

# 阴道镜宫颈活检在诊断高级别鳞状上皮内病变的应用价值及其影响因素

白英, 沙仁高娃\*

青海大学临床医学院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月17日

## 摘要

宫颈癌作为女性最常见的恶性肿瘤之一。宫颈癌变过程是极其复杂的过程, 其中宫颈鳞状上皮内病变(SIL)是关键一步, 它由人乳头瘤病毒(HPV)感染导致的一种病理现象。根据癌变可能性将其分为子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(HSIL)。其中HSIL的癌变率极高。准确筛查出HSIL并为患者制定个体化诊疗方案对预防宫颈癌的发生和发展具有重要意义。阴道镜下活检作为宫颈病变诊断的“金标准”, 但临床上阴道镜下活检受到多种因素的影响导致其准确性有待于提高。本文就阴道镜宫颈活检在诊断HSIL的应用价值及其影响因素作一综述。

## 关键词

宫颈癌, 高级别鳞状上皮内病变, 阴道镜下活检

# Application Value and Influencing Factors of Colposcopic Cervical Biopsy in Diagnosis of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions

Ying Bai, Gaowa Sharen\*

Clinical School of Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 9<sup>th</sup>, 2023; published: May 17<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 白英, 沙仁高娃. 阴道镜宫颈活检在诊断高级别鳞状上皮内病变的应用价值及其影响因素[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7860-7864. DOI: 10.12677/acm.2023.1351099

## Abstract

Cervical cancer is one of the most common malignant tumors in women. Cervical cancer is a complicated process, and cervical squamous intraepithelial lesion (SIL), a pathological phenomenon caused by human papillomavirus (HPV) infection, is a key step. They were classified into low-grade intraepithelial lesions (LSIL) and high-grade intraepithelial lesions (HSIL) according to their carcinogenesis potential. The cancer rate of HSIL was very high. It is of great significance to accurately detect HSIL and develop individualized diagnosis and treatment plan for patients to prevent the occurrence and development of cervical cancer. Colposcopic biopsy is the “gold standard” for the diagnosis of cervical lesions, but its accuracy needs to be improved due to the influence of many factors. This article reviews the application value and influencing factors of colposcopic cervical biopsy in the diagnosis of HSIL.

## Keywords

Cervical Cancer, High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions, Colposcopic Biopsy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

子宫颈癌是最严重威胁全球女性的恶性肿瘤之一。2020 年全球估计有 64.4 万子宫颈癌的新发病例, 34.2 万死亡病例, 其中 88.1% 的新发病例和 91.4% 的死亡病例发生在低收入及发展中国家[1]。宫颈癌为患者的家庭和社会带来一定的经济负担。我国作为全球宫颈癌的负担大国之一, 每年的新发病例不断攀升。为响应世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发起的消除子宫颈癌的号召[2]。如何完善策略对于精准防控子宫颈癌尤为重要。大部分子宫颈癌的发生与高危型人乳头瘤病毒的感染密切相关, 其中 P16、18 型为最主要的两大类, 小部分的宫颈癌与 HPV 的感染无关。2014 年原来的宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN), 改命名为宫颈鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion, SIL)。根据其现阶段或是其未来癌变的风险性可分为子宫颈低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)即 CIN1 和高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)即部分中度 CIN2 和 CIN3 [3]。HSIL 同义名不仅包括 CIN2 和 CIN3, 还包括中度非典型增生、重度非典型增生及鳞状上皮原位癌等。临床上采取的细胞学检测或人乳头瘤病毒检测、阴道镜检查、阴道镜下宫颈活检作为宫颈癌筛查的“三阶梯”策略[4]。能够有效地排查出 HSIL 并早期阻断其一步发展。但发展中国家中, 由于经济发展、社会资源分布等不均衡, 宫颈癌筛查不能做到全面覆盖导致某些地区缺乏有效的预防和筛查方法, 错过了最佳的临床干预时间。近来研究发现阴道镜下活检由于受到患者年龄、宫颈转化区类型、病灶分布、操作者的经验等多方面的因素的影响, 导致对于 HSIL 存在较高比例的漏诊率。加上 TCT、HPV 存在着假阴性而导致转诊阴道镜的后果不可避免的增加, 会带来心理上的负担、过度诊断以及过度治疗[5]。准确筛查出 HSIL 并为患者制定个体化诊疗方案对预防宫颈癌的发生和发展具有重要意义。阴道镜下活检作为宫颈病变诊断的“金标准”, 但临床上阴道镜下活检受到多种因素的影响导致其准确性有待于提高。本文通过复习相关文献阴道镜宫颈活检在诊断高级别鳞状上皮内病变的应

