

宫颈高级别上皮内瘤变的筛查与治疗研究进展

刘伟利^{1*}, 钱延玲²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院妇科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月1日; 发布日期: 2024年4月9日

摘要

宫颈癌(CC)是女性第四大恶性肿瘤,是最常见的女性生殖系统恶性肿瘤,每年预估有530,000例新发病例和270,000例死亡病例。子宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)是CC的癌前病变,包括宫颈上皮内瘤变II级(CIN2)、宫颈上皮内瘤变III级(CIN3)。CC是唯一一种可以预防的恶性肿瘤,对HSIL的筛查以及规范治疗是减少浸润性子宫颈癌的重点内容。本研究通过对HSIL的筛查和治疗手段进行综述,以提高对HSIL的认识,推进HSIL防治工作,降低宫颈癌前病变以及CC的发病率。

关键词

宫颈上皮内瘤变, 宫颈癌前病变, 筛查, 治疗

Research Progress in Screening and Treatment of High-Grade Intraepithelial Neoplasia of Cervix

Weili Liu^{1*}, Yanling Qian²

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Gynaecology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Apr. 1st, 2024; published: Apr. 9th, 2024

Abstract

Cervical cancer (CC) is the fourth largest malignancy in women and the most common malignancy

*通讯作者。

文章引用: 刘伟利, 钱延玲. 宫颈高级别上皮内瘤变的筛查与治疗研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2024, 14(2): 73-81.

DOI: 10.12677/wjcr.2024.142011

of the female reproductive system, with an estimated 530,000 new cases and 270,000 deaths annually. High-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) are precancerous lesions of CC, including cervical intraepithelial neoplasia grade II (CIN2) and cervical intraepithelial neoplasia grade III (CIN3). CC is the only malignant tumor that can be prevented. Screening and standard treatment of HSIL is the key to reduce invasive cervical cancer. In this study, the screening and treatment methods of HSIL were reviewed to improve the understanding of HSIL, promote the prevention and treatment of HSIL, and reduce the incidence of cervical precancerous lesions and CC.

Keywords

Cervical Intraepithelial Neoplasia, Precancerous Lesions of Cervical Cancer, Screening, Heal

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

20 世纪 90 年代以来, 宫颈癌(cervical cancer, CC)的全球发病率和死亡率呈下降趋势, 但仍威胁世界女性健康乃至生命安全[1]。据 GLOBOCAN 估计, 2020 年全球 CC 新发 60.4 万例, 粗发病率为 15.6/10 万, 死亡 34.2 万例, 粗死亡率为 8.8/10 万, 在女性癌症发病或死亡率中仍高居首位; 国家癌症中心统计数据 displays, 中国每年有新发病例 9.89 万例, 每年有 3.05 万妇女死于宫颈癌, 且发病率及死亡率均呈逐年上升趋势[2] [3]。近年来, 我国 CC 的发病率和死亡率仍呈现不同程度的上升, 且发病年龄趋于年轻化, CC 的防控形势严峻, 若及时发现干预治疗, 将对患者生命安全造成严重威胁[4]。CC 是唯一一种可以预防的恶性肿瘤, 因为它有一种预告, 可以通过筛查试验检测出来, 并使用相对简单的技术成功治疗[5]。2020 年 11 月, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)启动了一项战略, 目标是到 2030 年将 CC 的年龄标准化发生率降低到全世界低于 4/10 万, 作为消除 CC 的第一步。由于 CC 是由人类乳头瘤病毒 (HPV)高危株的持续感染引起的, 为了实现这一目标, 90%的女孩在 15 岁之前接种 HPV 疫苗, 在 35 岁之前对 70%的妇女进行高性能检测, 并在 45 岁时再次进行检测, 治疗 90%的宫颈癌前期和浸润性癌症妇女[6]。这一行动呼吁创造了前所未有的势头, 使我们有可能在有生之年消除一种癌症。

2. HSIL 筛查

针对子宫颈病变的防治目前采用三级预防措施, 包括以健康教育、安全性行为、HPV 疫苗接种为主的一级预防, 以 CC 筛查和早期治疗癌前病变为主的二级预防和治疗子宫颈浸润癌为主的三级预防措施 [7] [8]。二级预防主要在疾病的临床前期通过 CC 筛查等措施, 即采取早发现、早诊断、早治疗的“三早”预防措施, 以控制病情的发展和恶化。对于宫颈疾病及癌前病变筛查, 主要采用“三阶梯”诊疗程序, 即宫颈细胞学筛查、阴道镜检查、组织病理学检查。

