

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2013.01.020

环形电切术治疗高级别宫颈上皮内瘤样病变后
人乳头瘤病毒 16、18 持续感染的影响因素分析

孙晶雪, 李 立

(广西医科大学第五附属医院柳州市人民医院妇科, 柳州 545006)

【摘要】目的:探讨宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)治疗高级别宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)术后人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)16、18 清除的近期效果并分析对 HPV16、18 持续感染的相关影响因素。**方法:**选取 2007 年 1 月至 2009 年 6 月就诊于柳州市人民医院妇科, 阴道镜下宫颈活检确诊为 CIN II/III 的患者 167 例。均对其检测 HPV16、18 DNA 并行宫颈 LEEP 治疗。术后 6 个月检测 HPV16、18 DNA 及液基薄层细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)进行随访。**结果:**术前感染 HPV16、18 感染率为 77.95%。术后 6 个月复测 HPV16、18 感染率为 7.87%。术后 6 个月随访, HPV16、18 持续阳性、TCT 异常及 LEEP 后切缘阳性的 43 例患者行阴道镜下宫颈活检, 病变残存率为 9.30%。**结论:**①宫颈 LEEP 对清除女性生殖道 HPV16、18 感染有一定作用。②年龄、初次性生活年龄、多产次及切缘阳性是高级别 CIN 经 LEEP 治疗后 HPV16、18 持续感染的影响因素。③切缘阳性是高级别 CIN 经宫颈 LEEP 治疗后病变残存的危险因素。**【关键词】**宫颈上皮内瘤样病变; 人乳头瘤病毒; 环形电切术; 持续感染; 切缘阳性; 病变残存

【中国图书分类法分类号】R711.74

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-12-14

Analysis of influencing factors associated with human papillomavirus 16, 18
persistent infection after the treatment for high-grade cervical intraepithelial
neoplasia with loop electrosurgical excision procedure

SUN Jingxue, LI Li

(Department of Gynecology, the Fifth Affiliated Hospital, Guangxi Medical University)

【Abstract】Objective: To discuss the short-term efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) in the treatment of human papillomavirus (HPV) 16, 18 persistent infection after the operation for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and to explore the influencing factor of HPV16, 18 persistent infection. **Methods:** Totally 167 cases of CIN II/III were confirmed by colposcopy cervical biopsy and received treatment in the department of gynecology of Liuzhou People's Hospital from January 2007 to June 2009 were enrolled. HPV16, 18 DNA was detected in all patients and cervical LEEP was performed on all of them. Thinprep cytologic test (TCT), HPV16, 18 DNA detection and follow-up were applied at six months after the operation. **Results:** HPV infection rate was 77.95% preoperatively and 7.87% at six months after the operation in the follow-up visit. Cervix biopsy was performed in 43 patients with persistent positive HPV-DNA, abnormal TCT or positive surgical margin. Rate of residual lesions was 9.3%. **Conclusions:** ①HPV16, 18 infection in female genital tract can be effectively cleared by LEEP. ②Influencing factors of persistent HPV16, 18 infection after the treatment of high-grade CIN by LEEP include age, age at first sexual activity, multiple delivery and positive margin involvement. ③Positive margin involvement is the risk factor for the residual lesion of high-grade CIN after treating by LEEP.

【Key words】 cervical intraepithelial neoplasia; human papillomavirus; loop electrosurgical excision procedure; persistent infection; positive margin involvement; residual lesion

宫颈癌是影响妇女健康的常见恶性肿瘤。目前临床上宫颈癌前病变即宫颈上皮内瘤样病变(cervi-

cal intraepithelial neoplasia, CIN) 发病率逐年上升。其中高级别 CIN 较低级别 CIN(CIN I)持续存在即发展为浸润癌的几率更大^[1], 故应对高级别 CIN(即 CIN II/III)采取治疗措施。宫颈环形电切术(loop ele-

