

对 ASC-US 病例进行 HPV-DNA 检测的分层筛查的临床价值

The Clinical Value of Hierarchical Screening for Patients with ASC-US with HPV-DNA Testing

WANG Hong, LI Qing, JIN Ling, et al.

王 红, 李 晴, 金 玲, 汪艳珠

(深圳市妇幼保健院, 广东 深圳 518028)

摘要: [目的] 探讨对宫颈细胞 ASC-US 进行 HPV-DNA 检测的分层筛查的临床价值。[方法] 对 2007 年 5 月至 2010 年 1 月宫颈细胞学描述为 ASC-US, 经 HPV-DNA 检测、阴道镜检查 and 宫颈组织病理诊断, 随访半年以上的资料相对完整的 486 例病例进行分析。[结果] ASC-US 病例中 306 例为宫颈的一般性感染和湿疣样病变, 占 62.96%; 180 例为宫颈上皮内瘤变 (CIN I~III), 占 37.04%。486 例 ASC-US 中 HPV 阳性 300 例。HPV 阳性组 300 例中宫颈上皮内瘤变 (CIN) 156 例, 占 61.73%, HPV 阴性组 186 例中 CIN 24 例, 占 12.9%, 两组比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。经过 6~9 个月的追踪观察, HPV 阳性组再发 CIN 4 例, HPV 阴性组未出现新 CIN 病例。[结论] ASC-US 与下生殖道 HPV 感染有关, HPV 感染的 ASC-US 病例有较高的风险伴有 CIN。ASC-US 病例可根据 HPV-DNA 检测结果选择临床治疗及处理方法。

关键词: ASC-US; CIN; HPV; 分层筛查

中图分类号: R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)08-0635-03

宫颈癌是一个病因相对明确的女性生殖系统恶性肿瘤, 宫颈脱落细胞学检查被认为是医学史上最成功的早期癌症筛查方法之一。对意义未明的不典型鳞状上皮细胞 (ASC-US) 的临床意义有多种释义和分析, 因此各家医院对 ASC-US 妇女管理存在差异, 一方面有可能因过度治疗造成社会医疗资源的浪费和引起妇女不必要的焦虑, 另一方面 ASC-US 隐匿了大约 5%~10% 更严重的癌前病变^[1], 若治疗不足则可能导致宫颈病变进展而发展至宫颈癌。对宫颈细胞 ASC-US 进行 HPV 检测的分层筛查可能使 ASC-US 妇女管理更加规范。现对我院门诊宫颈液基细胞学筛查出 ASC-US 的病例随访观察 6 个月以上的资料进行临床分析。

收稿日期: 2012-04-27; 修回日期: 2012-06-08
通讯作者: 李晴, E-mail: LiQing1350@vip.sohu.com

中国肿瘤 2012 年第 21 卷第 8 期 China Cancer, 2012, Vol. 21, No. 8

1 资料与方法

1.1 一般资料

2007 年 5 月至 2010 年 1 月我院妇科门诊和体检科进行宫颈液基细胞学检查者共 24 679 名, 平均年龄 35.7 岁, 孕次 0~7 次, 产次 0~6 次。其中诊断为不典型鳞状上皮细胞 (ASC) 983 例, 占 3.98%; ASC-US 797 例, 占 3.23%; 不典型鳞状上皮倾向高度病变 (ASC-H) 185 例, 占 0.75%。其中在我院宫颈疾病诊治中心进行阴道镜、HPV-DNA 检测和宫颈组织病理学检查, 资料相对比较完整的 ASC-US 病例 486 例, 占总体 ASC-US 病例的 61%; 另 311 例 ASC-US (39%) 由于缺乏组织学诊断或 HPV 检测结果未被纳入研究。

1.2 诊断标准

1.2.1 宫颈细胞学诊断标准

2001 年修改后的 TBS 报告形式: 鳞状上皮细胞

异常:不典型鳞状上皮细胞(ASC),包括无明确诊断意义的非典型鳞状上皮细胞(ASC-US)和非典型鳞状上皮细胞不排除高度鳞状上皮内病变(ASC-H)。镜下细胞特点:中层细胞核增大,是中层鳞状上皮细胞核的2~3倍,轻度核深染,核轮廓光滑,染色质分布均匀。

