

子宫颈高级别鳞状上皮内病变相关问题的进展

李欣, 杨金霞, 刘雪兰

滨州市人民医院妇科, 山东 滨州

收稿日期: 2023年12月19日; 录用日期: 2024年1月13日; 发布日期: 2024年1月19日

摘要

HSIL (子宫颈高级别鳞状上皮内病变)是一种常见的子宫颈病变,其中CIN (子宫颈鳞状上皮内瘤变)分为2级和3级。它的发生与人类感染高危型人乳头瘤病毒(HPV)有关,通过定期筛查,及时发现CIN,并采取有效的治疗措施,可有效降低子宫颈癌的发病率。在HSIL治疗前评估及治疗后随访过程中推荐HPV、TCT联合阴道镜检查目前,子宫颈环形电极切除术是治疗HSIL的首选方法,但术后仍有可能出现病灶残留、复发或恶化的风险,因此,术后应加强监测,并严格执行HSIL的诊断和治疗,以确保子宫颈癌的有效预防。

关键词

HSIL, LEEP, 进展

Progress of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion of Cervix

Xin Li, Jinxia Yang, Xuelan Liu

Department of Gynecology, Binzhou People's Hospital, Binzhou Shandong

Received: Dec. 19th, 2023; accepted: Jan. 13th, 2024; published: Jan. 19th, 2024

Abstract

HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion of the cervix) is a common cervical lesion, CIN (cervical squamous intraepithelial neoplasia) was classified into 2 grades and 3 grades. The occurrence of CIN is related to human infection with high-risk human papillomavirus (HPV). The incidence of cervical cancer can be effectively reduced by regular screening, timely detection of CIN and effective treatment measures. HPV, TCT and colposcopy are recommended in the evaluation of HSIL before treatment and follow-up after treatment. At present, cervical circumferential electrode resection is the first choice for the treatment of HSIL, however, there is still the risk of resi-

dual, recurrence or deterioration after operation. Therefore, it is necessary to strengthen the monitoring and strictly implement the diagnosis and treatment of HSIL to ensure the effective prevention of cervical cancer.

Keywords

HSIL, LEEP, Progress

Copyright © 2024 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

子宫颈高级别鳞状上皮内病变是宫颈癌的一种癌前病变,随着人们生活方式的改变,HSIL 的发生率呈逐年上升的趋势,且呈年轻化、低龄化趋势发展。HSIL 的发病原因主要包括微生物感染、吸烟以及内源性免疫缺陷等因素,其临床症状有白带增多、出血、宫颈肥大、糜烂、息肉等,给患者的生活带来严重的影响。随着人们对预防癌症的意识增强和宫颈癌筛查技术的提高,使 HSIL 的检出率明显提高,但有些患者在检出 HSIL 时尚未生育。而宫颈环形电切术(LEEP 术)具有操作简单的特点,能够有效预防和阻断宫颈上皮内瘤转变为宫颈癌,但 LEEP 对 HSIL 患者的远期结局仍有争议。现对 HSIL 的相关问题进行探讨。

2. 在 HSIL 治疗前评估及治疗后随访过程中推荐 HPV、TCT 联合阴道镜检查

有研究指出,仅采取单一手段筛查 HSIL 漏诊率及误诊率较高,易延误患者治疗时机[1]。近年来,薄层液基细胞学检测(TCT)已被广泛应用于诊断宫颈鳞状上皮细胞病变,但是,由于阅片者的主观性 TCT 技术的准确性受到了一定的影响,从而使得诊断宫颈癌及癌前病变变得更加复杂和困难[2]。李瑛[3]的研究表明,单纯采用 TCT 诊断宫颈癌及癌前期病变,诊断敏感性为 65.00%。分析诊断敏感性较低原因在于:① 受操作技术、涂片质量影响较大;② 宫颈移行带位于刮取范围外,宫颈刷未能刷到该部位[4]。TCT 技术可以有效地诊断宫颈鳞状上皮细胞癌,但其灵敏度仅为 65.00% [5],低于其他诊断方法。HPV 感染是引起 HSIL 独立危险因素,因此 HPV 检测在预防 HSIL 发生发展中具有一定优势[6]。HPV 检测用于 HSIL 患者,诊断敏感度为 69.44%。单纯采用阴道镜检查,HSIL 诊断敏感度为 66.66%。

