

# TCT 和 HC2 检测在宫颈病变筛查中的临床意义\*

胡家昌,单 莺<sup>△</sup>

上海市浦东医院/复旦大学附属浦东医院妇产科,上海 201399

**摘要:**目的 探讨宫颈液基薄层细胞学筛查(TCT)和第二代杂交捕获技术(HC2)两种检测方法在宫颈病变筛查中应用价值。**方法** 收集2014年8月至2015年8月在该院门诊就诊的女性患者3 865例,从中选取均行TCT、HC2,以及阴道镜下活检患者共计540例,以组织病理结果为诊断的金标准,回顾性分析TCT和HC2两种筛查方法在诊断宫颈病变的应用价值。**结果** 将540例患者组织病理结果为CIN I级及以上者定为阳性,将TCT结果为无明确意义的鳞状上皮细胞病变(ASCUS)及以上、HC2阳性作为活检的标准,则使用TCT判断宫颈病变的敏感度为70.76%,特异度为36.51%;使用HC2检测来宫颈病变的敏感度为94.49%,特异度为44.08%;两种检测方法敏感度、特异度比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。如果按HPV DNA负荷量(pg/mL)分为 $<1$ 、 $1 \sim <10$ 、 $10 \sim <100$ 、 $100 \sim <500$ 、 $500 \sim 1\ 000$ 、 $>1\ 000$ 共6组,则病检结果在各组之间检出率分别为8.84%、44.44%、44.86%、69.88%、75.76%、70.43%,各组间比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 129.91, P < 0.05$ )。**结论** HC2单独检测的敏感度及特异度优于TCT单独检测,两者联合检测可明显提高宫颈病变的检出率,且随着HR-HPV DNA负荷量的增加,宫颈病变检出率明显增高。

**关键词:**宫颈病变; 液基细胞学检测; 第二代杂交技术; 高危型人乳头瘤病毒

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)17-2450-03

## Comparison of the significance of TCT and HC2 detection in the screening of cervical lesion\*

HU Jiachang, SHAN Ying<sup>△</sup>

Department of Gynecology, Shanghai Pudong Hospital, Fudan University

Pudong Medical Center, Shanghai 201399, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinic value of thinprep cytology test (TCT) and hybrid capture2 (HC2) in the screening of cervical lesions. **Methods** We collected 3 865 patients from the gynecology clinic patients of Shanghai Pudong Hospital during August 2014 to January 2015, selecting 540 patients who underwent TCT, HC2 and colposcopy and biopsy surgery from those outpatients. We set the results of the final histopathologic diagnosis as the gold standard to assess the value of the two screening methods in the diagnosis of cervical lesions. **Results** We set the terms of pathology results to pathological examination  $\geq$  CIN I as positive, the results of TCT as ASCUS and above were the standard for biopsy, and HC2 positive as the standard for biopsy. The sensitivity of TCT detection in the diagnosis of cervical lesions: 70.76%, and specificity; 36.51%, positive predictive value: 46.39%, negative predictive value: 61.67%; the sensitivity of HC2 detection in the diagnosis of cervical lesions: 94.49%, and specificity; 44.08%, positive predictive value: 56.74%, negative predictive value: 91.16%. If according to HPV DNA load (pg/mL) five groups were apart as follows:  $<1$ ,  $1 - <10$ ,  $10 - <100$ ,  $100 - <500$ ,  $500 - 1\ 000$ ,  $>1\ 000$ , the pathological examination results in detection rates in each group were 8.84%, 44.44%, 44.86%, 69.88%, 75.76%, 70.43%, compared between the groups by  $\chi^2$  test ( $\chi^2 = 129.91, P < 0.005$ ), showed statistically significant. **Conclusion** The sensitivity and specificity of HC2 alone was better than TCT alone, and in combination of the two detection methods can significantly improve the detection rate of cervical lesions, and with the increase of HR-HPV DNA load of cervical lesions the detection rate was significantly increased.

