

肿瘤发病机制与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000007

阴道上皮内瘤变 15 例临床诊疗分析

周德平, 林 川, 王晓燕, 李成志, 杨 君

(重庆市妇幼保健院重庆市宫颈病特色专科, 重庆 400013)

【摘要】目的:探讨阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN)的临床诊疗方法。**方法:**回顾性分析重庆市妇幼保健院妇科门诊 2009 年 6 月至 2012 年 3 月确诊的 15 例 VAIN 患者临床资料与 CO₂ 激光治疗诊疗情况。**结果:**患者中位年龄 50 岁, 12 例(80.00%, 12/15)合并高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染; 10 例(66.67%, 10/15)既往因宫颈病变行子宫切除, 治疗后 3 个月 11 例(73.33%, 11/15)病灶完全消失; 4 例病变持续, 再次 CO₂ 激光治疗, 其中 3 例病灶消退, 另 1 例 1 年后进展为阴道浸润性鳞癌, 住院化疗。术后 1 年 HPV 转阴率达到 83.33%。**结论:**VAIN 发病年龄较大, 与高危型 HPV 感染、宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及宫颈癌病史密切相关; CO₂ 激光可用于 VAIN 治疗, 应重视术后随访, 警惕病灶复发或进展为浸润癌。

【关键词】阴道上皮内瘤变; 人乳头瘤病毒; CO₂ 激光治疗

【中图分类号】R737.34

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-08-05

Analysis of 15 patients with vaginal intraepithelial neoplasia

Zhou Deping, Lin Chuan, Wang Xiaoyan, Li Chengzhi, Yang Jun

(Department of Cervical Diseases, the Maternal and Child Health Center of Chongqing)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical diagnosis and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). **Methods:** Fifteen cases of VAIN diagnosed and treated in the department of cervical diseases in the Maternal and Child Health Center of Chongqing from June 2006 to March 2012 were analyzed retrospectively. **Results:** The median age among all the patients were 50 years. Among 15 cases, 12 cases (80.00%, 12/15) were infected with HPV and 10 cases (66.67%, 10/15) had hysterectomy for cervical disease before. Three months after the treatment, 11 cases (73.33%, 11/15) had complete response. Four cases had focus nidus sustained and were treated by CO₂ laser therapy 3 to 6 months later, with complete response in 3 cases. However, one case developed to squamous cell carcinoma of the vagina one year later and was treated in the inpatient department. One year after the treatment, the negative transformation rate of HPV was 83.33%. **Conclusions:** The age of onset of VAIN is elder and VAIN is related with HPV infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. CO₂ laser therapy can be used to treat VAIN and follow-up after the treatment should be taken for the risk of relapsing or developing into infiltrating carcinoma.

【Key words】 vaginal intraepithelial neoplasia; human papilloma virus; CO₂ laser therapy

阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN)是阴道浸润癌的癌前病变, 发病率约占女性下生殖道上皮内瘤变的 1.00%, 国外报道约为(0.2~200 人)/10 万人^[1]。VAIN 多无症状, 临床容易漏诊。近年来随着液基细胞学(thinprep cytologic test, TCT)检查、人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)检测与阴道镜检查的推广, 其检出率明显升高。目前对于 VAIN 的治疗尚缺乏标准化的方案。本文回顾性分析 2009 年 6 月至 2012 年 3 月于本院

宫颈病特色专科门诊就诊的 15 例 VAIN 患者临床资料与诊疗情况, 探讨 VAIN 的临床特点、诊断、治疗和预后。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选择 2009 年 6 月至 2012 年 3 月在宫颈病特色专科门诊确诊且随访资料完整的 VAIN 患者 15 例。患者年龄 34~68 岁, 中位年龄 50 岁, 均无明显临床症状, 因定期体检或前次手术后随访行 TCT、HPV 检测[采用第二代杂交捕获法(hybrid capture 2, HC-2)]以及阴道镜检查发现异常, 经组织病理学确诊, 其中 VAIN I 5 例, VAIN II 3 例, VAIN III 7 例。

