

· 论 著 ·

LEEP 术对绝经后妇女高级别宫颈上皮内瘤变的诊治

张博, 马晓黎, 孟戈

【摘要】目的:探讨绝经后妇女高级别宫颈上皮内瘤变行宫颈环形电切术(LEEP)诊治的临床价值。**方法:**选择 2017 年 2 月—2018 年 12 月于北京妇产医院妇科微创中心因宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)行 LEEP 术的患者共 142 例,其中绝经组 40 例,未绝经组 102 例。收集 2 组患者的液基薄层细胞学检查(TCT)、高危型人乳头瘤病毒(HPV)检测、阴道镜检查及其活检病理结果、LEEP 术后病理结果、切缘病变情况,并将上述检查结果进行组间比较。**结果:**2 组患者阴道镜下宫颈转化区类型比较,差异有统计学意义($\chi^2=28.658, P=0.000$)。绝经组阴道镜活检与 LEEP 术后病理符合率为 50.00%(20/40),未绝经组符合率为 51.96%(53/102),2 组差异无统计学意义($\chi^2=0.044, P=0.854$)。绝经组 1 例 LEEP 术后病理升级为宫颈癌,未绝经组 1 例 LEEP 术后病理升级为原位腺癌。绝经组术后病理切缘阳性 8 例(20.00%),未绝经组术后病理切缘阳性 16 例(15.69%),2 组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.381, P=0.537$)。2 组患者术后 TCT 检查比较及高危型 HPV 感染情况比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论:**LEEP 手术适用于宫颈无明显萎缩的绝经后妇女高级别宫颈上皮内瘤变的诊治,以避免对宫颈病变的漏诊和过度治疗。

【关键词】 宫颈上皮内瘤样病变;阴道镜检查;绝经期;宫颈环形电切术

Diagnosis and Treatment of LEEP for High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in Postmenopausal Women

ZHANG Bo, MA Xiao-li, MENG Ge. Department of Gynecology Minimal Invasive Center, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China

Corresponding author: MENG Ge, E-mail: 13501127719@139.com

【Abstract】Objective: To investigate the clinical value of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) in the diagnosis and treatment of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women. **Methods:** 142 patients with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) who underwent LEEP in Department of Gynecology Minimal Invasive Center of Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital from February 2017 to December 2018 were collected, including 40 patients in postmenopausal group, 102 patients in premenopausal group. All results of patients' thinprep cytologic test (TCT), human papilloma virus (HPV) test, colposcopy and biopsy pathology, postoperative pathological examination and pathological examination of incision margin were collected. The data were compared between the two groups. **Results:** The difference of the cervical transformation zone type under colposcopy was significant between the two groups ($\chi^2=28.658, P=0.000$). The consistence rate of pathology between colposcopic biopsies and post-LEEP was 50.00% (20/40) in the group of postmenopausal women, and that in the group of premenopausal women was 51.96% (53/102). There was no statistical difference between the two groups ($\chi^2=0.044, P=0.854$). In the group of postmenopausal women, 1 case of the pathological examination results after LEEP was escalated to cervical cancer. In the group of premenopausal women 1 case was escalated to cervical adenocarcinoma in situ. 8 cases' surgical margins were positive in the group of postmenopausal women. The cases with positive surgical margins were 16 in the group of premenopausal women. The difference was not significant ($\chi^2=0.381, P=0.537$). The difference of the results of TCT and HPV test after LEEP in the two groups was not significant ($P>0.05$). **Conclusions:** LEEP is suitable for the diagnosis and treatment of HSIL in postmenopausal women without obvious cervical atrophy. It helps to avoid missed diagnosis and overtreatment.

