

宫颈癌及癌前病变的筛查及管理新进展

余远离, 刘伟利, 钱延玲*

延安大学附属医院妇产科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年8月24日; 录用日期: 2023年9月17日; 发布日期: 2023年9月26日

摘要

宫颈癌是女性恶性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一。近年来其发病逐渐年轻化趋势, 晚期宫颈癌依然缺乏有效的治疗方式, 因此其死亡率较高, 人群筛查率低, 科学系统的宫颈癌筛查和早期诊断, 是提高生存率及治疗的关键, 本文就宫颈癌及癌前病变的筛查及管理的进展做以综述。

关键词

宫颈癌, 癌前病变, 筛查, 管理

New Progress in Screening and Management of Cervical Cancer and Precancerous Lesions

Yuanli Yu, Weili Liu, Yanling Qian*

Department of Obstetrics and Gynecology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 24th, 2023; accepted: Sep. 17th, 2023; published: Sep. 26th, 2023

Abstract

Cervical cancer is one of the most common malignant tumors in the female malignant reproductive system. In recent years, the incidence of cervical cancer has tended to be gradually younger, and advanced cervical cancer still lacks effective treatment, so the mortality rate is high and the screening rate of the population is low. Scientific and systematic cervical cancer screening and early diagnosis is the key to improving the survival rate and treatment. This paper reviews the progress of screening and management of cervical cancer and precancerous lesions.

*通讯作者。

Keywords

Cervical Cancer, Precancerous Lesions, Screening, Management

Copyright © 2023 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. 宫颈癌及癌前病变的筛查

1.1. 癌前病变及宫颈癌的筛查现状

持续高危型的 HPV 感染是宫颈癌前病变及宫颈癌发生的前提条件之一。HPV 感染可能与免疫功能的下降、既往 HPV 潜伏感染的激活及其性伴侣的性行为改变等有关,近年来研究发现,HR-HPV 病毒持续感染过程中 E6E7 基因可能与宿主 DNA 发生整合有关[1]。因此早期发现癌前病变,规范治疗与规范管理,从而制定科学防治政策[2]。

具体筛查方法参照 2022 年《宫颈癌及人乳头瘤病毒筛查中国指南》、2021 年 WHO 发布第二版《预防宫颈癌:宫颈癌前病变筛查和治疗指南》为基础。包括宫颈脱落细胞学筛查、HPV 筛查及 HPV DNA 和联合筛查、HPV E6E7mRNA 等,近年甲基化检测、免疫细胞组织化学技术、一些血清标志物及蛋白组学也应用于宫颈癌及癌前病变的筛查,但准确度依然受到质疑[3]。

1.1.1. 标本采集方法

被检查者取膀胱截石位,由妇产科专科医生用窥阴器暴露宫颈,用大棉签擦拭宫颈口分泌物,将 HPV/TCT/HPVE6E7mRNA 专用刷伸入宫颈口,顺着—个方向旋转 5 圈,取出刷子,并将刷子放入相应的保存液中,震动刷头,将刷头与刷体分离,刷头留在标本瓶中,收集宫颈口与宫颈管脱落细胞,将宫颈脱落细胞标本放入专用标本瓶保存。标本留取后在 4℃ 保存,并尽快或在 1 月内检测[4]。(取材前 3 天内禁止阴道上药及同房,以免造成假阴性或假阳性结果出现)

1.1.2. 目前我国对宫颈癌及癌前病变筛查方法

1) HR-HPV DNA

《预防宫颈癌:宫颈癌前病变筛查和治疗指南》2021 年 WHO 发布第二版指南推荐[5],以 HPV DNA 检测作为宫颈癌筛查的首选方法。HPV-DNA,是 HPV 病毒的染色体、遗传物质,一旦检测到 HPV-DNA 存在,说明已经存在 HPV 感染,如果 HPV-DNA,值很高,说明体内病毒复制比较多,传染性比较强[6]。

