

2019 ASCCP 基于风险的子宫颈癌筛查结果异常的管理共识解读

李明珠 赵昀 李静然 赵超 魏丽惠



扫一扫下载全文

2019 美国阴道镜和宫颈病理学会 (ASCCP) 基于风险的宫颈癌筛查结果异常和癌前病变管理指南是 ASCCP 发起的宫颈癌筛查异常后处理的第四次共识指南, 第一次共识会议于 2001 年召开^[1], 随后分别于 2006 年^[2]和 2012 年^[3]进行了更新。2012 年 ASCCP 共识中已首次提出同等风险, 同等管理的原则, 即对 5 年内发生宫颈高级别及以上病变 (CIN3+) 的风险进行分层管理, 这在概念上是一大突破, 但这一评估依赖于复杂的计算, 而且没有充分纳入既往筛查史。2015 年 ASCCP 发布了一版过渡指南^[4], 主要针对 HPV 初筛提出了管理建议。2019 年 ASCCP 宫颈癌筛查结果异常和癌前病变的管理共识 (以下简称 2019 版指南)^[5], 在既往指南的基础上再次更新, 与之前版本的关键区别在于其基于风险值的量化和细化, 加入“阈值”概念, 同等风险, 同等管理更加精细化。例如, 从 HPV 阳性的 ASC-US、LSIL 建议进行阴道镜检查, 变为 2019 版“基于风险”的推荐: 既往筛查和此次筛查结果, 当前发生 CIN3+ 的风险在 4.0% 以上者, 建议进行阴道镜检查。提出这一改变的依据是基于此次筛查结果和既往筛查史 (包括未知史) 组合风险评估表^[6]。这个评估表来自于凯撒机构 (KPNC) 的一项前瞻性纵向队列研究, 该研究对 150 多万名女性进行了历经 10 年以上的随访, 详细描述了各种风险指标的处理, 对此版指南中评估不同风险管理具有决策性的意义。风险升高的患者, 建议进行更频繁的监测、阴道镜检查和治疗; 而对风险较低的患者可以推迟阴道镜检查, 进行更长时间的随访监测, 当风险足够低时, 再回到常规筛查。

2019 版指南具体在以下几个方面进行了更新:

一、关于宫颈癌筛查方法

基于 HPV 的检测是风险评估的基础。2019 版指南使用基于 HPV 的检测, 指的是 HPV 初筛或 HPV 检测与宫颈细胞学的联合筛查。HPV 感染的特征, 包括 HPV 类型和感染持续时间, 共同决定了 CIN 3+ 的罹患风险。与 HPV 检测相比, 细胞学较低的敏感性和阴性预测值影响其作为长期风险预测的效果^[7]。单独 HPV 检测或与细胞学的联合筛查, 可延长随访间隔和推迟低风险人群的阴道镜检查。应采用美国食品和药物管理局 (FDA) 批准的用于筛查的方法, 需要注意的是所有 HPV 检测仅指高危 HPV 类型的检

测。未经 FDA 批准的 HPV mRNA 和 HPV DNA 检测仅可用于与细胞学联合进行筛查, 除非有充分、严格的数据支持其不同方式的使用^[8]。

只有在无法进行 HPV 检测或无法进行联合筛查的情况下, 才采用单一细胞学检查作为检测手段。如果应用 HPV 检测或联合筛查间隔每年一次, 那么单一细胞学检查则需要每 6 个月一次; 如应用 HPV 检测或联合筛查间隔每 3 年一次, 单一细胞学筛查则需要每年一次。

二、个性化、基于风险的管理依据当前筛查结果和既往筛查史结合

2001 版共识首次确定了阴道镜的转诊阈值, 即低级别鳞状上皮内病变 (LSIL) 和 HPV 阳性的 ASC-US 患者, 这一建议一直延续到 2006 版和 2012 版。2019 ASCCP 工作组回顾多项数据发现, 直接转诊阴道镜患者当前发生 CIN 3+ 的风险为 3%~7%^[9]。该风险应由当前筛查结果和既往病史 (包括未知病史) 以及既往宫颈病变治疗情况综合评估。即使相同的当前筛查结果, 根据既往筛查史评估后会有不同的管理建议。总体评估原则: 根据当前筛查和既往筛查结果, 如当前 CIN3+ 风险 $\geq 4\%$, 应立即进行阴道镜检查或治疗; 如当前 CIN3 风险 $< 4\%$, 则评估其 5 年内发生 CIN3+ 风险, 以确定患者是否应在 1 年、3 年或 5 年后进行随访。

