

直接阴道镜检查与 HPV DNA 检测分流在意义未明的不典型鳞状细胞处理上的效果比较

Comparison of Immediate Colposcopy with HPV DNA Test plus Colposcopy in the Management of Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) // XIE Wei-min, DING Hui, WU Yi-lin, et al.

谢伟民, 丁 晖, 吴宜林, 刘 巧, 刘毅智, 何 凌
(中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011)

摘要: [目的] 比较直接阴道镜检查与 HPV DNA 检测分流后再行阴道镜检查在处理意义未明的不典型鳞状细胞(ASCUS)患者上的有效性,以探讨 ASCUS 的处理方案。[方法] 将 ASCUS 患者分为直接阴道镜检查组和 HPV 检测分流组(高危型 HPV DNA 阳性者行阴道镜检查),比较两组间的宫颈上皮内瘤变(CIN)2 及以上病变检出率。[结果] 直接阴道镜检查组 CIN2 及以上病变的检出率为 16.8%, HPV 检测分流组 CIN2 及以上病变的检出率为 45.1%, 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。[结论] 在 ASCUS 患者中, HPV DNA 检测分流后再行阴道镜检查较直接阴道镜检查组有更高的 CIN2 及以上病变检出率。HPV DNA 检测分流应作为处理 ASCUS 患者的首选方案。**关键词:** 阴道镜; 人乳头状瘤病毒(HPV); DNA; 意义未明的不典型鳞状细胞(ASCUS); 宫颈上皮内瘤变(CIN)
中图分类号: R711 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2016)07-0600-02
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.07.B016

宫颈细胞学检查是宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)与早期宫颈癌筛查的基本方法,而意义未明的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS)是其 TBS(the Bethesda system)分类系统中最常见的异常细胞学形态。因 ASCUS 可能是炎症反应,也可能隐藏 CIN 及宫颈癌,临床上在 ASCUS 的最佳处理方式上一直存在争议。大量研究表明,人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)DNA 检测在宫颈癌的初筛及异常细胞学结果处理中均有重要的意义。本研究通过比较直接阴道镜检查与 HPV DNA 检测分流后再行阴道镜检查在 ASCUS 患者 CIN2 及以上级别病变(CIN2+)检出率的情况,以探讨 ASCUS 患者的处理方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性调查研究方法,收集 2013 年 11 月至 2015 年 1 月在中南大学湘雅二医院妇产科行宫颈液基细胞学检查,结果为 ASCUS 的 1262 例患者。病例均为非孕期妇女,排除有 CIN 治疗史、子宫全切及盆腔放疗史患者,排除不满意

标本。将 ASCUS 患者分为 2 个研究组:直接阴道镜检查组和 HPV 检测分流组(高危型 HPV DNA 阳性者行阴道镜检查)。

1.2 HPV DNA 分型检测

采用核酸分子快速导流杂交(HybriMax)技术(凯普公司)检测 21 种 HPV 亚型,21 种 HPV 分为高危型和低危型两类。高危型(high-risk type, HR-HPV)15 种,包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68,低危型(low-risk type, LR-HPV)6 种,包括 HPV6、11、42、43、44 和 CP8304。

1.3 阴道镜检查

采用德国 LEISEGANG 3ML 阴道镜,对镜下图像异常及可疑区行多点活检,而对镜下图像不典型或不满意阴道镜者行常规 3、6、9、12 点活检或加行宫颈管搔刮术。所取组织均送病理组织学检查,组织学诊断为 CIN2+ 的视为组织学检查阳性, CIN1 及以下病变视为组织学检查阴性。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,连续性变量采用均数±标准差表示,数据比较采用 t 检验,分类变量采用率表示,数据比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

本研究中纳入直接行阴道镜检查的 ASCUS 患者 482 例,同期行 HPV DNA 分型检测的 ASCUS 患者 780 例,其中高危型 HPV 阳性者 355 例,占 45.5%(355/780)。直接阴道镜组和 HPV DNA 检测分流组的年龄分别为 20~75(41.77±9.485)、19~74(40.55±9.480)岁,两组比较无显著性差异($t=1.843, P=0.066$)。

在 482 例直接阴道镜检查患者中,病理结果为阴性 401 例(83.2%), CIN2+ 81 例(16.8%),其中宫颈浸润癌 3 例(0.6%)。在 355 例 HPV DNA 检测高危型阳性患者中,病理结果为阴性 195 例(54.9%), CIN2+ 160 例(45.1%),其中宫颈浸润癌 10 例(2.8%)。直接阴道镜检查组 CIN2+ 的检出率为 16.8%, HPV DNA 检测分流组 CIN2+ 的检出率为 45.1%, 两组间差异有统计学意义($\chi^2=79.662, P=0.000$)(Table 1)。此外, HPV 检测分流组中高危型 HPV 阴性者 425 例,其中 369 例

通讯作者: 吴宜林, 主任医师, 硕士生导师, 博士; 中南大学湘雅二医院妇产科, 湖南省长沙市人民中路 139 号(410011); E-mail: wuyilinlaoshi@126.com

收稿日期: 2015-11-24; **修回日期:** 2016-01-16

行阴道镜下多点活检, CIN2⁺的检出率仅为 4.9%(18/369),无一例为宫颈浸润癌。在 HPV 检测分流组中,最常见的高危 HPV 亚型分别为 16 型(33.0%,117/355)、52 型(25.6%,91/355)和 58 型(24.2%,86/355)。

