

R-way 阴道镜智能诊断评估技术识别宫颈高级别病变的能力

赵 健¹, 赵宇倩², 王婷婷³, 张 希⁴

(1. 北京大学第一医院, 北京 100034; 2. 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021; 3. 中国疾病预防控制中心, 北京 100050)

摘要: [目的] 探讨 R-way 阴道镜智能诊断系统识别宫颈高级别病变的能力。[方法] 选取 498 例经阴道镜检查组织病理诊断 HSIL+ (包括 CIN2、CIN3、原位腺癌、浸润癌) 的病例, 分析阴道镜不同时间、不同检查下的颜色变化, 通过“红厚白”、“红白 A”、“红白黄”以及阴道镜观察到出血 (溃疡)、细胞学异常 ASC-H、HSIL、SCC、AGC+ (包括 AGC-NOS、AGC-FN)、AIS、Adca 作为 R-way 系统评估方法拟诊宫颈高级别病变的指标。[结果] R-way 系统的 5 项指标联合评估宫颈高级别病变的灵敏度为 94.78%。最常见的异常指标为“红厚白”、“红白 A”、“红白黄”以及细胞学异常 ASC-H、HSIL、SCC 及 AGC+。[结论] R-way 诊断系统不同评估指标相结合, 可正确识别宫颈高级别病变, 但临床应用尚需大样本数据验证其特异度等指标。

关键词: R-way 阴道镜智能诊断评估; 宫颈高级别病变; 宫颈癌筛查; 阴道镜

中图分类号: R730.4 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2015)10-0884-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.10.A018

The Capability of R-way Intelligent Colposcopy Evaluation System to Detect High-grade Squamous Intraepithelial Lesion of the Cervix

ZHAO Jian¹, ZHAO Yu-qian², Wang Ting-ting³, et al.

(1. Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Cancer Institute & Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 3. Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

Abstract: [Purpose] To explore the capability of R-way intelligent colposcopy evaluation system to detect high-grade squamous intraepithelial lesion of the cervix. [Methods] The 498 cases of histopathology confirmed HSIL+ (CIN2, CIN3, carcinoma in situ, invasive cancer) were selected to observed the changes along with the time and staining. The “red think white”, “red white A (atypical vessels)”, “red white yellow”, bleeding observed under colposcopy and abnormal cytology (ASC-H, HSIL, SCC, AGC including AGC-NOS, AGC-FN, AIS, Adca) were selected as the indicators of R-way evaluation system to detect HSIL+. [Results] The accumulation detection rate of the five indicators was 94.78%. The “red think white”, “red white A (atypical vessels)”, “red white yellow” and cytology as ASC-H, HSIL, SCC and AGC+ were the most frequently found abnormal indicators. [Conclusions] The combination of different indicators of R-way diagnostic system could correctly detect HSIL+ cases. It is promising but larger sample size study is needed to evaluate the specificity and other validation indicators.

Key words: R-way intelligent colposcopy evaluation system; high-grade squamous intraepithelial lesion; cervical cancer screening; colposcopy

阴道镜检查作为宫颈“三阶梯”诊断中必不可少的一个环节, 在宫颈癌筛查过程中起非常重要的作用。美国阴道镜专业医生除需要掌握阴道镜设备、阴

道镜检查技术之外, 还需要熟悉与下生殖道疾病相关的病理生理学、细胞学、细胞遗传学、预防医学、基础研究、分子生物学、妇科肿瘤学和妇科内分泌学等相关学科知识^[1]。随着我国大规模的宫颈癌筛查工作的开始, 细胞学、高危型人类乳头状瘤病毒检查异

