

The Principal Points of Diagnosis
and Treatment for Cervical Lesions

子宫颈病变的 诊治要点

第2版

主 编 章文华

 人民卫生出版社



主 编 章文华

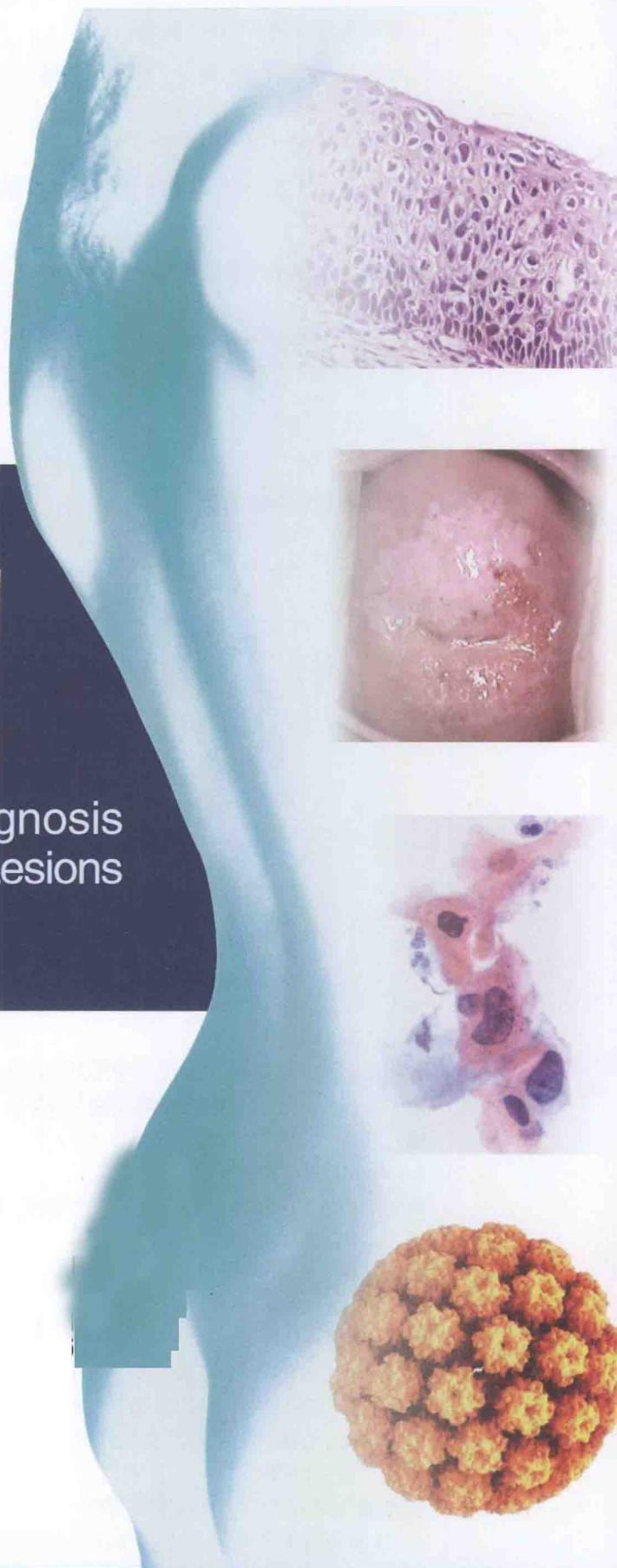
副主编 李 凌 李淑敏 乔友林

子宫颈病变的 诊治要点

The Principal Points of Diagnosis
and Treatment for Cervical Lesions

第 2 版

人民卫生出版社



图书在版编目 (CIP) 数据

子宫颈病变的诊治要点 / 章文华主编. — 2 版. — 北京: 人民卫生出版社, 2015
ISBN 978-7-117-20483-5

I. ①子… II. ①章… III. ①子宫颈疾病 - 诊疗
IV. ①R711.74

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 052643 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

子宫颈病变的诊治要点

第 2 版

主 编: 章文华
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830
印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 14
字 数: 414 千字
版 次: 2007 年 1 月第 1 版 2015 年 4 月第 2 版
2015 年 4 月第 2 版第 1 次印刷 (总第 5 次印刷)
标准书号: ISBN 978-7-117-20483-5/R · 20484
定 价: 99.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者（按姓氏汉语拼音排序）

陈 汶	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	流行病学研究室
韩 萍	河北联合大学附属医院	妇产科	
胡尚英	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	流行病学研究室
黄曼妮	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	妇瘤科
康乐妮	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	流行病学研究室
李 斌	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	妇瘤科
李 华	北京大学第三医院	妇产科	
李 凌	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	病理科
李 敏	中日友好医院	妇产科	
李 楠	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	妇瘤科
李 晴	深圳市妇幼保健院	妇产科	
李淑敏	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	妇瘤科
李晓江	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	妇瘤科
刘 彬	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	流行病学研究室
潘秦镜	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	细胞学室
乔友林	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	流行病学研究室
沈贵华	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	病理科
宋 艳	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	病理科
孙 力	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	妇瘤科
王建东	首都医科大学附属北京妇产医院		
王少明	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	流行病学研究室
吴 琨	昆明医科大学第一附属医院	妇产科	
尤志学	江苏省人民医院	妇产科	
于露露	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	流行病学研究室
章文华	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	妇瘤科
张 凯	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	防癌科
张 洵	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	病理科
赵方辉	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	流行病学研究室
赵宇倩	中国医学科学院/北京协和医学院	肿瘤医院	流行病学研究室
朱彦玲	徐州市肿瘤医院	妇瘤科	

