

宫颈细胞学 ASC-US 高危 HPV 阳性患者 宫颈病变的结果分析

袁 静 陈 柳 党颖慧 蔡浩昱 李 佳 杨 红

摘 要 **目的** 探讨宫颈细胞学为非典型鳞状上皮细胞意义不明确 (ASC-US) 合并高危型人乳头瘤病毒 (hr-HPV) 阳性患者, HPV 亚型分布及宫颈病变的情况。**方法** 回顾性分析 2020 年 6~11 月来笔者医院就诊的 176 例提示细胞学 ASC-US, hr-HPV 阳性, 且行阴道镜下宫颈活检组织病理的患者资料。利用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析 hr-HPV 基因型与宫颈高级别鳞状上皮内病变 (HSIL) 及宫颈鳞癌检出率之间的关系。**结果** 176 例 ASC-US 患者中, 89 例 LSIL, 30 例 HSIL, 6 例 SCC, HSIL+ 检出率为 20.45%; hr-HPV 亚型检出率位于前 6 位的是 HPV16、52、58、53、59、18, 并且 HPV16 亚型在各年龄段感染率最高, 其次为 52 型、58 型; HSIL+ 患者主要以 16/18 单一型感染为主 ($\chi^2 = 28.283, P < 0.01$), 混合型感染 hr-HPV 的 HSIL+ 检出率以含 16/18 型的多重感染为主, 分别为 30% 和 20%。**结论** 细胞学 ASC-US 患者, HPV16、52、58 型在各年龄段感染率较高; 感染 HPV16/18 亚型时, HSIL+ 检出率更高。同时, 也需要关注其他高危亚型感染, 防止 HSIL+ 患者漏诊。

关键词 非典型鳞状上皮细胞意义不明确 高危型人乳头瘤病毒 液基细胞学 宫颈上皮内病变 鳞癌 高级别鳞状上皮内病变

中图分类号 R737.33

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.07.018

Analysis on Cervical Lesions in High-risk Human Papillomavirus Positive Women with ASC-US. YUAN Jing, CHEN Liu, DANG Yinghui, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi 710032, China

Abstract Objective To investigate high-risk HPV (hr-HPV) genotype distributions and the association between hr-HPV infection with severity of the cervical lesions in women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) cytology.

Methods A total of 176 patients with ASC-US and hr-HPV positive underwent colposcopy cervical biopsy. The results were analyzed for the relationship between hr-HPV genotype and high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and squamous cell carcinoma by SPSS 26.0.

Results 176 hr-HPV-positive/ASC-US women were enrolled in this study. Overall, 89 cases were LSIL and 30 cases were HSIL, and 6 cases were SCC. The rate of HSIL or worse (HSIL+) in women was 20.45%. The detection rate of hr-HPV in women with single HPV16 infection was the highest, followed by 52, 58, 53, 59, 18, and the infection rate of HPV16 was the highest in all age groups, followed by 52 and 58. Single 16 or 18 type infection was predominant in HSIL+ patients ($\chi^2 = 28.283, P < 0.01$), and the detection rate of HSIL+ of mixed hr-HPV was mainly multiple infections containing 16/18 (30% and 20%, respectively).

Conclusion The infection rate of HPV16, 52, 58 was higher in all ages and the detection rate of HSIL+ was higher in ASC-US patients infected with HPV16/18 subtype. At the same time, we should pay attention to other high-risk subtypes to prevent HSIL+ patients from missing diagnosis.

Key words Atypical squamous cells of undetermined significance; High-risk human papillomavirus; Liquid-based cytology; Cervical intraepithelial neoplasia; Squamous cell carcinoma; High-grade squamous intraepithelial lesion

宫颈癌目前仍是威胁女性健康的妇科恶性肿瘤之一, 其发生率和病死率占全球女性癌症第 4 位。据 2020 年国际癌症研究机构的数据, 全球新增宫颈癌约 60 万例, 死亡病例约 34 万例^[1]。与其他癌症不

