

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.32.027

# 宫颈非典型鳞状细胞诊断及分流方法研究进展\*

张雪梅 综述, 以 敏 审校

(广西医科大学第四附属医院病理科, 广西柳州 545005)

**[摘要]** 宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤, 细胞学检查是目前宫颈癌早期筛查的主要方法, 其中非典型鳞状细胞是诊断及分流的难点, 提高细胞学诊断准确率, 寻找科学有效的方法合理分流此类患者是临床工作中需要迫切解决的问题。

**[关键词]** 子宫颈; 非典型鳞状细胞; 分流

**[中图分类号]** R365

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)32-4184-03

宫颈癌是目前最常见的女性生殖道恶性肿瘤, 我国每年新发病例为 13 万例, 占世界每年新发总病例的 28%<sup>[1]</sup>。研究发现, 99.8% 的宫颈癌由高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)引起<sup>[2]</sup>, 宫颈液基细胞学检查(TCT)是目前宫颈癌及癌前病变筛查最常用的方法, 与传统涂片相比, 有效提高了宫颈病变的阳性检出率<sup>[3]</sup>。其中非典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASC)是 TCT 中最常见的诊断结果, 也是诊断的难点。因此, 提高宫颈细胞学诊断准确率, 合理分流 ASC 患者, 降低漏诊率及阴道转诊率显得尤为重要。本文将对目前宫颈 ASC 诊断及分流方法进行综述。

## 1 ASC 的诊断及临床现状

根据《子宫颈细胞学 Bethesda 报告系统》(第 2 版)<sup>[4]</sup>, ASC 分为不能明确意义的 ASC(ASC-US) 和倾向高级别上皮内瘤变(CIN)的 ASC(ASC-H)。临床工作中, ASC 与部分萎缩细胞、角化不全细胞、化生细胞及修复细胞难以鉴别, 受主观影响, 各实验室间诊断结果可重复性差, 特别是 ASC-US 在部分实验室充当了诊断不明确的“垃圾篓”。然而 ASC-US 实际上是指细胞形态上较良性反应性改变明显, 但在数量和程度上又不足以诊断鳞状上皮内病变的一组细胞病理变化, 其改变可能与炎症刺激、宫内节育器或制片方法有关, 也可能与宫颈 CIN 或癌有关。ASC-H 则可提示潜在的高级别病变, 但包含有类似高级别 CIN(HSIL)的良性病变及真正的 HSIL, 由于临床对其处理类似于 HSIL, 使得细胞病理学医生对其诊断谨慎小心, 故报告率也较低。

不同的研究结果显示, ASC-US 及 ASC-H 与组织学的符合率分别为 10.1%~42.4% 及 59.4%~86.7%。国外的研究发现, ASC-US 被证实为 CIN II 以上的病例为 8.4%~14.4%<sup>[5-7]</sup>, 而李小芳等<sup>[8]</sup>的研究结果略高于国外, 约为 10.70%~28.44%。上述结

果提示 ASC-US 包含了少数更高级别的病变, 而 ASC-H 则可能包含了部分良性病变, 对这部分病例如果诊断不准确, 或重视不足, 未使其得到合理分流, 可能会漏掉一部分高级别病变的患者, 耽误治疗时机; 或者因过度诊断, 增加了阴道镜转诊率, 给患者带来心理负担及身体痛苦, 增加了社会及家庭的经济负担, 因此不断探索合理有效的分流筛查方法尤为重要。

## 2 ASC 的分流方法

**2.1 HPV 检测** HR-HPV 的生殖道持续感染是引发宫颈癌及宫颈 CIN 的重要病原学因素<sup>[9-10]</sup>, 其不但可以引起宫颈鳞状细胞癌还可导致宫颈腺癌<sup>[8]</sup>, 约 70% 的宫颈癌由 HPV16/18 感染所致。目前, 美国食品药品监督管理局(FDA)认证批准的 HR-HPV 检测技术包括 3 种 DNA 检测技术(HC2 HR-HPV 检测、cervista HPV 检测和 cobas 4800 HPV 检测)及 HPV E6/E7 mRNA 检测技术(Aptima HPV 检测)。HPV DNA 检测技术能够检测出 13 种 HR-HPV, 在宫颈高级别病变的检出上具有较高的灵敏度及特异度<sup>[11]</sup>, 其中, cervista HPV 检测和 cobas 4800 HPV 检测除了能检测传统的 13 种 HR-HPV, 还增加了 HPV 66。另外, cobas 4800 HPV 检测在区分 HPV16 或 18 及其他 HR-HPV 感染方面具有重要作用。HR-HPV E6/E7 mRNA 检测技术可以检测 14 种 HR-HPV, 同时较 HPV DNA 检测具有更高的特异度<sup>[12]</sup>。李小芳等<sup>[8]</sup>的研究结果中, HPV 检测对高级别病变的灵敏度及阴性预测值分别为 84.38% 和 90.48%, 而其他学者以及国外的研究结果则高达 96% 以上。这些数据表明 HR-HPV 检测阴性大大降低了宫颈高级别病变的可能, 然而其特异度仍较低<sup>[13-14]</sup>。