秘 书 常柏峰

子宫颈病变的诊治要点

The Principal Points of Diagnosis
and Treatment for Cervical Lesions

主编简介



章文华 江苏江阴人,主任医师,博士生导师。

1964年毕业于南京医科大学,在中国医学科学院肿瘤医院/肿瘤研究所工作至今。1986~1987年,赴澳大利亚悉尼大学 Royal Prince Alfred Hospital、King George V Memorial Hospital 深造妇科肿瘤,师从 Malcolm Coppleson——国际著名的妇科肿瘤和阴道镜专家。1999年8~9月,在美国克利夫兰医学中心交流及学习腹腔镜。

曾任中国医学科学院肿瘤医院妇瘤科主任,中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)执行委员,北京母婴保健技术鉴定委员会副主任委员,《Cancer》等杂志编委、常务编委,世界卫生组织(WHO)和中国-意大利在我国举办培训班的中方教员;现任 CSCO 荣誉委员,老年肿瘤专业委员会(CGOS)执行委员会委员,中国癌症基金会全国宫颈癌协作组成员。

从事妇科肿瘤的医疗、教学及科研工作五十余年,为资深的妇科肿瘤专家,经验丰富,技术全面,擅长运用手术、放疗及化疗等手段综合治理各类妇科恶性肿瘤。曾获多项临床科研成果奖,2008年获中国医学科学院肿瘤医院 50 周年杰出贡献奖。自 1980 年后参加国家宫颈癌病因研究项目,1998 年后为多个国际协作项目的中方负责人之一,对宫颈癌筛查、早诊早治及阴道镜检查技术颇多造诣。2010 年受 WHO 委派赴蒙古国讲学及指导宫颈癌筛查。获 2000 年法国召开的 EUROGIN 大会欧罗金国际奖。近年,获多项科研成果奖,如“适合于发展中国家的宫颈癌快速筛查技术研究”、“HPV DNA 检测技术筛查宫颈癌的效果评价及临床应用研究”、“适合于中低收入国家的宫颈癌快速筛查与相关技术研究”及“发明绿茶儿茶素治疗尖锐湿疣的研究与应用”等科研成果奖,于 2011 年、2013 年获北京科学技术奖、教育部自然科学奖、华夏医学科技奖、中华预防医学科学技术和教育部科学技术进步奖等。

目前,参与比尔·盖茨基金资助的宫颈癌筛查技术研究(START-UP)项目,HPV 疫苗Ⅲ期临床试验项目,为国家卫生和计划生育委员会农村妇女“两癌”检查项目的国家级专家和国家妇幼卫生综合督导组,并为宫颈癌筛查咨询及质控专家。培养硕士、博士研究生 9 名,在国内外杂志发表论文 100 余篇,参与著作 10 余部,主编(译)专著 7 部。

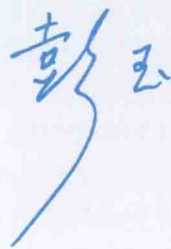
再版序言

子宫颈癌的预防已成为全球关注的公共卫生问题。尽管子宫颈癌的防治取得了显著进展,但我国的宫颈癌发病有反弹和年轻化趋势,新发病例占全球的 11.7%,城市的发病率略高于农村,而农村的死亡率却高于城市。可见,子宫颈癌依然是严重威胁女性健康和生命的“元凶”。

20 世纪 90 年代确立了高危 HPV 持续感染与子宫颈癌发生的病因关系,HPV 预防性疫苗的研发成功和应用,使子宫颈癌预防步入全方位综合防治的新里程。十多年来,以中国医学科学院肿瘤医院/肿瘤研究所为主体的子宫颈癌防治团队在病因、筛查方法和方案的探讨,HPV 检测技术的研发和早诊早治等方面的研究,为我国子宫颈癌防治策略制定提供了丰富的科学依据和实践经验,得到国内外同仁的好评。近年,获多项国家和省部级科学技术奖,“适合于发展中国家宫颈癌快速筛查技术研究”获北京市科学技术奖二等奖和中华人民共和国教育部自然科学奖二等奖;“HPV DNA 检测技术筛查宫颈癌的效果评价及临床应用研究”获 2013 年北京科学技术奖三等奖;“适合于中低收入国家的宫颈癌快速筛查与相关技术研究”获 2013 年中华预防医学会科学技术二等奖等,这是从事宫颈癌预防的同仁们团结协作、共同耕耘的结晶。

本版增加了许多新知识、新技术和新理念,内容丰富新颖、简明扼要、图文并茂为其特点,有较强的实用性和参考价值,有助于提升从事子宫颈癌防治的医务人员的技能和诊治水平。

本书凝聚了各位编者的辛勤劳动和临床实践经验。近二十年来,知名流行病学专家乔友林教授引领我国子宫颈癌防治团队的研究成果获国内、外学者高度赞扬,于 2011 年获世界卫生组织国际癌症研究署癌症研究杰出贡献奖,是该奖项成立 22 年来唯一获奖的中国人。主编章文华教授为资深的妇科肿瘤专家,具有丰富的临床经验,可贵的是长期坚持宫颈癌高发现场的科研工作;现不辞辛劳地组织二十多位专家编写工作,再版此书。希望将更新的知识、先进的技术及宝贵的经验奉献给读者,以促进子宫颈病变防治的规范化实施和子宫颈癌筛查的广泛开展,造福于广大的女性朋友,远离子宫颈癌。



原卫生部副部长
中国癌症基金会理事长
二〇一五年三月八日

再版前言

《子宫颈病变的诊治要点》一书,自2006年出版至今,受到广大同仁,尤其是从事宫颈病变、宫颈癌筛查的医师的青睐。宫颈病变已成为当今广大女性的多发病、常见病。近年宫颈癌及癌前病变的发生有所上升,年轻化趋势明显,中国两大多中心调查显示,宫颈癌发病年龄前移5~10岁,部分女性初次性生活年龄提前至15~17岁,这正是我们值得关注和面临的问题,在根治肿瘤的同时需注重保留生理生育功能、提高生活质量,为此由规范化引领的个体化、人性化和微创化的现代观念日趋强化。