1.2.2 高危型 HPV-DNA 诊断标准

宫颈口部位取材检测高危型 HPV-DNA。Digene 公司的第二代杂交捕获法(CH-II)检测 HPV 的 13 种高危亚型,包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 型,HPV-DNA \geq 1pg 为阳性。

1.2.3 阴道镜诊断标准

所有病例均进行阴道镜检查,同时在阴道镜下进行宫颈取材;如阴道镜下观察宫颈无明显病变者,取宫颈 6 点和 12 点两处宫颈组织,送病理检查。

1.2.4 组织病理学诊断标准

慢性宫颈炎为一般性感染,未出现宫颈鳞状上皮的病变;宫颈鳞状上皮出现良性细胞增生,包括扁平型湿疣、内生型湿疣和尖锐型湿疣,诊断湿疣样病变;轻度、中度和重度宫颈上皮内瘤变(CIN I, CIN II, CIN III)。同一样本的组织学诊断由一位病理学主任医师和一位病理学副主任医师分别给出,两者的诊断吻合率 97.5%,2.5%不一致的经两者讨论统一后给出最后诊断。

1.3 随访观察

经阴道镜检查及病理检查排除 CIN 的变化,并进行知情告知同意后 3、6、9 个月进行随访。

2 结果

2.1 病理诊断结果

ASC-US 病例中 306 例为宫颈的一般性感染和湿疣样病变,占 62.96%;180 例为宫颈上皮内瘤变,占 37.04%。见表 1。

表 1 486 例 ASC-US 病例宫颈组织病理诊断结果

病理诊断	例数	百分比(%)
慢性宫颈炎	84	17.28
湿疣样病变	222	45.68
CIN I	90	18.52
CIN II	36	7.41
CIN III	54	11.11
合计	486	100

2.2 HPV-DNA 检测结果

486 例 ASC-US 病例中 HPV 阳性 300 例(61.73%), HPV 阴性 186 例 (38.27%)。HPV 阳性组中 CIN 者 156 例 (52.00%), HPV 阴性组中 CIN 者 24 例 (12.90%); HPV 阳性组与 HPV 阴性组 CIN 比率差异有显著性($\chi^2=75.70, P<0.001$)。见表 2。

表 2 ASC-US 病例 HPV 检测结果的比较

病理诊断	HPV 阳性(%)	HPV 阴性(%)
慢性宫颈炎	38(12.67)	46(24.73)
湿疣样病变	106(35.33)	116(62.36)
CIN	156(52.00)	24(12.90)
CIN- I	78(26.00)	12(6.45)
CIN- II	30(10.00)	6(3.23)
CIN- III	48(16.00)	6(3.23)
合计	300(61.73)	186(38.27)

2.3 HPV 阳性组与 HPV 阴性组病理为非 CIN 病例随访结果

病理结果为非 CIN (慢性宫颈炎+湿疣样病变) 病例经患者同意给予药物治疗 1~3 个疗程, 停药 2 个月, 用药及观察期间严格避孕套避孕, 追踪观察 6~9 个月阴道镜、病理结果显示: HPV 阳性组的 144 例中有 4 例为 CIN I, HPV 阴性组的 162 例中无 CIN 病例发现。

3 讨论

长期以来, 宫颈癌严重威胁着世界范围女性的健康和生命。20 世纪 40 年代 Papanicolou 和 Traut 创立的通过观察阴道脱落细胞进行宫颈癌筛查巴氏涂片法, 已经成为大面积人群普查的可行及有效的方法, 使宫颈癌的发病率和死亡率明显下降。但是, 巴氏涂片的局限性, 可能导致一部分患者漏诊。20 世纪 90 年代初推出的宫颈细胞学的描述性诊断报告方式(TBS), 使宫颈病变的筛查报告更加严谨和科学。TBS 报告中的 ASC-US 是细胞学检查结果中最难决定对策的一个描述性结果, 是最常见的一种宫颈细胞学异常现象。对妇科医生来说, ASC-US 有何临床意义? 应该如何对 ASC-US 妇女进行管理? 是否应立即进行有创性病理检查、宫颈管搔刮术或 3~6 个月重复细胞学检查, 临床处理仍存在争议^[2]。