收稿日期: 2014-12-09; 修回日期: 2015-03-25
E-mail: jianzhao@vip.sohu.com

常转诊阴道镜检查数量的增加,对阴道镜医生的需求日益增加。在短时间内对基层临床医生进行大量阴道镜相关知识培训,掌握阴道镜的检查技能并准确识别宫颈高级别病变活检存在困难。因此,选择何种适宜的阴道镜检查技术与方法来保证宫颈癌筛查质量,已成为宫颈癌筛查的瓶颈。我们对498例组织病理学确诊为CIN2、CIN3、原位腺癌及宫颈浸润癌(以下简称HSIL+)的阴道镜图像特征进行总结,建立了以宫颈组织病理学为基础的“傻瓜式”阴道镜智能诊断评估技术(以下简称R-way系统),临床医生可通过阴道镜检查过程中出现的红白黄三种颜色的叠加,做出阴道镜拟诊。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2013年1月4日至2014年8月8日在北京大学第一医院门诊经阴道镜取活检组织病理学诊断为HSIL+的阴道镜图像498例患者进行分析。

1.2 方法

1.2.1 R-way系统试验方法

生理盐水溶液:用大棉球饱沾生理盐水溶液后涂抹清洁宫颈表面,清洁结束后再用干棉球擦干,将放大倍数从6倍增大到20倍,图像清晰后确定焦距(可以包括整个宫颈及血管出现的区域),分别采集白光图和绿光图。

5%醋酸染色:用可以完全覆盖宫颈表面的大棉球饱沾5%醋酸,盖在宫颈表面,阴道镜启动计时功能(可以在阴道镜采集图像上标记醋酸作用时间,以s为单位),50s后离开,用干棉球擦干(控制在10s内);从5%醋酸染色60s开始采集图像,每30s采集一幅,150s后结束(60s,90s,120s,150s),共采集4幅,对白上皮有血管的观察可以补充采集绿光图。

Lugol's染色(Schiller试验):用小棉球饱沾Lugol's液,首先涂抹白上皮表面,再涂其他部位,阴道病变的检查需要用大棉球涂抹;采集图像,采集最少一幅。

在上述检查过程中未出现颜色改变,观察是否出现宫颈表面出血(或者溃疡)和/或宫颈管出血;在上述检查过程中未出现颜色改变,同时无宫颈表面出血(或者溃疡)和/或宫颈管出血,参考宫颈细胞病

理学诊断结果,对细胞学为ASC-H+(包括ASC-H、HSIL、SCC),AGC+(包括AGC-NOS、AGC-FN、AIS、Adca)取四象限随机活检。

1.2.2 R-way系统诊断评估方法

1.2.2.1 R-way系统评估方法实现原理

红:宫颈表面有血管显现的区域,面积可大可小,包括正常的生理性血管和异常的新生血管,简称“R”。厚白:涂5%醋酸,比较采集的4幅图像,随着时间的增加,白上皮出现四个结果:无醋白、醋白消失、醋白变薄、持续醋白以及醋白增厚,将持续醋白和醋白增厚定义为“厚白”,简称“w”;非典型血管:涂5%醋酸后白上皮出现粗镶嵌、粗大血管以及非典型血管,简称为“a”;黄:宫颈表面,尤其是白上皮上,Lugol's染色不着色区称为“黄”,简称为“y”。综上所述,称之为“R-way系统评估方法”。

1.2.2.2 R-way系统评估方法拟诊宫颈高级别病变的指标

红厚白:生理盐水后出现的“红”的区域,涂5%醋酸后出现“厚白”,简称“红厚白”,存在宫颈高级别病变。

红白A:生理盐水后出现的“红”的区域,涂5%醋酸后无“厚白”,但出现异型血管,简称“红白A”,存在宫颈高级别病变。

红白黄:生理盐水后出现的“红”的区域,涂5%醋酸后无“厚白”,无异型血管,但是Lugol's染色不着色,呈“芥末黄”,简称“红白黄”,存在宫颈高级别病变。

出血(或者溃疡):无“红厚白”、“红白A”、“红白黄”时,宫颈表面出血(或者溃疡)和/或者宫颈管出血存在宫颈高级别病变。

细胞病理学诊断异常:无“红厚白”、“红白A”、“红白黄”以及出血时,ASC-H+以及AGC+存在宫颈高级别病变。

上述指标,如“厚”、“白”等标准来源于宫颈组织病理学原理、2011年国际宫颈病理与阴道镜联盟(IFCPC)命名法,出血、细胞学异常的处理结合美国2013年美国阴道镜及宫颈病理学会(ASCCP)指南临床路径。