8年来,随现代科学、医学技术日新月异的进展,宫颈癌筛查和早诊早治等方面新技术、新方法和各种诊治指南层出不穷,筛查方法和方案的多元化,人乳头瘤病毒(HPV)检测技术迅速研发,液基细胞学的推广应用,网络阴道镜的开发等,使本书有再版的必要。本版对原书进行了较大的修改与更新,增添了许多新的内容,引入了新知识和新观念。增加的部分有:①美国三大学会(2012)及WHO(2014)最新宫颈癌筛查指南;②ASCCP(2013)宫颈癌筛查异常及癌前病变管理共识指南和NCCN(2013)宫颈癌指南;③IFCPC(2011)阴道镜新术语;④WHO(2014)最新版宫颈肿瘤的病理分类;⑤HPV检测新技术的研发(careHPV技术)及HPV E6/E7蛋白/mRNA等方法的探索;⑥宫颈癌预防性疫苗简介和前景;⑦宫颈癌及癌前病变临床研究中的热点和相关问题等。

本版特色除上述增加的新内容外,每章节仍围绕宫颈病变规范化诊治的要点进行撰写,内容丰富新颖、深入浅出、简明实用,图片真实清晰,为其亮点之一;其二,细胞学、病理和阴道镜部分,图文并茂,共200余幅图片;其三,每节前增加了关注点;其四,结合我们国际协作研究及临床实践总结的经验奉献给读者,尤其是宫颈癌筛查中细胞学的质量控制、病理方面如何规范取材等及保持病理医技团队的长期稳定,以提高宫颈癌筛查效果,值得借鉴。

十多年来,以中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所为主体的宫颈癌防治团队,在研究宫颈癌筛查、早诊早治等领域硕果累累,获国内外同仁的好评;近年,获多项国际、国内省部级科技技术成果奖在本版中得以体现。

本版旨在规范宫颈病变的诊治,提升相关从业人员的服务技能,使诊治水平提高到一个新的台阶。有两点说明:①由于编者诸多,内容重复交叉在所难免,不足之处诚请读者批评指正;②面对医学科学技术的飞速发展和信息“爆炸”时代,本版的信息难免有疏漏之处,但其基本原则、科学的研究资料及经验,仍具实用性和参考价值。

完稿之际,对各编者在百忙中付出的辛劳和对本版的大力支持表示由衷的感谢,对中国癌症基金会理事长彭玉为本版作序表示诚挚的感谢和敬意!

章文华

中国医学科学院肿瘤医院
2015年3月8日

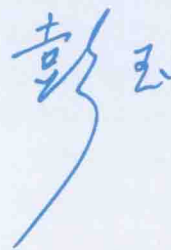
第1版序言

以宫颈癌为代表的子宫颈病变是一类严重危害妇女健康的疾病,在发展中国家与地区尤为如此。尽管在过去的 20 年间,我国宫颈癌的死亡率大幅度下降,但在我国中西部的部分地区(如甘肃武都、山西阳城、襄垣等县)宫颈癌的发病与死亡率几十年来却始终居高不下。某些地区,宫颈癌的发生呈增加态势,且趋于年轻化,防治工作面临新的挑战。

近年来,宫颈癌病因学研究有了突破性进展,确立了 HPV 持续感染是宫颈癌发生的病因,且早期发现与早期治疗的方法也非常成熟。在 HPV 疫苗尚未在人群中普遍长期应用之前,筛查与早诊早治仍是预防和控制子宫颈病变的主要手段。目前,防治工作中存在的主要问题之一是缺乏经济有效的筛查和进行规范化诊治。

作者长期在山西等宫颈癌高发地区开展现场调查、实验室与临床相结合的研究,并在病因、预防、筛查、诊断和治疗等诸多方面取得显著成绩,为我国开展宫颈癌防治提供了丰富的科学依据和实践经验,得到了国内外同道的好评。

本书的图文凝集了作者们多年的辛勤劳动和临床实践中的体会,有较高的实用价值,尤其对从事宫颈癌防治工作的医务人员具有指导意义。希望此书的出版有助于普及和提高我国子宫颈病变诊治的技术水平,为保护妇女健康、促进我国全面建设小康社会、构建社会主义的和谐社会作出贡献。



原卫生部副部长
中国癌症基金会理事长
二〇〇六年八月三日

第1版前言

在书稿完成之际,不由回顾起撰写此书的初衷,自1998年在我国宫颈癌高发区山西襄垣县开展中美国际协作项目“宫颈癌筛查方法的比较研究”,首次引进了国际最先进技术:液基细胞学(TCT)和HPV(HC-II)检测方法等,结果令人鼓舞,显示了13种高危HPV感染与宫颈癌及癌前病变(CIN)的高度相关性和TCT及TBS报告的优势,并在2000年法国巴黎召开的国际会议(EUROGIN)上获大奖。2001年又将国产电子阴道镜GOLDWAY SLC-2000用于农村宫颈癌现场的筛查,验证了在诊断宫颈病变中的可行性、实用性。因此萌发了将我们的丰富经验,甚至点滴体会,结合宝贵的临床研究资料奉献给读者,选择《子宫颈病变的诊治要点》书题,原计划在译著《宫颈上皮内瘤变的阴道镜检查和治疗》之前出版或同时出版,成为“姐妹篇专著”,但是由于种种原因未能如愿。

