

宫颈上皮内瘤变 LEEP 术后残留或复发相关因素分析

龙馨, 杨君, 秦婷婷, 周德平[△]

(重庆市妇幼保健院妇科门诊/重庆市宫颈病特色专科 400013)

[摘要] **目的** 分析宫颈环形电切术(LEEP)治疗宫颈上皮内瘤变(CIN)术后病变残留与复发的相关因素。**方法** 选取 2006 年 1 月至 2012 年 9 月在该院经病理组织学诊断为 CIN 并行 LEEP 术的 515 例患者,追踪观察其术后随访情况,探讨术后病变残留或复发的相关因素。**结果** (1)515 例患者在经过至少 2 年的随访检查后发现有 26 例残留或复发,残留率为 0.97%,复发率为 4.08%。(2)残留或复发后整体病变程度有所减轻,但术前病变程度越高复发病变程度越重,呈正相关($r=0.354\ 0, P<0.05$)。(3)年龄、是否吸烟、术前高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)负荷量、术后同一型别 HPV 是否持续感染、颈管是否累及、病变象限累及数目、术后 TCT 异常在复发组与未复发组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CIN LEEP 术后病变残留与复发受多因素影响,治疗方案应个性化。

[关键词] 宫颈上皮内瘤样病变;乳头状瘤病毒科;子宫颈;宫颈环形电切术;残留;复发

[中图分类号] R711.75

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)03-0372-03

Analysis on relevant factors of cervical intraepithelial neoplasia residual or recurrence after loop electrosurgical excision procedure

Long Xin, Yang Jun, Qing Tingting, Zhou Deping[△]

(Outpatient Department of Gynecology/Special Department of Cervical Disease, Chongqing Health Center For Women and Children, Chongqing 400013, China)

[Abstract] **Objective** To analyze relevant factors of cervical intraepithelial neoplasia residual or recurrence after loop electrical excision procedure(LEEP). **Methods** We observed the patients who were histopathologically confirmed CIN and treated with LEEP in our hospital from January 2006 to September 2012, and investigated the postoperative residual and recurrence. Then we analysed relevant factors of residual or recurrence. **Results** (1)After at least 2 years of follow-up, 26 cases showed residual or recurrence(the residual rate was 0.97% and the recurrence rate was 4.08%). (2)Overall severity of residual or recurrence had been reduced, but the severity and recurrence of preoperative severity was positively correlated($r=0.354\ 0, P<0.05$). (3)Age, smoking, preoperative high-risk HPV load, post-operative the same type of HPV continuous infection, endocervical involvement, lesions involving quadrants, and post-operative TCT results between the recurrence group and non-recurrence group were statistically significant different($P<0.05$). **Conclusion** CIN residual or recurrence after LEEP might be affected by many factors, and the treatment should be individualized.

[Key words] cervical intraepithelial neoplasia; papillomaviridae; cervix uteri; loop electrical excision procedure; residual; recurrence

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)经过漫长的病程才有可能发展成为宫颈癌,及时治疗 CIN,阻断 CIN 进程,即可有效预防宫颈癌。CIN 的诊治依据美国阴道镜和宫颈病理学会(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP)颁布的诊疗指南为处理原则^[1]。宫颈环形电切术(loop electrical excision procedure, LEEP)操作便捷,安全系数高,术后恢复快,且具有诊断与治疗双重功效。宫颈癌前病变虽然经手术切除宫颈转化区及病灶,但仍然存在复发残留的可能及宫颈癌发病的高风险。本研究对本院诊治的 515 例 CIN 患者的临床、病理及随访资料进行回顾性分析,探讨 CIN 患者 LEEP 术后残留或复发的相关因素,为临床治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2006 年 1 月至 2012 年 9 月在本院宫颈病特色专科门诊诊治并接受 LEEP 治疗的 CIN 患者 515 例。患者的年龄为 21~58 岁,平均(33.85±7.22)岁;平均孕次(2.78±1.55)次;平均产次(1.97±0.84)次。所有接受 LEEP 手术的患者都接受了至少 2 年的术后正规随访,剔除无法完成

随访或失去联系的患者。

1.2 方法

1.2.1 随访方法 收集患者详细临床及病理学资料,包括年龄、是否吸烟、薄层液基细胞学检查(thin prep cytology test, TCT)、人乳头瘤病毒(HPV)感染及 HPV 亚型、病变程度、腺体累及、颈管搔刮及病灶累及象限。术后 3、6、12 个月及每年定期进行宫颈 TCT、HPV-HC2、HPV 分型检测,阴道镜检查及病理学活检复查以诊断病灶是否残留或复发。

