

液基细胞学与 HPV 检测对宫颈癌筛查的对比

潘秦镜¹,孔令华⁴,沈桂华¹,李 凌¹,乔友林²,章文华³

摘要:目的 评价液基细胞学(ThinPrep)和肿瘤相关人乳头瘤病毒(HPV)检测对宫颈癌的筛查能力。方法 随机选择 35~45 岁妇女同时做 ThinPrep,自取材 HPV 检测,液基标本 HPV 检测和阴道镜活检。以阴道镜活检诊断为标准,比较 3 种检查对宫颈鳞状上皮内高度病变(HSIL,CIN2/3)和鳞状细胞癌(SCC)筛查的准确性。结果 1997 例受检者中阴道镜活检诊断 HSIL(CIN2/3)74 例,SCC12 例。ThinPrep 与自取材和液基标本 HPV 检测的敏感性无显著差异($P>0.05$)而特异性显著高于后两者($P<0.01$)。3 种检查有较好的一致性。结论 ThinPrep 细胞学和 HPV 检测是筛查宫颈癌可选用的方法。

关键词:宫颈癌;ThinPrep;HPV; 筛查

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2002)04-0303-03

Liquid-based cytologic screening compared with HPV testing to detect cervical cancer

PAN Qin-jing, KONG Ling-hua, SHEN Gui-hua, et al

Cancer Institute (Hospital), Chinese Academy of Medical Sciences,

Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract: Objective To evaluate the capacity of ThinPrep and HPV testing of vaginal samples. **Methods** Women were instructed to collect vaginal samples for HPV testing, then exfoliative cervical samples and subsequent colposcopic biopsies were taken on all subjects. Cervical samples were collected into alcohol buffer and utilized for both cytologic screening using ThinPrep and HPV testing of residual liquid-based cytologic samples. All the tests were performed in an independent and blinded fashion. **Results** HSIL (CIN2/3) and SCC were identified in 86 (4.3%) of 1997 women. There was no significant difference for the sensitivity between ThinPrep cytology and HPV testing of either self-collected vaginal samples or residual liquid-based cytologic samples ($P>0.05$). The specificity of ThinPrep cytology was significantly greater than the specificity of HPV testing of either self-collected vaginal samples or residual liquid-based cytologic samples ($P<0.01$). There were good concordance among these three groups. **Conclusion** ThinPrep cytology and HPV testing are the good methods for screening cervical carcinoma.

Keywords: Cervical carcinoma; ThinPrep; HPV; Screening

虽然细胞学筛查技术的开展已使阻止宫颈癌的发生成为可能,但目前宫颈癌的发病率仍持续在一定水平。尤其是在发展中国家其死亡率持续处于女性恶性肿瘤死亡率的首位^[1]。原因主要是:(1)处于高危状态的人群未被筛查。在美国多于一半的宫颈癌患者至少 3 年未做巴氏涂片检查;而我国几乎 95% 的妇女从未被筛查过^[2]。(2)虽然做了细胞学检查,但由于常规巴氏涂片内在的局限性病变未被查到^[3]。近年来随着对提高筛查质量和扩大筛查人群

的关注,细胞学新技术相继涌现,肿瘤相关人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)检测作为宫颈癌的筛查手段也成为争论热点。1999 年 6 月我院与美国克利夫兰医学中心在宫颈癌高发区山西省襄垣县展开了对宫颈癌 6 种筛查方法的对比研究,本文主要报道 ThinPrep 细胞学检查和 HPV 检测。

1 材料和方法

1.1 标本来源 随机选择 1997 例无宫颈锥切和子宫切除史,从未参加过细胞学普查的 35~45 岁已婚妇女,依次做自取阴道标本(自取材) HPV 检测,荧光分光镜检查,液基细胞标本采集,5% 醋酸宫颈染色肉眼观察,阴道镜检查并取活检。

1.2 自取材 HPV 检测 指导被检者用 Dacron 棉签在阴道旋转 3 圈后取出,置入 HPV 标本收集管。在美国 Digene 公司用第二代杂交捕获(HCII)试验,进

收稿日期:2001-08-20;修回日期:2002-01-24

作者单位:1.100021 北京,中国医学科学院协和医科大学肿瘤医院肿瘤医院病理科,2. 流行病室,3. 妇瘤科,4. 山东省立医院妇产科

行 13 种(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68)肿瘤相关 HPV DNA 检测。

1.3 液基标本采集及处理 用塑料刮板和颈管刷分别收集宫颈外口和颈管的脱落细胞,将收集的细胞洗入盛有 ThinPrep 保存液小瓶中,经 ThinPrep2000 系统程序化处理制成直径为 2cm 的薄层细胞片,95% 酒精固定,巴氏染色。剩余在保存液小瓶中的标本同样在美国 Digene 公司进行上述 13 种 HPV DNA 检测(液基标本 HPV 检测)。

