

文章编号: 1003-6946(2018)02-0101-04

CSCCP 关于中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题 专家共识解读

赵 昀, 魏丽惠

(北京大学人民医院, 北京 100044)

中图分类号: R737.33

文献标志码: B



扫一扫下载指南原文

宫颈癌仍然是当代严重威胁女性健康的妇科恶性肿瘤。2015 年我国宫颈癌新发病例 9.89 万, 死亡病例 3.05 万^[1]。而 2014 年末我国人口 13.7 亿, 其中女性约 6.67 亿人 (<http://data.stats.gov.cn/search.htm>), 35~64 岁女性约 2.93 亿, 实际需要接受宫颈癌筛查女性约 3 亿人口。我国宫颈癌筛查面临的主要问题是覆盖率不足, 2010 年, 全国城市平均宫颈癌筛查率仅 29.1%, 东部经济发达地区约 31.3%, 农村约 16.9%^[2]。中国地域辽阔、资源分布不均, 适宜中国的筛查技术和策略缺乏数据支撑, HPV 检测产品众多, 缺乏充分的临床验证数据, 细胞学、组织病理学、阴道镜医师缺乏规范化培训。现有条件下, 宫颈癌筛查及病变的临床管理多参考欧美国家的指南进行^[3-6]。自 2009 年我国开展由政府主导推行的宫颈癌筛查试点项目, 经过 7 年多的探索, 中华预防医学会 2017 年结合中国现状制定了《宫颈癌综合防控指南》^[7], 但目前仍存在宫颈癌筛查诊治不规范, 存在诊疗不足和过度医疗, 更缺乏随访等问题。中国的宫颈癌的防治工作任重而道远。

2015 年我国成立了由妇科、妇科肿瘤、病理学、妇幼保健、流行病学、基础研究多学科组成的中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会 (Chinese Society for Colposcopy and Cervical Pathology of China Healthy Birth Science Association, CSCCP), 通过搭建这样一个平台, 推动我国宫颈癌的防治工作。

鉴于我国尚缺乏更多的临床数据, 为了提高宫颈癌筛查防治效力, CSCCP 专家委员会在参考国外已制定常规的基础上, 结合我国经验^[8,9]和国外文献, 经过前后四轮专家讨论, 形成 CSCCP 中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识^[10,11], 提出的重点包括筛查中细胞病理学的质控管理、筛查结果异常的管理、阴道镜的规范化检查, 以及组织学确诊的宫颈上皮内瘤变 (CIN) 和原位腺癌 (AIS) 的管理。

1 宫颈癌筛查中细胞病理学的质控管理

鉴于我国细胞学医生严重不足、水平不一, 在细

胞学质控管理中, 除医疗行政部门的组织监管外, 强调要加强细胞学及组织病理学医生的培训。具体介绍了质控方案和内容, 包括通过数据库及相关文档回顾性评价以下指标标准: ① TBS 各级判读的阳性检出率 (>5000 例样本统计量); ② 非典型鳞状上皮细胞/鳞状上皮内病变 (ASC/SIL) 比值 (1.5~3.0 为良好); ③ TBS 分级判读为不明确意义的非典型鳞状上皮细胞 (ASC-US)、非典型鳞状上皮细胞不除外高度鳞状上皮内病变 (ASC-H)、低级别鳞状上皮内病变 (LSIL)、高级别鳞状上皮内病变 (HSIL)、鳞状细胞癌 (SCC) 的高危型 HPV 阳性率分别为 20%~40%、40%~60%、50%~70%、70%~90%、>90% 以上为良好; ④ >100 例细胞学阳性标本, 包括 ASC-US、ASC-H、LSIL、HSIL、SCC、非典型腺细胞 (AGC)、原位腺癌 (AIS), 与组织学最终确诊结果 (即宫颈切除术或子宫切除术后的宫颈组织病理学诊断) 的符合率; ⑤ 阳性病例的随访登记制度和随访比例; ⑥ 现场督察随机抽取连续 10~20 例阳性病例、20~30 例阴性病例、20 例室间质控标准片作现场考核。

