

TCT、HR-HPV 检测及阴道镜检查对宫颈病变的诊断意义

胡静熠, 吴 瑛, 吴江平

(南京医科大学附属南京妇幼保健院妇女保健科, 江苏 南京 210004)

[摘要] 目的: 评价膜式液基薄层细胞学技术(thin prep liquid-based cytology test, TCT)、高危型人乳头状瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)检测及阴道镜下宫颈活检对宫颈病变的诊断意义。方法: 320例 TCT 检查异常的患者中, 应用导流杂交基因芯片技术(HybriMax)检测 HR-HPV 和阴道镜检查并取宫颈组织活检, 以组织病理学为标准, 比较3种方法对宫颈病变的诊断价值。结果: ①宫颈活检细胞阳性检出率明显高于 TCT 阳性检出率($P < 0.01$); ②HR-HPV 检测能降低 TCT 假阴性, 且随宫颈细胞学检查级别增加, HR-HPV 阳性率增加($P < 0.05$)。③HR-HPV 阳性组宫颈上皮内瘤样变发病率明显高于阴性组($P < 0.01$); HR-HPV 阳性组宫颈病变程度明显高于阴性组($P < 0.05$)。阴道镜下宫颈活检可降低 HR-HPV 检测的漏诊率。④随宫颈细胞学检查级别增加, HPV 感染发生率增加, 宫颈活检诊断为宫颈上皮内瘤样变的发生率增加($P < 0.01$); TCT、HR-HPV 检测联合阴道镜下宫颈活检阳性率可达 100%。结论: TCT、HR-HPV 检测及阴道镜检查是宫颈病变诊断不可或缺的辅助手段, 三者各有优缺点, 不能相互替代, 三者结合可提高宫颈病变的检出率。

[关键词] TCT; HR-HPV 检测; 阴道镜; 宫颈活检; 宫颈病变

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)02-257-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20130226

宫颈癌(cervical cancer)作为妇女生殖道的三大恶性肿瘤之一, 严重威胁着女性的身心健康及生命, 而且我国宫颈癌的发病率及病死率均较高, 约占世界的 1/3 以上, 每年死于宫颈癌的患者大约有 5 万人, 且日趋年轻化^[1]。宫颈上皮内瘤样变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是宫颈癌前病变, 其发展为宫颈癌是一个较长的过程(3~20年), 因此预防宫颈癌是可以通过早期筛查和早期干预来实现的^[2]。用于宫颈病变早期筛查及诊断的方法较多, 本研究通过应用液基薄层细胞学技术(thin prep liquid-based cytology test, TCT)、高危型人乳头状瘤病毒分型(high-risk humanpapillomavirus, HR-HPV)检测及阴道镜检查检测宫颈早期病变, 探讨不同方法对宫颈早期病变的诊断意义。

1 对象与方法

1.1 对象

2010年7月~2011年12月本院部分妇科门诊患者及接受宫颈癌筛查妇女体检者 11 080 例中, 宫颈细胞学 TCT 结果异常的 320 例患者, 均行 HR-HPV 检测和阴道镜检查及镜下宫颈活检, 患者的年龄为 18~70 岁, 平均年龄(37.0 ± 10.4)岁。

1.2 方法

1.2.1 TCT 检测诊断标准

细胞学异常诊断包括非典型鳞状细胞(atypical squamous cells, ASC); 低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL); 高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), 均判定为阳性。

1.2.2 HR-HPV 检测

凯普 HPV-DNA 分型一次检测 6、11、42、43、44、16、16、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、CP8304 等 21 个基因型。对 320 例患者采用凯普宫颈细胞收集方法保存宫颈细胞标本。在非月经期采样, 4℃冰箱保存, 应用导流杂交基因芯片技术(HybriMax, 美国专利号 5741674 和 6020187)检测, 利用基因芯片特异的分型探针对病毒 DNA 进行型别检测, 最后进行结果判断, 有感染高危型别的为阳性结果。

1.2.3 阴道镜检查及镜下宫颈活检

由专科医师进行阴道镜检查(阴道镜为深圳金凯威 SL-2000), 阴道镜下观察宫颈移行上皮及血管的细微变化, 并在阴道镜下对病变部位或可疑部位行宫颈活检, 若阴道镜下未发现明显异常图像或图像不满意者, 则在宫颈 3、6、9 和 12 点取活检和行颈管搔刮, 所取组织标本经 10% 福尔马林固定后行病理学检查。病理检查结果由两位资深病理医生分别阅片后诊断。根据宫颈有无病变及病变程度分为: 无

