

HPV与宫颈癌防治：精确筛查 风险分层

中国工程院院士 北京协和医院妇产科主任 郎景和

宫颈癌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%。

由于几乎所有的宫颈癌的病例样本中都能找到人乳头瘤病毒（HPV），从而印证了HPV是宫颈癌的致病病毒，也使得宫颈癌成为目前人类所有癌症病变中唯一病因明确的癌症。30岁以上妇女HPV持续感染平均8个月~24个月可发生宫颈癌前病变（宫颈上皮内瘤变CIN），平均8年~12年可发展为浸润癌。因此，高危型HPV持续性的感染是宫颈癌前病变和宫颈癌发生的元凶。

及时发现高危人群 进行风险分层

2012年美国预防服务工作组（USPSTF）发布的新版宫颈癌筛查指南以及美国癌症学会（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）联合发布的2012年新版宫颈癌筛查指南中，对于30岁~65岁的女性，优先推荐每5年进行细胞学和高危型HPV联合检测。若高危型HPV检测为阴性，则5年内无需再接受筛查；若细胞学检测为阴性，高危型HPV检测为阳性，则需要每年重复进行联合检测。

事实上，采用HPV检测进行筛查给临床会带来一些新的困惑和质疑，比如，细胞学阴性、HPV阳性的状况可否被视为新的意义未明的不典型鳞状上皮细胞（ASCUS）？临床上该如何进行后续的管理？欧洲生殖道感染和肿瘤研究组织（EUROGIN）在2008年提出的宫颈癌防治策略中，设想通过HPV16/18基因分型、p16或其他生物标志物，对细胞学阴性、HPV阳性的人群进行分流，早期发现高风险人群。

一项美国最大型的宫颈癌筛查临床研究（共有47208名女性参与、持续5年）——ATHENA研究发现：细胞学漏诊的高度宫颈上皮内瘤病变中，有1/3为HPV16和/或HPV18阳性。所以，在筛查中结合HPV16/18基因分型，可以更好地对风险进行分层管理。

2013年ASCCP新版指南也特别提出要对细胞学阴性、HPV阳性的30岁以上女性进行HPV16/18基因分型检测，以及及时发现细胞学正常结果中存在CIN的高危人群，以及ASCUS中需要更密切随访的人群。

HPV DNA检测：有效分流ASCUS与LSIL

ASCUS是临床医生和细胞学技术人员及受检者遇到的最大困惑。其数量大且去向不明，较难确认是正常，或已经出现CIN。在美国，ASCUS和LSIL（低度鳞状上皮内病变）的发生率达1.6%~7.7%，其中15%~30%是CIN2/CIN3。可见ASCUS和LSIL也是一个不容忽视的问题，对于ASCUS和LSIL进行分流非常必要。

针对ASCUS和LSIL的分流检测，目前有三种常用方法：直接阴道镜检联合活检，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；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；HPV 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），减轻病人焦虑，降低重复检查的花费。

HPV DNA检测：指导CIN治疗及术后随访

作为宫颈癌及其癌前病变CIN的主要病因，HPV的持续感染率和宫颈病变程度呈正相关。对CIN1、CIN2、CIN3患者中，处理的方式不尽相同。临床上对于CIN1患者基本认为可以不予

治疗，还存在着困惑和争议。CIN1 的逆转、持续及进展分别为 60%、30%及 10%。由于进展很慢，发展为浸润癌的机会很小 (<1%)，很可能导致过度治疗，从卫生经济学上也是不必要的。诚然，CIN1 的确有发展为 HSIL 和宫颈癌的潜在危险，通过 HPV DNA 检测可以帮助确定高风险的患者。而 CIN2 是 CIN1 到 CIN3 的过渡状态，HPV 阳性与 HPV 阴性会使 CIN2 的转归有很大区别，对临床决策有重要的参考价值。

此外，HPV DNA 检测在 CIN 患者的治疗及术后随诊中也起着重要作用。尽管对于 CIN 合理的、成功的治疗率可达到 90%~95%，但经过治疗之后，复发率仍有 10%。这些 CIN 患者未来 8 年内发展为宫颈癌的机会是普通人的 4 倍~5 倍，其最大的危险来自治疗不当（残留）或是多灶性疾病复发。但切缘是否“干净”也并不是预测的良好指标，切缘“干净”者也可能出现残留和复发，所以患者需要继续随诊的同时还要检测 HPV。常规要求 CIN 治疗后 4 个月~6 个月进行第一次复查，6 个月~12 个月后再进行随访和检查。

根据 2012 年 ASCCP/ACS/ASCP 的报告：对于 HPV 检测方法的评估，应以 CIN2 和 CIN3 作为研究判定终点。HPV 检测 CIN2+和 CIN3+的敏感度应该 $\geq 90\%$ ，并建议不要将未经临床验证的 HPV 检测用于宫颈癌筛查。如果说 HC2(Hybrid Capture)开始了一场 HPV 检测及提高妇女健康和防治宫颈癌的革命，那么新方法 cobas4800HPV DNA 检测，则是推动了宫颈癌筛查技术的新进展，可同时提供 HPV16、18 分型结果和其他 12 个高危型 HPV 亚型汇总的结果，并具备经临床验证的判定标准（cut-off 值）和全自动化检测平台，在大样本筛查中具有独特优势，临床表现和重复性也符合当前对 HPV 检测的要求。该检测已获得美国 FDA、欧盟 CE 认证和中国 CFDA 批准，在宫颈癌筛查及诊疗领域将拥有广阔的应用前景。