

HSIL 宫颈冷刀锥切术后切缘阳性的临床处理及转归

袁 博 王武亮 赵 虎 王利君

摘要 目的 探讨宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)患者宫颈冷刀锥切术后切缘阳性的临床处理措施对疾病转归的影响及病变残留的高危因素。**方法** 收集笔者医院2013年1月~2018年1月5年内因HSIL行宫颈冷刀锥切术后切缘阳性患者的临床资料及术后处理措施。后续临床处理分为3组,即再次锥切组(术后3个月再次手术)、子宫全切组(术后1周内手术)和随访组。每4~6个月行定期检查,包括人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)及宫颈细胞学(thinprep cytology test, TCT)检查,阴道镜检查,必要时宫颈活检或加做宫颈管搔刮。**结果** 5年内笔者医院因HSIL行宫颈冷刀锥切术患者共1764例,其中切缘阳性286例,占16.2%。其中切缘为HSIL的241例(84.3%),切缘为浸润癌的45例(15.7%)。切缘阳性及Ⅲ型转化区是锥切术后病灶残留的危险因素。286例切缘阳性的患者随访最短30个月,最长90个月,子宫全切组与再次锥切组、随访组术后复发率比较,差异无统计学意义。**结论** 宫颈锥切术后切缘阳性再次手术后病灶残留率低,再次手术的患者短期、长期复发结局无明显差别。因此,对于HSIL宫颈冷刀锥切术后切缘阳性的患者决定是否需要再次手术时应根据病理类型、年龄、有无生育要求等因素谨慎决策。

关键词 宫颈冷刀锥切 切缘阳性 复发

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.020

Treatment and Outcome of Residual Lesions after Cold Knife Conization of Cervical High - grade Squamous Intraepithelial Lesions. YUAN Bo, WANG Wuliang, ZHAO Hu, et al. The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan 450014, China

Abstract Objective To analyze the risk factors and treatments of residual lesions after conization of cervical high - grade squamous intraepithelial lesions. **Methods** The clinical data of patients after conization of cervix due to cervical high - grade squamous intraepithelial lesions in the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2013 to January 2018 was collected. The diagnosis of residual disease and recurrence were established and confirmed by biopsy. The follow - up clinical treatment is divided into 3 groups; cervical conization group (3 months after surgery). Hysterectomy (within 1 week after surgery). Follow - up group: TCT and HPV are performed every 4 months to 6 months, colposcopy biopsy and cervical canal curettage are performed if necessary. **Results** A total of 1764 patients underwent cold knife conization of the cervix due to HSIL in our hospital within 5 years, of which 286 had positive margins, accounting for 16.2%. Among them, 241 cases (84.3%) had HSIL at the resection margin; 45 cases (15.7%) had invasive carcinoma at the resection margin. Positive margins and type III transformation zone were the risk factors for residual lesions after conization. The shortest follow - up of 286 patients with positive margins was 30 months and the longest was 90 months. There was no significant difference in the recurrence rate between the hysterectomy group and the reconization group and the simple follow - up group. **Conclusion** After cervical conization with positive margins, hysterectomy does not improve the short - term and long - term recurrence outcome of patients. For HSIL patients with positive margins after cold knife conization, the decision to re-operate should be carefully selected according to the patient's pathological type, age, whether there are fertility requirements and other factors.

Key words Cervical squamous intraepithelial lesion; Conization of cervix; Recurrence

随着宫颈癌筛查的普及及大众对宫颈癌疫苗关注度的增高,临床上宫颈的高级别鳞状上皮内病变(high - grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)越来越多见。根据美国阴道镜、宫颈病理学会(Ameri-

can Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASC-CP)指南的建议:对于宫颈低级别鳞状上皮内病变的患者可以随访观察,而宫颈高级别鳞状上皮内病变的患者可采取手术治疗,一般选择宫颈锥切术,它可在进一步了解病变程度的同时切除现有的病变^[1]。但临床上经常遇到锥切术后切缘阳性的患者,部分患者因惧怕疾病进展选择再次行宫颈锥切术或子宫切除术,但往往术后病理无病灶残留。这不禁引起我们思