上皮内病变或恶性病变 (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM); LSIL, 包括 CIN I 和(或)湿疣; HSIL, 包括 CIN II 和(或) CIN III, 伴或不伴湿疣; 宫颈浸润癌(SCC)。宫颈活检有病变者判定为阳性结果。

1.3 统计学方法

采用 SPSS11.0 统计软件, R×C 列联表 χ^2 检验进行比较, $P \leq 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 TCT 结果与宫颈活检结果比较

宫颈活检组织结果 CIN 者 (\geq CIN I) 193 例, 宫颈活检组织学阳性检出率为 60.3% (193/320),

127 例为 NILM, 占 39.7%。结果显示, 宫颈活检细胞阳性检出率明显高于 TCT 阳性检出率 ($P < 0.01$)。TCT 细胞学检查 LSIL 诊断符合率为 90.6% (58/64); HSIL 的诊断符合率为 100% (20/20), TCT 筛查 \geq LSIL 的病变符合率显著高于筛查 ASC 者的符合率 (48.7%, $P < 0.01$), 见表 1。

2.2 TCT 与 HR-HPV 的检测结果比较

320 例 TCT 细胞学异常者检测 HR-HPV, 阳性率检出率为 64.7% (207/320), 分别为 ASC 56.4% (133/236), LSIL 84.4% (54/64), HSIL 100.0% (20/20)。结果表明, HR-HPV 检测能降低 TCT 假阴性; 且随宫颈细胞学检查级别增加, HR-HPV 阳性率增加 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 TCT 与阴道镜下宫颈活检结果比较

(n)

TCT 结果	n	宫颈活检结果				合计(符合率)
		NILM	LSIL	HSIL	SCC	
ASC	236	121	82	30	3	115(48.7%)
LISL	64	6	50	7	1	58(90.6%)
HSIL	20	0	5	13	2	20(100.0%)
SCC	0	0	0	0	0	0(0.0%)
合计	320	127	137	50	6	193(60.3%)

表 2 HR-HPV 与 TCT 的检测结果比较

(n)

HR-HPV 结果	n	TCT 结果		
		ASC	LISL	HISL
阳性	207	133	54	20
阴性	113	103	10	0
合计	320	236	64	20

2.3 HR-HPV 结果与宫颈活检结果比较

在 320 例患者中, HR-HPV 阳性组 \geq CIN I 的检出率为 78.7% (163/207), HR-HPV 阴性组 \geq CIN I 的检出率为 26.5% (30/113), 两组间比较差异有显著性 ($P < 0.01$); HPV 阳性组中, NILM 的阳性率为 21.3% (44/207), 与 \geq CIN I 的阳性率相比有显著差异 ($P < 0.01$)。结果提示, HR-HPV 阳性组 CIN 发病率明显高于阴性组 ($P < 0.01$); HR-HPV 阳性组宫颈病变程度明显高于阴性组 ($P < 0.01$), 阴道镜下宫颈活检可降低 HR-HPV 检测的漏诊率, 见表 3。

2.4 TCT、HR-HPV 检测和阴道镜检查的结果比较

结果见表 4, TCT 检测结果中 ASC 236 例, HR-HPV 阳性率为 56.4% (133/236), 宫颈活检组织学诊断 \geq CIN I 的检出率为 48.7% (115/236); 64 例 LISL 患者中, HR-HPV 阳性率为 84.4% (54/64), 宫颈活检组织学诊断 \geq CIN I 的检出率为 90.6% (58/64); 20 例 HISL 患者中, HR-HPV 阳性率为 100% (20/20), 宫颈活检组织学诊断 \geq CIN I 的检出率为 100% (20/20)。结果显示, 随宫颈细胞学检查级别增加, HPV 感染发生率增加 ($P < 0.01$), 宫颈活检组织学诊断 \geq CIN I 发生率增加 ($P < 0.01$), TCT、HR-HPV 检测联合阴道镜下宫颈活检阳性率可达 100%。

3 讨论

本研究中 TCT 细胞学检查 LSIL 诊断符合率为 90.6% (58/64); HSIL 的诊断符合率为 100% (20/20), TCT 筛查 \geq LSIL 的病变符合率显著高于筛查

表 3 HR-HPV 与宫颈活检结果比较

(n)

HR-HPV 结果	n	宫颈活检结果			SCC	合计(符合率)
		NILM	LSIL	HSIL		
HPV 阳性	207	44	110	47	6	163(78.7%)
HPV 阴性	113	83	27	3	0	30(26.5%)
合计	320	127	137	50	6	193(60.3%)

表4 TCT、HR-HPV检测和阴道镜下宫颈活检结果比较

[n(%)]