有学者发现低危型 HPV(LR-HPV)在 ASC-US 患者中单独存在, 而在更高级别的病变中却未发现, 提示 ASC-US 的发生、发展不仅与 HR-HPV 有关, 也可

\* 基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会课题(Z20170913)。 作者简介: 张雪梅(1983—), 副主任医师, 硕士研究生, 主要从事分子病理诊断的研究。

能与 LR-HPV 及年龄、吸烟、性伴侣数量、自身免疫力、口服避孕药等多种因素相关。据统计,约 50% 的 HPV 感染患者在 1 年内可转阴,并不会发展为高级别病变或者癌。也有研究认为随着年龄的增加,HPV 各亚型的检出率呈逐渐下降的趋势<sup>[15]</sup>。上述结果提示,单纯依据 HPV 检测结果对于宫颈病变的筛查依然不够全面准确。对于一过性感染 HPV 的患者来说,将会导致过度诊断及治疗。此外,研究发现 HPV 一过性感染合并过度诊断造成的活检损伤将导致这些患者宫颈黏液内炎症因子短期内增加,并且随着病变严重程度的增加而增加<sup>[16]</sup>。

近年来,多项研究表明,对于 ASC-US 的分流,TCT 联合 HR-HPV 检测与单纯 TCT 相比在敏感度方面相差不大,但在宫颈高级别病变的检出上特异度更高,因此联合筛查具有更高的灵敏度、特异度及阴性预测价值,在临床应用较广泛,然而对于 HPV 阴性的 ASC-US 人群的分流策略目前尚处于研究阶段。有研究发现,HPV 阴性的 ASC-US 人群较 TCT 及 HPV 检测均阴性的人群有更高的宫颈高级别病变发生风险<sup>[17]</sup>。如何避免 HPV 阴性的 ASC-US 人群中高级别病变的误诊及漏诊,早期预防宫颈癌的发生,是目前临床工作迫切需要解决的问题。

**2.2 DNA 倍体分析** 近年来,分子遗传学的迅猛发展证明通过检测细胞核 DNA 水平的变化可以预测肿瘤细胞的增殖能力。DNA 倍体分析在国外已广泛用于宫颈癌的早期筛查,近年来国内也有相关研究和报道。研究显示 DNA 倍体分析可以弥补 TCT 筛查受主观因素影响的不足,二者联合筛查可以提高宫颈病变检出的灵敏度,尤其对于 ASC-US 患者进行 DNA 倍体检查分流,能够更好地帮助临床医生进行宫颈癌的早期干预。与此同时,DNA 倍体全自动图像分析系统的使用,降低了宫颈癌筛查的人工劳动强度及人为误差,利于开展大规模的宫颈癌筛查。

李小芳等<sup>[8]</sup>的研究结果显示,DNA 倍体分析联合 HR-HPV 检测用于预测宫颈高级别病变的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 95.12%、74.68%、66.10%、96.72%,这些结果均高于单独使用 DNA 倍体分析或 HPV 检测,其缺点在于特异度稍低。对于 DNA 倍体分析的假阳性率,(1)可能与操作过程对 DNA 的影响有关,如固定不充分或者显微镜及数码采集系统引起的误差;(2)DNA 的水平还受病毒、放射线、体内雌孕激素水平等物理、化学因子的影响;(3)部分出现 1~2 个 DNA 倍体异常细胞的病例,经活检结果为炎症或化生,可能与组织修复过程中 DNA 的水平发生改变有关,也可能病变处于早期阶段,尚未引起细胞形态学的改变。

