

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.013

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.013

光学相干层析成像技术在宫颈疾病中的应用

王宝金¹, 马倩¹, 曾宪旭², 杜俊鹏³, 赵欣欣¹, 王新月¹

(郑州大学第三附属医院 1. 妇科; 2. 病理科; 3. 小儿外科, 郑州 450052)

[摘要] 目的: 探讨光学相干层析成像技术(optical coherence tomography, OCT)在宫颈疾病中的应用价值。方法: 郑州大学第三附属医院131例宫颈液基细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)结果阳性或人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)高危型阳性的患者被纳入研究。被研究者均行OCT及阴道镜配合下宫颈组织活检术, 以宫颈组织病理结果作为诊断“金标准”, 评价3种方法的灵敏度、特异度及Kappa值。结果: 从OCT图像中可以清楚地区分正常宫颈、炎症、低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL)、高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL)和浸润性宫颈癌5种亚型, 其与相应的组织学切片的检查结果匹配良好。HPV灵敏度最高为98.25%, 其次是OCT为84.21%, 两者差异无统计学意义($P>0.05$), 均高于TCT检查($P<0.05$); TCT特异度为35.14%, HPV为13.51%, 与OCT(81.08%)相比差异均存在统计学意义($P<0.05$); HPV, TCT及OCT三者的Kappa值分别为0.104, 0.017和0.646。结论: OCT作为一种无创、高分辨率、实时快速成像技术, 可以与病理切片相媲美, 且具有较高的灵敏度与特异度。

[关键词] 宫颈癌筛查; 光学相干层析成像技术; 宫颈液基细胞学; 人乳头瘤病毒

Application of optical coherence tomography in cervical diseases

WANG Baojin¹, MA Qian¹, ZENG Xianxu², DU Junpeng³, ZHAO Xinxin¹, WANG Xinyue¹

(1. Department of Gynecology; 2. Department of Pathology; 3. Department of Pediatric General Surgery, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract **Objective:** To discuss the application value of optical coherence tomography (OCT) in the diagnosis of cervical diseases. **Methods:** The study group consisted of 131 cases outpatients from the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University with positive results of thinprep cytologic test (TCT) or high-risk human papillomavirus (HPV). All the specimens underwent OCT and colposcopy combined with cervical biopsy. The pathological results of cervical tissue were taken as the “gold standard” for diagnosis. The sensitivity, specificity and Kappa values of the three methods were evaluated by comparing the results of HPV, TCT and OCT. **Results:** Distinctive patterns normal cervix, inflammation, low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), high-grade squamous intraepithelial

收稿日期 (Date of reception): 2019-05-21

通信作者 (Corresponding author): 王宝金, Email: baishaowulu@163.com

基金项目 (Foundation item): 河南省医学科技攻关计划省部共建项目 (SBGJ2018050)。This work was supported by the Henan Provincial Medical Science and Technology Research Project Foundation, China (SBGJ2018050).

lesions (HSIL) and infiltration cervical cancer were clearly observed from OCT images, which matched well with corresponding histological slides. The highest sensitivity of HPV was 98.25%, followed by OCT of 84.21%. There was no significant difference between them ($P>0.05$), which was higher than TCT ($P<0.05$). The specificity of TCT was 35.14% and HPV was 13.51%. There were statistical differences compared with OCT (81.08%) ($P<0.05$). The Kappa values were 0.104, 0.017, and 0.646, respectively. **Conclusion:** OCT, as a non-invasive, high-resolution and real-time fast imaging technology, has high sensitivity and specificity, and is worthy of clinical application.

Keywords cervical cancer screening; optical coherence tomography; thin-prep cytological test; human papilloma virus

