



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

叶国柳, 王才智, 杨康, 李曼, 王梦格

引用本文:

叶国柳,王才智,杨康,李曼,王梦格. 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.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.005>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

宫颈高级别病变病人HPV不同亚型分布情况

Distribution of different subtypes of HPV in patients with high-grade cervical lesions

蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1407-1409,1413 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.024>

子宫颈高级别上皮内瘤变行高频电刀宫颈锥切术临床价值

The clinical value of high frequency electrotome conization in the treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia

蚌埠医学院学报. 2018, 43(11): 1447-1449,1452 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.11.015>

宫颈高级别病变LEEP手术后2年内复发的相关因素研究

Study on the related factors of high grade cervical lesions recurrence within 2 years after LEEP surgery

蚌埠医学院学报. 2021, 46(6): 771-774 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.06.016>

不同年龄HPV感染者感染类型与宫颈病变的特征分析

蚌埠医学院学报. 2022, 47(5): 642-645 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.05.021>

116441例普查妇女宫颈人乳头瘤病毒基因分型情况分析

Genotyping analysis of human papillomavirus infection in cervix uteri among 116 441 census women

蚌埠医学院学报. 2018, 43(4): 462-467 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.04.011>

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

叶国柳,王才智,杨康,李曼,王梦格

[摘要] **目的:**了解高级别宫颈上皮内瘤变(CIN)宫颈锥切术后病灶残留状况及相关影响因素,探讨宫颈锥切术后需要补充手术的必要性。**方法:**通过回顾性分析因高级别宫颈上皮内瘤变(CIN II~III)行宫颈锥切术,术后1个月即入院再次行全子宫切除手术的200例病人,通过单因素及logistic回归模型分析探讨年龄、孕产史、HR-HPV基因型、CIN分级、锥切方式、切缘状态与病灶残留之间的相关性。**结果:**200例病人中,98例(49.0%)子宫切除标本中有残留病变,年龄、产次、锥切方式与术后病灶残留之间无相关性;CIN分级、术前HPV-16或HPV-18阳性、切缘状态与病灶残留呈正相关,logistic回归分析发现CIN分级、切缘阳性和16/18型HPV检测结果均为病变残留的高危因素。**结论:**CIN分级、切缘阳性和术前HPV-16或HPV-18基因型阳性是高级别CIN行锥切术后病灶残留的可靠预测因子。

[关键词] 宫颈上皮内瘤变;锥切术;人乳头瘤病毒;残留病变

[中图分类号] R 737.33 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.005

Analysis of the related factors of residual lesions after cervical conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia

YE Guo-liu, WANG Cai-zhi, YANG Kang, LI Man, WANG Meng-ge

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the residual status and related factors of lesions after conization of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and explore the necessity of supplementary surgery after conization. **Methods:** The clinical data of 200 high-grade CIN (CIN II - III) patients treated with conization and total hysterectomy one month after surgery were retrospectively analyzed. The correlation between the age, pregnancy history, HR-HPV genotype, CIN grade, conic resection method, resection margin status and residual lesions were analyzed using univariate and logistic regression model. **Results:** Of the 200 patients, the residual lesions in the hysterectomy specimens in 98 cases (49.0%) were found, and there was not correlation between the age, birth rate, coning method and postoperative residual lesions. The CIN grade, positive preoperative HPV-16 or HPV-18 and margin status were positively correlated with the residual lesions. The results of logistic regression analysis showed that the CIN grade, positive margin and HPV-16 or HPV-18 test results were the high risk factors of residual lesions. **Conclusions:** The CIN grade, positive margin and preoperative HPV-16 or HPV-18 genotype are the reliable predictors of residual lesions after conization for high-grade CIN.

