

宫颈上皮内瘤变治疗进展

刘伟利¹ 张博莹¹ 钱延玲²

1. 延安大学 陕西延安 716000

2. 延安大学附属医院 陕西延安 716000

摘要：全球女性宫颈癌（Cervical cancer, CC）的发病率在恶性肿瘤中占据第四位，宫颈上皮内瘤变（Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN）是CC的癌前病变。高危型人乳头瘤病毒（High-risk human papillomavirus, HR-HPV）持续感染、性生活开始早、性生活频繁、性伴侣数量多、初孕年龄小、多产、免疫功能障碍、长期口服避孕药等多种危险因素使CC的患病率增加。近年来，随着CIN发病的年轻化趋势，治疗的同时不影响生育能力也逐渐成为一种新趋势。本文通过对CIN诊治的进展进行综述，分析其优势与局限性。

关键词：宫颈上皮内瘤变；宫颈癌；人乳头瘤病毒

据统计，全球女性宫颈癌（Cervical cancer, CC）的发病率在恶性肿瘤中占据第四位，2022年全球估计有66万例新发病例，约有35万名女性因该病死亡，且其新发病例及死亡病例具有明显的地域性差异，在经济落后地区，CC的发病率及死亡率呈现明显的上升趋势[1, 2]。我国CC的发病率和死亡率呈现逐年上升趋势，分别位于世界的第95和126位，新发病例约为15.1万例，大约有5.6万例死亡病例，占据全球的22.7%和16.0%。

1 宫颈上皮内瘤变的现状

宫颈上皮内瘤变（Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN）是CC的前期病变，根据病变程度可分为低级别鳞状上皮内病变（low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL），即CIN1；高级别鳞状上皮内病变（high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL），包括CIN2和CIN3，等级越高，发展为CC的机率越高。CIN1主要由HPV一过性感染引起，自然逆转的可能性大；CIN2和CIN3主要由HR-HPV持续性感染引起，进展为CC的风险更高。因此，早期诊断、及时治疗及密切随访对预防CIN和CC至关重要[3, 4]。

2 CIN 筛查

近年来，随着接种疫苗的一级预防及全面筛查的二级预防，HPV相关CIN和CC的发生率可能会下降。2020年11月世界卫生组织（World Health Organization, WHO）发布了《加速消除宫颈癌全球战略》，明确了2030年各国在HPV疫苗接种、CC筛查与治疗方面需达到的阶段性目标，

得到了全球194个国家的积极响应和承诺^[5]。2023年1月国家卫生健康委员会等十个部门联合印发了《加速消除宫颈癌行动计划（2023—2030年）》，集中各方力量完善CC防治体系，推进防治工作，加快我国CC的消除进程。

2.1 筛查开始、终止年龄

采用“筛查-治疗”策略（即筛即治），建议起始年龄为25~30岁，每5~10年进行一次核酸检测或联合检测（HPV和细胞学联合筛查），或每3年进行一次细胞学检测，结果异常者进一步行阴道镜检查及宫颈组织活检。

对于>65岁的女性，如过去有充分的阴性筛查记录，即过去10年内连续3次细胞学检查未见明显异常或连续2次HPV检测阴性，且无CIN、HPV持续感染病史者，则可终止筛查；65岁以上，但无既往筛查记录、过去10年无充分阴性筛查记录或有临床病史者，需要继续行“三阶梯”筛查^[6, 7]。

2.2 特殊人群筛查

对于25岁以下高危人群（多个性伴侣、性生活开始时间早、初孕、初产年龄过小等），推荐在性生活开始后1年内进行筛查并缩短时间间隔^[8]。

对于免疫缺陷女性（如人类免疫缺陷病毒HIV感染等），采用筛查-分流-治疗策略，从25岁开始，采用HPV DNA检测进行初筛，通过相应的分流方法，每3~5年定期筛查一次；>65岁的人群，建议继续进行筛查^[8]。

关于妊娠期女性，建议在孕前检查或者第一次产检时

进行筛查，推荐单独细胞学检查或联合筛查，对于不能排除CC者，直接转诊阴道镜检查或进行组织活检，根据病理学结果进行确诊。对于筛查结果异常的孕妇，需经过临床医师充分评估后，决定下一步方案^[9]。