2019 版指南根据不同风险阈值提出以下处理组合分别为: 观察随访、阴道镜检查和治疗, 分别代表了不同 CIN3 风险的阈值层面, 见图 1。每个风险层的最低阈值, 称为临床操作阈值 (clinical action threshold, CAT), 决定了下一步管理建议的级别, 具体可通过智能应用程序或通过网址

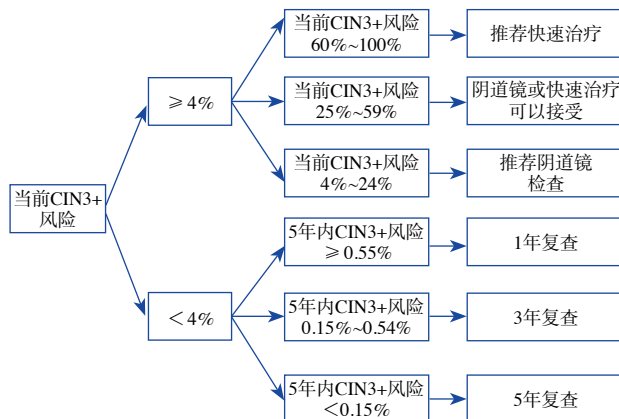


图 1 风险阈值及处理推荐图示

[http://cervixca.nlm.nih.gov/Risk Tables/](http://cervixca.nlm.nih.gov/Risk%20Tables/) 查询表格来确定其处于何种风险级别。

三、HPV 阳性的分流问题

所有初筛为 HPV 阳性者,无论 HPV 基因型如何,均建议用同一次实验室样本进行细胞学的分流检测。这一项建议对其同等风险,同等管理的指导意义更加明确(如 HPV16 阳性细胞学阳性进行阴道镜检查,但如 HPV16 阳性细胞学 HSIL 直接快速治疗)。这一推荐与 2015 宫颈癌筛查异常的临时指南中关于 HPV16/18 可直接转诊阴道镜,非 HPV16/18 需要细胞学分流的建议不同,2019 版指南指出 HPV 阳性,无论 HPV 分型如何都要进行细胞学检查。但 HPV16/18 阳性发生 CIN3 和隐匿性癌的风险较高,因此即使细胞学检查结果为阴性,也有必要进行阴道镜检查。另外如 HPV16/18 阳性,但实验室无法提供对同一样本细胞学的分流检测的条件,患者也可直接转诊阴道镜^[4]。

四、阴道镜检查实践

依据 ASCCP 阴道镜标准^[10]:阴道镜检查中最大限度地检出 CIN2+ 至关重要,如果没有发现 CIN2+,管理力度也会降低,仍建议对不同部位醋白区域进行 2~4 块活检。对于风险较低的人群:细胞学 HSIL 以下、无 HPV16/18 和阴道镜印象完全正常(无任何化生或其他可见异常的醋白,且有完整可见的鳞柱交界),这种情况发生隐匿 CIN2+ (1%~7%) 和 CIN3 (<1%) 的风险较低。不建议进行无目标性(随机)活检,随访即可。为了确保 CIN2+ 不被遗漏,ASCCP 阴道镜标准强调了活检的必要性,即阴道镜下任何程度的化生或其他异常的醋白上皮均应进行活检。

五、关于快速治疗的处理推荐

在 2012 版指南中,快速治疗(无需阴道镜活检直接进行治疗)是宫颈高级别病变患者的一种选择^[3],2019 版再此基础上进行了更明确的定义。KPNC 的数据显示,HPV 阳性,细胞学 HSIL 时,当前 CIN3 和 CIN2 的风险分别为 49% 和 77%^[6];细胞学 HSIL,HPV16 时,CIN3 和 CIN2 的当前风险分别为 60% 和 77%^[11]。故对于 25 岁及以上的非妊娠患者,当 CIN3+ 即刻风险 $\geq 60\%$ 时(如细胞学 HSIL,HPV16+),优先推荐快速治疗。对于 CIN3+ 当前风险在 25%~60% 之间的患者,可以先进行阴道镜检查或直接快速治疗。但是在选择快速治疗时,医患应充分沟通共同决策,特别是对于担心治疗会对今后妊娠结局有潜在影响的患者。