2 宫颈癌筛查结果异常的管理流程

此部分重点指出在宫颈癌筛查中用不同检测技术做初筛时异常结果的管理流程。目前我国初筛方法包括: ① 以高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 检测 (分型或不分型) 作为初筛; ② 以细胞学 (传统巴氏或液基细胞学) 作为初筛; ③ 以 HPV 联合细胞学作为初筛的 3 种方法异常时的管理流程。因醋酸和碘实验的肉眼筛查 (VIA/VILI) 方法已很少采用, 在此处没有列出。

2.1 以高危型 HPV 作为初筛 HPV 阳性时的处理
强调 HPV 不分型时, 以细胞学检查分流; 当 HPV 分型检测, 若 HPV 16/18 阳性, 转诊阴道镜, 见图 1^[10]。因年轻女性是 HPV 感染的高峰年龄, 建议以高危型 HPV 检测作为初筛用于 30 岁以上女性。

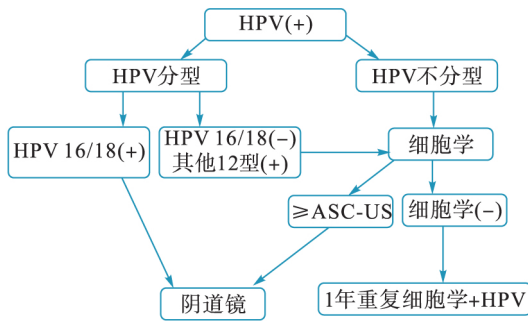
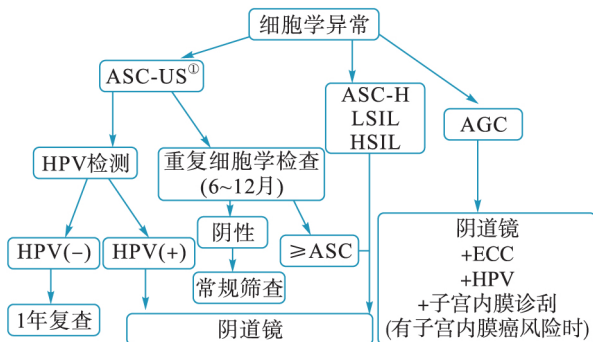


图1 高危型 HPV 阳性的处理流程

2.2 以细胞学(传统巴氏或液基细胞学)作为初筛异常结果的处理 需要注意的问题是宫颈细胞学敏感性不足(60%~80%) ,而特异性高(90%以上) 的特点。

2.2.1 宫颈细胞学结果不是疾病的诊断依据 ,不能根据细胞学结果进行临床处理。

2.2.2 ASC-US 诊断重复性差 ,易发生诊断不足或过度诊断 ,是临床的难题。在人群筛查中 ASC-US 约为5%^[12] ,在异常细胞涂片中 ,ASC-US 占50%以上。ASC-US 女性中高危型 HPV 感染率为31%~60%。细胞学 ASC-US 中最终被诊断为 CIN II / III <10% ,被诊断为浸润癌仅为 0.1%~0.2%^[13]。对 ASC-US 使用 HPV 进行分流 ,如果 HPV 阳性(不分型) 或 HPV 分型检测 HPV16、18 阳性 均应转诊阴道镜检查。见图 2。



①不能做 HPV 时 ,可行阴道镜检查

图2 细胞学异常的处理流程

2.2.3 细胞学异常的处理 ①ASC-H 的细胞改变具有 HSIL 的特征 ,被诊断 CIN II / III 的概率为 24%~94%; ②LSIL 的高危型 HPV 阳性率为 83% ,被诊断为 ≥CIN II 的概率为 12%~16%; ③HSIL 被诊断 ≥CIN II 的概率则为 70%~75%; ④AGC 经组织病理学诊断 CIN II / III 的概率为 9%~54% ,AIS 为 0~8% ,浸润癌为 1%~9%。因此 ,对于细胞学异常的 ASC-H、LSIL、HSIL、AGC 均应转诊阴道镜。对于 AGC 还特别强调要进行颈管搔刮 ,当可疑有子宫内膜癌风险时应做子宫内膜活检刮取子宫内膜活检送病理学检查 ,见图 2^[10]。

2.3 细胞学联合高危型 HPV 检测筛查结果异常的处理 细胞学联合高危型 HPV 检测可以显著提高细胞学的敏感性^[14]。对于联合筛查结果异常者的管理以单独细胞学筛查发生 CIN III 及以上病变(简称 CIN III⁺) 的风险为参考依据 ,采用同等风险同等管理的方案指导临床。

