

宫颈癌及宫颈上皮内瘤变患者 宫颈液基薄层细胞学检查 及高危型人乳头瘤病毒检测的临床价值

杜 祯¹, 陈锡山², 盛赠美¹

(1. 湖南省长沙市第三医院 血液肿瘤科, 湖南 长沙, 410000;

2. 广西柳州市工人医院 肿瘤科, 广西 柳州, 545005)

摘要: **目的** 探讨宫颈癌及宫颈上皮内瘤变患者宫颈液基薄层细胞学检查(TCT)以及高危型人乳头瘤病毒(hrHPV)检测的临床价值。**方法** 回顾性分析72例宫颈癌及宫颈上皮内瘤变患者的临床治疗情况。所有患者均采用TCT以及hrHPV检测,分析患者TCT、hrHPV检测的灵敏度、特异度以及与病理检查结果的符合率。**结果** 72例患者TCT检测结果正常者42例,占58.3%(42/72),异常者为30例,占41.7%(30/72)。宫颈上皮内瘤变的TCT与病理学检查结果的符合率为44.2%(19/43),宫颈癌TCT与病理学检查结果的符合率为72.7%(8/11)。hrHPV检测显示,52例患者检测结果为阳性,占72.2%(52/72),20例为阴性,占27.8%(20/72),宫颈上皮内瘤变hrHPV检测与病理学检查结果的符合率为86.0%(37/43),宫颈癌TCT检测与病理学检查结果的符合率为90.9%(10/11)。72例患者进行TCT及hrHPV检测后结果显示,联合检测的灵敏度为94.4%,诊断符合率为90.3%,显著高于TCT或hrHPV单一检测。**结论** TCT、hrHPV联合检测有助于提高宫颈癌以及宫颈上皮内瘤变患者的检出率。

关键词: 宫颈癌; 宫颈上皮内瘤变; 液基薄层细胞学检查; 高危型人乳头瘤病毒; 符合率

中图分类号: R 737.33 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2020)17-024-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.202017006

Clinical value of detection of cervical thin-layer cytology test and high-risk human papilloma virus in patients with cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia

DU Zhen¹, CHEN Xishan², SHENG Zengmei¹

(1. Department of Hematology and Oncology, Third Hospital of Changsha City in Hunan Province, Changsha, Hunan, 410000; 2. Oncology Department, Liuzhou City Workers' Hospital, Liuzhou, Guangxi, 545005)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of cervical thin-layer cytology test (TCT) and high-risk human papilloma virus (hrHPV) detection in patients with cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. **Methods** Clinical therapeutic conditions of 72 cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia patients were retrospectively analyzed. All patients performed TCT and hrHPV. The sensitivities and specificities of TCT and hrHPV detection were analyzed, and their coincidence rates with pathological results were analyzed. **Results** TCT results of 72 patients showed that 42 cases presented normal results, accounting for 58.3% (42/72), and 30 cases were abnormal, accounting for 41.7% (30/72). The rate of TCT detection that was in with pathological results of cervical intraepithelial neoplasia was 44.2% (19/43), the rate of TCT detection that was in with pathological results of cervical cancer was 72.7% (8/11). The hrHPV test results showed that 52 patients were positive, accounting for 72.2% (52/72), and 20 patients were negative, accounting for 27.8% (20/72). The rate of hrHPV detection accordance with pathological results was 86.0% (37/43) in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and was 90.9% (10/11) by TCT in diagnosis of cervical cancer. The sensitivity and coincidence rate of TCT and hrHPV combined detection were 94.4% and 90.3% respectively, which were significantly higher than TCT or hrHPV detection alone. **Conclusion** TCT

and hrHPV combined detection can improve the detection rate of patients with cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia.

