

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.06.023

• 临床研究 •

宫颈锥切术后全子宫切除的CINⅢ患者病灶残留相关因素分析



吴绪峰¹, 曾 蓉², 高 晗¹, 蔡鸿宁¹

Predictive Factors for Residual Disease in Subsequent Hysterectomy Following Conization for CIN Ⅲ

WU Xufeng¹, ZENG Rong², GAO Han¹, CAI Hongning¹

1.Department of Gynecologic Oncology, Hubei Maternity and Child Health Hospital, Wuhan 430070, China; 2. Department of Gynecologic Oncology, Hubei Cancer Hospital

Abstract: Objective To explore predictive factors for post-cone residual disease in subsequent hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia(CIN)Ⅲ. **Methods** We determined the relationship between residual disease and clinical features, cone marginal status, CIN grade of positive cone margin, conization type by retrospectively reviewing 90 CINⅢpatients who received hysterectomy following cervix conization. **Results** All cases were followed up for 42-66 months and no recurrence was found. Residual disease was detected in 55 hysterectomy specimen (55/90, 61.11%). There was no significant difference of residual disease incidence between age >40 (33/47, 70.2%) and age ≤40(22/43, 51.2%), HPV-H positive(32/52, 61.5%) and negative(1/2, 50.0%), and LEEP(49/78, 62.8%) and CKC group (6/12, 50.0%) ($P>0.05$). The residual disease incidence in patients with positive cone margin (38/53, 71.7%)was higher than that with negative cone margin (17/37, 46.0%, $P<0.01$). The residual disease incidence in patients with cone margin of CINⅡ-Ⅲ(27/33, 81.8%) was higher than that of CINⅠ (11/20, 55.0%, $P<0.05$). **Conclusion** Positive cone margin, especially with high CIN grade, is the predictive factor for residual disease in subsequent hysterectomy following conization for CINⅢ and the patients should be attended to further treatment and closely following up. The clinicians could control the cone marginal status to reduce residual disease.

Key words: Cervical intraepithelial neoplasia(CIN)Ⅲ; Cervix conization; Hysterectomy; Residual disease

摘 要:目的 探讨宫颈锥切术后病灶残留的相关因素, 为宫颈锥切术后的进一步诊疗提供依据。**方法** 对90例宫颈锥切术后(LEEP术和CKC术)再行全子宫切除的CINⅢ患者进行回顾性分析, 探讨患者年龄、HPV感染情况、切缘状态、切缘阳性病变级别以及宫颈锥切方式与病灶残留之间的关系。**结果** 全部病例治疗后随访42~66月, 未发现复发; 55例 (55/90, 61.11%) 患者的全宫标本中存在病灶残留; 年龄>40岁组(33/47例, 70.2%)与≤40岁组(22/43, 51.2%)、HPV-H感染组(32/52, 61.5%)与HPV-H阴性组(1/2, 50.0%)、LEEP术组(49/78, 62.8%)与CKC术组(6/12, 50.0%)的病灶残留率差异无统计学意义($P>0.05$); 切缘阳性患者病灶残留率(38/53, 71.7%)明显高于切缘阴性患者(17/37, 46.0%, $P<0.01$); 切缘病变级别为CINⅡ-Ⅲ患者(27/33, 81.8%)病灶残留率明显高于CINⅠ患者(11/20, 55.0%, $P<0.05$)。**结论** 切缘阳性是CINⅢ病灶残留的危险因素, 临床医师可以通过控制切缘阳性从而降低病灶残留, 对于切缘阳性患者尤其是切缘高级别病变患者应考虑进一步的治疗及严密的随访。

关键词: 子宫颈上皮内瘤样病变Ⅲ(CINⅢ); 子宫颈锥形切除术; 全子宫切除术; 病灶残留

中图分类号: R737.33 文献标识码: A

0 引言

与全子宫切除相比, 宫颈锥切术作为CINⅢ

诊断和治疗的主要手段, 因其创伤小、能更好的保留女性生殖系统功能等优势, 越来越受到患者的青睐。然而, 研究表明CINⅢ患者在宫颈锥切术后仍有5%~30%的病灶残留率。病灶残留所致的疾病复发和进展是宫颈锥切术后最担心的问题, 也是妇瘤医师必须面临和解决的问题。因此, 寻找与病灶残留相关的高危因素, 对宫颈锥切术后可疑的病灶残留患者进行适时的治疗干预, 把握

收稿日期: 2013-04-24; 修回日期: 2013-10-23
基金项目: 湖北省卫生厅科研项目资助课题(JX5B33); 湖北省医学领军人才培养工程专项经费资助项目
作者单位: 1. 430070 武汉, 湖北省妇幼保健院妇瘤科; 2. 湖北省肿瘤医院妇瘤科
作者简介: 吴绪峰(1960-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事妇科肿瘤临床与基础研究

