

宫颈高级别上皮内病变 Leep 术后 标本病理观察与分析

符青云¹, 黄世章², 欧阳小明²

(1. 江门市五邑中医院病理科, 广东 江门 520310;

2. 广州医科大学附属第二医院病理科)

摘要: **目的** 通过总结宫颈高级别上皮内病变(CINⅢ)宫颈锥切术(Leep)术后标本的病理组织学特点,为合理选择 Leep 术治疗 CINⅢ提供依据。 **方法** 收集宫颈多点活检诊断 CINⅢ后再行 Leep 术后的标本经病理确诊的 196 例患者资料,重新阅读病理切片、诊断,并复习文献,进行分析、总结其病理组织学特点。 **结果** 年龄≤40 岁者 118 例(60.2%),41~60 岁者 61 例(31.1%),>60 岁者 17 例(8.7%)。最后病理诊断 CINⅢ累腺 88 例(44.9%)、CINⅢ未累腺 108 例(54.1%);其中,合并浸润性鳞状细胞癌分别为 18.2%(16/88)和 4.6%(5/108)、伴间质微小浸润分别为 23.9%(21/88)和 6.5%(7/108),标本切缘有瘤组织残留分别为 10.2%(9/88)和 5.6%(6/108),上述各项病理诊断结果比较差异有统计学意义($\chi^2=24.279, P=0.00$)。CINⅢ累腺 33 例做 HPV 标记,阳性 26 例(78.9%),CINⅢ未累腺 28 例做 HPV 标记,阳性 12 例(42.9%)。 **结论** CINⅢLeep 术后标本病理组织学诊断全面、准确、可靠,较显著特点是 CINⅢ伴腺体累及和间质微小浸润,对合理选择 Leep 术治疗 CINⅢ有实际指导意义。

关键词: 宫颈; 高级别上皮内病变; CINⅢ; 累及腺体; Leep 术

中图分类号:R730.2 文献标识码:A

Clinicopathological Analysis and Observation of Specimen after Leep Operation in Cervical Intraepithelial Neoplasia III

FU Qingyun, HUANG Shizhang, OUYANG Xiaoming

(The Department of Pathology, Wuyi Traditional Chinese Hospital, Jiangmen, Guangdong 520310, China)

Abstract: **Objective** To sum up the pathological characteristics of cervical intraepithelial neoplasia III (CIN3) after Leep operation to lay down a foundation of Leep operation. **Methods** One hundred and ninety six cases of CIN3 were collected by confirmation of biopsy of multiple points and treated by Leep operation. The final diagnosis was verified by pathological examination of the specimen. All the data were analyzed and summarized in combination with literatures. **Results** There were 118 cases in the age no more than 40 years (60.2%) and 61 cases in the age of 41 to 60 years (31.1%) and 17 cases in the age of more than 60 years (8.7%). The final diagnosis: there were 88 cases (44.9%) involving surrounding glands and 108 cases non-involving surrounding glands (54.1%). Among them, 16 cases (18.2%) of 88 and 5 cases (4.6%) of 108 were combined with infiltrated squamous cell cancer; 21 cases (23.9%) of 88 and 7 cases (6.5%) of 108 were combined with interstitial minor infiltrated cancer; 9 cases (10.2%) of 88 and 6 cases (5.6%) of 108 had tumor residual in the margin of specimen ($P=0.00$). In addition, HPV mark was processed in 33 cases which involved the surrounding glands in positive rate of 78.9% (26 cases), and in 28 cases which did not involve the surrounding glands in positive rate of 42.9% (12 cases). **Conclusion** The pathological diagnosis of CIN3 of specimen is accurate and reliable in proof of involvement of glands and interstitials for Leep operation.

