

子宫颈醋白上皮定位活检 700 例临床病理分析

钟 辉¹, 刘锦钰², 宋曾光³

[摘要] 目的: 探讨子宫颈醋白上皮临床病理特征及其意义。方法: 对阴道镜子宫颈醋白试验阳性 700 例进行定位活检, 并对临床病理资料予以总结。结果: 病理诊断炎症 471 例, 子宫颈上皮内瘤变(CIN) 121 例(CIN1 65 例, CIN2 28 例, CIN3 28 例), 鳞状细胞癌 7 例, 鳞状化生 34 例, 增生 64 例及正常黏膜 3 例。结论: 阴道镜醋白上皮定位活检病理检查可指导子宫颈癌前病变和子宫颈癌的筛查、诊断和治疗。

[关键词] 子宫颈肿瘤; 子宫颈上皮内瘤变; 活组织检查; 病理学, 临床; 子宫颈醋白试验

[中国图书资料分类法分类号] R 737.33 **[文献标识码]** A

Cone biopsies from acetowhite epithelium areas on the cervix: a clinicopathological analysis of 700 cases

ZHONG Hui¹, LIU Jin-yu², SONG Zeng-guang³

(1. Department of Pathology, 2. Department of Gynecology, Huaibei Women and Children's Hospital, Huaibei Anhui 235000;

3. Department of Pathology, Suixi County Hospital for Traditional Chinese Medicine, Suixi Anhui 235100, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinicopathological features of the cervical acetowhite epithelium and its significance. **Methods:** Cone biopsy by colposcope was performed in seven hundred women who were positive results for naked eye visual inspection with acetic acid on the uterine cervix. The clinical and pathological data were reviewed. **Results:** One hundred and twenty-one cervical intraepithelial neoplasia(CIN), including 65 cases of CIN1, 28 cases of CIN2 and 28 cases of CIN3, 7 squamous cell carcinoma, 471 inflammation, 34 squamous metaplasia, 64 hyperplasia and 3 normal mucosa were diagnosed by histopathology. **Conclusions:** Using pathological results from cervical biopsy at acetowhite epithelium areas under colposcope as the final diagnosis may correctly guide the screening, diagnosis and treatment for precancerous cervical lesions and carcinomas.

[Key words] cervix neoplasms; cervical intraepithelial neoplasia; biopsy; pathology, clinical; visual inspection of the uterine cervix with acetic acide

阴道镜是一种非介入性、能观察下生殖道病变的内镜, 数字阴道镜术是将数码影像技术应用到妇科领域的新技术。检查的原理是: 用 3% ~ 5% 醋酸棉球浸泡子宫颈后, 肉眼观察子宫颈上皮的变化。正常子宫颈上皮细胞富于糖原, 上皮透明度较好, 醋酸浸泡后白色消退; 而异常的子宫颈上皮, 由于细胞的核质比增大、细胞密度增加、核染色质增多, 细胞质糖原减少或丢失, 涂醋酸后上皮内蛋白质凝固、变白, 称之为醋白上皮^[1]。因此, 子宫颈上皮的厚度、细胞密度、染色质含量、细胞异型性程度, 决定着子宫颈上皮的透明度。为了进一步提高对子宫颈醋白试验(visual inspection with acetic acid, VIA)^[2] 阳性病变的认识, 筛查子宫颈癌前病变, 本研究对我院 700 例子宫颈 VIA 阳性病例进行临床、病理对比分

析, 以期提高临床、病理对子宫颈 VIA 阳性病变的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 5 月至 2009 年 12 月, 安徽省淮北市妇幼保健院妇科门诊经阴道镜检查发现 700 例子宫颈 VIA 呈不同程度阳性改变, 同时对阳性病变区进行定位病理活检。受检者年龄 20 ~ 75 岁。无子宫颈切除史, 非妊娠期, 无盆腔放射治疗史, 处于月经间期, 均有性生活史。

1.2 方法 采用 SLC-1000B 型电子阴道镜数字成像系统(深圳金科威实业有限公司产品)。由资深医生操作, 用窥器暴露子宫颈, 用棉球拭去子宫颈外口分泌物进行大体观察; 随后用 3% 醋酸棉球涂抹子宫颈, 观察子宫颈鳞状上皮、柱状上皮及交界区的颜色、形状及血管的改变, 寻找醋白区, 最后涂复方碘液, 在异常区行活检 2 ~ 4 块, 分别装入容器, 用 10% 甲醛溶液固定, 送病理检查。活检组织常规石蜡包埋切片, 苏木精 - 伊红(HE)染色, 光镜观察。