**2.3 组织病理检查及免疫组织化学(IHC)检测** 组织病理检查作为病理诊断的金标准,对病变确诊及预后起着关键作用,IHC 检查的使用可以协助鉴别诊断

并指导治疗及预后。然而,实际工作中,转诊阴道镜活检的患者,一部分来自细胞学检查提示高级别病变的患者,同时还包含了一部分因细胞学过度诊断而来的患者。过度诊断带来的创伤性检查,不仅给患者造成了精神紧张及身体痛苦,也增加了临床医生及病理医生的工作负担;且组织病理活检往往取材部位局限,IHC 虽然具有较高的特异性,然而受活检取材限制,部分病例进一步做 IHC 检测切片时病变会更小,进而产生较高的假阴性率。因此,对于细胞学诊断高级别病变的患者,进行宫颈活检有助于病变确诊及治疗,而对于细胞学筛查可疑阳性的患者,需要探索更加高效准确的分流方法,避免漏诊、误诊及过度治疗。

**2.4 细胞蜡块结合免疫细胞化学检测** 细胞蜡块结合免疫细胞化学检查对 ASC 的进一步分流已有报道,刘镜文等<sup>[18]</sup>收集脱落细胞,观察 P16 在宫颈不同病变细胞块中的表达情况。结果提示 P16 的表达与宫颈高级别病变具有较高的相关性,可用于宫颈病变早期筛查及病变分级。采用细胞蜡块进行免疫细胞化学检查具有较多优点,(1)细胞蜡块源于细胞学检查残余标本,避免再次检查,可减少患者身心痛苦及经济负担;(2)细胞学标本取材广泛,可以提高宫颈病变检出的灵敏度及特异度;(3)细胞蜡块可以长期保存,重复使用,经济方便,利于推广。

综上所述,TCT 因其费用低廉,开展方便,成为目前宫颈癌前病变筛查使用最为广泛的方法,但受主观影响较大,假阴性及假阳性率较高;HPV 检测敏感性较高,但无法区分一过性及持续性感染,假阳性率及费用较高;DNA 倍体分析大大提高了筛查的灵敏度,费用较低,且便于推广,但受制片过程影响,特异度稍低;组织学检查可以针对病变部位取材,利用 P16、Ki-67 IHC 检测,增加了检查的特异度,但有创的检查对于患者身体及精神创伤较大,且结果受取材情况的影响;而进行细胞蜡块制作及免疫细胞化学检测,通过宫颈刷取材,病变采集广泛,标本容易获得,检查的灵敏度及特异度都较高,值得推荐。

### 3 展 望

宫颈癌及癌前病变是多因素、多步骤作用的结果<sup>[19]</sup>,较为理想的筛查手段应该是在提高细胞学检查灵敏度的同时,不降低其特异度,同时又降低患者的阴道转诊率。有研究发现,P16 存在于宫颈鳞状上皮病变的早期,过表达诱导细胞周期阻滞,而 Ki-67 持续表达于整个病变进展过程<sup>[20]</sup>,这两个指标被推荐为新的分流检测方法<sup>[21]</sup>,国外的临床数据证实 P16/Ki-67 双染对宫颈高级别病变具有高灵敏度及高特异度<sup>[22-23]</sup>,国内张金秋等<sup>[24]</sup>的研究证实 P16/Ki-67 双染可明显提高 HSIL 检出的预测值。可以推测,对于 DNA 倍体阳性或可疑阳性的病例,进行细胞蜡块 P16/Ki-67 免疫细胞化学双染检测,阳性者可高度考虑 HSIL,建议活检或进一步手术治疗,阴性者随访观

察。然而更多的数据支持仍需大样本量研究进一步证实,希望在不久的将来,能够有更精确的检测手段,如通过分子病理学进行相关基因检测,用于早期宫颈癌筛查,并指导临床干预。