【Keywords】 Cervical intraepithelial neoplasia; Colposcopy; Menopause; Loop electrosurgical excision procedure

(J Int Obstet Gynecol, 2020, 47:33-36)

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是与宫颈浸润癌密切相关的一组宫颈病变。2014 年世界卫生组织(WHO)将 CIN I 归为

作者单位:100006 北京,首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心

通信作者:孟戈, E-mail: 13501127719@139.com

低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL),将 CIN II、III 归为高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)^[1]。HSIL 具有癌变潜能,可能发展为浸润癌。约 20% CIN II 会发展为 CIN III, 5% 发展为浸润癌^[2],故高级别 CIN 需要治疗。目前其主要治疗方法

包括宫颈环形电切术 (loop electrosurgical excision procedure, LEEP) 和冷刀锥切术。因 LEEP 术可在门诊进行, 具有操作简单、手术时间短、术中出血少、恢复快、费用较低等特点, 而在临床上广泛应用, LEEP 术已成为治疗高级别 CIN 的首选方法^[3]。绝经后女性宫颈不同程度萎缩, 宫颈鳞柱交界部上移, 移行带不能完全暴露, 阴道镜检查不满意, 这些变化影响了宫颈病变的进一步诊治。本研究对接受 LEEP 术的绝经后和绝经前女性的病例资料进行回顾性分析, 探讨 LEEP 术治疗绝经后女性高级别 CIN 的临床疗效, 从而更好地指导临床医生应用 LEEP 手术诊治绝经后女性 HSIL。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2017 年 2 月—2018 年 12 月于首都医科大学附属北京妇产医院 (我院) 妇科微创中心因 CIN II、CIN III 行 LEEP 术的 142 例患者为研究对象, 其中绝经组患者 40 例, 未绝经组患者 102 例。绝经组患者年龄为 50~60 岁, 绝经时间 1~11 年, 未绝经组患者年龄为 22~48 岁。纳入标准: ①既往无 CIN 病史; ②无宫颈手术史; ③绝经女性宫颈无明显萎缩、阴道穹窿存在, 可于门诊非麻醉状态下行 LEEP 手术者; ④非妊娠女性; ⑤无严重内、外科疾病者。

1.2 方法 收集所有患者术前的症状、液基薄层细胞学检查 (thinprep cytologic test, TCT)、高危型人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 检测、阴道镜检查及活检的病理结果、LEEP 术后的病理结果及术后 4~6 个月行 TCT 及高危型 HPV 检测。TCT 检查采用新柏氏液基细胞学检测系统, 细胞学诊断采用 Bethesda 系统分类法 (the Bethesda system, TBS)^[4]。采用 HPV E6/E7 mRNA 检测试剂盒进行高危型 HPV 检测。

1.3 阴道镜检查 患者取膀胱截石位, 充分暴露宫颈后, 以生理盐水棉球轻轻拭去宫颈表面分泌物, 作初步观察并留取图像。然后将蘸有 5% 冰醋酸的棉球贴覆宫颈, 观察醋酸作用后的宫颈上皮的变化, 评估宫颈转化区 (transformation zone, TZ) 的类型并留取图像。宫颈 TZ 是指新、旧鳞柱交界 (scale column junction, SCJ) 之间的区域, 分 3 型, I 型指 SCJ 位于宫颈阴道部, 完全可见; II 型指 SCJ 部分位于宫颈管内, 借助工具可见其上界; III 型指 SCJ 位于宫颈管内, 借助工具仍不能见其上界。宫颈涂醋酸评估后再用蘸取卢戈氏溶液的棉球轻触压涂抹宫颈/阴道, 观察宫颈/阴道的着色情况并留取图像。根据阴道镜下特征及所有信息的综合评判, 确定宫颈活检部位, 并进行准确取材, 对于 TZ III 型者行宫颈管内膜刮取术 (endocervical curettage, ECC)。绝大部分宫颈癌及癌前病变发生在宫颈 TZ, 因此阴道镜检查的主要区域在此位置, 阴道镜下能观察到全部宫颈 TZ 则被称为满意的阴道镜检查, 否则为不满意^[5]。

1.4 LEEP 术 患者取膀胱截石位, 行阴道镜宫颈病变评估, 复方碘溶液涂抹宫颈, 观察病变范围, 根据病灶大小, 选

择适宜的环形电极以 50 W 功率进行切割, 切缘位于病变外缘 5 mm, 深度 10~25 mm, 切缘电凝止血, 电凝切割创面的边缘, 切除标本尽量完整。切除组织标记定位送病理检查。HSIL 行 LEEP 术后切缘阳性的定义为: 锥切标本的切缘仍可见 HSIL 或者切缘与病变的距离 < 1 mm^[6]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析, 定性资料采用例 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验, 不符合卡方检验的数据用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者术前临床症状比较 绝经组有临床症状者 5 例 (12.50%), 其中阴道出血者 2 例, 阴道分泌物多者 3 例, 阴道出血者中性交后出血者 1 例。未绝经组有临床症状者 23 例 (22.55%), 其中异常阴道出血者 12 例, 阴道分泌物多者 11 例, 异常阴道出血者中性交后出血者 7 例。2 组临床症状比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.243, P = 1.000$)。

