

专家共识
DOI: 10.19538/j.fk2024120115

阴道上皮内瘤变诊治中国专家共识(2024 年版)

中国优生科学协会女性生殖道疾病分会
中国优生科学协会肿瘤生殖学分会
中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组

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

1 背景

阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN)也称阴道上皮内病变(vaginal squamous intraepithelial lesion, vaginal SIL),是指发生在阴道上皮内不同程度的不典型增生性疾病,且与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染密切相关^[1]。既往认为VaIN是一种少见病^[2-3],国内外有关VaIN的共识/指南少见,2020年国内发布了首版《阴道上皮内瘤变诊治专家共识(2020)》^[4],该版共识得到国内同道的一致认可,推进了VaIN的诊治和管理的规范化。近年来,随着子宫颈癌筛查的普及以及阴道镜检查医师对VaIN的重视,VaIN的检出率逐渐上升,诊断手段、治疗方式等也出现了新的循证医学证据。2023年4月欧洲妇科肿瘤学会(ESGO)、国际外阴阴道疾病研究学会(ISSVD)、欧洲外阴疾病研究学会(ECSVD)和欧洲阴道镜联盟(EFC)联合发布了关于VaIN管理的共识声明^[5];在此基础上,中国优生科学协会女性生殖道疾病分会、中国优生科学协会肿瘤生殖学分会、中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组在2020版共识基础上,结合国内外最新文献和共识,形成新的推荐意见,以期为临床医师提供VaIN最新的诊治及管理方面的参考与借鉴。

本共识推荐级别及其代表意义见表1。

基金项目:国家自然科学基金(82472792)

通信作者: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

表1 本共识推荐级别及其代表意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致
2A类	基于高级别临床研究证据,专家意见基本一致;或基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致
2B类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床研究证据,专家意见明显分歧

2 流行病学

共识及推荐: VaIN发病率较低,但在下生殖道上皮内病变中的检出率逐渐上升,其三级分类命名与二级分类命名在临床中同时使用,即阴道低级别鳞状上皮内病变(LSIL)[阴道上皮内瘤变1级(VaIN1)]、阴道高级别鳞状上皮内病变(HSIL)[阴道上皮内瘤变2级(VaIN2)、阴道上皮内瘤变3级(VaIN3)](推荐级别:2A类)。

解读:阴道上皮内病变命名经历三级分类到二级分类的演变,见表2^[6-9],2020年第五版世界卫生组织(WHO)《女性生殖器官肿瘤分类》继续沿用2014年第四版二级分类法,即LSIL: VaIN1; HSIL: VaIN2、VaIN3。本共识仍然采用2020版共识记录形式, VaIN与阴道SIL作为同义词使用^[4]。

表2 阴道上皮内病变分类演变

传统分类	WHO (2003年)	LAST (2012年)	WHO(2014 年,2020年)
鳞状上皮低度不典型增生	VaIN1	LSIL	LSIL(VaIN1)
鳞状上皮中度不典型增生	VaIN2	HSIL	HSIL(VaIN2)
鳞状上皮重度不典型增生	VaIN3	HSIL	HSIL(VaIN3)
鳞状细胞原位癌	VaIN3	HSIL	HSIL(VaIN3)

注: LAST: Lower Anogenital Squamous Terminology, 下生殖道鳞状术语项目

阴道黏膜上皮是非角化复层鳞状上皮,缺乏 HPV 易感的如子宫颈转化区的未成熟上皮细胞,阴道上皮 HPV 感染率及 VaIN 发病率远低于子宫颈,故 VaIN 是一种罕见的下生殖道鳞状上皮内病变。早期的研究报道其发病率较低, VaIN 的年发病率约为 (0.2~2)/10 万妇女, 占下生殖道上皮内病变的 0.4%~1%, 约为子宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 的 1%^[2,10]。随着子宫颈病变筛查方法的改进、阴道镜技术的进步以及对该疾病认识的不断提高,近年来报道的 VaIN 检出率呈上升趋势,但确切的发病率缺少大型流行病学调查数据。据复旦大学附属妇产科医院临床数据,2013—2015 年间共检出 VaIN 病例 1923 例, 每年占同期下生殖道上皮内病变的比例分别为 8.09%、12.45% 和 13.08%, 平均为 11.5%^[11]; 2018—2019 年 2 年检出 VaIN 病例数为 4562 例 (黄浦院区), 占同期下生殖道上皮内病变的 23.7%^[12]。

3 病因及高危因素

3.1 VaIN 和 HPV 感染

共识及推荐: HPV 持续感染是 VaIN 发生、发展及治疗后复发的主要原因 (推荐级别: 2A 类), VaIN1 与低危及高危型 HPV 感染均有关, VaIN2/3 与高危型 HPV 感染有关, 且多重感染常见。在 VaIN 和阴道癌中, HPV16 是主要的基因亚型 (推荐级别: 2B 类)。