同, 宫颈癌从癌前病变到癌变一般需要 20~30 年的时间, 患者可通过早期筛查及医学干预达到预防和治疗的目的^[2]。目前, 常规的宫颈癌筛查包括宫颈细胞学筛查和 HPV 检测。宫颈细胞学筛查主要是采用 TBS 分类法, 在筛查结果中, 以非典型鳞状上皮细胞意义不明确 (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) 多见, 但诊断具有一定主观性, 可重复性差, 并且临床医生在 ASC-US 的处理上

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2020GXLY-Y-009)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院妇产科

通信作者: 杨红, 电子信箱: yanghongfck@163.com

存在一定的分歧,易造成过度治疗或漏诊,是临床医生面临的难题^[3]。

HPV 检测具有高敏感度和阴性预测值^[4]。将 HPV 检测联合细胞学进行宫颈筛查,对 ASC-US 患者采用 HPV 分流,可将有潜在高风险病变的患者分流出来转诊阴道镜进一步检查。因此,本研究对在笔者医院妇科门诊行宫颈筛查,宫颈细胞学 ASC-US, hr-HPV 阳性患者 176 例的 HPV 分型检测结果及病理结果进行分析,探讨不同 hr-HPV 亚型感染者的组织病理学结果及宫颈高级别鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 及宫颈鳞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 检出率之间的关系,旨在为 ASC-US 患者临床处理方法的选择提供更可靠依据。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性收集 2020 年 6~11 月来笔者医院妇科就诊,宫颈细胞学诊断为 ASC-US, hr-HPV 阳性,且在阴道镜下行宫颈组织病理学检查患者的临床资料。入组女性 176 例,患者年龄为 19~71 岁,平均年龄为 41.78 ± 11.17 岁,均有性生活史。

2. 检测方法:宫颈液基细胞检查按薄层液基细胞学检查要求取样、固定、制片及巴氏染色。依据 2014 年版子宫颈细胞学 Bethesda 分类系统进行细胞学诊断,由两位经验丰富的细胞病理学专家采用双盲法进行结果判定,两位专家意见不一致时,由第 3 位专家进行判读。HPV 检测采集患者宫颈脱落细胞,保存于细胞培养液中。采用通用引物多重 PCR 扩增,流式荧光杂交分型定性检测 27 种 HPV DNA (具体包括高危 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、82、26; 低危 6、11、40、42、43、44、55、61、81、83)。阴道镜下多点活检及病理学检查对 ASC-US 及 hr-HPV 阳性患者进一步行阴道镜宫颈组织活检。医师借助电子阴道镜并使用活检钳对无明显异常者行常规 3、6、9、12 点 4 处取材检查,对异常者则行异常区域多点取材检查。标本置于 10% 甲醛固定液中,送笔者医院病理科进行检查。组织石蜡切片经 HE 染色后由两位经验丰富的病理科医师独立阅片。诊断结果包括正常或炎症,低级别鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), 高级别鳞状上皮内病变 (HSIL) 和宫颈鳞癌 (SCC)。

3. 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析,进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 宫颈活检结果分析:回顾性统计 176 例 ASC-US 合并 hr-HPV 阳性患者宫颈活检结果,51 例正常,125 例异常,其中 89 例 LSIL, 30 例 HSIL, 6 例 SCC, HSIL+ 检出率为 20.45%。

2. ASC-US 患者感染 hr-HPV 亚型情况:ASC-US 患者中, hr-HPV 基因亚型检出率为 0.42%~22.92%, 位于前 6 位的分别是 HPV16 55 例 (22.92%), HPV52 40 例 (16.67%), HPV58 28 例 (11.67%), HPV53 21 例 (8.75%), HPV59 13 例 (5.42%), HPV18 12 例 (5.00%), 详见表 1。

表 1 ASC-US 患者感染 hr-HPV 亚型情况 [n(%)]

HPV 基因亚型	数值
16	55 (22.92)
18	12 (5.00)
58	28 (11.67)
31	8 (3.33)
51	8 (3.33)
66	7 (2.92)
56	12 (5.00)
53	21 (8.75)
68	8 (3.33)
39	9 (3.75)
33	8 (3.33)
45	6 (2.50)
59	13 (5.42)
35	4 (1.67)
52	40 (16.67)
82	1 (0.42)

