

## 专家共识

DOI: 10.19538/j.fk2020080113

## 阴道上皮内瘤变诊治专家共识(2020)

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

关键词: 阴道上皮内瘤变; 诊断; 治疗; 共识

Keywords: vaginal intraepithelial neoplasia; diagnosis; treatment; consensus

中图分类号: R711.73 文献标志码: A

阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN)是局限于阴道上皮内不同程度的不典型增生性改变,多为阴道浸润癌的癌前病变。早在1952年,Graham和Meigs首次报道了3例因子宫颈原位癌子宫切除术,术后随访发现的阴道原位癌患者,提出了阴道上皮内瘤变这一概念<sup>[1]</sup>。迄今为止,VaIN依然是罕见的下生殖道癌前病变,大多在子宫颈病变筛查或因其他指征随访时意外发现。约10%的高级别VaIN进展为阴道浸润癌<sup>[2]</sup>。近年来,随着子宫颈癌筛查、子宫颈病变规范化诊治工作的推进,子宫颈癌前病变及子宫颈癌患者治疗后随访过程中,有关VaIN的临床研究屡有报道,VaIN的诊治逐渐得以重视。鉴于阴道的特殊解剖特点以及VaIN较低的发病率,目前国内外学术界对VaIN存在认识不足及严重低估现象,致使VaIN的诊断、治疗及随访没有引起足够的重视,更是缺乏规范性管理策略。为此,中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤专委会联合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共同组织专家制定本共识,以期临床医生提供VaIN诊治及决策的参考及借鉴。

## 1 VaIN命名的修订

VaIN的命名经历了3次大的修订。2003年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)第3版《乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学分类》将VaIN定义为阴道上皮内瘤变,根据病变累及阴道上皮的深度采用三级分类

法,即VaIN I、VaIN II和VaIN III,其中VaIN I、VaIN II累及上皮的下1/3和2/3, VaIN III累及上皮的2/3至全层<sup>[3]</sup>。2012年美国病理医师学会(College of American Pathologist, CAP)和美国阴道镜和子宫颈病理学会(American Society for colposcopy and cervical pathology, ASCCP)关于人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)相关病变及下生殖道肛门鳞状细胞术语(lower anogenital squamous terminology, LAST)标准化方案中,首次提出二级分类法,将VaIN I归入阴道低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL),将VaIN II和VaIN III归入阴道高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)<sup>[4]</sup>。2014年国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)在WHO第4版《女性生殖器官肿瘤分类》中用鳞状上皮内病变替换VaIN术语,将其作为别名使用,删除鳞状细胞原位癌这一分类,并接受LAST项目建议,将“瘤变”修改为“病变”,归类为鳞状细胞癌前病变。阴道LSIL包括VaIN I、鳞状上皮轻度不典型增生、湿疣样变;阴道HSIL包括鳞状上皮中、重度不典型增生、VaIN II、VaIN III及鳞状细胞原位癌<sup>[5]</sup>。见表1。

**推荐意见:**以二级分类法代替三级分类法使VaIN分类更简化,诊断的可重复性更好,更利于临床协同管理及规范化诊治和随访。鉴于临床医师对修订后命名的接受度不一,过渡期可接受两者并列,即阴道LSIL(VaIN I),阴道HSIL(VaIN II/VaIN III)(证据分级:B级;推荐等级:强)。

## 2 VaIN的流行病学

国际上早期研究认为VaIN发病率较低,年发病率仅为0.2/10万~2/10万,约占下生殖道上皮内瘤变的0.4%<sup>[6]</sup>。国内罕有VaIN确切发病率的报道,近年来随着液基细胞学、HPV广泛应用于子宫颈病变的筛查以及阴道镜技术的不断提高,VaIN检出率呈逐年增加趋势。据复旦大学附属妇产科医院2013—2015年的临床资料,VaIN总患者数占下生殖道上皮内瘤变中的比率逐渐升高,分别为8.09%

通讯作者:王建东,首都医科大学附属北京妇产医院,北京100026,电子信箱:wangjiandongxy@hotmail.com;薛凤霞,天津医科大学总医院,天津300052,电子信箱:fengxiaxue1962@163.com;隋龙,复旦大学附属妇产科医院,上海200011,电子信箱:suilong@fudan.edu.cn;王玉东,上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院,上海200233,电子信箱:owangyudong@126.com;张师前,山东大学齐鲁医院,山东济南250012,电子信箱:r370112@126.com

(372/4598)、12.45%(717/5760)和13.08%(834/6374)<sup>[7]</sup>,显著高于国外报道。该院2014年1月至2015年12月共确诊VaIN 1467例,占同期阴道镜检查患者总数的2.58%(1467/56 819),1467例VaIN患者中,阴道LSIL 1227例(83.64%),阴道HSIL 240例(16.36%),合并子宫颈病变者486例