用价值及其影响因素做一综述, 以期对临床提供参考。

## 2. 阴道镜检查及其活检的指征

我国目前采取的是 2011 年国际子宫颈病理与阴道镜联盟的指南作为阴道镜检查的评估依据。阴道镜检查实践包括子宫颈视觉评估和活检采样。阴道镜子宫颈视觉评估检查是在不同强度的光源照明下, 充分暴露好宫颈(主要是宫颈转化区)放大 6~40 倍, 并在观察部位浸涂 3%~5% 醋酸及溶液后直视下观察上皮及血管的微小变化来判断来发现宫颈上皮内瘤变(CIN)或鳞状上皮内病变(SIL)和浸润癌。当然, 阴道镜还可用于其他情况, 如对阴道外阴评估, 用作高分辨率肛门镜, 以及性侵受害者的检查等[6]。由于阴道镜受操作者的主观影响大, 其中宫颈转化区的识别为重点观察内容, 对潜在病变不能精准的发现, 严格把握阴道镜活检的指征是发现病变的关键一步。临床上阴道镜下活检的适应症包括以下: 1) 异常的关键癌筛查结果: HPV16 或 18 阳性; 细胞学 LSIL 及以上病变或伴不伴 HR-HPV 感染; 不能明确意义的不典型鳞状细胞(Atypical squamous cells of undetermined significance ASCUS)伴 HR-HPV 感染; 2) 有异常临床症状如反复接触性出血、原因不明的阴道流液等或伴有肉眼可疑病变; 3) 下生殖道癌前病变治疗的随访。对宫颈管内病变或者转化区无法识别的高危女性可行宫颈管搔刮术, 以明确最严重病变的组织病理学诊断。

## 3. 阴道镜活检对 HSIL 的诊断价值

阴道镜下定位的活检病变部位更加清楚, 有利于提高宫颈病变诊断的准确率。阴道镜下活检有多点活检和单点活检, 其中多点活检作为更加准确发现宫颈癌及宫颈病变的方式。阴道镜下活检受到多种因素的影响, 有研究提示可能与阴道镜医师的资历、患者的年纪、阴道镜暴露是否充分等因素有关。赵晓等人研究显示 140 例经阴道镜下宫颈癌活检诊断为 CIN 患者经 LEEP 刀手术病理诊断为 CIN 患者 117 例, 诊断准确率为 83.57%, 203 例入组患者中病理诊断为宫颈癌 84 例, 漏诊 21 例, 漏诊率为 10.34% [7], 符合改研究结果的还有石鑫等人研究纳入 469 患者结果显示: 阴道镜下活检为 HSIL, 经宫颈锥切术和宫颈环切术后诊断为 HSIL 为 396, 诊断准确率符合率: 84.3% [8]。存在的漏诊率, 可能与阴道镜下活检不足有关, 导致高级别的病变的漏诊, 错失最佳的干预时间, 造成无法挽回的结局是最可惜的。同时, 过度诊断导致不必要的手术, 对患者的经济、身体上影响如妊娠不良结局、疼痛、出血、感染、心理压力不可小视。国外文献报道, 阴道镜作为宫颈病变的诊断手段时, 其对 HSIL 的敏感性是 98.3%, 特异性是 45.1%, 对 LSIL 的敏感性是 71.4%, 特异性是 81.3%; 作为筛查方法应用时, HSIL 检出的敏感性仅为 19.1%, 特异性是 91.6%; LSIL 检出的敏感性是 82.1%, 特异性仅为 58.7% [9]。

## 4. 影响阴道镜活检诊断结果的因素

影响阴道镜下活检诊断结果的因素有以下几个方面。

### 4.1. HPV 感染

国内有研究表面, 我国女性 HPV 感染岁年龄的变化呈双峰状态中城市妇女感染高峰在 17~24 岁组及 40~44 岁组, 农村妇女在 17~24 岁组和 45~49 岁[10]。HPV 感染的生命周期包括两个阶段: 第一阶段是病毒建立感染的游离阶段。第二阶段是病毒的整合阶段。HPV 感染的情况是否对阴道镜活检有影响尚有争论。大量的国内外研究表明, LSIL 的进展与 HR-HPV 的持续感染密切相关[11]。有研究认为高危型 HPV, 特别是 HPV16/18 与阴道镜的活检准确率有关。Stoler [12]等的研究支持观点。但也有人持不同看法, Wentzensen [13]等人提出 HPV16 感染的女性中阴道镜检查的准确率没有上升。近来研究发现 HSIL 及宫颈癌也可以由其他类型的 HPV 感染引起, 朱彩英[14]等研究发现上海地区感染 HPV16、18、58 型与 HSIL 有关。姚晔[15]等研究发现南昌地区高危型 HPV 主要是 52、58、16, 因此不能单纯地将感染 HPV16、