治疗干预的指征，不仅可以大大降低疾病的复发率，也能有效避免过度治疗。有关宫颈锥切术后病灶残留的研究报道很多，但多是基于患者随访的细胞学证据，少有学者采取锥切术后全子宫切除的方式，从而获得精确的病理证据作为研究的基础。本研究通过回顾性分析90例CINⅢ宫颈锥切术后行全子宫切除的患者，探讨CINⅢ宫颈锥切术后病灶残留的发生以及相关因素，旨在寻找与病灶残留密切相关的危险因素，为临床医师在宫颈锥切术后的诊疗提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

2008年1月至2009年12月湖北省妇幼保健院共收治CINⅢ326例，其中90例患者在首次宫颈锥切术后3~4天接受了进一步的全子宫切除术。选择全宫切除术的CINⅢ病例需满足以下至少两个条件：（1）患者年龄>40岁；（2）已完成生育任务；（3）没有随访条件；（4）患者意愿强烈要求切除子宫。

所有病例均按细胞学-阴道镜-组织学“三阶梯”诊断法进行诊断：先行TCT检查或（和）HPV检测，结果异常者行阴道镜检，镜检拟诊为宫颈病变的病例，在阴道镜下行活检，病检报告为CINⅢ的病例即行宫颈锥切术，入组的90例患者均经锥切术后病理证实为CINⅢ。

1.2 治疗方式

于阴道镜下正确评估宫颈病变并确定宫颈锥切手术范围。本组病例采用的宫颈锥切术有：（1）传统的冷刀锥切术（cold knife conization, CKC）：12例采用CKC，术者前一天重新进行阴道镜评估，确定手术范围，完整切除宫颈标本，并于宫颈12点处缝线标识；（2）宫颈LEEP锥切术（loop eletrosurgical excision procedure , LEEP）：本组78例患者行LEEP术，采用2.0 cm×1.8 cm或1.8 cm×1.8 cm的电切刀进行锥切，手术时根据阴道镜检指示其手术范围，于宫颈12点处为切入点完整切除标本。全子宫切除术后3~4天进行。手术均由两名固定的高级职称医师完成。术后标本送病理检查。

1.3 病理检查

手术标本由两名资深的病理医师进行取材，对宫颈锥切手术标本的处理采取亚连续切片的方法^[1]，即所有标本全部分点取材包埋，每块组织切片1~2张，同时对锥切边缘进行检查，对病理诊

断为局部早期浸润癌的组织切片，用测微尺测量其深度及宽度。对锥切术后全子宫切除标本全部取材，行病理检查。同一患者如果阴道镜下活检组织、锥切术标本、子宫切除标本等多次病理检查结果不一致时，以最高病变级别作为最终诊断结果。所有病例均经术后病理确诊为CINⅢ。切缘阳性判断标准如下：当CIN病灶出现在距切缘约100 μm 及不足100 μm时我们视其为切缘阳性。病灶残留判断标准如下：在全宫标本中发现CIN病灶被定义为残留病灶。

1.4 治疗后随访

参考文献资料^[2]对完成治疗的患者进行门诊随访，即在完成治疗后的3、6、9、12、18、24以及36月来院复诊，检查内容包括肉眼检查、妇科检查、薄层液基细胞学检测和HPV检测，上述检查如出现阳性（一项或多项）时加作阴道镜检。随访截止2013年6月30日。随访时间42~66月，中位随访时间56月，无1例复发。

1.5 统计学方法

所有数据采用SPSS 13.0 进行统计分析。单因素分析采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CINⅢ患者的临床特点

本研究中患者年龄分布在30~55岁之间，中位年龄41岁，其中40岁以上患者43例(47.78%)；63例患者治疗前进行了宫颈细胞学检查，检出异常者60例(95.24%)；54例患者治疗前进行了高危HPV(HPV-H)检测，阳性患者52例(96.30%)；妊娠次数5次以上者9例(10.00%)；所有患者在年龄、妊娠次数、临床症状、细胞学检查结果、宫颈涂片、HPV感染六个方面的情况见表1。所有病例治疗后随访18~36月，无1例复发。

2.2 病灶残留的相关因素分析

本组90例患者中，78(86.7%)例患者行宫颈LEEP锥切术、12(13.3%)例行CKC术；锥切术后切缘阳性患者53例(58.9%)，其中切缘病检提示CINⅠ、CINⅡ及CINⅢ患者分别为20例(37.7%)、10例(18.9%)和23例(43.4%)；全子宫切除术后病检发现病灶残留患者55例(61.1%)。

