

宫颈癌筛查联合阴道镜活检防治宫颈癌前病变的价值研究

见永康,吴泽俊,庄雅丽

(安徽医科大学附属妇幼保健院综合妇科,安徽 合肥 230000)

摘要:目的 探究在宫颈癌前病变防治过程中,液基细胞学检测(TCT)、人乳头状瘤病毒(HPV)DNA检测和阴道镜检查三种方法的应用价值。方法 选取安徽医科大学附属妇幼保健院2021年1月-2022年1月收治的542例疑似宫颈癌前病变患者为研究对象,所有患者在诊断过程中均接受液基细胞学检查和HPV DNA检测并对二者中任一结果为阳性的患者行阴道镜活检,比较单独诊断与联合诊断的灵敏度、特异度、阴性预测值、阳性预测值、准确度,分析其诊断效能。结果 542例疑似宫颈病变患者中,TCT筛查阳性320例(59.04%),HPV筛查阳性487例(89.85%),TCT联合HPV检测共检出阳性患者537例(99.07%);TCT联合HPV检测在宫颈癌前病变及宫颈癌诊断中的特异度、阳性预测值、准确度高于两者单独检测,而灵敏度低于两者单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着宫颈活检病理级别的升高,TCT在炎症、CIN I、CIN II、CIN III、SCC患者的阳性率分别为43.18%、68.89%、77.28%、86.96%、100.00%,呈升高趋势;高危型HPV DNA检测的阳性率也大致与宫颈活检病理级别呈正相关,分别为86.36%、91.11%、97.72%、97.82%、87.50%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 TCT、HPV DNA检测联合阴道镜检查能够提高宫颈癌筛查的特异性和准确度,有利于早期发现宫颈病变。

关键词:TCT;HPV;阴道镜;宫颈癌前病变;宫颈癌

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.16.022

文章编号:1006-1959(2023)16-0117-04

Study on the Value of Cervical Cancer Screening Combined with Colposcopy Biopsy in the Prevention and Treatment of Cervical Precancerous Lesions

JIAN Yong-kang, WU Ze-jun, ZHUANG Ya-li

(Department of Comprehensive Gynecology, Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Anhui Medical University,
Hefei 230000, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of thinprep cytologic test (TCT), human papillomavirus (HPV) DNA test combined with colposcopy biopsy in the prevention and treatment of cervical precancerous lesions. **Methods** A total of 542 patients with suspected cervical precancerous lesions from January 2021 to January 2022 in the Maternal and Child Health Hospital of Anhui Medical University were selected as the research objects. All patients underwent Thinprep cytologic test and HPV DNA test during the diagnosis process, and colposcopy biopsy was performed on patients with positive results in either of the two. The sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value and accuracy of single diagnosis and combined diagnosis were compared, and their diagnostic efficacy was analyzed. **Results** Among the 542 patients with suspected cervical lesions, 320 patients (59.04%) were positive by TCT test, 487 patients (89.85%) were positive by HPV test, and 537 patients (99.07%) were positive by TCT combined with HPV test. The specificity, positive predictive value and accuracy of the diagnosis of cervical precancerous lesions and cervical cancer by TCT combined with HPV test were higher than those of the two separate tests, while the sensitivity was lower than that of the two separate tests, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). With the increase of pathological grade of cervical biopsy, the positive rates of TCT in patients with inflammation, CIN I, CIN II, CIN III and SCC were 43.18%, 68.89%, 77.28%, 86.96% and 100.00%, respectively, showing an increasing trend. The positive rate of high-risk HPV DNA test was also positively correlated with the pathological grade of cervical biopsy, which was 86.36%, 91.11%, 97.72%, 97.82% and 87.50%, respectively, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** TCT, HPV DNA test combined with colposcopy can improve the specificity and accuracy of cervical cancer screening, which is conducive to the early detection of cervical lesions.