解读: VaIN 是一种 HPV 感染相关的阴道病变。HPV 持续感染是 VaIN 发生和发展的最主要因素。有研究通过多因素分析发现, HPV 是 VaIN 发生和预后的独立危险因素。但不同研究的 HPV 感染率不一, 据文献报道, VaIN1 中 HPV 的感染率为 98%~100%, VaIN2/3 中 HPV 的感染率为 90%~92.5%, 阴道癌中 HPV 的感染率为 60%~70%^[13], 另一篇系统综述的研究结果与之相符, HPV 在 VaIN1、VaIN2/3 和阴道癌中的感染率分别为 98.5%、92.6% 和 65.5%; HPV16 是 VaIN2/3 和阴道癌中最常见的类型, 分别为 65.8% 和 55.4%^[14]。国内 2 项大样本研究表明, VaIN 中常见的感染亚型为 HPV16, 其次为 HPV52、58 和 53^[15-16]。

HPV 感染的危险因素如免疫抑制剂、吸烟、多性伴侣、性生活过早等, 均是阴道上皮细胞异型变的高危因素^[4]。

3.2 VaIN 与年龄

共识及推荐: 绝经状态是发生 VaIN 的高危因素, 病变级别与平均年龄呈正相关 (推荐级别: 2B 类)。

解读: 据报道, VaIN 的发病年龄高峰在 35~58 岁^[17], 年龄越大, 阴道病变的级别越高^[18], 发病年龄较 CIN 晚^[19]。复旦大学附属妇产科医院对 4562 例 VaIN 和阴道癌患者临床资料的分析结果显示, VaIN1、VaIN2/3 和阴道癌患者的平均年龄分别为 (46.2±13.2) 岁、(51.6±12.3) 岁、(54.5±11.4) 岁, 病变严重程度与年龄呈正相关, 高级别 VaIN 好发于绝经后女性, 绝经状态是 VaIN 的高危因素, 绝经后女性 VaIN 的发病率是绝经前女性的 2.09 倍^[20]。这可能与绝经

后女性缺乏雌激素的作用有关, 导致阴道黏膜上皮变薄、抵抗力下降以及阴道乳杆菌减少, 使其更容易感染 HPV 且清除率降低。

3.3 VaIN 与 CIN/子宫颈癌 (cervical cancer, CC)

共识及推荐: HPV 感染相关下生殖道上皮内病变呈多中心、多灶性, VaIN 好发于阴道上 1/3, 常合并 CIN 或 CC, 因 CIN 或 CC 等子宫颈疾病行全子宫切除术后患者的 VaIN 发病率较高, 更易进展为 VaIN2 以上病变 (推荐级别: 2B 类)。

解读: HPV 在下生殖道广泛存在, 可同时感染子宫颈、阴道及外阴。因此, 在不同部位可能同时存在 HPV 感染灶, VaIN 可同时合并 CIN 和 (或) 外阴上皮内瘤变 (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN), 亦可单独存在, 病变呈多中心、多灶性。VaIN 的好发部位为阴道上 1/3, 占 78%~92%^[21]; 常合并 CIN, 占 65%~74.2%^[11], 可能与二者有共同的胚胎学起源有关——子宫颈及阴道上段共同起源于泌尿生殖窦。

子宫颈病变与 VaIN 和阴道癌密切相关, VaIN 的发病率和发生级别随子宫颈病变级别的升高明显增加, 因 CIN 或 CC 行全子宫切除术的患者更易发展为 VaIN2/3 或阴道癌^[22]。荷兰一项队列研究纳入了 178 036 例患者, 其中有 CIN3 病史和无 CIN3 病史的病例各 89 018 例, 随访 20 年后, 有 CIN3 病史和无 CIN3 病史者阴道癌的发病率比 (IRR) 为 86.08, VaIN3 的 IRR 为 25.65^[23]; IRR 在长期随访期间风险增加稳步下降, 20~24 年后风险增加最低。Cao 等^[24]对 834 例 CIN、7747 例非 CIN, 共计 8581 例子宫颈切除术后患者随访 (33.8±12.1) 个月, VaIN 发病率为 0.9%, 其中有 CIN 病史者 VaIN 发病率为 7.3%, 无 CIN 病史者只占 0.3%, 有和无 CIN 病史的患者子宫切除术后 HPV 的感染率分别为 18.8% 和 5.4%。Gupta 等^[25]报道, 因子宫良性病变 (非 CIN) 行子宫切除术的患者, 术后 VaIN 的发病率仅为 0.46%, 且在术后 3~10 年间随访发现, 无一例进展为阴道癌; 而因 CC 和 CIN3 行子宫切除术的患者, 术后 VaIN 的发病率可达 7%, 且 90% 以上发生于术后 2 年内, 与 Stokes-Lampard 等^[26]的研究结果一致。因此, 子宫切除术后, 有 CIN 或 CC 病史的患者应继续接受至少 25 年的筛查以降低阴道癌发病率, 无 CIN 或 CC 病史的患者一般不推荐继续筛查^[27-28]。

