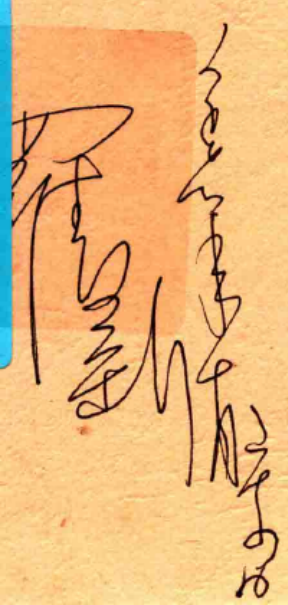


2008江门地区妇产科规范化治疗 及新进展学习班



主办单位：江门市医学会妇产科分会

协办单位：江门市新会区妇幼保健院

江门·新会 2008年10月23~24日

目录:

(1) 2008NCCN 诊治指南林仲秋

(2) 2006ASCCP 宫颈癌筛查结果异常患者诊疗指南

(3) 2006ASCCP 女性宫颈上皮内瘤变及原位腺癌诊疗指南

(4) 产前咨询与产前诊断廖灿

(5) 产科出血性休克救治关键及对策余艳红

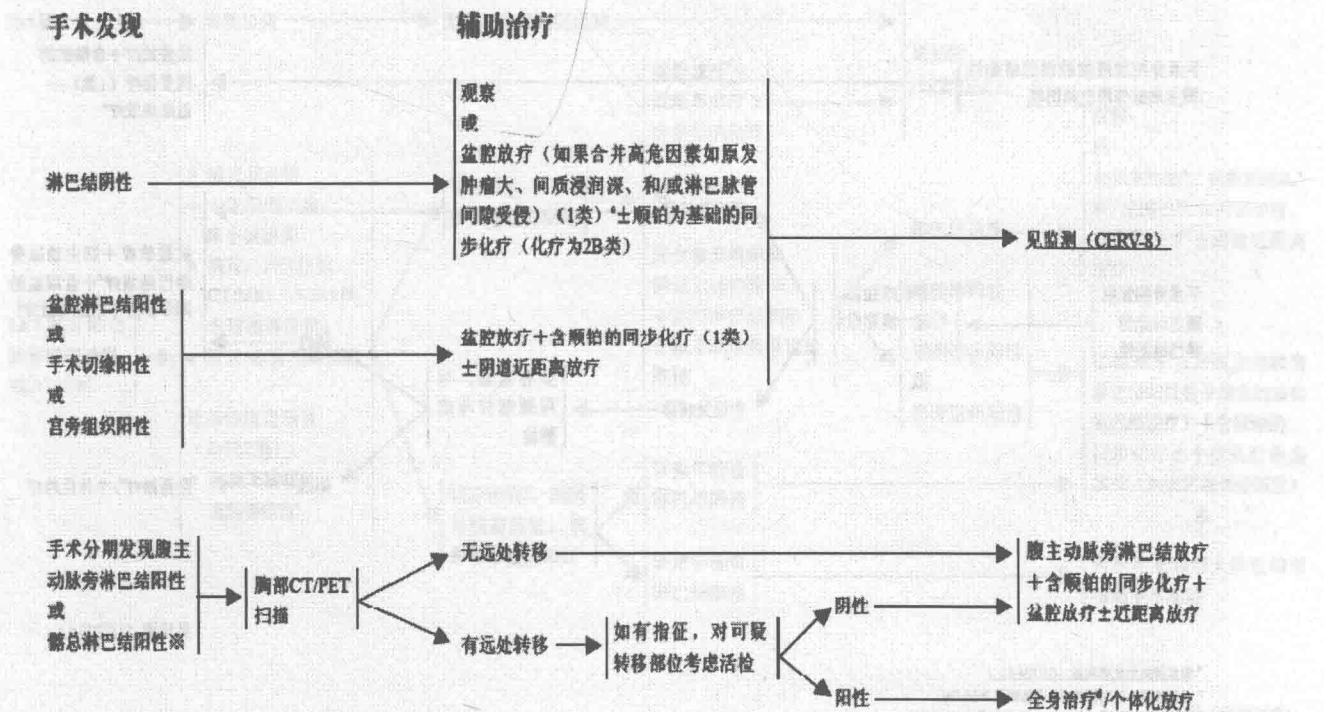
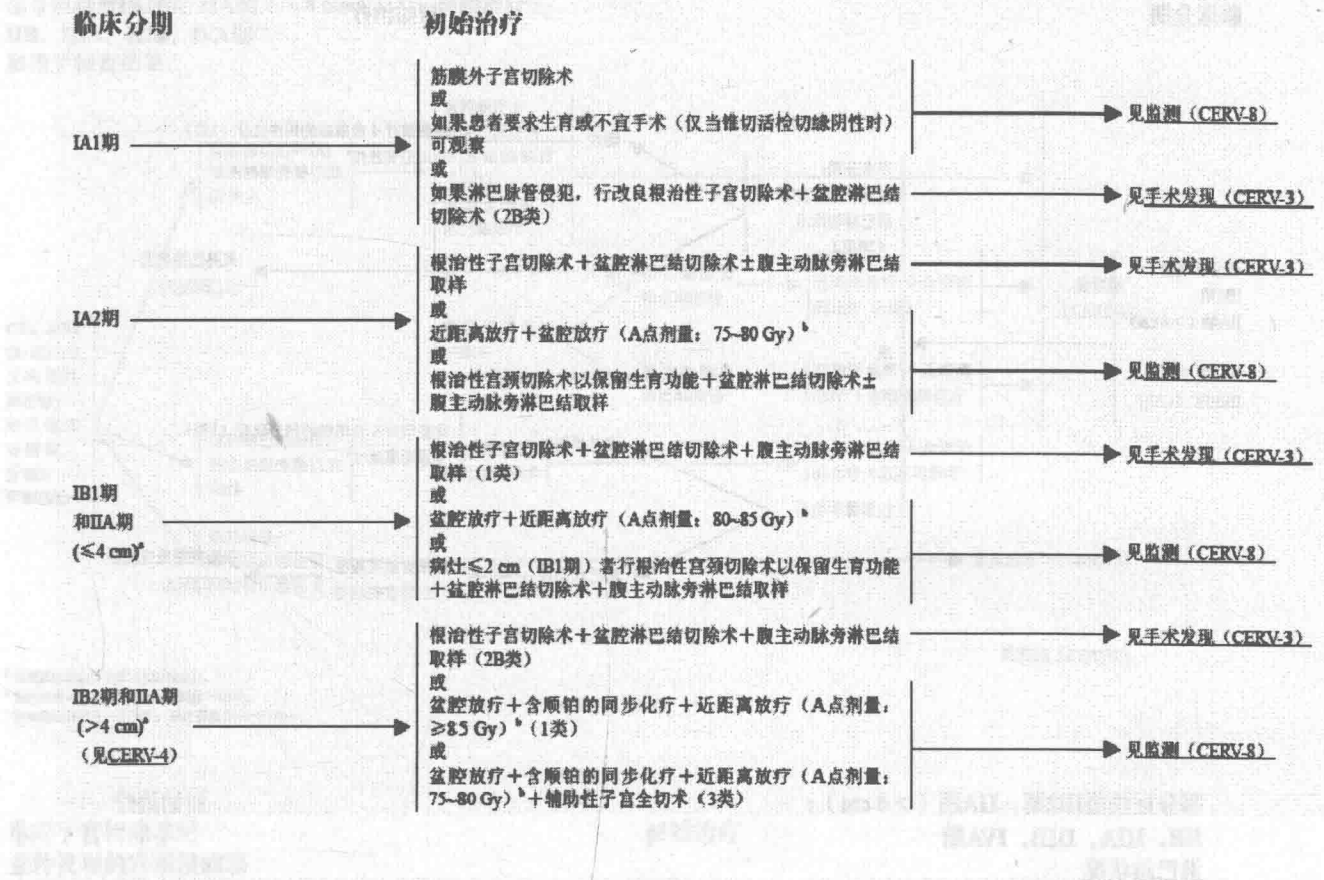
(6) 妊娠期高血压疾病