其检测方法主要包括杂交捕获法、荧光原位杂交法、芯片技术杂交、实时荧光 PCR 法、斑点印记等方法。

2) TCT 检测

细胞学检查虽然存在灵敏度低、结果具有主观因素可能性、质量难以保证,受众多因素影响等问题,但由于受各地经济发展水平的影响,目前仍是宫颈癌筛查的主要方法[7]。

由病理科医师进行操作,将 TCT 保存液中的部分脱落细胞自然沉淀分离标本中的血液、黏液、炎性细胞,离心过滤,去除黏液的干扰,制成细胞薄片;放置在载玻片上进行染色、封片与读片;由病理科专门医生阅片,意见不统一者,由三位高年资病理科医生讨论决定,医生在显微镜下观察脱落细胞形态并分析宫颈脱落细胞,按照 2001 年 TBS (the Bethesda)分类标准诊断[8],诊断标准如下:

① 未见上皮内病变细胞和恶性细胞(NILM)

② 上皮细胞的异常改变

a) 鳞状上皮细胞异常

i) 非典型鳞状细胞(atypical squamous cells, ASC)包括无明确意义的非典型鳞状上皮(atypical squamous cells of undermined significance, ASC-US)和不能排除高度鳞状上皮内病变的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells-cannot exclude HSIL, ASC-H)。

ii) 低度鳞状上皮内瘤变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL: 包括 HPV 细胞内感染、CINI)。

iii) 高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: 包括 CINII、CINIII 不能除外浸润癌)。

iv) 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma): 若能明确组织类型, 则报告角化型鳞癌, 非角化型鳞癌、小细胞型鳞。

b) 腺上皮细胞异常

i) 非典型腺细胞(atypical glandular cells, AGC)包括宫颈管 AGC、子宫内膜 AGC。

ii) 非典型腺细胞, 倾向瘤变(atypical glandular cell, favorneoplasia, AGC-N)。

iii) 宫颈管原位腺癌(endocervical adenocarcinoma *in situ*, AIS)。

iv) 若可能, 判断来源(宫颈管、子宫内膜或子宫外)。

③ 其他

子宫内膜细胞出现在 45 岁以上妇女涂片中, 未见上皮细胞不正常。

3) HPV

HPV 核酸检测用于宫颈癌及癌前病变的初筛, 目前我国宫颈癌及癌前病变的初筛方法正在从以细胞学为主向以 HPV 核酸检测为首选转变。由于 HR-HPV 感染是宫颈高级别鳞状上皮内及以上病变(HSIL+)发生的必要条件[9], 因此 HR-HPV 筛查目前得到了重视。高危型 HPV 检测的优势是筛查的灵敏度高, 漏诊率低; 由于是机器操作进行检测, 容易质控; 但也有不足之处, HPV 阳性仅可能提示在 HPV 感染, 此阶段, 可能尚未有宫颈病变; 大部分感染者可经自身免疫清除 HPV [10]。筛查提示 HPV 阳性给被筛查者带来焦虑, 易出现过度诊疗的现象。目前我国尚未批准可以用于筛查的 HPV 试剂盒, 造成 HPV 筛查时难以抉择, 目前临床多选用有一定临床证据, 且大多权威医疗机构认可的 HPV 试剂盒来用作筛查。

HPV 核酸检测方法可以分为对目的基因的扩增法和非扩增法。a) 核酸扩增法: 可分为 DNA 基因片段扩增和 RNA 基因片段扩增; 扩增方法主要包括聚合酶链反应(PCR)法和恒温扩增法等。b) 非扩增法: 主要基于 HPV 全片段基因利用检测信号放大的原理进行检测, 包括杂交捕获、酶切信号放大等方法。目前, 我国 HPV 核酸检测常用技术多以核酸扩增法及其衍生技术为主, 包括: 恒温扩增法、荧光 PCR (PCR-荧光探针法)、PCR-毛细管电泳法、PCR-微流控芯片法、PCR-熔解曲线法、PCR-反向点杂交/流式荧光杂交法等[11]。HPV 核酸检测朝着多分型、高灵敏度、高特异度、更加标准化发展方向前进。

4) HPV E6E7mRNA

主要与病毒感染的持续状态有关及恶变有关, 可反应宫颈病变进展。有研究表明, 40 岁以上的患者发生宫颈病变的风险较大, 使用 HPV E6E7mRNA 检测可靠度高[12]。

