

宫颈鳞状上皮内病变的筛查及治疗新进展

王海霞

内蒙古自治区妇幼保健院妇科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年6月19日; 录用日期: 2024年7月13日; 发布日期: 2024年7月19日

摘要

宫颈鳞状上皮内病变(SIL)是可以进展为子宫颈癌的一组宫颈病变, 主要由高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染引起, 其分为低级别宫颈鳞状上皮内病变(LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(HSIL)。宫颈癌是常见的严重危害全球女性生命健康的妇科恶性肿瘤之一, 从SIL发展为宫颈癌约需要5~10年, 大部分LSIL可自然消退, 但少部分LSIL仍有病变升级的可能, 而HSIL具有很高的发展为宫颈癌的潜能, 其严重危害女性健康, 故及时的发现并积极治疗高级别宫颈上皮内瘤变对于预防宫颈癌至关重要。

关键词

宫颈癌, 宫颈鳞状上皮内病变, 人乳头瘤病毒, 高级别

New Developments in Screening and Treatment of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions

Haixia Wang

Obstetrics and Gynecology Department of Inner Mongolia Maternal and Child Health Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jun. 19th, 2024; accepted: Jul. 13th, 2024; published: Jul. 19th, 2024

Abstract

Cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) are a group of cervical lesions that can progress to cervical cancer, mainly caused by persistent infection of high-risk human papillomavirus (HPV). They are divided into low-grade cervical squamous intraepithelial lesions (LSIL) and high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). Cervical cancer is one of the common gynecological ma-

lignancies that seriously endanger the life and health of women worldwide. It takes about 5~10 years for SIL to develop into cervical cancer. Most LSILs can naturally regress, but a small number of LSILs still have the possibility of disease progression. HSIL has a high potential to develop into cervical cancer, which seriously endangers women's health. Therefore, timely detection and active treatment of advanced cervical intraepithelial neoplasia are crucial for preventing cervical cancer.

Keywords

Cervical Cancer, Cervical Squamous Intraepithelial Lesions, Human Papillomavirus, High Level

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈鳞状上皮内病变,好发于宫颈鳞-柱交界的转化区,根据其细胞异型性的不同,分为 CIN I 级、CIN II 级、CIN III 级,HSIL 包括 CIN III 级和 CIN II 级,LSIL 包括 CIN I 级[1]。随着近几年 HPV 疫苗的推广使用、宫颈癌筛查的普及、癌前病变的良好管理及相关的健康宣教,宫颈癌的死亡率呈下降趋势[2]。尽管如此,HSIL 仍然是威胁着女性生命健康的一大疾病。近年来,学术界对于 SIL 的治疗方式不断的研究,使广大医疗团队对于诊治 SIL 有了不断的认识。治疗宫颈鳞状上皮内病变有物理冷凝、宫颈环形电切和宫颈冷刀锥切术等不同治疗方式,这些方式在治疗宫颈鳞状上皮内病变的同时也会产生诸如产科及新生儿不良结局的不良后果[3]。本文将对宫颈鳞状上皮内病变的筛查和治疗做一综述,为临床诊治提供一定的参考。

2. 高级别宫颈鳞状上皮内病变的筛查

2.1. 薄层液基细胞学检查(TCT)联合 HPV 检测

TCT 是使用宫颈细胞采样刷顺时针旋转采取及收集宫颈及宫颈管组织细胞,放入细胞保存液中保存送检,经系统程序化处理后完成检测[4]。TCT 诊断结果根据目前国际广泛使用的 TBS2014 分级系统作细胞学诊断,具体为:(1) 正常(NILM),(2) 意义不明确的不典型鳞状细胞(ASC-US),(3) 不能排除高度上皮内病变的不典型鳞状细胞(ASC-H),(4) 低度鳞状上皮内病变(LSIL),(5) 高度鳞状上皮内病变(HSIL),(6) 鳞状细胞癌(SCC),(7) 未明确诊断意义的非典型腺癌(AGC),其中 ASC-US 及以上被认定为阳性涂片[5]。HPV 采样参照 TCT 检测,采用实时荧光 PCR 仪器全自动医用分析系统检测,分为高危型及低危型,高危型 HPV: 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 [6]。通过 TCT 联合 HPV 检测可以提高宫颈病变初筛的准确性,在诊断上有较高的灵敏度,但仍需患者做阴道镜做进一步评估宫颈病变情况[7]。