TCT 与 HPV 检测联合阴道镜检查有助于提高 HSIL 患者早期诊断的准确度、敏感度,对评估 HSIL 在人群中发病趋势、控制病情进展、防止 HSIL 发生,尤其是高龄(>50 岁)女性[7] HSIL 的发生、积极处理 HSIL 具有积极临床意义。有研究报道显示,将 HPV、TCT 联合阴道镜检查用于 HSIL 患者,三者联合阳性检出率接近 100% [8]。因此在 HSIL 治疗前评估及治疗后随访过程中推荐 HPV、TCT 联合阴道镜检查。

3. 子宫颈高级别鳞状上皮内病变行 LEEP 手术的相关问题进展

LEEP 手术是诊断和治疗 HSIL 的重要方法。LEEP 手术是一种极具效率的治疗子宫颈疾病的方法,它可以有效地清除子宫颈外口、鳞柱交接处以及子宫颈管内的组织,同时也可以保留标本,以便更精准地评估病变的严重程度。此外,它还具有门诊实施、局部麻醉、操作简单、安全、副作用小等优势,使其成为目前最受欢迎的子宫颈锥切技术。LEEP 手术存在一个显著的缺陷,即标本边缘的热损伤,这可能

会影响组织学诊断。因此,在进行 LEEP 手术时,应根据不同的转化区类型,确定最佳的切除长度,其中 TZ1 型为 7~10 mm, TZ2 型为 10~15 mm, TZ3 型为 15~25 mm。根据患者的具体情况,如子宫颈长度等,应当制定出针对性的治疗方案,以确保最佳的治疗效果。

LEEP 联合阴道镜手术,对机体的创伤小,术后复发率低,能进一步提高 HSIL 患者的治疗效果,对改善 HSIL 患者预后、促进术后恢复具有重要的临床价值。1) LEEP 联合阴道镜手术可以显著提升手术的精确性,有效防止病灶周围组织的撕裂和碳化,实现微创治疗的目的,大大降低术中出血量,缩短术后恢复时间。2) 改善患者的手术指标,调节患者血清 SCC-Ag 及 sHLA-G 水平,促进患者术后恢复。3) 降低手术并发症发生率,其原因为 LEEP 联合阴道镜手术能缩短手术时间,减少术区不必要的暴露时间,有利于避免创面感染等并发症的发生。4) 减少锥切标本重量和体积,并且不影响手术切净率,从而最大程度保留正常宫颈组织。因此,LEEP 联合阴道镜手术可作为 HSIL 患者的首选手术治疗方式。

4. 宫颈锥切术与妊娠相关影响因素分析

随着 HSIL 患者的年龄增长,许多女性仍然渴望接受宫颈锥切术,以获得更好的治疗效果,但是,由于宫颈锥切术可能会对宫颈组织造成严重的破坏,从而导致一系列不利的妊娠后果。

1) 宫颈锥切术被普遍认为是 HSIL 的有效治疗手段,它不仅可以有效地保护育龄期妇女的生育能力,而且可以有效地阻止 HSIL 的发展,但是,目前尚不清楚宫颈锥切术是否会对女性的受孕率造成影响[9],以及这种影响的具体机制。研究发现,当锥切长度超过 1 cm 时,会对受孕能力产生不利的影响[10]。这种影响的根源可能是术后宫颈腺体的破坏,宫颈管黏膜的破坏,从而使宫颈黏液的分泌减少,宫颈粘连变得更加紧密,最终阻碍了受精的发生。除了 HSIL 患者可能出现的性生活过早、性伴侣数量增加以及吸烟等危害受孕能力的因素,宫颈锥切术后,受孕能力的变化也是值得关注的,但是,这种变化的程度仍需要更多的研究来确定。

2) 研究表明,宫颈锥切术可能会损害子宫颈的结构,使其失去机械支撑,进而降低其弹性,改变其内部的免疫微环境,从而导致妊娠期间的流产率大幅提升[11]。李淼的研究也证实,宫颈锥切术的程度越高,早产的发生率也就越严重。如果锥切高度超过 16.5 mm [12],术后可能会导致早产、体重下降、胎膜破裂和围生期死亡率的显著提高。因此,为了更好地避免早产的风险,应精准的控制锥切的高度。