3.4 VaIN 与阴道微生态

共识及推荐: 阴道内环境稳定对 HPV 的感染/清除具有重要作用, 下生殖道感染、阴道微生态破坏可增加 HPV 易感性并且使清除率下降, 积极治疗以乳杆菌减少为主的细菌性阴道病、需氧菌性阴道炎等感染, 为促进 HPV 清除、降低 VaIN 发病率提供新的思路 (推荐级别: 2B 类)。

解读: 既往研究表明, 下生殖道感染、阴道微生态失衡与 HPV 持续感染相关。在 HPV 阳性女性中, 阴道微生物多样性增加, 而乳杆菌的相对丰度降低。随着子宫颈病变严重程度的加重, 阴道乳杆菌数目逐渐减少, 而乳杆菌丰度

较高的人群患 HSIL 的风险降低^[29-32]。仲思怡等^[33]报道,绝经后健康女性组乳杆菌为阴道优势菌,占 20%,VaIN 组中仅占 7.5%,提示 VaIN 的发生与阴道内乳杆菌数目减少有关。因此,积极治疗下生殖道感染,维护乳杆菌在阴道菌群的绝对优势,维持阴道微生态平衡可能对减少 HPV 感染相关下生殖道病变有重要意义。

3.5 其他高危因素 阴道癌前病变/癌也常见于有其他恶性肿瘤(如子宫颈癌或子宫内膜癌)盆腔放疗史的患者^[34]。

4 VaIN 的诊断

VaIN 和阴道癌总体人群发病率低,对不伴有高危因素的个体不建议常规筛查,对合并高危因素的个体参照子宫颈癌筛查策略进行常规筛查。大多数 VaIN 患者无症状,其检出主要是因细胞学/HPV 筛查异常转诊阴道镜检查时发现,经定位活检病理证实,部分患者可能有性交后点滴出血或阴道分泌物异常。子宫颈癌筛查诊断三阶梯同样适用于阴道病变的诊断^[4]。

4.1 细胞学、HPV 筛查

共识及推荐:HPV 持续感染是 VaIN 发生的主要因素,HPV、细胞学同样适用于 VaIN 的筛查,联合筛查优于单独筛查,能明显提高 VaIN 筛查的敏感度(推荐级别:2A 类)。

解读:HPV 感染是 VaIN 和 CIN 共同的致病因素,HPV、细胞学筛查对 VaIN 的敏感度高,对有子宫颈患者的敏感度、特异度明显低于子宫切除术后患者。有研究发现,细胞学和 HPV 筛查 VaIN 的总体敏感度分别为 68.7% 和 86.2%,子宫切除术后敏感度明显上升,分别为 75.3% 和 89.3%,联合筛查敏感度均在 95% 以上,表明 HPV、细胞学联合筛查同样是 VaIN 尤其是子宫颈病变子宫切除术后患者的重要筛查手段。

4.2 阴道镜检查

共识及推荐:细胞学/HPV 筛查异常、肉眼可见阴道壁异常或性交后出血等不规则阴道流血者需要转诊阴道镜。阴道镜下定位活检是诊断 VaIN 的重要手段,阴道镜检查强调全面、规范,推荐使用 2011 年国际子宫颈病理与阴道镜联盟(International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, IFCPC)有关阴道的阴道镜术语(推荐级别:2A 类)。

阴道镜下对阴道壁异常部位活检是诊断阴道病变的“金标准”^[35-36],有经验的阴道镜医师可提高阴道镜诊断 VaIN 的准确率。阴道镜对阴道病变的作用主要体现在对 VaIN/阴道癌的诊断、治疗方案的选择及治疗后的随访中,阴道镜对阴道病变诊断的总体准确率及敏感度均低于子宫颈病变。

4.2.1 阴道镜检查术语 本共识推荐使用 2011 年 IFCPC 提出的有关阴道的阴道镜检查术语^[37],具体见表 3。

解读:VaIN 的阴道镜图像与 CIN 大致相同,VaIN1 表现为薄醋酸白上皮,边界不清,偶可见细点状血管、细镶

嵌;也可出现微乳头样增生、扁平疣状增生、点状血管。VaIN2/3 表现为厚醋酸白上皮、粗点状血管、粗镶嵌。碘试验不着色对 VaIN 的敏感度高,特异度低^[38]。

表 3 2011 年 IFCPC 与阴道相关的阴道镜检查术语	
类别	内容
总体评估	充分或不充分,不充分者注明原因(如炎症、出血、瘢痕等)
正常阴道镜所见	鳞状上皮:成熟、萎缩
异常阴道镜所见	病变部位:阴道上 1/3 或下 2/3;前壁、后壁、侧壁(右或左) 1 级(次要的):薄醋酸白上皮、细点状血管、细镶嵌 2 级(主要的):厚醋酸白上皮、粗点状血管、粗镶嵌 可疑癌:非典型血管,其他征象:脆性血管、表面不规则、外生性病变、坏死、溃疡(坏死的)、肿瘤或可见肿瘤 非特异性:柱状上皮(腺病)、卢戈碘液染色(染色/不染色)、白斑
杂类	糜烂(创伤造成)、湿疣、息肉、囊肿、子宫内膜异位症、炎症、阴道狭窄、先天性转化区

