

全子宫切除术后高级别残端阴道上皮内瘤变的治疗进展

刘俐君, 王泉梦, 易村健*

荆州市第一人民医院妇产科, 湖北 荆州

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月23日

摘要

目前治疗全子宫切除术后高级别残端阴道上皮内瘤变的治疗方法包括手术切除如冷刀切除、宫颈环形电切术、激光刀切除术, 物理消融如二氧化碳激光消融、超声手术抽吸术、光动力疗法, 局部上药如咪喹莫特、三氯乙酸和5-氟尿嘧啶、放射治疗。全子宫切除术后高级别残端阴道上皮内瘤变病变位置多位于阴道断端缝合的褶皱凹陷中, 治疗方式的选择需要根据每一位患者的临床表现、疾病进展过程及既往治疗手段拟定具有针对性的个体化治疗方案。

关键词

全子宫切除术后, 高级别, 阴道上皮内瘤变, 治疗, 手术切除

Advances in the Treatment of High-Grade Stump Vaginal Intraepithelial Neoplasia after Total Hysterectomy

Lijun Liu, Xiaomeng Wang, Cunjian Yi*

Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou Hubei

Received: Mar. 23rd, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Apr. 23rd, 2024

Abstract

The current treatment methods for high-grade stump vaginal intraepithelial neoplasia after total hysterectomy include surgical excision such as cold knife resection, cervical loop resection, laser knife resection, physical ablation such as carbon dioxide laser ablation, ultrasound surgical aspira-

*通讯作者。

文章引用: 刘俐君, 王泉梦, 易村健. 全子宫切除术后高级别残端阴道上皮内瘤变的治疗进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1555-1563. DOI: 10.12677/acm.2024.1441191

tion, photodynamic therapy, topical drugs such as imiquimod, trichloroacetic acid and 5-fluorouracil, and radiation therapy. After total hysterectomy, the location of high-grade stump vaginal intraepithelial neoplasia is mostly located in the fold depression of the vaginal stump suture, and the choice of treatment method needs to be tailored according to the clinical manifestations of each patient, the course of disease progression and previous treatments.

Keywords

After Total Hysterectomy, High-Grade, Vaginal Intraepithelial Neoplasia, Treatment, Surgical Resection

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN)是指局限于阴道上皮内不同程度的不典型增生性改变,因其具有较高进展为浸润性阴道癌潜能,被认为是阴道癌的癌前病变。截止到目前为止,阴道上皮内瘤变依旧是一种相当罕见的女性下生殖道癌前病变,仅占女性下生殖道癌前病变的0.4%。其发病率为每年每10万名妇女中出现0.2至2例[1][2][3][4]。而宫颈上皮内瘤变的发病率大约是阴道上皮内瘤变的100倍[5][6]。多数阴道上皮内瘤变患者是在医院门诊进行子宫颈疾病筛查(薄层液基细胞学检测及人乳头瘤病毒分型检测)或因伴随明显临床指征随访时意外发现。尽管女性阴道癌的发病率趋于相对稳定,为1.0/100,000,但近几年来阴道癌前病变的发病率似乎有所增加[7][8]。这很有可能是由于宫颈筛查及子宫颈病变规范化诊治工作的推广,尤其是在宫颈癌前病变及宫颈癌患者治疗后随访过程中,有关全子宫切除术后高级别残端 VaIN 的检出的研究报告数量日益增加。并且随着全子宫切除术在妇科中的广泛应用,针对全子宫切除术后残端高级别 VaIN 的规范高效治疗手段成为了临床上新的聚焦点,目前临床上尚无统一的临床诊疗标准方案。

2. 研究背景

阴道上皮内瘤变因其较低的发病率[1][2][3][4],难以诊断和管理,但其作为一种癌前病变,具有进展为浸润性阴道癌的巨大潜力,需积极治疗。阴道上皮内瘤变治疗方式选择存在巨大争议的理由在于,是否应对阴道上皮内瘤变进行过多的干预及采取积极的治疗方法。目前针对阴道上皮内瘤变的治疗手段因病变的分级而异: VaIN I (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)可以进行严格随访,因其有可能自行消退,进展成浸润癌的风险相对较低,故国内外专家主张可以期待观察,密切随访,也有学者认为积极的干预治疗有助于人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的清除,预防病情进展。相比之下, VaIN II-III (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)由于具有较高的复发率及较高进展为浸润性阴道癌的风险,推荐采取积极的医疗干预[9][10][11],防止复发或恶变。有对未经任何治疗而接受密切随访的阴道 HSIL 患者的研究报告称,进展为浸润性癌症的病例从9% [12]到50% [9]不等。因此,对于高级别 VaIN 应积极治疗。

