

专家共识

DOI: 10.19538/j.fk2022110111

子宫颈高级别鳞状上皮内病变选择性应用全子宫切除术治疗的中国专家共识(2022年版)

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会

关键词:子宫颈高级别鳞状上皮内病变;全子宫切除术;专家共识

Keywords: cervical high-grade squamous intraepithelial lesion; hysterectomy; expert consensus

中图分类号:R713.4 文献标志码:A

子宫颈高级别鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)是子宫颈癌的癌前病变,包括子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)2级和3级、中重度鳞状上皮不典型增生以及原位癌^[1]。子宫颈HSIL的规范治疗是减少浸润性子宫颈癌的重点内容。

2019年版美国阴道镜病理协会(ASCCP)指南^[2]和国内专家共识^[3]建议,组织病理学确诊为子宫颈HSIL者行子宫颈切除性治疗或消融治疗。子宫颈切除性治疗主要有冷刀锥切术(cold-knife conization, CKC)和子宫颈环形电切除术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)/转化区大环形切除术,二者疗效相当。子宫颈HSIL只要完整去除病变即达到治疗目的,不需要更大手术范围,不推荐全子宫切除术作为子宫颈HSIL的首选治疗方法。

回顾近20多年来发表的文献和子宫颈HSIL管理方案,全子宫切除术的治疗地位正在弱化。但是,临床上对于绝经后子宫颈HSIL的治疗选择何种术式仍存在两难局面^[4]。因恐癌心理而盲目扩大子宫切除指征的现象还较普遍,由此可能造成过度治疗或手术并发症。因此,在子宫颈HSIL治疗中,规范全子宫切除术的应用是亟待解决的问题。有鉴于此,中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会组织相关领域专家,结合国内外相关指南、文献资料并基于中国国情,经充分讨论制定本共识,旨在指导临床实践,规范HSIL治疗。本共识推荐级别及代表意见见表1。

表1 本共识推荐级别及代表意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致
2A类	基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致;或基于高级别证据,专家意见基本一致
2B类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床研究证据,专家意见明显分歧

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC0114204)

通讯作者:王丹波,中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院,辽宁 沈阳 110042,电子信箱:wangdanbo@cancerhosp-ln-cmu.com

1 子宫颈HSIL初始治疗选择全子宫切除术的适应证

全子宫切除术曾经是无生育要求的子宫颈HSIL/CIN3患者的首选术式,年轻有生育要求的患者才选择子宫颈锥切术^[5]。但随着临床研究的进展,两种术式选择顺序已经颠覆。子宫颈锥切术以其侵袭性较小,可实现诊断和治疗双重优势,占据子宫颈HSIL治疗的主导地位。首先与子宫颈锥切术相比,全子宫切除术的手术创伤增加,但是疗效获益未必相应增加,Zeng等^[6]报道冷刀锥切术与筋膜外子宫切除术治疗CIN的疗效差异无统计学意义,子宫切除术后仍可能存在阴道或外阴人乳头瘤病毒(HPV)感染。另外,初始治疗采用全子宫切除术的主要弊端是术后意外发现浸润癌,给后续治疗增加复杂性或不良预后风险。Kesic等^[7]报道因CIN3行筋膜外子宫切除术的患者106例,术后病理升级为微浸润癌者11例,占10.38%;升级为浸润癌者17例,占16.04%。特别是绝经后妇女由于子宫颈新鳞柱交界内移,阴道镜检查不充分,是术后病理升级为浸润癌的高危人群^[8]。可见,因子宫颈HSIL直接选择全子宫切除术,一方面将导致过度医疗;另一方面如果术后病理升级将导致治疗不足。因此,子宫颈锥切术不仅是恰当的治疗方式,更是同时实现准确病理诊断的方法。

基于上述原因,子宫颈锥切术是子宫颈HSIL的首选初始手术方式。但是绝经后子宫颈明显萎缩,穹隆消失,子宫颈与阴道穹隆界限难以分辨,或阴道挛缩狭窄、子宫颈无法完整暴露,这些情况导致锥切手术难度增加,术中可能损伤邻近器官和血管。经有丰富手术经验医生评估后,若认为子宫颈锥切术难以实施,才可考虑直接行全子宫切除术。

