

妇瘤专栏 • 综述 •

宫颈上皮内瘤变的治疗对妊娠结局的影响

杨旒, 陈飞[△], 楼伟珍, 胡惠英, 沈铿

100730 北京, 中国医学科学院/北京协和医学院/北京协和医院 妇产科

[摘要] 宫颈癌占全球女性癌症死亡原因的第四位, 是威胁亚洲女性健康的第二大恶性肿瘤。自宫颈癌筛查出现以来, 宫颈癌的发病率大大降低, 而针对宫颈癌前病变的治疗也是目前宫颈癌防治重点领域, 其中主要人群为育龄期女性, 因此宫颈癌前病变局部治疗与后续妊娠结局的关系是我们关注的重点。就目前研究来看, 相关结论不一, 本篇综述对此进行了系统且有针对性的总结。

[关键词] 宫颈上皮内瘤变; 宫颈锥切; 妊娠结局; 早产; 预防

[中图分类号] R711.74; R713.4 [文献标志码] B doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.02.011

引文格式: Yang N, Chen F, Lou WZ, et al. Effect of treatment of cervical intraepithelial neoplasia on the pregnancy outcome [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(2): 165-168. [杨旒, 陈飞, 楼伟珍, 等. 宫颈上皮内瘤变的治疗对妊娠结局的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 165-168.]

宫颈癌筛查的目的是发现癌前病变患者, 在疾病进展为侵袭性癌症之前给予有效治疗。对癌前病变进行合理的管理可使宫颈癌的发病率和死亡率明显降低^[1]。接受宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)局部治疗的女性平均年龄在 30 岁左右, 与首次生育女性年龄一致^[2], 而这些女性对未来生育和不良妊娠的结局十分关注。许多研究发现, 宫颈局部治疗与后续不良妊娠、生育的并发症相关, 然而现有的结论并不统一。鉴于此, 本文将对 CIN 本身和局部手术治疗对妊娠影响, 以及相关不良妊娠结局的预防等方面进行综述。

1 宫颈上皮内瘤变本身对妊娠结局的影响

大量研究^[2-5]显示, 与一般人群相比, CIN 患者有更高的早产、流产和宫外孕的风险。Kalliala 等^[4]发现, CIN 治疗后患者的妊娠、活产率仍较一般人群高, 这可能与其生活方式以及未规范避孕有关。值得注意的是, CIN 患者有更高的吸烟率、性传播疾病感染率以及多产率, 性伴侣更多, 初次性交时间也更早^[6], 这些因素都可能影响女性的生育结局。如果单纯地将 CIN 患者与一般人群进行比较可能仅反映不同人群生育模式的差异, 而忽略了 CIN 治疗对妊娠结局影响的方向及程度。

2 局部手术治疗与妊娠结局

2.1 局部手术治疗的分类

CIN 的局部疗法分为消融疗法和切除疗法。这些技术破坏或去除包含癌前病变的宫颈转化区, 同时保留宫颈功能。消融疗法包括冷冻疗法、冷凝疗法、激光消融(laser ablation, LA)和根治性热透疗法等。切除疗法包括冷刀锥切(cold knife conization, CKC)、电针切除、转化区大环切除术—也称为环形电切术(loop electrosurgical excisional procedure, LEEP)、激光锥切(Laser conization, LC)、转化区线性切除和 Fischer 锥形切除术^[7-8]。切除治疗是 CIN 的首选治疗方法, 因其可达到在获得组织样本的同时兼顾诊断与治疗的双重目的。

2.2 局部手术治疗存在的问题

接受局部手术治疗后, 这些女性宫颈癌的发病率在至少 20 年内仍高于一般人群^[9-10], 且不论采取何种局部治疗手段, CIN 的复发或持续率仍达 5%~17%^[11], 潜在的机制尚不清楚, 可能与人乳头瘤病毒感染造成的免疫调节失衡、生活方式以及宫颈组织切除后的“机械性弱点”有关^[12]。