4.2.2 阴道镜检查指征

解读:细胞学/HPV 筛查异常是阴道镜检查的主要指征,当出现以下指征特别是高度可疑阴道壁病变时,需重点关注阴道壁。(1)子宫颈筛查异常,评估子宫颈同时行全面阴道壁评估,重点区域在阴道上 1/3。(2)与 HPV 感染相关疾病治疗后(如 CIN2+子宫颈锥切术后或子宫颈病变子宫切除术后)持续 HPV 阳性或细胞学异常。(3)反复子宫颈癌筛查结果异常,阴道镜下无法以子宫颈病变解释。(4)VaIN 治疗后随访。(5)妇科检查肉眼可见阴道壁异常或残端赘生物。(6)不明原因或顽固性阴道分泌物异常或阴道流血。

4.2.3 阴道镜诊断 VaIN 的影响因素

解读:规范化阴道镜检查要求对下生殖道进行全面评估。阴道上皮为鳞状上皮,无子宫颈转化区结构及柱状上皮,理论上阴道镜诊断 VaIN 较 CIN 更为容易,但由于阴道壁结构特殊,阴道镜对阴道壁检查的难度较子宫颈检查增加,影响 VaIN 诊断准确性的因素包括^[5]:(1)阴道壁与检查者的视线基本平行,难以垂直观察到大部分病变,在视角上不利于观察。(2)阴道黏膜皱褶多,特别是生育年龄女性,既增加了阴道的表面积,又易遗漏皱褶间小病灶,检查时尽量 360°旋转窥阴器展平皱褶,观察整个阴道情况。(3)产后或肥胖患者阴道壁松弛、膨出,暴露困难,可选用大号窥器或借助器具协助暴露。(4)病变存在多中心、多灶性,可能 VaIN1 与 VaIN2/3 同时存在,需多点活检。(5)子宫切除术后患者病灶多位于阴道顶端特别是两侧隐窝内。(6)阴道壁活检时降低窥器撑开的张力,使阴道壁“突出”,活检应尽可能垂直于阴道黏膜,深度为 1.5~3.0mm,以防副损

伤^[39]。(7)绝经后女性阴道黏膜薄,醋酸白上皮不典型,碘试验不染色,病变诊断准确率明显下降,可在排除雌激素使用禁忌后,检查前 10~14d 局部应用雌激素以获得满意的阴道镜所见^[40]。(8)对于子宫颈癌术后补充放疗或放疗后的阴道壁,因纤维化弹性基本消失、壁硬较脆,取活检时很易伤及尿道、膀胱及直肠,需特别注意。

5 VaIN 的管理策略

共识及推荐: VaIN 治疗原则是分层管理,强调个体化选择。VaIN1 以保守治疗为主,但应严密随访,必要时可采用药物治疗或物理治疗。VaIN2/3 为阴道癌前病变,有较高进展风险,需积极干预(推荐级别:2A 类)。

解读: VaIN 有多种治疗方式,哪一种是目前尚无统一意见。临床对于 VaIN 是否需要过多干预以及治疗方案的选择也存在较多争议。治疗方案的选择取决于以下因素:(1)患者一般情况,包括年龄、生育需求、性功能要求、是否合并其他疾病、身体免疫状况。(2)疾病特点,包括病变严重程度、范围、病变部位、是否合并外阴子宫颈病变。(3)既往治疗史,包括 VaIN 治疗史、盆腔放疗史、子宫切除术史(子宫颈病变因素/非子宫颈病变因素)^[5]。(4)操作人员经验和患者意愿。综合考虑各种因素,选择个体化治疗方案。

5.1 阴道 LSIL 的管理策略

解读:据文献报道,48.8%~88% 的阴道 LSIL 可自发消退,合并 HPV 感染、CIN、CC 或因子宫颈疾病行子宫切除术史以及绝经期被认为是 LSIL 进展的危险因素^[5]。因此,LSIL 以观察随访为主,持续性、广泛性、合并高危因素且有进展风险患者可选择药物治疗或物理治疗。

5.2 阴道 HSIL 的管理策略

解读:阴道 HSIL,尤其与 CIN 或 CC 相关的 HSIL,由于具有较高的进展为浸润癌的风险(约 12%),推荐积极的医疗干预^[4,10]。(1)阴道 HSIL 病灶完全可见,可选择药物治疗、物理治疗或局灶切除术。(2)阴道 HSIL 病灶位于阴道上段、两侧隐窝或高度可疑阴道残端瘢痕内病变,阴道上段切除术为首选,个别不接受手术或不耐受手术者可协商转诊放疗专家会诊,经评估适合者可接受放射治疗。(3)阴道下 2/3 病变、多灶性病变尤其年轻女性可选择药物治疗、物理治疗;年龄大、依从性差、子宫切除术后患者可选择全阴道切除,个别患者也可行放射治疗。(4)妊娠期女性排除浸润癌者可严密观察随访,推迟至分娩后治疗。(5)根据具体情况,可两种或多种方案联合应用,全阴道切除术和放射治疗宜谨慎选择。

