

叶酸受体介导的宫颈特殊染色检测 宫颈上皮内瘤变的价值^{*}

刘慧敏 刘远洪^① 陈晓青 袁建寰^{**}

(广东省惠州市第一人民医院妇科, 惠州 516001)

【摘要】 目的 探讨叶酸受体介导的宫颈染色检测宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的临床价值。**方法** 对2015年3月~2017年5月宫颈癌筛查提示传统宫颈刮片 \geq 巴氏Ⅱ级519例,采用叶酸受体介导肿瘤诊断(folate receptor-mediated tumor diagnosis, FRD)进行宫颈染色和阴道镜下活检。**结果** 宫颈活检诊断176例无CIN, 121例CIN1, 104例CIN2, 81例CIN3, 37例宫颈癌。FRD阳性诊断CIN2及以上的敏感度为84.7%(188/222), 特异性76.8%(228/297), 阳性预测值73.2%(188/257), 阴性预测值87.0%(228/262), 准确率80.2%(416/519)。**结论** FRD在快速筛查宫颈上皮内瘤变中有临床价值。

【关键词】 叶酸受体介导肿瘤诊断; 宫颈上皮内瘤变; 子宫颈癌

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2018)10-0885-03

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2018.10.006

Folate Receptor-mediated Tumor Diagnosis in Screening for Cervical Intraepithelial Neoplasia Liu Huimin^{*}, Liu Yuanhong, Chen Xiaoqing^{*}, et al. ^{*} Department of Gynecology, Huizhou First Hospital, Huizhou 516001, China
Corresponding author: Yuan Jianhuan, E-mail: drjhyuan@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the feasibility of folate receptor-mediated tumor diagnosis (FRD) staining in screening for cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods** A total of 519 cases with abnormal Papanicolaou test(\geq grade II) in cervical cytological screening were given FRD staining and biopsy under colposcopy from March 2015 to May 2017. **Results** Cervical biopsy showed no CIN in 176 cases, CIN1 in 121 cases, CIN2 in 104 cases, CIN3 in 81 cases, and cervical cancer in 37 cases. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of the FRD staining for CIN2 and above were 84.7% (188/222), 76.8% (228/297), 73.2% (188/257), 87.0% (228/262), and 80.2% (416/519), respectively. **Conclusion** FRD staining is feasible in screening for CIN.

【Key Words】 Folate receptor-mediated tumor diagnosis; Cervical intraepithelial neoplasia; Cervical cancer

叶酸受体(folate receptor, FR)介导肿瘤诊断(folate receptor-mediated tumor diagnosis, FRD)检测原理是,叶酸受体在正常的上皮细胞中低表达,在肿瘤细胞中高表达^[1~5]。叶酸受体介导肿瘤检测试剂盒适用于快速检测宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)2级及以上的宫颈病变的筛查^[1,2],其可靠性与常规的宫颈癌筛查手段如液基细胞学检查(ThinPrep cytology test, TCT)、人乳

头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)检测相近^[1,2]。目前,FRD染色用于宫颈癌筛查的做法尚未得到国内或国外相关临床指南的推荐^[6~8]。本研究选取2015年3月~2017年5月在宫颈癌筛查中因宫颈刮片可疑有宫颈病变的519例行FRD染色检测、阴道镜检查 and 宫颈活检,探讨FRD染色对于CIN2及以上宫颈病变的临床价值。本研究得到我院医务部的批准(一医医务部[2016]62号)。

^{*} 基金项目:惠州市科技局资助项目(2016Y079)

^{**} 通讯作者, E-mail: drjhyuan@163.com

^① (广东省博罗县第二人民医院妇产科, 惠州 516000)

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

入选标准:有性生活史,“两癌筛查”行传统宫颈刮片检查提示≥巴氏Ⅱ级,建议行进一步诊治者。

排除标准:有其他恶性肿瘤病史;有放疗或化疗史;近3个月内接受宫颈治疗,包括宫颈锥形切除、冷冻治疗、热治疗(如红外线治疗、电凝治疗、微波治疗等),宫颈局部药物接触性治疗(如碘伏凝胶、药膜贴敷、阴道栓剂)等;妊娠期;妊娠结束后月经未恢复正常;下生殖道急性炎症期;阴道药物干预(例如阴道塞药、阴道冲洗)后未超过2周;2天内有性生活、TCT或HPV采样;1周内做过阴道镜检查;2周内做过活检或者诊刮;1个月内做过宫颈手术;拟行FRD染色时有宫颈出血或阴道流血;FRD染色后病灶出血可能影响结果判读。