1.2.2.3 R-way系统评估方法拟诊宫颈高级别病变的原则

计算机将阴道镜检查三种溶液试验过程所采集

的图像,依据“R-way”特征进行关联比对,进行基于病理的“比对数据库”智能分析,将阴道镜检查过程中出现的红厚白、红白 A、红白黄、出血(或者溃疡)作为 R-way 系统评估方法的拟诊指标,同时结合异常细胞学(特指:ASC-H+和 AGC+)拟诊宫颈高级别病变。以“红厚白”为第一拟诊依据,若出现则视为观察结局,若不出现则继续观察有无第二拟诊依据“红白 A”,若出现“红白 A”则视为观察结局。根据此项原则,依次观察有无第三拟诊依据“红白黄”,第四拟诊依据“出血(或者溃疡)”。若以上指标均未观察到,则结合第五诊断依据“异常细胞学”拟诊宫颈高级别病变。

1.2.3 统计学处理

应用 SAS 9.3 软件进行数据处理及统计分析。分别描述“红厚白”、“红白 A”、“红白黄”、“出血(溃疡)”以及异常细胞学 5 种拟诊指标在 498 例组织病理学金标准 HSIL+阴道镜图像中的分布(频数、百分比);根据 R-way 系统评估方法拟诊宫颈高级别病变的原则,计算 R-way 系统评估方法识别 498 例组织病理学 HSIL+ 的累计频率,即 R-way 系统可以评估方法正确识别组织病理学 HSIL+ 的灵敏度(见 Table 1)。

2 结果

在 498 例组织病理学为 HSIL+患者中,R-way 系统评估方法拟诊“出血”最

少,仅观察到 53 例,其余指标均在 260 例左右(见 Figure 1)。

在 498 例病理诊断 HSIL+的患者中,观察第一拟诊依据“红厚白”,R-way 系统识别高级别病变的灵敏度为 51.41%;在观察不到“红厚白”的患者中继续观察第二拟诊依据“红白 A”,灵敏度可增加 19.48%,累积为 70.88%;在观察不到“红白 A”的患者中继续观察第三拟诊依据“红白黄”,灵敏度可增加 8.43%,累积为 79.32%;三种指标都未观察到,则观察是否有阴道镜下出血,灵敏度可增加 4.62%,R-way 系统识别高级别病变的灵敏度可达 83.94%。若 R-way 系统的拟诊指标均为阴性,则结合“异常细胞学”,灵敏度可增加 10.84%,累积达到 94.78%(见 Table 2、Figure 2)。

Table 1 The principles of R-way intelligent colposcopy evaluation system to detect HSIL+

Result	Red think white	Red white A (atypical vessels)	Red white yellow	Bleeding observed under colposcopy	Bbnormal cytology	Conclusion
1	+	...	...	...	...	Positive
2	-	+	...	...	...	Positive
3	-	-	+	...	...	Positive
4	-	-	-	+	...	Positive
5	-	-	-	-	+	Positive
6	-	-	-	-	-	Negative

