

# 宫颈癌前病变的治疗进展

唐名拓

(广西壮族自治区人民医院妇科, 南宁市 530021)

**【提要】** 随着宫颈疾病筛查的普及和技术的进步,越来越多的宫颈癌前病变被诊断出来。目前临床上治疗的方法主要有物理疗法、手术治疗和药物治疗等。这些方法各有其适应证和优缺点,应根据不同类型的宫颈癌前病变去选择合理的方法,才能达到较好的治疗效果。

**【关键词】** 宫颈癌;癌前病变;治疗进展

**【中图分类号】** R 711.74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-6575(2017)06-0801-03

DOI:10.11864/j.issn.1673.2017.06.24

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,在女性恶性肿瘤中位居第二位,占癌症患者总数的15%,严重威胁着女性的健康<sup>[1]</sup>。宫颈癌前病变是宫颈癌发生的必经阶段,为浸润性宫颈癌的早期组织学状态,特指宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)。随着筛查方式和技术的进步,尤其是宫颈细胞学和病毒学筛查方法的应用,越来越多的人群在宫颈癌前病变阶段就得到了诊断<sup>[2]</sup>。基于细胞和上皮异常程度,宫颈癌前病变程度分为CIN I级(轻度非典型增生)、II级(中度非典型增生)或III级(重度非典型增生)。CIN I级病变是人乳头状瘤病毒感染的良性表现。大多数CIN I级被免疫系统自发清除,因此此类患者只需进行常规监测而不用治疗。CIN III级病变代表全层肿瘤病变,如果不进行治疗,进展到癌症的可能性极高。CIN II级病变则介于CIN I级和CIN III级之间。子宫癌预防的基石是通过筛查检测出CIN II级和CIN III级病变,并通过治疗消除之<sup>[3]</sup>。临床上对于宫颈癌前病变的治疗方法也有较大的进展,现就目前临床上宫颈癌前病变治疗的进展综述如下。

## 1 物理疗法治疗宫颈癌前病变

物理疗法主要有超声、微波、激光、电凝、冷冻等,适用于治疗少数CIN I~II级的轻度损伤患者。但由于CIN发病与多种因素有关,至今无一种能比较确切地治愈的药物,上述物理疗法的疗效也均不尽人意,一般是采用物理疗法配合其他治疗方法以提高治疗效果<sup>[4]</sup>。边英惠等<sup>[5]</sup>比较了聚焦超声与激光治疗轻度宫颈前病变疗效,发现聚焦超声治疗组总有效率达96.67%,激光治疗组为93.33%,但聚焦超声治疗组不良反应发生率明显低于激光治疗组。Wyse等<sup>[6]</sup>回顾了200名癌前病变患者接受冷冻治疗的数据,发现在治疗后6个月,148例(74%)患者实现HPV-DNA转阴性,139例(70%)患者细胞学检查正常。电凝治疗也有一定的疗效,但由于担心对组织破坏程度大,且治疗过程产生烟

雾而影响视野等原因,目前临床应用已较少<sup>[7]</sup>。

## 2 宫颈锥切术治疗宫颈癌前病变

宫颈锥切术因其可以比较准确地判断宫颈病变的分级及范围,也能明确界定是否存在浸润癌,避免了直接行子宫切除造成的手术范围不足或治疗过度等不良后果,因此成为诊断和治疗宫颈癌前病变的主要方法<sup>[8]</sup>。目前宫颈锥切术的方法主要有:冷刀锥切术(coldknife conization, CKC)、激光宫颈锥切术(laser conization, LC)和宫颈环形电切术(Loop electrosurgical excision procedure, LEEP)。

