

2016 年美国妇产科医师学会推荐的宫颈癌筛查及预防指南的解读

周红娣¹ 金福明^{1*} 沈 铿²

(1. 同济大学附属第一妇婴保健院 上海 200040; 2. 中国医学科学院 北京协和医院 北京 100730)

【关键词】 宫颈癌; 筛查; 预防; 指南

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1004-7379(2016)06-0401-06

DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2016.06.001

过去 30 年中,由于子宫颈癌筛查的广泛开展,美国子宫颈癌的发病率下降了 50% 以上,死亡率也随之同步下降。然而,在世界范围内,宫颈癌仍很常见,特别是在没有设立规范化宫颈癌筛查程序的国家。近年随着宫颈癌筛查技术和筛查结果管理建议的不断更新,以及根据不同年龄女性筛查利益和风险的平衡制定了分年龄的筛查方案,宫颈癌的筛查指南已进行了多次修正。2016 年 1 月美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)发布了最新的子宫颈癌筛查和预防实践指南^[1],本文就此综述和解读。

1 宫颈病变的自然病程

人类乳头状病毒感染(human papillomavirus infection, HPV infection)是宫颈癌发病的主要原因。HPV 感染可分为两类:即致癌型和非致癌型感染。大多数 HPV 感染是暂时的,且引起疾病进展的风险很小,只有很少一部分感染具有持续性。任何年龄患者,如初次感染后仍持续感染 1~2 年,则预示有进展为宫颈上皮内瘤变 3(cervical intraepithelial neoplasia 3, CIN3)或宫颈癌的风险^[2]。HPV 感染持续存在的因素尚不明确。HPV 基因型似乎是感染持续及进展最重要的决定因素。其中 HPV16 亚型致癌风险最高,约占全球宫颈癌病例的 55%~60%。其次是 HPV18 亚型,约占 10%~15%。另有其他 12 个亚型与其余病例相关。

HPV 感染最常见于青少年和 20 多岁女性,随着妇女年龄增加,HPV 感染率呈下降趋势。大多数年轻女性,尤其是 21 岁以下女性,机体具有良好和有效的免疫反应,平均能在 8 个月内清除相关的

HPV 病毒感染,或在 8~24 个月降低 HPV 病毒数量至无法检测的水平。随着 HPV 感染消退,大多数宫颈病变也会自行消退^[3]。30~65 岁妇女中,新获得的 HPV 感染持续存在的机会均很低。然而,30 岁以上女性发现的 HPV 感染更可能代表 HPV 的持续感染。随着年龄增加,高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial Lesions, HSILs)发生率呈上升趋势^[4]。

CIN1 是急性 HPV 感染的一种表现,病变消退至正常组织学结果的概率很高,故目前的处理建议是定期随访,而不是治疗^[5]。对 CIN2 的临床处理尚有争议。CIN2 的诊断存在高度观察者间差异,此外 CIN2 似乎代表了一个低级别病变和高级别病变共同存在的混合类别,而不是一个特定的中间病变,不易通过组织病理学来区分。为此,美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)和美国病理学家协会采用了修订后的两级组织学分类[低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial Lesions, LSILs)和 HSILs],取消 CIN2 作为一个单独病理类别^[6]。CIN3 具有发展为宫颈浸润癌的重大风险,一组未经治疗的 CIN3 队列研究报告,宫颈浸润癌 30 年累计发病率为 30.1%。但病变进展非常缓慢,普查得到的 CIN3 和宫颈癌的平均发病年龄差异为 10 年,表明癌前状态持续时间非常长。这种相当缓慢的病程适用不太频繁的筛查测试(即间隔时间超过 1 年)。

2 细胞学技术及结果报告

液基细胞和传统的宫颈细胞学样本采集方法都可用于筛查。血、分泌物和一些润滑油可能会干扰标本解读。使用水基润滑剂时要尽量减少与宫颈的

* 通讯作者 Email: jinfuming@hotmail.com

接触,少量的水溶性润滑剂并不降低细胞学结果的质量,大量润滑油可能影响样本充足或使标本存有遮蔽物质,从而造成了检测结果的误读。液基细胞采集方法具有单一的标本同时进行细胞学、HPV 感染检测的优势,并可对淋病和衣原体感染进行检测。尽管液基细胞技术具有一些理论上的优势,包括:容易解读,过滤血液和碎片,以及很少出现不满意的结果等,但与传统的宫颈抹片技术相比,没有明显的敏感性或特异性差异。

