

窄带成像宫腔镜在诊断子宫内膜癌及内膜非典型增生中的价值^{*}

张 颖 段 华^{**} 孔 亮 王永军 郭银树 成九梅 王金娟 王 欣

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创诊治中心, 北京 100006)

【摘要】 目的 探讨窄带成像(narrow band imaging, NBI)宫腔镜在子宫内膜癌及内膜非典型增生诊断中的应用价值。**方法** 2009 年 6 月~2011 年 6 月, 对 189 例异常子宫出血可疑子宫内膜病变患者行电子宫腔镜检查, 对宫腔内膜依次使用白光和 NBI 模式进行分类和病灶性质的判断, 以病理诊断作为金标准, 比较两种观察模式对子宫内膜癌及内膜非典型增生诊断的作用。**结果** 189 例共取子宫内膜病理标本 334 份, 其中病理阳性病灶(包括子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生)127 份, 阴性病灶(正常子宫内膜及内膜良性病变)207 份。依照子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生的宫腔镜下诊断特征: 病灶增厚高出周边内膜、异型血管和(或)组织坏死致病灶表面毛糙不规则, NBI 及白光宫腔镜对子宫内膜癌及内膜非典型增生诊断的准确率为 93.7% (313/334) 及 84.7% (283/334) ($\chi^2 = 14.010, P = 0.000$), 敏感性为 95.3% (121/127) 及 79.5% (101/127) ($\chi^2 = 14.302, P = 0.000$), NBI 模式均显著高于白光; 二者诊断的特异性为 92.8% (192/207) 及 87.9% (182/207) ($\chi^2 = 2.767, P = 0.096$), 差异无显著性。**结论** NBI 弥补了普通光宫腔镜对病变形态学识别的不足, 可明显提高对子宫内膜癌及内膜非典型增生诊断的敏感性和准确率, NBI 指导下的对宫腔内病变的定位活检具有良好的临床应用前景。

【关键词】 窄带成像; 宫腔镜; 子宫内膜癌; 子宫内膜非典型增生

中图分类号: R737.330.4

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2012)06-0481-04

Narrow-band Imaging Hysteroscopy for the Diagnosis of Endometrial Cancer and Endometrial Atypical Hyperplasia Zhang Ying, Duan Hua, Kong Liang, et al. Center of Minimally Invasive Surgery, Beijing Obstetrics and Gynecologic Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China

【Abstract】 Objective To evaluate the value of narrow band imaging (NBI) hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia. **Methods** From June 2009 to June 2011, a total of 189 patients with suspected endometrial lesions were examined with hysteroscopy equipped with the white light mode or NBI mode. With pathological diagnosis as a golden standard, we evaluated the value of NBI hysteroscopy in detecting positive lesions including endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia (\geq AEH). **Results** Totally 334 samples were obtained, including 127 positive lesions and 207 benign endometrial samples ($<$ AEH). Protruding lesions with rough or irregular surface, atypical vessels with or without necrosis were the characteristics of positive lesions shown by hysteroscopy. The accuracy, sensitivity and specificity of NBI and white light hysteroscopy in predicting cancer and hyperplasia were, 93.7% (313/334) and 84.7% (283/334) ($\chi^2 = 14.010, P = 0.000$), 95.3% (121/127) and 79.5% (101/127) ($\chi^2 = 14.302, P = 0.000$), and 92.8% (192/207) and 87.9% (182/207) ($\chi^2 = 2.767, P = 0.096$), respectively. NBI hysteroscopy showed significantly higher accuracy and sensitivity for the detection of endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia. There was no significantly difference in specificity between the two methods. **Conclusions** NBI hysteroscopy can significantly increase the detection rate of endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia. It is a promising diagnostic method for the lesions.