2.1. HPV 检测

持续的 HPV 感染与 CC 及癌前病变的发生发展密切相关。HPV 感染在 99%的 CC 中很明显, HPV16 和 18 是两种主要的 HPV 类型, 约占 CC 的 80% [9] [10] [11]。HPV 感染宫颈上皮的基底细胞, 虽然大多数感染是短暂的, 被免疫系统清除, 但有些确实持续存在。导致子宫颈发育不良并最终发生恶变[12] [13]。这种对持续性 HPV 感染缺乏清除可能是宿主免疫反应不足的表现。持续性高危型 HPV 感染后, 进展为

CC 及癌前病变的风险与 HPV 基因型密切相关。HPV 是一个小的、无包膜的双链 DNA 基因组, 直径为 50~60 纳米, 有 100 多种基因型。它编码 6 个早期基因(E1, E2, E4, E5, E6 和 E7), 使用宿主细胞机制进行常规病毒 DNA 复制和肿瘤发生; 有一个由 72 个衣壳体组成的二十面体衣壳, 其中至少含有两种衣壳蛋白 L1 和 L2。HPV 病毒与宿主细胞核内的 DNA 整合, 宿主细胞因子与 HPV 基因组的 LCR 区域相互作用, 合并失调癌蛋白(E6 和 E7)的表达。虽然癌蛋白 E6 和 E7 都被认为是 HPV 的转化蛋白, 但 E6 蛋白导致 p53 降解, 从而导致 p53 活性丧失; 此外, E7 与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂结合, 导致细胞周期控制的丧失[10] [14]。通过结合和灭活肿瘤抑制蛋白、细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶来使宿主细胞生长周期失调, 导致局部免疫力下降, HPV 持续感染, 感染的鳞状细胞呈去分化和永生化状态, 因而形成局部鳞状细胞的单克隆性过度增生, 从而引起局部上皮内病变; 因此, E6 和 E7 抗原一直是癌症免疫治疗的重点[15]。

HPV 筛查成为 CC 及癌前病变的一项重要预防措施, HPV 检测的敏感性高于细胞学检测(96.1% vs. 53.0%), 但其特异性略低(90.7% vs. 96.3%) [16]。美国最新的指南建议在 25 岁时开始 CC 筛查, 每隔 5 年进行一次 HPV 初步检测, 作为所有正在接受筛查的个体的首选筛查策略, 如果无法进行初次 HPV 检测, 25~65 岁的妇女应每 5 年进行一次 HPV 与细胞学联合检测或每 3 年单独进行一次细胞学筛查。美国癌症协会(ACS)建议年龄超过 65 岁、在过去 2 年内没有宫颈上皮内瘤变(CIN)或 CC 病史, 并且在过去 10 年内记录了足够的阴性筛查, 可停止所有 CC 筛查; 年龄超过 65 岁、无限制预期寿命条件且无法获得充分事先筛查记录的妇女, 应继续进行筛查, 直到达到戒烟标准[17]。世界卫生组织(WHO)在 2021 年《世界卫生组织子宫颈癌前病变筛查和治疗指南》[18]中推荐 HPV-DNA 检测作为 CC 筛查的首选筛查方法, 而不是目前全球常用的醋酸染色肉眼观察(VIA)或细胞学检查(通常称为“巴氏涂片”), HPV-DNA 检测可检测出高危型 HPV, 几乎所有的 CC 都由这些高危型 HPV 引起, 其检测结果准确, 同时可实现自我采样, 在提高筛查准确性的同时可进一步提高 CC 筛查覆盖率, 挽救更多生命, 更具成本效益。推荐的预防 CC 措施: (1) “筛查 - 治疗策略”(即筛即治): 从 30 岁开始, 采用 HPV DNA 检测进行初筛, 每 5~10 年定期筛查一次, 50 岁以上女性若连续两次筛查结果为阴性则可停止筛查; (2) 筛查 - 分流 - 治疗策略: 从 30 岁开始, 采用 HPV DNA 检测进行初筛, 并结合一定的分流方法, 每 5~10 年定期筛查一次。建议 HIV 感染女性采用筛查 - 分流 - 治疗策略, 从 25 岁开始, 以 HPV DNA 检测方法为初筛并结合一定的分流方法, 每 3~5 年定期筛查一次。我国组织性子宫颈癌筛查工作参考《宫颈癌筛查工作方案(2021 版)》[19]实施, 筛查服务对象为 35~64 周岁女性, 优先保障农村妇女及城镇低保妇女, 推荐每 3 年 1 次的细胞学筛查或每 5 年 1 次的高危型 HPV 检测为初筛方法。2023 年《中国子宫颈癌筛查指南(一)》[20]基于 CC 筛查及癌前病变治疗指南(第二版)以及我国国家卫生健康委 CC 筛查项目推荐高危型 HPV 核酸检测仍作为初筛的首选方法, (1) 推荐 25~65 岁的女性采用每 5 年一次的 HPV 核酸单独检测, 或联合筛查; 或每 3 年一次细胞学检查; (2) 65 岁以上女性, 如既往有充分的阴性筛查记录(即 10 年内有连续 3 次细胞学筛查, 或连续 2 次的 HPV 筛查或联合筛查, 且最近一次筛查在 5 年内, 筛查结果均正常), 并且无 CIN、HPV 持续感染, 以及无因 HPV 相关疾病治疗史等高危因素, 可终止筛查; (3) 对 65 岁以上, 如从未接受过筛查、或 65 岁前 10 年无充分阴性筛查记录、或有临床指征者, 仍应进行 CC 筛查; (4) 对于 25 岁以下高危女性, 推荐提前筛查并适当缩短筛查间隔; (5) 对于从未接受过 CC 筛查的女性; 未进行规范 CC 筛查的女性; 恰好到需再次 CC 筛查的女性, 建议在孕前检查或者第一次产前检查时进行 CC 筛查, 筛查方法采用单独细胞学检查或联合筛查。

