

宫颈癌变的诊治

HPV 感染与宫颈病变的关系	李娟, 穆玉兰
宫颈癌前病变的诊断	王丽丽
宫颈病变的治疗	丁丁, 孔为民

HPV 感染与宫颈病变的关系

李娟, 穆玉兰[△] (山东大学附属省立医院 妇科, 山东 济南 250021)

中图分类号: R711.74 文献标识码: A 文章编号: 1008-1089(2013)12-0004-03

doi:10.3969/j.issn.1008-1089.2013.12.002

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率仅次于乳腺癌,并呈逐渐年轻化的趋势^[1]。宫颈癌的发病原因有多个方面,自 1978 年德国病毒学家 Harald zur Hausen 首先提出人乳头瘤病毒(HPV)是宫颈癌的重要致病因素的假说后,一系列的后续研究证实,约 98.5% 的侵袭性宫颈癌中可检测到 HPV,因此,宫颈癌的发生发展与 HPV 病毒的感染有着密切关系。

宫颈癌的发生是一个由癌前病变逐步演变为癌的连续的病理过程。宫颈上皮内瘤变(CIN)为宫颈癌的癌前病变,大于 90% 的 CIN 伴有高危型 HPV 感染^[2]。因此,高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变的发生发展及预后密切相关。

1 HPV 感染与宫颈病变发生的关系

人乳头瘤病毒是最常见的性传播病毒,寄生于人类鳞状上皮,与人类多种疾病的发生有关,除能引起寻常疣、生殖器疣(尖锐湿疣)外,尚在数种人类癌症如宫颈癌、肛门及肛周癌、外阴癌、阴茎癌和食管癌等的发生中起到重要的作用。人乳头瘤病毒的基因组主要编码三组基因:①三个癌基因,包括 E5、E6 和 E7,高危

型 HPV 的 E5、E6、E7 蛋白对宿主细胞具有转化功能,在诱导肿瘤发生及持续发展中起重要作用;②两个调节基因,包括 E1 和 E2,其蛋白对病毒 DNA 复制和基因表达起关键作用;③两个结构蛋白,包括 L1 和 L2,组成病毒颗粒,L1 主要衣壳蛋白是主要的种特异性抗原,L2 次要衣壳蛋白是主要型特异性抗原^[3]。

目前根据 HPV 的序列差异已鉴定出 200 多种亚型,其中的 40 多种亚型可感染生殖道,根据其于宫颈癌及其癌前病变的相关性,把 HPV 分为高危型和低危型。低危型包括 6、11、42、43 和 44 等,主要见于生殖器疣等良性增生性病变;高危型包括 16、18、31、33、34、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 和 70 等,主要存在于宫颈癌、鼻咽癌、口腔癌等。有研究表明,宫颈癌中最常见的 8 种高危 HPV 亚型是 6、18、31、33、35、45、52 和 58,占 91%,其中 HPV16 和 18 占到了 71%;宫颈癌中以 HPV16、18 和 45 型最多见,占 94%^[4]。

HPV 的致癌作用与 HPV DNA 整合有关。高危型 HPV16、18 型感染宿主后以游离状态引起细胞感染,首先潜伏于基底细胞层,病毒在基底细胞层/鳞状细胞

基金项目:国家自然科学基金(81270661)

[△] 通讯作者

中复制,当表层细胞脱落时,则释放到周围环境中。其 DNA 作为独立的外源染色体游离于细胞核内,病毒核酸整合到宿主细胞内,使宿主细胞发生突变产生瘤变。研究表明,整合后的 HPV DNA 的早期开放阅读框架 E6、E7 和 E2 是发生致癌作用的主要基因。E2 蛋白是一种特异性 DNA 结合蛋白,可调节病毒 mRNA 转录及 DNA 复制。E6、E7 转化作用亦受 E2 的调控,HPV DNA 的整合往往引起病毒 E2 片段的缺失,导致 E6 和(或)E7 基因表达失控,而其能够废除正常的肿瘤抑制功能和细胞周期,这一过程也被认为是诱导恶性表型所必需的。E6、E7 蛋白可以与抑癌基因 p53、pRb 结合,使 p53 蛋白快速降解,使 pRb 功能性失活,导致 HPV 感染细胞增殖周期不受细胞周期检测点的控制,使有丝分裂中的 DNA 纠错功能丧失,细胞凋亡障碍,从而刺激细胞增殖,使细胞生长周期失去正常调控而导致无限增殖并向恶性转化。E6 蛋白还能够激活维持染色体末端端粒长度的逆转录酶,端粒酶,可以帮助细胞逃过免疫监视,因而不能正常地衰老和死亡。此外,E6、E7 蛋白还能够通过抑制 SRC 激酶家族的降解细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p21 和 p27 的作用,引起细胞过度增殖,导致基因的不稳定性,诱导染色体损伤。总之,E6 和 E7 蛋白可以引起细胞过度增殖、基因不稳定性、染色体数目和结构的异常以及永生化的发生^[5]。