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201702090)

作者单位:450014 郑州大学第二附属医院

通信作者:王武亮,主任医师,电子信箱:wangwuliang888@sina.

com

考,HSIL 宫颈锥切术后切缘阳性的患者是否需要再次手术?不手术疾病会进展吗?锥切术后病灶残留的高危因素有那些?如何能避免或减少病灶的残留?本研究收集了笔者医院 2013 年 1 月~2018 年 1 月 5 年间因 HSIL 行宫颈冷刀锥切术后切缘阳性患者的临床资料及术后处理措施,行回顾性分析,以期寻找适合此类患者的临床处理方法。

资料与方法

1. 研究对象:收集 2013 年 1 月~2018 年 1 月在笔者医院就诊的宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)行宫颈冷刀锥切患者的临床资料,共 1764 例。术前笔者医院患者均经阴道镜活检,结果由两位副高级职称以上病理医师确诊,术前外院病理均经笔者医院病理科会诊确认。其中切缘阳性患者 286 例,患者平均年龄 38.7(23~54)岁,其中切缘为 HSIL 患者 241 例,切缘为宫颈浸润癌 45 例(其中 I A1 期 26 例, I A2 期 15 例, I B1 期 4 例,本研究不包括切缘为宫颈浸润癌的患者)。

2. 手术方法:术中用卢戈碘稀释 1/4 浓度,涂抹到宫颈上,宫颈 3 点、9 点处注射垂体后叶素稀释液各 3ml(垂体后叶素 6U+0.9% NaCl 注射液 20ml)减少创面出血,使用 23 号圆手术刀片,沿碘不着色区外缘 3~5mm 处垂直切入,锥形向下切除,锥高 1.5~2.5cm(根据转化区的类型),残余宫颈创面采用 Sturmdoff 法缝合止血成型。在切下来标本的 12 点外切缘处缝线标记后甲醛固定,送笔者医院病理科检查。

3. 判定切缘阳性及病变残留的标准^[2]:切缘阳性:第 1 次锥切的标本,只要有 1 处可见病变,或切缘与病变的距离 < 1mm,无论内切缘还是外切缘,均判定为切缘阳性。病变残留:第 2 次术后残存宫颈组织中仍有 HSIL 或浸润癌病灶。患者最终诊断:两次手术术后病理中最高病变级别作为最终诊断。总结患者手术前后的临床资料如标本切缘阳性率及术后随访疾病复发情况。

4. 锥切术后切缘阳性的处理:根据患者有无生育要求、年龄、意愿,充分与患者沟通各种处理优缺点及可能风险,患者自愿选择进一步处理方案。包括:

①再次宫颈锥切术(术后 3 个月施术);②全子宫切除(术后 1 周内施术);③暂不行再次手术,术后密切随访。包括人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)及宫颈细胞学(thinprep cytology test, TCT)检查,阴道镜检查,必要时宫颈活检或加做宫颈管搔刮。①②术后每 6 个月复查 TCT、HPV,③术后每 4~6 个月复查 TCT、HPV、阴道镜和(或)ECC。①②③连续 2 次复查 TCT、HPV 均为阴性者转常规筛查。随访时间截至到 2020 年 6 月,最短 30 个月,最长 90 个月。术后复发指术后随访过程因 TCT、HPV 异常,在阴道镜下活检组织病理提示为 HSIL 或宫颈浸润癌。

5. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行处理分析,应用 Logistics 多因素分析回归模型计算影响病灶残留的相关风险因素。标本切缘阳性、切缘类型及手术方式和病灶残留的比较采用 χ^2 检验。不同的临床处理措施与术后疾病复发的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. HSIL 患者宫颈冷刀锥切术后病变残留的危险因素分析:5 年间在笔者医院接受宫颈冷刀锥切的宫颈 HSIL 患者共 1764 例,患者年龄 23~54 岁,平均年龄 38.7 岁。HPV16 感染 856 例,HPV18 感染 357 例,其他高危型别感染 551 例,混合感染 473 例。I 型转化区 1023 例,II 型转化区 436 例,III 型转化区 305 例。切缘阳性患者共 286 例,其中切缘为 HSIL 的患者 241 例(84.3%);切缘为宫颈浸润癌的 45 例(15.7%),切缘阳性率分别为 13.7%(241/1764)和 2.6%(45/1764);宫颈锥切术后病理升级率为 2.6%。为了解二次手术后病变残留患者的年龄、术前 HPV 感染的类型、切缘是否阳性、阴道镜下转化区的类型对病变残留的影响,通过 Logistic 多因素分析回归模型分析发现,切缘是否为阳性对病变残留的影响差异有统计学意义($P < 0.05$);III 型转化区增加病变残留的风险($P < 0.05$)。年龄、术前 HPV 感染的类型不是高危因素,对病变残留影响差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 HSIL 宫颈冷刀锥切术后病变残留的危险因素分析

项目	β	SE	Wald	OR	95% CI	P
年龄	-0.067	0.332	0.057	0.924	0.479~1.762	0.837
HPV 类型	-0.153	0.427	0.128	0.827	0.329~1.963	0.723
转化区	0.924	0.451	3.276	2.124	1.621~5.268	0.045
切缘阳性	0.663	0.476	4.328	2.126	1.329~4.063	0.026

2. 宫颈冷刀锥切术后切缘的类型及再次手术的方式与病灶残留的关系: 1764 例患者中, 切缘为 HSIL 的患者 241 例, 切缘阴性的患者 1478 例。其中切缘为 HSIL 患者中有 157 例行二次手术(子宫切除 90 例, 再次锥切 67 例), 再次手术后病变残留率为 14.0% (22/157), 切缘阴性的患者中有 165 例行子宫切除术, 术后病灶残留率为 1.8% (3/165), 二者比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 16.706, P < 0.001$)。切缘为 HSIL 再次手术的 157 例患者中, 再次宫颈锥切患者术后病灶残留 8 例, 残留率为 11.9% (8/67), 子宫切除术后病灶残留 14 例, 残留率为 15.6% (14/90), 二者比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.417, P > 0.05$)。二次手术后病灶残留与切缘类型的关系及切缘阳性的患者再次手术方式与病灶残留的关系详见表 2、表 3。

表 2 二次手术后病灶残留与切缘类型的关系(n)

组别	再次手术例数	病灶残留	病灶无残留
切缘阳性	157	22	135
切缘阴性	165	3	162

表 3 切缘阳性的患者再次手术方式与病灶残留的关系(n)

组别	再次手术例数	病灶残留	病灶无残留
再次宫颈锥切	67	8	59
子宫切除术	90	14	76

3. 切缘阳性患者不同处理方式与复发率的关系: 241 例切缘为 HSIL 的患者, 90 例行全子宫切除, 67 例行两次宫颈锥切手术。84 例切缘为 HSIL 的患者未行二次手术, 行定期随访, 每 4~6 个月复查 TCT、HPV、阴道镜及 ECC。行二次手术的患者术后每 6 个月行 TCT、HPV, 所有患者连续两次复查 TCT、HPV 均为阴性者转常规筛查。随访时间截止到 2020 年 6 月, 中位随访时间 45 个月(最短 30 个月, 最长 90 个月)。子宫切除组 2 年内复发率为 8.9% (8/90), 2 年以上复发率 15.9% (13/82); 再次宫颈锥切手术组 2 年内复发率为 16.4% (11/67), 2 年以上复发率 19.6% (11/56), 随访组 2 年内复发率为 19.0% (16/84), 2 年以上复发率 22.1% (15/68), 三者比较差异无统计学意义, 详见表 4。

讨 论

1. HSIL 患者采取宫颈冷刀锥切治疗时应根据不同转化区采取不同切除范围, 力求无病变残留: 宫颈病变行宫颈锥切术后切缘阳性是临床工作中经常碰

表 4 临床不同处理方式与疾病复发的关系(n)

复发时间	子宫切除术	再次锥切术	随访	χ^2	P
术后 2 年内				3.880	0.144
复发	8	11	16		
无复发	82	56	68		
术后 2 年以上				0.985	0.619
复发	13	11	15		
无复发	69	45	53		

