

· 论 著 ·

不典型鳞状细胞和低度鳞状上皮内病变中高危型人乳头瘤状病毒检测的作用

郭艳利,游珂,耿力[△],张小为,沈晓野,姚燕君,范晓红

(北京大学第三医院妇产科,北京 100083)

[摘 要] 目的:探讨高危型人乳头瘤状病毒(human papillomavirus, HPV)检测对宫颈液基细胞学诊断为不能明确意义的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells undetermined significance, ASC-US)和低度鳞状上皮内病变(low squamous intraepithelial lesion, LSIL)的分流管理作用。方法:对940例宫颈液基细胞学检查结果为ASC-US或LSIL的患者采用二代杂交捕获(hybrid capture II, HC-II)方法检测高危型HPV DNA,并在阴道镜指导下进行宫颈活检。结果:940例中,ASC-US 497例,LSIL 443例。行宫颈活检病理诊断,慢性宫颈炎417例,宫颈湿疣315例,宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial lesions, CIN)I级124例,CIN2级65例,CIN3级或宫颈浸润癌19例。在宫颈细胞学异常的ASC-US和LSIL组中,高危型HPV阳性率分别是59.6%和84.9%。在ASC-US和LSIL组HPV阴性时CIN2级及其以上病变(CIN2级,CIN3级或宫颈浸润癌)检出率为0.5%和6.0%,HPV阳性时检出率是8.8%和14.1%,HPV阳性时CIN2级及其以上病变检出率高于HPV阴性患者,差异具有统计学意义。在ASC-US组中,高危型HPV检测对CIN2级及其以上病变的阴性预测值达99.5%;当高危型HPV DNA检测结果在1~9.99时,CIN2级及其以上病变仅占1.6%,在10以上时,CIN2级及其以上病变占10.7%。结论:宫颈细胞学为ASC-US的患者如果高危型HPV阳性,检出CIN2级及其以上病变的概率增加,并且高危型HPV检测的阴性预测值高,在ASC-US患者中,随着HPV载量增高,检出CIN2级及其以上病变的概率随之增高。高危型HPV检测和病毒载量有助于ASC-US的分流管理,而对LSIL无分流管理作用。

[关键词] 乳头瘤状病毒,人;宫颈上皮重度增生;细胞学

[中图分类号] R737.33 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2006)05-0480-03

Use of high-risk human papillomavirus DNA testing to deal with atypical squamous cells undetermined significance and low squamous intraepithelial lesion

GUO Yan-li, YOU Ke, GENG Li[△], ZHANG Xiao-wei, SHEN Xiao-ye, YAO Yan-jun, FAN Xiao-hong
(Department of Gynaecology and Obstetrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China)

ABSTRACT Objective: To explore the role of high-risk human papillomavirus (HPV) DNA testing in improvement of recognition of cervical intraepithelial lesions (CIN) 2, 3 or cervical cancer confirmed by biopsy in women with abnormal cervical cytology including atypical squamous cells undetermined significance (ASC-US) and low squamous intraepithelial lesion (LSIL). **Methods:** Total 940 patients with abnormal cervical liquid-based cytology including ASC-US and LSIL were included in this study. Hybrid capture II assay was applied in the high-risk HPV detection. The cervical pathologic diagnoses were obtained under colposcopy guided biopsy. **Results:** Of the 940 cases, 497 were ASC-US, and 443 LSIL. With pathological diagnosis of cervical biopsy, 417 cases were chronic inflammation, 315 condyloma, 124 CIN 1, 65 CIN 2, 19 CIN 3 or cervical cancer. The positive rate of high-risk HPV DNA in groups of ASC-US and LSIL were 59.6% and 84.9%, respectively. In each group of abnormal cytology, detection rates of CIN 2, 3 or cervical cancer in patients with positive HPV DNA were 8.8% and 14.1%, respectively, which were higher than those with negative HPV DNA (0.2% and 6.0%, $P < 0.05$). In group of ASC-US, high-risk HPV DNA test had a negative predictive value of 99.5%; detection rates of CIN 2, 3 or cervical cancer in patients with HPV DNA virus load 1–9.99 and ≥ 10 was 1.6% and 10.7%, respectively. **Conclusion:** High-risk HPV DNA test were helpful to improve the detection rates of CIN 2, 3 or cervical cancer in patients with ASC-US. **KEY WORDS** Papillomavirus, human; Cervix dysplasia; Cytology