宫颈癌是严重威胁女性身心健康的最常见的恶性肿瘤之一。据《2018癌症年报》^[1]报道, 宫颈癌全球发病率达6.6%、病死率达7.5%, 并且85%的宫颈癌患者分布在发展中国家。我国每年新发宫颈癌病例高达13万, 占全球宫颈癌新发病例的28%, 病死率居高不下, 且逐渐出现年轻化趋势^[2]。随着宫颈癌筛查系统的广泛传播, 在高收入国家中, 有效的筛查使宫颈癌发病率大大降低^[3]。光学相干层析成像技术(optical coherence tomography, OCT)具有实时在体、高分辨率、高速无创成像的特点^[4], 可清晰呈现浅表组织内部结构, 目前已应用于眼科^[5]、心血管^[6]和口腔疾病^[7]等。本文通过OCT对活体宫颈上皮组织进行扫描成像, 分析OCT在宫颈疾病中的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2017年8月至2018年5月期间, 来自郑州大学第三附属医院131例经HPV、宫颈液基细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)检查后需行阴道镜下宫颈组织活检术的患者。患者年龄(40.90 ± 10.05)岁, 身高(161.53 ± 3.94) cm, 体重(59.86 ± 7.38) kg, 体温(36.74 ± 0.31) °C, 脉搏(84.63 ± 10.36) min^{-1} , 呼吸(19.23 ± 0.89) min^{-1} , 收缩压(124.27 ± 13.27) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 舒张压(76.38 ± 7.23) mmHg。所有入组患者签署知情同意书, 本研究经郑州大学第三附属医院医学伦理委员会批准。

入选标准: 1) 年龄为21~65岁有性生活史的女性患者; 2) TCT检测结果为不能明确意义的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS)及其以上

(\geq ASCUS); 3) 持续高危型HPV阳性1年以上; 4) 醋白试验异常或碘试验异常; 5) 出现异常排液、接触性出血, 妇科检查发现宫颈肿块或溃疡等临床可疑病史或体征。

排除标准: 1) 处于妊娠期、哺乳期、月经期及急性生殖道感染期; 2) 有子宫切除史以及子宫手术史; 3) 醋酸、碘及乳胶制品过敏; 4) 凝血功能障碍性疾病; 5) 因严重外科、骨科疾病及严重精神障碍等无法行妇科检查; 6) 24 h内有性生活、阴道冲洗或上药、子宫颈刷片和妇科检查。

1.2 方法

1.2.1 TCT 方法

使专用采样刷与宫颈鳞柱上皮交界处完全接触, 按某一方向旋转至少5周, 刷头置于细胞保存液(新柏氏公司)中, 采用专业制片机器进行制片。TCT检查结果按国际公认贝塞斯达系统(The Bethesda System, TBS)标准进行分类: 1) 未见上皮内病变细胞或恶性细胞(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)。2) 上皮细胞异常包括①鳞状上皮细胞异常, a. 不典型鳞状细胞, 不能明确意义的ASCUS和不能排除高级别鳞状上皮内病变不典型鳞状细胞(atypical squamous cells, cannot rule out a high grade lesion, ASC-H); b. 低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), 宫颈上皮内瘤变I级(cervical intraepithelial neoplasia grade I, CIN I); c. 高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), 宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)II, III级和原位癌; d. 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC), 角化型鳞癌、非角化性鳞癌、小细胞鳞癌。②腺上皮细胞改变, a. 不典型腺上皮细胞(atypical glandular epithelial cells, AGC); b. 腺原位

癌(adenocarcinoma in situ AIS); c.腺癌。③其他恶性肿瘤, 原发于子宫颈和子宫体的不常见肿瘤及转移癌。将 \geq ASCUS定义为TCT阳性。

1.2.2 HPV 检测方法

使用HPV专用采样刷(潮州凯普生物化学有限公司)在宫颈鳞柱交界处采样, 然后将刷头放入专用的标本储存液。采用第二代杂交捕获试验(hybrid capture, HCII)技术检测。检测的高危亚型包括: HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, HPV59和HPV68。

1.2.3 OCT 及阴道镜下宫颈组织活检术

首先使用UL-C100型光学相干层析成像系统(郑州光超医疗科技有限公司)进行OCT检测, 步骤如下: 1)充分暴露宫颈, 擦拭表面分泌物, 肉眼初步观察; 2)将手持式探头对准宫颈进行24个位点的扫描并进行图像采集、记录(图1); 3)由经过培训的研究者对OCT图像进行读片, 判断是否存在宫颈病变, 并记录异常部位; 4)采用KN-2200系列阴道镜数码成像系统(徐州市科诺医学仪器设备有限公司)行阴道镜下宫颈组织活检术, 首先在低倍镜下观察阴道及宫颈全貌, 然后逐渐增大放大倍数观察, 依次涂冰醋酸、复方碘溶液后仔细观察鳞状上皮、柱状上皮, 重点观察鳞柱交界处及转化区的变化; 5)在可疑病变部位取样活检, 对不典型图像则在宫颈3, 6, 9, 12点取样活检并送病理检查, 同时对24个位点进行判断并记录。本研究宫颈组织活检标本均由我院两名病理医师在双盲条件下制片、读片。病理诊断结果包括: 慢性宫颈炎或湿疣样病变; CIN I级、CIN II级, CIN III级、原位癌; 早期浸润癌和浸润癌。将 \geq CIN I级定为病理学阳性。使用Mixotic扫描仪扫描HE染色片, 并在100倍放大倍数下拍摄照片。根据组织切片上标记的虚拟位置将OCT图像与相应的组织学相匹配, 通过与组织学的并行比较, 发现并总结对宫颈疾病诊断有帮助的OCT图像特征。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据分析, 计数资料用率(%)表示, 组间比较采用卡方检验, 病理结果作为诊断“金标准”, 分析3种检查方法的灵敏

