

ASCCP 2019 共识指南子宫颈癌前病管理解读

茅娅男¹, 尤志学^{2*}

(1. 南京医科大学第一临床医学院妇科, 南京 210029; 2. 南京医科大学第一附属医院妇科, 南京 210029)

【摘要】 2020 年美国阴道镜和子宫颈病理学会 (ASCCP) 发布了 2019 版基于风险的子宫颈癌筛查异常及癌前病变管理共识指南^[1] (简称 2019 版指南), 更换了 2012 年版异常子宫颈癌筛查和癌前病变管理共识指南 (简称 2012 版指南) 和 2015 年关于 HPV 检测在子宫颈癌筛查中的临时建议指南。这是继 2001 年后第 4 次 ASCCP 发起的指南修订。对最高级别癌前病变 (CIN III/AIS) 的及时检出和治疗仍是 2019 版指南的主要目标, 本文就该指南中子宫颈癌前病变管理的相关内容进行解读。

【关键词】 指南; 癌前病变; 管理

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1004-7379(2020)10-0000-00

DOI:

19 世纪末人类就已发现子宫颈浸润性鳞癌周围组织的改变, 并逐渐认识到子宫颈鳞癌存在癌前病变。持续高危型 HPV 感染是发展为癌前病变和癌 (CIN III+, 包括 CIN III、AIS 和癌) 的必要条件, 对高级别子宫颈异常 (CIN II+) 的检测和治疗, 降低了子宫颈癌的发病率和死亡率。

1 子宫颈鳞状上皮内病变的病理诊断

2019 版指南使用两级分类的术语 [低级别鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL)/高级别鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL)] 报告肛门和下生殖道鳞状上皮内病变的组织病理学诊断, 并强调区分 HSIL 组中的 CIN II 和 CIN III 具有重要的临床意义。推荐使用 p16 免疫组化染色以辅助说明组织学结果并指导临床的管理。

解读: 2014 年 WHO 提出子宫颈组织病理学诊断报告使用 LSIL 和 HSIL 的两级分类, 将 CIN I 归为 LSIL, CIN II、CIN III 归为 HSIL^[2]。LSIL 在临床和形态上表现为 HPV 的生产型感染, 低风险同时合并或未来发展为浸润性癌; HSIL 如不治疗, 有很大的浸润性癌发展风险。

支持不再区分 CIN II 或 CIN III 的原因: CIN II 病理诊断的重复性差; CIN II、CIN III 的混合存在, 超过半数子宫颈活检的 CIN II 在切除性手术后最终诊断 CIN III。然而 CIN II、CIN III 的合并掩盖了两者不同的生物学行为特性。Ostor 等^[3] 回顾研究显示, 33% 的 CIN III 可消退, 52% 病变持续, 至少 12% 的 CIN III 发展为浸润性癌; CIN II 的生物学转归优于 CIN III, 43% 的 CIN II 可消退, 27% 进展为 CIN III+。Tainio 等^[4] 对 36 项研究中 3160 例 CIN II 转归的 Meta 分析发现, CIN II 在 24 个月消退率达 50%, 32% 持续存在, 进展为 CIN III+ 风险仅为 18%; 在小于 30 岁女性中, CIN II 消退率高达 60%。因此, CIN II 仅是公认的治疗阈值。在特殊人群中, 为体现对生育

功能的保护, 对阴道镜下子宫颈活检的 CIN II, 可有选择地采用保守的管理策略, 这也是区分 HSIL 组中 CIN II 和 III 的临床意义所在。

2012 年 3 月, CAP-ASCCP 的下生殖道鳞状上皮病变项目^[5] (Lower Anogenital Squamous Terminology Project, LAST Project) 的研究证明 p16 免疫组化染色阳性, 支持组织学 HSIL 的诊断, 同时 p16 在 CIN II 中的表达差异有着不同的临床意义, p16 阴性 CIN II 的临床特征同 CIN I 相似, 而 p16 阳性 CIN II 的临床特征同 CIN III 相似。何晓明等^[6] 对 105 例子宫颈活检为 p16 阳性的 CIN II 锥切后的病理对比分析发现, 子宫颈活检 CIN II+ 的漏诊率为 53.54%, 证明 p16 阳性 CIN II 干预的合理性。而近 1/4 的 CIN II 因 p16 阴性归为 LSIL 获益^[7]。p16 免疫组化染色检测提高了 CIN 诊断准确性^[8-9]。但 p16 检测存在过度使用与诊断的问题。Miralpeix 等^[10] 对 158 例、年龄超过 18 岁、p16 阳性的 CIN II 患者随访 12 个月, 57% 的 CIN II 能消退。因此, 对子宫颈活检 CIN II 的合理管理不仅取决于 p16 表达。针对 CIN I 的研究, 王荣敏等^[11] 纳入 438 例 p16 阳性和 636 例 p16 阴性的 CIN I 的 Meta 分析显示, p16 阳性的 CIN I 发生病变进展的风险是 p16 阴性的 6.35 倍。虽然, p16 阳性对 CIN I 病变进展有预测价值, 但其 p16 表达的远期自然病史仍不清楚。2019 版指南不推荐 p16 检测用于形态诊断明确的 CIN I 和 CIN III, 并不因 p16 表达不同而改变其管理方式。