目前我国主要采用标准检测试剂盒, 检测宫颈脱落细胞中 HPV 癌基因 E6/E7 mRNA 表达水平, 检测具体步骤可根据相应说明书, 主要包括 a) 标本漂洗; b) 标本裂解; c) 检测缓冲液配置; d) 布板; e) 信号放大; f) 读板; g) 判读结果, 检测结果经电脑计算转换为拷贝数, 以拷贝数 ≥ 1 copy/mL 为阳性。国内目前尚未有统一的试剂盒。

5) 甲基化检测、血清 scc 及其他早期预警血清标志物

甲基化作为癌症发生的早期预警指标,其在维持 T 细胞功能中发挥着不可磨灭的作用,甲基化遭到破坏可以导致相关基因表达异常、T 细胞不能正常分化及免疫功能遭到破坏,导致致癌基因活化,这些加速宫颈癌的发生,因此相关基因的甲基化,在肿瘤诊断中起着重要的作用。例如: Dickkopf 相关蛋白-1、锌指蛋白 582、配对盒家族基因 1 等多个基因甲基化程度参与宫颈癌自然病理改变过程[13]。宫颈细胞持续感染 HPV 病毒后,HPV 的 E6、E7 蛋白使 HPV 基因在宿主体内整合。E6 蛋白通过 DNMT1 (DNA 甲基转移酶)介导宿主细胞基因沉默。E7 蛋白可以直接或间接结合 DNMT1 导致 CpG 岛高甲基化,从而诱导基因沉默[14]。

被检查者于入院时清晨空腹抽取上肢静脉血 5 mL, 3000 r/min 离心,取上清液, -80℃ 保。用于检测各种血清标志物。但其可信程度依然有待考证,但是一些血清标志物已经被证实检测肿瘤复发及转移有较高价值[15]。

1.1.3 不同人群筛查

对于筛查,原则上适龄女性,有性生活史的均可以接受宫颈癌筛查。但是由于年轻女性,机体的免疫系统强大,对 HPV 病毒的清除能力强,特别是年龄 < 25 岁的女性,90% 的为 HPV 感染为一过性感染,很少发生宫颈癌前病变或宫颈癌,我国在 2017 年宫颈癌综合防控指南中提出年龄 < 25 岁的女性不做筛查,25~30 岁女性可用细胞学筛查[16]。>65 岁的,过去 25 年内没有过 CIN2+ 以上的病史的,可停止筛查。≥65 岁女性:过去的 10 年内未进行过规律筛查者,应继续进行筛查;过去的 10 年内连续 3 次常规细胞学检查无异常结果或连续 2 次常规 HPV 筛查为阴性结果,且过去无 CIN 病史者,也可停止筛查。无论年龄,子宫切除后,过去 25 年内无 CIN2+ 以上病史的可不做筛查,对于无论接种过何种疫苗,筛查均和未接种者一样进行。对于 25~65 岁之间者,应该每 5 年进行一次 HPV 筛查,如果条件受限次选每 5 年 1 次进行联合检测,或者每 3 年进行 1 次单独检测,根据 2020 年美国癌症学会发布,然而 2021 我国国家卫健委又发布的《宫颈癌筛查工作方案》中提出一般人群的筛查年龄建议 35~64 周岁妇女进行。在筛查环节中,分为组织性筛查,和机会性筛查,要避免过度诊断和过度治疗。由政府通过街道、社区村镇组织,由妇幼保健机构或医务人员对普通人群开展的宫颈癌筛查,以及医疗机构就诊适龄女性更需要注意进行宫颈癌筛查。通过筛查可以发现宫颈癌前病变和早期宫颈癌(IA 期),并对其早发现、早诊断和早治疗,最终降低宫颈癌发病率和死亡率。

2. 筛查的分流管理

2.1. 细胞学阴性的 HPV 筛查管理及分流

对于适龄女性,进行 HPV 核酸检测,阴性则每五年再次筛查。如果高危型 16/18 阳性,则转诊阴道镜检查;非 HPV16/18 阳性者建议进行分流(采用细胞学或其他方法进行检测),分流检测阳性,则转诊阴道镜,进行有效的分流评估,从而提出有效的治疗策略;HR-HPV 持续感染者建议直接转诊阴道镜检查,有利于采取积极措施进行管理,对 HR-HPV 核酸检测阳性者遵循“同等风险,同等管理”的原则进行分层管理[17]。

