

妇产科名家精品系列

妇科肿瘤循证治疗学

Gynecological Oncology
management option based on evidence

主 编 / 赵晓东 张 毅

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

妇科肿瘤

循证治疗学

Gynecological Oncology

— management option based on evidence

编 著 卫生部北京医院妇产科

赵晓东 张 毅

人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

妇科肿瘤循证治疗学/赵晓东,张毅编著. —北京:人民军医出版社,2008.1
ISBN 978-7-5091-1459-9

I. 妇… II. ①赵…②张… III. 妇科病:肿瘤—治疗学 IV. R737.305

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 192125 号

策划编辑:焦健姿 文字编辑:邓方明 谢秀英 责任审读:张之生

出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927270;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927271

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:18 字数:454 千字

版、印次:2008 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~3500

定价:58.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

前言

作为临床医生,面对患者作出治疗决策可能是临床上最难的工作。因为很多问题没有标准答案,比如,淋巴结阴性的 I B 期宫颈癌是否需要术后放疗? I B 期中分化子宫内膜癌是否需要术后辅助治疗? 复发性卵巢癌如何选择化疗药物? 这样的问题几乎天天遇到,这些问题都没有固定的答案,答案随着时间而变。

遇到这样的问题该怎么办? 求助于经验吗? 一个人的经验即使再丰富也是有限的、个人的,应该在更广阔的领域中探求。我们是这样做的,首先上网检索 Medline,查询近几年的所有相关文献,综合每个研究者的经验和发现,写出综述,然后再结合自己的临床经验和患者的具体情况,制定治疗方案。这是一个笨方法,很费力。但是,经过多年的摸索和总结,我们建立了与国际同步的先进治疗理念 and 治疗方法。

近两年,循证医学的理念流入我国,与经验医学不同,循证医学是“综合前人研究结果、结合医生个人经验、整合患者的意愿,将三者结合起来做出治疗决定”。我们发现,这个刚刚引进的相对陌生的概念对于我们实际上很熟悉,正是我们前面说过的,每天都在应用的、解决临床问题的方法。

鉴于此,我们总结了截止到 2007 年 6 月的各种妇科肿瘤治疗学的各个层面的国内外临床试验和前人经验,加上我们自己的一些经验,整理成书发表出来,为妇科肿瘤的循证治疗提供一些资料。希望各位读者不用重复我们的道路,走个捷径,能够对各种妇科肿瘤的临床治疗学问题给出遵照循证医学原则的治疗方案,也能够在与患者沟通时给患

者提供更多的信息,沟通得更充分,改善医患关系,减少医疗纠纷。希望读者能够在我们的基础上,不断查询、更新、完善内容。就本书而言,我们希望今后每几年就更新一次,不断补充新的循证医学资料,以适应飞速发展的现代医学的需要。

本书是在作者已经发表的和尚未发表的综述、论著的基础上,补充最新的内容,探讨各种妇科肿瘤治疗学的各个层面,参考文献以近5年为主,截止到2007年6月。主要向读者展示妇科肿瘤治疗学上重要的临床试验和形形色色的各家观点,本书还包括一些作者独特的妇科肿瘤治疗方法供大家参考。

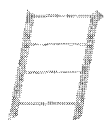
鉴于作者水平有限,本书会有许多不足,望各位读者批评指正。读者如有新的内容、观点或疑问,请与我们进行广泛深入的沟通交流。
E-mail:sparkling8027@sina.com.

本书可供妇科肿瘤学者、一般妇产科医生、研究生、实习生和广大妇科肿瘤疾病患者参考。

最后,非常感谢我的导师——山东省立医院妇产科汤春生教授多年来对我的教诲和对本书的支持、帮助!

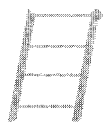
编 者

2007年6月



目录

001	第 1 章	临床治疗决策必须遵循循证医学原则
005	第 2 章	宫颈上皮内瘤变的循证医学治疗
020	第 3 章	宫颈原位癌及 I a 期浸润癌的循证医学治疗
026	第 4 章	I b~II a 期宫颈癌的循证医学治疗
039	第 5 章	I b2 期以上宫颈癌的循证医学治疗
055	第 6 章	复发性宫颈癌的循证医学治疗
062	第 7 章	早期子宫内膜癌的循证医学治疗
073	第 8 章	晚期子宫内膜癌的循证医学治疗
080	第 9 章	复发性子宫内膜癌的循证医学治疗
088	第 10 章	子宫平滑肌肉瘤的循证医学治疗
093	第 11 章	子宫内膜间质肉瘤的循证医学治疗
099	第 12 章	子宫癌肉瘤的循证医学治疗
105	第 13 章	子宫腺肉瘤的循证医学治疗
110	第 14 章	早期卵巢上皮癌的循证医学治疗
118	第 15 章	晚期卵巢上皮癌的循证医学治疗
121	第 16 章	卵巢生殖细胞肿瘤的循证医学治疗
129	第 17 章	卵巢性索间质肿瘤的循证医学治疗
133	第 18 章	卵巢肉瘤的循证医学治疗
136	第 19 章	交界性卵巢肿瘤的循证医学治疗
141	第 20 章	原发性腹膜恶性肿瘤的循证医学治疗
146	第 21 章	老年卵巢癌的循证医学治疗特点