六、高级别鳞状上皮内病变组织病理学报告的推荐

基于 2014 年下生殖道肛门-生殖器鳞状上皮内病变术语(LAST)/世界卫生组织(WHO)对宫颈高级别病变进行二级分类报告结果:即高级别鳞状上皮内病变(HSIL)和 LSIL,2019 版建议组织病理学报告应包括 CIN2 或 CIN3 限定性词语,因这两种类型的进展风险及治疗方式的选择有所不同,应采用 HSIL(CIN2)、HSIL(CIN3)的方式报告。对于一些 CIN2,保守治疗是可接受的^[12],故 2019 版指南 HSIL 治疗的管理也将 CIN2 和 CIN3 的管理方案根据不同风险进行推荐,并继续推荐 p16 免疫组织化学在 HSIL(CIN

2 或 CIN3)组织形态学的应用。但应避免 p16 应用不当,造成宫颈组织学过度诊断的风险,例如组织形态为 CIN1,即使 p16 阳性也不应升级为 HSIL(CIN2)。

七、高级别病变的治疗管理和随访

1. 治疗后随访问隔问题

2019 版与 2012 版不同之处在于锥切后首次随访问隔不再是 12 个月,而是治疗后 6 个月进行基于 HPV 检测的复查。根据 KPNC 数据,HSIL 治疗后联合检测/HPV 检测连续 1、2、3 次阴性后 5 年发生 CIN3+ 的风险分别为 1.7%/2.0%、0.68%/0.91% 和 0.35%/0.44%^[6]。因此,建议首次治疗后 6 个月随访如阴性,则每年联合检测或 HPV 检测,直到连续三次阴性。2012 年指南建议 5 年的筛查间隔,但没有具体说明何时应该停止筛查。KPNC 数据显示,HSIL 治疗后 5 年 CIN3+ 的风险仍然高于 0.15% 的阈值,人群长期研究显示,HSIL 治疗后宫颈癌风险持续增加 2 倍,风险至少持续 25 年,尤其是 50 岁以上人群^[13]。因此,2019 版指南推荐 3 次阴性随访后,进入每 3 年间隔的基于 HPV 的检测,至少 25 年。只要患者的预期寿命和接受筛查的能力没有因健康问题受到严重影响,那么 25 年后继续间隔 3 年的持续监测也是可以接受的。

2. HSIL(CIN2 和 CIN3)在不同人群的管理

在 2012 年的指南中,21 岁至 24 岁的患者被认为是一个特殊人群。在目前的指南中,共识是将这一组统称为“25 岁以下的患者”。以 25 岁为界的原因因为 25 岁以下人群 HPV 感染和 CIN2 的自然逆转率很高^[14],肿瘤发病率明显低于 25 岁以上人群。

系统回顾 CIN2 进行保守治疗后,50% 逆转,32% 持续,18% 进展为 CIN3,多数消退发生在起初的 12 个月内,进展率随时间延长而增加,在 30 岁以下消退率较高(60%)^[12]。故 2019 版推荐,对于 <25 岁或 ≥ 25 岁有生育愿望的女性,可采取观察方案,但适用于鳞柱交界完全可见,宫颈管取样无 CIN2+ 或未定级的 CIN。对于 <25 岁女性,可采用阴道镜和细胞学随访, ≥ 25 岁观察方案为阴道镜和 HPV 检测为主,首次 6 个月和 12 个月复查。在观察期间,如果 2 次连续细胞学 < ASC-H,病理结果 < CIN2,对于 ≥ 25 岁进行基于 HPV 检测为主,<25 岁细胞学为主,共一年,如果结果仍为阴性,进行基于 HPV 检测每年一次共 3 年,如阴性进入每 3 年一次随访至少 25 年,但如果 CIN2 持续 2 年,建议治疗。CIN3 推荐进行治疗。另外,如果鳞柱交界不可见,或病变上界不可见或 ECC 为 CIN2 不建议观察,因 CIN2 可能升级,建议进行宫颈锥切术。

3. 关于 HSIL 的治疗选择问题

HSIL 首选切除性治疗,包括环形电切术(LEEP 或 LLETZ)、冷刀锥化、激光锥活检。消融治疗不建议使用的情况:① 病变向颈管内延伸;② 当病变覆盖超过 75% 的子宫颈外表面,病变范围超出正在使用的冷冻头治疗范围时;③ 鳞柱交界不完全可见,或病变上边界不完全可见;④ 颈管 CIN2+ 或不能分级的 CIN;⑤ 有 CIN2 的治疗

