

# 宫颈上皮内病变患者锥切术后切缘阳性的 相关研究

王 惠<sup>1</sup>, 杨晓玲<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古自治区妇幼保健院妇科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年7月23日; 录用日期: 2023年8月15日; 发布日期: 2023年8月22日

## 摘 要

宫颈上皮内病变(CIN)是宫颈癌的癌前病变, 目前治疗CIN的方法包括宫颈冷刀锥切术(cold-knife conization, CKC)、宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)和冷冻治疗。CKC是目前治疗高级别鳞状上皮内病变的首选方式。由于宫颈锥切术并不是全部将宫颈予以切除, 锥切术后难免会出现切缘阳性的可能, 因此锥切术后切缘阳性问题成为临床医生关注的焦点。对于初次锥切术后病理证实切缘阳性的宫颈高级别鳞状上皮内病变患者的进一步处理是采取积极措施还是保守治疗, 严密随访, 目前仍没有统一的标准。因此, 宫颈锥切的切缘阳性问题越来越受到更多医生及患者的关注。

## 关键词

宫颈上皮内病变, 宫颈锥切, 切缘阳性

# Study on Positive Margin after Conical Resection in Patients with Cervical Intraepithelial Lesions

Hui Wang<sup>1</sup>, Xiaoling Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Gynaecology, Inner Mongolia Autonomous Region Maternal and Child Health Care Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 23<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Aug. 15<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 王惠, 杨晓玲. 宫颈上皮内病变患者锥切术后切缘阳性的相关研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13375-13380. DOI: 10.12677/acm.2023.1381869

## Abstract

Cervical intraepithelial lesion (CIN) is cervical precancerous lesions of cervical cancer, the current treatment methods of CIN include cervical cold knife cut method (cold-knife conization, CKC), cervical loop electricity cut method (loop electrosurgical excision procedure, LEEP) and cryotherapy. CKC is currently the preferred treatment for high-level squamous intraepithelial lesions. Because not the whole cervix is completely removed in conical excision, it is inevitable that there will be a positive margin after conical excision, so the problem of positive margin after conical excision has become the focus of clinicians. At present, there is still no unified standard for the further management of high-level squamous intraepithelial lesions of the cervix with positive incisional margin confirmed by pathology after the initial coning operation, whether to adopt active measures or conservative treatment or strict follow-up. Therefore, the positive margin of cervical conization has attracted more and more attention from more doctors and patients.

## Keywords

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), Cold-Knife Conization (CKC), Positive Margin

Copyright © 2023 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

在世界范围内, 宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤。HSIL 是宫颈浸润性鳞状细胞癌的一种明确的前体病变[1], 宫颈上皮内病变是一种和宫颈癌发生密切相关的子宫颈病变, 尤其高级别宫颈上皮内瘤变(包括 CINII、CINIII)更易进展为宫颈浸润癌[2]。随着人们生活方式的不断改变及生活压力的逐渐增加, 宫颈癌发病率逐年升高, 且开始趋于年轻化, 严重威胁到女性的生命。研究表明, 在 CINII 中, 50% 患者会在两年内自然消退, 32% 持续存在, 只有 18% 进展; <30 岁年轻女性则有 60% 消退、23% 持续以及 11% 进展[3]。

目前治疗 CINII-III 的方法包括宫颈冷刀锥切术(cold-knife conization, CKC)、宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)和冷冻治疗[4]。然而, 对于最有效的治疗方法尚无共识[5]。宫颈冷刀锥切术(CKC)是目前治疗高级别鳞状上皮内病变的首选方式[6]。它是采用手术刀片锥形切除部分宫颈组织, 可在不损害宫颈正常功能的前提下实现对癌变组织的切除, 其用于诊断及治疗宫颈病变已有上百年历史[6]。切除性治疗的女性在治疗后 8 年内可降低 95% 的浸润性癌的发病风险。长期的随访显示, 这些妇女的发病风险仍然大于普通人群。增加的风险仍然存在 20~25 年(56/10 万与 5.6/10 万) [7]。而治疗高级别 CIN 的关注热点及难题是切缘阳性的问题。高级别宫颈上皮内病变锥切术后切缘阴性与阳性, 对患者预后影响较大, 其中对于切缘阳性患者处理较为棘手, 且复发率较高。相关研究表明, 切缘阳性 CIN 患者术后复发残留率高于切缘阴性患者( $P < 0.05$ ) [8]。但值得注意的是, CIN 一般为多发, 并且具有非连续性的特点, 所以会引起病患在宫颈锥切术后呈现出切缘阳性的结果。一个包含 2098 例 CIN 病例的研究调查中有 238 例(11.34%)出现 LEEP 术后病理切缘阳性的情况[9]。因此, 本文就宫颈锥切术后切缘阳性的相关因素进行综述。

