

第二章

宫颈上皮内瘤变介绍

- 宫颈浸润性鳞状细胞癌发生之前经历一个很长的癌前病变时期，统称为宫颈上皮内瘤变（CIN）。
- 根据成熟和分化细胞占上皮厚度的比例，将 CIN 分为 1、2、3 三级。
- 未分化细胞的厚度在较高级别的 CIN（2 和 3）上皮中占的比例较大。
- 一种或多种致癌性 HPV 类型的持续感染是导致 CIN 的必要条件。
- HPV 感染引起的多数宫颈病变不进展到较高级别的 CIN 或宫颈癌。
- 大多数低级别的 CIN 在较短时期内消退或不进展为高级别的 CIN。
- 高级别 CIN 进展为浸润癌的可能性更大。
- 来源于柱状上皮的癌前期病变称原位腺癌（AIS），1/3~2/3 的患者合并 CIN。

浸润性宫颈癌通常有一段较长时期的浸润前病变，进展到浸润癌之前有镜下特征性进展谱，即从细胞异型至不同级别的不典型增生或 CIN。熟悉 CIN 的病因、病理生理和自然史可对肉眼检查和阴道镜诊断以及了解这些病变治疗的原则提供坚实的基础。本章介绍宫颈鳞癌癌前病变分类系统的演变，细胞学和组织学诊断基础以及病变消退、稳定和进展的自然发展史，并描述了宫颈柱状上皮发生的癌前病变，一般称为腺上皮病变。

宫颈癌前病变的概念可追溯到 19 世纪末，人们在浸润癌旁的组织切片中发现非浸润性异型上皮区域（William, 1888）。1932 年介绍了原位癌的名词（CIS），指未分化的癌变细胞累及上皮全层但未突破基底膜的病变（Broders, 1932）。其后又报告了 CIS 和宫颈浸润癌的关系。19 世纪 50 年代末介绍了不典型增生（dysplasia）的名称，指介于正常

上皮与原位癌之间的宫颈非典型上皮（Reagan et al, 1953）。根据非典型细胞占上皮全层的厚度，进一步分为轻、中、重三级。在此后的很多年，宫颈癌前病变就以不同级别的不典型增生和原位癌来报告，至今在许多发展中国家仍在广泛应用。

根据大量的对发生病变的妇女所进行的随诊研究结果，人们日益感到，一个将不典型增生与原位癌截然分开的命名系统显然是不适合的。观察发现，有的不典型增生病变消退，有的稳定不变，其他则进展为原位癌，组织学分级与病变进展有直接的关系。这些观察得到一个病变连续发展的过程，即正常上皮→上皮癌前病变→浸润癌。在以上基础上，在 1968 年提出宫颈上皮内瘤变（CIN）的命名，指限于上皮的细胞非典型的整个范畴，CIN 分 1、2、3 三个级别（Richart, 1968），CIN1 相当于轻度不典型增生，CIN2 相当于中度不典型增生，

CIN3 相当于重度不典型增生和 CIS。

19 世纪 80 年代，与 HPV 感染有关的挖空细胞或湿疣样非典型细胞的病理变化越来越被人们认识。挖空细胞是核周凹空或胞浆有空穴的不典型细胞，是 HPV 感染的细胞病理改变。产生了二个级别的简单的组织学系统，1990 年根据这两个分级，组织病理学命名为：低度 CIN，涵盖了挖空的非典型细胞和 CIN I 以及高度 CIN，包括 CIN II 和 CIN III。高度病变是浸润癌的真正癌前病变 (Richart, 1990)。

1988 年，美国 NCI 的一个工作组提出一套新的宫颈细胞学报告系统 (NCI 工作组报告, 1989; Solomon, 1989; Kurman et al, 1991)，于 1991 年