史;⑥ 活检检查不充分;⑦ 可疑宫颈癌。子宫切除术作为 HSIL (CIN2 或 CIN3) 的治疗首要选择是不可取的。除了特定的临床试验外,对于 HSIL (CIN2 或 CIN3),采用外用制剂或治疗性疫苗等试剂治疗也是不可取的^[5]。

5. 原位腺癌 (AIS) 的处理

活检确诊的 AIS 患者,建议进行诊断性切除手术,以除外浸润性腺癌,即使最终计划进行子宫切除术也应如此。当 AIS 锥切切缘阴性,可进行单纯子宫切除,当切缘阳性时,需要二次切除以保证切缘阴性,即使计划切除全子宫。如果无法保证阴性切缘,保留生育的处理也是不推荐的。为达到理想的标本长度,在实施 LEEP 后进行“牛仔帽”式颈管切除使标本破坏是不可取的。切除标本深度至少 10 mm,对于无未来生育要求者,可将切除标本深度增加至 18~20 mm。

保留生育功能管理:联合检测及宫颈管取样推荐每 6 个月至少 3 年,之后每年一次,至少 2 年,或直到子宫切除术。如果连续 5 年都是阴性,可在第 6 年延长至筛查间隔每三年一次。锥切切缘和宫颈管内取样均可预测子宫切除标本的残留病变和浸润性癌的风险,HPV 检测阳性是 AIS 复发较有力的预测因素^[13,15]。

6. 65 岁以上既往筛查异常人群的管理

65 岁以上人群如接受 HPV 检测、联合检测或细胞学检查,依据 25~65 岁患者方案管理执行。大约 20% 的宫颈癌发生于 65 岁以上患者^[16]。为了降低 65 岁以上患者的癌症风险,管理指南建议对结果异常的 65 岁及不符合退出标准的患者进行持续检测。由于多项指南推荐对于 65 岁以上接受过充分筛查的患者停止常规筛查,因此关于老年患者特定筛查试验结果预后价值的有限数据是有限的。但既往 CIN 3+ 的 65 岁以上患者再发宫颈癌或阴道癌的风险更高,故对这一类 65 岁以上人群仍需继续监测^[13]。

2019 版指南是基于多项大样本的临床研究结果,在既往指南基础上进行了更新和完善,也体现出同等风险、同等管理的精细化,但在学习指南的同时,应了解这是基于美国筛查策略的变更,没有任何一个指南是放之四海而皆准的,正如指南中所讲,2019 版指南是推荐在美国本土应用的宫颈癌筛查和病变管理的指导方针,但是其精细化管理理念对于我国也有很多学习和借鉴的地方。

参 考 文 献

- [1] Wright TJ, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities[J]. J Low Genit Tract Dis, 2002, 6(2):127-143. DOI: 10.1097/00128360-200204000-00012
- [2] Wright TJ, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197(4):346-355. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.07.047.
- [3] 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]. Obstet Gynecol, 2013,

- 121(4):829-846. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34.
- [4] Huh WK, Ault KA, Chelmsow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(2):178-182. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.12.022.
- [5] 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 Low Genit Tract Dis, 2020, 24(2):102-131. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525.
- [6] Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(2):132-143. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000529.
- [7] Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, et al. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(5):501-508. DOI:10.1093/jnci/djx225.
- [8] Clarke MA, Darragh TM, Nelson E, et al. Reporting and assessing the quality of diagnostic accuracy studies for cervical cancer screening and management[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(2):157-166. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000527.
- [9] 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076.
- [10] Wentzensen N, Massad LS, Mayeaux EJ, et al. Evidence-based consensus recommendations for colposcopy practice for cervical cancer prevention in the United States[J]. J Low Genit Tract Dis, 2017, 21(4):216-222. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000322.
- [11] Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, et al. A study of partial human papillomavirus genotyping in support of the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(2):144-147. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000530.
- [12] Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen K, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2018, 360:k499. DOI: 10.1136/bmj.k499.
- [13] Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study[J]. BMJ, 2007, 335(7629):1077. DOI: 10.1136/bmj.39363.471806.
- [14] 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. DOI: 10.1158/1940-6207.
- [15] 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]. Ecancermedicallscience, 2015, 9:528. DOI: 10.3332/ecancer.2015.528.
- [16] Feldman S, Cook E, Davis M, et al. Cervical cancer incidence among elderly women in Massachusetts compared with younger women[J]. J Low Genit Tract Dis, 2018, 22(4):314-317. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000435.

(收稿日期: 2020-05-12)