

高级别宫颈上皮内瘤变临床特点与诊治分析

佟 锐,王纯雁,李联崑,孙丽华
(辽宁省肿瘤医院,辽宁 沈阳 110042)

摘 要: [目的] 分析高级别宫颈上皮内瘤变(CIN)患者的临床及诊治特点,评估彩超、术中冰冻(FSE)的诊断价值。[方法] 回顾性分析经手术治疗的 CIN2/3 患者的临床病理资料,分析术前、术中、术后病理分级转化及手术治疗情况。[结果] ①CIN2/3 患者的流产率(73.91%)、恶性肿瘤家族史比例(32.02%)均高于正常对照组,与 CIN 的发生呈正相关。②58.89%(149/253)的 CIN2/3 病例彩超表现为宫颈回声异常。③FSE 漏诊宫颈癌 77.33%,未提高高级别 CIN 的诊断符合率,与 PSE 一致性较差($Kappa=0.217, P<0.001$)。[结论] 高流产率、恶性肿瘤家族史可能与 CIN 发生有关。彩超对高级别 CIN 有辅助诊断价值。FSE 对术中决策有一定价值,但依据 FSE 指导手术存在风险。高级别 CIN 的治疗应避免治疗过度/不足。

关键词: 高级别宫颈上皮内瘤变;术中冰冻病理检查;冷刀锥切术;彩超

中图分类号:R737.33 文献标识码:B 文章编号:1004-0242(2014)05-0430-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.05.A018

Clinical Characteristics, Diagnosis and Treatment of Patients with High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia

TONG Rui, WANG Chun-yan, LI Lian-kun, et al.

(Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China)

Abstract: [Purpose] To analyze the clinical characteristics of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and to evaluate the diagnostic value of ultrasound and intraoperative frozen (FSE). [Methods] The clinicopathological data of CIN2/3 patients after operative treatment were analyzed retrospectively. Preoperative, intraoperative and postoperative pathological grade transformation and surgical treatment were analyzed. [Results] ①The abortion rate (73.91%) and family history of cancer incidence (32.02%) in patients with CIN2/3 were higher than those in control group, and positively correlated with CIN. ②Ultrasound showed 58.89% (149/253) patients with abnormal cervical echo. ③The missed diagnosis rate of FSE for cervical cancer was 77.33%, and did not improve the diagnostic accuracy of high-grade CIN. The concordance between FSE and PSE was low ($kappa=0.217, P<0.001$). [Conclusion] High abortion rate, family history of cancer might be associated with the occurrence of CIN. The color Doppler ultrasound has assistant diagnostic value to high-grade CIN. FSE has some value for intraoperative strategy, but there is a risk to be used it as an indicator to guide operation. High-grade CIN treatments should avoid over-treatment and inadequate treatment.

Key words: high-grade cervical intraepithelial neoplasia; intraoperative frozen section; cold knife conization; color Doppler ultrasound

宫颈癌是威胁妇女健康的严重疾病之一。宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN),尤其是高级别 CIN(CIN2/3)具有癌变潜能,是宫颈癌的癌前病变。以宫颈细胞学及 HPV 检测为基础的宫颈癌筛查方案的广泛开展,使宫颈癌前病变可以被早诊早治,明显降低了宫颈癌的发病率。本文回顾性

分析高级别 CIN(CIN2/3)患者的临床特点、诊治方式,并评估彩超、术中冰冻的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2008 年 1 月至 2013 年 1 月辽宁省肿瘤医

收稿日期:2013-12-07;修回日期:2014-02-01
E-mail:1547536636@qq.com

院妇科收治的患者 553 例,其中阴道镜下多点活检病理证实为 CIN2/3 的患者 253 例,宫颈正常因妇科疾病(子宫肌瘤、卵巢囊肿等)入院手术的患者 300 例作为对照组。CIN2/3 患者均于术中行冰冻病理(FSE),术后行石蜡病理检查(paraffin section examination,PSE)。CIN2/3 组年龄 25~71 岁,平均 44.23 岁,月经初潮 10~20 岁(平均 15.14 岁),绝经 47 例(18.58%),164 例患者(64.82%)以宫内节育器避孕;吸烟者 6 例(2.37%),饮酒者 3 例(1.19%);妇科检查宫颈外观 193 例(76.28%)为糜烂样改变。术前诊断:CIN3 239 例,CIN2 14 例。对照组年龄 23~66 岁,平均 43.64 岁。