Note: “+” appearance, “-” no appearance, “...” no observation

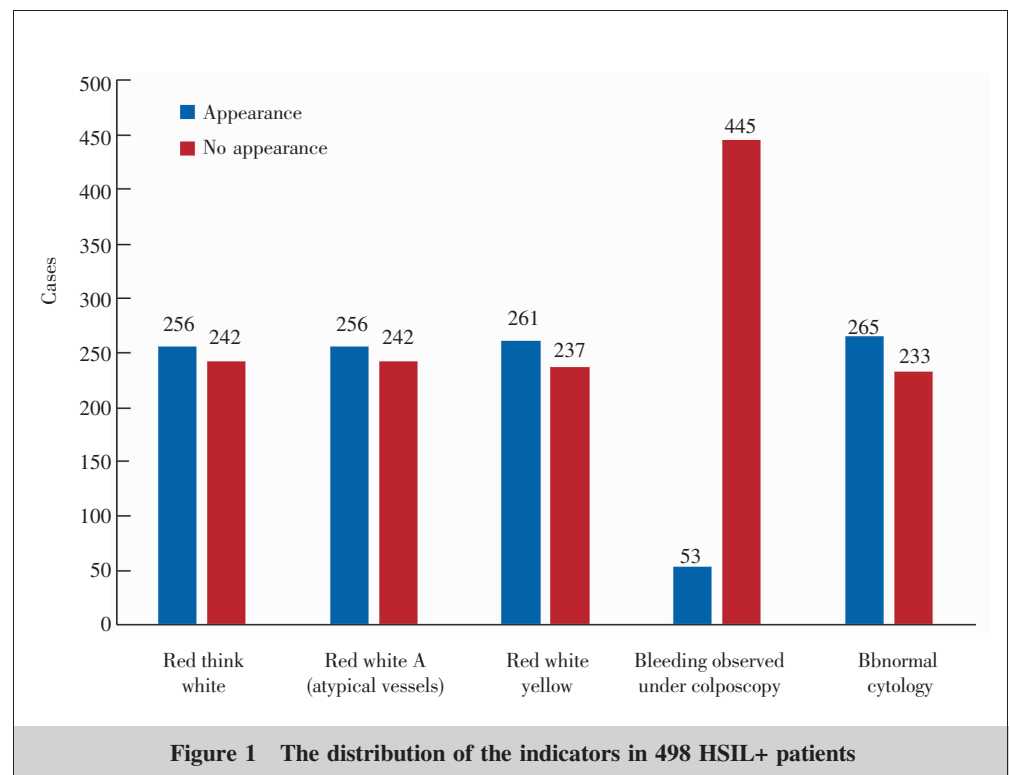


Figure 1 The distribution of the indicators in 498 HSIL+ patients

Table 2 The sensitivity of R-way diagnostic system to detect HSIL+

Red think white	Red white A (atypical vessels)	Red white yellow	Bleeding observed under colposcopy	Bbnormal cytology	Frequency	Relative frequency(%)	Cumulative frequency	Relative cumulative frequency(sensitivity)(%)
+	...	...	...	...	256	51.41	256	51.41
-	+	...	...	...	97	19.48	353	70.88
-	-	+	...	...	42	8.43	395	79.32
-	-	-	+	...	23	4.62	418	83.94
-	-	-	-	+	54	10.84	472	94.78
-	-	-	-	-	26	5.22	498	100.0

