

HSIL采用不同干预方式后HPV的转归研究进展

冶富娟¹, 徐文雅¹, 严昕¹, 祝传奇¹, 王睿琦¹, 赵香莲¹, 王海燕^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月23日; 录用日期: 2022年5月17日; 发布日期: 2022年5月24日

摘要

宫颈上皮内高级别病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)在以往的治疗中主要采用锥切术, 随着学者们的不懈努力, 突破以往的治疗局限, 新型的治疗技术随之而现, HSIL的治疗方式也是有多种选择, 而不同治疗方式后HSIL的转归也有所不同, 不同的干预方式后HPV的转归也是大有不同, 而影响其转归更是与多方面的因素有关, 对于何种因素影响其转归, 以及HSIL究竟采用何种治疗方式, 值得我们深入探讨, 本文就HSIL所采用的干预方式以及不同干预方式的转归以及影响HPV转归的各种因素进行综述, 分析, 探讨。

关键词

HSIL, 冷刀锥切术, 环形电切术, 锐扶刀手术, 研究进展

Research Progress on the Outcome of HPV after HSIL Adopted Different Intervention Methods

Fujuan Ye¹, Wenya Xu¹, Xin Yan¹, Chuanqi Zhu¹, Ruiqi Wang¹, Xianglian Zhao¹, Haiyan Wang^{2*}

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 23rd, 2022; accepted: May 17th, 2022; published: May 24th, 2022

Abstract

In the past, conization was mainly used in the treatment of HSIL (high-grade cervical intraepithelial

*通讯作者 Email: 22703250@qq.com

文章引用: 冶富娟, 徐文雅, 严昕, 祝传奇, 王睿琦, 赵香莲, 王海燕. HSIL 采用不同干预方式后 HPV 的转归研究进展 [J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4445-4450. DOI: 10.12677/acm.2022.125642

lesions). With the unremitting efforts of experts to break through the limitations of previous treatment, new treatment technologies came out. There are many options for the treatment of HSIL, and the prognosis of HSIL is different after different treatment methods. The outcome of HPV is also different after different intervention methods, and the factors affecting the outcome are novel. It is worth our in-depth discussion on what factors affect the outcome and what treatment methods HSIL adopts. This paper summarizes, analyzes and discusses the intervention methods used by HSIL, the outcome of different intervention methods and various factors affecting the outcome of HPV.

Keywords

HSIL, CKC, LEEP, RF-D, Research Progress

Copyright © 2022 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. 引言

全世界妇女死亡的主要原因中, 宫颈癌可以说是占据很重要的地位, 超过 50 万例新发病例几乎聚集或者散布在世界经济实力和都较落后的地方[1]。倘若我们用心去观察我们将会发现宫颈癌在发生前, 往往都是有预警的, 高级别鳞状上皮内病变(HSIL)是宫颈癌的警报, 人类乳头瘤病毒(HPV)的反复以及持续感染可以说是 HSIL 存在的主要原因[2]。HPV 感染是宫颈癌和癌前病变的主导环节[3] [4]。HR-HPV 感染与宫颈鳞状细胞癌的发生密不可分, 几乎是同时存在。然而, 高级别鳞状上皮内病变(HSIL) (CIN2 和 CIN3)病变在 HPV 检测阴性的女性中被发现[5]。2014 年 WHO 女性生殖器官肿瘤分类建议将宫颈上皮内瘤变(CIN) 2 和 3 归为高级别鳞状上皮内病变命名为 HSIL [6]。不论是过去还是将来, 凡是谈到宫颈癌, 我们脑海中总会不由自主的闪现 HPV 的持续感染以及该癌变是否伴随着 HPV 的感染。HPV 检测以其高灵敏度和高阴性预测值显著改变和改进了宫颈癌筛查模式。除了 HSIL 诊断的准确性外, 妇科医生关心的主要问题是是否治疗, 如果不治疗, 如何预测病变是否退化为 CIN1-或进展为 CIN3。高级别鳞状上皮内病变(HSIL)是宫颈癌的前兆, 持续感染人类乳头瘤病毒(HPV)已被确定为 HSIL 的主要原因。激光手术切除, 冷刀锥切或环形电切手术(LEEP), 以及新型问世的锐扶刀手术都是治疗宫颈高级别鳞状上皮内病变的最佳选择[7] [8]。针对目前宫颈癌高发的问题, 我们应该从源头着手, 能够尽早发现尽早治疗, 我们都知道宫颈癌是一个发生发展的过程, HSIL 和 HPV 的重复感染在宫颈癌发生发展中扮演着必不可少的角色, HPV 作为疾病发生发展的始动因素, 值得我们所有人去关注。而 HSIL 则是宫颈癌发生过程中更为重要的一环, 其预后是我们重点关注的。对于 HSIL 是否需要治疗, 如何治疗以及治疗后如何预防其再次复发是我们应该关注的话题。

