

细胞学检测为非典型鳞状细胞且人乳头瘤病毒阴性妇女的宫颈癌患病风险评估

张莉 冯瑞梅 胡尚英 张倩 赵雪莲 热米拉·热扎克 陈凤 张询 潘秦镜
赵方辉 乔友林

100021 北京, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院(张莉、冯瑞梅、胡尚英、张倩、赵雪莲、热米拉·热扎克、陈凤、赵方辉、乔友林), 病理科(张询), 细胞学室(潘秦镜)

通信作者: 赵方辉, Email: zhaofangh@cicams.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.012

【摘要】目的 评估宫颈癌筛查中非典型鳞状细胞(ASC-US)但人乳头瘤病毒(HPV)阴性的妇女罹患中度及以上宫颈上皮内瘤样病变(CIN2+)的风险。**方法** 汇总1999—2008年在我国开展的17项以人群为基础的宫颈癌筛查横断面研究,共30 371名17~59岁妇女参加筛查,所有妇女均进行了液基细胞学检查(LBC)、HPV检测(hybrid capture 2, HC2)和醋酸染色肉眼观察法(VIA),任一结果阳性者转诊阴道镜。最终28 810名具有完整细胞学、HPV、病理检测结果的妇女纳入分析,分别以细胞学正常且HPV阴性组(LBC-/HPV-)、细胞学正常组(LBC-)为参照,评估细胞学为ASC-US且HPV阴性组(ASC-US/HPV-)的CIN2+患病风险。**结果** LBC-/HPV-、LBC-和ASC-US/HPV-组分别有22 003、24 139和1 834名妇女,CIN2+的患病率分别为0.05%、0.36%和0.16%。分别以LBC-/HPV-组、LBC-组为参照,ASC-US/HPV-组罹患CIN2+的风险分别为3.00(95% CI: 0.85~10.65)和0.46(95% CI: 0.15~1.45),其校正OR值分别为4.00(95% CI: 1.08~14.87)、0.47(95% CI: 0.15~1.49)。**结论** ASC-US/HPV-妇女CIN2+的患病风险介于LBC-和LBC-/HPV-妇女之间。依据“同等风险、同等管理”的原则,可采用对LBC-者的3年筛查间隔,而对于卫生资源相对匮乏地区可采用对LBC-/HPV-者的5年筛查间隔。

【关键词】 宫颈癌; 筛查; 轻度异常; 风险

基金项目: 国家自然科学基金优秀青年科学基金(81322040)

Risk assessment on cervical cancer in women with cytology atypical squamous cells of undetermined significance but negative human papillomavirus Zhang Li, Feng Ruimei, Hu

Shangying, Zhang Qian, Zhao Xuelian, Remila·Rezhake, Chen Feng, Zhang Xun, Pan Qinjing, Zhao Fanghui, Qiao Youlin

Department of Epidemiology (Zhang L, Feng RM, Hu SY, Zhang Q, Zhao XL, Remila·RZK, Chen F, Zhao FH, Qiao YL), Department of Pathology (Zhang X), Department of Cytology (Pan QJ), National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Zhao Fanghui, Email: zhaofangh@cicams.ac.cn

【Abstract】Objective To assess the risk of cervical cancer and high grade cervical intraepithelial in women with negative human papillomavirus (HPV) and cytology atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) and to provide evidence for clinical management. **Methods** We pooled 17 population-based cross-sectional studies which were conducted across China from 1999 to 2008. Totally, 30 371 women aged 17-59 were included in these studies. All women received liquid-based cytology test (LBC), HPV testing (hybrid capture 2 test, HC2) and visual inspection with acetic acid test (VIA). Women with any positive result from above tests were referred to colposcopic examination. Totally, 28 810 women with complete results from HPV, cytology and pathology were included in the final analysis. Women with negative HPV (LBC-/HPV-) or negative cytology (LBC-) results served as the control, respectively. Risk on high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) was calculated for women with HPV negative and ASC-US results (ASC-US/HPV-). **Results** There were 22 003 women with LBC-/HPV-, 24 139 women with LBC-, and 1 834 with ASC-US/HPV-

identified in our study. CIN2+ prevalence rates to the above women appeared as 0.05%, 0.36% and 0.16%, respectively. Compared with women with LBC-/HPV- and women with LBC-, the odds ratios (ORs) for CIN2+ in women with ASC-US/HPV- were 3.00 (95% CI: 0.85-10.65) and 0.46 (95% CI: 0.15-1.45), with adjusted ORs as 4.00 (95% CI: 1.08-14.87) and 0.47 (95% CI: 0.15-1.49), respectively.