## 2. 宫颈锥切术后切缘阳性的定义

由于宫颈锥切不是切除全部宫颈组织, 故可能发生切缘阳性的可能, 第1次锥切的标本三类切缘(宫颈管侧、外口侧及基底侧切缘)组织中任一切缘有 HSIL 及以上病变, 或切缘与病变的距离  $< 1 \text{ mm}$ , 无论内切缘还是外切缘, 均判定为切缘阳性[10]。

## 3. 宫颈锥切术后切缘阳性的相关危险因素

### 3.1. HPV 感染

人乳头瘤病毒(HPV)感染是最常见的性传播疾病之一, 大多数性活跃的个体一生中至少感染一次 HPV [11]。HPV 已被确定为宫颈病变及其前驱病变的病原体, 且不同型别的 HPV 致病能力不同, 高危型 HPV 感染是导致宫颈癌的重要因素, 约 95%~99%的宫颈癌与生殖器感染高危型(high-risk, HR) HR-HPV 有关[12]。HPV 为嗜上皮性病毒; 一旦上皮细胞受到感染, 病毒可在细胞质中持续存在或整合到宿主的基因组中。当 HPV 处于游离非整合状态时, 可出现低级别病变。当病毒整合到人基因组时, 可能演变为高级别病变和癌[13]。

众所周知, 大多数癌前病变位于转化区内, 在切除转化区后, 大多数妇女的病变和 HPV 感染都消除了[14], HPV 阳性的高级别宫颈鳞状上皮内病变患者相较于 HPV 阴性患者的宫颈病变面积更大, 临床治疗难度更高, 导致锥切术后病理切缘阳性率增加。闫彩平[15]等研究发现: HPV 阳性是宫颈鳞状上皮内病变患者 CKC 术后切缘阳性的影响因素(均  $OR = 1.475, P < 0.05$ )。黄芳[16]等研究显示: 宫颈锥切术前多种 HPV 感染患者锥切术后切缘阳性率为 61.54% (24/39), 而单一 HPV 感染锥切术后切缘阳性率仅为 38.46% (15/39), 由此可见, 患者感染多重 HPV 时, 患者出现术后切缘阳性的几率较高。这可能是因为多种 HPV 感染患者的病变面积较大, 故患者锥切术后的病变风险较高。

### 3.2. 年龄

随着老年人口的增加, 老年妇女宫颈癌的发病率也相应增加。该病通常发现较晚, 预后较差, 严重威胁老年妇女的身心健康。随着年龄的增长, 人体的免疫功能逐渐降低, 人体的免疫系统在淋巴细胞亚群、细胞因子水平和免疫耐受性方面发生了变化。大多数研究表明, 除年龄外, 绝经后妇女免疫系统的变化可归因于雌激素剥夺[17]。衰老和/或更年期导致促炎细胞因子水平升高, CD4+T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞减少, 自然杀伤细胞的细胞毒性活性降低。与 T 淋巴细胞活化和增殖有关的 IL-2 和干扰素- $\gamma$  也减少, 从而导致肿瘤疾病的发生率增高。此外, 炎症过程诱导氧化应激, 降低细胞抗氧化能力, 导致自由基水平升高, 从而导致脱氧核糖核酸突变或其他细胞水平的严重变化[18]。这种被称为免疫衰老的现象可以解释为什么衰老可能会导致手术切缘呈阳性。郭红[19]等研究发现: 年龄  $> 50$  岁是影响 HSIL 宫颈锥切术后切缘阳性患者病变残留的独立危险因素, HSIL 宫颈锥切术后切缘阳性患者随着年龄增加, 其激素水平逐渐下降, 宫颈萎缩程度逐渐增加, 宫颈转化区逐渐向内移, 宫颈管内极易发生病变, 增加了锥切术难度, 难以充分清除病变组织, 造成术后切缘呈阳性。因此, 对于老年 HSIL 患者, 临床应重视锥切术所切病变深度和病变范围, 尽可能彻底清除宫颈癌病变组织。