经过修改成为现在的 TBS (NCI 工作组报告, 1992)，TBS 的主要特点是出现了新名词：鳞状上皮内病变 (SIL)；分为两级，包括低度 (LSIL) 和高度 (HSIL)。TBS 系统将扁平湿疣样 (HPV) 变化和 CIN1 归入 LSIL，而 HSIL 包含了较高级别的 CIN，如 CIN2 和 CIN3。应用此名词的病变是强调任何形态学改变不足以诊断肿瘤。尽管 TBS 是细胞学报告系统，但也用于组织病理学所见。TBS 主要用于北美洲，不典型增生/原位癌的命名和不同级别的 CIN，以及 TBS 之间的一致性见表 2.1，此手册中我们讨论在各种级别的宫颈鳞状上皮癌前病变时应用 CIN 命名系统。

表 2.1 不典型增生/原位癌，宫颈上皮内瘤变 (CIN) 与 TBS 命名的关系

不典型增生命名	原始 CIN 命名	改良 CIN 命名	TBS (SIL) 命名 (1991)
正常	正常	正常	在正常范围 良性细胞改变 (感染或修复) ASCUS/AGUS
不典型	核周空穴的不典型，扁平湿疣，无上皮改变	低度 CIN	LSIL
轻度不典型增生或核异质	CIN I	低度 CIN	LSIL
中度不典型增生或核异质	CIN II	高度 CIN	HSIL
重度不典型增生或核异质	CIN III	高度 CIN	HSIL
原位癌	CIN III	高度 CIN	HSIL
浸润癌	浸润癌	浸润癌	浸润癌

表 2.2 2001 年 Bethesda 系统：报告范畴

未见恶性上皮细胞或上皮内病变
异常上皮细胞
鳞状细胞
不典型鳞状细胞 (ASC)
“意义未定” (ASC-US)
“不排除高度鳞状上皮内病变” (ASC-H)
低度鳞状上皮内病变 (LSIL)
高度鳞状上皮内病变 (HSIL)
鳞癌
腺上皮细胞
不典型腺细胞 (AGC) (特指宫颈管, 子宫内膜, 或其他 [指明是宫颈管还是子宫内膜细胞, 若为其他请注明])
不典型腺细胞, 倾向瘤变 (特指宫颈管, 或其他 [指明是宫颈管还是子宫内膜细胞, 若为其他请注明])
宫颈管原位腺癌 (AIS)
腺癌
其他 (未完全列出)
40 岁以上妇女出现子宫内膜细胞

CIN 的临床特点

CIN 临床上没有特异性症状和体征，但很多病变经 3%~5% 醋酸溶液作用后可以变白。由于 CIN 上皮不含糖原或含糖原很少，Lugol 碘试验后可能阴性。

CIN 的细胞学诊断和分级

CIN 经巴氏宫颈细胞学涂片染色在显微镜下可被鉴别。在细胞学制片中观察单个细胞的改变进行诊断 CIN 和分级。组织学诊断还可观察到整个组

织的其他特征，细胞学评价 CIN 基于细胞核和细胞浆的改变，经常很难判断（图 2.1）。

所有不典型增生细胞核不同程度增大和形态多样是公认的（图 2.1）。另一个主要的特点是核深染，核染色体分布不均形成团块状，有丝分裂象和核仁较少见。表层或中层细胞出现异常核仁多为低度 CIN，而附基底层和基底层核仁异常则为高度 CIN。胞浆量和核大小的关系（核浆比例）是评价 CIN 级别的最重要依据之一（图 2.1）。核浆比例增高，CIN 级别越高。同一张细胞学涂片中经常出现各种变化的细胞，包括有诊断争议的细胞，需有经验的细胞学专家鉴别。

