

·标准与指南·

《2010 NCCN 宫颈癌筛查临床实践指南》解读

李晶 罗祥美 林仲秋

编者按:《NCCN(National Comprehensive Cancer Network)肿瘤学临床实践指南》是由 21 家世界顶级癌症中心组成的非营利性学术联盟制订的指南,是美国肿瘤领域临床决策的标准,也已成为全球肿瘤临床实践中应用最为广泛的指南,该指南每年均更新。最近, NCCN 公布了 2010 宫颈癌筛查临床实践指南。为了使广大读者及时了解国际上有关妇科肿瘤的学术动态,我刊特邀请中山大学附属第二医院妇科肿瘤专家林仲秋教授、李晶医生和云南省泸西市德宏州医疗集团人民医院妇科罗祥美医生对这个指南进行解读。

2010 年 1 月 NCCN 公布了《2010 NCCN 宫颈癌筛查临床实践指南》,与 2009 版指南相比较,新指南最大的改动是新增了对年龄 ≥ 30 岁的女性,细胞学结果无异常而高危型人乳头瘤病毒(HPV)阳性的处理办法。指南强调,对于 HPV 检测应针对 14 种高危型,对于低危型进行检测无意义;高危型 HPV 检测和 16/18 型 HPV 检测是两种不同的方法。初筛使用高危型 HPV 检测,仅检测有无高危型 HPV 感染,而具体感染的种类并不重要;初筛时不使用 16/18 型 HPV 检测,它仅用于初筛 HPV 结果出现异常时,决定如何进行后续处理。高危型 HPV 阳性是行阴道镜检查的指征。指南中所指的细胞学检查包括巴氏涂片法和液基细胞学,而阴道镜是对异常细胞学结果进行进一步评估的重要方法,在使用阴道镜时,所使用的长焦距分析显微镜放大倍数应达到 10~16 倍。下面对指南的主要内容和更新作简要介绍。

筛查的年龄起止和频率

宫颈癌筛查应在性生活开始 3 年后开始,最迟应在 21 岁开始接受筛查。

对于年龄 ≥ 70 岁的女性,如果宫颈结构完整,10 年内至少连续 3 次正规细胞学检查结果无异常,或患有严重疾病,可考虑终止筛查。但是,对于既往未接受筛查的女性或无法得到既往筛查记录、既往筛查不可靠的女性,仍推荐进行筛查;若既往有宫颈癌或 CIN 病史、宫内应用己烯雌酚史或存在免疫缺陷状态[如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染],应尽量延长筛查时间。

如果使用宫颈细胞学涂片进行筛查,应每年筛查 1 次,如使用液基细胞学进行筛查,则可每 2 年筛查 1 次。年龄 ≥ 30 岁的女性,如果既往连续 3 次正规筛查未发现异常,可每 2~3 年筛查 1 次(有宫颈癌或 CIN 病史、宫内应用己烯雌酚史或存在免疫缺陷状态,如 HIV 感染者除外)。使用细胞学联合高危型 HPV 检测的方法进行筛查,当两者均未发现异常时,可至少 3 年后再进行筛查。对于接种了 HPV 疫苗的女性,筛查方法与未接种者相同。

细胞学和高危型 HPV 检测

年龄 ≥ 30 岁细胞学结果无异常而高危型 HPV 阳性时可选择包括行阴道镜检查或进行 16/18 型 HPV 检测的处理方

法。当 16/18 型 HPV 检测结果阳性时,行阴道镜检查;结果阴性时 1 年后复查细胞学和高危型 HPV 检测。1 年后复查时如细胞学结果异常,不论 HPV 检测结果如何,均按照相应细胞学异常结果的处理办法进行后续处理,当高危型 HPV 阳性、细胞学结果无异常时,需行阴道镜检查。两者均未发现异常时,可在 3 年后再筛查。