### 3.3. 绝经状态

绝经期妇女(约 80%)手术切缘阳性的主要假设是雌激素水平低下。月经周期分泌的雌二醇(E2)和黄体酮直接或间接作用于生殖道上皮细胞、成纤维细胞和免疫细胞, 以女性生殖道特定部位特有的方式改变免疫功能[20]。雌激素与体液免疫有关, 它是通过使个体产生易受微生物入侵和感染而减弱免疫反应。因此, 绝经后妇女雌激素的减少, 减少了分泌 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的细胞数量, 导致免疫反应性降低。低雌激

素水平有利于促炎细胞因子的释放, 而雌激素则相反, 对宫颈上皮产生负面影响, 有利于发生发育不良, 促进病变生长, 降低病变阳性边缘的愈合作用[21]。

绝经状态与切缘阳性风险增加相关的原因还可以通过鳞柱交界处(SCJ)的位置来解释。虽然育龄妇女的 SCJ 位于宫颈外, 但在绝经后, SCJ 常向更深的宫颈内移位。CIN 进入宫颈管的上限往往不能通过阴道镜目测得到证实, 导致这类病变的手术切缘呈阳性[22]。如果阴道镜活检结果与细胞学涂片结果不一致, 或者阴道镜检查不能证实手术切缘, 则应仔细确定锥切手术的适应症, 因为它可能会增加手术难度并导致阳性切缘。

由于绝经后的女性, 雌激素低下、宫颈萎缩、与阴道穹窿分界不清, 行宫颈锥切术容易造成手术视野暴露困难、切缘阳性率高、病变残留及复发率增高[23]。且绝经后的女性阴道上皮内糖原减少, 造成阴道内 PH 值上升, 抵抗力减弱, 导致 HPV 在阴道内长期滞留[24], 这些因素均可能会导致手术切缘阳性。João Paolo Bilibio 等[25]选择 HSIL 宫颈锥切术后切缘阳性再次接受子宫切除术作为治疗选择的妇女, 研究发现绝经状态与持续残留疾病的高风险高相关性为 81.2% (OR 4.9, CI 1.27~18.9),  $P = 0.014$ 。在多变量分析中, 只有绝经状态( $P = 0.04$ )与持续病变的高风险相关。因此, CKC 可作为绝经后 HSIL 患者诊断和治疗的主要手术, 足够深的切除是必要的, 以避免绝经后患者的手术阳性切缘, 以减少术后病变的残留和复发。即使在子宫切除术后, 绝经后的 HSIL 患者 CKC 术后的随访也是至关重要的[1]。

#### 4. 锥切术后手术切缘阳性患者的随访及后续治疗

宫颈锥切后的阳性切缘通常被认为是不完全切除, 这很容易导致残留在切缘的病变进展为浸润性癌[26]。有证据表明, 切缘受累、组织病理学 CIN 分级、腺体受累、持续性人乳头瘤病毒(HPV)感染、年龄和免疫抑制是与 CIN 残留和复发率相关的预测因素[27]。宫颈锥切后切缘阳性患者残留病变率高可能与宫颈病变多中心发病有关, 除宫颈鳞状柱连接处最易受感染外, 其他部位可同时或先后感染[28]。

锥形切缘阳性受累患者的理想随访在专家中存在争议。一些切缘阳性的患者不会出现残留病变, 而另一部分患者在随后的切除标本中仍会有残留病变[25]。由美国阴道镜和宫颈病理协会指南和美国国立综合癌症网络指南可知, 目前临床主张针对初次锥切术后切缘阳性的患者, 有 3 种治疗选择: TCT、HPV 和阴道镜密切随访, 重复锥切(包括 CKC 和 LEEP)和子宫切除术。但具体的治疗方案主要受患者生育需求、年龄、随访依从性、残留病概率等因素的影响[29]。有学者提出, 随着锥体深度增加患者早产风险逐渐增加[30]。因此, 术者应根据病灶的情况和患者需求灵活控制锥体深度。对于有生育要求的年轻女性, 锥体深度不宜过深, 这样不仅可以减少宫颈组织过度切除引起的宫颈变形和狭窄所导致的不良妊娠结局风险, 还可以减少 HSIL 的复发率。对于希望保留子宫但无生育要求的女性, 可以增加锥体深度以尽可能降低复发率[31]。