度、特异度及Kappa值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

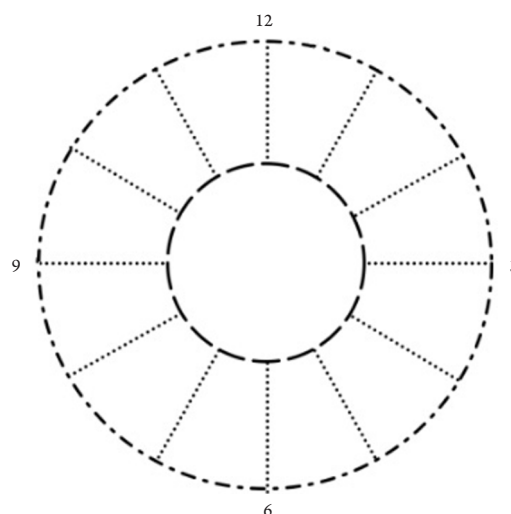


图1 内圈是新鳞柱交界, 外圈是旧鳞柱交界

Figure 1 Inner circle is the new squama junction, and the outer circle is the old squama junction

2 结果

2.1 OCT 检查结果

131例患者共收集3 000余张OCT图像, 可在OCT图像上清晰地观察到鳞状上皮、柱状上皮、基底膜、基质、腺体等微观结构(图2)。

2.2 HPV, TCT 及 OCT 3种检查方法阳性率比较

在131例患者中, HPV阳性者120例(91.60%), TCT阳性者86例(65.65%), OCT阳性者51例(38.93%), 病理结果阳性62例(47.33%)。

2.3 诊断性试验结果

3种检查方法单独应用时, HPV检测灵敏度最高为98.25%, 其次是OCT为84.21%, 两者差异无统计学意义($P>0.05$), 均高于TCT检查($P<0.05$); TCT特异度为35.14%, HPV为11.1%, 与OCT(82.5%)相比差异均存在统计学意义($P<0.05$)。TCT检查与HPV检测相比, 灵敏度和特异度差异均有统计学意义($P<0.05$)。OCT的Kappa值为0.646, 高于HPV(0.104)和TCT(0.017, 表1)。