宫颈癌是严重威胁妇女生命健康的最常见的恶性肿瘤之一,在全世界妇女中每年的新发病例数为

[△]Corresponding author's e-mail: gengli57@163.com

46.6 万,中国的新发病例数约占其中的三分之一,为 14.6 万,且发病人数呈逐年上升趋势。因此,宫颈癌的防治任务十分艰巨^[1,2]。近年来,人们认识到宫颈癌的发生和发展与高危型人乳头瘤状病毒(human papillomavirus, HPV)感染高度相关,高危型 HPV 持续感染是导致宫颈癌的主要致病因素。

本文选择了 940 例宫颈细胞学检查为不能明确意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells undetermined significance, ASC-US)和低度鳞状上皮内病变(low squamous intraepithelial lesion, LSIL)的患者进行高危型 HPV DNA 检测和在阴道镜指导下进行宫颈活检病理诊断,从细胞学、组织病理学和高危型 HPV DNA 检测等方面进行回顾性分析,探讨高危型 HPV 检测在 ASC-US 和 LSIL 中对检出宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial lesions, CIN)2 级、3 级及宫颈浸润癌的辅助作用。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2004 年 10 月至 2006 年 2 月在北京大学第三医院妇科宫颈病变门诊就诊、宫颈细胞学检查为 ASC-US 和 LSIL,并且行高危型 HPV DNA 检测的患者 940 例,其中 ASC-US 497 例,LSIL 443 例。获取患者知情同意后进行阴道镜检查 and 宫颈活检病理学检查,诊断慢性宫颈炎 417 例,宫颈湿疣 315 例,CIN1 级 124 例,CIN2 级 65 例,≥CIN3 级 19 例。

1.2 方法

宫颈细胞学检查采用液基薄片技术和 2001 伯塞斯达诊断系统(the bethesda system, TBS)^[3]。高危型 HPV 检测采用二代杂交捕获(hybrid capture II, HC-II, Digene 公司)检测方法,可同时检测

16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68 共 13 种 HPV 病毒亚型。其方法是先将样本中 DNA 双链变性为单链,再与 RNA 探针结合成 DNA-RNA 杂交体,用特异性抗体将杂交体固定并且结合第二抗体使酶底物发光,通过判断光强弱信号计算出样本的 DNA 含量。其结果以标本的荧光光度值(relative light units, RLU)与阳性定标的域值(cutoff, co)的比值(RLU/co)表示,RLU/co≥1.0 为阳性。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 12.0 软件,差异性分析采用 *t* 检验和 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ASC-US 和 LSIL 的患者中高危型 HPV 阳性与宫颈活检病理结果的关系(表 1)

在细胞学异常的 ASC-US 和 LSIL 两组中均有 CIN2 级及其以上病变(包括 CIN2 级、CIN3 级和宫颈浸润癌)的检出,检出率分别是 5.4%(27/497)和 12.9%(57/443)。在细胞学异常中 ASC-US 和 LSIL 组高危型 HPV 阳性率分别是 59.6%(296/497)和 84.9%(376/443)。在 ASC-US 和 LSIL 组 HPV 阴性时 CIN2 级及其以上病变检出率为 0.5%(1/201)和 6.0%(4/67),HPV 阳性时 CIN2 级及其以上病变检出率是 8.8%(26/296)和 14.1%(53/376)。高危型 HPV 对 ASC-US 和 LSIL 组 CIN2 级及其以上病变的阴性预测值分别为 99.5%(200/201)和 94.0%(63/67)。经 χ^2 检验,ASC-US 组中 HPV 阳性患者检出 CIN2 级及以上病变的概率高于 HPV 阴性者,差异有统计学意义($\chi^2=498.0, P<0.01$);LSIL 组中 HPV 阳性患者检出 CIN2 级及以上病变的概率也高于 HPV 阴性者($\chi^2=443.0, P<0.01$)。