作者介绍: 孙晶雪, Email: 372236179@qq.com,

研究方向: 宫颈癌前病变及宫颈癌的相关研究。

ctrosurgical excision procedure, LEEP)已成为近年来开展的治疗高级别 CIN 的安全有效方法。高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)是宫颈癌发生的高危因素^[2],目前几乎所有的流行病学调查与生物学资料证明,高级别 CIN 治疗后 HR-HPV 持续阳性者较 HPV 阴性者更易残留及复发,且 HR-HPV 感染者复发率及残留率较低危型高^[3-4]。所以在高级别 CIN 的治疗中,HPV16、18 的转归及其影响因素至关重要。本文采用治疗后随访研究的方法,分析就诊于本院因 CIN II/III 行宫颈 LEEP 的患者 167 例,旨在探讨宫颈 LEEP 治疗高级别 CIN 术后 HPV16、18 清除的近期效果,进一步分析可能影响宫颈 LEEP 治疗高级别 CIN 术后 HPV16、18 持续感染的相关因素。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2007 年 1 月至 2009 年 6 月就诊于本院妇科并经阴道镜下宫颈活检确诊为 CIN II/III 的患者 167 例纳入本研究。宫颈 LEEP 前取宫颈管标本,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 HPV16、18 DNA 并接受宫颈 LEEP 治疗。研究对象均有性生活史,已婚已育患者 147 例,已婚未育患者 16 例,未婚未育患者 4 例。167 例患者年龄 20~55 岁,平均 (36.25 ± 7.24) 岁。孕次 0~11 次,平均 (2.83 ± 1.86) 次,产次 0~7 次,平均 (1.07 ± 1.94) 次。

1.2 薄层液基细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)

1.2.1 采集方法 由医生以窥阴器暴露宫颈,擦净宫口分泌物,使用液基细胞学一次性使用宫颈刷完全插入宫颈口旋转 10 周,收集宫颈口及颈管的脱落上皮细胞,并将采样刷头部于贴有对象识别号的装有细胞保存液的小瓶内反复刷洗直至上皮细胞脱落,送检。

1.2.2 检测方法 采用自动薄层细胞制片机(孝感宏翔生物医械技术有限公司产品,机器型号:ZP-B)自动制片、染色、光学显微镜检查,以 TBS 系统(2001 年)进行细胞学诊断。见异常上皮细胞,即非典型鳞状细胞(atypical squamous cells, ASC)、非典型腺细胞(atypical glandular cells, AGC)及以上病变为异常^[5]。

1.2.3 子宫颈/阴道细胞学诊断的 TBS 系统(2001 年)^[5] (1) 阴性:①正常范围内;②良性细胞学改变:包括各类微生物感染炎症、宫内节育器及放疗后的反应性和修复性改变。(2) 鳞状上皮细胞异常:①ASC 包括意义不明的 ASC(ASC of undetermined significance, ASC-US)和不除外上皮内高度病变的 ASC(atypical squamous cells, cannot exclude HSIL, ASC-H);②鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion, SIL),包括低

度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)和高度鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL);③鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)。(3)腺细胞异常:①AGC;②倾向于肿瘤的 AGC;③宫颈管原位癌(endocervical adenocarcinoma in situ, AIS);④腺癌。

1.3 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)检测

1.3.1 采集方法 窥阴器暴露宫颈,擦净宫颈口分泌物,以 $1.5\text{ cm} \times 0.8\text{ cm} \times 0.8\text{ cm}$ 的无菌棉签插入宫颈管内,停 5 s 均匀用力旋转 3 周,取出棉签放入装有生理盐水的无菌封闭子弹头塑料管内,密闭送往实验室检测。

