

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.15.018

CKC 术与 LEEP 术在治疗高级别宫颈鳞状上皮内病变的临床研究^{*}

覃 晓¹, 张云燕¹, 李丽玲¹, 潘春红¹, 李 力^{2△}
(1. 广西壮族自治区百色市人民医院妇产科 533000; 2. 第三军医大学大坪医院
野战外科研究所妇产科, 重庆 400042)

[摘要] **目的** 比较冷刀锥切术(CKC)与宫颈环形电锥切术(LEEP)治疗高级别宫颈鳞状上皮内病变的临床价值。
方法 167例阴道镜下活检病理诊断为高级别宫颈鳞状上皮内病变的患者,其中75例接受CKC治疗(CKC组),92例接受LEEP治疗(LEEP组),分别收集两组患者临床资料,分析对比两组患者临床治疗效果及并发症情况。**结果** CKC术与LEEP术均能够弥补三阶梯诊断流程的不足,治疗效果二者比较差异无统计学意义($P>0.05$),而LEEP术在术中出血量、手术时间,以及术后宫颈狭窄的发生率方面均优于CKC术,二者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** LEEP术在治疗高级别宫颈鳞状上皮内病变具有明显优势。
[关键词] 宫颈上皮内瘤样病变;子宫颈;电外科手术;冷刀锥切术;宫颈环形电锥切术
[中图分类号] R711.74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)15-2087-03

The clinical research of CKC and LEEP in the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesion^{*}

Qin Xiao¹, Zhang Yunyan¹, Li Liling¹, Pan Chunhong¹, Li Li^{2△}
(1. Gynaecology and Obstetrics, the People's Hospital of Baise City, Baise, the Guangxi Zhuang Autonomous Region 533000, China; 2. Gynaecology and Obstetrics, Daping Hospital, Research Institute of Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To compare the clinical values of the cold knife conization (CKC) and loop electrosurgical excision procedure(LEEP) in the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesion(SIL). **Methods** A total of 167 cases of high-grade SIL patients were diagnosed by the colposcopically directed biopsy pathology. Among them,75 cases were treated with CKC (CKC group), and 92 cases were treated with LEEP (LEEP group), and we collected the clinical data and compared the clinical therapeutic effect and complications of two groups. **Results** Both of CKC and LEEP made up for the inadequacy of three ladder diagnosis process, and there was no significant difference in the effect of treatment ($P>0.05$). However, the intraoperative blood loss, operative time, postoperative cervical stenosis of LEEP group was superior to the CKC group, there were statistical different between two groups($P<0.05$). **Conclusion** In the treatment of high-grade SIL, LEEP has obvious advantages.
[Key words] cervical intraepithelial neoplasia; cervix uteri; electrosurgery; cold knife conization; loop electrosurgical excision procedure

宫颈癌是中国女性发病率第2位的最常见恶性肿瘤,每年新发病例约13万,占世界总发病数的28%。宫颈上皮内瘤变(CIN)是一组与宫颈癌发病密切相关的子宫颈病变,反映了宫颈癌发生、发展中的连续过程^[1-2]。而根据2014年WHO提出女性生殖系统肿瘤分类中宫颈癌前期病变的命名及分级变化,将CIN I归为低级别宫颈鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), CIN II~Ⅲ则归为高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)。大部分LSIL可自然消退,定期随访,无需特殊处理,而HSIL则有明显进展为浸润性癌的风险,如不进行恰当治疗,大约1/3的HSIL可以在30年间进展为恶性肿瘤^[3]。因此,及时诊治高级别病变对预防子宫颈癌方面具有重大意义。本文选择经液基薄层细胞学(TCT)检查和(或)人乳头瘤病毒(HPV)检测提示异常,阴道镜下活检病理诊断为HSIL的患者,分别行宫颈冷刀锥切术(CKC)或宫颈环形电切除术(LEEP),现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析百色市人民医院2009年7月至2013年7月TCT检查发现[非典型鳞状细胞-不能明确意义(ASCUS)/非典型鳞状细胞-不除外上皮内高度病变(ASC)-