当今,子宫颈癌防治已是全世界学者研究的热点,宫颈癌仍是包括我国在内的发展中国家妇女的头号杀手。宫颈癌和CIN发病的年轻化趋势引人注目,又限于我国的国情,宫颈癌筛查工作极不平衡,其筛查覆盖面不到1%。然而,值得庆幸的是21世纪初,我国相关部门对计划控制宫颈癌采取了一系列举措,宫颈癌防治得到了相当重视,宫颈癌筛查将步入制度化和规范化。宫颈病变的诊治取得了长足进展,专业队伍正在壮大,临床与基础研究不断深入,使我们看到了征服宫颈癌的曙光,这正是我们面临的严峻挑战和良好的机遇。

本书内容新颖、图文并茂、深入浅出、简明实用,旨在使读者看得懂、学得会、用得上,它凝聚了各位编者的心血,尤其大部分编者是参与中美协作项目富有经验的专家。尽管内容可能有重复、交叉,但对读者仍然有益。相信,此专著的出版,对规范宫颈病变早诊早治、宫颈癌筛查工作的开展及推广应用该领域中的新知识、新技术有所帮助,有利于提高宫颈病变的诊治水平,并可作为一本有价值的参考书。有不足之处,请同道们批评指正。

首先对中国癌症基金会理事长彭玉为本书作序表示诚挚的感谢。对各位编者的合作和辛勤劳动衷心地表示感谢;特别要提出的是对细胞学潘秦镜教授、病理科张洵教授在百忙之中收集大量图片资料,及金科威公司常柏峰在阴道镜图像整理中的无偿付出表示真诚的谢意。

章文华

2006年8月

目 录

第一章 子宫颈病变的概论	1
第一节 子宫颈病变的几个概念	1
第二节 子宫颈癌的流行病学特征	4
第三节 人乳头瘤病毒与宫颈病变的关系	9
第四节 子宫颈癌简介	14
第五节 子宫颈病变的病理分类和形态学特征	18
第六节 子宫颈病变的早诊早治简介与流程	40
第二章 子宫颈病变诊断方法的技术关键	47
第一节 宫颈病变的细胞病理学诊断	47
第二节 醋酸染色肉眼观察法 (VIA)	64
第三节 阴道镜检查	67
第四节 宫颈活检和宫颈管内膜刮术	86
第五节 诊断性锥切术	89
第六节 宫颈癌前病变和微小浸润癌病理诊断要点	91
第七节 HPV的检测方法及临床意义	103
第八节 碘试验及其他方法	108
第三章 子宫颈癌前病变和早期子宫颈癌的治疗	113
第一节 治疗原则和处理对策	113
第二节 CIN的物理治疗	118
第三节 宫颈冷刀锥切术	120
第四节 子宫颈环状电极切除术	126
第五节 宫颈癌手术治疗简介	135
第六节 子宫颈微小浸润癌的诊治	139
第七节 宫颈原位腺癌的处理	146
第八节 妊娠期宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的处理	149
第九节 CIN治疗效果和随访	153
第四章 子宫颈癌筛查及预防性疫苗	159
第一节 子宫颈癌筛查	159
第二节 子宫颈癌预防性疫苗	166

第五章 子宫颈病变诊治中的几个问题	173
第一节 宫颈病变诊治中的过度与不足	173
第二节 意外发现浸润性宫颈癌	174
第三节 高危HPV阳性细胞学阴性和锥切切缘阴性者的管理	177
第四节 宫颈锥切术后切缘阳性者的处理	179
第五节 局部晚期宫颈癌 I b2~II a2期的治疗选择	182
第六节 宫颈鳞癌中鳞状细胞癌抗原 (SCC-Ag) 检测的临床意义	183
第六章 与早期宫颈癌治疗的相关进展	187
第一节 早期宫颈癌的前哨淋巴结识别	187
第二节 腹腔镜在早期宫颈癌分期与治疗中的应用	193
第三节 根治性宫颈切除术	199
第四节 保留盆腔自主神经的根治性子宫颈切除术	202
中英文名词对照索引	207

第一章

子宫颈病变的概论

第一节 子宫颈病变的几个概念

章文华

关注点:

- 宫颈病变主要涵盖宫颈癌前病变和宫颈癌,值得重视的三个趋势。
- CIN 总体上有 15% 的几率可发展为宫颈癌,其转归与 CIN 程度、高危 HPV 持续感染、年龄、免疫功能下降等因素有关。
- 了解几个基本概念。

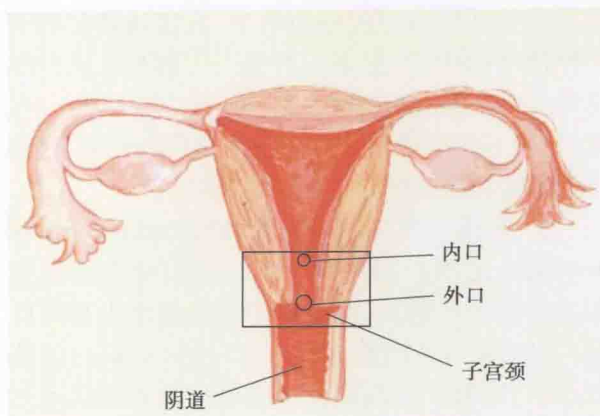


图 1-1-1 子宫颈解剖图

子宫颈病变(cervical lesion)泛指发生在宫颈部位的各种病变,是一个尚未限定、较为泛化的概念(图 1-1-1),包括不同感染源引起的宫颈炎症、宫颈良性病变、癌前病变、宫颈恶性病变(主要是宫颈鳞癌和腺癌),其他如损伤、子宫内膜异位症、畸形等。危害妇女最严重的宫颈病变是子宫颈癌,它的发生发展有一个典型的病理发展过程,从宫颈不典型增生(轻→中→重)→原位癌→浸润癌的一系列变化。我们在这里主要锁定子宫颈癌前病变(宫颈上皮内瘤变,CIN/GCIN、AIS)和早期宫颈癌。宫颈上皮内瘤变是最常见的宫颈病变,其发

