

子宫颈环形电切术与 CO₂ 激光汽化治疗 宫颈上皮内瘤变 2 级的价值医学

孙璐璐¹, 曹冬焱¹, 杨佳欣¹, 卞美璐³, 魏丽慧⁴, 杨 丽⁵, 成宁海¹,
杨 毅¹, 王友芳¹, 程雪梅¹, 虎丽军¹, 陈 杰², 郎景和¹, 沈 铿¹

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 ¹妇产科 ²病理科, 北京 100730

³中日友好医院妇产科, 北京 100029

⁴北京大学 人民医院妇产科, 北京 100044

⁵北京市普仁医院妇产科, 北京 100062

通信作者: 沈 铿 电话: 010-65296218 E-mail: shenken@vip.sina.com

【摘要】目的 多中心研究评价子宫颈环形电切术 (loop electrosurgical excision procedure, LEEP) 与 CO₂ 激光汽化治疗宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 2 级的疗效、费用及术后生活质量。方法 选取宫颈活检病理证实的 CIN₂ 患者 338 例, 分别采用 LEEP 术和 CO₂ 激光汽化治疗, 术后 3、6 及 12 个月进行随访, 记录疗效、并发症及费用, 术后 12 个月填写生活质量问卷。结果 LEEP 组 195 例患者, 病变缓解 174 例 (89.2%)、病变复发 7 例 (3.6%); 激光组 143 例患者, 病变缓解 124 例 (86.7%)、病变复发 1 例 (0.70%), 两组疗效比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。LEEP 组术后痊愈时间、手术次数、术中出血量及平均治疗费用与激光组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 两组术后生活质量评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 LEEP 与 CO₂ 激光汽化治疗 CIN₂ 是安全而有效的方法, 治疗前疾病状态的准确评估及术后规范随访对 CIN₂ 的治疗具有重要作用。同时, 妇科医生应加强对患者生活质量的重视。

【关键词】 宫颈上皮内瘤变 2 级; 电外科手术; 激光; 汽化

【中图分类号】 R711.74; R713 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2011)02-0129-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2011.02.008

Value based Medicine of Loop Electrosurgical Excision Procedure and CO₂ Laser Vaporization for Cervical Intraepithelial Neoplasia 2

SUN Lu lu, CAO Dong yan, YANG Jia xin, BIAN Mei lu, WEI Li hui,
YANG Li, CHENG Ning hai, YANG Yi, WANG You fang, CHENG Xue mei,
HU Li jun, CHEN Ji, LANG Jing he, SHEN Ken g

¹ Department of Obstetrics and Gynecology ² Department of Pathology Peking Union Medical College Hospital

Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College Beijing 100730, China

³ Department of Obstetrics and Gynecology China Japan Friendship Hospital Beijing 100029, China

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology People's Hospital of Peking University Beijing 100044, China

⁵ Department of Obstetrics and Gynecology Beijing Puren Hospital Beijing 100062, China

Corresponding author: SHEN Ken g Tel: 010-65296218 E-mail: shenken@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To compare the effectiveness, cost and quality of life between loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and CO₂ laser vaporization in treating cervical intraepithelial neoplasia 2 (CN₂). Methods Total 338 women with colposcopic histopathologically confirmed CN₂ were enrolled in this study, of whom 195 underwent LEEP (LEEP group) and 143 underwent CO₂ laser vaporization (laser group). They were followed up 3, 6 and 12 months after treatment. A questionnaire of EORTC QLQ-C30 and QLQ-CX24 were filled out at 12 months follow-up. Results In LEEP group, CN was cured in 174 patients (89.2%) and relapsed in 7 (3.6%). In laser group, CN was cured in 124 patients (86.7%) and relapsed in 1 patient (0.70%) (both $P > 0.05$). The recovery time, number of operation, bleeding volume and costs were significantly different between these two groups ($P < 0.05$). Women treated with LEEP showed relatively identical quality of life compared with those treated with CO₂ laser vaporization. Conclusions Both LEEP and CO₂ laser vaporization are effective and reliable for the treatment of CN₂, while preoperative evaluations and postoperative follow-up are essential. Attention should also be paid to the postoperative quality of life.