## 参考文献

- [1] 魏丽惠,赵超. 宫颈癌及其癌前病变的筛查研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2016, 12(1): 16-19.
- [2] 金蓉蓉,马伟红,陈天羽,等. 宫颈细胞学意义不明的不典型鳞状细胞患者的分流筛查方法[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(6): 427-430.
- [3] KITUNCHAROEN S, TANTBIROJN P, NIRUTHISARD S. Comparison of unsatisfactory rates and detection of abnormal cervical cytology between conventional papanicolaou smear and liquid-based cytology [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(18): 8491-8494.
- [4] OKADOME M, SAITO T, TANAKA H, et al. Potential impact of combined high-and low-risk human papillomavirus infection on the progression of cervical intraepithelial neoplasia 2 [J]. Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(2): 561-569.
- [5] POSSATI-RESENCI J C, FREGNANI J H, KERR L M, et al. The accuracy of p16/Ki-67 and HPV test in the detection of CIN2/3 in women diagnosed with ASC-US or LSIL [J]. PLoS One, 2015, 10(7): 0134445.
- [6] ROCHE D H, SPICER N. The clinical significance of atypical squamous cells of undetermined significance: a laboratory audit of cervical reporting [J]. N Z Med J, 2001, 114(1126): 64-66.
- [7] GUPTA N, SRINIVASAN R, NIJHAWAN R, et al. Atypical squamous cells and low-grade squamous intraepithelial lesion in cervical cytology: cytohistological correlation and implication for management in a low-resource setting [J]. Cytopathology, 2011, 22(3): 189-194.
- [8] 李小芳,姜汉国,陈永华,等. DNA 定量分析及 HPV 检测在意义不明的非典型鳞状细胞患者分流中的意义 [J]. 广东医学院学报, 2015, 33(5): 558-561.
- [9] SKINNER S R, DAN A, CARVALHO N D, et al. Human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for the prevention of cervical cancer and HPV-related diseases [J]. Expert Rev Vaccines, 2016, 15(3): 367-387.
- [10] CHAKRABORTY C, DUTTA S, MUKHERJEE N A, et al. Inactivation of PTCH1 is associated with the development of cervical carcinoma: clinical and prognostic implication [J]. Tumour Biol, 2015, 36(2): 1143-1154.
- [11] BOERS A, WANG R, SLAGTER-MENKEMA L, et al. Clinical validation of the cervista HPV HR test according to the international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical cancer screening [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(12): 4391-4393.
- [12] ARBYN M, RONCO G, ANTTILA A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer [J]. Vaccine, 2012, 30(1): 88-99.
- [13] CASTLE P E, EATON B, REID J, et al. Comparison of human papillomavirus detection by aptima HPV and cobas HPV tests in a population of women referred for colposcopy following detection of atypical squamous cells of undetermined significance by Pap cytology [J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(4): 1277-1281.
- [14] HUH W K, AULT K A, CHELMOW D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance [J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(2): 178-182.
- [15] KJAER S K, MUNK C, JUNGE J, et al. Carcinogenic HPV prevalence and age-specific type distribution in 40 382 women with normal cervical cytology, ASCUS/LSIL, HSIL, or cervical cancer: what is the potential for prevention [J]. Cancer Causes Control, 2014, 25(2): 179-189.
- [16] DANIILIDIS A, KOUTSOS J, OIKONOMOU Z, et al. Cytokines of cervical mucosa and human papilloma virus infection of the cervix: a descriptive study [J]. Acta Cytol, 2016, 60(1): 58-64.
- [17] WON K H, JY L, CHO H Y, et al. Impact of age on the false negative rate of human papillomavirus DNA test in patients with atypical squamous cells of undetermined significance [J]. Obstet Gynecol Sci, 2015, 58(2): 117-123.
- [18] 刘镜文,陈莉,吴秋良. 细胞蜡块宫颈液基细胞 P16 在检测宫颈肿瘤中的作用 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2016, 8(2): 114-118.
- [19] PAASO A, KOSKIMAA H M, WELTERS M J, et al. Cell mediated immunity against HPV16 E2, E6 and E7 peptides in women with incident CIN and in constantly HPV-negative women followed-up for 10-years [J]. J Transl Med, 2015, 13(163): 1-11.
- [20] ZHONG P, LI J, GU Y, et al. P16 and Ki-67 expression improves the diagnostic accuracy of cervical lesions but not predict persistent high risk human papillomavirus infection with CIN1 [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 2979-2986.
- [21] WENTZENSEN N, SCHIFFMAN M. Filling a gap in cervical cancer screening programmes [J]. Lancet Oncology, 2014, 15(3): 249-251.
- [22] BERGERON C, IKENBERG H, SIDERI M, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results [J]. Cancer Cytopathol, 2015, 123(6): 373-381.
- [23] KISSER A, ZECHMEISTER-KOSS I. A systematic review of p16/Ki-67 immuno-testing for triage of low grade cervical cytology [J]. BJOG, 2015, 122(1): 64-70.
- [24] 张金秋,朱萍,陆敏华,等. 细胞免疫化学 P16/Ki-67 双染结合 DNA 倍体分析预测 HSIL 的研究 [J]. 重庆医学, 2017, 46(13): 1770-1772.