

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.028

❖ 临床研究 ❖

液基细胞学检查联合阴道镜检查在宫颈癌筛查中的应用

杨磊, 刘德佩, 王芳芳

(南京市中西医结合医院妇产科, 江苏 南京 210000)

【摘要】目的: 探讨液基细胞学 (TCT) 检查联合阴道镜检查在宫颈癌筛查中的应用价值。**方法:** 选取行宫颈癌筛查的 186 例受检者为研究对象, 均行高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV)、TCT、阴道镜及病理组织学检查; 以病理组织学结果为金标准, 比较 HR-HPV、TCT、阴道镜、TCT 联合 HR-HPV、TCT 联合阴道镜诊断宫颈高级别鳞状上皮内病变及宫颈癌 (HSIL⁺) 的临床价值。**结果:** 病理组织学结果显示, 186 例受检者中, 正常或慢性宫颈炎 105 例, 低级别鳞状上皮内病变 (LSIL) 30 例, HSIL 40 例, 鳞状细胞癌 (SCC) 11 例; HR-HPV、TCT、阴道镜、TCT 联合 HR-HPV、TCT 联合阴道镜诊断宫颈 HSIL⁺ 的受试工作者特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.841、0.745、0.834、0.881、0.872, TCT 联合 HR-HPV、TCT 联合阴道镜诊断 HSIL⁺ 的价值高于三者单独检测 ($P < 0.05$); TCT 联合 HR-HPV、TCT 联合阴道镜诊断 HSIL⁺ 的价值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** TCT 联合阴道镜诊断 HSIL⁺ 的价值与 TCT 联合 HR-HPV 相近, 但该方法费用成本低, 在宫颈癌筛查中有较高的应用价值。

【关键词】 宫颈癌; 液基细胞学; 阴道镜检查; 高危型人乳头瘤病毒; 诊断价值

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A

Application of liquid-based cytology combined with colposcopy in cervical cancer screening

YANA Lei, LIU De-pei, WANG Fang-fang

(Department of Obstetrics and Gynecology, Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the application value of liquid-based cytology (TCT) combined with colposcopy in cervical cancer screening. **Methods:** A total of 186 cases of cervical cancer screening were selected as the research objects, and all of them underwent high-risk human papillomavirus (HR-HPV), TCT, colposcopy and histopathological examination. The clinical values of HR-HPV, TCT, colposcopy, TCT combined with HR-HPV, TCT combined with colposcopy in the diagnosis of high-level squamous intraepithelial lesions and cervical cancer (HSIL⁺) were compared with the histopathological results as the gold standard. **Results:** The histopathological results showed that among 186 subjects, 105 cases were normal or chronic cervicitis, 30 cases were low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 40 cases were HSIL, and 11 cases were squamous cell carcinoma (SCC). The area under the ROC curve (AUC) of HR-HPV, TCT, colposcopy, TCT combined with HR-HPV, TCT combined with colposcopy in the diagnosis of cervical HSIL⁺ was 0.841, 0.745, 0.834, 0.881, 0.872, respectively. The value of TCT combined with HR-HPV, TCT combined with colposcopy in the diagnosis of cervical HSIL⁺ was higher than that of the three separate tests ($P < 0.05$). There was no significant difference in the value of TCT combined with HR-HPV and TCT combined with colposcopy in the diagnosis of HSIL⁺ ($P > 0.05$). **Conclusion:** The value of TCT combined with colposcopy in the diagnosis of HSIL⁺ is similar to that of TCT combined with HR-HPV, but this method has low cost and high application value in cervical cancer screening.

【Key words】 Cervical cancer; Liquid-based cytology; Colposcopy; High-risk human papillomavirus; Diagnostic value

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤, 近年报道^[1]显示, 宫颈癌的发病率逐年升高, 并且呈年轻化态势, 宫颈筛查及预防工作刻不容缓。宫颈癌筛查可以尽早诊断与治疗, 有效降低宫颈癌死亡率, 延长患者生存时间^[2]。液基细胞学 (thinprep cytologic test, TCT) 检查是目前我国宫颈癌筛查的主要方式, 但存

在一定的假阴性^[3]。众所周知, 高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papilloma virus, HR-HPV) 持续感染是诱发宫颈癌的高危因素, HR-HPV 可作为宫颈癌诊断方法之一^[4]。相关研究^[5]显示, HR-HPV 筛查的灵敏度高于 TCT, 且对鳞状细胞及腺细胞都有较高的敏感性, 但价格比较昂贵。虽然, 国外一些

