

· 临床研究 ·

宫颈细胞学检查为意义不明确的非典型鳞状细胞患者的分流处理探讨

张宏珍, 张巧玉, 成争先, 温娜, 陈小燕

(中国人民解放军第三〇九医院妇产科, 北京 100091)

摘要:目的 探讨高危型人乳头状瘤病毒(HPV)DNA 检测对宫颈细胞学检查为意义不明确的非典型鳞状上皮细胞(ASCUS)患者宫颈疾病诊断的临床意义和价值。方法 2008 年 7 月至 2010 年 11 月,对本院新柏膜式液基超薄细胞学检查(TCT),且诊断结果为 ASCUS 的 218 例患者进行高危型 HPV-DNA 检测及阴道镜下活检。结果 218 例 ASCUS 患者病理组织学结果为宫颈上皮内瘤变(CIN)52.29%,高级别 CIN 及宫颈浸润癌的发生率 15.14%。阴道镜拟诊 CIN 94 例,与宫颈组织学病理检查结果相符 68 例,阴道镜评估与病理诊断符合率为 59.65%,高危型 HPV-DNA 阳性组 CIN 检出率为 85.84%,明显高于阴性组的 16.19%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高级别 CIN 33 例中 31 例高危 HPV-DNA 检测阳性,仅 2 例 CIN II 为阴性。宫颈浸润癌 2 例,高危 HPV 检测为阳性。结论 高危型 HPV-DNA 检测是一种有效的 ASCUS 分流管理手段,能提高 CIN 的检出率。

关键词:宫颈上皮内瘤样病变;意义不明确的非典型鳞状细胞;人乳头状瘤病毒

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.06.022

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)06-0573-02

Exploring in management of women with atypical squamous cells of undetermined significance

Zhang Hongzhen, Zhang Qiaoyu, Cheng Zhenxian, Wen Na, Chen Xiaoyan

(Department of Obstetrics and Gynecology, 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

Abstract: Objective To find the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of the high-risk group human papillomavirus (HPV) DNA testing as a triage tool to detect in women with a cytologic smear showing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS). **Methods** All new cases with cytologic smears showing ASCUS presented in our hospital from July 2008 to November 2010, excluding known cases of HSILs and pregnancies, were enrolled. Cervical cell samplings were done by cervical cytobrush technique and tested for high-risk group HPV with the hybrid capture 2 (HC2) test. All participants were examined under a colposcope. Then cervicographs were taken before colposcopic-directed cervical biopsies were done. **Results** Among patients investigated, 114 patients were diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia (CIN, 52.29%). Comparing the colposcopic result with biopsied result, the coincidence rate was 59.65% in high grade CIN and squamous cell carcinoma (SCC). The prevalence of CIN in the high-risk HPV group was 85.84% and was obviously higher than that of HPV-negative group ($P < 0.05$). 31 of 33 patients with high grade CIN were HPV-positive, 2 patients were HPV-negative, 2 cases were high-risk HPV positive. **Conclusion** High-risk group HPV detection can be used as an additional triage test to detect HSILs in women having ASCUS with high sensitivity and negative predictive value.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia; atypical squamous cells of undetermined significance; human papillomavirus

宫颈癌是发展中国家最常见的妇科恶性肿瘤。2007 年发达国家宫颈癌为 87 466 例,而发展中国家为 473 430 例^[1]。细胞学检查作为癌前病变或早期宫颈癌筛查的最有效手段^[2]。细胞学检查结果为意义不明确的非典型鳞状细胞(ASCUS)宫颈病理检查结果差异很大,可以是正常的宫颈组织或宫颈浸润癌,细胞学检查的敏感性低于 50%,可能遗漏宫颈上皮内瘤变(CIN) III 或癌^[3]。因此,对 ASCUS 正确的进一步处理策略非常重要。已经公认的是人乳头状瘤病毒(HPV-DNA)感染可以导致宫颈癌,80%以上的宫颈癌是可以预防的,高危型人乳头状瘤病毒检测已经成为美国非典型鳞状上皮细胞(ASCUS)患者的常规检查,并成为许多阴道镜检查后和临床处理后独立的随访项目^[4-6]。美国宫颈癌筛查指南建议对 30 岁以上女性进行巴氏试验及高危型 HPV 的检测,并且对二者均为阴性者每隔 3 年筛查 1 次^[4-7]。本文对 218 例 ASCUS 患者采用高危型 HPV-DNA 检测和电子阴道镜检查,同时对 HPV-DNA 阳性者在阴道镜下进行活组织检查。本研究旨在探讨高危型 HPV-DNA 检测在 ASCUS 患者的进一步处理中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2008 年 7 月至 2010 年 11 月在本院妇产科门诊因宫颈疾病就诊的患者行液基薄层细胞学检查(TCT)结果为 ASCUS 者,且进行高危型人乳头瘤病毒 DNA(HPV-DNA)检测及阴道镜下宫颈活检的 218 例患者作为研究对象,

