

HPV16/18 DNA 分型对宫颈细胞学 ASC-US 女性的风险分层管理作用研究

胡尚英¹, 热米拉·热扎克¹, 张倩¹, 董丽¹, 陈凤¹, 张询¹, 潘秦镜¹,
章文华¹, 马俊飞², 乔友林¹, 赵方辉¹

(1. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021;

2. 襄垣县妇幼保健计划生育服务中心, 山西 襄垣 046200)

摘要: [目的] 评估 HPV16/18 DNA 分型检测对宫颈未明确意义的非典型鳞状细胞 (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) 女性癌前病变风险预测的分层作用。[方法] 在山西省宫颈癌筛查方法研究 I 队列基础上开展, 该队列所有随访对象均接受了 hrHPV DNA 检测 (hybrid capture 2, HC2)、液基细胞学检查和醋酸染色肉眼观察, 任一结果阳性者转诊阴道镜, 必要时取活检; 同时对 HC2 阳性者进行 HPV 型别检测 (LiPA)。以 2005 年和 2014 年随访时检出 416 例 ASC-US 女性为研究对象计算 hrHPV DNA 阴性组、hrHPV DNA 阳性组、HPV16/18 阳性组和其他 hrHPV 型别阳性组的中度及以上宫颈上皮内瘤样病变 (cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, CIN2+) 检出率, 以及 HPV16/18 筛查 CIN2+ 的临床效果。以 2005 年随访发现的 253 例 ASC-US 为研究对象, 计算以上各组的 5 年 CIN2+ 累计发病风险和相对危险度。[结果] ASC-US 且 hrHPV 阳性者中 HPV16/18 阳性占 27.4%, 其 CIN2+ 检出率 (9.7%) 高于其他 hrHPV 型别阳性者 (3.8%), 但差异无统计学意义 (OR=2.7, 95%CI: 0.4~17.3), hrHPV 阴性者中无 CIN2+ 检出。基线 hrHPV 阴性组 CIN2+ 5 年累积发病风险为 1.9%, 与之相比, 其他 hrHPV 型别阳性组、hrHPV 阳性组、HPV16/18 阳性组的 5 年发病风险逐渐增加, 分别为 5.3% (RR=2.7, 95%CI: 0.3~23.0)、8.5% (RR=4.5, 95%CI: 1.1~17.8) 和 11.8% (RR=6.2, 95%CI: 1.1~33.9)。与 hrHPV DNA 检测相比, HPV 16/18 检测筛查 CIN2+ 的灵敏度下降, 特异度升高 [相对灵敏度 0.6 (95%CI: 0.3~1.2), 相对特异度 1.3 (95%CI: 1.2~1.4)]。[结论] 在 ASC-US 人群中利用 HPV16/18 分型检测筛查 CIN2+, 在获得较高特异度的同时会损失灵敏度; HPV16/18 能有效区分 ASC-US 且 hrHPV 阳性人群的即时和长期发病风险, 可用于 ASC-US 人群的临床分流管理。

关键词: 未明确意义的非典型鳞状细胞; 高危型人乳头瘤病毒; 基因分型; 分流

中图分类号: R737.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)09-0780-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B008

HPV16/18 DNA Genotyping for Risk Stratification of Women with ASC-US Cervical Cytological Results

HU Shang-ying, REMILA Rezhake, ZHANG Qian, et al.

(National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the role of HPV16/18 DNA genotyping in predicting the risk of cervical precancerous or cancerous lesions in women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), compared with hrHPV DNA testing. [Methods] The current study was conducted based on the cohort of Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study I (SPOCCS I). During the follow-up, women received hrHPV DNA testing (hybrid capture 2, HC2), liquid-based cytology and visual inspection with acetic acid concurrently. Those with any positive screening result would be transferred to colposcopy and take biopsies if necessary. Meanwhile, HPV genotyping was performed on residual cervical exfoliated cell samples in HC2-positive women using reverse linear probe hybridization assay (LiPA). 416 ASC-US women from the cohort were included to estimate the immediate risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse (CIN2+) by hrHPV DNA, HPV16/18 genotyping status, as well as their clinical performances. The 5-year cumulative risk of CIN2+ and relative risk were assessed in the 253 ASC-US women detected in 2005. [Results] Among women with positive hrHPV, those infected with HPV16/18 had higher immediate risk of CIN2+ (9.7%) than those with other hrHPV infections (3.8%), but there was no significantly statistical difference (OR=2.7, 95%CI: 0.4~17.3). No case was found in hrHPV-negative women. Compared with hrHPV-negative women (1.9%), the 5-year cumulative risks of CIN2+ increased in groups of other hrHPV type positive [5.3%, RR=2.7 (95%CI: 0.3~23.0)], hrHPV positive [8.5%, RR=4.5 (95%CI: 1.1~17.8)] and HPV16/18