[Key words] cervical intraepithelial neoplasia; conization; human papilloma virus; residual lesions

宫颈癌高发年龄为50~55岁。近年来,由于子宫颈细胞学筛查的普遍应用,宫颈癌和癌前病变得以早期发现和治疗^[1]。宫颈癌的发生发展有明确的癌前病变期。随着宫颈癌筛查手段从细胞学检查过渡到联合人乳头瘤病毒(HPV)检测,筛查的敏感性和准确性得到提高^[2],越来越多的高级别宫颈癌前病变得以诊断。宫颈锥形切除术被认为是治疗宫颈上皮内瘤变(CIN)的合适方法^[3]。大多数CIN I病变自发消退,但也可能进展为CIN II~III。一旦病变进展到CIN III,浸润性癌的进展速度就会急剧

增加,最高可达12%,如果观察期足够长,进展率接近100%^[4]。

既往研究^[5-7]发现,高级别CIN病人在宫颈锥切术后病变持续和复发的风险为4%~18%,且复发多发生在术后2年内。因此,准确预测锥切术后残余病变对于CIN病人的保守治疗和咨询至关重要。但由于没有准确预测锥切术后残留疾病的数据,医生很难向高级别CIN病人提供下一步合适的治疗方案。

本研究通过回顾性分析宫颈锥切术后再行全子宫切除的高级别CIN病人临床病例资料,了解病人锥切术后病灶残留率,并探讨可能与病灶残留发生相关的高危因素,为临床医生的治疗决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择 蚌埠医学院第一附属医院2018-

[收稿日期] 2021-06-08 [修回日期] 2022-01-11

[基金项目] 安徽省高校自然科学基金重点项目(KJ2019A0343);蚌埠医学院科技发展基金项目(2021byzd052)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 妇产科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 叶国柳(1983-),男,副主任医师,副教授。

2020 年妇科收治高级别 CIN 病人在宫颈锥切术后 1 个月进一步接受全子宫切除术共 200 例。所有病例均按宫颈液基薄层细胞学检查 (TCT) 和/或 HPV - 阴道镜 - 组织学“三阶梯”诊断法进行诊断: 首先进 TCT 和 HPV 检测, 结果异常者行阴道镜检查, 镜检诊断为可疑宫颈病变的病人, 在阴道镜下行活检, 活检报告为 CIN II 及以上的病例行宫颈锥切术。锥切术后病理仍为高级别上皮内病变, 选择全子宫切除术。所有在宫颈锥切术后接受子宫切除术的病人, 都以主治医师的倾向和子宫切除术的适应证为依据, 选择经腹部、阴道或腹腔镜手术。这些适应证包括宫颈切缘阳性 86 例, 妇科疾病 (子宫肌瘤或子宫腺肌病) 61 例, 无生育要求、随访依从性差 48 例, 癌症恐惧症 5 例。

1.2 治疗方式 采用的宫颈锥切方式有: (1) 传统的冷刀锥切术 (cold knife conization, CKC)。用阴道拉钩和直角拉钩暴露宫颈, 在 9 点和 3 点缝线, 以部分阻断子宫动脉降支, 且稳定宫颈。再用 Lugao's 碘擦拭宫颈, 定位宫颈的病变区域, 再向每个象限注射 1 mL 血管收缩剂。使用尖角冷刀进行锥形切割, 切除范围尽可能与 Lugao's 碘定位的病变区域相符。也要尽量整体切除, 以更好地定位和了解切缘情况。切后电凝创面和切缘。在锥形标本的 12 点处缝合以确定方向, 并将标本用 10% 甲醛溶液固定以进行病理检查。(2) LEEP 锥切术 (loop eletrosurgical excision procedure, LEEP)。使用改良的窥镜暴露宫颈, 以便排烟。用 Lugao's 碘液擦拭宫颈以定位病变的范围, 向每个象限注 1 mL 血管收缩剂。根据 1 cm × 2 cm (宽度 × 长度)、1.5 cm × 1.5 cm (宽度 × 长度) 和 2 cm × 2 cm (宽度 × 长度), 结合要切除的区域选择大小合适的环型。尽可能整块切除宫颈病变, 以便更好地定位和确定切缘情况。当宫颈病变范围太大, 一次环切不充分时, 可进行 2 次或 2 次以上的补充切除, 然后术者将标本重新组成原来的解剖形态送病理, 以便让病理医生更好地观察切缘。在 LEEP 标本的 12 点做标记, 然后将标本固定在 10% 甲醛溶液中进行病理检查。所有在宫颈锥切术后接受子宫切除术的病人, 都是根据主治医师的倾向和子宫切除术的适应症, 选择经腹部、阴道或腹腔镜手术。