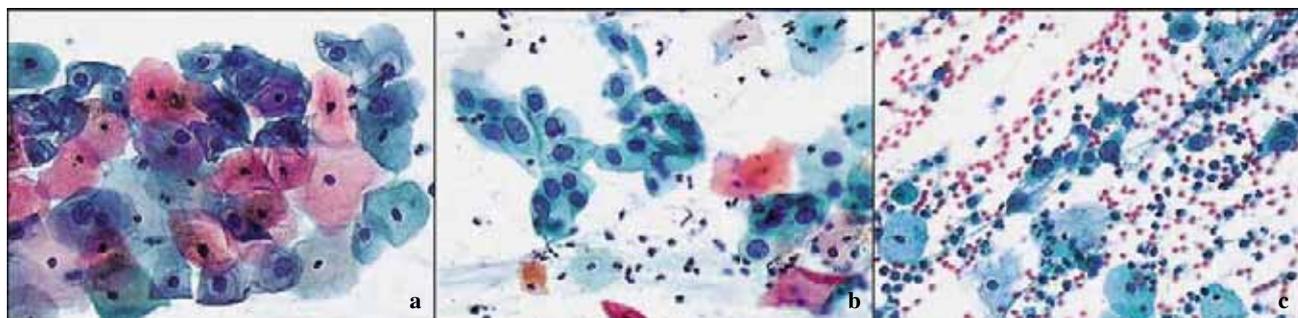


图 2.1 细胞学改变 a. CIN1; b. CIN2; c. CIN3 (×20)

CIN 的组织病理诊断和分级

巴氏细胞学涂片或阴道镜检查可以怀疑 CIN，但 CIN 的最后诊断仍靠宫颈活检或切除标本的病理检查确定。根据分化成熟细胞占上皮全层的厚度进行 CIN 分级，未分化细胞所占比例越多，表面成熟分化的细胞越薄，CIN 级别越高。根据细胞分层、成熟和分化及核的异型性来确定是否有 CIN 及其程度。

进行诊断时，主要评价核异常，如：核增大，核/浆比例增加，核染色密度增加（核深染），核多形和核大小不同（核大小不均），核异常程度与上皮成熟的比例密切相关，处于分裂期的细胞可见有丝分裂；而正常情况下仅在附基底层细胞内见到。CIN 级别越高，有丝分裂象越多；可以出现在上皮的表层细胞。分化差的上皮中，有丝分裂象也易见到。有丝分裂形态异常也是最后诊断的依据之一。

CIN1: 上皮成熟，核异常少，有丝分裂少（图 2.2）。未分化的细胞限于上皮深层（下 1/3）。有丝分裂象可见，但不多，HPV 感染的细胞病理变化

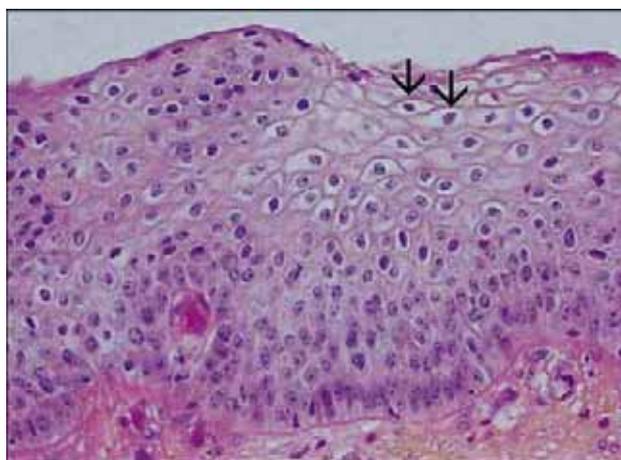


图 2.2 CIN1 的组织学：不典型增生细胞局限于上皮层的下 1/3。箭头所指的核周挖空细胞多见于上皮层的上部 (×20)