[收稿日期] 2010-09-20

[作者单位] 安徽省淮北市妇幼保健院 1. 病理科, 2. 妇科, 235000; 3. 安徽省濉溪县中医院 病理科, 235100

[作者简介] 钟 辉(1974 -), 男, 主治医师。

2 结果

经病理检查明确诊断为子宫颈上皮内瘤变(CIN)121例(17.29%),其中CIN1 65例(见图1、2),CIN2 28例(见图3、4),CIN3 28例(见图5、6);子宫颈鳞状细胞癌7例(1.00%)(见图7、8);子宫颈慢性炎症471例(67.28%),其中包括子宫颈乳

头状糜烂277例(见图9);鳞状上皮化生34例(4.86%)(见图10);增生64例(9.14%),其中鳞状上皮增生60例,黏液腺增生4例;正常黏膜3例(0.43%)(见图11、12)。

CIN病例中有20例加做Ki-67免疫组织化学标记(见图13)及EBER(EBV-encoded RNA)(见图14)、人乳头状瘤病毒(HPV)原位杂交(见图15、16)。

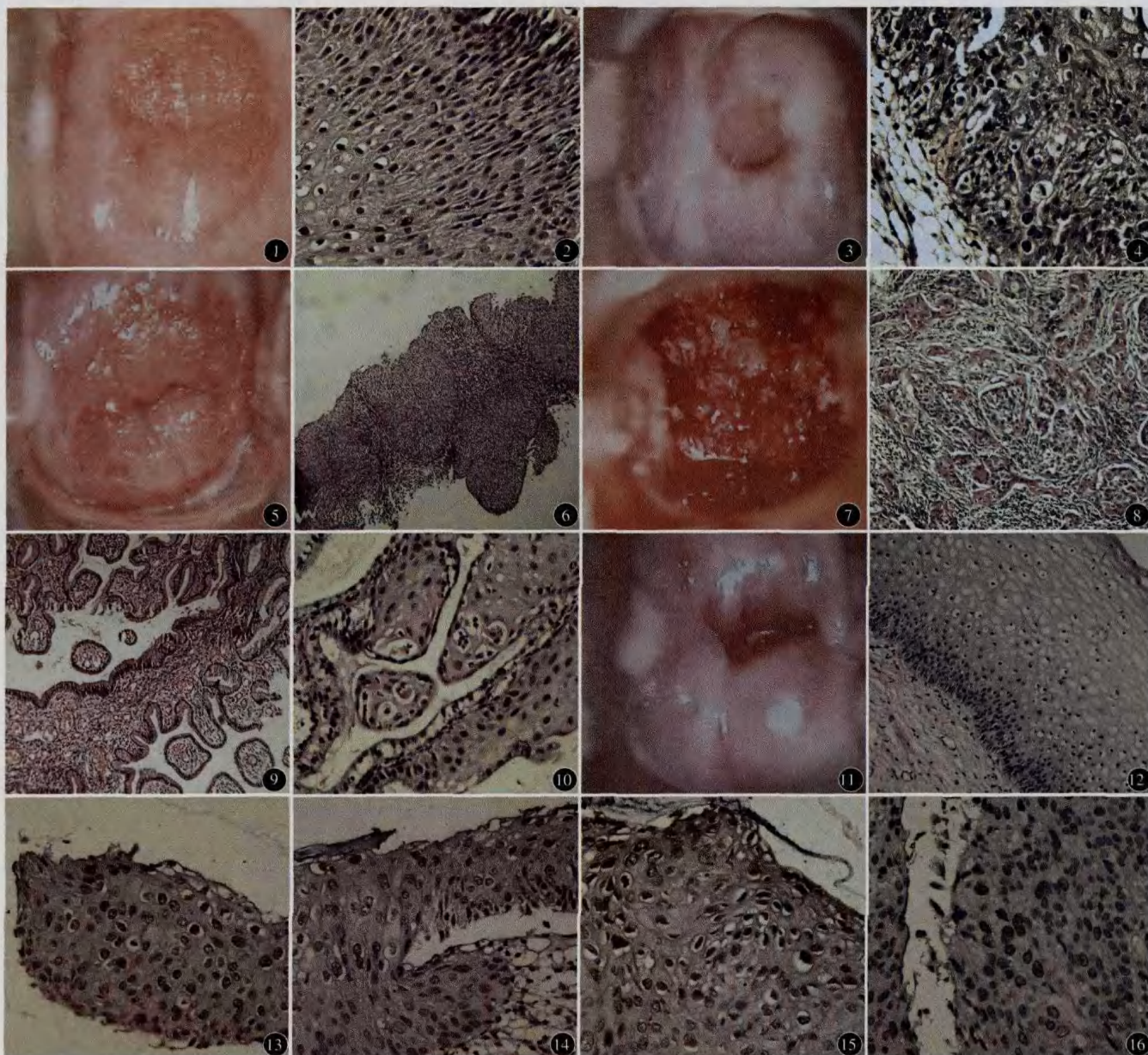


图1 阴道镜下子宫颈黏膜薄层醋白上皮 图2 CIN1子宫颈黏膜不典型增生鳞状上皮约占上皮层1/3 图3 阴道镜下子宫颈黏膜白斑 图4 CIN2子宫颈黏膜不典型增生鳞状上皮约占上皮层下2/3 图5 阴道镜下子宫颈黏膜异常血管 图6 CIN3子宫颈黏膜不典型增生鳞状上皮约占上皮全层 图7 阴道镜下子宫颈黏膜猪油状醋白上皮 图8 子宫颈鳞状细胞癌呈浸润性生长 图9 子宫颈管柱状上皮外翻呈乳头状增生 图10 子宫颈管原柱状上皮由鳞状上皮占替 图11 阴道镜下子宫颈黏膜无醋白改变 图12 子宫颈正常黏膜上皮 图13 子宫颈黏膜不典型增生鳞状细胞 Ki-67 阳性细胞达表层 图14 子宫颈黏膜不典型增生鳞状细胞 EBER 核阳性表达 图15 子宫颈黏膜不典型增生鳞状细胞 HPV6/11 核阳性表达 图16 子宫颈黏膜不典型增生鳞状细胞 HPV16/18 核阳性表达

3 讨论

子宫颈癌在全球女性恶性肿瘤发病率排名中仅

次于乳腺癌,在我国则居首位。国际癌症研究所最新数据显示,全球每年新发病例约50万例,约27万名妇女死于子宫颈癌^[3]。美国每年约0.7万名妇女