3. 不同年龄段 ASC-US 患者感染 hr-HPV 亚型情况:将 176 例 ASC-US 合并 hr-HPV 阳性患者按年龄分为 4 组,分别为 ≤ 30 岁, 31~40 岁, 41~50 岁, ≥ 51 岁,结果表明 HPV16 亚型在各年龄段感染率最高,其次为 52、58 亚型,详见图 1。

不同年龄段 ASC-US 患者感染 hr-HPV 亚型情况

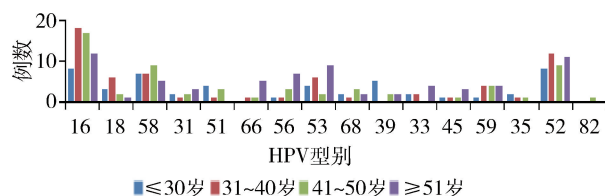


图 1 不同年龄段 ASC-US 患者感染 hr-HPV 亚型情况

4. ASC-US 患者感染 hr-HPV 亚型的组织学结果:ASC-US 患者中,单一亚型感染 116 例,占 65.91%, 其中, HSIL 20 例 (17.24%), SCC 5 例

(4.31%);混合感染 60 例,占 34.09%,其中,HSIL 10 例(16.67%),SCC 1 例(1.67%)。单一 HPV16 亚型感染患者的 HSIL + 检出率占 52.94%,HPV18 亚型感染患者的 HSIL + 检出率占 16.67%,其他高危亚型 HSIL + 检出率占 7.89% ($\chi^2 = 28.283, P < 0.01$),三者差异有统计学意义,详见表 2。混合感染中,16/18 + 其他亚型的 HSIL + 检出率分别为 30%、20% ($\chi^2 = 0.198, P = 0.656$),差异无统计学意义。

表 2 单一 hr-HPV + /ASC-US 患者的组织学结果[n(%)]

hr-HPV 单一感染	n	正常	LSIL	HSIL	SCC	HSIL +
16	34	6(17.65)	10(29.41)	14(41.18)	4(11.76)	18(52.94)
18	6	3(50.00)	2(33.33)	1(16.67)	0(0)	1(16.67)
其他	76	27(35.53)	43(56.58)	5(6.58)	1(1.32)	6(7.89)

其他. 除 16、18 亚型外的亚型;正常. 正常或炎症;LSIL. 低级别鳞状上皮内病变;HSIL. 高级别鳞状上皮内病变;SCC. 宫颈鳞癌;HSIL + . 高级别鳞状上皮内病变 + 宫颈鳞癌

表 3 多重 hr-HPV + /ASC-US 患者的组织学结果[n(%)]

hr-HPV 多重感染	n	正常	LSIL	HSIL	SCC	HSIL +
16 + 其他	20	3(15.00)	11(55.00)	5(25.00)	1(5.00)	6(30.00)
18 + 其他	5	2(40.00)	2(40.00)	1(20.00)	0(0)	1(20.00)
16 + 18 + 其他	1	0(0)	1(100.00)	0(0)	0(0)	0(0)
其他	34	10(29.41)	20(58.82)	4(11.76)	0(0)	4(11.76)

其他. 除 16、18 亚型外的混合型感染;正常. 正常或炎症;LSIL. 低级别鳞状上皮内病变;HSIL. 高级别鳞状上皮内病变;SCC. 宫颈鳞癌;HSIL + . 高级别鳞状上皮内病变 + 宫颈鳞癌

讨 论

目前预防宫颈癌的主要措施包括接种 HPV 疫苗,宫颈癌筛查等^[5]。HPV 疫苗在我国尚未完全普及并且尚未有适用于≥45 岁妇女接种的疫苗,而且疫苗的预防效果也需要数年时间验证^[6]。因此,采取有效的宫颈癌筛查措施,有助于帮助患者预防及控制病情的发展和恶化^[5]。