病率虽无确切数据,近年有三个趋向已引起广泛关注:①CIN 和宫颈癌发病增加,主要原因是 HPV 感染增加;②年轻化趋势明显,中国有一项多中心调查(Li S 等,2013)性行为改变,如性活动提前到 15~17 岁,宫颈癌发病高峰提前 5~10 岁;③宫颈腺癌比例增加,发病率上升,美国 20 年间腺癌比例由 5% 上升至 8%~27%,加拿大统计腺癌发病率上升了 40%,Smith HO 等(2000)报告 24 年美国人群腺癌增加了 29.1%(1973~1996 年)。美国每年新诊 CIN 病例 150 万,患病率为 2.7%(Wright Jr TC 等,2007)(表 1-1-1)。据中国医学科学院肿瘤医院统

表 1-1-1 CIN 发病情况

	年份	发病率(患病率)	CIN III	平均年龄
Bloher Ju 等(1999)德国	1970~1971	0.04%	0.016%	39.5 岁
	1980~1981	0.1%	0.056%	
	1988~1989	0.39%	0.25%	33 岁
Nsinga 等 (2004)美国	1997~2002	CIN 2.7/(1000·年)		(高峰年龄)
	(150 052 例妇女)	CIN I 1.2		20~24 岁
		CIN II, III 1.5		25~30 岁
Wright Jr TC 等(2007)美国	2007	2.7%		
山西襄垣(SPOCCS I)	1999	(检出率)		(年龄范围)
		≥CIN II 4.3%		35~45 岁
山西襄垣(SPOCCS II)	2001~2002	(检出率)		(年龄范围)
		≥CIN II 4.4%		35~50 岁

计5年内收治的CIN病例数也逐年增加,从1999年的10.7%(34例)增至2003年的40.6%(129例),为前15年之和的6.4倍;高峰年龄31~40岁,中位年龄38岁,比中国医学科学院肿瘤医院曾报道的数据提早6岁,CINⅢ中CIS提前8.3岁(章文华等,2006)。

(一) 几个基本概念

1. 宫颈不典型增生(dysplasia) 宫颈不典型增生是公认的宫颈癌癌前病变,为宫颈异常增生到原位癌的病变;根据不典型增生细胞的异型程度和上皮累及范围,分轻、中、重三度(或三级)。因此,宫颈不典型增生是组织病理学诊断名称,目前已逐渐被宫颈上皮内瘤变(CIN)取代。

2. 宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) CIN是一组与宫颈浸润癌密切相关的癌前期病变,涵盖宫颈不典型增生和原位癌。CIN这一名词是Richart于1967年提出的新概念,它反映了宫颈癌发生发展中的连续病理过程。至今,国内对CIN的译名虽不一致,但宫颈上皮内瘤变这一名词已被多数学者采用。CIN亦分三个级别,即:CINⅠ级,相当于极轻度和轻度不典型增生;CINⅡ级,相当于中度不典型增生;CINⅢ级,相当于重度不典型增生和原位癌。原位癌(CIS)是最严重的宫颈上皮内瘤变,因其可能引起宫颈病变诊断术语的混乱,故原位癌一词不再使用,属CINⅢ级范畴。Richart(1990)又将CIN分两个级别,即:低度CIN(包括挖空的非典型细胞和CINⅠ)和高度CIN(包括CINⅡ和Ⅲ),认为高度CIN是宫颈浸润癌的真正癌前病变。CIN是指发生在鳞状上皮的宫颈病变,CIN组织学模式见图1-1-2。FIGO(2009)新分期中删去了0期(原位癌),认为是癌前期病变,属CINⅢ范畴(沈铿等,2010)。WHO(2014)新版病理分类中宫颈鳞状上皮癌前病变采用鳞状上皮内病变的名称,并将其分为低度鳞状上皮内病变(LSIL)和高度鳞状上皮内病变(HSIL),此简化的分类与细胞学相对应,不仅可提高诊断的一致性、可重复性,且更好地指导临床处理及预后判断。

3. 人乳头瘤病毒感染(human papillomavirus infection, HPV) HPV感染有三个阶段:潜伏期、亚临床期和临床期及相关的肿瘤期。组织学上根据其病理特征分三类:外生型、内生型和扁平型,后者最为常见,且易误认为CIN。20世纪80年代,Coppleson M认为亚临床湿疣(subclinical

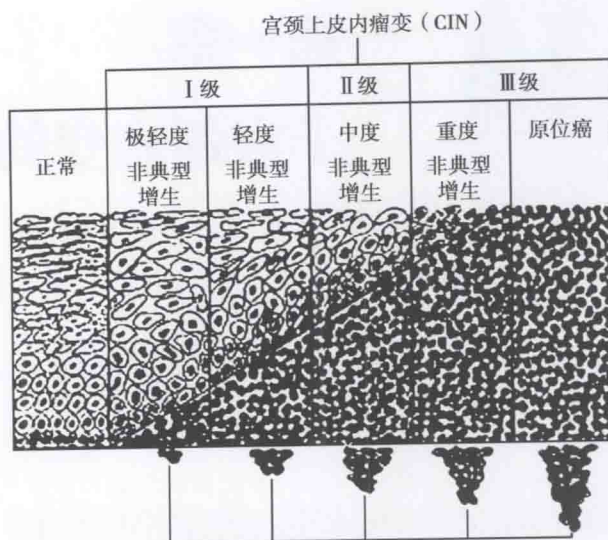


图 1-1-2 CIN 组织学模式图

papillomavirus infection, SPI) 具有恶变的潜在危险,应视为与CIN相关的最早期病变,故将它纳入癌前病变的范畴。根据HPVI致癌的危险性可分“低危”和“高危”两类:“低危”型HPV主要是HPV-6、11、42、43、44型等,与尖锐湿疣有关,宫颈部位很少发生,恶变几率少。“高危”型HPV目前有19个型别,主要有HPV-16、18、31、33、35、45、52、56、58、66、68等,与CIN和宫颈癌密切相关;其中16/18型是最主要的致癌型别,在中国女性宫颈鳞癌中占84.5%(Chen W等,2009)。从细胞学、阴道镜检、组织病理改变、HPV-DNA检测等均可诊断HPV感染。