1.3 病理检查 每个锥切后的宫颈标本, 在切缘和切片处进行染色, 每隔 5 μm 切 3 层石蜡, 用苏木精 - 伊红染色。如果是多次切除的多块标本, 每块都要单独染色处理。病理报告中描述了疾病的严重程

度 (CIN III 型或微浸润性癌)、切缘状态 (外切缘或内切缘、累及与否) 和腺体受累 (有或无)。对于每个子宫切除术后的子宫标本, 取宫颈的部分, 以垂直于颈管长轴以 2 mm 间隔切开, 进行病理检查。记录残留病存在和严重程度。残留病变的定义是: 子宫切除标本中存在任何程度的高级别 CIN 或浸润性癌。

1.4 HPV-DNA 分型检测 我们使用基于 PCR 的 DNA 微阵列系统 HDC 作为 HPV 基因分型方法。使用 DNA 分离试剂盒 (MyGene Co) 从拭子样本中提取 DNA, 然后使用单一染料 (吡啶碳菁-dUTP; 美国马萨诸塞州波士顿的 NEN 生命科学产品公司) 扩增和标记 HPV DNA 的目标 L1 区域。用 2.5% 琼脂糖凝胶电泳检测所有样品的 PCR 产物。将样品与杂交液 (MyGene Co.) 混合, 在 43 °C 下杂交 90 min。使用 DNA 芯片扫描仪对杂交的 HPV-DNA 进行可视化。使用 15 种 HR-HPV 阳性来评估 HDC 的性能。

1.5 统计学方法 采用 χ^2 检验和二元 logistic 回归分析。

2 结果

2.1 一般情况 患者年龄 26 ~ 75 岁, 39 例 (33.9%) 已绝经, 产次 2 次及以上者 48 例 (16.09%)。159 例 (8.1%) 诊断为 CIN III, 41 例 (13.9%) 诊断为 CIN II。在锥切方式上, 有 61 例 (30.50%) 采用 LEEP 锥切, 139 例 (69.50%) 采用 CKC; 术前 HPV-16 或 HPV-18 检测发现阳性 103 例, 阳性率为 51.50%, 200 例中, 98 例 (49.0%) 子宫切除标本中有残留病变, 根据 2 次手术后病理结果分为残留组 98 例和无残留组 102 例。

2.2 对各临床和病理因素的残留率单因素分析结果 CIN III 残留率为 55.35% (88/159), CIN II 残留率为 24.29% (10/41), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 术前 HPV-16 或 HPV-18 阳性残留率 81.55% (84/103), 高于术前 HPV-16 或 HPV-18 阴性残留率 14.43% (14/97), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 切缘阳性病人病变残留率 68.75% (55/80), 均高于切缘阴性病人的 35.83% (43/120), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 年龄、产次、绝经状态与残留无相关性, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。

2.3 残留相关因素的 logistic 多因素回归分析结果 因变量为有无病变残留, 自变量分别为 CIN 分

级、切缘情况、HPV-16 或 HPV-18 检测结果见表 2。进行向前逐步筛选 logistic 回归,发现 CIN 分级、切

缘阳性和 HPV-16 或 HPV-18 检测结果均为病变残留的高危因素(见表 3)。

表 1 病人临床资料分析

分组	n	年龄/岁		绝经状态		生产次数		病变级别		HPV-16 或 HPV-18		锥切方式		手术切缘状态	
		≥47	<47	未绝经	已绝经	≥2 次	<2 次	CIN II	CIN III	阴性	阳性	CKC	LEEP	阴性	阳性
有残留	98	51	47	50	48	45	53	10	88	14	84	68	30	43	55
无残留	102	50	52	52	50	60	42	31	71	83	19	71	31	77	25
χ^2	—	0.18		0.00		3.34		12.50		90.06		0.00		20.81	
P	—	>0.05		>0.05		>0.05		<0.01		<0.01		>0.05		<0.01	

表 2 多因素分析变量赋值表

因素	变量名	赋值说明
CIN 分级	X1	CIN III = 1; CIN II = 0
切缘	X2	阳性 = 1; 阴性 = 0
16/18 型 HPV 检测结果	X3	阳性 = 1; 阴性 = 0
有无病变残留	Y	有 = 1; 无 = 0