(7) 子宫内膜异位症诊治规范中若干问题思考罗新

2008 江门地区妇产科规范化治疗及新进展学习班课程表

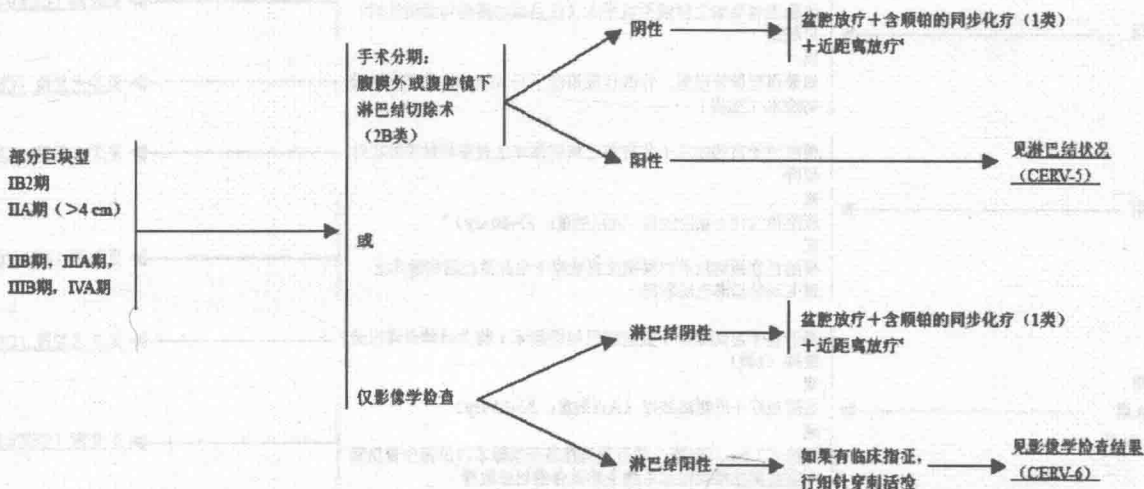
时间		内容	讲者	主持
10.23 周四	8:30~ 12:00	开幕致辞（郑大有） 1.2008NCCN 宫颈癌治疗指南 2.ASCCP 宫颈癌筛查结果异常患者诊疗指南 3.ASCCP 女性宫颈上皮内瘤变及原位腺癌诊疗指南	林仲秋	杨爱莲
	午 餐			
	13:30~ 17:00	产前咨询与产前诊断	廖 灿	陈健明
	17: 30	晚 宴		
10.24 周五	8:30~ 12:00	1.产科出血性休克救治关键及对策 2.妊娠期高血压疾病	余艳红	苏 玛
	午 餐			
	13:00~ 16:00	1.子宫内膜异位症的诊断与治疗规范 2.子宫内膜异位症所致不孕症的诊治 3.子宫内膜异位症诊疗规范中的若干问题思考 闭幕小结（杨晓慧）	罗 新	苏 玛

2008 NCCN 宫颈癌诊治指南



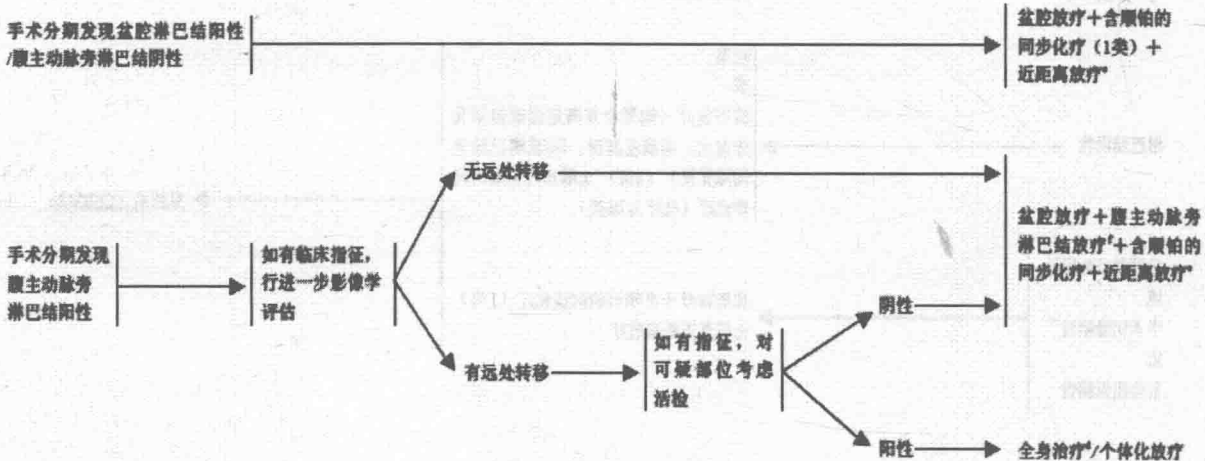
临床分期

初始治疗



部分巨块型IB2期, IIA期 (>4 cm);
IIB, IIIA, IIIB, IVA期
淋巴结状况

初始治疗



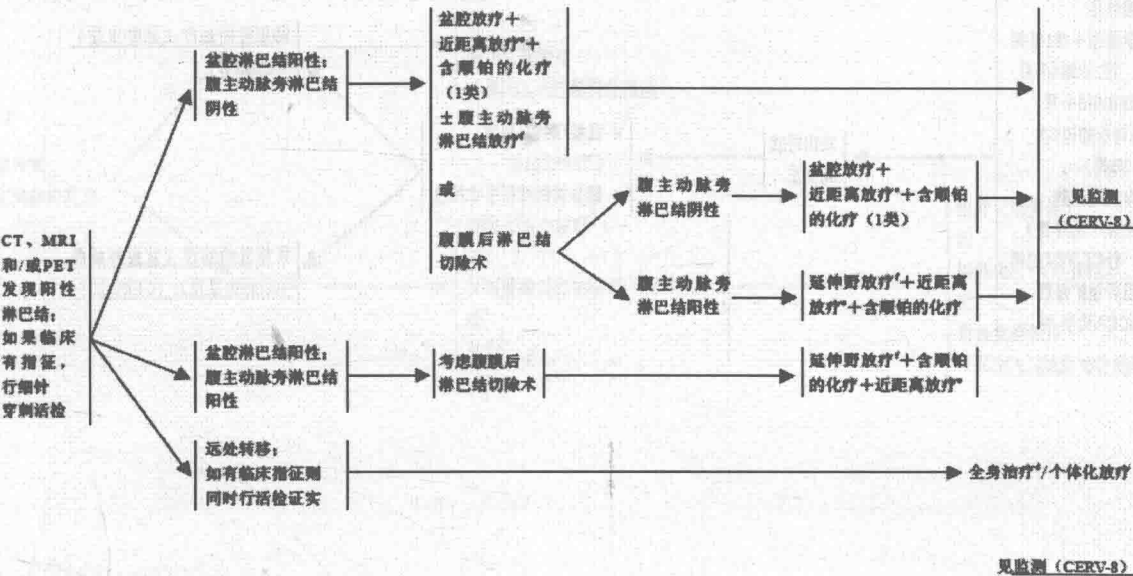
见监测 (CERV-8)