到的情况, 有研究显示, HSIL 锥切术后切缘阳性率高达 23%^[3]。本研究中切缘阳性率为 16.2%, 稍低于文献的报道。切缘阳性与采取的手术方式、转化区类型、病变的程度以及病变的面积等因素有关^[4]。大部分的研究表明, 切缘阳性是宫颈锥切术后病灶残留的危险因素, 与本研究结果一致。HSIL 锥切后切缘阳性的残留率明显高于切缘阴性者, 但因宫颈病灶呈分布跳跃性, 即使切缘阴性, 也不能完全排除病灶残留的可能^[5,6]。本研究得出另一结论, III 型转化区也是宫颈冷刀锥切术后病灶残留的危险因素, 考虑可能与转化区内移手术切除范围不足有关。因此, HSIL 患者采取宫颈冷刀锥切治疗时应根据不同转化区采取不同切除范围, 力求无病变残留。

2. 锥切术后切缘阳性再次手术方式与病变残留的关系: 钱晓月等^[7]研究发现, 锥切术后切缘病变程度越重, 残留病变率也随之升高。本研究结果表明, 宫颈锥切切缘阳性的患者二次手术后病灶残留率为 10.4%, 明显高于切缘阴性的患者(1.8%), 差异有统计学意义。因此本研究认为应区别对待其后续随访、治疗。有文献报道, 对于年龄 ≥ 50 岁、锥切后内切缘为阳性、阴道镜下评估不满意、病变累及多个象限的患者, 临床推荐再次手术治疗, 手术即可再次行诊断性宫颈锥切术, 或治疗后残存宫颈组织较小而再次锥切困难时也可行子宫切除术, 以降低术后病变残留的可能^[8]。本研究结果显示, 二次手术的具体手术方式与病灶残留多少无关, 子宫切除术较宫颈锥切术后观察到切除手术标本病灶残留率无明显差别。因此, 对于有生育要求或年轻的患者, 沟通后如要求再次手术的应选择创伤小的宫颈锥切术。对于无生育要求、年龄 ≥ 50 岁、再次锥切术难以实施的患者也可考虑行子宫切除术, 可减少一部分患者随访过程中的心理负担, 并避免日后子宫上各种病变的发生。

3. 年轻或有生育要求的患者锥切术后切缘阳性一定要再次手术吗? 陈忆等^[9,10]研究发现, HSIL 宫颈锥切后切缘阳性和病灶残留的患者更容易出现疾

病的复发和进展,因此术后应加强随访。有文献报道,HSIL 患者宫颈锥切后疾病的复发和进展多数发生在治疗后的 2 年内,与 HPV 持续感染有关^[11-13]。本研究得出结论,子宫切除组 2 年内复发率为 8.9%,2 年以上复发率为 15.9%;再次宫颈锥切手术组 2 年内复发率为 16.4%,2 年以上复发率为 19.6%,随访组 2 年内复发率为 19.0%,2 年以上复发率为 22.1%,三者比较差异无统计学意义。说明锥切术后切缘阳性的患者再次复发与采取的进一步处理措施无明显关系,且子宫切除与再次锥切病变残留率比较差异无统计学意义,对于切缘阳性的患者可以采取更为微创的治疗措施或者对于有生育要求的患者可密切随访。特别是针对年轻和(或)有生育要求的患者,可充分沟通后采取随访观察,避免或减少再次锥切或子宫切除给患者造成后续对生育及心理的影响。有研究者建议对于宫颈锥切术后切缘阳性的患者术后 4~6 个月可重复 TCT 及 ECC 的联合检查,如组织病理学诊断为疾病复发,可采用重复的诊断性锥切术或全子宫切除术^[14,15]。子宫锥切术后 HPV 阳性规范化管理专家共识也指出,对于宫颈锥切术后 HPV 阳性的患者,首先要了解残留宫颈是否有病变及病变的部位及性状,采用再次宫颈锥切或子宫切除术并不是最佳选择^[16]。宫颈锥切术后再次行 HPV 或 HPV、TCT 联合筛查的时间为术后 6 个月,术后经充分评估,当组织学确诊为复发或持续性的宫颈鳞状上皮高级别病变时,可考虑再次手术。