表 3 病变残留发生多因素 logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
CIN 分级	0.349	1.359	4.26	<0.01	2.406(1.39 ~ 7.58)
切缘	1.633	0.246	6.79	<0.01	0.285(0.16 ~ 11.43)
16/18 型 HPV 检测结果	1.200	0.415	8.62	<0.01	0.295(0.10 ~ 18.12)

3 讨论

高级别 CIN 病人经常接受保守治疗,如 CKC 或 LEEP。然而,更重要的是要避免锥切后残留宫颈的任何疾病。锥切术标本的切缘状态被认为是锥切术后残留病变的准确预测因子^[8]。然而,在 2% ~ 31% 切缘阴性的病人中可发现残留疾病,而在 10% ~ 60% 切缘阳性的病人中未发现残留疾病^[9]。因此,仅根据切除切缘状况确定子宫切除术病人可能会导致许多女性过度治疗,但有相当大比例的女性治疗不足。因此,需要更准确的预测因子。在我们的研究中,多因素分析显示 CIN 分级、手术切缘和子宫切除术前 HPV-16 或者 HPV-18 阳性检测结果是锥切术后残留病变的显著预测因素。

已知高危 HPV 可导致高达 99.7% 的宫颈癌和高级别癌前病变,并在大多数这些病变中可以被发现^[10]。HPV 检测已被批准为在初步筛查中的联合宫颈细胞学检查,并作为 CIN 和宫颈癌保守治疗后的随访检查指标^[11]。因此,我们可以推测,锥切术后使用高危 HPV 检测可能作为病变残留的预测指

标。据报道,有效的锥切术可以消除 HPV DNA,并且 HPV-DNA 很少出现在 CIN 附近的正常鳞状上皮中^[12]。然而,据我们所知,只有两项研究分析了子宫切除术前 HPV 检测在预测残留疾病中的作用。LIN 等分析了 79 例因 CIN III 行锥切术的病人在子宫切除前高危 HPV 的检测情况,他们将切缘状态和 HPV 检测结果与随后子宫切除标本中残留病变的存在联系起来;在他们的检测中,HPV 阴性的病例中没有发现残留病变;因此,他们报告说,HPV 检测对预测残留疾病的阴性预测值为 100%^[13]。LIN 等^[14]调查了 75 例因 CIN III 行锥切术的病人在子宫切除术前高危 HPV 检测的情况,这些病人的锥切边缘或宫颈内刮除标本显示有病灶,他们将 HPV 检测结果与随后子宫切除术标本中残留病变的存在联系起来。在他们的研究中,HPV 检测的敏感性和阴性预测值均为 100%。

据报道,切缘阳性是预测残留病的一个因素。如果锥切标本的切缘阴性,残留病的概率为 2% ~ 31%,而如果切缘受累,残留病的概率为 30% ~ 90%^[15]。所以,宫颈切缘被普遍认为是残留病的预测因子^[16]。但是单独将宫颈切缘状态作为预测因素有一定局限性:首先,宫颈锥切术切缘的残留疾病可以通过阴道酸度和宫颈愈合过程中快速的细胞更新来消除;其次,经常使用电凝或者 CKC 和 LEEP 锥切术切除病灶后电凝术野和切缘止血,可能会破坏残留的细胞。具体地说,即使宫颈内切缘阳性是显著的,但宫颈外切缘状况并不显著。另外,高达 30% 的锥体边缘阴性的病人仍有残留病灶的发生^[17]。造成这一现象的原因尚不清楚,可能是锥切时病灶切除不充分,或误将锥切后修复的非典型增生诊断为残余病变,或本来就存在多灶性病变。我们发现在锥切术后,携带 HPV-16 和 HPV-18 的妇女的 CIN III 残留率明显高于其他 HPV 基因型的妇女。我们的结果与之前的研究结果一致,即 HPV-16 和

HPV-18 的清除率比其他类型的 HPV 低,而 CIN II/III 的风险增加。在 98 例残留病病人中,84 例(85.7%) HPV-16 或 HPV-18 阳性,与合并感染无关。HPV-16 和 HPV-18 基因型与残留病风险显著高于其他 HPV 基因型。在多因素分析中,CIN 分级、切缘阳性、HPV-16 或 HPV-18 阳性是病灶残留的预测因素。