2 组织学高级别鳞状上皮内病变的分层管理

高级别鳞状上皮内病变的治疗可降低发展为浸润性子宫颈癌的风险, 最佳管理策略的确定意味着在癌症预防与过度检查和过度治疗之间需取得平衡。2012 版指南提出“年轻女性 (young women)”的概念, 其基本思想是, 为最大化保护生育功能而延缓对高级别鳞状上皮内病变治疗。其核心

* 通讯作者 Email: happyyz2004@aliyun.com

是评估治疗对今后妊娠造成的风险是否超过癌前病变在随访期间进展为癌的风险。虽然,2019 版指南不再使用这一概念,代之基于年龄和生育需求采取对高级别鳞状上皮内病变不同的管理,但“最大程度地预防子宫颈癌的同时保护生育功能”的宗旨未变。预防子宫颈癌是一个有利有弊的过程,目前可用的策略不可能将风险降到零。

2.1 HSIL(CIN II 或 CIN III)的治疗 非妊娠期组织学诊断的 HSIL(CIN III),推荐治疗而观察是不可接受的(AII)。非妊娠期组织学诊断的 HSIL(CIN II),推荐治疗(BII)。

解读:在新西兰,通过对未治疗 CIN III 的 30 年长期随访,发生浸润性癌风险为 31%,从而证实了 CIN III 的真正恶性潜能^[12]。这表明 HSIL(CIN III)不应予以观察而必须选择治疗(妊娠期除外)的重要性。子宫颈活检检出的高级别鳞状上皮内病变本身存在浸润性癌的风险,活检 HSIL(CIN III)漏检浸润性癌的风险高达 7%^[13]。活检 HSIL(CIN II)漏检浸润性癌的风险为 0.5%~4.5%^[13-14]。据此,对 HSIL(CIN II 或 CIN III)的医学干预(除特殊人群)是各国指南所推荐。

2.2 年龄<25 岁 HSIL(CIN II 或 CIN III)的管理 组织学为 HSIL(CIN III)时推荐切除性治疗,不接受保守处理(EII)。HSIL(CIN II, III)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 CIN II,推荐在第 2 次评估后每 1 年复查 1 次。如果 HSIL(CIN II)和 HSIL(CIN II, III)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。

解读:基于循证医学的证据,以年龄分层实施对高级别鳞状上皮内病变的管理逐渐被提倡。早在 2012 年版的加拿大《异常子宫颈细胞和组织学的阴道镜管理指南》就提出以年龄 25 岁为界对 CIN II 的区别管理^[15]。Beachler 等^[16]统计 2000~2013 年美国子宫颈癌发生,其中 21~25 岁年龄段每年子宫颈癌新发病例仅为 1.87/100000 例。Lee 等^[17]的一项回顾性研究,150 例年龄<25 岁、组织学为 HSIL(CIN II 或 CIN III)患者 24 个月的观察,CIN II 消退率为 74.7%,CIN III 消退率 21.6%。<25 岁女性的 HSIL(CIN II)消退率高,子宫颈癌发生率极低,需对该组人群的 HSIL(CIN II)实施更保守管理。但 HSIL(CIN III)作为直接的癌前病变,在任何年龄均推荐治疗。

2.3 年龄≥25 岁,担忧治疗对未来生育有潜在影响的 CIN II 管理 组织学诊断为 HSIL(CIN II)的患者中,担忧治疗对未来生育的潜在影响超过对子宫颈癌的顾虑,观察是可接受的。但在鳞柱交界或病变的上限不可见,或子宫颈管取样的结果为 CIN II+或未分级时,不可接受观察(CII)。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 CIN II 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 年检测结果为阴性,可纳入长期筛查随访。CIN II