作者介绍: 周德平, Email: zodepin@sina.com,

研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 杨 君, Email: keppleyang@sina.com。

基金项目: 重庆市卫生局重点项目资助(编号: 2013-1-043)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000007.html>

1.1.2 临床特征 15 例患者中 9 例肉眼观阴道无明显异常,5 例局部黏膜充血,1 例溃疡形成;13 例(86.67%,13/15)例病变位于阴道上 1/3 段;6 例(40.00%,6/15)病变呈多灶性分布;12 例(80.00%,12/15)既往有宫颈病变史,其中宫颈鳞癌 7 例(I b 期 4 例,II a 期 3 例),宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)5 例;10 例(66.67%,10/15)有子宫全切病史(术前诊断为宫颈浸润癌 7 例,CIN III 3 例),子宫切除后至诊断 VAIN 时间平均(3.4 ± 1.5)年;12 例(80%,12/15)高危型 HPV 检测结果为阳性。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 VAIN 的组织病理学诊断参照人民卫生出版社第二版中华妇产科学标准^[2],由 2 名以上有经验的专科病理学医师确诊。VAIN 镜下表皮层细胞可部分或全部分层不清,排列失去极向和出现异形细胞核。按表皮层不典型细胞累及的范围分为:不典型细胞局限在上皮上 1/3 为 VAIN I (轻度不典型增生)、不典型细胞累及中 1/3 为 VAIN II (中度不典型增生)、不典型细胞累及上 1/3 或全层为 VAIN III (重度不典型增生/原位癌)。

1.2.2 治疗方法 15 例患者于门诊手术室行 CO₂ 激光治疗,每例患者均签署知情同意书,所有患者治疗前均行阴道镜检查确定治疗范围。操作过程:患者取膀胱截石位,常规消毒外阴,窥阴器窥开阴道,碘液标记病变部位,2%利多卡因局部麻醉后,由周边正常组织 3~5 mm 处向中央汽化,治疗深度 VAIN I 为 1.5~3.0 mm, VAIN II~III 为 3~5 mm,至病变处黏膜凝固成灰白色或成焦痂状。6 例患者因阴道局部黏膜充血变薄、炎性溃疡形成等表现,术前予抗炎治疗并辅以雌三醇乳膏局部涂抹。

1.2.3 随访 所有患者术后定期随访,术后第 1 年每 3 个月随访 1 次,术后第 2 年每 6 个月随访 1 次。随访内容包括:妇科检查、TCT、HC-2 检测及阴道镜检查,必要时重复活检。

2 结果

2.1 年龄与临床症状

患者中位年龄 50 岁,12 例(80.00%,12/15)合并高危型 HPV 感染;10 例(66.67%,10/15)既往因宫颈病变行子宫切除。其中 9 例(60.00%,9/15)无体征,另 6 例(40.00%,6/15)患者肉眼观阴道局部黏膜有改变,主要表现为阴道局部上皮菲薄、充血或伴浅表溃疡形成。

2.2 预后

术后 15 例患者定期随访,中位随访时间为 18 个月(12~43 月)。治疗后 3 个月 11 例(73.33%,11/15)病灶完全消失(图 1),另 4 例病变持续,HPV 持续感染,于术后 3~6 个月再次接受 CO₂ 激光治疗辅以局部上药干扰素。其中 3 例患者于再次治疗后 3 月病灶消退,另 1 例 VAIN II 患者因宫颈 CIN III 行子宫切除术,CO₂ 激光治疗前阴道病灶为多灶性分布,术后随访病灶持续存在,患者拒绝再次治疗,术后 1 年活检病理结果显示阴道残端早期浸润性鳞癌,住院化疗。术前合并高危型 HPV 感染的 12 例患者术后 6 个月、1 年时复查 HPV,HPV 转阴率分别为 58.33%(7/12)、83.33%(10/12)。



