

子宫颈锥切术后切缘阳性的高级别 CIN 患者病灶残余的相关因素研究

郎妙双, 马陈美

(永康市中医医院, 浙江 金华 321300)

摘要: [目的] 探讨子宫颈锥切术后切缘阳性的高级别子宫颈上皮内瘤变(CIN)患者病灶残余的相关因素, 为其进一步诊疗提供依据。[方法] 收集初次子宫颈锥切术切缘阳性并行二次手术的 64 例高级别 CIN 患者的临床资料, 并对其病灶残留及相关因素进行分析。[结果] 二次手术患者术后病理提示 CIN 共 25 例, 其病灶残留率为 39.1%。年龄 ≤ 35 岁者病灶残留率为 19.0%, 年龄 >35 岁者为 48.8%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。术前子宫颈脱落细胞(LBC)检测提示高度上皮内病变组病灶残留率(52.5%)明显高于低度上皮内病变组(16.7%), 差异有统计学意义($P<0.01$)。术前高危型 HPV DNA >300 RLU/CO 时病灶残留率明显高于 ≤ 300 RLU/CO, 两者差异亦具有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现, 年龄 >35 岁、LBC 提示高度上皮内病变是与初次锥切切缘阳性病灶残留高度相关的因素, 其危险度分别为 3.872、3.025。[结论] 患者年龄和 LBC 结果与初次手术病灶残留有相关性, 对于此类患者应予以高度重视。

关键词: 宫颈上皮内瘤变; 子宫颈锥切术; 切缘阳性

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)02-0123-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.02.B010

Analysis of Related Factors of Residual Lesions in the High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Patients with Positive Margin After Conization

LANG Miao-shuang, MA Chen-mei

(Yongkang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yongkang 321300, China)

Abstract: [Purpose] To investigate related factors of residual lesions in high-grade cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization surgery (cold knife conization and LEEP surgery) with positive margins. [Methods] Clinical data of 64 high-grade cervical intraepithelial neoplasia patients who accepted cervical conization were retrospectively collected. The residual lesions and their related factors were analyzed. [Results] The postoperative pathology results of the second operation found that there were 25 cases with cervical intraepithelial neoplasia, and the residual disease rate was 39.1%. The residual disease rate of patients whose age was less than 35-year old was 19.0%, and older than that was 48.8%, with significant difference ($P<0.05$). The patients with preoperative high-grade cytology group the residual disease rate (52.5%) was significantly higher than that in low-grade group (16.7%) ($P<0.01$). The residual disease rate in patients with preoperative HR-HPV DNA examination >300 RLU/CO was higher than those with ≤ 300 RLU/CO ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that older than 35-year old and cytology showed a high-grade of intraepithelial lesions (ASC-H, HSIL) closely related to residual disease. The relative risks were 3.872 and 3.025. [Conclusion] Age >35 years old and cytologic ASC-H are high-risk factors associated with residual lesions.

Subject words: cervical intraepithelial neoplasia; conization; positive margin

子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是子宫颈浸润癌的癌前病变, 对 CIN 的

不当处理可能增加宫颈癌的发病风险, 而过度治疗一方面也会导致并发症的发生。因此, 规范化治疗 CIN 是防治宫颈癌的关键步骤。研究提示约 1%~30% 的高级别 CIN 在子宫颈锥形切除术后 2 年内发