孕妇不纳入研究。218 例 ASCUS 患者平均年龄为 38.7 岁(18~63 岁),初次性生活的平均年龄为 20.4 岁(14~28 岁),性伴侣的平均数量为 1.6 个,有白带增多或接触性出血者 161 例,无症状者 57 例。

1.2 方法

1.2.1 宫颈细胞学检查 患者检查前 3 d 不做阴道冲洗或阴道给药,24 h 内禁止性生活。采用 TCT 进行检测,采用宫颈刷收集子宫颈外口、宫颈管脱落细胞,并立即洗入装有保存液的样本保存瓶中,经过美国新柏氏公司提供的 TinPrep2000 处理仪对样品进行检测。细胞学诊断标准采用 TBS 分类法。

1.2.2 HPV-DNA 检测 采用美国 Digene 公司提供的 HC2-HPV-DNA 检测技术,可同时检测出 13 种高危型 HPV。 $\geq 5 000$ 拷贝为阳性。按试剂盒操作步骤进行检测。阈值设定:取 3~10 个循环的荧光信号;阈值设定原则以阈值线恰好超过正常阴性对照品扩增曲线的最高点,且 CT 值=0.0 为准。结果判定:样品 CT 值显示为 Undet 判定为阴性;样品 CT ≤ 32 ,判定为阳性;若 $32 < CT < 35$ 的样本建议重做,重做 CT < 35 者为阳性,否则为阴性。

1.2.3 阴道检查和宫颈活检 对宫颈先后施以生理盐水、3%~5%醋酸及鲁格液染色,并在光电一体数码成像系统指引下,观察宫颈有无黏膜白斑、异型血管、醋酸白上皮、镶嵌及碘染色阳性区域,对可疑病灶进行定位活检,若镜下未发现异常

病灶,在宫颈 3、6、9、12 点取活检或宫颈搔刮取宫颈管组织。阴道镜检查及宫颈活检等由妇产科专职医生完成。所有病理检查均由本院具有丰富经验的专职病理科医生完成。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 统计软件进行数据分析,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ASCUS 与组织学的相关性 218 例 TCT 诊断为 ASCUS,阴道镜下定位活检组织病理学结果显示,正常宫颈组织或良性病变 47.71%, CIN I 为 37.16%, CIN II 为 9.17%, CIN III 为 5.05%, 见表 1。

2.2 高危型 HPV 与组织学的相关性 218 例 ASCUS 患者中高危型 HPV 阳性 113 例(51.85%),其中阴道镜下宫颈活检病理检查结果为正常宫颈 5 例,炎症 11 例, CIN I 66 例, CIN II 18 例, CIN III 11 例,浸润癌 2 例,组织学结果为 CIN 以上 97 例,检出率为 85.84%。高危型 HPV 与阴道镜定位下活检的组织病理学结果的相关性见表 1。高危型 HPV-DNA 阳性组 CIN 检出率为 85.84%,明显高于阴性组的 16.19%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。33 例高级别 CIN 中有 31 例高危型 HPV-DNA 阳性。

2.3 阴道镜下评估与组织学的相关性 218 例 ASCUS 患者阴道镜检查,拟诊为 CIN 以上 94 例,其中 CIN I 65 例, CIN II 17 例, CIN III 10 例,浸润癌 2 例。与宫颈组织学病理检查结果相符 68 例(CIN I 50 例, CIN II 8 例, CIN III 8 例, 浸润癌 2 例),阴道镜评估与病理诊断符合率为 59.65%, 见表 2。

表 1 高危型 HPV-DNA 检测与阴道镜下宫颈活检病理检查结果的关系 [$n(\%)$]

检查结果	总计	高危型 HPV-DNA 检测	
		阳性病例	阴性病例
正常	50(22.93)	5(10.00)	45(90.00)
炎症	54(24.78)	11(20.37)	43(79.63)
CIN			
I	81(37.16)	66(81.48)	15(18.52)
II	20(9.17)	18(90.00)	2(10.00)
III	11(5.05)	11(100.00)	0
浸润癌	2(0.92)	2(100.00)	0

表 2 阴道镜评估与活检病理结果的相关性 (n)

宫颈活检病理结果	阴道镜评估结果					
	正常	炎症	CIN I	CIN II	CIN III	浸润癌
正常	45	4	1	0	0	0
炎症	15	35	4	0	0	0
CIN						
I	0	25	50	6	0	0
II	0	0	10	8	2	0
III	0	0	0	3	8	0
浸润癌合计	60	54	65	17	10	2

