

•诊疗技术•

TCT 和 HPV 在 HSIL 及宫颈癌患者中的应用分析

党颖慧,陈柳,袁静,林晓红,李佳,杨红

(空军军医大学第一附属医院妇产科,陕西西安 710032)

摘要:目的 研究宫颈液基细胞学检测(TCT)及人乳头状瘤病毒(HPV)检测在高级别鳞状上皮内病变(HSIL)及宫颈癌早期筛查中的临床意义。方法 选取2020年3月-2021年8月空军军医大学第一附属医院经病理诊断为HSIL和宫颈癌的268例患者作为研究对象,均行HPV、TCT及宫颈组织活检,以病理诊断为金标准,对TCT及HPV检测结果进行分析。结果 268例患者中病理诊断为HSIL共238例,宫颈鳞癌28例,宫颈腺癌2例。268例患者中TCT检查结果阳性率为89.93%,以HSIL为主,其次是LSIL;5例患者TCT结果为AGC,但是病理结果均为HSIL,而2例腺癌患者TCT结果为ASCUS。HPV检测结果阳性率为96.64%,阳性率从高到低前6种亚型为HPV16、58、52、18、33、31。结论 TCT与HPV在检测HSIL及宫颈癌中均具有重要作用,开展早期联合筛查可减少HSIL和宫颈癌的漏诊率。

关键词:液基细胞学检测;人乳头状瘤病毒检测;高级别鳞状上皮内病变;宫颈癌

中图分类号:R446

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.18.038

文章编号:1006-1959(2022)18-0138-03

Application of TCT and HPV in HSIL and Cervical Cancer Patients

DANG Ying-hui, CHEN Liu, YUAN Jing, LIN Xiao-hong, LI Jia, YANG Hong

(Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical significance of thinprep cytologic test (TCT) and human papillomavirus (HPV) detection in early screening of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and cervical cancer. **Methods** A total of 268 patients who were pathologically diagnosed as HSIL and cervical cancer in the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University from March 2020 to August 2021 were selected as the study subjects. All patients underwent HPV, TCT and cervical biopsy. TCT and HPV test results were analyzed with pathological diagnosis as the gold standard. **Results** Of the 268 patients, 238 were pathologically diagnosed as HSIL, 28 were cervical squamous cell carcinoma, and 2 were cervical adenocarcinoma. The positive rate of TCT in 268 patients was 89.93%, mainly HSIL, followed by LSIL; TCT results of 5 patients were AGC, but the pathological results were HSIL, while TCT results of 2 patients with adenocarcinoma were ASCUS. The positive rate of HPV test results was 96.64%, and the positive rate from high to low was HPV16, 58, 52, 18, 33, 31. **Conclusion** TCT and HPV play an important role in the detection of HSIL and cervical cancer. Early combined screening can reduce the missed diagnosis rate of HSIL and cervical cancer.

Key words: Thinprep cytologic test; Human papillomavirus; High-grade squamous intraepithelial lesion; Cervical cancer

宫颈癌(cervical cancer)是在全球范围内一种高发女性恶性肿瘤,仅次于乳腺癌的发病率,据报道全球每年大约有50万宫颈癌患者,其发病率在发展中国家尤为明显^[1]。我国女性宫颈癌发病率居高不下,病死率高达50%,且呈年轻化趋势^[2,3]。宫颈癌虽然发病率高,但其治愈率也较高,如果能在筛查中早发现并给予早期治疗则可降低宫颈癌发生率^[4,5]。近些年来,随着分子生物学发展,宫颈癌早期广泛筛查的方法也越来越多,但研究发现液基细胞学检测(thinprep cytologic test, TCT)在诊断宫颈高级病变中的敏感性较低,而人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)检测的特异性又较低,单独使用一种方法在诊断高级别宫颈鳞状上皮内病变及宫颈癌中可能会造