Key words: TCT; HPV; Colposcopy; cervical precancerous lesions; Cervical cancer

近年来,宫颈癌的发病率显著升高,并有年轻化的趋势,对女性的身心健康造成严重危害^[1]。研究表

明^[2,3],高危型人乳头瘤病毒(High risk human papillomavirus, HR-HPV)持续感染是导致宫颈癌的最主要因素。随着筛查水平的提高,大多数癌前病变能被及时发现并给予相应的治疗措施,若能在早期及时诊断并进行合适的治疗,宫颈癌治愈率几乎可达100%。本研究选取了542例疑似宫颈上皮内瘤变患者作为此次研究对象,所有患者在诊断过程中均接受TCT和HPV DNA检测并对二者中任一结果为阳性的患者行阴道镜活检,比较单独诊断与联合诊

基金项目:合肥市卫生健康应用医学研究项目(编号:合卫教科[2019]172号)

作者简介:见永康(1997.4-),男,安徽黄山人,硕士研究生,主要从事妇科肿瘤研究

通讯作者:庄雅丽(1969.10-),女,安徽合肥人,本科,主任医师,主要从事妇科肿瘤研究

断的灵敏度、特异度、准确度等指标,分析其诊断效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取安徽医科大学附属妇幼保健院2021年1月-2022年1月在门诊就诊的542例疑似子宫颈上皮内瘤变患者作为此次研究对象,受检者入组年龄17~79岁,平均年龄(37.14±1.93)岁。纳入标准:①有性生活史;②均因阴道分泌物增加、同房后出血、宫颈糜烂以及宫颈息肉等因素来院就诊;③已进行宫颈癌筛查。排除标准:①有子宫次全切除术、子宫全切术及宫颈手术病史;②当前正处于妊娠期或月经期;③有其他恶性肿瘤史;④近期行抗HPV治疗;⑤48 h内有性生活及阴道操作史。本研究经过了医院伦理委员会的批准,取得了患者知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法 TCT以及HPV DNA检测进行宫颈癌筛查,并对二者中任一结果为阳性的患者行阴道镜检查,于阴道镜下观察阴道及宫颈,并在可能发生病理性改变处取材活检,以病理学结果为金标准,对最终结果进行分析评价。

1.2.1 TCT 嘱患者排空膀胱,协助患者摆好体位。选取合适大小的阴道窥器扩张阴道,充分暴露宫颈,然后使用宫颈毛刷插入宫颈管内旋转数周取样,然后将样本置入装有专用保存液的小瓶中,搅拌均匀后送检。宫颈细胞学制片采用液基细胞学技术BD SurePath(PrepStain;美国BD公司)。

1.2.2 HPV 采用HPV基因分型DNA检测试剂盒(凯普生物公司提供)检测,检测型分别包括(16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、69)15种HR-HPV基因型,取样及处理方法同上。

1.2.3 阴道镜检查 对TCT和HPV DNA检测二者中任一结果为阳性的患者行阴道镜检查,于镜下可疑病变处取多点活检。

1.3 观察指标 分析TCT、HPV DNA检测和联合应

用对宫颈癌前病变及浸润性宫颈癌的诊断效能。

1.3.1 TCT、HPV DNA检测诊断指标的计算方法 灵敏度=真阳性患者数/(真阳性患者数+假阴性患者数)×100%;特异度=真阴性患者数/(真阴性患者数+假阳性患者数)×100%;阳性预测值=真阳性患者数/(真阳性患者数+假阳性患者数)×100%;阴性预测值=真阴性患者数/(真阴性患者数+假阴性患者数)×100%;准确度=(真阳性患者数+真阴性患者数)/总例数×100%。