【Key words】 cervical intraepithelial neoplasia grade 2; electrosurgery; laser vaporization

Med J PUMCH 2011; 2(2): 129-133

宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CN) 是一组与宫颈癌发生密切相关的癌前病变的统称, 根据病变程度分为 3 级 (CN₁、CN₂ 和 CN₃)。临床上对 CN₂ 的治疗还存在分歧, 在选择治疗方法时缺少循证医学及价值医学的证据。本文采用多中心研究方法, 对宫颈环形电切术 (loop electrosurgical excision procedure, LEEP) 和 CO₂ 激光汽化治疗 CN₂ 级的疗效、费用及术后生活质量进行比较, 为临床合理选择 CN₂ 的治疗方式提供依据。

对象和方法

对象

一般资料: 选取 2004 年 2 月至 2009 年 8 月就诊于北京协和医院、北京大学人民医院及中日友好医院妇产科因宫颈脱落细胞学异常行阴道镜检查及宫颈活检病理证实的 CN₂ 患者 338 例, 分别采用 LEEP (195 例) 和 CO₂ 激光汽化 (143 例) 治疗。患者年龄 20~65 岁, 平均年龄 (38 ± 9) 岁, 两组年龄构成及孕产次比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前宫颈脱落细胞学检查结果为 ASCUS 或 AGC89 例, LSIL167 例, HSIL82 例。

纳入标准: 18~65 岁有性生活妇女; 2 周内未行宫颈治疗; 无宫颈肿瘤病史。

排除标准: 病理活检提示宫颈上皮内瘤样变高于 2 级; 妊娠期妇女; 合并严重心、肝、肾、造血

系统疾病及精神病; 有急性阴道或宫颈炎。

方法

月经干净后 3~7 d 进行治疗, 治疗前行血常规、出凝血时间、心电图及白带常规、妇科检查等, 以排除阴道炎及盆腔急性炎症等手术禁忌证。

宫颈环形电切术手术方法: 采用局部麻醉, 于宫颈 3、9 点处各注射 2% 利多卡因 2.5 ml, 10 min 后开始手术。碘染后, 使用高频电刀 (深圳市金科威实业有限公司) 从宫颈 12 点处顺时针方向作 360° 环行切除, 标本送病理检查, 球形电极电凝止血, 放置碘仿纱条压迫止血, 于 24~48 h 内取出。

激光治疗方法: 激光组采用 JZ30GZ CO₂ 激光治疗机 (北京光电研究所), 用 5% 醋酸染色明确病变范围, 于病变外缘 2 mm 左右进行烧灼: 先从宫颈下唇外缘开始, 由外向内顺时针方向分层次烧灼。照射距离病变组织 3~5 cm, 光斑直径 0.2~0.4 mm。根据病变程度调整激光末端的功率, 一般控制在 10 W 左右。根据随访细胞学或病理结果决定是否再次治疗。

随访: 所有患者于治疗后 3、6 及 12 个月在妇科门诊进行薄层细胞学检测 (thinPrep cytologic test, TCT), 采用二代杂交捕获法检测高危型人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) DNA。细胞学结果为未明确诊断意义的不典型鳞状细胞 (atypical squamous cell of undetermined significance, ASCUS) 以上病变或合并 HPV-DNA 阳性时行阴道镜检查及宫颈活检。术后 12 个月随访时填写欧洲癌症研究与治疗机

构生活质量问卷 EORTC QLQ-C30 和 EORTC QLQ-CX24 (中文版), 计算各项得分, 并记录疗效、并发症以及治疗费用。以上随访记录及数据录入均由专人负责, 治疗费用指手术费用及术后并发症处理费用。

疗效判定: (1) 病变缓解: 12 个月随访期间宫颈脱落细胞学检查正常; (2) 病变持续: 治疗后宫颈脱落细胞学检查 6 个月内尚未正常且级别不变或加重; (3) 病变复发: 宫颈脱落细胞学检查正常后再次出现 ASCUS 以上病变。

并发症判定: (1) 阴道出血: 术后阴道流血量大于月经量, 需要急诊止血; (2) 阴道排液: 术后阴道排出淡红色血水, 持续时间超过 4 周。

统计学处理

采用 SAS9.1 统计软件进行分析。定量资料采用 检验、方差分析及 Wilcoxon 两样本秩和检验, 定性资料采用 χ^2 检验, 以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