通讯作者: 郎妙双, 主治医师; 永康市中医医院妇产科, 浙江省永康市南苑路 58 号 (321300); E-mail: yk70dhn@126.com

收稿日期: 2014-08-16; **修回日期:** 2014-09-22

现复发或病灶持续存在^[1], 子宫颈锥切术后病理结果提示切缘阳性是高级别 CIN 锥切术后持续存在或复发的独立危险因素^[2,3], 其复发率高达 16.2%~53.8%。以往针对高级别 CIN 锥切术后切缘阳性患者多建议行子宫切除术以减少复发率, 但尚缺乏分层诊疗指导。本研究拟通过回顾性分析研究初次治疗采用子宫颈锥切术的高级别 CIN 患者而术后切缘阳性再次手术的临床病理资料, 以了解其病灶残留率, 分析可能相关的高危因素, 为进一步分层处理提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008 年 1 月至 2013 年 12 月因 CIN 在永康市中医医院妇科诊治, 并同时符合下列条件者共 64 例: ①子宫颈活检病理学诊断为高级别 CIN(CIN II/III); ②初次治疗行子宫颈锥切术、病理学诊断其切缘阳性(CIN); ③再次手术行子宫颈锥切术或子宫切除术者。

1.2 方法

记录患者初次子宫颈锥切术前的子宫颈脱落细胞液基细胞学(liquid based cytology, LBC)及高危人乳头瘤病毒(high risk-human papillomavirus, HR-HPV)检查结果、相关病理结果、再次手术方式以及最终病理检查结果, 并进行比较。

1.2.1 子宫颈脱落细胞 LBC 检测

使用 LBC 专用的子宫颈刷来采集子宫颈细胞样本, 将已经刷取下脱落细胞的子宫颈刷放入装有细胞保存液的小瓶中进行漂洗, 而后将保存液瓶放入全自动细胞制备将样本细胞通过混匀、过滤、转移, 最后贴附到玻片上, 对玻片进行染色制片固定, 最后在显微镜下进行观察诊断, 最终结果依据 2001 年美国制定的 Bethesda System 分类法进行分类诊断。

1.2.2 HPV 检查及阳性标准

使用专用的子宫颈刷来采集子宫颈细胞样本, 高危型 HPV(HR-HPV)检测方法采用第 2 代杂交捕获法(HC2)(可一次检测 13 种高危型 HPV 亚型, 包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、69)。判断 HPV 阳性的标准为: 检测样本中相对光单位(relative light unit, RLU)/标准阳性对照(CO)≥1.0。

1.2.3 手术器械及病理检查

子宫颈锥形切除术方式为子宫颈冷刀锥切术(cold knife conization, CKC)和子宫颈线圈电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)。前者使用手术尖刀片于碘染不着色区边缘外 4~5mm 处作环形切口, 高度为 2~2.5cm。后者采用普通电刀 ERBE ICC 300 (德国 Elektromedizin Tübingen 产品), 频率 6~7MHz, 电切功率设定为 50W, 电凝功率设定为 25W 左右。标本自子宫颈 12 点处将子宫颈纵行打开, 由左向右将其展开、固定的子宫颈, 根据组织体积取材 8~20 块, 顺时针依次标记。

1.3 随访

对手术患者术后 1 年内每 4~6 个月门诊复查 1 次, 行妇科检查、子宫颈 LBC 检查和高危 HPV-DNA 检测。术后第 2 年开始每半年复查 1 次, 5 年后每年复查 1 次。如复查发现子宫颈细胞学异常或 HR-HPV 阳性则行阴道镜检查。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计学软件, 病灶残留率的比较采用 χ^2 检验, 多因素分析采用二项分类 Logistic 回归分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

64 例患者年龄 25~64 岁(41.52±14.98 岁), 其中非绝经患者 51 例, 已绝经 13 例。平均孕次(3.01±1.15)次, 平均产次(1.84±1.18)次。对 64 例患者术前 LBC 结果进行整理, 其中 3 例为未见上皮内病变细胞或恶性细胞(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM), 11 例为意义未明的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US), 18 例为不能排除高度上皮内病变的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H), 10 例为轻度鳞状细胞上皮内病变(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), 22 例为高度鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)。64 例患者中共有 58 例检测 HR-HPV, 其中阳性 55 例, 阴性 3 例; ≤300RLU/CO 者 19 例, >300RLU/CO 者 39 例。初次行子宫颈锥切