成部分漏诊^[6]。本研究通过对268例高级别宫颈上皮病变及宫颈癌患者的TCT及HPV检测结果进行分析,探讨二者的临床应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年3月-2021年8月空军军医大学第一附属医院经病理诊断为高级别鳞状上皮内病变(HSIL)和宫颈癌的268例患者作为研究对象。纳入标准:①性生活史≥2年且非月经期;②存在异常阴道流血、接触性出血、宫颈肿物等症状;③接受病理诊断。排除标准:①入院前3d接受过阴道用药或阴道冲洗或进行性生活者;②既往有HPV感染史;③有子宫切除术或其他宫颈手术治疗史;④存在神经系统疾病或交流沟通障碍者。研究对象均知情同意并签署知情同意书,且本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 细胞学检测 采集标本前1d患者无性生活,无阴道冲洗,未用药且非生理期。取专用刷子沿宫颈口同一方向旋转大约5圈,立即将刷子放入细胞保存液封存送实验室进行检测。采用TCT制片技术将细胞制片并完成巴氏染色。由经验丰富的细胞学医

基金项目:1.国家自然科学基金项目(编号:82172993);2.陕西省高校联合项目(编号:2020GXLH-Y-009)

作者简介:党颖慧(1987.8-),女,陕西合阳县人,硕士,助理研究员,主要从事宫颈癌筛查及产前诊断方面工作

通讯作者:杨红(1966.10-),女,山西运城人,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事卵巢癌、宫颈癌的发病转移、复发机制及基因治疗研究

师进行阅片,结果判读采用 2014 版 Bethesda 报告分类系统:未见上皮内病变(NILM)、非典型鳞状上皮细胞意义不明(ASC-US)、鳞状上皮内低级别病变(LSIL)、非典型鳞状上皮细胞不除外鳞状上皮内高级别病变(ASC-H)、鳞状上皮内高级别病变(HSIL)及鳞癌(SCC)。细胞学检测结果为 ASC-US 及以上(ASC-US+)者为阳性。

1.2.2 HPV 检测 标本采集方法同上。HPV 检测严格按照流式荧光-液态芯片技术(Luminex200)的说明书进行操作。该方法可检测 17 种最常见的高危亚型 (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、26、53、68 和 82)及 10 种低危亚型(6、11、40、42、43、44、55、61、81 和 83)。

1.2.3 宫颈组织活检 TCT 或 HPV 检测结果有任一阳性都转诊阴道镜检查,在镜下取病变组织并送病理科进行活检(根据需要选择是否行宫颈管搔刮术)。

1.3 统计学方法 使用 Excel 进行数据整理,计数资料以(n)进行描述。

2 结果

2.1 宫颈组织活检结果 经病理明确诊断 238 例 HSIL、28 例鳞癌、2 例腺癌;HSIL 患者年龄主要集中于 30~39 岁年龄段,宫颈癌患者年龄主要集中于 50~59 岁年龄段,见表 1。

表 1 宫颈组织活检结果及年龄分布(n)

年龄(岁)	HSIL	癌	合计
20~29	24	1	25
30~39	103	7	110
40~49	76	6	82
50~59	23	12	35
>60	12	4	16
合计	238	30	268

2.2 TCT 检查结果 268 例患者中,TCT 检查结果阴性为 27 例(10.07%),阳性为 241 例(89.93%),其中以 HSIL (39.42%,95/241)为主,其次是 LSIL (30.71%,74/241);5 例患者 TCT 结果为 AGC,但是病理结果均为 HSIL,而 2 例腺癌患者 TCT 结果为 ASCUS;另外在 27 例 TCT 阴性患者中,病理诊断 21 例为 HSIL,6 例为宫颈鳞癌,见表 2。

表 2 268 例患者 TCT 结果情况(n)

TCT	HSIL	宫颈鳞癌	宫颈腺癌	合计
NILM	21	6	0	27
ASC-US	31	1	2	34
ASC-H	24	9	0	33
LSIL	71	3	0	74
HSIL	86	9	0	95
SCC	0	0	0	0
AGC	5	0	0	5

2.3 HPV 检测结果 268 例患者中有 259 例 HPV 检测结果阳性,其阳性率为 96.64%(259/268),感染率从高到低前 6 种亚型为 HPV16、58、52、18、33、31。81 例为两种以上亚型,含 HPV16 亚型居多数。238 例 HSIL 患者中,HPV 阴性患者 8 例,HPV 阳性感染率为 96.64%(230/238),感染率最高的为 HPV16 (41.95%,99/238)。22 例鳞癌患者中,HPV 阳性感染率为 100.00%(22/28),感染率最高的仍为 HPV16 (77.57%,22/28)。2 例腺癌中,HPV 阴性患者 1 例,另 1 例阳性患者为 HPV53 感染,见表 3。