2.2. 宫颈细胞学检查

宫颈细胞学检查是 CC 筛查的常用方法, 主要有巴氏涂片法(Pap Smear)和液基薄层细胞学检查

(thin-prep cytologic test, TCT)。

2.2.1. 巴氏涂片法

巴氏涂片法在 1940 年由 George N. Papanicolaou 和 H.F. Traut 发明, 是通过使用木制刮板以宫颈外口为圆心轻轻刮取宫颈鳞柱交界处一圈, 将刮取的脱落细胞均匀涂在载玻片上制备成宫颈抹片进行巴氏染色, 然后将其固定, 在显微镜下观察是否存在异常细胞, 可以在早期对宫颈病变进行筛查[21] [22]。巴氏涂片可以评估核染色质改变, 以鉴别是否发生坏死, 观察细胞变性的程度, 以及区分鳞状上皮细胞的成熟度[23] [24], 具有成本低廉、容易操作、准确性较高等优点, 使得宫颈上皮的形态学变化得以迅速识别, 大幅降低了 CC 的发病率和死亡率。经过多项调查, 标准巴氏涂片检查的特异性已确定约为 98%~99%, 尽管其敏感性为 50%~75% [25] [26]或更少[27]。但它有一些重要的局限性, 常规巴氏试验的染色过程需要相当长的时间(20~30 分钟)和耗材[28], 且获得的宫颈脱落细胞量不够充足和全面, 很多研究发现巴氏涂片检查结果与宫颈活检组织病理结果符合率不高, 在 CC 诊断中存在一定的局限性, 容易引起临床 CC 的漏诊和误诊[29]。巴氏试验的涂片过程还具有重现性差的特点, 容易被血液和粘液遮挡, 固定不完全, 细胞分布不均匀, 从而导致结果的检测和解释错误[30], 因此高假阴性结果是巴氏涂片一个严重的弱点, 可归因于采样不当, 载玻片上的转移不足。研究表明, 在患 CC 的女性中, 20%~55% 女性在诊断前 6 年出现过假阴性涂片[31]。国际癌症研究机构(IARC)确定, 对 35~64 岁女性实施一次基于巴氏试验的 CC 筛查方案, 可使浸润性宫颈癌的发病率至少降低 80% [32] [33]。目前, 我国临床较少用该筛查方法, 但国外有些国家仍在继续使用巴氏涂片筛查。

2.2.2. 液基细胞学

20 世纪 90 年代, 液基细胞学(liquid-based cytology, LBC)被开发, 已经取代了常规传统细胞学作为 CC 筛查项目的主要检测方法[34]。TCT 是将刷子放置宫颈外口上方 10 mm 左右, 在宫颈管内旋转数圈后取出以采集宫颈及宫颈管脱落细胞, 然后将刷子冲洗到装有甲醇基防腐液的小瓶中, 通过将刷子推到底部, 迫使刷毛分开, 并将刷子旋转液体中, 细胞就会被释放出来, 最后运送到实验室, 在实验室中通过试剂将组织标本中的有效细胞分离出来, 并经过过滤、离心、分层等方法将分泌物中的宫颈脱落上皮细胞与黏液、血液等杂质分离, 避免了常规刮片中因黏液、血液及炎症细胞的遮盖而导致的漏诊, 最后使用气压将细胞转移到载玻片上进行粘附[35] [36]。据认为, 与传统细胞学相比, 这种细胞转移方法可以更好地代表整个样品[37], 解决了传统巴氏涂片法细胞分布不均、重现性差、掺杂杂质等技术上的难题, 显著降低了巴氏涂片法的假阴性率及假阳性率[29]。该方法制成的薄层涂片, 细胞结构清晰, 背景干净, 分布均匀, 细胞重叠少、异常细胞容易被观察和发现, 提高了检出病变宫颈上皮细胞的敏感性, 不满意的涂片数量相对较少[38]。此外, 发现的鳞状细胞学异常比常规细胞学检查更多, 读取的不确定玻片数量减少, 这可能是由于液体细胞学样品中细胞的保存和浓度得到改善。这一发现减少了需要阴道镜检查的女性人数[39]。但在处理标本过程中, 血液、粘液和阴道分泌物会粘附在过滤器上, 可能导致模拟上皮细胞密度的增加, 使自动玻片处理系统中的机械传感器过早停止细胞收集, 从而最终减少转移到玻片上的细胞数量, 从而增加不满意的涂片[35]。此外, 通过这种方式获得的标本量可能会有一小部分丢失, 具体取决于刷子的冲洗程度。细胞学诊断的报告形式主要有两种, 分级诊断和描述性诊断。子宫颈阴道细胞学采用贝塞斯达报告系统(the Bethesda system, TBS), 于 1988 年在美国癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)制定[40], 1991 年被正式引用, 目前采用的是 2014 年修订版(第 3 版) [41], 该系统对细胞学形态异常分为以下描述: (1) 非典型鳞状细胞(atypical squamous cell, ASC)包括未明确诊断意义的非典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US)、不能排除高级别鳞状上皮内病变的非典型鳞状细胞(atypical squamous cell-cannot exclude HSIL, ASC-H); (2) 低级别鳞状上皮内病变