持续 2 年,推荐治疗(CII)。

解读:HSIL(CIN II)延迟治疗的主要原因是干预措施(切除或消融)后不良妊娠风险增加,同时 CIN II 的生物学转归优于 CIN III。但有研究发现,未经治疗的 CIN 人群相较于普通人群本身就有更高的早产风险;虽然发现随着切除深度增加,相应早产风险增加,但在调整潜在的混杂因素后却未发现两者之间的关联。消融治疗被认为对不良妊娠结局几乎无影响,但 Cochrane 研究认为其证据是低质量的,该结果需谨慎解释^[18]。

如何避免子宫颈活检 CIN II 中漏诊浸润癌风险,有别于 2012 版指南针对≥25 岁,HSIL(CIN II)可观察的指征,2019 版指南更强调需满足阴道镜检查的充分性,即鳞柱交界可见,病灶的边界可见,同时子宫颈管取样为≤CIN I。之所以 2019 版指南提出更严格的允许观察的条件,其循证基础仍是阴道镜不充分时的子宫颈取样与子宫颈癌漏诊相关。Costa 等^[13]回顾研究 739 例活检为 HSIL(CIN II 或 CIN III)而接受锥切的患者,最终病理证实有 43 例(5.8%)浸润性癌,其中鳞柱交界不可见是子宫颈活检漏诊浸润性癌的高危因素($OR=3.6, P<0.01$)。

HSIL(CIN II)的进展风险随着观察时间的延长而增加。美国北加利福尼亚凯撒医疗机构(Kaiser Permanente Northern California, KPNC)^[19]纳入 2417 例 21~39 岁 CIN II 患者,中位随访时间 48 个月,最终发现 CIN II 进展为 CIN III+ 的风险为 18%。Taimio 等^[4]研究也发现,未经治疗的 CIN II 经 12、24 和 36 个月进展为 CIN III+ 的比例分别为 14%、18% 和 24%。因此,新指南推荐对持续 2 年的 CIN II 治疗,避免进展到癌风险的增加。

2.4 HSIL(CIN II 或 CIN III)治疗方式的选择 对高级别鳞状上皮内病变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)(BI)。除非临床研究,非手术性方式,包括局部药物、治疗性疫苗和其他生物制剂都是不可接受的(DI-II)。初始治疗实施全子宫切除是不可接受的(EII)。

解读:不同于 2012 版指南建议的治疗方式:当阴道镜检查充分时,切除性和消融治疗都是可选择的,只有当阴道镜不充分时,才选择切除性手段。2019 版指南则将切除性治疗作为优先选择。切除性治疗的优势:提供完整的组织学标本进行病理检查,从而明确是否存在更高级别病变或腺上皮病变;表明切缘状态,为 CIN II+ 的残留或复发提供预测因素和处理依据。一项荟萃分析^[20]发现,LEEP 术后 12 个月 CIN 复发率为 26.6%,而冷冻疗法的复发率为 31.0%。但另一项荟萃分析^[21]显示,冷冻疗法和 LEEP 术后 12 个月 CIN II~III(即 CIN II 或 CIN III)复发率都为 5.3%,CKC 的复发率为 1.4%。

研究发现^[22],阴道镜检查不充分、出现非典型血管、高级别病变面积≥40mm²及病变的最长线性长度≥10mm 等是阴道镜下子宫颈活检 HSIL 漏诊浸润性癌的高风险因素。因

此,要避免存在浸润性癌高风险 HSIL 者接受消融的方式。WHO 提出不能选择消融方式治疗(特别是冷冻)的 HSIL 包括:(1)病灶延伸至子宫颈管内;(2)病灶覆盖超过子宫颈表面的 75% 或延伸超过冷冻头的使用范围。不适宜冷冻疗法还包括:(1)鳞柱交界或病灶顶端不可见;(2)子宫颈管取样诊断为 CIN II + 或 CIN 未分级;(3)既往有 CIN II + 治疗史;(4)因不充分的活检不能确定组织学诊断;(5)可疑浸润性癌(EIII)。

子宫颈切除性手术可提供更多额外的病理信息,同时实现诊断与治疗的双重效果,是处理高级别鳞状上皮内病变的重要方式而被各指南所推荐。切除性手术方式选择 LEEP 术或 CKC? Jiang 等^[23]对 20 篇文献包含 5079 例经 LEEP 或 CKC 治疗 CIN 的荟萃分析发现,LEEP 与 CKC 术后的复发率($RR=1.75, 95\% CI$ 为 0.99~3.11)、切缘阳性率($RR=1.45, 95\% CI$ 为 0.85~2.49)、残余病灶率($RR=1.15, 95\% CI$ 为 0.73~1.81)相比无显著差异,故两者在治疗上是同等有效的。就出血、感染、宫颈管狭窄、不良妊娠结局等并发症而言,LEEP 的发生率明显低于 CKC^[24]。LEEP 是“有效和易使用”。

