

Clinical Outcomes of Treated and Untreated Mild Cervical Intraepithelial Neoplasia: Meta Analysis

Jianming Zhu, Yunhong Yao, Tianyun Pang, Xiafei Gu, Haixian Kang, Lixing Li, Pan Fan, Xinrong Hu*

Cancer Research Institute, Guangdong Medical College, Dongguan Guangdong
Email: *huxinrong@163.com

Received: Jul. 15th, 2017; accepted: Aug. 4th, 2017; published: Aug. 10th, 2017

Abstract

To evaluate the clinical outcomes of the treated and untreated mild cervical intraepithelial neoplasia (cervical intraepithelial neoplasia grade I, CIN I). Methods: Using keywords (CIN I + follow up), CQVIP, WanFang, CNKI and PubMed database were computer retrieved. The references about the clinical outcomes of CIN I were included. RevMan Version 5.3 Software Processing Analysis. Results: 16 articles were included in the standard. CIN I totaled 2325 cases, with an average follow-up of 13.7 months. 1297 cases belonged to the treatment group, in which 960 cases were faded (faded rate was 74%), and 337 cases were sustained or progressed (sustained to progression rate was 26%); The untreated group 1028 cases, in which 602 cases were faded (faded rate was 59%), and 426 cases were sustained or progressed (sustained to progression rate was 41%). Meta analysis showed that the faded rate of CIN I was 4.69 times, and the ratio of sustained to progression was 0.21 times, as in the non-treatment group. Conclusion: The faded effect of the treatment for CIN I might be significantly obvious. The active treatment of CIN I can effectively prevent CIN I from the progression to cervical cancer.

Keywords

CIN I, Follow up, Clinical Outcome, Meta Analysis

治疗和未治疗的轻度宫颈上皮内瘤变的临床转归：Meta分析

朱建明, 姚运红, 庞天云, 谷夏斐, 康海仙, 李丽星, 范盼, 胡新荣*

广东医科大学肿瘤研究所, 广东 东莞

*通讯作者。

文章引用: 朱建明, 姚运红, 庞天云, 谷夏斐, 康海仙, 李丽星, 范盼, 胡新荣. 治疗和未治疗的轻度宫颈上皮内瘤变的临床转归: Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2017, 7(3): 171-178. DOI: 10.12677/acm.2017.73028

Email: huxinrong@163.com

收稿日期: 2017年7月15日; 录用日期: 2017年8月4日; 发布日期: 2017年8月10日

摘要

综合评价轻度宫颈上皮内瘤变(CIN I)经治疗和未治疗的临床转归。方法: 以关键词CIN I + 随访(follow up)进行计算机检索维普中文科技期刊数据库、维普期刊资源整合服务平台、万方中华医学会数字化期刊、CNKI中国学术期刊网络出版总库、PUBMED (MEDLINE数据库), 纳入研究CIN I在临床转归的文献, RevMan 5.3版软件处理分析。结果: 符合要求的文献共纳入16篇, CIN I共计2325例, 平均随访13.7个月。治疗组共1297例, 其中消退960例(消退率为74.0%), 持续或进展337例(持续及进展率为26.0%); 未治疗组共1028例, 其中自然消退602例(消退率为59.0%), 持续或进展426例(持续进展率为41.0%)。Meta分析结果显示, 经治疗的CIN I消退率比值是非治疗组的4.69倍, 持续及进展率比值是0.21倍。结论: CIN I经治疗后消退的效果明显, 对CIN I积极治疗可以有效防治CIN进展为宫颈癌。

关键词

CIN I, 随访, 临床转归, Meta分析

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈上皮内瘤变(CIN)是一组与宫颈浸润癌关系密切的癌前病变, 包含 CIN I (轻度)、CIN II (中度)、CIN III (重度)。现已证实, CIN 及宫颈癌发生的一个必要条件是高危型 HPV [1]。感染 HPV 后, 宫颈上皮发生 CIN 病变, 再进展至浸润癌约 8~10 年时间[2]。在这漫长的时间窗口期, 若早发现 CIN 并尽早治疗, 可极大减低宫颈癌的产生。CIN I 程度最轻, 但发病非常常见。目前对 CIN I 是否需要治疗, 治疗效果如何, 国内外专家学者尚未形成统一意见。针对此问题, 我们检索国内外文献, 对筛选资料可靠、合理的文献行 Meta 分析。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