2. HSIL 的发生发展

瞬态 HPV 感染病毒游离阶段在年轻女性中很常见, 常与低度鳞状上皮内病变(LSIL)有关。持续的 HPV 感染高档鳞状上皮内病变(HSIL)发生的关键[9]。宫颈癌前病变和浸润性癌症与持续高危人乳头瘤病毒(HPV)感染有关。当高危型人乳头瘤病毒 HPV 感染以宫颈癌癌前病变或者宫颈癌密不可分, 我们又怎么能忽视其重要性, 也不难去思考其高度传染性。大多数感染在没有干预的情况下自行消退, 而只有少数可能持续并最终导致鳞状上皮内病变(SIL)。HPV 感染的三个不同阶段以不同的病毒基因表达模式为

特征,反映了各自 HPV 感染引起的临床病变的性质:1)潜伏期,2)生产期,3)转化期[9]。13 种人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)类型被归类为高危型(HR),已知其致癌潜力有很大差异[10] [11]。根据 HPV16 在侵袭性宫颈癌(ICC)中的患病率与正常细胞学和/或宫颈上皮内瘤变 3+级(CIN3+) [4] [5] [6] 的潜在风险来判断,HPV16 显然是最有效的,其次是 HPV18。HPV16 与 HPV18 的持续性感染在 HSIL 的发生发展中扮演者必不可少的角色。高危型别 HPV 与 HSIL 的发生有着紧密的联系。甚至可能进一步发展为子宫颈癌。HPV16 与 HPV18 与 HSIL 的发生紧密相关,甚至可以说是 HPV 致癌过程中最主要的致病因素。瞬态以及低危型 HPV 感染后可在一段时间内自行消退或者药物治疗后自行清除,而高危型别 HPV 持续感染后若是长时间不能清除或消退,将进一步发展为 HSIL 甚至癌变。HSIL 的发生发展与 HPV 的持续感染可以说是紧密相连的共同体[12]。

3. HSIL 可采用的干预方式

随着时间的推移有研究发现,不同于 HSIL 的潜在风险以及可见的风险,LSIL 则显得温和,它往往不会引起我们的关注,在我们的不经意间它总是悄无声息[13]。目前,在 HSIL 治疗中,通过外科手术可以降低病变风险、提高治疗效果。临床上 HSIL 以锥切治疗为主,包括转换区大环切除术(large loop excision of the transformation zone, LLETZ)或环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)、激光锥切术(laser conization, LC)和冷刀锥切术(cold knife conization, CKC),不仅可以达到祛除病变的目的,也可有效清除 HPV 感染[14]。目前对于 CIN 患者的治疗,大多数在临床上仍是采用冷刀锥切术,然而术中出血量较大、操作时间相对较长,及切除范围相对不可控是该术式的不足,相比冷刀锥切术,利普刀在术中出血相对较少,但在治疗过程中,并没有对宫颈形成保护的机制,反而会导致宫颈的反复出血、结痂,甚至部分组织脱落,加重了宫颈的不完整性,对于有生育要求的女性而言不孕的几率会增加。在患者治疗上二者均可优先选择。因此不论是临床医生还是有关研究者,就其究竟选择何种最佳治疗方式,并没有达成一致[15]。当锐刮刀逐渐出现在人们的视线,HSIL 的治疗方式又有了新的选择,其如同黎明的曙光让广大患者以及研究者看到了新的希望。但是不论是采取何种治疗方式,年龄、高病毒载量、孕产次,术后切缘状态、生殖道感染情况、机体免疫缺陷等在 HSIL 的预后以及转归,甚至是研究其进展中都是重要且不可忽视的环节[16]。

