

宫颈癌筛查方案的研究进展

韩 钦 郭红燕*

(北京大学第三医院妇产科,北京市 100191)

【摘要】 宫颈癌是世界第三大女性恶性肿瘤,是中国女性第二大最常见的恶性肿瘤。据世界卫生组织估计,全世界每年有逾 47 万新发宫颈癌病例,中国每年新发宫颈癌病例数约占世界总发病数的 28%。若缺乏适当、有效的筛查方法及预防计划,至 2025 年,亚洲的宫颈癌发病率将上升 40%。以往,宫颈癌筛查是以早期检出宫颈癌为目的,而随着宫颈癌病因及病程的明确,现代宫颈癌筛查已将早期检出高级别癌前病变并进行阻断性治疗作为目标。尽早筛查、及时发现和适当治疗是防治宫颈癌、降低疾病死亡风险的重要手段。

【关键词】 宫颈癌;筛查;进展

【中图分类号】 R 711.74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-6575(2016)02-0216-04

DOI:10.11864/j.issn.1673.2016.02.23

宫颈癌是世界第三大女性恶性肿瘤,是中国女性第二大最常见的恶性肿瘤。据世界卫生组织估计,全世界每年有逾 47 万新发宫颈癌病例,中国每年新发宫颈癌病例数约占世界总发病数的 28%。若缺乏适当、有效的筛查方法及预防计划,至 2025 年,亚洲的宫颈癌发病率将比目前上升 40%。中国宫颈癌发生率达 7.5/10 万,死亡率高达 3.5/10 万,而据 2006 WHO 数据显示,宫颈癌癌前病变治愈率几乎达 100%; I 期宫颈癌 5 年生存率为 75% ~ 98%; II 期宫颈癌 5 年生存率为 65% ~ 75%; III 期宫颈癌 5 年生存率为 30%; IV 期宫颈癌 5 年生存率为 5% ~ 10%。宫颈癌早期症状隐匿,即使宫颈上皮内瘤变(CIN)已发展为早期宫颈癌,仍然有半数以上患者没有临床症状。以往,宫颈癌筛查是以早期检出宫颈癌为目的,而随着宫颈癌病因及病程的明确,现代宫颈癌筛查已将早期检出高级别癌前病变并进行阻断性治疗作为目标。尽早筛查、及时发现和适当治疗是防治宫颈癌、降低疾病死亡风险的重要手段。

1 宫颈癌筛查方式的演变

1925 年起,宫颈癌的筛查技术还仅限于阴道镜检查,但仅凭肉眼观察无法诊断宫颈上皮内瘤变和宫颈癌,具有局限性。1942 年巴氏涂片的问世开启了宫颈癌筛查的细胞学时代,宫颈癌癌前病变检出率大幅上升。1996 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准新柏氏液基细胞学技术(TCT)用于细胞学检查,其对癌前病变的检出率比传统巴氏涂片提高了 23.3%。1976 年,

Zur Hausen H 首次提出宫颈癌与 HPV 有关,此后的研究逐渐证实了 HPV 是宫颈癌的致病病毒,HPV 检测也逐渐应用于宫颈癌的筛查。1996 年,以二代杂交捕获技术为原理的 HC2 HPV 检测法的发明象征着 HPV 检测正式进入宫颈癌筛查领域。由于大部分女性在其一生中可能感染 HPV,尤其是 30 岁以下的年轻女性,但这种感染通常为“一过性 HPV 携带状态”,故 HPV 检测在宫颈癌筛查中的应用具有局限性。1999 年美国 FDA 批准 HC2 HPV 检查用于对细胞学 ASC-US 的分流检测,此后大量临床研究验证了 HPV 与细胞学联合筛查在宫颈癌筛查中的效力,2003 年美国 FDA 批准 HPV 检测(HC2)与细胞学联合筛查方案用于宫颈癌筛查。随着 HPV 16、HPV 18 等高危型别的发现,2012 年罗氏公司推出 Cobas HPV 分型检测并得到美国 FDA 批准,开启了宫颈癌筛查的新篇章。早在 1982 年就有学者发现由于宫颈不典型鳞化、不典型增生等细胞的细胞核浆比例大,含有较丰富的染色质,在醋酸作用后细胞浆内和表层的细胞发生凝集,影响细胞层透明度,出现肉眼所见的醋酸白上皮,因而将醋酸白染色试验应用于宫颈癌筛查。因为此法成本低廉,筛查效果尚可,广泛应用于印度、南美和非洲等经济欠发达地区。1999 年,中国医学科学院癌症协会(CICAMS)正式引进液基细胞学检查及 HPV 检测,此后两项大样本量试验奠定了细胞学联合 HPV 检测及醋酸白染色试验(VIA/VILI)在我国宫颈癌筛查领域的基础^[1,2]。