(33.13%)<sup>[8]</sup>。

**推荐意见:** VaIN是下生殖道上皮内病变的重要组成部分,实际发病率可能被低估,在重视子宫颈病变诊治的前提下,应同等重视VaIN(证据分级:B级;推荐等级:强)。

表1 VaIN命名的修订<sup>[3-5]</sup>

机构	湿疣样变	鳞状上皮低度 不典型增生	鳞状上皮中度 不典型增生	鳞状上皮重度不 典型增生	鳞状细胞 原位癌
WHO(2003年) <sup>[3]</sup>	VaIN I		VaIN II	VaIN III	
LAST(2012年) <sup>[4]</sup>	low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) (低级别鳞状上皮内病变)		high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) (高级别鳞状上皮内病变)		
WHO(2014年) <sup>[5]</sup>	low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) (低级别鳞状上皮内病变,等同于VaIN I)		high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) (高级别鳞状上皮内病变,等同于VaIN II和 VaIN III)		

### 3 VaIN的高危因素

**3.1 年龄** 美国2013年的资料报道,VaIN患者发病中位年龄51岁,其中VaIN I、VaIN II和VaIN III的发病年龄分别为51岁、48岁及52岁<sup>[9]</sup>。日本2020年报道VaIN的发病中位年龄为43.3岁,其中阴道LSIL和阴道HSIL的平均发病年龄为42.7岁和49.7岁<sup>[10]</sup>。我国2018年的临床研究显示,VaIN患者的平均发病年龄(45.8±12.6)岁,阴道LSIL和HSIL患者平均发病年龄为(45.0±12.6)岁和(49.9±11.6)岁<sup>[8]</sup>。绝经是VaIN的高危因素,绝经后女性是绝经前女性的2.09倍<sup>[11]</sup>,主要原因是由于绝经后女性缺乏雌激素的作用,阴道上皮菲薄,局部抵抗力下降,易被高危HPV感染。

**推荐意见:** 年龄是VaIN发病的重要因素,绝经后女性VaIN发病风险增加(证据分级:C级;推荐等级:弱)。

**3.2 高危型HPV感染** 2012年IARC根据HPV感染与肿瘤发生的风险,分为高危型、疑似高危型和低危型HPV感染3类,前两者与子宫颈癌及下生殖道HSIL相关,后者则与生殖器疣及部分LSIL相关<sup>[10]</sup>。阴道上皮与子宫颈上皮具有相同的胚胎学起源,HPV通过阴道、子宫颈黏膜擦伤及修复的化生鳞状细胞感染宿主。VaIN患者阴道局部可检测出不同的HPV亚型,常见HPV亚型在不同国家或地区存在差异<sup>[9]</sup>。阴道HSIL患者高危型HPV感染率高达80%以上,这其中HPV 16是最常见的感染亚型<sup>[10-14]</sup>。

**推荐意见:** 高危型HPV(HR-HPV)感染在VaIN发病中起重要作用,尤以HPV 16型最为多见(证据分级:B级;推荐等级:强)。

**3.3 子宫颈癌及子宫颈上皮内瘤变病史** 阴道上1/3与子宫颈具有相同的胚胎学起源,子宫颈癌(cervical cancer, CC)及子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)病史与VaIN的发生密切相关<sup>[15]</sup>。尤其是因CC和CIN行子宫切除患者,VaIN的发病风险显著增加,VaIN多发生于子宫颈病变手术后2年内<sup>[11,14]</sup>。VaIN常与CIN并存,但因阴道镜医师过分注重对子宫颈病变的关注,忽略对阴道

尤其是穹隆部的仔细观察,致使部分患者被漏诊或延误诊治。所有因CC和CIN计划行子宫切除术的患者,术前需要进行充分的阴道镜检查,避免漏诊VaIN,延误治疗。

**推荐意见:** CC及CIN与VaIN发病密切相关,阴道镜检查时要高度重视对阴道尤其是穹隆部的仔细观察(证据分级:B级;推荐等级:强)。

**3.4 放射治疗史** 子宫切除后接受阴道放射治疗的患者,阴道HSIL的发生率是无放疗史患者的2倍<sup>[16]</sup>,常发生于放疗后的10~15年。放疗后阴道上皮萎缩、充血水肿、黏膜抵抗力差易致HPV感染是VaIN可能的主要发病原因<sup>[17]</sup>。

**推荐意见:** 阴道放射治疗是VaIN发生的相关因素(证据分级:C级;推荐等级:强)。

**3.5 免疫功能异常** 免疫缺陷可致阴道上皮免疫屏障功能减退,该类VaIN呈多中心分布<sup>[18]</sup>。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者VaIN发生风险高于普通人群,且易进展为更高级别病变<sup>[19-20]</sup>。长期服用免疫抑制剂或器官移植患者是HR-HPV感染的高危人群,VaIN的发病风险明显提高<sup>[9]</sup>。