Conclusions The risk of CIN2+ in women with ASC-US/HPV- was in between the risks of women with LBC-/HPV- or with LBC-. Based on the "equal risk, equal management" principle, women with ASC-US/HPV- were suggested to be followed under the '3-year interval' program, which was the same as for those cytology negative women. However, in areas with limited health resources, the follow-up interval can be extended to 5 years, similar to the management on women with LBC-/HPV-.

【Key words】 Cervical cancer; Screening; Mild abnormal; Risk

Fund program: China National Natural Science Foundation for Outstanding Young Scientists (81322040)

宫颈癌的主要病因已明确为高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染,且具有较长的癌前病变期。可通过多种筛查技术,早期发现、早期诊断和早期治疗。我国目前正在积极探索适合国情的宫颈癌筛查方案,其中筛查阳性妇女的管理是方案中关键问题之一。

国际上有关宫颈癌的筛查指南一直按照循证医学证据进行更新和完善,目前对于筛查阳性妇女的管理基本认同“同等风险,同等处理”的原则^[1]。HPV检测联合液基细胞学初筛(LBC)是经济发达国家和地区推荐的人群宫颈癌初筛方案。对于单纯液基细胞学初筛阴性(LBC-)和联合筛查结果均阴性(LBC-/HPV-)的妇女,其管理意见较为一致,筛查间隔分别是3年和5年^[2-3]。而细胞学检测为不明意义的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undermined significance, ASC-US),且HPV阴性,即ASC-US/HPV-如何处理,尚未达成共识^[2,4]。为此本研究利用我国基于人群筛查的大样本研究,评估ASC-US/HPV-妇女罹患中度及以上宫颈上皮内瘤样病变(CIN2+)的风险,为宫颈癌筛查的科学管理提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:源自1999—2008年中国医学科学院肿瘤医院(CICAMS)分别与美国克里夫兰医学中心、WHO/国际癌症研究署(IARC)等机构合作,开展的17项人群宫颈癌筛查的横断面研究^[5]。总计对我国9个省份的5个城市和9个农村地区的30 371名妇女进行了宫颈癌筛查。入组条件为年龄15~59岁,性活跃、未怀孕、具有完整子宫、无宫颈治疗史、无骨盆放射治疗史、有能力进行知情同意的妇女,所有妇女在最近5年内未接受过宫颈筛查。

2. 研究方法:每名筛查对象均自愿签署知情同意书,进行宫颈癌危险因素问卷调查,并均进行了

妇科检查及样本收集。

(1) LBC:将收集到的宫颈脱落细胞放入ThinPrep或SurePath细胞保存液中,标本经系统程序化处理后制片,根据TBS(the Bethesda system)分级标准进行诊断,阅片时采用盲法。

(2) HR-HPV DNA检测:采用德国Qiagen公司第二代杂交捕获试验(HC2, Qiagen, Germantown, MD),可一次性检测13种HR-HPV(16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68)。标本中检出HPV DNA ≥ 1.0 pg/ml即为阳性。检测采用盲法。