2.2 2 组患者术前 TCT 及高危型 HPV 检查情况比较 2 组患者术前 TCT 检查比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.556, P = 0.329$)。绝经组术前高危型 HPV 阳性 36 例 (90.00%), 其中 16 型和 (或) 18 型阳性 15 例, 占高危型 HPV 感染的 41.67%; 未绝经组术前高危型 HPV 阳性 96 例 (94.12%), 其中 16 型和 (或) 18 型阳性 62 例, 占高危型 HPV 感染的 64.58%。2 组患者术前高危型 HPV 感染情况比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.468$)。见表 1。

表 1 2 组患者术前 TCT 及高危型 HPV 情况比较 (例)

组别	n	TCT					高危型 HPV	
		NILM	ASCUS	ASCUS-H	LSIL	HSIL	阳性	阴性
绝经组	40	6	16	1	12	5	36	4
未绝经组	102	25	23	5	34	15	96	6
χ^2				4.556				-
P				0.329				0.468*

注: NILM 无上皮内病变或恶性病变, ASCUS 未明确诊断意义的非典型鳞状上皮细胞, ASCUS-H 非典型鳞状上皮细胞不排除高度鳞状上皮内病变; * 采用 Fisher 确切概率法。

2.3 2 组患者术前阴道镜下宫颈 TZ 和宫颈活检病理结果比较 2 组患者术前阴道镜下宫颈 TZ 类型比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 28.658, P = 0.000$)。2 组 TZ III 患者行 ECC 检查均阴性。2 组患者术前宫颈活检病理结果比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.133, P = 0.077$)。见表 2。

2.4 2 组患者手术前后病理情况比较 绝经组 LEEP 术后病理降级 14 例、相符 20 例、升级 6 例。未

表 2 2 组患者术前阴道镜下宫颈 TZ 和宫颈活检病理结果比较 (例)

组别	n	宫颈 TZ			宫颈活检病理结果	
		I 型	II 型	III 型	CIN II	CIN III
绝经组	40	13	10	17	33	7
未绝经组	102	80	12	10	69	33
χ^2		28.658			3.133	
P		0.000			0.077	

绝经组术后病理降级 34 例、相符 53 例、升级 15 例。绝经组阴道镜活检与 LEEP 术后病理符合率为 50.00%(20/40),未绝经组符合率为 51.96%(53/102),2 组差异无统计学意义($\chi^2=0.044, P=0.854$)。对于宫颈 TZ 的不同类型,绝经组 LEEP 术后病理的变化与未绝经组分别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 2 组患者手术前后病理情况比较

组别	n	TZ I 型		
		降级	符合	升级
绝经组	40	2	8	3
未绝经组	102	27	42	11
$\chi^2(P)$		2.151(0.349)		

组别	n	TZ II 型		
		降级	符合	升级
绝经组	40	3	5	2
未绝经组	102	3	8	1
$\chi^2(P)$		1.643(0.546)		

组别	n	TZ III 型		
		降级	符合	升级
绝经组	40	9	7	1
未绝经组	102	4	3	3
$\chi^2(P)$		2.682(0.323)		

绝经组 1 例术后病理为 CIN III、切缘未净,因担心疾病进展且无随访条件而行全子宫及双侧附件切除术,术后病理为 CIN III,9 点并微小浸润,深度 < 0.1 cm,宽度约 0.3 cm。绝经组另 1 例因术后诊断宫颈癌 I a1 期行全子宫及双附件切除术,术后病理为宫颈组织慢性炎症。未绝经组 1 例 43 岁已生育患者诊断为宫颈原位腺癌,行全子宫及双侧输卵管切除术,术后病理为宫颈组织慢性炎症。