**推荐意见:** 免疫功能缺陷及器官移植者是VaIN发生的重要因素(证据分级:C级;推荐等级:弱)。

**3.6 其他因素** 吸烟、过早性行为、多性伴侣、多胎次、胎儿期接触己烯雌酚、文化水平及经济水平等因素亦与VaIN的发生及发展相关<sup>[18,21-22]</sup>。

### 4 VaIN的诊断

VaIN患者常缺乏特异性临床表现,少数表现为性交后阴道分泌物增多或出血<sup>[23]</sup>,诊断需结合既往病史、细胞学检查、HPV检测和阴道镜指导下的组织活检<sup>[24]</sup>。CIN诊断的三阶梯步骤即细胞学和(或)HPV-阴道镜-组织病理学,推荐用于VaIN的诊断。

**4.1 细胞学** VaIN患者多因细胞学筛查异常就诊,通过阴道镜检查全阴道,可疑部位多点活检确诊<sup>[25-27]</sup>。阴道癌

是一种罕见的下生殖道癌,不建议进行常规筛查。但对高危患者,尤其是因CC或CIN切除子宫的患者,阴道细胞学检查有助于提高VaIN的检出率<sup>[22]</sup>。

**推荐意见:**因CC或CIN切除子宫的VaIN高危患者,推荐细胞学筛查(证据分级:C级;推荐等级:强)。

**4.2 高危型HPV检测** HR-HPV和细胞学联合检测的敏感度高于单独细胞学筛查<sup>[8]</sup>。既往有CC或CIN病史者,HR-HPV检测较细胞学有更高的敏感度和类似的特异度,可早期检出VaIN<sup>[27-28]</sup>。HPV病毒负电荷量检测在VaIN诊断及判断转归方面更有意义<sup>[29]</sup>。

**推荐意见:**高危型HPV检测联合细胞学检查可提高VaIN诊断的敏感度(证据分级:B级;推荐等级:强)。

### 4.3 阴道镜检查

**4.3.1 VaIN阴道镜下表现** 阴道镜指导下对阴道壁可疑部位活检是VaIN诊断的金标准<sup>[30]</sup>。VaIN多累及阴道上段,尤其是上1/3<sup>[13]</sup>,HSIL常呈多灶性改变,甚至累及全阴道<sup>[31]</sup>。阴道镜下VaIN的异常图像主要为微乳头样增生、醋白上皮、点状血管和碘不着色上皮,随着VaIN级别升高,异常图像更典型<sup>[32]</sup>。

**推荐意见:**VaIN多累及阴道上段,阴道镜异常图像多为醋白上皮、点状血管和碘不着色(证据分级:B级;推荐等级:强)。

**4.3.2 未切除子宫患者的阴道镜检查** 未切除子宫患者阴道镜检查时常忽视对阴道的检查。对可疑VaIN或阴道癌患者,阴道镜检查子宫颈时需重点观察阴道,其指征为:(1)不明原因的反复异常阴道排液或阴道流血。(2)妇科检查发现阴道异常肿物。(3)既往CIN II/III或CC治疗史。(4)阴道镜可疑CIN或CC。(5)HR-HPV持续感染或HPV16、18型感染。(6)子宫颈细胞学反复异常。(7)生殖道湿疣病史。(8)既往因妇科恶性肿瘤行放射治疗<sup>[9-10,17,25,32]</sup>。VaIN最常与CIN并存,且两者病变级别常呈一致性变化<sup>[26]</sup>。阴道镜拟诊CIN时,需同时检查阴道穹隆及上段。对反复子宫颈细胞学异常而镜下未见CIN时,更应仔细检查全阴道,避免漏诊VaIN<sup>[8]</sup>。阴道镜怀疑VaIN时,使用3%~5%冰醋酸和Lugol碘液涂抹全阴道,标识病灶部位、大小、范围及活检部位,为后续治疗提供依据<sup>[15]</sup>。

**推荐意见:**VaIN多与CIN共存,因可疑CIN进行阴道镜检查子宫颈时,应同时重视对阴道的检查,重点观察阴道穹隆部(证据分级:B级;推荐等级:强)。

**4.3.3 子宫切除术后患者的阴道镜检查** 因不同疾病切除子宫的患者术后发生VaIN的风险差异很大,对高危患者实施阴道镜检查,才能避免漏诊VaIN,其指征为:(1)异常阴道排液或阴道流血。(2)阴道残端赘生物或阴道壁肿物。(3)因CIN或CC切除子宫病史。(4)阴道残端细胞学异常。(5)HR-HPV持续感染或HPV16、18型感染。(6)VaIN病史。(7)生殖道湿疣病史。(8)子宫颈癌放射治疗史<sup>[9-11,17,25,32-33]</sup>。因CC和CIN切除子宫后的VaIN患者,以阴道HSIL(VaIN II/III)居多,多发生于术后5年内<sup>[8,34]</sup>。术后

6个月内诊断者考虑病灶残留,6个月以上考虑复发<sup>[34]</sup>。因非子宫颈病变切除子宫后的VaIN患者,术前多未行规范的子宫颈癌筛查<sup>[21]</sup>。VaIN最常出现于阴道残端缝合褶皱内,尤其是两侧顶角处<sup>[23]</sup>。阴道镜检查时需选择合适窥器,借助长棉签、长平镊等抚平阴道壁皱褶,充分暴露整个阴道<sup>[34]</sup>。

