

宫颈癌临床病理诊断技术研究进展

张斌, 孙丹丹, 经晶, 范例*

(吉林金域医学检验所有限公司, 长春 130000)

摘要: 宫颈癌为女性生殖系统最常见恶性肿瘤, 临床早期针对宫颈癌或疑似患者的病理诊断方式诸多。近些年随着检验领域蓬勃发展, 免疫组化病理诊断技术、分子病理诊断技术、RNA原位杂交(RNA Scope)技术的出现为宫颈癌临床病理诊断工作开展带来了新方向。本研究概述了宫颈癌流行病学展示该疾病发病现状, 并分析多种病理诊断技术的临床应用, 分别探讨了不同病理诊断技术的优缺点。同时从宏观角度出发, 探究宫颈癌临床病理诊断工作未来发展趋势。以此为宫颈癌风险预测模型及病理诊断体系框架建立提供重要数据支持, 采取最佳病理诊断技术分析患者潜在风险或病理分型。最终满足患者群体个性化诊治需求, 凸显其高质量医疗服务水平。

关键词: 宫颈癌; 液基细胞学; 荧光原位杂交; 高通量测序

Clinicopathological diagnosis and research progress of cervical cancer

ZHANG Bin, SUN Dan-Dan, JING Jing, FAN Li*

(Jilin Kingmed for Clinical Laboratory Co., Ltd., Changchun 130000, China)

ABSTRACT: Cervical cancer is the most common malignant tumor of female reproductive system. There are many pathologic diagnosis methods for cervical cancer or suspected patients in early clinical stage. In recent years, with the vigorous development of the field of examination, the emergence of immunohistochemical pathological diagnosis technology, molecular pathological diagnosis technology, and RNA in situ hybridization (RNA Scope) technology has brought new directions for the clinicopathological diagnosis of cervical cancer. By summarizing the epidemiology of cervical cancer, this study showed the current situation of the disease, analyzed the clinical application of various pathological diagnostic techniques, and discussed the advantages and disadvantages of different pathological diagnostic techniques. At the same time, the future development trend of clinicopathological diagnosis of cervical cancer was explored from a macroscopic point of view. This provides important data support for the establishment of cervical cancer risk prediction model and pathological diagnosis system framework, and adopts the best pathological diagnosis technology to analyze the potential risk or pathological classification of patients. Finally, it can meet the personalized diagnosis and treatment needs of patient groups and highlight its high-quality medical service level.

KEY WORDS: cervical cancer; liquid-based cytology; fluorescence in situ hybridization; high-throughput sequencing

0 引言

宫颈癌早期发病无明显临床表现, 多数患者待肿瘤侵犯周边组织器官时才通过诊断发现确诊, 但此时往往已经进入中晚期阶段。宫颈癌在发展中国家和发达国家中的标化发病率分别为18.8/10万和11.3/10万, 标化死亡率为12.4/10万和5.2/10万。张晶晶^[1]等人在一项2002~2022年我国宫颈癌研究进展及其可视化分析中发现, 全世界大约有60万人被确诊为宫颈癌, 其中我国人口占11万; 死亡率高达3.3%。近6万例在我国, 严重

危害女性健康。这些数据提示宫颈癌的诊断与治疗工作必须予以高度重视^[2]。只有通过科学有效的病理诊断方式对患者进行评估, 才能够为后续诊疗工作开展提供关键数据支持^[3-4]。现阶段宫颈癌病理诊断技术诸多, 大致可划分为免疫组化病理、分子病理等^[5-6]。从蛋白和分子层面进行病理分析, 实为病理诊断的重要分支^[7]。本文旨在综述当前宫颈癌临床病理诊断技术的最新研究进展, 探讨宫颈癌传统检测技术及新兴技术、免疫组化病理诊断技术、分子病理诊断技术应用现状, 以此为宫颈癌疾病治疗提供新思考。

* 通信作者: 范例, 硕士, 主治医师, 研究方向为病理诊断。E-mail: haoyan202302@163.com

* Corresponding author: FAN Li, Master, Attending Physician, Jilin Kingmed for Clinical Laboratory Co., Ltd., Changchun 130000, China. E-mail: haoyan202302@163.com

1 传统宫颈癌检测技术分析

薄层液基细胞学检查为现阶段宫颈癌早期筛查最常用的技术手段之一,可应用于宫颈细胞分类诊断场景中。且因操作便捷,得到多数患者接受。利用器械采取子宫颈脱落细胞后,病理医师通过显微镜观察宫颈细胞是否存在异常如癌前病变,同时也能够观察患者是否存在微生物感染。王亚娟^[8]等人在一项实验中分别采用液基细胞学检验、免疫组化检验对457例宫颈癌变患者进行病理诊断,结果发现液基细胞学检验方法在诊断宫颈炎、宫颈上皮内瘤变中具有较高诊断效能,在诊断宫颈癌中两种检验方式诊断效能均达到100%,联合诊断在病理分型诊断中可达到更为显著效果^[9]。液基细胞学检验是一种普适性强的病理诊断方法,由于病理分型诊断效能较高,可为后续诊治工作开展提供重要数据支持,因此适用于临床检验。