Key words: cervical cancer; cervical intraepithelial neoplasia; liquid-based thin-layer cytology; high-risk human papilloma virus; coincidence rate

宫颈癌作为最常见的妇科恶性肿瘤之一,多发于30~35岁患者,浸润癌的高发年龄为45~55岁。目前,宫颈癌在中国发病率较高,每年可造成约53 000名女性死亡。研究^[1-3]发现,宫颈癌早期症状不典型,多数患者在妇科体检时才发现。随着病情的不断进展,患者会出现阴道分泌物增多、阴道出血等表现。高危型人乳头瘤病毒感染作为与宫颈癌密切相关的主要因素,定期进行宫颈癌筛查可及早发现癌前期病变,预防宫颈癌的发生,从而最大限度地提高患者生存率^[4-6]。宫颈液基薄层细胞学检查(TCT)以及高危型人乳头瘤病毒(hrHPV)检测是目前宫颈癌前病变以及宫颈癌的主要诊断手段,单独诊断虽然具有一定的指导意义,但是应用效果具有一定的局限性。本研究回顾性分析9例宫颈癌患者以及63例宫颈上皮内瘤变患者的临床资料,探讨宫颈癌及宫颈上皮内瘤变患者TCT以及hrHPV检测的临床价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年5月—2019年5月收治的72例患者的临床治疗情况,包括9例宫颈癌患者及63例宫颈上皮内瘤变患者。纳入标准:①患者均已婚,并且具有2年以上性生活史;②近3d内未进行阴道冲洗,且未使用阴道内药物者;③患者3d内未进行性生活,且并未处于生理期;④患者及家属知情并签署同意书。排除标准:①患者曾行子宫切除术,具有盆腔放射治疗史以及肿瘤病史;②严重肝、肾功能等重要脏器不全者;③近3个月内进行过特殊妇科治疗者;④孕期及哺乳期患者。患者年龄21~62岁,平均(38.6±5.8)岁;孕次1~3次,平均(2.1±0.3)次;产次1~3次,平均(1.9±0.4)次。本研究均在患者知情情况下进行,并经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集:采用无菌棉签清洁患者宫颈外表面,然后采用宫颈刷插入患者宫颈外口鳞柱

交界部位,逆时针方向旋转4~6圈,获得分泌物标本后置于无菌试管内保存备用。

1.2.2 hrHPV检测:采用荧光定量PCR法进行检测。采用2对特异性引物和2条特异性荧光探针配以PCR反应液、耐热DNA聚合酶、核苷酸单体等成分,荧光PCR体外扩增法定量检测hrHPV。试剂盒以及荧光定量PCR仪购自杭州迪安生物技术有限公司,所有操作严格按照说明书执行。具体操作如下:①向采样试管中加入1 mL灭菌生理盐水后充分震荡混匀;②吸取1.5 mL待测液体置于离心管,3 500转/min离心5 min;③取沉淀物加入灭菌生理盐水1 mL震荡混匀,3 500转/min离心5 min;④取沉淀物并加入50 μ L DNA提取液,混匀后置于100 $^{\circ}$ C恒温下处理10 min,处理好后置于4 $^{\circ}$ C环境中静置10 min;⑤取沉淀物3 500转/min离心5 min,取沉淀物置于4 $^{\circ}$ C环境中保存备用;⑥扩增条件:93 $^{\circ}$ C预处理2 min,93 $^{\circ}$ C环境下处理45 s,55 $^{\circ}$ C环境下处理1 min,重复10个循环后,93 $^{\circ}$ C环境下处理30 s,55 $^{\circ}$ C环境下处理45 s,重复30个循环,待所有反应结束后,由计算机自动分析结果。

1.2.3 TCT检测:采用杭州迪安生物技术有限公司生产的细胞保存液进行细胞学检查。妇科医师于患者宫颈处取材,由2名高年资病理科医师阅片。采用TBS系统对结果进行诊断,诊断结果包括:正常范围(WNL)、意义不明不典型鳞状细胞(ASCUS)、不典型腺上皮细胞(AGCUS)、鳞状上皮内病变(SIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL),ASCUS及以上病变均为阳性。