2012 版和 2019 版指南均提出,不可接受针对高级别鳞状上皮内病变的初始治疗实施全子宫切除。但患者(特别是部分绝经后患者)下生殖道萎缩、子宫体积缩小,使得宫颈切除性手术难度增加,甚至无法完成。全子宫切除通常被选择作为部分绝经后 HSIL 患者。值得注意的是,曹倩文等^[25]共纳入 1449 例阴道镜下子宫颈取样诊断为高级别鳞状上皮内病变的患者回顾性研究发现,绝经组高级别鳞状上皮内病变合并子宫颈癌风险高于未绝经组(9.4% vs 3.8%),且更易被阴道镜检查漏诊,故不能实施子宫颈切除性手术时的子宫切除术范围的选择,也是临床处理中困难所在。

2.5 HSIL(CIN II 或 CIN III) 治疗后的短期随访 无论切缘状态,推荐 6 个月后行基于 HPV 的检测(BII)。如检测阳性,需阴道镜检查 and 恰当的活检(AII)。≥25 岁,当切缘或切除性手术时 ECC 提示 CIN II + 时,如不担心治疗可能造成对未来妊娠不良结局,可接受重复切除或随访;如选择随访,优选 6 个月后基于 HPV 检测,或可接受 6 个月后的阴道镜检查和 ECC。<25 岁或担心治疗可能造成对未来妊娠不良结局者,推荐随访。切除性手术后复发的 HSIL(CIN II +),无法或者不愿重复切除,推荐全子宫切除术。

解读:不同于 2012 版指南的根据切缘状况而选择不同的管理策略,并对切缘阳性者,优先选择在治疗后 4~6 个月子宫颈细胞学检查和 ECC,2019 版指南认为无论切缘状态,均推荐术后 6 个月的基于 HPV 的检测。

仅根据切缘状态而实施随访不同的策略,备受争议。优先选择基于 HPV 的检测是因有证据表明治疗后基于 HPV 检测是评估疗效最准确的预测因素。Arbyn 等^[26]的一项纳入 97 个研究,包含 4 万多例因 CIN II + 治疗的荟萃分析:切除性手术后切缘阳性 CIN II + 残留/复发的绝对风险为 17%,约是切缘阴性风险的 5 倍。切缘阳性被认为是病变残留或复发

的关键因素,但该指标也仅能预测到 56% (95% CI 为 49% ~ 66%) 的病残残留/复发。HPV 检测阳性预测 CIN II + 复发/残留的敏感性达 91% (95% CI 为 82% ~ 96%),并且在切缘阳性和阴性两者无显著差别。Kocken 等^[27]的一项荟萃分析纳入 1513 例因 CIN II 或 CIN III 接受切除性手术并进行 6 个月的随访的患者,结果发现:细胞学、HPV 和联合筛查检测出 CIN II + 的敏感性分别为 0.79、0.92 和 0.95,HPV 预测 CIN II + 的敏感性高于细胞学(1.15, 95% CI 为 1.06~1.25);特异性分别为 0.81、0.76 和 0.67,HPV 与细胞学具有相似的特异性(0.95, 95% CI 为 0.88~1.02)。

HSIL(CIN II 或 CIN III) 治疗后切缘阳性是残留/复发的危险因素,但并不支持对这些患者进行系统的重复切除性手术,仅存在病变残留的高危人群适宜再次行切除性手术。但 2012、2019 版指南均未能明确再次切除性手术的指征,2019 版指南则认为,在不担心再次手术可能造成不良的妊娠后果后,可接受再次切除性手术。事实上,为平衡过度治疗和病灶残留漏诊的风险,《欧洲异常宫颈细胞学临床管理指南》和《英国国民健康服务子宫颈癌筛查项目指南》^[28-29]均提出:年龄超过 50 岁的子宫颈内切缘阳性是病灶残留的高危人群,应重复切除术。曹倩文等^[25]研究发现,绝经组[平均年龄(55.7±6.2)岁]内切缘阳性者存在 4% 的浸润性癌残留,也证明了对年龄超过 50 岁内切缘阳性再次切除的必要性。对依从性差、无法保证阴道镜及细胞学随访的切缘阴性患者的再切除也是指南推荐的。