【Key Words】 Narrow-band imaging; Hysteroscopy; Endometrial cancer; Atypical endometrial hyperplasia

子宫内膜病变诊断的金标准仍为病理组织学检查, 然而, 能否准确地获得病变部位的病理组织决定了对子宫内膜病变诊断的敏感性。宫腔镜能实现对宫腔内病变部位的直视观察, 在其指导下的对病变部位的定点活检可明显提高病变的检出率, 是目前

宫腔内病变诊断中最常使用的方法^[1]。宫腔镜指导下的定位活检提高疾病诊断敏感性的基础是建立在宫腔镜对病变形态学正确识别基础上的。然而, 由于宫腔内病变的复杂多样性及早期子宫内膜病变的不典型性, 宫腔镜对病变表面形态学的评估具有

* 基金项目: 卫生部行业项目专项基金(200802071); 国家临床重点专科建设项目(妇科)

** 通讯作者, E-mail: duanhua888@163.com

很大的主观性。目前大样本的研究结果亦显示,以病理组织学为诊断的金标准,宫腔镜形态学识别子宫内膜癌及子宫内膜异常增生的敏感性仅达 80% 及 56.3%^[2],因此,寻找更为有效的识别病变异常形态学的途径进而指导更准确的病理组织学活检从而提高诊断的敏感性具有重要的临床意义。

随着光学成像技术的革新,窄带成像(narrow band imaging, NBI)是近年发展起来的一种新的成像技术,因其能突显病变表面微血管的形态学改变,可提高内镜对肿瘤病变识别的敏感性。在国内外学术领域, NBI 内镜目前已广泛应用于膀胱、咽喉等肿瘤的早期诊治^[3,4]。由于血管的异常改变同样是子宫内膜癌及内膜非典型增生发生及病变发展的必备条件^[5,6],本研究旨在评价 NBI 宫腔镜应用于子宫内膜癌及内膜非典型增生诊断中的价值。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

术前均签署检查同意书。选择 2009 年 6 月 ~ 2011 年 6 月因异常子宫出血(abnormal uterine bleeding, AUB)可疑为子宫内膜病变而实施宫腔镜检查者。排除标准:月经期、阴道大量出血、妊娠相关性出血、黏膜下子宫肌瘤、宫颈肿瘤、3 个月内使用激素治疗、血液系统相关疾病导致出血、全身状况不能耐受或局部炎症等不适宜行宫腔镜检查者。

本组 189 例,年龄 25 ~ 67 岁, (47.2 ± 6.3) 岁。绝经前 135 例,有不规则阴道流血或经量增多,病程 1 ~ 65 个月, 15 例有功能失调性子宫出血病史(子宫内膜单纯增生或复杂增生)曾使用妇康片或安宫黄体酮治疗, 3 例因子宫内膜轻度非典型增生曾使用醋酸甲羟孕酮治疗, B 超检查均排除黏膜下子宫肌瘤或突向宫腔的子宫肌瘤, B 超测量子宫内膜厚度 0.5 ~ 2.3 cm, (1.3 ± 0.5) cm; 绝经期 54 例,有绝经后阴道流血,出血持续时间 7 d ~ 3 个月, B 超测量子宫内膜厚度 0.5 ~ 1.3 cm, (0.8 ± 0.2) cm。

1.2 方法

1.2.1 手术设备 Olympus 电视宫腔镜系统,包括成像系统(Olympus EXERA II Video);照明系统配备有 CLV-S40Pro 光源(氙光源),能够提供普通白光和 NBI 两种模式;5.5 mm 连续灌流宫腔镜检查镜;F₂₄被动式连续灌流宫腔电切镜;F₅活检钳;膨宫系统及宫腔灌流系统。

1.2.2 手术及诊断方法 生育期患者 2% 利多卡因宫颈局部浸润麻醉,绝经期患者静脉麻醉。术早晚不进行宫颈预处理,若需行宫腔镜电切给予间苯三酚 80 mg 术中静脉输注。膨宫液体为 5% 葡萄糖或 5% 甘露醇液,膨宫压力 80 ~ 100 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),灌流液流速 260 ml/min。手术均由具有 5 年以上宫腔镜诊治经验的医师进行。