基金项目: 国家自然科学基金 (81050018, 81322040, 81402748); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目 (CAMS-I2M-1-019); 北京希望马拉松专项基金课题 (LC2011Y43)

通讯作者: 赵方辉, 科室副主任, 研究员, 博士; 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院流行病学研究室, 北京市朝阳区潘家园南里 17 号 (100021); E-mail: zhaofangh@cicams.ac.cn

收稿日期: 2017-07-26

positive (11.8%,RR=6.2 (95%CI:1.1~33.9)]. Compared with hrHPV DNA testing,the sensitivity of HPV16/18 genotyping for detecting CIN2+ declined [relative sensitivity:0.6 (95%CI:0.3~1.2)],and the specificity to exclude CIN2+ increased [relative specificity:1.3(1.2~1.4)]. [Conclusion] Triaging ASC-US women with HPV16/18 genotyping can obtain higher specificity while losing some sensitivity. HPV16/18 genotyping can discriminate the instant and long-term CIN2+ risk in hrHPV-positive population,so it can be used to manage or triage ASC-US women.

Subject words:atypical squamous cells of undetermined significance;high-risk human papillomavirus; genotyping;triage

宫颈癌是危害我国女性健康的主要恶性肿瘤之一。近些年来随着健康意识的增强,参与宫颈癌筛查的女性逐渐增多。我国从2009年开始将宫颈癌筛查纳入国家公共卫生重大专项,在全国范围内每年对1000万农村女性进行检查。细胞学检查是宫颈癌筛查的有效技术,在临床和人群筛查中广泛应用。对于细胞学筛查出的低度或高度鳞状上皮内病变,通常是建议直接进行阴道镜检查^[1]。但是对于未明确意义的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance,ASC-US),由于其发生重度宫颈上皮内瘤样病变和癌的风险较低,所以临床处理方案随着筛查技术的发展被不断地讨论和更新。最初建议采用重复细胞学检查来随访,而在高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus,hrHPV)与宫颈癌的病因关系明确后,提出使用hrHPV DNA检测来对ASC-US进行分流,检查阳性者转诊阴道镜^[1,2]。ASC-US是最常见的宫颈细胞学异常结果,加之其hrHPV阳性率可达43.1%^[3]。因此,hrHPV DNA检测分流ASC-US存在高转诊率的问题,有必要探索更加特异的生物标志物,从而检出ASC-US中高风险人群,减少阴道镜转诊,避免不必要的卫生资源消耗和受检者的心理负担。HPV16/18型是最常见的hrHPV型别,约70%的宫颈癌都是由HPV16/18引起^[4]。因此,HPV16/18分型有可能成为ASC-US分流的生物标志物。本研究利用山西省襄垣县宫颈癌筛查队列发现的ASC-US人群,从横断面研究和队列研究的角度来分析hrHPV16/18 DNA分型对ASC-US人群的风险分层作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以1999年在山西襄垣县建立的山西省宫颈癌

筛查方法研究 I (Shanxi province cervical cancer screening study I ,SPOCCS I) 队列中 2005 年和 2014 年随访时检出的 416 例 ASC-US 为研究对象进行横断面分析。以 2005 年随访发现的 253 例 ASC-US 为基础进行纵向分析。SPOCCS I 队列在 1999 年基线时要求筛查对象在 35~45 岁,有性生活史,有完整子宫,无宫颈癌及癌前病变史,无盆腔放射治疗史,未怀孕及无其他检查禁忌证,自愿参加并签署知情同意书。随访时要求筛查对象未怀孕,无检查禁忌证,并再次进行知情同意。基线和随访研究均获得中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会批准。

