

三级预防在经济欠发达地区宫颈癌防治中的价值

李文静¹,胡红波¹,许红雁¹综述,李 泉²审校

(1. 广东省韶关市粤北人民医院妇产科 512000;2. 重庆市长寿区人民医院检验科 401220)

关键词: 宫颈肿瘤; 病症防治; 三级预防

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.01.031

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2011)01-0064-03

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,发病率居恶性肿瘤第二位。宫颈癌临床表现多样,早期诊断较为困难,特别是在缺乏规范的宫颈疾病筛查的农村、山区等欠发达地区更为突出。三级预防是早期发现宫颈癌的关键所在,是避免宫颈癌误诊、漏诊的有效手段,也是降低宫颈癌发病率、死亡率和提高宫颈癌治愈率的有力措施。现对三级预防内容及其在经济欠发达地区宫颈癌防治中的价值作一综述,为经济欠发达地区宫颈病变诊治提供参考。

1 一级预防

一级预防即病因预防,主要针对宫颈癌的高危因素加以处理,防止宫颈癌病变的发生。

1.1 宫颈癌的高危因素 宫颈癌的发生、发展是1个多因素、复杂渐进的过程。除HPV感染这一主要生物学因素外,还存在行为、社会、遗传等各种危险因素,且各因素协同作用。

1974年,德国ZurHausen首次提出人乳头瘤病毒(HPV)感染与宫颈癌发生密切相关,1977年Laverty在电镜中观察到宫颈活检组织中存在HPV,1995年IARC专题讨论会证实HPV感染是宫颈癌及癌前病变的主要病因。Munoz等^[1]分析1739例宫颈癌患者中HPV感染率为90.7%,其中8.1%为多重感染。印度有研究发现,多重HPV感染导致宫颈病变危险性增加,HPV16、18合并感染尤为显著^[2]。

郑曙明等^[3]对195例宫颈癌研究显示,宫颈癌组织中单纯疱疹病毒-II(HSV-II)感染率30.8%。李庭芳和陈锐^[4]研究

显示,HSV-II抗体阳性在宫颈癌浸润癌、原位癌、非典型增生中分别为80%~100%、50%、25%,在对照组中只有20%阳性。认为HSV-II作为“启动子”反复作用于宫颈上皮细胞,引起子宫颈非典型增生。HPV16、18型等作为“促进子”促进非典型增生向癌转化。

Munoz等^[5]指出,在所有性因素中与宫颈癌关系最恒定的是性伴侣数的多少,多个性伴侣与CIN发生有明显相关性,且患病的危险性直接与性伴侣数量呈正相关。口服避孕药(OC)是否增加宫颈癌的发病率,尚存有争议。Smith等^[6]研究表明,使用OC少于5年者相对危险度为1.1,5~9年者为1.6,超过10年者为2.2。Villiers^[7]认为,OC可增强HPV病毒表达,但并不增加HPV感染率。然而也有学者持相反意见,Philip等^[8]指出只有注射激素类避孕药才会增加患CINⅢ的风险。

吸烟与宫颈癌的关系较为复杂。于立芬^[9]指出,吸烟导致CINⅡ危险性的增加其实是由HPV介导引起。Barton等^[10]认为,烟草中的致癌物,如尼古丁和可铁宁的高含量可降低宫颈的免疫防护,使其更易感染HPV,最终导致肿瘤的发生。有报道还指出,被动吸烟同样可以增加CIN及宫颈癌的危险性。

1.2 预防性疫苗 2006年6月,美国默克公司研发宫颈癌预防性疫苗——“加德西”经美国FDA批准上市,成为人类历史上第1个预防癌症疫苗。目前,HPV预防性疫苗和治疗性疫苗的研制正逐步取得实质性的进展,已研制成功了主要针对