1.4 阴道镜检查并取活检 受检者均做阴道镜检查。对阴道镜下不正常者在病变处取材;对阴道镜下正常者在颈管鳞柱交界处 2、4、8、10 点处取材并取颈管。

1.5 细胞学诊断方法 采用 TBS 分级,即:正常范围(withinnormallimits,WNL),意义不明的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance,ASCUS),鳞状上皮内低度病变(low grade squamous intraepithelial lesion,LSIL),鳞状上皮内高度病变(high grade squamous intraepithelial lesion,HSIL)和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma,SCC)^[5]。为统一细胞学和组织学诊断术语,根据 TBS 标准 LSIL 即 CIN1,HSIL 包括 CIN2 和 CIN3。

1.6 分析方法 以阴道镜活检诊断的 HSIL(CIN2/3)和 SCC 为标准与细胞学结果及 HPV DNA 检出率对照。因细胞学对 ASCUS 的诊断缺乏可重复性和一致性,所以指定细胞学阳性诊断为 LSIL 以上病变。差异显著性分析采用 *t* 检验,显著性差异界限为 $P < 0.05$ 。各种检测均双盲进行。

2 结果

1997 例受检者除 4 例标本不满意者外 1993 例资料纳入分析。

2.1 筛查敏感性,见表 1 在活检确诊的 HSIL(CIN2/3)74 例(3.7%,CIN243 例,CIN331 例)和 SCC12 例(0.6%)中。ThinPrep 细胞学阳性者 75 例,敏感性是 87.2%;有自取材 HPV 检测结果者 85 例(1 例标本不满意未做检测),阳性者 71 例,敏感性是 83.5%;有液基标本 HPV 检测结果者 83 例(4 例标本不满意未做检测),阳性者 79 例,敏感性是 95.2%。ThinPrep 和自取材及液基标本 HPV 检测敏感性无显著差异($P > 0.05$);而液基标本 HPV 检测敏感性显著高于自取材 HPV 检测($P < 0.05$)。

2.2 检测的特异性,见表 1 阴道镜活检 1780 例阴性者中 ThinPrep 细胞学阴性 1717 例(WNL1441 例,ASCUS276 例),特异性是 96.4%;1776 例有自取材 HPV 检测结果,1572 例阴性,特异性是 88.5%;1638 例有液基标本 HPV 检测结果,1460 例阴性,特

异性是 89.1%。ThinPrep 细胞学特异性显著高于自取材和液基标本 HPV 检测($P < 0.01$)。

2.3 检测的一致性,见表 2、3 75 例 ThinPrep 细胞学阳性阴道镜活检证实为 HSIL(CIN2/3)和 SCC 者中,有 74 例有自取材 HPV 检测结果,阳性者 65 例(87.8%);有 73 例有液基标本 HPV 检测结果,阳性者 70 例(95.9%)。在 HSIL(CIN2/3)和 SCC 中,自取材 HPV 检测与液基标本 HPV 检测一致阳性者 84.6%(66/78),见表 3;有 6 例自取材 HPV 阳性,9 例液基标本 HPV 阳性而 ThinPrep 阴性。

3 讨论

本研究对 1997 例受检者同时双盲进行细胞学、组织学和肿瘤相关 HPV 检测,对细胞学诊断和 HPV 检测的总体准确性研究提供了理想的方式和有效的数据。

该报道中 ThinPrep 细胞学敏感性高于近期内 Wright 等一些威望实验室所报道的常规巴氏涂片细胞学的敏感性^[4]。常规巴氏涂片产生假阴性的原因主要是涂片中没有能诊断的细胞或涂片质量差,过多黏液、血液或炎细胞以及上皮细胞过度重叠使不正常细胞被遮盖^[3,5]。ThinPrep 改变了常规巴氏涂片操作方法,标本取出后立即洗入细胞保存液中,避免了常规巴氏涂片过程中遗留在取材器上的细胞随取材器一起被抛弃和细胞过度干燥。进入保存液中的细胞经程序化处理,随机取样制成均匀的薄层涂片。薄片中的细胞结构和背景清晰利于鉴别诊断。

HPV 与 SCC 和 HSIL 的普遍相关关系已被证实^[4,6]。随着对 HPV 检测技术的提高 HPV DNA 在 SCC 和 HSIL 中的检出率也明显提高。肿瘤相关 HPV 检测现主要有以下用途:(1)决定筛查方案:细胞学和 HPV 检测均为阴性者,发病风险极低,可以适当延长筛查间隔;细胞学阴性而 HPV 检测阳性者近期内发病的危险较大,此类人群应定期被筛查。(2)对 ASCUS 人群进行再分类:HPV 检测阳性者需阴道镜检查;阴性者建议细胞学随访。将 HPV 检测作为宫颈癌的一种筛查手段也引起广泛关注。本研究表明自取材和液基标本 HPV 检测与 ThinPrep 细胞学有较好的一致性,筛查的敏感性亦无显著差异($P > 0.05$)。自取材 HPV 检测无需就诊,不用窥具,对缺少妇科和细胞学工作者的地区,或对妇科检查或用窥具有顾虑者无疑是一种可行的筛查方法,在一定程度上可以扩大受检人群。液基标本 HPV 检测敏感性高,但需医生取材,如和 ThinPrep 结合起来只需一次取材就能完成这两种检查且诊断敏感性能显著提高^[7]。