目前一般普遍采用 Bethesda (TBS) 系统报告宫颈细胞学的检查结果。自 1988 年以来,它经历了三次修订。最新修订的 2014 版 TBS 系统报告更加全面,对诊断性术语也作了部分修正^[7]。TBS (1988 版) 提出,对绝经后妇女宫颈细胞学中出现正常子宫内膜细胞需进行报告,以提醒临床医生警惕子宫内膜异常的可能性。由于检查者的绝经状态往往不清楚,TBS (2001 版) 推荐对年龄 ≥ 40 岁女性进行报告,以尽量包含所有绝经后妇女。但临床实践评价显示,虽增加了子宫内膜的检测,但子宫内膜增生和内膜癌的阳性预测值显著降低。为增加该分类的预测价值,2014 版 TBS 系统报告作了修改,提出对年龄 ≥ 45 岁妇女宫颈细胞学中出现正常子宫内膜细胞需进行报告,并建议仅对绝经后妇女进行子宫内膜组织学评估。TBS (2014 版) 没有对 LSIL 合并部分细胞提示 HSIL 的鳞状上皮病变进行新的分类。临床读片中会遇到一些标本,其细胞学特征介于 LSIL 和 HSIL 之间,但形态特征支持 LSIL 或 HSIL 分类。对于不能明确 HSIL 的标本,有观点认为应对这些中间形态制定一个更确切的诊断术语,如“LSIL 不能排除 HSIL”或“LSIL-H”等。TBS-2014 更新准备期间,公开征集关于这个提议的看法并达成了共识,正式的 TBS 命名维持原来的 LSIL 和 HSIL 分类。添加术语如“LSIL-H”,本质上是否定了二级分类的优点。此外,目前的管理指南均使用 LSIL 和 HSIL 分类,而没有一个中间类别,及组织病理报告意见也鼓励使用二级分类。新的不确定的细胞学术语重复性差,过度使用会导致临床医生混乱的处理和不恰当的治疗。对于不能进行分类为 LSIL 或 HSIL 的偶然情况,可附加一个性质不确定的解释说明。如 LSIL 并有 ASC 不能除外 HSIL (ASC-H),表明明确的 LSIL 是存在的,但另有一些可能提示 HSIL 的细胞存在。对这类标本的随访建议阴道镜检查 and 活检。

3 HPV 检测及分型

402

一些测试已被 FDA 批准用于宫颈 HPV 检测^[8]。大多数检测包含最常见的 13 ~ 14 个高危型 HPV 基因测试。这些测试试剂盒必须通过 FDA 批准及验证,并符合特定的临床检测标准。常规的 HPV 测试仅用于高危型 HPV 检测,对低危型 HPV 测试没有明显的作用和意义,故不推荐常规进行低危型 HPV 检测。HPV 检测适应证包括以下内容:(1) 决定细胞学结果 ASC-US 妇女是否需行阴道镜检查(“分流测定”);(2) 作为 30 ~ 65 岁或以上女性宫颈癌筛查细胞学检测的辅助检测(“联合检测”);(3) 单一 HPV 检测用于 25 岁及以上女性宫颈癌初始筛查。HPV 基因分型用于 30 ~ 65 岁妇女联合检测中细胞学阴性但高危型 HPV 阳性者,可进一步行 HPV16、HPV18 基因型检测。

