

• 述 评 •

# HPV16、18 高危亚型的风险分层管理作用 ——更加有效的宫颈癌筛查举措

尤志学

(江苏省人民医院妇科, 江苏南京 210029)

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.03.001

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)03-0257-02

人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是宫颈癌及其癌前病变——宫颈上皮内瘤变(CIN)的主要病因。我国约 85% 宫颈癌患者为 HPV16、18 感染。80% 的女性一生中都会感染 HPV, 通常病毒在 6~8 个月内会自然清除, 仅 25% 会发生癌前病变。宫颈癌早期症状并不明显, 其发展过程中存在较长的、可逆转的癌前病变期。从一般的宫颈癌前病变发展为宫颈癌大约需要 10 年时间。如能在癌前病变阶段进行医学干预, 治愈率可达 98%。作为目前唯一病因明确的癌症, 宫颈癌是唯一可以早期筛查、早期发现、彻底防治的癌症。因此, 筛查仍是目前预防宫颈癌的关键。

## 1 美国宫颈癌筛查指南推荐: 高风险 HPV 基因检测联合细胞学检查

CIN 分级越高, 高危 HPV 感染率越高。在 CIN I、CIN II、CIN III 患者中, HPV 感染率分别为 30%、55% 和 65%, 而 99.8% 以上的宫颈癌患者体内能检测到 HPV 感染, HPV 阴性者几乎不会发生宫颈癌<sup>[1]</sup>。因此, 宫颈癌筛查的目的是要发现更多 CIN II 及更高级别病变, 而非单纯地检测 HPV 病毒感染。

2012 年美国癌症学会(ACS)、美国阴道镜检查与宫颈病理学会(ASCCP)和美国临床病理学会(ASCP)建议, 宫颈癌筛查的最佳策略是既能识别可能进展为浸润癌的癌前病变, 又能避免对未必会有恶性进展的一过性 HPV 感染及其相应良性病变的探查和不必要治疗。

目前, 临床上常用的宫颈癌筛查方法共有 4 种: 传统巴氏涂片(Pap)、醋酸碘涂抹试验(VIA/VILI)、液基细胞学检测(LBC)和 HPV 核酸检测。使用细胞学方法检测 CIN II 及更高级别病变时的敏感性较低, 细胞学对于癌前病变不具有非常好的特异性, 实验室间的结果差异大<sup>[2]</sup>, 且筛查间隔频繁, 至少每 2~3 年就要进行检测<sup>[3]</sup>。而高风险 HPV 基因检测对于检测 CIN II 及更高级别病变, 比细胞学方法更加敏感, 且实验室间结果可重复性增加。

近年来, 高风险 HPV 基因检测以其高灵敏度、快速、客观的特点, 联合传统、经济的细胞学检测, 成为宫颈癌筛查的最佳方案, 并得到美国预防服务工作组(USPSTF)发布的 2012 年新版宫颈癌筛查指南, 以及 ACS、ASCCP 和 ASCP 联合发布的 2012 年新版宫颈癌筛查指南的推荐。目前, 国际上将 LBC 技术和 HPV 联合检测作为宫颈癌早期筛查的最佳方案, 阴性预

测值可达 99.9%。

根据 ACS、ASCCP、ASCP 联合出台的宫颈癌筛查指南, 对于小于 21 岁的人群, 不建议进行筛查; 21~29 岁的人群, 建议每 3 年 1 次的单独细胞学筛查; 对于 30~65 岁的人群, 优先推荐每 5 年 1 次的 HPV 基因和细胞学联合筛查; 大于 65 岁的人群, 如果之前有合适的阴性筛查结果, 可不筛查。

## 2 HPV16、18 分型: 有助于更好地对宫颈癌高风险人群进行风险分层管理

根据来自世界各地的宫颈癌组织标本的研究发现, 在世界卫生组织确认的与宫颈癌相关的 14 种高危型 HPV 中, HPV16、18 型的感染率最高, 达 70%<sup>[4]</sup>。我国一项横跨 7 个宫颈癌发病率不同地区的 19 家医院, 共纳入 1 244 个病例的中国宫颈癌 HPV 型别分布(以医院为基础的)多中心研究证实, 中国不同区域的宫颈癌及宫颈高度病变都是以感染 HPV16、18 为主, 85% 左右的宫颈癌确诊病例属于这两种类型, 且 HPV16、18 的感染率和致癌率都明显高于其他高危 HPV 型别<sup>[5]</sup>。