2.3 局部手术治疗对妊娠结局的影响

2.3.1 不孕 CIN 的治疗似乎不会影响生育能力^[13]。Kyrgiou 等^[14]发现, 治疗与否对妊娠率影响不显著, 不孕症女性比例也未明显增加。Kalliala 等^[15]发现, CIN 治疗不仅没有减少妊娠发生率, 首

[收稿日期] 2019-01-02 [修回日期] 2019-02-03

[通讯作者] [△]陈飞, E-mail: ChenFei@pumch.cn

次妊娠的发生率和活产率反而显著升高。但也有研究表明治疗后宫颈形态改变影响精子进入子宫腔,宫颈腺体改变影响精子的生存和迁移,与治疗相关的心理症状也可能影响患者的怀孕意愿^[16]。

2.3.2 妊娠丢失 宫颈锥切术史与中期妊娠丢失风险增加可能有关。Bjorge 等^[17]研究发现,有手术史者(尤其是 LEEP 或 LC)自然流产的风险显著升高,并且有研究者发现这种风险可持续 1 年以上^[18]。Kyrgiou 等^[14]发现早期妊娠的流产率并未显著增加,但中期妊娠的丢失率显著增加。而 Kalliala 等^[15]则发现 CIN 手术后患者的流产率并未增加。

2.3.3 未足月胎膜早破 CIN 局部手术患者发生未足月胎膜早破(premature rupture of the membranes, PPRM)的风险升高。Kyrgiou 等^[14]在一项荟萃分析中发现,与未治疗患者相比,有 LEEP 史的女性发生 PPRM 的风险显著增加。LC 和消融术与之无关。针对 LEEP、LC 的观察性研究^[19]发现,切除的深度 $\geq 10\text{mm}$ 可能是发生 PPRM 的一个独立危险因素,这可能与切除部分组织后,宫颈防御能力降低,使病原微生物易入侵造成羊膜感染有关。

2.3.4 早产 宫颈切除疗法比消融疗法风险高,CKC 与早产发生率明显相关已达成共识,而 LEEP、消融术与早产发生的相关性结论尚不一致。部分研究表明^[3,18],LEEP 与早产风险增加显著相关。Kyrgiou 等^[2]发现 LC 与早产可能相关,LA 与产科风险不显著相关。同时,大量研究表明早产风险与治疗次数、锥长呈正相关^[2, 5, 20-23]。与只接受过 1 次宫颈锥切术的女性相比,有 2 次及以上锥切术史的女性早产风险增加至 2~5 倍^[19, 24]。Kyrgiou 等^[2]还发现,即使是锥长小于 10mm 风险也会增加,大于 10mm 风险增加 2 倍,大于 15mm~17mm 增加 3 倍,大于 20mm 增加 5 倍。

2.3.5 其他并发症 有研究表明^[3, 15],CKC、LEEP 与低出生体重儿风险增加有关,与剖宫产率、妊娠终止、宫外孕和葡萄胎的发生无关。通常认为切除疗法的手术并发症发病率高于消融法,但 Martin-Hirsch 等^[11]通过 meta 分析发现,二者的不良反应(例如出血、疼痛)无明显差异。

2.4 LEEP 及 CKC 术后妊娠结局分析

宫颈锥切可以对切除的组织进行全面病理分析,了解病变的范围、有无间质浸润、级别等,弥补阴道镜活检的不足,减少漏诊,同时避免盲目扩大手术范围和过度治疗。

2.4.1 LEEP 及 CKC 的区别 LEEP 及 CKC 是临

床常用治疗方法。LEEP 可在门诊完成,手术过程短,出血少,方便易行,但组织边缘可能会碳化,从而对病理判断造成影响。CKC 需要麻醉、在手术室进行,时间较长,但宫颈暴露效果更好,可同时进行全麻下触诊,组织边缘清晰。二者的适应证目前多重叠,因此手术方式的选择还应考虑治疗效果与并发症,尤其是妊娠相关并发症。