**2.1 冷刀锥切术** 这是治疗CIN成熟而经典的手术方法,其最大的优点是手术不产生热损伤,对组织影响小,可以保留完整的组织标本,有助于病理诊断。Jiang等<sup>[9]</sup>采用Meta分析的方法系统分析了18个有关冷刀锥切术与LEEP治疗宫颈癌前病变的研究,发现LEEP后边缘阳性率为44%(267/607),冷刀锥切术后为29%(274/952),LEEP术后142例中有10例发生复发性原位癌,而冷刀锥切术术后177例中仅有10例发生。Zeng等<sup>[10]</sup>回顾性分析实施了不同手术方式的1256例CIN患者,发现LEEP组治疗失败率远远高于冷刀锥切术组和全子宫切除组( $P < 0.05$ ),而冷刀锥切术组与全宫切除组治愈率无显著差异。综合目前国内外的研究结果,现在国内的临床医生推荐的治疗方式为<sup>[11]</sup>:病理检查结果提示宫颈病变为单纯的CIN II级和III级者,首选LEEP术治疗,因其操作方便、出血少;但检查结果提示病变为CIN III级和累及腺体时,最好选择冷刀锥切术治疗,因为冷刀锥切术可以避免热效应引起的细胞和血循环加速。冷刀锥切术的缺点也明显,因为该手术治疗过程中为盲切,手术范围欠精确,手术效果与操作者的经验有很大关系,且术后并发症如术后出血、感染、术后宫颈瘢痕形成等发生率也较高<sup>[12]</sup>。

**2.2 激光宫颈锥切术** 激光宫颈锥切术是20世纪

80年代在临床推广应用的常规手术,其治疗原理为通过激光对靶组织产生热效应、光化学效应及压力效应等,使组织发生凝固性坏死,破坏病变组织,达到治疗的目的。其治疗适应证为 CIN II 级和 III 级的患者。激光宫颈锥切术最常用的触媒为二氧化碳,也有使用掺钕钇铝石榴石晶体(Nd:YAG)作为触媒。该方法的优点在于操作方便,聚焦准确、治疗范围易于控制、疗效肯定,并发症少,可在门诊局麻下开展等<sup>[13]</sup>。但其缺点也很明显,包括价格昂贵,治疗时疼痛明显,对标本切缘热破坏较大,得不到满意的组织标本。对术者的技术要求高,且治疗过程中因产生刺激的烟味而影响手术过程。因此,除一些特殊要求外,对于需要进行术后组织病理学检查的宫颈病变,目前已不主张使用激光宫颈锥切术治疗宫颈癌前病变或其他宫颈疾病<sup>[14]</sup>。

**2.3 宫颈环形电切术(LEEP)** LEEP 是目前用于治疗中重度宫颈癌前病变最为广泛的方法之一。与其他手术相比,LEEP 优点在于手术操作简单、治疗费用低、术后并发症少,可保留患者宫颈形态等。其不足之处为:LEEP 术可能存在病灶切除不彻底、治疗深度不够、切缘破坏或热损伤而影响病理学诊断等。此外,LEEP 术对患者妊娠结局的影响也是近年来学者们关注的方向。有研究认为,LEEP 术不会显著增加术后早产风险率<sup>[15]</sup>。在一项纳入 4 个前瞻性队列、22 个回归性队列的共有 36 954 病例和 1 794 174 例的大型系统分析中,发现 LEEP 术与术后妊娠早产风险显著相关,但与围产儿死亡率、剖宫产、死胎率等并没有显著相关性<sup>[16]</sup>。然而,该研究并未将妊娠结局的影响因素纳入分析。因此,其结论也有一定的缺陷。周俏苗等<sup>[17]</sup>回顾性分析 475 例接受 LEEP 手术的孕妇和 441 例未处理的孕妇的临床资料后认为,LEEP 术对早产率无显著影响,早产与孕中期宫颈长度和锥切尺寸有关,LEEP 组宫颈长度 < 15 mm 的患者接受宫颈组织广泛切除,同时增加早产的风险。国外学者的研究认为,早产的发生率与 LEEP 术锥切的体积和长度有关,预防性宫颈环扎术不一定对预防早产有利。有研究发现,LEEP 切割深度 > 15 mm 时,早产发生率高达 11.8%<sup>[18]</sup>。国外有学者认为,如患者术后怀孕间隔时间 < 6 个月,发生早产的危险性增加 30% ~ 60%<sup>[19]</sup>。还有研究表明,切除的圆锥体的高度和早产风险之间存在相关性,这是由于子宫颈的功能随着子宫组织的去除而受到不同程度的影响,应根据组织癌前病变的范围和患者的具体情况综合考虑,再做出最佳的治疗。Frega 等<sup>[20]</sup>进行的一项荟萃分析发现,除去 10 mm 以上宫颈组织时早产的风险增加。上述研究表明了目前对 LEEP 锥切术是否会引起妊娠不良结局尚无统一结论。不过有共识的是,癌前期病变正确的早期诊断可减少组织的切除量。因组织切除的量影响妊娠结果,LEEP 术后妊娠应列为高危妊娠,产前及产时应密切

