略。

本研究显示细胞学联合 HPV 检测具有高度的敏感性(100 %),并且保留了良好的特异性(80 %),且在预测病变复发风险(33.3 %)中优于单独行细胞学(19.8 %)或 HPV 检测(19.0 %),这种联合检测的敏感性高于单独的单项试验,使得在检测潜在性疾病方面,灵敏度最大化比特异性更重要,这一论点更加支持了术后行细胞学联合 HPV 检测的重要性。这些结果支持目前的美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)指南的建议,在治疗后 12 个月和 24 个月联合检测 HPV 和细胞学检查^[15]。最近的大规模随机对照试验表明^[16]与细胞学结合的高危 HPV 检测能比单纯细胞学检查更能敏感地检测术后复发的病变。因此,细胞学联合 HPV 检测的术后随访策略应得到普遍应用。

虽然术后 HPV 异常者复发率较 HPV 正常者高 (19.0 % VS3.3 %),但对于术后 HPV 阳性的患者如何分流仍是目前所面临的问题。一些研究指出^[17]与 HPV 负荷量低者相比,CIN 在 HPV 负荷量较高的患者中更易持续存在。同时研究表明^[18,19] HPV 高水平负荷可能促进宫颈病的进展和增加病变发生率。

患者病毒载量的增加逐渐升高,提示病毒负荷量与宫颈病变的严重程度之间呈显著正相关。Alonso 等^[20]指出术前 HPV 负荷量与术后病变的复发密切相关。近期 Park 等^[21]报道术前 HPV 负荷量 >100 RLU/CO 者复发率明显高于 <100 RLU/CO 者 (19.8 %对 10.0 %, $P=0.040$),以 HPV 负荷量 100 RLU/CO 为分界点,本文追踪分析患者术后 3 个月至 12 个月 HPV 检测,发现在术后低 HPV 负荷量患者中 11.6 % (22/167) 患者出现病变复发,在术后高 HPV 负荷量患者中 76.2 % (32/42) 患者出现病变复发,且术后 HPV 负荷量 >100 RLU/PC 较 HPV 负荷量 <100 RLU/PC 的患者术后病变复发的风险增高,差别有统计学意义 ($P<0.01$)。HPV 定量检测可以分流术后病变复发高风险人群,特别是在 HPV 定量 >100 RLU/PC 的人群中。因此,临床需严密随访。

综上所述,细胞学联合 HPV 检测是有效预测宫颈锥切术后病变复发的监测方法,对宫颈疾病的诊疗具有重要意义。HPV 定量检测可以识别术后病变复发高风险人群,对术后复发的诊断起分流作用。

参考文献(References)

- [1] Ferlay J, Soerjomataram L, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. International Journal of Cancer, 2015, 136(5): E359-386
- [2] 施敏莅. 宫颈上皮内瘤变复发原因及影响因素 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(26): 4299-4300
Shi Min-li. Recurrence and influence factors of cervical intraepithelial neoplasia[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2013, 28(26): 4299-4300
- [3] 胡淑霞,梅丽,王志慧.宫颈锥切术治疗宫颈上皮内瘤变的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(06): 960-962
Hu Shu-xia, Mei Li, Wang Zhi-hui. Observation on the clinical efficacy of cervical conization in treatment of cervical intraepithelial neoplasia [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2015, 30(06): 960-962
- [4] Santesso N, Mustafa R A, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia [J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2016, 132(3): 266-271
- [5] Zhang H, Zhang T, You Z, et al. Positive surgical margin, HPV persistence, and expression of both TPX2 and PD-L1 are associated with persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization[J]. PloS one, 2015, 10(12): e0142868
- [6] 刘植华,刘小玲,陈国斌,等.子宫颈环型电切术治疗子宫颈上皮内瘤变的疗效研究[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(12): 993-997
Liu Zhi-hua, Liu Xiao-ling, Chen Guo-bin, et al. Study of Curative Effect of Loop Electrosurgical Excision Procedure on Intraepithelial Neoplasia[J]. Chinese Journal of Cancer, 2015, 24(12): 993-997
- [7] Wright Jr T C, Massad L S, Dunton C J, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests[J]. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2007, 11(4): 201-222
- [8] Takeda T, Wong T F, Adachi T, et al. Guidelines for office gynecology in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists 2011 edition [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2012, 38(4): 615-631
- [9] Von Karsa L, Patnick J, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication [J]. Endoscopy, 2013, 45(01): 51-59
- [10] Hossein R, Behzad S, Tahar M, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes associated with cervical and breast cancers in Iran [J]. Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy, 2013, 32(6): 399-403
- [11] Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré L M, et al. High-risk cervical epithelial neoplasia grade 1 treated by loop electrosurgical excision: follow-up and value of HPV testing [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2007, 197(4): 359. e1-359. e6
- [12] Antonio Frega, Francesco Sesti, Danila Lombardi, et al. Assessment of HPV-mRNA test to predict recurrent disease in patients previously treated for CIN 2/3[J]. Journal of Clinical Virology, 2014, 60(1)
- [13] Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, et al. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis [J]. Journal of Gynecologic Oncology, 2015, 27(1)
- [14] Gosvig CF, Huusom LD, Deltour I, et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94(4): 405-411
- [15] Massad L S, Einstein M H, Huh W K, et al. ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17(Suppl 1): S1-27
- [16] Ronco G, Dillner J, Elfström K M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials [J]. The Lancet, 2014, 383(9916): 524-532
- [17] Depuydt C E, Jonckheere J, Berth M, et al. Serial type-specific human papillomavirus (HPV) load measurement allows differentiation between regressing cervical lesions and serial virion productive transient infections[J]. Cancer Medicine, 2015, 4(8): 1294-1302
- [18] 张玉阳,韩义香,赵红琴,等.不同类型宫颈鳞状上皮组织中 HPV DNA 的比较及其临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(10): 1652-1654
Zhang Yu-yang, Han Yi-xiang, Zhao Hong-qin, et al. Comparison of HPV DNA in squamous epithelial tissue of patients with different types of cervical cancer and the clinical significance[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2013, 28(10): 1652-1654
- [19] 沈媛媛,杜辉,刘志红,等.子宫颈上皮内病变组织中乳头瘤病毒载量与病变程度的关系 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(04): 313-316
Shen Yuan-yuan, Du Hui, Liu Zhi-hong, et al. The relationship between the human papillomavirus viral load and the degree of pathology in the cervical intraepithelial neoplasia [J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2017, 18(04): 313-316
- [20] Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré L M, et al. Pre-and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3[J]. Gynecologic oncology, 2006, 103(2): 631-636
- [21] Park J Y, Lee K H, Dong S M, et al. The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization [J]. Gynecologic Oncology, 2008, 108(3): 549-554