3. 治疗方法

目前临床上尚无统一的全子宫切除术后高级别残端 VaIN 临床诊疗标准方案。阴道上皮内瘤变治疗

方式的选择需要根据每一位患者的临床表现、疾病进展过程及既往治疗手段拟定具有针对性的个体化治疗方案。阴道上皮内瘤变治疗方式包括手术切除、物理消融、局部上药、放射治疗等多种选择。但手术切除是公认的治疗残端高级别阴道上皮内瘤变的主要治疗方法。尤其是在不能排除9% [12]到50% [9]不等的阴道癌浸润侵犯可能的情况下,应首选采用手术切除提供明确的病理组织标本排除恶变。

3.1. 物理治疗

3.1.1. 二氧化碳(CO₂)激光汽化术

二氧化碳(CO₂)激光既可用于局部组织切除,也可用于物理消融。近期国内学者研究分析116名女性患者接受CO₂激光治疗高级别VAIN,在首次CO₂激光治疗后,75%的患者达到了疾病治愈。然而,23%的患者在最初的疾病消退后有复发。随后CO₂激光治疗高级别VAIN持续或复发的消退率随着治疗次数的增加显著下降,消退率从第一次CO₂激光后的75%,到第二次CO₂激光后的52.9%和第三次或更多次CO₂激光后的26.5%。在后续的随访中,其中11名患者,占总病例数的9.4%,不幸进展为浸润性癌症[13]。有研究报道仅接受一次CO₂激光汽化治疗的高级别(VaIN II/III)患者的治愈率在73.5%至86% [14] [15] [16],必要时需重复多次治疗以巩固疗效。Wang [17]等人发表了另一项回顾性研究,评估了CO₂激光汽化治疗阴道上皮内瘤变的疗效。该研究包括28例接受CIN子宫切除术的患者(第1组)和11例接受宫颈瘤子宫切除术的患者(第2组)接受至少1个疗程的激光汽化治疗,21个病人接受2个疗程,第1组和第2组的缓解率分别达到85.7%和54.5%。平均随访时间为22.8 ± 27.8个月(范围12~39个月),无1例复发。局部疼痛和阴道出血是最常见的CO₂激光疗法并发症,但耐受性良好,无严重副作用。可见CO₂激光汽化术治疗高级别VAIN安全有效,但复发率高。但是CO₂激光难以充分接触到掩藏在阴道断端褶皱凹陷中的病灶,以及存在着CO₂激光应用于阴道褶皱内扭曲空间的技术困难。对于有考虑选择CO₂激光汽化术治疗高级别VAIN的患者,应在治疗前仔细咨询医师治疗失败、复发的风险,并做好需要接受长期随访以防病变进展为浸润性癌症的准备。此外,CO₂激光汽化术还需要大量的设备、技术支持和操作专业知识,而这些并不是在各个地区都容易获得的。

3.1.2. 超声手术抽吸术

超声手术抽吸术(Cavitational ultrasonic surgical aspiration, CUSA)也是一种新兴治疗手段,是治疗残端高级别VaIN的一种安全有效的选择,其治愈率与手术切除相似。超声手术可以精确切除阴道表皮或阴道黏膜病变,而不会对周围结构或下层的结构造成热损伤或机械损伤。这是一种微创手术,需要全身麻醉或脊髓麻醉。然而,CUSA需要价格昂贵的设备及专门操作人员的培训,无疑增加了其使用难度。并且目前国内外没有足够高质量的研究文献证明CUSA适用于全子宫切除术后高级别残端VaIN的治疗。

3.1.3. 光动力疗法

光动力疗法(Photodynamic therapy, PDT)是治疗下生殖器上皮内病变及人乳头状瘤病毒感染的一种消融、高度选择性及有效的方法。它结合了医学和物理的方法,这依赖于一个光敏剂。光敏剂(5-氨基酮戊酸,ALA)可被异常细胞选择性吸收,并可在特定波长的光照下激活产生单线态氧,杀死靶细胞。在随访结束时,所有患者的宫颈和阴道在解剖结构和功能方面均保持完整。光动力疗法治疗全子宫切除术后残端高级别VaIN安全性较高,但有如阴道分泌物增多、局部瘙痒、腹部下坠感等不良反应[18]。有临床证据显示,应用光动力疗法治疗高级别VAIN患者的临床疗效好,治愈率为83.3%。予以15例阴道上皮内瘤变(其中13例行全子宫切除术)患者光动力疗法,在第3至6个月进行随访,其中8例经阴道镜下组织病理学检查未发现病变,证实治愈[19]。光动力疗法对阴道HSIL有使用次数少、疗效高、不良反应少的优点,但是因无法提供完整的病理组织标本排除隐匿性阴道癌恶变可能,需谨慎选择。