(3) 阴道镜和组织病理学检查:上述两种方法任一筛查结果阳性者进行阴道镜宫颈直接活检或“四象限”活检,必要时行宫颈管搔刮术。病理结果作为最终疾病诊断金标准。

3. 统计学分析:汇总17项研究的原始数据^[5],定量资料根据专业知识或经验转化为定性资料,数据描述主要采用率或构成比。根据筛查结果将研究对象分为LBC-/HPV-、LBC-和ASC-US/HPV-三组,采用 χ^2 检验,分析HPV感染,以及其他宫颈癌和高度癌前病变的可能危险因素,例如年龄、文化程度、婚姻状况、月经初潮年龄、初次性行为年龄、性病病史、性伴侣数,在3个组的分布并进行单因素分析,再将单因素分析中有统计学意义的因素以及项目实施省份作为协变量纳入logistic回归方程进行校正,分别以LBC-/HPV-组、LBC-组为参照,分析ASC-US/HPV-组轻度宫颈上皮内瘤样病变(CIN1)、CIN2+的患病风险。比较LBC-/HPV-组、LBC-组和ASC-US/HPV-组在 ≤ 40 岁和 ≥ 41 岁组的CIN2+患病率。所有数据分析利用SPSS软件,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:17项横断面研究共筛查30 371名妇女,在剔除HPV DNA检测结果缺失(619例)、细

胞学结果不满意(556例)、病理结果缺失(386例)者后,又排除细胞学明显异常(>ASC-US)者1 929例,最终有26 881名妇女具有完整HPV、细胞学和病理检测结果,其中LBC- 24 139例(含LBC-/HPV- 22 003例),ASC-US 2 742例(含ASC-US/HPV- 1 834例)。对LBC-/HPV-组、LBC-组、ASC-US/HPV-组的各因素进行单因素分析显示(表1),三组间的年龄、文化程度、婚姻状态、月经初潮年龄和初始性行为年龄分布的差异无统计学意义($\chi^2=2.247, P=0.325; \chi^2=0.577, P=0.749; \chi^2=10.612, P=0.101; \chi^2=1.102, P=3.257; \chi^2=1.102, P=0.196$)。ASC-US/HPV-组与其他组相比,具有相对较高比例的性病病史和相对较多的性伴侣个数($\chi^2=14.559, P<0.001; \chi^2=29.107, P<0.001$)。

2. 患病风险:

(1) CIN1 患病风险: LBC-/HPV-、LBC-和ASC-US/HPV-组的CIN1患病率分别为0.49%、1.21%和2.94%。分别以LBC-/HPV-组和LBC-组为参照,ASC-US/HPV-组发生CIN1的OR值及95%CI分别为6.15(4.42~8.56)和2.48(1.85~3.33)。通过多因素logistic回归,校正性病病史、性伴侣个数以及实施筛查省份的影响,ASC-US/HPV-组发生CIN1的OR值及95%CI分别为5.31(3.71~7.61)、2.10(1.52~2.89)(表2)。由此推断ASC-US/HPV-组的CIN1患病风险较高,均高于LBC-/HPV-组和LBC-组。

(2) CIN2+ 患病风险: LBC-/HPV-、LBC-和ASC-US/HPV-组CIN2+的患病率分别为0.05%、0.36%和0.16%。分别以LBC-/HPV-组和LBC-组为参照,ASC-US/HPV-组发生CIN2+的OR值及95%CI分别为3.00(0.85~10.65)和0.46(0.15~1.45)。通过多因素logistic回归,校正性病病史、性伴侣个数以及实施筛查省份的影响,ASC-US/HPV-组发生CIN2+的OR值及95%CI分别为4.00(1.08~14.87)和0.47(0.15~1.49)(表2)。由此推断ASC-US/HPV-组的CIN2+患病风险处于另两组之间。

