

# 高危型 HPV DNA 检测在宫颈不典型鳞状细胞再分类中的意义

郭会芹<sup>1</sup>, 潘秦镜<sup>1\*</sup>, 李香菊<sup>1</sup>, 曹 箭<sup>1</sup>, 张 洵<sup>1</sup>, 章文华<sup>2</sup>, 吴令英<sup>2</sup>, 陈 凤<sup>3</sup>, 乔友林<sup>3</sup>

## Role for High-risk HPV DNA Testing in Reclassification of ASC

GUO Hui-qin<sup>1</sup>, PAN Qin-jing<sup>1\*</sup>, LI Xiang-ju<sup>1</sup>, CAO Jian<sup>1</sup>, ZHANG Xun<sup>1</sup>, ZHANG Wen-hua<sup>2</sup>, WU Ling-ying<sup>2</sup>, CHEN Feng<sup>3</sup>, QIAO You-lin<sup>3</sup>

1. Cancer Hospital/ Institute, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical University, Beijing 100021, China, 2. Department of Gynecological Neoplasm, 3. Department of Epidemiology  
(\* Corresponding Author)

**Abstract:** **Objective** To define the significance of high-risk human papillomavirus DNA (HR-HPV DNA) testing in reclassification of atypical squamous cell (ASC), and provide scientific basis for its clinical utility. **Methods** A total of 9034 women were enrolled in a cervical cancer screening program in Shanxi China, in 2002. In this program, all subjects were examined by liquid-based cytology, HR-HPV DNA testing and unaided visual inspection with acetic acid (5%). Of them, the cases of ASC with positive HPV DNA and negative HPV DNA-positive unaided visual inspection were taken colposcopic biopsy. We compared the incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) between the positive HPV DNA group of ASC and the negative HPV DNA-positive unaided visual inspection group of ASC. **Results** There were 548 cases of ASC, who were taken colposcopic biopsy. Of the 548 cases, 333 (60.8%) cases were HPV DNA-positive, 215 (39.2%) cases were negative HPV DNA-positive unaided visual inspection. In HPV DNA positive group, the incidence of CIN is 22.5%, while the incidence of CIN2/3 is 7.8%. Both were significantly higher than that of negative HPV DNA-positive unaided visual inspection group (5.1% and 0.9%). **Conclusion** HR-HPV DNA testing is a feasible method for reclassification of ASC.

**Key words:** Cervical intraepithelial neoplasia; Atypical squamous cell; Hybrid Capture II

**摘要:** **目的** 明确高危型人乳头瘤病毒基因 (high risk human papillomavirus DNA, HR-HPV DNA) 检测在宫颈不典型鳞状细胞 (atypical squamous cell, ASC) 再分类中的意义, 为其临床应用提供依据。 **方法** 我院 2002 年于山西省阳城县和襄垣县进行的“中国山西宫颈癌普查方法研究”项目中, 9034 名妇女均进行了液基细胞学检查、HR-HPV DNA 检测和 5% 醋酸染色肉眼观察。我们对其中细胞学诊断为 ASC, 伴有 HR-HPV DNA 检测阳性或 5% 醋酸染色肉眼观察异常的病例进行了阴道镜检查及活检, 比较 HR-HPV DNA 阳性 ASC 组和 HR-HPV DNA 阴性-5% 醋酸染色肉眼观察阳性 ASC 组中宫颈上皮内瘤变 (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 的发生率, 从而评价 HR-HPV DNA 检测作为 ASC 再分类方法的可行性。 **结果** 在进行阴道镜检查的 548 例 ASC 中, HR-HPV DNA 阳性者有 333 例 (60.8%), HR-HPV DNA 阴性-肉眼观察阳性者 215 例 (39.2%)。这两组 ASC 中 CIN 的发生率分别为 22.5% 和 5.1% ( $P < 0.05$ ); CIN2/3 的发生率分别为 7.8% 和 0.9% ( $P < 0.05$ )。 **结论** HR-HPV DNA 检测是 ASC 再分类的有效方法。

**关键词:** 宫颈上皮内瘤变; 不典型鳞状细胞; 杂交捕获 II 代技术

中图分类号: R737.330.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2005)11-0733-03

## 0 引言

随着宫颈/阴道细胞学诊断的 TBS 系统 (The

Bethesda System) 的广泛应用, ASC 病例的诊断及处理成为关注的焦点。ASC 是指形态改变较良性反应性改变明显, 但在数量和程度上又不足以诊断为鳞状上皮内病变的一组阴道、子宫颈的细胞病理改变。ASC 范围内的细胞病理变化, 可以是极度的良性反应性改变, 也可以是微小的鳞状上皮内病变

收稿日期: 2004-12-10; 修回日期: 2005-07-07

作者单位: 1. 100021 北京, 中国协和医科大学中国医学科学院肿瘤医院病理科, 2. 妇瘤科, 3. 流行病室 (\* 通信作者)

(squamous intraepithelial lesion, SIL),甚至有可能是现有标本和形态学不能反映的鳞状上皮内高度病变 (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)。由于 ASC 病理改变多样,临床转归差异显著,在 2001 年修正的 TBS 系统中提出对 ASC 进行再分类。