(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL); (3) 高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL); (4) 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC); (5) 不典型腺上皮细胞(atypical glandular cell, AGC); (6) 宫颈管原位腺癌(AIS); (7) 腺癌(adenocarcinoma); (8) 其他恶性肿瘤。细胞学检查对于 HSIL 筛查的特异度 > 90%, 灵敏度仅为 53%~81%, 对于 AIS 的准确性仅约 50%, 故单一细胞学检查结果容易导致 AIS 的漏诊[20] [42]。此外, 大量研究表明, 细胞学检查阴性的女性患癌前病变的风险不足以提供长期的保证, 需要在较短的间隔时间内进行频繁的检测[43], 因此推荐不具备高危型 HPV 核酸检测条件的地区可采用子宫颈细胞学检查。当条件成熟后, 采用基于高危型 HPV 核酸检测的筛查方法。

2.3. 阴道镜检查

德国的 Hans Hinselmen 于 1925 年首次将阴道镜检查用于 CC 筛查, 阴道镜检查具有显微放大功能, 用于评估宫颈细胞学检查异常、HPV 检测 16/18 型阳性者、其他高危型 HPV 检测阳性且伴细胞学 ASC-US 及以上病变者或子宫颈可疑病变的女性[44], 是集诊断、评估和治疗于一体, 可行宫颈视觉评估, 对病变处进行定向活检取样, 以明确组织病理学诊断, 指导随后的治疗或进行随访管理[45], 对宫颈癌前病变和早期 CC 的预防干预和治疗提供基础, 在降低 CC 的发病率和死亡率方面发挥了关键作用[46]。阴道镜检查时将充分暴露的阴道和子宫颈表面图像放大数倍至数十倍, 直接观察这些部位的上皮形态和结构, 联合醋酸白试验、卢戈氏液染色和绿色荧光检测, 可以更加清晰地观察到宫颈表面的可疑病变位点和变异的血管形态, 再进行可疑位点活检, 从而提高宫颈活检部位的准确率和 CC 的检出率, 是早期确诊 CC 的有效手段。尽管阴道镜检查在 CC 预防中发挥着核心作用, 但其准确性和可重复性有限, 有研究表明, 阴道镜直视下宫颈活检浸润癌的漏诊率 0%~8.9%, 平均为 2% [47], 在诊断过程中, 如果出现 HSIL 漏诊情况, 则会对患者的身心健康造成很大危害, 因此在诊断过程中, 需要尽可能的降低漏诊率[48]。最新指南推荐对 HSIL 患者, 可在初次阴道镜检查时立即行诊断性切除手术。阴道镜检查能够准确识别潜在或已存在的宫颈疾病, 在减少宫颈癌前病变过度治疗方面发挥着重要的作用。2019 年 ASCCP [49]推荐经阴道镜检查发现轻度异常(例如: HPV 阳性 NILM, HPV 阳性 ASC-US, 或 HPV 阳性 LSIL), 通过活检证实 CIN1 或更低, 建议在第一次随访测试中发现轻微异常(例如 HPV 阳性 ASC-US 和 HPV 阳性 LSIL) 1 年后随访。对于 CIN3+ 风险为 60% 或以上的患者, 首选快速治疗(即事先不进行阴道镜检查/活检), 对于风险为 25% 或以上且小于 60% 的患者, 可接受治疗或阴道镜检查/活检, 对于风险为 4.0% 或以上且小于 25% 的患者, 建议进行阴道镜检查/活检。建议立即 CIN3+ 风险小于 4.0% 的患者进行随访监测, 其延迟的临床管理以 CIN3+ 5 年风险为指导: 风险大于或等于 0.55% (但低于阴道镜检查阈值 4.0%) 的患者随访 1 年, 风险大于或等于 0.15% 且小于 0.55% 的患者随访 3 年, 风险小于 0.15% 的患者每 5 年恢复常规筛查一次。2022 年子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识[50]推荐阴道镜检查在 HSIL 治疗决策中的作用: (1) 子宫颈转化区的识别: 1 型转化区(TZ1): 新鳞柱交接部(squamo-columnar junction, SCJ)位于子宫颈外口或子宫颈外部, 完全可见; 2 型转化区(TZ2): SCJ 有部分位于子宫颈管内, 但通过暴露后全部可见; 3 型转化区(TZ3): SCJ 位于子宫颈管内, 仅部分可见或完全不可见。(2) 子宫颈高级别上皮内病变部位和范围的确定。阴道镜检查在 HSIL 治疗后随访中的作用: 宫颈 HSIL 治疗后推荐采用细胞学及 HPV 联合筛查进行随访。对于存在 HSIL 残留或复发高风险的患者, 如锥切标本切缘阳性(尤其是内切缘阳性)、锥切后 ECC 阳性、锥切后细胞学或 HPV 阳性者, 应转诊阴道镜, 尤其是高龄(>50 岁)女性。一般来说, 阴道镜检查导致大量出血、感染和长期并发症的操作风险较低; 但创伤性阴道镜检查可能会阻止一些女性将来获得足够的宫颈筛查。阴道镜检查的敏感性高而特异性差, 检查结果是操作医师将细胞学结果与阴道镜的视觉图像相比较, 结合患者的现病史与既往史, 进行逻辑思维与临床判断的过程, 其准确性与操作医

