

阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 诊断宫颈癌的价值

李锦花¹, 梁晓燕², 刘银凤^{1*}

基金项目: 太原市科学技术研究与开发项目(项目编号:[2020]143 号)

作者单位: 030006 山西 太原, 太原市人民医院 1. 妇产科; 2. 病理科

作者简介: 李锦花, 毕业于山西省长治医学院, 本科, 主治医师, 主要研究方向为妇产科学

* 通信作者, E-mail: thouluez@21cn.com

【摘要】目的 探讨阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 诊断宫颈癌的价值, 并分析其与病理诊断的一致性。**方法** 选取 2020 年 10 月至 2022 年 10 月太原市人民医院 122 例疑似宫颈癌患者为研究对象, 所有患者均接受阴道镜阴性象限活检与高危 HPV mRNA 检查, 以组织病理诊断为金标准, 探讨其诊断宫颈癌的意义。**结果** 经组织病理检查结果显示, 122 例疑似宫颈癌患者中阳性 98 例 (80.33%), 其中低度鳞状上皮内病变 31 例, 高度鳞状上皮内病变 41 例, 鳞状细胞癌 26 例; 阴性 24 例 (19.67%); 以组织病理检查结果为金标准, 阴道镜阴性象限活检与高危 HPV mRNA 联合诊断宫颈癌的灵敏度高于单独检查 ($P < 0.05$); 绘制受试者工作曲线 (ROC) 结果显示, 阴道镜阴性象限活检、高危 HPV mRNA 单独诊断宫颈癌的 AUC = 0.726、0.710, 具有一定诊断价值, 但联合诊断价值更高 (AUC = 0.818); 阴道镜阴性象限活检、高危 HPV mRNA 单独诊断宫颈病变类型与病理检查的一致性理想 ($Kappa = 0.719, 0.658, P$ 均 < 0.05), 阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 诊断宫颈病变类型与组织病理检查的一致性较好 ($Kappa = 0.797, P < 0.05$)。**结论** 阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 对宫颈癌具有较高诊断价值, 有助于发现更多宫颈病变, 可作为宫颈癌筛查的有效手段。

【关键词】 宫颈癌; 阴道镜阴性象限活检; 高危人乳头瘤病毒 mRNA; 病理诊断

【中图分类号】 R 737.33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4020(2024)04-037-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.04.08

Value of colposcopy negative quadrant biopsy combined with high-risk HPV mRNA in diagnosis of cervical cancer

Li Jinhua¹, Liang Xiaoyan², Liu Yinfeng^{1*}

1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Pathology, Taiyuan People's Hospital, Taiyuan Shanxi 030006, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: thouluez@21cn.com

【Abstract】Objective To explore the value of colposcopy negative quadrant biopsy combined with high-risk HPV mRNA in the diagnosis of cervical cancer, and analyze its consistency with pathological diagnosis. **Methods** A total of 122 patients with suspected cervical cancer in Taiyuan People's Hospital from October 2020 to October 2022 were included. All patients underwent colposcopy negative quadrant biopsy and high-risk HPV mRNA examination. Taking histopathological diagnosis as the gold standard, to explore its significance in the diagnosis of cervical cancer. **Results** Histopathological examination showed that 98 cases (80.33%) were positive in 122 suspected cervical cancer patients, including 31 cases of low-grade squamous intraepithelial lesions, 41 cases of high-grade squamous intraepithelial lesions and 26 cases of squamous cell carcinoma, 24 cases were negative (19.67%); taking histopathological examination results as the gold standard, the sensitivity of colposcopy negative quadrant biopsy combined with high-risk HPV mRNA in the diagnosis of cervical cancer was higher than that of single examination ($P < 0.05$). The receiver's operating characteristic curve (ROC) showed that the AUC of colposcopy negative quadrant biopsy and high-risk HPV mRNA examination in the diagnosis of cervical cancer alone were 0.726 and 0.710, which had certain diagnostic value, but the combined diagnostic value was higher (AUC = 0.818). The consistency between colposcopy negative quadrant biopsy and high-risk HPV mRNA alone with pathological examination in diagnosing cervical lesions was ideal ($Kappa = 0.719, 0.658, P < 0.05$), and the consistency between colposcopy negative quadrant biopsy combined with high-risk HPV mRNA and histopathological examination in diagnosing cervical lesions was excellent ($Kappa = 0.797, P < 0.05$). **Conclusion** Colposcopy negative quadrant biopsy combined with high-risk HPV mRNA has high diagnostic value for cervical cancer, which is helpful to find more cervical lesions and can be used as an effective means for cervical cancer screening.