共519例符合以上标准并完成FRD宫颈染色、阴道镜检查及宫颈活检。年龄23~71岁,(41.2±6.3)岁。未绝经473例。有生育史468例。宫颈光滑96例,不同程度糜烂403例,有菜花样组织物20例。宫颈刮片检查提示巴氏Ⅱ级263例,Ⅲ级161例,Ⅳ级76例,Ⅴ级19例。

1.2 方法

先行FRD染色,再做阴道镜检查+宫颈活检。术者不固定。

1.2.1 FRD染色方法 使用陕西高源医疗器械服务有限公司生产的FRD上皮组织特殊染色液[陕咸食药监械(准)字2014第1410003],常规妇科检查体位,暴露宫颈,按FRD检测试剂盒的使用说明操作。①宫颈特殊染色,取试剂盒内配套的专用大棉签,蘸取FRD宫颈染色液至近饱和,用力涂抹宫颈5圈,再在宫颈外口按压10 s,立即观察棉签颜色。②宫颈管特殊染色:取试剂盒内配套的专用小棉签,蘸取FRD宫颈染色液至近饱和,插入宫颈管(1.5~3 cm),沿颈管内壁旋转5圈,逐步下拉棉签,进行颈管内染色,立即观察棉签颜色。按FRD试剂盒的使用说明判读检查结果,以棉签颜色最深的区域判断并记录检查结果,最深的区域直径不小于2 mm。FRD检测结果的判定标准:阴性,棉签棕色或者绿色,提示上皮组织无异常病变,宫颈无CIN2或超过CIN2的病变;阳性,棉签颜色为蓝色、蓝黑色或者黑色,提示上皮组织有CIN2或以上的宫颈病变。

1.2.2 阴道镜活检方法 用干棉签擦除或蘸取蒸馏水擦拭宫颈,继续按常规行阴道镜检查,根据阴道镜下改变和醋酸白染色结果取活检。如阴道镜无异常,选取2个部位(如3点、9点)的组织做宫颈活检,由惠州市第一人民医院病理科医师出具组织病理学检查报告单。

2 结果

宫颈活检和FRD染色的结果见表1。依据FRD试剂盒的使用说明,FRD适用于检测CIN2及以上的宫颈病变,因此宫颈活检病理以CIN2及以上为阳性,正常、慢性炎症、CIN1为阴性,结果见表2。FRD阳性诊断CIN2及以上的敏感度为84.7%(188/222),特异性为76.8%(228/297),阳性预测值为73.2%(188/257),阴性预测值为87.0%(228/262);对CIN2及以上的总准确率为80.2%(416/519)。

表1 宫颈活检病理和FRD染色结果

活检病理诊断	例数	FRD染色	
		阴性	阳性
正常或宫颈炎	176	144	32
CIN1	121	84	37
CIN2	104	25	79
CIN3	81	8	73
宫颈癌	37	1	36
合计	519	262	257

表2 FRD染色诊断CIN2及以上的结果

FRD染色	活检病理诊断		合计
	CIN2及以上	CIN1及以下	
阳性	188	69	257
阴性	34	228	262
合计	222	297	519

3 讨论

3.1 宫颈癌的筛查现状与局限性

宫颈癌是我国发病率最高的妇科恶性肿瘤,是唯一一个病因明确,且可以通过筛查做到早期发现的妇科恶性肿瘤。现有的宫颈癌筛查手段可以做到在宫颈癌前病变、宫颈原位癌和早期浸润癌的阶段发现病变。在此阶段及时治疗几乎能获得接近彻底根治的疗效,而且有生育需求的病例还能做微创手术和保留生育功能手术。因此,做好宫颈癌的筛查工作,对提高宫颈癌的早期发现率和治疗效果有非