**推荐意见:**CC和CIN切除子宫后,VaIN最常位于阴道残端两侧顶角,阴道镜检查时需充分暴露,避免漏诊(证据分级:B级;推荐等级:强)。

**4.3.4 阴道镜诊断VaIN的准确性及注意事项** 因解剖位置特殊及阴道镜医师的经验不足或重视程度不够,阴道镜诊断VaIN的准确性较CIN低,但敏感度超过80%。经验丰富的阴道镜专科医师可以大大提高VaIN的检出率,尤其对于VaIN高危患者<sup>[6,35-36]</sup>。VaIN的阴道镜图像特点与CIN大致相同,但不及CIN典型。使用冰醋酸后观察时间应延长至3 min。碘染色需展平阴道壁皱褶,均匀染色。绝经后阴道萎缩,容易出现碘淡染及局部碘不染色,建议涂抹雌激素乳膏2~4周后,再行阴道镜检查,更易于发现病变<sup>[34]</sup>。

**推荐意见:**VaIN的检出率与医师的经验密切相关。VaIN阴道镜图像不及CIN典型。绝经后妇女阴道镜检查前2~4周应用雌激素乳膏可提高VaIN诊断的准确性(证据分级:B级;推荐等级:强)。

## 5 VaIN的治疗

VaIN治疗争议的焦点集中于是否应对VaIN进行过多的干预及治疗方法的选择。阴道LSIL可接受严密观察随访。阴道HSIL和与CIN或CC相关的VaIN,由于具有较高进展为浸润癌的风险及较高的复发率,推荐积极的医疗干预<sup>[6-7,9,15,34]</sup>。

**5.1 药物治疗** 年轻或多灶性VaIN患者,推荐局部药物治疗,包括5%咪喹莫特乳膏、氟尿嘧啶乳膏、干扰素、雌激素乳膏和三氯醋酸等<sup>[37]</sup>。咪喹莫特为免疫反应调节剂,阴道给药耐受性好,疗效肯定,对HPV具有较高的清除率。推荐每周给药1~3次,连续治疗12周,副反应主要是阴道疼痛、红肿、溃疡等,不推荐应用于绝经后女性<sup>[38-39]</sup>。氟尿嘧啶乳膏推荐每周2g,持续10~12周,副反应小,不改变阴道解剖结构,病情缓解率高<sup>[40-41]</sup>。

**推荐意见:**药物治疗适用于年轻或多灶性VaIN,疗效肯定,但疗程长,需注意药物副反应及治疗和随访的依从性(证据分级:B级;推荐等级:强)。

**5.2 物理治疗** 年轻女性、多灶性病变或病灶可以清楚暴露的VaIN患者,推荐CO<sub>2</sub>激光、电灼、冷冻治疗及超声汽化吸引等物理治疗,具有创伤小、操作简便等优点,特别注意治疗前需有明确的组织学诊断并排除浸润癌<sup>[9,13,15,37]</sup>。临床应用较广且治疗经验最多的为CO<sub>2</sub>激光,治疗前行阴道镜评估,以Lugol碘液对病变部位及范围定位,于不着色区域以CO<sub>2</sub>激光汽化病灶,功率4~15W,外缘距离病灶0.5cm,治疗深度2~3mm。广泛性病变可分次治疗,治疗间隔1~2个月,以避免阴道粘连<sup>[42]</sup>。对于复发性VaIN患者,



可重复实施CO<sub>2</sub>激光治疗<sup>[38]</sup>。CO<sub>2</sub>激光治疗疗效肯定,与手术切除比较复发率无差别,操作简便,门诊即可进行<sup>[43]</sup>,激光治疗属于损毁性治疗,如可疑浸润癌,不推荐应用。

**推荐意见:**物理治疗尤其是激光治疗适用于年轻女性、多灶性病变或病灶可暴露者,治疗前须排除浸润癌(证据分级:B级;推荐等级:强)。

**5.3 手术切除** 局灶性、复发性或不除外浸润癌的VaIN患者,推荐手术治疗。手术切除是VaIN的可选治疗方案之一,需要考虑对阴道解剖和功能的影响,避免手术副损伤。适用于保守性治疗方法无效、病变进展风险高、不适合随访的患者。根据病变累及阴道的范围和病变的级别,选择阴道局部切除或阴道区段切除,极少情况下行全阴道切除<sup>[44]</sup>。近年来随着妇科医生手术技术的发展及患者对生活质量的重视,VaIN手术治疗趋于保守化、个体化及精准化<sup>[25]</sup>。局灶性VaIN,可选择环型电圈切除术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP),能降低复发风险,保留患者阴道功能,不影响性功能<sup>[45-46]</sup>。CIN III并阴道HSIL需保留生育功能者可行子宫颈冷刀锥切+阴道上段切除,无生育要求者可行子宫+阴道上段切除。位于阴道上1/3的子宫颈切除后的阴道HSIL可选择经阴道阴道上段切除,既可提供完整标本,发现隐匿性阴道癌,又可维持阴道解剖结构和功能,并发症发生率较低<sup>[47]</sup>;此手术亦可经腹腔镜完成,术中解剖层次更加清晰,周围器官损伤风险更低<sup>[48]</sup>。绝经后阴道HSIL患者,如病变范围广泛累及整个阴道或高度怀疑阴道癌时,可考虑全阴道切除,但手术难度极大且并发症多,建议慎重施行<sup>[44]</sup>。保守性手术治疗后,VaIN仍存在复发风险,需长期随访<sup>[49]</sup>。