2 新兴技术辅助宫颈癌检测及应用

2.1 ModelArts 平台驱动人工智能辅助诊断系统

ModelArts 平台是一种集合数据处理、模型构建及人工智能技术应用的开发平台,基于强大的数据分析及数据处理技术,使其在医学检测领域具有显著优势。温永琴^[10]等人在一项关于宫颈液基细胞学非典型病变研究中采用 ModelArts 平台驱动人工智能辅助诊断系统,其中选择了卷积神经网络(convolutional neural network,CNN)和递归神经网络(recurrent neural network,RNN)的深度模型。结果显示,1044例宫颈脱落细胞学标本中 AI 系统在非典型细胞检出灵敏度和特异度分别为98.96%和89.15%,均高于初级医师(81.95%和91.81%)。提示依托 ModelArts 平台的高效计算处理能力及自动化机器学习功能,可满足大规模数据集的处理分析。总之,ModelArts 平台驱动人工智能辅助诊断系统在宫颈脱落细胞学检测领域中可发挥重要作用,几乎不会发生漏诊问题。但该技术依旧具有潜在风险,若人工智能设计逻辑出现问题,可能会将部分良性增生细胞归类为非典型细胞,导致判决失误。

2.2 人工智能+云诊断细胞学阅片系统

人工智能+云诊断细胞学阅片系统给予卷积神经网络模型算法进行训练,通过对内部数据集进行验证方式满足宫颈细胞学阅片及分级需求。应用期间将宫颈细胞实时传送至云平台,并由国内外细胞病理专家构建专家库。云平台诊断以及质量控制,同时采用阳性100%复核,抽检10%阴性复核方式,最大限度确保人为误差对检测结果的影响。姚军^[11]等人在一项宫颈癌联合筛查研究中分别采用传统细胞学检查联合人乳头瘤病毒检测、人工智能+云诊断细胞学阅片系统检测。结果发现人工智能+云诊断细胞学阅片系统检测结果与锥切后病理结果 Kappa 值显著高于传统检测方法组,病变升级率低于传统检测方法组($P<0.05$)。提示人工智能+云诊断细胞学阅片系统具有更低的漏诊率和更高的准确率。究其原因在于该系统能够突破时空限制对疾病检测的影响,依托云平台实现多元主体协同检测,进一步提高检测效能。

3 免疫组化病理诊断技术应用分析

3.1 免疫组化技术

免疫组化技术基于抗原抗体间特异性结合原理,利用特定显色剂对组织内相关抗体抗原进行定位检测,可应用于可视化组织

切片或细胞涂片场景中。操作期间需要由病理医师以酶标抗体作用于宫颈癌变组织或细胞,加入底物后在酶催化作用下可生成不溶性物质,只需利用普通光学显微镜即可观察。免疫组化技术是现代病理诊断发展的重要组成部分,能够提供蛋白表达层面客观依据,同时在宫颈癌等肿瘤类型、分化方向及预后判断中具有特异性及敏感性高特点。宋子歌^[12]等人在一项关于64例宫颈癌间质浸润患者病理诊断中分别采用特殊染色以及免疫组化染色,发现免疫组化染色阳性率为85.4%。根据染色结果发现,64例患者中均呈弥漫强阳性表达,可确定鳞状上皮团^[13]。提示免疫组化技术具有较高的诊断效率,且能够将不易发展或者易漏诊的病变处得到凸显,以便病理医师进一步诊断分析。

3.2 免疫荧光技术

免疫荧光技术同样用于蛋白质定位检测,同属于免疫组化病理范畴,可应用于细胞结构、功能观察以及多种蛋白质定位场景中。免疫荧光技术应用期间,病理医师利用荧光素对抗原或抗体进行标记,利用这种荧光抗体或抗原作为探针检测组织中相应的抗原或抗体。最终利用荧光显微镜观察带有荧光素的抗原抗体复合物,确定抗原抗体性质及定位。李娇生^[14]等人在一项探讨人乳头瘤病毒感染阳性宫颈癌细胞中相关基因及蛋白细胞定位关系及可能作用机制研究中,利用免疫荧光方法对 NFX1-123 基因片段及连接酶 E6 关联蛋白相互作用进行分析。根据免疫荧光实验结果发现,连接酶 E6 关联蛋白通过影响 NFX1-123 基因片段亚细胞定位,使得其从细胞质转移至细胞核,确定了导致患者出现宫颈上皮细胞病变及宫颈癌诱发因素。提示通过免疫荧光技术能够更加清晰直观地分析细胞间相互作用机制,了解疾病发生及进展因素。

