【综 述】

宫颈癌的诊断和治疗现况

周春 综述 袁玉林 校审

**摘要**：宫颈癌（cevical cancer 也称宫颈侵润癌）是我国妇科常见恶性肿瘤之一，仅次于乳腺癌发生率的第二位。虽然宫颈癌临床上早期不易发现，但是随着各种检测方式和病因学的发展，宫颈癌的防治手段也在不断提高。近年来宫颈癌及癌前病变的发生有上升趋势，且好发年龄趋于年轻化，多为原位癌，浸润癌患者多为老年患者居中多，随着流行病学有相关资料研究认为宫颈癌死亡率已有明显的下降。目前已经研究证实，人类乳头状瘤病毒（HPV）是引起宫颈癌的重要病因，在世界上也具有较高发病率，性生活过早分娩次数与宫颈癌发病也密切相关，每年有50万左右的新发病例出现，大约占所有癌症发病率的5%，而且多数发病于发展中国家，这个病例大概占宫颈癌总发病率的80%以上[1,2]。有报道指出宫颈侵润癌的五年存活率为67%，但是在宫颈癌早发现并治疗者的存活率在90%以上[3]，可见宫颈癌的预防效果大于治疗，所以筛查宫颈癌前期病变特征的手段尤为重要。目前临床应用液基细胞学技术、HPV检查、阴道镜检查及病理活检等方法，并结合抗癌基因在宫颈癌中表达的检查，以提高宫颈癌的早期诊断率。

**关键词**：宫颈癌 诊断 治疗进展

**一、宫颈癌的主要诊断方法**

**1．宫颈细胞学检查**

宫颈细胞学检查（即阴道脱落细胞涂片检查）是目前筛选和早期发现宫颈癌的主要常用方法。为了提高检查的准确率，在宫颈鳞、柱状上皮交界的移行带区取材，行染色和镜检，确认是否存在癌细胞。

**1.1．子宫颈刮片细胞学检查**

子宫颈刮片细胞学检查，即常称“巴氏涂片”。医师在宫颈处轻轻刮取采集宫颈脱落的细胞，是目前发现和筛选宫颈癌的主要方法，该方法简便易行准确率高可达95%，有涂片后在显微镜下进行观察，并用巴氏V级分类法发涂片结果报告：I级正常，II级炎症，III级可疑癌，IV级为癌，II级又分为IIａ级和IIｂ级。IIａ级细胞为炎症变化，IIb级个别细胞有核异质，近年来利用电脑系统软件对涂片进行自动分析，读片，自动筛查，最后由细胞学专职人员做出最后的电脑细胞扫描。传统的巴氏涂片在过去的几十年里成功的降低了宫颈癌的发病率和死亡率，在宫颈癌早期筛查中做出了卓著贡献，但是敏感度难以令人满意[4]。肉眼在显微镜下观察标本，主观因素和误诊漏诊的可能性较大，随着医学科学的发展临床上逐渐淘汰，但是可以用于快速检测和医疗条件简陋地区。TBS系统是1988年美国制定宫颈/阴道细胞学命名，首次提出的一种描述性细胞学病理学诊断的报告方式，经过10年的实践在 2001年得到进一步完善，目前全世界多数国家都采用这一模式提供描述性的细胞学诊断报告。TBS分类包括以下内容：（1）微行物感染，滴虫，细菌，真菌，病毒（2），反应性细胞的改变，（3)鳞状上皮细胞的异常，(4)腺上皮细胞异常，(5）不能分类的癌细胞，巴氏Ⅲ级以上，TBS分类中有上皮异常时，均应反复刮片检查并阴道镜下宫颈活组织检查。