2.3.1 HPV 阴性/细胞学阴性 其风险为 0.08% ,而单独细胞学阴性的风险为 0.26% ,3 年重复宫颈癌筛查。远低于 0.26% 的阈值 ,提示可以选择更长时间的筛查间隔(例如 5 年)^[5,14]。

2.3.2 HPV 阳性/ASC-US 其 5 年 CIN III⁺ 的累积风险为 6.8% ,高于 LSIL 风险 ,依据同等风险同等管理 ,支持直接转诊阴道镜^[14]。

2.3.3 HPV 阳性/细胞学阴性 ① HPV 分型时 HPV16、18 阳性 ,立即转诊阴道镜; ② HPV 没有分型检测 ,建议结合临床症状和体征 ,必要时直接转诊阴道镜检查^[15]。

结合我国目前 HPV 检测现状及细胞学质量参差不齐的实际情况 ,细胞学和高危型 HPV 联合筛查结果异常者的管理见图 3^[10]。

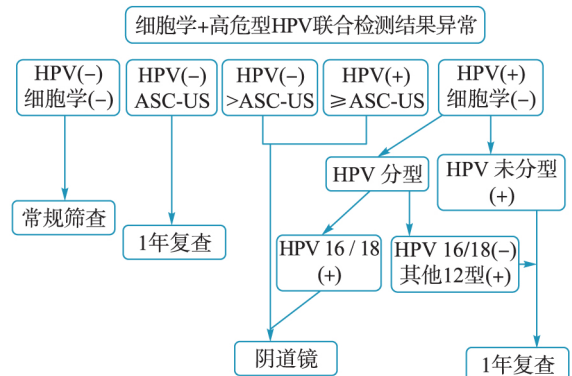


图3 细胞学+高危型 HPV 联合检测结果异常的处理流程

2.4 宫颈癌筛查结果异常处理中应注意的问题 在宫颈癌筛查结果异常的处理中要遵循规范化的原则 ,同时参考患者年龄、患者意愿、随访依从性、经济条件、临床表现; 同时要参考筛查和筛查异常后就诊的医疗机构医疗水平、妇科医师、细胞学医师、组织病理学医师的水平 ,筛查时细胞学检查质量、HPV 检测方法等多因素进行个体化处理 ,其目的是最大限度地避免漏诊和处理过度的问题。

目前全国范围内细胞学检查质量有限 ,高危型 HPV 检测方法众多 ,在没有获得中国国内临床验证数据之前 ,建议参考既往有充分临床数据验证研究的文献报道。建议临床医师根据该共识意见进行管理的

同时,一定结合当地实际情况对患者进行诊疗,以免漏诊。

3 阴道镜检查宫颈的操作规范

CSCCP 专家委员会提出阴道镜检查宫颈的规范化操作要求,提出阴道镜检查中应注意的问题:①由于阴道镜检查使用的试剂,如 3%~5%醋酸、卢戈碘液会造成患者一定程度的不适感,并对患者阴道微环境造成一定的影响,建议进行有一定医学指征的阴道镜检查;②不建议阴道镜作为筛查方法;③鉴于我国阴道镜医师的水平不一,缺乏微小活检钳(2~3 mm),对于阴道镜下未发现异常而行四象限取材要慎重,推荐阴道镜指示下有目标的多点活检,同时,建议加强阴道镜培训和质量控制。

阴道镜检查指征^[9,16-18]除了筛查结果异常外,还特别强调:①注意体征或妇科检查可疑异常者,如:体征可疑,肉眼可见的宫颈溃疡、包块(肿物)或赘生物;肉眼可疑或其他检查可疑癌;②其他:病史可疑,不明原因的下生殖道出血;宫内已烯雌酚暴露史;患者性伴侣生殖器确诊湿疣或上皮内瘤变或癌;宫颈或阴道上皮内病变治疗后随访;外阴或阴道壁存在 HPV 相关疾病。

在阴道镜检查宫颈的操作规范中还提出了阴道镜检查注意事项、阴道镜检查报告必备要素以及规范用语、阴道镜检查的质量评价标准,同时提出建立阴道镜专业门诊的建议和对阴道镜专业医师的要求,以及建立阴道镜专业医师培训基地资格^[9]的条件。

