

宫颈上皮内瘤样病变锥切术后复发的影响因素

郭君妍, 蒋曼, 马彩玲*

新疆医科大学第一附属医院妇科中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia CIN)是一组与子宫颈浸润癌密切相关的子宫颈病变。在我国, 宫颈癌发病高峰年龄在40~54岁之间, 而CIN的发病高峰年龄在30~39岁之间, 其发病年龄趋于年轻化, 子宫颈癌住院患者平均发病年龄44.7岁, 其中35岁及以下患者占16.0%, 35~45岁患者占41.7%。为尽可能保留患者的生育功能, 临床多采用宫颈锥切手术治疗CIN。临床治疗CIN的常用术式包括冷刀锥切术(cold knife conization CKC)和宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure LEEP), 但术后残留及复发率较高。因此, 尽快分辨出有残留或复发倾向的高危患者, 对改善患者的预后及进展为宫颈癌具有重要意义。此外, 患者是否绝经、高危人乳头瘤病毒(high risk human papilloma virus, HR-HPV)感染、病理切缘状态、阴道微生态环境、行为因素(吸烟、HIV感染)均被认为是CIN患者术后复发的影响因素。本文就CIN患者锥切术后复发的高危影响因素进行综述。

关键词

宫颈上皮内瘤样病变, 人乳头瘤病毒感染, 复发, 宫颈环形电切术

Factors Influencing Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia after Conization

Junyan Guo, Man Jiang, Cailing Ma*

Gynecology Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 22nd, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Cervical intraepithelial neoplasia is a group of cervical lesions closely related to invasive carcinoma of the cervix. In China, the peak age of cervical cancer onset is between 40 and 54 years old,

*通讯作者。

文章引用: 郭君妍, 蒋曼, 马彩玲. 宫颈上皮内瘤样病变锥切术后复发的影响因素[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1915-1920. DOI: 10.12677/acm.2024.143924

while the peak age of CIN onset is between 30 and 39 years old, and the age of onset tends to be younger. The average age of onset of cervical cancer inpatients is 44.7 years old, among which patients aged 35 and below account for 16.0% and patients aged 35 to 45 account for 41.7%. In order to preserve the fertility function of patients as much as possible, cervical conization surgery is commonly used in clinical treatment of CIN. The common surgical procedures for CIN in clinical treatment include cold knife conization (CKC) and loop electrosurgical excision procedure (LEEP). However, postoperative residual and recurrence rates are high. Therefore, early identification of high-risk patients with residual or recurrent tendencies is of great significance for improving the survival rate and prolonging the prognosis of patients. In addition, patients are postmenopausal, high-risk human papilloma virus (HR-HPV) infection, pathological marginal status, vaginal microecological environment, and behavioral factors (smoking, HIV infection) were all considered to be postoperative recovery in CIN patients Influencing factors. This paper reviews the research progress on the main influencing factors of postoperative recurrence in CIN patients.

Keywords

Cervical Intraepithelial Neoplasia, Human Papilloma Virus Infection, Recurrence, Loop Electrosurgical Excision Procedure