2.2. 阴道镜检查及宫颈活检

阴道镜检查:在检查前患者需完善相关检查化验,取膀胱截石位,阴道窥器充分暴露宫颈,用 5%冰醋酸棉球外敷宫颈组织,观察宫颈组织醋白试验变化,后再在醋白上皮基础上用卢布碘棉球擦拭宫颈,观察碘着色情况,对可疑病变处行多点活检,必要时行宫颈管搔刮术(ECC),取下标本标记并置入 10% 甲醛溶液中固定送病理检查[8]。

阴道镜拟诊结果: NILM、宫颈赘生物或增生物、宫颈出血、阴道镜检查未见异常(TCT 高级别检查结果)、LSIL、HSIL、可疑宫颈浸润癌[9]。阴道镜检查具有无创性、可重复性、易操作、患者可接受度高等优点,在阴道、宫颈等病变的观察及宫颈病变治疗后的随访有着很重要的价值[10]。但阴道镜检查的敏感度受多方面因素影响,如患者的年龄和激素水平、宫颈上皮厚度、细胞学异常程度等,存在一定的漏诊率,故发现异常阴道镜图像时,在阴道镜定位下对可疑病变处取多点活检并送病理检查,对宫颈管深部病变高度可疑者可行 ECC,可提高宫颈病变诊断的敏感度[11]。近几年研究发现,基因表达在宫颈癌的发生过程中发挥着很重要的作用,基因甲基化是很常见的基因表达方式[12]。对于阴道镜活检组织学和宫颈细胞学检查结果不一致的高风险患者,可采用宫颈脱落细胞多基因甲基化检测进行筛查,对于该部分患者的分层管理具有重要意义,尤其是有生育要求的患者有着很大的应用价值[13]。基因甲基化是结合 PCR 技术和焦磷酸测序技术探究宫颈组织中多基因的甲基化水平,包括 DNA 提取、化学修饰、基因扩增及巢式 PCR 和焦磷酸测序,检测标本的甲基化程度由各个基因的甲基化率的平均数表达,通过检测标本的甲基化程度来确定宫颈病变的准确性和阈值,临床上常对 PAX1 和 LMX1A 甲基化的水平进行检测,宫颈组织及脱落细胞中 PAX1 与 LMX1A 基因甲基化比例与患者宫颈癌的发生发展程度呈正相关[14]。

3. 高级别宫颈上皮内病变的治疗

3.1. 光动力疗法(PDT)

光动力疗法(PDT)是一种新型用于治疗癌前病变和肿瘤的非手术靶向治疗,PDT 分为系统给药和局部给药两种给药方式,系统给药是经静脉给光敏药,局部给药是局部外敷光敏药[15]。它的作用机制是先给予光敏剂一段时间,利用癌前病变和肿瘤组织对光敏剂的代谢速率不同于正常组织的特点,从而光敏剂会在正常组织与靶组织之间形成一定的浓度差,之后通过特定波长光源照射,以此激活在靶组织蓄积的光敏剂,然后通过光化学反应产生单线态氧和其他活性氧等,以此来达到对靶组织选择性的破坏。PDT 有对病变组织破坏作用选择性强、能够保留组织器官结构和功能一定的完整性、不存在耐药性、抗癌谱广及可重复治疗诸多优点[16]。研究表明,光动力疗法系统给药对于 CIN 的治疗有很好的疗效,同时有较高的 HPV 感染清除率,且不良反应轻,以经静脉给药方式疗效更为确切[17]。光动力疗法与传统的治疗宫颈病变的方法比较,前者属于一种无创性操作,除了不易耐药、可重复治疗之外,不良事件风险也低,对于早期宫颈癌及有生育要求、宫颈锥切术后病理切缘阳性的患者是一种前景的治疗方法[18]。

3.2. 宫颈环形电切术(LEEP 术)

治疗方法:需要参照阴道镜宫颈活检视图,阴道镜检查是通过对宫颈行醋白试验和碘试验之后,借助检查镜将病灶放大 10~40 倍,肉眼观察局部组织形态改变所形成的图像,协助临床及早发现癌前病变,在参照阴道镜宫颈活检视图下、在月经干净后 3~7 天行采用 LEEP 刀手术,选择局部浸润麻醉或静脉麻醉,根据宫颈癌前病变的范围及病变深度选择恰当的切割深度,以超过病变外缘 3 毫米、深度 ≥ 10 毫米为宜,将切除组织送病理检查,电凝止血[19][20]。