4 HPV 疫苗

常见高危型 HPV 疫苗的问世促进了宫颈癌的一级预防。目前 FDA 已经批准了三种 HPV 疫苗:(1) 二价疫苗,包括 HPV16 和 HPV18 型;(2) 四价疫苗,包括 HPV16、HPV18 基因亚型,以及 HPV6、HPV11 亚型;(3) 九价疫苗,除了包括上述四种高危 HPV 基因亚型外,还覆盖了另外 5 种高风险基因亚型。疾病预防控制中心免疫实践咨询委员会 (ACIP) 和美国妇产科学院推荐对 9 ~ 26 岁女性进行疫苗接种^[9]。此时许多妇女可能已获得了 HPV 病毒感染,故当前宫颈癌筛查仍是预防宫颈癌的最好方法,并建议对已接种 HPV 疫苗者也要常规进行筛查。对于已完成三疗程四价或二价 HPV 疫苗接种者,不常规推荐再使用九价 HPV 疫苗。对于刚开始接种 HPV 疫苗女性患者,可继续进行其他任何 HPV 疫苗产品。鉴于 HPV 疫苗的高度保护作用及和未接种疫苗女性病毒感染的风险,符合条件者应当及时进行疫苗接种。

5 宫颈癌预防的利益和风险平衡

筛查的首要目标是预防宫颈癌,但随着疾病的患病率降低,其他考虑因素在决策过程中也显得同样重要。如侵入性的诊断检查(例如阴道镜和活检)和对可能消退的病变的过度治疗会导致不利的成本花费和潜在的生殖影响。此外,对 HPV 感染的焦虑和羞耻也是参加宫颈癌筛查的女性极为担心的问题。过去十年中,子宫颈癌筛查指南已修订了好几次,通过这些筛查策略的修改,子宫颈癌的终生风险差异显著减小。由于大多数宫颈癌被早期发现,患者的存活率增高,预期寿命的差异更小。最近的修订已通过阴性预测值高的 HPV 检测和延长筛查

间隔来平衡癌症的检测与危害。在平衡利益和危害之间,选择适当筛选间隔是目前一个积极讨论的问题。与病患沟通筛查的利益和潜在的危害将有助于临床决策,并尊重患者的选择。

6 临床应用注意事项和建议

6.1 何时开始筛选 除 HIV 感染妇女外,不论初次性生活的年龄或是否存在其他行为相关的危险因素,21 岁以下女性不建议宫颈癌筛查。该建议基于年轻女性宫颈癌的发病率很低及有效筛查证据的缺乏。仅 0.1% 宫颈癌病例发生在 20 岁之前,年轻女性筛查并没有降低宫颈癌的发病率。HPV 感染通常在年轻女性性交和其他性活动后获得,几乎所有感染都在 1~2 年内被机体免疫系统清除,而不产生瘤样改变。虽然癌症在青少年中较罕见,但瘤样病变并不少见。过早的筛查可能会增加患者的焦虑、发病率和费用,并导致过度的随访程序。必须考虑青少年被标志为性传播疾病感染和潜在癌前病变的负面影响。尽管 LEEP 和宫颈锥切术与早产之间的关系尚有争议,但仍需对年轻女性避免不必要的宫颈切除或消融。21 岁以下女性,宫颈癌的防治策略包括 HPV 疫苗接种和有保护性的性行为,以防止性传播疾病的感染。

6.2 应进行哪些试验筛选 21~29 岁女性,应单独进行宫颈细胞学检查,每 3 年 1 次。联合筛查不推荐用于 30 岁以下女性。30~65 岁女性,优先推荐细胞学和 HPV 联合筛查,每 5 年 1 次;也可每 3 年 1 次细胞学筛查。HPV 检测较细胞学筛查敏感性高,但特异性低。30 岁以下女性 HPV 感染多为暂时感染且无潜在致癌性。高敏感性和低特异性的联合筛查将导致更多的测试,而癌症发生率没有明显降低。2011 年 ACS、ASCCP 和 ASCP 联合指南和 USPSTF 指南指出,30 岁以下女性性生活较活跃,HPV 感染发生率高,而宫颈癌发生率低,故联合筛查不适用于该年龄组人群^[2]。有研究证明,30 岁及以上女性,如宫颈细胞学筛查及 HPV 检测结果均阴性,在随后 4~6 年内发生 CIN2 或 3 的风险极低,这种风险远低于仅细胞学结果阴性的妇女。故对 30~65 岁女性优先推荐联合筛查。单用细胞学检查对宫颈腺癌的检出率较宫颈鳞癌低,故联合筛查对宫颈腺癌及癌前病变具有更好优势。