死于子宫颈癌^[4]。为了早期发现、早期诊断和早期治疗,各国均为此作出不懈努力。子宫颈传统细胞学涂片筛查和液基细胞学检查简便,易于普及。阴道镜检查(包括数字阴道镜术^[5])逐步在基层医院得以推广,在条件较好的医院还有自动化影像分析系统^[6]和计算机辅助的诊断系统^[1]等仪器设备,以进一步提高子宫颈癌前病变的检出率。

子宫颈病变的重点在癌前病变和浸润性癌。癌前病变通常指 CIN,再进而分为 CIN1、CIN2、CIN3(包括原位癌)。鉴于 CIN 分级影响因素多(如层次、极性、异型性、分裂指数、HPV 感染等),组间可重复性差等,推荐修改的 Bethesda 分类(2001 年版)分为 2 级:低级别鳞状上皮内病变(LSIL,相当于 CIN1 和 HPV 相关病变)和高级别鳞状上皮内病变(HSIL),又可进一步分为 CIN2、CIN2/3、CIN3。这一修改的 Bethesda 分类优点在于避免临床过度治疗,因为绝大多数 LSIL 可自行消退,不必急于治疗,可定期门诊复查,必要时再次送病理检查。美国国家癌症研究所推荐的 TBS 报告系统已成为子宫颈细胞学报告的书写规范。其他鳞状上皮病变包括炎症性不典型性、基底细胞增生、未成熟鳞状化生和萎缩的鳞状上皮等,一般易于鉴别^[7]。

醋白上皮是阴道镜检查时的主要征象之一。子宫颈局部涂抹 3%~5% 醋酸 30 s 后,在冷光源照明下,直接观察 1 min 或待白色反应消退。如白色区域出现快、消退慢,或白色区域厚、致密呈粉笔样,或白色区域边界规则、清楚,则为 VIA 阳性(又称醋白上皮)^[1,8,9]。白色区域灰暗、不透明,接近围绕鳞状上皮交界处或子宫颈外口^[2]。VIA 阳性涉及上皮和间质血管变化,影响因素较多(如炎症、黏液),且肉眼判断与术者经验有关,因此有条件的医疗单位常规采用 VIA 阳性区域定位活检,以病理诊断作为金标准^[1]。

本研究报道阴道镜下子宫颈 VIA 阳性 700 例病理检查结果,子宫颈癌和 CIN 分别为 7 例和 121 例,总检出率为 18.29%。其中,CIN1 和 CIN2、CIN3 分别占 CIN 的 53.7% 和 46.3%。CIN1 包括 HPV 相关的病变、意义未定的交界性病变和上皮变化,其细胞学异型性及核分裂象不超过上皮层之一半,且极性未丧失。CIN1 绝大多数会自行消退,故可予期待(3~6 个月内细胞学复查)。CIN2、CIN3 属高级别,如不治疗或可持续没有变化或进展为浸润性癌^[7]。屠铮等^[8]报道 VIA 阳性 37 例,其中病理证实早期浸润性癌 1 例,CIN10 例,检出率为 29.7%;