非典型鳞状细胞意义不明确(ASC-US)涵概与 HPV 感染和与肿瘤无关的细胞病变,也包括提示有潜在的鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion,SIL)甚至癌变,不能明确其分类^[7]。ASC-US 易发生诊断不足或过度诊断,一方面,诊断不足或造成患者病情延误;另一方面,过度治疗也会给患者带来精神和物质上的负担。近年来,hr-HPV 分型检测逐渐成为宫颈癌筛查中的重要分流指标^[8]。美国预防服务工作组推荐将细胞学结合 hr-HPV 进行宫颈癌筛查^[9]。HPV 检测操作简便,敏感度重复性好,因此,对 ASC-US 采用 hr-HPV 分流,以期对潜在的 CIN(cervical intraepithelial neoplasia)患者达到早发现、早诊断、早治疗的目的。

16、18 + 其他亚型与其他混合亚型感染的 HSIL + 检出率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.504, P = 0.114$)。单一 HPV16 亚型感染与 16 亚型的混合感染比较,HSIL + 检出率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.684, P = 0.101$)。18 亚型和 18 亚型混合感染的 HSIL + 检出率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.020, P = 0.887$),详见表 3。

本研究纳入 176 例 ASC-US/hr-HPV + 患者中,HSIL + 检出率为 20.45%,与 Wang 等^[10]研究报道的 35.65% HSIL + 检出率稍低,原因可能是本研究纳入的人群涵盖了术后以及接受 HPV 治疗的患者。有研究表明,ASC-US 可能是发现 CIN 的最早信号^[11]。虽然大多数的 ASC-US 提示为 LSIL,但仍有 10%~20% 被证实有潜在 HSIL 风险^[7]。这也与本研究结果一致。因此,临床上对 ASC-US 患者应高度重视,避免漏诊。

本研究发现,ASC-US/hr-HPV + 患者 HPV 亚型检出率位于前 6 位的依次为 HPV16、52、58、53、59、18。尽管在世界范围内 HPV 亚型流行数据显示,hr-HPV 亚型排序是 16、18、31、58、52,但由于地域不同,亚洲地区主要以 16、52、58 流行为主,高于 18 型感染^[12]。我国一些调查研究发现,在北京市流行的 HPV 亚型依次是 16、58、52,在四川省流行的 HPV 亚型依次为 52、58、16^[13,14]。一项在中国开展的 170 万例一般人群参与的 HPV 流行病学调查发现,最常见的 5 种基因亚型为 HPV 16、52、58、18 和 33^[15]。这与本研究结果不完全一致,可能与研究人群为

ASC-US 患者以及地域差异有关。另外,本研究不同年龄段 ASC-US 患者感染 hr-HPV 亚型情况,结果表明,HPV16 亚型在各年龄段感染率均为最高,其次为 52、58 亚型,因此,除了重视 HPV16 亚型外,在 ASC-US 患者中 52、58 亚型应受到重视。

在纳入研究的 ASC-US/hr-HPV+ 患者中,通过分析 HPV 亚型及患者的病理结果表明,单一 HPV16、18 亚型的 HSIL+ 检出率高于其他亚型,验证了 HPV16、18 在 ASC-US 患者中也是高致病性亚型。虽然前面结论表明 HPV16、52、58 亚型在 ASC-US 人群中检出率较高,但不同 hr-HPV 亚型致癌风险不一。有研究表明,HPV31 亚型 CIN3+ 检出率为 14.3%^[16]。在日本,HPV58 亚型在 HSIL+ 及浸润癌中的检出率中更为突出^[17]。然而本研究未发现除 16、18 亚型外在 HSIL+ 中检出率更高的亚型。此外,在混合亚型感染中,未发现单一 HPV16/18 亚型与含 16/18 的多重亚型感染患者的 HSIL+ 检出率差异有统计学意义,这与一些研究结论不同。Lee 等^[18]研究认为,单一 HPV 亚型感染的女性患宫颈癌的风险增加 19.9 倍,而多重 HPV 亚型感染的女性患宫颈癌的风险增加 31.8 ($P < 0.001$)。李小华等^[19]研究显示,多重 hr-HPV 感染患者 HSIL+ 风险高于单一 hr-HPV 感染 ($P < 0.001$),这表明 hr-HPV 亚型多重感染对宫颈病变的发生与发展有累积作用。笔者后续将继续收集患者数据并进行研究验证。