5.3 阴道残端 VaIN 的管理策略 有子宫切除史的患者, VaIN 可隐藏于阴道顶端瘢痕内或两侧隐窝内,其原因可能为术前阴道镜检查时漏诊 VaIN 或手术时病变残留,或由于术后 HPV 持续感染继发阴道病变。因此,建议所有拟行子宫切除术的患者术前常规进行子宫颈筛查,筛查异常者应

在子宫切除术前进行充分地阴道镜检查以明确是否存在 VaIN,尤其是阴道穹隆部位,以决定手术中阴道切除的范围,避免术后因阴道残端 VaIN 病变的持续和进展导致治疗困难。阴道顶端隐窝的深浅与子宫切除术时阴道残端缝合方式有关,需引起妇科医生重视。如阴道隐窝较深病变可能很难暴露,可借助长钳等外翻该区域,直视下活检困难者可采用刮匙搔刮取材,但存在漏诊可能。VaIN 的管理策略同样适用于阴道残端 VaIN,高度可疑瘢痕内、隐窝深部 HSIL 尤其不排除浸润者,首选阴道上段切除术,不能耐受手术者经多学科会诊可谨慎选择放射治疗;残端顶部 VaIN 尤其有放疗史者,选择激光治疗前应评估顶部厚度,要求厚度>3mm。陈丽梅等^[41]对阴道隐窝阴道镜暴露不充分的患者利用阴道内镜进行检查、活检和治疗,为阴道残端 VaIN 提供了新的诊治思路。

6 VaIN 的治疗

目前常用治疗方法主要有:药物治疗、物理治疗、手术治疗和放射治疗。

6.1 药物治疗

共识及推荐:药物治疗适用于多病灶、广泛病灶而无法进行手术或物理治疗的患者或不愿手术的年轻患者,也可作为其他治疗后的辅助治疗。药物治疗疗效肯定,复发率低,但治疗前需排除浸润癌(推荐级别:2B 类)。

解读:药物治疗作为一种非侵入性治疗方法,治疗前需排除阴道浸润性癌。药物治疗的优点在于能够覆盖阴道多发性病灶以及褶皱和隐窝处的病灶^[42],适用于多病灶、广泛病灶而不能手术或物理治疗的患者或不愿手术的年轻患者,也可与其他治疗方式联合。常用药物包括 5% 咪喹莫特乳膏、氟尿嘧啶乳膏、雌激素、中药制剂等。

6.1.1 咪喹莫特 咪喹莫特是一种局部激活免疫应答调节剂,作为 Toll 样受体激动剂,刺激先天和适应性免疫系统发挥抗肿瘤和抗病毒作用,广泛用于治疗各种皮肤病及外阴、肛周尖锐湿疣,但在下生殖道上皮内病变中的疗效和安全性仍在研究中^[43]。文献报道,咪喹莫特在治疗 HPV 持续感染、阴道 LSIL/HSIL 中,对清除 HPV、降低阴道病变级别方面效果显著^[44-45]。据报道,咪喹莫特治疗 VaIN 的有效率为 57%~86%^[46]。一项纳入 6 篇报道的荟萃分析表明,经 5% 咪喹莫特治疗后, VaIN 的完全缓解率为 76.5%, HPV 的清除率为 52.5%^[47];另一篇纳入 30 例患者的随机对照试验比较了阴道给予咪喹莫特、激光治疗和期待疗法治疗高级别 VaIN 的效果,咪喹莫特显示出比激光治疗或期待疗法更高的 HPV 清除率,其对高级别 VaIN 的疗效与激光治疗同样有效^[48]。

综合文献分析,咪喹莫特为首选药物,具有较低的复发率和较高的 HPV 清除率,且耐受性好。推荐每周给药 1~3 次,连续治疗 12 周^[49]。给药途径为阴道内给药,病灶局部涂抹 5% 咪喹莫特软膏,国外也有报道使用咪喹莫特阴道

栓^[50-51],国内未见使用栓剂的报道。咪喹莫特可单一使用,也可作为激光或手术治疗后联合使用。使用咪喹莫特乳膏需要由医务人员操作,患者依从性差。因 5%咪喹莫特乳膏说明书中未被批准用于阴道用药,属超说明书用药,故用于 VaIN 治疗前需在所属医疗机构备案,并取得患者知情同意。

副反应包括外阴阴道刺激症状,如疼痛、红肿、溃疡,以及全身症状如发热、头痛、关节酸痛等流感样症状和下腹疼痛。这些症状可进行对症处理,患者普遍能够良好耐受。

6.1.2 其他药物 氟尿嘧啶(5-FU)软膏作为一种化疗药物,可通过干扰细胞的 DNA 合成,抑制细胞分裂。阴道用药后可引起阴道排液、阴道流血、外阴阴道烧灼感和溃疡、性交困难。尽管治疗有效,但副反应大,现已少有应用。

