

子宫颈环型电切术治疗子宫颈上皮内瘤变的疗效研究

刘植华¹, 刘小玲¹, 陈国斌¹, 张燕茹^{1,2}, 王月云¹

(1. 深圳市妇幼保健院, 广东 深圳 518048;

2. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院, 湖北 武汉 430030)

摘要: [目的] 分析子宫颈环型电切术(LEEP)治疗子宫颈上皮内瘤变(CIN)的疗效及其影响因素、术后随访时机, 为 LEEP 规范化治疗 CIN 提供科学依据。[方法] 选择 2009 年 6 月至 2010 年 12 月在深圳市妇幼保健院因 CIN 行 LEEP 治疗病例 1535 例作为研究对象, 并在术后随访 2 年, 观察 LEEP 治疗效果。[结果] 1535 例患者中排除确诊为浸润癌的 13 例患者, 随访 2 年时间共 1297 例, 随访率为 85.2%(1297/1522), 其中持续存在或复发 35 例(含浸润癌 1 例), 病变持续存在或复发率 2.7%; 治愈 1262 例, 治愈率 97.3%。术后切缘阳性组病变持续存在或复发率明显高于阴性组($P<0.01$)。术前 HPV16/18 亚型感染患者 LEEP 治疗失败风险是其他亚型感染患者的 3.383 倍。术后第 6 个月 HR-HPV 载量 $\geq 1.0 \times 10^5$ copies/ml 的患者病变持续存在或复发率明显高于 $< 1.0 \times 10^5$ copies/ml 者($OR=23.851, P<0.01$)。术后第 6 个月 HR-HPV 阳性率和细胞学检查阳性率明显下降, 较术后第 3 个月明显降低($P<0.05$), 与术后 6 个月后的 HR-HPV 阳性率和细胞学检查阳性率无统计学差异($P>0.05$)。[结论] LEEP 治疗 CIN 的治愈率较高, 并发症的发生率相对较低; 切缘阳性、HPV16/18 亚型感染、术后第 6 个月 HR-HPV 载量 $\geq 1.0 \times 10^5$ copies/ml 是本组研究对象 LEEP 治疗后子宫颈上皮内瘤变持续存在或复发的影响因素; LEEP 治疗后 6 个月是评价疗效的起始时间。

关键词: 子宫颈上皮内瘤变; 子宫颈环型电切术; 治疗效果

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

文章编号: 1004-0242(2015)12-0993-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.12.A007

Study of Curative Effect of Loop Electrosurgical Excision Procedure on Intraepithelial Neoplasia

LIU Zhi-hua, LIU Xiao-ling, CHEN Guo-bin, et al.

(Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital, Shenzhen 518048, China)

Abstract: [Purpose] To analyze the effect of LEEP treatment for CIN, its influencing factors and postoperative follow-up time to provide scientific basis for LEEP standardized treatment of CIN. [Methods] A total of 1535 cases with CIN underwent LEEP treatment were followed for 2 years to research the effect of LEEP treatment during June 2009 to December 2010 in Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital. [Results] 13 patients with invasive carcinoma were excluded in 1535 cases, 1297 cases (accounted for 85.2%) were followed-up. The rate of cases with persistence or recurrent lesions (including 1 case of invasive carcinoma) was 2.7%(35/1297). The cure rate was 97.3% (1262/1297). There were significant difference between groups with positive margins and negative margins ($OR=9.306, 95\% CI: 4.440 \sim 19.505, P<0.01$), between patients with HPV 16/18 and those with other HPV genotypes before LEEP treatment ($OR=3.383, 95\% CI: 1.414 \sim 8.091, P=0.003$), and between observers with a high-risk human papillomavirus (HR-HPV) DNA viral load $\geq 1.0 \times 10^5$ copies/ml and those with a viral load of $\leq 1.0 \times 10^5$ copies/ml ($OR=23.851, P<0.01$). The HR-HPV-positive rate and the cytology-positive rate were significantly differed between the post-LEEP treatment groups at the third and sixth months ($P<0.05$). [Conclusion] The cure rate of LEEP treatment for CIN is high. Positive margins, HPV 16/18 infection, and HR-HPV DNA viral load $\geq 1.0 \times 10^5$ copies/ml at the sixth month are risk factors for persistence or recurrent lesions. Curative effect analysis starts from the six months after LEEP treatment.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia; loop electrosurgical excision procedure; curative effect