* 见宫颈癌的治疗方案 (CERV-4)。

* 盆腔放疗+近距离放疗A点总剂量≥85 Gy。

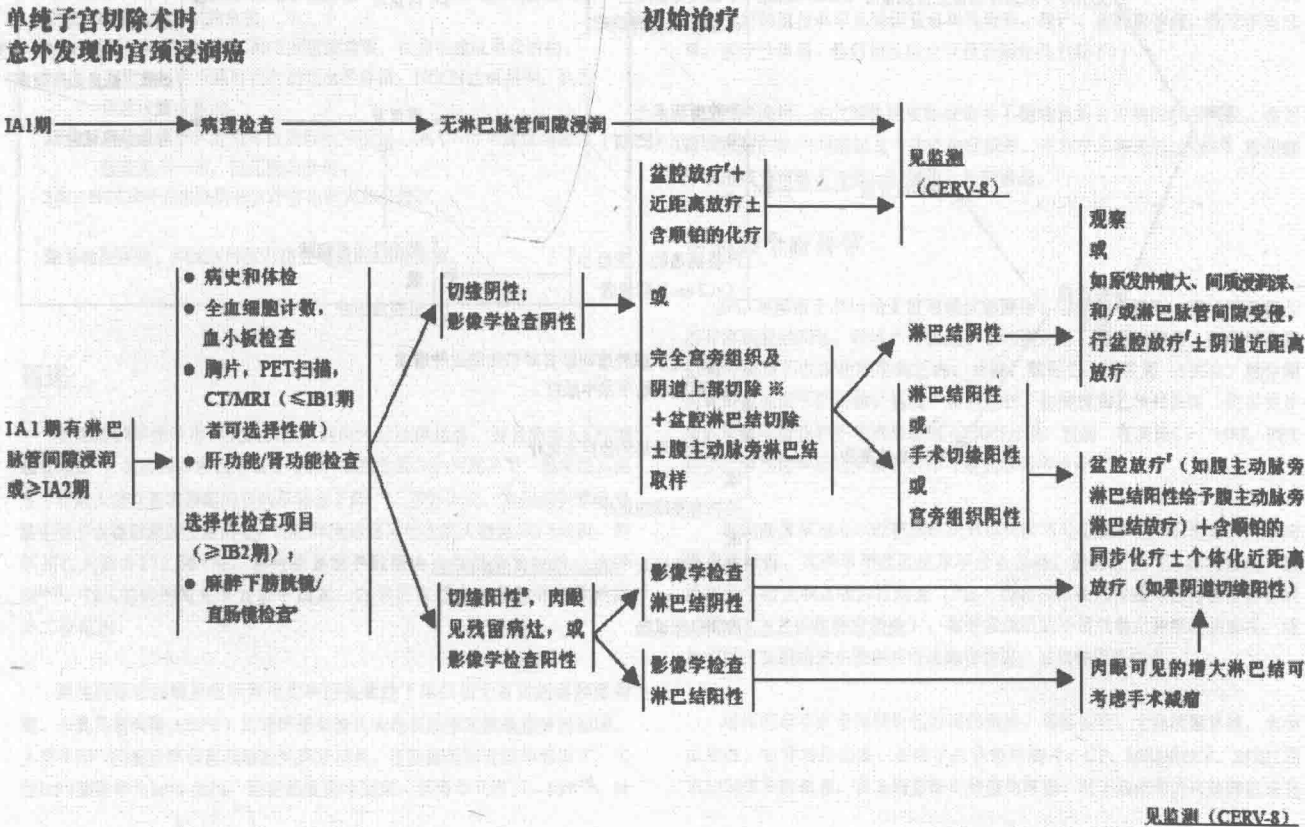
* 对临床肿瘤靶区 (CTV), 放疗剂量为45-50 Gy。

部分巨块型IB2期, IIA期 (>4 cm); 初始治疗
IIB, IIIA, IIIB, IVA期
影像学检查结果



* 见宫颈癌的治疗方案 (CERV-4)。
* 盆腔放疗+近距离放疗A点总剂量≥85 Gy。
* 对肿瘤靶区 (CTV), 放疗剂量为45-50 Gy。

单纯子宫切除术时
意外发现的宫颈浸润癌

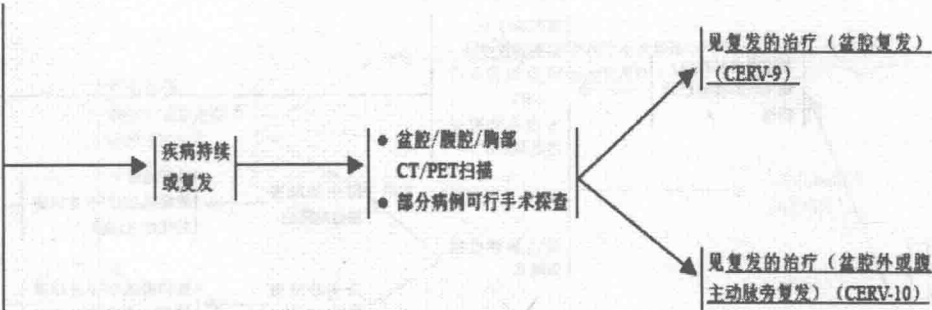


* 对可疑膀胱/肠管受侵, 需行膀胱镜/直肠镜下活检。

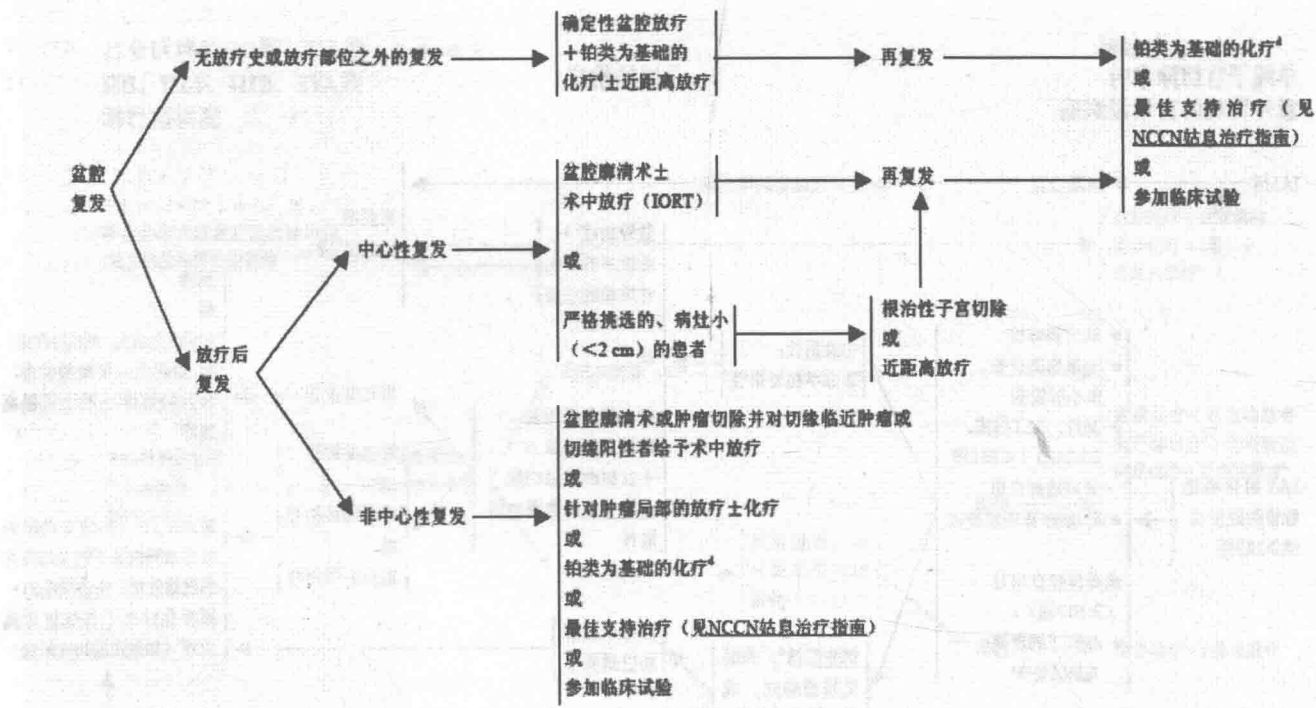
监测

- 定期询问病史和体检
- 宫颈涂片细胞学检查+第1年每3个月随访1次，第2年每4个月随访1次，随后3年每6个月随访1次，然后每年随访1次
- 每年1次胸片（2B类）
- 每6个月1次全血细胞计数，尿素氮，肌酐检查（选择性）
- 如有临床指征，行CT/PET扫描
- 建议放疗后使用阴道扩张器
- 如有指征，行SCCA检查※

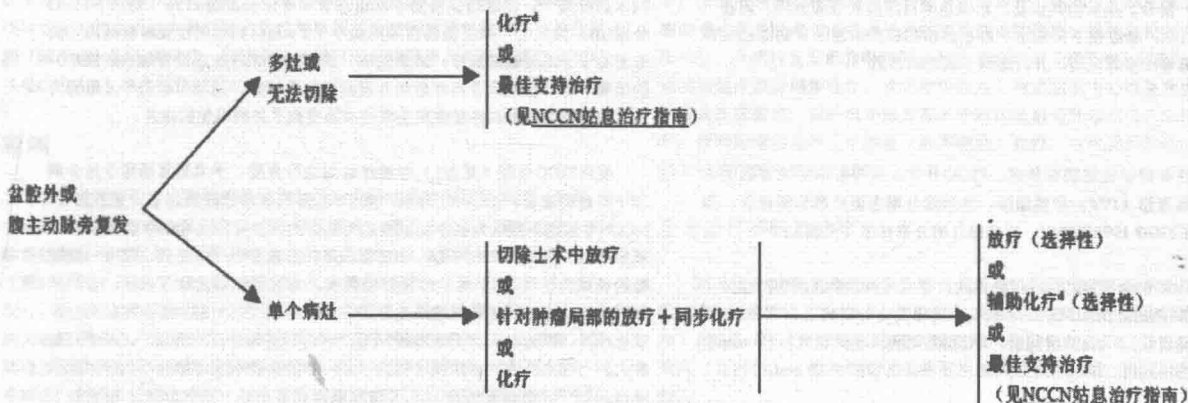
检查



复发的治疗



复发的治疗



文稿

NCCN对证据和共识的分类

- 1类：基于高水平的证据，NCCN达成共识，认为该建议是合适的。
- 2A类：基于包括临床经验在内的低水平证据，NCCN达成共识，认为该建议是合适的。
- 2B类：基于包括临床经验在内的低水平证据，NCCN对该建议的适宜性意见不一致，但无较大分歧。
- 3类：NCCN对该建议的适宜性存在较大的分歧。

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

概述

美国2007年预计将有大约11,150例新发宫颈癌患者，并且将有3,670例患者死亡^[1]。虽然西班牙/拉丁裔女性的宫颈癌发病率仍居高不下，但美国其他各个种族人群女性宫颈癌的发病率都在下降^[2,3]。尽管如此，宫颈癌仍然是威胁全世界女性健康的主要问题。2002年全球宫颈癌发病人数为493,243例，每年死亡人数为273,505例。宫颈癌是世界范围内女性最常见的第三大肿瘤^[4,5]，78%的病例发生于发展中国家，在那里宫颈癌是女性肿瘤致死的第二位原因。