6.2 物理治疗

共识及推荐:物理治疗是 VaIN 常用的治疗手段,包括激光治疗、光动力治疗、电灼治疗、冷冻治疗等,具有操作简便、创伤小、可以更好地保持阴道解剖结构和功能的完整性等优点,尤其适用于年轻女性或病灶面积大或多发病灶患者;物理治疗前需多点活检排除浸润癌可能;阴道镜下评估病灶不能完全可见或可疑瘢痕内有病变者,不应进行物理治疗^[5](推荐级别:2A类)。

6.2.1 激光治疗

解读:CO₂激光治疗是 VaIN 常用的物理治疗方法,利用 CO₂激光产生的高热效应,使组织发生气化,促使鳞状上皮再生,达到去除病灶目的,适用于暴露清楚的 VaIN。优点:(1)无需麻醉或局部麻醉。(2)操作方便、定位精准、深度范围可控性强。(3)可重复治疗及同时治疗多病灶病变。(4)并发症少,对周围器官损伤较小,出血少。(5)最大程度保留阴道解剖结构和功能。

激光治疗的深度与治疗效果直接相关,文献报道阴道壁平均厚度约为 4mm,直肠阴道隔的平均厚度为 4~5mm。Cui 等^[52]报道,除极少数乳头状增生外,各年龄组、各级别病变上皮(VaIN1、VaIN2/3)平均厚度为 0.4mm,且均<1mm。因此,激光治疗深度 1~1.5mm(包含热坏死区)足以破坏病变上皮而不损伤基底层^[49,53],而治疗深度过深将导致阴道弹性下降、挛缩、出血、延期愈合及阴道-膀胱、尿道、直肠瘘等并发症。

操作要点及禁忌:(1)治疗前在阴道镜下全面评估下生殖道,以卢戈碘液对病变部位及范围定位。(2)治疗外缘距离病灶 3~5mm,治疗深度为 1~1.5mm,治疗深度与选择功率、气化时间成正比。(3)广泛性病变可分次、重复治疗,根据治疗后创面愈合情况,酌情间隔 1~2 个月。(4)复发性 VaIN 患者可重复实施 CO₂激光治疗^[4]。(5)绝经后患者激光治疗前排除雌激素使用禁忌证后术前激素治疗 2~3 周。(6)对阴道残端部位病变谨慎选择和治疗,残端顶部薄弱(顶部厚度<3mm)、张力大的患者,治疗后有发生破裂形成瘘的可能。(7)禁忌:可疑或不能除外浸润癌的 VaIN;阴道壁活检创面尚未完全愈合者。

不同于子宫颈上皮,阴道上皮结构特殊,皱襞多,激光治疗难以覆盖隐蔽部位,治疗后病变可持续存在或复发。CO₂激光治疗后或治疗间期应进行疗效评估,治疗后 3~4 个月复查薄层液基细胞学检查(TCT)、HPV 和阴道镜检查,评价病灶消退情况和 HPV 转阴情况。据报道,CO₂激光治疗对子宫颈 HSIL 的有效率高达 90% 以上^[54],单次治疗阴道 HSIL 的有效率为 69%~79%,术后复发率为 25%~38%,多次治疗治愈率可达 78%~100%^[55-56]。Wang 等^[57]的 1 项对 VaIN1 的随机对照研究结果显示,1 次 CO₂激光治疗后,随访 6 个月有效率达 83.75%,HPV 清除率为 38.75%,治愈率与治疗次数呈正相关。多中心灶、盆腔放疗史、复发是激光治疗后病变持续/复发的独立危险因素^[58]。

6.2.2 光动力治疗(PDT)

解读:PDT 是一种药械结合的治疗方法,通过光化学反应选择性破坏病变组织,而对正常组织损伤轻微。近年来 PDT 治疗女性下生殖道鳞状上皮内病变和 HPV 感染日渐增多。目前,临床常用的光敏剂为 5-氨基酮戊酸(ALA),以波长 630~635nm 红光作为光源。PDT 具有操作简便、创伤小、不良反应少、可重复性高、可同时治疗多个病灶等优点;然而,对于散在或隐匿病灶的 VaIN, PDT 的效果显著降低。在小样本量的临床研究中, PDT 治疗 VaIN 的完全缓解率为 78.9%~90.9%, HPV 清除率为 38.1%~84.2%^[49]。主要不良反应包括下腹坠胀、阴道排液增多、外阴烧灼感,一般持续 1~3d,无需特殊处理。推荐治疗方案: VaIN1 治疗 1~2 个疗程, VaIN2/3 治疗 2~3 个疗程(3 次 1 个疗程)^[59];对红光过敏者、卟啉症患者或已知对卟啉过敏者、妊娠期及哺乳期女性禁用。由于治疗费用较高,故临床上较少推荐将其用于 VaIN 的常规治疗,治疗前需平衡成本、治疗周期与获益后知情选择。

6.2.3 电灼治疗(电凝治疗)