LEEP 组接受手术治疗 1~2 次, 平均 1 次, 术中并发症为出血, 平均术中出血量为 1.5 ml, 平均住院时间为 4.3 d。激光组接受治疗 1~3 次, 平均 1.35 次, 无术中并发症发生, 无需住院。LEEP 组平均手术次数低于激光组, 两组手术次数、平均术中出血量及住院时间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。LEEP 组术后并发症为阴道出血及阴道排液各 3 例 (3%), 激光组术后并发症为阴道出血 1 例 (0.5%), 两组术后并发症发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。LEEP 组平均治疗费用为 1916 元, 激光组平均治疗费用为 684 元, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。LEEP 组术后病理结果为非上皮内病变 (包括炎症和病理阴性) 23 例 (11.8%), CN1 26 例 (13.3%), CN2 104 例 (53.3%), CN3 42 例 (21.5%)。

LEEP 组和激光组治疗后 3、6 及 12 个月 TCT 正常率分别为 62.1% (121/195) 和 34.3% (49/143)、23.1% (45/195) 和 27.3% (39/143)、5.6% (11/195) 和 21.7% (31/143), 两组 3 及 12 个月 TCT 正常率比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。LEEP 组和激光组术后病变缓解率、病变持续率和病变复发率分别为 89.2% (174/195) 和 86.7% (124/143)、7.2%

(14/195) 和 12.6% (18/143)、3.6% (7/195) 和 0.7% (1/143), 两组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (表 1)。LEEP 组和激光组痊愈时间、复发时间、疗效持续时间的中位数分别为 3 和 4 个月、7.5 和 9 个月、6 和 7 个月, 两组痊愈时间比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。LEEP 组和激光组术后各项生活质量平均得分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 2)。

病变持续和复发患者术前 HPV 均为阳性。LEEP 组 1 例患者术前 TCT 为低度鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), 术后病理为慢性宫颈炎及宫颈内膜炎, 切缘未见病变; 术后 3 个

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	总例数	病变缓解 [n (%)]	病变持续 [n (%)]	病变复发 [n (%)]
激光组	143	124 (86.7)	18 (12.6)	1 (0.7)
LEEP 组	195	174 (89.2) *	14 (7.2) *	7 (3.6) *

LEEP 子宫颈环形电切术; 与激光组比较, * $P>0.05$

表 2 两组患者术后生活质量比较

生活质量	激光组 (n=143)	LEEP 组 * (n=195)
EORTC QLQ-C30		
总健康状况/生活质量	63.2	65.6
体能	79.7	78.8
角色	81.1	82.0
情感	79.0	78.3
认知能力	81.3	80.3
社交能力	84.1	85.5
疲劳	29.6	30.5
恶心/呕吐	6.4	6.2
疼痛	15.6	16.5
呼吸困难	17.0	17.2
失眠	16.8	16.5
食欲不振	14.2	14.3
便秘	14.7	15.3
腹泻	7.1	7.2
经济困难	15.2	17.5
EORTC QLQ-CX24		
症状体验	6.2	8.5
自身形象	17.5	20.0
性功能/阴道功能	16.3	18.4
淋巴水肿	10.0	12.3
周围神经病	11.5	12.1
绝经症状	12.2	14.0
担忧性生活	15.3	18.2
性活动	23.0	23.5
享受性生活	29.3	30.7

EORTC 欧洲癌症研究和治疗机构; QLQ-C30 肿瘤患者一般生活质量问卷 (30 项); QLQ-CX24 宫颈癌患者生活质量问卷; LEEP 同表 1; 与激光组比较, * $P>0.05$