HR-HPV 感染与宫颈癌和宫颈上皮内高度病变的发生密切相关,HR-HPV 致癌基因整合到宫颈细胞基因组,产生 HPV E6、E7 蛋白,从而启动了“癌变”程序。目前,广泛采用的 HR-HPV DNA 检测技术是由美国 Digene 公司发展的杂交捕获二代技术 (Hybrid Capture II, HCII),根据我们以往的研究和文献报道,HCII 对 CIN2/3 及鳞状细胞癌 (Squamous cell carcinoma, SCC) 的敏感性高达 90.5% ~ 100%<sup>[1-3]</sup>。国外有学者将 HR-HPV DNA 检测结果作为 ASC 危险程度的判定指标,但国内尚未见类似报道<sup>[4,5]</sup>。为了进一步明确 HR-HPV DNA 检测在 ASC 分类管理中的意义,我们以阴道镜活检诊断为依据,分析评价我院 2002 年“中国山西宫颈癌普查方法研究”项目细胞学诊断的 ASC 病例中,CIN 的发生与 HR-HPV DNA 检出的相关性。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

本研究资料来自我院 2002 年进行的“中国山西子宫颈癌普查方法研究”项目。在该项目中,我们随机选择年龄在 30 ~ 50 岁的已婚妇女进行了液基细胞学检查、5%醋酸染色肉眼观察和 13 种 (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68) HR-HPV DNA 检测。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞学制片应用 AutoCyte PREP 液基制片机 (TriPath Imaging Inc., Burlington, NC),细胞学诊断采用宫颈/阴道细胞学诊断的 TBS 系统。

1.2.2 HR-HPV DNA 检测采用杂交捕获二代试验 (HCII), (Digene Inc., Gaithersburg, MD)。

1.2.3 对细胞学诊断的 ASC 伴有 HR-HPV DNA 阳性或 HR-HPV DNA 阴性-5%醋酸染色肉眼观察阳性 (低度病变) 病例,进行阴道镜检查及活检。

### 1.3 分析方法

以阴道镜活检组织学诊断为依据,比较 ASC 中 HR-HPV DNA 阳性组和 HR-HPV DNA 阴性-5%醋酸染色肉眼观察阳性组 CIN 发生率的差异。结果采用  $\chi^2$  检验分析,显著性差异的界值为  $P < 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 共有 9034 例受检者,其中细胞学诊断 ASC 1044 例,SIL 890 例 (其中包括 LSIL 562 例、HSIL 328 例) 和 SCC 8 例。

2.2 9034 例细胞学受检者均有 HR-HPV DNA 的检测结果,细胞学诊断为阴性、ASC、SIL 和 SCC 的病例中 HR-HPV DNA 的阳性率分别为 14.2%、31.9%、86.4% 和 100%,HR-HPV DNA 的阳性率随细胞学诊断的严重程度的增加而增加。

2.3 548 例 ASC 进行了阴道镜活检,组织学诊断 CIN 86 例 (15.7%) 中 58 例 (10.6%) CIN1,22 例 (4.0%) CIN2,6 例 (1.1%) CIN3。234 例 (42.7%) HPV 感染,228 例 (41.6%) 宫颈炎,见表 1。

2.4 在进行阴道镜活检的 548 例 ASC 中,HR-HPV DNA 阳性者有 333 例 (60.8%),HR-HPV DNA 阴性-5%醋酸染色肉眼观察阳性者 215 例 (39.2%)。这两组 ASC 中 CIN 的发生率分别为 22.5% 和 5.1%, ( $P < 0.05$ );CIN2/3 的发生率分别为 7.8% 和 0.9% ( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 548 例 ASC 的 HR-HPV DNA 检测结果与阴道镜活检组织学诊断对照

HR-HPV DNA	组织学诊断					合计
	CIN3	CIN2	CIN1	HPV 感染	宫颈炎	
阳性	6	20	49	163	95	333
阴性	0	2	9	71	133	215
合计	6	22	58	234	228	548

## 3 讨论

ASC 是一种最常见的宫颈细胞学异常,约占筛查人群的 5% 左右,在山西襄垣和阳城宫颈癌高发区达到了 15.8%<sup>[6]</sup>。ASC 的随访研究表明 ASC 中约有 10% ~ 60% 的 SIL,ASC 是 SIL 存在和发生的高风险人群。对这一大类高危人群如何进行管理存在较大争议,主要原因是 ASC 临床和病理的不确定性。如本研究所示,548 例 ASC 有 15.7% 的 CIN (其中 5.1% CIN2/3),42.7% 的 HPV 感染和 41.6% 的宫颈炎,ASC 包括了炎症、HPV 感染和 CIN 三类组织学改变。这也表明,ASC 只是一种对存在病变危险的提示,而不是对不正常的明确诊断。为利于临床对 ASC 的管理,应对 ASC 再分类。

近年来有些对 ASC 再分类的研究报道。Malik 等<sup>[7]</sup>从细胞形态学上对 ASC 再分类,在他们的研究中,105 例 ASC 被再分类为三组:37 例倾向反应性,51 例倾向鳞状上皮内低度病变,17 例倾向鳞状上皮内高度病变,经组织学证实三组病例中 CIN 的比例分别为 48%、78% 和 100%。由于倾向反应性 ASC