1.3 观察指标

将宫颈活检病理检查结果作为金标准,宫颈上皮内瘤变(CIN)中的I级为低级别CIN,CIN II级及以上为高级别CIN。hrHPV检测结果为 5×10^2 基因拷贝数以下说明患者体内不存在hrHPV,hrHPV检测结果为 5×10^2 基因拷贝数以上说明患者体内存在hrHPV。

1.4 统计学分析

采用SPSS 18.0统计学软件对数据进行分析,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验, $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织学分级的细胞学情况

结果显示,72 例患者进行 TCT 检测后,检测结果正常者 42 例(58.3%),检测结果异常者 30 例(41.7%)。病理标本检查结果表明,宫颈上皮内瘤变(低级别及高级别)患者为 43 例;TCT 检测与病理学检查结果的符合率在宫颈上皮内瘤变

中为 44.2%(19/43),TCT 检测与病理学检查结果的符合率在宫颈癌中为 72.7%(8/11),见表 1。

2.2 hrHPV 在不同宫颈病变中的分布情况

对 72 例患者进行 hrHPV 检测,结果阳性患者 52 例(72.2%),阴性 20 例(27.8%),其中 hrHPV 检测与病理学检查结果的符合率在宫颈上皮内瘤变中为 86.0%(37/43),TCT 检测与病理学检查结果的符合率在宫颈癌中为 90.9%(10/11),见表 2。

表 1 2 组患者不同组织学分级的细胞学情况[n(%)]

TCT 结果	病理检查结果				合计
	炎症	低级别 CIN	高级别 CIN	宫颈癌	
WNL	15(83.3)	12(70.6)	12(46.2)	3(27.3)	42(58.3)
ASCUS	2(11.1)	3(17.6)	8(30.8)	4(36.4)	17(23.6)
AGCUS	0	1(5.9)	2(7.8)	1(9.1)	4(5.6)
SIL	1(5.6)	1(5.9)	4(15.4)	2(18.2)	8(11.1)
HSIL	0	0	0	1(9.1)	1(1.4)
合计	18(100.0)	17(100.0)	26(100.0)	11(100.0)	72(100.0)

WNL: 正常范围;ASCUS: 意义不明不典型鳞状细胞;AGCUS: 不典型腺上皮细胞;

SIL: 鳞状上皮内病变;HSIL: 高度鳞状上皮内病变;CIN: 宫颈上皮内瘤变。

表 2 hrHPV 在不同宫颈病变中的分布情况[n(%)]

hrHPV 检测结果	病理检查结果				合计
	炎症	低级别 CIN	高级别 CIN	宫颈癌	
阳性	5(27.8)	15(88.2)	22(84.6)	10(90.9)	52(72.2)
阴性	13(72.2)	2(11.8)	4(15.4)	1(9.1)	20(27.8)
合计	18(100.0)	17(100.0)	26(100.0)	11(100.0)	72(100.0)

2.3 不同检测方法的灵敏度和特异性比较

72 例患者进行 TCT 及 hrHPV 检测后结果显示,2 者联合检测的灵敏度为 94.4%,诊断符合率为 90.3%,均显著高于 TCT 及 hrHPV 单一检测方式,见表 3。

表 3 不同检测方法的灵敏度和特异性比较[n(%)]

检测方法	灵敏度	特异度	诊断符合
TCT	26(48.1)	15(83.3)	40(55.6)
hrHPV	47(87.0)	13(72.2)	60(83.3)
TCT 联合 hrHPV	51(94.4)	14(77.8)	65(90.3)

3 讨论

宫颈疾病包括宫颈区域内发生的各种病变,包括炎症、肿瘤、损伤以及各种癌前病变等,是女性最常见的疾病^[7-8]。近年来,研究^[9-11]发现病原体感染、医源性损伤、免疫缺陷性疾病以及宫颈解剖结构异常等是宫颈疾病发生的主要因素,并且患者早期病变多以良性为主,不会对患者生活以及