对本院 2007 年至 2010 年 3 年间资料相对比较完整的宫颈细胞 ASC-US 妇女 486 例进行阴道镜、

HPV-DNA 检测和宫颈组织病理学检查,分析显示,ASC-US 不是宫颈癌变的证据,其中有相当一部分是由于 HPV 感染引起的。HPV 感染的 ASC-US 病例有较高的风险且常伴有宫颈上皮内瘤变(CIN)。本组 HPV 阳性组 300 例,宫颈上皮内瘤变(CIN)156 例,占 52.00%;HPV 阴性组 186 例,CIN 24 例。Ibáñez 等^[3]的研究发现西班牙 ASC-US 患者中合并 HPV 感染率约为 31.7%,美国 ASC-US 患者中约 21.7%检测到 HPV 阳性^[4]。而我们的研究发现 61.73% (300/486) 的感染率提示合并 HPV 感染是中国人 ASC-US 的重要诱因,是 ASC-US 患者管理中更为需要关注的问题。

我们对 ASC-US 中非 CIN 者的追踪随访显示,HPV 阳性组发现 4 例新发 CIN,而 HPV 阴性组未见 CIN 病例。Ibáñez 等通过 3 年的随访,发现 ASC-US 合并 HPV 感染者进展为 CIN2+ 的概率为 14.3%,而无 HPV 感染者为 0.4%,HPV 感染组是未感染组的 45 倍。因此,临床医生对于 ASC-US 的处理,不必急于进行病理活检或宫颈管搔刮,有条件的可以先行 HPV 检测,进行分层筛查;HPV 阳性者,进行阴道镜检查,必要时活检;而 HPV 阴性者,可以先行局部药物治疗或观察,6 个月后重复进行宫颈细胞学检查。近年来,表观遗传学研究认为,除了 HPV 感染以外,ASC-US 患者的肿瘤抑制基因如 *PCDH10*、*WT1* 及 *PAX1* 的甲基化情况也与 ASC-US 的进展密切相关^[5],相信随着研究的深入,会为 ASC-US 患者的临床管理提供更多的建议与科学依据。

Stoler 等^[6]的研究发现,将 ASC-US 患者的年龄纳入统计分析,可提高 HPV 感染用于预测 ASC-US

进展的敏感度及特异性。种族、婚育状况、性传播疾病(STD)病史、性生活状况、吸烟等因素也应在 ASC-US 中发挥了重要的作用,而目前国内外相关研究数据还很缺乏。将来基于大样本研究数据的统计分析,将上述混杂因素纳入分析,建立数学模型,可为临床 ASC-US 患者提供更为准确的风险预测及管理依据。

参考文献:

- [1] Trottier H, Franco EL. Human papillomaviruses and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention [J]. *Am J Manag Care*, 2006, 12(17 Suppl): s462-s472.
- [2] 郎景和. 宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗[J]. *中华妇产科杂志*, 2001, 36(5): 261-263.
- [3] Ibáñez R, Moreno-Crespi J, Sardà M, et al. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ (CIN2+) using HPV DNA testing after a diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) in Catalonia, Spain[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12:25.
- [4] Bansal M, Li Z, Zhao C. Correlation of histopathologic/cytologic follow-up findings with vaginal ASC-US and ASC-H Papanicolaou test and HPV test results [J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137(3):437-443.
- [5] Lin CJ, Lai HC, Wang KH, et al. Testing for methylated *PCDH10* or *WT1* is superior to the HPV test in detecting severe neoplasms (CIN3 or greater) in the triage of ASC-US smear results [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(1): 21.e1-21.e7.
- [6] Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, et al. The interplay of age stratification and HPV testing on the predictive value of ASC-US cytology. Results from the ATHENA HPV study[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137(2):295-303.