

# 宫颈高级别 CIN 术后残留临床结局研究

李 晴,汪艳珠,黄卓敏,金 平

(南方医科大学附属深圳市妇幼保健院,广东 深圳 518048)

**摘要:** [目的] 总结宫颈高级别 CIN 术后残留、复发特点,探讨 CIN 病例术后临床复诊的重要性。[方法] 宫颈高级别 CIN 行锥切手术治疗 595 例,术后病理诊断残留 58 例,术后第 4 个月开始定期随访,随访手段为 HPV 检测、阴道镜检查、细胞学检查,必要时进行活检及 ECC。[结果] 595 例手术后病灶残留 58 例,残留阳性率 9.75%,其中 CIN2 残留阳性率 1.46%,实际残留率 0,HPV 持续阳性率 0;CIN3 残留阳性率 14.10%,实际残留率 2.05%,HPV 持续阳性率 1.03%。[结论] 高级别 CIN 术后病理诊断边缘或/和基底有病灶残留,需要在随访中进一步明确,对实际残留病例应把握处理时机及恰当的处理方法。

**主题词:** 宫颈上皮内瘤变;残留;复发;环状电极切除术(LEEP);冷刀锥切术(CKC)

**中图分类号:** R711.74 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)05-0415-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.05.B014

## Clinical Outcome of Postoperative Residue of Cervical High Grade CIN

LI Qing, WANG Yan-zhu, HUANG Zhuo-min, et al.

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

**Abstract:** [Purpose] To summarize the characteristics of postoperative residue and relapse of cervical high grade CIN and to investigate the importance of clinical follow-up of CIN postoperative patients. [Methods] Five hundred and ninety-five high grade CIN patients underwent conization. Among them, 58 patients were diagnosed as residual cases and were regularly followed up. Follow-up methods included HPV DNA genotyping, colposcope, cytologic examination, and performing biopsy and ECC when necessary. [Results] The overall residual positive rate of 595 postoperative patients was 9.75% (58 cases). The residual positive rate of CIN2, the actual residual rate and the continual positive rate of HPV were 1.46%, 0 and 0, respectively. The residual positive rate of CIN3, the actual residual rate and the continual positive rate of HPV were 14.10%, 2.05% and 1.03%, respectively. [Conclusion] Postoperative follow-up should perform on high grade CIN patients if residual lesion is diagnosed in margin and/or base tissue after operation. Postoperative actual residual patients should be dealt with at an appropriate time and in a proper method.

**Subject words:** cervical intraepithelial neoplasia (CIN); residue; recurrence; loop electrosurgical excision procedure(LEEP); cold knife conization(CKC)

在宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)被定性为潜在恶变倾向的时候,已经确定治疗 CIN 将成为预防宫颈癌的关键环节,宫颈锥切手术治疗是宫颈癌筛查后不可避免的结果<sup>[1]</sup>。高级别 CIN 的临床结局与术前、术中及术后的很多因素密切相关,如病灶范围(位于颈管内或侵及穹窿的病灶)、病理诊断的质量、患者的年龄、HPV 感染的型别<sup>[2]</sup>、手术医生的经验以及患者自身可能存在的

疾病等。本文对深圳市妇幼保健院宫颈门诊 2011 年 1 月至 2012 年 12 月收治的宫颈锥切手术治疗的宫颈高级别 CIN 术后边缘或/和基底阳性病例的临床结局进行回顾性分析,探讨术后残留和复发的原因,以及临床处理的要点和时机。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究人群

#### 1.1.1 入选条件

符合全部条件者入组:①手术前或后诊断为高

**通讯作者:** 金平,主任医师,博士;南方医科大学附属深圳市妇幼保健院妇科,广东省深圳市福田区福强路 3012 号 (518048);E-mail: pingjin66@sina.com

**收稿日期:** 2015-01-19; **修回日期:** 2015-03-18

级别宫颈鳞状上皮内瘤变 (high-grade squamous intraepithelial lesion,HSIL), 术后病理边缘或/和基底发现 $\geq$ CIN2 的病灶;②排除其他腺上皮病变或同时合并腺上皮病变;③在本门诊或住院进行手术治疗并规范随访的患者。

1.1.2 治疗方式及组织病理学诊断

按照中国子宫颈病变诊断与治疗专家组制定的《子宫颈病变诊断与治疗指南》<sup>[3]</sup> 进行手术治疗,行宫颈环状电极切除术 (loop electrosurgical excision procedure,LEEP) 或宫颈冷刀锥切术 (cold knife conization,CKC)。