【Key words】cervical cancer; colposcopy negative quadrant biopsy; high-risk human papillomavirus mRNA; pathological diagnosis

宫颈癌是一种常见的妇科恶性肿瘤,居女性常见肿瘤第4位。全球范围内因宫颈癌病死的人数超过20万,严重危害女性健康^[1]。研究指出,早期筛查、诊断宫颈癌,在癌前病变阶段接受治疗的治愈率在95%以上^[2]。因此,寻找规范、科学的宫颈癌诊断方法,对改善患者预后具有重要意义。目前,临床检测宫颈癌及宫颈癌前病变的方法较多,包括液基薄层细胞检测、醋酸/碘染色肉眼观察、人乳头瘤病毒(HPV)检测、阴道镜检查等,其中醋酸/碘染色肉眼观察诊断方式灵敏度、特异度均较低,细胞学检查也存在一定滞后性,且漏诊率相对较高^[3]。诸多研究证实,持续性HPV感染是引发宫颈癌的主要原因^[4-5]。高危HPV mRNA检查能够准确发现HPV致癌基因,比HPV颗粒或HPV L1蛋白诊断特异度更高,是新一代宫颈癌检测技术^[6]。阴道镜评估联合组织活检是当下宫颈癌筛查的主要方式,阴道镜能够放大宫颈癌图像,帮助检查者清晰观察宫颈鳞柱交界病变情况,观察涂碘后宫颈图像特征,并以此指导活检^[7]。常规阴道镜检查中,仅对可疑象限进行单点活检,而阴道镜阴性象限活检要求采集4个象限活检标本,可有效降低漏诊率,提高诊断准确度。作为指示性活检的基础,阴道镜诊断准确性可对活检及最终病理结果的准确性产生直接影响。为进一步提高宫颈癌诊断效能,本研究采用阴道镜阴性象限活检结合高危HPV mRNA诊断疑似宫颈癌患者,并分析其与病理诊断的一致性,以期宫颈癌筛查方法的选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年10月至2022年10月太原市人民医院122例疑似宫颈癌患者为研究对象,患者年龄32~64岁,平均 (51.79 ± 7.42) 岁;体质量指数 $20.00 \sim 28.00 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.36 \pm 2.17) \text{ kg/m}^2$;临床症状:白带增多52例,白带夹血35例,同房出血19例,绝经后出血10例,其他6例。

1.2 入组标准

纳入标准:①患者存在异常阴道出血、白带增多等症状;②接受阴道镜阴性象限活检和高危HPV mRNA检查;③接受组织病理检查;④检测报告资料完整;⑤患者或家属签署知情同意书。排除标准:①检查前接受化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗等;②合并宫颈尖锐湿疣、宫颈息肉等其他宫颈疾病;③合并宫颈物理治疗史;④合并急性生殖道炎症;⑤妊娠或哺乳期女性;⑥合并子宫切除史;⑦合并精神异常无法配合研究者。本研究经过医院伦理委员会批准[院科伦审:(2020)伦审第(0036)号]。

1.3 方法

嘱咐受检者检查前2~3 d禁止进行妇科检查、阴道

用药、宫颈治疗等阴道操作,并禁止性生活。

1.3.1 阴道镜阴性象限活检 受检者取膀胱截石位,使用窥阴器充分暴露宫颈,擦除宫颈表面分泌物,初步观察宫颈状态。而后采用醋酸棉球湿敷宫颈1 min,观察鳞状上皮与血管变化,再使用碘溶液涂抹宫颈,依据钟面将宫颈表现按3点、6点、9点、12点分为4象限,分别观察宫颈4象限情况。阴道镜下某象限发现异常血管、化生上皮、醋白上皮、可见病变等异常时,则在可疑病灶处取指示性活检;未见可疑病灶的象限采用2 mm宫颈活检钳在鳞柱交界2点、4点、8点、10点位置取随机活检。阴道镜检查由2名具有3年以上工作经验的资深阴道镜检验医师依照标准流程实施,并判读诊断结果。