Key words: cervical; high grade intraepithelial lesion; CIN3; involvement of glands; Loop electrosurgical excision

宫颈上皮内病变(cervical intraepithelialneoplasia, CIN)是宫颈癌的癌前病变。宫颈 CIN 又分为低级别(CIN I)和高级别(CIN II 和 CIN III)。级别越高,发展为浸润性鳞状细胞癌的机会越大^[1]。近十多年来,越来越多的临床医生对宫颈 CIN I 和 CIN II 病例采用宫颈锥切术(loopelectrosurgical excision-procedure, Leep),已取得肯定治疗效果。但是,对于 CIN III 病例,因为其病变较复杂,是否都采用 Leep,却存在不同观点,引起临床和病理学家的重视,已有较多学者从临床方面作了大量的探讨。但对于 CIN III 行 Leep 后标本的病理组织学形态观察报道较少。为此,本文收集该疾病患者资料,并复习文献,进行总结、分析,为临床选择 Leep 治疗 CIN III 时提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集广州医科大学附属第二医院和江门市五邑中医院病理科自 2010 年 1 月~2014 年 6 月间,妇科因宫颈高级别上皮内病变(本文选择原 CIN 分级中的 CIN III 病例)行 Leep 术后标本共计 196 例。患者年龄 26~64 岁,其中≤40 岁 118 例,41~60 岁 61 例,>60 岁 17 例。术前均经宫颈多点活检诊断为高级别上皮内病变(原分级 CIN II-III 和 CIN III 级)。

1.2 方法

将每例 Leep 标本组织按顺时针方向,全部取材,每个组织块厚 3 mm,经 10% 中性甲醛溶液固定,乙醇脱水,石蜡包埋、切片、常规苏木素-伊红染色,对 28 例 HE 疑有间质微小浸润者加作网纤维染色,对 61 例疑为 HPV 感染者加作 HPV 标记(抗体为迈新产品,操作步骤按说明书要求进行),光学显微镜下阅片。

近年来已将宫颈上皮内瘤变(CIN I、II、III)改称为宫颈上皮内病变,分为低级别(原 CIN I)和高级别(原 CIN II 和 CIN III)两个级别。因为本文为回顾性资料,仍按宫颈上皮内瘤变(CIN I、II 和 III)进行总结。重新阅片过程中,根据肿瘤分级从高的原则,对原诊断 CIN II~III 者,按 CIN III 处理。

观察要点:①CIN III 宫颈表皮下 2/3 及以上至全层均为异常增生的不成熟细胞所取代,细胞密集丰富,排列极性消失,细胞核异型性和多形性更明显,但基底膜完整,未受破坏,未累及腺体;②CIN III

累及腺体(CIN III 累腺):宫颈表皮异常增生细胞累及宫颈腺体,但未突破表皮和腺体基底膜者;③CIN III 伴间质微小浸润:宫颈表皮异常增生细胞突破上皮基底膜或宫颈腺体基底膜某一小灶向间质侵入,呈出芽状或表浅(一般深度<3 mm)浸润;④浸润性鳞状细胞癌(浸润性鳞癌)合并 CIN III:宫颈表皮异常增生细胞突破上皮基底膜或宫颈腺体基底膜向下浸润,常呈片巢状或团块状排列者;⑤标本组织边缘有否瘤组织残留或累及;⑥网纤维染色:观察基底膜的完整性;HPV 标记:观察细胞核出现棕褐色染色为阳性(设已知阳性片对照);⑦一般炎性反应鳞状上皮增生、鳞状上皮再生修复、腺上皮鳞状化生等并与 CIN 鉴别。

1.3 统计学方法

采用 SPSS11.0 统计软件对数据进行处理,组间资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病理诊断结果

196 例 CIN III,其中伴累腺 88 例(44.9%,呈单灶性 36 例,多灶性 52 例),未累腺 108 例(55.1%);CIN III 合并浸润性鳞癌 21 例(10.7%);CIN III 伴间质微小浸润(宫颈癌 IA1) 28 例(14.3%);标本切缘有瘤组织残留 15 例(7.7%)。

CIN III 累腺 88 例/CIN III 未累腺 108 例,合并浸润性鳞癌 16 例/5 例,伴间质微小浸润 21 例/7 例,标本切缘有瘤组织残留 9 例/6 例。

2.2 免疫组化与特殊染色结果

作 HPV 标记共 61 例,阳性 43 例(70.5%),其中 CIN III 累腺检测 33 例,阳性 26 例(78.9%);CIN III 未累腺检测 28 例,阳性 12 例(42.9%)。前者检出率明显高于后者($P<0.05$)。

网纤维染色 CIN III 疑有间质微小浸润 28 例,100% 见基底膜呈小灶性破坏、缺损,瘤细胞突破基底膜呈出芽状向间质微小浸润,深度<3 mm 者 27 例,1 例<5 mm。