师的临床经验直接相关[51] [52], 此外, 阴道镜检查只能观察宫颈阴道部,对宫颈管内可能存在的病变无能为力。

3. HSIL 治疗

2019 ASCCP 异常宫颈癌筛查试验和癌症前体基于风险的管理共识指南[53]推荐非妊娠期组织学诊断为 HSIL(CINIII), 推荐治疗而观察是不可接受的; 非妊娠期组织学诊断的 HSIL(CINII), 推荐治疗。对于年龄 < 25 岁 HSIL(CINIII)推荐切除性治疗, 不接受保守处理。HSIL(CINII)优先选择观察, 可接受治疗。HSIL 观察和治疗都是可接受的, 观察包括间隔 6 个月的阴道镜和细胞学, 第 6 个月、12 个月的细胞学都低于 ASC-H 和组织学都低于 CINII, 推荐在第 2 次评估后每 1 年复查 1 次; 如果 HSIL 病变持续 2 年, 则推荐治疗, 当鳞柱交界或病变不能完全可见时, 推荐切除性治疗。有研究表明, 宫颈锥切术后发生流产、早产、胎膜早破、宫颈因素剖宫产和围生期死亡等产科并发症的风险明显高于未行宫颈治疗的孕妇, 因此年龄 ≥ 25 岁的 HSIL(CINII)的患者, 担心治疗对生育的潜在影响超过对 CC 的顾虑时, 观察是可接受的。但当鳞柱交界或病变的上限不可见, 或子宫颈管内取样的结果为 CINII+或未分级时, 不可接受观察。对于满足观察条件而要求随访者, 观察内容包括每 6 个月的阴道镜检查 and 基于 HPV 的检测(单独 HPV 检测或联合筛查), 持续 2 年。在随访过程中, 间隔 6 个月, 连续 2 次评估结果低于 CINII 和 ASC-H, 应在第 2 次评估 1 年后再次基于 HPV 检测。如果连续 3 年检测结果均为阴性, 可纳入长期筛查随访。对于 CINII 持续 2 年的患者, 推荐治疗。对 HSIL 的治疗优选切除性方式[宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP), 冷刀锥切(cold knife conization, CKC)和激光锥切], 可接受消融治疗(冷冻, 激光), 初始治疗实施全子宫切除是不可接受的。在妊娠期首次阴道镜检查发现组织学 HSIL, 优先选择每 12 周或 24 周的阴道镜和实验室检查(细胞学/依据年龄的 HPV), 可接受延迟至产后 4 周阴道镜检查, 不推荐在妊娠期治疗 HSIL。2022 年《子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识》[50]对诊断为 HSIL 的患者推荐子宫颈切除性手术治疗, 主要包括 CKC 和 LEEP 刀术式, 激光锥切术现在国内均很少使用。按转化区的类型决定切除子宫颈的长度: TZ1 型 7~10 mm; TZ2 型 10~15 mm; TZ3 型 15~25 mm。对组织病理学诊断 HSIL 的患者进行消融治疗有严格的适应证, 包括: (1) 转化区和病灶完全可见; (2) 宫颈管内无组织学证实的高级别上皮内病变; (3) 全部病变在可治疗范围内。对于妊娠伴 HSIL 的患者, 排除子宫颈浸润癌, 应每间隔 12 周复查细胞学及阴道镜, 产后 6~8 周复查; 对于有生育能力且有生育要求的 CINII 患者, 如果阴道镜下 SCJ 及病灶完全可见, 并且患者具备随访条件时, 可选择随访观察。