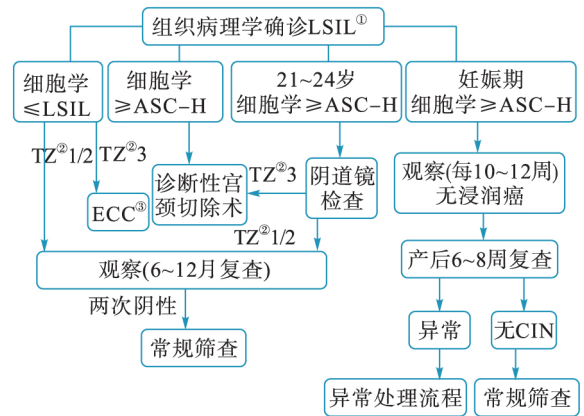
4 组织病理学确诊的 CIN 及 AIS 的管理

2014 年 WHO 女性生殖器官肿瘤分类,将宫颈上皮内瘤变三级(CIN I、CIN II、CIN III)更新为二级分类法,即宫颈 LSIL(即原 CIN I)和 HSIL(即原 CIN III 和部分 CIN II)^[13]。

4.1 组织病理学确诊的 LSIL 和 HSIL 的管理原则

4.1.1 低级病变 LSIL(CIN I) 加入了 CIN II 免疫组化 P16 阴性者,因多为 HPV 高危亚型一过性感染所致,60% 病变可自然消退,30% 病变持续存在,约 10% 的病变 2 年内进展为 HSIL。提出原则上无需治疗,随访观察。在美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)新的指南^[19]中,不再使用阴道镜转化区类型,而主要评估宫颈的可见性和鳞柱交接的可见性,但结合我国情况,建议仍按照转化区 I、II、III 型进行判断。组织病理学确诊的 LSIL 处理流程见图 4^[11]。

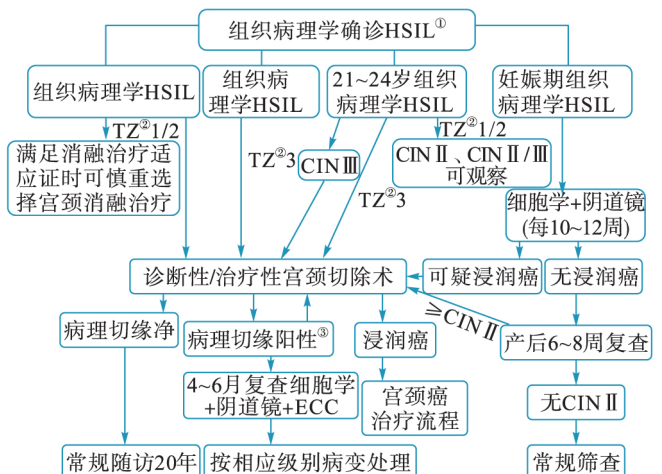
LSIL 建议 12 月重复细胞学和 HPV 联合检查,两次检查均阴性,转为常规筛查;任何一项检查异常行阴道镜检查,并按照组织病理学结果进行相应的管理^[14]。



①包括 CIN I、CIN II/P16(-); ②宫颈转化区类型; ③依据组织学诊断级别进行相应的管理

图 4 组织病理学确诊 LSIL 的处理流程

4.1.2 组织病理学确诊的 HSIL 的管理原则 组织病理学确诊的 HSIL 包括既往三级分类法的 CIN II、CIN II/III、CIN III。①CIN II/P16 阳性者参照 HSIL 管理,CIN II/P16 阴性者参照 LSIL 管理。②CIN II 为干预治疗的阈值。年轻女性有生育要求且经医生评价具有生育能力(无明确年龄限定),如果组织病理学明确为 CIN III,建议进行治疗。③组织病理学为 CIN II 或者没有明确指出级别者,可以每 6 月进行细胞学检查和阴道镜再评价。观察过程中如果 CIN II、CIN II/III 病变持续 24 月,或阴道镜检查为三型转化区,或病变面积增大或阴道镜评价较前加重,应给予治疗。见图 5^[11]。



①包括 CIN II、CIN II/III、CIN III、CIN II/P16(+); ②宫颈转化区类型; ③切缘组织病理学报告 CIN II 及以上

图 5 组织病理学确诊 HSIL 的处理流程

HSIL 治疗后患者建议采用细胞学联合 HPV 检测的方法随访 20 年。经过质量控制的术后病理诊断若切缘存在 HSIL 病变,建议术后 4~6 月复查并阴道镜评估。若切缘阴性建议术后 6~12 个月的细胞学联合