录

151	第 22 章	卵巢癌化疗剂量的循证医学探讨
158	第 23 章	卵巢癌治疗评价标准的循证医学基础
164	第 24 章	卵巢癌术前“新辅助化疗”的循证医学探讨
171	第 25 章	卵巢癌术后“一线化疗”的化疗原则和具体化疗方案
181	第 26 章	卵巢癌“维持化疗”的化疗原则和具体化疗方案
188	第 27 章	复发性卵巢癌“二线化疗”的化疗原则和具体化疗方案
201	第 28 章	化疗新思维——“常规化疗药物疗效预测分子靶向化疗”
222	第 29 章	妊娠滋养细胞疾病的循证医学治疗
238	第 30 章	原发性输卵管癌的循证医学治疗
240	第 31 章	早期外阴癌的循证医学治疗
246	第 32 章	晚期外阴癌的循证医学治疗
250	第 33 章	阴道癌的循证医学治疗
253	第 34 章	化疗不良反应的循证医学处理
270	第 35 章	子宫平滑肌瘤的循证医学治疗
276	第 36 章	子宫内膜异位症的循证医学治疗

第1章 临床治疗决策必须遵循循证医学原则

【核心问题】

- 什么是循证医学?
- 什么是循证治疗学?
- 什么是妇科肿瘤的循证治疗学?
- 如何在临床上实施循证医学?
- 如何遵循循证医学原则进行治疗决定?

再没有比武断地用以下三种推论方式更糟糕更可怕的了:因为是前辈权威说的,所以是正确的;因为是习惯做法,所以是正确的;因为是普遍信念,所以是正确的。

——罗杰·培根

1992年加拿大 McMaster 大学提出了循证医学 (evidence-based medicine, EBM) 的概念,宣布现代医学进入了一个新时代——循证医学时代,也宣告经验医学的终结。从此,依照科学证据制定治疗方案成为医学临床实践的主流,而依照经验制定治疗方案成为过去,遵循循证医学原则的规范化治疗成为现代临床治疗学的基石。

1 循证医学

循证医学 (EBM) 是“基于现有最好的证据,兼顾经济效益和价值取向,进行医学实践的科学”^[1]。更具体地说,循证医学是关于如何遵循证据进行医学实践的科学,这里的医学实践不仅仅是临床上医生对个体患者的诊治,还包括医疗卫生法规 and 政策的制定、公共卫生和预防策略的制定、医疗卫生服务组织和管理、医疗卫生技术准入、新药审批、医疗计划的制定、临床指南和统一

式服务流程的制定、患者对服务项目的选择、医疗事故法律诉讼等一切与医疗卫生服务有关的活动和行为。

2 循证治疗学

依照循证医学原则制定的治疗学称为循证治疗学。循证医学创始人之一 Sackett 等^[2]将循证治疗学定义为:“慎重、准确、明智的应用当前所能获得的最好的研究依据,同时,结合医生的个人专业技能和临床经验,考虑患者的价值和愿望,将三者完美地结合制定出患者的治疗措施”。

3 妇科肿瘤的循证治疗学

妇科肿瘤主要包括子宫肌瘤、子宫内膜异位症等良性肿瘤和宫颈癌、内膜癌、卵巢癌、绒癌、外阴癌等恶性肿瘤,治疗上纷繁复杂,对于同一个问题,不同医生的处理有时完全不同。既往多根据医生的经验制订

治疗方案,现在我们要遵循循证医学的原则,充分考虑治疗依据、医生的特点和经验、患者的选择等三方面,制定可靠的、先进的、科学的治疗方案^[3]。

例如,手术病理分期为Ib期中分化子宫内膜样腺癌术后是否需要放疗呢?既往多根据医生的个人经验选择,有的主张放疗,有的主张观察,没有定论。现在不同了,依照循证医学原则,根据最近公布的大样本临床Ⅲ期试验PORTEC试验结果^[4-6],可以说,目前我们有比较充分的理由认为这类患者无需术后放疗。当然,随着越来越多的这方面的临床试验公布,将来也许会有变化,但是,目前对这类患者观察随访是最好的选择。这就是循证治疗学的力量,我们可以在处理临床难题时更有信心,也更科学。

4 “现有的最好的证据”是实施循证医学的关键

从上面的论述可以看出探求“现有的最好的证据”是实施循证医学的关键。可以说,“经验医学”和“循证医学”的区别关键在于对证据的定义和定位不同。“经验医学”的证据是医生的个人经验;而“循证医学”的证据是历史临床参考文献、医生个人经验、患者选择的综合,其中历史临床参考文献占核心地位,主要包括临床试验、回顾性研究、经验总结、个案报道等。

