

HPV-DNA 亚型检测联合液基细胞学对宫颈癌筛查的临床价值

艾永生¹ 桂文武² 孟江萍² 幸贵邦² 李 恬²

(1 重庆合川区人民医院妇产科 重庆 401520 2 重庆医科大学附属第一医院妇产科辅助生殖中心 重庆 400016)

摘要 目的 探讨 HPV-DNA 亚型检测联合液基细胞学对宫颈癌筛查的临床价值。方法 对自愿接受宫颈癌筛查的女性 1462 例作为研究对象,分别对其进行 HPV-DNA 亚型检测以及液基细胞学的检查,对于出现阳性的患者进行病理组织学检查。结果 HPV+TCT 对宫颈癌早期病变以及癌变的检出率为 69.67%明显高于 HPV 检查的 56.28%以及 TCT 检查的 63.89%($P<0.05$); HPV+TCT 对 CIN_I、CIN_{II}、CIN_{III}、癌的检出率分别为 91.67%、92.86%、91.67%以及 100%。结论 采用 HPV-DNA 亚型检测联合液基细胞学对宫颈癌筛查,可明显提高其对癌前病变的检出率,是一种高效、简单的检测方法。

关键词 人乳头瘤病毒 液基细胞学 宫颈癌

中图分类号 R737.33 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)22-4284-04

Types of HPV-DNA Testing Combined with Liquid-Based Cytology for Cervical Cancer Screening Clinical Value

AI Yong-sheng¹, GUI Wen-wu², MENG Jiang-ping², XING Gui-bang², LI Tian²

(1 Chongqing district people's hospital of gynecology and obstetrics, Chongqing, 401520;

2 Chongqing Medical University Hospital Afiliated First Obstetrics and Gynecology Assisted Reproductive Center, Chongqing, 400016)

ABSTRACT Objective: To investigate the subtypes of HPV-DNA testing combined with liquid-based cytology for cervical cancer screening clinical value. **Methods:** voluntary acceptance of women 1462 cases of cervical cancer screening as a research object, respectively, its subtype HPV-DNA testing and liquid-based cytology examination, the patients were positive for histopathological examination. **Results:** HPV + TCT cervical cancer early lesions and cancer detection rate was 69.67% higher than HPV examination 56.28% and TCT examination of 63.89% ($P<0.05$); HPV + TCT for CIN_I, CIN_{II}, CIN_{III}, cancer detection rate were 91.67%, 92.86%, 91.67% and 100%. **Conclusion:** The detection of HPV-DNA subtypes combined liquid-based cytology for cervical cancer screening, can significantly improve the detection rate of precancerous lesions, is an efficient and simple detection method.

Key words: Human papillomavirus; Liquid-based cytology; Cervical cancer

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)22-4284-04

宫颈癌作为妇科常见恶性肿瘤之一,现阶段认为宫颈癌的有效防治中对宫颈癌前病变的筛查以及对其进行合理干预可有效降低宫颈癌的发生率^[1-2]。而对其进行早期筛查中需要有效的筛查技术提出了更高的要求,本临床研究中,我们采用宫颈液基细胞学检查联合 HPV-DNA 亚型检测进行宫颈癌及其癌前病变的筛查,并取得较好的临床筛查效果,现将其报道如下:

1 材料与方法

1.1 临床资料

对我院 2008 年 1 月-2011 年 9 月来我院接受妇科检查的已婚或者有性生活史且自愿接受检查的女性 1462 例,其中患者年龄为 19-72 岁,平均年龄为 37.2±13.2 岁。对患者采样后采用薄层液基细胞学技术对其进行相应的细胞学检查,并采用导流杂交基因芯片技术对其 HPV-DNA 亚型检测进行检查,并

对 HPV 阳性或者 TCT>ASCUS 的患者采用阴道镜活检进行检查,并对其 TCT、HPV 检查结果与其宫颈活检结果进行比较。

1.2 检查方法

宫颈细胞学检查 对本临床研究的所有患者采用 ThinPrep 采样器对其进行宫颈外口以及宫颈管的脱落细胞进行取样,并对其进行放入含有 ThinPrep 保存液的标本瓶中,并对其进行采用 ThinPrep2000 自动制片系统进行检查,而后进行阅片,并采用国际癌症协会 2001 年所推荐的 TBS 诊断系统^[3-4]对其进行描述。HPV-DNA 亚型检测 对本临床研究的所有患者采用 PE9600PCR 扩增仪以及 HPV-DNA 亚型检测抽提试剂盒进行检查,对患者先按照其规范的取样步骤以及要求进行宫颈细胞的取样本,而后对其进行采用杂交捕获法对其 HPV-DNA 进行检测。阴道镜下宫颈活检 对患者采用阴道镜观察,并对出现宫颈移行上皮以及其出现血管微细变化的,而后对其进行碘试验、醋酸白试验阳性的部位进行取组织活检,在活检时应当对其注意标本一定要取到宫颈上皮的基底层。而后对其进行病理活检,其检查标准采用 2003 年 WHO 所制定的有关《乳腺与女性生殖系统肿瘤病理与遗传学》诊断标准^[5]进行判断。