其中,CIN2、CIN3 和子宫颈癌者灵敏度为 62.5%,特异度为 95.9%。在一组 90 例子宫颈细胞学筛查诊断查见意义未定的不典型鳞状细胞者中,活检病理结果 CIN1 为 37.8%,CIN2 为 1.1%,CIN3 为 11.1%,鳞状细胞癌 3.3%,余为正常黏膜(30.0%)和鳞状化生(16.7%)^[10]。在一组大系列(16 900 名妇女)VIA 筛查阳性中,LSIL 为 5.2% ($n=876$),HSIL 1.4% ($n=229$),浸润性癌 0.4% ($n=68$),其中绝大部分经组织病理学确诊;敏感度为 56.1%~71.4%,特异度 82.2%~89.5%^[2]。

除子宫颈癌和 CIN 外,本组 VIA 阳性者中,以炎症 471 例所占最高(67.28%),增生(9.14%)和鳞状上皮化生(4.86%)次之,还有正常黏膜(0.43%)。说明 VIA 阳性病变的谱系较宽,应予以理性看待。VIA 阳性不能轻易地与 CIN 划上等号。有学者对一些发展中国家或经济滞后、公共卫生资源配置尚欠完善的地区,推行“即筛即治”或“即看即治”。如能提高阴道镜检查技术,应认可其一定的积极意义。有一组报道^[10]阴道镜检查敏感度为 94%,特异度为 51%,阳性预测值为 83%,阴性预测值为 74%,低级别病变分级错误可达 52%,因此高敏感度、低特异度易导致过度治疗。也有相当部分病例可能会导致不必要的过度治疗,如子宫颈环状电切部分病例可能继发出血、感染、妇科并发症等。

CIN 病例 Ki67 指数阳性细胞(核表达)出现的部位、数量、分布,对分级判断有益^[9-10]。HPV 感染,可为 CIN 进展有关的重要因素。高级别 CIN 特征为 HPV 整合至宿主染色体组型,如未予治疗,则倾向于进展或长期持续,几乎不会自行消退^[7]。因此,在病理诊断时能辅以 Ki67 免疫组织化学标记和 HPV(尤其高危组)原位杂交,有较大应用价值。本组病例仅对此作初步尝试,还需进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Li W, Venkataraman S, Gustafsson U, et al. Using acetowhite opacity index for detecting cervical intraepithelial neoplasia[J]. J Biomed Opt, 2009, 14(1): 14-20.
- [2] Sankaranarayanan R, Shastri SS, Basu P, et al. The role of low-level magnification in visual inspection with acetic acid for the early detection of cervical neoplasia[J]. Cancer Detect Prev, 2004, 28(5): 345-351.
- [3] 刘双萍, 金京春, 韩艳, 等. 子宫颈病变中 DEK 和 Ki-67 蛋白过表达及其意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(2): 187-190.
- [4] Eilers GM, Swanson T, Kitowski J, et al. Is LEEP a feasible addition to the family physician's office[J]. Fam Pract Res J, 1994, 14(1): 87-95. (下转第 353 页)

中 Skp2 阳性率随肿瘤分化程度的降低而表达增高。Downen 等^[8]对 42 例侵袭性宫颈鳞状细胞癌患者进行研究,分析 Skp2 在不同临床分期中表达情况,发现 55% 的侵袭性宫颈鳞状细胞癌 Skp2 核表达升高,而正常宫颈上皮核阳性率低。