**推荐意见:**局灶性、复发性或不除外浸润癌的VaIN患者,以及保守性治疗无效、病变进展风险高、不适合随访患者推荐手术治疗,同时要根据VaIN患者的年龄、生活质量需求、病变范围、复发情况及癌变风险制定个体化治疗方案(证据分级:B级;推荐等级:强)。

**5.4 阴道腔内放射治疗** 阴道HSIL反复复发,其他治疗方法无效或者合并基础疾病不适于手术患者,可行阴道腔内放射治疗,疗效确切<sup>[50]</sup>。推荐阴道给予中剂量率总剂量48 Gy的腔内放疗,具有很高的缓解率<sup>[51]</sup>。但需考虑辐射造成的远期阴道副反应及周围器官放疗损伤,放疗剂量累积超过70 Gy时,会产生严重的阴道副反应,推荐适当减少

放射总剂量<sup>[52-53]</sup>。

**推荐意见:**阴道腔内放疗可用于多次复发且其他治疗方法无效或合并基础疾病不适合手术患者,疗效满意,但需注意安全性(证据分级:B级;推荐等级:强)。

6 VaIN临床管理策略

VaIN的临床管理策略,集中在是否应对VaIN进行临床干预、治疗方法选择及规范化临床管理策略的制定上<sup>[54]</sup>。低复发风险的阴道LSIL可严密观察随访,阴道HSIL及合并CC和CIN、既往因CIN行子宫切除术后的阴道LSIL,存在进展为浸润癌的风险及较高的复发率,推荐积极治疗<sup>[6,54]</sup>。VaIN治疗前应进行全面阴道镜评估,充分排除浸润性癌。再根据患者一般情况、既往病史、病变程度、复发风险及治疗方式接受情况等因素综合考虑,选择安全适宜的个体化治疗策略<sup>[44]</sup>。针对我国国情,推荐依据VaIN复发及进展的风险,实施分层管理的策略。

**6.1 阴道LSIL的管理策略(保守优先、密切观察)** 本共识对于阴道LSIL的管理持保守态度,但需要严密观察并且定期随访<sup>[55-56]</sup>。并非所有阴道LSIL患者均可逆转,部分病变可能持续甚至进展<sup>[49]</sup>。复发性、广泛性阴道LSIL、合并CIN/CC治疗病史的阴道LSIL,并非保守治疗的禁忌<sup>[34]</sup>,可以选择药物治疗或物理治疗。

6.2 阴道HSIL的管理策略(基于风险的分层管理策略)

阴道HSIL由于具有较高的进展为浸润癌的风险,推荐积极治疗。治疗方法的选择应依据风险进行分层管理,并根据病变级别、病灶的位置、HPV感染情况、病灶的范围、患者的年龄、既往病史、合并疾病等多重因素,综合分析并制定较为恰当的治疗方案。初始治疗前如可疑或不能完全除外浸润癌时,应首选手术切除,以进一步明确诊断<sup>[6,9,15,34,44]</sup>。见表2~3。

表2 低复发风险的阴道HSIL管理策略

高危因素	治疗
绝经前HSIL	药物;物理治疗
HR-HPV(-)	物理治疗;手术切除
局灶性HSIL	药物;物理治疗;局部切除
单纯HSIL	药物;物理治疗;手术切除

表3 高复发风险的阴道HSIL管理策略

病变部位	HR-HPV持续感染	多灶性HSIL	合并CIN III	既往因CC或CIN已切除子宫	绝经后HSIL	复发性HSIL
阴道上1/3	阴道上段切除;物理治疗;药物	物理治疗;阴道部分切除	子宫+阴道部分切除;子宫颈锥切+阴道部分切除	阴道上段切除;物理治疗	物理治疗;阴道上段切除	阴道上段切除;物理治疗;放射治疗
阴道下2/3	物理治疗;手术切除	物理治疗;药物	子宫切除+激光;子宫颈锥切+物理治疗	物理治疗;手术切除	物理治疗;手术切除	物理治疗;手术切除
全阴道	全阴道切除	物理治疗;全阴道切除	子宫+全阴道切除	全阴道切除	全阴道切除	全阴道切除;放射治疗