3 讨论

ASCUS 是宫颈细胞学诊断的异常结果中最常见的,约占筛查人群 5%左右。本研究中,直接阴道镜检查组 CIN2⁺检出率为 16.8%(81/482),其中宫颈浸润癌占 0.6%(3/482),与文献报道相似^[1,2]。可见,ASCUS 患者中有小部分为高级别 CIN 及宫颈癌的可能,不能忽视对 ASCUS 患者的管理。因大部分低级别病变可自然消退^[3],本研究将 CIN2 及以上病变视为临床干预的对象。目前对 ASCUS 尚存在争议,一般采取 3 种处理方法:①间隔 6 个月连续 2 次细胞学检查;②HPV DNA 检测,结果高危型阳性的患者推荐行阴道镜检查;③直接阴道镜检查^[1]。

生殖道持续高危型 HPV 感染是宫颈癌和 CIN 的主要致病因素,接近 90% CIN 有 HPV 感染,几乎所有宫颈癌患者的病理标本中均能找到 HPV 病毒^[4,5]。HPV DNA 检测可以检测脱落宫颈细胞中的高危 HPV 亚型,临床上主要用于与细胞学联合进行宫颈癌筛查及对 ASCUS 的分流处理。ASCUS 和 LSIL 分流处理随机对照研究(简称 ALTS 研究)评估了 3 种处理方法在 ASCUS 和 LSIL 人群中发现 CIN3 和浸润癌的有效性,发现单次的 HPV DNA 检测可发现 92%的 CIN3 患者,与重复细胞学检查具有相似的敏感性,但仅推荐 53%的患者行阴道镜检查^[1],使更多患者免于有创检查。本研究比较了直接阴道镜检查与 HPV DNA 检测分流后再行阴道镜检查在 ASCUS 患者在发现和诊断 CIN2⁺的有效性,结果发现 HPV 检测分流组较直接阴道镜检查有更高的 CIN2⁺检出率,与 Kececioğlu 等^[3]的研究结果一致。这意味着 HPV DNA 检测对 ASCUS 的分流,可减少部分患者的阴道镜检查和宫颈活检,避免过度诊疗。阴道镜检查可能使一些患者产生短期或长期的焦虑^[6],且阴道镜检查的准确性受检查医生的经验与技术、患者年龄和病变程度等影响^[7],减少不必要的阴道镜检查将使患者受益。然而,由于 HPV DNA 检测比宫颈细胞学和阴道镜检查的费用高,临床上应对 ASCUS 患者进行个体化处理。

重复细胞学检查不仅失访率高,部分患者在随访过程中还将承受巨大的精神心理负担。Budal 等^[8]的研究表明,在对 ASCUS 患者的管理中,高危型 HPV DNA 检测能够在更早的时间点提高 CIN2⁺检出率,优于重复细胞学检查。本研究未将重复细胞学检查纳入 ASCUS 患者处理方案中,这与我们医院 HPV DNA 检测与阴道镜的广泛开展有关。另外,由于本研究时间跨度短,失访率高,HPV DNA 检测阴性以及低危阳性的 ASCUS 患者的随访及预后资料尚不完善,有待进一步研究。

Table 1 Distribution of histological results among study groups

Groups	Histological results		Total	CIN2 ⁺ detection rate (%)
	Negative	CIN2 ⁺		
Immediate colposcopy group	401	81	482	16.8
HPV test plus colposcopy group	195	160	355	45.1

总之,ASCUS 患者中可能存在高级别病变甚至宫颈癌,应给予足够的重视。HPV DNA 检测分流后再行阴道镜检查较直接阴道镜检查组有更高的 CIN2⁺检出率,HPV DNA 检测对 ASCUS 患者进行分流应作为首选方案。

参考文献:

- [1] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4):346-355.
- [2] Destel GA, Demiralay E, Gürsu T, et al. Detection of HPV positivity by immunohistochemistry in colposcopic cervical biopsies with a cytological diagnosis of ASCUS [J]. *Turk Patoloji Derg*, 2014, 30(3):166-1670.
- [3] Kececioğlu M, Seekin B, Baser E, et al. Cost and effectiveness comparison of immediate colposcopy versus human papillomavirus DNA testing in management of atypical squamous cells of undetermined significance in turkish women[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(1):511-514.
- [4] Jin RY, Zhou JH. Relationship between high-risk human papillomavirus and CIN 2 or high grade in patients with negative cervical cytology[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2015, 21(3):233-236. [金瑞英, 周坚红. 宫颈细胞学阴性患者高危型 HPV 含量与 CIN2 及更高级别病变的相关性[J]. *肿瘤学杂志*, 2015, 21(3):233-236.]
- [5] Chironna M, Neve A, Sallustio A, et al. Frequency of human papillomavirus infection and genotype distribution among women with known cytological diagnosis in a Southern Italian region[J]. *J Prev Med Hyg*, 2010, 51(4):139-145.
- [6] O'Connor M, Waller J, Gallagher P, et al. Understanding women's differing experiences of distress after colposcopy: a qualitative interview study [J]. *Womens Health Issues*, 2015, 25(5):528-534.
- [7] Bifulco G, De Rosa N, Lavitola G, et al. A prospective randomized study on limits of colposcopy and histology: the skill of colposcopist and colposcopy-guided biopsy in diagnosis of cervical intraepithelial lesions[J]. *Infect Agent Cancer*, 2015, 10:47.
- [8] Budal EB, Haugland HK, Skar R, et al. HPV DNA testing improves CIN2⁺ risk stratification and detection of CIN2⁺ in delayed triage of ASCUS and LSIL. A population-based follow-up study from Western Norway [J]. *Cancer Med*, 2014, 3(1):182-189.