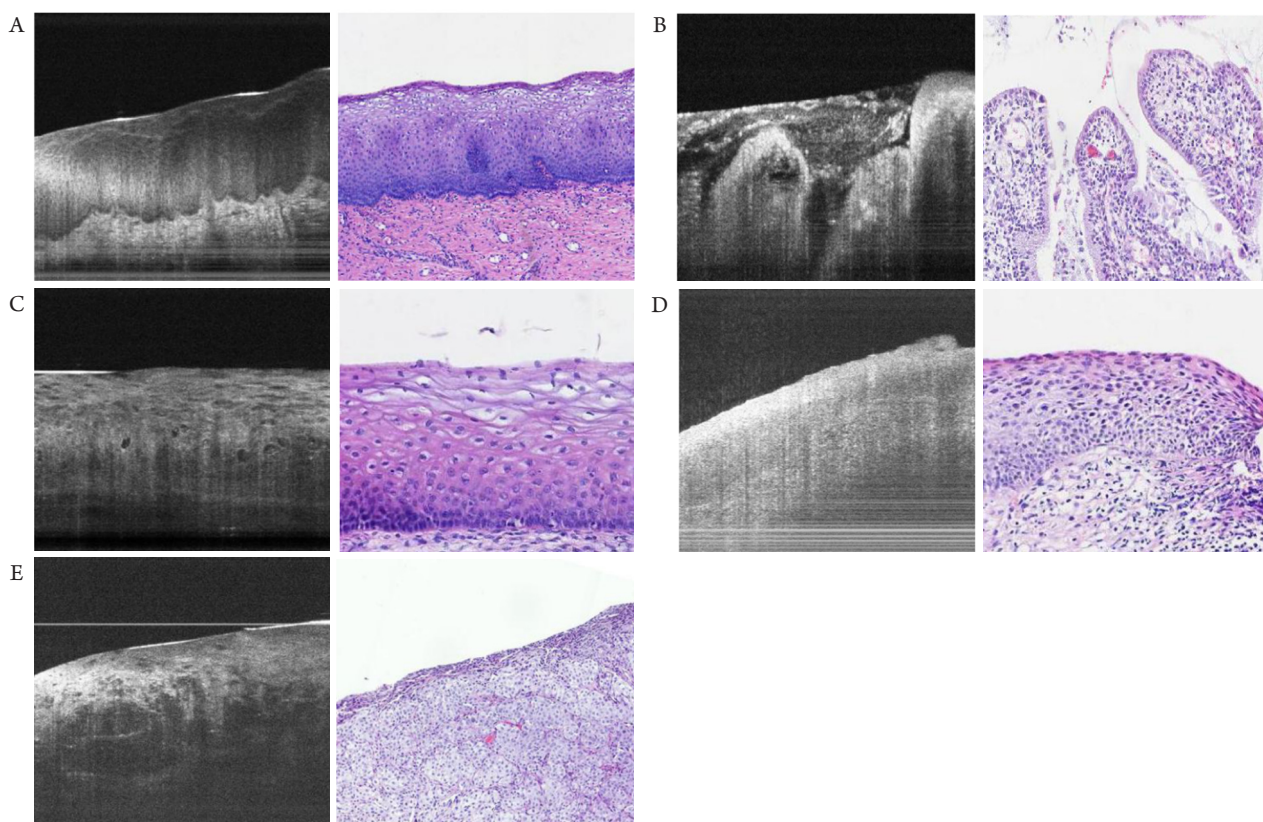


图2 典型的宫颈OCT图片和相应的宫颈组织HE染色(×100)

Figure 2 Typical OCT and corresponding HE images of cervical tissues (×100)

(A)正常宫颈: OCT示上皮完整, 能看到完整排列的鳞状细胞结构, 可见基底膜; 正常宫颈组织HE染色图片。(B)慢性子宫颈炎: OCT示上皮不完整, 参差不齐, 不可见鳞状细胞, 可见乳头状结构边界清晰; 慢性子宫颈炎HE染色图片。(C)LSIL: OCT示上皮只能看到小部分发亮鳞状细胞, 一般仍可见到基底膜, 基底膜以上约1/3处不透光暗淡发黑或可见挖空细胞; LSIL HE染色图片。(D)HSIL: OCT示不可见鳞状细胞, 透光较差, 暗淡的异常细胞带超过1/3, 部分不可见到基底膜; HSIL HE染色图片。(E)宫颈癌: OCT示整体透光性差, 部分区域光线高亮, 反差大, 可见不均匀的黑色癌细胞聚集区, 个别可发现癌巢, 基底膜消失; 宫颈癌HE染色图片。

(A) Normal cervix: OCT shows the epithelium is intact, and the squamous cell structure can be seen in a complete arrangement, and the basement membrane can be seen. HE staining of normal cervical tissue. (B) Chronic cervicitis: OCT shows the epithelium is incomplete, uneven, invisible squamous cells, visible papillary structures, clear boundaries. HE staining of chronic cervicitis. (C) LSIL: OCT shows only a small part of shiny squamous cells can be seen on the epithelium, and the basement membrane is still generally visible. About 1/3 of the basement membrane is opaque and dark or visible. HE staining of LSIL. (D) HSIL: OCT shows invisible squamous cells, poor light transmission, dim abnormal cell bands more than 1/3, part of which is not visible to the basement membrane. HE staining of HSIL. (E) Cervical cancer: OCT shows the overall light transmittance is poor, and the light in some areas is bright and the contrast is large. It can be seen that the cancer cells in the uneven area of the black cancer cells can be found, and the basement membrane disappears. HE staining of cervical cancer.

表1 HPV, TCT及OCT单一检测筛查宫颈癌的评价指标

Table 1 Indicators for screening cervical cancer by single detection of HPV, TCT and OCT

检测方法	灵敏度/%	特异度/%	Kappa值
HPV	98.25 [#]	13.51 ^{**}	0.104
TCT	66.67 [*]	35.14 [*]	0.017
OCT	84.21	81.08	0.646

* $P < 0.05$ vs OCT检查; [#] $P < 0.05$ vs TCT检查。

* $P < 0.05$ vs OCT; [#] $P < 0.05$ vs TCT.