表 1 高危型 HPV 感染与宫颈活检病理诊断的关系
Table 1 High risk-HPV detection and diagnosis of cervical biopsies

	ASC-US		LSIL	
	Negative (n=201)	Positive (n=296)	Negative (n=67)	Positive (n=376)
Cervicitis (n)	135(67.2%)	131(44.3%)	38(56.7%)	113(30.1%)
Condyloma (n)	54(26.9%)	103(34.8%)	18(26.9%)	140(37.2%)
CIN1 (n)	11(5.5%)	36(12.2%)	7(10.4%)	70(18.6%)
CIN2 (n)	1(0.5%)	21(7.1%)	2(3.0%)	41(10.9%)
≥CIN3 (n)	0	5(1.7%)	2(3.0%)	12(3.2%)

2.2 ASC-US 组中病毒负荷量与病理结果的关系

将 ASC-US 组中宫颈活检病理结果分为未检出高度病变组(L 组,包括炎症、湿疣和 CIN1 级)与高度病变组(H 组,包括 CIN2 级、CIN3 级和宫颈浸润

癌)两组,表 2 表示病毒载量与病理结果的关系。当高危型 HPV DNA 检测结果 RLU/co 在 1~9.99 时,CIN2 级及其以上病变仅占 1.6%(1/63);在 ≥10 时,CIN2 级及其以上病变占 10.7%(25/233),差异

有统计学意义($\chi^2 = 15.999$, $P < 0.05$)。

表2 高危型 HPV 病毒载量与宫颈活检病理结果的关系

Table 2 High risk-HPV and Diagnosis of Cervical Biopsies

RLU/co	Group L ^a (n = 470)	Group H ^b (n = 27)
阴性(n)	200(99.5%)	1(0.5%)
1 - 9.99(n)	62(98.4%)	1(1.6%)
10 - 99.99(n)	54(85.7%)	9(14.3%)
100 - 999.99(n)	92(88.5%)	12(11.5%)
1 000 -(n)	62(93.9%)	4(6.1%)

a , Group L includes cervicitis , condyloma and CIN1 ; b , Group H , includes CIN2 , CIN3 and cervical cancer.

3 讨论

在美国 , 每年进行宫颈细胞学检查的约 500 万人次 , 其中异常涂片的检出率是 7% , 在异常涂片中 ASC-US 所占比例最大 , 达 57.14%^[4]。对异常涂片进行正确处理 , 能及早发现宫颈癌前病变 , 同时又能节省因过度诊断和治疗导致的医疗费用。

在 TBS 诊断系统中 , 对于细胞有异型性但又不能明确为鳞状上皮内病变的就归类于不典型磷状细胞(atypical squamous cells , ASC)。其中 ASC 又分为 ASC-US 和不能除外高度鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion , HSIL)的不典型磷状细胞(ASC-H)。诊断为 ASC-US 一般有以下几点原因 : 异常细胞存在退变 ; 严重炎症或者修复性改变 ; 所见细胞形态改变难以解释等。临床中对 ASC-US 的处理 , 可以选择重复细胞学检查或立即阴道镜检查或高危型 HPV 检测^[4]。这三种方法各有利弊^[5]。积极的阴道镜检查可能存在过度诊断导致过度治疗 , 而定期重复细胞学检查又可能漏诊 CIN 病变^[6]。我们的资料显示 , 在 ASC-US 中经阴道镜指导下的宫颈活检证实为炎症的患者约占 53.5% , 而 CIN2 级及其以上病变检出率是 5.4%。因此 , 如行阴道镜检查 , 约 1/2 的患者存在过度诊断的可能 , 如不做阴道镜检查 , 又将有宫颈高度病变漏诊的问题。与此同时我们的研究还表明 , ASC-US 行高危型 HPV 检测非常必要 , 高危型 HPV 检测阴性时 , CIN2 级及其以上病变的检出率仅为 0.5% , 阳性时为 8.8% , 差异有统计学意义 , 并且高危型 HPV 检测对 CIN2 级及其以上病变的阴性预测值高达 99.5%。因此 , 高危型 HPV 阳性则预示宫颈发生高度病变风险增加 , 阴性则意味着风险低。对 ASC-US 者行高危型 HPV 检测能够迅速划分出宫颈癌和癌前病变的高危人群 , HPV 阳性者需立即行阴道镜检查 , 阴性者则不需立即阴道镜检查 , 可以继续随访。在我们的

