

·临床研究·

高度宫颈上皮内瘤变电环切术后复发的预测因素

彭永排¹, 周 晖¹, 卞丽娟², 卢淮武¹, 张丙忠¹, 林仲秋^{1*}
(中山大学附属孙逸仙纪念医院 1.妇产科, 2.病理科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨高度宫颈上皮内瘤变(CIN II/III)行环形电切除术(LEEP)术后随访的检测方法和复发的危险因素。【方法】回顾性分析2007年1月至2009年1月在我院行LEEP术并且病理诊断为CIN II/III病例203例。分析术前的液基细胞学(LCT)、高危型HPV DNA、临床病理特征和术后24月随访的LCT、HPV DNA与最终复发的关系。【结果】203例接受LEEP术并保留子宫的患者,在24个月的随访中发现18例复发,复发率为7%。手术病理切缘阳性、宫颈管搔刮阳性与复发相关($P < 0.01$);术后随访的LCT、高危型HPV DNA预测复发的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为72.2%和94.4%、81.6%和86.9%、27.7%和42.5%、97.4%和99.3%,手术前后相同的高危型HPV DNA基因型预测复发的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为94.1%、95.7%、94.1%和95.7%。与HR-HPV DNA比较,术前术后相同HR-HPV基因型预测LEEP术后复发的敏感性和阴性预测值相似,而特异度和阳性预测值更高。【结论】手术病理切缘阳性和宫颈管搔刮阳性是LEEP术后复发的危险因素,术后随访除LCT和高危型HPV外,手术前后相同HPV基因型是复发的重要预测因素。

关键词:宫颈上皮内瘤样变; 环形电切术; 乳头瘤病毒, 人; 基因分型; 复发; 预测因素

中图分类号: R392.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2012)05-0619-06

Predictors for Recurrence of High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP)

PENG Yong-pai¹, ZHOU Hui¹, BIAN Li-juan², LU Huai-wu¹, ZHANG Bing-zhong¹, LIN Zhong-qiu^{1*}

(1.Department of Obstetrics and Gynecology, 2.Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the risk factors connected to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN II/III) after loop electrosurgical procedure (LEEP) and evaluate the methods to follow up. 【Methods】 Analysis was performed with 203 cases who underwent a LEEP and were pathologically confirmed CIN II/III in the Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University from January 2007 to January 2009. Preoperative liquid-based cytological tests (LCT), high-risk HPV DNA (HR-HPV), clinicopathologic features were analyzed. The cases were followed up as long as 24 months after LEEP. LCT, HPV DNA were performed at the sixth, twelfth, eighteenth, and twenty-fourth month after LEEP. Colposcopy and biopsy and endocervical curettage (ECC) were performed in case of either of LCT or HR-HPV DNA was positive. All of the cases who were followed up with negative results in LCT and HPV DNA were performed with colposcopy and biopsy and ECC at the 24th month after LEEP. 【Results】 An analysis of 203 patients who underwent a LEEP and pathologically confirmed CIN II/III were performed. Eighteen patients were proved recurrence in the period of 24 months of follow-up with a recurrent rate of 7.0%. Margin involved and positive ECC were associated with recurrence ($P < 0.01$). Patients with margin involved had a recurrent rate of 20.8% while those without had a recurrent rate of 4.7%. Patients with positive ECC had a recurrent rate of 29.1% while those without had 4.7%. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value in follow up LCT and HR-HPV were 72.2% and 94.4%, 81.6% and 86.9%, 27.7% and 42.5%, 97.4% and 99.3%, respectively. In the same HR-HPV genotype pre- and post-procedure, Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 94.1%, 95.7%, 94.1%, and 95.7%. Compared with HR-HPV DNA, the

收稿日期: 2012-02-19

基金项目: 国家自然科学基金(30872743); 广州市科技计划项目(2010J-E291)