A. 治疗前

B. 治疗后 6 个月

图 1 VAIN 治疗前、后阴道镜图像

Fig.1 Image of vaginoscope before and after the treatment

3 讨论

3.1 发病率与高危因素

VAIN 是较为少见的女性下生殖道鳞状细胞癌前病变,国外报道其发病率仅为上皮内瘤样病变的 0.60%~1.00%,国内尚无相关数据报道。自 1952 年首次报道以来,妇科领域已对其进行了长达半个多世纪的认识研究,但 VAIN 的病因、发展过程、临床转归等仍不甚明了。HPV 感染、免疫抑制、放射治疗和吸烟可能是 VAIN 的危险因素。HPV 感染是 VAIN 的主要病因,HPV 与 85.00%~94.00%的 VAIN 有关。Smith 等^[3]研究显示多数 VAIN 中能检测到 HPV,且以 16、18 型多见,HPV 阳性患者占 VAIN I、VAIN II、VAIN III 的百分比分别为 98.50%、65.50%、92.60%^[4]。本组研究资料中,高危型 HPV 感染率为 80.00%(12/15),显示出较高的相关性。Boonlikit 与 Noinal^[5]报道 30.00%~80.00%的 VAIN 患者同时合并 CIN 或宫颈癌,提示 VAIN 可能是由 CIN 扩展而来,抑或为其卫星病灶。本组 12 例(80.00%)患者既往有宫颈病变史,10 例行子宫全切术,术后至确诊 VAIN 的时间为 4 个月~8 年,平均 3.4 年。对既往有宫颈病变或因宫颈病变行子宫切除史的患者应密切随访,警惕 VAIN 的发生。

3.2 临床特征

VAIN 平均发病年龄 50 岁左右,本组资料患者年龄 34~68 岁,中位年龄 50 岁,与既往研究相符。患者常无自觉症状,仅少数病例阴道分泌物增多等,肉眼观阴道外观多数正常,无特异性临床体征,故常会导致漏诊。VAIN 的确诊需依据病理学检查,TCT 检查可作为 VAIN 的筛选方法。如发现异常细胞,可采用阴道镜检查与碘试验结合定位取材,以提高病理学检查准确率。阴道黏膜涂抹 3%醋酸可使 VAIN 病灶更加明显,范围较广泛的病灶需做多活组织检查,以避免漏诊。另外,对于既往有 CIN 或宫颈癌病史的患者,还应特别注意阴道皱襞,既

往报道约 28.00% 的 VAINⅢ患者在该部位发现隐蔽的癌灶^[6]。VAINⅠ阴道镜下可见薄醋白,多位于阴道左右侧壁的上 1/3 段;VAINⅡ阴道镜下常有较厚的醋白上皮;VAINⅢ阴道镜下可见厚重的醋白上皮,边缘锐利,可见点状血管和镶嵌,如观察到异型血管或上皮缺损要怀疑浸润癌可能。

3.3 治疗及随访

目前针对 VAIN 尚未有明确的治疗原则,主要根据病灶情况(部位、范围、分期)、患者年龄、生育要求、治疗方法对结构功能的影响进行个体化的治疗。主要包括药物治疗、物理治疗和手术治疗 3 种治疗方式。药物治疗主要有 3 种:50%三氯醋酸、5-氟尿嘧啶和咪喹莫特乳膏,可用于 VAINⅠ的治疗^[7]。CO₂激光治疗主要用于 50 岁以下并希望保留生育功能的患者。阴道上皮由原始鳞状上皮发展而来,一般比宫颈的移行部上皮有较强的抗病能力,VAIN 也可能有自行消退的现象,因此对年轻的 VAINⅠ患者,病变较轻,范围局限和 HPV6、HPV11 型者,可定期行阴道细胞学涂片及阴道镜检查,密切随访 1 年,必要时进行 CO₂激光治疗^[8]。而针对 VAINⅡ可采用 CO₂激光治疗,尤其适用于病灶小(直径<1.5 cm),阴道顶端病灶以及阴道穹隆广泛的病灶。VAINⅢ因有可能有早期浸润,应阴道镜活检排除浸润癌可能后可采用 CO₂激光治疗^[9]。放射治疗采用后装腔内放射治疗,由于腔内放疗可引起阴道纤维化、缩窄和卵巢早衰等,因此,放射治疗适用于年老、病变范围广泛或其他治疗方法无效时^[10]。手术治疗多用于 50 岁以上患者,尤其是 VAINⅢ或因手术治疗包括阴道病灶切除术、阴道顶端切除术或全阴道切除术。手术时,应警惕损伤尿道、膀胱和直肠^[8]。冷冻治疗损伤深度无法控制,可能会损伤直肠和膀胱,所以不推荐采用,而消融治疗后常迅速复发并呈多灶性,所以也不宜采用。