CIN 分级和诊断按《妇产科学》第 8 版标准。所有患者均无手术禁忌。除由于病情需要或强烈坚持的患者,结合 FSE 结果行残余宫颈切除/子宫切除术,其他患者均行宫颈冷刀锥切(cold knife conization,CKC),依术后 PSE 结果决定后续治疗。

1.2 检查方法

细胞学阳性按 TBS 系统诊断, $\geq$ ASCUS 为阳性;HPV 以 RLU/CO >1.00 pg/ml 为阳性。细胞学和/或 HPV 阳性者行阴道镜检查,阴道镜检查可疑宫颈病变时行多点活检。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件行统计分,行四格表的 χ^2 检验,Spearman 相关性分析,Kappa 一致性检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CIN2/3 患者临床特点

CIN 2/3 组临床特点详见 Table 1,其中体检发现 118 例中无任何症状的仅 26 例(22.03%),另 92 例(77.97%)经随后的问诊发现症状。对照组宫颈表现光滑或轻度糜烂为主。

CIN 组初次性生活年龄 17~40 岁,平均 23.2 岁;性伴侣数 0~4 人,其中 >1 人 37 例(14.62%),平均 1.16 人。CIN2/3 组患者初产年龄 19~41 岁,平均 24.71 岁,其中未孕 3 例,未产 5 例,孕产情况见 Table 2。

CIN2/3 组流产史、一二级亲属恶性肿瘤家族史比例均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)

(Table 3)。相关性分析显示,流产史、恶性肿瘤家族史与 CIN 的发生均呈正相关 ($r=0.115, P<0.05; r=0.210, P<0.05$)(Table 4、5)。

2.2 诊断结果

CIN2/3 患者行 TCT 检查者 83 例;行 HPV 检查者 123 例,其中阳性 79 例 (64.23%),RLU/CO 值

Table 1 Clinical characteristics of patients with CIN2/3

Clinical characteristics	n	%
Age (years)		
25~	25	9.88
35~	121	47.83
45~	96	37.94
55+	11	4.35
Main complained		
Physical examination	118	46.64
Irregular vaginal bleeding	97	38.34
Abnormal vaginal discharge	27	10.67
Abdominal pain	6	2.37
Lumbar sacral pain	1	3.95
Others	4	1.58
Symptoms		
Irregular vaginal bleeding	126	49.80
Abnormal vaginal discharge	104	41.11
Abdominal pain	42	16.60
Lumbar sacral pain	64	25.30
Urinary frequency	24	9.49
Abnormal defecation	16	6.32
Cervical Appearance		
Normal	26	10.28
Cervical erosion	215	84.98
I °	73	28.85
II °	76	30.04
III °	66	26.09
Cervical hypertrophy	32	12.65
Other(cervical satisfied capsule, cervical polyps,etc)	7	2.77

Table 2 The pregnancy history of patients in CIN2/3 group

Pregnancy history	Mean(times)	> 1 time (%)
Gravidity	2.84(0~13)	200 (79.05)
Parity	1.28 (0~5)	17(6.72)
Abortion	1.33(0~12)	97(32.02)

Table 3 Comparison of abortion and family history of cancer between the two groups

Index	CIN2/3 Group (%)	Control group (%)	χ^2	P
History of abortion	187(73.91)	182(60.67)	10.847	<0.01
Family history of cancer	81(32.02)	44(14.67)	23.610	<0.01

Table 4 Correlation between abortion and CIN

Group	No history of abortion	Abortion 1 time	Abortion >1 time	r_s	P
CIN2/3 group	66	90	97	0.115	<0.05
Control group	118	85	97		

Table 5 Correlation between family history of cancer and CIN

Group	No family history of cancer	a relative suffering from cancer	>1 relative suffering from cancer	r_s	P
CIN2/3 group	172	69	12	0.210	<0.05
Control group	256	41	3		

(HPV 病毒载量)界于 155~3012pg/ml,平均 530.50pg/ml,其中高病毒载量(RLU/CO>1000pg/ml)者 9 例。有 149 例(58.89%) CIN2/3 患者彩超表现为宫颈回声异常(Table 6)。