作者简介: 彭永排, 硕士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: pengyongpai@qq.com; * 通信作者: 林仲秋, 教授, 博士生导师, E-mail: lin-zhongqiu@163.com

same HR-HPV type pre- and post-procedure had the equal sensitivity and negative predictive value but higher specificity and positive predictive value. 【Conclusions】 Margin involved and positive ECC are risk factors for recurrence after LEEP. Besides LCT and HR-HPV DNA, the same HR-HPV genotype pre- and post-procedure is an important predictive factor for recurrence during follow up.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia; loop electrosurgical excision procedure (LEEP); papillomavirus, human; genotype; recurrence; predictive factor

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(5): 619-624]

宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)是宫颈癌前病变主要的治疗方法,特别是对于有生育要求或不愿意进行子宫切除的妇女。文献报道^[1-3],宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)保守治疗后,将有5%~30%复发或病灶残留,而大多数复发病例出现在手术2年内。高度宫颈病变CIN II/III锥切术后随访检查非常重要。残留病灶或复发而不能及时发现,病人将会有很大机会进展为宫颈癌。因此,研究宫颈癌前病变保守治疗后复发的相关因素和提高随访过程中检测技术的准确性,有助于减少病人发生宫颈癌的风险。2007年1月至2009年1月我院CIN II/III经LEEP治疗的病例203例,经过24个月的随访,其复发率为7.0%,与复发相关的因素包括:手术病理的切缘阳性、宫颈搔刮阳性和术前术后检测到相同基因型的高危型人乳头瘤病毒。

1 材料与方法

1.1 病例采集

入选条件:宫颈癌前病变经LEEP手术,病理诊断为CIN II/III;手术后采用随访的观察,仍然保留了完整的子宫;LEEP术前有HPV DNA分型和液基细胞学结果;手术后有完整的随访资料。病人的随访按照我科制定的指南,即术后6、12、18和24月进行HPV DNA分型和液基细胞学检查,阳性病例随即进行阴道镜检查,所有的阴性病例在24月后进行阴道镜检查。

1.2 液基细胞学检查

由妇科医生进行,以特制的宫颈刷子在宫颈外口按逆时针的方向旋转5圈,刷子放入特制的保存液中到细胞室作薄层涂片检查。细胞学的报告按照Bethesda System分级,将非正常的细胞分为不明确临床意义的非典型鳞状细胞、低度鳞状上皮内瘤变、高度鳞状上皮内瘤变、不典型腺细

胞、鳞癌和腺癌。所有的非正常的细胞学报告均视为细胞学阳性。

1.3 HPV DNA 检测

采用Hybrimax基因芯片导流杂交的方法,试剂盒来自潮州凯普生物技术有限公司的人乳头瘤病毒核酸扩增分型试剂盒,按照文献[1]操作。21种HPV基因型分为13个高危型:16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59及68型;5个低危型包括6、11、42、43和44型;3个其他型别(中危)包括53、66和cp8304型。受检妇女由我科医生用专用的宫颈刷子在宫颈外口刷取细胞,之后即放入专用的保存液中保存送检。13种高危型和3种其他型别的HPV任何一种或一种以上的阳性均定为高危型HPV阳性。

1.4 阴道镜检查

由我科专职的阴道镜医师检查。所有CIN行保守手术的妇女,在随访过程中液基细胞学或HR-HPV任何一项阳性,均在阴道镜下多点活检+宫颈管搔刮术(endocervical curettage, ECC)。而24个月随访均为阴性者,则在24个月后阴道镜检查,活检+ECC。病理标本由甲醛溶液固定,病理科专人阅片。

1.5 病理诊断

阴道镜下多点活检的病理标本经40 g/L多聚甲醛溶液固定,石蜡包埋、切片,苏木素-伊红染色(HE),病理科专人阅片。CIN的标准:根据2006年版《WHO分类:乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学》的诊断标准。切缘阳性指异型细胞处于切缘或距离切缘0.3 cm以内。ECC组织及黏液经40 g/L多聚甲醛溶液固定后,石蜡包埋、切片,HE染色,发现异型细胞,诊断为颈管组织学阳性。

1.6 LEEP 手术方法

病人在局麻或静脉麻下进行LEEP手术,包括电切和宫颈管搔刮。宫颈外口依照阴道镜图像及术中卢戈氏液染色情况决定宫颈外口切除范围,或距离碘不染色区外5 mm,锥切高度为15