18 作为阴道镜检查 and 活检的标准, 以免导致病情的延误。目前人乳头状瘤病毒测试的最大的缺点是它无法区分短暂或持续感染, 感染和特异性较低可能导致过度诊断问题并最终治疗方案受到影响[16]。

## 4.2. 宫颈转化区类型

“转化区”其实是阴道镜的发明者 Hans Hinselmann 在阐述阴道镜图像时提出的。普遍观点认为大多数宫颈癌发生在转化区[17]。不同宫颈转化区类型对阴道镜诊断宫颈上皮内瘤变和不同宫颈转化区类型对手术切除病变长度存在很大的影响。转化区内不成熟的化生上皮代谢活跃, 对细胞损害易感, 在 HPV 感染的刺激下, 发生细胞增生异常、分化不良、排列紊乱、有丝分裂增加等, 最终形成 CIN [18]。2002 版 IFCPC 阴道镜术语明确宫颈分类的转化区的类型分为 1、2、3 型。1 型转化区的病例较 3 型转化区病例年轻, 受激素水平的影响普遍认为年轻患者的阴道镜拟诊容易高估病变, 绝经期妇女的阴道镜拟诊容易低估病变。Bing Yang 等的研究可以解释这种现象。他们的研究显示上皮的厚度与细胞的胞核密度是影响阴道镜诊断准确性的因素[19]。

## 4.3. 年龄

性传播途径是 HPV 感染的主要途径。有数据显示发达国家及发展中国家的女性初次性行为年龄越来越低。初次性生活年龄越早, HPV 感染的风险就越高, 其发病生理机制包括宫颈发育尚不成熟、宫颈粘液分泌不足或者发育过程中宫颈的生理性移位使得年轻女性感染 HPV 的风险增加[20]。但年纪 > 50 岁的女性也存在较高的高危型 HPV 感染率, 老年妇女普遍的防癌意识地下, 自觉参加体检的人数较少, 其次老年女性雌、孕激素的缺乏, 子宫颈发生萎缩, 宫颈转化区移入宫颈管内。经阴道镜下活检难以发现宫颈管内病变, 易漏诊。此外老年女性阴道干涩, 待检部位难以充分暴露, 使得阴道镜下取样受限。因此增加宫颈管搔刮是有效减少漏诊的方法。

## 4.4. 其他

宫颈病变面积 < 1/2 的患者宫颈病变范围较小, 阴道下活检取样受到限制, 取样的标本小, 导致无法较准确地评估宫颈病变的侵犯深度和最高病变的漏诊[21]。还有阴道分娩史的女性, 因为阴道壁松弛、膨出情况影响阴道镜检查结果, 使得宫颈鳞柱交界部位暴露不充分, 影响病变的判定结果。阴道镜检查所见及镜下活检所得病理可能并不完全代表整个宫颈的真实状况。有研究支持阴道微生态与 HSIL 有密切相关[22], 阴道微生态的失调可促进炎性细胞的升高, 局部免疫力下降使 HPV 感染增加, 转诊阴道镜的及活检率增加。除了受到阴道镜医师的技术水平, 病理科医师的判断能力等因素的制约之外[23], Grading 阴道镜下宫颈活检准确性还受其他一些因素影响如更年期状态、是否多点活检、是否行宫颈搔刮、阴道镜图像质量差等因素。

综上所述, 阴道镜下活检均受到多种因素, 如何降低最小误差, 是临床工作中关键一步, 这将关系到患者的治疗方案的选择、预后以及远期并发症的发生。无论是 TCT 检查、HPV 的检测、还是 hTERT (人染色体端粒酶) 基因检测, 阴道镜下活检目前仍是诊断癌前病变的重要工具[24]。因此, 阴道镜的检查技巧、标准化训练以及阴道镜检查设施的更新是值得重视的。2014 年郎景和院士强调宫颈癌的筛查和管理要“风险分层、量化管理”。同时需要大量的业内人员共同采取措施以促进符合中国国情的阴道镜规范化建议的尽早发布。

## 参考文献

- [1] Bray, F., et al. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424.

