

## 高危 HPV 分型在宫颈细胞学阴性者中宫颈病变的诊断价值

左欣,李伟玲,朱红娣,陈芳,杨慧云,吴海峰,王凤娣

(江苏大学附属宜兴医院妇产科,江苏 宜兴 214200)

**[摘要]** 目的:探讨高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus,HR-HPV)分型检测在宫颈细胞学阴性者中诊断宫颈病变的价值。方法:收集 2013 年 1 月—2014 年 12 月在江苏大学附属宜兴医院妇产科就诊的宫颈细胞学阴性、HR-HPV 阳性的患者 412 例,行阴道镜检查及宫颈活检。分析不同年龄组及不同 HR-HPV 型别中检出宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia,CIN)Ⅱ级以上宫颈病变的可能性。结果:412 例患者中,HPV16/18 阳性组 CIN Ⅱ级以上宫颈病变患病风险是其他 HR-HPV 阳性组的 3.2 倍(95%CI:1.9~5.4),两组患病率分别为 26.6%、10.2%,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。HPV16/18 阳性的患者 CIN Ⅱ级以上病变在 <30 岁组和 ≥30 岁患病率分别为 15.3%、32.2%,两组比较差异有统计学意义( $P = 0.016$ )。结论:HR-HPV 分型在宫颈细胞学阴性的宫颈病变诊断中有重要价值。宫颈细胞学阴性、HPV16/18 阳性,建议立即行阴道镜检查,尤其是年龄 ≥30 岁妇女。

**[关键词]** 人乳头瘤病毒;基因分型;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(2016)12-1528-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20161234

根据目前研究,宫颈癌及宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia,CIN)的主要致病因素是高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus,HR-HPV)的持续感染。不同 HR-HPV 亚型导致 CIN Ⅱ级以上宫颈病变的风险也不一样。HPV16 和 HPV18 是最常见的致病型 HPV,在宫颈鳞状细胞癌中占 76%,在高级别 CIN 中占 53%<sup>[1]</sup>。随着宫颈细胞学联合 HPV 检测广泛应用于宫颈癌的筛查,出现了因 HR-HPV 阳性而细胞学阴性的妇女需长期随访所带来的许多问题,尤其是何时需行阴道镜检查。本研究分析在江苏大学附属宜兴医院妇产科进行宫颈癌筛查中 HR-HPV 阳性而细胞学阴性患者的资料,讨论 HR-HPV 分型检测在不同年龄的细胞学阴性但 HR-HPV 阳性中 CIN Ⅱ级以上宫颈病变的诊断价值,探讨立即行阴道镜检查的必要性。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选取 2013 年 1 月—2014 年 12 月在本院妇产科行宫颈液基细胞学(TCT)联合 HPV-DNA 分型检测妇女中 TCT 阴性而 HR-HPV 阳性患者 412 例,年龄 19~73 岁,平均年龄( $42.05 \pm 8.85$ )岁,全部行阴道镜检查并多点活检。所有纳入的研究对象既往无 CIN 病史,无子宫切除及盆腔放疗病史,无自身免疫

性疾病及服用免疫抑制剂病史,排除妊娠。所有患者均为 HPV16 或 HPV18 或其他 HR-HPV 感染,重复感染不纳入研究。所有研究对象均自愿接受并签署知情同意书,并取得医院伦理会批准。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 TCT 检测

使用美国 FDA 批准的 Hologic 公司的新柏氏技术进行检测,用 TCT 专用宫颈刷采集子宫颈外口、颈管的脱落细胞,将刷取脱落细胞的宫颈刷放入装有细胞保存液的小瓶中充分漂洗,收集宫颈外口、颈管的脱落细胞。细胞学诊断采用 2001 年 TBS 分类系统,由 2 位细胞病理学医生阅片诊断。

##### 1.2.2 HPV-DNA 分型检测

用专用 HPV 采样刷采集宫颈移行带脱落细胞,置于含有细胞保存液的样品管中,1 周内使用美国罗氏公司 cobas 4800HPV 全自动样品制备与 PCR 扩增技术检测 14 种高危 HPV-DNA,包括 HPV16、18 型和其他 12 种高危 HPV 亚型(31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 和 68)。

##### 1.2.3 阴道镜检查及多点活检

使用日本 Olympus 公司的电子阴道镜进行检查。阴道镜指示下先后以 5%醋酸和卢戈氏碘液在宫颈阴道部染色,镜下观察,阴道镜检查不满意者进一步行颈管搔刮,发现可疑病灶在阴道镜指示下行多点活检(无异常者取 3、6、9、12 点),分瓶保存

不同点活检标本并用福尔马林液固定。所有活检标本均制作石蜡切片、HE 染色,由 2 位病理科医生阅片诊断。

#### 1.2.4 取样及检查时间

TCT 检测、HPV-DNA 分型检测、阴道镜检查及多点活检均选择在月经干净至少 3 d,检查 3 d 内无性生活、无阴道用药及冲洗史。

#### 1.2.5 确诊方法和分组

病理诊断为 CIN 者根据美国阴道镜与宫颈病理学会 (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology,ASCCP)指南推荐处理方法,选择 LEEP 手术或随访。活检病理与 LEEP 病理诊断不一致者,以较高的病变作为该病例最终诊断。根据年龄,将研究对象分为<30 岁组和≥30 岁组。根据 HPV 型别,将研究对象分为 HPV16/18 组和其他 HR-HPV 组。