一、 ≤ 21 岁女性的筛查方法

将年龄 ≤ 21 岁女性单独分组,出现细胞学检查结果异常时,处理办法是:①非典型鳞状细胞(ASC-US)与低度鳞状上皮内瘤变(LSIL)处理方法相同,ASC-H 与(HSIL)处理方法相同。②不使用高危型 HPV 检测。

这样分类是因为此年龄段女性 HPV 感染十分常见,且 LSIL 出现自动恢复的可能性很高。所以,对这部分女性进行筛查时,不使用高危型 HPV 检测,而对于 LSIL 的处理也与年长者不同,原因是研究显示这部分人群中 LSIL 恢复率很高,即使少数女性发生 CIN III,病变在 21 岁前进展为癌的可能性很低,而后续的筛查也都会发现这些 CIN III 患者,因此,对于 ≤ 21 岁女性,如果出现 ASC-US 或 LSIL 可在 1 年后重复细胞学检查,而年龄 > 21 岁者则需要行阴道镜检查。1 年后复查结果若出现异常,行阴道镜检查,无异常时进行常规筛查。

细胞学检查结果为 ASC-H 或 HSIL 时,需行阴道镜检查。

二、 > 21 岁女性的筛查方法

与年龄 ≤ 21 岁女性不同,对年龄 > 21 岁、细胞学检查结果为 ASC-H、LSIL 和 HSIL 的处理方法相同,而 ASC-US 单独分组。

对 ASC-US,可供选择处理方法有 3 种:高危型 HPV 检测、半年后行细胞学检查或行阴道镜检查。如高危型 HPV 检测可同时可在液基细胞学标本残液中进行(reflex HPV testing),可将该方法作为首选。因这种方法费用效价比(cost-effect)最高,发现 CIN II 及以上病变的敏感性可达 92.5%,发现 CIN III 及以上病变的敏感性达 95.6%,这与阴道镜检查发现 CIN III 的敏感性相同。高危型 HPV 检测结果阳性时,需行阴道镜检查。如果选择在半年后再次重复细胞学检查,若检查结果无异常,半年后再次重复检查 1 次,两次结果均无异常时开始常规筛查,任何 1 次检查结果出现异常都要行阴道镜检查。

细胞学检查结果为 ASC-H、LSIL 和 HSIL 时,由于其他方法如高危型 HPV 检测和重复细胞学检查对病变的发现率都

作者单位:510120 广州,中山大学附属第二医院(李晶,林仲秋);云南省泸西市德宏州医疗集团人民医院(罗祥美)

不及阴道镜检查,所以将阴道镜检查作为唯一的处理方式。

阴道镜检查、CIN 的处理及随访方法

NCCN 指南的特点之一是将所有阴道镜检查的后续处理按照结果满意与否分类,使用阴道镜进行观察时,需要使用 4%冰醋酸,使宫颈出现显色反应,通过观察宫颈涂布醋酸后的颜色和血管形态,对病变性质及范围作出判断,而满意与否的评价标准是能否完全观察到宫颈转化区。阴道镜检查后续处理方法是:①对于年龄 ≤ 21 岁女性仍然不使用高危型 HPV DNA 检测。②阴道镜检查不满意时,由于无法对转化区做出正确评价,故需行宫颈管内刮除术(ECC)以明确颈管内情况,如果 ECC 发现病变,行 LEEP 或冷刀锥切(CKC)以进一步明确病变程度。③细胞学检查结果对是否选择激光灼烧或冷冻治疗等物理治疗有影响。④阴道镜检查满意时,对年龄 > 21 岁女性,无论细胞学检查如何,出现 CIN II 或 CIN III 时,可行 LEEP、CKC、激光灼烧或冷冻治疗,对于 CIN III 如果病理诊断明确,在与患者充分沟通的基础上还可以考虑行全子宫切除术,建议在子宫切除术前行宫颈电圈环切术(LEEP)或 CKC,防止遗漏浸润癌。