2.2. 细胞学异常的管理及分流

1) 细胞学为 ASCUS, 根据高危型 HPV 检测结果分类管理

细胞学为 ASCUS, 高危型 HPV 阳性,行阴道镜检查,根据结果进行分流管理与治疗;细胞学为 ASCUS, HPV 阴性,1 年后复查细胞学和 HPV,随后根据检测结果进行分流与管理;细胞学为 ASCUS,

无法性 HPV 检测者,可直接行阴道镜检查,或 6~12 月后复查细胞学,细胞学为阴性,正常筛查,细胞学 ASCUS 及以上异常,直接行阴道镜检查,根据结果决定后续治疗[18]。

2) 对 HSIL 及 LSIL 的管理

细胞学为 HSIL,无论 HPV 结果如何,均应行阴道镜检查并根据结果进一步处理。

细胞学为 LSIL,无论 HPV 结果如何,均应行阴道镜检查并根据结果进一步处理。

3) 细胞学为宫颈癌或腺上皮细胞异常的管理

细胞学为 SCC 或腺上皮细胞异常(AGC、AIS 和腺癌)应该行进一步检查,检查包括阴道镜、影像学以及子宫颈、子宫颈管或子宫内膜活检等。必要时转诊上级医院,行进一步治疗。

4) 临床检查时发现肉眼可见的子宫颈溃疡、包块(肿物)或赘生物、肉眼可疑癌者和反复接触性出血者的管理[18]。

可行 HPV, TCT, 及阴道镜, 病理组织活检, 及影像学检查, 根据结果决定后续治疗。

2.3. 阴道镜检查的分流与管理

阴道镜检查正常受检者,每年随访 1 次。阴道镜检查经术后病理确诊为 HSIL (即 CINII 级或 CINII 级),应该积极治疗。阴道镜检查未确认存在 HSIL (包括 CIN1 级或更低级别)时,应该再次重新评估细胞学、组织病理学和阴道镜检查结果,重新评估仍未提示存在 HSIL (包括 CIN1 级或更低级别)时,推荐立即进行诊断性手术治疗。如果阴道镜检查转化区明确可见,未见内移,且宫颈管内取样为阴性,每年复查 HPV 或者有条件进行阴道镜检查。如果阴道镜检查和 HPV 检查均正常,1 年后再次复查细胞学和 HPV,连续 2 次随访细胞学和 HPV 均为阴性,每 3 年复查 1 次细胞学和 HPV,持续 25 年[19]。

对于病理学为 HSIL(宫颈高级别上皮内瘤变)可进行治疗选择冷刀锥切和 LEEP,治疗后 6~12 个月再次联合检测,无论手术切缘状态如何,首选 6 个月时联合检测细胞学和 HPV,如果检测结果均为阳性,应进行阴道镜检查和恰当的活检。如果检测结果均为阴性,以后每年进行 1 次联合检测细胞学和 HPV,直到获得连续 3 次阴性结果,之后每 3 年复查 1 次细胞学和 HPV,持续 25 年;任何一次检测结果为阳性,行阴道镜检查和活检。如果随访过程中再次发现病理或组织学确诊为 HSIL (即 CIN2 级或 CIN3 级) [18] [19],可行重复性切除术,或者根据年龄及意愿选择全子宫切除术。

