

论著·临床研究

宫颈细胞学和高危型人乳头瘤病毒联合检测在宫颈腺癌中的辅助诊断价值

潘 蕾, 李 娟, 刘 媛, 张慧娟

上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院病理科, 上海 200030

【摘要】目的·探讨宫颈细胞学和高危型人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 联合检测在宫颈腺癌中的诊断价值。**方法**·回顾性分析 2006 年 1 月—2017 年 12 月上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院收治的所有病理组织学确诊为宫颈腺癌患者的临床资料, 通过比较分析单纯细胞学检查、单纯高危型 HPV 检测以及细胞学联合高危型 HPV 检测的诊断价值。**结果**·2 291 例宫颈腺癌患者中 480 例为宫颈腺癌患者, 最终纳入 409 例患者进行分析。患者平均年龄为 (46.8 ± 11.4) 岁, 其中 35 ~ 55 岁年龄段患者占比为 59.2%。按检测方法将患者分为 A 组 (单纯细胞学检测, $n=208$)、B 组 (单纯高危型 HPV 检测, $n=103$) 和 C 组 (细胞学和高危型 HPV 联合检测, $n=98$)。A 组细胞学检测阳性例数为 142 例, 阳性检出率为 68.3%; B 组高危型 HPV 检测阳性例数为 85 例, 阳性检出率为 82.5%; C 组联合检测阳性例数为 93 例, 阳性检出率为 94.9%。3 组之间差异有统计学意义 ($P=0.000$)。在宫颈原位腺癌患者中, A 组阳性检出率为 70.6%, 而 B 组和 C 组患者均为 100.0%, B 组和 C 组显著优于 A 组 ($P=0.000$)。在宫颈浸润性腺癌患者中, A 组阳性检出率为 67.9%, B 组为 75.8%, C 组为 91.8%, 3 组之间差异有统计学意义 ($P=0.000$)。**结论**·宫颈细胞学联合高危型 HPV 检测可以显著提高宫颈腺癌的阳性检出率。

【关键词】 宫颈腺癌; 宫颈细胞学检查; 高危型人乳头瘤病毒检测; 联合诊断

【DOI】 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.11.017 **【中图分类号】** R711.74 **【文献标志码】** A

Value of combined detection of cervical cytology and high-risk human papillomavirus in the diagnosis of cervical adenocarcinoma

PAN Lei, LI Juan, LIU Yuan, ZHANG Hui-juan

Department of Pathology, The International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

【Abstract】Objective·To investigate the diagnostic value of combined detection of cervical cytology and high-risk human papillomavirus (HPV) in cervical adenocarcinoma. **Methods**·The clinical data of patients diagnosed as cervical adenocarcinoma in the International Peace Maternal and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2006 to December 2017 were retrospectively collected and analyzed. A comparison among cytology detection, high-risk HPV test, and combined detection of both methods was performed. **Results**·A total of 2 291 cases of cervical cancer were collected, of which 480 cases were cervical adenocarcinoma patients. Finally, 409 cases of cervical adenocarcinoma were analyzed. The average age of all included patients was (46.8 ± 11.4) years old. The proportion of the patients aged 35–55 was 59.2%. All the patients were divided into three groups, i.e., group A (cytology detection, $n=208$), group B (high-risk HPV test, $n=103$), and group C (cytology and high-risk HPV combined test, $n=98$). There were 142 (68.3%), 85 (82.5%), and 93 (94.9%) positive cases in group A, B, and C, respectively. There was a statistically significant difference among the three groups ($P=0.000$). In the patients with cervical *in situ* adenocarcinoma, the positive detection rates in group A, B and C were 70.6%, 100.0% and 100.0%, respectively ($P=0.000$). And in the patients with cervical invasive adenocarcinoma, the positive detection rates in group A, B, and C were 67.9%, 75.8% and 91.8%, respectively ($P=0.000$). **Conclusion**·Cervical cytology combined with high-risk HPV detection can significantly increase the positive detection rate of cervical adenocarcinoma.