本研究中有 5 例 VAINⅠ患者,均为因 CIN 或宫颈癌切除子宫后的阴道残端 VAIN 患者,且年龄偏大,所以针对这部分高危患者采用了 CO₂激光治疗,所有患者均签署知情同意书。本研究对 15 例 VAIN 患者采用 CO₂激光治疗,14 例病灶完全消失,随访 12~43 个月未发现复发,说明采用 CO₂激光治疗 VAIN 是完全可行的,必要时可进行二次治疗。其中,6 例患者因局部激素水平降低,阴道黏膜充血变薄,术前予以小剂量雌激素软膏局部上药,使鳞状上皮向成熟方向转化,待阴道黏膜充血减轻、溃疡面愈合后再予以 CO₂激光治疗,增加了手术操作的安全性,且利于促进术后创面的修复。在 CO₂激光治疗过程中,应注意治疗深度,以不超过 5 mm 为宜,

治疗范围以超过病变边缘 0.5 cm 为宜,由具有丰富手术操作经验的临床医师进行操作,根据病变程度及范围,采用适宜的烧灼深度,尤其对于绝经后女性,阴道黏膜薄,且病灶位于阴道前后壁等更应注意烧灼深度,避免损伤膀胱和直肠等邻近器官。对于病变范围广(直径≥1.5 cm)和多灶性病变的患者,治疗后可给予重组人干扰素 α-2b 凝胶阴道上药,隔日 1 次,持续用药 3 个月^[11]。此外,高危型 HPV 持续感染可能是 VAIN 治疗后病变持续存在或复发的高危因素^[10],本研究中术前 HPV 感染率达 80.00% (12/15),CO₂激光治疗后 1 年随访降为 16.67% (2/12),HPV 转阴对于降低病变持续存在或复发具有重要作用。1 例患者行二次 CO₂激光治疗后病灶未消退且高危型 HPV 病毒载量持续位于高水平,1 年后随访阴道镜活检提示进展为阴道早期浸润癌。文献报道 VAIN 复发率为 10.00%~42.00%。随时间延长,复发率随之增加。多发性病灶、持续 HPV 感染及免疫抑制等均为 VAIN 复发的危险因素,尤其对于病灶持续存在且高危型 HPV 持续感染者应警惕病变进展,可能进展为浸润癌。因此,任何 VAIN 患者均需接受长期正规随访。一般于治疗后 3、6、12 个月应分别行 TCT 检查,必要时行阴道镜检查,以后每年至少做 1 次 TCT 检查。

总之,VAIN 是较为少见的女性下生殖道鳞状细胞癌癌前病变,患者多无特异性临床症状体征,与 CIN 及宫颈癌子宫切除密切相关,且多数 VAIN 患者中能检测到高危型 HPV 感染。目前尚无标准化治疗方案,采用 CO₂激光作为 VAIN 的初始治疗方案是可行的。临床 VAIN 病例较少,治疗经验尚缺乏,对其病因、发展过程、临床转归的认识尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Berek JS, Hacker NF. Berek & Hacker's gynecologic oncology[M]. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- [2] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 200.
- [3] Smith JS, Backes DM, Hoots BE, et al. Human papillomavirus type distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(4): 917-924.
- [4] Chao A, Chen TC, Hsueh C, et al. Human papillomavirus in vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Int J Cancer, 2012, 131(3): e259-e268.
- [5] Boonlikit S, Noinual N. Vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis of clinical features and colposcopy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(1): 94-100.
- [6] Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, et al. Incidence of Vaginal in-