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

宫颈癌是全球影响女性生殖道的最常见的恶性肿瘤之一，发病率在女性恶性肿瘤中居第四位。中国是世界上人口最多的国家，每年新增宫颈癌病例占全球的 20%。HR-HPV 感染被认为是宫颈癌的主要原因，持续 HPV 感染是宫颈癌发展的重要因素[1]，HPV16 和 HPV18 感染约占子宫颈癌的 71%，其它 HPV31、33、45、52、58 感染约占 19% [2]。年轻女性的 HPV 感染通常是一种一过性的感染，身体自身的免疫反应会从宫颈组织中清除疾病。30 岁以下性活跃的年轻女性的 HPV 感染率非常高，而 30 岁以上的女性的 HPV 感染率要低得多[3]。HPV 感染发生在性活动开始后不久。任何 HPV 感染在年轻女性(18 岁，20 岁)中首次出现，1 年后的累计发病率为 28.5%，到 3 年后增加到近 50%。年轻女性的感染大多可自行清除，无临床症状。据统计，中年女性的 HPV 的持续性携带者的比例在 4%到 10%之间，是宫颈癌的真正高危人群[4]。大部分女性生殖系统感染 HPV 后能通过自身免疫系统清除，但少数女性感染 HPV 后，HPV 通过作用于宫颈上皮，进一步诱导 CIN 的发生，并经数年进展为宫颈癌，严重威胁女性生殖健康[5]。CIN 是与宫颈浸润癌密切相关的一组宫颈病变，分为两类：低级别鳞状上皮内病变(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)。LSIL 包括 CIN1 级、扁平湿疣、挖空细胞等，HSIL 包括 CIN2 级、CIN3 级。LSIL 不是癌前病变，组织学表现为病变区域上皮的 2/3 层为分化成熟的上皮成分，其间常可见由 HPV 感染所导致的挖空细胞，表现为细胞核增大，核周出现空晕。大部 LSIL 可自然消退，年轻女性的自然消退率为 50%，进展率仅为 10% [3]，诊断后原则上不需治疗，可通过定期随访管理，但仍有 10%患者合并 HSIL，故随访时识别高级别病变至关重要；HSIL 有癌变潜能，需要立即治疗，因为在本阶段疾病的自发消退率较低(32%~43%)；如果不及时治疗，进展为浸润性癌症的风险会显著增加 5%~22% [6]。治疗方法包括子宫颈锥形切除手术 (LEEP、CKC)和子宫颈消融性治疗(激光、电灼、冷冻治疗)。消融治疗具有操作简便、麻醉方式简便、

术后恢复快等优势, 缺点为无法获取组织学标本, 无法进行病理学评估。HSIL 一般不推荐消融性治疗, 如选择消融性治疗, 治疗前应排除浸润癌的可能。相比于消融性治疗, 锥形切除术的优势在于提供了组织学标本, 能发现可能存在的更高级别鳞状上皮病变或腺上皮病变, 并提供手术切缘的信息。切除性治疗后患者仍有病变残留或复发以及向浸润性癌进展的长期风险[7], 部分研究表明 HSIL 患者治疗后 5 年内 HSIL 及以上复发风险达 8%~16% [7]。因此, 影响 CIN 患者宫颈锥切术后病变复发的影响因素至关重要。

2. 手术方式

宫颈锥形切除术是诊断和治疗 CIN 的重要方法, 主要包括宫颈环形电切术(LEEP)和宫颈冷刀锥切术(CKC)两种最常见的技术[8]。作为高级别 CIN 治疗的主要方法之一, 宫颈锥形切除术可以组织学地明确病变, 评估切除边缘, 排除浸润性肿瘤和保留子宫。目前, CIN 的首选治疗方案是 LEEP, 它具有微创性、手术时间短、操作简单和保持生育能力等优点, 其缺点主要是标本边缘的热损伤可能会影响组织学诊断[9]。然而, LEEP 手术后的残留病变是一个具有挑战性的临床问题。由于 LEEP 切割深度较浅, 又有切除不完全的现象, 故易导致术后切缘阳性率增加。最新的研究表明, LEEP 手术后 CIN 的残留率仍然高达 18.2%~31.1% [10]。CKC 手术过程比较复杂, 术中存在明显不足, 如手术时间较长、需持续麻醉、术中出血量较多、组织损伤大, 但是患者术后的切缘阳性率较 LEEP 术低, 这可能与 CKC 切除深度更深、面积更大、以及对病变组织的切除更完整有关[11]。针对高人乳头瘤病毒(HR-HPV)转阴率比较, 与 LEEP 组相比, CKC 组患者术后 HR-HPV 转阴率明显更高, 持续感染率明显更低。针对 HR-HPV 的转归而言, CKC 优势大于 LEEP 锥切术[12]。

3. 生物学因素

3.1. 术前 HPV 感染类型

HSIL 伴 HR-HPV 感染患者锥切术后复发率约为 8%, 较低危型 HPV 患者的复发率更高; HPV16/18 合并多发性 HR-HPV 感染的患者残留病灶风险分别是非 HPV16/18 和多发性 HR-HPV 感染者的 2.804 倍和 1.813 倍[13]。CIN 患者术前 HPV 感染不利于患者的术后恢复。表明 HR-HPV 感染对预测 CIN 患者的术后复发有重要意义。因此, HR-HPV 感染可作为 HSIL 患者锥切术后宫颈病变残留或复发的重要指标。