2.5 2 组患者术后切缘阳性情况比较 绝经组术后病理切缘阳性 8 例(20.00%),未绝经组术后病理切缘阳性 16 例(15.69%),2 组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.381, P=0.537$)。

2.6 2 组患者术后复查情况比较 所有 LEEP 术后未行后续手术治疗的患者术后 4~6 个月行 TCT 及

高危型 HPV 联合检测,切缘阳性者同时行阴道镜评估。2 组患者术后 TCT 检查比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.197, P=0.518$)。2 组患者术后高危型 HPV 感染情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.409, P=0.121$)。见表 4。

表 4 两组患者术后复查 TCT 及 HPV 情况比较 (例)

组别	n	TCT				高危型 HPV		
		NILM	ASCUS	ASCUS-H	LSIL	HSIL	阳性	阴性
绝经组	38	28	2	0	6	2	17	21
未绝经组	101	80	8	0	11	2	31	70
χ^2		2.197				2.409		
P		0.518				0.121		

绝经组术后 2 例切缘阳性者行全子宫及双侧附件切除术,其余 6 例切缘阳性者 TCT 检查 NILM 4 例、LSIL 2 例;高危型 HPV 阳性 3 例,高危型 HPV 阴性 3 例。6 例中 3 例仅行阴道镜检查未行宫颈活检,3 例行宫颈活检,术后病理 2 例为宫颈组织慢性炎症,1 例为 CIN I。32 例切缘阴性者 1 例因 CIN III 行宫颈冷刀锥切术。

未绝经组术后 16 例切缘阳性 TCT 检查 NILM 12 例、ASCUS 2 例、LSIL 1 例、HSIL 1 例。高危型 HPV 阳性 6 例,高危型 HPV 阴性 10 例。16 例中 10 例仅行阴道镜检查未行宫颈活检,6 例行宫颈活检,术后病理 1 例为宫颈组织慢性炎症,3 例为 CIN I,2 例为 CIN III,其中 1 例行 LEEP 手术,术后病理为 CIN III,切缘阴性;另 1 例行宫颈冷刀锥切术,术后病理为 CIN III,11 点见微小浸润鳞癌,宽度及深度均 < 0.1 cm。未绝经组切缘阴性的 86 例患者随访中 2 例因 CIN II 再次行 LEEP 术,2 例因 CIN III 行宫颈冷刀锥切术。

3 讨论

高级别 CIN 是宫颈浸润癌的癌前病变。30 岁以上 HSIL 者 5 年内进展为癌的风险为 7%,而 21~24 岁 HSIL 者 5 年内发生癌的风险为 2%^[7]。因此,早期发现和诊断 HSIL 并给予恰当的治疗,对降低宫颈癌的发病率有着重要意义。宫颈锥切术可以判断宫颈病变的分级、范围及程度,既是一种诊断方法也是一种治疗方法。LEEP 手术因可以在非麻醉状态下在门诊进行,操作简单,患者恢复快而广泛应用于门诊 HSIL 的治疗。研究显示,LEEP 手术对 95% 的 HSIL 有效,仅 5% 的病例需要进一步治疗^[8]。

绝经期妇女宫颈萎缩变小,上皮变薄,宫颈鳞柱交界和 TZ 的位置也随着绝经妇女体内雌激素水平

的降低由宫颈阴道部逐渐向宫颈外口推进,直至移到宫颈管内,阴道镜不满意比例增大。本研究中绝经组与未绝经组阴道镜下宫颈 TZ 类型存在差异,绝经组主要为 TZ III 型,未绝经组主要为 TZ I 型,未绝经组阴道镜检查更为满意。阴道镜检查的满意情况影响宫颈活检取材的准确性。Kabaca 等^[9]研究报道不满意的阴道镜检查宫颈癌前病变漏诊率为 23.0%,而满意的阴道镜检查漏诊率为 5.3%。本研究绝经组中 TZ I 型阴道镜活检与 LEEP 术后病理符合率最高,TZ III 型符合率最低。绝经组的病理符合率低于未绝经组,但差异无统计学意义。张霄等^[10]的研究也发现,绝经后患者宫颈锥切术后病理升级的比例与未绝经患者比较,差异无统计学意义。因绝经组阴道镜检查满意率下降,可能导致宫颈病变的漏诊率增加,而对于阴道镜活检确诊的 HSIL 绝经女性的进一步诊治,LEEP 手术同样适用。