既往因CIN行宫颈治疗术的患者，推荐术后每6个月行联合筛查或单独HPV核酸检测，至少维持3年^[9]。

对于既往行子宫全切手术的女性，若因CIN行手术治疗的，建议每年联合筛查，1次/年，连续3次阴性后延长至3年一次，持续筛查25年；若术前未明确是否合并CIN者，伴有临床可疑表现，建议行联合筛查，无明显临床表现的女性可停止筛查。

预防性接种HPV疫苗的女性，建议同普通人群一样定期接受筛查^[6,7]。

2.3 筛查方法

HPV核酸检测：是首选的筛查方法，具有较高的敏感性和阴性预测值，可延长筛查间隔时间，节约成本，提高筛查的覆盖率^[8]。

细胞学检测：包括巴氏涂片细胞学（Pap smear cytology test），即传统的细胞学检测方法，和液基细胞学检查（liquid-based cytology, LBC）。两种方法的LSIL检出率基本相同；但对于CIN2及以上病变，液基细胞学较传统的检测方法具有较高的特异度和阳性预测值，制片标准更加规范、标本满意度更高、检测结果更加准确等优势^[10]。目前，许多国家不推荐使用传统的细胞学检测。

联合筛查：指HPV DNA检测联合子宫颈细胞学检查。两种检测方法联合可以优势互补，提高筛查的准确性，但费用相对较高，主要在医疗资源相对充足的地区广泛使用^[7]。

肉眼筛查方法：包括醋酸试验目视检查（visual inspection of acetic acid test, VIA）和复方碘溶液目视检查（visual inspection with Lugol iodine, VILI）。其灵敏度和特异度较低，因此不推荐使用，仅用于医疗资源落后地区^[9]。

其他筛查（如人工智能辅助宫颈细胞学诊断技术^[11]、DNA甲基化检测^[12]、HPV整合检测^[13]、实时诊断的技术^[14]等）方法有一定的应用前景，但仍需大量临床数据进行验证，以提高筛查的准确性及效率。

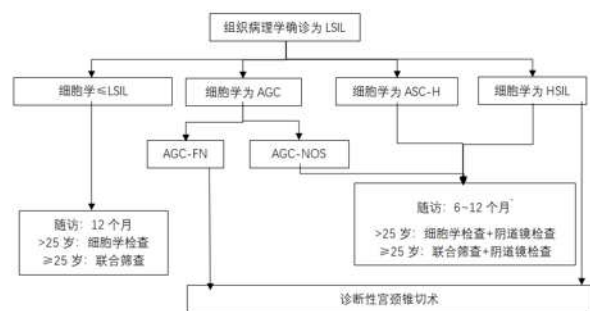
基于“三阶梯”筛查原则，对于筛查结果异常的患者进行阴道镜检查或宫颈管搔刮术，若结果正常，则6~12个月复查HPV DNA检测及细胞学检查，如结果为阴性，可

转为常规筛查；若结果为阳性，则进一步行组织学活检进行确诊^[15]。

3 CIN 治疗

3.1 治疗原则

LSIL治疗原则：避免对LSIL患者的过度干预而增加医疗负担，基于2022年发布的《子宫颈低级别鳞状上皮内病变管理的中国专家共识》^[16]：对于组织病理学检查确诊为LSIL的患者，不推荐临床治疗，建议随访、观察。对于可能存在HSIL风险的LSIL患者，根据细胞学筛查结果进行分流（如图1）。



注：*指适用于新鳞柱交接部（squamo-columnar junction, SCJ）和病变范围可见，且宫颈管搔刮术（endocervical curettage, ECC）为LSIL者；AGC-NOS：未明确意义的不典型腺细胞（AGC）；AGC-FN：AGC倾向瘤变

图1 LSIL管理流程

HSIL治疗原则：根据2022年发布的《子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识》^[17]，对于组织病理学确诊为HSIL的患者，依据有无生育要求确定后续治疗方案（如图2）。

