

# Leep治疗宫颈病变的积极因素与消极因素

郑钦日

马来西亚博特拉大学生物科学研究所益生菌与治疗研究实验室, 沙登, 雪兰莪, 马来西亚  
Email: 2464782691@qq.com

收稿日期: 2021年2月17日; 录用日期: 2021年3月5日; 发布日期: 2021年3月19日

## 摘要

宫颈癌(Cervical cancer)是重要的公共卫生问题, 是全世界女性仅次于乳腺癌发病率的恶性肿瘤疾病。其病因主要是由于HPV的持续感染, 世界卫生组织呼吁女性接种人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)疫苗从而预防宫颈癌的发生。环电手术切除术(Loop electrosurgical excision procedure, Leep)治疗自问世以来以其方便、安全、便宜可操作专业知识储备需求较少而备受外科医生青睐, 其治疗的积极因素与消极因素对患者及医生有很大的影响, 解决消极因素改善积极因素, 有望为宫颈疾病的预防及治疗提供良好的解决办法及思路。

## 关键词

宫颈癌, Leep, HPV

# Positive and Negative Factors of Leep in the Treatment of Cervical Lesion

Qinri Zheng

Probiotics and Therapeutic Research Laboratory, Institute of Biological Sciences, Putra University, Malaysia, Serdang, Selangor, Malaysia  
Email: 2464782691@qq.com

Received: Feb. 17<sup>th</sup>, 2021; accepted: Mar. 5<sup>th</sup>, 2021; published: Mar. 19<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Cervical cancer is an important public health problem. It is the most common malignant tumor disease in women around the world, second only to breast cancer. The main cause is the persistent infection of HPV, and the World Health Organization calls for women to be vaccinated against HPV

to prevent the occurrence of cervical cancer. Since the advent of Leep treatment, it has been favored by surgeons because of its convenience, safety, cheap operation, less need for specialized knowledge reserve. The positive and negative factors of its treatment have great influence on patients and doctors. Solving the negative factors and improving the positive factors is expected to provide good solutions and ideas for the prevention and treatment of cervical diseases.

## Keywords

Cervical Cancer, Leep, HPV

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

宫颈癌(CC)是重要的公共卫生问题, 是全球第四大最常见癌症类型同时也是第四大死亡原因[1], 也是全世界女性第三大最常见的癌症[2]。因其筛查与疫苗普及的不完善, 全世界女性每年约有 570,000 例新的宫颈癌病例发生, 其中近 80%在发展中国家[3], 约 90%的宫颈癌死亡发生于发展中国家, 在中低收入国家的女性人口中宫颈癌是第二大死亡的原因, 所以其也是发展中国家女性与癌症相关死亡的最主要原因之一[1] [2] [4]。其病因主要是由于人类乳头瘤病毒的性传播所致, 高危型人乳头瘤病毒感染是导致宫颈病变的主要原因[5] [6], 处理识别异常增生的组织可减少发展为宫颈癌的速度, 被诊断患有高度鳞状上皮内病变/宫颈上皮内瘤变(HSIL/CIN2-3)的妇女接受环行电外科切除术(Leep)的治疗以防止浸润性疾病[7]。Leep 治疗始于 1989 年, 是医生首选率与执行频率最高的妇科手术之一[8] [9], 其特征是安全、方便、性价比高, 经局部麻醉以后可于门诊完成手术, 发病率低, 不良预后少[10]。综上所述 Leep 治疗对于宫颈病变的治疗与诊断极其重要, 遂就 Leep 治疗宫颈病变的积极因素与消极因素进行探讨。

## 2. Leep 治疗宫颈病变的积极因素

根据世界卫生组织发布的临床指南, 建议对 CIN2+病变患者进行冷冻治疗, 若不符合其治疗要求则建议使用 Leep [1]。从理论上讲, Leep 在防止疾病复发的同时, 可最小化的切除子宫组织, 通过潜在地限制切除子宫颈的体积, 选取较小的部位, 然后进行激光消融可以充分治疗浅表不典型增生, 同时保留宫颈。特别在针对怀孕患者的治疗上, Leep 治疗选取较小组织标本的方法更加有利[7], 降低了其不良反应。