在全层上皮均可观察到。

CIN2: 不典型增生的细胞变化主要在上皮下的 1/2 或 1/3，核异常比 CIN1 明显（图 2.3）。上皮下 1/2 可见到核分裂象。

CIN3: 上皮分化和分层可以缺乏或仅在上皮表层的 1/4 出现并伴有许多核分裂象（图 2.4 和 2.5）。

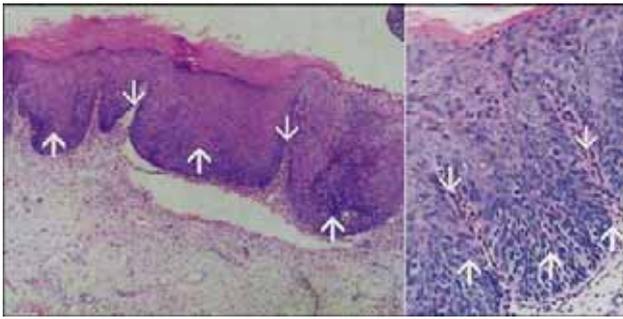


图 2.3 CIN2 的组织学：不典型增生细胞位于上皮层的下 2/3 范围内。注意粗箭头所指的上皮脚和细箭头所示的间质乳头内伸出的毛细血管

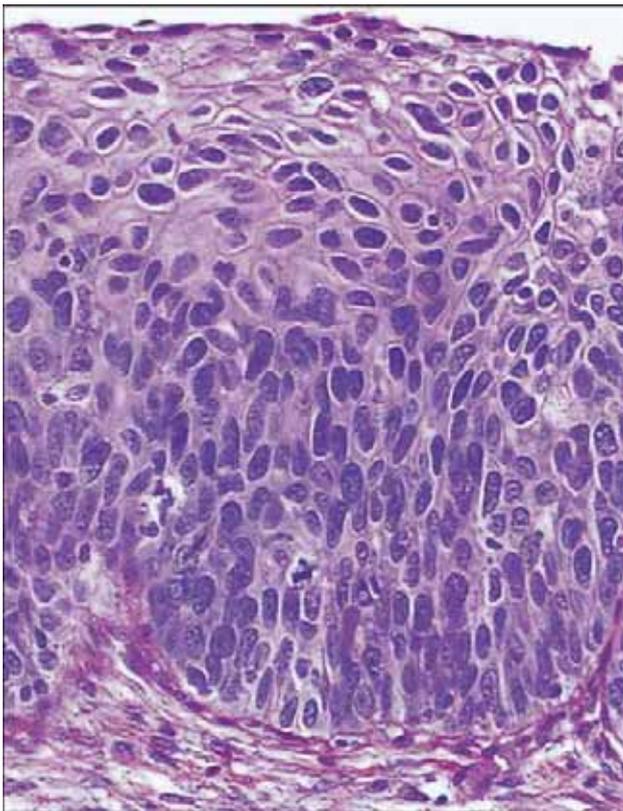


图 2.4 CIN3 的组织学：不典型增生细胞从上皮层的下 2/3 发展到上 1/3。注意细胞失去极性 (×40)

核异常可遍布上皮全层，许多核分裂象有异常。

细胞学者、病理学者和阴道镜学者互相沟通可提高三个级别 CIN 的报告水准，尤其有助于鉴别轻度 CIN。

CIN 的病理起源

流行病学研究发现宫颈癌及癌前病变的发生与多种危险因素有关，包括：某些致癌型 HPV 感染，初次性生活年龄过早，多个性伙伴，多产，长期口服避孕药，吸烟，社会经济地位低下，衣原体和滴