1.2 研究流程

基线 1999 年时所有筛查对象均接受 6 项检测 [自我取样和医生取样 hrHPV DNA 检测、荧光分光镜检查法、醋酸染色肉眼观察 (visual inspection with acetic acid,VIA)、液基细胞学(liquid-based cytology,LBC)和阴道镜],并在阴道镜指示下取直接活检或 4 象限活检,以及宫颈管搔刮术。基线后于 2005、2010 和 2014 年开展了 3 次阶段性随访。随访时采用 hrHPV DNA 检测、LBC 和 VIA(2014 年除外)对筛查对象进行检查,结果任一阳性者转诊阴道镜,在阴道镜指示下取直接活检或 4 象限活检;当阴道镜不满意时行宫颈管搔刮术;hrHPV DNA 和 LBC 双阴者无需接受阴道镜检查。由于基线无剩余细胞学标本,因此仅对随访中 hrHPV DNA 检测阳性女性的剩余细胞学标本进行 HPV 分型检测。

1.3 主要检测方法

1.3.1 hrHPV DNA 检测

采用第二代杂交捕获技术 (hybrid capture 2, HC2,美国,Qiagen 公司)对宫颈脱落细胞学标本进行 hrHPV DNA 检测。该技术基于对抗体捕获信号的放大和化学发光信号的检测,可一次性检测 13 种 hrHPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和

68),但不能单独区分具体型别。标本中 DNA 含量>1.0pg/ml 时为 hrHPV 阳性。

1.3.2 HPV 型别检测

采用 SPF10 为引物 (DDL 诊断公司, 荷兰)、PCR 为基础的线性反向探针杂交技术 (LiPA, 比利时, Innogenetics 公司), 对 hrHPV DNA 检测结果阳性者的宫颈脱落细胞学剩余标本进行 HPV 基因型别检测。该技术可检测并区分 28 种 HPV 型别, 包括 13 种 hrHPV 型别 (涵盖 HC2 检测型别)、3 种可疑致癌型 HPV 型别 (HPV26、53 和 66) 和 12 种低危型别 (HPV6、11、40、43、44、54、69、70、71、73、74 和 82)。

1.3.3 细胞学和病理学诊断

采用 TBS 分类系统和 CIN 命名系统进行细胞学和病理学诊断。疾病结局以病理结果为准; 无病理结果者, 根据 hrHPV DNA、细胞学和阴道镜检查结果综合判定其结局。

以上检查均由中国医学科学院肿瘤医院的技术员或医师在盲态下独立进行检测或诊断。

1.4 统计学处理

采用 Epidata 3.1 软件编译数据库, 进行数据双录入和双核查。采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。根据 HPV 分型结果, 将 hrHPV DNA 阳性的 ASC-US 人群分为两组: HPV16/18 阳性组 (HPV16 或 HPV18 阳性) 和其他 hrHPV 型别阳性组 (HPV16 和 HPV18 均阴性者中, 其他 11 种 hrHPV 型别任一阳性)。在横断面资料中, 分别计算 hrHPV DNA 阴性组、hrHPV DNA 阳性组、HPV16/18 阳性组和其他 hrHPV 型别阳性组的中度及以上宫颈上皮内瘤样病变 (cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, CIN2+) 检出率, 以及 HPV16/18 阳性组相对于其他 hrHPV 阳性组的比值比 (odds ratio, OR); 以 hrHPV DNA 检测为对照, 计算 HPV16/18 分型技术筛查 CIN2+ 的相对灵敏度和相对特异度等指标。利用 2005 年 253 例 ASC-US 人群的随访数据计算以上各组的 5 年 CIN2+ 累积发病率, 采用 Cox 回归计算以 hrHPV DNA 阴性组为对照, 其他各组的相对危险度 (relative risk, RR)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