### 2.1. HPV 疫苗

有研究表明 Leep 治疗后注射 HPV 疫苗可降低术后的复发率, 例如接受 Leep 治疗加疫苗接种和单纯 Leep 治疗的患者的粗略复发率分别为 2%和 5.5% [11]。也有研究表明在宫颈术后治疗的复发影响的单变量分析中, 进行 Leep 治疗后再接种 HPV 疫苗可使其成为独立的保护因子[9]。而在进一步作为分析的结果, 发现 Leep 治疗后 HPV 疫苗的保护作用与仅选择复发为严重宫颈病变的复发率更为相关, Leep 治疗后注射 HPV 疫苗似乎可以降低复发的风险, 因此我们猜测 HPV 疫苗接种可作为 Leep 后的辅助治疗[9]。但是仅中国而言, 宫颈疾病的筛查和疫苗接种存在局限性, 世卫组织在全球范围内呼吁采取行动消除宫颈癌, 澳大利亚甚至表示有望在 10 年后实现澳大利亚女性宫颈癌病变的消除, 但这个希望是基于澳大利

亚高覆盖率的 HPV 疫苗接种和高筛查率的作用下。回望中国直到 2016 年才批准了 HPV 疫苗, 此外, 宫颈癌筛查的人群覆盖率仅为 21.4%, 同时 HPV 疫苗接种范围也较差[12]。因此如何普及筛查和接种疫苗也是当务之急。由于宫颈癌是可预防的疾病, 因此必须采取措施提高 HPV 疫苗的摄取率, 以中止宫颈癌的发病率和死亡率的增加[6]。

## 2.2. 子宫切除术

Leep 治疗的优点是出血少, 烧伤面积小, 但如果经术后鉴别患者是宫颈恶性肿瘤患者, 那医生可能会选取子宫切除术来保证患者的健康, 子宫切除术虽可极大降低复发风险, 但其术后感染和传染病风险也会升高。所以有团队研究表明, 如果随着 Leep 治疗和随后的子宫切除术之间间隔时间的增加, 最高三分位间隔时间(34~90 天), 术后传染病的风险降低[13]。

## 2.3. 冷凝技术与“高顶礼帽”手术

Leep 治疗虽然出血量少, 但是有研究团队为了最大程度地减少出血并发症, 将 Leep 治疗结合冷凝(Leep 和 CC)进行术后出血量统计试验, 与单纯 Leep 治疗相比, 治疗后出血的发生率更低, 有趣的是合并初次病灶切除不完全的女性宫颈癌细胞学检查结果异常少[8]。在 Leep 治疗手术后如若发现有更深层次需要切除的病变组织, 而 Leep 的深度有限, 则可以考虑在术后立即使用“高顶礼帽”手术进行第二次更深的切除以去除更深的组织病变。如此可以减少病变扩展到宫颈管内而完全切除的风险[14]。Leep 治疗不应把其看做是一种独立手术手段, 科学结合其他手术方式是我们下一步的探索目标。

## 3. Leep 治疗宫颈病变的消极因素

Leep 治疗可能会致标本阳性切率上升从而导致预后不良, 并需要频繁的术后检测。切除手术后的随访研究包括巴氏涂片检查, HPV 检测, 宫颈活检, ECC, 重复切除活检和上皮内病变的子宫切除术。

### 3.1. 宫颈狭窄

在首次 Leep 治疗后可能会出现宫颈切除不足, 并需进行额外的切除带来个人与医保成本的增高, 而重复的切除手术与宫颈狭窄有相关性, 宫颈狭窄可能会妨碍阴道镜检查和组织取样, 从而造成不必要的重复切除甚至子宫切除术。而宫颈狭窄还可能导致标本碎片的出现, 不完整与完整的标本切除相比治疗后病变的风险高 5 倍[15]。宫颈狭窄作为 Leep 的长期并发症被忽略了, 因为很少有研究涉及宫颈狭窄的风险评估和预防措施。有研究团队选择绝经妇女作为研究预防 Leep 手术后宫颈狭窄方法的特定人群, 其团队发现经历过不止一次 Leep 手术和 Leep 切除频率大于 1 和切除深度大于 16.5 mm 时, 宫颈狭窄的发生率会大幅上升。但若在 Leep 术后定期进行宫颈扩张术则可作为预防已接受 Leep 的绝经后妇女宫颈狭窄的一种极具安全性与有效性的方法[16]。