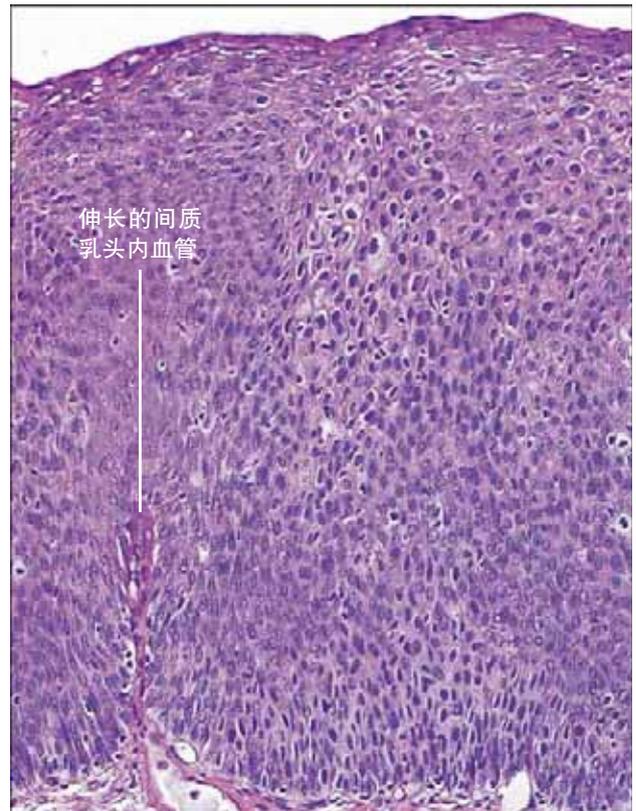


图 2.5 CIN3 的组织学改变：不典型增生细胞占据上皮全层伴细胞极性消失 (×20)

虫感染，微量元素缺乏，蔬菜和水果缺乏 (IARC, 1995; Bosch et al, 1995; Schiffman et al, 1996; Walboomers et al, 1999; Franco et al, 1999; Ferenczy & France, 2002)。

HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68 型与 CIN 和宫颈癌有关 (IARC, 1995; Walboomers et al, 1999)。一种或多种致癌型 HPV 持续感染是发生宫颈肿瘤的必要因素 (IARC, 1995)。IARC (1995) 的多中心病例对照研究显示其发生宫颈癌的相对危险度 (RR) 范围为 17~156，累计相对危险值是 60 (95%可信区间

为 49~73)。鳞癌 (RR: 62) 和腺癌 (RR: 51) 的相对危险性相近。从 22 个国家收集的 1 000 份宫颈癌标本中检出 HPV DNA 的阳性率为 99.7% (Walboomers et al, 1999; France et al, 1999)。世界范围内宫颈癌的主要病毒基因型是 HPV 16 和 18 型。

几组研究报告致癌型 HPV 持续感染与 CIN 发生有很强的相关性 (Koutsky et al, 1992; Ho et al, 1995; Ho et al, 1998; Moscicki et al, 1998; Liaw et al, 1999; Wallin et al, 1999; Moscicki et al, 2001; Woodman et al, 2001; Schlecht et al, 2002)。

HPV 通过性行为传播 (如性伴侣数、初次性生活年龄过早)。很多妇女感染 HPV 是一过性的。世界各国 HPV 感染的患病率不同, 感染的高峰在 20~24 岁, 约 20%~30%, 30 岁以后下降至 3%~10% (Hernero et al, 1997a; Herrero et al, 1997b; Sellors et al, 2000), 约 80% 年轻女性的 HPV 感染是一过性, 在 12~18 个月内清除 (Ho et al, 1998; Franco et al, 1999; Thomas et al, 2000; Liaw et al, 2001)。

HPV 感染首先从化生上皮的基底层或附基底层细胞开始。如果持续感染, 病毒基因组可能整合入宿主细胞基因组中, 未成熟鳞状化生细胞正常的成熟分化和成熟程序被破坏, E6、E7 癌蛋白表达和正常细胞生长失控可能导致不典型上皮的发生; 如果瘤变过程持续, 将会发生低度 CIN 而最终累及上皮全层。然后病变穿透基底膜成为浸润癌, 侵及周围组织和器官。浸润癌还可通过血行和淋巴道

转移到淋巴结和远处器官。

宫颈癌癌前病变的自然史

尽管妇女经常感染 HPV, 但发生宫颈肿瘤并不常见。大部分 HPV 感染引起的宫颈病变不进展为高度 CIN 或癌, 而是自然消退。从初次感染到发生明显的病变历经很长时期, 说明病变进展可能需要几个因素共同作用 (即: 遗传因素, 激素作用, 微量元素缺乏, 吸烟或慢性感染)。CIN 自然消退也表明很多妇女可能无这些因素的影响。