综上所述,宫颈锥切术后切缘阳性再次手术后病灶残留率低,并且随访再次手术患者短期、长期复发结局无明显差别。因此,对于 HSIL 宫颈冷刀锥切术后切缘阳性的患者决定是否需要再次手术,应根据病理类型、年龄、有无生育要求等因素谨慎决策。

参考文献

1 茅娅男, 尤志学. ASCCP2019 共识指南子宫颈癌筛查结果异常管理解读[J]. 现代妇产科杂志, 2021, 30(1): 58-64

(上接第 77 页)

14 De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies[J]. Crit Care Clin, 2006, 22(1): 57-86

15 Vale C, Neves JS, von Hafe M, et al. The role of thyroid hormones in heart failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(2): 179-188

16 Martinez F. Thyroid hormones and heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(4): 361-364

17 Pimentel CR, Miano FA, Perone D, et al. Reverse T₃ as a parameter of myocardial function impairment in heart failure[J]. Int J Cardiol, 2010, 145(1): 52-53

2 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

3 Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a Meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(11): 985-993

4 Dos Santos Melli PP, Duarte G, Quintana SM. Multivariate analysis of risk factors for the persistence of high-grade squamous intraepithelial lesions following loop electrosurgical excision procedure[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 133(2): 234-237

5 裴志飞, 毕惠. HSIL 锥切术后切缘病理累及者病变持续存在相关因素分析-附 200 例临床资料分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(7): 848-852

6 Tasci T, Turan T, Ureyen I, et al. Is there any predictor for residual disease after cervical conization with positive surgical margins for HSIL or microinvasive cervical cancer? [J]. J Low Genit Tract Dis, 2015, 19(2): 115-118

7 钱晓月, 尤志学, 曹倩文, 等. 阴道镜直视下子宫颈活体活检诊断的 HSIL 中镜下浸润癌的检查情况及相关影响因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(9): 613

8 Cuello MA, Espinosa ME, Orlandini EJ, et al. The value of endocervical curettage during loop electrosurgical excision procedures in predicting persistent/recurrent preinvasive cervical disease[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 141(3): 337-343

9 陈忆, 吴丹, 李柱南, 等. 高级别子宫颈上皮内病变 LEEP 术后切缘累及患者病灶残留或复发的相关因素分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(6): 501-504

10 王静, 陈少科, 陈复刚, 等. 宫颈锥切术后切缘状态及病变残留危险因素分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(3): 234-236

11 Hoffman SR, Le T, Lockhart A, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review[J]. Int J Cancer, 2017, 141(1): 8-23

12 宋琳, 史玉爽. 宫颈高级别上皮内瘤变患者行宫颈锥切术后复发相关因素分析及干预对策研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(3): 270-271

13 曾敏. HSIL 患者宫颈冷刀锥切术后发现病理升级及切缘阳性相关因素分析[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020

14 高蜀君, 隋龙. 宫颈高级别鳞状上皮内病变的规范化处理及随访[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(7): 604-608

15 瞿微微, 郑小冬, 杨洁, 等. 重复宫颈锥切术在宫颈病变中的临床应用价值[J]. 中国妇幼保健杂志, 2020, 35(21): 4120-4124

16 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈锥切术后高危型人乳头瘤病毒阳性者规范化管理的专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(6): 650-653

(收稿日期: 2021-03-26)

(修回日期: 2021-08-19)

18 Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, et al. Low T₃ syndrome is associated with high mortality in hospitalized patients with heart failure[J]. J Card Fail, 2019, 25(3): 195-203

19 王凤, 严宗逊. 正常甲状腺病态综合征研究进展[J]. 中国医药导刊, 2020, 22(8): 544-548

20 Danforth E, Burger AG. The impact of nutrition on thyroid hormone physiology and action[J]. Annu Rev Nutr, 1989, 9: 201-227

21 Kirchhoff P, Fabritz L, Tiemann K. An ultrasound view on the substrate for incident and recurrent atrial fibrillation in heart failure patients[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(10): 1019-1020

(收稿日期: 2021-07-21)

(修回日期: 2021-08-18)