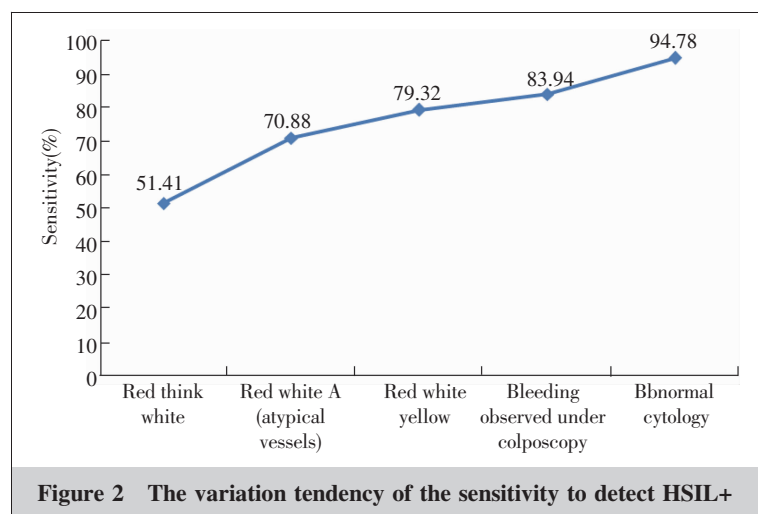


Figure 2 The variation tendency of the sensitivity to detect HSIL+

3 讨 论

2009~2011 年,国家对 32 个省市区 1000 万农村妇女进行宫颈癌免费筛查,2012 年开始扩大到每年 1000 万妇女。全国逐步形成从农村拉动城市的国家级重大惠民工程。在全国性的大规模的宫颈癌筛查活动中,细胞学、醋酸/碘染色肉眼观察异常转诊阴道镜检查是关键步骤。宫颈异常组织是由异常的新生血管和异常的细胞所构成,如果在宫颈表面出现大量的新生血管以及异常细胞,妇科医生通过宫颈溃疡、出血、宫颈表面不规则、宫颈外生性结节、坏死等肉眼即可发现晚期宫颈癌。然而晚期宫颈癌的发现远不能满足宫颈癌筛查的要求,筛查的目的是检出早期病变,也是转诊阴道镜的首要任务。对宫颈 HSIL+癌前病变的早诊才能降低宫颈癌的发病率和死亡率^[3]。

如果阴道镜检查不能正确诊断或发现宫颈高级别病变部位并活检,容易造成漏诊,降低宫颈癌筛查项目的质量。对于在数量上不足以通过肉眼发现的新生血管和异常细胞,须借助 5%醋酸和 Lugol's

液,利用强光线穿过上皮数层细胞,射入基质,再反射出来形成特殊形态的图像。通过对反射出来的图像颜色、构型、边界、血管等特征进行观察分析,可发现肉眼看不见的宫颈高级别病变。

异常细胞是由“DNA 含量增多”的细胞核和相应整个细胞而言“细胞浆减少”的胞浆构成。5%醋酸与高级别病变区域异常细胞的细胞核发生反应,核蛋白发生可逆性沉淀反应,引起组织反光增强,组织病理学的 HSIL 表现为上皮全层的非典型性^[4],而正常宫颈组织无明显反光,因而与正常组织形成鲜明的对比,出

现厚醋白^[1]。本组观察的 498 例组织病理学 HSIL+ 病例阴道镜图像中“红厚白”256 例,占 51.41%。

组织病理学的 HSIL 有一种变型为薄层 HSIL (thin HSIL)^[5],高级别病变通常不足 10 层细胞,在这种情况下与正常宫颈的组织反光强度仅有轻微增加,没有厚醋白。出现薄醋白需要通过阴道镜的绿光功能进行异型血管的判读。正常情况下,首先,由于宫颈的柱状上皮为单层细胞,基质部正常生理性血管在宫颈柱状上皮区域表现为“红”色;其次,在各种因素的作用下,柱状上皮下方的储备细胞开始鳞化,鳞化刚刚开始时,基质部正常生理性血管在宫颈不成熟的转化区域表现为“红”色;最后,宫颈萎缩时,中表层细胞受激素影响分化减慢,常常仅出现底层鳞状上皮细胞,基质部正常生理性血管在宫颈萎缩区域表现为“红”色。而异常的血管即新生的血管往往伴随着异常的细胞,即使高级别病变通常不足 10 层细胞,为了满足异常细胞的快速增殖,相应部位产生许多新生血管,新生血管在异常细胞中拓展的过程中受到细胞的挤压,在醋白上皮上表现不规则,常见粗大点状血管、粗大不均镶嵌以及其它非典型血

管。本组观察的 498 例组织病理学的 HSIL 阴道镜图像中有“红白 A”256 例,占 51.41%。累积“红厚白”、“红白 A”识别宫颈高级别病变率为 70.88%。