用关键词与非关键词相结合的方式, 检索维普中文科技期刊数据库、维普期刊资源整合服务平台、万方中华医学会数字化期刊、CNKI 中国学术期刊网络出版总库、PUBMED (MEDLINE 数据库)。中文检索词为: 子宫颈上皮内瘤变, 随访, 临床转归; 英文检索词: CIN I, clinical outcome, follow up; 检索语种: 英语和中文; 检索年限: 不限。

2.2. 筛选标准

选取标准: 1) 国内外公开报道的一次文献, 且内容涉及 CINI 经治疗的和未治疗组的临床转归; 2) CIN 经临床病理诊断证实; 3) 材料全面, 有综合的统计指标 95%可信区间(confidence interval, CI)或比值比

(Odds Ratio, OR)或通过足够的信息可计算出 95% CI 和 OR 值。排除标准: 1) 同一作者内容雷同的反复报道; 2) 原始关键数据有遗漏记录不完全, 无法应用的文献; 3) 没有对照组的文献; 4) 综述文献。

2.3. 试验筛选

根据选取与排除标准, 由两名工作者独立完成。若有分歧时, 交由专家胡新荣教授判断或是双方讨论解决。

2.4. 质量评价

对纳入的文献参照 Jadad [3]评分进行质量评价, 定义较高质量的研究为 4~7 分, 较低质量的研究为 1~3 分。

2.5. 统计学处理

应用金山公司旗下的办公软件 WPS Office 建立数据库, 并行初步运算, Revman 5.3.3 软件完成分析。根据文献中 CINI 临床处理方式有两大类, 提出二级分类, 即经治疗的 CINI 和未治疗的 CINI。分析研究间的异质性。采用定量检测的 I² 检验法和定性检测的 Q 检测法。若同时满足 $I^2 < 50\%$ 和 $P > 0.01$ 可视为多个同类研究之间有同质性, 使用固定效应模型; 反之则使用随机效应模型, OR 值和 95% CI 为 Meta 分析的合并效应量。

3. 结果

3.1. 检索文献

初筛 403 篇, 依照筛选标准, 审阅文献题录、摘要、全文, 最终纳入 16 篇。纳入文献原始数据见表 1。

从表 1 中可观察到治疗组和未治疗组的 CINI 消退、持续及进展的病例分布情况, 此外, 还可观察到以下情况。在治疗组中, 药物治疗共 552 例, CINI 消退 413 例, 消退率为 75.0%; 手术治疗共 404 例, 消退 349 例, 宫颈上皮内瘤变 1 级临床消退率为 86.0%; 药物 + 手术治疗共 300 例, CINI 消退 198 例, 临床消退率为 66% (只有一个文献)。在治疗组中, 随访超过一年共 519 例, 消退 420 例, 宫颈上皮内瘤变 1 级临床消退率为 81.0%; 随访少于一年共 778 例, 消退 540 例, 宫颈上皮内瘤变 1 级临床消退率为 69.0%。在未治疗组中, 随访超过一年共 662 例, CINI 消退 497 例, 消退率为 75.0%; 随访少于一年共 366 例, CINI 消退 105 例, 消退率为 29.0%。

3.2. 文献质量评价

CINI 经治疗和未治疗临床转归分析纳入文献共计 16 篇。其中, 评分为 4~7 分的有 7 篇文献, 为较高质量的研究; 其他 9 篇为 1~3 分, 为较低质量研究。纳入的 16 篇文献有 1 篇文献对随机分配方案进行了充分的隐藏, 5 篇表明进行了随机分配方案的隐藏; 6 篇文献提及采用了盲法; 6 篇文献描述了失访的病例数或原由。筛选文献的质量评价结果见表 2。