3.1.4. 电凝(电灼)

电凝(电灼)也被用于治疗阴道上皮内瘤变。透热疗法可以达到并控制所需的 1.5 毫米的消融深度。然而,它不如激光精确。并且目前国内外几乎没有对于运用电凝(电灼)治疗全子宫切除术后高级别残端 VaIN 的深入研究。

值得强调的是,上述物理治疗方法都有共同的局限性,就是技术学习时间长,需安排专门操作人员,设备成本高;最重要的是物理治疗不能达到埋藏在阴道断端褶皱凹陷中的病灶及不能获得完整的病理组织标本,可能造成病变复发及隐匿性阴道癌的漏诊,因此它不适用于全子宫切除术后高级别残端 VaIN 病灶,尤其是既往有宫颈上皮内病变及宫颈癌病史的患者,阴道 HSIL 和浸润性阴道癌的主要危险因素就是宫颈 HSIL 病史[20]。如果整个异常上皮区域不能可视化,或者阴道镜评估有任何浸润性阴道癌的怀疑,都不应该进行物理治疗。物理疗法的适宜使用条件是残端 VaIN 病灶完全可见,并且已经确定排除浸润性癌可能性方可选择,使用条件相当严苛。

3.2. 药物治疗

3.2.1. 咪喹莫特

咪喹莫特是一种免疫应答调节剂,诱导细胞因子,刺激自然杀伤细胞的活性,促进朗格汉斯细胞的成熟和活性,并增加 T 细胞介导的应答的有效性。最近的 1 篇系统性评价中[21], 28 名 VaIN II/III 患者,报告的汇总完全缓解率为 76%, 缓解率为 89%, 无论既往是否有全子宫切除术史。大约 16%接受 5-FU 治疗的患者报告有副作用,最常见的是刺激和性交困难。52 有研究报告药物治疗其中 5-氟尿嘧啶(5-FU)有较低的治愈率,仅为 62.5% [22]。虽然用 5-FU 治疗是有效的,但是会有药物普遍存在的局部副作用,包括有阴道分泌物增多,阴道灼热,疼痛或溃疡,外阴刺激,通常不能很好地耐受,尤其是绝经后妇女,都可能在一定程度上降低患者依从性,降低药物治疗的疗效。咪喹莫特的复发率最低,HPV 清除率最高,应用于宫颈或阴道 SIL (VaIN)治疗后的持续 HPV 感染,中位随访 33.6 个月后,咪喹莫特导致 72 例治疗患者[23]中 51.4%的细胞学组织学消退和 HPV 阴性。在 26 例细胞学正常但持续 HPV 阳性检测至少 1 年的患者中,65.4%完全消退。Chen [24]等报道了更高的 HPV 清除率,76 例患者中有 76.3%清除了 HPV 感染,并且在使用咪喹莫特乳膏后细胞学检查正常。在大多数持续性 HPV 感染的病例中,使用咪喹莫特后阴道上皮内瘤变的严重程度及分级降低。HPV 感染是阴道上皮内瘤变发生和预后的独立危险因素[25] [26],特别是持续高危型 HPV 感染是发生高级别 VaIN 的必要条件[27]因此,咪喹莫特作为治疗方式具有额外的价值。

3.2.2. 三氯乙酸和 5-氟尿嘧啶

三氯乙酸和 5-氟尿嘧啶是既往历史治疗选择,较低的治愈率,明显的局部副作用,如阴道分泌物增多,阴道灼烧感,阴道疼痛或溃疡,外阴刺激,现已不予推荐。三氯乙酸是一种强力的角质溶解剂,被证实对 HPV 诱发的生殖器尖锐湿疣有治疗效果,过去曾用于治疗阴道上皮内瘤变。由于出现了咪喹莫特更为有效的治疗方法,它的使用被放弃了。

3.2.3. 雌激素

Rhodes 评估了阴道内雌激素治疗作为阴道上皮内瘤变主要治疗方法的有效性。在一项包括 83 例 VaIN I-III 患者的研究中[28],不同治疗方式加或不加局部雌激素治疗,总体消退率为 85.5%。在仅接受阴道内雌激素治疗的 40 高级别 VaIN 例患者中,90%有消退或治愈。同时,32 例接受阴道内雌激素治疗以及一种或多种其他治疗方式的患者中,81.3%的患者出现消退或治愈,而在接受无阴道内雌激素治疗的患者中,病变仅在 71.4%的病例中消退。无雌激素治疗组治愈率为 71.4%。最后,使用阴道内雌激素和其