几项研究描述了 CIN 的自然史, 强调了病变可消退、持续不变或进展 (McIndoe et al, 1984; Ostor et al, 1993; Mitchell et al, 1994; Melinkow et al, 1998; Holowaty et al, 1999)。大部分低度 CIN 是短暂的; 多在较短的时间内逆转恢复正常, 或不进展为较重的病变。尽管部分高度 CIN 亦能逆转或稳定, 但其进展为癌的可能性很大, 从癌前病变进展为浸润癌大约需要 10~20 年时间。

少数研究总结了 CIN 的消退、持续不变和进展规律, 虽然这些研究有不足之处, 但提供了 CIN 的生物学行为资料。从 1950~1993 年发表文章的汇总分析见表 2.3 (östor et al, 1993)。在一篇综述中, 所有级别的 CIN 经细胞学和组织学随访, 45% 消退, 31% 稳定不变, 23% 进展 (Mitchell et al, 1994)。随诊 CIS 经活检证实进展为浸润癌的几率是 29%~36% (McIndoe et al, 1984)。表 2.4 显示 27 000 例在 24 个月内细胞学进展为 HSIL 和浸润

表 2.3 CIN 消退、持续和进展的可能性

CIN 级别	消退	持续不变	进展为 CINIII	进展为浸润癌
CIN1	57%	32%	11%	1%
CIN2	43%	35%	22%	1.5%
CIN3	32%	56%	—	12%

表 2.4 SIL 的自然史

基线时 (或随访开始时)	24 个月逆转为正常	24 个月进展为 HSIL	24 个月进展为浸润癌
ASCUS	68.2 %	7.1%	0.3%
LSIL	47.4 %	20.8%	0.2%
HSIL	35.0 %	23.4%(持续)	1.4%

癌的比例 (Melinkow et al, 1998)。Holowaty et al 计算以轻度不典型增生为基线随诊 2 年, 中度不典型增生进展为 CIS 的相对危险度 (RR) 为 8.1, 重度不典型增生的 RR 则为 22.7, 进展为浸润癌的 RR 分别为 4.5 和 20.7。

原位腺癌

来源于柱状上皮的癌前病变称为原位腺癌 (AIS)。在 AIS 中, 正常柱状上皮被异常上皮替代, 表现为细胞极性消失, 细胞增大, 胞核增大, 核深染, 有丝分裂活跃, 胞浆黏蛋白表达降低和细胞分层减少 (图 2.6), 可见腺体异常分支和发芽伴腺腔内乳头状上皮突起, 缺少间质核心。根据细胞类型可分为颈管细胞型、内膜细胞型、小肠上皮细胞型和混合细胞型。大部分 AIS 都发生在转化区内。约

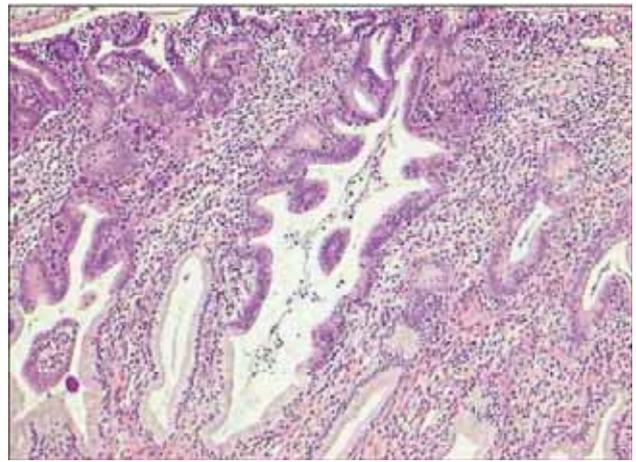


图 2.6 原位腺癌, 与正常颈管上皮共存 (×10)

1/3~2/3 的 AIS 患者同时合并鳞状上皮的 CIN。

(译者 李楠)