在 2005 年和 2014 年随访中分别检出 259 例和 169 例 ASC-US。剔除 2005 年 6 例和 2014 年 6 例因未参加阴道镜召回而无法确定疾病结局的妇女后, 最终有 253 例和 163 例 (共 416 例) ASC-US 纳入分析。2005 年 ASC-US 妇女中月经初潮年龄 ≥16 岁者占 64.8% (164/253), 怀孕次数 <4 次者占 68.0% (172/253), 初次性行为年龄 ≥20 岁者占 72.3% (183/253), 无宫颈炎等妇科疾病史者占 83.8% (212/253), 大部分妇女已婚 (96.8%, 245/253)、不吸烟 (92.5%, 19/253)。2014 年 ASC-US 妇女的一般情况与 2005 年相似, 差异无统计学意义 (P<0.05)。

2.2 ASC-US 人群在不同 hrHPV 感染状态组的 CIN2+ 检出情况

在不同 hrHPV 感染状态下, ASC-US 妇女的病理结果分布情况见 Table 1。ASC-US 人群中 hrHPV 阳性率为 27.2% (113/416, 95%CI: 23.1%~31.6%), 其中 hrHPV 阳性者的 CIN2+ 检出率为 4.4% (5/113, 95%CI: 1.9%~9.9%), 而 hrHPV 阴性者中无 CIN2+ 检出。hrHPV 阳性者中 HPV16/18 阳性者占 27.4% (31/113, 95%CI: 20.1%~36.3%), 其 CIN2+ 检出率 (3/31, 9.7%, 95%CI: 3.3%~24.9%) 高于其他 hrHPV 型别阳性者 (2/53, 3.8%, 95%CI: 1.0%~12.8%), 但差异无统计学意义 (OR=2.7, 95%CI: 0.4~17.3, P=0.3)。

Table 1 Distribution of pathology results among ASC-US population stratified by hrHPV infectious status

Group	N	Pathology results[n(%)]			CIN2+detection rate 95%CI(%)
		Negative	CIN1	CIN2	
HPV 16/18 positive	31	24(77.4)	4(12.9)	3(9.7)	3.3~24.9
Other hrHPV type positive*	53	40(83.0)	11(20.8)	2(3.8)	1.0~12.8
hrHPV positive	113	88(77.9)	20(17.7)	5(4.4)	1.9~9.9
hrHPV negative	303	301(99.3)	2(0.7)	0(0.0)	-
Total	416	389(93.5)	22(5.3)	5(1.2)	0.5~2.8

*Ten hrHPV DNA positive women were excluded from the analysis, including eight cases for negative HPV genotyping test and 21 cases for positive non-hrHPV types.

2.3 不同 hrHPV 感染状态下 ASC-US 人群的 5 年 CIN2+ 累积发病率

2005 年 253 名 ASC-US 妇女 5 年随访率为 84.2% (213/253, 95%CI: 79.2%~89.2%)。hrHPV 阴性组 CIN2+ 的 5 年累积发病风险为 1.9% (4/206, 95%

Table 2 5-year cumulative incidence of CIN2+ among ASC-US population stratified by hrHPV infectious status

Group	N	5-year cumulative incidence of CIN2 +		
		Case	Incidence rate (%) (95%CI)	RR (95%CI)
HPV 16/18 positive	17	2	11.8 (3.3~34.4)	6.2 (1.1~33.9)
Other hrHPV type positive*	19	1	5.3 (0.9~24.6)	2.7 (0.3~23.0)
hrHPV positive	47	4	8.5 (3.4~19.9)	4.5 (1.1~17.8)
hrHPV negative	206	4	1.9 (0.8~4.9)	1
Total	253	8	5.5 (3.5~8.7)	—

*Eleven hrHPV DNA positive women were excluded from the analysis, including five cases for negative HPV genotyping test and six cases for positive non-hrHPV types.