本研究结果表明,不同性别、年龄组、分化程度及有无淋巴结转移等的 Ki67 表达差异均无统计学意义,Ki67 与临床分期有一定关系,可成为判断预后和干扰细胞信号途径治疗肿瘤的一个有效指标。细胞过度分裂与增殖是肿瘤恶变的重要环节,检测 Ki67 抗原的表达有助于判断肿瘤的生物特性^[8]。在多种肿瘤中有显著性的改变,可用于定量分析肿瘤的生长分数,在肿瘤的分级、增生程度、预后的预测中均有一定的意义^[9]。Ki67 在从正常宫颈组织到 CIN 再到宫颈鳞状细胞癌组织中的表达呈逐渐增强的趋势,表明在宫颈细胞的癌变过程中,肿瘤细胞的增殖活性逐渐增强,最终得以无限增殖,说明 Ki67 与宫颈鳞状细胞癌的发生、发展密切相关。本次研究显示,Skp2 和 Ki67 阳性率在 CIN 组和宫颈鳞状细胞癌组中均具有一定关系($P < 0.05$)。证实 Skp2 与 Ki67 的表达成正相关性,可以促使人们坚信 Skp2 是通过促进细胞增殖而起作用的。该基因的检测以及对恶性肿瘤的基因诊断代表了恶性肿瘤的一种早期诊断方法。抑制或者消除 Skp2 基因以提高 p27kip1 的表达率,抑制细胞周期第一生长期到 DNA 合成期(G_1/S) 转换点,从而抑制恶性肿瘤的产生,已经在一些恶性肿瘤的治疗中得到了证实^[10],为我们从基因水平治愈恶性肿瘤提供了一条通路,但在不同器官、不同病理类型中的意义并不相同,还有待进一步研究。深入了解 Skp2 和 Ki67 的真正作用,有助于解释宫颈癌的发生、发展机制,对于宫颈癌的预防、诊断、评估及治疗可发挥重大作用。Skp2 和 Ki67 均参与了 CIN、宫颈鳞状细胞癌

的发生,联合检测 Skp2 和 Ki67 可作为早期诊断 CIN 及宫颈鳞状细胞癌的标志物,可提高宫颈癌的早期诊断率。

[参 考 文 献]

- [1] Pisan IP, Bray F, Parkin DM. Estimates of the worldwide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population [J]. *Int J Cancer*, 2002, 97(1): 72-81.
- [2] Zhu CQ, Blackhall FH, Pintilie M, et al. Skp2 gene copy number aberrations are common in non-small cell lung carcinoma, and its overexpression in tumors with ras mutation is a poor prognostic marker [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(6): 1984-1991.
- [3] Carrano AC, Eytan E, Hershko A, et al. Skp2 is required for ubiquitin-mediated degradation of the CDK inhibitor p27 [J]. *Nat Cell Biol*, 1999, 1(4): 193-199.
- [4] Tsvetkov LM, Yeh KH, Lee SJ, et al. p27 (Kip1) ubiquitination and degradation is regulated by the SCF (Skp2) complex through phosphorylated Thr187 in p27 [J]. *Curr Biol*, 1999, 9(12): 661-664.
- [5] Li JQ, Wu F, Masaki T, et al. Correlation of Skp2 with carcinogenesis, invasion, metastasis, and prognosis in colorectal tumors [J]. *Int J Oncol*, 2004, 25(1): 87-95.
- [6] Shigemasa K, Gu L, O'Brien TJ, et al. SKP2 overexpression is a prognostic factor in patients with ovarian adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(5): 1756-1763.
- [7] Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improves left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay [J]. *Circulation*, 1999, 99(3): 1567-1573.
- [8] Downen SE, Scott A, Mukherjee G, et al. Overexpression of Skp2 in carcinoma of the cervix does not correlate inversely with p27 expression [J]. *Int J Cancer*, 2003, 105(3): 326-330.
- [9] 谢丽, 安瑞芳. Ki67 在妇科肿瘤中的研究与应用 [J]. *国外医学: 妇幼保健分册*, 2004, 15(6): 391-392.
- [10] Finzer P, Kuntzen C, Soto U, et al. Inhibitors of histone deacetylase arrest cell cycle and induce apoptosis in cervical carcinoma cells circumventing human papillomavirus oncogene expression [J]. *Oncogene*, 2001, 20(35): 4768-4776.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 349 页)

- [5] Ferris DG, Litaker MS [ASCUS/LSIL Triage Study (ALTS) group]. Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191(6): 1934-1941.
- [6] Park SY, Follen M, Milbourne A, et al. Automated image analysis of digital colposcopy for the detection of cervical neoplasia [J]. *J Biomed Opt*, 2008, 13(1): 14-29.
- [7] Ismail SM, Fiander AN. Grading cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Histopathology*, 2002, 40(4): 385-390.

- [8] 屠铮, 李静, 赵超, 等. 醋白肉眼观察试验在宫颈病变筛查中的价值 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2007, 8(2): 90-92.
- [9] Tan J, Delaney P, McLaren WJ. Confocal endomicroscopy: a novel imaging technique for *in vivo* histology of cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2007, 4(6): 863-871.
- [10] Kiatpongsan S, Niruthisard S, Mutirangura A, et al. Role of human papillomavirus DNA testing in management of women with atypical squamous cells of undetermined significance [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(1): 262-265.

(本文编辑 马启)