有人认为,只有前瞻性随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)才是证据,这是一个误区。虽然RCT的力量最强,但是不能忽视回顾性研究,甚至个案报道的作用,比如,对于罕见肿瘤,小样本研究同样重要,而且RCT试验有时也存在试验设计等方面的纰漏。总之,对于每一个问题我们要综合所有证据。鉴于此,本书中我们没有将证据分类为I、II、III类,只是指明证据来源于RCT、还是回顾性研究、还是个案报道,以免对读者产生误导。

有人认为,Cochrane组织等于循证医学,只有它的工作才是循证医学工作,这是另一个误区。Cochrane组织是一个收集、总结和传播医学证据的国际合作组织,它的主要工作是报道系统综述(Meta-analysis),但是系统综述涉及的方面还很少,结论有时也不见得都正确,目前在临床实践中仅起参考作用,只是众多证据中的一种。

本书主要内容就是陈列“现有的最好的证据”,向读者陈列2007年6月以前的每种妇科肿瘤的主要研究成果,并从中总结出我们自己的治疗规范,读者也可以从这些证据中自己总结归纳,并结合自己医疗上的特点和患者地域上的特点,提出读者自己的治疗规范。

5 依据循证医学实施临床决策的三要素

临床实践的目的是给患者提供最合理的治疗。影响治疗决策的因素不仅仅是临床文献的“证据”,它只是治疗决策的三要素之一,其他两个方面是医生的经验、患者的经济条件和意愿。

“证据”仅仅说明某个方法或某种药物在人群中有效,并不说明它会治好每一个患者,判断哪个患者可能从中受益,是所有临床决策者共有的难题。这时,研究证据必须由临床经验来补充,结合患者的具体情况,并根据患者的经济能力和意愿,作出最适合该患者的治疗决定。

有时,我们可能会放弃一项科学研究充分证明有效的治疗,因为经济上负担不起,这是治疗决策中的经济因素,比如,临床试验证明Irresa对肺癌有效,但是因为经济原因应用的患者很少。有时,我们可能放弃一项充分证明有效而且经济上负担得起的治疗,比如很多有子宫肌瘤的患者一直不做治疗,因为希望把有限的财力花到更需要的地方,如孩子的教育。这是资源分配中的价值取向问题,不同的患者、不同的人群可

能有着十分不同的资源分配原则。有的人可能会坚持昂贵无效的治疗,这时价值观主导了整个决策。

因此,治疗决策必须兼顾和平衡“证据”、医生经验、患者意愿三个方面,依照实际情况,作出合理的决定。

6 具体临床决策的实施

临床决策的双方是医生和患者,双方通过面对面的交流和非面对面的交流(如看化验结果、影像学结果、病历等)共同制定治疗方案。影响交流和决策的因素很多,影响医生的因素主要包括医生的知识面(掌握“证据”的多少)、经验、上一个患者的影响、曾经有过的诉讼经历、教育背景、性格、家庭等;影响患者的因素主要有患者的知识面、亲戚朋友、家庭、媒体、其他专业人员、教育背景、性格等。因此,与患者交流、制定治疗方案是医疗工作中相当复杂的事情。需要医生牢记的是:我们必须按照循证医学原则与患者进行交流,与患者共同制定治疗方案。

6.1 在交流过程中,医生的最主要任务是提供基于证据的信息

6.1.1 准备工作 向患者提供信息前医生要做好以下准备:①检索全部的相关证据;②对证据质量进行评估,找出最佳证据;③确定现有最佳的证据与患者是否相关,包括患者可能受益的概率、益处的大小、治疗可能引起的不良反应的概率、不良反应的严重程度。

6.1.2 提供基于证据的信息 向患者交代各种治疗方法,每种方法的利弊,依照证据解答患者的疑问等。

6.2 交流过程中,患者的最主要任务是基于证据选择治疗方法

医生对患者是否提供了充分证据,证据是否正确,显著影响患者的治疗选择。可以说,如果患者充分了解相关证据,一般是做出正确的循证选择的。影响患者做

出正确选择的主要因素包括:

6.2.1 医生缺乏相关知识 医生一般都受过长时间教育,一般不缺乏最基本的知识,但是,相当多的医生不了解现有的最佳临床证据,优秀的医生需要不断学习,时时查阅国际期刊,不断更新知识。

6.2.2 环境对患者的干扰 现在媒体、网络、药厂经常散发一些错误的信息误导患者,使得部分患者对正确的证据和信息反而难以接受,也有一些一知半解的医生将个人肤浅的甚至错误的信息传递给患者,这些都需要严格的规范化管理。

7 前景展望

依照循证医学原则制定治疗方案是规范临床治疗的主要途径之一。我们呼吁全体医务工作者都按这个原则处理临床问题,加强与患者的沟通,改善医患关系,减少医患矛盾。借本书将我们掌握的近期妇科肿瘤循证治疗学的证据充分展现给大家,希望对普及循证医学贡献微薄之力。