(1)阳性病灶诊断标准:将病灶在宫腔镜下图

像改变提示为子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生者记为阳性病灶。图像识别依文献^[7]并结合术者的经验进行,阳性病灶的诊断从病灶形态、血管特征及组织性状等 3 个方面综合评估,阳性病灶需具备的镜下诊断标准包括以下 3 个基本特征:①内膜增厚突起高于周边内膜,或形成明显肿物;②异型血管相;③组织质地糟脆、坏死脱落致表面毛糙不规则。其中异型血管相是镜下诊断阳性病灶的必备条件。异型血管相在镜下可表现为下列一个或多个特点:①血管分布不均,走行紊乱,或呈裸露状;②血管直径粗细不均,伴有狭窄、中断、扩张或怒张等;③特殊形状的血管团,如海葵状、蛙卵状、静脉瘤样等。

(2)宫腔镜诊断:宫腔镜诊断由 2 位术者共同判断,一致意见作为镜下最终诊断。检查时先在白光下进行,全面观察宫腔内病变情况,采集阳性病灶图像,并做出镜下诊断;白光检查后将光源转换为 NBI 模式,在 NBI 下再重新评估宫腔内病变情况,重新采集阳性病灶图像并做出镜下诊断。对白光和(或)NBI 下判定为阳性病灶的部位均行定点组织活检;对白光及 NBI 下均未发现阳性病灶的部位,于内膜增厚明显处取多点组织送病理;对于绝经后子宫内膜息肉样病变行息肉切除后送病理。

(3)病理诊断:标本经固定、切片、染色后由 2 位病理医师进行评估,2 人的一致意见作为最终的病理诊断结果。病理检查采用盲法进行,病理诊断医生不知道宫腔镜诊断结果。以病理诊断作为诊断的金标准进行评价。

1.2.3 统计学分析 应用 SPSS11.5 软件包进行统计分析,计算 NBI 与白光宫腔镜诊断子宫内膜癌及内膜非典型增生的准确率、敏感性、特异性、漏诊率、误诊率、阳性预测值、阴性预测值,使用 χ^2 检验比较 2 组之间的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NBI 与白光宫腔镜诊断子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生的评价

共取病灶 334 份,以病理诊断为金标准,子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生(atypical endometrial hyperplasia, AEH) 127 份(子宫内膜癌 36 份,子宫内膜非典型增生 91 份),子宫内膜良性病变(< AEH) 207 份(正常子宫内膜 54 份,子宫内膜息肉、腺瘤样息肉及息肉样增生 53 份,子宫内膜单纯增生 61 份,子宫内膜复杂增生 39 份)。以病人为计算单位,子宫内膜癌及内膜非典型增生 61 例(内膜癌 21 例,子宫内膜非典型增生 40 例),子宫内膜良性病变 128 例。白光下共诊断阳性病灶 126 份,病理阳性 101 份,白光阳性的 126 份病灶中有 13 份病灶 NBI 阴性,这 13 份病灶中 1 份病理为子宫内膜轻度非典型增生;NBI 下共诊断阳性病灶 136 份,病理阳性病灶 121 份, NBI 阳性的 136 份病灶中有 23 份病灶白光

阴性,这 23 份病灶中 21 份病理阳性,其中复杂增生伴轻度非典型增生 15 例,中~重度非典型增生 4 例,重度非典型增生伴局灶腺癌变 2 例;白光及 NBI 下均为阴性病灶 185 份,这 185 份病灶中病理阳性 5 份,均为轻度非典型增生。

白光和 NBI 宫腔镜对子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生诊断的准确率、敏感性、特异性、漏诊率、误诊率、阳性预测值、阴性预测值见表 1。与白光相比,NBI 宫腔镜可提高对阳性病灶诊断的准确率及敏感性,而诊断的特异性无显著性差异。