#### 1.3 统计学方法

使用 SPSS19.0 软件,应用  $\chi^2$  检验对数据进行统计分析,以危险度比值(OR)和 *P* 值作为分析指标,*P* ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 HPV 分型检测结果

412 例 TCT 阴性而 HR-HPV 阳性的患者,HPV16 感染 139 例 (139/412,33.7%),HPV18 感染 38 例 (38/412,9.2%),其他 HR-HPV 感染 235 例 (235/412,57.0%)。

### 2.2 不同型别 HR-HPV 感染最终病理结果构成情况

412 例病例中:炎症 238 例 (238/412,57.8%),CIN I 级 103 例 (103/412,25.0%),CIN II/III 64 例 (64/412,15.5%),宫颈浸润癌 7 例(7/412,1.7%),CIN II 级以上病变共检出 71 例(71/412,17.2%)。HPV16/18 阳性在 CIN 中占 37.1%(62/167),在 CIN II/III 中占 62.5%(40/64),在宫颈浸润癌中占 100.0%(7/7)。

### 2.3 不同型别 HR-HPV 感染 CIN II 级以上病变患病风险的比较

HPV16/18 阳性组与其他 HR-HPV 阳性组 CIN II 级以上病变患病率分别为 26.6%和 10.2%,两组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=18.91,P < 0.001$ )。HPV16/18 阳性组 CIN II 级以上病变的患病风险明显高于其他 HR-HPV 阳性组,风险比(OR)为 3.2 倍 (95%CI:1.9~5.4)。

### 2.4 不同型别 HR-HPV 在不同年龄组 CIN II 级以上病变患病风险的比较

分析年龄因素与 CIN II 级以上病变的患病风险

发现,对于 TCT 阴性,HPV16/18 阳性的患者 177 例,CIN II 级以上病变在<30 岁组和≥30 岁组患病率分别为 15.3%、32.2%,两组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.794,P=0.016$ );对于 TCT 阴性,其他 HR-HPV 阳性的患者 235 例,CIN II 级以上病变在<30 岁组和≥30 岁组患病率分别为 5.8%、12.8%,两组比较差异无统计学意义( $\chi^2=2.862,P=0.091$ )。

## 3 讨 论

### 3.1 HR-HPV 分型检测在宫颈病变筛查中价值

宫颈癌是目前唯一病因明确并可以预防的恶性肿瘤,因而宫颈癌的筛查工作具有重要意义。目前筛查的方法主要有巴氏涂片法、液基细胞学检查、HPV-DNA 检测法等。宫颈细胞学检查存在特异性高、敏感度低的缺点,越来越多的研究显示 HPV-DNA 检测在 CIN 及宫颈癌筛查中有举足轻重的作用。国外研究一致认为,HPV16 感染与宫颈癌及 HSIL 的发生关系最密切,70%的宫颈癌与 HPV16、18 型感染相关,HPV16 的致癌性最强<sup>[2-3]</sup>。因此,HR-HPV 分型检测在宫颈病变的筛查中有着重要价值。

### 3.2 HPV16/18 阳性而 TCT 阴性仅随访的局限性

以往对 HR-HPV 阳性而细胞学阴性的妇女通常采取以随访为主,因为在这组人群中阴道镜检查发现 CIN II/III 的可能性在 4%左右<sup>[4]</sup>。但目前研究显示,在 HR-HPV 阳性、细胞学阴性者中 CIN II/III 的检出率明显高于 HR-HPV 阴性、细胞学阳性者 (29.0% vs. 4.3%)<sup>[5]</sup>。Insinga 等<sup>[6]</sup>报道在 12 个月的随访时 HPV16/18 型感染的妇女由正常进展至 CIN I、CIN II、CIN III 的概率分别为 9.4%、5.8%、3.5%。鉴于不同 HR-HPV 基因亚型导致宫颈癌前病变进展的差异,HPV16/18 感染相关的宫颈病变进展更快。这就提示,通过 HPV 型别的测定明确是否感染了 HPV16 和 HPV18 亚型,有助于对 HR-HPV 阳性、细胞学阴性的妇女的进一步诊断,及早发现不同程度的宫颈病变。

### 3.3 HPV16/18 阳性而 TCT 阴性行阴道镜检查的必要性

由于 TCT 检查存在特异性高、敏感度低的缺点,同时可能由于制片与病理医生判读的差异,宫颈细胞学检查存在假阴性。Zhao 等<sup>[7]</sup>研究发现,在 TCT 阴性而 HPV 阳性的患者中有 2.4%的患者被病理证实为 CIN II 级以上病变,其中多数伴有 HPV16、18 型感染。本研究发现,412 例 HR-HPV 阳性而 TCT 阴性的患者,检出 17.2%的 CIN II 级以上病