6.3 育龄女性孕前及妊娠期 VaIN 的管理策略(孕前按需治疗、孕期安全保守原则) VaIN 患者发病年龄偏大,育龄女性相对少见,但随着 HR-HPV 感染率增加, VaIN 存在年轻化趋势。孕前发现的 VaIN 治疗重点在于最大程度的保留阴道正常解剖和维持生殖功能,避免因治疗导致阴道狭窄或粘连<sup>[56-57]</sup>。妊娠期 VaIN 除非病情迅速进展或不除外浸润癌,推荐分娩后进一步医疗干预。见表4。

表4 孕前及妊娠期 VaIN 的管理策略

孕前阴道 LSIL	孕前阴道 HSIL		妊娠期 VaIN		
	局灶性	广泛性	孕早期	孕中期	孕晚期
密切观察; 严密随访	物理治疗; 局部切除	物理 治疗	随访	随访	排除浸润; 期待疗法

**推荐意见:** VaIN 的治疗应依据患者的年龄、生育需求、病变级别、病变分布、病变部位、HPV 感染、既往治疗史及患者意愿等因素制定个体化及人性化治疗方案,提供多样化治疗选择。阴道 LSIL 患者首选观察及随访,阴道 HSIL 患者需要进行医疗干预及治疗,遵循分层管理原则,可选择物理或手术治疗。孕前发现的 VaIN 治疗方案选择要考虑保留阴道正常解剖和维持生殖功能,妊娠期 VaIN 除非病情进展迅速或可疑浸润癌,可在分娩后进一步医疗干预(证据分级:B级;推荐等级:强)。

## 7 随访

VaIN 初始治疗后仍具有较高的复发和进展风险,尤其是阴道 HSIL 和既往因 CIN 和 CC 治疗后患者,部分可发展为浸润性癌,需有经验的专科医生进行严密随访<sup>[6]</sup>。初始治疗后高危型 HPV 持续感染是 VaIN 复发的高风险因素,复发多发生于治疗后3年内<sup>[58]</sup>。建议治疗后每6个月进行1次随访,随访内容包括细胞学、HPV 和阴道镜检查。细胞学采样应涉及全阴道,重点采集阴道上段、阴道残端及两侧阴道陷凹处。HPV 采样时应充分刷取足够的阴道标本,尤其是绝经、放疗后及子宫全切术后女性。阴道镜检查时使用合适窥器充分暴露阴道,延长观察时间,分步观察,异常部位多点活检。连续随访2年无异常,可改为每年随访1次<sup>[15,31]</sup>。

**推荐意见:** VaIN 治疗后需要长期随访,治疗后每6个月随访1次,连续随访2年无异常,可改为每年随访1次,随访内容包括细胞学、HPV 和阴道镜检查(证据分级:B级;推荐等级:强)。

## 8 总结

本共识旨在为阴道上皮内瘤变的诊治提出指导性意见,但并非惟一的实践指南。在临床实践中需考虑患者的个体化需求,所属地的医疗资源以及医疗机构的特殊性,本共识不排除其他干预措施的合理性。

**执笔专家:** 宋芳(首都医科大学附属北京妇产医院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);张师前(山东大学齐鲁医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);隋龙(复旦大学附属妇产科医院);薛凤霞(天津医科大学总医院)

**编写专家(按姓氏笔画排序):** 于云海(山东大学第二医院);尤志学(江苏省人民医院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);王淑珍(首都医科大学附属北京朝阳医院);安瑞芳(西安交通大学医学院第一附属医院);李双(华中科技大学同济医学院附属同济医院);刘军(首都医科大学附属地坛医院);朱维培(苏州大学附属第二医院);孙蓬明(福建省妇幼保健院);宋芳(首都医科大学附属北京妇产医院);吴丹(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);吴素慧(山西白求恩医院);张师前(山东大学齐鲁医院);赵昀(北京大学人民医院);赵健(北京大学第一医院);郝明蓉(四川大学华西第二医院);罗喜平(广东省妇幼保健院);郭瑞霞(郑州大学第一附属医院);高蜀君(复旦大学附属妇产科医院);耿力(北京大学第三医院);贾英(重庆医科大学附属第一医院);隋龙(复旦大学附属妇产科医院);崔满华(吉林大学第二医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);李长忠(山东省立医院);杨英捷(贵州省肿瘤医院);陆琦(复旦大学附属金山医院);薛凤霞(天津医科大学总医院)

## 参考文献

- [1] Graham JB, Meigs JV. Recurrence of tumor after total hysterectomy for carcinoma in situ[J]. Am J Obstet Gynecol, 1952, 64(5): 1159-1162.
- [2] Sopracordevole F, De Piero G, Clemente N, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: histopathological upgrading of lesions and evidence of occult vaginal cancer[J]. J Low Genit Tract Dis, 2016, 20(1): 70-74.
- [3] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours of the breast and female genital organs [M]. Lyon: IARC Press, 2003.
- [4] Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for colposcopy and cervical pathology[J]. J Low Genit Tract Dis, 2012, (16): 205-242.
- [5] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014: 228-253.
- [6] Hodeib M, Cohen JG, Mehta S, et al. Recurrence and risk of progression to lower genital tract malignancy in women with high grade VaIN[J]. Gynecol Oncol, 2016, 141(3): 507-510.
- [7] 丛青, 汪清, 高蜀君, 等. 2013—2015年阴道镜下阴道上皮内