HPV6、11、16 和 HPV18 型的四价疫苗和针对 HPV16、18 型的二价疫苗^[11-12];并在 80 多个国家和地区批准上市,标志着人类在癌症预防的道路上向前迈出了一大步。免疫学的研究发现,宫颈癌疫苗能在病毒的感染和复制部位,产生高效能的与病毒结合的抗体,使病毒不能进入到细胞,最大限度地预防 HPV 所引发的宫颈病变。从疫苗预防效果及卫生经济学的角度讲,最适宜 HPV 疫苗接种的是尚未发生性行为的年轻女性。接种 HPV 疫苗后可使宫颈癌的发生风险减少 70% 以上,所以 HPV 疫苗的发展尚存在很大的空间。

综上所述,宫颈癌并非单一因素所致,而是多病因、多阶段、多靶点的恶性肿瘤。根据作者的经验,在经济欠发达地区,最有效的方法是对广大妇女,尤其是农村妇女进行防癌知识教育,提高妇女自我保健意识,定期进行妇科检查,及时治疗妇科病等,做到早发现宫颈癌前病变和早期宫颈癌,并及时进行适当的处理和治疗。

2 二级预防

二级预防即临床前期预防,是指对宫颈疾病采取早期发现、早期诊断、早期治疗的“三早”预防措施,及时诊治宫颈癌前病变,阻断宫颈癌的发生和发展。目前宫颈癌筛查的方法主要有细胞学检测和 HPV 检测。

2.1 肉眼筛查 肉眼筛查是指在宫颈表面涂抹化学溶液,普通光源下肉眼观察宫颈上皮染色反应情况来诊断宫颈病变,目前主要采用醋酸实验(VIA)和碘实验(VILI)。舒焰红和钱德英^[13]报道:VIA 对 CIN II ~ III 及宫颈癌诊断有比较满意的敏感度,分别是 85% 和 90%,对 CIN I 的敏感度也达 67%,与巴氏涂片结果相近,但其特异度稍低,仅 67%。

2.2 细胞学检查 巴氏涂片作为子宫颈癌筛查的 1 种手段引入临床,已成为临床常规检查项目之一,但巴氏涂片存在方法学上的局限性:如取材方法、染色技巧、阅片水平等,导致假阴性,且假阳性率高(5%~10%),出现医学、经济及法律上的纠纷风险。

为弥补巴氏涂片缺陷,1996 年美国食品及药物管理局(FDA)批准了改良的细胞学制片技术——薄层液基细胞学技术。液基细胞学是 1 种新的制片系统,其技术关键是经处理去掉涂片上的杂质,将诊断性细胞均匀分散到薄片上并染色,再通过肉眼观察和计算机自动检测。与常规制片比较,细胞变形小,更多的上皮细胞转移到玻片上,改善了样本的收集率,提高了发现宫颈病变的敏感度。Martha 等^[14]进行大规模宫颈癌普查,得出液基细胞学在识别高度病变的敏感度和特异度为 85%~95% 和 94%,与常规涂片的 77.8% 和 90.9% 相比差异有统计学意义,因此认为薄层液基细胞学技术可直接用于宫颈癌及癌前病变筛查。

2.3 HPV 检测 HPV 检测在 DNA 分子水平上直接检测引起宫颈癌变的致病因子——HPV,在感染期(尚无细胞学病变)就敲响警钟,使检验者远离宫颈癌健康地生活,是目前最有效、最准确的早期宫颈癌前病变及子宫颈癌筛查手段。

与细胞学检查相比,HPV 检测的可操作性更强,检测结果更客观,也更容易自动化完成。由于 HPV 检测的高灵敏度和极高的阴性预测值,可以放心地延长筛查的间隔期。世界卫生组织国际癌症研究所(IARC)已得出结论:已经有足够的证据表明,HPV 检测可以有效降低宫颈癌的发病率和死亡率,检测结果比细胞学检查更有效,且结果不因年龄而异;同时,特异度也更高,尤其在大于 35 岁的女性中更为明显。原则上是先进行高灵敏度的 HPV 检测,如 HPV 检测阴性,放回到常规人群