表 1 白光及 NBI 宫腔镜诊断子宫内膜癌及内膜非典型增生的评价

宫腔镜 检查	病理		准确率	敏感性	特异性	漏诊率 (假阴性率)	误诊率 (假阳性率)	阳性预测值	阴性预测值	
	+	-								
白光	+	101	25	84.7%	79.5%	87.9%	20.5%	12.1%	80.2%	87.5%
	-	26	182	(283/334)	(101/127)	(182/207)	(26/127)	(25/207)	(101/126)	(182/208)
NBI	+	121	15	93.7%	95.3%	92.8%	4.7%	7.2%	89.0%	97.0%
	-	6	192	(313/334)	(121/127)	(192/207)	(6/127)	(15/207)	(121/136)	(192/198)
χ^2 值			14.010	14.302	2.767	14.302	2.767	3.926	12.529	
P 值			0.000	0.000	0.096	0.000	0.096	0.048	0.000	

2.2 NBI 及白光宫腔镜下子宫内膜癌及内膜非典型增生的形态学特点比较

对内膜增生凸起、有无异型血管以及内膜性状的识别是宫腔镜下判断子宫内膜良恶性病变的基本条件,其中异型血管相是形态学诊断子宫内膜癌及内膜非典型增生的必备条件。白光下仅可显示病变表面裸露的血管以及较为表浅部位或粗大血管(图 1A、1B);NBI 模式下不仅使病变表面异型血管形态

学改变的特征暴露得更为充分,还可以显示内膜下层增生的异型血管,更加全面显示病灶血管网(图 2A、2B)。NBI 下,在血管异型性的特征被凸显的背景下,内膜性状如内膜粗糙、坏死、内膜腺体分布等情况可较清晰显示(白光和 NBI 的对比见图 2A、图 2C)。部分病灶表面组织坏死脱落,和蓝色及棕色的血管相映衬形成内膜癌较为特征性的外观杂乱的图像改变(图 2A)。