术,手术方式为CKC术者29例,LEEP术者35例。

2.2 病灶残留情况

二次手术病理检查结果提示25例初次锥切术切缘阳性高级别CIN患者存在病灶残留,其病灶残留率为39.1%;其中CIN I共1例(1.6%);CIN II共7例(10.9%);CIN III共17例(26.6%)。

2.3 高级别CIN子宫颈锥切切缘阳性患者病灶残留的相关因素分析

2.3.1 单因素分析

根据二次手术病理检查结果提示有无病灶残留分为病灶残留组和无残留组。经单因素分析,结果发现,患者年龄>35岁、LBC提示高度上皮内病变以及HR-HPV DNA >300RLU/CO是病灶残留的高危因素(Table 1)。

2.3.2 多因素分析

对上述9项因素行Logistic回归分析发现,最后保留在模型中的因素为年龄和LBC,其危险度(OR值)分别为3.872、3.025(Table 2)。

2.4 随访结果

对64例二次手术患者随访至2014年6月,共2例复发,复发率3.12%。随访时间为6~78个月,其中6~12个月2例,12~24个月20例,25~36个月17例,37~60个月16例,>60个月9例。2例患者二次术后再次发现CIN病变,其中1例为再次手术后10个月,复查LBC提示ASC-H,HR-HPV阳性,行阴道镜检查提示CIN II~III,行全

子宫切除术,最终病理诊断CIN III;另1例为再次术后18个月复查LBC提示LSIL,HR-HPV阳性,阴道镜检查提示CIN I,行全子宫切除术,最终诊断宫颈慢性炎。

3 讨论

3.1 高级别CIN子宫颈锥形切除术切缘阳性患者病灶残留情况

高级别CIN初次治疗后病灶残留的高危因素

Table 1 Univariate analysis of the residual lesions in the high-grade CIN and after cervical conization surgery

Factors	Residual lesions group	No residual lesions group	Residual rate (%)	χ^2	P
Age(years)					
≤35	4	17	19.0	5.260	0.022
>35	21	22	48.8		
Menopausal status					
No	17	34	33.3	3.462	0.063
Yes	8	5	61.5		
Gravidity					
≤3	18	26	40.9	0.202	0.653
>3	7	13	35.0		
Parity					
≤2	21	33	38.9	0.004	0.947
>2	4	6	40.0		
LBC					
≤LSIL	4	20	16.7	8.091	0.004
≥HSIL	21	19	52.5		
HR-HPV(RLU/CO)					
No tested	1	5	16.7	6.300	0.043
≤300	4	15	21.1		
>300	20	19	51.3		
CKC or LEEP					
CKC	13	16	44.8	0.740	0.390
LEEP	12	23	34.3		
Endocervical curettage prompted CIN					
Positive	7	7	50.0	0.901	0.343
Negative	18	32	36.0		
The part of the cutting positive edge					
Unknown	9	18	33.3	2.347	0.309
Inside	11	10	52.4		
Outside	5	11	39.1		

Table 2 Multivariate analysis of the residual lesions in the high-grade CIN and after cervical conization surgery

Factors	Partial regression coefficient	SE	χ^2	P	OR(95%CI)
Age	1.228	0.618	4.972	0.061	3.872(1.012~12.642)
LBC	-1.649	0.470	9.249	0.014	3.025(1.952~8.931)

目前尚无定论,但多个临床研究均发现子宫颈锥切术后病理结果提示切缘阳性是独立危险因素^[2,3]。综合国内外文献报道,高级别 CIN 子宫颈锥形切除术切缘阳性患者的病灶残留率在 30%~90%^[4,5]。本研究结果发现初次锥切术后切缘阳性的高级别 CIN 患者病灶残留率为 39.1%,与大多数文献报道结果基本一致。