~ 20 mm。锥切后,用小刮匙 360°搔刮宫颈管,组织及黏液转移到纸片,投入固定液送病理检查。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 11.6 版软件进行统计学处理。计数资料全部采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为统计学有意义。阳性预测值和阴性预测值采用 95%可信区间。

2 结果

2.1 临床效果

符合入选条件的病例有 203 例。经过 24 月随访,确认复发的病例 18 例,CIN II/III 经 LEEP 治疗后的复发率为 7.0%。复发与无复发病例在诊断时年龄、液基细胞学的分级、高危型 HPV DNA 检出率、CIN 分级(II 级与 III 级)、手术病理的切缘情况、宫颈管搔刮结果、术后液基细胞学和 HPV DNA 检测结果见表 1。LEEP 术后复发与年龄、液基细胞学的诊断分级、术前 HPV DNA 检出率和 CIN 的分级,无统计学意义($P > 0.05$)。手术病理的切缘阳性、宫颈管搔刮阳性与复发有关, $P < 0.01$ 。术后液基细胞学阳性、HR-HPV DNA 阳性与复发有关, $P < 0.01$ 。

2.2 术后随访

高危型 HPV DNA 阳性 40 例。按照 LEEP 术前术后 HPV DNA 高危型的基因型是否一致分成相同基因型 HPV ($n = 17$) 和不同基因型 HPV ($n = 23$)。复发与相同基因型 HPV、不同基因型 HPV 的关系见表 2。LEEP 术后检测到相同基因型 HPV 病例,复发率为 94.1%(16/17),基因型 HPV 不一致者,复发率为 5.9%(1/17),有统计学差异 ($P < 0.01$)。切缘阳性、宫颈管内搔刮阳性、随访 LCT、随访 HR HPV 和同一类型 HR-HPV 预测 CIN 术后复发的价值,见表 3。

2.3 复发情况

复发的 18 例妇女,其高危型 HPV DNA 基因型情况见表 4。复发病例仅仅见于单一感染者,见于 16、18、31、33、58 和 cp3804 型 6 种型别。型别间无统计学差异($P > 0.05$),但复发在 16/18 型病例较常见。

3 讨论

本研究回顾性分析了 203 例因 CIN II/III 行

表 1 CIN II/III 患者术后复发与非复发病例的临床特征

	No recurrence ($n = 185$)	Recurrence ($n = 18$)	P
Age/years			> 0.05
Mean \pm SD	36.4 \pm 7.3	34.7 \pm 6.1	
Range	21-61	23-55	
Initial Cytology			> 0.05
ASCUS	24	3	
LSIL	63	6	
HSIL	98	9	
CIN at LEEP			> 0.05
CIN II	62	5	
CIN III	123	13	
Pre-LEEP HR-HPV			> 0.05
Negative	20	1	
Positive	165	17	
Cone Margin			< 0.01
Negative	143	7	
Positive	42	11	
ECC			< 0.01
Negative	168	11	
Positive	17	7	
Follow up LCT			< 0.01
Negative	175	5	
Positive	10	13	
Follow up HR-HPV			< 0.01
Negative	152	1	
Positive	23	17	

表 2 LEEP 手术前后 HPV 基因型变化与复发的关系

	Different HPV type ($n = 23$)	Same HPV type ($n = 17$)	P
Recurrence	1	16	< 0.01
No Recurrence	22	1	

LEEP 治疗以及 2 年的随访的资料。保留子宫的妇女,在严格的随访中,至少有一次机会进行阴道镜检查,并在阴道镜指引下进行活检和宫颈管搔刮术。所有的病例均有病理诊断的金标准。24 月的复发率为 7.0%,与国外研究的结果相似^[2-3]。

包含 13 种高危型 HPV 亚型的 HC2 检测宫颈高度病变和宫颈癌已经得到公认。有文献报道这

表 3 LEEP 术前术后各种变量对 CIN 复发的预测价值
Table 3 Predictive value for recurrence in some variables