国家已经开始将 HR-HPV 作为宫颈癌筛查方案,但我国人口基数大,显然不适合我国国情。阴道镜被称为宫颈癌预防的里程碑,在降低宫颈癌发病率及死亡率方面发挥了重要作用,具有操作简单、价格低廉的优点,但准确性及可重复性受限^[6]。基于此,本研究拟探讨 TCT 联合阴道镜检查在宫颈癌筛查中的应用价值,以期找到一种灵敏度高、适合我国国情且价格低廉的宫颈癌筛查方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在南京市中西医结合医院进行宫颈癌筛查的 186 例受检者为研究对象,年龄(46.81 ± 10.29)岁。纳入标准:(1)年龄 20 ~ 70 岁;(2)有性生活史;(3)3 个月内行 HR-HPV、TCT、阴道镜、病理组织学检查,且具有明确的检查结果;(4)知情同意。排除标准:(1)患有恶性肿瘤者;(2)有宫颈病变史者;(3)近 3 个月有生殖道感染或子宫异常出血者;(4)近 3 个月服用激素类药物治疗者;(5)妊娠或哺乳期女性。

1.2 方法

1.2.1 HR-HPV 检查 将专用采样刷伸入宫颈管中,沿顺时针方向旋转 4 ~ 5 圈后停留 10 s,之后将采样刷头折断放入保存液中,拧紧瓶盖后送检。采用实时荧光定量(PCR)技术检测 HR-HPV 亚型,分为 HPV16 /18⁺、其他 HR-HPV⁺、阴性,将 HR-HPV⁺(包括 HPV16 /18⁺、其他 HR-HPV⁺)定义为 HSIL⁺。

1.2.2 TCT 检查 样本收集方法同上,采用自然沉降法将样本制成薄层细胞涂片进行诊断。根据贝塞斯达系统(Bethesda system, TBS)分级标准分为:未见上皮内细胞病变(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)、未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)、低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL)、不排除鳞状上皮内高度病变的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cell-cannot high-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H)、高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)、鳞状细胞癌(squamous-cell carcinoma, SCC),将 ASC-H、HSIL 及 SCC 定义为 HSIL⁺。

1.2.3 阴道镜检查 受检时,患者取截石位,利用扩阴器充分暴露宫颈,用无菌棉签将阴道分泌物擦拭干净,采用 SCL-2000 阴道镜数字成像系统采集图像并进行诊断,分为正常、LSIL、HSIL 及 SCC。

1.2.4 病理组织学检查 于宫颈表面涂上 2% 碘溶液和 3% 冰醋酸,借助阴道镜在宫颈异常部位(碘溶液不染色冰醋酸染白色)进行取材,用甲醛溶液固定,按常规操作制成病理切片。病理组织学结果:正常/慢性宫颈炎、LSIL、HSIL、SCC。

1.3 观察指标

(1)以病理组织学结果为金标准,统计正常/慢性宫颈炎、LSIL、HSIL、SCC 例数。(2)HR-HPV、TCT、阴道镜与病理组织学结果的比较。(3)HR-HPV、TCT、阴道镜、TCT 联合 HR-HPV、TCT 联合阴道镜诊断 HSIL⁺ 的价值,包括受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感度、特异度。联合诊断采用并联的方式,二者有一项为阳性即为阳性,否则为阴性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验;等级资料以频数表示,组间比较使用 U 检验;通过 ROC 曲线分析各方法诊断 HSIL⁺ 的敏感度、特异度。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病理组织学检查结果

186 例受检者病理结果显示:正常或慢性宫颈炎 105 例、LSIL 30 例、HSIL 40 例、SCC 11 例,其中 HSIL⁺(HSIL 与 SCC)共 51 例。

2.2 HR-HPV 与病理组织学结果比较

HR-HPV 检测显示,186 例受检者中 HPV16 /18⁺ 12 例,其他 HR-HPV⁺ 49 例,阳性共计 61 例。见表 1。

表 1 HR-HPV 与病理组织学结果比较(例)

HR-HPV	病理组织学				合计
	正常或慢性宫颈炎	LSIL	HSIL	SCC	
HPV16 /18 ⁺	0	2	3	7	12
其他 HR-HPV ⁺	7	10	28	4	49
阴性	98	18	9	0	125
合计	105	30	40	11	186

2.3 TCT 与病理组织学结果的比较

TCT 结果显示,186 例受检者中 NILM 77 例,ASC-US 33 例,LSIL 29 例,ASC-H 13 例,HSIL 25 例,SCC 9 例,阳性共计 47 例。见表 2。

2.4 阴道镜与病理组织学结果的比较

阴道镜检查显示,186 例受检者中正常 92 例,LSIL 42 例,HSIL 43 例,SCC 9 例,HSIL⁺ 共计 52 例。见表 3。

表 2 TCT 与病理组织学结果的比较 (例)

TCT	病理组织学				合计
	正常或慢性宫颈炎	LSIL	HSIL	SCC	
NILM	74	3	0	0	77
ASC-US	15	10	8	0	33
LSIL	4	16	9	0	29
ASC-H	9	1	3	0	13
HSIL	3	0	20	2	25
SCC	0	0	0	9	9
合计	105	30	40	11	186

表 3 阴道镜与病理组织学结果的比较 (例)

阴道镜	病理组织学				合计
	正常或慢性宫颈炎	LSIL	HSIL	SCC	
正常	84	5	3	0	92
LSIL	16	17	8	1	42
HSIL	5	8	27	3	43
SCC	0	0	2	7	9
合计	105	30	40	11	186