身体健康造成较为严重的影响。若患者得不到积极有效的治疗,最终易发展为恶性肿瘤,导致病死率升高。因此,全面有效的疾病筛查并实施介入治疗对于提高患者生活质量有重要意义^[12-14]。

目前,临床上宫颈疾病筛查手段较多,但是筛查结果极易受到外界因素以及患者自身因素的影响,导致不同程度的漏诊和误诊。研究^[15-17]发现,HPV 感染是诱发宫颈病变的重要因素,持续性的 HPV 感染极易导致患者进展为宫颈癌,因此 HPV 检测对于患者疾病诊断有重要意义。TCT 是通过液基薄层细胞学检测系统对宫颈细胞进行细胞学分类诊断的一种手法,不仅对癌变细胞的检出率较高,而且对于微生物感染以及癌前病变也具有一定的诊断价值^[18-19]。但是 TCT 受主观影响较大,不同细胞学医生读片结果可能存在差异,因此单一检测手段往往达不到预期诊断效果,而采用 TCT 联合 hrHPV 诊断能够有效提高确诊率,减少漏诊和误诊的发生^[20]。

本研究结果显示,72 例患者进行 TCT 检测后显示,患者检测结果正常者为 42 例(58.3%),检测结果异常者为 30 例(41.7%),其中 TCT 检测与病理学检查结果的符合率在宫颈上皮内瘤变中为 44.2%,TCT 检测与病理学检查结果的符合率在宫颈癌中为 72.7%。72 例患者进行 hrHPV 检测后显示,阳性患者为 72 例(72.2%),阴性为 20 例(27.8%),其中 hrHPV 检测与病理学检查结果的符合率在宫颈上皮内瘤变中为 86.0%,TCT 检测与病理学检查结果的符合率在宫颈癌中为 90.9%。上述结果说明了 TCT 与 hrHPV 在筛查宫颈癌以及宫颈上皮内瘤变时均有阳性人群,并且 HPV 检出阳性率较高,可作为宫颈癌以及宫颈上皮内瘤变的临床诊断指标,但是 hrHPV 检测灵敏度高,特异度较低^[21-23]。因此,在行 TCT 检测的基础上联合 hrHPV 检测,既是对 hrHPV 检测结果的验证,又能够较好地筛查高危人群,并且联合检测还能提高检测灵敏度,降低漏诊率^[24-25]。

综上所述,TCT、hrHPV 联合检测有助于提高宫颈癌以及宫颈上皮内瘤变患者的检出率。

参考文献

- [1] 胡森阳,唐雪. 黔江区宫颈上皮内病变妇女 HPV 高危亚型分布关系[J]. 中国妇幼保健,2019,34(20):4633-4635.
- [2] 武丽,李兵,吴云涛,等. 广东省农村妇女宫颈癌前病变及宫颈癌影响因素分析[J]. 现代预防医学,2019,46(19):3509-3513.
- [3] MANGIERI L F L, SENA M M, CEZAR-DOS-SANTOS F, *et al.* CCR5 genetic variants and epidemiological determinants for HPV infection and cervical premalignant lesions[J]. *Int J Immunogenet*, 2019, 46(5): 331-338.
- [4] GANESAN R. HPV-related cervical glandular lesions[J]. *Diagn Histopathol*, 2018, 24(1): 18-25.
- [5] BASU P, TAGHAVI K, HU S Y, *et al.* Management of cervical premalignant lesions[J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(2): 129-136.
- [6] CASTLE P E, MUROKORA D, PEREZ C, *et al.* Treatment of cervical intraepithelial lesions[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2017, 138: 20-25.
- [7] 曾月,陈梦捷,覃露,等. 体液免疫水平与宫颈上皮内病变及早期宫颈癌的相关性[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(12):1857-1860.
- [8] 王帆,刘荣,瞿全新. 宫颈随机活检在宫颈高级别病变诊断中的应用[J]. 山东医药,2019,59(18):70-72.
- [9] CANFELL K. Cervical screening in HPV-vaccinated populations[J]. *Climacteric*, 2018, 21(3): 227-234.
- [10] MAGED A M, SAAD H, SALAH E, *et al.* Urine test for HPV genotypes as a predictor of precancerous cervical lesions and for cervical cancer screening[J]. *Int J Gynecol Obstet*,