对于病理为 LSIL (宫颈低级别上皮内瘤变)或者更低的级别,可观察随访,大部分可自然清除病毒,随访可每年一次,如阴性,每 3 年 1 次,后 5 年 1 次。

2.4. 组织病理学确诊为 AIS 的管理

组织病理学确诊为 AIS 后,应行冷刀锥切术或者 LEEP 刀锥切明确病变范围,切缘阴性,无生育功能要求者应行子宫全切除术,术后每年联合检测细胞学和 HPV,连续 3 年,之后每 3 年复查 1 次细胞学和 HPV,持续 25 年。对于年轻患者,要求保留生育功能者,则每 6 个月联合检测细胞学和 HPV [14] [18] [19],连续 3 年,随后每年复查 1 次细胞学和 HPV,持续 2 年。如果检查结果有异常,根据异常情况进一步处理,完成生育后,切除子宫。如果观察期间所有检查结果为阴性,每 3 年复查 1 次细胞学和 HPV,持续至少 25 年或预防性子宫切除。切缘受累或宫颈管搔刮(ECC)阳性[19],仍然应首选重复冷刀锥切术或者 LEEP 以获得阴性切缘,明确病变范围,即使下一步计划要行子宫切除术,之前也要重复切除;如果子宫颈已经无法重复切除,则单纯子宫切除或者改良根治子宫切除也可。

3. 小结

正规的筛查、完善的随访管理体系、有效的管理是预防宫颈癌发生,及早发现早诊断早治疗的关键。

参考文献

- [1] 丛青, 隋龙. 宫颈癌筛查与早期诊断[J]. 中国医师杂志, 2023, 25(5): 670-674, 679.
- [2] 曹倩文, 王宝晨, 王辰, 等. 绝经后子宫颈癌癌前病变诊治的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(3): 203-206.
- [3] 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会, 中国医师协会妇产科医师分会阴道镜与宫颈病变专业委员会, 中国优生科学协会阴道镜和子宫颈病理学分会, 等. 人乳头状瘤病毒核酸检测用于宫颈癌筛查中国专家共识(2022)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(16): 1184-1195.
- [4] 杨晓艳. 宫颈液基薄层细胞学检查联合 HPV DNA 检测在宫颈病变筛查中的应用研究[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(10): 73-74.
- [5] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 310.
- [6] 薛鹏, 唐朝, 江宇, 等. 数字化时代建设宫颈癌防治信息化平台的必要性[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(4): 649-652.
- [7] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 高危型人乳头瘤病毒与女性下生殖道感染联合检测专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(5): 524-528.
- [8] 胡尚英, 赵雪莲, 张勇, 等. 《预防宫颈癌: WHO 宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)》解读[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(34): 2653-2657.
- [9] 高淑平. 宫颈癌诊断与治疗的新进展[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(12): 1446-1448.
- [10] Dong, B.H., *et al.* (2018) Type-Specific High-Risk Human Papillomavirus Viral Load as a Viable Triage Indicator for High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Nested Case-Control Study. *Cancer Management and Research*, **10**, 4839-4851. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S179724>
- [11] 刘娜, 孙夏, 曹付梅, 等. Nn6HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变早期筛查中的应用价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(9): 1457-1460.
- [12] Zhang, J., Zhao, Y., Dai, Y., *et al.* (2021) Effectiveness of High-Risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening in China: A Multicenter, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **7**, 263-270.
- [13] Zhao, Y., Bao, H., Ma, L., *et al.* (2021) Real-World Effectiveness of Primary Screening with High-Risk Human Papillomavirus Testing in the Cervical Cancer Screening Programme in China: A Nationwide, Population-Based Study. *BMC Medicine*, **19**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02026-0>
- [14] 孙文雄. 宿主多基因甲基化检测在宫颈病变诊断中的应用价值[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2022.
- [15] 王临虹, 赵更力. 中国子宫颈癌综合防控指南[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(1): 1-3.
- [16] 中国医师协会全科医师分会, 北京妇产学会社区与基层分会. 子宫颈癌筛查结果异常人群社区管理专家建议[J]. 中国全科医学, 2021, 24(17): 2117-2121, 2126.
- [17] 赵爽, 陈号, 赵方辉. 全球子宫颈癌前病变及宫颈癌治疗指南制订现状的系统综述[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(22): 1666-1676.
- [18] 李楠, 章文华. 重视子宫颈癌前病变的规范化诊治[J]. 中华全科医师杂志, 2009, 8(8): 525-528.
- [19] 中国医师协会妇产科分会阴道镜及子宫颈病变专业委员会, 《中华健康管理学杂志》编辑委员会. HPV DNA 检测应用于健康体检人群子宫颈癌初筛的专家共识[J]. 中华健康管理学杂志, 2022, 16(10): 665-672.