一项入组 47 208 例女性、持续 5 年的美国最大型的宫颈癌筛查临床研究——ATHENA 研究发现: 细胞学漏诊的癌前病变中, 有 1/3 为 HPV16 和(或)HPV18 阳性。细胞学阴性但 HPV16 为阳性的女性, 发生 CIN II 以上病变的风险为 13.6%。细胞学阴性但 HPV18 为阳性的女性, 发生 CIN II 以上病变的风险为 7%。细胞学检查为不能明确意义的非典型鳞状上皮细胞(ASC-US)且高危型 HPV 阳性的女性发生 CIN II 及更高级别病变的风险, 与 HPV16 和(或)HPV18 阳性但细胞学阴性的风险相当, 应该立刻进行阴道镜检查。

同时, ACS、ASCCP、ASCP 观点也认为: HPV 持续感染的女性有很大的危险发展为癌前病变; 1~2 年的 HPV 持续感染(特别是 HPV16 持续感染), 在随后的几年极有可能被诊断为 CIN III 或更严重的病变; HPV16 持续感染 1~2 年有 20%~30% 的风险在 5 年之后诊断出 CIN III。细胞学 ASC-US 且 HPV16 或 HPV18 阳性者发生 CIN III 或更严重的病变的风险, 是细胞学为 ASC-US 和其他高危 HPV 阳性者的两倍。可见, 感染 HPV16、18 的女性, 不论是近期还是远期, 进展为高度宫颈病变的风险都远远高于其他高危 HPV 型别阳性。

基于此, 2013 年 ASCCP 新版指南更新了宫颈癌筛查流程, 特别提出要对细胞学阴性、HPV 阳性的 30 岁(下转第 260 页)

作者简介: 尤志学, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师。1986 年南京医科大学毕业。担任江苏医学会妇产科分会肿瘤学组委员、江苏医学会妇女保健分会秘书长、中国癌症基金会宫颈癌协作组成员。从事妇产科临床、科研和教学工作, 对妇科肿瘤、妇科内分泌疾病等妇科疾病有较深入的研究, 特别擅长宫颈疾病的诊治, 包括宫颈癌的早期筛查、阴道镜技术、宫颈环切手术及宫颈癌的手术等。

综上所述,不同的 *rpoB* 基因型对利福平的耐药程度不同<sup>[11]</sup>,531 和 526 位点突变可能与体外高浓度耐药有关,533 位点突变可能与体外低浓度耐药有关<sup>[12]</sup>。一些检出耐药突变基因的菌株不一定对利福平耐药。*rpoB* 耐药基因有不同的突变模式,可以通过分析菌株的耐药突变基因型来判定对利福平的药物敏感性<sup>[13]</sup>,各突变模式的耐药程度不同,MIC 的测定结果与比例法有良好的一致性<sup>[14]</sup>,可以为临床用药提供参考。

参考文献

[1] 沙巍,王洁,胡忠义,等. 痰噬菌体生物扩增法检测一线抗结核药物敏感性的临床研究[J]. 中华临床感染病杂志,2011,4(5):271-274.

[2] 李桂莲,王振秀,赵德福. 结核分枝杆菌耐药基因的研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制,2006,14(5):377-379.

[3] 谢士达,刘成永,张凤池,等. 基因芯片技术快速检测结核分枝杆菌异烟肼、利福平耐药性[J]. 临床肺科杂志,2008,13(2):147-149.

[4] 吴龙章,钟炳棠,刘燕文,等. 对《结核病诊断细菌学检验规程》的一点看法[J]. 中国防痨杂志,2012,34(3):192-193.

[5] Williams DL, Waguespack C, Eisenach K, et al. Characterization of rifampin-resistance in pathogenic mycobacteria[J]. Antimicrob Agents Chemother,1994,38(10):2380-2386.

[6] 崔振玲,胡忠义,王洁,等. 结核分枝杆菌临床分离株异烟肼耐药性四种测定方法的比较[J]. 中华结核和呼吸杂志,2005,28(4):

245-249.

[7] 刘晶波,乐军,韩敏,等. 应用微阵列技术快速鉴定常见致病性分枝杆菌[J]. 中华临床感染病杂志,2010,3(1):44-47.