3.3. CINI 经治疗和未治疗的临床转归 Meta 分析综合评价指标消退率、持续及进展率

1) 治疗组和未治疗组临床消退率比较分析, 检验异质性结果为 $P < 0.00001$, $I^2 = 3\%$, 表明该研究间具有异质性, 因而采纳随机效应模型。Meta 分析显示治疗组 CINI 共 1297 例, 其中 CINI 消退 960 例(消退率为 74.0%), 未治疗组 1028 例, 其中自然消退 602 例(消退率为 59.0%); CINI 经治疗与未治疗临床消退率的比较合并 OR 值 4.69 (95% CI 2.59~8.51); 差异有统计学意义($P < 0.00001$)。见图 1。

Table 1. The basic information of the literature
表 1. 纳入文献数据

纳入研究(年)	治疗组			治疗方式	未治疗组			随访时间
	消退	持续及进展	总数		消退	持续及进展	总数	
Francisco A.R. Garcia 2014 [4]	21	20	41	药物	21	18	39	4 M
刘惠玉 2015 [5]	19	1	20	手术	143	16	159	12 M
刘瑶 2007 [6]	88	20	108	药物	14	26	40	3 M
吴芸 2013 [7]	60	3	63	手术	46	17	63	24 M
周宇涵 2015 [8]	27	3	30	手术	26	29	55	24 M
姜华 2013 [9]	59	27	86	手术	50	10	60	24 M
崔丽阳 2013 [10]	47	1	48	手术	34	21	55	24 M
张明英 2012 [11]	13	13	26	药物	3	22	25	5 M
张燕 2015 [12]	23	7	30	药物	8	22	30	6 M
徐又先 2013 [13]	41	7	48	药物	16	24	40	9 M
徐如意 2010 [14]	36	33	69	药物	2	10	12	6 M
杨琳 2013 [15]	198	102	300	药物、手术	6	74	80	3 M
沈兢兢 2013 [16]	71	44	115	药物	28	30	58	24 M
王君 2010 [17]	69	27	96	药物	19	41	60	6 M
耿宇宁 2013 [18]	137	20	157	手术	170	42	212	36 M
辛晓玲 2015 [19]	51	9	60	药物	16	24	40	9 M
合计	960	337	1297		602	426	1028	

Table 2. The quality of the literature included in the study
表 2. 纳入研究的文献质量评价

纳入研究(年)	随机序列的产生	随机化隐藏	盲法	撤出与退出	总分
Francisco A.R. Garcia 2014 [4]	1	1	2	0	4
刘惠玉 2015 [5]	1	0	2	0	3
刘瑶 2007 [6]	1	1	2	0	4
吴芸 2013 [7]	1	0	0	1	2
周宇涵 2015 [8]	1	1	2	0	4
姜华 2013 [9]	1	0	1	0	2
崔丽阳 2013 [10]	1	1	1	1	4
张明英 2012 [11]	1	0	2	0	3
张燕 2015 [12]	1	0	1	0	2
徐又先 2013 [13]	1	0	2	1	4
徐如意 2010 [14]	2	2	1	0	5
杨琳 2013 [15]	1	0	0	0	1
沈兢兢 2013 [16]	1	0	1	1	3
王君 2010 [17]	1	0	1	0	2
耿宇宁 2013 [18]	1	0	1	1	3
辛晓玲 2015 [19]	1	1	1	1	4