表 3 268 例患者 HPV 分型结果情况(n)

HPV 分型	HSIL	宫颈鳞癌	宫颈腺癌	合计
HPV16	99	22	/	121
HPV18	7	2	/	9
HPV31	6	/	/	6
HPV33	6	/	/	6
HPV51	3	/	/	3
HPV52	10	/	/	10
HPV56	3	/	/	3
HPV58	12	1	/	13
HPV59	1	/	/	1
HPV53	/	/	1	1
HPV68	1	/	/	1
HPV82	2	/	/	2
HPV42	1	/	/	1
HPV11	1	/	/	1
两种以上亚型	78	3	/	81
阴性	8	/	1	9
合计	238	28	2	268

2.4 TCT 结合 HPV 检测阳性率 268 例患者中,仅有 1 例患者的 TCT 及 HPV 结果都呈阴性,267 例患者结果都为阳性,阳性率为 99.63%。

3 讨论

随着宫颈癌筛查技术不断优化,宫颈癌及癌前病变的发病率逐年升高,且呈年轻化趋势。有研究报道^[7],30~49 岁是宫颈上皮内病变高发年龄,约占 66.82%。本研究中 HSIL 患者的高发年龄为 30~39 岁,占比 43.28%,居第 1 位;宫颈癌的高发年龄为 50~59 岁,占比 40.00%,居第 1 位,与前期文献报道一致^[8,9]。其中>60 岁宫颈癌患者仅 4 例,占比仅为 13.33%。研究发现^[10,11],年龄超过 60 岁的宫颈癌患者 TCT 检测阳性率较低,其原因可能是绝经后女性宫颈暴露不佳,病灶出血甚至坏死,阴道发生萎缩,鳞柱状交界退缩至宫颈管内,都会对样本质量产生影响,从而降低检出率。

宫颈癌主要与 HPV 持续长时间感染相关,是目前仅有的病因明确的一种妇科恶性肿瘤。有研究表明^[12,13],

HPV 检测特异性虽然较低,但其敏感性高,仍建议将 HPV 检测作为宫颈癌的一种初筛手段。HPV16 亚型是导致宫颈癌的主要亚型,其次为 18 亚型^[4]。本研究中 HPV 检测的阳性率为 96.64%,HPV 感染型别最高的也是 16 亚型,其次为亚型 58、18、52、33 和 31 型,因此除 16、18 亚型外,建议对 58、52、33、31 亚型阳性而 TCT 正常的患者也行阴道镜检查。此外,本研究中有 2 例感染 HPV 低危亚型 11 和 41,但细胞学检测结果为 HSIL 随即行阴道镜检查并活检,病理诊断为 HSIL。做阴道镜检查主要是观察宫颈表层较微小肉眼看不到的病变,以便准确选择需活检部位,同时评估 HPV 感染后的宫颈、阴道及外阴发生宫颈癌的风险及早期癌变位置,如发现可疑病变则立即取样进行活检,而镜下没有发现异常则无需活检,也就避免了给患者带来不必要的创伤^[15]。

TCT 在筛查宫颈癌中也具有重要价值,本研究中 268 例 TCT 检查的阳性率为 89.93%,其中以 HSIL 为主,其次是 LSIL;在 27 例阴性患者中病理诊断 21 例为 HSIL,6 例为鳞癌,TCT 检测结果与阅片医师专业技术有关,另外门诊女性就诊量大,细胞制片量也大,阅片时间不够,眼睛疲劳等均可导致漏诊^[16]。ASCCP 建议<30 岁女性首选 TCT 进行宫颈癌筛查,如结果正常可 3 年后复查,而并未建议将其联合 HPV 进行筛查,因该年龄段女性年轻,身体抵抗力强,即使感染 HPV 也可通过自身免疫系统将其清除,很少有持续感染^[17]。此外,本研究中采用 TCT 联合 HPV 检测筛查宫颈 HSIL 及宫颈癌阳性率高达 99.63%,提示二者联合筛查仍为最优方案。对于两项检测结果有任一项阳性再加上其他可疑症状直接转诊阴道镜病理活检确实可以避免漏诊,此外联合检测也可以检出宫颈腺癌。本研究中 2 例腺癌患者 TCT 均为阳性,1 例 HPV 阴性,1 例为 HPV53 型感染,这表明腺癌患者 HPV 也有阴性,但是联合 TCT 则不会导致漏诊。另外,本研究中有 5 例患者 TCT 结果为 AGC,但是病理结果为 HSIL,虽然 TCT 对腺癌的敏感性不高,主要因为腺癌大多源于颈管内腺,由于取材难加上细胞异型性不明显及细胞形态学不典型,导致不易辨认,因此联合检测即可检出鳞癌,也可检出腺癌,以此可最大程度降低宫颈癌漏诊率。