3 讨 论

细胞学检查是目前宫颈癌筛查中应用最广、最有效的检查手段。细胞学筛查结果异常通常与病理学结果有关。大量研究结果显示, ASCUS 可能是反应性变化,也可能隐藏着 CIN,甚至癌变,宫颈活检病理结果可以是正常,也可能为宫颈浸润癌。作者对 218 例 TCT 诊断为 ASCUS 并进行了阴道镜下定位活检组织病理学结果显示,阴道镜评估与病理诊断符合率为

59.65%,与宋淑芳等^[8]报道的结果相近。文献报道在阴道镜下评估中 20%~60%的 ASCUS 与 CIN 有关。因此,对这类患者的处理策略是要将高级别的宫颈癌前病变鉴别出来。目前对 ASCUS 患者的处理流程仍没有统一认识,对 ASCUS 的处理在既往常局限于阴道镜随访和重复细胞学检查。大量文献证实,这种诊断缺乏重复性,细胞学检测存在较高的变异性和存在遗漏少量但明确宫颈癌前的病变(CIN II~III)的风险。3~6 个月随访 1 次细胞学检查,可能存在延误诊断和随访缺失的问题。而立即在阴道镜下行宫颈活检,这对发现癌前高度病变(HSIL)具有较高的敏感性、特异性,还可减少随访中断,但并不是所有的 ASCUS 患者都需要做阴道镜检查。同时患者在等待复查的过程中承受着较大焦虑和精神压力,故对细胞学诊断为 ASCUS 的患者行进一步分流检查十分重要。

高危型 HPV 是引起子宫颈癌及其癌前病变的必要因素。虽然高危型 HPV 感染可在一般人群中流行,但通常是短暂的,很少引起临床症状,只有持续感染 HPV 的妇女,才成为子宫颈癌的高危人群。目前已有基于 HPV 相关疫苗用于预防宫颈癌的报道^[9]。持续 HPV16 感染的 ASCUS 患者中 CIN III 发生率明显高于没有持续 HPV16 感染的 ASCUS 患者($P < 0.01$)^[10]。细胞学异常的 HPV 阴性患者中很少发展为宫颈癌前病变^[11]。Atkins 等^[12]对 ASCUS 患者 2 年的随访结果显示,1 796 例 HPV 阴性的女性在 2 年内没有 1 例发生癌变,然而, HPV 阳性者中有 7 例发生了癌变。同样在另一项研究显示,1 591 例 HPV 阴性的 ASCUS 患者中仅 22 例(1.4%)发展为 CIN III 或癌症,而 HPV 阳性的 1767 例 ASCUS 患者中则有 269(15.2%)发展成 CIN III 或癌($P < 0.001$), HPV 试验的特异性明显高于细胞学检查($P < 0.001$)^[13]。细胞学检查、HPV 检测或联合细胞学、HPV 检测试验对 CIN III 或宫颈癌的阳性预测值分别为 2.6%、2.3%和 2.2%,但阴性预测值分别为 99.7%、99.8%、100%。提示 HPV 检测对宫颈癌前病变或宫颈癌具有较高的阴性预测值,使 HPV 检测成为 ASCUS 处理策略中非常有生机的选择^[14]。这些研究均提示,高危型 HPV 具有较高的阴性预测值,为了避免不必要的阴道镜检查,高危型 HPV 检测是评估患者是否真的面临宫颈癌风险的理想选择。本院采用的高危型 HPV-DNA II 代杂交捕获实验(HC2)能够同时检测出与宫颈癌密切相关的 13 种高危型 HPV。HC2 是目前惟一被美国 FDA 批准用于宫颈癌筛查的 HPV 检测法,是一个放大的酶标板技术。本研究 218 例 ASCUS 患者中,高危型 HPV-DNA 阳性组 CIN 检出率为 85.84%,明显高于阴性组的 16.19%, CIN III 及浸润癌均为高危型 HPV-DNA 阳性。高危型 HPV 感染在炎症组为 20.37%, CIN I 组为 81.48%, CIN II 组为 90%, CIN III 组为 100%,宫颈癌组为 100%,提示高危型 HPV 阳性率随着病理学病变程度的加重而增加,与陈宝莲^[15]的研究结果类似。

综上所述,高危型 HPV-DNA 检测对 ASCUS 具有分流作用,高危型 HPV 阴性者可于 6~12 个月复查重复细胞学检查,阳性者则应及时作阴道镜检查,从而可以降低阴道镜检查率而仍有较高的宫颈病变检出率,减轻患者负担,节约医疗资源。