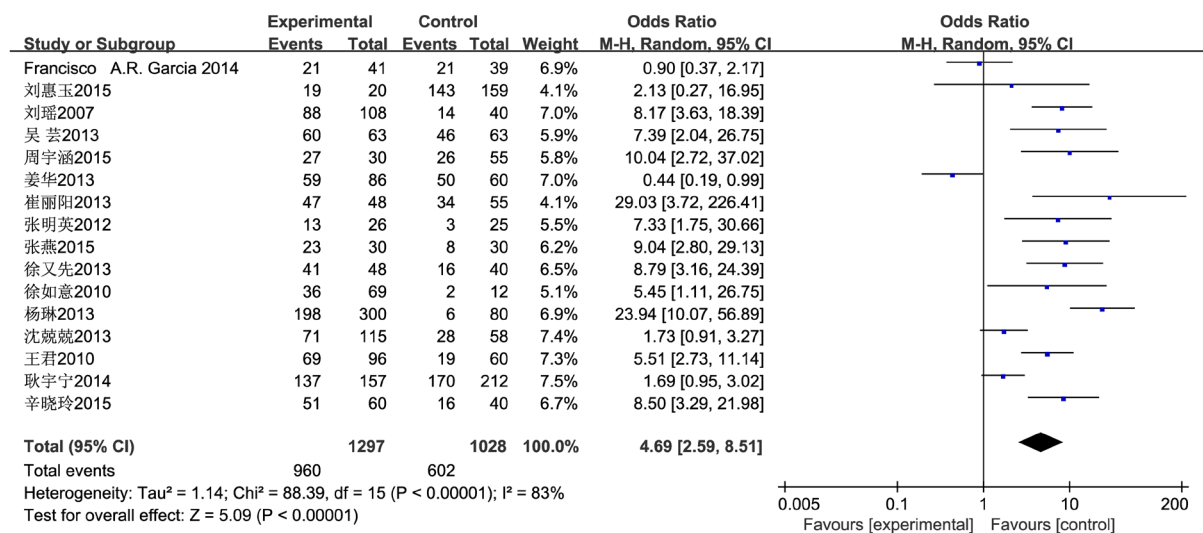


Figure 1. Meta-analysis of clinical regression rates in the treatment and untreated groups

图 1. 治疗组和未治疗组临床消退率比较 Meta 分析

2) 治疗组和未治疗组临床持续及进展率比较分析, 检验异质性结果为 $P < 0.00001$, $I^2 = 83\%$, 表明该研究间具有异质性, 因而采纳随机效应模型。Meta 分析显示治疗组 CINI 共 1297 例, 其中病变持续及进展 337 例(持续及进展率为 26.0%), 未治疗组 1028 例, 其中病变持续及进展 426 例(持续及进展率为 41.0%); CINI 经治疗和未治疗临床持续及进展率的比较合并 OR 值 0.21 (95% CI 0.12~0.39); 差异有统计学意义($P < 0.00001$)。见图 2。

3.4. 发表性偏倚的评估

在病变消退率、持续及进展率方面, 漏斗图分布均较分散, 提示样本量有点偏小, 发表偏倚存在。见图 3 和图 4。

4. 讨论

宫颈癌是现代女性最常见的生殖系统恶性肿瘤, 且其发病越来越年轻化。随着现代医学技术的快速发展和广泛普及应用, 对宫颈癌筛查和早期发现 CIN 已不是问题。CIN I 是最早期和最轻的 CIN 病变, 在妇女中发病相当普遍。但是, 要不要对 CIN I 进行医治, 疗效如何?至今国内外专家学者仍未有统一意见。有学者认为合理得干预 CIN I, 对于阻断宫颈癌的发生发展有显著作用[20]。还有学者建议除非 CIN I 病变有进展, 否则不需治疗, 定期随访观察则可[21]。本研究通过查阅并纳入关于治疗和未治疗对 CIN I 消退、持续及进展发生影响的 16 篇文献, 进行综合分析, 系统评价, 试图回答要不要对 CIN I 治疗的问题。

本研究选入文献 16 篇, CIN I 共计 2325 例, 平均随访 13.7 个月, 其治疗组的 CIN I 临床消退率为 74.0%, 持续及进展率为 26.0%; 未治疗组 CIN I 临床消退率为 59.0%, 持续及进展率为 41.0%, Meta 分析数据显示: 治疗组 CIN I 临床消退率是非治疗组的 4.69 倍, 治疗组持续及进展率是非治疗组的 0.21 倍, 差异均有统计学意义, 表明对 CIN I 治疗有利于 CIN I 消退及预防进展, 对 CIN I 应该积极治疗。