3. 按年龄分层后各组的患病风险:以筛查对象

表1 各组人群的社会人口学特征

变 量	LBC-/HPV-组	LBC-组	ASC-US/HPV-组
年龄(岁)			
≤40	11 963(54.4)	13 106(54.3)	964(52.6)
≥41	10 040(45.6)	11 033(45.7)	870(47.4)
P值	0.325		
文化程度			
小学及以下	9 191(41.8)	10 030(41.6)	751(41.0)
初中及以上	12 809(58.2)	14 106(58.4)	1 082(59.0)
P值	0.749		
婚姻状态			
未婚	113(0.5)	131(0.5)	6(0.3)
已婚	21 564(98.1)	23 642(98.0)	1 795(97.9)
离异	184(0.8)	211(0.9)	26(1.5)
丧偶	137(0.6)	150(0.6)	6(0.3)
P值	0.101		
月经初潮年龄(岁)			
≤15	10 311(46.9)	11 195(46.4)	857(46.8)
≥16	11 690(53.1)	12 942(53.6)	976(53.2)
P值	0.576		
初始性行为年龄(岁)			
≤20	10 090(45.9)	11 095(46.0)	881(48.0)
≥21	11 913(54.1)	13 044(54.0)	953(52.0)
P值	0.196		
性病病史			
无	12 799(64.0)	13 950(63.5)	1 033(59.4)
有	7 205(36.0)	8 020(36.5)	706(40.6)
P值	<0.001		
性伴侣个数			
1	16 671(80.3)	18 110(79.5)	1 347(75.0)
≥2	4 096(19.7)	4 684(20.5)	448(25.0)
P值	<0.001		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

平均年龄40岁为分层依据,比较各组在不同年龄层内的CIN2+患病率。LBC-/HPV-、LBC-和ASC-US/HPV-组在≤40岁和≥41岁组的CIN2+患病率分别为0.06%、0.05%;0.32%、0.40%和0.10%、0.23%(表3)。各组在不同年龄层间,CIN2+患病率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

ASC-US是尚不能完全确定的细胞学异常状态,是细胞学异常结果中最常见的一类,其人数超过

表2 各组人群患CIN1和CIN2+的风险分析

分 组	CIN1				CIN2+			
	例数	患病率(%)	粗OR值(95%CI)	调整OR值*(95%CI)	例数	患病率(%)	粗OR值(95%CI)	调整OR值*(95%CI)
LBC-/HPV-(对照)	108	0.49	1.00	1.00	12	0.05	1.00	1.00
ASC-US/HPV-	54	2.94	6.15(4.42~8.56)	5.31(3.71~7.61)	3	0.16	3.00(0.85~10.65)	4.00(1.08~14.87)
LBC-(对照)	292	1.21	1.00	1.00	86	0.36	1.00	1.00
ASC-US/HPV-	54	2.94	2.48(1.85~3.33)	2.10(1.52~2.89)	3	0.16	0.46(0.15~1.45)	0.47(0.15~1.49)

注:*调整因素包括性病病史、性伴侣个数以及实施筛查省份

表 3 按年龄分层后各组 CIN2+ 的患病率

分 组	≤40 岁			≥41 岁			P 值
	<CIN2	CIN2+	患病率 (%)	<CIN2	CIN2+	患病率 (%)	
LBC-/HPV-	11 956	7	0.06	10 035	5	0.05	0.783
LBC-	13 064	42	0.32	10 989	44	0.40	0.309
ASC-US/HPV-	963	1	0.10	868	2	0.23	0.504

所有其他细胞学异常结果的总和,但其进展为宫颈癌前病变的风险却很低^[1]。而 ASC-US/HPV+ 妇女患病风险较高,一项招募 13 890 名 21 岁以上妇女的队列研究发现,ASC-US/HPV+ 的 3 年 CIN3+ 风险高达 5.2%,达到了直接转诊阴道镜的危险阈值,美国阴道镜与宫颈病理学会(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP)专家共识指南建议对 ASC-US 进行 HPV 分流,阳性者转诊阴道镜^[3,6]。而对于 ASC-US/HPV- 者的管理,因其 CIN2+ 的患病风险较低尚存在争议。