对于 HSIL 患者,如何有效地控制锥切高度,把握术后最佳受孕时机,并加强宫颈锥切术后妊娠期的监测,以降低不良妊娠的风险,已经成为临床医生面临的一个重要挑战。因此,如何在确保宫颈病变得到彻底清除的同时,尽可能地减少不良妊娠的发生,也是临床医生面临的一个棘手问题,需要进一步的研究和探索。

5. 绝经后 HSIL 患者的特点

根据 2015 年的数据显示,55 岁以上的子宫颈癌患者的比例高达 23.7% [13],这意味着,在未来,对于绝经后子宫颈癌的患者,早期诊断和治疗将成为一项重要的预防工作。

随着绝经后妇女身体状况的改变,1) 阴道镜检查的精确度和满意度急剧下降,使得诊断和治疗变得更加复杂。2) 子宫颈管的收缩、扩张和搔刮也变得更加困难,从而增加了漏诊的风险。研究显示,绝经后女性子宫颈管内的癌前病变风险会显著增加,因此,HSIL 患者的诊断价值不容忽视,为了有效降低漏诊率[14],建议在 III 型转化区进行 ECC。3) 为了更准确地诊断 HSIL,应当全面检查阴道壁,特别是上 1/3 阴道壁,以发现可疑的病变,并进行活检,以确保准确性。4) 子宫颈锥切术的手术难度增加。随着年龄的增长,子宫颈的体积会明显减小,导致生殖道变窄,使得子宫颈的暴露变得更加困难。这限制了手术的范围,并且由于子宫颈周围的组织会变得松弛,导致切口不够清晰,无法确保切除的范围足够大,

从而避免病灶的残留。5) 高危型 HPV 持续感染率增加,特别是 HPV16 型感染率处于较高水平,导致子宫颈癌发生的风险增加。为了保护绝经后妇女的健康,我们应该加强对高危型 HPV,特别是 HPV16 型的筛查。6) 锥切术后的切缘阳性率及病变残留率较高。

分析绝经后 HSIL 患者宫颈病变的特殊性,从而为绝经后 HSIL 患者的诊断及治疗提供指导。通过深入研究绝经后 HSIL 患者的个体差异,建立风险评估模型,可以更好地为其量身定制个性化的治疗方案,并且更加精准地选择最佳的手术方式。

6. 子宫颈 HSIL LEEP 手术治疗后的规范化随访管理

LEEP 切除术可以有效降低子宫颈癌的发病率,但也伴随着病变的持续和复发的风险,特别是 HSIL (CIN3)治疗后的 5 年内,HSIL + 复发的概率可达 8%~16%,如果治疗时间超过 25 年,患子宫颈癌的可能性也会大大提升。为了确保子宫颈 HSIL LEEP 术后的病变不会再次发作,并且避免其发展成浸润性癌,建议患者定期进行规范的随访,以确保术后的治疗效果。分析子宫颈 HSIL LEEP 术后的病变持续或复发的影响因素有:1) 子宫颈 HSIL 未清除或持续高危型 HPV 感染是 LEEP 治疗后病变持续或复发的主要原因。2) 高危型 HPV 的再感染可能会导致子宫颈病变的复发。研究表明,在接受子宫颈切除术后,HSIL 患者的病变持续存在的比例分别为 18%和 4.3% [15]。3) TCT 检查结果的异常可能会导致术后病灶的残留,因此,术后的随访中,对于出现异常的患者,应该特别注意可能的残留。4) 高龄(≥ 50 岁)是 LEEP 术后发生病灶残留的危险因素。故对年龄为 ≥ 50 岁的 HSIL 患者,术后更应宣教定期规范化随访的重要性。