一项对 CIN II + 治疗的回顾性分析^[30]发现,第 6 个月 HPV 检测发现 CIN II + 病变残留/复发的阴性预测值达 98.8%。相比于 2012 版指南将随访时间设置为 12 个月时,新指南合理缩短术后第一次的复查时间,更有利于结果阴性者解除恐惧心态,且有助于 HPV 检测结果阳性者及时发现病灶的残留。

2.6 HSIL(CIN II 或 CIN III) 治疗后的长期随访 高级别鳞状上皮内病变治疗 6 个月基于 HPV 的检测后,推荐每年 HPV 或联合筛查直至连续 3 次阴性(AII),转为间隔 3 年、持续至少 25 年(即使超过 65 岁)的随访(BII)。对于超过 65 岁、已完成 25 年的随访,只要健康条件允许,可接受继续间隔 3 年的筛查(BIII)。

解读:KPNC^[31]对超过 150 万例妇女开展的 12 年的前瞻性队列研究,并根据发生 CIN III + 的 5 年风险值确定合适的随访问隔即:5 年 CIN III + 风险 ≥ 0.55% (但 < 4%) 时,随访问隔 1 年;0.15% ~ 0.54% 时,随访问隔 3 年;< 0.15% 时,随访问隔 5 年。CIN III 治疗后的 1 年、2 年和 3 年联合筛查/HPV 结果阴性时,5 年 CIN III + 风险分别为 1.7%/2.0%、0.68%/0.91% 和 0.35%/0.44%。获得第 3 次 HPV 结果阴性后,5 年 CIN III + 风险仍高于 0.15% 故而不能转为间隔 5 年常规筛查,选择间隔 3 年后的基于 HPV 检测是安全的。

一项基于人口统计的队列研究^[32]发现,因组织学高级别鳞状上皮内病变治疗的人群中子宫颈癌发生风险增至 2 倍,风险至少持续 25 年且年龄超过 50 岁的患者风险更会增

加。加拿大的一项针对 37142 例妇女的大型研究^[33]也显示,因宫颈上皮内病变(CIN)治疗的妇女患宫颈癌风险高于普通人群,持续 18 年。英国的研究证明接受 CIN 治疗的妇女在治疗后的 8 年中累积宫颈癌风险为 0.58%,约为普通人群的 5 倍。每年约 2400 例罹患宫颈癌的妇女中,390 例(16%)曾接受过 CIN 治疗^[34]。2019 版指南通过延长随访的时间,以保证高级别鳞状上皮内病变治疗后安全,避免浸润性癌的发生。

2.7 组织学高级别鳞状上皮内病变,但未具体分类的管理
对组织学高级别鳞状上皮内病变并未具体分类[HSIL 或 HSIL(CIN II, III)],优先选择治疗(CIII)。

解读:一些病理学家不能区分 HSIL、CIN II 和 CIN III 以明确诊断,这些未具体分类的高级别鳞状上皮内病变被称为 HSIL 或 HSIL(CIN II 或 CIN III)。不同于组织学诊断明确的 HSIL(CIN II)或 HSIL(CIN III),由于诊断的不明确性决定 HSIL 管理有别于上述两种情况。2012 版指南在管理未分类 HSIL 时,将“年轻女性”、阴道镜检查充分者,可接受治疗或观察。但 2019 版指南认为未分类 HSIL 存在无法排除 CIN III 的风险,对未分类 HSIL 的处理更为谨慎,将治疗作为优先选项。

3 组织学原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)的管理

2019 版指南是参照的美国妇科肿瘤学会的循证回顾和建议。

3.1 组织学 AIS 的初始管理 宫颈活检为 AIS 的所有患者均应实施宫颈的诊断性切除术(即使计划实施子宫切除术),以排除浸润性癌可能。切除标本深度至少为 10mm 为首选,对于不担心治疗对未来妊娠的影响的患者,可增加到 18~20mm。

解读:AIS 被确认是宫颈浸润性腺癌的唯一前驱病变,当在宫颈活检为 AIS 时,约 15% 与浸润性腺癌共存。因此,评估的下一步是行宫颈切除术,以确认诊断,包括疾病的程度与是否合并鳞状上皮病变。无诊断性切除手术不能排除浸润性癌。早期观点认为 CKC 较 LEEP 往往更能获得完整标本和达到足够深度,但一项包含 18 个研究的荟萃分析^[35]结果显示,LEEP 切缘阳性率(44.0%)高于 CKC(28.8%,RR 1.55,95%CI 为 1.34~1.80),但两者的病变残留率(LEEP 9.1% vs CKC 11.0%)与复发率(LEEP 7.0% vs CKC 5.6%)均无明显差异。2012 版、2019 版指南都强调必须保持切除标本的完整和边缘的可解释性,并避免为达到切除的深度而采用 LEEP“牛仔帽”式(即在第一片切除后,切除第二片组织)宫颈切除。如 LEEP 不能实现完整切除,则优先选择 CKC。而事实上,仍有指南推荐 CKC 是处理 AIS 的金标准^[36]。