2.3 病理结果比较

2.3.1 术中冰冻病理与术后石蜡病理比较

253 例 CIN2/3 患者均行 FSE 及 PSE。FSE 与 PSE 完全符合 120 例 (47.43%), 不符合 133 例 (52.57%)(Table 7)。PSE 较 FSE 降级 15 例(5.93%); 升级 117 例(46.25%),漏诊宫颈癌 22 例(73.33%)。FSE 与 PSE 的诊断符合率: 炎症 58.82% (10/17), CIN1 31.25% (5/16), CIN2 37.93% (11/29), CIN3 53.42% (86/161), 宫颈癌 26.67% (8/30)。FSE 与 PSE 的一致性检验 Kappa=0.217, $P<0.001$, FSE 与 PSE 的一致性较差。

2.3.2 术前活检病理、FSE、PSE 比较

253 例 CIN2/3 患者均经阴道镜下活检,诊断怀疑的再次取材,50 例(19.76%)患者术前活检次数大于 1 次(2~4 次)。

FSE 与术前活检病理比较: 完全符合者 108 例 (42.69%), 不符合者 145 例(57.31%)。其中 FSE 较术前活检病理降级 130 例 (51.38%); 升级 15 例 (5.93%), 其中升级为癌的 9 例(3.16%)。PSE 与术前活检病理比较: 完全符合者 155 例(61.27%), 不符合者 98 例(38.74%)。其中 PSE 较术前活检病理降级 60 例(23.72%); 升级 38 例(15.02%), 其中升

级为癌的 30 例(11.86%)。术前活检病理与 PSE 的符合率: CIN2 14.29% (2/14), CIN3 64.02% (153/239)(Table 8)。

2.4 手术方式

253 例 CIN2/3 患者中行 CKC 55 例(21.74%), 1 例术后证实为癌行补充根治性手术, 1 例切缘不净(CIN3)行补充子宫全切术。行单纯宫颈切除及单纯/筋膜外/次广泛子宫切除者 198 例, 8 例术中冰冻提示为癌, 于术中即进行了较为满意的根治性治疗, 17 例术后证实为早期浸润癌, 严密随诊, 其中 5 例证实为浸润癌, 补充盆腔

Table 6 TCT, HPV and ultrasound results of patients with CIN2/3

Method	n	%
TCT		
Normal	19	22.89
ASCUS	29	34.94
LSIL	9	10.84
HSIL	24	28.92
Cancer	2	2.41
HPV		
Positive	79	64.23
Negative	44	35.77
Ultrasound		
Normal cervica	62	24.51
Cervical echo unev	95	37.55
Cervical hypoe	54	21.34
Cervical cysts	57	22.53

Table 7 Comparison of FSE and PSE

PSE	FSE					Total
	Cervicitis	CIN1	CIN2	CIN3	Cervical cancer	
Cervicitis	10	2	0	5	0	17
CIN 1	7	5	4	0	0	16
CIN 2	11	4	11	3	0	29
CIN 3	30	13	31	86	1	161
Cervical cancer	6	0	0	16	8	30
Total	64	24	46	110	9	253

Table 8 Comparison of preoperative biopsy, FSE and PSE

Preoperative biopsy	FSE						PSE					
	Cervicitis	CIN1	CIN2	CIN3	Cervical Cancer	Total	Cervicitis	CIN1	CIN2	CIN3	Cervical Cancer	Total
CIN 2	3	1	4	6	0	14	4	0	2	8	0	14
CIN 3	61	23	42	104	9	239	13	16	27	153	30	239
Total	64	24	46	110	9	253	17	16	29	161	30	253

Table 9 Surgical approach of patients with CIN2/3

Surgical approach	Number of patients	%	Cervical cancer
Cervical conization	55	21.74	1
Residual cervix cut	4	1.58	0
Total hysterectomy	87	34.39	7
Extra fascia hysterectomy	47	18.58	5
Modified radical hysterectomy	60	23.72	18
Total	253	100.00	30

淋巴结清扫术或放化疗。

2.5 随访

所有 CIN2/3 患者以细胞学联合 HPV 于门诊定期随访,术后随访 2~5 年,复发 1 例(CIN2),初治病理为 CIN3 累腺,复发后予腔内放疗后缓解。