他治疗方法的患者($n = 32$), 81.3%的患者病情消退或治愈。在随访期间(平均 47.6 个月, 范围 7~117 个月), 2 名患者(1 名来自单独雌激素治疗组, 一名来自与雌激素联合治疗组)发生阴道癌。

局部应用药物治疗全子宫切除术后残端高级别 VaIN 的优点是可以治疗整个阴道粘膜, 并很好地覆盖了阴道褶皱和凹陷处的多灶性病变。局部外用药物可用于持续性、多灶性病变或无法接受手术治疗的患者。但是药物治疗本身无论是对医师还是患者都要求很高, 因为但是药物治疗疗程长、药物不良反应明显, 患者依从性较差。部分药物必须每周至少进行三次阴道上药, 并坚持持续 8 周, 并且需要安排专业的阴道上药操作人员, 大多数患者都难以坚持。此外, 当不同的患者使用标准阴道涂抹器涂抹乳膏时, 对阴道上病灶的覆盖率可能不一致, 很大程度上影响药物治疗的疗效。然而, 局部使用阴道乳膏依旧无法到达阴道残端疤痕中埋藏褶皱上皮。在选择药物治疗之前必须明确排除隐匿性浸润性阴道癌可能性。目前药物治疗多作为联合治疗方式之一补充使用。

3.3. 放射治疗

近距离腔内放射治疗也是一个治疗全子宫切除术后残端高级别 VaIN 可考虑的选择, 但由于存在长期放射效应的副作用, 通常不建议将其作为一线治疗。近距离放射治疗的总体成功率很高, 但由于晚期严重副作用如阴道萎缩或阴道疼痛, 不能提供病理组织标本及极大地损害了病变复发时再进行二次手术的可能性, 并使得阴道镜检查变得极其困难, 仅用于治疗对象身体状况较差、患有多灶性疾病和既往治疗失败的患者[29]。同时对于保守治疗后残端高级别 VaIN 复发或保守手术不可行的部分 VaIN II/III 患者, 放射治疗可能有效。在中位随访时间 48 个月后, 国外学者 Song [30]等人的系列研究中 34 名患者中有 44% 经历了放射毒性, 主要是阴道粘膜纤维化、放射性直肠炎等不良反应。3 年后, Song 等人回顾了 34 例接受子宫切除术后阴道上皮内瘤变或阴道原位癌(*carcinoma in situ of vagina, VaCIS*)治疗的患者, 高剂量率(High dose irradiation, HDR)腔内近距离放射治疗作为唯一的治疗方法。早期毒性小, 晚期毒性 15 例, 以阴道黏膜反应为主。其中 2 名患者抱怨阴道狭窄和性交困难, 1 名患者出现严重膀胱炎, 并住院治疗 3 次。报告 2 例复发和 2 例持续性疾病, 需要后续治疗。治疗总成功率为 88.2%。外国学者 Zolciah-Swinska [31]等人报告了一系列 20 名接受近距离放射治疗的患者, 其中最常见晚期并发症是阴道疼痛(占比 35%)和阴道狭窄(占比 35%)。特别是在阴道广泛多灶性 HSIL (VaIN 2/3)患者中, 在近距离放射治疗之前, 必须通过反复活检和盆腔磁共振成像来排除浸润性癌症。但是如果发生高危手术并发症或广泛分布病灶的持续性复发, 则应考虑更具侵略性的技术, 高剂量率(High dose irradiation, HDR)腔内近距离放射治疗, 这应该是阴道上皮内瘤变治疗策略的最后一步[32]。

3.4. 手术治疗

手术切除是国内外治疗高级别残端 VaIN 的主要手段。有研究数据显示, 与其他治疗方式相比较, 因全子宫切除术后残端高级别 VaIN 病变位置多数分布在阴道断端缝合的褶皱凹陷中, 病变部位难以接近, 而手术切除因治愈率高、复发率低, 加上能够提供充分的病理组织标本进行活检以排除隐匿性浸润性阴道癌潜在风险被广泛推崇。研究表明约 12% 的高级别 VaIN 可进展为阴道浸润癌[33]。由于阴道在解剖结构上紧挨直肠、膀胱等重要器官, 切除手术造成周围盆腔器官损伤的并发症也较多。根据阴道上皮内瘤变累及阴道残端的范围和病变的级别, 采取阴道局部切除或阴道区段切除, 极少情况下行全阴道切除术[34]。全阴道切除术仅适用于无法以其他方式控制的持续性复发性病变的扩散或子宫切除术后阴道过短的情况[35]。因其对阴道解剖结构损伤大需行人工阴道重建, 现在已经较少使用。阴道上皮内瘤变的手术切除治疗方式包括冷刀切除、宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)或激光刀切除术。