1.3.2 高危HPV mRNA检查 采集标本:采用新柏氏液基细胞学(TCT)检测专用刷置入受检者宫颈管内旋转8~10周,采集宫颈管、宫颈口脱落的上皮细胞,将刷头置入CytoRich保存液中待测。检测步骤:以3 000 r/min的转速水平离心待测标本液2次,5 min/次,去除上清液,加入裂解液及蛋白酶K,置于65℃恒温箱中1.5 h,期间每隔0.5 h取出标本震荡摇匀,加入96孔检测板,同时设置阳性质控2孔与空白对照2孔。通过2种捕获探针捕获目的mRNA,经3级信号放大,添加底物及底物催化剂,产生化学发光信号,其信号强度与mRNA数量呈正相关,采用冷光仪检测目标mRNA数量,以拷贝数为计量单位,拷贝数>0为阳性,其中拷贝数在0~4 000视为低危风险;拷贝数在4 000~10 000视为中危风险,拷贝数在10 000以上视为高危风险。

1.4 观察指标

①统计组织病理检查结果。②以组织病理检查结果为金标准,分析阴道镜阴性象限活检、高危HPV mRNA单独及联合诊断宫颈癌的价值。③分析阴道镜阴性象限活检、高危HPV mRNA单独及联合诊断宫颈病变类型与组织病理检查的一致性。

1.5 统计学方法

数据处理采用SPSS 23.0软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;绘制受试者工作曲线(ROC)分析阴道镜阴性象限活检结合高危HPV mRNA诊断宫颈癌的价值;采用Kappa一致性检验阴道镜阴性象限活检结合高危HPV mRNA诊断宫颈病变类型与组织病理检查的一致性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织病理检查结果

经组织病理检查结果显示,122例疑似宫颈癌患者中阳性98例(80.33%),其中低度鳞状上皮内病变31例,高度鳞状上皮内病变41例,鳞状细胞癌26例;阴性

24 例(19.67%)。详见表 1。

2.2 阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 诊断宫颈癌的价值

以组织病理检查结果为金标准,阴道镜阴性象限活检与高危 HPV mRNA 联合诊断宫颈癌的灵敏度高于单独检查($P < 0.05$);3 种检查方式诊断特异性、准确度、阳性预测值、阴性预测值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);绘制 ROC 曲线(见图 1,封 3),结果显示,阴道镜阴性象限活检、高危 HPV mRNA 单独检查诊断宫颈癌的 AUC = 0.726、0.710,具有一定诊断价值,联合诊断价值更高(AUC = 0.818)。详见表 2、表 3。

2.3 阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 诊断宫颈病变类型与组织病理检查的一致性

阴道镜阴性象限活检、高危 HPV mRNA 单独诊断宫颈病变类型与病理检查的一致性理想($Kappa = 0.719$ 、 0.658 , P 均 < 0.05),阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 诊断宫颈病变类型与组织病理检查的一致

性较好($Kappa = 0.797$, $P < 0.05$)。详见表 4。

表 1 阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 诊断宫颈癌的价值

检查方法		组织病理检查结果		合计
		阳性	阴性	
阴道镜阴性象限活检	阳性	81	6	87
	阴性	17	18	35
	合计	98	24	122
高危 HPV mRNA	阳性	78	7	85
	阴性	20	17	37
	合计	98	24	122
阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA	阳性	91	8	99
	阴性	7	16	23
	合计	98	24	122

3 讨论

近年来,受环境、过早性行为、多个性伴侣、病毒感

表 2 阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 对宫颈癌的诊断效能[例(%)]