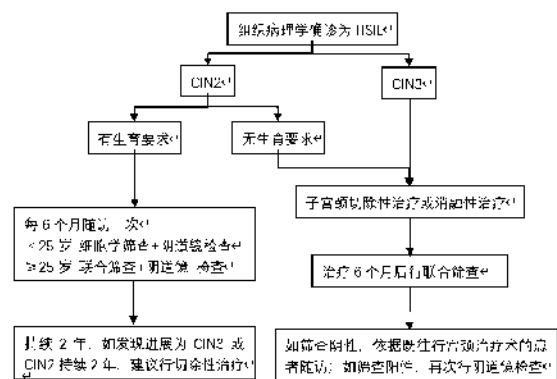


图2 HSIL管理流程

3.2 治疗方法

3.2.1 子宫颈切除术

主要包括子宫颈冷刀锥切术（cold-knife conization,

CKC)、宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)和激光切除术(laser conization, LC)。是诊断和治疗CIN及早期CC的重要手段。手术切除范围包括病变在内的宫颈外口、转化区、鳞柱状交界部(SCJ)及宫颈管内组织,其优势是可以保留组织标本进行评价,从而明确是否存在病变、病变范围及切缘状况^[18];不足是对于宫颈难以暴露的患者(如绝经后妇女、既往行宫颈切除术的患者等)难以实施子宫颈切除术,既往有宫颈切除术病史的育龄期女性,合并不良妊娠结局的可能性增加^[19]。子宫颈切除的长度按照转化区类型决定:1型为7~10 mm,2型为10~15 mm,3型为15~25 mm^[18]。根据手术的目的可分为诊断性切除和治疗性切除。

(1) CKC: 优点是可以提供原始状态的组织学标本,切缘无电灼烧伤,对病理诊断影响很小,术后复发概率低;不足是需要住院、手术时间较长、术后妊娠早产的风险较高,且随着锥体深度的增加,风险逐渐增加,术后出血较多,发生宫颈机能不全、宫颈狭窄或粘连等并发症的风险高。

(2) LEEP: 优点是可在门诊进行、操作简单、安全,发生不良妊娠结局的概率较小^[20],术后并发症少;不足之处是标本边缘的热损伤会影响组织学诊断,组织碎片多,手术切除的范围较CKC小,切缘阳性率高^[21]。

(3) LC: 优点是可以控制锥体的大小,创伤小,并发症少;缺点是标本会受到热损伤,影响病理学诊断,对切缘无法判断,手术时间长,疼痛更加剧烈,成本高^[22]。目前,我国很少使用LC。

3.2.2 消融治疗

即物理治疗,包括冷冻治疗、热消融、激光治疗、微波治疗等。手术过程简单、疼痛小,不需要麻醉,更安全、并发症少,对生育能力影响小,成本低,适用于医疗资源缺乏地区。但无法获取组织标本,不能进行病理学诊断,复发率高^[23]。

3.2.3 新兴治疗技术

如免疫疗法、光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)、新型药物和化合物及个性化医疗等。这些新兴的治疗技术为临床诊治CIN提供了新的可能性,但仍需更多的临床数据验证它们的安全性、有效性及适用性。

(1) 免疫疗法^[24]: 是一种抗癌措施,作为治疗CIN和CC的新兴领域,主要是修改和招募宿主免疫系统,作用于

靶向癌细胞。虽然该领域仍在探索、发展,但免疫治疗有望成为治疗CIN的新手段。

(2) PDT^[25, 26]: 是一种新兴的无创治疗技术,已经在生殖器疣、宫颈HPV感染等疾病治疗中发挥作用。利用癌症组织和癌前病变组织对光敏剂代谢速度与正常组织不同,从而对病变组织进行特定波长的光照射,激活光敏剂,产生细胞毒性作用,选择性杀死病变细胞。目前,临床上最常用的5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)局部给药法。是一种快速、安全、高精度、副作用小、可重复,且对生育能力没有影响的治疗方法,将逐渐成为有生育要求的CIN患者的治疗方法。