1.3.2 诊断标准 活检病理结果主要分为炎性改变、子宫颈上皮内瘤变(CIN)及宫颈癌,其中CIN分I、II、III级^[4]。细胞学诊断采用2001年的TBS标准^[5],病变等级由轻到重依次分为:无上皮内病变(NILM)、不典型鳞状细胞(ASC);包括性质未定的ASC(ASCUS)和不排除高度病变的ASC(ASC-H)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)及鳞状上皮癌(SCC)。当病变等级为ASC-US及以上时,细胞学诊断可判断为阳性。

1.4 统计学方法 应用SPSS 25.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以(n)和(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TCT、HPV DNA检测和联合应用对宫颈癌前病变及浸润性宫颈癌的诊断效能 在疑似宫颈病变的542例患者中,TCT筛查阳性者320例,阳性率为59.04%;HPV筛查阳性487例,阳性率为89.85%。TCT联合HPV检测共检出阳性患者537例,阳性率为99.07%。TCT的特异度高于HPV DNA检测,但后者的灵敏度更高,二者联合应用的准确度为68.63%,高于TCT与HPV DNA检测单独应用,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 TCT、HPV DNA检测对宫颈癌前病变及浸润性宫颈癌的诊断效能[% (n/n)]

| 检测方式 | 灵敏度 | 特异度 | 阳性预测值 | 阴性预测值 | 准确度 |
|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| TCT | 81.29(226/278) | 56.82(150/264) | 64.38(206/320) | 67.57(150/222) | 65.68(356/542) |
| HPV | 93.16(259/278) | 13.63(36/264) | 53.18(259/487) | 65.45(36/55) | 54.43(295/542) |
| TCT+HPV | 67.26(187/278) | 70.45(186/264) | 70.19(186/265) | 67.14(186/277) | 68.63(372/542) |
| χ^2 | 59.709 | 186.503 | 23.355 | 0.089 | 59.709 |
| P | <0.05 | <0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

2.2 阴道镜活检病理结果与 TCT 结果分析 随着宫颈活检病理级别的升高,TCT 检测的阳性率呈升高趋势,差异有统计学意义($\chi^2=166.344, P=0.000$),见表 2。

2.3 阴道镜活检病理结果与高危型 HPV DNA 检测结果分析 活检病理级别越高,高危型 HPV DNA 检测的阳性率也越高,差异有统计学意义($\chi^2=12.392, P=0.000$),见表 3。

表 2 542 例疑似子宫颈癌前病变患者 TCT 检查和阴道镜活检病理结果[n(%)]

| TCT 结果 | n | 阴道镜活检病理结果 | | | | |
|--------|-----|------------|----------------|----------------|-----------------|----------|
| | | 炎症(n=264) | CIN I 级(n=180) | CIN II 级(n=44) | CIN III 级(n=46) | SCC(n=8) |
| NILM | 222 | 150(56.82) | 56(31.11) | 10(22.72) | 6(13.04) | 0 |
| ASCUS | 140 | 64(24.24) | 60(33.33) | 6(13.64) | 8(17.39) | 2(25.00) |
| LSIL | 118 | 40(15.15) | 52(28.89) | 20(45.45) | 6(13.04) | 0 |
| ASC-H | 8 | 4(1.52) | 2(1.11) | 2(4.55) | 0 | 0 |
| HSIL | 54 | 6(2.27) | 10(5.56) | 6(13.64) | 26(56.53) | 6(75.00) |
| 阳性率 | | 43.18 | 68.89 | 77.28 | 86.96 | 100.00 |

表 3 542 例患者高危型 HPV 检测和阴道镜活检病理结果比较[n(%)]

| HPV 结果 | n | 炎症(n=264) | CIN I 级(n=180) | CIN II 级(n=44) | CIN III 级(n=46) | SCC(n=8) |
|--------|-----|------------|----------------|----------------|-----------------|----------|
| 阳性 | 487 | 228(86.36) | 164(91.11) | 43(97.72) | 45(97.82) | 7(87.50) |
| 阴性 | 55 | 36(13.64) | 16(8.89) | 1(2.28) | 1(2.18) | 1(12.50) |