月 TCT为高度鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), HPV阳性, 活检提示 CN2~3, 再次实施锥切手术治疗, 术后病理为 CN2, 切缘未见病变; 2次术后 1个月随访 TCT正常, HPV阴性。LEEP组 7例复发患者均于术后 6个月后发生, 平均复发时间为 7个月, 其中 4例术后 HPV转阴, TCT正常后再次出现 ASCUS, 术后 12个月随访 3例 TCT转为正常, 1例为炎症; 1例术后病理提示局灶 CN3, 累及腺体, 内口切缘可见病变, 随访 HPV持续阳性, TCT正常后再次出现 ASCUS, 至随访终点尚未发生上皮内病变; 1例术后随访 HPV阳性但病毒载量呈指数下降, 术后 12个月 HPV转阴, 同时 TCT正常; 1例术后 HPV转阴后再次出现感染, 随访 TCT正常后出现 LSIL, 阴道镜及活检病理提示湿疣病变。激光组 4例恶化患者, 其中 2例术前 TCT为 ASCUS, 术后 4个月随访 TCT为 LSIL, 12个月随访 TCT转为正常, 同时 HPV转阴; 1例术前 TCT为 LSIL, 术后 3个月 TCT为 HSIL伴 HPV阳性, 阴道镜活检提示 CN2, 另 1例术前 TCT为 HSIL, 阴道镜检查部分转化区可见, 拟诊原位鳞癌, 而多点活检病理为 CN2, 4个象限受累, 行激光治疗 2次, 术后 TCT为持续 LSIL, HPV阳性, 术后 5个月阴道镜活检病理提示 CN1, 建议行 LEEP诊治, 患者拒绝而继续随访, 术后 12个月 TCT为 HSIL, 再次行阴道镜活检, 病理提示宫颈鳞癌早侵, 行全子宫切除术, 术后病理为宫颈鳞状细胞癌 I 期。激光组 1例复发患者, 术前 TCT为 HSIL, 随访 TCT正常后出现 LSIL, 阴道镜活检病理提示 CN2。

讨 论

宫颈上皮内瘤变的自然转归分为 3 个方向, 即消退、病变稳定、进展为更高一级的宫颈上皮内瘤变, 甚至宫颈浸润癌^[1], 对 CN2级的治疗临床上还存在分歧, 在选择治疗方法时也缺少循证医学及价值医学的证据。本文采用多中心研究方法, 对 LEEP 和 CO₂ 激光汽化治疗 CN2的疗效进行比较, 结果显示两组治愈率、病变持续率、复发率和术后并发症比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 提示两种疗法对 CN2的治疗均安全有效。CO₂激光汽化治疗^[2]以 CO₂为触媒, 利用激光对病变组织的热效应、光化学效应、压力效应破坏病变组织, 使病灶边缘凝

固、碳化、汽化、结痂, 脱痂后新生的鳞状上皮覆盖创面, 该疗法无需住院、费用低, 不影响生育, 尤其适用于年轻未育患者^[3], 但该治疗属于宫颈病变破坏治疗的一种, 不能获得组织标本供病理检查。LEEP治疗经电极尖端产生超高频电波, 与组织接触时产生高热而破坏组织, 促进宫颈鳞状上皮修复^[4], 操作简便、手术时间短、术中出血少、手术费用低、平均住院时间短, 甚至可以在门诊进行手术^[5], 切除组织边缘无炭化, 不影响标本病理学诊断, 因创面整齐、痂皮完整剥落, 术后宫颈恢复快, 便于细胞学及阴道镜检查^[6]。

为规范 CN的治疗, 美国阴道镜和宫颈病理协会 (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP) 在 2001年制定了阴道镜下活检组织学诊断 CN的处理指南^[7], 对 CN2的处理不建议观察, 推荐镜下能够观察到宫颈鳞柱交界的阴道镜检查满意的患者可选择宫颈病变破坏治疗和宫颈切除治疗, 但阴道镜检查不满意的患者只能选择宫颈切除治疗。因此, 治疗前对 CN2病变必须进行严格评估, 包括阴道镜检查 and 阴道镜下活检。本组患者中, LEEP术后随访发现宫颈微小浸润癌 1例, 该例患者治疗前阴道镜活检病理为 CN2, 但阴道镜检查部分转化区可见且拟诊为原位鳞癌, 由此可见治疗前对宫颈病变做全面的诊断和正确的评估是确保疗效的关键。