实施全子宫切除术前,除了严格限定和把控指征外,尤其要充分告知患者及家属手术风险并取得知情选择和明确同意。术前应进行阴道镜和影像学评估,尽最大可能排除浸润癌风险。HSIL伴有子宫颈浸润癌的高危因素包括:已绝经、子宫颈活检存在病灶累及腺体、病灶累及≥2个象限甚至累及4个象限且达到穹隆部、病变累及子宫颈管、出现不典型血管及术前细胞学结果HSIL及以上等^[9]。对

于宫颈Ⅲ型转化区,阴道镜检查不充分者,应实行子宫颈管搔刮术(ECC)。盆腔增强磁共振可帮助排除内生型 I B1 期以上子宫颈癌的存在^[10]。阴道镜评估的另一个重要目的是全面评估阴道壁情况,子宫颈 CIN 合并阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN)的比例高达 19.4%^[11],特别是子宫颈病变范围较大者可能已波及穹隆部,不能盲目全切,否则断端缝合后两侧角内残存高级别 VaIN 病变,是继发阴道癌的高危因素,后续处理十分困难。

共识意见:子宫颈锥切术是子宫颈 HSIL 的诊断性及治疗性手术, CIN3 直接选择全子宫切除术增加浸润癌治疗不足风险,子宫颈 HSIL 患者初始治疗不建议首选全子宫切除术(推荐级别:1类)。只有绝经后子宫颈明显萎缩,锥切操作难以实施者可以知情选择全子宫切除术(推荐级别:2A类),术前应充分评估,结合阴道镜和影像学等检查尽量排除子宫颈浸润癌风险。

2 子宫颈 HSIL 锥切术后补充全子宫切除术的适应证

子宫颈锥切术具有切除子宫颈上皮内病变和预防子宫颈癌发生的良好效果。虽然锥切术后仍有复发风险,甚至不能除外向浸润性癌进展的风险^[12],但指导患者术后长期随访即可,不能盲目补充全子宫切除术。子宫颈 HSIL 患者锥切术后补充全子宫切除术的适应证如下。

2.1 组织学证实 HSIL 残留或复发且再次锥切难以实施

锥切术后 HPV 持续感染是预测术后病变残留或复发的独立危险因素^[13],其预测的准确性高于切缘状态^[14]。一项前瞻性研究随访 991 例因 CIN2/3 行子宫颈锥切术患者最长达 16 年,发现术后持续 HPV 感染会增加切缘阳性引发的锥切术后病变残留及复发^[15]。但是,对于锥切术后随访出现高危型 HPV 持续阳性的患者,不推荐直接采用重复锥切术或全子宫切除术,而是建议阴道镜检查 and 适当的活检,先明确是否有病变及病变的部位和性质,只有组织学诊断为复发或持续性的子宫颈 HSIL 时,才推荐选择再次子宫颈锥切术,若再次锥切术难以实施,可考虑全子宫切除术,全切术前仍需全面评估尽量除外浸润癌可能^[16]。

2.2 内切缘阳性,年龄≥50岁或已绝经且重复实施锥切手术困难 子宫颈锥切术后如果切缘阳性,需要根据不同情况确定进一步处理原则。首先,切缘类型分为3类,包括内切缘,即子宫颈管内口处切缘;外切缘,即子宫颈阴道部切缘;基底侧切缘,即子宫颈纤维间质离断面切缘。子宫颈内切缘和基底侧切缘阳性者中发生病变残留或复发的风险明显高于外切缘阳性者,而且病变残留或复发风险与切缘阳性类型数量呈正比,差异均具有统计学意义^[17]。但是,切缘阳性,特别是外切缘阳性者中大部分病例不发生病变残留或复发,而且接受 LEEP 或激光锥切等治疗的切缘阳性者,因为 LEEP 的程序化电凝或激光汽化可以清除边缘未切净的病灶,在术后的随访中证实大多数 CIN 已不存在^[3,18]。因此,锥切术后切缘阳性,特别是低风险的切缘