参 考 文 献

- 1 Muir Gray,唐金陵. 循证医学. 循证医疗卫生决策. 北京:北京医学出版社,2004
- 2 Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, *et al.* Evidence-based medicine: how to practice and teach evidence-based medicine. London: Churchill Livingstone, 2000
- 3 余冬青,李力. 循证医学在卵巢癌临床工作中的价值. 国外医学. 妇产科分册, 2004, 31(2): 84—87
- 4 Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, *et al.* Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet, 2000, 355(9213): 1404—1411
- 5 Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, *et al.*

4 妇科肿瘤循证治疗学

- Survival after relapse in patients with endometrial cancer; results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*, 2003, 89; 201—209
- 6 Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, *et al.* Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma; long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63 (3); 834—838

第2章 宫颈上皮内瘤变的循证医学治疗

【核心问题】

- 如何解读宫颈细胞学检查报告？
- 宫颈细胞学检查结果提示 ASC-US，如何进一步处理？
- 宫颈细胞学检查结果提示低度鳞状上皮内病变（LSIL），如何进一步处理？
- 宫颈细胞学检查结果提示高度鳞状上皮内病变（HSIL），如何进一步处理？
- 宫颈细胞学检查结果提示异常腺上皮，如何进一步处理？
- 宫颈细胞学检查结果阴性，而高危人乳头瘤病毒（HPV）阳性，如何进一步处理？
- 宫颈细胞学检查结果提示发现正常形态子宫内膜细胞，如何进一步处理？
- 宫颈组织学检查结果提示宫颈上皮内瘤变（CIN），如何选择治疗方法？
- 宫颈组织学检查结果提示 CIN2/3，如何选择治疗方法？

【摘要】 子宫颈细胞学普查是公众健康的一项重大工程。在我国，细胞学异常患者逐年增加，如何恰当规范地处理这些患者是一个重要问题。目前，一般认为，对于 ASC-US 推荐检测高危 HPV，对于不能排除高度鳞状上皮内病变的非典型鳞状上皮的病变推荐直接阴道镜，对于孕妇、绝经后女性、青少年有相应的特别处理。

随着宫颈细胞学普查的推广，宫颈浸润癌逐渐减少，而子宫颈上皮内瘤变（CIN）患病率越来越高，如何规范处理 CIN，避免过度处理，是临床医生急需探讨的问题。现在的研究认为对于满意阴道镜诊断的 CIN1 可以随诊 HPV 检测或细胞学检查，也可以采取激光汽化、冷冻等消除性治疗或 LEEP、冷刀锥切等切除性治疗。对于不满意阴道镜诊断的 CIN1 最好采取切除性治疗。对于满意阴道镜诊断的 CIN2/3 可以采取消除性治疗或切除性治疗。对于不满意阴道镜诊断的 CIN2/3 最好采取切除性治疗。对于孕期 CIN，最好不做治疗，等产后再做处理。对于青少年 CIN1/2，可以暂时观察随诊。CIN 患者即使治愈，长时间内浸润癌的发生率仍然高于非 CIN 患者，因此术后需要长时间随诊。治疗方法选择上，现一般认为对于满意阴道镜各种方法疗效无显著差别，对于不满意阴道镜，宜选择子宫颈环形电切术（LEEP）或冷刀锥形切除术（CKC）等切除性手段，前者有创伤小、出血少、手术快、可门诊治疗、对生育影响小等优点，但是对于可疑浸润鳞癌或原位腺癌首选 CKC，因为 LEEP 有部分患者切缘病理不好判断。也有研究者认为对于高度病变（CIN2/3），无论阴道镜是否满意，LEEP 等切除性治疗的疗效高于激光汽化等消除性治疗，应行切除性治疗。光动力学治疗和 HPV 疫苗刚刚走向临床。

【关键词】 宫颈；细胞学；组织学；TCT；CIN；CKC；LEEP；激光；阴道镜；HPV

1 宫颈细胞学异常的处理

子宫颈细胞学普查是关系公众健康的一项重大工程。据统计，美国每年有大约

5 000 万女性行子宫颈脱落细胞学检查，其中大约 350 万（7%）诊断为细胞学异常。我国虽然还没有相关统计，但预计受检者和异常者会更多。因此，普及子宫颈细胞学

筛查,准确诊断细胞学异常,对异常患者适当规范处理是政府、民众和医生的职责。

1.1 子宫颈细胞学诊断

巴氏系统 (The Bethesda System, TBS) 是描述子宫颈细胞学的国际标准。1988 年诞生,1991 年第一次修订,2001 年第二次修订。2001 年 4 月 30 日到 5 月 2 日,20 余个国家 44 个权威机构 400 余参与者共同制定发布了现在国际通用的 2001 年版巴氏系统,这是现在最常用的病理学描述方法,各国病理学者基本遵照这个系统,见表 2-1^[1]。

具体来说,满意的细胞学标本一般至少需要 8 000~12 000 个清晰可见的鳞状上皮细胞(常规涂片)或 5 000 个(对于液态系统 TCT);转化区成分不是必须的,但是满意的细胞学标本最好含有 10 个以上的子宫颈管腺上皮细胞或鳞状间变细胞,否则需要在报告中指出;另外,如果因炎细胞或血细胞污染,上皮细胞 50%~75% 不可见,称为部分模糊 (partially obscured),需要在报告中指出,如果超过 75% 不可见,归为不满意的细胞学标本。

