

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.12.017

文章编号: 1005-8982(2018)12-0097-04

高危 HPV 阴性宫颈癌患者的临床病理特征研究

陈倩, 方绳权

(湖北省肿瘤医院 妇瘤科, 湖北 武汉 430079)

摘要:目的 探究高危人乳头瘤病毒(HPV)阴性宫颈癌(CC)患者的临床病理特征。**方法** 回顾性分析2013年1月-2017年1月湖北省肿瘤医院收治1123例宫颈癌患者的临床资料,所有患者均由HPV-DNA检测和薄层液基细胞学技术检测为CC,高危HPV的13种型别检测为任何一型即可诊断为高危型HPV阳性,反之为阴性。分析患者的年龄构成、临床分期及病理类型,比较HPV-DNA检测和薄层液基细胞学技术检测的筛查价值。**结果** 两组高危型HPV患者的年龄构成比较,差异无统计学意义($P>0.05$);高危型HPV阴性组腺癌比例高于高危型HPV阳性组($P<0.05$),而高危型HPV阴性组II b+ III-IV期比例高于高危型HPV阳性组($P<0.05$);HPV-DNA检测对高危HPV阴性宫颈癌患者的诊断敏感性和阴性预测值较高。**结论** HPV-DNA检测能较好诊断高危型HPV阴性宫颈癌,患者多发于36~50岁,且以腺癌为主。

关键词: 高危;人乳头瘤病毒;宫颈癌;临床病理特征

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

Clinicopathological characteristics of high-risk human papillomavirus negative cervical cancer

Qian Chen, Sheng-quan Fang

(Department of Oncology, Hubei Provincial Cancer Hospital, Wuhan, Hubei 430079, China)

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological features of high-risk human papillomavirus (HPV) negative cervical cancer. **Methods** Retrospective analysis of the clinical data of 1123 cases of cervical cancer in our hospital from January 2013 to January 2017 was made, all the patients were diagnosed with cervical cancer by HPV-DNA test and thin-layer liquid-based cytology. There are 13 types of high-risk HPV positivity. Age, clinical stage and pathological type of the patients were analyzed and the screening value of HPV-DNA test and TLC-based cytology test were compared. **Results** There was no significant difference in the age of high-risk HPV-positive group and high-risk HPV negative group ($P > 0.05$). The proportion of adenocarcinoma in high-risk HPV-negative group was higher than that in high-risk HPV group ($P < 0.05$). Diagnostic sensitivity and negative predictive value were higher in high-risk HPV-negative cervical cancer with HPV-DNA detection. **Conclusion** HPV-DNA can be used for diagnosis of high-risk HPV negative cervical cancer; onset age of the cancer is from 36 years old to 50 years old and adenocarcinoma dominates.

Keywords: high risk; human papillomavirus; cervical cancer; clinicopathological characteristics

宫颈癌(cervical cancer, CC)是妇科最常见的恶性肿瘤。其中,浸润癌多发于45~55岁,原发癌多发于30~35岁,对女性健康产生严重威胁。近年来CC

发病率逐年升高,全球每年约50万新发CC患者,给包括我国在内的发展中国家CC患者家庭造成较重负担^[1]。临床公认CC和癌前病变的主要病因为高危型

收稿日期: 2017-06-02

[通信作者] 方绳权, E-mail: 1531445804@qq.com; Tel: 18986210722

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 持续感染, 故加大对高危型 HPV 感染情况监测, 对 HPV 阳性患者进行有效干预, 能从根本上降低 CC 发病率^[2]。薄层液细胞学技术检测是临床上常用的筛查 CC 方法, 提高宫颈上皮内瘤变诊断的敏感性, 降低假阴性率^[3]。由于 HPV 感染是 CC 的主要原因, 因而 HPV-DNA 检测也是 CC 筛查的重要手段, 但无法明确高危 HPV 阴性 CC 患者的发病机制, 且高危 HPV 阴性 CC 患者的预后较差^[4]。本研究对高危 HPV 阴性 CC 患者的临床病理特征进行探究, 以期为后期临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 1 月 -2017 年 1 月该院收治的 1 123 例 CC 患者的临床资料。年龄为 18 ~ 60 岁, 平均 (43.28 ± 8.37) 岁。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 周岁; ②临床资料完整。排除标准: ①妊娠期; ②合并严重的心、肝、肾及肺功能障碍。

1.2 方法

1.2.1 采集标本 非月经期内采集 3 d 内未进行阴道冲洗、阴道内给药, 且 24 h 内无性生活的患者样本。方法如下: 使用窥器将子宫颈暴露, 将专用的 HPV 子宫颈刷放在子宫颈口, 然后轻轻顺时针转动 5 圈, 取出子宫颈刷放入已加入专用细胞保存液的取样管内保存。样本在 4℃ 保存, 24 h 内检测。

1.2.2 仪器和试剂 专用 HPV 子宫颈刷、HPV-DNA 提取试剂盒、医用核酸分子快速杂交仪、HPV 核酸扩增分型检测试剂盒、第 2 代杂交捕获技术检测试剂盒。