20 世纪 90 年代, 子宫颈环型电切术(loop elec-

trosurgical excision procedure, LEEP) 开始应用于临床, 目前已是被公认为诊断和治疗子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)安全、有效的方法^[1-3]。由于其操作简便、手术时间短、出血少,

收稿日期: 2015-08-28; 修回日期: 2015-11-06

基金项目: 深圳市科创委基础研究项目(JCYJ20130402094702481)

通讯作者: 王月云, E-mail: wangyueyun@126.com

门诊即可完成,可以留取组织标本进行进一步病理检查,并不影响术后病理诊断结果,一定程度上弥补了破坏性治疗与冷刀锥切的缺陷。

本研究通过回顾性分析 2009~2010 年在深圳市妇幼保健院行 LEEP 术治疗 CIN 的患者,分析其术前及术后 2 年随访情况,探讨 LEEP 术治疗 CIN 的疗效、影响疗效的因素以及术后随访的时机,为 LEEP 规范化治疗 CIN 提供科学的依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 6 月至 2010 年 12 月在深圳市妇幼保健院妇科及宫颈专科门诊接受治疗的 CIN 病例 1535 例,年龄 19~70 岁,平均年龄 36.2 ± 7.3 岁,排除确诊为浸润癌 13 例患者,1522 例患者接受随访。

纳入标准:术后随访满 2 年或以上;病理诊断明确;急性下生殖道感染者治疗后。

排除标准:既往有宫颈病变史;不能随访者、孕妇;急性下生殖道感染者。

1.2 诊断方法

术前 HPV 阳性和/或细胞学检查 ASCUS 以上,或者临床可疑,行阴道镜检查并阴道镜下多点活检证实为 CIN II/III 或 CIN I,LEEP 术后标本再次行病理检查,结果有变化者以最高级别病理结果作为最后诊断,所有研究对象的病理切片由有经验的病理专家复查。

以宫颈细胞取样刷收集宫颈口和宫颈管脱落细胞,分别置于盛有保存液的储存试管中和装有细胞保存液的小瓶中漂洗,密封送实验室检测。利用 PCR 法和反向斑点杂交法进行 HPV 检测和基因分型,试剂盒由亚能生物科学有限公司(深圳)提供,操作步骤和质量控制严格按试剂盒说明书进行操作。细胞学检查采用液基技术,其诊断标准采用 2001 年 TBS 分类标准。

1.3 治疗方法

所有治疗对象必须有明确的病理诊断结果,术前复查阴道镜,确定病灶范围及宫颈管累及情况,病灶范围小于直径 2.5cm,病变在宫颈阴道部或宫颈管受累但其顶端可见者,于月经干净后 3~7d

行宫颈 LEEP 治疗。

采用美国 WALLACH 公司生产的 QUANTUM2000 型高频电波刀,工作频率 490KHz,选择切割电极功率为 45W,电凝电极功率为 25W。术前详细询问病史及实验室检查,排除生殖道感染病变及凝血功能障碍性疾病,签署手术知情同意书,下生殖道急性炎症患者控制炎症后方可行手术。所有患者均于月经干净后 2~7 天在门诊进行手术。

1.4 疗效评价

术后半年无 CIN 病变为治愈;术后切除标本切缘发现 CIN 为手术残留;术后半年内仍有 CIN 为病变持续存在;手术后无 CIN 残留,在半年后发现 CIN 为病变复发^[4]。

