

子宫颈低级别鳞状上皮内病变管理的中国专家共识

毕蕙 李明珠 赵超 赵昀 尤志学 耿力
李静然 丛青 李双 隋龙 魏丽惠

【摘要】子宫颈低级别鳞状上皮内病变 (LSIL) 多为人乳头瘤病毒 (HPV) 一过性感染引起临床及病理形态学改变的一种鳞状上皮内病变, 有较高的逆转率, 合并或进展到浸润癌的风险极低。中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会 (CSCCP) 专家组结合国内外最新进展和中国国情, 制定了本共识。共识中阐释了子宫颈低级别鳞状上皮内病变的概念、转归、阴道镜评估的意义、管理流程等相关问题。规范子宫颈低级别鳞状上皮内病变的管理, 以指导临床实践, 并避免对其过度干预及诊断中高级别上皮内病变的漏诊。

【关键词】低级别鳞状上皮内病变; 子宫颈; 管理

子宫颈上皮内病变分类依据《第 5 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类》^[1], 继续沿用 2014 年第 4 版 WHO 分类中鳞状上皮内病变的两级分类, 即低级别鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), 包括子宫颈上皮内瘤变 1 级 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN 1); 高级别鳞状上皮内病变 (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), 包括子宫颈上皮内瘤变 2 级或 3 级 (CIN2, CIN3)。目前, 临床中对 HSIL (CIN2, CIN3) 的管理已达成共识^[2], 但对 LSIL 的管理和规范还存在不足, 一方面对于子宫颈癌筛查异常并经过阴道镜活检病理学诊断为 LSIL 者, 如何避免 HSIL 漏诊; 另一方面如何评估其进展到 HSIL 的风险, 避免 LSIL 的过度干预, 需要进一步明确。本共识主要针对组织病理学诊断的 LSIL, 子宫颈细胞学结果为低级别鳞状上皮内病变的管理不在此共识讨论范围内。

一、子宫颈低级别鳞状上皮内病变的概念和转归

约超过 80% 的组织病理学诊断的 LSIL 是由高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 感染所致, 但多为一过性感染, 而外生性的 LSIL (生殖器疣) 主要由低危型 HPV 感染所致^[1]。LSIL 组织学表现为病变区域上皮的上 2/3 层为分化成熟的上皮成分, 其间常可见 HPV 感染所导致的挖空细胞, 表现为细胞核增大, 核周出现空晕。大部分 LSIL/CIN1 对 p16 呈现阴性或是点状及小灶状阳性表达, 约 1/3 的 LSIL/CIN1 可以呈现 p16 的阳性, 但这并不代表其为 HSIL, 其意义尚待研究。

我国一项针对 487 例女性 LSIL 的前瞻性研究显示, 应用细胞学和 HPV 联合筛查, 定期随访 4~6 年。在 1、3 和 4 年时逆转为正常者分别为 52.57%、84.41% 和 88.71%, 进展为 HSIL 者分别为 1.65%、4.05% 和 4.11%, 其中 HR-HPV

持续阳性者第 4 年进展到 HSIL 高达 18.9%, HPV 持续阴性者仅为 2.5%^[3]。另一项对 818 名病理诊断 CIN1 长达 11 年的队列研究显示, 随访 1、2、6 年, 约 80% 的 CIN1 自然逆转, 进展为 CIN2 及以上病变 (CIN2+) 分别是 3.7%、8.5% 和 12.2%; 其中基线为 HR-HPV 阳性者随访期间 CIN2+ 的发生率分别为 4.8%、10.7%、16.9%, 分别是 HR-HPV 阴性者的 2.7 倍、2.9 倍、12.0 倍^[4]。提示组织学诊断的 LSIL 有较高的逆转率, 进展为 CIN2+ 者与 HR-HPV 持续感染相关, 也说明对 LSIL 可以随访观察, 但需要更精细化的管理。

二、子宫颈低级别鳞状上皮内病变的阴道镜检查

由于阴道镜检查存在主观性及缺乏精确性^[5], 对子宫颈癌筛查异常者, 尽管阴道镜下活检病理为 LSIL 者, 仍有 10% HSIL 漏诊可能^[6]。国内研究发现, 阴道镜表现为低级别印象时, 检出 HSIL 达 27.3%~29.9%^[7-8]。国外研究也提示, 对细胞学未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞 (ASC-US) /LSIL 转诊阴道镜检查, 在阴道镜为低级别印象者可中检出 9.9% 的 CIN2+^[9]。另一项 Meta 分析显示, 阴道镜为低级别印象者根据筛查风险的不同, CIN2+ 的总体风险为 11%~69%^[10]。细胞学筛查 ≥ 不除外高级别鳞状上皮内病变的不典型鳞状上皮细胞 (ASC-H) 及 HPV16/18 是 CIN2+ 的独立预测因子^[11]。为防止 CIN2+ 的漏诊, 阴道镜检查时需要注意以下问题:

1. 阴道镜评估: 2011 年国际子宫颈病理和阴道镜联盟 (IFCPC) 提出依据新鳞柱交接部 (squamo-columnar junction, SCJ) 及其可见性将转化区 (transformation zone, TZ) 分为 TZ1, TZ2 及 TZ3 三种类型^[12]。研究显示, TZ1、TZ2 和 TZ3 对于 CIN2+ 检出的准确率分别为 92.2%、

doi:10.13390/j.issn.1672-1861.2022.04.036

基金项目: 妇幼健康研究会基金 (2020AMCHS002, 2018AMCHS008); 国家重点研发计划 (2021YFC2701202)

作者单位: 100034 北京大学第一医院妇产科 (毕蕙); 北京大学人民医院妇产科 [李明珠 (共同第一作者)、赵超、赵昀、李静然、魏丽惠]; 南京医科大学第一附属医院 (尤志学); 北京大学第三医院 (耿力); 复旦大学附属妇产科医院 (隋龙、丛青); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (李双)

通信作者: 魏丽惠 Email: weilhpku@163.com

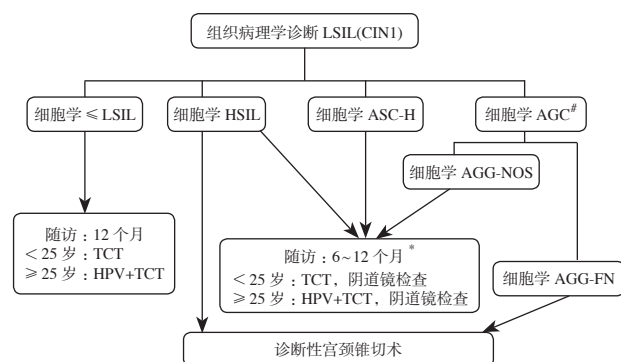
90.5% 和 76.5%^[13]。另外,当阴道镜为低级别印象及 TZ3 型时,CIN2、CIN3 的漏诊率(52.6%,31.6%)高于 TZ1/2 型(27.5%,18.8%)^[14]。由此可见,TZ3 型者 HSIL 漏诊风险增高,故对于 TZ3 更需要关注。

2. 阴道镜活检:我国专家认为阴道镜的操作应基于筛查风险及阴道镜印象^[2,11,15]:① 筛查低级别异常的低风险女性,包括细胞学无 HSIL、ASC-H 和不典型腺细胞(AGC),且 HPV16/18 阴性、阴道镜印象完全正常(无醋白、化生或其他异常,且 SCJ 完全可见),不建议行无目标的活检;② 建议针对所有不连续醋白区域(化生或更高级别病变)进行 2~4 块的多点定位活检,以提高对 CIN2+ 的检出^[16-17];③ 筛查高级别异常者(细胞学 HSIL、ASC-H、AGC 及 HPV16/18 阳性),建议多点活检并酌情进行子宫颈管搔刮术(endocervical curettage,ECC)。

3. 子宫颈管搔刮术:ECC 可提高 CIN2+ 的检出,但并非所有阴道镜被检者均需行 ECC^[18-19]。Gage 等^[20]对 13 115 例阴道镜检查女性常规行 ECC,仅在 1.01% 女性中检出 CIN2+。因此,建议有以下情况者行 ECC:① 转化区类型为 TZ3;② 细胞学异常但宫颈阴道部未见相应级别病变者。对于存在高危因素者(年龄≥45 岁,细胞学 ASC-H、HSIL、AGC 及 HPV16/18 阳性)^[21-22]应更给予重视。

三、子宫颈低级别鳞状上皮内病变的管理

组织病理学诊断 LSIL 的管理原则:原则上无需治疗,进行临床观察。对于可能存在 HSIL 风险的 LSIL 的处理应慎重,应根据阴道镜前的细胞学筛查结果进行分层管理(图 1)。凯撒(KPNC)研究表明,在阴道镜活检诊断为正常和≤CIN1 的女性中,潜在的 CIN3+ 风险与之前细胞学筛查结果有关^[23]。我国学者研究也显示^[24],根据先前细胞学的严重程度决定选择随访或进一步干预。



* 仅适用于 SCJ 和病变范围可见,且 ECC < CIN2 者;# 当年龄 > 35 岁,需行子宫颈管搔刮术;AGC-NOS: 未明确诊断意义的 AGC;AGC-FN: AGC 倾向癌变