由于 LEEP 手术只是切除部分宫颈,并且宫颈癌前病变有多点发生、跳跃性存在的特点,因此 LEEP 术后难免会出现切缘阳性的可能,但是手术标本切缘的情况并不一定是证明术后病变有无残留的必要条件,手术切缘阳性者不一定预示术后病变肯定有残留,手术切缘阴性者也不一定代表病变肯定无残留。研究认为 LEEP 术后切缘阳性是病灶残留或复发的危险因素^[6, 11-12]。Ghaem-Maghanli 等^[13]对 35 109 例宫颈锥切术患者的 Meta 分析显示,通过随访发现锥切术后切缘阳性患者病变残留率高于切缘阴性患者。因绝经女性宫颈 TZ 向宫颈管内延伸,病灶位置较高,宫颈锥切术后更易发生病灶残留。但本研究中绝经组术后病理切缘阳性 8 例(20.00%),未绝经组术后病理切缘阳性 16 例(15.69%),2 组比较差异无统计学意义。可能是因为本研究考虑到 LEEP 手术的安全性,所选择的可以在门诊行 LEEP 手术的绝经女性绝经时间相对较短、宫颈萎缩程度相对较轻的缘故,以后可以扩大样本量做进一步研究。

本研究中绝经组与未绝经组患者术后 4~6 个月 TCT 及 HPV 检测结果差异无统计学意义,表明 LEEP 手术治疗绝经女性 HSIL 病变与未绝经女性效果相同。对于宫颈锥切术后病理诊断切缘存在 HSIL 病变者,中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会(Chinese Society for Colposcopy and Cervical Pathology of China Healthy Birth Science Association, CSCCP)建议术后 4~6 个月复查并行阴道镜评估^[14]。本研究中绝经组 6 例切缘阳性患者在术后复查过程中无后续手术治疗,32 例切缘阴性者中 1 例进行后

续手术治疗。未绝经组 16 例切缘阳性患者有 2 例进行了后续手术治疗,85 例切缘阴性者中 4 例进行后续手术治疗。可见对于宫颈锥切术后切缘阳性患者更应严密随访,高度重视。

综上所述,LEEP 手术治疗绝经后 HSIL 患者疗效确切,在绝经女性 HSIL 的诊治中同样起着重要作用。但对于宫颈明显萎缩、阴道穹窿消失的患者并不建议行 LEEP 手术,可根据情况选择宫颈冷刀锥切术,相对更安全。

参 考 文 献

- [1] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumors of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014: 8-25.
- [2] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 303.
- [3] 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: 234-237.
- [4] Henry MR. The Bethesda System 2001: an update of new terminology for gynecologic cytology[J]. Clin Lab Med, 2003, 23(3): 585-603.
- [5] 章文华. 阴道镜诊断图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 32.
- [6] 刘莉, 陈丽梅, 陶祥, 等. 1 502 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.
- [7] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of CIN 3+ to guide the management of women aged 21 to 24 years [J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17(5 Suppl 1): S64-S68.
- [8] Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 132(3): 266-271.
- [9] Kabaca C, Koleli I, Sariibrahim B, et al. Is cervical punch biopsy enough for the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia?[J]. J Low Genit Tract Dis, 2014, 18(3): 240-245.
- [10] 张霄, 管晓静, 李建琼, 等. 绝经后妇女子宫颈鳞状上皮内病变的临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(10): 705-710.
- [11] 肖银平, 陶祥, 赵晨燕, 等. LEEP 标本的切缘状态与全子宫标本中 HSIL 及以上病变残留关系的研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(1): 19-23.
- [12] 郑鹏涛, 张琳, 闫璐, 等. 宫颈锥切术后病变残留危险因素分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2): 131-134.
- [13] Ghaem-Maghanli 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.
- [14] 赵响, 魏丽惠. CSCCP 关于中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2): 101-104.

(收稿日期: 2019-07-09)

[本文编辑 王琳]