**Key words:** cervical lesions; thinprep cytology test; hybrid capture2; high-risk HPV

根据人乳头瘤病毒(HPV)对细胞的转化能力,人们将其分为高危型和低危型两大类,国内外多数学者一致认为 HPV 尤其是高危型 HPV 在宫颈病变的发展过程,以及在宫颈癌的形成过程中起着重要的作

\* 基金项目:上海市浦东新区区科经委科技发展基金(PKJ2018-Y32)。

作者简介:胡家昌,男,住院医师,主要从事妇科肿瘤的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: shanshanpx@163.com。

用,并提出将 HPV 检测作为宫颈癌的筛查手段,从而预测高风险人群,便于更好地管理这类患者<sup>[1-2]</sup>。在一些国家宫颈脱落细胞 DNA 定量分析已经作为宫颈病变的一种常规筛查方法,对于细胞学检查阴性的患者,一旦 HPV 检测阳性,即使后面复查 HPV 为阴性,这些患者发生宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅲ阳性的风险要比初次检查 HPV 和细胞学阴性的概率高<sup>[3-5]</sup>。然而关于宫颈病变的严重程度与高危型 HPV 的负荷量是否相关,国内外学者存在一些争议。本研究主要比较液基薄层细胞学筛查(TCT)和第二代杂交捕获技术(HC2)检测在宫颈病变筛查中的诊断阳性率,以及 HPV DNA 定量检测在宫颈病变程度检测的意义。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2014 年 8 月至 2015 年 8 月在本院妇科门诊就诊的女性患者 3 865 例,从中选取均行 TCT、HC2 及阴道镜下活检患者 540 例,年龄 22~70 岁,平均(42±0.3)岁;所有患者以组织病理结果为诊断金标准,并全部符合下列条件:(1)有性生活史且非妊娠期;(2)无宫颈手术及子宫切除术史;(3)3 d 内未有阴道用药史,24 h 内无性生活史;(4)所有检查均在非月经期。

**1.2 方法** TCT 采用新柏式液基薄层细胞检测技术,诊断标准按照 2001 年修订后 TBS 报告系统。HC2 判断标准:检测结果 HPV DNA 负荷量≥1.0 pg/mL 为阳性,相当于 5 000 个拷贝,HPV DNA 负荷量在 1.0 pg/mL 以下则为阴性。阴道镜及宫颈组织活检术,最终的组织切片由 2 名以上病理科医师阅片。组织病理诊断:(1)正常或者炎症;(2)CIN I 级;(3)CIN II 级;(4)CIN III 级(包括原位癌);(5)浸润癌或者腺癌。针对阴道镜活检病理结果为 CIN II 级及 CIN II 级以上者行宫颈电圈环切术(LEEP)或者锥切术,最终病理结果取病变程度最重者。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计数资料以率表示,不同组别比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

540 例患者中,组织病理检测结果为阴性 304 例,阳性 236 例,其中 CIN I 级 113 例,CIN II~III 级 116 例,宫颈癌 7 例。本文将组织病理结果中的慢性宫颈炎、慢性宫颈炎伴鳞化,以及伴挖空细胞均视为病理结果阴性,将 CIN I~II 级及 CIN II~III 级均按较重病理结果计入,针对阴道镜下组织病理活检和 LEEP 术后、冷刀锥切术后病理结果不同的,均按较重病理结果计入。

若将 TCT 结果为无明确意义的鳞状上皮细胞病变(ASCUS)及以上作为活检的标准,则 TCT 在诊断宫颈病变的敏感度为 70.76%,特异度为 36.51%,其阳性预测值为 46.39%,阴性预测值为 61.66%。若以 HC2 阳性作为活检的标准,则 HC2 在诊断宫颈病

变的敏感度为 94.49%,特异度 44.08%,阳性预测值为 56.74%,阴性预测值为 91.16%。在 HC2 检测 HPV DNA 负荷量<1、1~<10、1~<100、100~<500、500~1 000、>1 000 pg/mL 的各组中,宫颈病变的阳性率分别为 8.84%、44.44%、44.86%、69.88%、75.76%、70.42%,各组间相比差异有统计学意义( $\chi^2=129.91, P<0.05$ )。见表 1~3。