图 1 根据组织病理学 LSIL 前细胞学风险分层管理流程

1. 细胞学 ASC-US、LSIL 经组织病理学诊断的 LSIL 者处理原则:阴道镜检查转化区完全可见者,无需治疗,临床随访;阴道镜检查转化区不完全可见时应进一步评价、明确子宫颈管内有无 HSIL。Katki 等^[25]对于阴道镜未见异常者或活检病理为 CIN1 者随访的发现,ASC-US/HPV 阳性、LSIL 者 5 年累计 CIN2+ 检出为 10%。Ciavattini 等^[26]对

434 例组织病理学诊断的 LSIL 进行 5 年随访提示,细胞学 LSIL 进展为 HSIL 的风险仅为 4.8%,故对细胞学 ASC-US、LSIL 经组织学诊断的 LSIL,建议临床随访。

2. 细胞学为 ASC-H、HSIL 经组织学诊断的 LSIL 者处理原则:① 复核细胞学、组织病理学和阴道镜检查,建议按照复查修订后的诊断进行管理;② 对阴道镜检查 SCJ 和病变的上界完全可见,如果 ECC 后组织病理学 < CIN2,可行 6~12 个月随访^[15];③ 对细胞学 HSIL 者,可行诊断性宫颈锥切术。研究表明,基于细胞学 HSIL 和 ASC-H,组织学 LSIL 者 1 年 CIN3+ 风险分别为 3.9% 和 1.4%^[27],因此,对细胞学 HSIL 的管理应比 ASC-H 管理更积极^[11]。

对于细胞学 ASC-H,除了复核细胞学、组织学或阴道镜以及满足随访条件者进行随访观察外,不建议首选子宫颈管搔刮术。在随访过程中,细胞学或 HR-HPV 任何一项检查异常者建议行阴道镜检查;细胞学 HSIL 持续 1 年或 ASC-H 持续 2 年者,建议行诊断性锥切术。

3. 持续 2 年及以上组织学诊断的 LSIL 的处理原则:首选继续观察,对于存在 CIN2+ 高危因素者可进行诊断性锥切术^[11]。基于对 897 例组织病理学为 LSIL 和 1 193 例 HPV 阳性 ASC-US 女性随访 2 年后发现,两组人群累计 CIN2+ 检出率相似(27.6% vs. 26.7%),持续 2 年 CIN1 发生 CIN2 的风险为 13%^[28]。Leung 等^[29]对 311 例持续性 LSIL 或持续 HR-HPV 阳性行诊断性锥切术,低危组(HPV16/18 阴性)和高危组(细胞学高风险或 HPV16/18 阳性)的隐匿性高级别异常检出率分别为 12% 和 22%。因此,对于 LSIL 持续 2 年者,除了结合患者意愿,还需要结合是否有高危因素(筛查高危、既往子宫颈治疗史,宫颈管不能明确等级的 CIN),决定是否行诊断性锥切术。

4. 细胞学为 AGC、原位腺癌(AIS)经组织学诊断的 LSIL 者处理原则:① 对于细胞学为 AGC-NOS、阴道镜活检病理未提示 HSIL 或 AIS 者,在除外子宫内病变后,建议在 1 年和 2 年分别进行联合筛查,如有任何异常应转诊阴道镜。② 对于细胞学为 AGC-FN 及 AIS 的 LSIL 者,建议行诊断性锥切术及术中行残留颈管 ECC。鉴于 AGC-FN、AIS 提示腺上皮病变或癌变风险更高^[30],因此,即使活检病理组织学未发现 CIN2+ 或 AIS+,也建议进行子宫颈管搔刮术。

四、子宫颈低级别鳞状上皮内病变的 HPV 疫苗接种

对于既往感染过 HPV 或子宫颈 LSIL 患者,预防性 HPV 疫苗对其相应型别也有较高的保护效力。Falcro 等^[31]报道,对于既往感染人群,疫苗组 HPV16/18 相关的 6、12 个月持续感染、LSIL 风险明显低于未接种疫苗组,且预防既往感染人群 HPV16/18 相关宫颈病变的保护效力为 87%。

总之,无论是对筛查低级别异常、阴道镜印象低级别异常者,还是经组织病理学诊断的低级别异常者均有遗漏 HSIL 的风险,在管理时均应充分评估其可能存在的 HSIL 风险,避免过度管理或管理不足。