1.2.2 残留和复发的定义 术后半年内细胞学异常且组织学证实的病变为残留;术后半年内细胞学检查为阴性,半年后才发生的经组织学证实的病变为复发^[2]。

1.2.3 LEEP 利用高频电刀在局部麻醉下行宫颈锥切术,切除前碘染宫颈,并结合阴道镜图像确定宫颈阴道部病灶部位及范围,切除宽度超病灶 0.3~0.5 cm,锥切高度为 10~20 mm 切除组织标记部位后送病检。

1.2.4 TCT 由医师刷取宫颈口及宫颈阴道部所有转化区的脱落上皮细胞,并将细胞涮洗于盛有细胞保存液的小瓶内,用薄层液基制片机(美国新柏氏公司)自动制片、染色、光学显微

镜检查,以 2001TBS(the 2001 Bethesda system)诊断系统进行细胞学诊断。

1.2.5 HPV 监测 HC-II 法检测采用 HC-II (美国 Digene 公司)检测高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV),以相对光单位/阳性对照临界值(RLU/CO)=1.0 为分界点,≥1.0 为阳性,<1.0 为阴性。HPV 分型检测采用 HPV23 分型检测(亚能生物技术有限公司)。

1.2.6 阴道镜下活组织检查 阴道镜下活组织检查随访过程中,细胞学诊断大于或等于低度鳞状上皮内病变(LSIL)或无明显诊断意义的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASCUS)伴 HR-HPV 阳性(或)HR-HPV 持续阳性(≥1 年)者行阴道镜下宫颈活检。对阴道镜不满意者行子宫颈管搔刮术。所有活检组织标本均经常规病理制片、苏木素-伊红(HE)染色,由资深宫颈专科病理专家做出诊断。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 版软件进行统计学处理,计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,等级相关性采用 Spearman 相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 LEEP 术后残留或复发情况 经过 LEEP 手术治疗并且经过病理学检验证实为 CIN 的 515 例患者在为期至少 2 年的随访期间一共有 26 例残留或复发,治愈率为 94.95%,残留率为 0.97%,复发率为 4.08%。残留或复发时间:5 例患者在术后半年内病变残留,6 例患者在术后 1 年内复发,10 例患者在术后 1 年至 2 年内复发,1 例术后 2 年复发,3 例术后 3 年复发,1 例术后 4 年复发,5 年以上没有复发。残留或复发平均时间为(17.53±14.23)个月。

2.2 LEEP 术后残留或复发 CIN 分级变化情况 26 例术后残留或复发的患者中有 18 例 CIN 分级发生转变。术前 CIN I 患者残留或复发后病变程度仍为低度病变;术前 CIN III 患者残留或复发后病变程度中 68.42% 仍为高度病变;总体 57.69% 仍为高度病变。残留或复发 CIN III 较术前减少,复发后整体病变程度有所减轻,但术前病变程度越高复发病变程度越重,呈正相关($r=0.3540, P<0.05$)。其中 1 例 CIN III 复发病理为 CIN I 合并阴道上皮内瘤变 1 级(VAIN I),另 1 例 CIN III 复发病理为宫颈腺上皮内瘤变 I 级(CGIN I)。3 组资料转变率差异有统计学意义($\chi^2=2.71, P=0.0997$),见表 1。

表 1 LEEP 术后残留或复发 CIN 分级变化情况

术前 CIN 分级	n	残留或复发 CIN 分级				
		CIN I (n)	CIN II (n)	CIN III (n)	转变 [n(%)]	术后为高度病变[n(%)]
I	1	1	0	0	0(0)	0(0)
II	6	4	1	1	5(83.33)	2(33.33)
III	19	6	7	6	13(68.42)	13(68.42)
总计	26	11	8	7	18(69.23)	15(57.69)

2.3 CIN 患者 LEEP 术后残留或复发的相关因素单因素分析 将所纳入的临床资料进行比较,其中年龄、是否吸烟、术前 HR-HPV 负荷量、术后同一型别 HPV 是否持续感染、颈管是否累及、病变象限累及数目、术后 TCT 是否异常均与 CIN 患者 LEEP 术后残留或复发有关($P<0.05$);术前 TCT、病变程

度、腺体累及与 CIN 患者 LEEP 术后残留或复发无关($P>0.05$),见表 2。

表 2 CIN 患者 LEEP 术后残留或复发的相关因素单因素分析[n(%)]