研究中 , ASC-US 的高危型 HPV 阳性率为 59.6% , 因此可以减少近半数患者进行阴道镜检查 , 避免了过度诊断的问题 , 并节省了医疗资源 , 同时还将 CIN2 级及其以上病变的漏诊风险降到最低^[7,8]。

在细胞学 LSIL 组 , 虽然 HPV 阳性者检出 CIN2 级及其以上病变的概率高于 HPV 阴性者 , 但 LSIL 组 HPV 感染率高 , 即使高危型 HPV 检测阴性 , CIN2 级及其以上病变的检出率仍高达 6.0% , 因此 , 细胞学为 LSIL 时应立即行阴道镜检查。

在我们的研究中还发现高危型 HPV 检测结果 (RLU/co) 为 10 以下时病理结果以炎症和湿疣为主 , 而 CIN2 级、CIN3 级及宫颈癌患者检测结果就明显升高 , 因此病毒载量高强烈预示宫颈高度病变的存在。同时高危型 HPV 检测非常有助于评估宫颈高度病变的风险。换言之 , 对高危型 HPV DNA 及其病毒载量的检测 , 能显著提高异常宫颈液基细胞学中宫颈高度病变的检出率。

宫颈癌的发病及进展经历了一个长期过程 , 其间有效的筛查及恰当的治疗完全有可能将其阻断在癌前病变或早期癌阶段 , 并彻底治愈。所以 , 宫颈癌的防治关键在于早期发现。尽管细胞学筛查在制片等方面进行了改进 , 但是仍然不能检出所有的病例 , 液基细胞学检查敏感性也仅在 61% ~ 95% 之间。而将宫颈细胞学检查与 HPV 检测联合应用 , 有助于宫颈病变的检出和管理。

参考文献

- [1] Pisani P , Parkin DM , Bray F , et al. Estimates of the worldwide mortality of for 25 cancers in 1990[J]. Int J Cancer , 1999 , 83 : 18 - 29.
- [2] 张 岱 , 李克敏 , 廉玉茹. 744 例宫颈上皮内瘤样病变的诊断分析[J]. 中国妇产科临床杂志 , 2003 , 4 : 16 - 18.
- [3] Solomon D , Davey D , Kurman R , et al. The 2001 Bethesda system : Terminology for reporting results of cervical cytology[J]. JAMA , 2002 , 287 : 2114 - 2119.
- [4] Wright TC , Cox JT , Massad LS , et al. 2001 Consensus guidelines for The management of women with cervical cytological abnormalities[J]. JAMA 2002 , 287 : 2120 - 2129.
- [5] Solomon D , Schiffman M , Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance : baseline results from a randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst , 2001 , 93 : 293 - 299.
- [6] Lonky NM , Sadeghi M , Tsadik GW , et al. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results[J]. Am J Obstet Gynecol , 1999 , 181 : 560 - 566.
- [7] Lin CT , Tseng CJ , Lai CH , et al. High-risk HPV DNA detection by Hybrid Capture II. An adjunctive test for mildly abnormal cytologic smears in women > or = 50 years of age[J]. J Report Med , 2000 , 45 : 345 - 350.
- [8] Shlay JC , Dunn T , Byers T , et al. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smear[J]. Obstet Gynecol , 2000 , 96 : 410 - 416.

(2006-06-13 收稿)
(本文编辑 : 刘淑萍)