2 目前筛查方案的多样性

2.1 细胞学检测为主的筛查方案 自从细胞学检查用

作者简介:韩钦(1991~),女,在读博士,研究方向:妇科肿瘤。
* 通讯作者

于宫颈癌筛查后,宫颈癌的发病率及死亡率都有了明显的下降。但细胞学检测的敏感性欠佳,只有30%~87%^[3],阅片者水平及主观影响大,在细胞学医生不足、水平有限的地区使用受限。对于细胞学异常者的后续处理及治疗的失访也影响了细胞学检测筛查宫颈癌的效力。

鉴于细胞学检测存在上述问题,电脑辅助细胞学检测技术成为了细胞学检测领域的新突破。在仪器辅助下,阅片者更易定位异常细胞,提高诊断准确性,缩短检测时间,提高检测效率。目前在美国已有两种产品经过FDA认证,但临床研究尚未证实其提高细胞学检测敏感性的效能^[4]。由于该技术成本较高,若临床研究不能证实其提高细胞学检测敏感性的效能,则其是否能应用于宫颈癌筛查领域,尤其是发展中国家的宫颈癌筛查,需要进一步考虑。

目前国际上通用的方法为三阶梯诊断步骤,即细胞学检查-阴道镜检查-组织学检查,组织学检查是确诊的依据。一般将宫颈细胞学检查与HPV-DNA检测相结合,设为一线预筛查,较为经济,特异性高,阴道镜阳性率高,但具有敏感性较低、对腺癌不敏感等局限性,可能在筛查起点时遗漏一些病变。ATHENA研究发现,在年龄30岁及以上的妇女中,每10位HPV16和(或)18阳性的女性中就有一位为宫颈癌前病变,而她们细胞学检查结果是正常的。此外,作为一项需要人工判断结果的检测方法,受主观影响大,重复性差,美国ATHENA研究发现,在社会人口因素数据、宫颈癌高危因素及癌前病变发生率相似背景下,细胞学检测结果在不同检测机构间有较大差异,细胞学异常数据从3.8%至9.9%不等,细胞学检测出CIN2+的敏感性从42%至73%不等^[5]。在我国,细胞学医生严重不足,细胞学检测缺乏质控、培训,漏诊严重的问题更为突出。巴氏涂片必须要经验丰富及技术水平极高的实验室人员进行操作和解读,才能确保其准确性,故这一筛查方案更适合病理技术力量强的医院。而细胞学ASC-US是临床医生和细胞学技术人员及受检者遇到的一大困惑。针对ASCUS和LSIL的分流检测,目前有三种常用方法:①直接阴道镜联合活检,这种方法不仅加重费用,还会对身体产生创伤,不适合大范围推广;②重复细胞学追踪,受检者需要在第12、18、24个月时进行多次活检,但对于大多数可能正常的患者,复查细胞学会耗费很多时间,加重经济和精神负担;③HPV-DNA检测是被公认为最有效的检测方法。较之阴性患者,HPV阳性患者发生CIN1的机会高3.8倍,发生CIN2和CIN3的机会高12.7倍。HPV阳性能预测不同级别CIN的发生,早期发现重度鳞状上皮内病变(HSIL)能减轻患者焦虑,降低重复检查的花费。而细胞学检测正常的HPV阳性的患者发生CIN