2 HPV 检测在宫颈病变监测中的临床意义

在 HPV 诱导 CIN 和宫颈癌的过程中,持续的病毒感染和细胞环境是非常必要的,它保证了病毒基因组 E6 和 E7 的持续高表达。因此,高危型 HPV 病毒的检测对于预防和早期发现宫颈癌及其癌前病变有非常重要的意义。

HPV DNA 的检测在临床中主要可作为宫颈癌筛查中细胞学检查的补充手段,能够提高筛查的敏感性以及总体有效性。有研究发现,单独用 HPV 检测检出 CIN II 或 CIN III 的敏感性 94.6%,特异性 94.1%,巴氏涂片的敏感性 55.4%,特异性 96.8%,两者结合起来的敏感性 100%,特异性 92.5%,阴性预测值几乎达 100%。在宫颈癌筛查中引入 HPV DNA 检测较单一的细胞学检查还能更早地检测出 CIN II 以上病变,从而通过更早的治疗而阻断宫颈病变的发生发展^[6,7]。美国阴道镜与子宫颈病理协会(ASCCP)发布的《2012 宫颈癌筛查及临床处理指南》中指出,高危型 HPV 检测成为宫颈癌初筛(与细胞学检查联合筛查)及异常细胞学结果处理的组成部分^[8]。指南还指出,在宫颈癌的临床筛查中,如果细胞学结果阴性而高危组 HPV

阳性,还可以分型检测 HPV16 和 HPV18,若阳性,建议行阴道镜检查,若阴性,则可在 1 年后复行细胞学和高危组 HPV 检查。

HPV DNA 的检测还能够指导对意义不明的宫颈病变的诊断和治疗。大多数妇女的不典型鳞状上皮细胞(ASCUS)为良性的反应性变化,只有 10%~20% ASCUS 妇女可能有潜在的 LSIL 和 HSIL,因此可利用高危型 HPV DNA 检测来帮助判断 ASCUS 的危险性,对 ASCUS 的妇女进行分流,避免不必要的阴道镜检查。按照 ASCCP 指南,细胞学检查结果为 ASCUS 的患者,建议行 HPV 检测,如 HPV 阴性,则可 3 年后复查;如 HPV 阳性,则建议行阴道镜检查,阴道镜检查如未发现 CIN,则于 12 个月行细胞学和 HPV 的联合筛查,如联合筛查结果均为阴性,则可于 3 年后行常规筛查。在 ASCUS 妇女中,如果 HPV DNA 阳性,较严重的癌前病变的危险性增加 7.2 倍。但如果 HPV DNA 阴性,则对较严重的癌前病变的阴性预测值高达 95.3%^[9]。

另外,HPV DNA 的检测还可以在术后随访中观察治疗的效果、复发情况及转归。大量临床资料表明,接受了宫颈手术后的 CIN 患者,如果其术后仍长期存在高危型 HPV 感染,则其宫颈病变复发的风险明显升高。Ballen 等^[10]的研究显示,对接受过治疗的 CIN II、CIN III 及宫颈癌患者,HPV 检测术后随访可帮助检出残存或复发的 CIN 病变。这就提示在临床中要重视术后 HPV 的存在状况,加强对持续 HPV 感染患者的监控。

3 CIN 的自然转归与 HPV 感染的关系

CIN 的发展过程有 3 种方向:部分 CIN 自然消退或逆转为较低级别的 CIN;部分 CIN 持续不变;另一部分则进展为更高级别的 CIN,甚至发展为浸润癌。进展的几率直接与 CIN 的级别有关。CIN 程度越轻,逆转的机会越大;反之,CIN 程度越高,逆转到正常的可能性越小,而发展为浸润癌的可能性越大。

根据对 CIN 的自然病史的研究,大多数的 CIN I 会自然消退而无需治疗,自然消退率高达 70%~80%,国外较为统一的研究结论是:宫颈低度病变的转归大部分是倾向于逆转的,而只有很小部分会进展为更高级别的病变。Ostör 等^[11]复习了大量有价值的文献后总结出:CIN I 中 57% 的病变消退,持续存在为 32%,进展到 CIN III 为 11%,进展到浸润癌为 1%。因此,在 ASCCP 制定的宫颈疾病诊断指南建议:对于阴道镜检查结果满意,选择临床随访的 CIN I 患者,可于第 12 个月重复细胞学涂片和高危型 HPV DNA 检测。

如果任一检查结果为阳性,应进一步行阴道镜检查。如果结果均为阴性,则建议3年后进行相应年龄段的检查(30岁之前细胞学检查,30岁之后细胞学加HPV),如结果仍为阴性,则建议常规筛查。