一、 ≤ 21 岁女性的处理方法

阴道镜检查结果满意时,若发现 CIN I 或 CIN II 可在半年后重复阴道镜检查 and 细胞学检查,若发现 CIN III,行 LEEP、冷冻治疗、CKC 或激光灼烧。而对于 CIN II~III(NOS)的结果,以上两种方法均可选择。阴道镜检查不满意时,行 ECC,如未发现异常或仅发现 CIN I,可在半年后重复阴道镜检查 and 细胞学检查,发现 CIN II 或 CIN III 时行 LEEP 或 CKC,对于 CIN II~III(NOS)的结果,还可在半年后重复阴道镜检查、ECC 和细胞学检查。

二、 > 21 岁女性的处理方法

①细胞学检查结果为 ASC-US 或 LSIL,阴道镜检查满意时,如未发现异常或仅发现 CIN I,可在 1 年后行高危型 HPV 检测或半年后复查细胞学检查。若选择前者,结果无异常时,继续常规筛查,出现异常时,行阴道镜检查;若选择后者,如果半年后细胞学检查结果无异常,在半年后再复查细胞学 1 次,只有当 2 次检查结果均未发现异常,才可转为常规筛查。出现 CIN II 或 CIN III 时,处理方法同前所述。阴道镜检查不满意时,行 ECC,未发现异常或仅发现 CIN I,处理方法同上。出现 CIN II 或 CIN III 时,行 LEEP 或 CKC 以明确诊断,不选择激光灼烧或冷冻治疗,原因是这些方法对组织标本有破坏作用,影响明确诊断。对 CIN III,也可在 LEEP 或 CKC 后行子宫切除术。②细胞学检查结果为 ASC-H 或 HSIL。阴道镜检查结果满意时,如果未见病灶,行 ECC,如果 ECC 未发现异常,在半年后重复阴道镜检查、ECC 和细胞学检查,发现任何等级的 CIN,均需要行 LEEP 或 CKC,以明确诊断。如果可以看到病灶,在病灶区行活检术,当活检未发现异常或仅发现 CIN I,除半年后重复阴道镜检查、ECC 和细胞学检查外,还可直接行 LEEP 或 CKC 以明确诊断。当活检发现 CIN II 或 CIN III 时,与阴道镜检查结果不满意的 ASC-US 或 LSIL 不同,除可行 LEEP 或 CKC 外,还可选择激光灼烧或冷冻治疗。对 CIN III,也可行子宫切除术。阴道镜检查结果不满意时,对细胞学

检查结果为 HSIL、ECC 异常的 ASC-H 患者、阴道镜可见病灶 ECC 无异常的 ASC-H 患者,可直接行 LEEP 或 CKC。对阴道镜检查未见病灶且 ECC 无异常的 ASC-H 患者,还可在半年后重复阴道镜检查、ECC 和细胞学检查。如果可以看到病灶,在病灶区行活检术,发现 CIN 后的处理与阴道镜检查满意时相同。

无论阴道镜检查满意与否,如果阴道镜检查时发现病灶,还可选择 LEEP,尤其是当患者无生育要求时,可将 LEEP 作为首选。

LEEP、CKC、冷冻治疗、激光灼烧后的随访

LEEP 或 CKC 后如果病理结果为 CIN II 或 CIN III 且切缘未见病灶,可在术后 1 年复查细胞学或高危型 HPV 检测,再按照细胞学检查结果同上文所述过程进行随访,当高危型 HPV 检查结果异常时,行阴道镜检查。如果病理结果为 CIN I,无论切缘状态如何,随访办法与上述办法相同。

LEEP 或 CKC 后如果病理结果为 CIN II 或 CIN III 且切缘可见病灶时,可选择术后半年时复查细胞学,复查结果无异常时,开始常规筛查,结果异常时,再次行阴道镜检查;也可选择再次锥切,但需要注意的是,如果病理结果高度怀疑浸润癌,首选再次锥切,其他情况下,选择锥切为 2B 级证据。