规范化随访的内容为 1) 对于那些切除标本的切边为阴性或者外边缘为阳性的病人,应当在做完手术后的半年再次进行细胞研究并加上 HR-HPV 的检测。如果检测结果出现 LSIL 或者更严重的病变,或者 HPV16、18 型有阳性反应,那么应该进行阴道镜的转诊,并且在术后第一年进行标准化的随访。2) 为了确保锥切手术的准确性,建议在手术后的第四个月进行细胞研究、HR-HPV 检测和阴道镜的检查,以确认是否有异常。若检查结果呈现出 HR-HPV 为阳性,那么应该在术后 6 个月进行联合筛选;如果检查结果为阴性,那么应该在术后一年进行复查。如果检查结果依然难以确定,那么需要重新考虑进行锥切手术,如果无法重新锥切,那么建议采取子宫切除的手术。3) 不论年纪多大,只有身体状况良好,就算已经做完 25 年的随访,也应定期进行每 3 年一次的随访,以保持体质健康。4) 年龄 > 50 岁且内口切缘阳性者,优先选择再次子宫颈切除性手术。建议只针对那些可能存在病变残留的高危人群,尤其是那些年龄超过 50 岁、宫颈内口切缘阳性以及随访依从性较差的患者[16],进行重复性切除手术。但是,对于那些没有病变残留的证据,且无法实施重复子宫颈的切除的患者,应该考虑采用全子宫切除术,以获得最佳的治疗效果。5) 为了有效地减少 HPV 感染的风险,建议年轻、无禁忌症、曾接受过宫颈 HSIL (CIN2, CIN3)治疗的女性接种预防性 HPV 疫苗,以确保安全的健康。对于子宫颈 HSIL LEEP 术后的患者进行规范,定期的随访管理,可降低病变持续或复发及向浸润性癌发展的风险,对改善 HSIL 患者的预后意义重大。

参考文献

- [1] 于淑莉,刘丽莉,于淑革,等. TCT 阴道镜及阴道镜活组织检查联合应用在宫颈癌诊断中的价值[J]. 河北医学, 2016, 22(6): 995-997.
- [2] 刘志红,邹艳芬. 宫颈液基细胞学检查与高危型 HPV 检测早期筛查宫颈癌前病变的对比分析[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(8): 1269-1271.
- [3] 李瑛. 肿瘤标志物联合 TCT 与 HPV DNA 检测在宫颈癌及癌前病变中的临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(1): 92-93, 108. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-8849.2016.01.035>
- [4] 马琛,彭力,袁蔓丽,等. TCT 联合 HPV-DNA 及端粒酶检测在宫颈癌前期病变筛查中的应用[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(2): 196-197, 200. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9455.2016.02.018>

- [5] 张艳萍, 王钰, 杨辉, 等. 肿瘤标志物联合 TCT 与 HPV DNA 检测在宫颈癌及癌前病变中的临床意义[J]. 中国医学创新, 2018, 15(22): 130-132.
- [6] 王秋红, 杜桂清, 邓桂霞, 等. HPV 分型联合 TCT 检测及宫颈活检对宫颈癌癌前病变早期筛查的临床应用分析[J]. 北京医学, 2016, 38(1): 72-73.
- [7] 刘莉, 陈丽梅, 陶祥, 等. 1502 例子宫颈 HSIL 患者行 LEEP 锥切术后随访半年的临床结局及术后病灶残留的危险因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(11): 751-756.
- [8] 蒙霞. HPV、TCT 联合阴道镜检查在早期宫颈病变筛查中的意义分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(24): 5524-5526.
- [9] 黎巧. 宫颈锥切术对妇女生育和妊娠的影响[J]. 中国现代药物应用, 2015(14): 72-73.
- [10] Kliemann, L.M., Silva, M., Reinheimer, M., *et al.* (2012) Minimal Cold Knife Conization Height for High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesion Treatment. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **165**, 342-346. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.08.016>
- [11] Kyrgiou, M., Mitra, A., Arbyn, M., *et al.* (2014) Fertility and Early Pregnancy Outcomes after Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. *The BMJ*, **349**, g6192. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6192>
- [12] 李淼. 锥切范围对宫颈上皮内瘤变 III 级术后不良妊娠结局的影响及预测价值[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [13] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [14] 徐海洋. 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.
- [15] Arbyn, M., Redman, C., Verdoodt, F., *et al.* (2017) Incomplete Excision of Cervical Precancer as a Predictor of Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Oncology*, **18**, 1665-1679.
- [16] 曹倩文, 尤志学, 钱晓月, 等. 绝经后子宫颈高级别鳞状上皮内病变诊治方式的探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(6): 393-398.