研究表明,LEEP 术具有手术时间短,出血量少,住院时间少,术后 2 周出现脱痂期的阴道出血率低,阴道感染率低,并发症发生率低等优点,术后 3 个月仍有部分患者检测出阳性,但联合其他治疗方法加以根治,复查转阴率高,并且可确保治疗后宫颈恢复的完整性以及降低对患者的身心伤害[21]。LEEP 术广泛用于宫颈上皮内病变的检查及治疗中,可以很大程度上降低宫颈癌的漏诊率和误诊率[22]。但是 LEEP 术可切除的宫颈组织面积有限,一般用于宫颈病变轻微且需要干预的患者[23]。LEEP 术一般不建议 CIN III 的患者[24]。

3.3. 宫颈冷刀锥切术(CKC)

宫颈冷刀锥切术：在全身麻醉或腰硬联合麻醉下取膀胱截石位，碘伏消毒宫颈，注入血管收缩剂减少术中出血，涂抹卢戈氏液确定病变范围，在未着色部位区域外 5 mm 处行冷刀环形锥切，切除深度约 2~3 cm，切除病变组织后对切口进行缝合，再使用 0.05%聚维碘酮纱布填塞创口压迫止血，之后将标本固定送检、术毕[25]。

CKC 在彻底切除病灶的同时不会对切缘有灼伤及热损伤，能够保证标本病理结果诊断的完整性，是临床上广泛应用于治疗高级别宫颈上皮内瘤变手术的术式[26]。CKC 边缘病变切除率高，适用于高级别宫颈上皮内病变、宫颈癌前病变、宫颈原位癌等情况，但该术式术后会增加怀孕难度、增加流产等妊娠不良结局的发生[27]。与 LEEP 术式相比，CKC 麻醉风险较高，手术创伤较大，易诱发逆行感染[28]。研究发现宫腔镜下宫颈锥切术可在宫腔镜的直视下完成宫颈病变锥切，它是一种新型的微创手术方式，在操作过程中，它可以结合电凝对创面止血，减少宫颈出血量和手术缝合时间，其疗效与传统宫颈锥切术相当[29]。

4. 结论

综上所述，早期筛查尽早识别宫颈病变，及时采取措施干预宫颈鳞状上皮内病变对于预防宫颈癌有重要意义[30]。但是综合考虑患者生育要求及妊娠不良结局的情况下，对于 CIN II 级有生育要求的患者可考虑光动力疗法或者 LEEP 术，而对于未生育的 CIN III 级患者，在手术方式的选择上需要权衡利弊，可进一步研究其他非手术疗法联合 LEEP 术与 CKC 治疗 CIN III 级疗效比较。

参考文献

- [1] Kilic, C. (2021) Association of Human Papillomavirus and Chlamydia Trachomatis Coinfection with Cervical Intra-epithelial Lesions and Cervical Cancer. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, **11**, 44-47. <https://doi.org/10.1007/s13669-021-00319-y>
- [2] 何婵婵, 曾典, 张玥, 裴晨阳, 马晶. 全球各国宫颈癌筛查年龄范围的分析与讨论[J]. 现代预防医学, 2024(4): 630-639.
- [3] 丁瑶瑶, 秦天生, 魏林珍, 马晓梅, 朱姣姣, 陈凡. 高级别宫颈上皮内瘤变的筛查与治疗现状[J]. 沈阳医学院学报, 2022, 24(4): 422-426, 431.
- [4] 牛建新, 李丹, 尹振宇. TCT 与活检病理对早期宫颈癌及宫颈上皮内病变的诊断价值[J]. 医学信息, 2024(4): 139-142.
- [5] 王凯怡, 赵亚丹, 谢慧君, 邓再兴. 人工智能辅助系统在宫颈薄层液基细胞学研究中的应用[J]. 浙江医学, 2024(2): 177-181.
- [6] 李庆芳. 宫颈细胞学联合高危型 HPV 检测与宫颈组织病理学的关系分析[J]. 西藏医药, 2024(3): 45-47.
- [7] 张立娥, 杜翠霞. 实时荧光人乳头瘤病毒检测和液基薄层细胞学检查对宫颈病变的预测价值[J]. 婚育与健康, 2024(9): 31-33.
- [8] 温美珠, 刘爱琳. 三阶梯技术在职工体检宫颈癌筛查中的应用效果观察[J]. 中国医疗器械信息, 2024(6): 131-133+157.
- [9] 赵健, 李俊霞, 王婷婷, 冯慧, 董建新, 崔荣荣, 董颖, 张岩. 子宫颈碘染色成像技术与子宫颈癌前病变相关性研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024(3): 362-365.
- [10] 焦福贞. 数码电子阴道镜在宫颈病变筛查中的应用效果分析[J]. 智慧健康, 2024(5): 5-8.
- [11] 钱德英. 合理使用阴道镜检查, 提高评估子宫颈癌前病变的准确性[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024(1): 26-28.
- [12] 罗珂, 丁莉, 刘美. 宫颈 HPV 阳性患者 PAX1 和 TP63 基因启动子甲基化水平变化及其对 CIN2+病变的诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2024(5): 675-679.
- [13] 王燕婷, 陈丽影, 戴金城, 梁美玲, 张河淦. 多基因甲基化检测在宫颈细胞学和阴道镜活检组织学不一致患者分