(3) 新型药物和化合物^[27]: 如SHetA2、存活素小分子抑制剂等,根据其抗肿瘤细胞、癌前病变组织和正常组织的作用不同,诱导癌细胞凋亡。目前,正在探索新的药物和化合物治疗CIN,作用于特定的分子途径或细胞机制,抑制细胞迁移能力、诱导细胞凋亡,以期抑制CIN发展并促进其逆转。

(4) 个性化医疗^[28]: 又称精准医疗。以患者为中心,依据个体的遗传学和生物学标志,为患者制定最有效的治疗方案,同时尽可能避免副作用,从而提高治疗效果和患者的满意度;筛查CIN进展高风险人群,对高危人群实施相应的干预措施,改善患者预后。

临床医师应综合评估,根据患者的CIN分级、年龄、HPV状态、生育要求及随访条件,制定个性化治疗方案,避免过度治疗。

4 随访

定期随访和筛查是CIN长期管理的基础,CIN治疗后病变持续、复发或进展为CC的风险显著高于正常人群。根据《子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识》^[17]制定的随访管理:建议治疗后6个月进行第一次随访,推荐使用HPV检测作为主要手段,每年一次,如果连续3次结果为阴性,可延长至每3年一次,至少持续25年;>50岁且宫颈内口切缘阳性的患者属于高风险人群,需要更密切的随访,可考虑再次行手术治疗;对于病变持续或复发风险高,且不适合再次行宫颈切除术的患者,可行全子宫切除术。同时,治疗后的女性接种HPV疫苗可以显著减少病变持续或复发。

5 展望

随着社会的发展, HPV 感染引起宫颈病变发病率逐年上升, 且呈现年轻化趋势, 如何在不影响生育能力的前提下治疗 CIN 已成为一热点, 新兴治疗技术朝着个体化、更精准、更有效的方向发展, 将在临床发挥更大的作用。同时加强宣传教育、提高 HPV 疫苗的接种率、规范化筛查对预防 CIN 也至关重要。

参考文献:

- [1]BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2024, 74(3): 229–63.<http://dx.doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2]BUSKWOFIE A, DAVID-WEST G, CLARE C A. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities [J]. Journal of the National Medical Association, 2020, 112(2): 229–32.<http://dx.doi.org/10.1016/j.jnma.2020.03.002>
- [3]KUDELA E, HOLUBEKOVA V, FARKASOVA A, et al. Determination of malignant potential of cervical intraepithelial neoplasia [J]. Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 2016, 37(2): 1521–5.<http://dx.doi.org/10.1007/s13277-015-4677-3>
- [4]魏丽惠, 沈丹华, 赵方辉, et al. 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 [J]. 2017, 18(03): 286–8.<http://dx.doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2017.03.041>
- [5]WILAILAK S, KENGSAKUL M, KEHOE S. Worldwide initiatives to eliminate cervical cancer [J]. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2021, 155 Suppl 1(Suppl 1): 102–6.<http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13879>
- [6]任文辉, 赵雪莲, 赵方辉. 全球宫颈癌筛查指南制定现状的系统综述 %J 中华医学杂志 [J]. 2021, (24): 1882–9
- [7]李明珠, 魏丽惠, 隋龙, et al. 中国子宫颈癌筛查指南(一) %J 中国妇产科临床杂志 [J]. 2023, 24(04): 437–42.<http://dx.doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2023.04.029>
- [8]胡尚英, 赵雪莲, 张勇, et al. 《预防宫颈癌: WHO 宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)》解读 %J 中华医学杂志 [J]. 2021, (34): 2653–7
- [9]狄江丽, 张小松, 赵更力, et al. 《子宫颈癌综合防控指南(第2版)》解读 %J 中国妇幼卫生杂志 [J]. 2024, 15(02): 1–5.<http://dx.doi.org/10.19757/j.cnki.issn1674-7763.2024.02.001>
- [10]UCAK R, DILBAZ O F, POLAT N. Analysis of the Differences between Bethesda Groups according to Conventional Smear and Liquid-Based Cytology Methods in Cervicovaginal Cytology: A Single-Center Experience with 165,915 Cases [J]. Acta cytologica, 2024, 68(1): 54–9.<http://dx.doi.org/10.1159/000536663>
- [11]张小松, 毕蕙, 董燕, et al. 人工智能辅助宫颈细胞学诊断技术的应用及质量控制专家共识 %J 中国妇幼健康研究 [J]. 2023, 34(12): 7–13
- [12]KONG L, WANG L, WANG Z, et al. DNA methylation for cervical cancer screening: a training set in China [J]. Clinical epigenetics, 2020, 12(1): 91.<http://dx.doi.org/10.1186/s13148-020-00885-7>
- [13]LIU Y, ZHANG C, GAO W, et al. Genome-wide profiling of the human papillomavirus DNA integration in cervical intraepithelial neoplasia and normal cervical epithelium by HPV capture technology [J]. Scientific reports, 2016, 6: 35427.<http://dx.doi.org/10.1038/srep35427>
- [14]田维杰, 朱兰. 实时诊断技术用于宫颈病变筛查的研究进展 %J 中华医学杂志 [J]. 2021, (09): 671–4
- [15]张艳, 区晓云, 陈彩琴. 规范化综合筛查对宫颈上皮内瘤变的诊断价值 %J 中国实用医刊 [J]. 2016, (19): 95–7
- [16]毕蕙, 李明珠, 赵超, et al. 子宫颈低级别鳞状上皮内病变管理的中国专家共识 %J 中国妇产科临床杂志 [J]. 2022, 23(04): 443–5.<http://dx.doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2022.04.036>
- [17]赵超, 毕蕙, 赵昀, et al. 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 [J]. 2022, 23(02): 220–4.<http://dx.doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2022.02.038>
- [18]赵超, 刘军, 李明珠, et al. 子宫颈锥形切除术操作规范 %J 中国妇产科临床杂志 [J]. 2021, 22(02): 218–9.<http://dx.doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2021.02.042>
- [19]KYRGIU M, ATHANASIOU A, PARASKEVAIDI M,