进一步分析了患者年龄、HPV感染情况、切缘状态、切缘阳性病变级别以及宫颈锥切方式与病灶残留之间的关系发现，年龄>40岁组(70.2%)与≤40岁组(51.2%)、HPV-H感染组(61.5%)与HPV-H阴性组(50.0%)、LEEP术组(62.8%)与CKC组

表1 90例患者临床症状、细胞学、HPV感染状况

Table1 Symptom, cytology and HPV infection status of 90 patients

Clinical characteristics	Case (n)	Percentage(%)
Age(years)		
≤40	43	47.78
>40	47	52.22
Pregnancy No.		
≤5	81	90.00
>5	9	10.00
Symptom		
No	62/90	68.89
Bleeding while coition	23/90	25.56
Bleeding	3/90	3.33
Discharge	2/90	2.22
Cytology		
Normal	3/63	4.76
ASCUS	21/63	33.33
LSIL	8/63	12.70
HSIL	29/63	46.03
SCC	2/63	3.17
Pap Smear		
II +	3/90	3.33
HPV infection		
Positive	52/54	96.30
Negative	2/54	3.70

Notes:ASCUS:atypical squamous cells of undetermined significance;LSIL:low-grade squamous intraepithelial lesion;HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion

(50.0%)的病灶残留率差异无统计学意义($P>0.05$);切缘阳性患者病灶残留率(71.7%)明显高于切缘阴性患者(46.0%, $P<0.01$);切缘病变级别为CIN II~III患者(81.8%)病灶残留率明显高于CIN I患者(55.0%, $P<0.05$),见表2。

表2 90例患者行宫颈锥切术后病灶残留相关因素分析

Table2 Predictive factors for residual disease in 90 patients after cervix conization

Clinical characteristic	Case(n)	Residual disease[+(%)]	Residual disease(-)	P
Age(years)				0.064
≤40	43	22 (51.2)	21	
>40	47	33 (70.2)	14	
HPV infection				1.000
Negative	2	1 (50.0)	1	
Positive	52	32 (61.5)	20	
Cone margin				0.002
Negative	37	17 (46.0)	20	
Positive	53	38 (71.7)	15	
CIN grade				0.017
CIN I	20	11 (55.0)	9	
CIN II-III	33	27 (81.8)	6	
Cone method				0.416
LEEP	78	49 (62.8)	29	
CKC	12	6 (50.0)	6	

3 讨论

CIN III是一组疾病的总称,它包括了过去所称的重度非典型增生和原位癌(伴或不伴累腺)。

宫颈锥切术同时作为诊断和治疗手段应用越来越广泛,然而,该术式存在的局限性也随之浮出水面。相较于根治性治疗,宫颈锥切术为保守性的局部治疗,研究发现仍有相当一部分患者存在残留病灶,因而导致了患者日后的复发以及进展^[3]。大多数临床医师认为宫颈锥切术后全子宫切除能有效避免病灶残留,从而降低疾病复发和进展。本研究对90例宫颈锥切术后行全子宫切除患者,随访期长达42~66月,发现无一例患者复发。然而,进一步分析全子宫切除病理标本,发现本组病例病灶残留率为61.1%,超过1/3患者术后病理标本并未提示病灶残留,对于这部分患者而言,全子宫切除并未改善其预后,其全宫手术的必要性受到挑战。基于此,探索与病灶残留有关的高危因素,为临床诊疗工作提供可靠的指征显得尤为重要。

既往研究指出患者年龄与锥切术后病灶残留相关,Lu等^[4]研究了一组平均年龄为51.5岁的CIN III患者,发现年龄大于或等于50岁者,锥切术后病灶残留率更高,本研究中患者中位年龄为41岁,以40岁为界研究发现年龄>40岁组与≤40岁组的病灶残留率差异均无统计学意义(70.2% vs. 51.2%, $P>0.05$)。本研究组54例行HPV检测,发现52例患者存在HPV高危型感染,感染率高达96.30%,进一步研究发现HPV感染与患者病灶残留无关(HPV阳性组61.5% vs. HPV阴性组50.0%, $P>0.05$)。此研究结果与Jain及Alonso等^[5-6]的研究相悖,后者的研究发现HPV-高危型感染与锥切术后病灶残留正相关。造成此差异的原因可能是后者采用的是锥切术后对患者进行细胞学随访而得出的,并不能完全排除患者术后复发的可能性。因此我们推论HPV感染可能仅是CIN的致病因素,将HPV感染纳入锥切术后全子宫切除的治疗指征缺乏合理性。长久以来,宫颈锥切术切缘状态一直备受研究者关注,本研究组患者切缘阳性率达58.89%,高于文献^[7]报道的7.2%~43.5%。与既往的研究^[4,8]结果一致,本研究发现锥切术后切缘阳性患者病灶残留率明显高于切缘阴性患者(71.7% vs. 46.0%, $P<0.01$),说明切缘阳性是患者病灶残留的危险因素之一,因此在宫颈锥切手术中,合理设计手术范围,降低切缘阳性率,是降低术后病灶残留的重要手段。同时,其对锥切术后的诊疗方案选择也具有一定的指导意义,对于切缘阳性的患者临床医师可以考虑后续的积极治疗以及密切的随访。近年来不少学者质疑将切缘阳性笼