### 3.2. HPV 持续性

Leep 手术更快, 成本更低且所需的专业知识更少, 但在 Leep 术后, HPV 持续性增加了复发的风险[1]。HPV 16/18/33/51/52/58 的单一感染和多发感染以及高 HPV 病毒载量的 ASC-US 妇女具有高 HSIL+ 风险, hr-HPV 持续感染是宫颈癌的危险因素[2], 并且随着女性年龄的增长, 持续感染的风险也会增加。年龄和持续性 HPV 16/18 感染也是治疗失败的危险因素, 与传统的 Leep 相似, 潜在的医源性伤害可能会增加希望未来生育的患者发生产科疾病的风险。Leep 后切除的大礼帽标本的阳性结果与短期治疗失败有关, 礼帽阳性的女性尽管边缘阴性, 但仍需要更密切的随访。高帽发现阳性且治疗后 HPV 16/18 感染的老年妇女更有可能遭受更高的风险, 可能需要更密切的随访[17]。

### 3.3. 过度治疗与筛查

根据世界卫生组织关于预防和治疗宫颈癌前病变的指南,应在 Leep 术后一年进行筛查以排除癌症[4] 美国国家组织发布了包含更长的筛查间隔和更高的年龄来开始筛查的指南。目前,以细胞学检查和 HPV 检测间隔 5 年的联合检测是女性宫颈癌筛查的首选或可接受的策略年龄在 30~64 岁之间[18]。但是过度的诊断和治疗不仅会给女性带来身心负担,还会导致不良的妊娠结局,还会增加家庭和社会的经济负担,并且不能合理地分配医疗资源。有团队发现 HSIL+ 的最高检出率(40.52%)在≤30 岁的年龄组中,而 HSIL+ 的最低检出率(21.65%)在 51~60 岁年龄组中,表明宫颈癌的检出率值随年龄增长而增加,老年妇女的宫颈癌检出率要高于年轻妇女[2]。指南也同时指出 21~24 岁的女性需要较少的侵入性治疗,尤其是对于轻微异常而言[18]。最近有报道进行包括 Leep 在内的电外科手术的妇科医生有感染 HPV 的危险。手术口罩,尤其是 N95 口罩可大大降低了手术烟雾引起的 HPV 传播的危险[19]所以严格控制筛查和防止过度治疗不仅有利于患者也可以保证医生的健康。此外,我们应严格随访通过组织学检查诊断为 HSIL 的年轻女性,而不要过度治疗。

## 4. 展望

宫颈癌是可预防并且能够有希望在数年之后被消灭的疾病,不论是 Leep 手术的积极因素还是消极因素,皆是为了让宫颈病变的复发率减低,术后的感染率降低。改善积极因素和解决消极因素,科学的筛查与 HPV 疫苗的普及有望预防病变及及时的治疗,相信在不久的将来中国的宫颈癌发病率可以极大降低。