1.3.2 检测原理及方法 应用高危型 HPV 基因组中编码主要外壳蛋白 L1 基因的编码区为扩增靶区域,设置特异性引物及荧光探针,扩增片段长度为 221 bp,利用实时荧光定量 PCR 技术,应用 HPV16、18 型核酸扩增(PCR)荧光定量检验试剂盒(中山大学达安基因股份有限公司生产)定量检测 HPV16、18 DNA。步骤分别为 DNA 提取、PCR 扩增、结果分析、质量控制及结果判定。连续 2 次及 2 次以上检测到同一类型 HPV DNA 称为持续感染^[5]。

1.4 宫颈 LEEP

1.4.1 术前准备 患者月经干净 3~7 d,术前 3 d 禁性生活,术前常规检验白带常规、血常规、凝血常规及心电图检查无异常后接受 LEEP 治疗。患者在清醒状态下进行,无需麻醉,焦虑不能配合手术的病人予静脉复合麻醉。

1.4.2 LEEP 操作步骤 根据宫颈大小及病变范围选用不同型号环形电刀(美国飞尼思生产,型号 QUANTUM2000)。切割功率为 40~60 W,电凝功率 50 W。患者取膀胱截石位,常规消毒铺巾,放置窥阴器,充分暴露宫颈阴道部,擦拭宫颈分泌物后碘染宫颈,标记移行带及病灶区域,电极从碘不着色外缘 3~5 mm 处开始,电切环与宫颈表面垂直切入宫颈组织,到达需要的深度,缓慢均匀连续的移动电切环,直至患侧病变外缘 3~5 mm 处出电切环。宫颈管切除深度^[6]:CIN II 切除深度约 1.5~2.0 cm, CIN III 切除深度约 2.0~2.5 cm。宫颈标本在“12 点钟”标记后送病检。宫颈残端有渗血者用球形电凝器止血,必要时予止血棉球局部压迫,24 h 取出。术后予抗生素预防感染。

1.4.3 宫颈 LEEP 疗效评定标准 术后半年无 CIN 病变存在定为治愈;1 年内仍有 CIN 病变存在定为病变残存;术后无 CIN 病变存在,但 1 年后发现病变定为复发^[9]。

1.5 切除物病理检查

宫颈 LEEP 锥切的宫颈标本“12 点钟”定位标记后放入 10%中性缓冲福尔马林液固定,然后进行脱水、透明、石蜡包埋、切片、封片和 HE 染色等。要求每份的标本分成 12 块,每块做 3、4 个水平的检查,可疑部位应做亚连续切片或连续切片检查。由本院 2 位专业病理医师审核阅片。注意标本的宫颈管腺体是否受累,切缘是否残留。阴道镜下宫颈组织活检与宫颈 LEEP 后宫颈标本病理联合诊断,以最高病理级别

为 CIN 的最后诊断。

1.6 随访

术后 3 个月^[9]月经干净后随诊,记录宫颈愈合情况。术后 6 个月检测 HPV16、18 DNA 及 TCT,其中 HPV16、18 DNA 持续阳性者、TCT 异常者及 LEEP 术后切缘阳性病例均行阴道镜下宫颈活检^[2,9]。

1.7 统计学方法

所有数据均用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。计数资料以构成比表示,用 χ^2 检验进行统计学分析,成组设计且因变量为二分类的资料采用单因素及多因素非条件 Logistic 回归。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

阴道镜下宫颈活检为 CIN II/III,接受宫颈 LEEP 治疗的患者共 167 例,HPV16、18 阳性患者 116 例,阴性患者 51 例。宫颈 LEEP 治疗后最终病理诊断 CIN II 87 例,CIN III 64 例,浸润癌 16 例。要求行子宫全切术的 CIN III 患者 16 例及浸润癌患者 16 例均被剔除。剩余的 135 例中 CIN II 87 例,CIN III 48 例,HPV16、18 阳性患者 99 例,阴性患者 36 例。随访截止至宫颈 LEEP 后 6 个月,共失访 8 例,CIN II 失访 6 例,CIN III 失访 2 例。共 127 例患者接受高危型 HPV16、18 DNA 及 TCT 检测,CIN II 81 例,CIN III 46 例,HPV16、18 阳性患者 99 例,阴性患者 28 例。

