

· 临床研究 ·

宫颈厚度联合阴道镜检查对宫颈癌筛查异常患者的临床价值探讨

何叶萍¹, 徐俊兰², 邹菁¹, 吴佳越¹, 羊佳丽¹, 郭建锋^{1*}

¹江苏大学附属宜兴医院超声科, ²妇产科, 江苏 宜兴 214200

[摘要] 目的:分析宫颈癌筛查异常患者的宫颈厚度特点,探讨宫颈厚度联合阴道镜检查对宫颈癌筛查异常患者的临床价值。方法:以病理诊断为金标准,回顾性分析322例宫颈癌筛查异常患者的阴道镜检查结果及经阴道超声正中矢状面宫颈厚度测量值,分析不同级别宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的宫颈厚度测量值,绘制单一宫颈厚度、阴道镜检查及宫颈厚度联合阴道镜检查预测CINⅢ及以上病变(CINⅢ+,包括CINⅢ、癌变)的受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。结果:146例宫颈炎患者宫颈厚度为(21.88±2.46)mm,77例CIN I为(23.76±3.05)mm,53例CIN II为(24.44±2.77)mm,41例CIN III为(26.28±3.22)mm,5例宫颈癌(原位癌及Ia期)为(26.80±2.49)mm。宫颈厚度与CIN级别呈显著正相关($r=0.492, P<0.001$),不同CIN级别间宫颈厚度差异有统计学意义($P<0.05$),宫颈厚度联合阴道镜高级别鳞状上皮病变(high-grade squamous epithelial lesions, HSIL)预测CINⅢ+的曲线下面积最高,为0.915,宫颈厚度、阴道镜低级别鳞状上皮病变(low-grade squamous epithelial lesions, LSIL)、HSIL单独预测及宫颈厚度联合LSIL预测CINⅢ+的曲线下面积分别为0.793、0.703、0.824、0.854。结论:宫颈厚度对宫颈癌筛查异常患者评估CIN有一定参考价值,其联合阴道镜检查对宫颈癌筛查异常患者评估CINⅢ+具有较高的预测价值。

[关键词] 宫颈癌筛查;经阴道超声;宫颈厚度;阴道镜;宫颈上皮内瘤变

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)03-401-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20230316

宫颈癌在全球女性恶性肿瘤中的发病率及病死率均居第4位,是严重危害女性健康的癌症之一^[1]。宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是宫颈癌的癌前病变,对宫颈癌的早发现、早诊断具有重要意义^[2],其主要通过宫颈癌筛查异常患者转诊阴道镜检查发现。近年来随着宫颈癌筛查的普及,阴道镜检查对宫颈癌筛查异常患者的进一步评估越来越普遍^[3]。在宫颈癌及CIN中,宫颈增大发生率及程度均高于正常宫颈,如宫颈厚度^[4-5]、宫颈左右径^[5]。目前关于宫颈厚度在CIN各级病变间差异的报道仍较少,本研究采用经阴道超声测量宫颈正中矢状面宫颈厚度,比较宫颈厚度在各级CIN中的差异,并探讨宫颈厚度联合阴道镜对预测CINⅢ及以上(CINⅢ+,包括CINⅢ及癌变)的价值。

[基金项目] 江苏大学临床医学科技发展基金(JLY2021038)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: JianfengGuo752@163.com

1 对象和方法

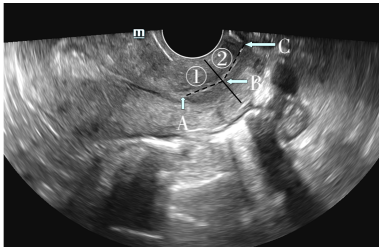
1.1 对象

收集2018年10月—2021年10月采用液基薄层细胞学检测(thinprep cytologic test, TCT)和/或高危型人乳头瘤病毒检测(high risk human papillomavirus, Hr-HPV)行宫颈癌筛查且结果异常并于江苏大学附属宜兴医院妇产科进行阴道镜检查的患者322例,患者年龄23~54岁,中位年龄42岁,均有性生活史。TCT报告未见上皮内病变或恶性病变者为正常,其余结果均为细胞学筛查异常;Hr-HPV阳性为病毒学筛查异常。纳入标准:①无宫颈肌瘤、纳氏囊肿等宫颈占位性病变;②至少具备1次宫颈活检病理结果;③非妊娠期或哺乳期、非绝经后患者;④既往无宫颈手术史如宫颈环形电切(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)术、激光、射频等;⑤无恶性肿瘤史。本研究通过江苏大学附属宜兴医院医学伦理委员会的批准(伦审2022文050),所有患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 超声检查

