

· 述评 ·

子宫颈癌筛查相关问题的几点探讨

魏丽惠

子宫颈癌仍是当前威胁妇女健康最为严重的疾病, WHO 公布的 2008 年全球子宫颈癌发病已从 2002 年的 49.3 万增长为 2008 年的 52.9 万例, 死亡仍徘徊在 27 万例。尤其严重的是在发展中国家无论是发生率或死亡率, 均占 85% 以上, 是威胁女性健康最为严重的疾病之一^[1]。我国在政府的引导下, 几十年来宫颈癌发生率也逐渐下降。《2009 卫生部年鉴》显示宫颈癌发生率已从上世纪 70 年代 10.7/10 万, 逐渐下降为 20 世纪 90 年代的 3.8/10 万, 到 2004 年的 2.8/10 万。

尽管已公认筛查是预防子宫颈癌的有效方法, 但在子宫颈癌中仍有 50% 的患者从未做过筛查, 10% 患者 5 年内未做过筛查 (NIH, 1996)。北京大学人民医院的资料也显示在本院就诊的子宫颈癌患者中 58.7% 从未接受过筛查。因此, 加大宣传力度和加强对女性的教育, 自觉接受健康检查仍然是迫在眉睫的问题。

一、细胞学在子宫颈癌筛查中的价值

自从 20 世纪宫颈细胞学检查问世以来, 50 多年来, 宫颈涂片细胞学检查为宫颈癌的防治做出了不可磨灭的贡献。近 10 余年来随着液基细胞学和细胞学形态学描述 (TBS) 分类的应用, 进一步提高了细胞学的筛查质量, 但细胞学筛查的灵敏度仍较低。如何提高细胞学的筛查质量, 仍然是全球关注的问题。当前, 在全球大多数国家, 宫颈癌筛查方法中仍以细胞学作为初筛, 其敏感性可达 60%~80%。细胞学检查的优点是取材简便、无创, 由于玻片可以保存, 有利质控。问题是由于细胞学专业医师缺乏, 并因筛查中未能正确取材和阅片质量的问题, 出现假阴性, 并因此每年漏诊 30% 的新病例^[2]。因此, 在子宫颈癌防治中, 如何提高筛查率仍成为关注的热点。不少学者在大力培养细胞学人员的同时, 探讨并寻找更有效的筛查方法。

二、高危型人乳头瘤病毒检测的筛查价值

现已明确, 人乳头瘤病毒 (HPV) 感染是引起子宫颈癌发生的主要原因。近年的研究发现, 在全球范围内, HPV 感染率为 11.7% (95%CI: 11.6%~11.7%), 其中最常见的 5 种亚型分别是 HPV16 (3.2%)、18 (1.4%)、52 (0.9%)、31 (0.8%)、58 (0.7%)^[3]。美国 FDA 在 2003 年提出可用高危型 HPV 检测作为 >35 岁女性的宫颈癌初筛。之后不少学者报告了 HPV (HC2) 单独或联合细胞学作为初筛的价值。Mayrand 等^[4] 研究显示 HPV 检测 CIN2/3 的灵敏度高达 94.6%, 而细胞学仅为 55.4%; HPV 和细胞学的特异性分别为 94.1% 和 96.8%。如果应用 HPV 和细胞学联合筛查, 其灵敏度可达到 100%。因此, 对于有条件的地方建议在细胞学检查时, 同时检测 HPV, 能达到满意的筛查效果, 其结果还可以预测 CIN 的进展状况。当细胞学和 HPV 均为阴性时, 45 个月内发生 CIN3 的几率为 0.16%; 而仅检测细胞学为正常者时, 发生 CIN3 几率达 0.53% ($P < 0.05$)^[5]。美国 ACOG (2009) 提出当两者均为阴性时, 则可以将筛查间隔延至 3 年以上。

2009 年印度一项大样本报告^[6], 将 131 746 名妇女筛查妇女分为三种筛查方法: HPV 检测、细胞学和醋白实验, 并和对照组相比, 以确定各种方法的筛查效果与宫颈癌发病率和死亡率。结果 HPV 检测作为初筛组, 诊断宫颈癌及晚期宫颈癌的风险下降。而细胞学检测组和 VIA 组与对照组相比, 晚期宫颈癌数量或宫颈癌死亡率并无下降; 提示在资源缺乏的地区, 单用 HPV 检测即可显著降低晚期宫颈癌发病率和宫颈癌的死亡率。

Zhao 等^[7] 研究对 1999-2008 年间 17 项基于中国人群 28 848 名受试对象的汇总分析。结果表明, HPV (HC2) 检测筛查出 \geq CIN3 灵敏度显著高于液基细胞学检测 (LBC) 和醋酸着色肉眼筛查 (VIA), HPV、LBC、VIA 灵敏度分别为 97.5%、87.9% 和 54.6%, 特异性分别为 85.1%、94.7% 和 89.9%。该研究组还探讨了如何提高 HPV 检测