2.1 宫颈 LEEP 术后 3 个月随访情况

术后 3 月复查,术后 3~20 d 所有患者均有不同程度阴道排液,呈淡黄色及(或)血性液体,无需特殊处理。其中 2 例出现阴道流血,似月经量,予以纱布填塞压迫 24 h,血止。3 个月时所有患者宫颈创面均完全修复,宫颈外观恢复正常,无肉芽形成,无宫颈管狭窄或粘连,无术后感染。

2.2 宫颈 LEEP 术后 6 个月随访情况

2.2.1 术后 HPV16、18 清除情况 LEEP 术后接受 6 个月随访的患者共 127 例,其中 99 例术前感染 HPV16、18,感染率为 77.95%(99/127)。术后 6 个月复测 HPV16、18 DNA,10 例阳性,117 例阴性,HPV 感染率为 7.87%(10/127)。HPV 清除率为 89.90%(89/99),HPV 持续感染率为 10.10%(10/99)。术前 HPV16、18 感染率高于术后 6 个月 HPV16、18 感染率,差异有统计学意义($\chi^2=127.297, P=0.000<0.05$),见表 1。

表 1 宫颈 LEEP 治疗前后 HPV16、18 感染率的变化
Tab.1 Changes in HPV16, 18 infection rate pre and post LEEP operation

分组	HPV16、18 感染		合计(n)
	阳性例数(n)	阴性例数(n)	
LEEP术前	99	28	127
LEEP术后6月	10	117	127

2.2.2 宫颈 LEEP 术后 HPV16、18 持续感染的影响因素分析

2.2.2.1 各因素不同组之间 LEEP 术后 HPV16、18 持续感染的差异分析 术后 6 个月随访结束时,术前感染 HPV16、18 的 99 例患者,HPV16、18 转阴患者 89 例,持续感染患者 10 例。分别对年龄、孕次、产次、初次性生活年龄、病变级别、腺体累及、切缘累及和宫颈 LEEP 后避孕方式应用 χ^2 检验或四格表的 Fisher 确切概率法进行分析。结果显示:年龄 ≥ 50 岁的高级别 CIN 患者经宫颈 LEEP 治疗后 HPV16、18 持续感染率高于年龄 <50 岁的患者。产次 ≥ 2 次的高级别 CIN 患者经宫颈 LEEP 治疗后 HPV16、18 持续感染率高于产次 <2 次的患者。初次性生活年龄 <18 岁的高级别 CIN 患者经宫颈 LEEP 治疗后 HPV16、18 持续感染率高于初次性生活年龄 ≥ 18 岁的患者。切缘阳性的高级别 CIN 患者经宫颈 LEEP 治疗后 HPV16、18 持续感染率高于切缘阴性患者。宫颈 LEEP 治疗后使用非避孕套避孕的高级别 CIN 患者 HPV16、18 持续感染率高于避孕套避孕的患者。见表 2。

表 2 各因素不同组之间 LEEP 术后 HPV16、18 持续感染的差异分析

Tab.2 Variance analysis on persistent HPV16, 18 infection after LEEP operation among different groups

因素	HPV16、18 DNA		χ^2 值	P 值
	转阴 例数(n)	持续感染 例数(n)		
年龄(岁)				
<50	86	7	7.008	0.008
≥ 50	3	3		
孕次(次)				
<5	80	7	1.732	0.188
≥ 5	9	3		
产次(次)				
<2	77	4	13.076	0.001
≥ 2	12	6		
初次性生活(岁)				
<18	1	2	5.424	0.020
≥ 18	88	8		
病变级别				
CIN II	52	6	0.000	1.000
CIN III	37	4		
腺体累及				
是	26	3	0.000	1.000
否	63	7		
切缘累及				
是	2	4	16.363	0.000
否	87	6		
避孕方式				
避孕套	54	2	4.511	0.034
非避孕套	35	8		