[8] 陈红兵,吴丽霞,张娟,等. 结核分枝杆菌耐多药性基因芯片联合检测[J]. 中国公共卫生,2010,26(9):1119-1121.

[9] 刘敬华,张丽水,刘志广,等. 结核分枝杆菌利福平耐药基因 *rpoB* 突变特征初步分析[J]. 中华流行病学杂志,2006,27(11):973-976.

[10] 赵玉玲,杨洪毅,马晓光,等. 河南省耐多药结核分枝杆菌利福平耐药基因 *rpoB* 的突变特征[J]. 郑州大学学报:医学版,2012,47(2):166-169.

[11] 胡族琼,蔡杏珊,罗春明,等. 利福霉素耐药结核分枝杆菌 *rpoB* 突变与利福布汀耐药水平的关系[J]. 中国感染控制杂志,2011,10(6):401-404.

[12] 李国利,张灵霞,王倩,等. 结核分枝杆菌临床分离株利福平耐药表型及 *rpoB* 基因型分析[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(21):1649-1652.

[13] 张吉平,张小刚,何秀云,等. 结核分枝杆菌利福平耐药基因突变的研究[J]. 中国预防医学杂志,2006,7(5):409-411.

[14] Yajko DM, Madej JJ, Lancaster MV, et al. Colorimetric method for determining MICs of antimicrobial agents for Mycobacterium tuberculosis[J]. J Clin Microbiol,1995,33(9):2324-2327.

(收稿日期:2013-11-02)

(上接第 257 页)

以上女性进行 HPV16、18 基因分型检测,见图 1。

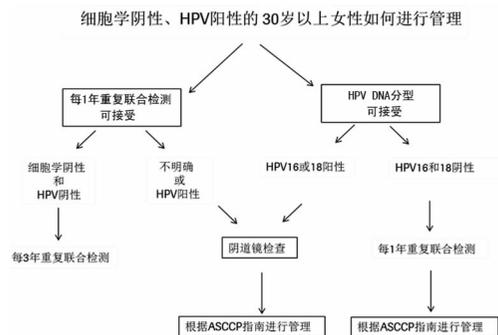


图 1 细胞学阴性、HPV 阳性的 30 岁以上女性的宫颈癌筛查流程

由于不同 HPV 亚型的致病性及预后的差异,对 HPV16、18 进行分型,将有助于更好地对高风险人群进行风险分层管理,及时发现细胞学检查正常者中患 CIN 的高危人群,以及细胞学检查为 ASC-US 者中需要更密切随访的人群。而对于其他 12 种高风险 HPV,近期发生 CIN II 以上病变的风险相对较低,无需进行基因分型。ASCCP 指南中明确指出:不对 HPV16、18 以外的 HPV 进行基因分型。

此外,宫颈鳞癌患者 HPV16 的感染率为 62%,HPV18 感染率为 8%。宫颈腺癌患者 HPV16 的感染率为 50%,HPV18 感染率为 32%。可见,相比 HPV18 和其他高风险 HPV 亚型,宫颈鳞癌和腺癌患者 HPV16 的感染者都更高<sup>[6]</sup>。而就 HPV18 而言,宫颈腺癌患者的感染较为普遍,且感染率有逐渐增长趋势。

新一代的 cobas 4800 HPV DNA 检测系统由全自动样品

制备仪以及全自动 PCR 扩增仪组成,具有经临床验证的判定标准,可以完成 14 种高风险 HPV 病毒株筛查,并同时 HPV16、18 进行基因分型的全自动检测方法;其灵敏度高,检测通量高、重复性好,是目前进行 HPV 基因检测的较好方法,在大样本筛查中具有独特优势,有助于宫颈癌的风险分层,帮助临床更好地对宫颈癌患者进行分层管理。

参考文献

[1] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide [J]. J Pathol,1999,189(1):12-19.

[2] Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study[J]. Lancet Oncol,2011,12(9):880-890.

[3] ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening [J]. Obstet Gynecol,2009,114(6):1409-1420.

[4] World Health Organization. Human papillomavirus: HPV[EB/OL]. (2010-09-03). <http://www.who.int/immunization/topics/hpv/en>.

[5] Chen W, Zhang X, Molijn A, et al. Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China: the importance of HPV 16 and 18[J]. Cancer Causes Control,2009,20(9):1705-1713.

[6] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study[J]. Lancet Oncol,2010,11(11):1048-1056.

(收稿日期:2013-12-08)