3.4.1. 宫颈环形电切术

LEEP 治疗高级别残端 VaIN 时, 对局灶性阴道上皮内瘤变患者的阴道结构可以提供更好的保护, 但需术前对阴道残端的病变部位进行准确识别和充分评估 LEEP 治疗可行性, 对临床医生能力要求较高。同时因阴道壁上皮组织薄弱且在解剖结构上前方紧邻膀胱后方紧邻直肠, LEEP 治疗切除深度把握困难, 手术创伤风险较大, 需特别警惕损伤临近器官(如尿道、膀胱及直肠)、产生瘘道以及瘢痕挛缩致阴道狭窄粘连[36], 深部坏死是可能的晚期并发症之一。因其导致的手术相关并发症较多, 临床上较难推广。目前 LEEP 治疗与冷刀切除或激光切除相比, 其优势尚未得到数据支持。

3.4.2. 二氧化碳(CO₂)激光切除

二氧化碳(CO₂)激光既可以用作消融方法, 也可以用作切除方法。在一项包含 128 例仅接受 CO₂ 激光切除治疗的 VaIN III 病例的大型回顾性系列研究中[37], 相关并发症的发生率为 7.8% (主要是阴道出血)。并且只有一种严重的主要并发症, 阴道穹窿穿孔, 其发生率为 0.8%。国外学者 Jentsche 等人报告了共有 65 名患者通过 CO₂ 激光汽化治疗所有级别的 VaIN 患者, 证实了有高达 57% 的病例病变复发[38]。CO₂ 激光切除通常与其他方式相结合治疗全子宫切除术后残端高级别 VaIN。且机器的安装使用成本高、对操作医师技术要求高及切除范围有限。据多篇文献报道, 激光切除和激光消融后的治愈率相似。激光切除术通常与其他方式联合治疗阴道上皮内瘤变。

3.4.3. 冷刀切除

有国外学者发现, 在因宫颈癌 I 期或 CIN III 行全子宫切除术的患者中, 术后确诊 VaIN 的病变位置均位于阴道上 1/3 [39]。另有专家补充, 阴道上 1/3 为 VaIN 好发部位, 几乎占 78%~92% [40], 少数为阴道下 1/3 发病, 累及阴道中 1/3 极少。因此, 对于因宫颈上皮内病变及宫颈癌病史切除全子宫的患者可以首先推荐阴式阴道顶端切除术。有学者研究后总结, 阴道部分切除术的复发率较低, 为 12%~21%, 并且可以发现 12%~28% 的隐匿性阴道癌[41]。阴式阴道顶端切除术优势在于经自然解剖通道进入、术中解剖层次清晰、周围脏器损伤较少、提供足够的病理组织标本进行充分的组织学检查, 同时也有确保维持功能性解剖结构的优点, 但目前关于阴式阴道顶端切除术治疗阴道上皮内瘤变的国内外研究报道较少。

阴道部分切除术被认为是阴道顶端或全子宫切除术后阴道残端高级别 VaIN (阴道 HSIL) 的首选治疗方法[42]。有两项研究报告了相似的治愈率, VaIN III 患者接受了的部分(顶端)阴道切除术, 治愈率分别高达 84% [41] 和 88% [43], 术后并发症从未发生到仅占 3.5% 不等。因病变位置常位于阴道残端缝合的褶皱凹陷处, 其他治疗手段难以接触到病变部位。而且手术经阴道途径, 通过自然解剖通道进入, 术中结构清晰。以 3% 醋酸溶液及浓碘溶液依次浸染阴道残端及阴道壁, 可在肉眼观察准确的病变范围, 利用水垫分离阴道黏膜下组织, 充分暴露阴道顶端视野。以镰状手术刀锐性分离并充分游离周边阴道前后壁粘膜, 方便完整切除阴道顶端及两侧穹隆, 获得完整病理标本行病理活检以排除隐匿性阴道癌可能, 期间避免过度牵拉对阴道组织造成损伤。止血后间断缝合阴道前后壁。术中利用水垫分离可充分避免对邻近器官如膀胱及直肠的损伤, 使用冷刀切除可避免电热烧灼损伤, 切缘光滑, 使得止血缝合时无明显粗糙创面暴露, 能更好地压迫止血并促进术后创面恢复。阴式阴道顶端切除术能做到切除足够大范围的病灶, 同时尽可能地不破坏阴道原有的解剖结构, 从而维持阴道的弹性及延伸性, 减少并发症。阴道顶端切除术可出现术中及术后出血、邻近脏器的损伤、术后阴道缩短、阴道狭窄等手术相关并发症, 同时阴道残端相对于正常解剖机构对于术者的手术难度更大。