【Key words】 cervical adenocarcinoma; cervical cytology detection; high-risk human papillomavirus test; combined diagnosis

临床上宫颈腺癌多数向颈管内生长, 不易早期发现, 临床检出率较低。国外文献^[1-3]报道宫颈腺癌发生率占全部宫颈癌的 4% ~ 5%, 而近年来宫颈腺癌发病率有所上升, 其中 35 ~ 40 岁年龄段妇女发病率显著上升。广义的病理分型将宫颈浸润性腺癌和宫颈原位腺癌均归类于

宫颈腺癌范畴。宫颈腺癌组织来源多样、分类复杂, 且高分化者与正常宫颈腺体相似, 早期诊断始终是临床上的难点。由于宫颈腺上皮较鳞状上皮更难检出, 传统细胞学检查虽能在一定程度上提高宫颈腺癌的阳性检出率, 但漏诊率仍较高^[4-5]。近年来, 高危型人乳头瘤病毒 (human

【作者简介】 潘 蕾 (1971—), 女, 主治医师, 学士; 电子信箱: lucy_pan11@139.com。

【通信作者】 张慧娟, 电子信箱: zhanghj815@126.com。



papillomavirus, HPV) 检测被逐步应用于宫颈癌筛查, 但国内将 HPV 常规应用于宫颈腺癌的检测尚不多见。本研究拟通过对上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院(简称国际妇幼保健院)既往临床资料的收集和分析, 评价细胞学和高危型 HPV 联合检测在宫颈腺癌诊断中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2006 年 1 月—2017 年 12 月国际妇幼保健院收治的所有病理确诊的宫颈腺癌病例。所有纳入患者参照宫颈癌国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期法^[6]进行临床分期。收集的临床信息包括年龄、临床分期、细胞学检测结果、HPV 检测结果及病理组织分型等。

1.2 方法

1.2.1 分组 根据患者所接受的检测方法的不同, 将研究对象分为 3 组: A 组仅有细胞学检测结果, B 组仅有高危型 HPV 检测结果, C 组有细胞学和高危型 HPV 联合检测结果。联合检测阳性结果定义为细胞学或 HPV 检测任意一项阳性。

1.2.2 宫颈细胞学检查 ①传统宫颈细胞涂片: 采用妇科木刮刮板刮取宫颈及宫颈管鳞柱交界处的上皮细胞, 均匀地涂抹在玻片上, 保存于含 95% 乙醇溶液的塑料瓶中送检, 苏木精-伊红(H-E)染色制片, 采用巴氏 V 级分级法分析。②液基薄层细胞检测: 采用 Surepath(美国 BD 公司)液基薄层制片系统(Liquid cytologic test, LCT)进行细胞学检查, 并通过 Bethesda 系统分类法^[7]进行分析。

1.2.3 高危型 HPV DNA 检测 ①采用德国 QIAGEN 公司的 Digene DML2000 系统, 利用第 2 代杂交捕获技术(hybrid capture, HC2)进行定性定量检测。②采用瑞士 Roche 公司 Cobas 4800 检测系统进行分型检测。通过上述 2 种方法检测宫颈黏液脱落细胞中的 HPV DNA, 任何一种情况阳性者均判定为阳性结果。

1.2.4 组织病理学诊断 所有组织学标本经常规固定、包埋及制片。宫颈腺癌诊断标准参照世界卫生组织(WHO)《女性生殖道肿瘤组织学诊断(2014 版)》。免疫组织化学方法采用 EnVision 二步法进行验证。

1.3 统计学方法

应用 SPSS19.0 统计软件处理数据, 对所有数据进行正态性检验, 符合正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,

多组间率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究总计筛选 2 291 例宫颈癌患者, 其中仅 480 例(20.9%)为宫颈腺癌患者, 最终纳入 409 例宫颈腺癌患者进行分析。患者平均年龄为 (46.8 ± 11.4) 岁, 其中 35 ~ 55 岁年龄段患者占比为 59.2%。根据患者所接受的检测方法的不同, 将所有纳入患者分为 A 组(208 例)、B 组(103 例)和 C 组(98 例)。

2.2 组织病理学和临床分期

按照病理类型划分, 409 例宫颈腺癌患者中宫颈浸润性腺癌患者 263 例, 宫颈原位腺癌患者 146 例。各个临床分期中, I 期(Ia+ Ib)期患者比例最高, 达到 52.3%; IIa 期患者比例最低, 仅为 12.0%(表 1)。

表 1 纳入研究的宫颈腺癌患者临床分期

Tab 1 Clinical staging of the included patients with cervical adenocarcinoma

FIGO 分期	A 组 (N=208)	B 组 (N=103)	C 组 (N=98)	总计
原位癌 /n	68	41	37	146
Ia/n	54	37	30	121
Ib/n	52	16	25	93
IIa/n	34	9	6	49