进行筛查,对结果呈阳性的女性进行细胞学检查,以提高检测的灵敏度和准确性。

2.4 电子阴道镜 阴道镜可将宫颈阴道部黏膜放大 10~40 倍,通过观察图像的颜色、构型、边界及血管等,可分辨出肉眼难以发现的异常上皮组织及可疑病变区,评估病变的性质与类型,确定病变的范围,最后指导选择活检的准确部位。阴道镜下主要观察鳞柱交界处和移行带,判断是否存在宫颈病变,配合 VIA 和 VILI,代替盲目活检,提高活检的阳性率与诊断的准确率,减低漏诊率。国外研究表明,阴道镜的敏感性和特异性均较低,且与组织病理学检查结果的一致性也不尽如人意,因此并不能作为筛查方法^[15]。

2.5 宫颈多点活检 宫颈活检不仅是宫颈癌及癌前病变的确诊依据,还能提示 CIN 或宫颈癌的严重程度。多点活检主要用于细胞学检查异常和阴道镜检查可疑或碘不着色区。张岱等^[16]回顾近 9 年经阴道镜检并行宫颈活检的患者 2 107 例,结果显示,巴氏涂片对 CIN 的敏感度为 43.19%,液基细胞学技术为 72.17%,阴道镜检则达 88.10%。值得注意的是,当细胞学阳性而活检阴性时需细胞学随访或重复宫颈活检后,再考虑行颈管搔刮以排除宫颈管内病变。

目前国际公认的宫颈癌筛查和确诊方法遵循三阶梯步骤:以宫颈细胞学检查或细胞学结合 HPV DNA 检测作为初筛,可疑或阳性者作阴道镜检,镜下定位进行活体组织病理学诊断。在经济欠发达地区,妇女应当在性生活后 1~2 年内开始筛查,如醋酸实验和巴氏涂片检查,以上检查简便可行,成本低廉,适合广大农村妇女进行健康普查。如经济条件允许,可首先进行高灵敏度的 HPV 检测,如 HPV 检测阴性,可将妇女归入常规人群进行筛查;如 HPV 结果呈阳性的女性建议进行细胞学检查,再根据细胞学检测结果采取进一步的诊治措施。在欠发达地区,根据不同女性的需求情况、经济水平定期开展宫颈癌的普查、普治,做到早预防、早发现、早诊断,有效降低宫颈癌前病变的发生。

3 三级预防

三级预防即临床预防,是指 CIN 及宫颈癌确诊后采取积极、有效的治疗措施,防止病情恶化,预防疾病复发,延长存活期,改善患者的心理状况,提高患者的生活质量,帮助患者建立战胜癌症信心。

3.1 宫颈上皮内瘤变(CIN)的处理 当今 CIN 的治疗模式发生了变化,治疗趋于保守,强调规范化,注重个体化、人性化。治疗方式应根据患者的年龄、病变部位和范围、CIN 的级别、生育要求及其意愿加以选择。对于 CIN I,需加强随访或物理治疗(如冷冻、激光等)。CIN II 或 CIN III 则需要积极处理,应选用冷凝、LEEP 刀、冷刀锥切等进行治疗,治疗的成功率可达 95%。实践证明,对各种 CIN,实施治疗后均有助于清除 HPV,自治疗后 3 个月开始,绝大多数可达到阴性结果。

3.2 宫颈癌的治疗 宫颈癌的治疗应根据临床分期、患者年龄、全身情况、设备条件和医疗技术水平决定治疗措施,常用的方法有手术、放疗以及化疗等综合应用。近 40 年来肿瘤的治疗已进入综合治疗时代,除早期宫颈癌选择单一的手术或放射治疗就可达到治愈目的外,对中、晚期病例均采取手术、放疗、化疗等综合治疗。

3.3 治疗性疫苗 动物实验表明,HPV 治疗性疫苗可以使肿瘤消退,并对肿瘤的复发有抑制作用,从而延长了生存期。在 I、II 期临床实验中,HPV 疫苗治疗有效,尤其对终末期患者仍有一定疗效。其中,重组载体疫苗是目前 HPV 治疗性疫苗