报告结论要明确归类为“异常上皮细胞”或“未见异常上皮细胞”,而“反应性改变”、“正常细胞改变”等较模糊的描述不宜作为结论。

异常鳞状上皮细胞中 ASC-H 是一个新概念,指细胞改变介于 ASC-US 和 HSIL 之间,一般占非典型鳞状上皮 (Atypical squamous cells,ASC) 的 5%~10%。一般的高危人乳头瘤病毒 (human papilloma virus,HPV) 感染和 CIN1 的细胞学改变很难分清,归于一类 (LSIL),而细胞学上 CIN2 和 CIN3 很难区分,归为 HSIL。当然,有些病理学者坚持应用子宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelia neoplasia,CIN) 分类。对于一些经验丰富的病理学者,区分 HPV 感染、CIN1、CIN2、CIN3 并不是很困难的事情,能相对准确区分当然更好。

表 2-1 2001 巴氏系统(TBS)命名

2001 巴氏系统 (TBS)	
标本质量	
满意	
不满意	
一般分类	
未见异常上皮细胞	
异常上皮细胞	
其他	
解释/结果	
未见异常上皮细胞	
病原体	
滴虫性阴道炎	
真菌性阴道炎	
细菌性阴道病	
衣原体感染	
单纯疱疹病毒感染	
其他非肿瘤性发现	
炎症反应性改变	
放射反应性改变	
宫内节育器反应性改变	
萎缩性改变	
异常上皮细胞	
鳞状上皮	
非典型鳞状上皮 (ASC)	
意义不明确非典型鳞状上皮 (ASC-US)	
不能排除高度鳞状上皮内病变的非典型鳞状上皮 (ASC-H)	
低度鳞状上皮内病变 (LSIL), 包括 HPV 感染/轻度不典型增生/CIN1	
高度鳞状上皮内病变 (HSIL), 包括中重度不典型增生/CIN2/CIN3	
原位鳞癌 (CIS)	
腺上皮	
非典型腺上皮 (AGC), 包括宫颈, 子宫内膜, 非特异性 (AGC-NOS)	
非典型腺上皮, 倾向于肿瘤 (AGC)	
子宫颈原位腺癌 (AIS)	
腺癌	
其他	
40 岁以上女性子宫内膜细胞	

异常腺上皮细胞中意义不明确腺上皮 (atypical glandular cells-undetermined significance, AGU-US) 因为没有实际意义被摒弃。而且, 异常腺上皮 (AGS) 需要尽量指出上皮来源, 是来自子宫颈还是子宫内膜。非典型腺上皮, 倾向于肿瘤 (AGC, favor neoplastic) 是一个新描述, 用于介于 AGS 和 AIS 之间的细胞学改变。

需要指出, 归于“其他”的“40岁以上女性子宫内膜细胞”具有重要的临床意义, 常常伴有子宫内膜病变 (有关处理见后述)。

下面我们将探讨异常细胞学的处理, 主要参考“2001年子宫颈异常细胞学处理共识”^[2]。

1.2 子宫颈细胞学异常的处理

1.2.1 ASC 的处理

ASC 包括 ASC-US 和 ASC-H 两类。

对于 ASC-H, 阴道镜活检 24%~94% 为 CIN2/3, 因此, 对这类患者一般宜直接阴道镜检查, 如果阴道镜活检结果阴性, 推荐第6个月和第12个月复查细胞学或第12个月检查高危 HPV, 如有异常再行阴道镜检查, 如无异常, 按常规随访。

对于 ASC-US, 美国每年有 200 万~300 万患者, 一般认为 20%~60% 的 ASC-US 为 CIN 病变, 其中超过 70% 为 CIN1, CIN2/3 的概率很低 (占 ASC-US 的 5%~17%), 浸润癌的概率更低 (占 ASC-US 的 0.1%~0.2%), 绝经后女性相对更安全, 因此它的处理有争议。

1.2.1.1 首选检测高危 HPV, 敏感性 83%~96%, 40%~60% 可以省去不必要的阴道镜检查。

Solomon 等^[3] 针对 ASC-US 进行了一项大样本前瞻随机对照研究 (RCT), 共 3 488 例 ASC-US 随机分 3 组, 1 163 例直接阴道镜检查; 1 161 例先行高危 HPV 检测, 如阳性再行阴道镜检查, 如阴性随访; 1 164 例细胞学随访到 HSIL 再行阴道镜检查。结果直接镜检组大部分