阳性,不必急于补充再次手术治疗。

年龄≥50岁或已绝经的内切缘阳性者是锥切术后病变残留或复发的高危人群,应予以重视和积极干预^[18]。曹倩文等^[9]报道 1351 例患者初始治疗采用 LEEP 术并诊断为 HSIL,绝经组中内切缘阳性者的病变残留率明显高于未绝经组(13/25, 52.0% vs. 28/105, 26.7%, $P=0.014$)。绝经组中 13 例病变残留者只有 1 例经再次阴道镜检查出,另 12 例均为筋膜外子宫全切除术后经组织病理确诊,其中 1 例病理升级为子宫颈鳞癌 I B1 期;未绝经组中 28 例病变残留均为 HSIL, 17 例经再次阴道镜检查出, 8 例再次 LEEP 检出, 3 例筋膜外子宫全切除术后确诊。二次手术仍需警惕子宫颈浸润癌的可能,为避免由于单纯全子宫切除术而导致手术范围不足,优先选择再次子宫颈锥切术^[3],当年龄大且无生育要求,再次实施锥切手术困难者,可以行全子宫切除术^[19]。

2.3 合并其他具有子宫切除指征的妇科良性疾病者 子宫颈 HSIL 患者如果合并子宫肌瘤、子宫脱垂等妇科良性疾病,且已绝经或无生育要求,具备全子宫切除手术指征,如果锥切术后证实无浸润癌存在,可以考虑补充进行全子宫切除术。

2.4 其他因素 在一些特殊情况下,也可考虑补充全子宫切除术,但缺乏高级别证据支持。子宫颈 HSIL 合并自身免疫疾病、人类免疫缺陷病毒感染、其他部位恶性肿瘤、器官移植等也是术后病变残留或复发的独立危险因素^[15]。免疫力低下可能导致复发治疗失败,可行全子宫切除术^[19]。另外,子宫颈 HSIL 经锥切术治疗后必须定期随访,对于随访困难者,如果已绝经或无生育要求,可谨慎考虑全子宫切除术。

共识意见:锥切术后应定期随访,补充全子宫切除术仅适用于如下情况:(1)组织学证实 HSIL 病灶残留或复发,再次实施锥切手术困难(推荐级别:2A类)。(2)锥切术后内切缘阳性,年龄≥50岁或已绝经且再次实施锥切手术困难(推荐级别:2A类)。(3)诊断性锥切排除浸润癌后,如合并其他具有全子宫切除手术指征的妇科良性疾病(推荐级别:1类)。(4)HSIL 复发且合并免疫功能下降或抑制者(推荐级别:2B类)。(5)锥切术后随访困难且绝经或无生育要求者(推荐级别:3类)。

3 子宫颈 HSIL 全子宫切除术后的随访

子宫颈 HSIL 患者全子宫切除术后仍是患阴道癌及其癌前病变的高危人群。Kim 等^[20]回顾性分析 374 例因 CIN 行子宫切除术的患者,术后随访发现 36 例(9.6%)为 VaIN1+,其中包括 2 例阴道浸润癌,中位随访时间为 32 个月(0~193 个月),且年龄大于 50 岁是子宫切除术后发生 VaIN1+ 的独立危险因素。因此,子宫颈 HSIL 经全子宫切除术治疗后的随访仍不可或缺。目前国内外尚无证据级别高的随访方案。本共识推荐首次随访于术后 6 个月进行基于 HPV 检测的复查。如果结果阴性,12 个月后再次复

查。若再次阴性,进行每3~5年1次的长期随访。若结果阳性,建议转诊阴道镜,及时发现 VaIN 或阴道癌,检查时尤其注意评估两侧断端角部情况。

共识意见:全子宫切除术后仍需长期随访阴道病变情况(推荐级别:2A类)。

综上所述,子宫锥切术是子宫颈 HSIL 的常规首选治疗方法,术后需要定期随访。临床上应充分认识子宫颈 HSIL 治疗中应用全子宫切除术的风险和弊端,对于全子宫切除术应严格把控指征并做到风险预警。本共识为子宫颈 HSIL 治疗中全子宫切除术的指征和规范化应用提出了指导性意见,但并非唯一的实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。专家组团队郑重声明,参与本共识制订与讨论的专家均无利益冲突。