对于初次子宫颈锥切术后切缘阳性患者的处理方式,2006 年 ASCCP 推荐术后 4~6 个月随访行重复性阴道镜及子宫颈管诊刮,也可再次行诊断性锥切术,在无法行再次锥切术的情况下可行子宫切除术^[6,7]。此外也有文献提出子宫颈锥切术后切缘阴性患者再次行子宫全切除术,病灶残留率在 2%~31%不等。而本院研究对象中不少患者存在生育要求,故二次手术方式包括了再次子宫颈锥形切除术、子宫全切除术,二次手术操作方式的不同对病灶残留评价的影响不能排除。

3.2 高级别 CIN 子宫颈 LEEP 术切缘阳性患者病灶残留的相关危险因素

对我院 64 例初次子宫颈锥切术切缘阳性患者进行 9 项单因素分析,其中年龄 ≥ 35 岁、术前 LBC 结果提示高级别上皮内瘤病变可能(包括 ASC-H 及 HSIL)、HR-HPV DNA $>300\text{RLU/CO}$ 与初次术后病灶残留具有相关性,而与孕产次、初次术式、颈管搔刮物提示病变、病灶累及部位等因素无关。再用 Logistic 回归模型进行多因素分析,结果表明年龄、术前 LBC 提示 ASC-H/HSIL 是病灶存在的独立危险因素。

Moore 等^[4]发现 LBC 提示 LSIL 的 25 岁患者行子宫颈锥切术后的病变残留率约 20%,而 40 岁时则增至约 30%;LBC 提示 HSIL 的 25 岁患者行子宫颈锥切术后的残留发生率约 25%,但 40 岁时则升至 38%。而本研究发现年龄 >35 岁患者的病灶残留率为 48.8%,远大于年龄 ≤ 35 岁者(19.0%);而术前 LBC $\geq$ HSIL 患者的病灶残留率为 52.5%,LBC $\leq$ LSIL 组的病灶残留率约 16.7%,两者均有显著性差异。这提示年龄 >35 岁以及 LBC 提示 ASC-H/HSIL 是病灶存在的危险因素。此外,Cheng 等^[8]学者发现绝经后患者行子宫颈锥切术的切缘阳性率(20.8%)远高于绝经前患者(10.9%),差异有显著性意义。Campaner 等^[9]提出绝经后状态是子宫颈锥切术后切

缘阳性患者病变残留的高危因素,但本研究中提示绝经后患者病灶残留率高于未绝经组,但无显著性差异,且多因素分析并未提示绝经状态是病灶残留的独立危险因素。考虑与样本量不足有关,今后可增加样本量进一步分析。

目前对于 HR-HPV DNA 负荷量预测锥切术后病灶残留尚无定论。大多数专家认为术后 HR-HPV DNA 负荷量的阴性预测值可高达 100%。Park 等^[10]通过对接子宫锥切术的 337 例高级别 CIN 及子宫颈微小浸润癌患者进行分析,其中 77 例后续接受全子宫切除术,发现子宫颈锥形切除切缘阳性($P=0.023$, $RR=3.56$, $95\%CI:1.2\sim10.7$)和术前 HR-HPV DNA $>300\text{RLU/CO}$ ($P=0.034$, $RR=2.96$, $95\%CI:1.1\sim8.1$)是术后病灶残留的危险因素。本研究术前高危型 HPV DNA 发现 $>300\text{RLU/CO}$ 时病灶残留率(51.3%)明显高于 $\leq 300\text{RLU/CO}$ (21.1%),两者之间差异具有统计学意义,认为术前 HR-HPV DNA $>300\text{RLU/CO}$ 能够较好地预测术后病灶残留情况,故对术前 HPV 高负荷应予高度重视。