2.4.2 LEEP 与 CKC 的比较 在妊娠相关风险比较方面,有研究表明^[17,25],LEEP 与自然流产风险增加的相关性更强;CKC 与早产相关性更强,特别是妊娠早期接受治疗的女性。早产与组织切除量呈正相关^[26],与时间的进展呈负相关。何志芳等^[27]发现宫颈锥切术引起早产的相关因素不仅与锥切病变部位的体积、深度有关,还与切除宫颈组织的体积占整个宫颈的比例大小有关,且更为重要的是,LEEP 通常切除的组织体积较少,对妊娠结局的影响也较小。Jin 等^[28]则发现 LEEP 与严重早产(<28 周、<32/34 周)有关,还与未足月胎膜早破、低出生体重儿的高风险有关,而与剖宫产率、引产/死产率、围产期死亡率、新生儿死亡率和新生儿重症监护病房入院率无关。张金荣等^[29]研究表明二者在妊娠、异位妊娠、流产、早产、足月产及低体重出生儿的发生率和分娩方式均无差异($P>0.05$)。术后妊娠时间选择方面,Himes 等^[30]发现 CKC 术后 2.5 个月妊娠与 10.5 个月妊娠相比,早产风险显著提高。而 LEEP 术后 1 年内妊娠与 1 年后妊娠相比,早产率无明显差异,但自然流产风险增加^[31]。有研究显示^[32],在妊娠相关并发症方面,LEEP 可能比 CKC 更安全。就疗效及手术并发症的比较而言,有研究发现^[26, 32],在 CIN 复发率、残端率、宫颈狭窄、复发的中位时间、手术时间和输血率等方面,这两种方法则无显著差异。而 Santesso 等^[25]进行荟萃分析发现,LEEP 术后 1 年 CIN2~3 的复发率较 CKC 高(5.3% vs 1.4%),CKC 术后并发症(如出血、损伤周围脏器)比 LEEP 更常见。张金荣等^[29]研究表明 LEEP 术中出血量、手术时间、术后感染及并发症总发生率均低于 CKC 组。

3 CIN 患者治疗后不良妊娠结局预防措施

CIN3 患者在接受宫颈局部治疗后仍有 32%~47% 的复发率,其中 12%~40% 可进展为宫颈浸润癌^[33],因此还应接受至少 10 年的长期随访。在受孕前或第一次产检时,应向有 CIN 治疗史的女性告知相关不良妊娠结局的风险。研究表明^[34]锥切术

后的女性在中期妊娠经阴道超声检查时,如发现宫颈较短,则早产的风险更高。因此,Miller 等^[35]推荐这些女性定期监测宫颈长度变化。在妊娠 16~32 周,每隔一周监测 1 次。妊娠 22 周后视情况增加宫颈阴道分泌物胎儿纤连蛋白的检测,以进一步明确早产的风险。锥切术深度非常深或进行过 2 次及以上治疗的患者可能会受益于此方法。