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Positive ECC	0.389	0.908	0.241(0.182,0.300)	0.952(0.923,0.981)
Margin Involved	0.611	0.773	0.106(0.064,0.148)	0.963(0.937,0.989)
LCT after LEEP	0.722	0.861	0.277(0.215,0.339)	0.974(0.952,0.996)
HPV DNA after LEEP	0.944	0.869	0.425(0.357,0.493)	0.993(0.982,1.00)
The same HPV type	0.941	0.957	0.941(0.909,0.973)	0.957(0.929,0.985)

表 4 CIN 复发与 HPV 型别的关系

Table 4 Relation between recurrence and specific HR-HPV type

	No Recurrence (n = 135)	Recurrent ¹⁾ (n = 17)
Single infection		
16	38	11
18	13	2
31	25	1
33	11	1
58	10	1
cp8304	4	1
others	33	0
Multiple infection n = 12		
16 + 18	3	0
16 + 58	2	0
18 + 58	2	0
others	5	0

Comparison with no recurrence 1) $P < 0.05$

13种亚型以外的高危型 HPV 与宫颈病变有关。彭永排等^[4]发现,广州地区的宫颈高度病变、宫颈癌与 53、66 和 cp8304 型有关;在宫颈高度病变和宫颈癌的妇女中,HPV-53 检出率分别为 2.4% 和 2.1%, HPV-66 为 0.7% 和 0, cp8304 为 1.7% 和 4.1%。因此,53、66 和 cp8304 型在本研究中作为高危型 HPV 进行观察。

本研究显示,宫颈高度病变 LEEP 术后复发与术后病理的切缘阳性、宫颈管搔刮细胞学阳性和术后 HR-HPV 的持续感染有关,与年龄、术前的 LCT 分级、CIN 的严重程度和术前 HR-HPV 的检出率无关。

手术病理切缘阳性,是可能病灶残留的标记之一。本研究中复发病例切缘阳性率为 61.1% (11/18), 无复发者切缘阳性率 22.7% (42/185), 术后 24 月内复发与切缘阳性有关 (OR = 5.35,

95%CI: 1.95 ~ 14.7)。众多学者的研究也支持这一结果。黄曼妮等^[5]报道 45 例 CIN II 病例经 LEEP 手术, 8 例复发, 复发率 7.18%; CIN III 16 例, 3 例复发, 复发率 16.17%。切缘阳性者, 33.3% 复发, 阴性者 10.7% 复发 ($P = 0.044$)。Jeong 等^[6]研究显示, 切缘阳性与复发相关性更高 (OR=9.8; 95% CI: 3.0 ~ 32.7)。Prato 等^[7]发现切缘阳性病例, 复发率高 (36.4% vs 9.4%), 复发时间早: 切缘 (+)/HPV (+) 病例在术后 2 ~ 9 月复发; 切缘 (-)/HPV (+) 术后 16 ~ 36 月复发。Houfflin Debarge 等^[8]认为, 不完全的病灶切除增加病灶残留的风险, 7% ~ 85% 的切缘阳性的病例后来表现为病灶残留、复发或发生浸润性宫颈癌。然而, 即使是切缘阴性的病例, 仍可能出现复发。

宫颈管搔刮阳性, 提示可能病灶残留, 并且这种病灶不容易在阴道镜下发现。一般情况下, 要求立即进行再次的更大范围的宫颈锥切以排除浸润性宫颈癌^[9]。本研究的病例中有 24 例宫颈管搔刮阳性, 排除腺癌或腺上皮不典型增生。因患者强烈要求观察, 并且有很好的随访条件, 同意暂时不进行立即的再次锥切手术。结果 7 例复发, ECC 阳性者术后复发率为 29.1%, 阴性者复发率 6.1% (11/179), 宫颈管搔刮阳性与复发相关 (OR = 6.29, 95% CI: 2.15 ~ 18.35)。大多数的宫颈管搔刮阳性病例被立即进行再次的宫颈锥切或全子宫切除, 关于宫颈管搔刮阳性者术后复发的报告并不多。类似的有宫颈管细胞学阳性的报道。Kang 等^[10]报道, 宫颈管细胞学阳性病例, 术后 2 年的复发率为 32%, 而宫颈管细胞学阴性者复发率为 3%。Fuste 等^[11]报道, LEEP 术后的宫颈管细胞学和随访 HR-HPV 的检测, 就可以预测是否复发或病灶残留, 因为宫颈管细胞学和 HR-HPV 均为阴性者复发的风险几乎为零。