的风险为3%~7%^[6-8]。目前对HPV阳性者的处理方法有:立即行阴道镜检查;6~18个月内重复细胞学检查和(或)HPV检测;进行HPV基因分型;或用其他生物标记物分流。

2.2 HPV检测为主的筛查方案 上世纪70年代有学者提出了宫颈癌与HPV感染有关,随后国内外的相关研究均证实HPV感染是宫颈癌及癌前病变发生的最主要原因^[9],HPV-DNA检测已逐步成为宫颈癌的一种筛查手段。以HPV检测作为初筛方案,因其高敏感性、高阴性预测值、高检测效率而适于大样本人群筛查,但其特异性较低。美国ATHENA研究发现,以HPV作为筛查方案,对阳性患者进行阴道镜检查,CIN3+假阳性率高达38.0%,每筛查出一个CIN2+及CIN3+分别需要行9.7、13.8个阴道镜,患者紧张、焦虑、担忧的情绪更为明显,进一步诊治过程带来的不适感、出血、感染以及过度诊治等问题更为严重。对HPV阳性者进行细胞学检测分流比单纯细胞学检测敏感性更高,HPV阳性细胞学阴性患者的复查间期也更长^[10]。而就HPV检测方法本身而言,主要依赖于形态学方法和分子生物学技术,包括细胞形态学检测、斑点印迹法、聚合酶链反应(PCR)、Southern杂交法、原位杂交法和杂交捕获法(HC)等。细胞学方法特异性和敏感性较低,斑点印迹法具有放射性,PCR法特异度低、假阳性率较高,原位杂交法复杂,均不适宜临床大规模使用。

研究发现,宫颈癌中16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66及68等亚型的发现比例较高,被称为高危型HPV,其中16,18两型与宫颈癌关系尤为密切^[10]。高危型HPV(hrHPV)检测也逐渐应用于宫颈癌筛查。研究证实,hrHPV检测具有灵敏度高、检测快速的特点,较细胞学检测更为客观^[10]。美国ATHENA研究发现,在社会人口因素数据、宫颈癌高危因素及癌前病变发生率相似背景下,不同检测机构间hrHPV阳性率从10.9%至13.4%不等,hrHPV检测CIN2+的敏感性从88.2%到90.1%不等,较细胞学检测差异度小^[5]。但其特异性相对较低,阳性者多为一过性HPV感染而非癌前病变,导致阴道镜率和宫颈活检的比例增加,从而增加了患者的精神压力及随诊费用。2011年,美国ACS/ASC/ASCP等发布的早期宫颈癌及癌前病变指南中强调“正常情况下,30~65岁的女性不应以单独的hrHPV检测代替每5年一次的联合检测(hrHPV+细胞学)或每3年一次的细胞学检测”,其观点基于但不限于以下考虑:hrHPV检测特异性相对较低,对于非癌前病变的hrHPV阳性患者进行阴道镜检查存在过度诊治的可能,对于hrHPV初筛阳性的女性后续检查管理尚未成体系,hrHPV初筛阴性的女性后续筛查间期尚未统一,标本采样的充分性以及潜在干扰物质的影响(如润滑