3 讨论

宫颈癌从癌前病变发展到原位癌约需要10年的时间,早期筛查可以有效降低其发病率与病死率,成为宫颈癌防治的关键^[8]。目前宫颈癌筛查技术包括宫颈细胞学检查、HPV检测、阴道镜下宫颈组织活检术和生物学标志物检测等,然而上述方法灵敏度与特异度不一,筛查成本不一,给临床医生的选择带来困难^[9]。阴道镜下宫颈组织活检术是诊断宫颈疾病的金标准,其利用阴道镜指导选择活检的部位,替代盲目活检。但对于不能暴露于视野下的宫颈管内的病变,临床上需借助宫颈管搔刮术、诊断性锥切术作为补充的处理手段,但此种方式为有创操作,同时也增加了患者出血和感染的风险。因此选择无创、快速、便宜准确的检查方法显得尤为重要。

OCT是20世纪90年代发展起来的一种三维成像技术^[10]。利用弱相干光干涉原理,通过探测后向散射波和后向反射波的回波时间延迟和回波强度来对生物浅表组织进行成像。后向散射光回波信号经探测、处理,最终形成组织内部结构的三维图像。其纵向分辨率可以达到1~10 μm,而横向分辨率也在微米量级^[11]。不同组织对光信号的反应不同,在大多数组织中OCT成像深度为1~2 mm,尽管成像深度与目前临床应用的成像设备如超声、MRI及CT相比较浅,但OCT在组织内的分辨率是超声分辨率的50~100倍,更远远高于MRI及CT。因其具有分辨率高、成像速度快、对组织无损伤和造价低等优点,而在临床上备受瞩目。Gallwas等^[12]研究发现OCT在诊断宫颈上皮病变时的灵敏度为85%~98%,特异性为39%~81%,但大量的假阳性率导致OCT的特异性下降。Zeng等^[4]从92例患者的159个离体宫颈标本中的497个3-D超高分辨率光学相干显微镜(optical coherence microscopy, OCM)图像和相应的组织HE染色切片,可清晰地分辨出单个细胞,且能区分正常宫颈、宫颈外翻、低度病变、高度病变和浸润癌,其敏感性为80%,特异性为89%。本研究结果显示活体宫颈组织OCT图片虽然没有离体OCM图片清晰度高,但OCT图像特征均与之相符,且即时成像,对组织无损伤。本研究结果显示:OCT灵敏度为84.21%,与HPV检测相比,两者差异无统计学意义,且均高于TCT;OCT特异度为81.08%,与HPV检测、TCT单独应用时相比差异均存在统计学意义;OCT的Kappa值为0.646,提示OCT单独使用效果较其他两种检查方法真实性更好,准

确性更高。

HPV检测是对宫颈癌病因的检测,临床上已广泛应用,但依然被假阳性问题困扰^[13]。本研究对131例患者行HPV检测,其中HPV阳性占64例,HPV阳性且病理结果阳性的占56例,其灵敏度、特异度及Kappa值分别为98.25%、13.51%和0.104,与文献^[14]报道HPV检测高灵敏度、低特异度相符合。较高的灵敏度提示HPV检测可减少漏诊的发生,但假阳性率较高,究其原因可能为大多数HPV感染者为一过性感染且并未发展为宫颈病变。

TCT是目前临床上应用比较广泛的一种宫颈细胞学检查技术,与HPV检测相比,TCT具有更高的特异性,为97.9%,但敏感性低,为40.3%^[15],并且会受到炎症的影响,取材不满意、阅片不仔细均可能导致漏诊。TCT和HPV两种检查方法均不能提供实时结果,也不能定位可疑区域^[16]。本研究结果显示:TCT灵敏度、特异度及Kappa值分别为66.67%、35.14%和0.017,其较低的特异度与宋梅英等^[17]的研究结果不相符,回顾病例资料,可能是检出ASCUS患者较多的缘故。

OCT作为一种在体、无创、实时快速、高分辨率的成像技术,成为研究的热点,但OCT技术也存在一定的局限性,比如对一般深层组织不能显示清晰图像,且对所采集图像的判断专业要求高,不熟悉该技术的临床医生可能无法提供正确的诊断。目前OCT技术对宫颈疾病的研究还处于早期实验阶段,且本文中样本量较少,下一步通过OCT设备的不断完善、数字图像处理的优化和分析技术的提高,以及大量样本的研究,可使OCT技术在活体宫颈疾病诊断中更加完善及实用。