1.5 随访

电话敦促患者到医院复诊,做好复诊记录。术后半年内每 3 个月随访一次,半年后每 6 个月随访一次,总共随访时间 2 年。随访内容包括患者的症状(阴道流血、流液及疼痛等不适)和体征(宫颈创面愈合情况)、细胞学检查、HPV 检测及阴道镜检查,检查结果异常者行进一步病理检查。

完成随访 1297 例,随访率为 85.2% (1297/1522),随访时间为 24~36 个月,平均随访时间为 27.8 ± 9.4 个月。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以率表示,率的差异采用 χ^2 检验,检验水准为双侧 $\alpha=0.05$ 。多因素分析采用 Logistic 回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前 HPV 检测、细胞学检查及术后病理结果

完成 2 年随访的 1297 例患者中,LEEP 术前高危 HPV 阳性 1221 例(占 94.1%)、细胞学阳性 825 例(占 63.6%)、切缘阳性 79 例(占 6.1%)、术后病理诊断结果见 Table 1。

2.2 LEEP 治疗后 2 年疗效评价

排除 13 例浸润癌外,1297 例 CIN 患者随访 2 年中,治愈 1262 例,治愈率 97.3%;发现病变持续存在或复发 35 例(占 2.7%),包括 CIN I 7 例、CIN II

Table 1 Pre-LEEP treatment HPV genotype, cytology results, and post-LEEP pathologic findings

Data categories	N	%
Pre-LEEP treatment HPV genotype		
HPV 16/18	720	55.5
Other high-risk genotype	501	38.6
Low-risk genotype or negative	76	5.9
Pre-LEEP treatment cytology results		
Normal	472	36.4
ASCUS	343	26.4
LSIL	248	19.1
HSIL	234	18.1
Margins		
Positive	79	6.1
Negative	1218	93.9
Post-LEEP treatment pathology results		
CIN I	200	15.4
CIN II	559	43.1
CIN III	538	41.5

ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance;
LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion;
HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion

13 例、CIN III 14 例、浸润癌 1 例。34 例 CIN 病变持续存在和/或复发均行再次 LEEP 术或冷刀锥切治疗后治愈。

2.3 LEEP 术后 2 年内 HR-HPV 感染情况

纳入随访的 1297 例患者中, 共 1221 例 HR-HPV 阳性, 阳性率为 94.2%。术后第 3、6、12、18、24 个月阳性例数分别为 474 例(占 36.5%)、131 例(占 10.1%)、104 例(占 8.0%)、78 例(占 6.0%)、55 例(占 4.2%)。术后第 6 个月 89.9%(1166/1297) 患者 HR-HPV 被清除, 术后第 6 个月 HR-HPV 阳性率较术后第 3 个月明显降低($P<0.05$), 较 6 个月后的阳性率差异无统计学

意义($P>0.05$)。

2.4 LEEP 术后 2 年内 TCT 变化

LEEP 术前, TCT 细胞学阳性率为 63.6%(825/1297), 术后第 3、6、12、18、24 个月 TCT 细胞学阳性率分别为 53.2%、14.6%、10.4%、7.5% 和 5.7%。术后第 6 个月 TCT 阳性率较术后第 3 个月明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 较 6 个月后的阳性率无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 影响 LEEP 疗效及预后的因素

排除 13 例浸润癌, 对 1297 例 CIN 患者进行随访 2 年, 结果发现切缘阳性组的病变持续存在或复发率高于阴性者, 差异有统计学意义($OR=9.306$, 95%CI: 4.440~19.505, $P<0.01$)。

比其他亚型感染, 术前 HPV16/18 亚型感染术后病变持续存在或复发率高, 差异有统计学意义($OR=3.383$, 95%CI: 1.414~8.091, $P=0.003$)。

术后第 6 个月 HR-HPV 载量 $\geq 1.0 \times 10^5$ copies/ml 的患者的病变持续存在或复发率高于 HR-HPV 载量 $< 1.0 \times 10^5$ copies/ml 者, 差异有统计学意义 ($OR=23.851$, 95%CI: 7.564~81.651, $P<0.01$) (Table 2)。