6.3 21~29 岁女性宫颈细胞学检查的最佳频率是多少 一项对 20 岁女性长达 10 年的研究显示,每 3 年筛查一次,阴道镜检查数量较每年筛查一次减少约一半,但是宫颈癌的发病风险差异不大

(0.69% vs 0.33%)^[10]。21~29 岁女性,在最近一次筛查结果阴性后每 2 年筛查 1 次或每 3 年筛查 1 次,宫颈癌的发病风险无明显差别。每年 1 次筛查仅有很少的癌症病例增加,但需要非常大的程序和治疗成本。故在 21~29 岁年龄组应 3 年进行一次筛查,不主张每年筛查。

6.4 30~65 岁女性宫颈细胞学筛查的最佳频率是多少 30~65 岁女性,首选联合宫颈细胞学检查和 HPV 检测,每 5 年 1 次。如单独行宫颈细胞学检查,则每 3 年 1 次。不建议每年筛查。联合检测较单独细胞学检查敏感性更高,增加了 CIN3 检出率,但特异性的降低导致更多的随访检测。研究表明显示,1 年和 3 年的宫颈细胞学筛查间隔均取得了较低的宫颈癌发病率^[10],3 年筛查间隔的癌症发生率略有增高,但阴道镜检查却明显减少。每 3 年单独细胞学检测达到了治疗的标准和接受的认可度。以此为基准,每 5 年进行联合筛查,同样达到了治疗的标准,同时也减少了筛查和阴道镜检查程序。每 3 年单独细胞学筛查或每 5 年联合筛查在利益和负担之间取得了平衡。细胞学筛查可代替联合筛查,每 3 年 1 次,直到 65 岁。宫颈癌的发病风险与既往一次异常细胞学结果或正常筛查结果的数目无关。

6.5 什么年龄合适停止筛查 对于此前筛查结果为明确阴性和无 CIN2 或更高级别病变的妇女,65 岁后应停止任何方式的筛查,此前筛查结果明确阴性定义为最近 10 年内有连续三次细胞学阴性或连续二次联合检测结果阴性,且最近一次筛查在过去 5 年内进行。既往有 CIN2、CIN3 或原位腺癌病史的妇女,应在病变自然消退或临床治疗后持续筛查 20 年,甚至延长筛查至 65 岁以后。65 岁及以上女性仍会发生宫颈癌。该年龄段妇女占美国女性人口的 14.1%,却占宫颈癌新发病例总数的 19.6%。HPV 感染至发展为宫颈癌的平均时间是 15~25 年,在该年龄组筛查只能预防极少数癌症。而这种轻微收益需花费大量的成本,包括没有必要的阴道镜检查。鉴于该年龄段新获得的 HPV 感染妇女进展为宫颈癌的风险很低,没有必要继续筛查,即使该女性有了新的性伴侣。且该年龄人群普遍已绝经,上皮萎缩,复杂化的筛查会造成细胞学结果的假阳性,导致额外的检查程序、患者的焦虑和费用。

6.6 何时对已行子宫切除术的妇女停止筛查 既往无 CIN2 或更高病变的全子宫切除妇女,不需再进行常规细胞学筛查和 HPV 检测,且没有任何理由重新开始筛查。原发性阴道癌是罕见的恶性肿瘤,

无 CIN2 及更高病变的全子宫切除妇女发生阴道癌的风险很低。对这一人群女性进行细胞学筛查,异常检出率极低,且阳性预测值也很低。一项来自 19 个研究系统的回顾汇总数据,在 6543 例既往无 CIN 的全子宫切除妇女中,异常阴道细胞学结果为 1.8%,其中经活检仅 0.12% 病例发生阴道上皮内瘤样病变,无肿瘤病例报告。故对这一人群女性进行持续的阴道细胞学检查是无效的,尤其是阴道癌发病风险非常低,易造成患者的不便、焦虑和过度治疗。