AIS 病变通常延伸到宫颈管,85% 以上的 AIS 为单中心病变,发生于鳞柱交界处以上,以连续的方式向宫颈管延伸,接近 15% 为多中心不连续方式分布。研究发现^[37],78% 的 AIS 病例,颈管内病灶距宫颈外口不到 20mm,没有 >29.9mm 者。Nicklin 等^[38]回顾研究 37 例 AIS 病例发现,<36 岁的 AIS 平均线性长度为 5.6mm,≥36 岁为 10.5mm。对于浸

润性腺癌的病灶分布同样有重要的临床意义,60% 位于宫颈管下 1/3,20% 位于宫颈管下 2/3,10% 可位于整个宫颈管,还有 3%~6% 位于宫颈管的中或上 1/3^[39]。2019 版指南首次明确了宫颈切除性手术的深度,但与 2019 版的意大利阴道镜和宫颈病理学会的制定的临床实践指南不同。该指南认为^[40],阴道镜检查充分时,切除的深度至少 10~15mm,阴道镜检查不充分,切除深度 20~25mm。笼统地将 3 型切除作为 AIS 常规切除模式也是指南推荐^[15,36]。总之,切除的深度需考虑的因素包括:患者年龄、生育要求和阴道镜下特征。切除性手术的同时,宫颈管内取样作为评估是否病变残留的依据。

3.2 初始诊断程序之后的管理 对于诊断性切除为 AIS 伴切缘阴性者优先选择单纯全子宫切除治疗。生殖年龄,有生育需求,患者愿意并能遵守监测建议,可接受保留生育功能的管理。对于切缘阳性者,不管将来是否选择全子宫切除,优选再次切除性手术以取得切缘阴性,如果多次的切除尝试后仍不能达到阴性切缘,则不推荐保留生育功能管理。

解读:AIS 宫颈切除性标本的切缘状态是一个必须考虑的临床病理特征,切缘阳性与病变残留(包括浸润性癌)相关。然而,切除标本的切缘阴性并不保证完整切除了病灶,切缘阴性的阴性预测值有限。

Salani 等^[41]分析了 1278 例 AIS 宫颈切除性手术,平均随访 39.2 个月后,切缘阳性者与切缘阴性者比较,前者的病变残留率(52.8% vs 20.3%)、复发率(19.4% vs 2.6%)和浸润性癌检出率(5.2% vs 0.7%)更高。另 1 项荟萃分析^[42]纳入 2125 例因 AIS 接受切除性手术患者,发现切缘阳性者比阴性者的病变残留率(49.3% vs 16.5%)和浸润性癌的检出率(5.9% vs 0.6%)高;对 1277 例 AIS 切除性手术后病变复发和进展的分析,平均随访 12~120 个月,切缘阳性者比阴性者的 AIS 复发率(17.0% vs 3.0%)、进展为浸润性癌的概率(3.7% vs <1%)都高。

即使已确定了子宫切除计划,AIS 宫颈切除性标本切缘阳性者须再次实施切除性手术以期获得阴性切缘。对于重复了切除程序或最大化切除尝试后切缘仍阳性者,存在隐匿性浸润性癌的风险,美国妇科肿瘤协会(Society of Gynecologic Oncology,SGO)2019 版 AIS 管理指南^[43]指出,可接受改良根治性子宫切除术或根治性宫颈切除术(有生育需求者)。现有的证据也认为,即使不能实现阴性切缘,单纯的全子宫切除术也是可以接受的。

尽管鳞状细胞癌前体(如 CIN III)检测和治疗的增加与侵袭性鳞状细胞癌发病率的降低有关,但在宫颈腺癌中没有证实同样的结果,由于诊断和监测 AIS 的挑战。取得阴性切缘时,全子宫切除术是完成生育妇女的标准术式。

3.3 AIS 保留生育功能的管理 推荐每 6 个月联合筛查和宫颈管取样持续至少 3 年,然后每年 1 次、持续至少 2 年,或者直至全子宫切除。对于连续 5 年的联合筛查和宫颈管取样均为阴性者,可接受每 3 年 1 次无限期的筛查随访。对于在监测期间 HPV 检测和宫颈管内取样结果持续阴性,分