变,其中 HPV16/18 感染者检出 62.5% 的 CIN II/III,与 Carozzi 等<sup>[8]</sup>报道 HPV16/18 阳性 CIN II~III 患病率为 51.2%~66.7% 相符合。7 例宫颈浸润癌均为 HPV16/18 感染。本研究结果显示,HPV16/18 阳性而 TCT 阴性的 CIN II 级以上病变患病率为 26.6%,高于文献报道的 13.6%<sup>[9]</sup>,分析原因可能与我们选择的病例来源于医院群体有关;但与其他 HR-HPV 阳性组 CIN II 级以上病变患病率 10.2% 相比,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。对 HR-HPV 型别与 CIN II 级以上病变患病风险分析发现,HPV16/18 阳性组 OR 值是其他 HR-HPV 组的 3.2 倍。因此,在临床工作中,应重视这部分人群,有立即行阴道镜检查的必要,以便及时发现高级别 CIN 甚至宫颈浸润癌的患者,及时处理,同时也可很好地弥补因 TCT 筛查敏感性不足而导致的部分 CIN II 级以上病变漏诊。这一研究观点与 Schiffman 等<sup>[10]</sup>报道一致。

#### 3.4 年龄超过 30 岁 HPV16/18 感染妇女患高级别 CIN 及宫颈浸润癌的风险增加

通过年龄与 CIN II 级以上病变的患病风险分析发现,TCT 阴性,其他 HR-HPV 阳性的患者,CIN II 级以上病变在 <30 岁组和  $\geq 30$  岁组患病率比较差异无统计学意义( $P=0.091$ )。但对于 TCT 阴性、HPV16/18 阳性的患者,CIN II 级以上病变在 <30 岁组和  $\geq 30$  岁年龄组患病率分别为 15.3%、32.2%,两组比较差异有统计学意义( $P=0.016$ )。研究结果显示年龄  $\geq 30$  岁 HPV16/18 感染妇女高级别 CIN 甚至宫颈浸润癌患病风险增高,这与 Agorastos 等<sup>[11]</sup>报道相符。本研究中发现 7 例宫颈浸润癌均为 HPV16/18 感染,其中微小浸润癌 3 例,1 例 40~49 岁,2 例 50~59 岁;浸润癌 I b1 期 4 例,1 例 40~49 岁,1 例 50~59 岁,2 例  $\geq 60$  岁。分析原因可能因为高年龄组的 HPV 感染则倾向于持续性感染状态,长期持续携带低水平的 HR-HPV,也容易导致高级别 CIN,加之老年妇女宫颈移行带的内陷,TCT 不容易发现异常细胞学改变所致。

综上所述,HR-HPV 分型检测在 TCT 阴性妇女宫颈病变的诊断中有重要价值,TCT 阴性而 HR-HPV 阳性,若 HPV16/18 阳性,建议立即行阴道镜检查,尤其是年龄  $\geq 30$  岁妇女。这样,通过阴道镜检查及活检让大多数可能存在 CIN II、CIN III 级甚至宫颈浸润癌但细胞学假阴性的患者及时发现并接受适当治疗,而其他型别 HR-HPV 阳性的妇女可考虑 12 个月后复查 TCT 及 HR-HPV 分型。

#### [参考文献]

- [1] 陈建敏,晏菱,石可芳,等. HPV 分型检测对宫颈细胞学阴性妇女的诊断价值研究[J]. 浙江预防医学, 2012, 24(9): 4-6, 16
- [2] Gage JC, Schiffman M, Solomon D, et al. Risk of precancer determined by HPV genotype combinations in women with minor cytologic abnormalities [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013, 22(6): 1095-1101
- [3] Malisic E, Brotto K, Krivokuca A, et al. Overall human papillomavirus and types 16/18 prevalence in women with normal cervical cytology in Serbia: is it time for human papillomavirus testing and/or vaccination? [J]. J BUON, 2014, 19(4): 937-939
- [4] 陈锐,赵健,毕蕙. 宫颈细胞学检查未见异常的人乳头瘤病毒 16、18、31、33 型感染妇女的管理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(2): 123-126
- [5] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-Year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive [J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17(5 suppl 1): S56-S63
- [6] Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model [J]. BMC Infect Dis, 2009, 9: 119
- [7] Zhao C, Chen X, Onisko A, et al. Follow-up outcomes for a large cohort of US women with negative imaged liquid-based cytology findings and positive high risk human papillomavirus test results [J]. Gynecol Oncol, 2011, 122(2): 291-296
- [8] Carozzi FM, Tornesello ML, Burrioni E, et al. Prevalence of human papillomavirus type in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer in Italy [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(9): 2389-2400
- [9] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors [J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(4): 829-846
- [10] Schiffman M, Boyle S, Raine-Bennett T, et al. The role of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: a large-scale evaluation of the cobas HPV test [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015, 24(9): 1304-1310
- [11] Agorastos T, Chatzistamatiou T, Katsamagkas T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV16 and HPV18 genotyping, in comparison to cytology [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119755

[收稿日期] 2016-05-13