2.2.2.2 单因素非条件 Logistic 回归分析 将各因素进行单因素非条件 Logistic 分析。见表 3。

表 3 HPV16、18 持续感染单因素非条件 Logistic 回归分析
Tab.3 Single non-conditional Logistic regression analysis of persistent HPV16, 18 infection

因素	B	OR 值	P 值	95%CI
年龄	-1.022	0.360	0.020	0.152-0.851
孕次	-0.451	0.637	0.279	0.281-1.441
产次	-1.672	0.626	0.008	0.055-0.640
初性年龄	1.345	3.837	0.083	0.839-17.550
病理级别	0.065	1.067	0.924	0.281-4.050
切缘累及	3.367	29.000	0.000	4.389-191.626
腺体累及	0.038	1.038	0.959	0.249-4.329
避孕方式	-1.234	0.291	0.088	0.071-1.201

2.2.2.3 多因素非条件 Logistic 回归分析 以 $P < 0.10$ 为标准将各因素纳入回归模型,进行多因素非条件 Logistic 分析。多因素分析结果:年龄、初次性生活年龄、多产次及切缘阳性对高级别 CIN 经宫颈 LEEP 治疗后 HPV16、18 持续感染率的影响有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 HPV16、18 持续感染多因素非条件 Logistic 回归分析
Tab.4 Multifactor non-conditional Logistic regression analysis of persistent HPV16, 18 infection

因素	B	OR 值	P 值	95%CI
年龄	-2.284	0.102	0.021	0.015-0.704
初性年龄	2.888	17.953	0.030	1.322-243.888
产次	-2.095	0.123	0.038	0.017-0.894
切缘累及	5.970	391.515	0.003	8.014-19 127.133

2.2.3 宫颈 LEEP 术后切缘阳性病例的预后分析

2.2.3.1 宫颈 LEEP 术后切缘阳性病例 6 个月随访时的转归

宫颈 LEEP 术后切缘阳性 7 例,切缘病理结果 CIN III 5 例(例 1~5),CIN II 2 例(例 6、7)。7 例切缘阳性患者中例 1 LEEP 术后要求行全子宫切除术,术后病理为 CIN III,无病理升级。例 2~7 于宫颈 LEEP 术后 6 个月时均接受阴道镜下宫颈活检,其中例 3 病理结果为 CIN II,再次行宫颈 LEEP 术,术后病理结果为 CIN I,无腺体及切缘累及。例 4 病理结果为 CIN I,行微波治疗。例 5 病理结果为 CIN III,患者已无生育要求,行全子宫切除术,术后病理结果 CIN II。例 2、6、7 随访结束时阴道镜下宫颈活检结果均提示慢性宫颈炎,随访观察。见表 5。

表 5 宫颈 LEEP 术后切缘阳性病例的转归情况
Tab.5 Prognosis of patients with positive surgical margin after LEEP operation

编号	最后诊断	切缘病理级别	再次活检结果	结局
例 1	CIN III	CIN III	...	全子宫切除,病检为 CIN III
例 2	CIN III	CIN I	慢性宫颈炎	继续随访观察
例 3	CIN III	CIN III	CIN II	行 LEEP 术,病检为 CIN I
例 4	CIN III	CIN II	CIN I	行微波治疗
例 5	CIN III	CIN III	CIN III	全子宫切除,病检为 CIN II
例 6	CIN II	CIN I	慢性宫颈炎	继续随访观察
例 7	CIN II	CIN II	慢性宫颈炎	继续随访观察

注:...,没有数据

2.2.3.2 宫颈 LEEP 术后切缘阳性病例与 CIN 病变残存的关系

43 例患者行 LEEP 术治疗并于 6 个月随访时行阴道镜下宫颈活检,CIN 病变残存 4 例,其中切缘阳性患者 3 例,应用 χ^2 检验进行统计学分析,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 13.689$, $P = 0.003$)。切缘阳性患者的病变残存率高于切缘阴性。见表 6。