- 2018, 141(3): 332-336.
- [11] YALGIN I, SARI M E, SAHIN H, *et al.* Colposcopic biopsy findings among women with either HPV-16 only or HPV-18 only who have normal cervical cytology[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2018, 143(3): 300-305.
- [12] WANG, YANG Y Z, DONG W W, *et al.* Application of human papillomavirus in screening for cervical cancer and precancerous lesions[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(5): 2979-2982.
- [13] 刘双玥,张雯,马丽莎,等. 宫颈高级别病变和宫颈癌患者 HPV 感染状况及基因型分布[J]. 江苏医药,2019,45(7):653-655.
- [14] 谌琼华. HPV DNA 分型检测在宫颈病变及宫颈癌鉴别诊断中的价值[J]. 检验医学,2019,34(6):498-501.
- [15] 向睿,王静依,孟侠,等. 不同严重程度宫颈组织学病变中宫颈 HPV 感染检出率及 HPV 和 TCT 在宫颈病变筛查中的价值[J]. 中国妇幼保健,2019,34(18):4192-4194.
- [16] 方莉,韩瑜,许媛,等. 高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变及宫颈癌的相关性研究[J]. 中国实验诊断学,2019,23(4):602-605.
- [17] 李洋,李永丽,王芦萍. HPV 感染型别及多重感染对宫颈病变的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(22):3461-3464,3472.
- [18] GARLAND S M, DIMECH W, COLLIGNON P, *et al.* The new screening program to prevent cervical cancer using HPV DNA: getting the balance right in maintaining quality[J]. *J Pathol Clin Res*, 2018, 4(4): 207-212.
- [19] NASSEREDDINE H, CHARPENTIER C, BUCAU M, *et al.* Interest of cytology combined with Xpert HPV and Anyplex II HPV28 Detection human papillomavirus (HPV) typing: differential profiles of anal and cervical HPV lesions in HIV-infected patients on antiretroviral therapy[J]. *HIV Med*, 2018, 19(10): 698-707.
- [20] 由月兰,初悦美,荆翠红,等. TCT、高危 HPV 分型检测联合阴道镜检查在宫颈癌筛查中的应用价值[J]. 中国妇幼保健,2018,33(2):452-454.
- [21] KARES S, VEIJALAINEN O, KHOLOVÁI, *et al.* HIGH-RISK HPV testing as the primary screening method in an organized regional screening program for cervical cancer: the value of HPV16 and HPV18 genotyping? [J]. *APMIS*, 2019, 127(11): 710-716.
- [22] 石杏先,余立群,高国兰. 318 例高级别宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者的 TCT 和 hrHPV 检测分析[J]. 中国肿瘤临床,2019,46(2):73-76.
- [23] 赵培玉,陈敖峥,秦锦龙,等. CervistaHR-HPVDNA 检测联合 TCT 在宫颈癌筛查中的临床价值[J]. 检验医学,2017,32(4):322-325.
- [24] 杨国红,陆欢. HPV-DNA 与 TCT 检测在宫颈上皮内瘤变筛查中的效果分析[J]. 中国妇幼保健,2019,34(23):5406-5408.
- [25] TIFAOU I, MAUDELONDE T, COMBECAL J, *et al.* High-risk HPV detection and associated cervical lesions in a population of French menopausal women[J]. *J Clin Virol*, 2018, 108: 12-18.