参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
2. 陈丽梅. 宫颈癌筛查技术发展及最新筛查指南[J]. *上海医药*, 2018, 39(1): 3-7.
CHEN Limei. Advances in cervical cancer screening techniques and guidelines[J]. *Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal*, 2018, 39(1): 3-7.
3. Yoshikawa H. Cervical cancer incidence: trends in Japan and world[J]. *Nihon Rinsho*, 2012, 70(4): 73-76.

4. Zeng XX, Zhang XA, Li CY, et al. Ultrahigh-resolution optical coherence microscopy accurately classifies precancerous and cancerous human cervix free of labeling[J]. *Theranostics*, 2018, 8(11): 3099-3110.
5. Padrón-Pérez N, Català-Mora J, Díaz J, et al. Swept-source and optical coherence tomography angiography in patients with X-linked retinoschisis[J]. *Eye*, 2018, 32(4): 707-715.
6. Al-Bawardy R, Thomas S, Cameron D, et al. An accidentally crushed stent identified by optical coherence tomography[J]. *Coron Artery Dis*, 2018, 29(5): 438-440.
7. Matsuura C, Shimada Y, Sadr A, et al. Three-dimensional diagnosis of dentin caries beneath composite restorations using swept-source optical coherence tomography[J]. *Dent Mater J*, 2018, 37(4):642-649.
8. Tsai TH, Zhou C, Tao YK, et al. Structural markers observed with endoscopic 3-dimensional optical coherence tomography correlating with Barrett's esophagus radiofrequency ablation treatment response (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(6): 1104-1112.
9. 陈静. 宫颈癌筛查方法的现状与研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(1): 39-40.
CHEN Jing. Current status and research progress of cervical cancer screening methods[J]. *World Latest Medicine Information*, 2019, 19(1): 39-40.
10. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography[J]. *Science*, 1991, 254(5035): 1178-1181.
11. 吕湘云, 艾明, 江双红, 等. 光学相干断层扫描血管成像技术(OCTA)观察孔源性视网膜脱离复位术后黄斑区血流[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(12): 74-77.
LÜ Xiangyun, AI Ming, JIANG Shuanghong, et al. Observation of the macular vessels after successful rhegmatogenous retinal detachment repair with optical coherence tomography angiography[J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2018, 38(12): 74-77.
12. Gallwas JK, Turk L, Stepp H, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Lasers Surg Med*, 2011, 43(3): 206-212.
13. 马玉英. TCT、HPV检测及c-myc基因检测对宫颈癌筛查的效果分析[J]. *临床研究*, 2018, 16(23): 50.
MA Yuying. Analysis of the effect of TCT, HPV detection and c-myc gene detection on cervical cancer screening[J]. *Clinical Research*, 2018, 16(23): 50.
14. Li T, Li Y, Yang GX, et al. Diagnostic value of combination of HPV testing and cytology as compared to isolated cytology in screening cervical cancer;a meta-analysis[J]. *J Cancer Puts Ther*, 2016, 12(1): 283-289.
15. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 189-197.
16. Ram BM, Dolpady J, Kulkarni R, et al. Human papillomavirus (HPV) oncoprotein E6 facilitates Calcineurin-Nuclear factor for activated T cells 2(NFAT2) signaling to promote cellular proliferation in cervical cell carcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(1): 326-328.
17. 宋梅英, 赖爱柔, 张李松, 等. 665例绝经后妇女宫颈癌筛查的临床分析[J]. *中华妇产科临床杂志*, 2018, 19(3): 259-260.
SONG Meiyang, LAI Ailuan, ZHANG Lisong, et al. Clinical analysis of 665 cases of cervical cancer screening in postmenopausal women[J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2018, 19(3): 259-260.

本文引用: 王宝山, 马倩, 曾宪旭, 杜俊鹏, 赵欣欣, 王新月. 光学相干层析成像技术在宫颈疾病中的应用[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(3): 620-625. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.013

Cite this article as: WANG Baojin, MA Qian, ZENG Xianxu, DU Junpeng, ZHAO Xinxin, WANG Xinyue. Application of optical coherence tomography in cervical diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(3): 620-625. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.013