TCT 与 HC2 两种方法单独使用在诊断宫颈病变的应用上,敏感度和特异度比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );将 TCT 和 HC2 两种方法任一种阳性定为阳性,两者均阴为阴性,则联合使用 TCT 和 HC2 筛查方法,其敏感度为 95.76%,特异度为 13.16%,阳性预测值为 46.12%,阴性预测值为 80.00%;联合使用 TCT 和 HC2 筛查的方法与单独使用 TCT 筛查方法相比,敏感度和特异度差异均有统计学意义( $P<0.05$ );联合使用 TCT 和 HC2 筛查的方法与单独使用 HC2 筛查方法相比,敏感度差异有统计学意义( $P<0.05$ ),特异度差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 TCT 与组织病检检出率结果

TCT 结果	组织病理结果				阳性率 (%)
	阴性 (n)	CIN I 级 (n)	CIN II~III 级 (n)	宫颈癌 (n)	
正常/炎症	111	40	28	1	38.33
ASCUS	138	40	35	0	35.21
ASC-H	4	5	8	1	77.78
LSIL	48	25	37	1	56.76
HSIL	3	3	8	4	83.33
合计	304	113	116	7	43.70

表 2 HC2 检测 HPV DNA 负荷量与组织病变检出率结果

HPV DNA 负荷量 (pg/mL)	病理结果		
	阳性 (n)	阴性 (n)	阳性率 (%)
<1	13	134	8.84
1~<10	44	55	44.44
10~<100	48	59	44.86
100~<500	58	25	69.88
500~1 000	25	8	75.76
>1 000	50	21	70.42
合计	236	304	43.70

表 3 TCT 与 CH2 检测结果比较

检测项目	病检阳性 (n)	病检阴性 (n)	敏感度 (%)	特异度 (%)
TCT 阳性	167	193	70.76	36.51
TCT 阴性	69	111		
HC2 阳性	223	170	94.49	44.08
HC2 阴性	13	134		

**3 讨论**

宫颈癌的发生是一种由多种因素造成的从宫颈低级别病变到高级别病变逐渐发展的过程,流行病学已证实高危型 HPV 持续感染是导致宫颈癌前病变及

宫颈癌的关键原因。HPV 的感染在 CIN 各级病变的转归中起着重要的作用,可以通过早期的干预措施避免宫颈高级别病变发展为宫颈浸润癌<sup>[6]</sup>。CANFELL 等<sup>[7]</sup>对澳大利亚 5 006 例年龄小于 33 岁,曾接种过 HPV 疫苗的女性回顾性研究发现,HPV 检测对于单纯宫颈脱落细胞检测可以明显提高 CIN II 级以上的检出率。KELLY 等<sup>[8]</sup>通过系统回顾和 Meta 分析发现 HPV DNA 在 CIN II 级阳性和 CIN III 级阳性的检出率上有很高的敏感度和特异度,敏感度明显要比宫颈脱落细胞检查高,但是在患有 HIV 感染的女性中,这种特异度偏低。本研究中单独使用 TCT 检测的敏感度和特异度分别为 70.76%、36.51%,而单独使用 HC2 检测的敏感度和特异度分别为 94.49%、44.07%,两者比较 HC2 在检测宫颈病变的敏感度和特异度上均比 TCT 的检测结果高,当联合这两种检测方法时,虽然特异度偏低,但敏感度要比单独使用任何一种方法要高,这与大多数研究表明 HPV 联合 TCT 检测可以明显提高宫颈病变的检出率是相符的,两者联合可以提高妇女宫颈癌前病变的检出率,从而达到早发现、早治疗的目的。MORISADA 等<sup>[9]</sup>纳入 18 471 例试验者的随机对照研究发现,HPV 联合宫颈脱落细胞检查要比单纯使用宫颈脱落细胞检测准确性更高,并且更经济实用。然而关于宫颈病变的严重程度与高危型 HPV 的负荷量是否相关,国内外学者存在一些争议:一部分学者认为 HPV 的高负荷量与病毒不断复制和持续感染有关,且 HPV 的持续感染在宫颈病变的进展中发挥着重要作用,所以 HPV 的高负荷量对宫颈病变的进展有促进作用<sup>[10]</sup>;也有部分学者认为 HPV DNA 的负荷量与宫颈病变的程度无关<sup>[11]</sup>。本研究发现,随着 HPV DNA 负荷量的增加,宫颈癌前病变的检出率逐渐增加,两者呈正相关,且在 HPV DNA 超过 100 pg/mL,宫颈病变的阳性率明显增加,可见 HC2 在检测 HPV 感染状况以及预测宫颈病变严重程度上有重要的作用。国内一些学者研究发现,高危型 HPV 负荷量越高,CIN III 级的发病率就越高,高危型 HPV 的负荷量与 CIN 级的病变严重程度密切相关<sup>[12-13]</sup>。AKAGI 等<sup>[14]</sup>研究发现 HC2 结果位于 10 pg/mL 以下,则 TCT 结果为 ASCUS 的患者病理结果诊断为 CIN II 级阳性的概率很低。可以看出 TCT 检测的是宫颈细胞学形态的变化,它预示着宫颈病变的当前状态,而 HC2 检测的是高危型 HPV 的感染状况,更大可能地预示了宫颈病变未来的转归,两者可以相辅相成,在评估和预测宫颈病变上发挥作用。