2.5 不同方法诊断 HSIL⁺ 的效能

HR-HPV、TCT、阴道镜、TCT 联合 HR-HPV、TCT 联合阴道镜诊断 HSIL⁺ 的 AUC 值分别为 0.841、0.745、0.834、0.881、0.872, 敏感度分别为 82.35%、60.78%、76.47%、90.20%、86.27%, 特异度分别为 85.93%、88.15%、90.37%、85.93%、88.15%。TCT 联合 HR-HPV、TCT 联合阴道镜诊断 HSIL⁺ 的价值高于 HR-HPV、TCT、阴道镜单独检测 ($P < 0.05$); 且两种联合方法诊断 HSIL⁺ 的价值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 不同方法诊断 HSIL⁺ 的效能比较

方法	AUC 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	95% CI	P 值
HR-HPV	0.841	82.35	85.93	0.781~0.891	<0.001
TCT	0.745	60.78	88.15	0.676~0.806	<0.001
阴道镜	0.834	76.47	90.37	0.773~0.885	<0.001
TCT 联合 HR-HPV	0.881	90.20	85.93	0.825~0.923	<0.001
TCT 联合阴道镜	0.872	86.27	88.15	0.815~0.916	<0.001

3 讨论

HSIL 发展为浸润型癌的风险较高, 针对 HSIL 进行治疗可以降低宫颈发生风险, 故临床将 HSIL 作为治疗的阈值^[7]。既往研究^[8]显示, 宫颈癌前病变无明显临床症状, 大多只能通过早期筛查发现。因此, 宫颈癌的早期筛查格外重要。TCT 是目前我国乃至全球筛查宫颈癌的主要方式, 但灵敏度、特异度有限^[9]。目前的技术, 采用 TCT 筛查宫颈癌的灵敏度在 55%~80%, 有待进一步提高。HPV 根据致病力大小分为高危型和低危型, HPV 感染在女性中较为常见, 而且大多可以自行消除, 但持续 HPV 感

染会增加癌变风险^[10]。目前研究^[11]已知, 持续 HR-HPV 感染是发生宫颈癌的必要条件。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 推荐将 HR-HPV 作为 ASC-US 及以上病变的辅助检查手段。HR-HPV 可有效区分非特异性细胞病变、高级别的细胞病变, 诊断 HSIL⁺ 的价值高于 TCT^[12]。本研究显示, TCT 诊断 HSIL⁺ 的灵敏度、特异度为 60.78%、85.93%, HR-HPV 诊断 HSIL⁺ 的灵敏度、特异度为 82.35%、88.15%, HR-HPV 诊断价值优于 TCT, 与既往研究^[13]结果一致。

阴道镜是近年诊断 HSIL⁺ 重要手段之一, 在阴道镜直视下医师可对宫颈进行分型并发现可疑病灶。阴道镜下病理活检是临床诊断宫颈病变的“金标准”, 但阴道镜检查与病理实际情况有些出入, 这一方面受医师主观性的影响, 另一方面与阴道镜的分辨率有关。有研究^[14]显示, TCT 或 HPV 阳性者行阴道镜检查, 对其中阴道镜检查正常者随机取 1 点进行活检, 结果发现有 20.9% 为 HSIL⁺, 提示阴道镜存在一定漏诊。本研究中, 阴道镜诊断 HSIL⁺ 的灵敏度为 76.47%, 特异度为 90.37%, 表明阴道镜作为宫颈癌筛查手段灵敏度有待提高。魏娜等^[15]认为具有网络质控的阴道镜可用于宫颈癌机会筛查, 但对于 II 型与 III 型宫颈转化区的诊断价值有限, 需联合其他筛查方法。为了提高宫颈癌筛查的准确率, 避免漏诊及过度诊断, 本研究将 TCT 联合 HR-HPV、TCT 联合阴道镜作为宫颈癌筛查手段, 结果显示 TCT 联合 HR-HPV、TCT 联合阴道镜诊断 HSIL⁺ 的 AUC 值分别为 0.881、0.872, 灵敏度分别为 90.20%、86.27%, 特异度分别为 85.93%、88.15%, 与单独检测相比, 联合诊断的效能明显提高, 但两种联合方案比较, 差异无统计学意义, 表明 TCT 联合 HR-HPV、TCT 联合阴道镜在宫颈癌筛查中均有较高的应用价值。近年, 肖瑶等^[16]研究也显示, 阴道镜联合 TCT 可以大幅度提高 II、III 型转化区灵敏度, 降低漏诊率, 而且诊断成本低。综合各地区的宫颈癌筛查成本发现, TCT 联合阴道镜的检查费用明显低于 TCT 联合 HR-HPV。

综上, TCT 联合阴道镜诊断 HSIL⁺ 灵敏度高、价格低廉, 可作为我国宫颈癌初筛方案推广使用。

参考文献

[1] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41-45.

(下转第 268 页)