3.2. 术后 HPV 持续性感染

HR-HPV 感染的持续存在, 尤其是 HPV16/18, 被认为是 HSIL 和宫颈癌复发及进展的独立危险因素[13]。越来越多的证据表明, 宫颈切缘阳性和 HPV 持续存在是影响复发风险的主要危险因素。LEEP 术后 HPV16 的持续感染率为 15.9% (29/182), 其中 94% (17/18) 的复发性疾病发生在随访后 18 个月内。HPV16 的持续存在与 HSIL 锥形切除术后更高的复发率相关。即使边缘为阴性, 但存在持续的 HPV 感染, 是宫颈锥形切除术后复发的高危因素。40% 的复发发生在边缘为阴性但持续感染 HPV16 的女性中, HPV16 阳性受试者涉及的边缘是复发的另一个预测因素[14]。部分研究表明, HPV16/18 和其他 HR-HPV 感染的复发风险没有差异, 部分研究表明, 与其他 HPV 类型相比, 患者持续存在 HPV16/18 感染的复发风险较高[15]。

4. 病理切缘阳性

宫颈锥切术后有 5%~25% 出现切缘阳性, 切缘阳性与术后复发、病情进展为宫颈癌关系密切[16]。大量文献证实, 阳性切缘是残留病变的预测指标。如果锥形切缘为阴性, 则残留病变的概率约为 2%~24%,

而切缘阳性的残留病变率可高达 30%~60% [17]。但对锥切术后切缘阳性患者的处理并没有一致的处理意见,美国国立综合癌症网(NCCN)指南指出:初次锥切术后切缘阳性的患者可选择密切随访、再次行宫颈病变诊断性切除术或全子宫切除术,治疗应个体化[18]。我们认为针对锥切术后标本切缘阳性者,并不需要对所有切缘阳性者进行重复性切除手术,若有生育要求的年轻女性,需密切随访,在保留生育功能的前提下,必要时行二次锥切;若无生育要求且患者年龄大、随访困难者,可选择二次锥切或子宫切除术。考虑到 CIN 病灶呈多中心型发展,即使切缘阴性也不意味着病变完全清除,仍需密切随访[19]。

5. 阴道微生态环境

育龄期健康女性其机体局部免疫功能、阴道生物解剖结构、阴道分泌功能等相对稳定,阴道微生态相对平衡,但当阴道整体环境中出现大量繁殖的病原微生物时,会导致阴道微生态平衡被打破,引起生殖道感染性疾病,宫颈上皮细胞直接暴露在该环境中,并在炎症刺激下会激活细胞内信号,诱导细胞因子及趋化因子表达,促使免疫细胞聚集于宫颈局部组织,激活免疫应答反应而降低宫颈局部免疫功能,增加高危型 HPV 感染风险,促进病情向更高级别的宫颈病变发展并增加 LEEP 术后残留及复发风险[20],而大量的病原菌会导致阴道微环境被破坏,引起阴道分泌物性质发生改变,进而促进鳞状上皮内化生时间被改变,导致上皮细胞发育异常而诱发宫颈癌的发生[5]。

6. 绝经

宫颈癌发病年龄在 25 岁,在资源最丰富的国家,发病率在 40 岁左右达到高峰;而在资源匮乏的国家,发病率继续显著上升,直至 55~69 岁。在全球范围内,宫颈癌的平均诊断年龄为 53 岁,从 44 岁到 68 岁不等。全球宫颈癌平均死亡年龄为 59 岁,从 45 到 76 岁不等。在全球范围内,发病率在 50~54 岁时达到峰值。这与绝经后阴道酸碱度的改变使病菌滋生,促进了炎症因子的释放有关,导致 HPV 感染者进展 HSIL 的风险明显升高,并且绝经后生殖道逐渐萎缩,宫颈移行带倒置使手术更加困难,病变未被彻底清除的概率增加,从而导致切缘阳性率增大[21]。绝经后女性抵抗力降低,机体清除 HPV 时间较长,再次感染 HPV 可能性较大;另外,与绝经后女性随访依从性较差有关。因此,对绝经后的患者术后应严密随访。

7. 行为因素(吸烟、HIV 感染)