表 6 切缘是否累及的 CIN 病变残存率比较
Tab.6 Comparison on rate of residual lesions with margin involvement or not

切缘情况	病变残存 (n)	治愈 (n)	总数 (n)	残存率 (%)
阳性	3	3	6	50.0
阴性	1	36	37	2.70
合计	4	39	43	9.30

3 讨论

近年来高级别 CIN 发病率逐渐增加,尤其是年轻患者增加。HR-HPV 感染,是高级别 CIN 发生的重要原因,也是其病变发展为宫颈癌的必要条件^[7]。2006 年 CIN 处理指南指出^[8],消除性治疗以及冷刀锥切或 LEEP 等切除性治疗均可选择治疗高级别 CIN。其中宫颈 LEEP 是近二十年来发展起来的一种新型手术技术。本研究中术后 HPV16、18 感染率明显低于术前 ($P < 0.05$),HPV16、18 清除率为 89.90%。这表明,除上述优点外,宫颈 LEEP 对清除女性生殖道 HPV16、18 感染有一定作用。

HR-HPV 感染大多是暂时的,无临床症状,常常在 8~13 个月内自然清除,尤其是在首次发现的 2 年内清除率最高,只有少数感染持续存在并进展为宫颈癌^[8]。年龄是 HR-HPV 流行的决定因素,随着年龄增加,HR-HPV 感染将更持久^[9]。本研究发现年龄 ≥ 50 岁的高级别 CIN 患者经宫颈 LEEP 治疗后 HPV16、18 持续感染率高于其它年龄患者。这可能是因为大龄妇女免疫反应下降及激素变化所致^[9]。且年龄越大,宫颈上皮移行区向颈管内退缩越明显,造成手术操作难度增加,病变未治疗的时间越长,多中心病灶发生的几率越高^[9]。在今后的临床工作中,对于年龄 ≥ 50 岁的高级别 CIN 患者,尤其是 CIN III 患者,可建议患者行全子宫切除术。不愿切除子宫的患者应适当扩大宫颈 LEEP 手术范围,增加随访密度及随访时间。

生殖因素方面,本研究发现产次 ≥ 2 次、初次性

生活年龄<18岁及宫颈LEEP后非避孕套的避孕方式可致使HPV16、18持续感染率升高。经产次数多的妇女,其移行带经常保持在宫颈阴道部,这样就有重复暴露于致癌因子的风险。并且妊娠导致移行的鳞状化生细胞数量增加,未成熟的鳞状化生细胞对HR-HPV感染非常敏感,HPV感染事件也比未经产者更持久^[9]。年龄<18岁者宫颈发育尚未成熟,宫颈上皮组织抵抗力低,更易发生损伤及HPV感染。本研究各因素组内分析发现宫颈LEEP治疗后使用避孕套避孕的高级别CIN患者HPV16、18持续感染率高于非避孕套避孕的患者($P<0.05$)。Hoqewon-ing等^[10]在对125例CIN的妇女进行研究发现,使用避孕套组CIN的累积消退率为53%,HPV累积清除率为35%,而未使用避孕套组分别为23%和4%,提示避孕套的使用可加速HPV的清除。Shew等^[11]认为未使用避孕套妇女生殖道中的精液与性生活后的炎症反应相关,转化生长因子 β 在这种炎症反应里可能有诱导局部免疫低反应性的作用,以致HPV清除减慢。但此因素纳入了单因素却在多因素分析中被剔除,考虑LEEP术后患者避孕2个月,截至随访6个月时,性生活时间只有4个月,由于随访时间的不充足,可能会对此因素的作用造成一定的影响。以上分析提示在高级别CIN的防治过程中应加强对于妇女的知识宣教,例如宣传计划生育,普及对青少年的性健康教育,指导性生活防护等,以减少过早性生活、多产及无防护性生活等导致HR-HPV持续感染的危险因素,从而进一步减少高级别CIN的发生与治疗后的复发。