- 瘤变检出率的变化趋势[J].中华妇产科杂志,2017,52(4):239-243.
- [8] 宋昱,隋龙,汪清,等.1467例阴道上皮内瘤变的液基细胞学及HPV检测的回顾性分析[J].复旦学报(医学版),2018,45(4):530-535.
- [9] Gunderson CC, Nugent EK, Elfrink SH, et al. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia[J].Am J Obstet Gynecol,2013,208(5):410.
- [10] Zhang S, Saito M, Yamada S, et al. The prevalence of VaIN, CIN, and related HPV genotypes in Japanese women with abnormal cytology[J].J Med Virol,2020,92(3):364-371.
- [11] Li H, Guo YL, Zhang JX, et al. Risk factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia [J].Chin Med J (Engl), 2012,125(7):1219-1223.
- [12] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens [J].IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum,2012,100(Pt B):431-441.
- [13] Jentschke M, Hoffmeister V, Soergel P, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of vaginal intraepithelial neoplasia[J].Arch Gynecol Obstet,2016,293(2):415-419.
- [14] Cristina L, Charlotte M, Sebastian A, et al. Detection of human papillomavirus infection in patients with vaginal intraepithelial neoplasia[J].PLoS One,2016,11(12):0167386.
- [15] Gurumurthy M, Leeson S, Tidy J, et al. UK national survey of the management of vaginal intraepithelial neoplasia [J].J Obstet Gynaecol,2019,10(14):1-5.
- [16] Li Z, Barron S, Hong W, et al. 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? [J].Am J Clin Pathol,2013,140(5):708-714.
- [17] Liao JB, Jean S, Wilkinson-Ryan I, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) after radiation therapy for gynecologic malignancies: a clinically recalcitrant entity [J].Gynecol Oncol, 2011,120(1):108-112.
- [18] Gonzalez-Bosquet E, Mazarico E, Lorente N, et al. Risk factors to develop multicentric lesions of the lower genital tract [J].Eur J Gynaecol Oncol,2017,38(1):10-13.
- [19] Duthely LM, Carugno JA, Suthumpong CY, et al. Vaginal dysplasia and HIV: an African American and Caribbean American cohort study [J].Interdiscip Perspect Infect Dis, 2019, 19: 6189837.
- [20] Smeltzer S, Yu X, Schmeler K, et al. Abnormal vaginal pap test results after hysterectomy in human immunodeficiency virus-infected women [J].Obstet Gynecol,2016,128(1):52-57.
- [21] Lamos C, Mihaljevic C, Aulmann S, et al. Detection of human papillomavirus infection in patients with vaginal intraepithelial neoplasia[J].PLoS One,2016,11(12):1-11.
- [22] Khan MJ, Massad LS, Kinney W, et al. A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results [J].Gynecol Oncol, 2016, 141(2): 364-370.
- [23] Boonlikit S, Noinual N. Vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis of clinical features and colposcopy histology [J].J Obstet Gynaecol Res,2010,36(1):94-100.
- [24] Sopracordevole F, Manciola F, Clemente N, et al. Abnormal pap smear and diagnosis of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study [J].BMC Med, 2015, 94(42):1827.
- [25] Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutic dilemma [J].Anticancer Res, 2013,33(1):29-38.
- [26] He Y, Zhao Q, Geng YN, et al. Clinical analysis of cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia [J].Medicine (Baltimore), 2017,96(17):e6700.
- [27] Cong Q, Song Y, Wang Q, et al. A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal intraepithelial neoplasia patients [J].Biomed Res Int, 2018, 18: 5894801.
- [28] Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis [J].Gynecol Oncol,2012,125(2):500-507.
- [29] So KA, Hong JH, Hwang JH, et al. The utility of the human papillomavirus DNA load for the diagnosis and prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia [J].J Gynecol Oncol, 2009,20(4):232-237.
- [30] Kondi-Pafiti A, Grigoriadis C, Kalampokas T, et al. Clinicopathological study of 112 cases of benign, pre-invasive and invasive lesions of the vagina: a 15-year review [J].Eur J Gynaecol Oncol,2012,33(5):463-466.
- [31] Ratnavelu N, Patel A, Fisher AD, et al. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia: can we be selective about who we treat? [J].BJOG,2013,120(7):887-893.
- [32] Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N, et al. Colposcopic patterns of vaginal intraepithelial neoplasia: a study from the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology [J].Eur J Cancer Prev,2018,27(2):152-157.
- [33] 何玥,吴玉梅,赵群,等. I 期宫颈癌和宫颈上皮内瘤变 III 患者合并阴道上皮内瘤变的临床分析 [J].中华妇产科杂志,2015,50(7):516-521.
- [34] 隋龙,陈丽梅.阴道上皮内瘤变复发临床诊治策略 [J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(11):1057-1060.
- [35] Stuebs FA, Koch MC, Mehlhorn G, et al. Accuracy of colposcopic findings in detecting vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective study [J].Arch Gynecol Obstet,2020,301(3):769-777.
- [36] Zhang J, Chang X, Qi Y, et al. A retrospective study of 152 women with vaginal intraepithelial neoplasia [J].Int J Gynaecol Obstet,2016,133(1):80-83.
- [37] Gurumurthy M, Cruickshank ME. Management of vaginal in-