**1.2. 液基细胞学技术**

液基细胞学技术（TCT），是一种将脱落细胞保持在液体中，并通过特殊设备将细胞均匀分散贴附在载玻片上制成涂片的技术。近年宫颈TCT的应用得到广泛的关注,并获得了美国FDA认证，并被美国病理学会推荐代替传统的宫颈涂片，在宫颈TCT检查中，临床医师按通常方法用TCT检查专门的采样器采集子宫颈管和宫颈口处的脱落细胞,将采集的细胞存入装有新柏氏（ThinPrep）保存液的小瓶中，经ThinPrep2000技术制成薄层细胞涂片，用95%酒精固定，然后行巴氏自动染色。TCT对标本采集、制片技术及程序不断进行改进，改变了常规涂片的操作方法，标本取出后放入细胞保存液中，几乎保留了取材器上所得到的全部标本，然后经系统程序化处理和高精密度过滤器过滤，制作成为均匀单层细胞的薄层涂片，能明显提高涂片满意率及阳性检出率[5,6]。并且TCT检测中细胞的形态在显微镜下显得更加清晰，有助于病理医师的诊断，对宫颈鳞状上皮内病变，尤其是高级别鳞状上皮内瘤样变及早期癌的检测，具有有效的预警作用，是宫颈癌前病变普查最佳检查方法，使患者得到及时诊断及治疗，真正做到宫颈癌早期发现，早期治疗，提高病人生存率[7]。使用液基细胞检查，可以明确诊断基癌的阳性检出率，克服以为往检查中最常见的假阴性难题，具有阴道镜活检不能比拟的准确率高等优势，由于宫颈癌的发病周期和实际症状有一定不确定性，使得其临床表现症状关不被广大女性重视，这对于癌前变的发生和有效预防极为不利，大量临床实验表明，液基细胞检查能得高宫颈癌病变的检出率，在宫颈癌的发生和病变中，利用TCT检查。可及早发现和合理治疗，能使宫颈癌的治愈率达到90%以上，

TCT宫颈防癌细胞学检查对于宫颈癌细胞的检出率几乎为100%，同时能发现部分癌前病变，微生物感染如霉菌、滴虫、病毒、衣原体等。国外相关临床观察发现，45岁以上年龄段妇女HPV的感染率并不低于其他年龄段，提示绝经后妇女可能存在持续感染，应对其进行定期宫颈细胞学检查[8]。尽管细胞组织是否属于病变只有病理学诊断才真正具有权威性，但TCT检查的仍然显示出了明显的宫颈癌早期诊断的优势，此外，该技术一次取样可多次重复制片并可供作高危型HPVDNA检测和自动阅片。

**1.3. 液基细胞学检测系统**

LCT检查 即液基细胞学检测系统，是使用特制颈管刷在患者在外口与宫颈收集脱落的细胞，将收集好的颈管置入装有保存液的瓶子中，使用涡旋器进行震荡，可使颈管刷上面的脱落细胞掉落到瓶内保存液中，合用自动化移液器吸取液体后飞机票头发梯度离心与TCT操作相似的宫颈癌筛查方法，也是使用专门的细胞固定液及特殊处理程序，可以采取几乎所有的宫颈细胞包括宫颈管细胞，提高了异常细胞的检出率及试验的可重复性。于1999年获美国FDA（美国食品药品管理局）批准用于临床。FDA临床试验数据显示，LCT对常规人群高度鳞状上皮内病变（HSIL）和低度鳞状上皮内病变（LSIL）的检出率分别是59.70%和65.00%假阳性率和假阴性率比传统涂片都显著降低[9]。LCT和TCT只是对取材后的保存液的处理方法不同，但是都是针对宫颈癌筛查的。临床上患者可以根据自身的需要不同选择。

**2．HPV检查**

HPV的致癌机制：HPV感染后鳞状上皮细胞具有典型的细胞学改变，在涂片标本中见挖空细胞，不典型角化不全细胞及反应性外底层细胞，HPV感染8-10月后，多数HPV被机体免疫细胞清除便可自行消失，少数可持续感染，整合入宿主基因组中或游离于细胞核中，导致HPV、E6、E7蛋白过表达，通过影响P53及PRB蛋白的转录与表达，成细胞增殖异常，从而引起宫颈癌高发风险。HPV病毒感染后通常没有明显症状，因此很难估计影响HPV感染的危险因素，除性生活行为习惯外，其他可能危险因素外过包括口服避孕药，妊娠以及细胞介导的免疫功能损害，女性是否携带有HPV病毒的，通常来讲，HPV病毒能够导致宫颈癌发生。HPV检查HPV-DNA分型，包括低危型4种，高危型18种亚型。妇女感染HPV后，有部分妇女出现宫颈上皮细胞的轻度病变，但大部分妇女会在清除病毒后3-4个月时间内转为正常。临床上阴道镜检查与HPV检查或细胞学合用可减少假阴性的发生，提高活检阳性率和诊断的准确率。