3.3 高级别 CIN 子宫颈锥切切缘阳性患者的临床处理

2006 年世界妇产科联盟(FIGO)与国际妇科肿瘤协会(IGCS)在《妇科恶性肿瘤分期及临床实践指南》中指出对 CIN III 切缘阳性患者推荐再次行子宫颈锥切或按 I b1 期的处理。但 2006 年 ASCCP 推荐术后 4~6 个月随访行重复性阴道镜及子宫颈管诊刮,也可再次行诊断性锥切术,在无法行再次锥切术的情况下可行子宫切除术^[6]。Ghaem-Maghami 等^[11]发现 70%的高级别 CIN 子宫颈锥形切除术后切缘阳性患者再次手术并无病灶残留,认为大部分初次锥切切缘阳性患者术后仅需密切随访,而 Vedel 等^[12]报道子宫颈锥切术后切缘阳性患者采用随访后发现其复发率高达 16.2%~53.8%。因此,了解高级别 CIN 子宫颈锥切术后切缘阳性患者病灶残留的高危因素,对不同患者采用不同的分层处理方式,从而降低病灶残留率显得尤为重要。根据本研究结果,我们认为对于年龄 >35 岁、LBC 结果为 ASC-H 与 HSIL 及术前 HR-HPV DNA $>300\text{RLU/CO}$ 的高级别 CIN 切缘阳性患者首先选择再次手术,特别是随访困难者。对于绝经后患者也应引起重视。

参考文献:

- [1] Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(10): 721-728.
- [2] Lu HX, Chen YX, Ni J. Analysis of related factors of cervical conization margin positive[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009, 44(3): 200-203. [卢红鲜, 陈亚侠, 倪娟. 子宫颈锥切术切缘阳性的相关因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(3): 200-203.]
- [3] Leguevaque P, Motton S, Decharme A, et al. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management[J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(11): 1073-1079.
- [4] 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, 1995, 173(2): 361-366.
- [5] Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium; a review of 699 cases[J]. Gynecol Oncol, 1997, 67(1): 34-38.
- [6] Wright TJ, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197(4): 340-345.
- [7] 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]. Obstet Gynecol, 2013, 121(4): 829-846.
- [8] Cheng X, Feng Y, Wang X, et al. The effectiveness of conization treatment for post-menopausal women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(1): 185-188.
- [9] Campaner AB, Cardoso FA. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia in conization does not require immediate excisional procedure[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(2): 517-519.
- [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, 2007, 107(1): 39-44.
- [11] Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(11): 985-993.
- [12] Vedel P, Jakobsen H, Kryger-Baggensen N, et al. Five-year follow up of patients with cervical intra-epithelial neoplasia in the cone margins after conization [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1993, 50(1): 71-76.

《胸部肿瘤放射治疗策略》出版启事

由毛伟敏教授和许亚萍教授组织浙江省肿瘤医院/浙江省胸部肿瘤研究指导中心的中青年骨干编写的《胸部肿瘤放射治疗策略》，是一本系统介绍胸部恶性肿瘤诊断以及放射治疗规范和进展的学术专著。

全书内容主要针对临床一线的放射治疗工作者，以循证医学为基础，并结合目前国内外的临床指南，重点介绍了肺癌、食管癌、乳腺癌等常见胸部恶性肿瘤近年来的放射治疗新技术、新进展，放射治疗与化疗、靶向治疗、内分泌治疗、手术治疗等手段的联合应用，并对肿瘤的疗效评价、放射治疗并发症的处理作了较为详细的阐述。大量引用了近年来国内外的最新资料，并参考了美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的2013指南中的诊治规范。

体现综合治疗的原则是该书的另一特点。在胸部恶性肿瘤中有较多争议的部分，如局部晚期非小细胞肺癌的多学科综合治疗，由多个科室的专家联合执笔，以两个章节的篇幅详细阐述；在以手术为基础的食管癌多学科综合治疗部分，全面地讨论了手术与术前新辅助放化疗联合以及术后辅助放化疗联合的意义。

该书由中国抗癌协会副理事长、山东省肿瘤医院院长、中国工程院院士于金明教授作序，由美国 Georgia Regents University 的 Feng-Ming (Spring) Kong 教授和浙江省肿瘤医院陈明教授担任主审，由军事医学科学出版社出版发行。