

【干货】HPV 可否成为宫颈癌筛查首选方案（最新宫颈癌筛查攻略：

ASCCP/SGO 会议纪要）

导读

2015 年最新宫颈癌筛查指南出台，HPV 检测开始成为宫颈癌筛查的主角，细胞学检测成为辅助筛查方法。最新指南的制定是基于 2014 年 2 月 17 日美国妇科肿瘤（SGO）和美国阴道镜及宫颈病理协会（ASCCP）联合发去的专家会议，此次会议主要探讨以 HPV 检测为主的方法能否作为现行宫颈癌筛查的替代方案。会议肯定了 HPV 检测更加灵敏，阴性结果更加安全……

组委成员

13 名各大权威机构的代表专家：美国妇科肿瘤协会，美国阴道镜及宫颈病理协会，美国妇产科医生协会，美国癌症协会和美国细胞病理协会等。

会前准备

检索 2011 年至 2014 年发表的与 HPV，宫颈癌，筛查方案相关的所有研究资料，包括 2011 年前重大试验研究成果。每份纳入分析的研究都需 3 名专家同时确认。

会议主要讨论问题

以 HPV 检测为主的宫颈癌初筛方法是否与基于细胞学的筛查方法一样安全有效？

答案：HPV 检测阴性的人群发展至 CIN3+ 风险更低，以 HPV 检测为主的宫颈癌初筛方法至少和细胞学筛查方法一样安全有效，目前美国已经接受将 HPV 检测作为 25 岁以上妇女宫颈癌筛查方案之一，筛查间隔为 3 年。

论据 1：Dillner 等人总结 7 项欧洲宫颈癌筛查试验的随访数据，对比分析细胞学和 HPV 检测阴性结果后 3 年的累积 CIN3+ 发病率。结果发现细胞学阴性时 3 年 CIN3+ 累积发病率为 0.5% 而 HPV 阴性时只有 0.11%。

论据 2：Katki 等人对超过 30 万人次的大型妇女宫颈癌筛查进行为期 6 年的随访，发现 HPV 检测阴性时 3 年间 CIN3+ 累积发病率更低。

论据 3：2014 年，Ronco 等人总结 4 大以 HPV 检测为主的宫颈癌筛查试验随访数据。其中 1 项研究为单独 HPV 检测，其余 3 项为细胞学联合 HPV 筛查。结果发现随访 2 年半间，以 HPV 为主的筛查人群和以细胞学为主的筛查人群宫颈癌

发病率没有明显不同。但 2 年半以后的随访数据表明前者的浸润癌发生率显著低于后者。

论据 4：美国超过 4 万妇女的宫颈癌筛查 ATHENA 试验结果发现采用 HPV 检测作为宫颈癌初筛方法，CIN3+的检出率约提高 50%。

Table 1
CIN3+ and cancer risks 3 and 5 years after negative hrHPV and cytology.

Author	Population/study	Age	N	Negative test at entry	3-year CIN3+	5-year CIN3+	3-year cancer ^a	5-year cancer ^a
Gage	Kaiser Permanente Northern California	30-64	1,011,092 ^b	HPV	0.07	0.14	0.011	0.017
				Cytology	0.19	0.31	0.02	0.031
Wright	ATHENA	25-93	42,209 ^c	HPV	0.34			
				Cytology	0.78			
Ronco	4 European trials	20-64	176,464 ^d	HPV			0.0046	0.0087
				Cytology			0.0154	0.036
Dillner	7 European studies	20+	24,295 ^d	HPV	0.12	0.25		
				Cytology	0.51	0.83		

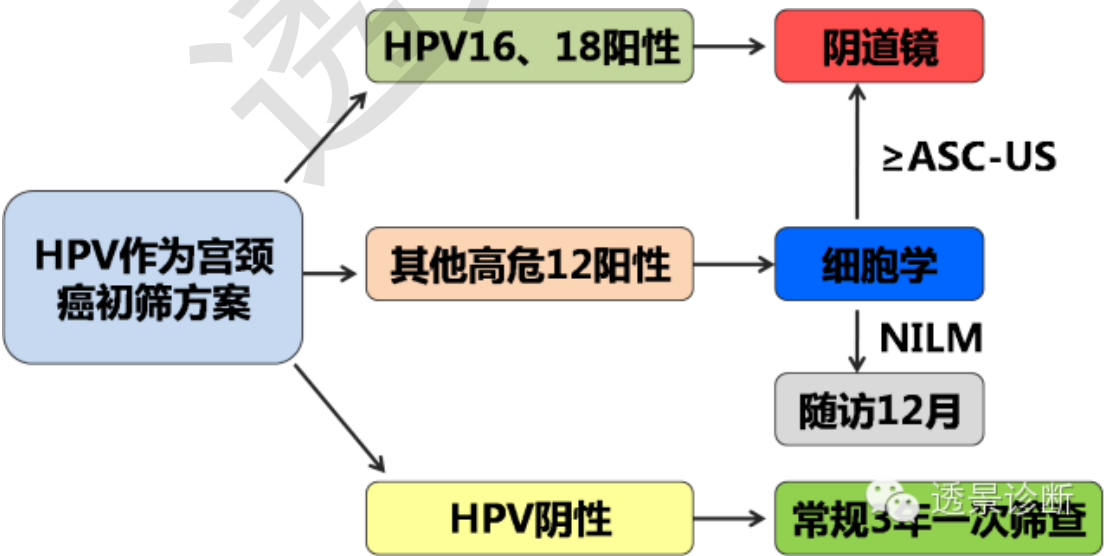
The Swedish study (Swedescreen) is included in both the analyses by Ronco and Dillner.
^a 3.5 and 5.5 years in the analysis by Ronco et al.
^b Restricted to HPV-negative or cytology-negative women.
^c All women; only 2.8% of 31,548 HPV-negative and HPV-negative women were referred to colposcopy and followed up for disease; resu... sample on the lower risk to full population.
^d All women.