2.3 3 组患者检测结果比较

在 A 组患者($n=208$)中, 细胞学检测阳性例数为 142 例, 阳性检出率为 68.3%; 在 B 组患者($n=103$)中, 高危型 HPV 检测阳性例数为 85 例, 阳性检出率为 82.5%; 在 C 组患者($n=98$)中, 细胞学和高危型 HPV 联合检测阳性例数为 93 例, 阳性检出率为 94.9%, 3 组之间比较差异有统计学意义($P=0.000$)。细胞学和高危型 HPV 联合检测阳性率显著优于单纯细胞学($P=0.000$)或高危型 HPV 检测($P=0.006$), 而单纯高危型 HPV 检测阳性率也高于单纯细胞学检测($P=0.008$)。

2.4 3 组患者不同病理类型检测结果比较

将 3 组患者不同病理分型的阳性检出率进行比较, 在宫颈原位腺癌检出率比较中, A 组患者阳性检出率为 70.6%, 而 B 组和 C 组患者均为 100.0%, B 组和 C 组显著优于 A 组($P=0.000$)。在宫颈浸润性腺癌检出率比较中, 3 组之间差异有统计学意义($P=0.000$)。细胞学和高危型

HPV 联合检测阳性检出率显著高于单纯细胞学 ($P=0.000$) 或高危型 HPV 检测 ($P=0.000$), 同时单纯高危型 HPV 阳性检出率显著高于单纯细胞学检测 ($P=0.000$) (表 2)。

表 2 3 组宫颈患者不同病理类型检测阳性结果

Tab 2 Positive detection rates in different pathological types from three groups

组别	原位腺癌检出例数 /n (%)	浸润性腺癌检出例数 /n (%)
A 组	48 (70.6)	95 (67.9)
B 组	41 (100.0)	47 (75.8)
C 组	37 (100.0)	56 (91.8)

3 讨论

本研究将国际妇幼保健院近 12 年内收治的所有宫颈腺癌患者临床资料进行分析和整理, 年均病例数基本持平, 其中 35 ~ 55 岁年龄段患者占比为 59.2%, 这一情况与既往研究文献^[3]报道一致。宫颈腺癌的发病年龄呈年轻化表现, 而处于这一年龄段的患者保留生育能力需求相对较高^[8], 因此宫颈腺癌的早期诊断已经成为临床的重要挑战。

宫颈腺癌临床症状不典型, 且多生长于宫颈管内, 具有一定隐匿性^[9]。在传统宫颈细胞学检查中, 取材主要取自宫颈外口, 宫颈腺上皮病变检出率仅为 40% ~ 50%^[10], 因此宫颈腺体异常阳性率不及宫颈鳞癌^[11]; 国外研究^[12]亦提示细胞学检查宫颈腺癌漏诊率高达 52.6%。而本研究结果单纯细胞学检测阳性检出率较高, 介于 67.9% ~ 70.6%, 但仍有一部分患者会被漏诊。就病理学分型而言, 不同类型的宫颈腺癌分化程度也各不相同, 单凭细胞学检查往往无法明确诊断^[13]。因此, 宫颈腺癌的早期诊断亟需敏感性更高的诊断方法。

目前, 宫颈腺癌的发病机制尚不明确, 但通常认为与高危型 HPV 感染密切相关^[14-15]。一项纳入 10 575 例宫颈癌患者的全球性研究^[16]提示, 宫颈腺癌患者 HPV 感染率达 65.72%; 而另一项纳入 1 664 名中国女性宫颈病变患者的研究^[17]提示, 宫颈腺癌高危型 HPV 感染率为 73.1%。综合现有文献报道^[16-22], 高危型 HPV 在宫颈腺癌中的阳

性检出率介于 55.3% ~ 97.5%, 而在宫颈原位腺癌中高危 HPV 的检出率则均大于 80%。在我们的研究中, 无论是单纯高危型 HPV 检测或是联合检测, 宫颈原位腺癌的阳性检出率均为 100.0%, 显著优于细胞学检查。而联合检测针对宫颈浸润性腺癌阳性检出率也可以达到 91.8%。这一结果提示, 无论是宫颈原位腺癌或宫颈浸润性腺癌, 传统细胞学检测和高危型 HPV 检测可以相互补充, 显著提高阳性检出率。