CI:0.8%~4.9%)。以该组为对照,其他 hrHPV 型别阳性组、hrHPV 阳性组、HPV16/18 阳性组的 5 年 CIN2+发病风险逐渐增加,RR 值依次为 2.7(95%CI: 0.3~23.0)、4.5(95%CI:1.1~17.8)和 6.2(95%CI:1.1~33.9)(Table 2)。

2.4 hrHPV DNA 和 HPV16/18 分型技术分流 ASC-US 人群的效果

与 hrHPV DNA 检测相比,HPV16/18 分型技术分流 ASC-US 人群筛查 CIN2+的灵敏度降低,但特异度显著性提高(相对灵敏度 0.6,95%CI:0.3~1.2;相对特异度 1.3,95%CI:1.2~1.4),阴道镜转诊率即检测阳性率由 27.2%(95%CI:23.1%~31.6%)降低到 7.5%(95%CI:5.3%~10.4%) ($\chi^2=56.47, P<0.001$),每检出 1 例 CIN2+所需的阴道镜检查数从 22.6 降为 10.3。

3 讨 论

宫颈脱落细胞学 ASC-US 是介于正常鳞状细胞与异常细胞之间的诊断,可能是良性反应性改变,也可能是潜在的癌前病变,其在筛查人群中所占的比例大于其他异常结果之和,尤其在贫困地区由于生殖道炎症更为常见,由炎症导致的 ASC-US 比例也相应比较高。我国一项汇总分析研究显示,普通女性人群中宫颈细胞学结果异常者占 13.2%,其中 ASC-US 达 8.1%^[5]。由于 ASC-US 发生高度癌前病变或癌的风险较低,所以如果对所有 ASC-US 人群均采用直接转诊阴道镜的策略会增加过度诊断^[6]和过度治疗的风险,而重复细胞学检查也会使筛查成本和卫生系统资源消耗增高。利用 hrHPV 检测分流 ASC-US 虽然具有高度的灵敏度,但转诊率也较高^[3]。这

就需要进一步寻找更加特异的指标来浓缩具有更高风险的人群。这对于我国正在进行的国家公共卫生专项“两癌检查”也有重要意义。

本研究显示,ASC-US 女性中 HPV16/18 阳性者的 CIN2+即时风险和 5 年累积发生率最高,分别是 9.7%和 11.8%;其他 hrHPV 阳性者次之,分别是 3.8%和 5.3%;hrHPV 阴性者最低,分别是 0 和 1.9%。这一趋势与其他横断

面研究或长期队列研究报道相一致。Lin 等^[7]在中国的一项多中心横断面研究表明 ASC-US 且 HPV16/18 阳性女性检出 CIN2+的风险显著性高于其他 hrHPV 阳性者 (OR =9.93, 95% CI:2.02 ~48.88)。Maria P 等^[8]在瑞典的一项随访研究显示,随访 3.5 年时,ASC-US 且 HPV16/18 阳性女性的 CIN2+累积发生率为 48.9%,其他 hrHPV 阳性者为 27.6%,而 hrHPV 阴性者为 2.2%。Mark S 等^[9]利用美国 ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) 研究数据得出 ASC-US 女性中 HPV16/18 阳性、其他 hrHPV 阳性和 hrHPV 阴性者的 CIN2+发生率分别是 24.4%、8.6%和 0.75%。这些研究结果均提示 HPV16/18 分型检测对 ASC-US 人群 CIN2+的发病风险有较好的区分能力,可用于风险分层管理^[10]。

本研究进一步分析 HPV16/18 分型检测在 ASC-US 人群中筛查 CIN2+的临床效果,显示与 hrHPV 检测相比,HPV16/18 分型筛查 CIN2+的灵敏度降低,特异度升高。这与 Arbyn M 等^[11]开展的一项系统综述结果一致,ASC-US 人群中 HPV16/18 筛查 CIN2+的灵敏度和特异度分别是 58.5%和 82.9%,与 hrHPV 检测相比的相对灵敏度和相对特异度分别是 0.59 和 1.70。由此可见,HPV16/18 虽然具有风险分层的能力,但若作为筛查方法其灵敏度不够高,因此适用于 ASC-US 且 hrHPV 阳性人群的二次分流。即 HPV16/18 阳性人群 CIN2+的发生风险高,需直接转诊阴道镜,或在没有随访条件、依从性较差的情况下可考虑对其进行热凝治疗。对其他 hrHPV 阳性人群,应根据当地的资源条件和随访依从性综合决定是否立即转诊阴道镜或随访,在卫生资源贫乏地区可选择 6~12 个月复查,其中部分