H/LSIL/HSIL]和(或)HPV检测提示高危型HPV(HR-HPV),且行阴道镜下活检病理诊断为HSIL的患者279例,其中无合并其他子宫病变、年轻要求保留生育功能,或年龄较大但强烈要求保留子宫行保守性手术治疗的患者共167例(HR-HPV阳性160例)。其中,接受CKC治疗的患者75例(CKC组),年龄25~54岁,平均年龄(39.2±6.5)岁;接受LEEP治疗的患者92例(LEEP组),年龄21~45岁,平均年龄(34.1±4.8)岁。两组患者年龄、生育状况等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 (1)CKC操作方法:患者术前行椎管内麻醉,取膀胱截石位,常规消毒铺巾,放置窥阴器,碘试验后在不着色区域外0.3~0.5 cm处用手术刀呈垂直方向做一浅环形切口,以30°~50°角斜向宫颈,锥尖向内斜向宫颈内口,完整锥形切除,切除深度达1.5~2.0 cm,并确定锥形标本的切缘以上无肉眼残留病变,宫颈创面电凝或缝扎止血,填塞碘纱于术后24 h取出。(2)LEEP操作方法:患者取膀胱截石位,常规消毒铺巾,放置窥阴器,碘试验明确病变范围。观察病变大小选择三角形电切环型号,使电环能够切至不着色区域外0.3~0.5 cm处,锥高延至宫颈管20~25 mm,设置电凝功率40~

^{*} 基金项目:百色市科研项目(百科计字 0908029)。 作者简介:覃晓(1980—),主治医生,硕士,主要从事LEEP手术在宫颈病变诊疗上的临床应用研究、妇科宫腔腹腔镜手术研究。 △ 通讯作者, E-mail: cqlili@tmmu.edu.cn。

50 W,电环顺时针或逆时针方向旋转 360°切除宫颈组织,病灶面积大者可分次进行,创面电凝止血。切除组织标记定位送病检。

1.2.2 随访 所有患者均进行专科随访,每 3~6 个月进行宫颈细胞学和(或)HPV 检测(术前有 HR-HPV 感染者),连续 3 次正常后,可选择每年 1 次的细胞学和(或)HPV 检测,随访时任一项目阳性建议行阴道镜检查。167 例患者随访时间 12~36 个月,平均随访(18.4±5.7)个月。疗效判断标准:经病理检查证实,治疗后 3 个月内仍存在 CIN 病变定义为病变残留;治疗后无 CIN 病变,但后 3 个月又发现 CIN 者定义为复发。

1.2.3 研究指标 (1)术中指标:手术时间、术中出血量比较。(2)术后病理:与阴道镜下活检病理比较,病理升级情况、切缘阳性情况。(3)手术治疗:病灶残留、复发情况、高危 HPV 持续感染状况。(4)并发症:术后出血、宫颈狭窄。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,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 术中指标 CKC 组及 LEEP 组患者术中出血量分别为(27.0±5.3)mL、(8.8±2.9)mL;手术时间分别为(34.3±8.4)min、(7.2±3.6)min,CKC 组术中出血量及手术时间均多于 LEEP 组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 术后病理 比较两组术后病理标本与阴道镜下病理活体组织的检查情况,其结果差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。CKC 组 75 例,级别下降 11 例(14.67%),级别相符 58 例(77.33%),级别升高 6 例(8.00%)。其中 3 例患者术后病理为早期浸润癌;2 例宫颈癌 I A2 期,术后病理提示切缘阳性,行根治性全宫切除术+盆腔淋巴结清扫术;1 例宫颈癌 I A1 期,行筋膜外全子宫切除术。LEEP 组 92 例,级别下降 9 例(9.78%),级别相符 74 例(80.43%),级别升高 9 例(9.78%)。其中 6 例为早期浸润癌,术后病理提示切缘均为阳性;1 例为宫颈癌 I A2 期,行根治性全宫切除术+盆腔淋巴结清扫术;5 例为宫颈癌 I A1 期,其中 3 例行筋膜外全子宫切除术,2 例患者仍坚持要求保留生育功能,再次行 LEEP 术,术后随访 12 个月未见复发。LEEP 术组 1 例 CINⅢ术后病理提示切缘阳性,根据患者意愿予再次行 LEEP 术。