发达国家宫颈癌发病率和死亡率的实质性下降归功于有效的宫颈癌筛查。人乳头瘤病毒（HPV）的持续感染被认为是宫颈癌发病最重要的原因。人群中HPV的感染率和宫颈癌的发病率相关。在宫颈癌高发率的国家，慢性HPV感染率为10%~20%，而在低发病率国家，感染率只有5%~10%^[6]。针

对HPV的免疫接种[使用Gardasil，该产品已于2006年由美国食品和药品管理局（FDA）批准上市]可以预防某些亚型的HPV持续感染，因而被期待用来预防HPV感染引起的女性肿瘤（见“针对HPV的免疫接种”）^[7,8]。其他与宫颈癌有关的流行病学危险因素包括吸烟史、经产、使用避孕药、性交年龄过早、多个性伴侣、性传播疾病史以及长期免疫力低下。

严格来讲，NCCN临床实践指南并不能涵盖所有可能的临床情况，也无意取代好的临床判断以及个体化治疗措施。在制定本指南的过程中，宫颈癌专家组成员讨论了许多一般规律之外的情况。

诊断和全面评估

NCCN指南主要讨论了宫颈鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌。鳞状细胞癌占所有宫颈癌的80%。神经内分泌癌、小细胞肿瘤、透明细胞癌、肉瘤以及其他病理类型不在本指南范畴之内。目前，国际妇产科联盟（FIGO）对分期的评价措施限于阴道镜、活检、宫颈锥切、膀胱镜和乙状结肠镜。更多更复杂的影像学检查和手术结果未列入FIGO分期。然而，在美国CT、MRI、PET和手术分期经常被用来指导治疗方案的选择和设计^[9,10]。

宫颈癌极早期可以没有症状或有水样阴道分泌物和性交后出血或阴道间歇点滴出血。这些早期症状经常被患者忽略。因为医生可以触及宫颈，宫颈细胞学检查或宫颈抹片检查（Pap）和宫颈活检通常就可以得出准确诊断（见NCCN宫颈癌筛查指南）。如果宫颈活检不足以确定肿瘤浸润情况，或者需要对宫颈的微小浸润进行准确评价时，建议使用锥切术。

对这些患者的全面评价包括询问病史、体格检查、全血细胞计数、血小板检查、肝肾功能检查。影像学检查包括胸片、CT、MRI或PET。对IB1期或期别更早的患者，以上的影像学检查为可选。对于临床考虑可疑膀胱或直

肠肿瘤的患者，应该为其预约麻醉下膀胱镜检查或直肠镜检查（即对于IB2或更高期别患者）。

NCCN宫颈癌专家组成员讨论了腹腔镜操作是否应该作为NCCN指南中分期和治疗的一部分。最后的共识是，这项技术目前尚未普遍应用。但在一些NCCN成员机构，腹腔镜下分期术、淋巴清扫和根治性子宫切除已经在一些有指征的患者中常规应用，并且达到了满意的效果^[10]。

分期

因为无创性影像学检查仍有争议，FIGO分期系统将影像学检查仅限于胸片、静脉肾盂造影（IVP）和钡灌肠。宫颈癌分期主要依靠临床评价。指南专家组采用了FIGO 1994年制定、后来修订的分期标准（见表1）^[11]。

历史上，FIGO的分期定义修改过很多次，特别是宫颈微浸润癌的定义。现在，FIGO对IA期的定义为只能在显微镜下病理确诊的浸润癌。IA1期包括宫颈间质浸润深度≤3.0 mm的浸润癌，IA2期包括间质浸润深度>3.0 mm但未超过5.0 mm的浸润癌。IA1期和IA2期的水平浸润范围都≤7.0 mm。

有必要指出的是，淋巴血管间隙受侵（LVSI）不会影响FIGO分期。FIGO分期不包括淋巴管间隙受侵，是因为病理医生对组织标本中是否存在LVSI有时候不能达成一致意见。一些专家组成员认为IA1期患者若存在LVSI，则应该按照IB1期的指南进行治疗。

MRI、CT或PET扫描可以用来帮助制定治疗计划，但并不正式用于分期。而且，FIGO一直主张分期只是用来比较，并不是用来指导治疗。因此，本指南采用FIGO分期定义作为分层体系，影像学检查（例如CT和MRI）结果被用于指导治疗方案的选择和设计。

剂量根据传统外照射单次分割剂量和低剂量率（40~70 cGy/h）近距离放疗同等剂量之确定，对大多数患者可推荐使用。使用高剂量率近距离治疗时，根据正常组织的耐受量，或根据生物学等效剂量，调整治疗。

早期宫颈癌（IA2期或IB1期<2 cm）且希望保留生育功能的患者，推荐行根治性宫颈切除加盆腔淋巴结清扫术（加或不加腹主动脉旁淋巴结取样）（见CERV-2）^[10-22]。近期一项研究显示，早期宫颈癌根治性宫颈切除术后试图怀孕的患者，5年内的累计妊娠率为52.8%，肿瘤复发率低^[23]。年轻（<45岁）的绝经前早期宫颈癌患者选择保留卵巢（即仅切除子宫）后卵巢转移率低^[24,25]。

专家组成员对于IB2/IIA期的初治方案有一些不一致的意见。IB或IIA期的患者通过根治性子宫切除加双侧盆腔淋巴结清扫加腹主动脉旁淋巴结取样^[26]（对IB1或IIA期肿瘤≤4 cm的患者为1类，对IB2或IIA期肿瘤>4 cm的患者为2B类），或盆腔放疗联合近距离放疗，可以得到有效治疗（见CERV-2）。大部分讨论集中在IB2期和巨块型IIA期（>4 cm）满意治疗方案的选择上。对临床IB2或IIA期（>4 cm）的患者，放疗加以顺铂为主的同步化疗已被证实可以显著改善患者的生存^[26-27]，同步化放疗对于早期宫颈癌根治性子宫切除术加盆腔淋巴结清扫术后有高危因素（淋巴结阳性、宫旁组织侵犯和/或切缘阳性）的患者，也可以显著延长无进展生存期和总体生存期（1类）^[28]。对IB2或IIA期（>4 cm）的患者，专家组在推荐初始放疗后辅以子宫切除术的方案上意见不一致（3类）^[29]。EORTC目前正在进行一项III期随机试验（EORTC 55994），比较以顺铂为基础的新辅助化疗加手术与放疗加化疗在IB或II期宫颈癌患者中的疗效。

对更晚期且拟行初始放疗的患者，照射范围很关键。应该根据盆腔和腹主动脉旁淋巴结受累的情况选择合适的照射野。对部分巨块型IB2期或更晚期别的病变，建议影像学检查评估疾病状况。影像学检查发现可疑的病变时，应该考虑做细针穿刺（FNA）。对这部分患者，手术分期（即，腹腔镜

初始治疗

在详细的临床评价和分期后，早期宫颈癌的初始治疗可选择手术或放疗（RT）。意大利的一项随机试验比较了单纯放疗与根治性子宫切除加淋巴结清扫术的疗效^[30]。在这项试验的手术组患者中手术分期为pT2b（相当于FIGO分期IB2）或以上，未受累的宫颈间质小于3 mm，切缘阳性或淋巴结阳性的患者给予了术后辅助放疗。结果发现，放疗与手术（加或不加术后放疗）的效果一样，但是联合治疗后的并发症发生率较高。这项试验的手术组因为术后放疗指征过宽和并发症发生率过高而受到了外科医生的指责。

使用FIGO分期（见表1）对治疗计划进行分层。手术通常适用于低分期和小病灶的患者，如IA和IB1期。基于5项随机临床试验的结果（见表2），NCCN专家组一致认为放疗加以顺铂为基础的同步化疗（顺铂单药或顺铂/5-氟尿嘧啶）应成为IIB、IIIA、IIIB以及IVA期患者的治疗选择。其中一项试验的长期随访（106个月）结果已经证实，与经基顺铂联合放疗相比，含顺铂的同步化放疗能够延长无进展生存期和总生存期^[31]。一些肿瘤医生认为同步放疗时，顺铂单药优于顺铂加5-FU，因为后者毒性反应更重^[32]。最近，加拿大的一项大样本的治疗模式研究（n=4,069）也证实了放疗的疗效优于单纯放疗^[33]。有意思的是，法国国家联邦癌症中心（FNCLCC）也更新了其指南[标准、选择和建议（SOR）项目]，并指出放疗应该做为宫颈癌的标准治疗^[34]。注意，当使用同步放疗时，典型的用法是盆腔外照射期间进行化疗^[35]。