1.2.3 薄层液细胞学检测 采用 Auto Cyte 液基薄片制片机 (美国 Tripath Imaging 公司) 自动制片, 染色, 并使用光学显微镜检查。以 TBS 分类法作为诊断依据进行细胞学诊断: ①正常范围; ②低度鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL);

③意义不明确的非典型鳞状细胞 (atypical squamous epithelial cells of undefined significance, ASCUS); ④鳞状细胞癌; ⑤高度鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)。

1.2.4 高危型 HPV 分型检测 使用医用核酸分子快速杂交仪, 并通过导流杂交基因芯片技术对宫颈脱落细胞标本进行分型检测, 根据基因芯片上 HPV 分型的分布位置判断 HPV 分型。高危 HPV 的 13 种型别检测为任何一型即可诊断为高危型 HPV 阳性, 未检测到任何一型诊断为高危型 HPV 阴性。DNA 分离和提取、PCR 扩增、导流杂交、酶标显色及判断结果等操作严格按照说明书进行操作。采用 HC-II 法对高危型 HPV 阴性标本进行 HPV-DNA 检测, 荧光读数与阴性测定值 (RLU/CO) 比值 <1.0 诊断为高危型 HPV 感染阴性, ≥ 1.0 诊断为高危型 HPV 感染阳性。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计数资料以率 (%) 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 两组高危型 HPV 患者的年龄构成比较

两组高危型 HPV 患者的年龄构成比较, 采用 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。患者多发于 36 ~ 50 岁, 且以腺癌为主。见表 1。

2.2 两组高危型 HPV 患者的病理类型比较

两组高危型 HPV 患者腺癌比较, 采用 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 高危型 HPV 阴性组患者腺癌比例高于高危型 HPV 阳性组患者。见表 2。

2.3 两组高危型 HPV 患者的临床分期比较

两组高危型 HPV 患者的临床分期比较, 采用 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 高危型 HPV 阴性组 II b+ III - IV 期比例高于高危型 HPV 阳性组。见表 3。

表 1 两组高危型 HPV 患者的年龄构成比较 例 (%)

| 组别 | ≤ 25 岁 | 26 ~ 30 岁 | 31 ~ 35 岁 | 36 ~ 40 岁 | 41 ~ 45 岁 | 46 ~ 50 岁 | 51 ~ 55 岁 | ≥ 56 岁 |
|--------------------------|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|
| 高危型 HPV 阳性组 (n=1 022) | 28 (2.73) | 78 (7.63) | 172 (16.87) | 215 (21.03) | 230 (22.50) | 114 (11.15) | 93 (9.09) | 92 (9.00) |
| 高危型 HPV 阴性组 (n=101) | 0 (0.00) | 13 (12.87) | 9 (8.91) | 21 (20.79) | 21 (20.79) | 18 (17.83) | 10 (9.90) | 9 (8.91) |
| χ^2 值 | 1.655 | | | | | | | |
| P 值 | 0.081 | | | | | | | |

2.4 HPV-DNA 检测和薄层液基细胞学检测筛查价值比较

HPV-DNA 检测和薄层液基细胞学技术检测比

较, 该研究中 1 123 例 CC 患者的 HPV-DNA 检测对高危 HPV 阴性 CC 患者的诊断敏感性和阴性预测值。见表 4。

表 2 两组高危型 HPV 患者的病理类型比较 例 (%)

| 组别 | 腺鳞癌 | 腺癌 | 鳞癌 | 神经内分泌癌 | 小细胞癌 | 子宫颈黏液性癌 |
|---------------------------|-----------|------------|-------------|----------|----------|----------|
| 高危型 HPV 阳性 ($n=1\ 022$) | 58 (5.67) | 57 (5.57) | 891 (87.22) | 6 (0.58) | 5 (0.48) | 5 (0.48) |
| 高危型 HPV 阴性 ($n=101$) | 8 (7.92) | 19 (18.81) | 74 (73.27) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| χ^2 值 | 1.973 | 7.846 | 1.742 | | | |
| P 值 | 0.070 | 0.013 | 0.077 | | | |

表 3 两组高危型 HPV 患者的临床分期比较 例 (%)

| 组别 | I a 期 | I b1 期 | I b2 期 | II a 期 | II b+ II b+ III - IV 期 |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------------|
| 高危型 HPV 阳性 ($n=1\ 022$) | 169 (16.57) | 376 (36.79) | 103 (10.07) | 219 (21.42) | 155 (15.15) |
| 高危型 HPV 阴性 ($n=101$) | 11 (10.90) | 37 (36.63) | 17 (16.83) | 16 (15.84) | 20 (21.80) |
| χ^2 值 | 3.155 | 1.832 | 1.325 | 2.756 | 8.230 |
| P 值 | 0.056 | 0.073 | 0.091 | 0.060 | 0.009 |