4. 宫颈鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion, SIL) SIL是20世纪80年代末至90年代初,宫颈细胞学新报告方式TBS中提出的宫颈病变的另一个新名词,分低度SIL和高度SIL两类。鳞状上皮内低度病变(LSIL或LGSIL)包括HPV感染和轻度不典型增生(CINⅠ级);鳞状上皮内高度病变(HSIL或HGSIL)包括中度不典型增生(CINⅡ级)和重度不典型增生及原位癌(CINⅢ级)。

子宫颈病变三种分类系统之间的关系见表1-1-2。

5. 宫颈腺上皮内瘤变(cervical glandular intraepithelial neoplasia, CGIN) 既往对腺上皮内瘤变研究甚少,1979年Chrisperson基于大宗调查估计宫颈原位腺癌与原位鳞癌的比例为1:239,20世纪80年代后宫颈腺癌发病率上升,可能与对腺上皮异常的认识深入和增加有关。美国在

表 1-1-2 子宫颈病变三种分类系统之间的关系

传统分类 (不典型增生分类)	WHO (2003) 分类(CIN)/ WHO (2014) 新分类 *	细胞学 (TBS2001)
轻度不典型增生	CIN I LSIL	LSIL
中度不典型增生	CIN II HSIL	HSIL
重度不典型增生	CIN III HSIL	HSIL
原位癌	CIN III HSIL	HSIL

注: *WHO (2014) 新版分类, 分两类: LSIL 和 HSIL (详见相关章节)

20 世纪 70~90 年代期间 AIS 上升 6 倍。Gloor 和 Hurlimann (1986) 建议采用腺上皮内瘤变这一名称 (CGIN), 与 CIN 一样, 包括腺不典型增生和腺原位癌 (ACIS 或 AIS)。2014 年第 4 版 WHO 女性生殖器官宫颈肿瘤组织学分类中 CGIN 不再使用, 仅保留原位腺癌 (AIS)。原位腺癌是浸润性腺癌的癌前病变, 尽管 AIS 可能累及整个颈管, 但 95% 以上的病变也发生在 SCJ (鳞柱交界处) 转化区 (TZ) 内, 不少资料发现 $\geq 50\%$ 的 AIS 同时存在 CIN, 10% 并存宫颈腺癌, 故多数宫颈腺上皮内瘤变是在检出 CIN 时偶尔发现的。中国医学科学院肿瘤医院 12 例 CGIN 中 7 例合并 CIN, 占 58.3% (章文华等, 2004)。腺上皮的癌前病变可见于 CIN、浸润性鳞癌及浸润性腺癌的边缘或正常鳞状化生上皮或 CIN 的下方, 因而难以发现和检出, 而某些免疫组化如 P16 联合 Ki-67 可能有助于腺上皮病变的诊断 (见相关章节) (沈丹华等, 2013)。

6. 宫颈微小浸润癌 (microinvasive carcinoma, MIC, 为 FIGO Ia 期) 又称早期浸润癌, 是指只能在显微镜下诊断而临床难以发现的临床前浸润癌。1994 年, FIGO 对 Ia 期宫颈癌又作了修订, 其基底膜下间质浸润深度是早期浸润癌的最为量化的诊断标准, 并提出横向浸润的宽度。间质浸润深度 5mm 以内, 浸润宽度不超过 7mm 为 Ia 期。2009 年 FIGO 新分期对 Ia 期的诊断是显微镜下诊断, 浸润深度从癌变上皮组织开始测量 (无论表层还是腺体) 最大深度不超过 5mm, 因此, 应重视宫颈锥切术在 Ia 期宫颈癌中的诊断价值。显然, 临床前浸润癌的间质浸润浅表, 淋巴结转移少, 预后好。

(二) CIN 的转归及意义

CIN 是发生在癌前期的宫颈病变, 宫颈外表可以正常, 但上皮已有细胞和组织学的改变, 不典型增生的细胞既具异型性, 又有双向分化的潜能性,

正如有学者形容它是介于“病理医师眼下的病和患者的病”之间。了解 CIN 的自然病史对患者和医师都至关重要。CIN 有三个转归: ①自然消退 (或逆转); ②持续不变 (或病变稳定); ③进展 (或癌变)。

CIN 总体上有 15% 的几率可发展为宫颈癌, CIN I、II、III 级进展的风险分别为 15%、30% 和 45%。我们虽难以预测每个病例的最终结局, 但都有进一步恶变的潜在危险, CIN I、II、III 级进展为浸润癌的危险分别是正常的 4 倍、14.5 倍和 46.5 倍, 这就是要对 CIN 尤其是宫颈高度病变予以重视和管理的理由。CIN 的转归见表 1-1-3 及表 1-1-4。

表 1-1-3 CIN 的转归

CIN 级别	消退 (%)	不变 (%)	进展为 CIN III (%)	进展为癌 (%)
CIN I	57.0	32.0	8.5~16.0	1.0
CIN II	43.0	35.0	22.0~30.0	1.5
CIN III (原位癌)	32.0	56.0	—	12.0~39.0 28.0~50.0