表 1 两组手术术后病理检查结果比较(n)				
组别	n	降级	相符	升级
CKC 组	75	11	58	6
LEEP 组	92	9	74	9

2.3 治疗情况 比较两组患者的病灶残留率、术后不同时限的复发率及高危 HPV 持续感染率,其差异均无统计学意义($P>0.05$)。阴道镜下病理诊断 HSIL 为而术后病理提示为早期浸润癌的 9 例患者,均补充手术且不纳入研究。CKC 组病灶残留的 1 例患者,因要求保留生育功能而再次行 CKC 术,术后随访未再复发。LEEP 组 5 例病灶残留,其中 3 例患者再次行 LEEP 术(术后随访未再复发),2 例要求行筋膜外全子宫切除术,见表 2、3。

表 2 两组术后情况比较[n(%)]						
n	残留率	复发率				
		6 个月	12 个月	18 个月	24 个月	36 个月
CKC 组	72 1(1.39)	2(2.78)	1(1.39)	0(0)	0(0)	0(0)
LEEP 组	86 5(5.81)	8(9.52)	7(8.64)	4(5.48)	1(1.75)	1(2.22)
P	0.302	0.165	0.232	0.122	1.000	1.000

表 3 两组术后高危 HPV 持续感染率比较[n(%)]						
	n	3 个月	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
CKC 组	68	10(14.71)	7(10.29)	4(5.88)	3(5.88)	3(7.69)
LEEP 组	83	23(27.71)	17(29.99)	11(13.58)	8(12.50)	6(13.95)
P		0.054	0.267	0.120	0.390	0.581

2.4 术后情况 比较 CKC 组(出血 4 例)和 LEEP 组患者(出血 2 例)术后出血情况差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 CKC 组宫颈狭窄例数 11 例(11.96%)高于 LEEP 组 2 例(2.67%),差异有统计学意义($P=0.021$)。

3 讨 论

根据 WHO(2014)女性生殖系统肿瘤分类,HSIL 被认为是如果不进行恰当治疗,有明显进展为浸润性癌的风险。CINⅡ、CINⅢ隶属于 HSIL 的范畴。根据过去 30 多年对大量治疗和未治疗的病例进行的回顾性和前瞻性研究与随访发现,HSIL 恶变率很高,CINⅡ、Ⅲ发展为浸润癌的风险分别是正常的 14.5、46.5 倍^[4]。因此早期诊断,对 SIL 进行准确分级并选择合适的治疗方案可有效降低宫颈癌的发生率。中华医学会推荐的宫颈病变诊断的“三阶梯”程序为细胞学、阴道镜及宫颈活检,可有效地提高 SIL 诊断的准确性,但液基细胞学和阴道镜下活检仍可能会遗漏宫颈高级别的癌前病变及微小浸润癌^[5]。赵虹等^[6]的相关研究显示,细胞学与阴道镜活检结果符合率 LSIL 30.8%,HSIL 84.2%;阴道镜下活检病理与宫颈锥切后标本病理总符合率为 57.9%。本研究亦显示 CKC 组与 LEEP 组手术前后病理符合率分别为 77.33%、80.43%,术后有 15 例患者病理升级,其中 9 例为早期浸润癌,进一步诊断遗漏的癌前病变和早期浸润癌。由此可见,宫颈锥切可弥补液基细胞学与阴道镜下活检的局限性和盲目性,减少漏诊、误诊率^[7],是一种能够准确诊断 CIN 病变的较好方法。