3.5. 联合治疗

不断有学者提出联合疗法用于治疗阴道上皮内瘤变。但因罕见的发病率使得病例收集困难, 同时不

同治疗方式间的组合方式至今仍在探索阶段,使得这些研究难以开展。但也有学者在逐步探索中。Sasagasako N 等学者对于手术治疗后阴道上皮内瘤变复发的患者,局部应用咪喹莫特和仔细的随访似乎是一种有效和耐受性良好的方式,没有明显的不良事件[44]。联合电灼和局灶切除治疗 184 例阴道上皮内瘤变患者,初步缓解率为 87.62% [45]。切除和药物治疗相结合显示了相同的有效性[46]。局部 ALA-PDT 联合 CO₂ 激光似乎是阴道 LSIL 和高危型 HPV 感染的有效,安全和耐受性良好的治疗。在 Yao [47] 等人的一项研究中,包括 40 名阴道 LSIL 和持续性高危型 HPV 感染的患者,CO₂ 激光组的完全缓解率为 65%,CO₂ 激光 + PDT 组的完全缓解率为 85% (p > 0.05)。治疗 1 年后,CO₂ 激光组高危型 HPV 的缓解率为 25%,CO₂ 激光 + PDT 组为 95% (p < 0.05)。

4. 讨论

因为高级别残端 VaIN 的罕见性,目前尚无大数据样本量的随机对照试验对于各种高级别残端 VaIN 治疗方案进行比较。但有多项回顾性分析研究阐明阴式阴道顶端切除术治疗高级别残端 VaIN 的高治愈率及低复发率,且较少并发症发生。一项包含 21 篇有关阴道上皮内瘤变治疗疗效的综述类文献认为,病灶切除术、CO₂ 激光术和超声刀治疗阴道上皮内瘤变的治愈率相似,为 69.0%~87.5%,而阴道切除术和放疗的治愈率为 80%~100%,这 2 种方案略优于前 3 种治疗方案但并发症高[48]。另外在 52 例接受激光消融术(28 例患者)和阴道顶端切除术(24 例患者)治疗的患者中[49],治愈率分别为 68%和 80%。因此,阴式阴道顶端切除术国内外普遍认为用于治疗高级别残端 VaIN 或是复发性 VaIN 的一线治疗方法。

综上所述,高级别残端 VaIN 虽然是罕见疾病,但随着中国整体医疗水平的逐步提升,其检出率在逐年升高,临床上迫切需要因宫颈病变及宫颈癌行全子宫切除术后高级别残端 VaIN 患者规范性及全面性的诊疗方案,制定规范筛查流程,制定个体化的治疗方案,改善女性患者的预后。阴式阴道顶端切除术是治疗高级别残端 VaIN 的推荐治疗方法,良好的治疗效果及较高的安全性证实了该手术方式的可行性和高效性。

参考文献

- [1] Gurumurthy, M. and Cruickshank, M.E. (2012) Management of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **16**, 306-312. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31823da7fb>
- [2] Cardosi, R.J., Bomalaski, J.J. and Hoffman, M.S. (2001) Diagnosis and Management of Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, **28**, 685-702. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70229-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70229-1)
- [3] Frega, A., Sopracordevole, F., Assorgi, C., et al. (2013) Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Therapeutical Dilemma. *Anticancer Research*, **33**, 29-38.
- [4] Sopracordevole, F., Barbero, M., Clemente, N., et al. (2016) High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia and Risk of Progression to Vaginal Cancer: A Multicentre Study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, **20**, 818-824.
- [5] Sillman, F.H., Fruchter, R.G., Chen, Y.S., et al. (1997) Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Risk Factors for Persistence, Recurrence, and Invasion and Its Management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **176**, 93-99. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)80018-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(97)80018-X)
- [6] Lailla, J.M., Muñoz-Almagro, C.M.A., Esteva, C., et al. (2008) Prognostic Factors for the Development of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **29**, 43-45.
- [7] Kurdgelashvili, G., Dores, G.M., Srour, S.A., et al. (2013) Incidence of Potentially Human Papillomavirus-Related Neoplasms in the United States, 1978 to 2007. *Cancer*, **119**, 2291-2299. <https://doi.org/10.1002/cncr.27989>
- [8] Levi, F., Randimbison, L. and La Vecchia, C. (1998) Descriptive Epidemiology of Vulvar and Vaginal Cancers in Vaud, Switzerland, 1974-1994. *Annals of Oncology*, **9**, 1229-1232. <https://doi.org/10.1023/A:1008433817832>
- [9] Dong, H., Li, H., Wang, L., et al. (2023) Clinical Analysis of 175 Cases of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **287**, 232-236. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.06.020>