综上所述,在宫颈癌筛查中 TCT 和 HPV 检测的评估价值较高,可作为宫颈癌早期筛查的最优选择,特别是对性生活较早及其它高风险因素的年轻女性应尽早开展联合筛查,做到早诊断、早干预、早治疗并做好随访工作,从而降低宫颈癌的漏诊率及发病率。

参考文献:

[1]杨飞翔,江俊青,罗克镨,等.HPV-DNA 及 TCT 检测在宫颈

癌早期诊断中的应用[J].医学研究杂志,2020,49(11):87-90,103.

[2]Balmagambetova S,Gabutti G,Koyshybaev A,et al.Cervical screening in Western Kazakhstan: liquid-based cytology 'Cell Scan' versus azur-eosin staining[J].J Med Screen,2020,27(2):90-95.

[3]Saito Y,Favorov AV,Forman M,et al.Rational genomic optimization of DNA detection for human papillomavirus type 16 in head and neck squamous cell carcinoma[J].Head Neck,2020,42(4):688-697.

[4]尹莉,杨晓荣,喻永林,等.HPVE6/E7mRNA 检测联合 TCT 在宫颈癌及癌前病变筛查中的临床意义[J].遵义医科大学学报,2020,43(6):753-758

[5]杨敏.美国最新子宫颈癌筛查指南的介绍[J].中华妇产科杂志,2013,48(5):394-396.

[6]魏爱婷,王富伟.液基薄层细胞学技术联合 HPV DNA 检测在诊断高级别宫颈病变中的临床价值[J].齐齐哈尔医学院学报,2021,42(11):965-968.

[7]杨怡卓,李亚里,徐滨,等.TCT 在宫颈病变筛查中的临床价值及不足[J].中国妇产科临床杂志,2008,9(2):87-89.

[8]陶志梅,潘敏,俞美娟,等.高危型人乳头瘤病毒感染联合液基薄层细胞检测对宫颈癌及宫颈癌前病变筛查与随访的临床意义[J].中华医院感染学杂志,2017,27(10):2340-2343.

[9]罗媛华.基于 TCT、HPV 基因分型与 DNA 定量检测的宫颈癌及癌前病变筛查方法[J].解放军预防医学杂志,2020,38(3):84-87.

[10]李霞,黄一授.TCT 联合高危型 HPV 基因检测对疑似宫颈癌患者的评估价值分析[J].现代诊断与治疗,2021,32(9):1349-1351.

[11]邵玮,李敬巍.宫颈薄层液基细胞学联合高危型人乳头瘤病毒检测对老年宫颈癌前病变及宫颈癌的诊断价值分析[J].老年医学与保健,2020,26(4):618-621.

[12]陶祥,郑宝文,赵澄泉.子宫颈细胞学和高危型人乳头瘤病毒感染多中心临床资料分析[J].中国妇产科临床杂志,2018,19(2):187-189.

[13]Malik H,Khan FH,Ahsan H.Human papillomavirus: current status and issues of vaccination[J].Arch Virol,2014,159(2):199-205.

[14]Clifford GM,Callus S,Herrero R,et al.Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis[J].Lancet,2005,366(9490):991-998.

[15]王开昕,王晶,雷立容.宫颈病变的液基细胞学与病理学检查结果对照分析[J].中国医药导刊,2014,16(4):724-725.

[16]钟建容,禹良,靳化,等.TCT 联合 HPV 检测在妊娠期宫颈癌筛查中的作用及结果分析[J].生殖医学杂志,2021,30(12):1564-1568.

[17]薛雯娣,宫美丽,李旭,等.高级别宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者宫颈液基薄层细胞学检查和高危型人乳头状瘤病毒检测结果分析[J].中国药物与临床,2021,21(3):492-494.

收稿日期:2021-11-09;修回日期:2021-11-19

编辑/杜帆