4. 随访

子宫颈 HSIL 的切除性治疗可以降低进展为浸润性癌的风险。但切除性治疗后患者仍有病变持续/复发以及向浸润性癌进展的长期风险, 约有 4%~16% 的患者在治疗后出现病变残留或复发[54], 术后 2 年为复发的高峰期, 且患子宫颈癌风险是普通人群的 2~5 倍[55]。因此, HSIL 切除性手术治疗后随访至关重要。

2022 年《子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识》[50]推荐: (1) 无论术后切缘状态如何, 推荐治疗 6 个月后进行基于 HPV 的检测。检测阴性者, 推荐间隔 12 个月的检测。连续 3 次阴性, 间隔 3 年、持续至少 25 年随访。超过 65 岁、已完成 25 年的随访, 只要健康条件允许可继续接受间隔每 3 年的随访。HPV 检测阳性者, 需阴道镜检查; (2) 年龄 > 50 岁且内口切缘阳性者, 优先选择再次子宫颈切除性手术; (3) 有 HSIL 病灶残留的证据, 但无法实施重复子宫颈的切除, 可以接受全子宫切除术。

5. 小结

子宫颈 HSIL 与 CC 的发生发展密切相关, 因此结合患者年龄、生育需求、阴道镜图像及随访可行性

等多方面因素, 综合制定治疗方案, 实现早发现、早诊断、早治疗 HSIL, 可有效降低 CC 的发病率和死亡率, 早期实现 2030 大战略。希望通过本综述的介绍, 加强 HSIL 诊治的规范性, 制定个体化诊疗方案, 造福女性患者。

参考文献

- [1] Huang, J., Deng, Y., Boakye, D., *et al.* (2022) Global Distribution, Risk Factors, and Recent Trends for Cervical Cancer: A Worldwide Country-Level Analysis. *Gynecologic Oncology*, **164**, 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.11.005>
- [2] Guo, M., Xu, J. and Du, J. (2021) Trends in Cervical Cancer Mortality in China from 1989 to 2018: An Age-Period-Cohort Study and Joinpoint Analysis. *BMC Public Health*, **21**, Article No. 1329. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11401-8>
- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] 张璐, 隋龙. 中国 21~24 岁女性宫颈癌筛查现状及应对困扰[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(12): 951-953. <http://dx.doi.org/10.13283/j.cnki.xdfckjz.2021.12.043>
- [5] Basu, P., Taghavi, K., Hu, S.Y., *et al.* (2018) Management of Cervical Premalignant Lesions. *Current Problems in Cancer*, **42**, 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.01.010>
- [6] Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., *et al.* (2020) Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2018: A Worldwide Analysis. *The Lancet Global Health*, **8**, E191-E203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
- [7] Alfaro, K., Maza, M., Cremer, M., *et al.* (2021) Removing Global Barriers to Cervical Cancer Prevention and Moving towards Elimination. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 607-608. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00396-4>
- [8] 陈飞, 胡尚英, 李燕, 等. 中国子宫颈癌综合防控路径建设专家共识[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(10): 721-726. <http://dx.doi.org/10.16506/j.1009-6639.2022.10.001>
- [9] Ntanasis-Stathopoulos, I., Kyriazoglou, A., Liontos, M., *et al.* (2020) Current Trends in the Management and Prevention of Human Papillomavirus (HPV) Infection. *Journal of BUON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, **25**, 1281-1285
- [10] Oyouni, A.A.A. (2023) Human Papillomavirus in Cancer: Infection, Disease Transmission, and Progress in Vaccines. *Journal of Infection and Public Health*, **16**, 626-631. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.014>
- [11] McBride, A.A. (2022) Human Papillomaviruses: Diversity, Infection and Host Interactions. *Nature Reviews Microbiology*, **20**, 95-108. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00617-5>
- [12] Zur Hausen, H. (2002) Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. *Nature Reviews Cancer*, **2**, 342-350. <https://doi.org/10.1038/nrc798>
- [13] Hu, Z. and Ma, D. (2018) The Precision Prevention and Therapy of HPV-Related Cervical Cancer: New Concepts and Clinical Implications. *Cancer Medicine*, **7**, 5217-5236. <https://doi.org/10.1002/cam4.1501>
- [14] Burd, E.M. (2003) Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, **16**, 1-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>
- [15] Berti, F.C.B., Salviano-Silva, A., Beckert, H.C., *et al.* (2019) From Squamous Intraepithelial Lesions to Cervical Cancer: Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers in Cervical Carcinogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1872**, Article ID: 188306. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.08.001>
- [16] Bhatla, N. and Singhal, S. (2020) Primary HPV Screening for Cervical Cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **65**, 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>
- [17] Fontham, E.T.H., Wolf, A.M.D., Church, T.R., *et al.* (2020) Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 321-346. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>
- [18] Hu, S.Y., Zhao, X.L., Zhang, Y., *et al.* (2021) [Interpretation of “WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention, Second Edition”]. *Chinese Medical Journal*, **101**, 2653-2657.
- [19] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发宫颈癌筛查工作方案和乳腺癌筛查工作方案的通知(国卫办妇幼函(2021)635号)[Z]. 2021.
- [20] 李明珠, 魏丽惠, 隋龙, 等. 中国子宫颈癌筛查指南(一)[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(4): 437-442. <http://dx.doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2023.04.029>