HPV 检测复查,若未发现病变持续存在迹象,建议 12 个月再次重复检查,连续 2 次检查未见异常者,可每 3 年复查。如复查过程中发现异常,按流程进行管理^[15]。如随访过程中发现组织学确诊为 CIN II、CIN II/III 或 CIN III 的病变,建议行重复性切除术,不能再次重复性切除者可考虑行全子宫切除术。

对于妊娠期女性,无论是宫颈低级别病变或高级别病变的管理中主要目标是除外宫颈癌。妊娠女性若无浸润癌证据,可每 10~12 周复查细胞学或阴道镜观察,产后 6~8 周复查。

4.2 组织病理学确诊的 AIS 的管理 AIS 是宫颈腺癌的癌前病变,其特点:①现有的宫颈癌筛查方法对 AIS 不敏感;②AIS 病变阴道镜下的改变常无特异性;③病灶多位于宫颈管内,不在阴道镜检查范围内;④ AIS 病变部分呈多中心或跳跃性特征。故对 AIS 的临床处理原则是积极治疗,不建议观察。可行全子宫切除术,或行宫颈锥切术并应长期随访。

对于组织病理学确诊的 HSIL 和 AIS 的管理应进行治疗,治疗方法包括消融性治疗和切除性治疗。前者包括冷冻、激光、电凝、冷凝等。后者包括 LEEP 或大环电切术(LLETZ)、CKC、激光锥切术等。所有治疗必须有完整规范记录,LEEP/锥切标本应能满足 12 点连续病理切片的要求^[20]。对于术后病理证实为浸润癌者,应转诊妇科肿瘤医师进行进一步管理。

CSCCP 专家委员会“中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识”,希望该共识能对各级医疗机构和医师的临床工作提供参考。如前所述,由于我国地域广博、多民族文化不同、经济资源和医疗资源参差不齐,没有任何一个共识或指南适用于所有的地区、医疗机构和患者。临床工作宜在该共识的指导下,因地制宜结合实际情况对患者进行诊疗,以免漏诊或过度诊疗。

参 考 文 献

[1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.

[2] Wang B, He M, Chao A, et al. Cervical cancer screening among adult women in China [J]. *Oncologist*, 2015, 20(6): 627-634.

[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 [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4): 340-345.

[4] Apgar BS, Kittendorf AL, Bettcher CM, et al. Update on ASCCP consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cervical histology [J]. *Am Fam Physician*, 2009, 80(2): 147-155.

[5] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus

guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17(1): S1-S27.

[6] Practice Bulletin No. 157. Cervical cancer screening and prevention [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(1): e1-e20.

[7] 中华预防医学会妇女保健分会. 子宫颈癌综合防控指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 45-48.

[8] 王临虹, 魏丽惠. 妇女常见病筛查技术指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 42-68.

[9] 魏丽惠, 吴久玲. 子宫颈癌检查质量保障及质量控制指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 24-62.

[10] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会专家委员会. 中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(一) [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(2): 190-192.

[11] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会专家委员会. 中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(二) [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(3): 286-288.

[12] Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 189-197.

[13] Waxman AG, Chelmsow D, Darragh TM, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(6): 1465-1471.

[14] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17(1): 28-35.

[15] 黄爱娟, 赵 昀, 邹晓莲, 等. 子宫颈高危型 HPV 阳性而细胞学阴性患者临床管理方法的初步探讨 [J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(11): 745-750.

[16] WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention [EB/OL]. [2016-03-27]. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/.

[17] Colposcopy and programme management guidelines for the NHS cervical screening programme [EB/OL]. [2016-03-14]. <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management>.

[18] 毕 蕙, 赵更力. 子宫颈癌综合防控技术培训教程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 45-68.

[19] Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, et al. ASCCP colposcopy standards: role of colposcopy, benefits, potential harms, and terminology for colposcopic practice [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2017, 21(4): 223-229.

[20] Hammes LS, Naud P, Passos EP, et al. Value of the international federation for cervical pathology and colposcopy (ifcpc) terminology in predicting cervical disease [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2007, 11(3): 158-165.

(收稿日期: 2017-12-20)