娩后继续监测是可以接受的。对于在监测期间 HPV 检测结果呈阳性或细胞学/组织学结果异常的患者,优先选择在分娩结束后行全子宫切除术。

解读:2012 版指南采纳 AIS 子宫颈切除性手术后切缘阴性时持续 AIS 风险小于 10%,浸润性癌风险小于 1%^[41-42]。对于保留生育功能的管理,目前仍无最佳监测策略的证据。HPV 阳性是疾病复发和进展的最强预测因子^[44-45]。HPV 检测对持续性、复发性或进展性疾病的敏感性为 90%,而细胞学检测的敏感性为 60%。治疗后 HPV 检测结果阴性者均无复发,AIS 患者清除 HPV 的中位时间比 CIN 患者更长,因此建议延长监测时间。

2012 版指南仅提出术后 6 个月的联合筛查和子宫颈管内取样和对未行子宫切除术者的长期随访。2019 版指南则更加具体,相比较其它国家级指南也是最严格的随访策略。

4 妊娠期子宫颈高级别上皮内病变的管理

在妊娠期首次阴道镜检查发现组织学 HSIL(CIN II 或 CIN III),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(B II)。阴道镜检查时发现可疑浸润性癌或怀疑病变进展时可接受重复活检(B II)。不推荐在妊娠期治疗 HSIL(CIN II 或 CIN III)(D II),在妊娠期阴道镜检查发现的 AIS 优先选择咨询妇科肿瘤专家,可接受由技术熟练的妇科专家进行阴道镜下的诊断和治疗(C III)。妊娠期诊断的 HSIL(CIN II 或 CIN III),如果在产后阴道镜下缺乏病灶,推荐全方面的诊断评估,不推荐立即治疗(B II)。

解读:在对妊娠期高级别子宫颈上皮内病变的诊断和管理时,须认识到癌症的威胁以及诊断和治疗的干预对妊娠潜在的危害,以期达到维持胎儿的成熟与存活,并最大限度避免伤害母体的生命和健康为原则。研究发现,妊娠不是高级别鳞状上皮内病变进展的风险因素,产后自发逆转率达 48%~70%^[46],这就奠定了延迟治疗妊娠期高级别鳞状上皮内病变的基础。孕期阴道镜检查的目的是发现和排除浸润性癌的存在,并通过阴道镜检查可避免高级别鳞状上皮内病变在妊娠期治疗。妊娠期不同观察策略的有效性至今没有证实,不同于 2012 版指南要求妊娠期间隔 12 周阴道镜和子宫颈细胞学随访的要求,新版指南对随访问隔时间的修订较为宽泛,且与 2012 年加拿大指南中要求产后 6~8 周阴道镜重新评估较为一致^[15]。

妊娠期宫颈活检发现 AIS 的管理重点仍是 AIS 合并或进展为浸润性癌的风险。2019 版指南仅笼统提到妊娠期 AIS 的管理,但未提出具体方式,根据 SGO 管理指南,妊娠期 AIS 的管理与 HSIL 相似,在缺乏浸润性癌的证据时不推荐切除性手术,切除性手术可延迟到产后实施(优先选择产后 6~8 周,也可接受产后 4 周)^[43]。

参 考 文 献

[1] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. J Lower Genital Tract Dis, 2020, 24(2):102-131

[2] Kuman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumors of female reproductive organs[M]. 4th eds. Lyon: IARC Press, 2014:8-253

[3] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review[J]. Int J Gynecol Pathol, 1993, 12(2):186-192

[4] Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2018, 360:k499

[5] Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology[J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(10):1266-1297

[6] 何晓明, 吴敏霞, 尤志学, 等. 阴道镜直视下宫颈活检诊断 CINII 中漏诊 CINII 以上病变的研究及意义[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(7):481-485

[7] Castle PE, Adcock R, Cuzick J, et al. Relationships of p16 immunohistochemistry and other biomarkers with diagnoses of cervical abnormalities: implications for LAST terminology[J]. Arch Pathol Lab Med, 2020, 144(6):725-734

[8] Horn LC, Reichert A, Oster A, et al. Immunostaining for p16INK4a used as a conjunctive tool improve interobserver agreement of the histologic diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia[J]. AM J Surg Pathol, 2008, 32(4):502-512

[9] Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, et al. Conjunctive p16INK4a testing significantly increase accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Am J Clin Pathol, 2010, 133(3):395-406