对临床IA1期的宫颈癌患者，通常建议行腹腔镜下子宫切除术；若淋巴管受侵，则可选择改良根治性子宫切除加盆腔淋巴结清扫术（2B类）。不宜手术或有生育要求的患者，如果确切活检切缘阴性，可以选择观察^[36]。IA2期可以选择根治性子宫切除加盆腔淋巴结清扫加（或不加）腹主动脉旁淋巴结取样。也可以选择盆腔放疗加近距离放疗（A点剂量：70~80 Gy）。该剂

或腹腔镜下淋巴结清扫术也是一个选择（2B类）。手术分期发现没有淋巴结转移或病灶限于盆腔的患者，治疗包括盆腔放疗加以顺铂为基础的同步化疗（1类）和近距离放疗^[37]。然而对腹主动脉和盆腔淋巴结阳性的患者，应该先做腹腔镜下淋巴结清扫，然后做延长野的放疗，含顺铂的化疗，和近距离放疗（见CERV-6）。对腹主动脉旁淋巴结阳性且有远处转移的患者，应该给予全身化疗（见CERV-A）和个体化放疗。

辅助治疗

宫颈癌根治性子宫切除术后是否加辅助治疗取决于手术发现和疾病分期。对IA2、IB1或IIA期且肿瘤体积小（4 cm或<4 cm）的患者，如果术中发现淋巴结为阴性，处理选择如下：（1）密切观察或（2）有高危因素（原发肿瘤大、间质浸润深和/或LVSI）者行盆腔放疗（1类）加（或不加）顺铂为基础的同步化疗（化疗为2B类）^[38,39]。一项随机试验[妇科肿瘤组（GOG）92]在经选择的IB期宫颈癌患者中比较了子宫切除加盆腔淋巴结清扫术后给予辅助放疗与不再进一步治疗的情况^[40]。入选条件是根治性子宫切除术加盆腔淋巴结清扫术后至少符合以下两项：（1）间质浸润超过1/3；（2）累及毛细血管淋巴间隙；或（3）宫颈肿瘤直径>4 cm。淋巴结阳性或手术切缘阳性者除外。结果发现，术后放疗组复发率低于“无进一步治疗组”（15% vs 28%），且差具有统计学意义。生命表分析表明术后放疗组复发风险（相对风险度=0.33；P=0.008）显著下降47%。2年无复发率在术后放疗组为88%，在无进一步治疗组79%。但是经更长时间的随访发现，两组的生存期差异没有显著的统计学意义（P=0.07）^[41]。

对于盆腔淋巴结阳性、切缘阳性或宫旁组织阳性的患者应该给予术后盆腔放疗加含顺铂的同步化疗（1类）^[42]加（或不加）阴道近距离放疗（见CERV-3）。前面已经提过，组间试验0107已经表明，对于手术发现淋巴结阳性、切缘阳性或宫旁组织显微镜下受侵的IA2、IB或IIA期患者，可以从术

后辅助盆腔放疗加5-FU联合顺铂化疗中显著获益^[29]。

如果术中发现腹主动脉旁淋巴结阳性，必须进一步行胸部CT或PET扫描明确有无其他转移。对有远处转移的患者，只要有指征就应该考虑在可疑部位取活检以明确诊断（见CERV-3）。如果所有检查结果为阴性，则患者应该接受针对腹主动脉旁淋巴结的放疗加以顺铂为基础的同步化疗和盆腔放疗加（或不加）近距离放疗。而检查结果发现远处转移者，应该接受全身化疗（见CERV-A）和个体化放疗。

监测

因为宫颈癌治疗后监测的最佳方法还没有明确的研究结果或统一意见，专家组结合了NCCN成员机构的临床监测模式，最后达成了一致的建议。对患者的随访内容包括定期询问病史和体格检查，以及宫颈涂片细胞学检查（第1年每3个月1次，第2年每4个月1次，其余3年每6个月1次，然后每年1次）。胸片可以每年做1次（2B类）。其他检查可以酌情选择，如每半年做1次全血细胞计数、血尿素氮、血清肌酐。对病变持续存在和复发的患者，需要通过影像学检查（如盆腔/腹腔/胸部CT/PET扫描）来评价，部分患者行手术探查，之后进行挽救治疗（指复发后的治疗）。对放疗后希望维持性生活的女性建议其使用阴道扩张器。

复发后的治疗

局部治疗

宫颈癌术后局部复发的患者应该考虑给予放疗。已有人报道这种情况下的挽救率为40%^[30]。而对于既往未行放疗的盆腔复发患者或局部放疗后其他部位复发的患者，治疗方案包括确切的盆腔放疗联合以铂类为基础的化疗加

（或不加）近距离放疗。放疗后盆腔中心性复发的患者应该考虑给予盆腔廓清术加（或不加）术中放疗（IORT）；在部分精心选择的复发病灶小于2 cm的患者，还可以考虑行根治性子宫切除或近距离放疗。手术死亡率通常为5%或更小，生存率在20%到60%之间。根治性手术后还应该针对患者因为手术产生的心理社会和性心理影响给予足够的康复训练^[31,32]和重建手术。盆腔廓清术后复发的患者应该给予以铂类为基础的化疗、最佳支持治疗或入组临床试验。单病灶复发的患者可能会从手术切除加（或不加）IORT，针对肿瘤局部的放疗联合同步化疗，或化疗中获益。对那些非中心性复发的患者，应该做盆腔廓清术，或肿瘤切除并在术中切缘接近肿瘤或切缘阳性者给予放疗，针对肿瘤局部的放疗联合（或不联合）化疗，以铂类为基础的化疗，最佳支持治疗或入组临床试验。

全身治疗和姑息治疗

对盆腔外或腹主动脉旁的多灶性或无法切除的复发，应该给予化疗（见CERV-A）或最佳支持治疗。单病灶复发的患者可以给予手术切除加（或不加）IORT，针对肿瘤局部的放疗联合同步化疗，或化疗。患者随后可接受放疗（选择性）、辅助化疗（选择性）或最佳支持治疗（见NCCN姑息治疗指南）。

盆腔高强度放疗部位的复发对局部镇痛技术或手术切除等姑息治疗都不适用，是目前临床无法解决的难题。这些部位通常对化疗也不敏感。对这种复发造成的疼痛、漏管等并发症进行足够的姑息治疗仍是临床工作中的难题。偶尔，对局限性复发的患者进行放疗可能会有效。通常，这些部位包括锁骨上淋巴结转移、骨转移或引起疼痛的腹主动脉旁淋巴结转移。明确的是，对化疗有反应的患者可以暂时缓解疼痛。

化疗对延长生存期或提高生活质量作用有限，因此仅推荐用于不适合放

疗或廓清手术的盆腔外转移或复发的患者。顺铂是被普遍认为最有效的化疗药物，被推荐用于复发或远处转移宫颈癌患者的一线化疗。目前报道的有效率为20%~30%，个别患者可以达到完全缓解^[33,37]。然而对既往将顺铂作为放疗增敏剂使用过的患者，首选（作为一线治疗）联合化疗方案（见下一段）。有报道称卡铂、托泊替康（2B类）和紫杉醇也有效且可以耐受。使用托泊替康和紫杉醇都有达到完全缓解的患者，然而托泊替康较卡铂和紫杉醇的毒性反应更大^[38-40]。因此对不适合手术或放疗的复发患者，使用顺铂、卡铂、紫杉醇或托泊替康单药作为姑息治疗是一个合理的选择。其他一些报道证实作为二线化疗方案可以达到部分缓解或有效的药物包括，异环磷酰胺^[41,42]、长春瑞滨^[43]、伊立替康^[44]、表柔比星^[45]、丝裂霉素和5-FU。一项旨在评价多西他赛在持续性或复发性宫颈癌患者中疗效的II期试验正在进行（GOG-0127S）。

顺铂/紫杉醇和顺铂/托泊替康（两者均为1类）等以顺铂为主的联合化疗方案已经在临床试验中被广泛研究过，一项随机III期试验比较了紫杉醇联合顺铂与顺铂单药的疗效，结果表明尽管中位生存期没有改善，两药联合可以提高缓解率（36% vs 19%）和肿瘤无进展生存期（4.8个月 vs 2.8个月， $P>0.001$ ）^[46]。另一项GOG随机III期试验研究了紫杉醇联合托泊替康和顺铂单药治疗复发或持续性宫颈癌的疗效，共294例患者入选，结果表明联合托泊替康的化疗方案在缓解率（27% vs 13%， $P=0.004$ ）、肿瘤无进展生存期（4.6个月 vs 2.9个月， $P=0.014$ ）和中位生存期（9.4个月 vs 6.5个月， $P=0.017$ ）方面都优于单药化疗^[47]。