目前国际上基于“同等风险,同等管理”的原则,比较 ASC-US/HPV- 与管理方法相对成熟的 LBC-/HPV- 和 LBC- 的风险,与何者风险更为接近,便可采用类似的管理方式。2011 年 ACS/ASCCP/ASCP (American Cancer Society/American Society for Colposcopy and Cervical Pathology/American Society for Clinical Pathology)指南建议对 30~65 岁妇女进行 HPV 与细胞学联合筛查时,即基于“同等风险,同等管理”的原则,对 ASC-US/HPV- 者采用与 LBC-/HPV- 者类似的管理:5 年后再次筛查。因为 ASC-US/HPV- 患宫颈癌前病变的风险较低,风险与 LBC-/HPV- 相比不存在实质性差异^[2]。该结论是基于美国 KPNC 队列早期的研究结果,KPNC 队列 2003—2005 年共纳入 331 818 名 30 岁以上妇女,进行 HPV 与细胞学(Pap)的联合筛查并随访 5 年,基线时有 6 496 名和 306 969 名妇女分别为 ASC-US/HPV- 和 HPV-/Pap-,二者间 CIN2+ 的 5 年累积发病率差异无统计学意义(0.54% vs. 1.3%, $P=0.07$)^[7]。然而 2012 年更新的 ASCCP 专家共识指南建议对于 ASC-US/HPV- 者的筛查间隔定为 3 年^[3],此结论主要基于扩大的 KPNC 队列的研究结果:2003—2010 年共纳入 965 360 名 30~64 岁妇女,基线时 ASC-US/HPV-、HPV-/Pap-、Pap- 分别是 16 326、836 803 和 923 152 名,对应的 5 年 CIN3+ 风险分别是 0.43%、0.08% 和 0.26%。虽然 ASC-US/HPV- 分别与 HPV-/Pap- 和 Pap- 相比,5 年 CIN3+ 风险的差异均有统计学意义(0.43% vs. 0.08%, $P<0.001$; 0.43% vs. 0.26%, $P=0.001$),但 ASC-US/HPV- 的 5 年 CIN3+

风险显著高于 HPV-/Pap-,与 Pap- 接近,基于“同等风险,同等管理”的原则,建议 ASC-US/HPV- 与 Pap- 采取类似的管理办法:3 年后再次筛查^[8]。最新发表的 KPNC 队列研究也发现了类似的结论:ASC-US/HPV- 的 5 年 CIN2+ 的风险与 Pap- 更接近,与 HPV-/Pap- 差异较大,故建议 ASC-US/HPV- 的筛查间隔为 3 年^[4]。本研究采用横断面多因素非条件 logistic 回归分析发现,ASC-US/HPV- 组的 CIN1 患病风险均高于 LBC-/HPV- 组和 LBC- 组,但 CIN2+ 的患病风险却处于此两组之间,提示 ASC-US/HPV- 组病理结果异常中大部分是可以逆转为正常的 CIN1,而真正具有进展风险的高度宫颈癌前病变(CIN2+)却较少,应参考 CIN2+ 的患病风险,基于“同等风险,同等管理”的原则,对 ASC-US/HPV- 者可以采用 LBC- 者的 3 年筛查间隔,而对于卫生资源相对匮乏地区,可以适当延长间隔,采用 LBC-/HPV- 的 5 年筛查间隔。此外,不同年龄组间 CIN2+ 患病率尚未发现差异,尚不需对不同年龄组采取不同的筛查措施。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines [J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17 (5 Suppl 1): S28-35. DOI: 10.1097/LGT.0b013e318285423c.
- [2] 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 guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62 (3): 147-172. DOI: 10.3322/caac.21139.
- [3] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors [J]. Obstet Gynecol, 2013, 121 (4): 829-846. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34.
- [4] Gage JC, Katki HA, Schiffman M, et al. The low risk of precancer after a screening result of human papillomavirus-negative/atypical squamous cells of undetermined significance/papincolaou and implications for clinical management [J]. Cancer Cytopathol, 2014, 122 (11): 842-850. DOI: 10.1002/cncy.21463.
- [5] Zhao FH, Lin MJ, Chen F, 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 [J]. Lancet Oncol, 2010, 11 (12): 1160-1171. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70256-4.
- [6] Schiffman M, Vaughan LM, Raine-Bennett TR, et al. A study of HPV typing for the management of HPV-positive ASC-US cervical cytologic results [J]. Gynecol Oncol, 2015, 138 (3): 573-578. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.06.040.
- [7] 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 [J]. Lancet Oncol, 2011, 12 (7): 663-672. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70145-0.
- [8] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of CIN3+ and cervical cancer for women with HPV testing of ASC-US Pap results [J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17 (5 Suppl 1): S36-42. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182854253.

(收稿日期:2015-11-26)

(本文编辑:张林东)