HPV的检测有HPV的免疫学检测方法、HPV的核酸检测/诊断方法等。免疫学检测方法因为缺乏良好的灵敏性抗体、价格昂贵等不适用于一般的检测和诊断；HPV的核酸检测中的杂交捕获发（HC2）、包含PCR（聚合酶链式反应）过程的HPV检测主要流行于研究机构中。

**3．阴道镜检查及病理活检**

对宫颈刮片细胞学可疑或阳性而肉眼未见明显癌灶者，阴道镜可将病变放大6～40倍，在强光源下直接观察宫颈上皮及血管的细微形态变化,必要时在阴道镜下取活体组织病理检查。阴道镜检查对尖锐湿疣、宫颈癌的诊断准确率均达到100%，尽管对宫颈上皮内瘤样变检查有误差出现，但是却并未遗漏异常情况，与病理检查结果也无明显差异。其检查过程中无损伤，且可反复操作，值得在临床推广使用。而阴道镜检查对宫颈管内的病灶观察具有一定的局限性，容易产生漏诊，医生要引起注意[10]。在进行阴道镜检查同时可行醋白试验和碘试验，根据检查所见确定活组织检查部位，以提高活检的正确率。（1）醋白试验：3%醋酸涂抹宫颈后，观察宫颈上皮和血管的变化，根据醋白上皮的情况判断活组织检查的部位。（2）碘试验：正常宫颈和阴道鳞状上皮含糖原，碘溶液涂染后呈棕色或深褐色，而宫颈管柱状上皮及异常鳞状上皮如宫颈炎、鳞状上皮化生、宫颈癌前病变及宫颈癌均无糖原存在而不着色。本试验对癌无特异性，但在不着色区进行宫颈活组织检查，可提高宫颈癌前病变及宫颈癌的准确率，还可了解癌肿蔓延至穹窿部的范围。阴道镜下多点活检诊断准确率可达98%左右。当宫颈刮片细胞学多次检查为阳性而活检阴性，或活检为原位癌，或微灶浸润癌不能除外浸润癌时，应行宫颈锥形切除连续病理切片检查。病理学诊断是宫颈癌诊断的金标准。

**4.****免疫组织化学技术**

免疫组织化学技术，即免疫组化，是以通过免疫学中抗原抗体结合反应为基础，用特异性抗体检测组织、细胞内的相应抗原物质，形成抗原—抗体复合物，该复合物中有事先标记的标记物，通过与标记物相对应的检测系统，如酶底物显色反应使之呈现每种颜色，从而可检测组织细胞内的抗原，达到诊断、鉴别诊断和研究的目的。近年来，随着免疫组织化学技术的发展和各种特异性抗体（各种抗癌基因抗体如P53、P27等）的出现，使许多疑难肿瘤得到了明确诊断，包括宫颈癌。而宫颈癌的发生、发展是多基因损伤、多级因子相互作用的复杂过程，由于多重突变使细胞的有丝分裂机制激活和凋亡机制失活[11]。在常规肿瘤病理诊断中，5%-10%的病例单靠H.E.染色难以作出明确的形态学诊断。免疫组化在肿瘤诊断和鉴别诊断中的实用价值受到了普遍的认可，其在低分化或未分化肿瘤的鉴别诊断时，准确率可达50%-75%。

**二、宫颈癌的治疗进展**

综述 周春 华中科技大学武汉协和江南医院，（430200）妇科 在职研究生，主治医师， 15307148173

审校 袁玉林 武汉大学基础医学院 研究生导师