常重要的临床价值。

目前,我国实行免费的“两癌筛查”工程,即对乳腺癌、宫颈癌实行免费的初步筛查。宫颈癌的初筛手段是传统的宫颈刮片,对于宫颈刮片有疑问的病例,再酌情做 TCT、HPV 检测,或阴道镜下的宫颈活检。以上方法中,传统的宫颈刮片的费用较低(约 40 元/人次),但宫颈刮片的检出率不高,假阴性较多。TCT 结合 HPV 检测是较为可靠的筛查手段,两者均阴性的病例患宫颈癌的概率较低,适合大规模的筛查,特别是经济不发达和医疗条件相对落后的地区。对于 TCT 或者 HPV 阳性的病例,确诊宫颈癌还需做宫颈活检。阴道镜下活检是宫颈癌可靠的检查手段,活检阳性是确诊的依据,活检漏诊率较低。但 TCT、HPV、阴道镜检查+宫颈活检均需较高的费用以及技术较先进的设备作为基础,因此不具备操作简便、经济的特点,导致它们难以普遍应用于经济欠发达和医疗条件落后的地区。因此,开发一种较经济、操作较简便的宫颈癌筛查手段,具有重要的临床价值,也是宫颈癌筛查技术发展的一个方向。

3.2 FRD 用于宫颈癌筛查的可行性

FR 在多个肿瘤的细胞膜表面高表达,参与肿瘤的发生、演变。近年的研究表明 FR 在卵巢癌、子宫内膜癌和子宫颈癌中高表达,有关 FR 与宫颈癌中表达的研究仍存在争议和不明之处,而 FR 与宫颈癌的发生与演变具有相关性是有研究数据支持的^[3,4]。

3.3 FRD 在宫颈病变筛查中的临床价值

宫颈病变的筛查手段,除了考虑准确性、敏感性、特异性,还需要综合考虑便利性、时效性、人力成本和经济成本^[6-10]。我院 FRD 和 TCT 每人每次收费分别为 96 元、199.5 元,FRD 的成本低于 TCT。目前国家推行的免费两癌(宫颈癌、乳腺癌)筛查,免费筛查宫颈癌的手段是传统的宫颈刮片,所以,结合本文的数据,从经济效益的角度分析,FRD 优于 TCT。与国家免费推行的宫颈刮片筛查相比,无论

是 TCT 还是 FRD 筛查,后两者均需患者支付费用,所以,从患者的经济负担方面看,与宫颈刮片相比,TCT 和 FRD 均无优势。

本研究提示:FRD 诊断 CIN2 及以上的敏感度为 84.7%,特异性为 76.8%,总准确率为 80.2%。FRD 具有费用相对较低、检测的操作难度低、易于实施、结果判定无需使用专用的机器或设备等优点。

参考文献

- 1 张朝红,薛晓玲,党蓉芳,等.叶酸受体介导的 FRD 在宫颈上皮内瘤变和癌变诊断中的应用价值.中国实验诊断学,2014,18(8):1295-1297.
- 2 陈凯英.叶酸受体介导的宫颈特殊染色法联合 TCT/HPV 在早期宫颈病变中的应用价值.中国妇幼保健研究,2014,25(5):828-831.
- 3 陈功,冯玉珍.叶酸受体 α 在宫颈癌中的研究进展.中国医药导报,2014,11(13):164-166.
- 4 陈亮亮,郝敏.叶酸受体 α 在妇科恶性肿瘤中的研究进展.国际妇产科学杂志,2015,42(2):158-160,168.
- 5 Yu Y, Chen Z, Dong J, et al. Folate receptor-positive circulating tumor cell as a novel diagnostic biomarker in non-small cell lung cancer. Trans Oncol, 2013, 6(6):697-702.
- 6 Parker N, Turk MJ, Westrick E, et al. Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligand binding assay. Anal Biochem, 2005, 338(2):284-293.
- 7 Gustafsson L, Ponten J, Zack M, et al. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. Cancer Causes Control, 1997, 8(5):755-763.
- 8 Dijkstra MG, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Cervical cancer screening: on the way to a shift from cytology to full molecular screening. Ann Oncol, 2014, 25(5):927-935.
- 9 Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann Intern Med, 2000, 132(10):810-819.
- 10 Schneider A, Peter U, Erdemoglu E, et al. HPV-base screening for prevention of invasive cervical cancer. Lancet, 2014, 383(9925):1294-1295.

(收稿日期:2018-02-01)

(修回日期:2018-06-23)

(责任编辑:王惠群)