剂)等。近年来,多项大数据研究结果的发布显示 hrHPV 筛查 CIN2 和 CIN3 的敏感性要优于单纯细胞学检测。有研究发现,数轮筛查后,这种优势依然存在。2015 年1月临时专家组发布的临时指南提出重新定位 hrHPV 检测在宫颈癌筛查中的意义^[11]。hrHPV 阴性和细胞学阴性相比,能够更好地保证 CIN3 + 低风险,还可使用受筛者宫颈阴道脱落细胞样本作为检测样本,更为经济。ATHENA 研究发现,细胞学阴性和 hrHPV 阴性其 3 年的 CIN3 + 累积发生率分别为 0.5% 和 0.11%。其他研究发现,在随诊的前 2.5 年,hrHPV 检测和细胞学检测发现癌症的比例是一样的,随着时间延长(中位 6.5 年),hrHPV 阴性组浸润癌的发生率显著降低(RR 0.45, 95% CI 0.25 - 0.81),且 hrHPV 对于腺癌的检出率更好。hrHPV 联合检测细胞学的“序贯二次筛查”即对其他 12 种 hrHPV 阳性的女性,以细胞学检测进行分流,可在保持 HPV 筛查高敏感性的同时,有效提高特异性,大大减少阴道镜转诊率,在大样本人群筛查中具有显著优势,更符合卫生经济学要求,避免过度诊治带来的负面影响。一项来自北加州百万女性的资料汇总发现,3 年一次的 hrHPV 结果阴性与 5 年一次的联合检测结果阴性,其 CIN3 + 风险分别为 0.069% 与 0.11% ($P < 0.0001$),癌症风险分别为 0.011% 与 0.014% ($P = 0.21$),提示 3 年一次的 hrHPV 检测与 5 年一次的联合检测效果相当。目前筛查指南推荐从 21 岁开始进行宫颈癌筛查。ATHENA 研究发现,大约 30% 的 CIN3 + 病例为 25 ~ 29 岁,37% 的病例为 30 ~ 39 岁。在 25 ~ 29 岁的 CIN3 + 患者中,50% 的细胞学结果正常。和 30 岁开始联合检测相比,从 25 岁开始首选 hrHPV 筛查会导致阴道镜检查数目翻倍,但是能够降低 54% 的 CIN3 +,故考虑不应在 25 岁前开始 hrHPV 筛查。

2.3 细胞学检测联合 HPV 检测筛查 细胞学检测联合 HPV 检测较好地平衡了敏感性、特异性及阴道镜的潜在伤害,成为了宫颈癌筛查的最佳方案^[10]。文献报道,单纯使用 HPV 检测 CIN2 或 CIN3 的灵敏度达 94.6%,而细胞学方法的灵敏度仅有一半左右,但两者结合的灵敏度可以接近 100%。对于细胞学阴性者,HPV 检测有可能发现细胞学漏诊的宫颈病变患者;对于细胞学检测结果为 ASC-US 者,HPV 检测可有效再分类,进一步发现近期宫颈癌高风险者并进行严密随访;对于细胞学检测结果与宫颈病理诊断均为低度病变的高风险者,HPV 检测更成为有效的随访指标。但也有研究发现,联合检测的敏感性并没有比单纯细胞学检查更高,作者认为在筛查方法的选择上应有重新认识^[12]。而对于 30 岁以下年轻女性,由于其 HPV 感染通常为一次性,目前尚不推荐对这一人群进行联合筛查。

3 不同筛查策略的卫生经济学评价

各种筛查方法是否具有成本 - 效果这一问题对于筛查方案的制定具有不可忽视的意义。Warner K. Huh 等人对细胞学首筛 HPV 分流、细胞学及 HPV 联合筛查、HPV 首筛细胞学分流及高危型 HPV 分型检测细胞学分流四种筛查方案进行研究发现,高危型 HPV 分型检测细胞学分流比细胞学首筛 HPV 分流更为经济,高危型 HPV 分型检测细胞学分流比细胞学及 HPV 联合筛查、HPV 首筛细胞学分流两种方案筛查效果更好,对于 CIN3 + 的检测,高危型 HPV 分型检测细胞学分流筛查成本效益比最高^[13]。Vijayaraghavan A 等^[14]研究发现,液基细胞学筛查、液基细胞学首筛 HPV 分流、HPV 首筛液基细胞学分流、HPV 和液基细胞学联合筛查、联合筛查高危型 HPV 基因型检测分流以及 HPV 首筛高危型基因检测分流这六种筛查方案中,联合筛查高危型 HPV 基因型检测分流具有最高的成本效益。从整体看来,高危型 HPV 分型检测对提高筛查方案的成本效益比有着重要意义。