此外, 需要注意的是, 研究中仍有 17 例患者高危 HPV 检测为阴性。其可能的原因为: ①伴有 HPV 感染, 但未检测出, 即假阴性结果。②不伴有 HPV 感染。因此, HPV 检测并非是“万能保险箱”。此外, 本研究中共有 5 例患者联合检测结果为阴性, 但最终病理确诊为宫颈腺癌, 这也提示即便是联合检测, 同样可能存在漏诊的可能。因此, 当临床高度怀疑宫颈腺癌可能, 无论细胞学、高危型 HPV 或联合检测为阴性结果, 仍需通过进一步病理学检查明确诊断。2012 年美国宫颈病理和阴道镜学会^[23]推荐对于 30 ~ 65 岁妇女宫颈癌筛查可酌情选择细胞学联合高危型 HPV 检测的方法。对于那些临床症状可疑, 细胞学检查或高危 HPV 检测中有一项提示阳性者, 即使阴道镜检查或活检组织病理诊断为阴性者, 仍然需要继续严密随访细胞学检查和高危 HPV 检测; 若连续检测仍提示阳性者, 应尽早行宫颈管搔刮术、免疫组织化学染色等检查, 必要时行诊断性锥切以明确诊断, 能有助于提高宫颈腺癌和宫颈原位腺癌的诊断。本研究提示细胞学联合高危型 HPV 检测可用于宫颈腺癌和前驱病变的诊断筛查, 同时为高危型 HPV 检测作为宫颈腺癌早期诊断的筛查工具提供相关依据。

本研究提示宫颈细胞学联合高危型 HPV 检测有助于提高宫颈腺癌和宫颈原位腺癌的诊断率, 有效降低临床误诊和漏诊的发生。但研究尚具有一定局限性, 宫颈腺癌发病率相对较低, 研究样本量并不大。此外, 细胞学和高危型 HPV 联合检测在不同病理亚型的诊断价值以及动态随访检测将更能反映其动态变化与病情变化相关性。因此, 仍需进一步随机、对照、前瞻性的临床研究进行深入分析和探讨。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000[J]. *Cancer*, 2004, 100(5): 1035-1044.
- [2] Lee YY, Choi CH, Kim TJ, et al. A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage I B – II A[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(3): 439-444.
- [3] Mathew A, George PS. Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix: worldwide[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009, 10(4): 645-650.
- [4] 赖日权, 张小庄. 宫颈/阴道组织与细胞病理学诊断[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 1-10.
- [5] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 178-182.
- [6] 沈铿. 正确认识 FIGO 妇科肿瘤 2009 年新分期的修订及其意义[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(6): 402-403.
- [7] Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology[J]. *JAMA*, 2002, 287(16): 2114-2119.
- [8] Liu S, Semenciw R, Probert A, et al. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2001, 11(1): 24-31.
- [9] 李华, 章文华, 张蓉, 等. 子宫颈腺癌 159 例预后影响因素分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2005, 40(4): 235-238.
- [10] Gong L, Zhang WD, Liu XY, et al. Clonal status and clinicopathological observation of cervical minimal deviation adenocarcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2010, 5: 25.
- [11] 曾四元, 钟关玲, 梁美蓉, 等. 子宫颈黏液腺癌 88 例临床病理分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(8): 602-606.
- [12] Castillo M, Astudillo A, Clavero O, et al. Poor cervical cancer screening attendance and false negatives. A call for organized screening[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161403.
- [13] McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions[J]. *Histopathology*, 2013, 63(1): 138-160.
- [14] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(6): 518-527.
- [15] Chen W, Molijn A, Enqi W, et al. The variable clinicopathological categories and role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma: a hospital based nation-wide multi-center retrospective study across China[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(12): 2687-2697.
- [16] De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 1048-1056.
- [17] Zhang L, Bi Q, Deng H, et al. Human papillomavirus infection among women with cervical lesions and cervical cancer in Eastern China: genotype-specific prevalence and attribution[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 107.
- [18] 秦广益, 陶敏芳. 人乳头状瘤病毒感染及整合状态与子宫颈病变的关系[J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2014, 34(6): 825-829.
- [19] 高华, 王云飞, 王文静, 等. 人乳头瘤病毒 16/18 型 E6 蛋白在宫颈病变中的意义及对预后的预测价值[J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2018, 38(3): 294-298.
- [20] Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(12): 1559-1567.
- [21] Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results[J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136(4): 578-586.
- [22] Molijn A, Jenkins D, Chen W, et al. The complex relationship between human papillomavirus and cervical adenocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(2): 409-416.
- [23] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guideline for the prevention and early detection of cervical cancer[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137(4): 516-542.

[收稿日期] 2018-05-31

[本文编辑] 瞿麟平