一项II期试验评价了顺铂联合吉西他滨（2B类）在晚期、复发性或持续性宫颈癌患者中的疗效，共17例患者入选^[48]。在既往未接受过放疗的患者中缓解率为57%；1例患者达到完全缓解14个月。最近有试验评价了紫杉醇联合卡铂在复发性或持续性宫颈癌患者中的疗效，15例患者中4例完全缓解，5例部分缓解，总缓解率为60%。接受治疗的所有15例患者的中位生存期为

17个月（4~39个月）^[49]。一项试验也评价了顺铂联合长春瑞滨在42例复发或转移性宫颈癌中的疗效，总缓解率为48%^[50]。GOG正在进行一项III期试验（GOG 204），旨在评价含顺铂的4种两药化疗方案在晚期转移性或复发性宫颈癌中的疗效（顺铂/紫杉醇、顺铂/托泊替康、顺铂/吉西他滨、顺铂/长春瑞滨）。

生物分子或疫苗治疗目前在临床试验之外尚没有肯定的疗效^[51,52]，因此对于难治性全身转移的患者，应该给予综合性个体化对症治疗，包括临终关怀、镇痛、情绪和精神支持。

意外发现的宫颈癌

在临床工作中，需要肿瘤医生进行治疗的一个特殊情况是单纯子宫切除术后发现宫颈浸润癌。对这些患者的全面评价包括询问病史和体格检查、全血细胞计数、血小板检查、肝肾功能检查。影像学检查包括胸片、CT、MRI或PET。对IB1期或期别更早的患者，以上检查为可选。但对于临床可疑膀胱或直肠的患者，应该为其预约麻醉下膀胱镜检查或直肠镜检查（临床IB2或期别更高者）。

这部分患者随后的恰当治疗方案目前尚缺乏肯定的数据。专家组认为对LUSI的IA1期、IA2期和更高期别（病理学发现）的患者，合理的治疗方案应该根据手术切缘的状态决定。如果切缘阳性且影像检查未发现淋巴结转移，应该推荐同步放疗（见CERV-7）。

IA2期和更高期别的患者，如果切缘或影像学检查为阴性，选择包括：(1)盆腔放疗和近距离放疗加（或不加）含顺铂的同步化疗；或(2)全部宫旁组织切除加盆腔淋巴结切除加（或不加）腹主动脉旁淋巴结取样。对淋巴结阴性的患者可以观察或对同时有高危因素者（如原发肿瘤大、深间质浸润和

/或LVSI)进行盆腔放疗加(或不加)阴道近距离放疗。对内眼残留病灶、影像学检查阳性、淋巴结或宫旁转移或手术切缘阳性的患者推荐以顺铂为基础的同步化放疗;阴道切缘阳性者完全适合给予个体化近距离放疗。IA1期且没有LVSI可以给予密切观察(见CERV-3)。

放疗

NCCN指南流程图中推荐了放疗剂量。这些放疗剂量不应该被解释为独立的推荐,因为放疗技术和临床判断是构成一项恰当的治疗方案的必要组成部分。

外照射剂量是指传统单次分割剂量的总和(对CTV:45-50 Gy),近距离治疗剂量是指外照射剂量基础上使用低剂量率者(40-70 cGy/h)对A点的剂量,以进行比较。这些放疗剂量应该是个体化的,以使肿瘤达到足够的治疗剂量,并考虑到正常组织的耐受程度。

外照射和近距离治疗技术已经有了很大进展,同时对总治疗时间对结果的影响也有了进一步理解。对巨块型或晚期患者,推荐通过盆腔腔影像学检查(CT、MR或PET扫描)精确描述原发肿瘤的体积和淋巴结引流区状况来作出更适宜的肿瘤分期。

放射野的计划制定

为外照射野和近距离放疗位置制定三维治疗计划或许有助于传统的剂量分布构形,以保证在各个方向上覆盖足够的肿瘤,并使正常组织接受最小的照射。前野边界应该包括肿瘤可能向子宫体扩散的区域,后野边界应该包括肿瘤可能向宫骶韧带扩散的区域和骶前淋巴结。侧野边界应该包括足够的盆腔淋巴结。IMRT正在被越来越广泛地应用,但在妇科肿瘤初治中的作用尚不确定。

放疗相比,同步化放疗可以使死亡风险下降30%-50%。尽管与放疗同步使用的最佳化疗方案尚需深入研究,这五项试验已经明确证实了以顺铂为主的同步化放疗的作用。对于同步化放疗,目前可接受的化疗方案为顺铂单药(周疗)或顺铂联合静脉输注5-FU,每3-4周1次。5-FU单药(联合放疗)不是一个最佳方案^[20]。

Peters及其同事在组间试验INT-0107(SWOG-8797)中评价了淋巴结阳性、切缘阳性或显微镜下宫旁浸润的IA2、IB和IIA期宫颈癌术后盆腔放疗加(或不加)5-FU、顺铂联合化疗的疗效^[21]。放疗加化疗(5-FU+顺铂)与单纯放疗相比,4年生存率显著提高(81% vs 63%, $P=0.01$),相对死亡风险下降50%。

Keys及其同事在GOG 123试验中研究了在筋膜外子宫切除术前放疗时,加用顺铂的辅助作用。该试验包括肿瘤直径等于或超过4 cm或宫颈为桶状的巨块型IB期宫颈癌。放疗加顺铂化疗加全子宫切除术组与放疗加全子宫切除术组相比,3年生存率分别为83%和74%。加用顺铂导致的相对死亡风险为0.54^[22]。

Rose及其同事在GOG 120试验中研究了腹主动脉旁淋巴结阴性的IIB、III或IVA期的宫颈癌患者,在标准盆腔放疗的同时分别加用3种不同同步化放疗方案的疗效。这3种化疗方案分别为羟基脲单药、顺铂单药,或顺铂加5-FU加羟基脲。两种含顺铂的化疗组与放疗加羟基脲组相比,3年生存率分别为65%和47%。与放疗加羟基脲单药化疗组相比,放疗联合顺铂单药化疗和放疗联合顺铂加5-FU加羟基脲化疗的相对死亡风险分别为0.61和0.58^[23]。

Morris及其同事在RTOG试验9001中研究了在IIB-IVA期的宫颈癌患者和肿瘤直径等于或超过5 cm或盆腔淋巴结转移的IB或IIA期患者中,盆腔和腹主动脉旁放疗和盆腔放疗加顺铂、5-FU联合化疗的疗效。顺铂治疗组与盆腔和腹主动脉旁放疗组的5年生存率分别为73%和58%($P=0.004$)。加用顺铂

对肿瘤侵犯及阴道下1/3的患者,腹股沟淋巴结应该在治疗范围之内。对隐匿性或内眼下的腹主动脉旁淋巴结肿大进行延伸野放疗时,应该进行详细的计划,以保证足够的剂量(显微镜下病变:45 Gy)并且保证肠道、肾脏或肾脏可以耐受。腔内或组织间近距离放疗技术已经被证明是浸润性宫颈癌治疗的重要组成部分,尤其对较晚期宫颈癌的治疗更为重要。

为使肿瘤缩小后进行满意的腔内放疗,有必要对全盆腔进行40 Gy的初始照射。低剂量率照射下,目前推荐对A点近距离放疗和外照射的总剂量至少为80 Gy(小肿瘤)或85 Gy(较大肿瘤)。

正常组织损伤的最小化

应该通过调整以尽可能使周围正常组织(如膀胱、直肠、乙状结肠)的受量最小化。对盆腔淋巴结受累和宫旁浸润应该使用锥形向下的推量照射野。这些部位治疗的总剂量应该达到60-65 Gy。腔内放疗时应该使用个体化的中央挡铅技术,以保护暴露在高剂量区的部分小肠、直肠和膀胱。因为治疗方案变化范围很广(通常剂量分割次数为3-6次,分次剂量为5-10 Gy),对高剂量率腔内治疗系统也推荐个体化中央挡铅技术。对随后要进行子宫切除术或术后治疗者的剂量应该适当调整。

部分,但非全部,回顾性分析已经发现延长放疗时间对转归有不良效应。总治疗时间超过6-8周者,每额外增加1天,可以使盆腔控制和原因明确的生存期减少的0.5%-1%。因此,完成整个放疗的时间应该及时(如小于8周)。尽管没有前瞻性随机试验证实,放疗过程中,延迟和中断也应尽可能避免。

同步化放疗

五项随机性III期试验已经证实了以顺铂为基础的同步化放疗在晚期宫颈癌治疗中具有显著性获益(见表2)^[24-28,35-37]。这五项试验已经表明,与单纯

导致相对死亡风险为0.52^[27]。8年后,接受同步顺铂化疗组的总生存率仍显著高于单纯放疗组(67% vs 41%, $P<0.0001$)^[28]。

Whitney及其同事(GOG 85)也证实了患者可以从以顺铂为基础的同步化放疗中显著获益^[24]。入组的患者为手术分期证实腹主动脉旁淋巴结阴性的IIB-IVA期的患者。这些患者被随机分入放疗联合羟基脲化疗和放疗联合顺铂加5-FU化疗两组。含顺铂化疗组显著提高3年生存率(67% vs 57%),相对死亡风险为0.72。