3 讨论

约 35% CIN2 和 56% CIN3 会持续存在,22% 的 CIN2 会发展为原位癌或浸润癌,14% 的 CIN3 将发展为浸润癌,故所有 CIN2/3 均需治疗^[1],对 CIN 尤其是高级别 CIN(CIN2/3)的正确诊治是宫颈癌防治的根本。

3.1 高级别 CIN 临床特点

本研究 253 例 CIN2/3 患者平均发病年龄 44.23 岁,以 36~45 岁高发,占 47.83%,符合宫颈病变近年来的年轻化特点,应加强这一年龄段的普查工作及健康宣传力度。虽然有 46.64%(118 例)的患者以体检为主诉,但其中完全无症状者仅 26 例(10.28%),更多的不适症状是在入院后经问诊取得,临床表现以不规则阴道流血为主(49.80%),其次为阴道分泌物异常(25.3%),腰骶痛(25.30%),腰痛(16.6%)及大小便异常。说明即使是宫颈早期病变,许多病例已经存在较为明显的临床不适,但常被忽视。

过早性生活、早产、多个性伴侣仍是宫颈病变发生的高危因素,流产率、一二级亲属恶性肿瘤家族史率在 CIN2/3 组高于对照组,相关性分析提示流产、恶性肿瘤家族史与 CIN 呈正相关,故流产、恶性肿瘤家族史可能是高级别 CIN 发生的危险因素。

查体所见 89.72% 的宫颈存在改变,其中 94.71% 主要表现为宫颈糜烂,因此对宫颈糜烂的患者不能忽视,不能在无活检除外病变的情况下就贸然对宫颈糜烂行破坏性治疗,而对于筛查提示异常而外观正常的宫颈也要警惕宫颈病变,必要时活检。

3.2 高级别 CIN 诊断依据

液基薄层涂片(TCT)能较好地显示细胞形态变化的特征,对早期发现和诊断宫颈癌前病变具有重要意义。高危型 HPV 的持续感染是公认的宫颈癌始发因素,99.6% 的宫颈癌标本可以找到

HPV 基因片段^[2],且随 CIN 级别升高,高危型 HPV 感染率逐渐增高^[3]。术前 HR-HPV 高病毒载量是高级别 CIN 术后残留/复发的危险因素之一^[4]。本研究行 HPV HC2 检测的 123 例平均 RLU/CO 值为 530.50(1.55~3012),其中 HR-HPV ≥ 1000 RUL 的 9 例中 CIN3 7 例,宫颈癌 2 例;其中宫颈外观 4 例正常(宫颈癌 1 例),糜烂 5 例。可见术前 HR-HPV 高病毒载量不仅与术后残留有关,也与宫颈病变的发生相关,但不一定引起宫颈外观变化。

邓丽波等^[5]研究发现彩超提示宫颈低回声病灶在诊断宫颈癌的特异性达 100%。本研究中 58.89% 的 CIN2/3 存在宫颈回声异常(回声不均 95 例,无血流的低回声 54 例),行彩超检查的 30 例宫颈癌病例中,56.67%(17/30)提示宫颈回声异常。当彩超检查提示宫颈回声异常时需警惕宫颈病变,尤其是深部的异常,可能存在一定的辅助诊断意义。

3.3 FSE 在高级别 CIN 诊治中的价值

TCT、HPV、阴道镜是辅助诊断 CIN 的有效方法,但不能作为 CIN 的确诊诊断标准。组织学病理仍然是 CIN 诊断的金标准。虽然术前阴道镜活检准确率较高,但受取材组织少且表浅,准确性受设备及检查医师技术水平等的限制,且高级别 CIN 大多为多中心病灶,阴道镜活检有漏诊早期或隐匿性浸润癌的可能。文献报道,阴道镜活检诊断符合率 61.6%^[6],对宫颈浸润癌的漏诊率可达 10%^[7]。

宫颈冷刀锥切对 CIN2/3 患者具有诊断和治疗的双重作用,美国阴道镜检查与子宫颈病理学会(ASCCP)对高级别 CIN 的治疗建议尽量先行 CKC,根据术后病理决定进一步治疗,尤其对于欲行全子宫切除的病例强调诊断性 CKC 的重要性。

为了避免二次麻醉和手术,有人提出 CKC+FSE 在术中排除宫颈癌,但一直以来,FSE 的准确性仍是争论的焦点。Ren 等^[8]报道 FSE 准确率为 87%,高于活检准确率;但本研究活检病理准确率为 61.27%