锥切术后 HR-HPV 的持续感染是复发的危

险因素。本研究显示,术后6~24月内HR-HPV阳性病例,复发率42.5%(17/40),阴性病例复发率0.7%(1/153),与复发显著相关。HR-HPV是宫颈CIN和宫颈浸润癌发生的必要因素,HR-HPV的持续感染,宫颈必然处于致癌因素之下。研究表明^[12],HPV-16持续感染达5年,40%将发展为CINⅢ或更加严重的病变。CINⅡ/Ⅲ经过LEEP或全子宫切除后HPV病毒是逐渐消除的。Kim等^[13]观察了287例HR HPV相关的CIN病例,经过LEEP手术后在3、6、9、12、18和24月应用HC2检测HR-HPV。结果,术后3、6、9、12、18和24月持续性HPV的检出率分别为45.6%、14.3%、6.3%、2.2%、1.5%和1.1%,治疗后6月,大多数病例转阴。持续性HR HPV阳性提示复发。Jeong等^[6]的研究也支持,LEEP治疗后6月大部分的HR HPV转阴。因此,HR-HPV检测可以作为LEEP治疗后良好的检测指标。

CIN治疗后复发与HR HPV的型别有关。本研究对16种HR HPV进行检测,有6种型别出现在复发病例中,包括16、18、31、33、58和cp8304型。按照不同型别,复发率分别为16型(22.4%,11/49),cp8304型(20.0%,1/5),18型(12.5%,2/16),58型(9.0%,11/49),33型(8.3%,1/12),31型(3.8%,1/26)。并且,复发病例均为HR HPV单一感染。型别之间无统计学差异,但16/18型较多见于复发病人。Gök等^[14]报道,229例HR-HPV阳性CINⅢ患者随访20.1月(3~85.4月),19%(29/151)HPV16阳性者复发,而其他HR-HPV 8%(6/78)复发($P=0.03$)。Sandri等^[15]报道宫颈癌前病变检测到的HPV的类型分别为:16(52.6%);51(13.5%);31(10.9%);18(7.3%);CINⅢ病例中,16型占70%。治疗后复发病例的HR-HPV型别分布也类似。多个研究也支持HPV16/18型致癌性最强^[12,16]。本研究的型别间无统计学差异,可能与病例数少有关。

LEEP术后应用LCT和HPV DNA检测是目前推荐的随访检查方法^[19]。根据文献报道的方法,我们选用LCT和HPV DNA检测。LCT是在术后6月开始,于6、12、18和24月检查,细胞学为ASCU或以上即进行阴道镜检查,在镜下进行多点活检加宫颈管搔刮。HPV DNA是从术后6月开始,考虑到6月后大部分的病毒已经消退,其检测的间隔与LCT相同。术后LCT和高危型HPV DNA,其

敏感性分别为72.2%和94.4%,特异性分别为81.6%和86.9%,阳性预测值均较低,分别为27.7%和42.5%,阴性预测值分别为97.4%和99.3%。

文献报道,联合阴道细胞学和HC2方法检测CIN治疗后复发情况,其敏感性和阴性预测值达到100%。由于HR-HPV的高敏感性和极高的阴性预测值,较之其他的临床指标,是一种更好的检测手段。Mosciski^[12]报道,在术后6月的随访中,HR-HPV敏感度和阴性预测值均达到100%。在CIN保守治疗的病人,应用HR-HPV随访的可靠性和安全性已经得到众多学者的认同^[17-18]。