et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ (Clinical research ed)*, 2016, 354: i3633.<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3633>

[20]LIU Y, QIU H F, TANG Y, et al. Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Gynecologic and obstetric investigation*, 2014, 77(4): 240–4.<http://dx.doi.org/10.1159/000360538>

[21]EL-NASHAR S A, SHAZLY S A, HOPKINS M R, et al. Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Journal of lower genital tract disease*, 2017, 21(2): 129–36.<http://dx.doi.org/10.1097/lgt.0000000000000287>

[22]MARTIN-HIRSCH P P, PARASKEVAIDIS E, BRYANT A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia [J]. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2010, (6): Cd001318. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001318.pub2>

[23]BASU P, TAGHAVI K, HU S Y, et al. Management of cervical premalignant lesions [J]. *Current problems in cancer*, 2018, 42(2): 129–36.<http://dx.doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.01.010>

[24]FERRALL L, LIN K Y, RODEN R B S, et al. Cervical Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes [J]. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association*

for Cancer Research, 2021, 27(18): 4953–73.<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-2833>

[25]VENDETTE A C F, PIVA H L, MUEHLMANN L A, et al. Clinical treatment of intra-epithelia cervical neoplasia with photodynamic therapy [J]. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 2020, 37(3): 50–8.<http://dx.doi.org/10.1080/02656736.2020.1804077>

[26]WANG X, XU X, MA Y, et al. Comparative Study of 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy and the Loop Electrosurgical Excision Procedure for the Treatment of Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(5).<http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics16050686>

[27]RAI R, CHANDRA V, KENNEDY A L, et al. Distinct mechanism of cervical cancer cell death caused by the investigational new drug SHetA2 [J]. *Frontiers in oncology*, 2022, 12: 958536.<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.958536>

[28]GUPTA S, NAGTODE N, CHANDRA V, et al. From Diagnosis to Treatment: Exploring the Latest Management Trends in Cervical Intraepithelial Neoplasia [J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e50291.<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.50291>

作者简介:

刘伟利（1998—），女，陕西省咸阳市，延安大学，研究生在读。