2.3 多点活检结果

196 例中有 109 例(55.6%)病理诊断不足,12 例 CIN III 合并鳞癌活检不能明确诊断,9 例漏诊,CIN III 伴间质微小浸润,仅有 5 例考虑可疑,23 例漏诊,43 例 HPV 阳性,仅 12 例考虑可疑,31 例漏诊。

3 讨 论

宫颈 CIN III 行 Leep 标本病理观察,较宫颈细胞学和多点活检病变病理学诊断全面、准确、可靠。临床对于宫颈病变,一般都采用细胞学检查(包括液基细胞学)、阴道镜下多点活检,宫颈环形电切术(Leep)等进行病理诊断。但是细胞学检查,主要限于宫颈病变的筛查,且常伴有一些假阳性;而多点活检,凭医生肉眼认为病变的“点”进行取材,常常因为视野有限致使所取组织较小、表浅、且宫颈管内及内生性宫颈病变难以取得,易造成诊断不足或漏诊。Duesing 等^[2],报道宫颈活检诊断准确性为 53%,诊断不足率为 23%,诊断过度为 24%。徐水芳等^[3]的研究显示,宫颈活检与 Leep 术后组织病理诊断的总符合率为 57.15%,诊断不足为 20.95%,诊断过度为 21.90%。CIN II/CIN III(含原位癌)符合率为 56.67%,漏诊浸润癌变 33 例(29.7%,33/111)。笔者 196 例 CIN III Leep 病例:原活检诊断不足 55.6%(109/196),Leep 标本诊断 CIN III 伴鳞状细胞癌 21 例,活检时漏诊 9 例 42.9%(9/21),Leep 标本诊断 CIN III 伴间质微小浸润 28 例,活检时漏诊 23 例 82.1%(23/28)。Leep 标本诊断 CIN III 伴腺体累及 88 例,活检时漏诊 42 例 47.7%(42/88),Leep 标本诊断 43 例 HPV 阳性,活检时漏诊 34 例,79.1%(34/43),仅有 9 例(20.9%)疑为阳性。

宫颈环形电切术(Leep)标本,术者在术前对宫颈病变的大小、范围以及病变可能的深度进行了评估。因此,能够比较完整地切除病变组织,为病理诊断提供充足的标本。从本文资料可见,病理医生将 CIN III 行 Leep 标本按顺时针方向全部取材并标记,包埋切片,保证了标本组织的连续性与完整性。利于镜下进行详细而全面的观察。发现了一些隐匿且严重病变,如 CIN III 伴间质微小浸润、CIN III 伴小灶浸润性鳞癌、CIN III 伴多灶性累腺、HPV 感染和切缘瘤组织残留等。说明 Leep 标本病理观察,既明确了多点活检不能确诊的病变,又弥补了活检诊断不足或漏诊的病变,最后得出了全面、准确而可靠的病理诊断结果。

笔者在观察分析资料中发现,宫颈 CIN III 所伴发的病变有一定特点。尤其是伴有间质微小浸润和伴有累及腺体。CIN III 伴间质微小浸润癌(多为 IA1)术前确诊率极低,文献[4]报道为 10.5%(4/38)。本研究也证明这一点。因此,强调微小浸润

癌的诊断或除外浸润癌,不能以点活检为依据^[5]。笔者同意这一观点。

笔者的资料中,宫颈 CIN III 累腺有其一定特点。学者指出宫颈 CIN 除了影响粘膜表面上皮外,还会累及腺体隐窝,CIN 级别越高,病变越严重,受累腺体的数量就越多,位置也越深^[6]。有学者研究了 343 例 CIN,CIN III 的宫颈锥切术标本,其中 89% 有累腺^[6]。孟庆伟等^[7]报告 CIN III 累腺占 15.0%(40/266)。陈晓端等^[8]报道从 592 份高级别 CIN 锥切标本和子宫全切标本中,随机抽取其中 200 份,显示全部有腺体累及,分别为单灶性累腺 38.5%(77 份)、多灶性累腺 71.5%(143 份)、融合性累腺 36.5%(73 份)。本文 CIN III 196 例中累腺 88 例(44.9%),其中单灶性 36 例(40.9%),多灶性 52 例(59.1%),也显示多灶性占多数。李倩等^[9]报道指出,Leep 术后复发患者中,71% 可见累及腺体。以上可见,CIN III 累腺的发病率虽然各家报道不一,但总的来说是比较高或相当高的,提示 CIN III 伴累腺是较突出的特点。