我们也观察到一个指标,即LEEP术前后同型高危型HPV DNA,其敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为94.1%、95.7%、94.1%和95.7%。与LCT比较,其敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均高。和HR-HPV DNA检测比较,敏感度和阴性预测值相似,而特异度和阳性预测值更高。Kang等^[10]应用HPV DNA芯片(HDC)将HPV分型,检测672例CINⅡ/Ⅲ病例,以LEEP术前后同一HR-HPV基因型阳性预测术后复发情况,其敏感性和阴性预测值达到100%,并且16、18型更加容易复发。与HR-HPV比较,其阳性预测值更高。Heymans等^[19]比较常规阴道细胞学、HC2和HR-HPV基因分型法预测CINⅡ/Ⅲ锥切后复发的价值。术后6月高危型HPV检测比常规的细胞学检查更加敏感,但特异性稍差。与高危型HPV比较,HPV基因分型更加有效,其敏感性一样,特异性更高。与细胞学检测比较,HPV基因分型敏感度更高,特异度更高。所有复发病例,高危型HPV均阳性,其阴性预测值为100%。作者以治疗后6月的HR-HPV基因分型结果预测2年内CINⅡ/Ⅲ复发或病灶残留,其敏感度和特异度最高。

因此,在CIN保守治疗的随访的方法上,除了常规的LCT和HR-HPV DNA检测外,利用HR-HPV基因分型技术,术前术后相同的高危型HPV基因型在预测CINⅡ/Ⅲ保守治疗后的复发可能具有更高的临床指导价值。

参考文献:

- [1] 罗招凡,王惠英,彭永排,等.快速流杂交法检测人乳头瘤病毒基因分型及其临床意义[J].中国热带

- 医学, 2007, 7(9): 1540-1542.
- [2] Ferenczy A. Management of patients with high grade squamous intraepithelial lesions[J]. *Cancer*, 1995, 76(10 Suppl): 1928-1933.
- [3] Cecchini S, Visioli CB, Zappa M, et al. Recurrence after treatment by loop electrosurgical excision procedure (LEEP) of high grade cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Tumori*, 2002, 88(6): 478-480.
- [4] 彭永排, 张莘, 陆晓楣, 等. 人乳头瘤病毒基因型在宫颈癌、癌前病变和正常宫颈妇女中分布[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2011, 32(6): 758-763.
- [5] 黄曼妮, 吴令英, 章文华, 等. 高频电刀宫颈环状切除术治疗 149 例 CIN I ~ II 临床分析[J]. *癌症进展杂志*, 2007, 5(1): 104-107.
- [6] Jeong NH, Lee NW, Kim HJ, et al. High-risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009, 35(4): 706-711.
- [7] Prato B, Ghelardi A, Gadducci A, et al. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(1): 90-94.
- [8] Houfflin Debarge V, Collinet P, Vinatier D, et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high grade squamous intraepithelial lesions[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 90(3): 587-592.
- [9] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2007, 11(4): 201-222.
- [10] Kang WD, Oh MJ, Kim SM, et al. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(1): 72.e1-6.
- [11] 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.
- [12] Mosciski AB. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer [J]. *Vaccine*, 2006, 24 Suppl 3: S3/42-51.
- [13] Kim YT, Lee JM, Hur SY, et al. Clearance of human papillomavirus infection after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(8): 1903-1909.
- [14] Gök M, Coupé VM, Berkhof J, et al. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 104(2): 273-275.
- [15] Sandri MT, Riggo D, Salvatici M, et al. Typing of human papillomavirus in women with cervical lesions: prevalence and distribution of different genotypes [J]. *J Med Virol*, 2009, 81(2): 271-277.
- [16] Venturoli S, Ambretti S, Cricca M, et al. Correlation of high-risk human papillomavirus genotypes persistence and risk of residual or recurrent cervical disease after surgical treatment [J]. *J Med Virol*, 2008, 80(8): 1434-1440.
- [17] Fallani MG, Penna C, Marchionni M, et al. Prognostic significance of high-risk HPV persistence after laser CO₂ conization for high-grade CIN: a prospective clinical study [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2008, 29(4): 378-382.
- [18] Bae JH. Persistence of human papillomavirus as a predictor for treatment failure after loop electrosurgical excision procedure [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(6): 1271-1277.
- [19] Heymans J, Benoy IH, Poppe W, et al. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(4): 903-909.

(编辑 张恩健)