既往有 CIN2 或更高病变的全子宫切除妇女,术后阴道残端仍可能发生上皮内瘤样病变或浸润癌。系统回顾中,一组之前有 CIN3 病史妇女,异常细胞学结果发生率是 14.1%,经活检病理提示阴道上皮内瘤样病变者少见(1.7%),仅 1 例癌症病例的报道。HPV 检测的作用尚不明确。因此,对这一人群女性,在初次治疗监测期后,每 3 年进行细胞学筛查并持续 20 年是合理的建议。宫颈癌患者在任何时间点可进行筛查。对 CIN2 或更高病变并保留宫颈妇女,建议继续筛查 20 年。

6.7 单独用 HPV 检测对宫颈癌筛查的作用 2014 年 4 月, FDA 修改了已上市的 HPV 检测标签,增加了 HPV 检测可用于 25 岁以上女性宫颈癌初步筛查的适应证。美国一个大型 HPV 初步筛选试验研究结果,与单独细胞学筛查相比, HPV 检测用于宫颈癌初步筛查具有同等或更高效率性。2015 年 ASCCP 和 SGO 发表临时指南, FDA 批准的 HPV 测试用于宫颈癌的初步筛查。由于其同等或优越的效力,临时指南推断,在 25 岁以上的妇女,初步 HPV 筛查可作为目前以细胞学为基础的宫颈癌筛查方法的一种替代方法。如使用 HPV 测试进行筛查,应根据 ASCCP 和 SGO 的临时指南来执行。25 岁以下的女性不推荐 HPV-DNA 检测;这些妇女应继续进行细胞学筛查。如 HPV 结果阴性者,应每 3 年重复筛查。HPV 阳性者,则行 HPV16、18 基因分型。HPV16、18 阳性者,则行阴道镜检查。HPV16、18 阴性者,行细胞学检查,如细胞学检查阴性,患者应在 1 年内进行复查。

6.8 细胞学 ASC-US 和 HPV 检测阴性者如何管理

无论是分流 HPV 检测还是联合筛查,细胞学 ASC-US 和 HPV 阴性的妇女发生 CIN3 的风险均很低,但略高于联合筛查结果阴性的妇女,故建议 3 年内重复联合筛查^[2]。这个提议较 2011 年 ACS、ASCCP 和 ASCP 联合筛查指南提出的常规筛查有了改

变。

ASC-US 的处理非常混乱。ASC-US 习惯性地被认为是一个诊断,实际上它仅代表诊断的不确定性,包括一类可能有鳞状上皮内瘤病变或也可能没有的混淆患者。HPV 检测是一个对 ASC-US 结果分流的有效方法。如 HPV 检测阴性,癌前病变的风险极低。2012 年 ASCCP 联合指南推荐,对 30~65 岁这类人群妇女,下一次联合筛查间隔为 3 年。如 3 年后联合筛查结果阴性,则后续按常规筛查^[5]。

6.9 细胞学阴性而 HPV 阳性者如何管理 在 30 岁以上妇女中,细胞学结果正常而 HPV 结果阳性的发生率为 3.7%。对这种结果的咨询和管理是联合筛查的一个重要问题。这类人群发生显著病理改变的风险很小,选择阴道镜检查是不合适的,建议可按以下方式处理:(1) 12 个月后重复联合检测。如重复细胞学结果为 ASC-US 或以上异常,或 HPV 仍为阳性,应进行阴道镜检查。结果均正常者 3 年后继续联合检测。(2) 立即进行 HPV16 和 HPV18 基因分型检测。任一检测结果为阳性的妇女应直接行阴道镜检查。两种 HPV 基因型均阴性的妇女应该在 12 个月后重复联合筛查。相应结果按 2012 年 ASCCP 修正的宫颈癌异常筛查结果处理指南进行临床处治。重复联合筛查的理论依据来自于队列研究,大多数一过性 HPV 感染在 12 个月后清除。HPV 感染持续 1 年以上者,有 21% 患者在 30 月内进展 CIN2 或更高病变。与初次筛查结果异常相比,重复筛查中任何异常结果均可能预示着疾病风险增高。1 年的时间间隔允许大部分暂时性或低危型 HPV 感染被消除,识别一小部分高危型持续感染患者进一步阴道镜检查。高风险者行阴道镜检查以识别任何病变,联合筛查阴性者恢复正常的 3 年随访。对于联合筛查中 HPV 阳性妇女, FDA 批准 HPV 检测可用来确定是否为 HPV16 或 HPV18 感染。如 HPV16、18 阳性,应立即阴道镜检查,在随后几年中 CIN3 的发生风险接近 10%;如结果阴性,1 年后重复联合筛查试验,因其他高危基因型的风险仍存在。这种检测可作为 HPV 阳性、细胞学阴性患者的一种替代选择。