注: 摘自《宫颈上皮内瘤变的阴道镜检查和治疗》。章文华, 主译。北京: 人民卫生出版社, 2005: 18

表 1-1-4 宫颈上皮内瘤变的转化时间

期别	平均年限
正常 → 轻 → 中度不典型增生	1.62
正常 → 中 → 重度不典型增生	2.2
正常 → 原位癌	4.51

注: 摘自《临床妇科肿瘤学》。郎景和, 等, 主译。北京: 人民卫生出版社 2003: 12

CIN 转归与下列因素有关:

1. **CIN 程度** CIN III 发展到浸润癌的几率高, 反之, CIN I 癌变的机会极少, CIN III 中 29%~50% 的原位癌进展为浸润癌, 而 CIN I 仅 0.3%~1%, 却有 2/3 病例可自然消退。

2. **HPV 类型** 高危持续 HPV 感染者发生宫颈癌的危险性为正常的 250 倍, HPV-16 阳性的 CIN 有 29% 病变进展, 阴性者无进展。HPV16 持续感染 3 年、5 年和 12 年发展为 $\geq$ CIN II 的比例分别为 8.9%、23.8% 和 47.4% (Moscicki AB 等, 2012)。

3. **年龄** 随年龄增长, CIN 逆转率逐渐下降, Mill (1992) 统计 35~39 岁的 CIN 总逆转率为 77%,

40~60岁者为61%。

4. 观察时间 CINⅢ中原位癌(CIS)随访10年、20年的癌变率分别为18%和36%。26%未治疗的原位癌在平均5.2年内发展为浸润癌。

5. 其他 如干预治疗、免疫功能下降等。

从宫颈癌前病变(CIN)→癌的自然演变的病理过程一般需10年左右,但并不一定循序进展,时间也可能缩短,尽管如此,这是个不可以疏忽的时间,对宫颈病变的治疗是极为重要的,可将不可逆转的浸润癌有效地扼制在癌前阶段,即所谓的癌前阻断。宫颈癌有望成为可以预防、可以治愈的肿瘤,其关键亦在于此阶段的及时发现、早期诊断和恰当处理。

(三) 高危 HPV 感染的意义

HPV感染与CIN及宫颈癌的病因学关系已明确,高危HPV感染是宫颈癌发生的主要因素。全球范围内HPV的感染率为11.7%(Bruni L等,2010),中国医科院肿瘤医院研究显示我国宫颈癌高发区山西襄垣县HPV感染为23%,97%以上的CINⅡ、Ⅲ及宫颈癌患者的高危HPV DNA阳性。每年有10%~15%的新病例,其中2/3为亚临床湿疣(SPI),HPV感染的高峰年龄为18~28岁,有10%~15%35岁以上的妇女有持续HPV感染。高危HPV持续感染者的宫颈病变进展的风险度为低危者的6.46倍,发生宫颈癌的相对危险性为正常妇女的250倍(OR=254.2)(Belinson LJ等,1999;赵方辉等,2001);HPV 16/18型持续感染发生≥CINⅡ的相对危险度(RR)为15.5~50.5,可见高危、持续HPV感染,尤其16/18型与宫颈癌及癌前病变密切相关,应高度关注(魏丽惠等,2013)。因此,高危HPV DNA 16/18检测阳性者合并宫颈病变(CINⅡ、Ⅲ)的患者是管理和监测的高风险人群,预防HPV感染即可有效地预防宫颈癌的发生(详见相关章节)。

参考文献

1. Li S, Hu T, Lv W, et al. Changes in prevalence and clinical characteristics of cervical cancer in the People's Republic of China: a study of 10,012 case from a nationwide working group. *Oncologist*, 2013, 18 (10): 1101-1107.
2. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*, 2000, 78 (2): 97-105.

3. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197 (4): 340-345.
4. Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the mitte district, Berlin; Germany. *Acta Gytology*, 1999, 43: 195-200.
5. 章文华, 李淑敏, 李楠, 等. 318例宫颈上皮内瘤变的临床分析. *临床肿瘤学杂志*, 2006, 10 (9): 666-669.
6. FIGO committee on gynecology oncology. Revises FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet*, 2009, 105 (2): 103-104.
7. 沈铿, 孙建衡, 曹泽毅, 等. 国际妇产科联盟妇科肿瘤2009年分期的临床意义研讨. *中华妇产科杂志*, 2010, 45 (10): 725-731.
8. Chen W, Zhang X, Molijn A, et al. Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China: the important of HPV 16 and 18. *Cancer Causes Control*, 2009, 20: 1705-1713.
9. 章文华, 李华, 李晓光, 等. 宫颈腺上皮内瘤样病变的临床分析. *中国妇产科临床杂志*, 2004, 5: 408-410.
10. 沈丹华, 郭东辉, 郑文新. 子宫颈腺上皮肿瘤及相关病变. *妇产科病理学*. 郑文新, 沈丹华, 郭东辉. 北京: 科学出版社, 2013: 197-228.
11. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancer. *Vaccine*, 2012, 30 (suppl 5): F24-F33.
12. Bruni L, Diaz M, Castellsque X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010, 202 (12): 1789-1799.
13. Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, et al. Prevalence of cervical cancer and feasibility of screening in rural China: a pilot study for the shanxi province cervical screening study. *Int J Gynecol Cancer*, 1999, 9: 411-417.
14. 赵方辉, 李楠, 马俊飞, 等. 山西襄垣县妇女人乳头瘤病毒感染与宫颈癌关系的研究. *中华流行病学杂志*, 2001, 22 (5): 375-378.
15. 魏丽惠, 赵方辉, 刘继红, 等. HPV持续感染与子宫颈上皮内瘤变2级及更严重病变之间的相关性. *中国妇产科临床杂志*, 2013, 14 (4): 291-294.