在高级别 CIN(即 CIN II 和 CIN III)病变中,未经治疗的 CIN II 的自然消退率 43%,22%将发展为 CIN III,发展为浸润癌的几率约 5%;CIN III 的自然消退率 32%,持续不变率约 55%,14%将发展成浸润癌,大大高于 CIN I 和 CIN II^[12]。

以往有观点认为,CIN II 和 CIN III 主要由高危型 HPV 感染引起,CIN I 则主要由低危型 HPV 感染引起。但近年来多项研究证实了不同的观点。一项关于 ASCUS 和 LSIL 的分流研究(ALTS)表明:在被诊断为 LSIL 的患者病变中,82.9%伴随着高危型 HPV 感染。其中 HPV16 型检出率最高,约 24.8%,这说明宫颈低度病变大部分也是由高危型 HPV 感染所致^[13]。这说明 LSIL 并不是以低危型 HPV 感染为主,而高危型 HPV 感染似乎与 CIN I 之间存在更为密切的关系,提示高危型 HPV 可能也是引起 CIN I 的主要原因,而随着病毒的清除,CIN I 病变会自然逆转。由于 LSIL 与 HSIL 同为高危型 HPV 感染的结局,再结合 HPV 致癌的机制,不难推断,CIN I 可能主要是病毒的一过性感染引起的,而 CIN II 和 CIN III 更可能是高危型 HPV 持续感染的结局。

HPV 感染在一般人群中也很普遍,50%以上的性活跃期妇女会感染高危型 HPV,多数为无症状的潜伏感染,在一般情况下仅引起良性的临床病变。80%~90%的高危型 HPV 感染为一过性的,病毒可在 6~14 个月内被机体自动清除,仅在少数妇女中,通过检测到 HPV 病毒 E6、E7mRNA 的存在而发现 HPV 被整合到宿主细胞基因组,呈持续感染状态,这些携带整合了的 HPV 病毒基因组的妇女发展为高级别 CIN 和宫颈癌的几率明显高于感染已清除的妇女^[14]。研究表明,持续性高危型 HPV 感染是所有级别 CIN 病变的主要高危因素,而 CIN II、CIN III 与 HPV 的关联强度明显高于 CIN I。高危型 HPV16、18 感染者较低危型 HPV6、11 感染者 CIN 进展为更高级别病变的几率大大增加。因此,高危型 HPV DNA 的检测对于预测 CIN 的转归有重要作用。

近年来,HPV DNA 的检测已被广泛应用于宫颈癌筛查,以帮助更准确的诊断、处理 CIN 病变。HPV DNA 检测有较高的阴性预测值,所以除宫颈细胞学筛查外,HPV DNA 检测应成为宫颈病变诊断的另一重要筛查手段,不仅能配合细胞学筛查从而提高其诊断的敏感性,还可预警患者的病情发展,也能减少 HPV DNA 阴性而细胞学检测异常的女性的检查次数,并延长患者的检查间隔期。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.
- [2] Dalstein V, Riethmuller D, Prtet JL, et al. Persistent and load of high risk HPV are predictors for development of high grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study [J]. Int J Cancer, 2003, 106(3):3962-4031.
- [3] Doorbar J, Quint W, Bands L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses [J]. Vaccine, 2012, 20:55-70.
- [4] De Sanjose S, Quint WC, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study [J]. Lancet Oncol, 2010, 11:1048-1056.
- [5] Ciesielska U, Nowinska K, Podhorska M, et al. The role of human papillomavirus in the malignant transformation of cervix epithelial cells and the importance of vaccination against this virus [J]. Adv Clin Exp Med, 2012, 21(2):235-244.
- [6] Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer [J]. N Engl J Med, 2007, 357:1579-1588.
- [7] Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2011, 13:78-88.
- [8] 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 Apr, 121(4):829-846.
- [9] Pisal N, Sindos M, Chow C, et al. Triage by HPV-DNA testing: is it useful in women with persistent minor smear abnormalities [J]? Acta Obstet Gynecol Scand, 2003, 82:575-577.
- [10] Bollen LJ, Tjong-A-Hung SP, van der Velden J, et al. Prediction of recurrent residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology [J]. Gynecol Oncol, 1999, 72:199-201.
- [11] Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia-a critical review [J]. Int J Gynecol Pathol, 1993, 12(2):186-192.
- [12] Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. American Society for colposcopy and cervical Pathology [J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189:295-304.
- [13] Stoler MH. HPV Testing is not useful for LSIL Triage-But Stay Tuned [J]. Advances in Anatomic Pathology, 2001, 8(3):160-164.
- [14] Martin CM, O'Leary JJ. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011, 25(5):605-615.

收稿日期:2013-10-07