表 4 HPV-DNA 检测和薄层液基细胞学检测筛查价值比较 %

| 指标 | 特异性 | 敏感性 | 阴性预测值 | 阳性预测值 |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| HSIL | 96.73 | 36.52 | 89.04 | 67.74 |
| LSIL | 85.97 | 56.52 | 94.61 | 38.01 |
| ASCUS | 45.68 | 86.09 | 94.59 | 22.91 |
| HPV | 17.13 | 96.52 | 96.33 | 17.93 |

3 讨论

CC 的发生与 HPV 感染有密切相关性, HPV 普遍存在于自然界, 且有超过 100 种类型, 但多数 HPV 病毒能通过人体免疫力清除, 不会致病, 仅少数 HPV 病毒可致癌^[5]。依据 HPV 病毒的致病能力将其分为高危型和低危型, 高危型 HPV 持续感染是造成 CC 的主要致病因素, 因而清除高危型 HPV 感染对降低 CC 发生率有重要意义^[6]。临床筛查主要通过查找宫颈涂片中的异常细胞, 宫颈细胞涂片的广泛使用在很长一段时间内被认为是一种能成功筛选 CC 的方法, 能降低其发病率^[7]。但宫颈细胞图片本身局限性较大, 敏感性低, 重复性差。已有研究指出^[8], HPV 阴性患者仍然存在 CC 风险, RODRÍGUEZ-CARUNCHIO 等^[9]通过 HC-II 法对 CC 患者的 HPV 感染进行检测, 阴性率为 10.2%, 提示笔者在临床可采用 HPV 检测对 CC 患者进行筛查。

本研究结果显示, 由于子宫颈细胞染色体畸变、基因甲基化及 $p53$ 基因突变等遗传学变化而引起高危型 HPV 阴性 CC 患者发病的主要因素。随着子宫颈疾病的不断进展, HPV 病毒可能脱失, 进而造成 HPV 检测结果呈阴性。临床薄层液基细胞学技术检测的特异性较高, 应用于对高危型 HPV 阴性 CC 患者的筛查, 若仅对 HPV 进行检测, 可能会导致漏诊的出现。但若与薄层液基细胞学技术检测联合使用, 可降低漏诊率, 提高检测阳性率^[11]。在本研究中笔者发现, 临床若患者经 HPV 检测为阴性, 但其存在异常阴道流血、性交后出血及子宫颈表面柱状上皮外移等体征或临床症状异常时, 应联合薄层液基细胞学技术检测对患者进行筛查^[12]。

综上所述, HPV-DNA 检测能较好诊断高危型 HPV 阴性 CC 患者。应加强对 36 ~ 50 岁 HPV 阴性的检测, 预防和降低 CC 的发病率、死亡率。

参 考 文 献:

- [1] BROCKER K A, ALT C D, GEBAUER G, et al. Magnetic resonance imaging of cervical carcinoma using an endorectal surface coil[J]. *European Journal of Radiology*, 2014, 83(7): 1030-1035.
- [2] DIAZ E S, AOYAMA C, BAQUING M A, et al. Predictors of residual carcinoma or carcinoma-in-situ at hysterectomy following cervical conization with positive margins[J]. *Gynecologic Oncology: An International Journal*, 2014, 132(1): 76-80.
- [3] 尧荣凤, 赵旭鸿, 李智, 等. 不同年龄段女性人乳头瘤病毒感染状况分析 [J]. *检验医学*, 2014, 29(7): 708-711.
- [4] 赵连爽, 陈静静, 云科, 等. 沈阳地区人乳头瘤病毒感染分布及与宫颈病变的相关性分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(17): 2280-2284.
- [5] 张继业, 李晓娟, 徐卫华, 等. 海南地区人乳头瘤病毒感染情况与亚型分析 [J]. *海南医学*, 2015, 26(10): 1460-1463.
- [6] AGONI L, BASU I, GUPTA S, et al. Rigosertib is a more effective radiosensitizer than cisplatin in concurrent chemoradiation treatment of cervical carcinoma, in vitro and in vivo[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2014, 88(5): 1180-1187.
- [7] ZHANG L, FAN Y, WU Y, et al. Inositol based non-viral vectors for transgene expression in human cervical carcinoma and hepatoma cell lines[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(6): 2039-2050.
- [8] 陈静娜, 陈丽丹, 张卫云, 等. 女性高危型人乳头瘤病毒感染 2501 例调查 [J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(10): 1487-1491.
- [9] RODRÍGUEZ-CARUNCHIO L, SOVERAL I, STEENBERGEN R D, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis[J]. *BJOG*, 2015, 122(1): 119-127.
- [10] 蔡玉群, 万惠卿, 郭巧珍, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染作为宫颈癌初筛的价值分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(6): 610-613.
- [11] 林金端, 刘红伟, 李介华, 等. 9647 例宫颈脱落细胞人乳头瘤病毒感染情况分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(14): 1520-1522.
- [12] 鲍晨, 韩玉翠, 杨勇, 等. 安康地区人乳头瘤病毒感染特征及其与宫颈癌的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(27): 5346-5349.

(唐勇 编辑)