执笔专家:张晶(中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院);王丹波(中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院)

专家组成员(按姓氏汉语拼音顺序):曹冬焱(中国医学科学院北京协和医院);高雨农(北京大学肿瘤医院);刘继红(中山大学肿瘤医院防治中心);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);欧阳玲(中国医科大学附属盛京医院);隋龙(复旦大学附属妇产科医院);孙丽(青岛市中心医院/青岛市肿瘤医院);王静(湖南省肿瘤医院);王纯雁(中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院);温灏(复旦大学附属肿瘤医院);张国楠(四川省肿瘤医院/电子科技大学医学院附属肿瘤医院);张师前(山东大学齐鲁医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院)

参考文献

- [1] 高蜀君,隋龙.子宫颈高级别鳞状上皮内病变的规范化处理及随访[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(7):604-608.
- [2] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al.2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee.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.
- [3] 赵超,毕蕙,赵昀,等.子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,2022,30(2):220-224.
- [4] Hasegawa K, Torii Y, Kato R, et al.The problems of cervical conization for postmenopausal patients [J].Eur J Gynaecol Oncol, 2016,37(3):327-331.
- [5] 丰有吉.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:217.
- [6] Zeng SY, Liang MR, Li LY, et al.Comparison of the efficacy and complications of different surgical methods for cervical intraepithelial neoplasia [J].Eur J Gynaecol Oncol, 2012, 33(3): 257-260.
- [7] Kesic V, Dokic M, Atanackovic J, et al.Hysterectomy for treat-

ment of CIN[J].J Low Genit Tract Dis,2003,7(1):32-35.

- [8] Cheng X, Feng Y, Wang X, et al.The effectiveness of conization treatment for post-menopausal women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J].Exp Ther Med,2013,5(1):185-188.
- [9] 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.
- [10] 韩松筠,孔为民,商文金.绝经后妇女宫颈上皮内瘤变Ⅲ级行全子宫切除术临床病理分析[J].中国临床医生杂志,2020,20(6):737-740.
- [11] He Y, Zhao Q, Geng YN, et al.Clinical analysis of cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia [J].Med,2017,96(17):e6700.
- [12] Loopik DL, Int'Hout J, Ebisch RMF, et al.The risk of cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study with 80 442 women [J].Gynecol Oncol,2020,157(1):195-201.
- [13] Brismar S, Johansson B, Borjesson M, et al.Follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia by human papillomavirus genotyping [J].Am J Obstet Gynecol,2009,201(1):17.e1-e8.
- [14] 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.
- [15] Alder S, Megyessi D, Sundström K, et al.Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of the risk of recurrent disease—a 16-year follow-up study [J].Am J Obstet Gynecol,2020,222(2):172.e1-172.e12.
- [16] 张晶,王丹波.子宫颈锥切术后高危型人乳头瘤病毒阳性者规范化管理的专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(6):650-653.
- [17] 肖银平,陶祥,赵晨燕,等.LEEP标本的切缘状态与全子宫标本中HSIL及以上病变残留关系的研究[J].中华妇产科杂志,2019,54(1):19-23.
- [18] Ikeda M, Mikami M, Yasaka M, et al. Association of menopause, aging and treatment procedures with positive margins after therapeutic cervical conization for CIN 3: a retrospective study of 8, 856 patients by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology [J].J Gynecol Oncol,2021,32(5):e68.
- [19] Binyamin L, Segev M, Peled Y, et al.Simple Hysterectomy for residual cervical intraepithelial neoplasm [J].J Low Genit Tract Dis,2018,22(2):126-128.
- [20] Kim JH, Kim J, Kim K, et al.Risk factor and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia [J].J Low Genit Tract Dis, 2022, 26(2): 147-151.

(2022-08-20收稿)