## 参考文献

[1] OZERI-GALAI E,LEBOFSKY R,RAHAT A,et al. Failure of origin activation in response to fork stalling leads to chromosomal instability at fragile sites [J]. Mol Cell,

2011,43(1):122-131.

- [2] 成守金,许贺春. HPV 和 TCT 联合检测在宫颈癌筛查中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(6):848-849.
- [3] PETER M,STRANSKY N,COUTURIER J,et al. Frequent genomic structural alterations at HPV insertion sites in cervical carcinoma [J]. J Pathol,2010,221(3):320-330.
- [4] PANG C,TOH S,HE P,et al. A functional interaction of E7 with B-Myb-MuvB complex promotes acute cooperative transcriptional activation of both S- and M-phase genes [J]. Oncogene,2014,33(31):4039-4049.
- [5] POLMAN N J,VELDHUIJZEN N J,HEIDEMAN D A,et al. HPV-positive women with normal cytology remain at increased risk of CIN3 after a negative repeat HPV test [J]. British J Can,2017,117(10):1557-1561.
- [6] HORMUZD A,MARK S,PHILIP E C,et al. Five-year risks of CIN2+ and CIN3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results [J]. J Low Genit Tract Dis,2013,17(5):S43-S49.
- [7] CANFELL K,CARUANA M,GEBSKI V,et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial [J]. PLoS Med,2017,14(9):e1002388.
- [8] KELLY H,MAYAUD P,SEGONDY M,et al. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance of point-of-care tests for human papillomavirus screening [J]. Sex Transm Infect,2017,93(S4):S36-S45.
- [9] MORISADA T,TERAMOTO K,TAKANO H A,et al. CITRUS,cervical cancer screening trial by randomization of HPV testing intervention for upcoming screening: Design, methods and baseline data of 18,471 women [J]. Cancer Epidemiol,2017,50(Pt A):60-67.
- [10] PETER M,ROSYT C,COUTURIER J,et al. MYC activation associated with the integration of HPV DNA at the MYC locus in genital tumors [J]. Oncogene,2006,25(44):5985-5993.
- [11] OJESINA A,LICHTENSTEIN L,FREEMAN S,et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas [J]. Nature,2014,506(7488):371-375.
- [12] YAO T,RAO Q,LIU L,et al. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in cervical cancer [J]. Virol J,2013,10:175.
- [13] 谢春,朱海东. 高危型 HPV 病毒载量与宫颈癌及癌前类型的相关性分析 [J]. 重庆医学,2018,47(9):1287-1289.
- [14] AKAGI K,LI J F,BROUTIAN T R,et al. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability [J]. Genome Res,2014,24(2):185-199.