4. 不同的干预方式

4.1. 冷刀锥切术(Cold Knife Conization, CKC)

宫颈锥切手术一般通过对月经干净 3~7 天的女性使用冷刀从外向内部锥形切除部分宫颈组织。一般来说在临床上我们手术前要使用碘实验来确定要切除的宫颈组织,该项手术的进行不需要全身麻醉,多采用腰麻或者局部麻醉。CKC 手术在进行之前,我们要确定患者病灶的位置,病灶位置以及其大小对于我们切除深度的选择具有指导意义,我们大致在近患者病灶约 5~10 mm 附近做环形切除。在切除病灶深度的选择时多半不超过 25 mm,而 20~25 mm,则是我们最佳的选择。我们不仅要观察术中的出血量,还要关注术后的恢复时间,以及术后的出血情况等,介于其操作的开放性,所以术后我们要给予抗生素,一来可以预防感染,进一步讲可以抗炎对症。术后持续观察 1 个月。还要随访患者术后不同时间段的预后及恢复情况。

4.2. 环形电切术(Loop Electrosurgical Excision Procedure, LEEP)

宫颈环形电切术即所谓的 LEEP 手术,在患者经期结束后的 3~7 天,一般通过 30~40 瓦的高频电刀锥形切除宫颈的病变组织,在确定病灶的部位后,依据病变的大小以及病变的程度选择切除的范围、大

小、及形状，可以有圆形，椭圆形电切，及三角形旋转切除等，而行宫颈环切手术无需麻醉，常规消毒阴道，暴露宫颈，用碘液涂布宫颈，标志移行区范围，依据病变的程度和范围选择电极，切除深度一般在 0.6~1 cm，同时也要部分宫颈管切除，深度多为 1~2 cm。对于不同的疾病其切除方式及范围都是不一样的。术后我们要关注患者阴道流血情况，也要使用抗生素预防感染，关注术中的出血量，术后恢复情况，以及不同时间段的随访情况等。

4.3. 锐扶刀手术

锐扶刀手术是新型出现的手术治疗方式，它主要是以介入电极产生的相关波来发挥作用，它可以穿透病变组织，通过自身的作用并通过一系列的效应，与病变组织发生有关反应，它能够精确到达病变组织，杀死有致癌风险的细胞，同时也你能使病变部位的血流相对减少，让组织缺血坏死，锐扶刀具有高度敏感的自控系统，它在杀死癌细胞后，自控系统发挥作用，不会对正常部位的细胞及组织造成损害，同时它在操作的全程是零排烟零排气，它以其独特的优势使得宫颈组织能够完全保留，让有生育要求的女性看到了新的希望。由于损伤小，术后宫颈能够恢复，术后宫颈恢复如初，对于女性来说术后组织恢复至正常，对生活毫无影响是每一位患者术后最佳的状态。但其术后的恢复时长、转归及是否再次癌变是我们应该关注的关键[15]。

5. HSIL 不同干预方式后的转归及影响因素

在 HSIL 的治疗上，有无数的专家以及研究工作者在不懈努力，在他们的努力与奉献中我们发现 HPV 的持续存在始终是 HSIL 术后病灶不断出现，甚至恶变的主因[17] [18] [19] [20]。HSIL 采用不同干预的方式后 HPV 的转归有可能是相同的，也可能会出现多种转归，而不同的转归究竟与何种影响因素有关值得我们深思。术后经过一段时间后部分会痊愈，甚至以后都将不在复发，也有部分术后会出现持续感染的情况，也有一部分术后转阴，但是经过一段时间后会再次复发，所以影响其转归的因素是我们值得关注的问题，同时也是指导我们在以后 HSIL 治疗过程中可贵的经验，经过许多专家研究，术后 HSIL 的不同转归与患者年龄、孕产次、患者阴道环境、切缘状态、感染 HPV 的型别、以及不同的术者等之间都有密切的关系。在多年的研究中，有关文献[21]报道，LEEP 刀手术术后出血量，恢复情况，以及其他并发症方面相对于 CKC 手术更有优势。宫颈环形电切除术后 24 个月的