过度处理 (25% 无病变可见未活检, 47% 活检结果阴性), 仅 15% CIN1, 6% CIN2, 5% CIN3, 共检出 CIN2/3 136 例; HPV 组 56% HPV 阳性行阴道镜检查, 检出 CIN2/3 131 例, 敏感性 96%; 细胞学随访组仅仅 8.7% 行阴道镜检查, 检出 CIN2/3 56 例, 敏感性 44%。因此, 对于 ASC-US 推荐首选 HPV 检测, 如阳性再行阴道镜检查, 如阴性, 第6个月和第12个月复查细胞学或第12个月检查高危 HPV, 如有异常 (包括 ASC-US) 再行阴道镜检查, 如无异常, 按常规随访。

1.2.1.2 也可以定期细胞学检查, 敏感性 44%~85%。

每 4~6 个月测 1 次; 连续 2 次阴性转入常规检查组, 期间如果出现 ASC-US 或以上细胞学异常行阴道镜检查。

1.2.1.3 也可以立即阴道镜检查, 敏感性 96%, 但是接近一半阴性结果。

如果结果阴性, 第12个月复查细胞学。

1.2.1.4 对于细胞学检查 ASC-US, 缺少组织学 CIN 证据的不宜直接行子宫颈环形电切术 (LEEP)。

1.2.1.5 对于妊娠期 ASC-US 的处理同非孕期。

1.2.1.6 对于绝经后上皮萎缩 ASC-US, 推荐先用 1 个疗程阴道雌激素, 停药 1 周后复查细胞学。

1.2.2 LSIL 的处理

低度鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 约占细胞学检查的 1.6%, 20%~83% 高危 HPV 阳性, 15%~30% 的 LSIL 活检结果为 CIN2/3。

有研究者建议随访细胞学, 但是鉴于失访率高存在潜在危险, 现在多数认为宜直接阴道镜检查, 对于不满意阴道镜应加宫颈管搔刮。如阴性, 第6个月和第12个月复查细胞学或第12个月检查高危 HPV, 如有异常 (包括 ASC-US) 再行阴道镜检查, 如无异常, 按常规随访。Shafi 等^[4] 前瞻性随机研究 353 例细胞学轻度病变者 (38 例 ASC-

US, 315 例 LSIL), 182 例直接阴道镜检查, 171 例随访细胞学至 HSIL 再做阴道镜, 结果前者 51% 活检阴性, 25% CIN1, 24% CIN2/3, 后者 21% 失访, 随访者 62% 阴性, 13% CIN1, 25% CIN2/3, 1 例早期浸润癌。

如果有条件随访, 也可以随访。Nobbenhuis 等^[5] 观察 353 例宫颈细胞学 CIN 患者的自然转归, 每 3~4 个月查 1 次细胞学及 HPV, 中位随访 33 个月, 基线细胞学为 CIN1 16%, CIN2/3 84%, HPV 阳性 66%, 结果 233 例基线 HPV 阳性者 122 例持续感染, 其中 100 例转为 CIN3, 而 120 例基线 HPV 阴性者仅 3 例转为 CIN3 (其中 2 例继发 HPV 感染), CIN3 的高危因素为 HPV 持续感染, 研究者认为 HPV 持续感染是 CIN 进展的必要条件, 建议对于细胞学 CIN1/2, 如基线 HPV 阳性, 6 个月复查, 如持续阳性, 阴道镜检查治疗; 如基线 HPV 阴性, 6 个月复查, 如还是阴性, 转入常规细胞学检查; 如基线 HPV 阴性, 6 个月复查阳性, 再 6 个月复查, 如持续阳性, 阴道镜检查治疗。

对于绝经后上皮萎缩患者, 可以不直接阴道镜, 先用 1 个疗程阴道雌激素, 停药 1 周后复查细胞学; 也可以第 6 个月和第 12 个月复查细胞学或第 12 个月检查高危 HPV, 如有异常 (包括 ASC-US) 再行阴道镜检查, 如无异常按常规随访。

对于青少年 LSIL, 可以第 6 个月和第 12 个月复查细胞学或第 12 个月检查高危 HPV, 如有异常 (包括 ASC-US) 再行阴道镜检查, 如无异常按常规随访。年轻患者首选观察而不是阴道镜检查, 活检的主要原因是这些患者的 CIN 多是 HPV 短暂感染引起, 自然转阴率高。欧美国家年轻女性 HPV 感染率 20%~46%, Ho 等^[6] 观察了 608 名美国在校性活跃女生, 每 6 个月检查 HPV 及细胞学, 发现基线 HPV 感染率 26%, 36 个月累计感染率 43%, 整个人群

感染率逐年下降, 从第 1 年的 20% 到第 2 年的 14%, 到第 3 年的 9%; HPV 感染的高危因素包括年轻、黑人或西班牙人、12 个月内性伴侣 ≥ 4 个、性交次数 $\geq 2 \sim 6$ 次/周、长期性伴侣超过 1 个、肛门性交、非学校性伴侣、饮酒, HPV 感染持续超过 6 个月的高危因素包括年纪大、多种 HPV 复合感染、高危 HPV 感染; 研究者观察到 HPV 感染是短暂的, 6 个月内转阴率为 31%, 6~12 个月内转阴率 39%, 13~19 个月内转阴率 11%, 3 年后持续阳性仅 9%; 细胞学检查发现 31 例发展为 CIN (其中 29 例 CIN1), 占观察人群的 5%, 占 HPV 感染人群的 12%, CIN 的高危因素为持续 HPV 感染超过 6 个月和高危 HPV 感染。据此, 研究者认为对于年轻患者 HPV 阳性的 CIN 可以观察。