综上所述,ASC-US 是宫颈细胞学筛查常见的异常报告,在进行诊断时要严格质控,保证诊断质量,目前认为 ASC:SIL $\leq$ 3:1。同时,笔者研究发现,ASC-US 患者中以 16、52、58 为主要感染型,而目前针对 $\leq$ 45 岁妇女的二价、四价 HPV 疫苗主要是 16/18 亚型,6/11/16/18 亚型,希望在今后疫苗的研发中能重视 52、58 等高危亚型。此外,本研究验证了 HPV16、18 亚型在 ASC-US 患者中是导致 HSIL+ 的高致病性亚型;在关注 16、18 亚型感染的同时,仍需要关注其他高危亚型,防止 HSIL+ 患者漏诊。

参考文献

- Guo MH, Xu J, Du JY. Trends in cervical cancer mortality in China from 1989 to 2018: an age-period-cohort study and Joinpoint analysis[J]. BMC Public Health, 2021, 21(1): 1329
- Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, et al. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data[J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(7): 1161-1169
- 效小莉,付凤仙,宋紫晖. 高危型 HPV 分型检测作为 ASCUS 分流管理手段的探讨[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(13): 2946-2949

- Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320(1): 43-52
- 中华预防医学会妇女保健分会. 子宫颈癌综合防控指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017
- 李少伟,王致萍,池鑫,等. 人乳头瘤病毒疫苗的研究进展[J]. 厦门大学学报: 自然科学版, 2021, 60(2): 290-305
- Ritu N, David CW 著. 陈小槐译. 子宫颈细胞学 Bethesda 报告系统——定义,标准和注释[M]. 北京: 科学出版社, 2018
- Wang ZL, Liu T, Wang YJ, et al. Risk of cervical lesions in high-risk HPV positive women with normal cytology: a retrospective single-center study in China[J]. Infectious Agents and Cancer, 2020, 15(1): 34
- Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement[J]. JAMA, 2018, 320(7): 674-686
- Wang ZL, Gu Y, Wang H, et al. Distribution of cervical lesions in high-risk HPV (hr-HPV) positive women with ASC-US: a retrospective single-center study in China[J]. Virology Journal, 2020, 17(1): 185
- 魏丽惠. 何为宫颈癌筛查的适宜方法[J]. 中国妇产科临床杂志, 2010, 11(2): 83-84
- 陆璐, 成建. 人乳头瘤病毒 DNA 基因分型和 E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的临床价值[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2021, 41(1): 122-125
- Liu Y, Ang Q, Wu H, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in Beijing, China: analysis of results from China's top 3 hospital, 2009-2019[J]. Virology Journal, 2020, 17(1): 104
- Luo Q, Jiang N, Wu Q, et al. Prevalence and genotype distribution of HPV and cervical pathological results in Sichuan Province, China: a three years surveys prior to mass HPV vaccination[J]. Virology Journal, 2020, 17(1): 100
- Wu EQ, Liu B, Cui JF, et al. Prevalence of type-specific human papillomavirus and pap results in Chinese women: a multi-center, population-based cross-sectional study[J]. Cancer Causes Control, 2013, 24(4): 795-803
- Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, et al. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2010, 102(19): 1478-1488
- Asato T, Maehama T, Nagai Y, et al. Large case-control study of cervical cancer risk associated with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping[J]. Journal of Infectious Diseases, 2004, 189(10): 1829-1832
- Lee SA, Kang D, Seo SS, et al. Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNA Chip[J]. Cancer Lett, 2003, 198(2): 187-192
- 李小华, 杨向君, 门楠, 等. hr-HPV 阳性/宫颈细胞学阴性的宫颈上皮组织病理学结果分析[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(7): 532-535

(收稿日期: 2021-10-12)

(修回日期: 2021-11-26)