3 讨论

美国阴道镜子宫病理学会 (ASCCP) 推荐对阴道镜检查满意的 CIN II、III 期患者采用可以保留生育功能的子宫颈环形电切术, 其治疗失败率为 1%~25%, 多数发生在治疗后 2 年内, 尤其以 CIN III 复发更常见^[5]。LEEP 治疗 CIN 的疗效、在疾病诊断中的价值、治疗后病变持续存在或复发的影响因素、随访的方法和时机均值得进一步研究。

Table 2 Factors related to residual lesions or recurrence

Data categories	N	Residual lesions or recurrence (n)	OR(95%CI)	P
Margins			9.306 (4.440~19.505)	<0.01
Positive	79	12		
Negative	1218	23		
HPV genotypes pre-LEEP treatment			3.383 (1.414~8.091)	0.003
HPV 16/18	720	27		
Other high-risk genotypes	501	7		
Low-risk genotypes or HPV negative	75	1		
HR-HPV DNA viral load at the sixth month post-LEEP treatment			23.851 (7.564~81.651)	<0.01
$< 1.0 \times 10^5$ (copies/ml)	886	3		
$\geq 1.0 \times 10^5$ (copies/ml)	411	32		

3.1 子宫颈环形电切术治疗子宫颈癌前病变的治疗效果

本研究完成随访 1297 例,随访率为 85.2% (1297/1522),平均随访时间为 27.8 ± 9.4 个月(范围 24~36 个月),其研究结果能在一定程度上说明 LEEP 治疗的效果。

据文献报道,LEEP 对 CIN 的治愈率为 84.3%~89.2%^[6,7],有学者比较了 LEEP 与冷刀两种锥切方式对 CIN 的诊治价值,两者治愈率无统计学差异 ($P>0.05$)^[6]。另外,LEEP 还可以降低 HPV 感染,特别是能够降低与宫颈癌密切相关的 HPV 16 亚型的感染率,从而减少术后复发^[7,8]。LEEP 不仅治愈率高,其并发症的发生率也相对较低。有文献报道 LEEP 治疗并发症发生率为 5.4%,主要为术后出血和疼痛等^[9]。虽然 LEEP 对 CIN 的诊治价值已得到广泛认可,但据报道 CIN 经 LEEP 术后,病变残留或复发率为 3.6%~27.1%^[10,11],值得充分重视。

本组资料 1297 例 CIN 患者经过 LEEP 治疗后随访 2 年,发现病变持续存在或复发 35 例,其中 1 例浸润癌,治愈率为 97.3%,病变持续存在和/或复发率为 2.7%。34 例病变持续存在和/或复发均行再次 LEEP 术或冷刀锥切治疗后治愈,说明 LEEP 治疗能够达到 CIN 治疗的目的。

3.2 LEEP 治疗后子宫颈上皮内瘤变持续存在或复发的影响因素

LEEP 治疗后子宫颈上皮内瘤变持续存在或复发的影响因素主要是病变程度及范围、LEEP 切除深度、切缘是否有病灶残留、HPV 持续感染情况,如 HPV 亚型、同一型别重复感染或多种亚型混合感染、HPV 负荷量等。

本研究显示切缘阳性、HPV16/18 亚型感染、术后第 6 个月 HR-HPV 载量 $\geq 1.0 \times 10^5$ copies/ml 是本组研究对象 LEEP 治疗后子宫颈上皮内瘤变持续存在或复发的影响因素。

3.3 LEEP 术后的随访手段与方法

据报道,CIN 经 LEEP 治疗后,患者患宫颈癌的发生率仍较正常人群高 5 倍之多^[12]。一项对 7564 例 CIN 术后的患者进行回顾性研究结果显示^[13],术后患者发展为宫颈浸润癌的危险性至少持续 20 年,第 2 个 10 年为发病高峰期,且低度病变患者的危险性也在增加,同时发现 CIN I 和 CIN II 患者术后发展