本研究得出结论,切缘阳性为高级别CIN经宫颈LEEP治疗后HPV16、18持续感染的影响因素。CIN病变残存4例,其中切缘阳性患者3例,切缘阳性患者的病变残存率高于切缘阴性患者,差异有统计学意义($P<0.05$),可见切缘阳性亦是高级别CIN经宫颈LEEP后病变残存的危险因素。CIN II/III病灶常呈多中心性发生,各个发病点的病变程度也可不一致。LEEP刀使用时的高热量造成组织损伤,可灼伤切缘,掩盖切缘隐匿病灶,是造成术后病灶残留及复发率高的原因之一。

目前,对于切缘阳性的患者如何处理存在争议。有学者认为LEEP术后切缘阳性者应及时切除病灶以排除浸润癌。高蜀君^[12]对246例病例回顾后指出:HSIL切缘阳性的患者可考虑行2次LEEP或密切

随访。另有学者提出对切缘阳性患者均应实施子宫切除术。郭文萍^[13]认为,切缘阳性与病变复发/持续有关。如果再次锥切不可能时,切缘阳性的患者可行子宫全切术,对于要求保留生育功能的患者应严密随访。还有些学者认为,对于切缘阳性患者至少有50%存在治疗过度的问题,要防止治疗过度,应定期严密进行宫颈刮片和阴道镜检查。Tillmanns等^[14]研究248例实施LEEP刀宫颈锥切的妇女,66例切缘阳性患者中33例术后存在CIN I~III级病变或浸润性癌,而182例切缘阴性患者仅12例发生CIN。然而,有一些学者发现,大多数切缘阳性的妇女在术后随访中多不经处理而治愈,其原因尚未明确,认为可能是由于病变多中心特点,锥切创伤激发人体免疫反应清除了残存病灶,LEEP使切缘组织受到热损伤破坏了残存病灶或锥切后行宫颈管搔刮术去除了残存病灶^[15-16]。本组病例切缘阳性者共7例,1例术后即行全子宫切除,病理结果无升级。6例接受随访,3例出现CIN病变残存,但病变残存级别2例低于切缘病理级别,1例与切缘病理级别相同,无病理升级现象。本研究认为,切缘阳性并不意味着必须手术治疗。有研究证明,阳性切缘的患者病灶残留或复发的可能性为25%~50%,至少有50%的切缘阳性患者可能不需要2次手术^[17]。本研究切缘阳性的病变残存率为50%,与文献报道基本一致, Sandweiss等^[18]研究结果表明,锥切术后切缘阴性并不能保证术后细胞学结果阴性或无重度鳞状上皮内瘤变,甚至所有切缘阴性的患者中9.4%曾有细胞学结果为重度鳞状上皮内病变和重度ASC。李瑞珍等^[19]研究中发现切缘无CIN残留患者中有9例行子宫切除,其中2例残留宫颈上有残留CIN病变,提示切缘干净也不代表残留宫颈上不存在病变。另有研究报道,阴性切缘也仍有5%~35%的患者会出现病变持续存在、复发甚至发展为浸润癌^[20]。故对于切缘阳性患者,有随访意愿及随访条件的患者可暂时观察,密切随访。对于切缘阴性患者同样不能放松警惕,仍需密切随访。

综上所述,宫颈LEEP对清除女性生殖道HPV16、18感染有一定作用,年龄、初次性生活年龄、多产次及切缘阳性是高级别CIN经LEEP治疗后HPV16、18持续感染的影响因素,切缘阳性是高级别CIN经宫颈LEEP治疗后病变残存的危险因素。