尽管有几项研究发现高龄、高产次和绝经状态可以预测残留病,但其研究鲜有报道。而我们也发现残留疾病的概率与年龄、产次或绝经状态之间没有显著的关联。

据我们所知,本研究首次分析了 HPV-16 或 HPV-18 基因型对高级别 CIN 行锥切术后子宫切除术后残留疾病的预测作用。本研究最有意义的发现是,HPV-16 或 HPV-18 阳性是高级别 CIN 行锥切后残留疾病的独立预测因素。我们研究的局限性在于回顾性分析,我们无法同时评估锥切术前高级别 CIN 病变的大小。此外,本研究还存在潜在的选择偏差。约 30% 的病人因良性指征而行子宫切除术,良性指征的病人比有 CIN III 指征的病人残留病变的可能性更低。此外,随访期相对较短,无法确定自发消退的情况。

总之,CIN 分级、切缘阳性、HPV-16 或 HPV-18 阳性是锥切后高级别 CIN 病灶残留的可靠预测指标,比锥切前的 HPV 病毒载量、宫颈细胞学检查或更准确。当然这一研究结果还需要在进一步的大规模前瞻性研究中证实,使用标准化 PCR HPV 检测技术,HPV-16 和 HPV-18 阳性的病人更需要特别注重后续的随访。

[参 考 文 献]

[1] FALLS RK. Spontaneous resolution rate of grade 1 cervical intraepithelial neoplasia in a private practice population[J]. *Am J Obstet Gynecol* 2009,18(7):278.

[2] NASIELL K, ROGER V, Nasiell M, *et al.* Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up [J]. *Obstet Gynecol*,2016,16(9):665.

[3] 李群,唐兆前,郭苏阳,等. 子宫锥切术治疗子宫颈上皮内瘤变和 I a 期子宫颈癌 99 例分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2009,34(1):157.

[4] 丁丽宁,刘晓碧,贺鹤,等. 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):214.

[5] OSTOR AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia;a

critical review[J]. *Int J Gynecol Pathol*,2013,12(9):186.

[6] MTCHELL MF, HITTELMAN WN, HONG WK, *et al.* The natural history of cervical intraepithelial neoplasia: an argument for intermediate endpoint biomarkers. *Cancer Epidemiol [J]. Biomarkers Prev*,2014,26(3):619.

[7] 李文艺,陈珊瑚. 重度宫颈上皮内瘤变子宫切除术前行宫颈环切术临床价值[J]. *蚌埠医学院学报*,2014,39(9):225.

[8] KANG WD, KIM SM, NAM JH, *et al.* Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure [J]. *Am J Obstet Gynecol*,2010,20(6):72.

[9] BUXTON EJ, LUESLEY DM, WADE-EVANS T, *et al.* Residual disease after cone biopsy: completeness of excision and follow-up cytology as predictive factors[J]. *Obstet Gynecol*,2008,70(3):529.

[10] PARK JY, LEE SM, YOO CW, *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*,2017,10(7):39.

[11] LU CH, LIU FS, TSENG JJ, *et al.* Predictive factors for residual disease in subsequent hysterectomy following conization for CIN III [J]. *Gynecol Oncol*,2010,79(8):284.

[12] TATE JE, RESNICK M, SHEETS EE, *et al.* Absence of papillomavirus DNA in normal tissue adjacent to most cervical intraepithelial neoplasms[J]. *Obstet Gynecol*,1996,88(6):257.

[13] LIN CT, TSENG CJ, LAI CH, *et al.* Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2011,18(5):940.

[14] LIN H, CHANG HY, HUANG CC, *et al.* Prediction of disease persistence after conization for microinvasive cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia grade 3 [J]. *Int J Gynecol Cancer*,2014,14(6):311.

[15] MOORE BC, HIGGINS RV, LAURENT SL, *et al.* Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy [J]. *Am J Obstet Gynecol*,2015,17(6):361.

[16] MOHAMED-NOOR K, QUINN MA, TAN J, *et al.* Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases [J]. *Gynecol Oncol*,2017,67(8):34.

[17] LIVASY CA, MAYGARDEN SJ, RAJARATNAM CT, *et al.* Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical gland, and quadrant involvement [J]. *Mod Pathol*, 2009,12(8):33.