如果切缘状态未知或行冷冻治疗、激光灼烧,可选择半年后重复细胞学检查或 1 年后再行高危型 HPV 检测。结果无异常时开始常规筛查,结果异常时处理方法同上。

不典型腺细胞(AGC)的处理

45%的 AGC 患者中会出现严重病变,如 CIN、宫颈原位腺癌、内膜癌、卵巢癌或输卵管癌,其中最常见的是 CIN,3%~17%患者患有宫颈癌。但是对于原位腺癌(AIS),由于病灶所处位置较难取材,所以宫颈细胞学筛查的作用有限。对 AGC 的处理,要考虑患者的年龄和内膜癌高危因素,如肥胖、多囊卵巢综合征、使用无孕激素抵抗的激素替代治疗、服用他莫昔芬、不排卵、遗传性非息肉性结直肠癌综合征(HNPCC)。此外,如果不典型细胞倾向于癌细胞或提示 AIS,要行内膜活检。

如果患者年龄 < 35 岁且无内膜癌高危因素,发现 AGC 后,行阴道镜检查、ECC、高危型 HPV 检测,对年龄 ≥ 35 岁或有内膜癌高危因素或有异常阴道流血史或发现不典型内膜腺细胞时除行以上检查外,还需内膜活检。

宫颈活检、ECC 未见异常时,后续处理取决于高危型 HPV 检查,若检测结果无异常,需要在 1 年后重复高危型 HPV 检测和细胞学,如果检测结果阳性,则在半年后重复高危型 HPV 检测和细胞学,只有复查结果均为阴性时,才可转为常规筛查,任何一项结果有异常,均需阴道镜检查。如果宫颈活检未见异常,而 ECC 提示 CIN 或 AIS 或癌变时,行 CKC。

宫颈活检发现 CIN I 时,如 ECC 无异常,可选择 1 年后复查高危型 HPV 或半年后复查细胞学;如高危型 HPV 检测结果阴性或连续 3 次细胞学检查结果无异常,可转为常规筛查;结果异常时行阴道镜检查;如 ECC 发现 CIN 或 AIS,行 CKC;发现 CIN II 或 CIN III 时,行 CKC 或 LEEP。在 AIS 中使用 LEEP 治疗时,切缘病变受累的阳性率会升高。建议怀疑 AIS 或浸润癌的患者首选 CKC 进行诊断和治疗。

CKC 结果提示 AIS 时, 强烈建议到妇科肿瘤专科就诊。由于对 AIS, 最为明确的治疗方法为子宫切除术, 即使 CKC 切缘阴性, 仍可发现在后来接受子宫切除术的患者中, 30% 残留 AIS 病灶, 所以, 因各种原因不接受子宫切除术时, 需要向患者交待保留子宫的风险。AIS 处理方法与切缘和患者的生育要求相关。如果切缘无病灶累及且患者无生育要求, 强烈建议切除子宫, 若患者有生育要求, 则在充分告知风险的前提下, 每半年复查细胞学检查 1 次, 直到患者完成生育后接受子宫切除术为止。如果切缘有病灶且患者无生育要求时, 建议患者切除子宫, 为进一步排除浸润癌, 子宫切除术前可行 CKC (2B 级证据)。若患者有生育要求, 可再次 CKC 直到切缘阴性, 同时, 半年后复查细胞学、高危型 HPV 检测、阴道镜检查 and ECC, 以上检查出现任何异常时, 都要再次 CKC, 均阴性时, 半年后复查细胞学、阴道镜检查 and ECC, 同样, 完成生育后强烈建议这些患者切除子宫。

AGC 患者, 行内膜活检未发现异常时, 如其他办法无法确定病灶来源, 可使用经阴道超声对内膜线进行评估。如果活检提示增生过长, 行诊刮术或使用激素治疗。活检发现内膜不典型增生时, 建议患者行诊刮术并就诊妇科肿瘤专科。若内膜活检结果不满意, 可行诊刮术, 对于绝经后女性, 在其他办法无法确定病灶来源时, 可使用经阴道超声对内膜线进行评估。