4 分子病理诊断技术应用分析

4.1 聚合酶链式反应

聚合酶链式反应本质上属于分子病理诊断技术,以组织细胞学标本为载体,从基因层面测定细胞与组织分子遗传学变化。聚合酶链式反应优势在于能够检测痕量核酸、病原体亚型以及小片段的插入或缺失异常,可应用于增强微量 DNA 场景中。陶萍萍^[15]等人在一项关于宫颈癌患者人乳头瘤病毒 16E6 变异体类型及与酪氨酸激酶受体 B、脑源性神经营养因子表达关系分析中,取患者液氮固定宫颈癌变组织抽提基因组 DNA,通过常规处理及 PCR 扩增后进行基因测序,后续采用实时荧光定量 PCR 法检测酪氨酸激酶受体 B 与脑源性神经营养因子。结果发现突变组上述指标表达水平平均高于无突变组,证实变异体可能通过上述指标及相关信号通路参与宫颈癌形成与进展,为信号通路抑制剂的使用提供重要数据参考依据^[16]。

4.2 荧光原位杂交

荧光原位杂交技术利用荧光特定标记的已知序列核酸作为探针,通过宫颈癌病理组织切片中核酸进行杂交,从而精准定量定位相关核酸序列,可应用于非放射性分子生物学检验领域中。赵月^[17]等人在一项关于2009—2020年5例宫颈腺样囊性癌患者临床病理学分析研究中,应用基因断裂探针通过荧光原位杂交法对2个视野中200个分裂期间肿瘤细胞进行基因断裂重排检测。根据病理诊断结果发现,5例患者腺样囊性癌基因断裂重排均呈阴性,提示5例受检者均没有发现与癌症风险显著相关的已知遗传标记。荧光原位杂交技术在肿瘤辅助诊断中发挥重要作用,通过检测分子遗传学异常预测疾病预后。

4.3 高通量测序

高通量测序为下一代测序技术,能够对数十万及数百万条核酸分析进行序列测定,可应用于大量DNA片段测序领域。该技术将DNA随机片段化,在此基础上加接头并制备测序文库,对克隆进行延伸反应检测相关信号,从而获取序列信息。祝江红^[18]等人在一项关于人乳头瘤病毒52感染的宫颈癌患者病理诊断中采用高通量测序技术,根据测序结果发现,阳性患者体内嗜腺菌属、纤毛菌属等水平升高,为宫颈病变治疗提供重要参考。高通量测序技术可实现对多种DNA片段进行测序,从多个维度分析疾病进展情况。

4.4 RNA原位杂交(RNA Scope)

随着临床检验技术的高速发展,第2代杂交捕获技术早已批准用于宫颈病变筛查,但诸多因素影响导致杂交条件难以控制,易出现假阳性。聚合酶链反应敏感性较高且阳性预测值良好,但无法区分一过性感染或持续性感染,难以反映疾病进展趋势。RNA Scope是近几年发展的一项可用于检测完整细胞中目标RNA分子的原位杂交新技术,可应用于检测病原体的核酸、检测神经递质相关基因在神经元中的表达等场景。RNA Scope在传统原位杂交技术的基础上升级了探针及信号放大系统,依托独特的探针引物设计显著提高了检测灵敏度与特异性。RNA Scope在检测效能、信噪比中具有较高技术优势,且能够在单细胞水平同时定量多个RNA表达。不仅能够有效拷贝单细胞中RNA表达数据,而且还能够获得细胞完整的组织形态学信息。RNA Scope技术适用场景主要包括甲醛固定、石蜡包埋组织切片或冷冻组织切片中RNA分子检测,因其具备显色及荧光检测系统,也可以用于荧光显微镜检查。鲍书友等人^[19]在一项回顾性分析中分别采用免疫组化法与RNA Scope技术检测宫颈鳞状细胞癌组织中程序性死亡分子1表达及与临床病理特征关系的一致性,结果显示两种方法一致性较好且能够得出程序性死亡分子1mRNA与临床病理特征关系。张金星等人^[20]对比免疫组化技术与RNA Scope技术检测程序性死亡分子1和配体半乳糖凝集素-9表达一致性,发现RNAscope检测水平较高($P<0.001$),与免疫组化检测结果Kappa值为0.970。提示RNA Scope技术为宫颈癌疾病诊断提供了重要数据支持。