所有病例经深圳市妇幼保健院病理科确诊。根据 WHO 肿瘤分类和诊断标准进行病理诊断,切缘或/和基底发现有 $\geq$ CIN2 的病灶,视为切缘或/和基底阳性。

1.2 术后随访计划和方法

1.2.1 随访方法

阴道镜评估、HPV 检测(HC- II 或 HPV 分型)和/或液基细胞学检查,必要时进行宫颈管搔刮术(endocervical curettage,ECC)及宫颈活组织取材,进一步病理诊断<sup>[3]</sup>。

1.2.2 评估步骤

具体评估步骤如下:①术后病理评价切除的组织边缘、基底有无高级别 CIN 残留;②不论有无残留,术后 4 个月开始随访,每年随访 1~2 次<sup>[3]</sup>;③如病理诊断边缘和/或基底有残留,术后第 4 个月即进行阴道镜评估、HPV 检测及细胞学检查,阴道镜诊断 $\geq$ 低度 CIN,即行宫颈活检;如果阴道镜不满意,立即做 ECC;④残留病例未发现高度 CIN 病变者,继续观察,直至 HPV 转阴;⑤术后随访发现 CIN 可能存在的证据(细胞学检查 $\geq$ ASC-US,或 HPV 阳性,或阴道镜检查 $\geq$ 低度 CIN)后,行宫颈活检及 ECC,进行病理确诊。

1.3 术后评估概念及标准<sup>[4]</sup>

①治愈:CIN 术后复查 HPV 检测、液基细胞学检查、阴道镜检查结果正常。②残留:CIN 术后组织病理诊断边缘或基底有高级别 CIN 残留;术后通过复查 HPV、细胞学结果异常,阴道镜下活检,病理证实高级别 CIN 依然存在。③HPV 持续阳性:CIN

术后组织病理诊断边界和基底已切除干净,术后随访评估 HPV 检测阳性 $\geq$ 2 次,宫颈活检+ECC 未发现高级别 CIN。④复发:随访再次出现细胞学结果 $\geq$ ASC-US 或/和 HPV 阳性,阴道镜检查及活检或 ECC,病理确诊高级别 CIN。

2 结 果

术前诊断宫颈高级别 CIN 714 例,年龄 19~78 岁,中位年龄 35 岁;治疗及随访 595 例,占 83.33%。LEEP(包括诊断性锥切)手术 575 例,CKC 20 例,分别占 96.64%和 3.36%,随访时间术后 4~42 个月。符合本研究入组条件 58 例。

2.1 宫颈锥切术后切缘和基底的残留情况及实际残留率

本组 595 例高度病变患者术后确定残留 58 例(9.75%);其中 CIN2 病例 205 例,基底残留 3 例,阳性率 1.46%。CIN3 病例 390 例,边缘残留 23 例,基底残留 21 例,边缘+基底残留 11 例,合计 55 例,总残留阳性率 14.10%。

术后规范随访,根据最长 35 个月(最后 1 例患者被确定)的随访评估,确定 205 例 CIN2 术后证实残留 0,实际残留率为 0,持续阳性率 0;390 例 CIN3 术后证实残留 8 例,实际残留率 2.05%,HPV 持续阳性者 4 例,持续阳性率 1.03%(Table 1)。

Table 1 Residual positive rate and actual residual rate of postoperative margin or base tissue in 595 cases of high grade CIN

| CIN  | N   | Positive case of residues |             |                    | Positive rate of residues(%) | Actual residual rate(%) |
|------|-----|---------------------------|-------------|--------------------|------------------------------|-------------------------|
|      |     | Margin                    | Base tissue | Margin+Base tissue |                              |                         |
| CIN2 | 205 | 0                         | 3           | 0                  | 1.46(3/205)                  | 0                       |
| CIN3 | 390 | 23                        | 21          | 11                 | 14.10(55/390)                | 2.05(8/390)             |

2.2 宫颈锥切术后实际残留病例临床处理及结局

宫颈锥切术后随访,实际残留 8 例(Table 2),其中 2 例 4 个月首次随访时确诊为 CIN2/3,立即再次 LEEP,手术顺利,按时规范复诊,评估后认定痊愈;2 例 6 月首个次随访时确诊 CIN3,累及腺体,1 例行子宫全切,1 例行 LEEP 手术,按时规范复诊,评估后认定痊愈;1 例随访时已妊娠 50d,中期妊娠阴道镜检查诊断:妊娠期高度 CIN,足月妊娠经阴道分娩,产后 3 月复诊,阴道镜诊断:高度 CIN,病理诊