解读:电灼治疗也是 VaIN 常用治疗方法,利用电极的热能使组织碳化、凝固坏死,达到消除病灶的目的。要求治疗深度<1.5mm,但深度不易控制,如过深可造成周围器官损伤、阴道瘢痕、粘连、阴道缩窄等并发症。

6.3 手术治疗

共识及推荐:手术治疗是指直接切除病灶的方法,是阴道 HSIL 的常用治疗方法之一。手术治疗治愈率高、复发率低,可提供完整的组织获得病理诊断,并发现隐匿阴道癌,但由于手术操作空间小,切除性治疗相对困难,容易造成膀胱、尿道、直肠和肛门等周围器官的损伤;此外,手术可能会导致阴道缩短和挛缩、粘连,影响后续随访观察及患者的性生活质量等^[60]。根据手术范围可分为阴道局部或区段切除术、阴道上段切除术和全阴道切除术;切除方式可选择冷刀切除术、环形电切术(LEEP)、CO₂激光切除术。手术入路包括经阴道切除术、经腹切除术、腹腔镜切除术等。在进行手术前,应进行阴道镜检查以确定 VaIN 的范围,进而确保充分切除并避免残留病灶(推荐级别:2A类)。

6.3.1 局部或区段切除术

解读:对于局灶性病变可行阴道局部或区段切除术,选择冷刀切除术或LEEP。LEEP治愈率较高,并发症少,能保留阴道功能,治疗同时可提供病理标本^[61],但需注意阴道壁上皮薄,前邻膀胱后紧邻直肠,难以掌握切除深度,有周围器官(膀胱、尿道、直肠)损伤可能,远期并发症有深部坏死、阴道狭窄、粘连等。

6.3.2 阴道上段切除术

解读:阴道上段切除术是阴道上1/3病变、阴道顶两侧隐窝病变、高度可疑阴道残端瘢痕内病变患者的治疗选择,尤其对于合并高风险因素、复发性或不排除浸润癌的患者。在1项对子宫切除术后发生VaIN2/3的患者行阴道上段切除术的研究中,平均随访25个月,治愈率为88%,术后12%被病理诊断为浸润癌,浸润癌高风险人群为既往CIN或CC史、VaIN治疗史、放射治疗史^[62]。Hoffman等^[63]报道阴道上段切除术标本中隐匿性浸润癌的发生率为28%。如果术者具有较高的技术能力,阴道上段切除术首选经阴手术,也可选择腹腔镜手术,腹腔镜手术解剖结构更清晰,并发症少,尤其适用于治疗后阴道狭窄、绝经后阴道萎缩患者^[64]。对于阴道HSIL合并子宫颈HSIL患者,完成生育功能、有子宫全切指征时,可考虑子宫全切术+阴道上段切除术;对于年轻未完成生育或要求保留子宫者可同时行子宫颈锥切术+阴道上段切除术或子宫颈锥切术+阴道上段物理治疗。对于多灶性病变或累及阴道下1/3的病变,可采用阴道上段切除术联合CO₂激光气化学等物理治疗^[5,62]。

6.3.3 全阴道切除术

解读:全阴道切除术只在必要时谨慎选择,比如阴道较短、各种非手术治疗反复失败^[65],病变广泛累及整个阴道或高度可疑浸润癌的绝经后患者^[4,66]。手术切除前需充分评估手术对阴道解剖、功能和性生活的不良影响,充分知情告知。

6.4 放射治疗

共识及推荐:放射治疗是利用放射线作用于病灶从而达到治疗的目的,由于存在长期放射效应的风险,不建议作为首选治疗方式^[5],仅适用于高度怀疑阴道浸润癌而病理为VaIN、无法耐受手术者及双侧顶角无法暴露、阴道痉挛、更严重病变不能除外患者。有放疗指征者应转诊至放疗专家诊治(推荐级别:2B类)。

解读:VaIN选择腔内放射治疗时有两种形式:低剂量近距离放射治疗和高剂量近距离放射治疗。近距离腔内放疗远期并发症为阴道壁粘连、阴道纤维化、阴道变短缩窄及弹性丧失等,甚至阴道完全闭塞^[67]。Blanchard等^[68]对28例确诊为VaIN3的患者给予60Gy的低剂量放疗(中位持续时间为4.5d),随访41个月发现仅1例复发,1例二级胃肠毒性,低剂量近距离放疗耐受性良好,随访5年和10年的疾病控制率为93%。在另一项研究中,纳入20例VaIN3的患者,对其给予不同放射剂量照射,3年无病生存率为

90%,常见并发症为性交困难和2~3级阴道狭窄(35%),考虑与较高的治疗剂量有关^[5,69]。阴道腔内放射治疗治愈率高,但需考虑放疗后阴道副反应及再次复发后发现及治疗困难等问题。放疗过程中给予局部应用雌激素可在一定程度上预防副反应的发生。