3 讨论

宫颈癌的发病率逐年升高,其主要的发病因素为人乳头瘤病毒 HPV 感染。目前已发现的 HPV 有 150 多种,其中有 40 多种可导致宫颈病变。多数 HPV 感染机体后能被免疫系统清除,但少数 HPV 可造成持续性感染,使宫颈鳞状上皮细胞发生病变,甚至有进展为宫颈癌的可能^[6-8]。但是,宫颈癌前病变通常需要 10~15 年时间才能进展为宫颈癌,在这个时间段内已病变的组织有可能减小或消失^[9]。若癌前病变能被及时发现并给予相应的治疗措施,在早期即可阻断其发生恶性进展。

我国宫颈癌筛查主要采用细胞学检查或 HPV DNA 分型检测、阴道镜检查 and 宫颈活检三阶梯流程^[10]。其中 TCT 是当前使用最为广泛的细胞学筛查方法。既往使用的巴氏涂片法存在标本采集不理想、易受污染和假阴性率高等不足,而 TCT 的标本采集流程更完善,阳性检出率也更高^[11,12]。但是,TCT 的检查结果也可能受到取材方法不当、标本保存条件差、制片方法错误等因素的制约,同时医务工作者阅片时的主观判断也会对最终结果造成影响^[13]。此外,在宫颈病变早期,异常的宫颈鳞状上皮细胞尚未表现出典型的形态学变化,可能出现假阴性。石杏先等^[14]研究发现,TCT 单独检测子宫颈高级别上皮内瘤变

和宫颈癌的检出率为 62.58%(199/318),假阴性率为 37.42%(119/318)。Li H 等^[15]通过研究也得出类似结论。而本研究中 TCT 检测假阴性率为 25.89%(72/278)。故而在单独应用 TCT 检测时存在的一定的漏诊率,不能作为最终确诊依据。此外,入组患者的病理结果为炎症改变、CIN I、CIN II、CIN III、SCC 的 TCT 阳性率分别为 43.18%、68.89%、77.28%、86.96%、100.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。这说明随着病理结果级别的升高,TCT 检查的阳性率呈升高趋势,特别是 SCC 患者的 TCT 阳性率为 100%,提示 TCT 能在一定程度上反映宫颈病变的严重程度,与姚小艳等^[16]研究结论相同。

HPV DNA 检测与 TCT 相比,灵敏度和筛查阳性率较高^[17],本研究结果与之相同。相关研究表明^[18],HR-HPV 持续性感染患者未来更容易发生宫颈病变,风险较非持续感染者增加 250 倍。因此,对 HPV DNA 的检测及对 HPV 感染的发现是预防宫颈病变的主要措施。本研究结果显示高危型 HPV 的阳性率随着宫颈活检病理结果等级的升高大致呈上升趋势,这与李琪^[19]的研究结果类似。但 SCC 患者的 HPV 阳性率较 CIN III 患者的阳性率反而有所下降,这是因为一例 SCC 患者 TCT 结果为 ASCUS,HPV DNA 检测结果为阴性。因其妇科检查于宫颈外口近

阴道后穹窿处可触及一直径为4 cm的包块,故进一步行阴道镜检查并取点活检,病理诊断为宫颈胃型腺癌。此类型与HPV感染不相关,检测多为阴性^[20]。因此,若TCT为阳性,HPV DNA检测结果为阴性不能说明没有发生宫颈病变。本研究宫颈活检病理结果为炎症者的高危型HPV感染率与CIN I级、II级和III级及宫颈癌患者的高危型HPV感染率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。HPV DNA检测的灵敏度(93.16%)高于TCT检查(81.29%),但特异性(13.63%)低于TCT检查(56.82%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。将TCT、HPV DNA检测两种方法联合应用,特异度(70.45%)和准确度(68.63%)较两者单独使用均有提高,降低了漏诊的可能。