参 考 文 献

- [1] Wright T C Jr, Cox J T, Massad L S, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia[J]. J Low Genit Tract Dis, 2003, 7(3): 154-167.
- [2] 乐 杰, 谢 幸, 林仲秋, 等. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008; 261-263, 397-418.
- Le J, Xie X, Lin Z Q, et al. Gynecology and obstetrics[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008; 261-263, 397-418.
- [3] Brummer O, Hollwitz B, Bohmer G, et al. Human papillomavirus-type persistence patterns predict the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia[J]. Gynecol Oncol, 2006, 102(3): 517-522.
- [4] Lu C H, Liu F S, Kuo C J, et al. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III[J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(4): 830-835.
- [5] 章文华. 子宫颈病变的诊治要点[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006; 12-127.
- Zhang W H. The points of diagnosis and treatment for cervical lesions [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006; 12-127.
- [6] Wright T C Jr, Messad L S, Dunton C J, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or Aden carcinoma in situ[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197(4): 340-345.
- [7] Munoz N, Bosch F X, Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papilloma virus types associated with cervical cancer[J]. N J Eng J Med, 2003, 348(6): 518-527.
- [8] Monnier-Benoit S, Maunv F, Riethmuller D, et al. Immunohistochemical analysis of CD4⁺ and CD8⁺ T-cell subsets in high risk human papillomavirus-associated pre-malignant and malignant lesions of the uterine cervix[J]. Gynecol Oncol, 2006, 102(1): 22-31.
- [9] 韩 玲. 宫颈上皮内瘤变进展及消退的预测[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(12): 949-951.
- Han L. Predication for advance and subsiding of CIN[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2008, 24(12): 949-951.
- [10] Hoqewoning C J A, Bleeker M C, van den Brule A J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial[J]. Int J Cancer, 2003, 107(5): 811-816.
- [11] Shew M L, Fortenberry J D, Tu W, et al. Association of condom use, sexual behaviors and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2006, 160(2): 151-156.
- [12] 高蜀君. 宫颈高度鳞状上皮内病变和微小浸润癌环形电切术切缘阳性与病灶残余情况的 246 例回顾性分析[J]. 肿瘤, 2011, 31(4): 359-363.
- Gao S J. Retrospective analysis of positive LEEP surgical margin and residual lesion in 246 patients with cervical high grade squamous intraepithelial lesion and micro invasive cancer after LEEP conization[J]. Tumor, 2011, 31(4): 359-363.
- [13] 郭文萍. 宫颈上皮内瘤变 III 锥切术后病理切缘阳性的多因素分析[J]. 中国微创外科杂志, 2011, 11(3): 196-199.
- Guo W P. Multivariate analysis on post-conization positive surgical margin in patients with stage III cervical intraepithelial neoplasia[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2011, 11(3): 196-199.
- [14] Tillmanns T D, Falkner C A, Engle D B, et al. Preoperative predictors of positive margins after loop electrosurgical excisional procedure-cone[J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(2): 379-384.
- [15] Park J Y, Lee S M, Yoo C W, et al. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2007, 105(2): 434-438.
- [16] American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of abnormal cervical cytology and histology[J]. Obstet Gynecol, 2008, 112(6): 1419-1444.
- [17] Jain S, Teng C J, Homg S G, et al. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri[J]. Gynecol Oncol, 2001, 82(1): 177-180.
- [18] Sandweiss L, Thompson A, Natarajan S. Cervical LEEP margin status and post-LEEP Pap smear follow-up[J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2008, 100(3): 284-285.
- [19] 李瑞珍, 乌兰娜, 张长淮, 等. 宫颈高度上皮内瘤变术后 HPV 清除相关因素[J]. 中国妇幼健康研究, 2009, 20(2): 181-184.
- Li R Z, Wu L N, Zhang C H, et al. Factors associated with clearance of high risk HPV after LEEP for high-grade CIN[J]. Chinese Journal of Maternal and Child Health Research, 2009, 20(2): 181-184.
- [20] Houfflin D V, Collinet P, Vinatier D, et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(3): 587-592.

(责任编辑: 冉明会)