HPV 检测能否作为美国现行浸润癌筛查的并行方案？

答案：因为 HPV 检测作为宫颈癌初筛方法至少和目前基于细胞学检测的筛查方案一样安全有效，甚至更好，所以可以考虑作为现行宫颈癌筛查的替代方法。

以 HPV 检测为主的宫颈癌初筛方案应该如何管理 HPV 阳性结果？

答案：根据现有的研究数据，对于 HPV 阳性结果患者管理如下：HPV16,18 阳性时转诊阴道镜；其他 HPV 高危 12 型别阳性时联合细胞学检测进行阴道镜分流管理，如图所示：



HPV 检测作为宫颈癌初筛方案时最佳筛查间隔是几年？

答案：组委会建议 HPV 检测作为宫颈癌筛查方案时，筛查间隔不应低于 3 年。

论据 1: Ronco 等人分析了四分之三的欧洲大型宫颈癌筛查数据，发现 5 年一次的 HPV 检测至少比 3 年一次的细胞学检测更加安全，推荐 HPV 筛查间隔为 3 年。

论据 2：美国 ATHENA 试验只随访了 3 年，发现 HPV 检测阴性结果时，3 年间 CIN3+ 的累积发病率少于 1%，推荐 HPV 筛查间隔最佳为 3 年。

HPV 检测作为宫颈癌初筛方案时最佳筛查初始年龄？

答案：HPV 作为初筛方案，初始筛查年龄不得早于 25 岁。

论据：ATHENA 实验中，30% 的 CIN3+ 患者为 25-29 岁，其中 50% 细胞学检测结果正常；37% 的 CIN3+ 患者为 30-39 岁人群。研究发现 25 岁开始进行 HPV 初筛，比 30 岁开始的联合筛查方案其 CIN3+ 的检出率可提高 54%。

不足：25 岁开始进行 HPV 初筛会导致阴道镜检查数增加。而对于 25-29 年龄段人群而言，CIN3+ 发展为浸润癌概率较低，绝大多数可以安全延至 30 岁之后。目前缺少研究数据证明提高 CIN3+ 检出率能降低浸润癌的发生率。

25 岁前后过渡：根据现行宫颈癌筛查方案，21 岁开始进行细胞学检测，如果 24 岁进行第二次细胞学检测时结果仍为阴性，那后续开始的 HPV 检测不能从 25 岁开始。HPV 初筛方案中第一次 HPV 检测必须在细胞学阴性检测结果后 3 年开始。

HPV 检测作为宫颈癌初筛方案相对于联合检测哪种更优？

答案：3 年一次的 HPV 筛查至少和 5 年一次的联合筛查方案一样安全有效。

论据：Gege 等人随访超过 100 万妇女的宫颈癌筛查项目，对比分析 HPV 阴性结果和联合检测阴性结果时 3 年和 5 年间浸润癌发生率。结果表明联合检测阴性的安全保障主要来自于 HPV 阴性结果。3 年进行一次 HPV 筛查比 5 年进行一次联合筛查其浸润癌发生的风险更低（CIN3+：0.069% vs 0.11%， $p < 0.001$ ；宫颈癌：0.011% vs 0.014%， $p = 0.21$ ），也比 3 年一次的单独细胞学检测更低（CIN3+：0.069% vs 0.19%， $p < 0.001$ ；宫颈癌：0.011% vs 0.020%， $p < 0.0001$ ）。

未来探索研究需要关注的领域有哪些？

答案：HPV 筛查进入临床应用有很多优点，但同样会带来一系列问题：

1、HPV 筛查可以提高灵敏度，但临床更要关注如何减少假阴性结果。回顾性研究分析发现，有小部分浸润癌组织样本采用多种 HPV 检测方法其结果仍为阴性。而 Hopenhayn 等人对 777 名确诊的宫颈癌患者进行 HPV 检测，结果发现高危 HPV 阳性结果只有 91%。

2、HPV 检测作为宫颈癌的初筛方案，必须要有足够的样本量，合适的内部质控，同时排除

潜在的感染物（如润滑油等）。如果没有细胞学结果作为参考，内部质控也不是总能反应样本量是否充足，不能完全排除假阴性结果，需要更多的临床研究。

3、HPV 检测作为宫颈癌初筛方法比细胞学和联合筛查价格更低。但目前需要更多的效率对比分析试验，包括筛查，阴道镜检查 and 大量随访数据。对于能否将筛查间隔推至 5 年，也需要更多的研究。

结论

1、HPV 检测作为宫颈癌初筛方法是科学和临床的重要进展，在相同的筛查间隔内，HPV 检测相对于细胞学更加安全。HPV 检测可以作为目前现行宫颈癌筛查（细胞学或联合检测）的可选方法。

2、以 HPV 检测为主的最新宫颈癌筛查方案：HPV16,18 阳性转诊阴道镜，联合细胞学检测作为其他 12 种高危型别阳性时的分流管理。

3、HPV 初筛可提高 25-29 岁年龄段的 CIN3+ 检出率，但同样增加了阴道镜检查数目。临床需要谨慎决策，降低不必要的阴道镜检查。

4、尽管还需要大量的研究来进一步确认筛查方案，但 HPV 作为宫颈癌初筛方案无疑可以进一步降低美国宫颈癌的发病率和死亡率。

参考文献

1、Huh W K, Ault K A, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. Gynecologic oncology, 2015.

2、Wright T C, Stoler M H, Behrens C M, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test[J]. Gynecologic oncology, 2015.

本文为透景编译，如果您觉得有用，欢迎收藏分享，转载请注明出处！