肿瘤发病机制与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000124

3 974 例子宫切除术患者临床资料分析

华 露, 肖 琳, 谢莉玲

(重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016)

【摘要】目的:分析 3 974 例全子宫或次广泛/广泛性全子宫切除术住院病例,探讨我院全子宫或次广泛/广泛性全子宫切除术患者妇科疾病构成情况及相关特点。**方法:**对 2007–2011 年在我科行全子宫或次广泛/广泛性全子宫切除术的 3 974 例住院病例进行回顾性统计分析,包括病种构成、平均年龄、疾病转归、伤口愈合、平均住院日、住院天数及平均住院费用等情况。**结果:**妇科住院病人总人数和手术例次呈逐年增加趋势,而全子宫或次广泛/广泛性全子宫切除术比例有不同程度下降。3 974 例手术病人平均年龄(47.96 ± 9.65)岁,平均住院天数(12.77 ± 7.55) d,平均住院费用($14\,303.70 \pm 7\,939.39$)元,其中治愈率 80.9%,好转率 17.8%,甲级伤口愈合 96.4%,乙级伤口愈合 1.9%。前 5 位疾病依次为子宫肌瘤(31.38%),子宫恶性肿瘤(15.02%),子宫腺肌症(11.55%)、卵巢良性肿瘤(8.28%)、卵巢恶性肿瘤(7.02%)。**结论:**妇科疾病诊疗理念及技术不断改进,全子宫或次广泛/广泛性全子宫切除术比例逐年下降,而微创及无创治疗技术比例逐年增加。

【关键词】全子宫切除术;疾病构成;病例分析**【中图分类号】**R713.4+2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013–03–06

Clinical data analysis of 3 974 patients with hysterectomy

Hua Lu, Xiao Lin, Xie Liling

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the disease constitution and some related characteristics of gynecological diseases by analyzing 3 974 hospitalized cases of hysterectomy and extended or radical hysterectomy. **Methods:** A retrospective analysis including disease constitution, average age, disease prognosis, wound healing, average length of stay and average cost, was done on 3 974 hospitalized cases of hysterectomy and extended or radical hysterectomy in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from 2007 to 2011. **Results:** Number of hospitalized cases and surgical operations in the department of gynecology in the hospital was increased year by year, but percentage of hysterectomy and extended or radical hysterectomy was declined to some different degrees. Among the 3 974 patients, average age was (47.96 ± 9.65) years old, average length of stay was (12.77 ± 7.55) d and average hospitalization cost was ($14\,303.70 \pm 7\,939.39$). Cure rate was 80.9%, improvement rate was 17.8%, wound healing rate (A level) was 96.4% and wound healing rate (B level) was 1.9%. The top five diseases were uterus myoma (31.38%), uterine malignant tumors (15.02%), uterine gland muscle sickness (11.55%), benign ovarian tumors (8.28%) and ovarian malignant tumor (7.02%). **Conclusions:** Due to the improvement in diagnosis and treatment the concept and technology for gynecological disease, percentage of hysterectomy and extended or radical hysterectomy is decreased year by year, however, percentage of minimally invasive and noninvasive treatment is increased year by year.

【Key words】hysterectomy; disease constitution; case analysis

作者介绍: 华 露, Email: 82047999@qq.com,

研究方向: 妇产科护理学。

通信作者: 肖 琳, Email: xiaolin202261@sina.cn。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000124.html>

traepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(2): e1–e5.

[7] 冯 硕, 王武亮, 张 梅. 宫颈癌术后阴道上皮内瘤变 28 例临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(9): 915–916.

[8] Choi YJ, Hur SY, Park JP, 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): 126.

[9] Perrotta M, Marchitelli CE, Velazco AF, et al. Use of CO₂ laser va-

porization for the treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia[J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17(1): 23–27.

[10] Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutic dilemma[J]. Anticancer Res, 2013, 33(1): 29–38.

[11] 杨 君, 周德平, 王 彬, 等. 激光联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗阴道上皮内瘤样病变 21 例分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 3(28): 476–478.

(责任编辑: 唐宗顺)