- traepithelial neoplasia[J].J Low Genit Tract Dis, 2012, 16(3): 306-312.
- [38] Tainio K, Jakobsson M, Louvanto K, et al. Randomised trial on treatment of vaginal intraepithelial neoplasia—Imiquimod, laser vaporisation and expectant management[J]. Int J Cancer, 2016, 139(10): 2353-2358.
- [39] Tranoulis A, Laios A, Mitsopoulos V, et al. Efficacy of 5% imiquimod for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia—a systematic review of the literature and a meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 218: 129-136.
- [40] Tranoulis A, Georgiou D, Laios A, et al. 5-Fluorouracil is an attractive medical treatment in women with vaginal intraepithelial neoplasia: a Meta-analysis[J]. J Low Genit Tract Dis, 2018, 22(4): 375-381.
- [41] Veloz-Martínez MG, Quintana-Romero V, Contreras-Morales Mdel R, et al. Treatment results for different categories of vaginal intraepithelial neoplasia with electrocoagulation, 5-fluorouracil and combined treatment[J]. Ginecol Obstet Mex, 2015, 83(10): 593-601.
- [42] 宋昱, 戴斐, 隋龙, 等. CO<sub>2</sub>激光气化治疗外阴和阴道上皮内瘤变 191 例临床分析[J]. 复旦学报(医学版), 2015, 42(4): 511-516.
- [43] Bogani G, Ditto A, Martinelli F, et al. LASER treatment for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a propensity-matched analysis on the efficacy of ablative versus excisional procedures[J]. Lasers Surg Med, 2018, 50(9): 933-939.
- [44] Schnürch HG, Ackermann S, Alt-Radtke CD, et al. Diagnosis, therapy and follow-up of vaginal cancer and its precursors. guideline of the DGGG and the DKG(S2k-Level, AWMF registry No. 032/042, October 2018)[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2019, 79(10): 1060-1078.
- [45] Terzakis E, Androutsopoulos G, Zygouris D, et al. Loop electro-surgical excision procedure in Greek patients with vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2010, 31(4): 392-394.
- [46] Chen L, Hu D, Xu S, et al. Clinical features, treatment and outcomes of vaginal intraepithelial neoplasia in a Chinese tertiary centre[J]. Ir J Med Sci, 2016, 185(1): 111-114.
- [47] Bhati P, Samynathan K, Sebastian A, et al. Proximal partial vaginectomy for vaginal intraepithelial neoplasia[J]. J Obstet Gynaecol India, 2019, 69(2): 160-164.
- [48] Choi YJ, Hur SY, Park JS, et al. Laparoscopic upper vaginectomy for post-hysterectomy high risk vaginal intraepithelial neoplasia and superficially invasive vaginal carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11(1): 126.
- [49] Mi-Kyung K, Ho LI, Heon LK. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases[J]. J Gynecol Oncol, 2018, 29(1): 6.
- [50] Blanchard P, Monnier L, Dumas I, et al. Low-dose-rate definitive brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Oncologist, 2011, 16(2): 182-188.
- [51] Graham K, Wright K, Cadwallader B, et al. Twenty-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy in VaIN3[J]. Gynecol Oncol, 2007, 106(1): 105-111.
- [52] Barcellini A, Lecchi M, Tenconi C, et al. High-dose-rate brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a dosimetric analysis[J]. J Contemp Brachytherapy, 2019, 11(2): 146-151.
- [53] Zolciak-Siwinska A, Gruszczynska E, Jonska-Gmyrek J, et al. Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 194: 73-77.
- [54] Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N, et al. 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) [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(5): 818-824.
- [55] Zeligs KP, Byrd K, Tarney CM, et al. A clinicopathologic study of vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(6): 1223-1230.
- [56] Gemma LO, Henry CK. Premalignant disease in the genital tract in pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016, 33(3): 33-43.
- [57] Tseng JY, Bastu E, Gungor-Ugurlucan F, et al. Management of precancerous lesions prior to conception and during pregnancy: a narrative review of the literature[J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2012, 21(6): 703-711.
- [58] Bogani G, Martinelli F, Ditto A, et al. Human papillomavirus (HPV) persistence and HPV 31 predict the risk of recurrence in high-grade vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 210: 157-165.

(2020-05-01 收稿)