致谢:感谢 CSCCP 专家委员会全体成员在共识编写过程中付出的努力。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Female genital tumours. IARC. WHO classification of tumours. 5th Edition[EB/OL]. [2021-01-25]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/9789283245049>.
- [2] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 等. 宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 220-224. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2022.02.038.
- [3] 刘莹, 荣晖, 周艳秋, 等. 轻度宫颈上皮内瘤变自然转归的前瞻性研究 [J]. 中国肿瘤, 2010, 19(6): 372-376.
- [4] 胡尚英, 赵方辉, 马俊飞, 等. 轻度宫颈上皮内瘤变预后及其与人乳头状瘤病毒关系的前瞻性队列研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(5): 361-365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.05.006.
- [5] Massad LS, Jeronimo J, Schiffman M. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading[J]. Obstet Gynecol, 2008, 111(6): 1279-1284. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31816baed1.
- [6] Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP)[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(6): 1549-1554. DOI: 10.1007/s00404-012-2493-1.
- [7] 贾芃, 裴志飞, 张岱, 等. 阴道镜下阴性象限活检对宫颈高级别病变检出的作用 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(6): 504-507. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2018.06.008.
- [8] 茅娅男, 尤志学. 子宫颈 1 级阴道镜异常表现中检出 CIN II + 的影响因素分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(10): 691-696. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20210809-00434.
- [9] Phianpiset R, Ruengkachorn I, Jareemit N, et al. ASCCP risk-based colposcopy recommendations applied in Thai women with atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion cytology[J]. Obstet Gynecol, 2020, 136(3): 510-517. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003982.
- [10] Silver MI, Andrews J, Cooper CK, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia 2 or worse by cytology, human papillomavirus 16/18, and colposcopy impression: A systematic review and meta-analysis[J]. Obstet Gynecol, 2018, 132(3): 725-735. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002812.
- [11] 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.
- [12] Bornstein J, Sideri M, Tatti S, et al. 2011 terminology of the vulva of the international federation for cervical pathology and colposcopy[J]. J Low Genit Tract Dis, 2012, 16(3): 290-295. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31825934c7.
- [13] Stuebs FA, Schulmeyer CE, Mehlhorn G, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 299(2): 525-532. DOI: 10.1007/s00404-018-4953-8.
- [14] Del PM, Angeles MA, Marti C, et al. Colposcopic impression has a key role in the estimation of the risk of HSIL/CIN3[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1224. DOI: 10.3390/cancers13061224.
- [15] 魏丽惠, 沈丹华, 赵方辉, 等. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识 (二)[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(3): 286-288. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.03.041.
- [16] van der Marel J, van Baars R, Rodriguez A, et al. The increased detection of cervical intraepithelial neoplasia when using a second biopsy at colposcopy[J]. Gynecol Oncol, 2014, 135(2): 201-207. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.08.040.
- [17] Wentzensen N, Walker J, Smith K, et al. A prospective study of risk-based colposcopy demonstrates improved detection of cervical precancers[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(6): 601-604. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.009.
- [18] Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ, et al. Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy[J]. J Low Genit Tract Dis, 2011, 15(3): 180-188. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3181fb4547.
- [19] 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.
- [20] Gage JC, Duggan MA, Nation JG, et al. Detection of cervical cancer and its precursors by endocervical curettage in 13, 115 colposcopically guided biopsy examinations[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(5): 481. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.048.
- [21] 米兰, 颀佳, 张岱, 等. 阴道镜下宫颈管搔刮术对宫颈高级别病变检出的作用 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(2): 128-131. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2019.02.011.
- [22] Liu AH, Walker J, Gage JC, et al. Diagnosis of cervical precancers by endocervical curettage at colposcopy of women with abnormal cervical cytology[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(6): 1218-1225. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002330.
- [23] Katki HA, Gage JC, Schiffman M, et al. Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less[J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17(5 Suppl 1): S69-S77. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31828543b1.
- [24] 钱敏, 尤志学, 姚芳芳, 等. 阴道镜下宫颈活检诊断 CIN1 中漏诊 CIN2 及以上病变的分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(5): 403-405. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1861.2013.05.006.
- [25] Katki HA, Gage JC, Schiffman M, et al. Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less[J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17(5 Suppl 1): S69-S77. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31828543b1.
- [26] Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, et al. Long-term observational approach in women with histological diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion: An Italian multicentric retrospective cohort study[J]. BMJ Open, 2019, 9(7): e24920. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024920.
- [27] 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.
- [28] Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188(6): 1406-1412. DOI: 10.1067/mob.2003.461.
- [29] Leung S, Vitonis AF, Feldman S. Loop electrosurgical excision procedure in managing persistent low-grade abnormality or human papillomavirus positivity[J]. J Low Genit Tract Dis, 2021, 25(4): 281-286. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000619.
- [30] Levine L, Lucci JR, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda Terminology and Management Guidelines[J]. Obstet Gynecol Surv, 2003, 58(6): 399-406. DOI: 10.1097/01.OGX.0000070068.74408.F6.
- [31] Falcaro M, Castanon A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study[J]. Lancet, 2021, 398(10316): 2084-2092. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4.

(收稿日期: 2022-05-03)