的意义, 在各研究组间及各年龄段 (< 35 岁、35~49 岁、≥50 岁) 间, HPV (HC2) 检测的敏感性无变异, ≥35 岁女性的特异性显著高于其他年龄组。当将 HPV 异常阈值由 1 pg/ml 提高至 2 pg/ml 时, HPV 阳性率由 16.3% 下降到 13.9% ($P < 0.0001$), 但随之对 ≥CIN3 灵敏度也下降, 由 97.6% 降至 95.2%; 将 HPV 异常阈值提高到 10 pg/ml 时, 发现年轻女性较 35 岁以上女性的灵敏度和特异度均有提高 (97.5% 和 93.5%)。提出未来可以考虑将 HPV 阳性标准提高到 10 pg/ml, 对于 < 35 岁年轻女性的高度病变筛查更有意义。Rebolj 等^[8] 也对大样本的资料进行荟萃分析, 提出对 HPV (HC2) 阳性值提高到 2 rlu/co, 在降低灵敏度的同时可以提高特异性, 对于年轻组或大年龄组提高 CIN 的诊断是有益的。但达到 10 rlu/co 时则不再出现变化。认为将 HPV 阳性阈值提高到 2 rlu/co, 对于减少假阳性, 从而减少女性不必要的负担是有益的; 但仍需大样本进一步的深入研究。

三、初次筛查与二次筛查

初次筛查多用细胞学, 有条件者也可用 HPV 检测, 或细胞学和 HPV 联合应用。由于细胞学的灵敏度不高, 而仅有 HPV 感染又不意味宫颈已出现 CIN。为了进一步分流细胞学的假阳性和克服 HPV 的高灵敏性给患者带来不必要的心理负担, 提高筛查的准确性, 不少文献报道应用分子生物学指标进行二次筛查。比较成熟的是应用 FISH 技术, 检测人端粒酶 hTERC 基因。文献报道在 CIN1 和 ≥CIN2 中, TERC 基因异常扩增率有显著性差异^[9], 从而 TERC 可以作为二次筛查, 分流宫颈高度病变。其他的二次筛查方法还有 C-Myc 基因, HPV-L1 蛋白, 都在临床作了探讨。

四、重视对盆腔炎症患者的筛查

近年来, 关于炎症与感染的相关性也得到关注。盆腔炎症性疾病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患者, 由于免疫力下降, 易受 HPV 感染。资料表明, 合并 IBD、服用免疫抑制剂治疗, 是宫颈病变发生的高危因素。Singh 等^[10] 对曾患 IBD 患者和无 IBD 患者比较, 结果高年龄、低经济收入、卫生保健差、服用免疫抑制剂等为独立因素。Kane 等^[11] 的研究显示 IBD 者, 细胞学异常者 42.5%,

对照组仅 7% ($P < 0.001$), 而且 IBD 者更易出现宫颈癌前病变 ($P < 0.001$)。因此 IBD 患者应加强宫颈癌筛查。

总之, 随着宫颈癌防治措施的加强, 研究的深入, 越来越多的筛查方法提出, 应结合我国现状, 在细胞学仍为主要的初筛方法, 积极探讨行之有效的筛查方法, 提高筛查水平。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Melissa, et al. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] Health care for undocumented immigrants. ACOG Committee Opinion No. 425. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol, 2009, 113: 251-254.
- [3] Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents; Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. The Journal of Infectious Diseases, 2010, 202: 1789-1799.
- [4] Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues L, et al. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. N Engl J Med, 2007, 357: 1579-1588.
- [5] Scheman MS, Lorincz AT, Scott DR, et al. Baseline cytology, Human Papillomavirus Testing, and risk for cervical neoplasia: A 10-year cohort analysis. J Nat Cancer Inst, 2003, 95: 46-52.
- [6] Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in Rural India. N Engl J Med, 2009, 360: 1385-1394.
- [7] Zhao FH, Chen F, Hu SY, et al. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China. The Lancet Oncology, 2010, 11: 1160-1171.
- [8] Rebolj M, Bonde J, Njor SH, et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening and the cut-off level for hybrid capture 2 tests: systematic review. BMJ, 2011, 342: d2757.
- [9] Jiang J, Wei LH, Li YL, et al. Detection of TERC Amplification in Cervical Epithelial Cells for the Diagnosis of High-Grade Cervical Lesions and Invasive Cancer. JMD, 2010, 12: 809-817.
- [10] Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. Screening for cervical and breast cancer among women with inflammatory bowel disease: a population-based study. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17: 1741-1750.
- [11] Kane S, Khatibi B, Reddy D, et al. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol, 2008, 103: 631-636.

(收稿日期: 2011-12-02)