值得关注的是, 对轻度宫颈上皮内瘤变 CIN I 的临床转归, 治疗方式的选择是很重要的。本研究结果表明, 药物治疗组 CIN I 临床消退率为 75.0%, 手术治疗组 CIN I 临床消退率为 86.0%, 药物 + 手术治疗组的消退率为 66%, 提示相比于药物治疗, CIN I 经手术治疗效果更好。但是, 无论那一种治疗,

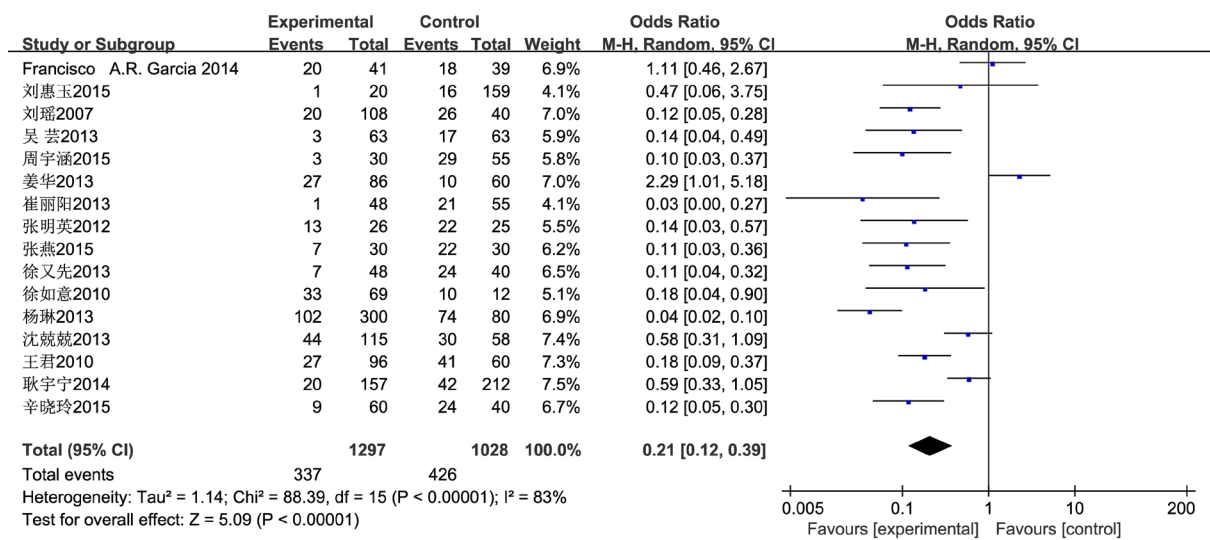


Figure 2. Meta-analysis of clinical sustained to progression rate in the treatment and non-treatment groups