对于手术切缘阳性患者的管理, 既要避免过度治疗, 也要避免治疗不足。因此, 许多研究集中于确定切缘阳性患者的残留和复发疾病的危险因素, 如年龄、绝经状态、TCT 结果、HPV 感染和锥形标本的病理特征。这些研究可以指导妇科医生为每个个体选择最合适的治疗方法, 进一步降低切缘阳性患者的复发和残留疾病的风险。总之, 宫颈锥切术作为治疗宫颈癌前病变并保留子宫功能的一种治疗方法, 其应用价值符合目前微创、人性化的理念[32], 但毕竟宫颈锥切术不是根治性术式。由于手术切缘阳性实属难免, 如何及时发现并进一步处理值得临床交流。随诊、再次锥切甚至是全子宫切除仍为推荐的进一步处理手段, 但如何掌握随访或再处理的指征, 值得商榷。个体化处理是其遵循的治疗原则, 只有这样, 才能尽量减少过度治疗及漏诊。

#### 5. 结语

目前国内外对宫颈锥切切缘阳性的相关危险因素的认定尚未达成一致, 对于初次锥切术后病理证实



切缘阳性的宫颈高级别鳞状上皮内病变患者的进一步处理是采取积极措施还是保守治疗, 严密随访, 目前仍没有统一的标准。因此, 如何客观评估初次治疗的疗效, 预测可能导致锥切术后切缘阳性的因素, 怎样进行术后严密定期随访成为此类患者初次治疗术后管理的关键。对每例患者而言, 其具体情况和需求各有不同。应加强对此类患者术前的评估及术后的管理, 密切随访。

## 参考文献

- [1] Li, X., Liu, M.H., Ji, Y.R. and Qu, P.P. (2021) The Effectiveness of Cold-Knife Conization (CKC) for Post-Menopausal Women with Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Retrospective Study. *BMC Surgery*, **21**, Article No. 241. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01238-8>
- [2] 吴玉芳. 高级别宫颈上皮内瘤变环形电切术后持续病变或复发影响因素分析[J]. 中外医学研究, 2020, 18(34): 168-170.
- [3] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 等. 子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 220-224.
- [4] Santesso, N., et al. (2016) World Health Organization Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2-3 and Screen-and-Treat Strategies to Prevent Cervical Cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **132**, 252-258. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.038>
- [5] Bogani, G. and Di Donato, V. (2020) Recurrence Rate after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) and Laser Conization: A 5-Year Follow-Up Study. *Gynecologic Oncology*, **159**, 636-641. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.08.025>
- [6] 赵超, 刘军, 李明珠. 子宫颈锥形切除术操作规范[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(2): 218-219.
- [7] Jiang, Y.M., Chen, C.X. and Li, L. (2016) Meta-Analysis of Cold-Knife Conization versus Loop Electrosurgical Excision Procedure for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 3907-3915. <https://doi.org/10.2147/OTT.S108832>
- [8] 蔡明翠, 张荣. 宫颈上皮内瘤变术后复发及残留的危险因素分析[J]. 现代实用医学, 2018, 30(9): 1204-1206.
- [9] 李柱南. 宫颈上皮内瘤变宫颈环形电切术后 2098 例标本切缘阳性的临床病理分析[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(2): 150-152.
- [10] 吕丹阳, 罗洁, 兰义兵. 宫颈环形电切术切缘阳性与高级别鳞状上皮内病变及以上病变残留风险的关系[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(18): 3480-3483.
- [11] Przybylski, M., et al. (2022) Remission of HPV Infection after LEEP-Conization—A Retrospective Study. *Ginekologia Polska*, **93**, 99-104. <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0164>
- [12] Wright, T.C. and Denny, L. (2000) HPV DNA Testing of Self-Collected Vaginal Samples Compared with Cytologic Screening to Detect Cervical Cancer. *JAMA*, **283**, 81-86. <https://doi.org/10.1001/jama.283.1.81>
- [13] Coleman, M.P.N. (2007) Integration of High-Risk Human Papillomavirus: A Key Event in Cervical Carcinogenesis? *The Journal of Pathology*, **212**, 356-367. <https://doi.org/10.1002/path.2192>
- [14] Rabasa, J. and Bradbury, M. (2020) Evaluation of the Intraoperative Human Papillomavirus Test as a Marker of Early Cure at 12 Months after Electrosurgical Excision Procedure in Women with Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Prospective Cohort Study. *BJOG*, **127**, 99-105. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15932>
- [15] 闫彩平, 黎华文, 邓鹏飞. 高级别宫颈鳞状上皮内病变患者宫颈锥切术后切缘阳性的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(14): 3305-3308.
- [16] 黄芳, 陈誉, 柯嘉敏. 宫颈HSIL患者LEEP刀宫颈锥切术后切缘阳性的相关因素[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(22): 26-28.
- [17] Gameiro, C.M., Romao, F. and Castelo-Branco, C. (2010) Menopause and Aging: Changes in the Immune System—A Review. *Maturitas*, **67**, 316-320. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.08.003>
- [18] Khansari, N., Shakiba, Y. and Mahmoudi, M. (2009) Chronic Inflammation and Oxidative Stress as a Major Cause of Age-Related Diseases and Cancer. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, **3**, 73-80. <https://doi.org/10.2174/187221309787158371>
- [19] 郭红, 吴利英. 高级别鳞状上皮内病变宫颈锥切术后切缘阳性患者病变残留危险因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(6): 749-752+763.
- [20] Wira, C.R., Fahey, J.V., et al. (2014) Regulation of Mucosal Immunity in the Female Reproductive Tract: The Role of Sex Hormones in Immune Protection against Sexually Transmitted Pathogens. *American Journal of Reproductive Im-*