作者简介:艾永生(1971-),女,本科,主治医师,研究方向:宫颈癌的筛查以及治疗,E-mail: aiyis100@163.com

(收稿日期:2012-03-03 接受日期:2012-03-28)

1.3 检验评价标准

对本临床研究的患者其宫颈细胞学评价 :宫颈细胞学检查中采用 TBS 分级评价系统进行 :无上皮病变或者恶性病变 (NILM)、ACS+US、鳞状细胞癌(SCC)、低级别鳞状上皮内病变 (LSIL)、不典型鳞状上皮细胞(ASC-H)、高级别鳞状上皮内病变 (HSIL)。HPV-DNA 亚型检测 :其测量值大于 1.0pg / ml 为阳性 ,当其小于 1.0pg / ml 时为阴性^[6-7]。在细胞学检测中 ,将 HS-IL、SCC、ASC-H 以及 LSIL 当做病变组织。以及在组织学检查中将一级宫颈上皮内瘤变以及以上病变作为参考^[8]。

1.4 统计学分析

对本临床研究的所有数据采用 SPSS14.0 进行统计学分析 ,对计数资料采用卡方检验 ,对计量资料采用 t 检验 ,检验水准设定为 $\alpha=0.05$,当 $P<0.05$ 时 ,认为其有统计学差异性。

2 结果

2.1 高危型 HPV 检测阳性与宫颈组织活检病理结果的关系分析

结果如表 1 所示 ,结果显示 HPV16、HPN18 其阳性率明显高于其他亚型 ,对 HPV16、HPN18 两种高危亚型比较 ,其在 CIN-III 级的阳性率比较有统计学差异性。

表 1 HPV 阳性与其病检结果分析
Table 1 The data of HPV positivity and pathological results

Subtype	n	Inflammation	CIN	CIN	CIN	Cancer
HPV16	45	14	16	7	5	3
HPV18	31	17	2	5	5	2
HVP58	6	4	2	0	0	0
HPV33	5	3	2	0	0	0
HPV31	1	1	0	0	0	0
Figure up	88	39	22	12	11	5

2.2 对本临床研究的所有患者其细胞学病理检查结果比较

结果如表 2 所示 ,结果显示其 AGC、LSIL 以及 ASC 与病

理学检测符合率有统计学差异性 ,而 LSIL 与 HSIL 比较无统计学差异性。

表 2 TCT 分析与与病检结果分析
Table 2 The data of TCT analysis and pathological results

Cytology	n	Inflammation	CIN	CIN	CIN	Cancer
ASC	31	16	8	7	0	0
LSIL	24	7	13	3	1	0
HSIL	11	1	0	3	4	3
SCC	4	0	0	0	2	2
AGC	2	2	0	0	0	0
Figure up	72	26	21	13	7	5

2.3 对本临床研究的三种方法其阳性率比较

结果如表 3 所示 ,结果提示对患者采用 HPV-DNA 亚型检

测联合液基细胞学检查 ,其明显提高患者其宫颈癌的阳性率。

表 3 三种检测方法阳性率比较
Table 3 The positive ratio comparison of three detect method

Examining Approaches	n	Inflammation	CIN	CIN	CIN	Cancer
HPV	88	39	22	12	11	4
TCT	72	26	21	13	7	5
HPV+TCT	89	27	33	13	11	5
Aathologic biopsy	89	22	36	14	12	5

3 讨论

近年来 ,我国女性宫颈癌的发病率有明显的年轻化以及上

升趋势 ,其发病增长率在 2-3% ,Chuck 等^[9-10]对其增长的研究发现 ,由于处于高危状态的人群未能及时的被筛查 ,而且由于筛查的方法较为单一 ,从而降低了对患病危险因素的重视。美国