应用迈瑞公司 Resona 8S 彩色多普勒超声诊断仪,患者排空膀胱后取截石位,采用3~11 MHz 经阴道超声探头(外套有一次性探头保护套防止交叉感染)置入宫颈外口处,为避免探头压迫影响测值,先将探头适当退出一部分,至宫颈外口显示不清时再向前轻轻推进,取正中矢状位切面,在宫颈外口、宫颈内口、宫颈管显示清晰且宫颈管尽量平直时冻结图像,宫颈外口至宫颈内口距离为宫颈长度;若宫颈存在一定曲度,则分两段尽量贴合宫颈管测量后相加获得宫颈长度,而后取宫颈长度中点,垂直于宫颈管测量宫颈厚度。宫颈厚度为宫颈外侧缘两条细高回声线间的距离(图1)。每例患者至少测量3次后取平均值并记录。所有图像均由2位高年资医师在不知患者资料情况下审核。



A: 宫颈内口(箭头); B: 宫颈管中点(箭头); C: 宫颈外口(箭头); 宫颈长度: 虚线线段①+②长度; 宫颈厚度: 实线线段长度

图1 宫颈长度、厚度测量示意图

1.2.2 阴道镜检查及病理结果

应用德国 LEISEGANG 光电一体电子阴道镜系统,常规采用3%~5%醋酸试验,必要时辅以5%复方碘试验,对阴道镜阳性区域行多点活检,对阴道镜未见明显异常者行常规3、6、9、12点活检,阴道镜诊断分为宫颈正常或炎症、低级别鳞状上皮病变(low-grade squamous epithelial lesion, LSIL)、高级别鳞状上皮病变(high-grade squamous epithelial lesion, HSIL)及可疑浸润癌。若患者后续行宫颈LEEP术或子宫切除术,则以病理诊断级别最高者为统计级别。病理诊断分为宫颈正常或炎症、CIN I、CIN II、CIN III及癌变。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件分析,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,宫颈厚度与CIN级别的相关性采用秩相关检验,组间差异性检验采用单因素方差分析,各均数间两两比较采用最小显著差数法。绘制受试者操作特征(receiver operating

characteristic, ROC)曲线计算曲线下面积(area under curve, AUC),根据约登系数计算最佳截断点。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同级别宫颈上皮病变的宫颈厚度比较

不同CIN级别间宫颈厚度总体有差异($P < 0.001$,表1),CIN病变组宫颈厚度均高于宫颈正常或炎症组(P 均 < 0.001),CIN III组宫颈厚度高于CIN I、CIN II组($P < 0.001$ 、 $P = 0.002$)。CIN III与癌变组、CIN I与CIN II组差异无统计学意义($P = 0.692$ 、 0.166)。宫颈厚度与CIN级别呈显著正相关($r = 0.492$, $P < 0.001$)。

表1 322例不同病理组宫颈病变患者的宫颈厚度测值($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	宫颈厚度
正常或炎症组($n=146$)	21.88 ± 2.46
CIN I组($n=77$)	23.76 ± 3.05
CIN II组($n=53$)	24.44 ± 2.77
CIN III组($n=41$)	26.28 ± 3.22
癌变组(原位及Ia期)($n=5$)	26.80 ± 2.49

2.2 阴道镜诊断与病理诊断结果

322例患者中共检出CIN III+46例,占比14.3%(46/322)。阴道镜诊断LSIL 130例,HSIL 66例,可疑浸润癌7例(表2)。以HSIL为阈值,共检出CIN III+36例,灵敏度78.3%(36/46),特异度86.6%(239/276),阳性预测值49.3%(36/73),阴性预测值96.0%(239/249)。以LSIL为阈值,共检出CIN III+45例,灵敏度97.8%(45/46),特异度42.8%(118/276),阳性预测值22.2%(45/203),阴性预测值99.2%(118/119)。

2.3 单一指标(宫颈厚度、阴道镜LSIL、HSIL)及联合检测预测CIN III+的效能

单一宫颈厚度、阴道镜LSIL、HSIL预测CIN III+

表2 322例患者阴道镜诊断结果与病理诊断结果的对比(n)

阴道镜诊断	病理诊断					合计
	正常或炎症	CIN I	CIN II	CIN III	癌变	
正常或炎症	89	23	6	1	0	119
LSIL	56	49	16	9	0	130
HSIL	1	5	30	28	2	66
可疑浸润癌	0	0	1	3	3	7
合计	146	77	53	41	5	322