人群 HPV 会转阴,从而降低阴道镜转诊率和过度治疗的风险^[12]。

对 ASC-US 人群分流问题的探讨除了对目前大规模人群筛查有重要意义外^[13],在 HPV 预防性疫苗普遍接种后其潜在应用价值将更加凸显。二价(Cervarix, 针对 HPV16/18, 英国葛兰素史克公司)和四价 HPV 预防性疫苗(Gardasil, 针对 HPV6/11/16/18, 美国默沙东公司)已分别在 2016 年 7 月和 2017 年 5 月获得我国国家食品药品监督管理局批准,我国女性将有机会通过疫苗来预防宫颈癌。HPV 疫苗将降低接种人群的 HPV16/18 感染率^[14], hrHPV 检测的阳性预测值也可能会随之降低,此时如果采用 hrHPV 分流 ASC-US 人群的方案,每发现 1 例 CIN2+或 CIN3+所需的阴道镜检查数,即成本将升高。这种情况下,利用生物标志物对疫苗接种后相对低危的 hrHPV 阳性人群进行分流的必要性将更加突出,避免不必要的转诊。此外,对于 21~29 岁年轻女性,ASC-US 分流也值得探讨。这一年龄段的女性 HPV 感染率高,但逆转率高、患病率低,立即转诊阴道镜将造成过度诊断和治疗^[1]。

本研究从横断面和队列研究的角度证明 HPV16/18 分型检测对 ASC-US 人群风险分层管理的应用价值。但由于样本量限制不能对更多 hrHPV 型别进行分层分析,讨论不同 hrHPV 型别单个或汇总成组的作用。另外,本研究人群年龄范围较窄,无法评估更低或更高年龄组 HPV 分型的风险预测作用。

综上,在 ASC-US 人群中利用 HPV16/18 分型检测筛查 CIN2+, 在获得较高特异度的同时会损失灵敏度; HPV16/18 能有效区分 ASC-US 且 hrHPV 阳性人群的即时和长期发病风险,可用于 ASC-US 人群的临床分流管理。

参考文献:

- [1] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(4): 829–846.
- [2] Arbyn M, Roelens J, Simoons C, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (3): CD008054.
- [3] Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, et al. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate[J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(4): 648–659.
- [4] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 518–527.
- [5] Pan QJ, Hu SY, Zhang X, et al. Pooled analysis of the performance of liquid-based cytology in population-based cervical cancer screening studies in China[J]. Cancer Cytopathol, 2013, 121(9): 473–482.
- [6] Kyrgiou M, Kalliala I, Mitra A, et al. Immediate referral to colposcopy versus cytological surveillance for low-grade cervical cytological abnormalities in the absence of HPV test: a systematic review and a meta-analysis of the literature[J]. Int J Cancer, 2017, 140(1): 216–223.
- [7] Lin CQ, Cui JF, Zhang X, et al. Human papillomavirus genotyping to predict the risk of cervical precancerous lesions or cancer in women with minor abnormal cytology in China[J]. Acta Cytol, 2015, 59(5): 405–411.
- [8] Persson M, Elfstrom KM, Olsson SE, et al. Minor cytological abnormalities and up to 7-year risk for subsequent high-grade lesions by HPV type [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0127444.
- [9] Stoler MH, Wright JTC, Sharma A, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology results from the ATHENA HPV study[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 135(3): 468–475.
- [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] Arbyn M, Xu L, Verdoodt F, et al. Genotyping for human papillomavirus types 16 and 18 in women with minor cervical lesions: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 118–127.
- [12] Schiffman M, Vaughan LM, Raine-Bennett TR, et al. A study of HPV typing for the management of HPV-positive ASC-US cervical cytologic results[J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(3): 573–578.
- [13] Cuzick J, Myers O, Lee JH, et al. Outcomes in women with cytology showing atypical squamous cells of undetermined significance with vs without human papillomavirus testing [J]. JAMA Oncol, 2017, Jun 22[Epub ahead of print].
- [14] Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(5): 565–580.