目前尚无学者对预防性宫颈环扎术的作用进行充分研究,并且其有效性尚存争议,其本身也与围生期的风险增加有关。因此,不应仅根据宫颈锥切术史就进行预防性宫颈环扎术。

综上所述,CIN 患者本身较一般人群有更高的早产风险;宫颈局部治疗与早产、妊娠丢失、未足月胎膜早破、低出生体重儿等风险增加有关,但目前结论尚不统一;LEEP 与 CKC 相比,在 CIN 复发率、复发中位时间、手术时间和输血率等方面无显著差异,在妊娠相关并发症方面 LEEP 可能比 CKC 更安全;有生育要求的 CIN 患者,在手术治疗前应向其告知相关妊娠结局风险,密切监测,并长期随访。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, et al. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence [J]. Br J Cancer, 2014, 111 (5): 965-969.
- [2] Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 11: CD012847.
- [3] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2006, 367 (9509): 489-498.
- [4] Kalliala I, Anttila A, Dyba T, et al. Pregnancy incidence and outcome among patients with cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study [J]. BJOG, 2012, 119 (2): 227-235.
- [5] Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2016, 354: i3633.
- [6] Mariani L, Sandri MT, Preti M, et al. HPV-testing in follow-up of patients treated for CIN2+ lesions [J]. J Cancer, 2016, 7(1): 107-114.
- [7] Castle PE, Murokora D, Perez C, et al. Treatment of cervical intraepithelial lesions [J]. Int J Gynecol Obstet, 2017, 138(S1): 20-25.
- [8] Russomano F, Tristao MAP, Cortes R, et al. A comparison between type 3 excision of the transformation zone by straight wire excision of the transformation zone (SWETZ) and large loop excision of the transformation zone (LLETZ): a randomized study [J]. BMC Womens Health, 2015, 15: 12.
- [9] 魏振玲. 高频电波刀在宫颈病变治疗中的应用 [J]. 医药论坛杂志, 2007, 28(6): 64-65.
- [10] Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia [J]. Int J Cancer, 2006, 118(8): 2048-55.
- [11] Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (12): CD001318.
- [12] Kyrgiou M, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. Increased risk of preterm birth after treatment for CIN [J]. BMJ, 2012, 345: e5847.
- [13] Jakobsson M, Gissler M, Tiitinen A, et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent IVF deliveries [J]. Hum Reprod, 2008, 23(10): 2252-2255.
- [14] Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2014, 349: g6192.
- [15] Kalliala I, Anttila A, Nieminen P, et al. Pregnancy incidence and outcome before and after cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study [J]. Cancer Med, 2014, 3(6): 1512-1516.
- [16] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(3): 249-257.
- [17] Bjorge T, Skare GB, Bjorge L, et al. Adverse pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia [J]. Obstet Gynecol, 2016, 128(6): 1265-1273.
- [18] Papoutsis D, Underwood M, Parry-Smith W, et al. Early and late pregnancy outcomes in women treated with cold-coagulation versus LLETZ cervical treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(4): 1015-1025.
- [19] Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, et al. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery [J]. Obstet Gynecol, 2009, 114(6): 1232-1238.
- [20] Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial

- neoplasia in England : nested case-control study [J]. BMJ, 2014, 349 : g6223.
- [21] Bjorge T, Skare GB, Bjorge L, et al. Adverse pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia [J]. Obstet Gynecol, 2016, 128(6) : 1265-1273.
- [22] Yin GP, Li J, Wu AF, et al. Four categories of LEEP for CIN of various areas : a retrospective cohort study [J]. Minim Invasiv Ther, 2017, 26(2) : 104-110.
- [23] Heinonen A, Gissler M, Riska A, et al. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm delivery [J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(5) : 1063-1068.
- [24] Ortoft G, Henriksen TB, Hansen ES, et al. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy [J]. BJOG, 2010, 117(3) : 258-267.
- [25] 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 Gynecol Obstet, 2016, 132(3) : 266-271.
- [26] Jiang YM, Chen CX, Li L. Meta-analysis of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9 : 3907-3915.
- [27] 何志芳,邱家玲. 宫颈环形电切术和冷刀锥切术对妊娠影响的比较[J]. 中华全科医学, 2014, 12(10) : 1627-1628.
- [28] 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.
- [29] 张金荣,赵远. 宫颈环形电切术与宫颈冷刀锥切术治疗高级别上皮内瘤变的临床效果及妊娠结局对比分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(7) : 472-475.
- [30] Himes KP, Simhan HN. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth [J]. Obstet Gynecol, 2007, 109(2) : 314-319.
- [31] Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, et al. Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes [J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(6) : 1154-1159.
- [32] Hong J, Min K, Koo Y, et al. Comparison of clinical outcomes in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia undergoing bovie electroknife conization versus cold knife conization [J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24 (9) : 728-729.
- [33] Bekos C, Schwameis R, Heinze G, et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management : results from large cohort, systematic review, meta-analysis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1) : 6383.
- [34] Crane JMG, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia [J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(1) : 37-44.
- [35] Miller ES, Grobman WA. The association between cervical excisional procedures, midtrimester cervical length, and preterm birth [J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(3) : 242.