项目	总例数 (n=515)	残留或复发 (n=26)	未残留或复发 (n=489)	χ^2 /Fisher	P
年龄(岁)				9.39	0.002 2
<40	454	18(3.96)	436(96.04)		
≥40	61	8(13.11)	53(86.89)		
吸烟					0.011 8
是	19	4(21.05)	15(78.95)		
否	496	22(4.44)	474(95.56)		
术前 HR-HPV RLU/CO				28.23	<0.01
<1 000	501	21(4.19)	480(95.81)		
≥1 000	14	5(35.71)	9(64.29)		
术后同一型别 HPV 持续感染				327.52	<0.01
是	26	21(80.77)	5(19.23)		
否	489	5(1.02)	484(98.98)		
颈管累及				54.69	<0.01
是	69	16(23.19)	53(76.81)		
否	446	10(2.24)	436(97.76)		
象限累及(个)				6.00	0.014 3
1~2	413	16(3.87)	397(96.13)		
3~4	102	10(9.80)	92(90.20)		
术前 TCT				0.09	0.764 9
≤LSIL	126	7(5.56)	119(94.44)		
>LSIL	389	19(4.88)	370(95.12)		
术后 TCT				136.01	<0.01
阳性	26	14(53.85)	12(46.15)		
阴性	489	12(2.45)	477(97.55)		
病变程度				2.13	0.345 6
CIN I	52	1(1.92)	51(98.08)		
CIN II	151	6(3.97)	145(96.03)		
CIN III	312	19(6.09)	293(93.91)		
腺体累及				0.00	0.960 0
是	414	21(5.07)	393(94.93)		
否	101	5(4.95)	96(95.05)		

3 讨 论

如何预测 CIN 患者 LEEP 术后残留或复发的风险,为患者制定有效规范的随访策略,是术后防治宫颈癌的关键。本研究 515 例 CIN 患者中 80.77% 在术后 2 年内残留或复发,提示 LEEP 术后 2 年是病灶残留或复发的危险阶段。

3.1 年龄和绝经 导致年龄大、绝经患者残留或复发率增高的原因可能有下列影响因素:(1)CIN 有多灶性、多点分布的特点,老年患者病灶易隐匿到宫颈管内。(2)宫颈萎缩导致移行带内移,病变移入宫颈管内。(3)老年患者免疫功能下降,术后 HPV 持续感染或再次感染可能。(4)老年患者术后随访依从性差,宫颈暴露困难,影响观察及试验取材。(5)老年患者既往未行正规宫颈癌筛查,初次就诊时病程时间估计已较长,而 CIN 持续时间越长,其向宫颈管内生长的可能性越大^[3]。本研

究中,≤40 岁患者复发率低于总的复发率,>40 岁患者复发率升高到 13.11%,说明年龄因素影响 CIN 术后复发率。

3.2 吸烟 吸烟是 CIN 发生、发展的最重要的环境因素之一。宫颈上皮细胞中尼古丁和亚硝胺含量随患者暴露于烟草烟雾环境越多而增高,局部免疫功能下降,HPV 感染率增加,烟草中成分可诱导人肿瘤细胞中的染色体不稳定性,基因突变率增高,导致残留及复发率增高。Inamine 等^[4]发现吸烟诱导 CIN 患者血浆中 VEGF-C 高表达,VEGF-C 在吸烟患者的宫颈病变中发挥着主要的作用。本研究中,吸烟者病变残留或复发率明显高于不吸烟者($P<0.05$)。

3.3 术后同一型别 HPV 持续感染与术前 HR-HPV 高负荷 本研究中,80.77% 术后残留或复发病例为同一型别 HPV 持续感染,提示患者术后同一型别 HPV 持续感染是复发的高危信号;术前 HR-HPV 负荷量大于 1 000 者与小于 1 000 者残留或复发率差异有统计学意义($P<0.01$),提示高负荷 HPV 可能降低术后清除率,持续感染或再次感染可诱导 CIN 残留或复发。Venturoli 等^[5]研究发现不同基因型 HPV 持续感染率不同,HPV16 型或 18 型持续感染率最高,达到 82.4%,HPV 31、33、35、45、52、58 型是 66.7%,56、59、68、26、53、66、73、82 型是 14.3%,故不同型别 HPV 感染复发率不同,应该区别管理。Frega 等^[6]研究 CIN LEEP 术后复发病例,HPV-mRNA 检测预测复发灵敏度为 73.5%,阴性预测值为 97%,而 HPV-DNA 检测灵敏度为 44%,阴性预测值为 93%。Kang 等^[7]研究发现 LEEP 术后使用 HPV 四价疫苗可预防 CIN 的复发,避免术后 HR-HPV 再次感染,减少新的 CIN 病变产生,可有效降低病灶复发率。