## 参考文献

- [1] Bogani, G., *et al.* (2020) Recurrence Rate after Loop Electrosurgical Excision Procedure (Leep) and Laser Conization: A 5-Year Follow-Up Study. *Gynecologic Oncology*, **159**, 636-641.
- [2] Wang, Z., Gu, Y., Wang, H., *et al.* (2020) Distribution of Cervical Lesions in High-Risk HPV (hr-HPV) Positive Women with ASC-US: A Retrospective Single-Center Study in China. *Virology Journal*, **17**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01455-2>
- [3] Firmhaber, C., Swarts, A., Jezile, V., *et al.* (2020) HPV Vaccination Prior to Loop Electroexcision Procedure Does Not Prevent Recurrent Cervical High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living with HIV: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, ciao1456. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1456>
- [4] Kasongo, N., Kasungu, C., Miyoba, N., *et al.* (2020) Retrospective Review of Loop Electrosurgical Excision Procedure (Leep) Outcomes at a Tertiary Hospital in Zambia. *Obstetrics and Gynecology International*, **2020**, Article ID: 1920218. <https://doi.org/10.1155/2020/1920218>
- [5] Viviane, Aparecida, Siqueira, *et al.* (2019) Cervical Cancer Control Limiting Factors and Facilitators: A Literature Review. *Ciencia & Saude Coletiva*, **24**, 3431-3442. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018249.32592017>
- [6] Shiko, Y., Konno, R., Konishi, H., *et al.* (2020) Effectiveness of HPV Vaccination against the Development of High-Grade Cervical Lesions in Young Japanese Women. *BMC Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.21203/rs.2.13649/v2>
- [7] Papalia, N., Rohla, A., Tang, S., *et al.* (2020) Defining the Short-Term Disease Recurrence after Loop Electrosurgical Excision Procedure (Leep). *BMC Women's Health*, **20**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-00901-1>
- [8] Yang, E.J., Kim, N.R., Choi, J.Y., *et al.* (2020) Loop Electrosurgical Excision Procedure Combined with Cold Coagulation for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Adenocarcinoma *In-Situ*: A Feasible Treatment with a Low Risk of Residual/Recurrent Disease. *Infectious Agents and Cancer*, **15**, Article No. 58. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-51039/v1>
- [9] Petrillo, Dessole, Tinacci, *et al.* (2020) Efficacy of HPV Vaccination in Women Receiving Leep for Cervical Dysplasia: A Single Institution's Experience. *Vaccines*, **8**, 45. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010045>
- [10] Cohen, P.A., Leung, Y., Anderson, L., *et al.* (2020) Excisional Treatment Comparison for *in Situ* Endocervical Adenocarcinoma (EXCISE): A Phase 2 Pilot Randomized Controlled Trial to Compare Histopathological Margin Status, Specimen Size and Fragmentation after Loop Electrosurgical Excision Procedure and Cold Knife Cone Biopsy. *Gyne-*

- 
- cologic Oncology*, **159**, 623-629. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.053>
- [11] Perrone, A.M. (2020) Assessing the Long-Term Role of Vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (Leep): A Propensity-Score Matched Comparison. *Vaccines*, **8**, 717.
- [12] Xia, C., Hu, S., Xu, X., *et al.* (2019) Projections Up to 2100 and a Budget Optimisation Strategy towards Cervical Cancer Elimination in China: A Modelling Study. *The Lancet Public Health*, **4**, e462-e472. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30162-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30162-8)
- [13] Ni, T., Meng, Y., Li, Y., *et al.* (2020) Effect of Time Interval between Leep and Subsequent Hysterectomy on Post-operative Infectious Morbidity. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **16**, 839-847. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S270590>
- [14] Chung, M.H., *et al.* (2020) Loop Electrosurgical Excision Procedure (Leep) plus Top Hat for HIV-Infected Women with Endocervical Intraepithelial Neoplasia in Kenya. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **152**, 118-124.
- [15] Grubman, J., Meinhardt, S.S., Nambiar, A., *et al.* (2020) Specimen Fragmentation and Loop Electrosurgical Excision Procedure and Cold Knife Cone Biopsy Outcomes. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **24**, 27-33. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000509>
- [16] Lin, J., Meng, Y., Chen, Y., *et al.* (2020) A New Approach to Prevent Cervical Stenosis in Postmenopausal Women after Loop Electrosurgical Excision Procedure: A Randomized Controlled Trial. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 8512. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65170-2>
- [17] Chen, X., Fan, B., Jiang, L., *et al.* (2020) Predictors of Treatment Failure after Top-Hat Procedure in Squamous Intraepithelial Lesion. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **47**, 661-668. <https://doi.org/10.1111/jog.14578>
- [18] Massad, L.S., Einstein, M.H., Huh, W.K., *et al.* (2013) 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **121**, 829-846.
- [19] Hu, X., Zhou, Q., Yu, J., *et al.* (2020) Prevalence of HPV Infections in Surgical Smoke Exposed Gynecologists. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **94**, 107-115. <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01568-9>