妊娠期的阴道镜检查

妊娠期阴道镜检查及随访与非妊娠女性相同, 但要注意

以下问题: ①妊娠期进行宫颈细胞学检查时使用刷取法是安全的。②妊娠期间不行 ECC。③对任何等级 CIN, 均可将治疗推迟到产后。④只有考虑浸润癌或细胞学检查结果提示严重病变 (ASC-H、LSIL、HSIL) 时, 才行阴道镜下活检术。⑤由于妊娠期宫颈的生理性改变, 妊娠期阴道镜检查最好由有经验的阴道镜医生完成。⑥只有考虑浸润癌时才进行诊断性切除术。

关于 HPV 疫苗

四价疫苗可使接种者对 6 型、11 型、16 型、18 型 4 种 HPV 产生免疫。接种 3 年后, 对于既往无 16 或 18 型 HPV 感染的女性, 疫苗防止 16 或 18 型 HPV 感染引起 CIN II 和 CIN III 的有效率为 99%, 但对已有感染女性有效率仅为 44%。目前仍不清楚疫苗对人体产生的免疫作用可持续多久, 已有的数据显示四价疫苗的效果可持续 5~9.5 年。

目前 FDA 批准的 HPV 疫苗有 2 种, 四价疫苗 (针对 6 型、11 型、16 型、18 型 HPV) 和二价疫苗 (针对 16 型、18 型 HPV), 前者适用于 9~26 岁女性, 后者适用于 10~25 岁女性。在女性开始性生活前接种疫苗, 是最为有效的预防方式。

尽管两种疫苗都可使接种者对 16 型和 18 型 HPV 产生免疫, 而 70% 的宫颈癌也是由这两种 HPV 引起, 但是, 其他种类的 HPV 仍可使接种者发生宫颈癌, 因此, 仅就目前的资料而言, 疫苗接种不能取代宫颈癌筛查, 接种者仍要接受与未接种者相同的筛查。

·消息·

《第十次全国妇产科学术大会》征文通知

为了加强妇产科学学术交流, 促进学科发展, 提高全国妇产科医师的临床诊治水平与科研能力, 中华医学会妇产科学分会拟定于 2010 年 9 月 17~19 日在北京召开第十次全国妇产科学术大会。本次会议旨在“总结交流经验, 推行诊治规范, 倡导人文观念, 顺应医疗改革”。会议将邀请国内外著名专家学者对妇产科学各领域的基础与临床研究进行演讲, 并就相关学术问题进行交流与讨论。

参加本次会议将获得国家级 I 类继续教育学分, 欢迎全国妇产科同道积极投稿, 踊跃参与。现将征文有关事项通知如下:

一、征文内容

①产科: 产前诊断、妊娠合并症、剖宫产相关问题以及如何降低孕、产妇和围产儿死亡等。②妇科: 各类妇科疾病诊治的新理念、新方法, 妇科内镜、女性盆底功能障碍性疾病、妇科感染与子宫内膜异位症等。③妇科恶性肿瘤: 各类恶性肿瘤的规范化诊断与治疗。④生殖内分泌/计划生育。

二、征文要求

①凡未在全国性学术会议及全国性公开刊物上发表的论文, 均可投稿。②投稿论文中、英文摘要各一份, 摘要 500~800 字, 包括研究目的、方法、结果、结论四个部分, 文责自负。③论文稿件请按文题、单位通讯地址、邮编、作者姓名、正文的顺序编排, 以电子邮件格式发至以下邮箱: fuchankexshy@gmail.com, 或以 Word 格式打印邮寄。

邮寄地址: 北京市东四西大街 42 号, 邮编: 100710—中华医学会学术部 冯少玲老师收, 信封上注明: “全国妇产科学大会征文”字样。

联系电话: 010-85158125

三、截稿日期

2010 年 6 月 30 日, 以邮戳日期为准, 无论录用与否恕不退稿。

中华医学会妇产科学分会