组别	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
阴道镜阴性象限活检	82.65(81/98)	75.00(18/24)	81.15(99/122)	93.10(81/87)	51.43(18/35)
高危 HPV mRNA	79.59(78/98)	70.83(17/24)	77.87(95/122)	91.76(78/85)	45.95(17/37)
阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA	92.86(91/98)	70.83(17/24)	87.70(107/122)	91.92(91/99)	69.57(16/23)
χ^2 值	7.430	0.403	4.190	0.132	3.296
P 值	0.024	0.817	0.123	0.936	0.192

表 3 阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 诊断宫颈癌的 ROC 分析

检验变量	AUC	标准误	P 值	95% CI	灵敏度	特异度	约登指数
阴道镜阴性象限活检	0.726	0.063	0.001	0.603-0.849	0.827	0.625	0.452
高危 HPV mRNA	0.710	0.063	0.001	0.587-0.834	0.796	0.625	0.421
阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA	0.818	0.058	< 0.001	0.705-0.931	0.929	0.708	0.637

表 4 阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 诊断宫颈病变类型与组织病理检查的一致性

检查方法		组织病理检查结果			合计
		低度鳞状上皮内病变	高度鳞状上皮内病变	鳞状细胞癌	
阴道镜阴性象限活检	低度鳞状上皮内病变	25	4	1	30
	高度鳞状上皮内病变	4	34	4	42
	鳞状细胞癌	2	3	21	26
	合计	31	41	26	98
高危 HPV mRNA	低度鳞状上皮内病变	24	5	3	32
	高度鳞状上皮内病变	5	32	3	40
	鳞状细胞癌	2	4	20	26
	合计	26	41	26	98
阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA	低度鳞状上皮内病变	27	3	1	30
	高度鳞状上皮内病变	3	36	3	42
	鳞状细胞癌	1	2	22	26
	合计	31	41	26	98

染等多种因素影响,宫颈癌发病率逐渐增高,以异常阴道排液、阴道流血等为主要临床表现,但由于疾病早期无明显症状,故而检出率较低,漏诊、误诊率较高,对女性健康造成严重负性影响^[8-9]。研究表明,宫颈上皮病变程度越高其进展可能性越高,消退概率越低,预后越差^[10]。因此,开展宫颈癌筛查十分必要,有助于早期发现宫颈癌前病变,控制病情进展,预防宫颈癌发生,改善患者生存质量。

目前普遍认为高危 HPV 持续感染是导致宫颈癌发生的主要原因,其中 HPV16、HPV18 是最具侵略性的两种 HPV 病毒类型,全球范围内大部分宫颈癌的发生均与这两种 HPV 病毒有关,其通过持续感染整合至宿主基因组中,不仅可诱导激活多种肿瘤促进因子,还能够导致多种肿瘤抑制因子沉默,最终引发宫颈癌^[11-12]。HPV 基因组中的癌基因 E6 与癌基因 E7 是宫颈上皮肿瘤发生的主要驱动器,当二者表达失去抑制时,将逐步引发宫颈癌。癌基因 E6 与癌基因 E7 整合至宿主染色体脆弱区,编码的致癌蛋白分别与肿瘤抑制因子 P53、抑制蛋白 pRb 相结合,抑制其活性与功能,调控 STAT、mTOR、MAPK、Wnt、Notch1 等相关通路,影响免疫功能,刺激细胞生长、分化,最终导致细胞生长失控、永生转化为癌细胞^[13-14]。由于细胞学形态变化是在宫颈上皮细胞受到 HPV 感染后所引起,故而细胞学检查在早期宫颈癌筛查中存在一定弊端,且检查结果易受标本采集和实验操作的影响。近年来美国食品药品监督管理局(FDA)相继批准了4个(基于杂交捕获技术的 Hybrid Capture 2、基于酶切信号放大技术的 Cervista HPV、基于实时荧光 PCR 技术的 Cobas HPV、基于转录介导等温扩增技术的 Aptima HPV)与宫颈癌相关的高危 HPV 检测方法,其中前3种属于第一代高危 HPV DNA 检测方法,后一种是唯一针对高危 HPV mRNA 的检测方法。常规高危 HPV DNA 检测中低级别宫颈病变、高级别宫颈病变及宫颈癌间阳性率无明显差异,且三者之间高危 HPV DNA 检测拷贝数无明显变化^[15]。而高危 HPV mRNA 检测中高级别宫颈病变及宫颈癌阳性率明显高于低级别宫颈病变,且高危 HPV mRNA 检测拷贝数随病变级别增加而升高,高危 HPV mRNA 检测在宫颈癌筛查中具有更高灵敏度^[16]。美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)发布的宫颈癌筛查指南中指出,不建议对30岁以下女性进行常规高危 HPV DNA 检查,其原因主要是约占80%的女性一生中可能感染 HPV,但其中有90%的感染者可在1~2年内自然清除,仅少数患者发生持续性感染进而导致宫颈病变或宫颈癌^[17]。常规 HPV DNA 检查不仅无法准确找出高危人群,还可能增加患者心理负担。而高危 HPV mRNA 检查具有良好的阳性预测功能,当宫颈上皮细胞受到 HPV 感染时,癌变处于转化活跃期,癌基因 E6 与 E7 复制活跃,会逐渐增加癌变风险^[18]。在 HPV 感染初期,细胞内病毒基因为游离状态,此时癌基因 E6 与癌基