6.10 已接种 HPV 疫苗的妇女应该进行宫颈癌筛查吗

已接种 HPV 疫苗妇女应按照未接种疫苗妇女筛查指南进行筛查。二价和四价 HPV 疫苗接种主要针对二种致癌基因亚型, HPV-16 和 HPV-18, 这二种基因亚型与 75% 的宫颈癌病例相关。对以前未感染 HPV 妇女, HPV 疫苗对这两种基因亚型相

关的宫颈上皮内瘤样病变提供了近 100% 的保护, 另外 30% 的宫颈癌病例相关的 HPV 基因亚型不包括在疫苗中, 故仍有可能发生宫颈癌^[11]。九价 HPV 疫苗还针对另外 5 个高危亚型进行免疫, 但还没有涵盖所有基因亚型。ACIP 和美国妇产科学院推荐接种疫苗的年龄为 9 ~ 26 岁, 此时许多妇女可能已获得了病毒感染, 这大大降低了疫苗的有效性。长期有效的疫苗接种仍未完全建立。故 HPV 疫苗接种是预防宫颈癌的重要措施, 仍不能替代常规的宫颈癌筛查。

6.11 宫颈癌筛查策略是否适合特定人群 观察性研究发现, CIN 与一定的危险因素相关。与普通妇女的常规筛查指南相比, 凡有任何以下危险因素的女性可能需更频繁的宫颈癌筛查: 艾滋病病毒感染妇女; 免疫功能低下妇女(如接受实体器官移植); 出生前有过乙烯雌酚接触者; CIN2、CIN3 或癌症治疗后妇女。

6.12 成人和青少年 HIV 机会性感染 专家组建议, HIV 感染妇女应按如下方案进行宫颈癌筛查。新指南指出, HIV 感染妇女, 不管传播途径如何, 应在性活动开始时即进行筛查, 但不迟于 21 岁, 且终生持续筛查(即 65 年不停)。30 岁以下妇女, 应在初次诊断时行宫颈细胞学检查。初次检查结果正常者, 后间隔 12 个月进行 1 次细胞学检查。如果连续 3 年筛查结果正常, 改每 3 年 1 次。联合筛查不推荐小于 30 岁的 HIV 感染妇女。30 岁以上妇女, 可单独或联合应用细胞学筛查。单独使用细胞学检查的女性, 如连续 3 次的年度测试结果正常者, 后续筛查可每 3 年 1 次。联合筛查结果显示细胞学结果阴性、HPV 阳性者, 可按一般人群进行管理。宫颈细胞学检查结果为 LSIL 或更严重应进行阴道镜检查。细胞学 ASC-US、HPV 阳性者, 建议转诊阴道镜检查。如 HPV 检测不可用, 6 ~ 12 个月重复细胞学检查, 重复细胞学检查时任何结果 ASC-US 或更严重结果, 均建议转诊进行阴道镜检查。

7 建议和结论总结

7.1 建立在认知一致和良好的科学依据证据基础之上的建议和结论(Level A) (1) 宫颈癌筛查起始年龄为 21 岁。除 HIV 感染者外, 不论初次性生活的年龄或有无其他行为相关的危险因素, 年龄小于 21 岁女性不必进行宫颈癌筛查。(2) 21 ~ 29 岁女性应进行单独宫颈细胞学检查, 每 3 年 1 次。30 岁以下女性不推荐进行细胞学和 HPV 联合检测。不推荐每年进行宫颈癌筛查。(3) 30 ~ 65 岁妇女, 优