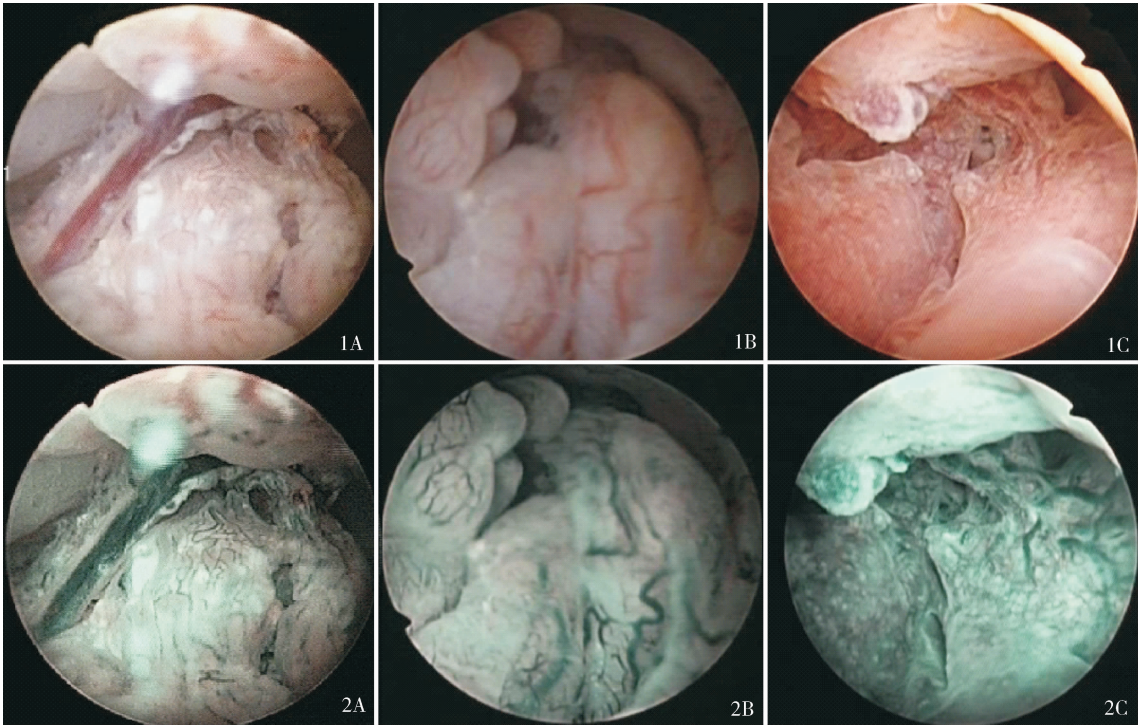


图 1 白光下宫腔镜所见 图 2 NBI 下宫腔镜所见 A、B. 子宫内膜癌,白光和 NBI 下显示病灶表面异常增粗裸露的异型血管,NBI 下还可显示细小血管及病灶较深层的血管(2A、2B),使内膜癌病灶整体血管网的显示更为清晰、全面;C. 子宫内膜非典型增生,白光下可显示部分子宫内膜腺体(1C),NBI 下显示为子宫内膜腺体拥挤及少量白色的内膜坏死病灶(2C)

3 讨论

3.1 NBI 内镜诊断肿瘤的特点

NBI 是一种全新的内镜下显像诊断技术,在

NBI 系统中通过滤光器将红、绿、蓝 3 色光谱中的宽带光波进行过滤,仅留下 415 nm 波长的蓝光和 540 nm 波长的绿光。由于血红蛋白吸收的波长在 415 nm 左右,蓝光可以很好地被血红蛋白吸收,从而使

NBI 内镜能够清晰显示出黏膜表层的微细血管结构和形态;而 540 nm 波长绿光经反射后可以显示黏膜深层的血管,经成像后显现为蓝绿色。因而,NBI 对病变识别的最大优势在于可以清晰地观察到病变表面及深层血管的细微形态学改变。在肿瘤发生发展过程中,血管异常增生及形态结构的改变是其最根本特征及必备条件,NBI 的应用使内镜对肿瘤性病变的诊断更为客观而准确。目前 NBI 内镜已广泛应用于膀胱、咽喉和支气管等领域中,对于提高肿瘤诊断的敏感性、判定肿瘤的期别、指导肿瘤治疗及随访等都起到了重要作用^[3,4]。

3.2 NBI 宫腔镜在子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生诊断中的优越性及价值

血管的异常增生是实体肿瘤形成的必备条件。大量研究表明,在子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生中同样伴有大量新生血管的形成、血管形态及功能的异常改变。这些异型血管的形成是区别子宫内膜癌、子宫内膜非典型增生,与子宫内膜良性增殖如子宫内膜单纯增生及复杂增生等的重要特征^[5-7]。这些特点奠定了 NBI 对血管的显示是能够敏感地识别子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生的基础。与胃肠及膀胱等部位的应用相比,NBI 应用于宫腔内疾病的诊断起步较晚,2007 年 Olympus 将 NBI 成像应用于宫腔镜,目前国外已有研究显示了 NBI 宫腔镜对宫腔内疾病的诊断价值^[8,9]。

