

HPV 基因分型检测对 ASCUS 分流管理的临床应用意义

李 婷,邢宝玲,强 贤,欧阳俊,葛素梅,唐正华

(常州市妇幼保健院病理科,江苏 常州 212300)

[摘要] 目的:探讨人乳头瘤病毒(HPV)基因分型检测在宫颈薄层液基细胞检测(TCT)结果为不典型鳞状细胞-意义不明(ASCUS)的分流管理价值。方法:选取2011年1月~2012年5月本院门诊及住院患者中TCT检查结果为ASCUS的308例患者作为研究对象,采用基因芯片法检测HPV高危型、低危型,并以阴道镜下宫颈活检病理诊断作为诊断金标准进行对比研究。结果:①308例ASCUS患者中宫颈活检阳性145例,其中尖锐湿疣5例,宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅰ级101例,Ⅱ级16例,Ⅲ级21例,浸润癌2例,阳性率为47.1%(145/308);②高危型HPV阳性组宫颈活检阳性率为62.6%,明显高于阴性组的28.4%。在宫颈活检CINⅡ、Ⅲ级的37例中,33例为高危型HPV阳性;在鳞癌2例中,高危型HPV均为阳性。随着宫颈病变病理级别的升高,高危型HPV感染率呈上升趋势。结论:HPV基因分型检测对TCT结果为ASCUS的病例进一步诊断具有重要价值,是ASCUS的分流管理中有效合理的手段。

[关键词] 液基细胞检测;人乳头瘤病毒;宫颈上皮内瘤变

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)09-1299-03

doi:10.7655/NYDXBNS20130929

宫颈癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,早期诊断和治疗宫颈上皮内瘤变(CIN)是预防和控制宫颈癌的关键^[1-2],宫颈细胞学检查是筛查宫颈癌及癌前病变最常用的方法,液基细胞检测(TCT)及TBS分类法的应用,可以大幅度提高早期宫颈癌和癌前病变的检出率,但由于其诊断结果受取材方法和部位的限制、病理诊断医生的主观因素影响,诊断准确性很大程度依赖阅片者的经验和水平,尤其在细胞学轻度异常的病例中,由于年龄、月经周期等因素的影响,使得不典型鳞状细胞-意义不明(ASCUS)的诊断数量偏多,临床上对此类患者的处理及随访都存在不同程度的分歧。研究表明,高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染是宫颈癌的明确病因,人乳头瘤病毒(HPV)检测成为辅助宫颈细胞学检查的另一种宫颈癌及癌前病变的筛查手段^[3]。本研究回顾了2011年1月~2012年5月在本院门诊行宫颈液基细胞学检查,其结果为ASCUS的308例病例,结合HPV基因分型检测结果进行评估,并以阴道镜宫颈活检的病理诊断作为最终诊断综合分析。

1 对象和方法

1.1 对象

经TCT检查诊断为ASCUS,同时行HR-HPV检测及阴道镜下宫颈活检的病例308例,患者年龄

22~65岁,平均42.8岁。由高年资医师复查细胞学及组织学切片。

1.2 方法

1.2.1 液基细胞学

所有样本均系本院病理科细胞学实验室采用膜式液基细胞学制片技术行宫颈细胞学检查。采用颈管刷收集子宫颈外口、宫颈管的脱落细胞,将采集的细胞立即放入装有保存液的样本保存瓶中,经过新柏式ThinPrep2000处理仪对样本进行制片,巴氏染色,光学显微镜检查,以TBS分级系统进行细胞学诊断。

1.2.2 HPV基因分型检测

采用基因芯片法,人乳头瘤病毒分型检测试剂盒购于深圳港龙生物技术有限公司,操作按试剂盒说明书要求进行,将26种HPV型特异性探针点样于基因芯片基质上,制成基因芯片;经过对样本中的DNA进行PCR扩增、杂交和显色,通过HPV分型基因芯片检测阅读系统自动采集图像并分析和报告检测结果。高危型包含16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、83、MM4共18种。低危型包含6、11、42、43、44共5种亚型。

1.2.3 组织病理学检查

对TCT报告为ASCUS的患者行阴道镜检查,宫颈活检,所取组织行常规石蜡切片检查,由病理医师阅片并作出组织学报告。

1.3 统计学方法

采用 SPSS12.0 软件对所有数据进行 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ASCUS 检出者的一般情况

本研究中的 308 例 ASCUS 患者,无临床症状 165 例,占 53.6%(122/308),有临床症状(包括白带增多、接触性出血、绝经后阴道流血)143 例,占 43.4%(143/308)。