- 层管理中的意义[J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2023(6): 9-11.
- [14] 刘静. 宫颈癌组织及脱落细胞中 PAX1 与 LMX1A 基因甲基化的对照研究[J]. 哈尔滨医药, 2023(6): 73-75.
- [15] Van Hillegersberg, R., Kort, W.J. and Wilson, J.H. (1994) Current Status of Photodynamic Therapy in Oncology. *Drugs*, **48**, 510-527. <https://doi.org/10.2165/00003495-199448040-00003>
- [16] Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K.A., et al. (2011) Photodynamic Therapy of Cancer: An Update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 250-281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
- [17] 乔嘉璐, 邱海霞, 宁浩勇, 朱晓明, 谭一舟, 顾瑛. 光动力疗法治疗宫颈上皮内瘤变的临床研究进展[J]. 中国激光医学杂志, 2024(1): 35-40.
- [18] 朱园园, 管东东, 史文燕, 陈迎港. 光动力疗法治疗宫颈病变的临床应用[J]. 系统医学, 2024(2): 186-188+198.
- [19] 张玲, 叶梅青. LEEP 在治疗宫颈良性疾病中的应用[J]. 皖南医学院学报, 2018, 37(4): 350-352.
- [20] 朱俊美, 靳东芳, 白小英. 不同方法诊断宫颈病变的价值探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(2): 163-165.
- [21] 朱学英, 聂静雅, 商秀明, 杨晓莉. 阴道镜、LEEP 用于宫颈癌前病变诊断及治疗效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2024(3): 636-638.
- [22] 初慧君, 孙业武, 焦今文, 等. LEEP 对阴道镜检查不充分患者的诊断价值[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(11): 848-850.
- [23] 康红. LEEP 治疗宫颈癌前病变的临床疗效研究及追踪情况[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(15): 3025-3027.
- [24] 汪红娟, 张静. 阴道镜、活检及宫颈管诊刮对宫颈病变妇女的诊断效果分析[J]. 贵州医药, 2020, 44(4): 635-636.
- [25] 陆泓, 李咏, 张璨. 宫颈环形电切术和冷刀锥切术治疗宫颈鳞状上皮瘤变的疗效比较[J]. 吉林医学, 2024(2): 329-332.
- [26] 丁丽宁, 刘晓碧, 贺鹤. 宫颈冷刀锥切术与全子宫切除术对宫颈上皮内瘤变Ⅲ级患者的远期疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(1): 139-141, 148.
- [27] 王宁波, 王婧彦, 刘永. 宫颈环形电切术和冷刀锥切术在早期宫颈癌患者中的应用[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2023(6): 641-644.
- [28] 王丽芳. 宫颈高频环形电切术与宫颈冷刀锥切术治疗宫颈上皮内瘤变的疗效比较[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(13): 2223-2225.
- [29] 叶国柳, 王才智, 杨康, 等. 高级别宫颈上皮内瘤变宫颈锥切术后病灶残留的相关因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(6): 722-725.
- [30] 何艳, 许蓓. 宫腔镜下宫颈锥切术在高级别宫颈上皮内瘤变治疗中应用价值研究[J]. 浙江创伤外科, 2023(11): 2116-2119.