根据的 2014 年常见妇科恶性肿瘤诊治指南,CINⅡ、Ⅲ均为宫颈锥切术的适应证。目前临床应用于高级别宫颈上皮内病变的锥切方法主要有 CKC、LEEP^[8]。CKC 于 1834 年由 Lisfranc 报道,已成为一种成熟的治疗 CIN 的传统治疗手段,目前我国应用已经有百余年历史。LEEP 术采用金属环通以高频电流锥形切除宫颈组织,是 Cartier 首创的新型电切疗法,现在已广泛应用于临床。向安玲等^[9]Meta 分析结果显示,LEEP 术可达到 CKC 术相似的治疗效果,在病灶的残留率、病变的复发率等方面均可与 CKC 媲美,且手术操作较简便、手术时间少、不需麻醉、出血少、术后并发症少,弥补 CKC 的不足。同时在干晓琴等^[10]的研究中还报道二者术后高危型 HPV 的转阴率亦差异无统计学意义($P>0.05$);本文研究数据也证实了上述观点,两组残留率、术后不同时限的复发率及术后高危 HPV 持续感染率比较差异无统计学意义($P>0.05$);同时,LEEP 术在减少手术时间、术中出血量及术后并发症发生率方面具有显著优势,无疑成为治疗宫颈鳞状上皮内病变的最佳选择。然而 LEEP 究竟能否替代传统的 CKC 方法目前仍有争议,相关研究显示 LEEP 术与 CKC 术相比,手术切除的宽度和体积差异无统计学意义^[7];但 LEEP 术可使组织受热从而导致客观察切除组织比预定的缩小,切除的深度也较 CKC 术小^[11]。相关数据显示二者治疗效果相似^[12-13],然而 LEEP 术切除深度的限制,特别对于病变广泛的 HSIL 并不能完全除外浸润癌的患者,以及不能充分暴露移行带的患者,这可能是 LEEP 术较 CKC 术治疗效果仍有差距的原因。

综上所述,为了使 LEEP 术治疗 HSIL 的效果更佳,临床医生在诊疗过程中应做好以下两方面工作。(1)病例的选择:

临床医生应结合阴道镜下宫颈病变范围大小选择适合的治疗方法,同时在操作时应结合观察保留侧的宫颈创面及创面底部来评估,必要时进行补切组织。(2)术后定期随访:LEEP 术后的患者仍属于 HPV 的感染及宫颈癌高危人群,发生浸润癌的概率为正常人群的 4~5 倍,平均发生年限为 8 年,故应对于治疗后的患者应进行长达 10 年的随访^[14];术后每 3~6 个月进行宫颈细胞学和(或)HPV 检测(术前有 HR-HPV 感染者),连续 3 次正常后,可选择每年 1 次的细胞学和(或)HPV,随访时任一阳性建议行阴道镜检查,必要时宫颈活检,以便及时处理残留及复发病灶。

参考文献

[1] 谢幸,苟文丽,林种秋,等.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2012:301.

[2] Tavassoeli FA,Devilee P.Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs[M].3rd Eds.Lyon:Iarc Press,2003:272-277.

[3] Kurman RJ,Carcangiu ML,Herrington CS,et al.WHO classification of tumours of female reproductive organs [M].4th Eds.Lyon:IARC,2014:183-184.

[4] 郎景和.子宫颈癌预防的现代策略[J].中国医学科学院学报,2007,29(5):575-578.

[5] 罗春芳,张纯,王晖,等.阴道镜图像、阴道镜直视下活检和 LEEP 对宫颈上皮内瘤变诊断价值的比较[J].实用妇产科杂志,2009,25(9):538-541.

[6] 赵虹,潘惠艳,卢丹,等.液基细胞学、阴道镜下活检及 LEEP 术联合对宫颈上皮内瘤变诊治的临床价值[J].实用医学杂志,2013,29(18):2989-2991.

[7] 姚雪芹,张志军,高燕.宫颈上皮内瘤病Ⅱ~Ⅲ级诊治新策略分析[J].中国妇幼保健,2014,29(35):5796-5798.

[8] Hoffman MS,Martino MA.2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia[J].Am J Obstet Gynecol,2004,191(3):1049.

[9] 向安玲,董晓静,龚元杰.宫颈环形电切术与冷刀锥切术治疗宫颈上皮内瘤变疗效比较的 Meta 分析[J].实用妇产科杂志,2011,27(5):371-374.

[10] 干晓琴,张凌,林海,等.冷刀锥切术或手术治疗 164 例 CIN Ⅱ~Ⅲ的临床分析[J].四川医学,2010,31(5):558-560.

[11] Milojkovic M.Residual and recurrent lesions after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade 3[J].Int J Gynaecol Obstet,2002,76(1):49-53.