2.2 宫颈细胞学 ASCUS 与宫颈活检病理诊断结果比较

308 例 ASCUS 患者中,宫颈组织活检阴性 163 例,阳性 145 例,包括尖锐湿疣 5 例,宫颈上皮内瘤变(CIN) I 级 101 例, II 级 16 例, III 级 21 例,浸润癌 2 例,阳性率为 47.1%(145/308)。高级别上皮内瘤变(CIN II、III 级)的发生率为 11.0%(37/308),浸润癌的发生率为 0.7%(2/308)。

2.3 HPV 基因分型与宫颈上皮病变的相关性

139 例高危型 HPV 阳性病例中,CIN I 级 62 例, II 级 14 例, III 级 19 例,浸润癌 2 例,CIN 及浸润癌的检出率为 62.6%(97/139),其中高级别上皮内瘤变(CIN II、III 级)及浸润癌 35 例;169 例高危型 HPV 阴性病例中,CIN I 级 44 例, II 级 2 例, III 级 2 例,CIN 检出率为 28.4%(58/169),其中高级别上皮内瘤变(CIN II、III 级)4 例,高危型 HPV 阳性组 CIN 检出率明显高于高危型 HPV 阴性组 CIN 检出率($\chi^2 = 8.979, P < 0.01$),有统计学意义。以宫颈活检病理检查为金标准,宫颈炎组中的 HR-HPV 阳性 42 例,感染率为 25.8%,CIN I 组中的 HR-HPV 阳性 62 例,感染率为 58.5%,CIN II 组中的 HR-HPV 阳性 14 例,感染率为 87.5%,CIN III 组中的 HR-HPV 阳性 19 例,感染率为 90.5%,宫颈浸润癌组中的 HR-HPV 阳性 2 例,感染率为 100%,经检验($\chi^2 = 22.61, P < 0.01$)两者有统计学意义,提示随着宫颈病变病理级别的升高,高危型 HPV 感染率呈上升趋势。

3 讨论

TBS 分类法中 ASCUS 被定义为不能明确诊断意义的非典型鳞状上皮,约占人群的 5%^[3],是一种常见的宫颈细胞学检查的异常结果,其诊断标准是:细胞异常较反应性改变明显,但是并未达到鳞状上皮内病变的程度(核增大是正常鳞状细胞核的 2.5~3.0 倍,核浆比轻度升高;核染色质轻微增多;核的形

状轻微不规则;角化不良细胞常见时判读为 ASCUS)^[4]。ASCUS 可能与上皮内瘤变或癌有关,也可能与炎症、刺激等有关。细胞学报告为 ASCUS 时,宫颈活检病理结果相差巨大,可以是正常宫颈,也可以是早期浸润癌^[5]。据文献统计,在确诊的 ASCUS 中,有 10%~20%为潜在的 CIN II 级或 CIN III 级及 1%的浸润癌^[5-6]。本研究中,308 例 ASCUS 患者中宫颈组织病理诊断 HR-HPV 阳性率为 47.1%,其中 CIN II 级以上的检出率为 12.7%,包含 2 例鳞癌。由此可见,ASCUS 隐藏了一部分宫颈上皮内瘤变及浸润癌,ASCUS 的细胞学诊断对是否存在高级别宫颈上皮瘤变,具有有效的提示作用。宫颈细胞学检查对宫颈癌的早期发现起着不可替代的作用,而 ASCUS 作为细胞学检查最常见的诊断结果,其临床价值与意义是不容忽视的。

Gerber 等^[7]研究表明 ASCUS 的检出率为 1.6%~9.0%,在美国,每年有超过 200 万的妇女宫颈细胞学筛查诊断为 ASCUS,因此寻求合理有效的手段对 ASCUS 进行评估和管理,不仅可以准确检测出隐藏于 ASCUS 的宫颈病变,同时还可以减少做不必要的阴道镜检查数量,减轻患者的心理负担。

HPV 感染是宫颈癌的主要致病因素,特别是高危型持续性 HPV 感染可引起宫颈癌前病变和宫颈癌。从本组病例研究发现,高危型 HPV 阳性组 CIN 检出率明显高于高危型 HPV 阴性组。宫颈炎组、CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组、浸润癌组的高危型 HPV 感染率分别为 25.8%、58.5%、87.5%、90.5%和 100%,两者有统计学意义,提示随着宫颈病变病理级别的升高,高危型 HPV 感染率呈上升趋势。由此说明高危型 HPV 感染与宫颈病变病理级别呈正相关,有效划分 ASCUS 中的高危人群,加强 ASCUS 的分层管理及随访。