断 CIN3 广泛累及腺体。于第 1 次手术后 25 个月(产后 6 个月),再次行宫颈冷刀锥切术,术后基底+边缘阴性,二次术后 3 个月复诊,HPV 阴性、细胞学检查正常;1 例首次随访 HPV 检测阳性,阴道镜评估宫颈未见异常,继续随访至 13 个月发现阴道壁病灶,病理诊断 VaIN3,行阴道壁病灶清除术,术后随访 HPV 及细胞学检查均为正常。1 例 6 月复诊 HPV 阳性,活检诊断为湿疣后未再复诊,术后 35 个月因同房出血来诊,阴道镜诊断:高度 CIN,再次锥切病理诊断为:宫颈鳞状上皮微小浸润癌,行宫颈癌根治术。1 例拒绝再次手术,失访。

### 2.3 宫颈锥切术后未证实残留病例临床结局

术后边缘/基底阳性,随访后证实未残留患者 50 例,随访中 6 例呈 HPV 阳性,其中 1 例随访时间至 33 个月,ECC 病理诊断:CIN2,复发率 0.26%,HPV 持续感染者 2 例,余 3 例随后复查 HPV 检查正常。

## 3 讨论

### 3.1 高级别 CIN 术后边缘或/和基底有残留病例随访的重要性

高级别 CIN 是宫颈手术直接和常见的原因。目前,宫颈锥切仍然是治疗 CIN 的主要手段;因临床需要降低实施手术的医院级别,导致手术质量不能保证,术后的病理评估也会存在质量问题<sup>[5]</sup>;即使满意阴道镜检查,点活检与 LEEP 术后病理结果符合率为 73.98%,而病理诊断升级占 13.01%;不满意阴道镜检查,点活检与 LEEP 术后病理结果符合率只有 41.67%;阴道镜检查是否满意在宫颈点活检准确性的差异中有统计学意义( $P<0.05$ )<sup>[6]</sup>。锥切后的结局与初潮的年龄、性生活开始年龄、分娩次数、性伴数

量、免疫抑制、吸烟和锥切的类型没有相关性;与患病时的年龄、妊娠的次数、使用激素的避孕方法、是否更年期及锥切术后的组织学诊断的边缘是否阳性有密切的关系<sup>[7]</sup>。对所有宫颈锥切术后的病例进行规范的随访是必要的。对切缘阳性的患者评估复发的风险,对年龄大的 CIN3 患者应给与更加严密的随访<sup>[8]</sup>。因此,宫颈锥切术后的病理诊断尤其是对锥切组织的边缘和基底的准确评估非常重要。

宫颈锥切术后病理诊断边缘或基底显示病灶阳性,并不表示真正有残留,术后立即进行再次切除是不必要的,特别是对有生育需要的女性。本资料结果显示:术后病理诊断有病灶残留的患者占 14.10%,在第 4 个月开始随访并最终判断真实残留的病例只占 2.05%。只有真正有病灶残留的病例才需要再次手术。病理诊断为 CIN1~2,或仅限于 CIN2 者,手术及术后预后较好,而 CIN3 患者需要认真对待和规范随访。

### 3.2 术后实际残留病例的处理需要把握时机及恰当的方法

当确定宫颈病灶的真正残留,再次手术将不可避免。近年宫颈锥切术对产科结局的影响提示妇科医生谨慎手术,特别是重复的进行宫颈锥切。本组资料 8 例最终证实病灶残留的病例,进行个体化处理,处理后的临床结局良好,除 1 例失访外,6 例痊愈,1 例仍在随访中。我们认为:①无生育要求的女性,可以在证实残留后立即进行再次手术,LEEP 或冷刀锥切术均合适;②年龄 50 岁左右或围绝经期的女性,行子宫全切;③有生育要求的女性在接受二次手术时要做好咨询及计划,必要时可在妊娠前行宫颈内口缝扎术;④对超过 2 年未复诊者,需要想方设法找回。确诊 CIN 病灶残留,如不进行恰当的治疗,病