图 2. 治疗组和未治疗组临床持续及进展率比较 Meta 分析

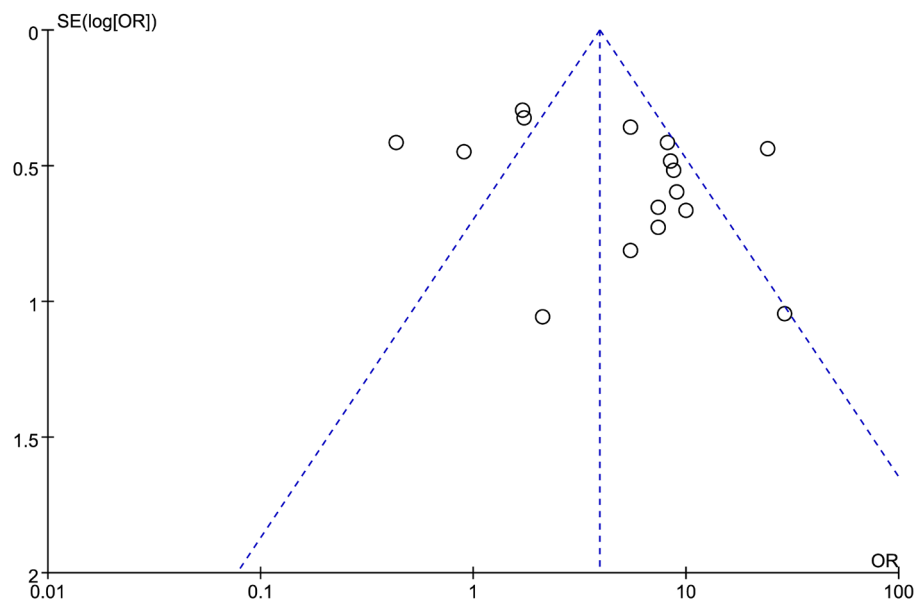


Figure 3. Basic funnel figure of comparison of clinical regression rates in the treatment and untreated groups

图 3. CIN I 经治疗和未治疗的临床消退率比较漏斗图分析

其效果均优于未治疗(未治疗的自然消退率为 59.0%), 仍然支持对 CIN I 应该进行积极治疗的结论。但从前面结果来看, 手术治疗组消退率比药物 + 手术治疗组消退率还要高, 本文难以解析此现象, 需要做进一步研究论证。

在随访时间上, 随访超过一年的治疗组消退率为 81.0%, 随访少于一年的治疗组消退率为 69.0%; 随访超过一年的未治疗组消退率为 75.0%, 随访少于一年的未治疗组消退率为 29.0%。无论随访超过一年还是少于一年, 治疗组的 CIN I 消退率均高于未治疗组。但是, 应该看到随访超过一年后未治疗组的消退率和治疗组消退率的差异在减小。是否可以推测随着随访(观察)时间的延长, 未治疗组的消退率和治疗组消退率的差异将不复存在? 本文现有的资料不足解析本问题。但是, 这又是一个很值得进一步研讨的问题。

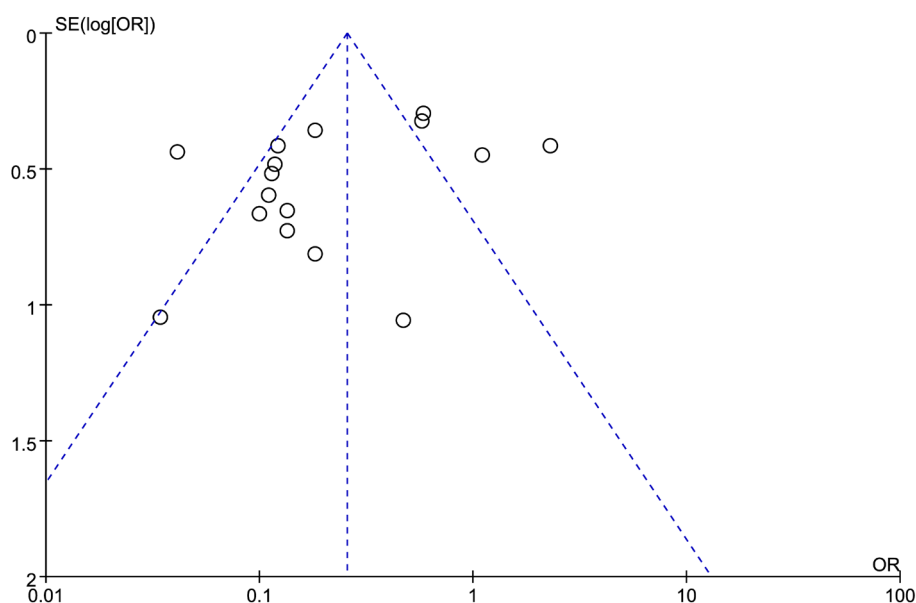


Figure 4. Basic funnel figure of comparison of clinical sustained to progression rate in the treatment and non-treatment groups