HPV 检测与细胞学联合使用,可以延长筛查间隔。文献报道^[8-10],HPV 感染好发于年轻女性,大多数是一过性的,可自行消退,但有大约 3%患者感染 HPV 后转为持续状态。因而,细胞学阴性而高危型 HPV 感染阳性者,发病风险较高,对这类人群要定期随访;而高危型 HPV 阴性者,发病风险较低,可适当延长筛查间隔并暂时不做阴道镜检查及宫颈活检。针对高危型 HPV 阴性的 ASCUS 病例,可 3~6 个月复查 TCT^[10-11]。

宫颈细胞学 ASCUS 而高危型 HPV 阴性病例中,仍有部分病例宫颈活检阳性,其中包含高级别上皮内瘤变。本研究中,169 例高危型 HPV 阴性病例

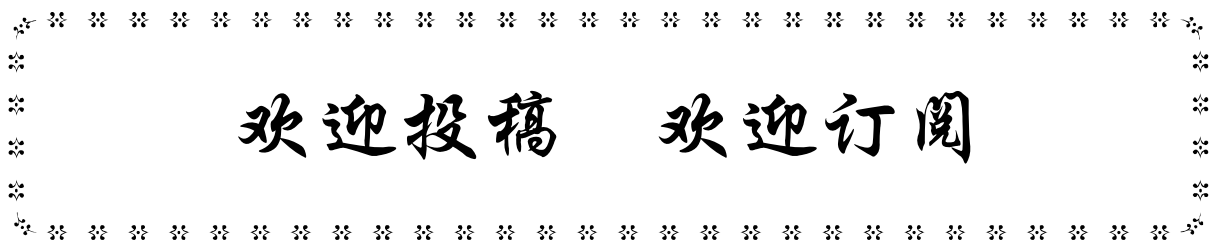
中,CIN II级和 CIN III级的发生率为 2.3%。CIN 病例中高危型 HPV 未检出,这可能和 HPV 感染的类型、感染后的转归有关^[12]。高危型 HPV 基因整合到宿主基因组是 HPV 致癌的一个关键步骤,而处于该整合状态中 HPV 分型检测方法可能会对其敏感度降低。或者,仍有罕见致病 HPV 亚型尚待研究。因此,HPV 检测对宫颈癌筛查仍存在局限性。

综上所述,HPV 基因分型检测在 ASCUS 分流管理及随访中具有较高的价值,可以在细胞学检查的基础上,确定高危患者,指导筛查间隔,指导 ASCUS 的分流管理及进一步处理。

[参考文献]

- [1] 刚小青. 液基细胞学、HPV-DNA 及 hTERT 基因联合检测在宫颈癌筛查中的应用价值[D]. 郑州: 郑州大学, 2012
- [2] 王 响. 宫颈液基薄层细胞学涂片筛查宫颈病变 1680 例分析[J]. 河北医药,2011, 11:100-102
- [3] 邴 滢. 荧光原位杂交法检测 TERT 基因在宫颈癌筛查中的应用[J]. 浙江大学学报,2012,6(1):33-34
- [4] De Souza DL.What is the future burden of HPV-related cancers in Spain?[J]. Clin Transl Oncol,2013,7(1):13-15
- [5] 李 荣. TCT 检测在宫颈癌筛查中的临床应用 [J]. 江苏医药,2007,33(5):516
- [6] You K. Analysis of one year follow-up of women with cervical cytology report of atypical squamous cells and the diagnosis role of high-risk HPV infection[J]. Eur J Gynaecol Oncol,2013,34(2):159-162
- [7] Gerber. Colposcopic evaluation after a repeat ASCUS smear [J]. International Journal of Gynecology,2001,75 (3): 251-255
- [8] Katki HA,Schiffman M. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results[J]. J Low Genit Tract Dis, 2013,17(5 Suppl 1):S50-55
- [9] Skapa P,Robova H,Rob L,et al. p16INK4a Immunoprofiles of squamous lesions of the uterine cervix-implications for the reclassification of atypical immature squamous metaplasia [J]. Pathol Oncol Res,2013,5(1):18-20
- [10] Diamant S. Liquid based cytology and HPV DNA testing in a Greek population compared to colposcopy and histology[J].Clin Exp Obstet Gynecol,2013,40(1):131-136
- [11] Killen JL. Improved abnormal pap smears using cervical cancer biomarkers [J]. J Low Genit Tract Dis Cancer,2013,7(1):46-48
- [12] Lei Y,HPV16 infection regulates RASSF1A transcription mediated by P53[J]. Mol Med Rep,2013,7(1):34

[收稿日期] 2013-03-05



欢迎投稿 欢迎订阅