5 总结与展望

综上所述,本研究着重分析了现阶段宫颈癌临床病理诊断的应用。发现宫颈癌传统检测技术及新兴技术、免疫组化病理诊断技术、分子病理诊断技术在应用场景中存在诸多不同,需根据临床实际选取,以此为后续诊治方案确立提供数据支持。其中分子病理诊断技术中的RNA Scope技术为现阶段宫颈癌变病理诊断领域新兴技术之一,由于具有独特的探针引物设计,使得其检验效能大幅提升,因此未来应重视RNA Scope等技术的临床应用。

参考文献

- [1] 张晶晶, 郭春秀, 金志刚. 2002~2022年我国宫颈癌研究进展及其可视化分析[J]. 统计学与应用, 2023, 12(01): 78-88.
- [2] 徐婷婷, 詹行天, 贺小宁, 等. “一带一路”沿线国家宫颈癌流行病学负担现状分析[J]. 中国公共卫生, 2023, 39(10): 1311-1314.
- [3] 刘芳君, 李婷媛, 汤红平, 等. 绵阳市女性人群细菌性阴道病流行病学特征及危险因素分析[J]. 新疆医科大学学报, 2023,

46(08): 1111-1115, 1118.

- [4] 周紫云, 王莹莹, 严志凌, 等. 云南地区宫颈癌癌前病变患者HPV56的分子流行病学调查[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(10): 114-121.
- [5] 宋述铭, 李改琴, 张黎峰, 等. 新疆医科大学附属肿瘤医院2010—2020年恶性肿瘤住院患者流行病学分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2023, 37(05): 389-394.
- [6] 徐碧霞, 林小丹, 姚卫光. 2015—2019年广东省户籍妇女宫颈癌患病率时间和空间分布特征分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25(06): 735-741.
- [7] 王宇, 宋淑芳, 赵晓峰, 等. 内蒙古中部地区1318例宫颈癌临床特征分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(01): 18-20.
- [8] 王亚娟. 肿瘤抑制基因p16/增殖细胞核抗原Ki67双染人乳头瘤病毒E6/E7及液基薄层细胞学联合检测在宫颈癌早期筛查中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(17): 3326-3329.
- [9] 李荣岗, 廖悦华, 孙丽霞, 等. 循环肿瘤细胞与子宫宫颈癌临床病理的关系及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(09): 1112-1114.
- [10] 温永琴, 张若愚, 李先蕾, 等. 华为云ModelArts平台驱动的AI辅助诊断系统在宫颈液基细胞学非典型病变检出中的应用研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2024, 45(05): 851-858.
- [11] 姚军, 张丽姣, 李建伟, 等. 在老年女性中以人工智能+云诊断细胞学阅片为主导的宫颈癌联合筛查模式应用分析[J]. 中国当代医药, 2024, 31(05): 91-9498.
- [12] 宋子歌, 郭坤, 赵丹, 等. 特殊染色联合免疫组化染色在宫颈癌间质浸润判断中的应用研究[J]. 诊断病理学杂志, 2023, 30(08): 735-738, 820.
- [13] 蔡卉苒, 谢满鑫, 王聪, 等. 宫颈癌IA2期临床病理参数对患者预后的影响[J]. 江苏医药, 2022, 48(01): 32-35.
- [14] 李娇生, 郭一帆, 于浩天. HPV阳性宫颈癌细胞中NFX1-123与HPV16E6的细胞定位关系及其可能作用机制[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(16): 2972-2976.
- [15] 陶萍萍, 孙丽艳, 孙艳梅, 等. 宫颈癌患者人乳头瘤病毒16E6变异体类型及与酪氨酸激酶受体B和脑源性神经营养因子表达的关系[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(01): 123-127.
- [16] 朱倩, 徐迎雪, 刘巧玲, 等. LRRc59在宫颈癌中的表达及预后价值[J]. 现代医学, 2024, 52(01): 53-58.
- [17] 赵月, 孙平丽, 于世利, 等. 宫颈腺样囊性癌5例临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(11): 1161-1163.
- [18] 祝江红, 黄蕾, 韦妹艳. 基于16SrDNA高通量测序探究HPV52感染对女性阴道微生态的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(09): 1005-1011.
- [19] 鲍书友, 李丽, 劳吉锋, 等. 免疫组化法与RNAscope原位杂交法检测宫颈鳞状细胞癌组织中PD-1和PD-L1表达一致性研究[J]. 海军医学杂志, 2023, 44(03): 305-309.
- [20] 张金星, 郑张军, 卓晓祝. RNA原位杂交、荧光原位杂交和免疫组织化学检测宫颈鳞状细胞癌PD-L1和galectin-9比较研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(06): 805-808.

作者简介

张斌, 副主任医师, 研究方向为病理诊断。
范例, 硕士, 主治医师, 研究方向为病理诊断。