- [10] 石一复. 外阴阴道疾病[M]. 北京人民卫生出版社, 2005: 235-237.
- [11] Lamos, C., Mihaljevic, C., Aulmann, S., *et al.* (2016) Detection of Human Papillomavirus Infection in Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *PLOS ONE*, **11**, e0167386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167386>
- [12] 王建东. 阴道上皮内瘤变诊治专家共识 (2020) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(8): 722.
- [13] He, M.Y., Yu, E.L., Hui, S.K., *et al.* (2022) Clinical Outcomes of Laser Vaporization for Vaginal Intraepithelial Neoplasia—A 20-Year Retrospective Review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **277**, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.08.017>
- [14] Bogani, G., Ditto, A., Martinelli, F., *et al.* (2018) LASER Treatment for Women with High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Propensity-Matched Analysis on the Efficacy of Ablative versus Excisional Procedures. *Lasers in Surgery and Medicine*, **50**, 933-939.
- [15] Perotta, M., Marchitelli, C.E., Velazco, A.F., *et al.* (2013) Use of CO₂ Laser Vaporization for the Treatment of High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **17**, 23-27. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318259a3ec>
- [16] Wee, W.W., Chia, Y.N. and Yam, P.K. L. (2012) Diagnosis and Treatment of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **117**, 15-17. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.10.033>
- [17] Wang, Y., Kong, W.M., Wu, Y.M., *et al.* (2014) Therapeutic Effect of Laser Vaporization for Vaginal Intraepithelial Neoplasia Following Hysterectomy Due to Premalignant and Malignant Lesions. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **40**, 1740-1747. <https://doi.org/10.1111/jog.12383>
- [18] 谢聪, 游小林, 尹如铁. 阴道上皮内瘤变治疗进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(4): 433-436.
- [19] 蔡卉苒, 邢燕. 全子宫切除术后阴道残端上皮内瘤变临床诊治进展[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(1): 112-116.
- [20] Ebisch, R.M.F., Rutten, D.W.E., Hout, J., *et al.* (2017) Long-Lasting Increased Risk of Human Papillomavirus-Related Carcinomas and Premalignancies after Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 2542-2550. <https://doi.org/10.26226/morressier.599bdc7ad462b80296ca0dd6>
- [21] Inayama, Y., Yamanishi, Y., Nakatani, E., *et al.* (2021) Imiquimod for Vaginal Intraepithelial Neoplasia 2-3: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecologic Oncology*, **160**, 140-147. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.031>
- [22] Murta, E.F.C., Neves Junior, M.A., Sempionato, L.R.F., *et al.* (2005) Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Clinical-Therapeutic Analysis of 33 Cases. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **272**, 261-264. <https://doi.org/10.1007/s00404-005-0022-1>
- [23] Lin, C.T., Qiu, J.T., Wang, C.J., *et al.* (2012) Topical Imiquimod Treatment for Human Papillomavirus Infection in Patients with and without Cervical/Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **51**, 533-538. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2012.09.006>
- [24] Chen, F.P. (2013) Efficacy of Imiquimod 5% Cream for Persistent Human Papillomavirus in Genital Intraepithelial Neoplasm. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **52**, 475-478. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2013.10.004>
- [25] Li, H., Guo, Y., Zhang, J., *et al.* (2012) Risk Factors for the Development of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Chinese Medical Journal*, **125**, 1219-1223.
- [26] Li, Z., Barron, S., Hong, W., *et al.* (2013) Surveillance for Recurrent Cancers and Vaginal Epithelial Lesions in Patients with Invasive Cervical Cancer after Hysterectomy: Are Vaginal Cytology and High-Risk Human Papillomavirus Testing Useful? *American Journal of Clinical Pathology*, **140**, 708-714. <https://doi.org/10.1309/AJCPH4AFSZHU8EKK>
- [27] Sopracordevole, F., Manciola, F., Clemente, N., *et al.* (2015) Abnormal Pap Smear and Diagnosis of High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*, **94**, e1827. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001827>
- [28] Rhodes, H.E., Chenevert, L. and Munsell, M. (2014) Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VaIN 2/3): Comparing Clinical Outcomes of Treatment with Intravaginal Estrogen. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **18**, 115-121. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31829f52f4>
- [29] Kesic, V., Carcopino, X., Preti, M., *et al.* (2023) the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD), and the European Federation for Colposcopy (EFC) Consensus Statement on the Management of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **33**, 446-461. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004213>
- [30] Song, J.H., Lee, J.H., Lee, J.H., *et al.* (2014) High-Dose-Rate Brachytherapy for the Treatment of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Cancer Research and Treatment*, **46**, 74-80. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.46.1.74>
- [31] Zolciak-Siwinska, A., Gruszczynska, E., Jonska-Gmyrek, J., *et al.* (2015) Brachytherapy for Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **194**, 73-77.