没有组织学证实, 不推荐直接应用 LEEP。

对于孕妇, 推荐由有经验医生直接阴道镜检查, 仅仅对于可疑高度病变或癌活检, 对于不满意阴道镜不能搔刮颈管, 可以 6~12 周后复查。除非可疑浸润癌, 不做治疗, 仅仅随诊观察阴道镜, 对于病灶加重者活检, 要求产后 6 周内重新检查阴道镜。

1.2.3 HSIL 的处理 高度鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 占细胞学检查的 0.45%, 70%~75% 组织学 CIN2/3, 1%~2% 为浸润癌。

阴道镜检查活检加颈管搔刮是细胞学 HSIL 的标准处理方法。如果活检病理学结果为 CIN1 或阴性, 应行细胞学和组织学病理会诊, 以会诊结果做相应治疗, 如果无法会诊或没有会诊结果, 建议行 LEEP 等切除性治疗。约 35% 的阴道镜活检 CIN1, LEEP 治疗后病理为 CIN2/3。

孕期 HSIL 的处理同 LSIL。

青少年 HSIL, 如果阴道镜活检结果为低度病变或阴性, 可以每 4~6 个月随访细

胞学和阴道镜,如病变加重或 HSIL 持续存在,行切除性治疗。

对于随访困难者,有经验的医生可以直接处理^[7,8]。

1.2.4 异常腺上皮的处理 异常腺上皮包括 AGC, AGC favor neoplasia 和宫颈原位腺癌 (adenocarcinoma in situ, ACIS)。其中 AGC 又包括宫颈腺上皮、子宫内膜腺上皮和非特异性腺上皮 (AGC-NOS)。一般认为 AGC 比 ASC 或 LSIL 危险性高,有 1%~9% 可能为浸润癌。AGC-NOS 中 9%~41% 可能为 CIN2/3、AIS 或浸润癌,而 AGC favor neoplasia 为 27%~96%。AIS 中 48%~69% 为 AIS, 38% 为浸润腺癌。细胞学筛查仅有 50%~72% 的敏感性。

无论细胞学检查提示哪种腺上皮异常,复查细胞学或 HPV 检测都是无意义的,阴道镜检查加颈管搔刮是基本处理,对于 >35 岁 (或 <35 岁但有异常子宫出血) 或细胞学提示异型子宫内膜样细胞时,需要加刮宫。如果病理结果阴性,对于细胞学 AGC favor neoplasia 或 AIS 行切除性手术,首选冷刀锥切 (CKC),对于细胞学 AGC-NOS,推荐每 4~6 个月复查细胞学,直到连续 4 次阴性转入常规随访,期间如果发现异常再行阴道镜检查或转至有处理复杂细胞学异常经验的临床医生处理。

1.2.5 细胞学检查阴性而高危 HPV 阳性

宫颈肿瘤与 HPV 感染密切相关,细胞学检查阴性但 HPV 阳性是宫颈病变的高危人群。美国成人 HPV 阳性率为 30%~43%,其中 15%~25% 在 1~2 年发展为 CIN。细胞学正常者中约 7% 高危 HPV 阳性^[9]。Rozendaal 等^[10] 观察 1 632 例宫颈细胞学阴性女性,其中高危 HPV 持续感染 86 例 (5.3%)。这些患者中 6 例 (7%) 发展为 CIN3, 2 例 (2%) 发展为 CIN2, 2 例 (2%) 发展为 CIN1,而对照组 1 536 例 HPV 阴性女性中仅仅 1 例 CIN3 (0.1%), 1 例

CIN2 (0.1%), 5 例 CIN1 (0.3%), HPV 阳性者发展为 CIN3 的可能性是 HPV 阴性者的 116 倍。Hopman 等^[11] 观察 68 例 HPV 阳性而细胞学阴性女性,结果中位随访 34 个月,17 例细胞学异常,其中 16 例 HPV 持续阳性。按年份累计,1 年持续阳性者 5% 发展为 CIN, 2 年持续阳性者 25% 发展为 CIN, 3 年持续阳性者 40% 发展为 CIN, 4 年持续阳性者 69% 发展为 CIN,而对照组 HPV 阴性者的相应数据分别是 1%, 1%, 3%, 3%。临床上不乏细胞学阴性而高危 HPV 阳性患者,很多这样的患者直接做阴道镜活检发现 CIN。因此,对于这类患者,可以直接阴道镜活检以除外细胞学检查假阴性,当然,也可以定期随访。