观察,发现异常及时干预。

### 3 药物治疗宫颈癌前病变

**3.1 干扰素 α** 人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌前病变的最重要致病因素。干扰素 α 治疗宫颈癌前病变的原理为:HPV 可以造成患者机体的干扰素系统抑制,使患者在周围血液细胞中合成干扰素抗体减少,伴随 T 淋巴细胞亚群 CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup> 细胞的减少,造成宫颈局部免疫力下降,病毒破坏性增加。使用干扰素治疗时,药物应当用于局部病变部位,使病变局部及邻近的正常组织细胞产生抗病毒蛋白,从而阻断病毒的复制,使得 HPV 感染相关的宫颈组织炎症消退,进而达到治疗的目的。Misson 等<sup>[21]</sup>研究发现,使用干扰素 α-2b 治疗宫颈癌前病变 CIN II ~ III 级的患者后,宫颈病变组织的治疗效果明显,且对于不吸烟的患者效果更好。张喜红<sup>[22]</sup>应用重组人干扰素 α-2b 阴道泡腾胶囊治疗 CIN I ~ II 级患者 35 例 6 个月,与微波治疗的患者相比,使用人干扰素 α-2b 的患者其 HPV-DNA 转阴率显著高于微波治疗患者。还有学者使用抗 HPV 生物蛋白敷料联合干扰素治疗宫颈柱状上皮异位合并高危型 HPV 的患者,发现两种药物联合使用的治疗总有效率为 88.7%, HPV 转阴率为 80.0%,均显著高于单纯使用重组人干扰素 α-2b 阴道泡腾胶囊治疗的患者<sup>[23]</sup>。干扰素治疗的优点在于阴道病变部位的直接给药,使用方便、快捷、安全,无胃肠道刺激等不良反应、无耐药性等。但其不足之处在于治疗适应证为轻度 CIN 者,对于中重度效果不显著,还需要联合其他药物或治疗方法。

**3.2 其他** 中药黄芪是一种十分重要的药物,具有提高患者免疫力、抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡及抑制肿瘤新生血管形成及生长等作用,其临床应用广泛,常用于治疗各类癌症患者<sup>[24]</sup>。以黄芪注射液为主药也应用于治疗宫颈癌前病变,并取得了较好的疗效。基础研究表明<sup>[25]</sup>,黄芪注射液作用于 H8 细胞时,可诱导 S、G2 期细胞减少,使细胞阻滞于 G1 期。H8 细胞 cyclin D1 和 CDK1 蛋白表达显著降低,显示黄芪是通过调控肿瘤细胞周期来抑制肿瘤生长。临床研究发现,黄芪注射液联合干扰素 α2a 治疗宫颈癌前病变的疗效更显著,能够显著提高 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 和 NK 细胞的水平,同时阴道的清洁度也较单纯干扰素治疗高<sup>[26]</sup>。有研究采用蒲苓盆炎康颗粒口服联合重组人干扰素 α-2b 阴道泡腾片局部应用治疗宫颈高危型 HPV 感染,结果显示患者的 HPV-DNA 转阴率、治疗有效率也较高。还有研究报道了保妇康栓、青黛紫草合剂治疗宫颈癌前病变的效果,结果提示均能够提高患者 HPV-DNA 转阴率<sup>[27-28]</sup>。除了黄芪外,以上这些中药的治疗原理大都为抗感染、抑菌作用,且需要配合干扰素的应用,才能达到比单独应用干扰素更好的效果。

目前临床上治疗宫颈癌前病变的方法很多,如何选择合适的方法成为重要的问题。临床医生首先应依据癌前病变级别、HPV检测结果,以及随诊和技术条件,再根据患者的年龄、婚育要求、患者治疗意愿等因素综合考虑,从而选择出既能合理有效治疗疾病,又能让患者接受的最佳治疗方案。

## 参 考 文 献

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.

[2] Hillemanns P, Soergel P, Hertel H, et al. Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer [J]. Oncol Res Treat, 2016, 39(9): 501-506.

[3] Luttmer R, De Strooper LM, Steenbergen RD, et al. Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre) cancer [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2016, 16(9): 961-974.

[4] Khan MJ, Smith-McCune KK. Treatment of cervical precancers: back to basics [J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(6): 1339-1343.