在全球,宫颈癌筛查开展了近 50 年,已大大减少了宫颈癌发病与死亡率,但宫颈癌筛查仍面临着费用高、医疗资源不足以及人群覆盖率低、随访率低的三大“瓶颈”问题。因此,宫颈癌筛查迫切需要兼具高敏感、高通量且易于大规模实施的筛查方案。此外,仍有许多问题需要有力的临床试验进行验证,如筛查间期的确定、评估某一筛查方案效力应以每三年一次细胞学检测还是每年一次细胞学检测为基准、临床干预应以 CIN2 + 还是 CIN3 + 为起点等。此外,若改变筛查方案,公众的接受度也需要纳入考虑范围。在加拿大的一项研究中,研究人员对 25 ~ 65 岁的人群发放匿名问卷,84% 的人表示愿意使用 HPV 检测为筛查方案,提及筛查间期为 4 年后支持率降为 54.2%,提及初始筛查年龄为 25 岁后则降至 51.4%。研究认为,使用 HPV 检测作为筛查手段宏观上也许是有利的,但是应保证其有效性并注重患者教育,以免对受筛者产生负面影响^[15]。

综上所述,宫颈癌的发生发展经历了由渐变到突变的过程,定期筛查对于有效预防和早期治疗宫颈癌及其癌前病变非常关键。而其筛查方法的选择,应根据现有资源、筛查人群以及各个地区的实际情况制订。

参 考 文 献

[1] Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia [J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 83(2): 439 - 444.

[2] Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG, et al. Shanxi province

- cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13(6): 819 - 826.
- [3] Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(10): 810 - 819.
- [4] Renshaw AA, Elsheikh TM. Assessment of manual workload limits in gynecologic cytology: reconciling data from 3 major prospective trials of automated screening devices [J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(4): 428 - 433.
- [5] Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(8): 1835 - 1843.
- [6] Ovestad IT, Vennestrøm U, Andersen L, et al. Comparison of different commercial methods for HPV detection in follow-up cytology after ASCUS/LSIL, prediction of CIN2-3 in follow up biopsies and spontaneous regression of CIN2-3 [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(2): 278 - 283.
- [7] Waldstrom M, Ornskov D. Comparison of the clinical performance of an HPV mRNA test and an HPV DNA test in triage of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) [J]. *Cytopathology*, 2012, 23(6): 389 - 395.
- [8] Reuschenbach M, Clad A, von Knebel Doeberitz C, et al. Performance of p16INK4a-cytology, HPV mRNA, and HPV DNA testing to identify high grade cervical dysplasia in women with abnormal screening results [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(1): 98 - 105.
- [9] 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.
- [10] Cox JT, Castle PE, Behrens CM, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(3): 184. e1 - 184. e11.
- [11] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2015, 19(2): 91 - 96.
- [12] Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomized controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(7): 672 - 682.
- [13] 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.
- [14] Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Mayrand MH, et al. Cost-effectiveness of high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in Québec, Canada [J]. *Can J Public Health*, 2010, 101(3): 220 - 225.
- [15] Ogilvie GS, Smith LW, van Niekerk DJ, et al. Women's intentions to receive cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(12): 2934 - 2943.

(收稿日期: 2015-12-01 修回日期: 2016-01-29)

(上接第 212 页)

参 考 文 献

- [1] 陈孝平. 外科学(上下册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 629 - 30.
- [2] Marvin L Corman. 结肠与直肠外科学 [M]. 杜如昱, 王彬, 汪建平, 等译. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 441 - 442.
- [3] 叶乐驰, 陈 荣, 刘长宝, 等. 腹腔镜改良直肠前切除术治疗成人完全性直肠脱垂 [J]. *中华普通外科杂志*, 2009, 24(7): 587 - 588.
- [4] Kessler H, Hohenberger W. Laparoscopic resection rectopexy for rectal prolapse [J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(9): 1800 - 1801.
- [5] Auguste T, Dubreuil A, Bost R, et al. Technical and functional results after laparoscopic rectopexy to the promontory for complete rectal prolapse. Prospective study in 54 consecutive patients [J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2006, 30(5): 659 - 663.
- [6] 美国结直肠外科医师协会标准化工作委员会. 直肠脱垂诊治指南 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(7): 755 - 757.

(收稿日期: 2015-12-07 修回日期: 2016-02-02)