[10] Miralpeix E, Genoves J, Maria Sole-Sedeno J, et al. Usefulness of p16INK4a staining for managing histological high-grade squamous intraepithelial cervical lesions[J]. Modern Pathol, 2017, 30(2):304-310

[11] 王荣敏, 尤志学. p16 蛋白表达与 CINI 病变进展关系的 Meta 分析[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(8):609-610

[12] McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(5):425-434

[13] Costa S, Nuzzo MD, Rubino A, et al. Independent determinants of inaccuracy of colposcopically directed punch biopsy of the cervix[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(1):57-63

[14] Pretorius RG, Belinson JL. Loop electrosurgical excision procedure or cervical conization to exclude cervical cancer before simple hysterectomy[J]. J Lower Genit Tract Dis, 2020, 24(2):202-205

[15] Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology[J]. JOGC, 2012, 34(12):1188-1202

[16] Beachler DC, Tota JE, Silver MI, et al. Trends in cervical cancer incidence in younger US women from 2000 to 2013[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(2):391-395

[17] Lee MH, Finlayson SJ, Gukova K, et al. Outcomes of conservative management of high grade squamous intraepithelial lesions in young women[J]. J Lower Genit Tract Dis, 2018, 22(3):212-218

[18] Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Sur-

- gery for cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 12; CD001318
- [19] Silver MI, Gage JC, Schiffman M, et al. Clinical outcomes after conservative management of cervical intraepithelial neoplasia Grade 2 (CIN2) in women ages 21-39 years [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018, 11(3): 165-170
- [20] D'Alessandro P, Arduino B, Borgo M, et al. Loop electrosurgical excision procedure versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Gynecol Minim Invasive Ther*, 2018, 7(4): 145-151
- [21] Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 132(3): 266-271
- [22] 钱晓月, 尤志学, 曹倩文, 等. 阴道镜直视下子宫颈活检诊断的 HSIL 中镜下浸润癌的检出情况及相关影响因素分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(9): 613-619
- [23] Jiang YM, Chen CX, Li L. Meta-analysis of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 3907-3915
- [24] El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR, et al. Loop electrosurgical excision procedure instead of cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia in women with unsatisfactory colposcopic examinations: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Lower Genit Tract Dis*, 2017, 21(2): 129-136
- [25] 曹倩文, 尤志学, 钱晓月, 等. 绝经后子宫颈高级别鳞状上皮内病变诊治方式的探讨 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(6): 393-398
- [26] Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1665-1679
- [27] Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2): 500-507
- [28] Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2 [J]. *Cytopathol*, 2009, 20(1): 5-16
- [29] Luesley D. Colposcopy and programme management: guidelines for the NHS cervical screening programme [M]. 3rd ed. London: NHS Cancer Screening Programmes, 2016: 1-108
- [30] Bruhn LV, Andersen SJ. HPV-testing versus HPV-cytology co-testing to predict the outcome after conization [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2018, 97(6): 758-765
- [31] Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines [J]. *J Lower Genit Tract Dis*, 2020, 24(2): 132-143
- [32] Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study [J]. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2007, 335(7629): 1077
- [33] Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(10): 721-728
- [34] Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(8): 2048-2055
- [35] Jiang Y, Chen C. Comparison of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision for cervical adenocarcinoma in situ (ACIS): a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170587
- [36] Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding [EB/OL]. Sydney: Cancer Council Australia 2020 [2020-06-26]. https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening
- [37] Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ. The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ: implications for treatment [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1987, 157(1): 21-25
- [38] Nicklin JL, Wright RG, Bell JR, et al. A clinicopathological study of adenocarcinoma in situ of the cervix. The influence of cervical HPV infection and other factors, and the role of conservative surgery [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1991, 31(2): 179-183
- [39] 刘值华, 章文华. 宫颈癌前病变阴道镜检查与治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019
- [40] Ciavattini A, Giannella L, Delli Carpini G, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: Clinical practice guidelines from the Italian society of colposcopy and cervical pathology (SICPCV) [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 240: 273-277
- [41] Salani R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a meta analysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margins status [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(2): 182. e1-5
- [42] Baalbergen A, Helmerhorst TJ. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a systematic review [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(9): 1543-1548
- [43] Teoh D, Musa F, Salani R, et al. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: a society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(4): 869-878
- [44] Costa S, Venturoli S, Negri G, et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(3): 490-495
- [45] Costa S, Venturoli S, Origoni M, et al. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma [J]. *Ecancer Med Sci*, 2015, 9: 528
- [46] Origoni M, Salvatore S, Perino A, et al. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(6): 851-860

(收稿日期 2020-05-07)