

## HPV 用于宫颈癌一线筛查的利和弊

王建东

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁着广大妇女的身体健康。在全球范围内, 宫颈癌的新发病例居于全身恶性肿瘤的第 3 位, 死亡率排在第 4 位。在发达国家, 宫颈癌的新发病例居于全身恶性肿瘤的第 10 位, 而在发展中国家, 宫颈癌的新发病例位于第 2 位<sup>[1]</sup>。在过去的 60 多年中, 发达国家由于建立了完善的宫颈癌筛查制度, 使宫颈癌的发病率和死亡率显著下降。例如美国, 由于宫颈细胞学筛查的广泛应用, 宫颈癌的发病率降低了 50% 以上, 1975 年发病率为 14.8/100 000, 而 2008 年降低至 6.6/100 000, 疾病的死亡率也有类似程度的下降。在过去的 60 多年中, 宫颈癌筛查的方法、处理指南都发生了很大的变化。美国癌症协会 (ASC)、美国阴道镜和宫颈病理学会 (ASCCP) 和美国临床病理学会 (ASCP) 等组织均经常更新有关宫颈癌的筛查处理指南。2012 年 ASCCP 的指南建议对 21~30 岁的女性进行了单独的细胞学筛查, 不做 HPV 检查, 而对 30 岁以上的女性则强调细胞学和 HPV 的联合筛查。2014 年 4 月美国 FDA 批准了 HPV 用于宫颈癌的一线筛查, 引起了世界范围内有关专家的热议。

筛查是预防和减少宫颈癌发病率和死亡率的主要策略。理想的筛查方法是能够最大限度地筛查出疾病, 即具备高的敏感性, 也要把对筛查人群的伤害降到最低, 例如不必要的阴道镜检查、假阳性导致的过度治疗等, 既要有好的特异性, 也需要具备便宜、易于操作等条件。

全球范围内普遍使用的基于细胞学的筛查方法, 大大地降低了筛查人群宫颈癌的发病率和死亡率。但该方法也有其局限性和不足。细胞学结果的准确性依赖于细胞学的读片人员。Stoler 等<sup>[2]</sup>报道, 对于初始诊断为细胞学正常的片子经由资深的细胞学专家复核, 结果吻合率只有 78%, 而初始诊断为高度病变以上的片子吻合率只有 47%。细胞学

筛查的特异性较高, 可达到 90% 以上, 但其敏感性只有 42%~73%<sup>[3-4]</sup>。Katki 等<sup>[5]</sup>报道, 对细胞学正常和 HPV 阴性的两组人群进行了 3 年以上的随访, 结果发现, 细胞学正常组发生 CIN3 及以上病变的概率为 0.17%, 而 HPV 阴性组的发生率只有 0.06%。Katki 等<sup>[6]</sup>在另一项回顾性研究中, 分析了 965 360 例大于 30 岁女性的筛查结果, 发现筛查出来的 198 例宫颈癌中, 细胞学正常的多达 41 例 (20.7%)。

接近 100% 的宫颈癌患者可以查到 HPV 感染, 其中 70% 是 16 型和 18 型的感染<sup>[7]</sup>。HPV 的检测方法很多, 人为因素对检测结果的影响少。多个研究结果显示, HPV 一线筛查 CIN2 及以上病变的特异性和细胞学相同, 均达到 90% 以上, 而 HPV 筛查的敏感性大大高于细胞学, 在 90% 左右<sup>[3]</sup>。在一项对 30 岁以上细胞学正常的女性长达 10 年的随访研究中, 发现 HPV16 型阳性的女性发展成 CIN3 及以上病变的概率达到 20%, HPV18 型阳性的女性发展成 CIN3 及以上病变的概率接近 16%, 而除了 16 和 18 型以外的其他 12 个型别 (31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68) 的高危型 HPV 阳性的女性和没有感染高危型 HPV 的女性一样, 发展成 CIN3 及以上病变的概率只有 1% 左右<sup>[8]</sup>。在美国一项名为 “ATHENA” 的研究中, 对 25 岁以上筛查的女性进行了 4 年的随访, 结果 HPV16 型阳性的女性发展成 CIN3 及以上病变的概率达到 25%, 18 型阳性者为 10%, 其他 12 型阳性者为 4%, 而 HPV 阴性者不到 1%。Rijkaart 等<sup>[9]</sup>对 25 658 名 29~61 岁的妇女进行了筛查后 3 年的随访, 结果发现细胞学正常的人群中 0.26% 被诊断为 CIN3 及以上病变, 而 HPV 阴性的人群只有 0.06%, 与细胞学和 HPV 同时正常的人群几乎相同 (0.05%)。