HPV疫苗

Gardasil是针对引起宫颈癌和生殖道疣的某些型别的人乳头瘤病毒(6、11、16、18型)的预防性疫苗^[38-41]。Gardasil疫苗目前已经被批准用于9-29岁的女性;而最有效的时机是在开始性生活前注射。美国妇产科学院(ACOG)、疾病控制和预防中心(CDC)和美国癌症协会(ACS)的指南一致同意11-12岁的女性应该常规注射HPV疫苗,但对于其他年龄组的建议,这3个组织没有统一的意见^[40-42]。Gardasil疫苗不推荐用于年龄超过26岁的女性。对于疫苗注射前没有感染过16或18型HPV的女性,注射Gardasil疫苗3年后可以预防99%由16或18型HPV引起的宫颈上皮内瘤样病变(CIN2/3,宫颈癌的前期病变)。而对于疫苗注射前已经感染过16或18型HPV的女性,有效率仅为44%^[41]。Cervarix是另一个预防性HPV疫苗,而其目前尚未被批准在美国使用。注射过HPV疫苗的女性,仍必须做常规的宫颈细胞学涂片或其他更准确的宫颈癌筛查检查,因为目前的HPV疫苗仅对某些型别的HPV有预防作用。

妊娠与宫颈癌

孕前因为CIN接受过治疗[如使用环形电圈切除术(LEEP)]的女性,妊娠后胎膜早破^[43]或早产的几率增加^[44-46]。对孕期诊断为早期宫颈癌且希望继

续妊娠的女性，延迟肿瘤治疗直到胎儿成熟已经成功实现。已经有妊娠合并宫颈癌的患者在孕期接受过化疗^[67]，然而为了避免重大的先天性畸形，治疗时机应该在13孕周以后^[68]。短期随访已经证实母亲孕期接受过治疗的后代无异常；然而孕期给予新辅助化疗的长期疗效尚未知。

总结

因为筛查的普遍开展，美国宫颈癌的发病率正在下降；然而因为许多女性没有进行筛查，发展中国家宫颈癌的发病率正呈上升趋势（每年死亡约270,000人）。经过有效的治疗后（包括手术、同步化放疗），早期宫颈癌（I和II期）的治愈率为80%，III期宫颈癌患者为60%。有希望的是，针对HPV的免疫治疗（使用这种新疫苗）可以预防某些型别的HPV持续感染，因此被期望可以预防某些特定HPV引起的宫颈癌^[69]。

NCCN宫颈癌指南专家组成员关于利益冲突的声明

在每次制订NCCN指南的专家会开始时，专家组成员都会声明他们所接受的如下形式的经费赞助：科研赞助、顾问委员资格或参加演讲团。专家组成员声明他们得到以下公司和机构的赞助：Cardinal Health、Cell Therapeutics Inc.、Eli Lilly、EMD Pharmaceuticals、Genentech Inc.、GlaxoSmithKline、Gynecologic Oncology Group、InterMune、Lilly Oncology、MedImmune、Merck & Co.、Myriad Genetics, Inc.、Novartis Pharmaceuticals、Nucletron Corporation、Ross Products、Sanofi-Aventis、Sanofi-Synthelabo Inc.、Schering-Plough、Telik, Inc.、Tibotec Therapeutics和Wyeth。部分专家没有接受企业的任何赞助。专家组认为可能存在的利益冲突不能成为禁止参加专家组评审的充足的理由。

2006 年 ASCCP

宫颈癌筛查结果异常患者诊疗指南

中山大学附属第二医院妇瘤科 李晶译 林仲秋校

2006年11月18至19日,代表29个组织及专业协会的146名专家在波士顿开会,针对宫颈癌筛查结果异常的女性,制定了以回顾性证据为基础的诊疗指南。对意义未明的不典型鳞状上皮细胞(ASCUS)和轻度鳞状上皮内病变(LSIL)的患者,推荐的诊疗方法基本未做修改。对未成年患者的诊疗方式进行了修改,对其进行为期2年的细胞学随诊。对有重度鳞状上皮内病变(HSIL)和不典型腺细胞(AGC)的患者,推荐的诊疗方法也做细微改动。指南把更多的重点放在HSIL的直接筛查和治疗方法上。使用阴道镜和子宫内膜活检进行初始检查后,人乳头状瘤病毒(HPV)检测也包含在AGC的诊疗过程中。修改后的《2004年HPV检测暂行指南》已被正式采用,HPV检测将作为宫颈细胞学检测的辅助方法,用于对年龄=30岁的女性进行筛查。

关键词: 意义未明不典型鳞状上皮细胞; 宫颈癌筛查; 宫颈细胞学检查; 重度鳞状上皮内病变; 人乳头状瘤病毒检测; 轻度鳞状上皮内病变

自从《2001年版指南》出版以来,出现了许多新的资料,包括由国立癌症研究院(NCI)发起的对ASCUS/LSIL进行分类研究的重要随诊结果^[1,2]。此外,对年龄=30岁女性,在筛查中联合使用了高危型人乳头状瘤病毒(HPV)检测和宫颈细胞学检查。2004年虽然将HPV DNA检测列入暂行指南中,指南所推荐的对不同检查结果组合后的诊疗方式并没有正式在大规模、多中心试验中得到证实^[3]。《2001年版指南》在各临床机构使用后,许多地方都需要修改,尤其对于绝经后女性和未成年患者。因此,2005年美国阴道镜及宫颈病理协会(ASCCP)联合其他专业组织、联邦及国际团体(附录A)开始对指南进行修订。本文就是修订后的指南,它主要针对细胞学检查结果异常的女性。宫颈上皮内瘤变(CIN)和原位腺癌患者的推荐诊疗方法在随附文章中有介绍。在ASCCP的网页上(www.asccp.org),您可以看到对这些推荐方法及其证据更为综合的讨论。

指南发展过程

《2006年版指南》的形成过程与过去相似^[4,5]，经过了多个步骤才形成。在修订指南之前，工作组首先查阅了2000年以来发表的文献，之后又通过互联网公告专栏广泛采纳了专业团体的意见。在共识会议中，有支持证据的指南项目经过了陈述、讨论、修正和核实。在新版指南中使用的术语与过去相同，都是2项分级系统，并在随附的文章中列出（见表格）^[4,5]。“推荐”、“最好采用”、“可采用”、“不采用”这些术语用来描述不同的干预措施。字母“A”、到“E”指支持或是反对某种选择的“强度”。罗马字母“I-III”指支持某种推荐方法的“证据质量”。“强度”和“证据质量”写在每一推荐方法后的圆括号中。

推荐分类

推荐强度*

- A级证据 — 高质量证据，效能和大量临床益处支持推荐使用。
- B级证据 — 一般质量证据，效能或仅有有限的临床益处支持推荐使用。
- C级证据 — 效能不足以支持推荐使用或不使用，但在其他情况下推荐。
- D级证据 — 一般质量证据，缺乏效能或有不良结果支持不推荐使用。
- E级证据 — 缺乏效能或有不良结果支持不推荐使用的高质量证据。

证据质量*

- I级证据 — 来源于至少1个随机对照试验。
- II级证据 — 来源于至少1个非随机临床试验或队列研究、病例对照研究（最好来自1个以上的中心）或多重时间序列研究或来自非对照试验的动态结果。
- III级证据 — 来自知名专家基于临床经验的经验总结、描述性研究或专业团体的报道。

指南中所使用术语†

- 推荐 — 仅有1种方法供选择，有高质量的资料支持使用该方法。
- 最好采用 — 存在多种其他方法供选择时，该方法是最好的（或最好之一）。
- 可采用 — 该方法为多种可选择方法之一，有资料提示其他方法更优或无资料支持任何一种方法。
- 不采用 — 高质量资料支持不使用该方法。

*由参考文献做出的修改。

†这些术语代表共识会议的一致意见。

2006 年指南

概论

虽然指南尽可能以证据为基础,但在实际临床运用中,高质量的证据是有限的,这时候指南不可避免地依赖于专家共识。指南绝不应该代替临床判断,认识到这一点很重要。因为不可能形成对所有情况都适用的指南,所以对不同患者使用指南时,临床判断也应进行。

2001 Bethesda系统中的术语是用于对细胞学结果进行分类^[6]。轻度鳞状上皮内病变(LSIL)和重度鳞状上皮内病变(HSIL)分别指宫颈癌前期的轻度和重度病变。本指南中使用的组织学分类是2级系统,其中CIN1相当于轻度病变,CIN2,3相当于重度病变。需特别注意的是:细胞学的轻度鳞状上皮内病变(LSIL)不能等同于组织学的CIN1,细胞学的高度鳞状上皮内病变(HSIL)不能等同于组织学的CIN2,3。在ASCCP的网页上(www.asccp.org),有得出推荐方法的细致步骤。指南的附表B附有术语表。