组中 CIN 的比例高达 48%, 作者认为以形态学为基础的 ASC 再分类在临床应用中并没有明确意义, 需要一种更为客观的再分类方法<sup>[7]</sup>。

HPV 感染已被证明是引起宫颈癌及其癌前病变的病因, 世界范围内几乎所有 (99.7%) 宫颈癌组织中均可检测到 HPV DNA<sup>[8]</sup>。九十年代初, 人们开始关注 HR-HPV DNA 检测在 ASC 管理中的作用。当时受 DNA 检测技术的局限, HR-HPV DNA 检测在 ASC 管理中的意义并不明显。Ferris 等<sup>[9]</sup>对 169 例 ASC 进行 HR-HPV DNA 检测 (采用杂交捕获 I 代技术, Hybrid Capture I, HCI)、重复细胞学检查和阴道镜活检, 比较 HR-HPV DNA 检测 (以 HR-HPV DNA 阳性作为阈值) 和重复细胞学检查 (以细胞学诊断 ASC 作为阳性判定值) 对 ASC 中 CIN2/3 的敏感性。结果显示, HR-HPV DNA 检测, 对 CIN2/3 的敏感性为 50%, 低于重复细胞学检查的敏感性 (70%)<sup>[9]</sup>。目前, 杂交捕获技术已由 I 代发展为 II 代, HCII 与 HCI 相比对 CIN2/3 和 SCC 的敏感性从 61.9% 提高到了 90.5%<sup>[2]</sup>, HR-HPV DNA 检测在 ASC 分类中的作用重新引起关注。Solomon 等<sup>[4]</sup>报道的一项涉及 3488 名 ASC 病例的多中心随机研究, 他们分别以 HR-HPV DNA 检测 (采用 HCII 法) 和重复细胞学检查 (以细胞学诊断 ASC 作为阳性判定值) 两种手段作为 ASC 再分类的方法。结果显示, 以 HR-HPV DNA 检测分类, 有 56.1% 的 ASC 妇女需要做阴道镜检查, 可以发现 96.3% 的 CIN3 和癌; 而以重复细胞学分类, 则有 58.6% 的妇女需要进行阴道镜检查, 可以发现 85.3% 的 CIN3 和癌<sup>[4]</sup>。我们的研究也进一步证实了 HR-HPV DNA 检测在 ASC 再分类中的可行性。本组研究中, HR-HPV DNA 阳性 ASC 组, CIN 的发生率为 22.5%, CIN2/3 的发生率为 7.8%, 均显著高于 HR-HPV DNA 阴性-5% 醋酸染色肉眼观察阳性 ASC 组 (5.1% 的 CIN 和 0.9% 的 CIN2/3)。

对于 ASC 病例的临床管理, 目前存在以下争议: 有的学者主张采用细胞学随访观察, 也有学者主

张进行阴道镜检查及活检。但是, 细胞学随访会导致部分病例丢失, 加之细胞学可能会出现的假阴性诊断, 使有些严重病变延误诊断而影响治疗。而无选择地进行阴道镜检查及活检, 会给临床带来较繁重的工作压力。综合文献报道和我们的研究结果, 如果以 HR-HPV DNA 检测对 ASC 进行分类管理, 即对 HR-HPV DNA 检测阳性 ASC 行阴道镜检查及活检, HR-HPV DNA 检测阴性 ASC 细胞学随访。既可以使高度病变得到比较及时的诊治, 避免漏诊, 又可以减少临床负担。

#### 参考文献:

- [1] 赵方辉, 李楠, 马俊飞, 等. 山西省襄垣县妇女人乳头瘤病毒感染与宫颈癌关系的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2001, 22(5): 375-378.
- [2] Ferris DG, Wright TC Jr, Litaker MS, et al. Comparison of two tests for detecting carcinogenic HPV in women with Papanicolaou smear report of ASCUS and LSIL[J]. J Fam Pract, 1998, 46(2): 136-141.
- [3] Levert M, Clavel C, Graesslin O, et al. Human papillomavirus typing in routine cervical smears, Results from a series of 3778 patients[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2000, 28(10): 722-728.
- [4] Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(4): 293-299.
- [5] Bergeron C, Jeannel D, Poveda J, et al. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia[J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(6 pt 1): 821-827.
- [6] 潘秦镜, 孔令华, 沈桂华, 等. 液基细胞学与 HPV 检测对宫颈癌筛查的对比[J]. 肿瘤防治研究, 2002, 29(4): 303-305.
- [7] Malik SN, Wilkinson EJ, Drew PA, et al. Do qualifiers of ASCUS distinguish between low- and high-risk patients? [J]. Acta Cytol, 1999, 43(3): 376-380.
- [8] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. J Pathol, 1999, 189(1): 12-19.
- [9] Ferris DG, Wright TC Jr, Litaker MS, et al. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy? [J]. Fam Pract, 1998, 46(2): 125-134.

[编辑: 安 凤]