的研究热点。

我国宫颈癌防治工作中存在的主要问题是缺乏病因学预防手段,以及经济、有效的筛查和早诊断、早治疗方案。韶关市地处粤北山区,农村妇女占了很大一部分,还有不少瑶族等少数民族妇女,这些农村妇女更需要政府和各部门的关心和帮助,特别是卫生系统有计划的、有目的的具体行动。这不仅仅是医疗行为,还是政府行为、社会活动。建议任何有 3 年以上性行为或 21 岁以上有性行为的妇女应列为筛查对象。筛查的起始年龄应放在 35~40 岁。对于有多个性伴侣或经常有不洁性行为的高危人群,筛查起始年龄应相应提前。此外,随着 HPV 检测方法的不断改进,巴氏涂片、液基细胞学检查在宫颈癌筛查中的地位有所改变。

2006 年卫生部表示:做好肿瘤防治工作是各级政府和医疗机构义不容辞的责任;同时,也需要全社会的参与和配合。到目前为止,我国卫生行政部门对于宫颈癌的筛查、社区保健等项目投入不足,对于韶关等经济欠发达地区的居民更缺乏必要的宫颈疾病筛查方法。下一步计划将从成本-效益角度,争取政府、社会的支持,集中检查和机会性筛查相结合,对就诊患者随时检查,建立市内严密的宫颈疾病筛查网,参与新型农村合作医疗范围,建立定期送医下乡机制,完善宫颈癌的诊疗体系,共享优质医疗技术资源,优化国内欠发达地区的宫颈疾病的普查方案。

参考文献

- [1] Munoz N, Bosch F, Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. The New England Journal of Medicine, 2003, 348(6):518-523.
- [2] Silvia F, Thangarajan R, Salvatore V. Human papillomavirus and risk factors for cervical cancer in Chennai[J]. Int J Cancer, 2003, 107(1):127-133.
- [3] 郑曙明,张春玲,拿连青,等.宫颈癌与多种病原微生物感染、细胞因子及硒元素含量相关性分析[J].中华实验和临床病毒学杂志,2002,16(2):179-183.
- [4] 李庭芳,陈锐.宫颈癌流行病学概述[J].实用医院临床杂志,2005,2(2):19-23.
- [5] Munoz N, Bosch FX, Shah KV, et al. The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus(LARC Scientific Publication NO 119)[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992, 49:6.
- [6] Smith JS, Green J, Berrington GA, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review[J]. Lancet, 2003, 361:1159-1167.
- [7] Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma[J]. Int J Cancer, 2003, 103(6):705-708.
- [8] Philip EC, Joan LW, Mark S. Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of CIN3 among oncogenic HPV DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology[J]. Int J Cancer, 2005, 17(6):1007-1012.
- [9] 于立芬.吸烟是致瘤性人乳头状瘤病毒感染的独立危险因素[J].国外医学地理分册,2008,29(4):177-180.
- [10] Barton SE, Jenkins D, Cuzick J. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change[J]. Lancet, 1988, 2(8612):652-654.
- [11] Padilla P, Luis A. Human papillomavirus vaccine: history, immunology, current status, and future prospects [J]. Clinical Obstetrics & Gynecology, 2005, 48(1):226-240.
- [12] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained fluorescent 0.4-5 years of bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow up from a randomized controlled trial[J]. Lancet, 2006, 367(9518):1247-1255.
- [13] 舒焰红,钱德英.醋酸试验用于宫颈病变的筛查[J].广东医学,2004,25(4):397-398.
- [14] Martha LH, David JZ, Mark ES, et al. Utility liquid based cytology for cervical carcinoma screening[J]. Cancer Cytopathol, 1999, 87(2):48-55.
- [15] Salmeron I, Lazcano PE, Lorincz A, et al. Comparison of HPV-based assays with papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico[J]. Cancer Causes Control, 2003, 14:505-512.
- [16] 张岱,李克敏,廉玉茹.744 例宫颈上皮内瘤样病变的诊断分析[J].中国妇产科临床杂志,2003,4(1):162-181.