1.2.6 宫颈脱落细胞中正常形态子宫内膜细胞的意义

如果 40 岁以上卵泡期或黄体期或绝经后女性宫颈脱落细胞中发现正常形态子宫内膜细胞,常常提示子宫内膜病变的可能。Cherkis 等^[12] 早期研究发现 59 岁以上女性如果宫颈细胞学检查发现子宫内膜细胞,50% 有某种内膜病变,37% 有内膜增生或癌变。Montz^[13] 观察了绝经后、激素替代 (hormone replacement therapy, HRT) 治疗、无症状、有组织学活检的宫颈细胞学检查发现正常子宫内膜细胞患者 93 例,结果子宫内膜组织学检查发现 18 例 (19%) 有病变,其中 1 例内膜癌,6 例单纯增生,2 例复杂增生,2 例轻度不典型增生,7 例息肉,无孕激素对抗的 HRT 内膜病变率为 44% (4/9) 高于连续联合组为 14% (7/50) 和序贯组为 20% (7/34)。

2 宫颈上皮内瘤变(CIN)的处理

宫颈癌既往曾是女性死亡率最高的癌症,现在已越来越少见。主要原因是宫颈细胞学普查的推广,使得大部分患者阻断在癌前病变期,即宫颈上皮内瘤变 (CIN)。另一方面,这也造成了现在 CIN 患者越来越多,而且大部分为生育期女性。如果不

治疗,约66%的CIN2/3会进展为原位癌,2%进展为浸润癌。一般地说,CIN1发展为原位癌需58个月,CIN2需38个月,CIN3需12个月。据统计,美国每年超过100万人诊断为低度病变(CIN1),约50万人诊断为高度病变(CIN2/3)。如何规范处理CIN,避免过度处理,是临床医生急需探讨的问题。

2001年美国阴道镜与宫颈细胞病理学会(ASCCP)发起了CIN处理共识会,全球29个权威机构参与,共同发表了讨论结果^[14]。目前已经成为临床医生处理CIN的基石,本文围绕这个指南以及一些相关报道探讨CIN的临床处理。

2.1 CIN1的处理

CIN1的病理学诊断一致性较差,ALTS临床试验显示,宫颈活检初次病理学提示CIN1的标本经病理专家阅片委员会审核后,仅43%符合CIN1,41%降至正常,13%升至CIN2或CIN3^[15]。另一项研究指出宫颈活检诊断CIN1者,LEEP术后有23%~55%诊断为CIN2或CIN3。

CIN1的特点是大部分自然消退,有研究观察4505例CIN1患者的自然病程,结果57%自然消退,仅有11%进展为CIN2/3,0.3%进展为浸润癌,32%维持不变。CIN1自然消退主要与HPV的短暂感染有关。

对于阴道镜下病变范围清晰,未延伸入宫颈管的满意阴道镜诊断的CIN1患者,可以观察随访推荐第12个月高危HPV检测,如阴性按常规随访,如阳性行阴道镜检查及治疗,检测CIN3的敏感性95%。也可以第6个月和第12个月细胞学随访,2次阴性按常规随访,如有阳性结果行阴道镜检查及治疗,检测CIN3的敏感性85%。

也可以选择直接治疗,治疗方法上可以选择激光汽化(laser vaporization)或冷冻等消除(ablative)手段,也可以选择子宫环形电切除术(LEEP)或冷刀锥切

(CKC)等切除(excision)手段。

在20世纪70年代,消除性治疗主导,当时还没有LEEP,CKC是唯一的切除手段。1984年Cartier临床开始应用LEEP诊断治疗CIN(命名为diathermy loop excision),经Prendiville、Baggish等改进(命名为large loop excision of the transformation zone, LIETZ),后Wright将之命名为LEEP(loop electrosurgical excision procedure)。20世纪90年代起LEEP开始广泛用于临床CIN治疗,现在已经成为治疗CIN的最主要手段,但我国尚在普及阶段。LEEP与激光汽化相比有保留病理标本明确诊断的优点,以免遗漏偶然发现的浸润癌。LEEP与CKC相比,疗效相当,而LEEP有切除组织少、创伤小、出血少、手术快、无需全麻、可门诊治疗、对生育影响小等优点。

对于满意阴道镜诊断的CIN1,这些治疗手段的疗效没有显著差异,可以根据医生的习惯、患者的选择、患者的生育要求、现有的资源配置等选择合适的、对患者创伤小的治疗手段。需要注意的是,采用消除手段前最好排除宫颈管内病变,对于复发性CIN1最好采用切除手段。

对于阴道镜下病变延伸入宫颈管的不满意阴道镜诊断的CIN1和复发性CIN1,首选切除性手段,约10%的锥切标本显示为CIN2/3。观察随访仅限于孕妇、免疫抑制患者和青少年患者。

2.2 CIN2/3的处理

这类病变大部分会持续或进展,而不是消退。据观察,43%的CIN2和32%的CIN3会自然消退,35%的CIN2和56%的CIN3会持续,而22%的CIN2和14%的CIN3会进展。

对于满意阴道镜诊断的CIN2/3,可选择各种消除或切除手段,疗效相当。1项大样本研究观察了3783例CIN激光汽化长期随访结果,共4例微浸和5例浸润癌产