统地作为病灶残留/复发的危险因素，Gabriella-Favarato等^[10]曾在研究中提出切缘CIN I 患者在锥切术后随访中细胞学异常的检出率与切缘阴性患者并无差异，切缘CIN I 并非术后病灶残留/复发的危险因素，本研究进一步分析切缘病变级别与病灶残留之间的关系发现，切缘CIN II~Ⅲ的患者其病灶残留率明显高于切缘CIN I 患者(CIN II~Ⅲ患者组81.8% vs. CIN I 患者组55.0%， $P<0.05$)，此结果与Sankasem等^[9-10]的研究一致，说明切缘阳性病变级别越高，病灶残留危险性越大。由此推断切缘高级别病变患者是锥切术后病灶残留的主体，也是后续治疗的主体，应高度重视该类患者，争取进一步积极治疗。而切缘低级别病变患者，可通过严密随访及保守治疗，等待疾病的自然消退，提高患者生存质量。总之，针对不同切缘病变级别的患者应运用不同的诊疗手段。

本研究分析了锥切方式（LEEP术 vs. CKC术）与病灶残留之间的相关性，发现两组患者的病灶残留率差异并无统计学意义(LEEP组62.8% vs. CKC组50.0%， $P>0.05$)，说明LEEP术与CKC术对CIN Ⅲ患者的治疗效果相当，但是与CKC术相比，LEEP术更为简便易行，因此，我们认为CIN Ⅲ患者，在术前正确评估的条件下（主要是阴道镜），可优先考虑LEEP术，此观点与众多的临床医师一致^[11]。

参考文献：

[1] Wu XF, Jiang WJ, Chen HZ. A control study of biopsy under colposcopy and pathology of hysterectomy specimen[J]. Hubei Yi Xue Yuan Xue Bao, 1992,13:230-5. [吴绪峰, 蒋文俊, 陈惠祯. 阴道镜活检诊断与术后病理检查配对研究[J]. 湖北医学院学报,1992,13:230-5.]

[2] van Hamont D, van Ham MA, Struik-van der Zanden PH, et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the

transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16(2): 615-9.

[3] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology[J]. Obstet Gynecol,2005,106(3): 645-64.

[4] Lu CH, Liu FS, Tseng JJ, et al. Predictive factors for residual disease in subsequent hysterectomy following conization for CIN III[J]. Gynecol Oncol, 2000,79(2): 284-8.

[5] Alonso I, Torné A,Puig-Tintoré LM, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2–3[J]. Gynecologic Oncology , 2006, 103(2): 631-6.

[6] Jain S, Tseng CJ, Horng SG, et al. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri[J]. Gynecol Oncol,2001,82(1): 177-80.

[7] Narducci F, Occelli B, Boman F, et al. Positive margins after conization and risk of persistent lesion[J]. Gynecol Oncol, 2000, 76(3): 311-4.

[8] Fadare O, Cardoza-Favarato G. Significance of disease extent in high-grade cervical intraepithelial neoplasia excised with negative margins by loop electrosurgical excision procedure[J]. Ann Diagn Pathol, 2008, 12(1): 17-20.

[9] Sankasem A,Thavaramara T,Manusirivithaya S,et al.Tumor persistence in high grade squamous intraepithelial lesion patients with positive surgical margin post loop electrosurgical excision procedure[J].J Med Assoc Thai,2006, 89(7):934- 40.

[10] Cardoza-Favarato G, Fadare O.High-grade squamous intraepithelial lesion(CIN 2 and 3)excised with negative margins by loop electrosurgical excision procedure: the significance of CIN 1 at the margins of excision[J]. Hum Pathol, 2007, 38(5): 781-6.

[11] Tseng CJ,Liang CC,Lin CT, et al.A study of diagnostic failure of loop conization in microinvasive carcinoma of the cervix[J]. Gynecol Oncol, 1999, 73(1): 91-5.

[编辑：安 凤；校对：黄园玲]