因 E7 处于静默期,mRNA 表达水平较低或不表达,HPV 一过性感染大都处于此阶段,能够较好排除非患病人群,减轻随访者心理负担^[19]。

在宫颈癌筛查中,对于高危 HPV mRNA 检查异常者转诊阴道镜检查十分必要,但阴道镜诊断准确性完全取决于标本采集部位和大小,若经阴道镜检查无法准确识别高级宫颈病变或宫颈癌,则会降低宫颈疾病筛查质量^[20]。因此提高阴道镜筛查准确性尤为重要。毕蕙等^[21]研究指出,采用阴道镜下可疑病变部位采集2点或以上活检能够增加高级别宫颈病变患者检出率,建议在宫颈病变筛查中常规进行阴道镜下多点活检,以提高诊断准确率,降低漏诊率。与阴道镜下随机取材检查相比,阴道镜阴性象限活检具有明显优势,可增加患者受检面积,降低漏诊率,提高诊断准确性。本研究采用阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 检查,结果显示以组织病理检查结果为金标准,阴道镜阴性象限活检与高危 HPV mRNA 联合诊断宫颈癌的灵敏度(92.86%)高于单独检查(82.65%、79.59%),且诊断宫颈病变类型与组织病理检查的一致性较好($Kappa = 0.797, P < 0.05$)。阴道镜阴性象限活检与高危 HPV mRNA 两种检查方法互相补充,可有效提高诊断准确率。但需注意的是,阴道镜阴性象限活检属有创性检查,会对受检者产生一定创伤,引起疼痛、出血、精神紧张等情况,临床需结合患者具体情况谨慎实施。

综上所述,阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 对宫颈癌具有较高诊断价值,有助于发现更多宫颈病变,提高诊断准确性,同时能够了解细胞病变程度,可作为宫颈癌筛查的有效手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] Lichter KE, Levinson K, Lippitt M, et al. Cervical cancer diagnosed in women after age 65: characteristics of cases, treatment, and survival in the United States [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 165(1): 67-74.
- [2] Mills JM, Morgan JR, Dhaliwal A, et al. Eligibility for cervical cancer screening exit: comparison of a national and safety net cohort [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(2): 308-314.
- [3] Mabotja MC, Levin J, Kawonga M. Beliefs and perceptions regarding cervical cancer and screening associated with Pap smear uptake in Johannesburg: a cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0246574.
- [4] Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, et al. Multicentric study of cervical cancer screening with human papillomavirus testing and assessment of triage methods in Latin America: the ESTAMPA screening study protocol [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(5): e035796.
- [5] Printz C. Experts say that cervical cancer could be eliminated worldwide with screening, human papillomavirus vaccine [J]. *Cancer*, 2020, 126(15): 3387.

(下转第46页)