先推荐细胞学和 HPV 联合检测, 每 5 年 1 次; 也可采用每 3 年单独细胞学筛查。不推荐每年进行筛查。(4) 液基细胞学和传统抹片用于宫颈细胞学检查均可接受。(5) 对于此前筛查结果为明确阴性、无 CIN2 或更高级别病变的妇女, 65 岁后应停止任何方式的筛查, 此前筛查结果为明确阴性定义指在近 10 年内有连续 3 次细胞学阴性或连续 2 次联合检测结果均阴性, 且最近一次筛查在过去 5 年内进行。(6) 已行全子宫切除术的妇女, 如既往无 CIN2 或更高级别病变病史, 应该停止常规细胞学筛查和 HPV 检测, 也无需因任何原因重新开始筛查。(7) 与普通女性相比, 具有下列危险因素的女性, 可能需要针对具体情况制定更频繁的宫颈癌筛查: HIV 感染女性; 免疫功能低下女性(如实体器官移植者); 出生前有过乙烯雌酚接触者; CIN2、CIN3 或癌症治疗后妇女。

7.2 基于有限和不一致的科学证据的建议(Level B)

(1) 既往有 CIN2、CIN3 或原位腺癌病史的妇女, 应在病变自然消退或临床治疗后持续筛查 20 年, 甚至继续延长至 65 岁以后。(2) 已行全子宫切除妇女, 如既往 20 年内有 CIN2 或更高级别病变, 或任何时段宫颈癌病史者, 应该继续进行筛选。在初始治疗后 20 年内, 每 3 年单独细胞学筛查似乎是对这些女性合理的建议。(3) 对于 25 岁及以上的女性, FDA 批准的 HPV 初筛检测可作为目前以细胞学检查为主的宫颈癌筛查方案的一种替代选择。单独细胞学和联合检测仍然是目前大多数学会指南中首选推荐方案。如果选用 HPV 初筛检测, 则参考 ASCCP 和 SGO 的临时指南。(4) 无论是分流 HPV 检测或联合检测, 细胞学 ASC-US 和 HPV 检测阴性者发生 CIN3 风险都较低, 但略高于联合检测结果均阴性的妇女, 故建议 3 年后进行联合检测。(5) 30 岁以上妇女, 如联合检测细胞学结果阴性而 HPV 阳性, 应该按以下二种方式之一处理: ① 12 个月后重复联合检测。如重复细胞学结果为 ASC-US 或以上的异常, 或 HPV 仍为阳性, 应行阴道镜检查。如结果均正常者, 3 年后再继续联合检测。② 立即行 HPV16 和 HPV18 基因型的特异性检测。如任一项检测结果阳性, 妇女应直接行阴道镜检查。两种 HPV 基因型均阴性的妇女应在 12 个月后重复联合筛查, 相应结果参照 2012 年 ASCCP 修正的宫颈癌筛查结果异常处理指南进行临床处治。

(下转第 410 页)