综上所述,在人群中进行宫颈癌早期筛查时,将TCT、HPV DNA检测与阴道镜检查联合应用,可提高诊断的准确性,有助于让患者在疾病早期得到确诊,有效预防宫颈癌前病变的恶性进展,减轻了患者的病痛,具有重要的临床价值。

参考文献:

- [1] Macdonald M, Crossley J, Ellis K, et al. Prevalence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with persistent high-risk HPV genotypes and negative cytology[J]. *Cytopathology*, 2018, 29(2): 133-142.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] Jil J. HPV infection and cancer[J]. *JAMA*, 2018, 319(10): 1058.
- [4] Khunamonpong S, Settakom J, Sukpan K, et al. High performance of combined HPV testing and genotyping for HPV16/18/52/58 intriaging women with minor cervical cytological abnormalities in northern Thailand [J]. *Journal of Medical Virology*, 2016, 88(1): 135-143.
- [5] Rader JS, Tsaih SW, Fullin D, et al. Genetic variations in human papillomavirus and cervical cancer outcomes [J]. *International Journal of Cancer*, 2019, 144(9): 2206-2214.
- [6] 魏丽惠. HPV感染与HPV疫苗专题讨论-HPV感染现状及在宫颈癌和癌前病变筛查中的意义[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33: 81-83.
- [7] 王钧. HPV DNA分型检测及HPV E6/E7 mRNA定量检测在宫颈癌筛查中应用的研究 [J]. *国际感染病学(电子版)*, 2020, 9(3): 103.
- [8] Hoda RS. Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations: A morphologic review of facts and artifacts[J]. *Diagn Cytopathol*, 2007, 35(10): 621-634.
- [9] 吕倩灵, 张玲, 林伟平, 等. 高危型人乳头状瘤病毒及病毒载量对宫颈癌前病变的相关性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 21(4): 804-805.
- [10] Ugonma WD, Chiamaka LN, Chika PU, et al. Knowledge and Attitude towards Cervical Cancer: A Case Study of Undergraduate students in Imo state, Nigeria [J]. *Open Access Library Journal*, 2020, 7(6): 1-11.
- [11] Harper DM, Nieminen P, Donders G, et al. The efficacy and safety of tipapkinogen sovavicec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(3): 521-529.
- [12] van Gijn J, Gijssels J, Papanicolaou and the cervical smear [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2012, 156(40): A4965.
- [13] 王海瑞, 廖光东, 江宇, 等. p16/mcm2双染在宫颈上皮内瘤变的诊断价值及其与高危型HPV感染的关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(9): 1241-1245.
- [14] 石杏先, 余立群, 高国兰. 318例高级别宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者的TCT和hrHPV检测分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(2): 73-76.
- [15] Li H, Ruan WJ, Liu LQ, et al. Impact of taurine on the proliferation and apoptosis of human cervical carcinoma cells and its mechanism[J]. *Chin Med J*, 2019, 132(8): 948-956.
- [16] 姚小艳, 周芳芳, 马为为. HPV基因分型联合TCT筛查宫颈病变的价值分析[J]. *河北医学*, 2021, 27(2): 222-227.
- [17] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136 (2): 178-182.
- [18] Cremer ML, Maza M, Alfaro KM, et al. Introducing a high-risk HPV DNA test into a public sector screening program in El Salvador[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2016, 20(2): 145-150.
- [19] 李琪. 液基细胞学、阴道镜组织活检和HPV-DNA检测防治宫颈癌前病变的价值研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(15): 3578-3580.
- [20] Talia KL, Stewart CJR, Howitt BE, et al. HPV-negative gastric type adenocarcinoma in situ of the cervix: A spectrum of rare lesions exhibiting gastric and intestinal differentiation [J]. *Pathology*, 2018(50): 8.

收稿日期: 2022-07-19; 修回日期: 2022-09-08

编辑/肖婷婷