- <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.08.018>
- [32] Sopracordevole, F., De Piero, G., Clemente, N., *et al.* (2016) Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Histopathological Upgrading of Lesions and Evidence of Occult Vaginal Cancer. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **20**, 70-74. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000150>
- [33] Kim, M.K., Lee, I.H. and Lee, K.H. (2018) Clinical Outcomes and Risk of Recurrence among Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Comprehensive Analysis of 576 Cases. *Journal of Gynecologic Oncology*, **29**, e6. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e6>
- [34] 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤专委会, 中国优生科学协会女性生殖道疾病诊治分会, 中国优生科学协会肿瘤生殖学分会. 阴道上皮内瘤变诊治专家共识(2020) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(8): 722-728.
- [35] Youn, J.H., Lee, M.A., Ju, W., *et al.* (2016) Total Vaginectomy for Refractory Vaginal Intraepithelial Neoplasia III of the Vaginal Vault. *Obstetrics & Gynecology Science*, **59**, 71-74. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.1.71>
- [36] 李春梅, 林琳. LEEP 手术在子宫颈/阴道病变中的治疗价值新探[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(12): 898-900.
- [37] Sopracordevole, F., Clemente, N., Barbero, M., *et al.* (2017) Colposcopic Patterns of Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Focus on Low-Grade Lesions. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, **21**, 2823-2828.
- [38] Jentschke, M., Hoffmeister, V., Soergel, P., *et al.* (2016) Clinical Presentation, Treatment and Outcome of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **293**, 415-419. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3835-6>
- [39] He, Y., Zhao, Q., Geng, Y.N., *et al.* (2017) Clinical Analysis of Cervical Intraepithelial Neoplasia with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Medicine*, **96**, e6700. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006700>
- [40] Fiascone, S., Vitonis, A.F. and Feldman, S. (2017) Topical 5-Fluorouracil for Women with High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, **130**, 1237-1243. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002311>
- [41] Indermaur, M.D., Martino, M.A., Fiorica, J.V., *et al.* (2005) Upper Vaginectomy for the Treatment of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **193**, 577-581. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.03.055>
- [42] Atay, V., Muhcu, M. and Caliskan, A. (2007) Treatment of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Cancer Therapy*, **5**, 19-28.
- [43] Bhati, P., Samynathan, K., Sebastian, A., *et al.* (2019) Proximal Partial Vaginectomy for Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, **69**, 160-164. <https://doi.org/10.1007/s13224-018-1158-9>
- [44] Sasagasako, N., Kosaka, K., Sagae, Y., *et al.* (2020) Recurrent Vaginal Intraepithelial Neoplasia Successfully Treated with Topical Imiquimod: A Case Report. *Molecular and Clinical Oncology*, **13**, Article No. 19. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2089>
- [45] Chen, L., Hu, D., Xu, S., *et al.* (2016) Clinical Features, Treatment and Outcomes of Vaginal Intraepithelial Neoplasia in a Chinese Tertiary Centre. *Irish Journal of Medical Science*, **185**, 111-114. <https://doi.org/10.1007/s11845-014-1231-z>
- [46] Gunderson, C.C., Nugent, E.K., Elfrink, S.H., *et al.* (2013) A Contemporary Analysis of Epidemiology and Management of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **208**, 410.E1-410.E6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.047>
- [47] Yao, H., Zhang, H., Pu, X., *et al.* (2020) Photodynamic Therapy Combined with Carbon Dioxide Laser for Low-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Analysis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **30**, Article ID: 101731. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101731>
- [48] Rountis, A., Pergialiotis, V., Tsetsa, P., *et al.* (2020) Management Options for Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Clinical Practice*, **74**, e13598. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13598>
- [49] Diakomanolis, E., Rodolakis, A., Boulgaris, Z., *et al.* (2002) Treatment of Vaginal Intraepithelial Neoplasia with Laser Ablation and Upper Vaginectomy. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, **54**, 17-20. <https://doi.org/10.1159/000064691>