复发率为 1.3%，术后恢复时间以及住院时长等相对缩短。也有专家[22]则认为不论是采用何种干预方式他们术后的转归以及影响其转归的各种因素可能并没有太大的不同。如宫颈环形电切除术与冷刀锥切术在术后标本切缘阳性率上无明显差异等。也有研究表示[23]随之而来的新技术锐扶刀在 HSIL 的治疗中以其自动化控制系统更加吸引当今临床医生的眼球，同时无数的临床大夫也将新的希望寄托于锐扶刀治疗，希望它可以给今后的治疗带来惊喜，操作全程零排烟，零排气，其先进性更是在于它可以保留完整的宫颈组织结构的完整性，甚至是在术后宫颈恢复如常，其让无数有生育要求的女性看到新的希望。术后恢复的时效性、以及不遗留瘢痕，使得术后宫颈口能正常收缩和扩张。即便它有如此多的优点，但是其是否是最佳的治疗手段，临床上并没有统一的定论，国内外学者以及专家也在夜以继日的探讨研究。所以说患者究竟选择哪种手段干预，就需要我们临床医生综合分析，从患者的利益出发，选择真正适合他们的治疗方案。

6. 结论

目前临床上 HSIL 的治疗依旧是值得我们关注以及探讨的问题，临床上主要采用的是 CKC，LEEP 以及新出现的锐扶刀手术，但就 HSIL 采用何种干预方式，临床上并没有统一的定论，每个人可能会选

择不同的干预方式,因此每种干预方式后 HPV 的转归、预后、出血量、再次复发率等都值得探讨。而为患者选择合适的治疗方式以及减少术后再次复发甚至癌变是我们每一位医生的职责,也是我们最终极的目标。基于临床上并没有定论选择何种治疗方案,所以我们要更加努力,通过术后各种影响因素的分析以及临床验证寻找出最佳的治疗方案,以期未来的治疗中为每一位患者提供最有益的治疗方案,以及为今后的临床治疗提供合适的干预方式。