吸烟被认为是 HSIL 及宫颈癌发病的危险因素,部分研究认为尼古丁有致癌的作用,长期吸烟的女性血液中含有的大量尼古丁会导致宫颈癌发生率提高[22]。部分研究结果表明,宫颈上皮细胞中尼古丁和亚硝酸含量随患者暴露于烟草烟雾环境越多而增高,局部免疫功能下降,HPV 感染率增加,烟草中成分可诱导人肿瘤细胞中的染色体不稳定性,基因突变率增高,导致残留及复发率增高[23]。感染 HIV 是感染 HPV 的危险因素,HPV 持续存在并发生宫颈病变,甚至进一步发展为宫颈癌[24]。HIV 感染破坏了体内的 CD4 淋巴细胞,导致 HIV 患者免疫力降低,感染 HPV 的风险是 HIV 阴性妇女的 2~5 倍[24]。HIV 感染不仅使 CINII+ 发病率显著提高,同时加快 CIN 疾病的进程,可能与 HIV 病毒携带者 CDH1、TIMP3 和 MGMT 基因异常启动子甲基化有密切关系[25]。

8. 小结

为有效降低宫颈癌的发病率,积极地治疗 CIN 是关键。但 HSIL 患者术后有疾病持续存在或复发的风险。目前认为术前 HR-HPV 感染、术后 HPV 持续性感染、绝经、手术切缘阳性、HIV 感染、吸烟是 HSIL 复发的高危因素,这些因素可能影响病变进一步发展。HSIL 治疗后 5 年 HSIL + 复发风险达 8%~16%,患子宫颈癌风险是普通人群的 2~5 倍[26]。所以,术后进行合理、有效的随访可降低 HSIL 患

者术后复发及新发宫颈癌的风险。

目前针对 HSIL 手术方案, 对于有保留子宫及有生育意愿的年轻女性, 均建议在施行宫颈锥切术后密切随访[27]。另外, 对于伴有 HR-HPV 感染行宫颈锥切术的患者, 仍需积极治疗 HPV 感染, 降低术后复发宫颈上皮内瘤变的风险。对于有 HSIL 术后存在高危复发因素的患者随访复查中, 优先推荐术后 6 个月进行基于 HPV 的检测(联合检查或 HPV 初筛); 仅推荐存在病变残留的高风险人群, 包括随访依从性差的患者, 以及年龄 > 50 岁且宫颈内口切缘阳性者, 进行重复性切除手术[28]。如果再次切除手术后组织学仍为 HSIL (CIN2+), 且不愿或无法再行切除手术, 则推荐子宫切除术[9]。

在临床工作中, 各级医院及各级医师在临床经验、手术方式、HPV 检测水平、术后病理结果等均有明显差异; 因此在根据患者病理结果、HPV 感染类型及感染时间、年龄、生育要求等决定手术方式时, 需制定个体化治疗方案。对于存在高危因素的患者, 我们需要对其完善个体化的随访及重点管理, 以预防疾病复发及进一步进展。