<https://doi.org/10.3322/caac.21492>

- [2] 中国子宫颈癌综合防控路径建设专家共识编写组, 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会, 赵方辉, 等. 中国子宫颈癌综合防控路径建设专家共识[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(10): 721-726.
- [3] 陈飞, 李舒, 胡惠英, 等. 2017年美国阴道镜和子宫颈病理学会阴道镜检查标准解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(4): 413-418.
- [4] 王临虹, 赵更力. 中国子宫颈癌综合防控指南[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(1): 1-3.
- [5] Manini, M. (2018) Epidemiology and Prevention of Human Papillomavirus. *Annali di igiene: Medicina preventiva e di comunita*, **30**, 28-32.
- [6] Moscicki, A.B., et al. (2012) Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. *Vaccine*, **30**, F24-F33. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.089>
- [7] 赵晓, 张伟珍, 王泽华, 等. 阴道镜下宫颈活检诊断宫颈上皮内瘤变的准确性及其漏诊宫颈癌的相关因素研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(10): 1937-1940.
- [8] 石鑫, 宋凤丽, 史伟, 等. 阴道镜下宫颈活检对 HSIL 和宫颈浸润癌的诊断价值及宫颈浸润癌漏诊的影响因素[J]. 医学综述, 2021, 27(10): 2035-2039.
- [9] Pretorius, R.G., Belinson, J.L., Burchette, R.J., et al. (2011) Regardless of Skill, Performing More Biopsies Increases the Sensitivity of Colposcopy. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **15**, 180-188. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3181fb4547>
- [10] 赵宇倩, 赵方辉, 胡尚英, 等. 中国女性人群宫颈人乳头瘤病毒感染及型别分布的多中心横断面研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(12): 1351-1356.
- [11] 麦雄燕, 韦迪霞, 袁飞飞, 等. 不同基因亚型人乳头瘤病毒感染与宫颈病变的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(1): 121-124.
- [12] Stoler, M.H., Vichnin, M.D., Ferenczy, A., et al. (2011) The Accuracy of Colposcopic Biopsy: Analyses from the Placebo Arm of the Gardasil Clinical Trials. *International Journal of Cancer*, **128**, 1354-1362. <https://doi.org/10.1002/ijc.25470>
- [13] Wentzensen, N., Zuna, R.E., Sherman, M.E., et al. (2009) Accuracy of Cervical Specimens Obtained for Biomarker Studies in Women with CIN3. *Gynecologic Oncology*, **115**, 493-496. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.09.001>
- [14] 朱彩英, 刁雯静, 汪清, 等. 上海市 475 例宫颈鳞状上皮内病变患者 HPV 型别分布状况分析[J]. 复旦学报: 医学版, 2016, 43(4): 447-452.
- [15] 姚晔, 黄新城, 赵俊, 徐细花, 王卫国. 人乳头瘤病毒亚型分布与宫颈病变的关系[J]. 广学, 2022, 43(7): 877-881. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdxy.20213509>
- [16] Li, J., et al. (2021) Analysis of the Agreement between Colposcopic Impression and Histopathological Diagnosis of Cervical Biopsy in a Single Tertiary Center of Chengdu. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **304**, 1033-1041.
- [17] Reich, O. (2020) 200 Years of Diagnosis and Treatment of Cervical Precancer. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology: An International Journal*, **255**, 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.10.037>
- [18] 张蓓. 转化区对宫颈上皮内瘤变的诊治价值及病变累及宫颈管的机制探讨[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2022.
- [19] Yang, B., Pretorius, R.G., Belinson, J.L., et al. (2008) False Negative Colposcopy Is Associated with Thinner Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 and 3. *Gynecologic Oncology*, **110**, 32-36. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.03.003>
- [20] Wang, X.P., Zhu, Q.Y. and Rao, H.L. (1998) Maternal-Fetal Transmission of Human Papillomavirus. *Chinese Medical Journal*, No. 8, 54-55.
- [21] 林楠, 张英, 蔡锦梅. 探讨阴道镜活检诊断宫颈高级别鳞状上皮内病变的价值及影响诊断准确率的相关因素[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(4): 48-50.
- [22] Liang, Y., Chen, M., Qin, L., et al. (2019) A Meta-Analysis of the Relationship between Vaginal Microecology, Human Papillomavirus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Infectious Agents and Cancer*, **14**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0258-1>
- [23] Wentzensen, N., Schiffman, M., Dunn, S.T., et al. (2009) Grading the Severity of Cervical Neoplasia Based on Combined Histopathology, Cytopathology, and HPV Genotype Distribution among 1,700 Women. *International Journal of Cancer*, **124**, 964-969. <https://doi.org/10.1002/ijc.23969>
- [24] Leeson, S.C., Alibegashvili, T., Arbyn, M., et al. (2014) The Future Role for Colposcopy in Europe. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **18**, 70-78. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318286b899>