参考文献

- [1] Patti, G. and Rachel, W. (2017) Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses*, **9**, 267. <https://doi.org/10.3390/v9100267>
- [2] Zhang, G., Yang, B. and Abdul-Karim, F.W. (2015) p16 Immunohistochemistry Is Useful in Confirming High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL) in Women with Negative HPV Testing. *International Journal of Gynecological Pathology*, **34**, 180-186. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000112>
- [3] zur Hausen, H. (2009) Papillomaviruses in the Causation of Human Cancers—A Brief Historical Account. *Virology*, **384**, 260-265. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>
- [4] zur Hausen, H. (2000) Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion from Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, **92**, 690-698. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.690>
- [5] Moscicki, A.B., Ma, Y.F., et al. (2010) Rate of and Risks for Regression of CIN-2 in Adolescents and Young Women. *Obstetrics & Gynecology*, **116**, 1373-1380. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181fe777f>
- [6] 沈丹华, 陈定宝. 解读第 4 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类中的变化[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(9): 717-720.
- [7] Tainio, K., Athanasiou, A., Tikkinen, K., et al. (2018) Clinical Course of Untreated Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 under Active Surveillance: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, **360**, k499. <https://doi.org/10.1136/bmj.k499>
- [8] Zhang, J. and Lu, C.X. (2019) Spontaneous Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2: A Meta-Analysis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, **84**, 62-67. <https://doi.org/10.1159/000497286>
- [9] Bergeron, C. and Magnus, V. (2016) The Role of Cytology in the 21st Century: The Integration of Cells and Molecules. *Acta Cytologica*, **60**, 540-542. <https://doi.org/10.1159/000449402>
- [10] Guan, P., Howell-Jones, R., Li, N., et al. (2012) Human Papillomavirus Types in 115,789 HPV-Positive Women: A Meta-Analysis from Cervical Infection to Cancer. *International Journal of Cancer*, **131**, 2349-2359. <https://doi.org/10.1002/ijc.27485>
- [11] Schiffman, M., Clifford, G. and Buonaguro, F.M. (2009) Classification of Weakly Carcinogenic Human Papillomavirus Types: Addressing the Limits of Epidemiology at the Borderline. *Infectious Agents and Cancer*, **4**, Article 8. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-4-8>
- [12] Wu, A., Li, Q., Ling, J., et al. (2021) Effectiveness of Photodynamic Therapy in Women of Reproductive Age with Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL/CIN2). *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **36**, Article ID: 102517. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102517>
- [13] Sarian, L.O., Derchain, S., Andrade, L., et al. (2004) HPV DNA Test and Pap Smear in Detection of Residual and Recurrent Disease Following Loop Electrosurgical Excision Procedure of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecologic Oncology*, **94**, 181-186. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.03.036>
- [14] 陈香, 董燕, 张丽. 宫颈高级别鳞状上皮内病变锥切术后高危型 HPV 持续感染的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(16): 2039-2043.
- [15] 刘丽芹, 柳露, 龙云凯. 锐扶刀用于宫颈 CIN2-CIN3 锥切术后的临床分析[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(11): 125-127.
- [16] 贺艳, 吴立明, 詹凤书. HSIL 全子宫切除术后感染相关因素分析[J]. 中国医药科学, 2019, 9(22): 221-224.
- [17] Acladiou, N.N., Sutton, C., Mandal, D., Hopkins, R., Zaklama, M. and Kitchener, H. (2002) Persistent Human Papillomavirus Infection and Smoking Increase Risk of Failure of Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *International Journal of Cancer*, **98**, 435-439. <https://doi.org/10.1002/ijc.10080>
- [18] Kim, Y.T., Lee, J.M., Hur, S.Y., Cho, C., Kim, Y.T., Kim, S.C. and Kang, S.B. (2010) Clearance of Human Papillomavirus Infection after Successful Conization in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Cancer*, **126**, 1903-1909. <https://doi.org/10.1002/ijc.24794>
- [19] 李晓红, 陈志芳, 丁岩, 杜蓉. 宫颈环形电切术后人乳头瘤病毒持续感染的相关因素分析[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(2): 177-180.

- [20] Ouh, Y.T., Cho, H.W., Kim, S.M., Min, K.J., Lee, S.H., Song, J.Y., Lee, J.K., Lee, N.W. and Hong, J.H. (2020) Risk Factors for Type-Specific Persistence of High-Risk Human Papillomavirus and Residual/Recurrent Cervical Intraepithelial Neoplasia after Surgical Treatment. *Obstetrics & Gynecology Science*, **63**, 631-642. <https://doi.org/10.5468/ogs.20049>
- [21] Santesso, N., Mustafa, R.A., Wiercioch, W., Kehar, R., Gandhi, S., Chen, Y., Cheung, A., Hopkins, J., Khatib, R., Ma, B., Mustafa, A.A., Lloyd, N., Wu, D., Broutet, N. and Schünemann, H.J. (2016) Systematic Reviews and Meta-Analyses of Benefits and Harms of Cryotherapy, LEEP, and Cold Knife Conization to Treat Cervical Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **132**, 266-271. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.026>
- [22] 吴品非. 两种宫颈锥切方法治疗高级别宫颈上皮内瘤变的临床疗效比较[J]. 中国医药指南, 2020, 18(6): 14-15.
- [23] 李涛, 阴春霞, 张晓杰, 王曾红, 周百霞, 田红雨, 冯楠, 周守钰. 锐扶刀治疗宫颈上皮内瘤变患者的临床效果[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(10): 2203-2205.