[5] 边英惠, 张珂. 聚焦超声与激光治疗轻度宫颈上皮内瘤样病变疗效对比 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(21): 5082-5083.

[6] Wyse A, Seah WA, O'Neill J, et al. The use of cold coagulation for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia [J]. Ir Med J, 2017, 110(5): 565.

[7] Castle PE, Murokora D, Perez C, et al. Treatment of cervical intraepithelial lesions [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2017, 138(Suppl 1): 20-25.

[8] 冯力民, 史小雨, 李晶华. 宫颈锥切术及其相关问题 [J]. 中华妇幼临床医学杂志·电子版, 2015, 11(5): 553-558.

[9] Jiang Y, Chen C, Li L. Comparison of Cold-Knife Conization versus Loop Electrosurgical Excision for Cervical Adenocarcinoma In Situ (ACIS): A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170587.

[10] Zeng SY, Liang MR, Li LY, et al. Comparison of the efficacy and complications of different surgical methods for cervical intraepithelial neoplasia [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2012, 33(3): 257-260.

[11] 陈梅庄, 刘木彪. 宫颈癌前病变手术治疗的现状与未来 [J]. 国际医药卫生导报, 2017, 23(5): 613-621.

[12] Hong J, So KA, Kim JW. Comparison of Clinical Outcomes of Bovie Blade Versus Cold Knife Conization as a Treatment Modality of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2015, 22(6S): S229.

[13] Wongtiraporn W, Laiwejpithaya S, Sangkarat S, et al. Long term outcomes of laser conization for high grade cervical intraepithelial neoplasia in Thai women [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(18): 7757-7761.

[14] Mariya T, Nishikawa A, Sogawa K, et al. Virological and

cytological clearance in laser vaporization and conization for cervical intra-epithelial neoplasia grade 3 [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42(12): 1808-1813.

[15] Kim HS, Kwon JE, Kim JH, et al. Efficacy of loop electrosurgical excision procedure with cold coagulation for treating cervical intraepithelial neoplasia: A two center cohort study [J]. Obstet Gynecol Sci, 2017, 60(2): 200-206.

[16] Jin G, Lanlan Z, Li C, et al. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(1): 85-99.

[17] 周俏苗, 陈建林. LEEP术治疗宫颈癌前病变对产妇产后结局的影响研究 [J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(5): 679-681.

[18] Bjørge T, Skare GB, Bjørge L, et al. Adverse Pregnancy Outcomes After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia [J]. Obstet Gynecol, 2016, 128(6): 1265-1273.

[19] Liu Y, Qiu HF, Tang Y, et al. Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia [J]. Gynecol Obstet Invest, 2014, 77(4): 240-244.

[20] Frega A, Sesti F, De Sanctis L, et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2013, 122(2): 145-149.

[21] Misson DR, Abdalla DR, Borges AM, et al. Cytokine serum levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade II ~ III treated with intralesional interferon- $\alpha$  2b [J]. Tumori, 2011, 97(5): 578-584.

[22] 张喜红. 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊治疗宫颈低度上皮内瘤样病变疗效观察 [J]. 中国社区医师·医学专业, 2012, 14(15): 79.

[23] 宋春丽, 韩新彦. 抗人乳头瘤病毒生物蛋白敷料联合干扰素治疗宫颈柱状上皮异位合并高危型人乳头瘤病毒的临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(23): 4974-4975.

[24] 张立, 李能莲, 舍雅莉, 等. 黄芪注射液对宫颈永生上皮细胞生长的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 158-160.

[25] 韩晓瑞, 李金霞. 黄芪注射液联合重组人干扰素  $\alpha$ 2a 栓治疗宫颈癌前病变的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 2021-2024.

[26] 李秀梅, 王美莲, 李国俊. 蒲公英炎康颗粒口服联合重组人干扰素  $\alpha$ 2b 阴道泡腾片局部应用治疗宫颈高危型 HPV 感染 [J]. 山东医药, 2013, 53(43): 106.

[27] 冯泽旻. 保妇康栓治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的临床疗效观察 [J]. 中国伤残医学, 2013, 21(12): 145-146.

[28] 耿晓星, 戴智莉, 张海艳. 青黛紫草合剂治疗上皮内瘤变的临床研究 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2011, 25(4): 354-357.

(收稿日期: 2017-09-06 修回日期: 2017-11-05)