Lugol's 液显示细胞浆糖原少的细胞,正常情况下宫颈糖原含量少的细胞有柱状上皮细胞、不成熟化生细胞、中底层鳞状上皮细胞。因此在 2011 IFCPC 国际阴道镜术语^[6]中将 Lugol's 染色列为非特异改变。因此在阴道镜观察 Lugol's 染色是推荐在醋白上皮上染色。本组观察的 498 例组织病理学 HSIL 阴道镜图像中有“红白黄”261 例,占 52.40%。累积“红厚白”、“红白 A”、“红白黄”识别宫颈高级别病变能力为 79.32%。综上所述,“红厚白”、“红白 A”、“红白黄”是阴道镜检查常见的构图,在临床工作中需要掌握这些特征。

任何一项技术均存在局限性,阴道镜也不例外。R-way 系统评估方法基于宫颈病变组织的病理特点:异常新生血管和异常细胞,严格遵循 ASCCP 指南,在整个阴道镜检查过程中,阴道镜检查不充分,出现宫颈表面出血(或者溃疡)和/或者宫颈管出血的患者,推荐宫颈出血面和/或者宫颈管出血取组织活检,我们观察的 498 例组织病理学的 HSIL 阴道镜图像中有“出血(溃疡)”53 例,占 10.64%。累积“红厚白”、“红白 A”、“红白黄”、“出血”识别宫颈高级别病变能力为 83.94%。

异常细胞的提示则严格参考宫颈脱落细胞学病理诊断。文献报道^[7]:细胞学 ASC-H/HSIL/SCC 女性,3 年之内发生 HSIL+危险性为 59%,CIN3+ 28%,宫颈癌 4.1%,同时 2012 ASCCP 指南指出细胞学诊断为 AGC+时建议颈管评估,因此出现上述细胞学异常时建议多点活检,必要时行 ECC。本组 498 例组织病理学 HSIL+中 ASC-H/HSIL/SCC/AGC+有 265 例,占 53.21%。而在未观察到任何阴道镜下改变时,对单纯细胞学高度病变的患者取随机活检可提高 HSIL+的检出率,本研究中占 10.84%。R-way 系统 5 项指标联合评估宫颈高级别病变的灵敏度为 94.78%。因此 R-way 系统拟诊为高级别宫颈病变的指标包括:红厚白、红白 A、红白黄、出血(溃疡)以及异常细胞学。

根据量化检查过程的图像采集结果,对阴道镜检查三种溶液实验过程的组织病理改变反应出的图像变化,“R-way”进行特征关联比对智能分析,结合

出血(溃疡)以及异常细胞学,智能提示拟诊结果,指导可疑高级别病变活检的部位,可减少临床医生主观因素对阴道镜拟诊的影响,减少由于不同水平的医生操作所带来的阴道镜拟诊质量差异,使阴道镜检查更客观,提高宫颈癌筛查对早期病变的检出率,使检查结果有较好的一致性。同时 R-way 系统评估方法通过对颜色、出血的识别,细胞学异常结果关注即可完成阴道镜的拟诊,降低了阴道镜检查使用和培训的复杂程度,适于在基层医院推广,以在将来更好地满足国家和各省市宫颈癌筛查等重大公共卫生服务项目的要求。

参考文献:

- [1] Cao ZY. Journal of China bstetrics and gynecology [M]. Edition 3. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014. 2112. [曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014. 2112.]
- [2] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17(5): S1-S27.
- [3] Dong ZW, Qiao YL, Kong LZ, et al. The strategy and implementation for early detection of cancer in china [J]. China Cancer, 2008, 17(4): 263-265. [董志伟, 乔友林, 孔灵芝, 等. 中国癌症早诊早治的策略与实践[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(4): 265-263.]
- [4] Tian YZ. Obstetrics and gynecology diagnostic pathology [M]. Main Translator: Hui YZ. Edition 1. Beijing: Peking University Medical Press, 2007. 305. 回允中(译). 妇产科诊断病理学 [M]. 第 1 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2007. 305.]
- [5] Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology[J]. Int J Gynecol Pathol, 2013, 32(1): 76-115.
- [6] Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy[J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(1): 166-172.
- [7] Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(7): 663-672.