Wright 等<sup>[10]</sup>在一项研究中报道, 在 CIN3 及以上的患者中按照年龄分层, 21~24 岁、25~29 岁、30~39 岁、>40 岁四组所占的百分比分别为 10%、28%、37% 和 25%, 25~29 岁年龄段高于

40 岁以上人群, 是一个值得重视的年龄段。美国 1975—2010 年肿瘤登记的数据也显示, 宫颈癌的发病率从 25 岁开始急剧上升。而 Huh<sup>[11]</sup> 的研究发现, 在 25~29 岁的 CIN3 及以上的患者中细胞学异常只占 42.7%, 如果用细胞学筛查这个群体, 57.3% 的患者会被漏诊, HPV 对这个群体的筛查却具有很好的敏感性。

美国 FDA 专家组认可并批准了 HPV 用于宫颈癌的一线筛查, HPV 阴性的人群可以定期随访, HPV 阳性的人群中如果是 16 或 18 型阳性, 转诊阴道镜进一步检查, 其他 12 种阳性则需要进一步细胞学检查, 决定是否需要阴道镜。这个意见几乎颠覆了以往筛查策略中细胞学和 HPV 的作用。在基于细胞学的筛查方案中, HPV 的作用主要是分流。从事宫颈癌筛查的专家们习惯了细胞学的筛查和处理方法、流程, 接受 HPV 一线筛查还需要一个过程。尽管目前的研究显示出了 HPV 一线筛查的良好结果, 但有一些问题还需要进一步完善。例如筛查的时间间隔问题, 在 FDA 批准文件中没有进一步明确。鉴于年龄 < 21 岁的妇女患宫颈癌的非常少见, ASCCP 指南建议对年满 21 岁的女性开始每 3 年进行 1 次细胞学筛查, HPV 筛查无论单独应用或同细胞学共同检测都不建议用于 21~29 岁年龄组的女性。主要原因是 HPV 在 21~29 岁年龄组的妇女中的感染率很高, 并且绝大多数为一过性感染。发现 HPV 感染还可能对妇女造成精神心理方面的不良影响。在 Wright 等<sup>[10]</sup> 的研究中, 25~29 岁年龄组的妇女 HPV 感染率达到 21.1%, 对于 30 岁以前的妇女使用 HPV 一线筛查, 16 或者 18 型的人群直接转诊行阴道镜检查, 是否会增加阴道镜的转诊率? 为减少阴道镜的转诊率, 从 25 岁而不是从 21 岁开始筛查, 也会漏掉 10% 的 CIN3 及以上的患者。更需要考虑的是, 美国 FDA 的推荐, 是否适合我国国情? 我国宫颈癌的筛查起步较欧美等西方发达国家晚, 由于经济发展和技术力量的不均衡, 很难有一个全国统一的筛查策略, 国内的医生大多数采用或借鉴国外的筛查经验。现阶段国内尚缺乏针对宫颈癌筛查策略的大样本多中心的随机研究, 对于 HPV 感染的型别分布各个研究也不统一, 除了地域有差异外, 不同人群之间也有差异。在筛查及门诊人群中, 16、52、58 三个亚型感染率较常见; 在 CIN 人群中, 16、31、33 三个亚型感染率较常见; 所以, 关于 16、18 型阳

性的阴道镜转诊并不一定适合中国人群。

现有的研究证实, HPV 用做宫颈癌的一线筛查, 具有很好的敏感性、特异性和安全性, 优于基于细胞学的筛查策略, 与细胞学、HPV 的联合筛查效果接近, 但 HPV 的一线筛查策略被广泛接受, 被各个组织作为指南推出, 特别是在我国的使用, 需要进一步的完善。

#### 参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69-90.
- [2] Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations; realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage study. *JAMA*, 2001, 285: 1500-1505.
- [3] Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2011, 155: 687-697.
- [4] Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. *Int J Cancer*, 2014, 134: 1835-1843.
- [5] Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 663-668.
- [6] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap co-testing into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17 (5 Suppl 1): S28-35.
- [7] Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003, 31: 3-13.
- [8] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 1072-1079.
- [9] Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer*, 2012, 106: 975-981.
- [10] Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206: 46.
- [11] Huh W. 27th International Papillomavirus Conference, Berlin, Germany, September 17-22, 2011: OP-229.

(收稿日期: 2014-10-01)



知网查重限时 **7折** 最高可优惠 **120元**

本科定稿，硕博定稿，查重结果与学校一致

立即检测

免费论文查重: <http://www.paperyy.com>

3亿免费文献下载: <http://www.ixueshu.com>

超值论文自动降重: [http://www.paperyy.com/reduce\\_repetition](http://www.paperyy.com/reduce_repetition)

PPT免费模版下载: <http://ppt.ixueshu.com>

---