Table 2 Treatment and clinical outcome of actual residual case of 390 case of CIN3 postoperation

| Actual residual cases | Pathology                                                 | Time of confirmed diagnosis postoperation (months) | Retreatment                             | Clinical outcome  |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| 2                     | CIN2/3                                                    | 4                                                  | LEEP                                    | Cure              |
| 1                     | CIN3, involving glands                                    | 6                                                  | Total hysterectomy                      | Cure              |
| 1                     | CIN3, involving glands                                    | 6                                                  | LEEP                                    | Cure              |
| 1                     | Gestational high grade CIN3                               | 9                                                  | CKC                                     | Cure              |
| 1                     | VaIN3                                                     | 13                                                 | Vaginal wall electrocautery             | Cure              |
| 1                     | Cervical invasive squamous cell carcinoma I <sub>al</sub> | 35                                                 | Radical hysterectomy of cervical cancer | Following up      |
| 1                     | CIN3                                                      | 4                                                  | —                                       | Lost to follow up |

灶进展或持续的可能性较大。

### 3.3 结合 HPV 检测进行术后随访的价值

宫颈癌的发展中 HPV 是一个必要因素, CIN 治疗后, HPV 的持续阳性可以预示宫颈病变的残留、持续或复发<sup>[9]</sup>。现有的资料显示, 长期随访 LEEP 术后的病人, HPV 检测对于细胞学检查, 对宫颈 CIN 治疗后的临床结局有更加准确的预测<sup>[10]</sup>。韩国国立癌症中心资料结论: 在宫颈癌完成治疗后患者, 从第 3 个月开始随访, 用 HPV 检测对宫颈癌预后有良好的预测作用<sup>[11]</sup>。

术后随访的真正目的在于及时发现残留的病灶, 正确处理; 及时发现潜在发生病灶的人群, 给予干预防止发展。58 例术后残留病例, 50 例证实未真正残留, 随访中仍有 HPV 持续阳性 4 例, 最终发现 CIN2 者 1 例。HPV 持续存在与 CIN 具有高度相关性, 是随访中最重要手段。HPV 检测有足够的敏感性和特异性, 阴道镜可以及时发现病变并采取活检等处理。因此, 建议术后随访以 HPV 检测和阴道镜检查为主要手段。

### 参考文献:

- [1] Joste NE, Kinney W, Wheeler CM, et al. Cervical excisional treatment of young women: a population-based study[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 628–635.
- [2] Söderlund-Strand A, Kjellberg L, Dillner J. Human papillomavirus type-specific persistence and recurrence after treatment for cervical dysplasia[J]. *J Med Virol*, 2014, 86(4): 634–641.
- [3] Expert Group of Diagnosis and Treatment Guide for Cervical Lesions in China. Diagnosis and treatment guide for cervical lesions [Z]. Beijing: Ministry of Health of PRC, 2011. [中国子宫颈病变诊断与治疗指南专家组. 子宫颈病变诊断与治疗指南[Z]. 北京: 卫生部, 2011]
- [4] NHSCSP No 20: colposcopy and programme management: guidelines for the NHS cervical screening programme[EB/OL]. <http://www.cancer.screening.nhs.uk>, 2014–12–30.
- [5] Simões RB. Post-cervical conization outcomes in patients with high-grade intraepithelial lesions[J]. *Campaner ABAPMIS*, 2013 Apr 23. doi:10.1111/apm.12064.
- [6] Cai YJ. Cervical LEEP in the diagnosis of precancerous lesion of cervix [J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2014, 29(4): 607–608. [蔡毅君. 宫颈 LEEP 术在宫颈癌前病变诊断中的应用 [J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(4): 607–608.]
- [7] Long S, Leeman L. Treatment options for high-grade squamous intraepithelial lesions [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2013, 40(2): 291–316.
- [8] Kabzińska-Turek M, Basta A, Stangel-Wójcikiewicz K. Evaluation of the recurrence and residual lesions incidence after loop electroexcisional procedure and cold knife conization[J]. *Przegl Lek*, 2012, 69(9): 658–662.
- [9] Du R, Meng W, Chen ZF. Post-treatment human papillomavirus status and recurrence rates in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2013, 34(6): 548–551.
- [10] Ryu A, Nam K, Kwak J. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP [J]. *J Gynecol Oncol*, 2012, 23(4): 217–225.
- [11] Song YJ, Kim JY, Lee SK, et al. Persistent human papillomavirus DNA is associated with local recurrence after radiotherapy of uterine cervical cancer [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(4): 896–902.