参考文献

- [1] Lu, J., Han, S., Li, Y., *et al.* (2023) A Study on the Correlation between the Prognosis of HPV Infection and Lesion Recurrence after Cervical Conization. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article ID: 1266254. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1266254>
- [2] Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D.N., *et al.* (2021) Cancer of the Cervix Uteri: 2021 Update. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, **155**, 28-44. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>
- [3] Martin-Hirsch, P.P., Paraskevaidis, E., Bryant, A., *et al.* (2013) Surgery for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2013**, Cd001318. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001318.pub3>
- [4] De Sanjosé, S., Brotons, M. and Pavón, M.A. (2018) The Natural History of Human Papillomavirus Infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **47**, 2-13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
- [5] 王苏娅, 任紫耀, 徐畅, 等. 宫颈上皮内瘤样病变阴道微生态及其危险因素预测模型[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(20): 3127-3131.
- [6] Li, X., Liu, M., Ji, Y., *et al.* (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>
- [7] Katki, H.A., Schiffman, M., Castle, P.E., *et al.* (2013) Five-Year Risk of Recurrence after Treatment of CIN2, CIN3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **17**, S78-S84. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31828543c5>
- [8] Kyrgiou, M., Tsoumpou, I., Vrekoussis, T., *et al.* (2006) The Up-to-Date Evidence on Colposcopy Practice and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: The Cochrane Colposcopy & Cervical Cytopathology Collaborative Group (C5 Group) Approach. *Cancer Treatment Reviews*, **32**, 516-523. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.07.008>
- [9] 赵超, 毕蕙, 赵响, 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.
- [10] Deng, L., Wang, T., Chen, Y., *et al.* (2023) A Predictive Model for Residual Lesions after LEEP Surgery in CIN III Patients. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article ID: 1326833. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1326833>
- [11] 张晶, 周常慧, 屈颂扬, 等. LEEP 与 CKC 治疗高级别宫颈鳞状上皮内病变术后切缘阳性危险因素分析[J]. 新疆医学, 2023, 53(11): 1312-6+34.
- [12] 杨姗姗, 陈静. 宫颈 Leep 锥切术与冷刀锥切术对 CINII-III 术后 HR-HPV 转归的对比研究[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(17): 2993-2995.
- [13] Zeng, Y., Jiang, T., Zheng, Y., *et al.* (2022) Risk Factors Predicting Residual Lesion in Subsequent Hysterectomy Following Cold Knife Conization (CKC) for High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL). *BMC Women's Health*, **22**, Article No. 358. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01939-z>
- [14] Bruno, M.T., Cassaro, N., Garofalo, S., *et al.* (2019) HPV16 Persistent Infection and Recurrent Disease after LEEP. *Virology Journal*, **16**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1252-3>
- [15] Giannini, A., Di Donato, V., Sopracordevole, F., *et al.* (2023) Outcomes of High-Grade Cervical Dysplasia with Posi-

tive Margins and HPV Persistence after Cervical Conization. *Vaccines*, **11**, 698.

- [16] 陈娜娜, 韩松筠, 商文金, 等. 宫颈高级别鳞状上皮内病变患者经锥切术后切缘阳性的危险因素及锥切高度的相关分析[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(10): 1226-1229.
- [17] Xiang, L., Li, J., Yang, W., *et al.* (2015) Conization Using an Electrosurgical Knife for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Microinvasive Carcinoma. *PLoS ONE*, **10**, E0131790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131790>
- [18] 周晖, 刘昫昫, 罗铭, 等. 《2023 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第1版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(2): 189-96.
- [19] 王淑玲, 拜莹, 李嘉荣, 等. 宫颈病变冷刀锥切术后切缘阳性及病变残留的危险因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(23): 4303-4308.
- [20] 赵秀娟, 邢彩虹, 张敏, 等. 宫颈上皮内瘤变累及腺体患者 LEEP 术后残留及复发的影响因素分析[J]. 中国性科学, 2023, 32(10): 98-101.
- [21] Teng, P. and Hao, M. (2020) A Population-Based Study of Age-Related Associations between Vaginal PH and the Development of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cancer Medicine*, **9**, 1890-902. <https://doi.org/10.1002/cam4.2845>
- [22] 姚凉凤, 陈立华. 绝经后女性高级别宫颈上皮内瘤样病变高危因素相关分析[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(18): 3154-3156.
- [23] 王雪珊, 王紫旋, 崔小凤, 等. 宫颈锥切术后切缘残留或复发的危险因素研究进展[J]. 承德医学院学报, 2022, 39(5): 419-423.
- [24] Gilles, C., Velghe-Lenelle, M., Manigart, Y., *et al.* (2021) Should the Management of High Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) Be Different in HIV-Positive Women? *AIDS Research and Therapy*, **18**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s12981-021-00371-x>
- [25] 张荣, 余敏敏, 季莹, 等. HIV 感染合并宫颈高级别上皮内瘤变 28 例诊治结果分析[J]. 江苏医药, 2019, 45(9): 893-895.
- [26] Strander, B., Andersson-Ellström, A., Milsom, I., *et al.* (2007) Long Term Risk of Invasive Cancer after Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3: Population Based Cohort Study. *BMJ (Clinical Research Ed)*, **335**, 1077. <https://doi.org/10.1136/bmj.39363.471806.BE>
- [27] 李莉, 田磊, 沈琳. 宫颈上皮内瘤变锥切术后复发影响因素的研究进展[J]. 癌症进展, 2022, 20(15): 1525-1528.
- [28] 毕蕙, 李明珠, 赵超, 等. 子宫颈低级别鳞状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(4): 443-445.