癌症协会在 2004 年制定的宫颈癌普查指南中指出, 有性交史 3 年以上的女性应当实施宫颈癌的普查, 而对于 30 岁以上的女性而言, 每年应当进行宫颈癌细胞学检查, 对于三次细胞学检查均为正常或者阴性且其在 70 岁以前 10 年均均为任何异常, 可对其停止筛查^[11]。Hovland^[12]对宫颈癌前病变的研究发现, 其主要是通过组织学活检确诊, 宫颈上皮内瘤变(CIN)是导致浸润性宫颈癌的前期表现, 但 CIN 发展为浸润性宫颈癌的时间需要 10 年以上, 从而定期对宫颈癌的筛查, 有助于发现早期宫颈癌以及癌前病变, 降低宫颈癌的发生率。

Wu^[13-14]对宫颈癌的研究发现, 其是由 HPV 病毒感染导致的疾病, 早期发现其可治愈。Dixon^[15]指出 HC2 是现阶段主要用于宫颈癌筛查检测 HPV 的方法, 其可对高危 HPV 检查的敏感度高达 99.9%。Matsuura^[16-17]研究指出, 当机体感染 HPV 后, 病毒基因可整合进入宫颈细胞, 当机体的免疫系统对其识别, 并可对其进行清除, 当感染的细胞未能被清除且发生增生时, 可发展为癌前病变或者宫颈癌。现阶段研究表明, 人群中 HPV 感染一般在 1 年内可自行清除^[18]。在本临床研究中, 我们发现, 在 HPV 阳性者中有 44.32% 为炎症反应, 其与病理检查阳性的符合率较差, 从而表明, 高危型 HPV 感染不一定会发展到癌前病变或者成为宫颈癌, 应当对于 HPV 感染持续不退的患者其可能会发展为宫颈癌的可能性较高。近年来随着 TCT 技术的发展^[19-21], 其对宫颈异常细胞的检出率也得到了明显的提升, 在本临床研究中, 宫颈液基细胞检查阳性与宫颈组织病理检查结果比较在 CIN 级阳性符合率为 63.89%, 病理结果与 HSIL 以及 LSIL 其病理符合率较高, 而且其对癌的诊断 100%。从而我们认为在对宫颈病变程度越高, 对其采用 TCT 检查, 其敏感度也越高。但在本研究中, 宫颈细胞阳性与宫颈组织活检的结果比较中 ASC、LSIL、AGC 其细胞病理学检查结果比较, 有统计学差异性, 故我们认为对 AGC、ASC-US 以及不 ASC-H 的病理组织检查有较大差距, 从而有出现假阴性的可能。我们对三种检查方法比较, 结果显示, HPV+TCT 对宫颈癌早期病变以及癌变的检出率为 69.67% 明显高于 HPV 检查的 56.28% 以及 TCT 检查的 63.89%, HPV+TCT 对 CIN₁、CIN₂、CIN₃、癌变的检出率分别为 91.67%、92.86%、91.67% 以及 100%。故我们认为采用 HPV+TCT 对宫颈癌癌前病变进行筛查, 有助于提高其检查率, 并有效降低假阴性的出现, 从而为女性宫颈癌的筛查以及早期预防提供有效参考。

总之, 采用 HPV+TCT 对宫颈癌癌前病变以及宫颈癌进行筛查, 可有效提高其检出阳性率, 同时我们认为对宫颈癌的筛查应当每年进行, 对于两年 HPV 均为阳性的患者应当进行组织活检, 以避免由于假阴性而导致宫颈癌的发生。

参考文献(References)