参考文献:

- [1] Garcia M, Jemal A, Ward EM, et al. Global cancer facts and figures 2007[M]. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2009; 3072-3075.
- [2] 梁爽, 王彬. 液基薄层细胞检查在宫颈癌及癌前病变筛查中的应用[J]. 重庆医学, 2009, 38(24): 3072-3075.
- [3] American College of Obstetricians and (下转第 577 页)

- [2] 李永玲, 邓华聪, 糜公仆, 等. 2 型糖尿病患者血糖、血脂、氧化应激与 β 细胞功能的相关性研究[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(6): 636-641.
- [3] Cave AC, Brewer AC, Narayanapanicker A, et al. NADPH oxidases in cardiovascular health and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(6): 691-728.
- [4] 王尧, 黄欢, 王艳萍, 等. 糖尿病患者血糖波动与氧化应激状态的相关性研究[J]. 中国全科医师杂志, 2011, 14(8B): 2606-2608.
- [5] Ohsawa M, Ishikawa K, Takahashi M, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. *Nat Med*, 2007, 13(6): 688-694.
- [6] 胡啸玲, 汤恢煊, 周志刚, 等. 氢气对体外循环肺损伤的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(2): 110-114.
- [7] 丁莉, 屈顺林, 王蕾, 等. 高葡萄糖刺激血管内皮细胞尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 表达上调、活性氧增加及细胞凋亡[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(6): 405-409.
- [8] 张浩, 林玮栋, 汤玮, 等. 氧化应激在糖尿病足发病机制中的研究进展[J]. 上海医学, 2011, 34(5): 408-411.
- [9] Inoue N. Vascular C-reactive protein in the pathogenesis of coronary artery disease: role of vascular inflammation and oxidative stress[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2006, 6(4): 227-231.
- [10] 耿晓仲. 糖尿病肾病患者血清 VEGF 和 TNF-2 水平表达的临床意义[J]. 重庆医学, 2010, 39(21): 2942-2945.
- [11] Valdecantos MP, Pérez-Matute P, Quintero P, et al. Vitamin C, resveratrol and lipoic acid actions on isolated rat liver mitochondria: all antioxidants but different [J]. *Redox Rep*, 2010, 15(5): 207-216.
- [12] Fukuda KI, Asoh S, Ishikawa M, et al. Inhalation of hydrogen gas suppresses hepatic injury caused by ischemia/reperfusion through reducing oxidative stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(3): 670-674.
- [13] Cai JM, Kang ZM, Liu W, et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 441(2): 167-172.
- [14] IKuroh O, Kiyomi N, Kumi Y, et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(6): 1195-1198.
- [15] 杨秀艳, 邵蒙蒙, 金露, 等. 氢气对慢性低氧高二氧化碳大鼠学习记忆障碍的干预作用[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(3): 566-570.

(收稿日期: 2011-03-22 修回日期: 2011-09-06)

(上接第 574 页)

- Gynecologists. Management of abnormal cervical cytology and histology. ACOG practice bulletin no. 99 [J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(6): 1419-1444.
- [4] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists [J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(4): 905-918.
- [5] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4): 346-355.
- [6] Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, et al. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(6): 1325-1331.
- [7] Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2002, 52(6): 342-362.
- [8] 宋淑芳, 尹利荣, 宋静慧. 阴道镜检查在宫颈细胞学 ASCUS 分流管理中的应用 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(2): 129-131.
- [9] Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women [J]. *Lancet*, 2007, 369(9580): 2161-2170.
- [10] Gage JC, Schiffman M, Solomon D, et al. Comparison of measurements of human papillomavirus persistence for postcolposcopic surveillance for cervical precancerous lesions [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(7): 1668-1674.
- [11] Castle PE, Cox JT, Jose J, et al. An Analysis of High-Risk Human Papillomavirus DNA-Negative Cervical Precancers in the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) [J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 111(4): 847-856.
- [12] Atkins KA, Jeronimo J, Stoler MH, et al. Description of patients with squamous cell carcinoma in the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion triage study [J]. *Cancer*, 2006, 108(4): 212-221.
- [13] Mahboobeh S, Diane S, Sholom W, et al. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(6): 1325-1331.
- [14] Kiatpongsan S, Niruthisard S, Mutirangura A, et al. Role of human papillomavirus DNA testing in management of women with atypical squamous cells of undetermined significance [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(1): 262-265.
- [15] 陈宝莲. HPV-DNA 检测筛查宫颈癌价值探讨 [J]. 重庆医学, 2009, 38(7): 854-855.

(收稿日期: 2011-01-25 修回日期: 2011-07-22)