- lation interventions in infertile women aged 40 years or older undergoing in vitro fertilization [J]. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 ,106(3) : 193-197
- [17] Sbracia M ,Farina A ,Poverini R ,et al. Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue suppression protocols for superovulation in patients ≥ 40 years old undergoing intracytoplasmic sperm injection [J]. *Fertil Steril* 2005 ,84(3) : 644-648
- [18] Ho CH ,Chen SU ,Peng FS ,et al. Prospective comparison of short and long GnRH agonist protocols using recombinant gonadotrophins for IVF/ICSI treatments [J]. *Reprod Biomed Online* 2008 ,16(5) : 632-639
- [19] Letterie GS. Inhibition of gonadotropin surge by a brief mid cycle regimen of ethinyl estradiol and norethindrone: possible role in in vitro fertilization [J]. *Gynecol Endocrinol* 2000 ,14(1) : 1-4
- [20] 朱秀娟 ,章晓乐 ,傅永伦 ,等. 孕激素抑制 LH 峰在控制性卵巢刺激过程中的疗效观察 [J]. *生殖与避孕* , 2015 ,35(6) : 384-388
- [21] Cedrin-Durnerin I ,Bstndig B ,Parneix I ,et al. Effects of oral contraceptive ,synthetic progestogen or natural estrogen pre-treatments on the hormonal profile and the antral follicle cohort before GnRH antagonist protocol [J]. *Hum Reprod* 2007 ,22(1) : 109-116
- [22] Baruselli PS ,Filho MF ,Ferreira RM ,et al. Manipulation of follicle development to ensure optimal oocyte quality and conception rates in cattle [J]. *Reprod Domest Anim* , 2012 ,47(Suppl4) : 134-141
- [23] Stewart RA ,Pelican KM ,Crosier AE ,et al. Oral progesterin priming increases ovarian sensitivity to gonadotropin stimulation and improves luteal function in the cat [J]. *Biol Reprod* 2012 ,87(6) : 137
- [24] Zhu XX ,Zhang XL ,Fu YL ,et al. Utrogestan as an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization [J]. *Med* 2015 , 94(21) : 1-8
- [25] Melo M ,Meseguer N ,Garrido K ,et al. The significance of premature luteinization in oocyte-donation programme [J]. *Hum Reprod* 2006 ,21(6) : 1503-1507
- [26] Marcus SF ,Ledger WL. Efficacy and safety of long-acting GnRH agonists in in vitro fertilization and embryo transfer [J]. *Hum Fertil* 2001 ,4(2) : 85-93
- [27] Macklon NS ,Stouffer RL ,Giudice LC ,et al. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization [J]. *Endocr Rev* 2006 ,27(2) : 170-207
- [28] Fabregues F ,Penarrubia J ,Creus M ,et al. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized clinical trial [J]. *Hum Reprod* 2009 ,24(2) : 349-359

(收稿日期 2016-02-24)

第一作者简介: 张锦(1990-) ,女, 安徽医科大学 2014 级研究生。主要研究方向: 生殖医学。

(上接第 405 页)

7.3 基于共识和专家意见的建议(Level C) 对接种过 HPV 疫苗的妇女,也可根据未接种过 HPV 疫苗的妇女相似的筛查指南进行宫颈癌筛查。

8 结 语

ACOG 实践指南是对妇产科医疗实际工作最新技术及临床治疗信息的总结,宫颈癌疾病的预防筛查指南及临床处理建议是依据大量临床证据制定的,得到美国妇产科医师认可,本文就此介绍,希望在我们的临床工作中可以借鉴和参考。

参 考 文 献

- [1] The American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical Cancer Screening and Prevention [J]. *Obstet Gynecol* 2016 ,127(1) : 1-20
- [2] Saslow D ,Solomon D ,Lawson HW ,et al. American Cancer Society ,American Society for Colposcopy and Cervical Pathology , and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer [J]. *CA Cancer J Clin* ,2012 ,62(3) : 147-172
- [3] Rodriguez AC ,Schiffman M ,Herrero R ,et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections [J]. *J Natl Cancer Inst* , 2008 ,100(7) : 513-517
- [4] Chen HC ,Schiffman M ,Lin CY ,et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer [J]. *J Natl Cancer Inst* , 2011 ,103(18) : 1387-1396
- [5] 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]. *J Low Genit Tract Dis* 2013 ,17(5 suppl 1) : S1-27
- [6] Darragh TM ,Colgan TJ ,Cox JT ,et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV associated lesions [J]. *J Low Genit Tract Dis* 2012 ,16(3) : 205-242
- [7] Ritu Nayar ,David C ,Wilbur. The Pap Test and Bethesda 2014 [J]. *Cytol* 2015 ,59(10) : 121-132
- [8] Huh WK ,Ault KA ,Chelmos D ,et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance [J]. *Obstet Gynecol* , 2015 ,125(2) : 330-337
- [9] Human papillomavirus vaccination. Committee Opinion No. 641. American College of Obstetricians and Gynecologists [J]. *Obstet Gynecol* 2015 ,126(3) : e38-43
- [10] Stout NK ,Goldhaber-Fiebert JD ,Ortendahl JD ,et al. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks [J]. *Arch Intern Med* ,2008 ,168(17) : 1881-1889
- [11] Lehtinen M ,Paavonen J ,Wheeler CM ,et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised ,double-blind PATRICIA trial. HPV PATRICIA Study [J]. *Lancet Oncol* 2012 ,13(1) : 89-99

(收稿日期 2016-04-08)