为宫颈癌风险高于 CIN III 者,可能原因为低度病变者随访依从性较低。鉴于以上情况,LEEP 术后患者进行随访是必要的。

本研究 1297 例 CIN 患者随访 2 年中,发现病变持续存在或复发 35 例,复发或病变持续存在率达 2.7%,其中 1 例为浸润癌,可以证实随访的重要性。

多数学者认为 LEEP 术后的患者,以 6 个月为间隔,通过细胞学检查及 HPV 检测进行密切随访,至少 18~24 个月。ASCCP 提倡术后第 6 个月作为评价疗效的起始时间^[5]。

本研究发现,术后第 6 个月时 89.9%患者 HR-HPV 被清除,少部分患者 12 个月后被清除,术后第 6 个月 HR-HPV 阳性率较术后第 3 个月明显降低,6 个月后 HPV 阳性率虽有下降,但差异无统计学意义 ($P>0.05$);子宫颈细胞学检查结果也表现出类似变化,提示 LEEP 治疗后 6 个月是评价疗效的起始时间。

总之,本研究 LEEP 治疗 CIN 治愈率较高,能够达到 CIN 治疗的目的;切缘阳性、HPV16/18 亚型感染、术后第 6 个月 HR-HPV 载量 $\geq 1.0 \times 10^5$ copies/ml 是本组研究对象 LEEP 治疗后子宫颈上皮内瘤变持续存在或复发的影响因素;LEEP 治疗后第 6 个月是评价疗效的起始时间。

参考文献:

- [1] Krebs HB, Pastore L, Helmkamp BF. Loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia: experience in a community hospital[J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 169(2 pt1): 289-295.
- [2] Sun LL, Gao DY, Yang JX, et al. Value-based medicine analysis on loop electrosurgical excision procedure and CO₂ laser vaporization for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2[J]. Obstet Gynaecol Res, 2012, 38(8): 1064-1070.
- [3] Chigbu CO, Onyebuchi AK. Use of a portable diathermy machine for LEEP without colposcopy during see-and-treat management of VIA-positive cervical lesions in resource-poor settings[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 125(2): 99-102.
- [4] Lubrano A, Medina N, Benito V, et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 161(1): 71-74.

- [5] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests[J]. J Low Genit Tract Dis, 2007, 11(4):201-222.
- [6] Duesing N, Schwarz J, Choschick M, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia(CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP)[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(6):1549-1554.
- [7] 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, 2007, 107(1):39-44.
- [8] Castle PE, Kreimer AR, Wacholder S, et al. Influence of loop electrosurgical excision procedure on subsequent acquisition of new human papillomavirus infections[J]. J Infect Dis, 2009, 199(11):1612-1620.
- [9] Lee SJ, Kim WY, Lee JW, et al. Conization using electro-surgical conization and cold coagulation for international federation of gynecology and obstetrics stage I A1 squamous cell carcinomas of the uterine cervix [J]. Int J Gynecol Cancer, 2009, 19(3):407-411.
- [10] Ryu A, Nam K, Kwak J, et al. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP[J]. J Gynecol Oncol, 2012, 23(4):217-225.
- [11] Sun LL, Cao DY, Yang JX, et al. Value-based medicine analysis on loop electrosurgical excision procedure and CO₂ laser vaporization for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2 [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2012, 38(8):1064-1070.
- [12] Wu D, Zheng Y, Chen W, et al. Prediction of residual/recurrent disease by HPV genotype after loop excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with negative margins [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2011, 51(2):114-118.
- [13] Sarian LO, Derchain SF, Pitta Dda R, et al. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ)[J]. J Clin Virol, 2004, 31(4):270-274.

《中国肿瘤》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。

使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,我刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。

《中国肿瘤》网址:<http://www.chinaoncology.cn>

如有任何问题,请与编辑部联系!联系电话:0571-88122280。