- munology*, **72**, 236-258. <https://doi.org/10.1111/aji.12252>
- [21] Abdi, F. (2016) Effects of Hormone Replacement Therapy on Immunological Factors in the Postmenopausal Period. *Climacteric*, **19**, 234-239. <https://doi.org/10.3109/13697137.2016.1164136>
- [22] Ikeda, M. (2021) Association of Menopause, Aging and Treatment Procedures with Positive Margins after Therapeutic Cervical Conization for CIN 3: A Retrospective Study of 8,856 Patients by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Journal of Gynecologic Oncology*, **32**, e68. <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e68>
- [23] 徐海洋, 梁华茂. 绝经后女性宫颈高级别鳞状上皮内病变诊治特点及手术方式探讨[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(4): 313-316.
- [24] 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.
- [25] Bilibio, J.P., Monego, H.I., Binda, M.L.A. and dos Reis, R. (2019) Menopausal Status Is Associated with a High Risk for Residual Disease after Cervical Conization with Positive Margins. *PLOS ONE*, **14**, e0217562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217562>
- [26] Ge, Y. (2021) Predictors of Recurrence in Patients with High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia after Cervical Conization. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e26359. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026359>
- [27] Wright, T.C. and Thomas Cox, J. (2001) Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **189**, 295-304. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.633>
- [28] Chen, J.Y., et al. (2018) The Risk Factors of Residual Lesions and Recurrence of the High-Grade Cervical Intraepithelial Lesions (HSIL) Patients with Positive-Margin after Conization. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e12792. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012792>
- [29] 陈超. 高级别宫颈上皮内瘤变宫颈锥切术后病理升级的多因素分析及临床处理措施[J]. 中国当代医药, 2019, 26(22): 104-106.
- [30] Santesso, N., Mustafa, R.A., Wiercioch, W. and Kehar, R. (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>
- [31] 刘慧慧. 高级别宫颈鳞状上皮内病变患者宫颈锥切术后复发的预测因素分析[J]. 航空航天医学杂志, 2022, 33(2): 138-140.
- [32] 彭晶晶, 尤志学. 宫颈上皮内瘤变锥切切缘阳性的处理[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(7): 577-579.