CIN III 累腺与 CIN III 未累腺对比,本组 Leep 标本显示宫颈 CIN III 累腺 88 例(44.1%)/未累腺 108 例(55.9%),其中合并鳞癌 16 例/5 例,伴间质微小浸润 21 例/7 例,切缘瘤组织残留 9 例/6 例,两组间各项病理诊断结果差异有统计学意义($\chi^2 = 24.279$, $P = 0.000$)。姚海山等^[10]报告 CIN III 累腺术后标本诊断浸润性鳞癌 18.75%(18/96)较未累腺者 4.64%(4/151)高,两组间比较差异有统计学意义。提示,CIN III 累腺较 CIN III 未累腺者,合并或伴有其它病变的可能性大。

从本文 CIN III 累腺的发病率和与未累腺的比较可见,累腺者合并浸润性鳞癌、伴发间质微小浸润、切缘瘤组织残留和 HPV 感染等检出率比未累腺者高。长期的病理诊断经验也提示,宫颈浸润性鳞癌中常混有 CIN III 累腺,反言之,发现宫颈 CIN III 累腺,也可能隐匿有浸润性鳞癌。又如,学者总结 CIN III 中与微小浸润癌相关的病变就有 CIN III 累及深部宫颈内膜腺体,以及表面上皮的广泛受累和腺腔坏死^[6]。本组中有 21 例 CIN III 累腺伴间质微小浸润,就是经病理连续切片而发现的。

CIN III 累腺的存在与病变复发有关。杨丽华等^[11]报道 51 例锥切后随访半年有 3 例细胞学发现高度 CIN,阴道镜活检为 CIN II-III 累腺,均行全宫切除,术后组织病理 2 例为原位癌,(下转第 185 页)

(上接第 174 页)

1 例早期浸润癌。宫颈活检也提示 CIN II - III 伴累腺可能是存在宫颈浸润癌的一个高危因素。

参考文献:

- [1] Negri G, Vittadello F, Pomano F, et al. P16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervixuteri [J]. Virchows Arch, 2004, 445 (6):616-620.
- [2] Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical exsision procedure (LEEP) [J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286 (6):1549
- [3] 徐水芳,徐凤英,王桂珍,等. Leep 术后病理检查与阴道镜宫颈活检对宫颈癌前病变的诊断准确性[J]. 实用癌症杂志,2013,28(3):269-271,281.
- [4] 高蜀君,汪清,郑瑞莲,等. 宫颈高度鳞状上皮病变和微小浸润癌环形电切缘阳性与病灶残余情况的话 46 例回顾性分析[J]. 肿瘤,2011,31(4):359-363.

- [5] 王晓莉,苏志红,李妍芹,等. 宫颈病变 Leep 刀锥切术后切缘阳性患者的治疗[J]. 西北国防医学杂志,2009,30(4):288-289.
- [6] Robboy SJ, Anderson MC, Russell P, 等. 女性生殖道病理学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2005:51-56.
- [7] 孟庆伟,秦振河,毛莹,等. 冷刀锥切术切缘阴性的重度宫颈鳞状上皮内瘤变患者的预后影响因素分析[J]. 中华妇产科杂志,2007,42(7):457-459.
- [8] 陈晓端,石海燕. 高级别宫颈上皮内瘤变宫颈锥切及子宫全切除标本组织病理特点[J]. 中华妇产科杂志, 2008,43(6):429-432.
- [9] 李倩,洪颖,周丽丽. 宫颈上皮内瘤变锥切术后复发高危因素研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2011,27(3):220-222.
- [10] 姚海山,李晓英,姚中秀. 宫颈 CIN3 累及腺腺体与不累及腺体术后病理结果比较[J]. 临床医药实践,2012,21(5):363,379.
- [11] 杨丽华. 宫颈环切治疗宫颈上皮内瘤变的评价[J]. 中国妇幼保健,2008,23(26):3762-3763.

(此文编辑:朱雯霞)