基于对合法HPV检测的研究,本版指南中扩大了应用HPV检测的临床指征。HPV检测未经法律允许时,医生不能以HPV检测为基础做出本版指南所做的诊疗决策。而且,一旦使用这些检查,指南的应用会对患者造成潜在危害。若想充分使用该指南,必需具备可进行HPV检测的最佳实验室,按照食品药品监督管理局(FDA)规定,该实验室须接受分析性和临床验证,按照FDA批准并颁布的等级审核科学文件,认证须具有证明可接受的重复性、临床敏感性、特异性、针对宫颈癌及不同癌前病变(CIN 2,3)的阳性或阴性预测值。还要注意,HPV检测应限于高危型(致癌型)^[7,8]。低危型HPV(非致癌型)检测对有异常宫颈细胞学检查结果的患者无评价作用。所以,在指南中使用的任何“HPV检测”均指对高危型(致癌型)的检测。

特殊人群

在各组人群中,同样的细胞学检查结果可能提示CIN 2,3或癌变(CIN 2+)的不同危险性。未成年女性(=20岁)感染HPV很普遍,有更多轻度的细胞学异常(不典型鳞状细胞[ASC]和LSIL),但与老年女性相比,她们发生浸润性癌的可能性很小^[9,10]。这是因为多数HPV感染在2年内自动消退,临床意义较小^[11,12]。所以,不提倡对有轻度细胞学异常的未成年人行阴道镜检查,因为不必要的治疗可能会导致潜在危害。孕妇同样是特殊人群。对妊娠期女性进行诊疗的唯一指征

是患者有浸润性癌。所以，对患癌危险性低的孕妇，推迟进行阴道镜检查是可取的。最后，需要牢记的是：妊娠期是宫颈管内诊刮术的禁忌症。

不典型鳞状细胞

ASC的亚型包括意义未明的不典型鳞状上皮细胞（ASC-US）和不能排除HSIL的不典型鳞状上皮细胞（ASC-H）。治疗ASC患者时，需要考虑许多因素。其中之一是在所有细胞学分类中，ASC的可重复性最差^[13-15]。另一需考虑的问题是ASC患者中浸润性癌的发病率很低（约0.1%到0.2%）^[16]。最后，细胞学检查结果为ASC-H的患者比ASC-US患者，发现CIN 2,3的比例更高。因此，可将ASC-H看作可疑的HSIL。

从ALTS及其他研究中得到的临床资料显示，对于ASC-US患者，间隔6个月进行的重复细胞学检查、HPV检测、阴道镜检查都是安全有效的诊疗方法。因此，2001年指南中将这三种方法作为对ASC-US患者的可采用方法。过去5年中，通过附加的临床研究、ALTS数据分析和文献的meta分析，2001年指南依赖的科学依据得以扩充^[18,20-25]。“回复”检测指对原始液基细胞学残留标本或在首次HPV检测时同时得到的不同标本进行检测。这种方法使接受检查者不用返回医院或诊所做重复检查，并可很快使她们确信自己没有严重病变，使40%到60%受检查者免于阴道镜检查，该方法已显示出良好的费用-功效性^[26,27]。

阴道镜检查可能遗漏严重病变，所以接受阴道镜检查且未发现CIN 2,3的女性需要进行随诊。ALTS评估了阴道镜检查后不同种类的随诊方法，发现在初始阴道镜检后第12个月进行的HPV检测与间隔6个月的重复细胞学检查相比，没有明显差异^[28]。使用细胞学联合HPV检测的方法，并不增加敏感性并降低了特异性^[28]。

特殊人群

ASC-US患者中HPV的阳性率随年龄的改变而改变。ASC-US患者中年轻者较之老年人HPV检测阳性率更高^[29,30]。因此，对未成年ASC-US患者使用HPV检测，会使很多肿瘤低危人群接受阴道镜检查。ASC-US在绝经后女性中比绝经前女性少见，有宫颈癌筛查史的绝经后女性发生严重病变的危险性较低^[10,31,32]。与年轻患者比较，在老年人ASC-US者中使用HPV检测更加有效，原因在于这种方法减少了接受阴道镜检查的患者^[31,33,34]。

HIV感染者中，HSIL非常普遍^[35,36]。曾有研究报道在此人群中HPV DNA阳性和严重宫颈病变的发生率很高^[4]，推荐对所有免疫抑制的ASC-US患者行阴道镜检查。近来的研究显示，在此人群中CIN 2,3和HPV DNA阳性率比以前低，因此对处于免疫抑制状态的女性，采用的处理方式应与正常女性相同^[37,38]。细胞学检查为ASC-US的孕妇，癌症危险性相对较低，一些研究显示不需要将产前阴道镜评估加入到诊疗流程中^[39]。

ASC-US患者的处理

一般处理程序

对于20岁以上ASC-US患者，HPV DNA（致癌型）检测、重复细胞学检查、阴道镜检查都是可采用的方法（AI：A级证据，质量 I 级，下同）。当使用液基细胞学或可进行HPV DNA检测同步取样时，最好采用HPV DNA“回复”检测（AI）。HPV阴性的ASC-US患者可以随诊，随诊方式是在第12个月行重复细胞学检查（BII）。患者HPV阳性时，与LSIL患者诊疗方法相同，应进行阴道镜检查（AII）。若患者宫颈外口未发现病变（BII）或阴道镜检查不满意（AII）时，最好采用宫颈管内诊刮术。阴道镜检查满意或在转化区发现病变者，也可采用宫颈管内诊刮术（CII）。HPV阳性的ASC-US患者，阴道镜检查后如果未发现CIN病变，可采用的检查方法有：在第12个月进行HPV检测或第6个月和12个月各进行一次细胞学检查（BII）。进行HPV DNA检测时，推荐时间间隔应在12个月内（EIII）。

对ASC-US患者使用重复细胞学检查时，推荐方法是间隔6个月进行一次检查直至连续2次检查结果显示“上皮内病变或恶性病变阴性”（AII）。当患者重复细胞学检查结果为=ASC-US时，推荐进行阴道镜检查（AII）。当患者连续2次检查结果显示“上皮内病变或恶性病变阴性”时，可转为常规细胞学筛查（AII）。对ASC-US患者使用阴道镜时，如果未发现CIN，则推荐患者在第12个月进行细胞学检查（BIII）。如果患者发现有CIN，应按照《2006年女性宫颈上皮内瘤变诊疗指南》处理。

ASC-US患者组织学诊断无CIN 2,3时，由于存在过度治疗的可能性，所以不采用常规切除诊断方法，如LEEP进行治疗（EII）。

特殊人群中的ASC-US

未成年女性

ASC-US青年女性，推荐以每年一次的细胞学检查作为随诊方式（BII）。在每年一次的随诊中，只有当出现HSIL或更高级别的细胞学检查结果时，才使用阴道镜检查。第二年随诊时，细胞学检查为=ASC-US时应当行阴道镜检查（AII）。对ASC-US青年女性，不采用HPV DNA检测或阴道镜检查（EII）。如果已做了HPV检查，检查结果不影响诊疗。

免疫抑制或绝经后女性

HIV感染、其他因素造成的免疫抑制、绝经后女性若细胞学检查结果为ASC-US，诊疗方式与一般人群相同（BII）。

孕妇

超过20岁的孕妇并ASC-US患者，处理方式与未孕女性相同。但有一点不同，即阴道镜检查推迟到产后至少6周（CIII）。对怀孕女性不采用宫颈管内诊刮术（EIII）。

ASC-H患者的推荐处理方法

对ASC-H患者推荐的处理是进行阴道镜评估（AII）。若无发现CIN 2,3病变，可在第12月进行HPV DNA检测或在第6个月和第12个月各进行一次细胞学检查（CIII）。如果患者随后的HPV DNA检测结果为阳性或重复细胞学检查结果为=ASC-US，则推荐进行阴道镜检查（BII）。如果患者HPV DNA检测结果阴性或连续2次的细胞学检查结果为“上皮内病变或恶性病变阴性”，则推荐转为常规细胞学筛查（AI）。

LSIL

过去20年中，美国LSIL发病率已有所增加，从2003年液基细胞学标本中所知，LSIL的平均发病率是2.9%^[40]。LSIL的结果是很好的预测HPV感染的指标。最近一项meta分析报道，LSIL患者中高危型HPV DNA阳性率的合并估计值是76.6%^[41]。在LSIL患者中，初始阴道镜检查中CIN=CIN 2病变发生率是12%到16%^[2,42,43]。源自ALTS的数据显示，LSIL患者发生CIN 2,3的危险性与高危型HPV DNA阳性的ASC-US患者相同^[23]。此证据支持对两种患者采用