- [1] Spathis A, Aga E, Alepaki M, et al. Promoter methylation of p16(INK-4A), hMLH1, and MGMT in liquid-based cervical cytology samples compared with clinicopathological findings and HPV presence[J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2011, 2011:927861
- [2] Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial [J]. BMJ, 2007, 335 (7609):28
- [3] Coquillard G, Palao B, Patterson BK. Quantification of intracellular HPV E6/E7 mRNA expression increases the specificity and positive predictive value of cervical cancer screening compared to HPV DNA [J]. Gynecol Oncol, 2011, 120(1):89-93
- [4] Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the u.s. Preventive services task force [J]. Ann Intern Med, 2011, 155(10):687-697
- [5] Fei HL, Cheng YF, Cheng XD, et al. Evaluation of five screening methods for an early detection of cervical cancer and its precancerous lesions in Zhejiang province[J]. National Medical Journal of China, 2011, 91(5):309-312
- [6] Juric D, Mahovlic V, Rajhvajn S, et al. Liquid-based cytology--new possibilities in the diagnosis of cervical lesions [J]. Coll Antropol, 2010, 34(1):19-24
- [7] Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(11):765-774
- [8] Janssen PG, Boomsma LJ, Buis PA, et al. Summary of the practice guideline 'Prevention and early diagnosis of cervical cancer' of the Dutch College of General Practitioners [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2009, 153:A517
- [9] Chuck A. Cost-effectiveness of 21 alternative cervical cancer screening strategies[J]. Value Health, 2010, 13(2):169-179
- [10] Pretet JL, Vidal C, Le Bail Carval K, et al. Novaprep((R)) Vial Test is a suitable liquid-based cytology medium for high risk human papillomavirus testing by Hybrid Capture 2[J]. J Clin Virol, 2010, 49(4):286-289
- [11] Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (AR-TISTIC): a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(7): 672-682
- [12] Hovland S, Arbyn M, Lie AK, et al. A comprehensive evaluation of the accuracy of cervical pre-cancer detection methods in a high-risk area in East Congo[J]. Br J Cancer, 2010, 102(6):957-965
- [13] Wu R, Belinson SE, Du H, et al. Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(8):1411-1414
- [14] Lidqvist M, Nilsson O, Holmgren J, et al. Detection of human papillomavirus oncoprotein E7 in liquid-based cytology [J]. J Gen Virol, 2012, 93(Pt 2):356-363
- [15] Dixon EP, King LM, Adams MD, et al. Isolation of RNA from residual BD SurePath liquid-based cytology specimens and detection of HPV E6/E7 mRNA using the PreTect HPV-Proofer assay[J]. J Virol Methods, 2008, 154(1-2):220-222
- [16] Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, et al. Uterine cervical cancer screening in Japan: today and future [J]. J UOEH, 2009, 31(2):181-193
- [17] Fujii T, Saito M, Iwata T, et al. Ancillary testing of liquid-based cytology specimens for identification of patients at high risk of cervical cancer[J]. Virchows Arch, 2008, 453(6):545-555
- [18] Breitenecker G. Cervical cancer screening: past--present--future[J]. Pathologe, 2009, 30 Suppl 2:128-135

- [19] Saraiya M, Irwin KL, Carlin L, et al. Cervical cancer screening and management practices among providers in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program (NBCCEDP) [J]. Cancer, 2007, 110(5):1024-1032
- [20] Smith JH. Cytology, liquid-based cytology and automation [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011, 25(5):585-596
- [21] Yoshida T, Sano T, Kanuma T, et al. Quantitative real-time polymerase chain reaction analysis of the type distribution, viral load, and physical status of human papillomavirus in liquid-based cytology samples from cervical lesions [J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(1): 121-127

(上接第 4323 页)

- [8] Xu Hao, Meng Xiang-zhong, Gao Wei. Common Complication and First Aid of Maxillofacial Trauma[J]. Forum of Anesthesia and Monitoring, 2010, 17(6):428-429
- [9] 刁望伦. 16 层 MSCT 在颌面部外伤及整形效果评价中的应用价值 [J]. 济宁医学院学报, 2008, 31(2):140
- Diao Wang-lun. Application value of MSCT in maxillofacial trauma and plastic Functional evaluation [J]. Journal of Jining Medical College, 2008, 31(2):140
- [10] 郭佳, 汪丽萍, 胡晓佳. 整形美容外科面部外伤清创手术患儿的心理干预[J]. 中国美容医学, 2009, 18(8):1187-1188
- Guo Jia, Wang Li-ping, Hu Xiao-jia. Psychological Intervention on Children Facial Injury [J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2009, 18(8):1187-1188
- [11] Chen Wen-Jun, Wang Zhan, Yang Wei-dong. Application of orthopedics hairdressing surgical technique, emergency and maxillofacial trauma clinical summary [J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2011, 20(4):579-580
- [12] Hu Xin. Clinical analysis of maxillofacial injury [J]. China Modern Medicine, 2011, 18(9):41-42
- [13] Li Ying-zhai, Chen Xue-jun, Nie Shi-feng. Principles of Plastic and Aesthetic Surgery Technique on Emergency Facial Injury[J]. Chinese Journal of Medical Aesthetics and Cosmetology, 2005, 11(2):96
- [14] Wu Zhen-tian. Advances in diagnosis and treatment of wound healing and tissue repair [J]. Modern Chinese Doctor, 2011, 49(8):21-22
- [15] Li Zhang-sheng, Wu Jun, Zhao Zhen-he. Application of the principles and techniques of plastic surgery in emergency case facial soft tissue injuries [J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2007, 16(7): 908-910
- [16] Xue Fei-zhang, Qiang Shi-hui, Ping Xiao-da. Effects of lidocain and gentamycin on inflammation reaction and wound infection of explosive wound in limb arthrosis after seawater immersion [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2006, 22(1):112-115