的AUC分别为0.793、0.703、0.824(图2)。宫颈厚度联合LSIL、宫颈厚度联合HSIL预测CINⅢ+的AUC高于单一参数,分别为0.854、0.915(图3)。其中宫颈厚度联合HSIL诊断效能最佳,最佳截断值对应宫颈厚度为24.05 mm,灵敏度为91.3%,特异度为77.2%。

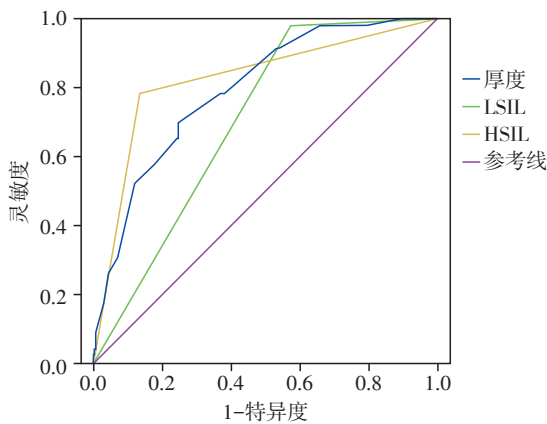


图2 单一指标宫颈厚度、阴道镜LSIL、HSIL预测CINⅢ+的ROC曲线

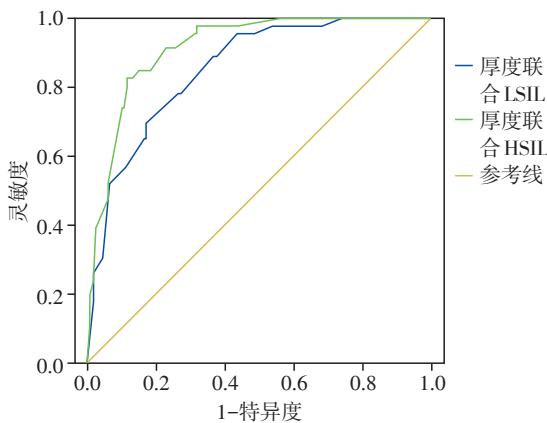


图3 联合指标宫颈厚度+LSIL、宫颈厚度+HSIL预测CINⅢ+的ROC曲线

3 讨论

宫颈癌病因相对明确,是由Hr-HPV持续感染引起,从感染到CIN到癌变可达数年甚至数十年^[6],因此早期检出CIN具有重要临床意义。

目前对CIN的诊断主要依据宫颈癌筛查异常患者转诊阴道镜检查。阴道镜能将宫颈表面黏膜放大观察,发现肉眼不可见的阳性区域对其活检,从而提高宫颈癌筛查的诊断能力^[7-8],然而阴道镜易受主观因素(如检查者经验)与客观因素(如醋酸液、碘溶液、光线等)干扰影响准确率,且无法评估宫颈管内病灶,致使相当部分高级别宫颈病变被漏诊^[9]。

目前超声对于CIN的诊断尚无统一有效的预测

方法。由于大部分宫颈病变早期缺乏显著的边界和形态变化,且CIN并无实质占位性病灶,而Ia期宫颈癌为镜下宫颈癌,因此目前普遍认为常规影像学技术难以直接诊断CIN^[10]、原位及Ia期宫颈癌^[11]。宫颈厚度主要反映宫颈形态学特征,有文献报道部分宫颈癌超声主要表现之一为宫颈局部肥厚,肥厚程度与肿块大小呈相关性^[12];也有研究表明,部分早期宫颈癌仅表现为宫颈轻度肥大^[13]。因此本研究选择宫颈厚度作为研究对象,虽然目前直接用宫颈厚度预测CIN的研究文献仍很少,但是本研究采用经阴道超声测量宫颈厚度,比较宫颈厚度在各级CIN中的差异,发现CIN病变组宫颈厚度均较宫颈炎症组增厚,且随着CIN级别的增高,宫颈厚度也随之增厚,表明在CIN阶段即可出现宫颈增厚,且增厚程度与病变级别呈正相关,提示宫颈厚度可作为CIN评估诊断的一个参考指标。目前宫颈增厚的病理机制尚不明确,或许与Hr-HPV持续感染、细胞周期抑制因子p16及细胞增殖相关核抗原Ki-67同时表达而致细胞周期调控失常引起宫颈细胞增殖失控有关^[14]。此外也有学者报道,在宫颈CINⅡ、CINⅢ中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达增加、微血管密度(micro vessel density, MVD)升高,VEGF可促进血管增生进而增高MVD,提示宫颈新生血管数量及血流灌注均随宫颈病变的加重而逐步增加,这或许是本研究中宫颈厚度随CIN级别增高而增厚的一个相关因素^[15],然而具体机制有待进一步研究。