图 4. CINI 经治疗和未治疗的临床持续及进展率比较漏斗图分析

综上所述，无论在病变消退，还是在持续及进展方面，CINI 病变进行治疗的效果明显优于未治疗，对于指导临床医生对明确病理诊断的 CINI 及时实行治疗存在一定价值。

基金项目

国家自然科学基金(81572566); 广东省自然科学基金(2014A030313536)。

参考文献 (References)

- [1] Bosch, F.X., et al. (2002) The Causal Relation between Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 55, 244.
- [2] 朱燕霞, 侯洪春. 宫颈上皮内瘤变的高危因素及诊治的研究进展[J]. 泰山医学院学报, 2011, 32(7): 556-560.
- [3] Jadad, A.R., et al. (1996) Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1-12.
- [4] Garcia, F.A.R., et al. (2014) Results of a Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Polyphenon E in Women with Persistent High-Risk HPV Infection and Low-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecologic Oncology*, 132, 377-382. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.034>
- [5] 刘惠玉. 宫颈上皮内瘤样病变转归与病理分级, 治疗及 HR-HPV 感染的关系[J]. 山东医药, 2015, 55(33): 70-71.
- [6] 刘瑶, 等. 宫颈注射干扰素治疗宫颈上皮细胞内瘤变 I 级的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(20): 2854-2856.
- [7] 吴芸. 126 例宫颈上皮内瘤变 I 级的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(21): 57-58.
- [8] 周宇涵, 等. 联合检测高危型人乳头瘤病毒与端粒酶基因扩增在轻度宫颈上皮内瘤变分流管理中的意义[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(11): 1032-1035, 1040.
- [9] 姜华. 高危型 HPV 感染及随访方式对 CIN I 转归的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40(4): 324-326.
- [10] 崔丽阳, 赵树旺. 116 例宫颈上皮内瘤变 1 级患者非治疗与治疗后的临床转归[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(1): 11-13.
- [11] 张明英. 中药雄黄治疗宫颈上皮内瘤样病变及 HPV 感染的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(8): 580-581.

- [12] 张燕. 三妙丸加减方治疗湿热型伴 HR-HPV 持续感染 CINI 的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [13] 徐又先, 等. 中药二黄散治疗伴有持续性 HPV 感染的宫颈上皮内瘤变[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(9): 1826-1827.
- [14] 徐如意, 李丹, 李力. 鱼腥草联合中药汤剂治疗宫颈上皮内瘤变, HPV 感染并宫颈炎的临床观察[J]. 西部中医药, 2010, 23(6): 38-40.
- [15] 杨琳, 等. 4 种疗法对宫颈上皮内瘤变 I 级的治疗效果比较[J]. 山东医药, 2013, 53(11): 59-60.
- [16] 沈兢兢, 等. 保妇康栓和干扰素栓对低度子宫颈上皮内瘤变 1 级作用的临床研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(6): 509-512.
- [17] 王君, 等. 重组人干扰素 a-2b 治疗宫颈上皮内瘤变疗效观察[J]. 西部医学, 2010, 22(11): 1995-1996.
- [18] 耿宇宁, 张为远, 吴玉梅. 高危 HPV 阳性的低度宫颈上皮内瘤变的转归与治疗[J]. 中国医药导报, 2014, 11(36): 39-42.
- [19] 辛晓玲, 刘志杰, 蒋汉霞. 苦参对高危型 HPV 感染的 CIN1 患者宫颈局部 T 细胞亚群的影响[J]. 环球中医药, 2015, 8(S2): 150.
- [20] Ostor, A.G. (1993) Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Critical Review. *International Journal of Gynecological Pathology*, 12, 186-192. <https://doi.org/10.1097/00004347-199304000-00018>
- [21] 樊庆泊, 郎景, 沈铿. 子宫颈环型电切除操作在宫颈上皮内瘤变诊治方面的应用[J]. 现代妇产科进展, 2002, 11(6): 472-473.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org