第二节 子宫颈癌的流行病学特征

赵宇倩 乔友林

关注点:

- 子宫颈癌发生率和死亡率具有时间、地理和人群分布不同的特点。

- 中国女性年龄标化 CIN II 及以上病变(CINII+) 的患病率为 2.5%。
- 1989~2008 年间中国宫颈癌发病总体呈上升趋势,城市发病率略高于农村,农村宫颈癌死亡率却高于城市。
- 欧洲宫颈癌发病高峰 45~49 岁,中国城市宫颈癌发病高峰年龄 45 岁,农村 55 岁左右。

子宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,发病率在全世界女性恶性肿瘤中居第四位。2012 年,全世界大约有 53 万宫颈癌的新发病例,占有女性肿瘤的 12%,其中约 85% 发生在经济欠发达地区(GLOBOCAN 2012)。宫颈癌死亡病例达 27.5 万,其中 85% 死亡病例发生在发展中国家。

高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, hr-HPV)的持续感染是引起子宫颈癌的必要因素。HPV 16 和 18 型是最常见的致癌型别。在美国妇女中,约 1/2 的宫颈癌是由 HPV 16 型引起,20% 由 HPV 18 型引起。而这两种型别在中国妇女的宫颈癌中占 85%。90% HPV 感染的妇女都能自然清除,少部分进展为不典型增生,进而进展为可检出的宫颈癌前病变,通常需要 10 年的时间。研究表明,10 年内从中度癌前病变进展到高度病变的危险度为 26%(Smith JS, 2007; Zhang R 等, 2013; Tjalma WA 等, 2013; Chen W 等, 2009; Zhang SK 等, 2014)。一项汇总 17 项研究的数据表明,中国女性年龄标化(age standardized) CIN II+ 病变的患病率(prevalence) 为 2.5%(Zhao FH 等, 2012)。2002 年,中国医学科学院肿瘤医院和全国肿瘤防

治研究办公室建立了“全国肿瘤登记中心”,在全国范围建立肿瘤登记点,负责肿瘤登记资料收集等工作。2008 年,全国肿瘤登记中心开始采用国际通用的肿瘤登记报告内容和格式陆续出版中国肿瘤登记年报,为我国宫颈癌的流行病学研究提供了宝贵数据。

(一) 时间分布

世界范围内,自 20 世纪 70 年代开始,子宫颈癌在全世界很多国家的死亡率(mortality rate)整体处于下降趋势(图 1-2-1)。根据 WHO 提供的数据,近四十年来,西欧、美国、加拿大、澳大利亚、新西兰和日本等国家宫颈癌的死亡率逐渐下降,而非洲部分地区宫颈癌发病率仍持续上升。

中国在 20 世纪 70 年代(1973~1975 年),由原卫生部肿瘤防治研究办公室组织并领导了全国 8.5 亿人口地区全死因回顾调查。20 世纪 90 年代(1990~1992 年)及 21 世纪初(2004~2005 年),分别进行了 2 次死因回顾抽样调查。20 世纪 70 年代,我国妇女宫颈癌的年龄调整死亡率为 $10.28/10^5$,90 年代为 $3.25/10^5$,下降了 68.39%(使用 1982 年全国人口普查资料提供的中国标准人口进行年龄标准化),构成比由 15.19% 下降至 4.86%,在恶性肿瘤中所占的位次由第二位下降到第六位。而 2004~2005 年第三次死因回顾调查显示,21 世纪初,我国子宫颈癌粗死亡率为 $2.86/10^5$,标化死亡率为 $2.55/10^5$ (采用 2000 年全国人口普查数据)(陈万青等, 2010)。

中国医学科学院肿瘤医院在山西省襄垣县的调查资料显示,子宫颈癌 20 世纪 70 年代的死亡率为 $58.72/10^5$,2000~2002 年的调整死亡率为

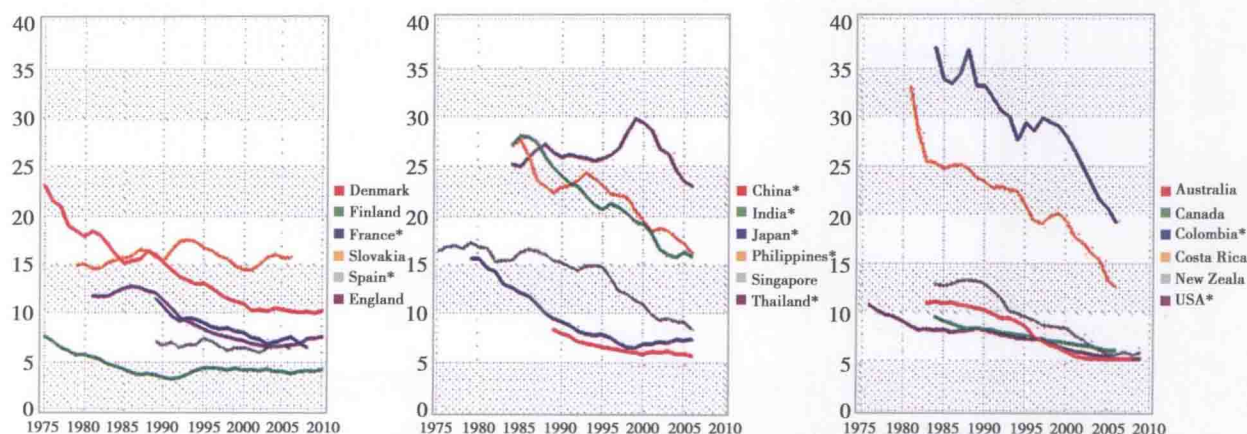


图 1-2-1 世界部分国家年龄标化宫颈癌发病率变化趋势

注: * 来源: GLOBOCAN 2012. Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012