目前研究尚未确立测量宫颈厚度的标准位置。经阴道超声操作简便,经济无创,易被患者接受,且探头更接近宫颈,可清晰显示宫颈内口、宫颈外口及宫颈管线,因此易于确定宫颈管中点位置,易于统一不同操作者间的测量标准,故本研究采用经阴道超声正中矢状位经宫颈管中点垂直于宫颈管线测量宫颈厚度。CINⅢ属于重度癌前病变,若不治疗,约30%可发展为宫颈癌^[16]。本研究采用ROC曲线评价CINⅢ+预测效能,将宫颈厚度、阴道镜LSIL、HSIL独立预测及联合预测比较发现,宫颈厚度与阴道镜HSIL两者联合预测CINⅢ+的曲线下面积最高,诊断效能较高,优于单一宫颈厚度或阴道镜LSIL、HSIL预测CINⅢ+的效能,说明超声检查宫颈形态学特征与临床阴道镜检查宫颈外口表面特征相联合能更全面地反映宫颈整体信息,有利于宫颈癌筛查异常患者CINⅢ+的评估。

本研究存在一定不足:本研究为单中心研究,

未对子宫体状态(如是否存在子宫肌瘤等混杂因素)进行校正,且原位癌及Ia期宫颈癌病例偏少,有一定的局限性,可能存在一定的选择偏倚,有待今后扩大病例数进一步研究。

综上,采用经阴道超声宫颈正中矢状面测量宫颈厚度评估CIN具有良好的可行性,宫颈厚度检测联合阴道镜检查对宫颈癌筛查异常患者评估CIN III+有较高的预测价值。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [2] LOOPIK D L, BENTLEY H A, EIJGENRAAM M N, et al. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grades 1, 2, and 3: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2021, 25(3): 221-231
- [3] 陈飞, 尤志学, 隋龙, 等. 阴道镜应用的中国专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(7): 443-449
- [4] 王海丽, 杜薇, 杜建文, 等. 经阴道彩色多普勒超声联合阴道镜检查对早期诊断宫颈癌及癌前病变的价值[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(22): 6335-6337
- [5] 王艳朋, 司彩凤, 闫艳, 等. 经阴道彩色多普勒超声用于诊断宫颈癌中的价值[J]. *中国性科学*, 2019, 28(1): 50-53
- [6] 韩钦, 郭红燕, 耿力. 宫颈癌机会性筛查人群中高危型HPV感染状况及其与宫颈病变关系的研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(3): 194-197
- [7] REDMAN C W E, KESIC V, CRUICKSHANK M E, et al. European consensus statement on essential colposcopy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 256: 57-62
- [8] 卢颖, 罗喜平, 李屹, 等. 阴道镜下宫颈活检和宫颈LEEP术后病理检查对宫颈上皮内瘤变的诊断价值[J]. *中国生育健康杂志*, 2021, 32(1): 50-53
- [9] KAHRAMANOGLU I, DEMIRKIRAN F, TURAN H, et al. The use of colposcopic punch biopsy in the management of abnormal cervical cytology: a 5-year retrospective audit [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2019, 39(1): 110-114
- [10] 刘微, 孙立涛, 刘娜娜, 等. 三维能量多普勒超声对宫颈癌的诊断价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2013, 22(12): 1056-1059
- [11] 高晓艳, 王旭, 张玲. 经阴道超声在宫颈癌患者中的诊断价值[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(6): 1062-1064
- [12] 易凤连, 陈建春, 聂茹, 等. 经阴道彩色多普勒超声联合增强CT诊断Ib期宫颈癌的临床价值[J]. *医学影像学杂志*, 2018, 28(10): 1716-1719
- [13] 余秀华, 施红, 李黎, 等. 经阴道彩色多普勒超声诊断宫颈病变的价值[J]. *中国医学影像学杂志*, 2006, 14(1): 4-7
- [14] 方钦, HASSANATI S, 房园园, 等. P16/Ki-67对宫颈细胞学正常的高危型HPV阳性患者预后的价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(12): 1768-1773
- [15] 陆燕飞, 宋海国, 苏嘉文, 等. 高级别鳞状上皮内病变的宫颈血管三维能量多普勒超声特征及与VEGF、MVD表达的关系[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(1): 59-62
- [16] PERKINS R B, GUIDO R S, CASTLE P E, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2020, 24(2): 102-131

[收稿日期] 2022-09-19

(本文编辑:陈汐敏)