我们通过对 189 例 334 份病变的图像结合病理学诊断进行总结分析,NBI 对宫腔内病变的诊断具有优越性。首先,与其他部位的病变不同,由于子宫内膜在雌激素作用下增殖,子宫内膜的异常增生部分遮掩了血管异型性特点,使异型血管的改变在病变表面并不明显,白光下容易漏诊,而在 NBI 宫腔镜下子宫内膜深层的血管亦可被清楚显示(图 2A、2B),从而可明显提高诊断的敏感性。本研究结果显示,NBI 对子宫内膜癌及内膜非典型增生诊断的敏感性可由白光的 79.5% 提升至 95.3%。而 NBI 诊断的特异性与白光相比差异无显著性,即在提高诊断敏感性的同时,没有增加诊断的假阳性率,即并未增加对病灶不必要的活检率。其次,对于异常子宫出血,由于子宫内膜不规则脱落,即使在子宫内膜良性增生性病变,如子宫内膜单纯增生及复杂增生中,病变表面内膜亦可表现为粗糙而不规则,加之异型血管不能被很好显示,使白光对病变的识别很大程度上依靠术者的主观判断,尤其对于经验较为缺乏的医师,白光识别病变的准确率较低。而在 NBI 模式下,异型血管的显示使病变表面结构的对比度增强,内膜腺体增生、扩张、坏死等改变得到彰显,使对病变的识别更为客观而准确。本研究结果亦证

明,与白光相比,NBI 诊断子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生的准确率明显提高。

3.3 NBI 宫腔镜用于诊断子宫内膜病变的局限性

虽为一种全新的内镜下显像技术,目前 NBI 宫腔镜诊断仍存在一定的局限性。由于 NBI 成像的原理基于血红蛋白对固定光波的吸收来凸显血管的形态以提高诊断的敏感性,而当子宫内膜存在急性炎症广泛充血或当病变有活跃出血时,NBI 对血管形态显示的效果差,不能敏感地识别病变,使 NBI 在这些特殊情况下的应用受到一定的限制。

评价一项新的诊断技术是否具有临床应用价值,不仅是其操作方便,而且还应具备较高的诊断敏感性、特异性及准确率。本研究对 NBI 宫腔镜诊断价值的评价为单一医疗中心的研究,仍需要多中心大样本的研究进一步验证 NBI 在诊断子宫内膜癌及内膜非典型增生中的价值;更重要的是,目前需要通过大量病变的观察来提取并总结病变的镜下图像特征,为 NBI 宫腔镜更客观、敏感、特异地识别子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生奠定基础,以发挥其更大的临床应用价值。

参考文献

- 1 夏恩兰.宫腔镜手术的现状与展望.中国微创外科杂志,2002,2(增刊):S17-S20.
- 2 Lasmar RB, Barrozo PR, Pinho de Oliveira MA, et al. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. J Minim Invasive Gynecol, 2006,13:409-412.
- 3 陈 斌,郑亿庆,张志钢,等.窄带成像内镜在鼻咽病变诊断中的应用初探.中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,46(1):50-53.
- 4 Cauberg EC, Mamoulakis C, de la Rosette JJ, et al. Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumour rate. World J Urol, 2011,29(4):503-509.
- 5 Stefansson IM, Salvesen HB, Akslen LA. Vascular proliferation is important for clinical progress of endometrial cancer. Cancer Res, 2006,66:3303-3309.
- 6 Nunobiki O, Nakamura M, Taniguchi E, et al. Adrenomedullin, Bcl-2 and microvessel density in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. Pathol Int, 2009,59(8):530-536.
- 7 Kisu I, Banno K, Kobayashi Y, et al. Flexible hysteroscopy with narrow band imaging (NBI) for endoscopic diagnosis of malignant endometrial lesions. Int J Oncol, 2011,38(3):613-618.
- 8 Kisu I, Banno K, Tsuji K, et al. Narrow band imaging in gynecology: a new diagnostic approach with improved visual identification. Int J Oncol, 2012,40(2):350-356.
- 9 Tinelli R, Surico D, Leo L, et al. Accuracy and efficacy of narrow-band imaging versus white light hysteroscopy for the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a multicenter controlled study. Menopause, 2011,18(9):1026-1029.

(收稿日期:2012-04-24)

(修回日期:2012-05-21)

(责任编辑:王惠群)