3.4 术后 TCT 异常 CIN LEEP 术后复发需通过 TCT 检测预测,持续的细胞学异常预示着复发的可能。但 LEEP 术后宫颈鳞柱交界形成瘢痕或移入宫颈管内,导致术后细胞学结果假阴性可能;LEEP 术后 3~6 个月宫颈细胞再生活跃期,导致细胞学结果假阳性可能^[8]。本研究中,术后 TCT 检测为阳性,其病变残留或复发率可达 53.85%,明显高于术后阴性者。

3.5 病变程度 本研究结果显示,复发的病变程度较术前略有降低。但术前病变程度与复发病变程度之间呈正相关($r=0.3540$, $P<0.05$);CIN III 级患者复发率高达 6.09%,考虑异形细胞超过上皮层 2/3,累及腺体增多,累及面积增大,手术清除病灶难度增加,导致残留而复发。Katki 等^[9]研究发现,术前细胞学为 HSIL 的 CIN III 患者随访 5 年复发率为 16%,而术前细胞学为 ASCUS 或 LSIL 的 CIN II 患者 5 年复发率为 5%。但本研究中病变程度与 CIN 复发或残留差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.6 腺体累及 CIN 病变级别越高,累及腺体越多,累及部位越深。Güdücü 等^[10]研究提示 CIN 患者腺体累及率 CIN I 级为 16.7%,CIN II 级为 55.6%,CIN III 级为 81.3%,腺体累及被视为有高潜力的复发风险。

3.7 颈管累及 高度及以上级别的病变易同时累及宫颈管,并向宫颈管内发展,且随着病变级别增高,颈管隐窝累及率增高。考虑异形细胞隐匿于宫颈管隐窝中,病灶深度及宽度扩大,增加了治疗的难度;且部分病灶有可能被覆正常上皮细胞,细胞学及阴道镜检查可能表现为假阴性,术后随访可能漏诊病变发生发展,导致残留及复发率升高。

3.8 病变象限累及数目 高度及以上级别的宫颈病变,常表现为累及多个象限。本研究中病变象限累及 1~2 个 CIN 患者 3 残留或复发率为 3.87%,而病变象限累及 3~4 个者残留

或复发率为 9.80%($P<0.05$)。测量病变累及面积百分率,更能提高实验的敏感度及准确性。Güdücü 等^[10]研究患者病变累及面积百分率大部分 CIN I 级低于 33%,大部分 CIN II 级为 33%~66%,大于 66%者多为 CIN III 级,随着病灶累及面积增多,复发率上升。

综上所述,本研究对影响 CIN 患者 LEEP 术后复发的相关因素单因素分析结果显示,年龄大于 40 岁、吸烟、术前 HR-HPV 高负荷量、术后同一型别 HPV 持续感染、颈管累及、病变象限累及数目、术后 TCT 阳性的患者 LEEP 术后残留或复发率更高。术前充分评估,遵循个体化原则,设计合理的治疗方案;术后随访,警惕高危因素,制定规范有针对性的随访方案,可有效地减少病变残留及复发。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王欢华, 陈丽, 黄玲, 等. 重型宫颈上皮内瘤变 LEEP 术后残留和复发的随访[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(6): 906-909.
- [3] 李寒松. 宫颈上皮内瘤变 III 级锥切术后病变残留相关因素分析[J]. 中国医刊, 2010, 45(1): 39-42.
- [4] Inamine M, Nagai Y, Mitsunashi A, et al. Cigarette smoke stimulates VEGF-C expression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and 2 lesions[J]. Int J Clin Oncol, 2012, 17(5): 498-504.
- [5] Venturoli S, Ambretti S, Cricca M, et al. Correlation of high-risk human papillomavirus genotypes persistence and risk of residual or recurrent cervical disease after surgical treatment[J]. J Med Virol, 2008, 80(8): 1434-1440.
- [6] Frega A, Sesti F, Lombardi D, et al. Assessment of HPV-mRNA test to predict recurrent disease in patients previously treated for CIN 2/3[J]. J Clin Virol, 2014, 60(1): 39-43.
- [7] Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? [J]. Gynecol Oncol, 2013, 130(2): 264-268.
- [8] 黄晋琰, 梁齐桁. 高危型人乳头瘤状病毒检测在宫颈病变筛查中的应用[J]. 广东医学, 2013, 34(11): 1716-1717.
- [9] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management[J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17(5 Suppl 1): S78-84.
- [10] Güdücü N, Sidar G, Başsüllü N, et al. Endocervical glandular involvement, multicentricity, and extent of the disease are features of high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Ann Diagn Pathol, 2013, 17(4): 345-346.