- [21] Mremi, A., Mchome, B., Mlay, J., *et al.* (2022) Performance of HPV Testing, Pap Smear and VIA in Women Attending Cervical Cancer Screening in Kilimanjaro Region, Northern Tanzania: A Cross-Sectional Study Nested in a Cohort. *BMJ Open*, **12**, e064321. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064321>
- [22] Kaban, I., Bacanakgil, B.H. and Koca, S. (2021) The Comparison of Two Methods in Cervical Smear Screening—Which Method Is Better for Smear Adequacy Rates? *Ginekologia Polska*, **92**, 335-338. <https://doi.org/10.5603/GP.a2020.0185>
- [23] Diamantis, A. and Magiorkinis, E. (2014) Pioneers of Exfoliative Cytology in the 19th Century: The Predecessors of George Papanicolaou. *Cytopathology*, **25**, 215-224. <https://doi.org/10.1111/cyt.12074>
- [24] Papanicolaou, G.N. and Traut, H.F. (1997) The Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of the Uterus. 1941. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **121**, 211-224.
- [25] Zhu, J., Norman, I., Elfgrén, K., *et al.* (2007) A Comparison of Liquid-Based Cytology and Pap Smear as a Screening Method for Cervical Cancer. *Oncology Reports*, **18**, 157-160. <https://doi.org/10.3892/or.18.1.157>
- [26] Khakwani, M., Parveen, R. and Azhar, M. (2022) Comparison of PAP Smear and Liquid Based Cytology as a Screening Method for Cervical Carcinoma. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **38**, 1827-1831. <https://doi.org/10.12669/pjms.38.7.5742>
- [27] Park, I.A., Lee, S.N., Chae, S.W., *et al.* (2001) Comparing the Accuracy of ThinPrep Pap Tests and Conventional Papanicolaou Smears on the Basis of the Histologic Diagnosis: A Clinical Study of Women with Cervical Abnormalities. *Acta Cytologica*, **45**, 525-531. <https://doi.org/10.1159/000327859>
- [28] Dighe, S.B., Ajit, D., Pathuthara, S., *et al.* (2006) Papanicolaou Stain: Is It Economical to Switch to Rapid, Economical, Acetic Acid, Papanicolaou Stain? *Acta Cytologica*, **50**, 643-646. <https://doi.org/10.1159/000326034>
- [29] Liang, L.A., Einzmann, T., Franzen, A., *et al.* (2021) Cervical Cancer Screening: Comparison of Conventional Pap Smear Test, Liquid-Based Cytology, and Human Papillomavirus Testing as Stand-Alone or Costesting Strategies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **30**, 474-484. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1003>
- [30] Siebers, A.G., Klinkhamer, P.J., Grefte, J.M., *et al.* (2009) Comparison of Liquid-Based Cytology with Conventional Cytology for Detection of Cervical Cancer Precursors: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **302**, 1757-1764. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1569>
- [31] Koliopoulos, G., Nyaga, V.N., Santesso, N., *et al.* (2017) Cytology versus HPV Testing for Cervical Cancer Screening in the General Population. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8**, CD008587. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008587.pub2>
- [32] Elfström, K.M., Arnheim-Dahlström, L., Von Karsa, L., *et al.* (2015) Cervical Cancer Screening in Europe: Quality Assurance and Organisation of Programmes. *European Journal of Cancer*, **51**, 950-968. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.008>
- [33] Chrysostomou, A.C., Stylianou, D.C., Constantinidou, A. and Kostrikis, L.G. (2018) Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*, **10**, Article 729. <https://doi.org/10.3390/v10120729>
- [34] Rozemeijer, K., Penning, C., Siebers, A.G., *et al.* (2016) Comparing SurePath, ThinPrep, and Conventional Cytology as Primary Test Method: SurePath Is Associated with Increased CIN II⁺ Detection Rates. *Cancer Causes & Control*, **27**, 15-25. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0678-1>
- [35] Zhao, F.H., Hu, S.Y., Bian, J.J., *et al.* (2011) Comparison of ThinPrep and SurePath Liquid-Based Cytology and Subsequent Human Papillomavirus DNA Testing in China. *Cancer Cytopathology*, **119**, 387-394. <https://doi.org/10.1002/cncy.20177>
- [36] 李琪. 液基细胞学、阴道镜组织活检和 HPV-DNA 检测防治宫颈癌前病变的价值研究[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(15): 3578-3580.
- [37] Taylor, S., Kuhn, L., Dupree, W., *et al.* (2006) Direct Comparison of Liquid-Based and Conventional Cytology in a South African Screening Trial. *International Journal of Cancer*, **118**, 957-962. <https://doi.org/10.1002/ijc.21434>
- [38] Patel, N., Bavikar, R., Buch, A., *et al.* (2023) A Comparison of Conventional Pap Smear and Liquid-Based Cytology for Cervical Cancer Screening. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, **12**, 77-82. https://doi.org/10.4103/gmit.gmit_118_22
- [39] Davey, E., D'assuncao, J., Irwig, L., *et al.* (2007) Accuracy of Reading Liquid Based Cytology Slides Using the ThinPrep Imager Compared with Conventional Cytology: Prospective Study. *BMJ*, **335**, 31. <https://doi.org/10.1136/bmj.39219.645475.55>
- [40] 续薇. 临床细胞病理学诊断报告新方法——TBS 诊断标准及要点[J]. 中国实验诊断学, 1999, 3(5): 2.
- [41] Pangarkar, M.A. (2022) The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. *Cyto Journal*, **19**, Article 28. https://doi.org/10.25259/CMAS_03_07_2021