HPV 感染的自然史多变^[8],其检测在不同年龄

组特异度不同。在 40 岁以上妇女特异性较高^[9]，在较年轻的妇女感染较普遍但持续时间较短。此外，宫颈发病率低的地区，是否 HPV 检测特异度的问题受检人群所处地区不同可能会影响筛查结果。本研究显得更突出？需进一步探讨。

表 1 ThinPre p. 自取材 HPV 检测,液基标本 HPV 与阴道镜活检对照

	HSIL		LSIL		WNL	合计
	SCC	CIN3	CIN2	CIN1		
ThinPrep						
SCC	7 (58.3)	3 (9.7)	2 (4.7)			12 (0.6)
HSIL	5 (41.7)	24 (77.4)	25 (58.1)	25 (19.7)	17 (1.0)	96 (4.8)
LSIL		1 (3.2)	8 (18.6)	36 (28.3)	46 (2.6)	91 (4.6)
ASCUS		2 (6.5)	4 (9.3)	32 (25.2)	276 (15.4)	314 (15.8)
WNL		1 (3.2)	4 (9.3)	34 (26.8)	1441 (81)	1480 (74.3)
自取材						
HPV DNA 阳性	9 (75.0)	26 (83.9)	36 (85.7)	65 (51.2)	204 (11.5)	340 (17.1)
HPV DNA 阴性	3 (25.0)	5 (16.1)	6 (14.3)	62 (48.8)	1572 (88.5)	1648 (82.9)
液基标本						
HPV DNA 阳性	12 (100.0)	28 (96.6)	39 (92.9)	70 (59.8)	178 (10.9)	327 (17.8)
HPV DNA 阴性	/	1 (3.4)	3 (7.1)	47 (40.2)	1460 (89.1)	1511 (82.2)

注:()内为 %

表 2 液基标本 HPV 检测,自取材 HPV 检测与 ThinPrep 在各级病变中的一致性

	SCC@		HSIL (CIN2/3) @		LSIL (CIN1) @		WNL@	
	液基细胞学		液基细胞学		液基细胞学		液基细胞学	
	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
液基剩余标本								
HPVDNA								
阳性	0	12	9	58	18	52	149	29
阴性	0	0	1	3	43	4	1424	34
标本不满意	0	0	1	2	5	5	144	0
自取材								
HPVDNA								
阳性	0	9	6	56	16	49	167	37
阴性	0	3	5	6	49	13	1546	26
标本不满意	0	0	0	1	0	0	4	0

注:@为阴道镜活检诊断

表 3 液基标本 HPV 检测与自取材 HPV 检测的一致性

液基标本	自取材 HPV DNA		
	阳性	阴性	合计
所有受检者			
阳性	252	74	326
阴性	63	1441	1504
合计	315	1515	1830
有 HISL (CIN2/3) 和 SCC 者			
阳性	66	12	78
阴性	2	2	4

参考文献:

[1] Pasani,ParkinDM,Bra yF,etal.Estimatesoftheworldwidemor - talityfrom25cancersin1990[J].IntJCancer,1999,83 (1) :18-29.
 [2] 孙其荣. 海市 1977-1989 年子宫颈癌发病率分析[J]. 实用肿瘤杂志,1994,9 (4) :243-244.
 [3] LeeKR,Ashfa qR,Birdson gGG,CorkillME,etal.Com parisonof conventionalPa panicolaousmearsandafluidbased,thin -layers ys - temforcervicalcancerscreenin g[J].ObstetG ynecol,1997,90 (2) :278-284.

[4] WrightTC,Denn yL,KuhnL,etal.HPV DNAtestin gofself -col - lectedvaginalesamplesparedwithc ytologicscreenin gtodetect cervicalcancer[J].JAMA,2000,283 (1) :81-86.
 [5] PapilloJ,ZarkaMA,StJohnTL.EvaluationoftheThinPre pPa p testinclinical practice:Aseven -month,16,314 -caseex periencein northernVermont[J].ActaC ytol,1998,42 (1) :203-208.
 [6] NobbenhuisMAE,WalboomersJMM,HelmerhorstTJM,etal. Ralationofhuman papillomavirusstatustocervicallesionsandcon - sequencesforcervical -cancerscreenin g:a prospectivestud y[J]. Lancet,1999,354 (3) :20-25.
 [7] 潘秦镜,李凌,乔友林,等. 液基细胞学对宫颈癌筛查的研究[J]. 中华肿瘤杂志,2001,23 (4) :50-53.
 [8] HoGYF,BiermanR,Beardsle yL,etal.Naturalhistor yofcervicov - aginalpapillomavirusinfectionin youngwomen[J].NEn gJMed, 1998,338 (3) :423-428.
 [9] SchiffmanM,HerreroR,HildesheimA,etal.HPV DNAtestin gin cervicalcancerscreenin g:resultsfromwomeninahi gh-risk provinceofCostaRica[J].JAMA,2000,283 (1) :87-93.

(周永红校对)