(155/253),而FSE准确率仅为47.83%(121/253),低于研究报道,考虑与冰冻诊断技术、病理医师诊断压力大,倾向于降级诊断等相关。

3.4 高级别 CIN 手术治疗方式

高级别 CIN 大部分是持续或进展的,需及时治疗,其手术治疗方式包括锥切、全子宫切除。锥切包括CKC、Leep、激光锥切。近年研究显示早期宫颈浸润癌只要浸润深度不超过3mm,且无淋巴管间隙受累,切缘干净锥切术后不必补充其他治疗,密切随诊即可^[2]。Boulanger等^[9]报道宫颈锥切术后的复发率为3.0%,子宫全切术后的复发率为2.7%。对于高危CIN来说,与宫颈锥切术相比,子宫全切术不能减少CIN患者的复发率,甚至不能减少HPV的转阴率(CKC vs 全切:92.47% vs 94.52%)^[10]。

总之,规范并积极治疗高级别 CIN 是防治宫颈癌的有效途径。普及防癌知识,消除高危因素,扩大体检人群,重视有流产史及恶性肿瘤家族史人群的宫颈癌筛查,重视异常阴道流血、分泌物异常等早期症状,规范化诊治管理宫颈癌前病变,可有效阻断CIN发展为浸润性宫颈癌。

参考文献:

- [1] Li L, Sun JX. Neoplasia treatment and follow-up of high-grade cervical intraepithelial[J]. Chinese Maternal and Child Health, 2010, (25): 4795-4797. [李立, 孙晶雪. 高级别宫颈上皮内瘤变处理及随访[J]. 中国妇幼保健, 2010, (25): 4795-4797.]
- [2] Nong WQ. Diagnosis and treatment progress on cervical intraepithelial neoplasia[J]. New Medicine, 2010, 41(6): 415-418. [农文清. 宫颈上皮内瘤变诊疗进展[J]. 新医学, 2010, 41(6): 415-418.]
- [3] Dong LX, Zhao C, Zhao Y, et al. The diagnosis and treatment of cervical CIN3 —with 301 cases of case analysis [J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2011, 12(1): 7-9. [董丽霞, 赵超, 赵昀, 等. 宫颈 CIN3 的诊断与治疗—附 301 例病例分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(1): 7-9.]
- [4] Yang X, Qian DY. Within the high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization residual / recurrent related risk factors [J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2011, 12(1): 73-75. [阳霞, 钱德英. 高级别宫颈上皮内瘤变锥切术后残留/复发相关危险因素[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(1): 73-75.]
- [5] Deng LB, Zhou W, Chang SF, et al. Diagnosis of cervical cancer with transvaginal color Doppler ultrasound[J]. Been put Army Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2011, 36(9): 951-961. [邓丽波, 周玮, 常淑芳, 等. 经阴道彩色多普勒超声诊断宫颈癌的临床研究[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(9): 951-961.]
- [6] Cao SJ, Shi HZ, Zhu CM, et al. Colposcope combined with cervical conization for the early diagnosis of cervical cancer[J]. Chinese General Practice, 2013, 16(4): 396-398. [曹树军, 施华珍, 朱春梅, 等. 阴道镜联合宫颈锥切对宫颈癌的诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(4): 396-398.]
- [7] Zuo X, Yang HY. Evaluation of cervical conization in diagnosis and treatment of CIN [J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2009, 10(2): 102-104. [左欣, 杨慧云. 宫颈锥切术在诊断宫颈上皮内瘤样病变和早期宫颈癌中的价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2009, 10(2): 102-104.]
- [8] Ren F, Feng W, Shi HR, et al. Value of frozen section examination in diagnosis and treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Chin Med J(Engl), 2012, 125(14): 2462-2465.
- [9] Bulanger JC, Gondry J, Verhoest P, et al. Treatment of CIN after menopause[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001, 95(2): 175-180.
- [10] Lan L, Huang DM, Deng KH, et al. Clinical diagnosis and treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia [J]. Practical Obstetrics and Gynecology, 2013, 29(2): 140-143. [兰岚, 黄冬梅, 邓克红, 等. 高级别宫颈上皮内瘤变的临床诊治分析[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(2): 140-143.]