[12] 王悦,李小平.LEEP 与冷刀锥切的比较[J].实用妇产科杂志,2009,25(7):389-391.

[13] 钱菊芬,陶爱群.宫颈环形电切术与冷刀锥切术治疗宫颈上皮内瘤变疗效比较[J].中国计划生育学杂志,2013,21(4):263-265.

[14] 王悦,李明珠,魏丽惠.宫颈锥切——预防宫颈癌的重要防线[J].中国妇产科临床杂志,2015,16(1):5-7.

(收稿日期:2015-11-04 修回日期:2016-01-15)

(上接第 2086 页)

外周血 mCD14 指数对治疗效果的预测价值显著优于单独腹水 CD64、外周血 mCD14 指数检测;与死亡患者相比,生存患者的腹水 CD64 指数明显降低,其外周血 mCD14 指数则明显升高,联合检测腹水 CD64 和外周血 mCD14 指数对患者预后的判定价值明显优于单独腹水 CD64、外周血 mCD14 指数检测;二者联合参数较单独腹水 CD64、外周血 mCD14 参数更准确。现今尚无有效指标预测治疗效果和预后状况,结合该研究结果揭示,腹水 CD64 在肝硬化合并 SBP 中显著增高,外周血 mCD14 在肝硬化合并 SBP 中显著降低,二者均对治疗效果和预后状况具有重要的预测作用。

但目前仍缺乏对外周血 mCD14 表达的标准方法。由于实验室处理样本方法及其规范不同,采用的流式细胞仪与抗体均具有明显差异,可能影响检测结果。本研究采用平均荧光强度用于反映外周血单核细胞膜表面 mCD14 水平,容易受检测过程的影响。因此,需要标准化方法用于定量测定外周血单核细胞膜表面 mCD14 水平,以增加外周血 mCD14 对肝硬化合并 SBP 预测价值的可信度。

综上所述,腹水 CD64 与外周血 mCD14 检测可以作为肝硬化是否合并 SBP 的判断依据,二者联合检测在对硬化合并 SBP 的诊断和治疗效果判定中有显著的临床意义。

参考文献

[1] 魏成敏,吕其军,周芳.肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎感染控制的研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(18):4534-4536.

[2] Farias MG,De Lucena NP,Dal Bó S,et al.Neutrophil CD64 expression as an important diagnostic marker of infection and sepsis in hospital patients[J].J Immunol Methods,2014,414(1):65-68.

[3] Alves PT,Fujimura PT,Morais LD,et al.Revisiting the CD14:epitope mapping by Phage Display[J].Immunobiology,2014,219(11):822-829.

[4] 聂为民,涂波,张昕,等.抗菌药物治疗自发性细菌性腹膜炎临床疗效评价[J].中华医院感染学杂志,2014,24(10):2433-2435.

[5] 马玉秀,于国英,辛晓恩.肝硬化患者自发性腹膜炎腹水感染的病原菌分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(16):3915-3917.

[6] 许建华,许斌,刘妮.肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的感染菌种及抗菌药物的分析[J].中华消化杂志,2014,34(6):406-408.

[7] Annunziata P,Cioni C,Cantalupo L,et al.Immunosuppressive monoclonal antibody to CD64 from patients with long-term stable multiple sclerosis[J].J Neuroimmunol,2013,256(1/2):62-70.

[8] Georgi M,Yovcho Y,Krasimira H,et al.Clinical significance of dynamic monitoring of HLA Dr,HLA Dr bright, mCD14⁺/CD4⁺,mCD14⁺/CD16⁻,mCD14⁺/CD16⁺ and mCD14⁺/CD56⁺ monocyte expression in the prediction and evaluation of patients with acute pancreatitis[J].Pancreatolgy,2014,14(3):64.

[9] Özlem ÇM,Sezer Y,Nur B,et al.Evaluation of soluble MCD14 subtype (presepsin) in burn sepsis[J].Burns,2014,40(4):664-669.

[10] 刘光亮,王娜,陈春波,等.腹水 CD64 指数对失代偿期肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎的诊断价值[J].重庆医学,2013,42(32):3863-3866.

(收稿日期:2015-11-29 修回日期:2016-02-22)