对 CN患者治疗后规范随诊与治疗方法一样, 具有同样重要的意义, ASCCP指南推荐规范的随诊为间隔 6个月的细胞学或细胞学结合阴道镜检查; CN2患者治疗后随诊细胞学为 ASCUS以上或 HPV-DNA阳性者, 应进一步行阴道镜检查^[7]。Paraskevaidi等^[8]进行系统分析认为, HPV检测对 CN病变残留及复发的敏感性达 90%, 明显高于敏感性为 70%的细胞学检查, 两者结合可使敏感性进一步增加。本组患者复发 8例, 术前 HPV均为阳性, 其中 5例术后 HPV转阴, 术后 12个月 TCT转为正常或炎症; 3例术后 HPV持续阳性或 HPV转阴后再次感染, 随访分别出现宫颈湿疣及 CN2等病变。由此可见, 细胞学检查与高危型 HPV检查结合可大大提高阳性复发病例的检出率, 尤其适合阴道镜技术不成熟的地区。在随访中, 细胞学检查是最基本的检查, HPV检查建议在治疗后 6个月开始, 以使机体有足够时间清除病毒, 减少对部分能自愈患者的过度干预。Wang等^[9]对 CN患者治疗 20年后浸润癌的发生

率进行系统分析, 结果表明该类患者宫颈浸润癌的发生率大约为 56/10 万, 远远大于普通人群的 5.6/10 万, 提示 CN 患者治疗后仍需要长期随访。ASCCP 指南推荐若 HPV-DNA 检测阴性或连续 2 次细胞学阴性, 应从术后 12 个月开始常规筛查 20 年^[10]。

循证医学 (evidence-based medicine) 是以临床结局最佳证据为基础的医学实践, 科学数据来自可重复的临床研究, 但循证医学忽略了患者的生活质量; 而价值医学 (value-based medicine) 是以系统干预的价值为基础的医学实践, “价值”既指延长患者的生存时间, 又指提高患者生活质量的能力。价值医学的信息取自患者, 使评价干预效果的参数标准化, 指导医生以最佳的方法治疗患者, 其最终目的在于促使最佳医疗干预措施成为宏观卫生政策, 也有利于微观个体的临床决策。目前临床有关妇科疾病价值医学的研究多限于肿瘤患者, 而对宫颈病变患者术后生活质量及治疗费用的研究鲜有报道。本研究从价值医学角度分析 CN₂ 患者的治疗及费用, 结果显示 LEEP 和 CO₂ 激光汽化两种治疗方法对患者总体健康状况及生活质量的影响比较差异无显著统计学意义 ($P > 0.05$), 且门诊激光治疗费用低于住院 LEEP 治疗的费用。提示妇科医生应增强对普通妇科疾病患者治疗后生活质量改善的意识, 努力帮助患者提高生活质量。

综上, LEEP 及 CO₂ 激光汽化用于 CN₂ 患者的治疗是安全而有效的, 但治疗前阴道镜检查是否满意影响患者的预后, 故应重视阴道镜检查对临床治疗的指导作用, 且术后随访与治疗具有同样重要的意义。此外, 妇科医生应加强对患者生活质量的重视。

参 考 文 献

[1] 李娟清, 石一复. 子宫颈上皮内瘤变的诊治 [J]. 实用

肿瘤杂志, 2007, 1: 9-10.

- [2] 虎丽军, 王友芳, 王勉镜, 等. CO₂ 激光治疗合并 HPV 感染的宫颈糜烂及宫颈上皮内瘤变的临床研究 [J]. 中国激光医学杂志, 2003, 3: 20-21.
- [3] Kyrgiou M, Kolipoulos 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: 489-498.
- [4] Kazandi M, Oztekin K, Kazandi AC, et al. Evaluation of LEEP electrosurgical excisional procedure: case series [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2010, 31: 562-563.
- [5] 黄莉霞, 杨伶俐, 杨慧琳, 等. LEEP 治疗 CN 148 例临床分析 [J]. 中国妇幼保健, 2009, 32: 13-14.
- [6] Liu Y, Li C, Wang J, et al. Repeat low grade squamous intraepithelial cytology with unsatisfactory colposcopy treated by the loop electrosurgical excision procedure: a retrospective study [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2010, 31: 632-635.
- [7] Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia [J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189: 295-304.
- [8] Parakevaidis E, Arbyn M, Sotiropoulos A, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CN: a systematic review of the literature [J]. Cancer Treat Rev, 2004, 30: 205-211.
- [9] Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000 [J]. Cancer, 2004, 100: 1035-1044.
- [10] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ [J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197: 340-345.

(收稿日期: 2011-01-15)