- [42] Zhao, C., Crothers, B.A., Tabatabai, Z.L., *et al.* (2017) False-Negative Interpretation of Adenocarcinoma *in Situ* in the College of American Pathologists Gynecologic PAP Education Program. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **141**, 666-670. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0234-CP>
- [43] Clarke, M.A., Cheung, L.C., Castle, P.E., *et al.* (2019) Five-Year Risk of Cervical Precancer Following P16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncology*, **5**, 181-186. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4270>
- [44] Cooper, D.B. and Dunton, C.J. (2023) Colposcopy. StatPearls, Treasure Island.
- [45] Khan, M.J., Werner, C.L., Darragh, T.M., *et al.* (2017) ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **21**, 223-229. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000338>
- [46] Grigore, M., Cruickshank, M.E., Nieminen, P., *et al.* (2021) National Guidelines for Management of Cervical Squamous Intraepithelial Lesion: A Survey of European Federation for Colposcopy Members. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, **256**, 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.10.028>
- [47] 彭汝娇, 刘姜伶, 郑诗丹, 等. 阴道镜检查与宫颈电环锥切术在宫颈病变诊治中的应用[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(4): 298-301. <http://dx.doi.org/10.13283/j.cnki.xdfckjz.2016.04.015>
- [48] 陈哲, 刘文静, 王涛. 阴道镜用于筛查宫颈癌前病变的价值研究[J]. 中国实用医药, 2022, 17(15): 92-94. <http://dx.doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2022.15.028>
- [49] Egemen, D., Cheung, L.C., Chen, X., *et al.* (2020) Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **24**, 132-143. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000529>
- [50] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 等. 子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 220-224. <http://dx.doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2022.02.038>
- [51] 王红, 徐福智, 赵秋艳. 三阶梯诊疗程序筛查宫颈癌前病变[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(5): 769-770.
- [52] Fatahi Meybodi, N., Karimi-Zarchi, M., Allahqoli, L., *et al.* (2020) Accuracy of the Triple Test Versus Colposcopy for the Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **21**, 3501-3507. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.12.3501>
- [53] Perkins, R.B., Guido, R.S., Castle, P.E., *et al.* (2020) 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **24**, 102-131. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000525>
- [54] 李军英, 冯相珍. 宫颈上皮内瘤变患者宫颈锥切术后病变残留和复发的列线图预测模型构建与评估[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(5): 834-838.
- [55] Soutter, W.P., Sasieni, P. and Panoskaltis, T. (2006) Long-Term Risk of Invasive Cervical Cancer after Treatment of Squamous Cervical Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Cancer*, **118**, 2048-2055. <https://doi.org/10.1002/ijc.21604>