TCT 结果	n	HR-HPV 结果		宫颈活检结果	
		阴性	阳性	NILM	≥CIN I
ASC	236	103(43.6)	133(56.4)	121(51.3)	115(48.7)
LISL	64	10(15.6)	54(84.4)	6(9.4)	58(90.6)
HSIL	20	0(0.0)	20(100.0)	0(0.0)	20(100.0)

ASC 者的符合率 (48.7%, $P < 0.01$), 充分表明了 TCT 在宫颈病变筛查中的意义; 但是虽然其检出率较高, 但也有一定的假阴性和假阳性。由于脱落细胞与活体细胞的特征不完全相同, 无组织结构, 故脱落细胞不能作为最后的诊断依据, 阴道镜下宫颈活检组织学诊断仍是金标准。因此, TCT 技术的局限性, 使其联合 HPV 的检测及阴道镜检查进一步提高宫颈癌筛查的准确率就变得非常必要。

大量的流行病学和生物学资料已证明持续的 HR-HPV 感染是宫颈癌及 CIN 的主要病因^[3], 但也因 HR-HPV 感染持续存在可最终致宫颈癌变的特点, 使人们认识到宫颈癌也是可预防的特殊癌症, 其感染就是可能患病的信号。研究表明 HR-HPV 与 TCT 联合应用, 对于 CIN II/III 和宫颈癌检测的敏感性可达 96%~100%; 利用 HPV-DNA 分型检测联合宫颈细胞学普查, 预警宫颈细胞癌变倾向, 及时发现和预防、治疗早期宫颈癌极为关键^[4-5]。本研究应用流杂交基因芯片技术检测, 利用基因芯片特有的分型探针针对病毒 HPV-DNA 进行型别检测, 检测 21 个高危型别。在 320 例 TCT 细胞学异常者中检测 HR-HPV, 阳性检出率为 64.6%(207/320), 其中 ASC 56.4% (133/236), LSIL 84.4% (54/64), HSIL 100% (20/20), 表明 HR-HPV 检测能降低 TCT 假阴性; 且随宫颈细胞学检查级别增加, HR-HPV 阳性率增加 ($P < 0.05$); HR-HPV 与 TCT 的联合检测, 可减少宫颈病变的漏诊率。

阴道镜借着 10~40 倍的放大作用, 可观察宫颈上皮、血管等的微小形态学变化, 又可在定位下做活检, 使活检阳性率大大提高; 有资料显示阴道镜结合宫颈细胞学检查, 敏感性可达 96%^[6]。本研究结果提示, HR-HPV 阳性组 CIN 发病率明显高于阴性组 ($P < 0.01$); HR-HPV 阳性组宫颈病变程度明显高于阴性组 ($P < 0.01$), 表明阴道镜下的宫颈活检组织学诊断率可降低 HR-HPV 检测的漏诊率, 从而提高了宫

颈病变的诊断率。

宫颈细胞学 TCT 检查和(或)HR-HPV 检测、阴道镜检查、组织病理学检查即“三阶梯”法是诊断宫颈病变的基本方法。本研究的结果表明, 在对 320 例 TCT 异常者同时行 HR-HPV 检测和阴道镜检查, 随宫颈细胞学检查级别增加, HPV 感染发生率增加 ($P < 0.01$), 宫颈活检组织学诊断 ≥CIN I 发生率增加 ($P < 0.01$), TCT、HR-HPV 检测联合阴道镜下宫颈活检阳性率可达 100%。对于判断人群中宫颈病变的发展趋势、积极处理癌前病变、阻断病程、预防宫颈癌发生具有重要作用。

[参考文献]

- [1] 陈舒, 秀军, 李伟, 等. 高危型人乳头瘤病毒 PCR 检测与液基薄层细胞学检测在宫颈病变中的对比性研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(4): 399-401
- [2] Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon A, et al. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis[J]. Arch Argent Pediatr, 2012, 110(6): 483-489
- [3] 马博文. 液基细胞制片技术与宫颈细胞学诊断[J]. 诊断病理学杂志, 2006, 13(2): 1-6
- [4] Monsonog J, Hudgens MG, Zerat L, et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening[J]. Int J Cancer, 2011, 129(3): 691-701
- [5] Balbi G, Napolitano A, Giordano F, et al. Role of the association of high-risk HPV identified by real-time PCR in cervical lesions[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2012, 33(5): 467-471
- [6] Jovanovic AM, Dikic SD, Jovanovic V, et al. Correlation of human papilloma virus infection with cytology, colposcopy and histopathological examination of the bioptic tissue in low- and high-grade intraepithelial lesions[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2012, 33(5): 512-516

[收稿日期] 2012-07-30