7 VaIN的随访

无论哪种治疗方法,都存在病变复发和进展的风险,尤其是因CIN或CC行子宫切除术后 VaIN 患者,所以 VaIN 治疗后需要长期严密随访,细胞学和 HPV 检测均阴性时可认定为痊愈。HPV 持续感染是 VaIN 治疗后复发的独立高危因素,HPV 阳性 VaIN 比 HPV 阴性 VaIN 更容易复发^[70]。据报道,阴道 HSIL 治疗后发展为浸润癌的风险为 3.2%~5.8%,平均进展间隔为 54.6~61 个月^[71~72]。有研究对 VaIN 持续、进展和复发的危险因素进行了分析,共纳入 1478 例患者,其中 646 例 VaIN1, 495 例 VaIN2, 337 例 VaIN3,随访时间中位数为 14 个月(6~60 个月),结果显示 1280 例患者痊愈,诊断至痊愈的中位时间为 6 个月(6~42 个月);95 例患者病变持续,52 例患者复发,51 例患者病情进展;24 例 VaIN3 及 4 例 VaIN2 患者进展为阴道癌;复发的危险因素包括 HPV16、56、59 和 43 感染,进展的危险因素是有因子宫病变的子宫切除史和 HPV56 感染^[73]。

随访方案:阴道 LSIL 诊断或治疗后 1 年行细胞学和 HPV 联合检测,连续 2 次联合检测阴性后改为每年 1 次细胞学或每 2~3 年 1 次联合筛查。阴道 HSIL 治疗后 6 个月行细胞学和 HPV 联合检测,如果 6 个月和 12 个月连续 2 次联合检测均阴性,改为每年 1 次细胞学或每 2~3 年 1 次联合筛查^[5,73],持续 25 年以上。随访过程中出现 HPV 阳性和(或)细胞学阳性结果,及时转诊阴道镜检查,检查时对外阴、阴道、子宫颈行全面评估,有异常时则需进行活检。

8 VaIN的预防

目前尚无推荐的 VaIN 预防策略,因 VaIN 和 CIN 具有相似的发病机制,子宫颈癌的三级预防同样适用于阴道癌,由于 HPV 感染与 HPV 相关癌和癌前病变的发生具有因果关系,故预防性 HPV 疫苗接种可能对这些病变的发生具有预防作用^[23,74~76]。阴道癌中以 HPV16 和(或)18 感染为主,接种 HPV 疫苗将减少至少一半以上的阴道癌,故疫苗接种是重要的预防手段^[14,71]。VaIN 和阴道癌与 HPV 感染相关子宫颈病变密切相关,子宫颈 HSIL 和 CC 行全子宫切除术后 VaIN 发病风险依然较高^[23],尤其是存在阴道残端瘢痕内病变风险。因此,建议对所有拟行子宫切除术的患者术前常规行细胞学和 HPV 检测,检测异常者行全面阴道镜检查排除 VaIN 的可能性,以降低 VaIN 的漏诊率。

9 声明

本共识旨在为 VaIN 的诊治提供指导性意见和建议,但

并非惟一的指南,不排除其他共识、声明、干预措施的合理性,临床医师在临床实践中需结合当地医疗资源和本医疗机构实际情况,参照本共识来制定适合患者的个体化诊治方案。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

执笔者:吴喜梅(山东省妇幼保健院);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)

参与共识制定与讨论专家(按姓氏笔画排序):于云海(山东大学第二医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);王淑珍(首都医科大学附属北京朝阳医院);尤志学(江苏省人民医院);朱维培(苏州大学附属第二医院);刘军(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);孙蓬明(福建省妇幼保健院);李长忠(北京大学深圳医院);李双(华中科技大学同济医学院附属同济医院);杨英捷(贵州省肿瘤医院);肖冰冰(北京大学第一医院);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);吴喜梅(山东省妇幼保健院);宋芳(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);陆琦(复旦大学附属金山医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);罗喜平(广东省妇幼保健院);郝明蓉(四川大学华西第二医院);赵昀(北京大学人民医院);赵健(北京大学第一医院);耿力(北京大学第三医院);贾英(重庆医科大学附属第一医院);高蜀君(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);郭瑞霞(郑州大学第一附属医院);崔满华(吉林大学第二医院);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)

参考文献

- [1] Rountis A, Pergialiotis V, Tsetsa P, et al. Management options for vaginal intraepithelial neoplasia [J]. *Int J Clin Pract*, 2020, 74(11):e13598.
- [2] Henson D, Tarone R. An epidemiologic study of cancer of the cervix, vagina, and vulva based on the Third National Cancer Survey in the United States [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1977, 129(5):525-532.
- [3] Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: A therapeutical dilemma [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(1):29-38.
- [4] 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.
- [5] Kesic V, Carcopino X, Preti M, et al. 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 [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(4):446-461.
- [6] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours of the breast and female genital organs [M]. Lyon: IARC Press, 2003:258.
- [7] Darraugh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous teminology standardization project for HPV-associated lesions: Background and consensus recommendations from the College of American Pathologist and the American Society for colposcopy and cervical pathology [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2012, (16):205-242.
- [8] 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.
- [9] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours : Female genital tumours [M]. 5th ed. Lyon: IARC press, 2020:335-449
- [10] 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.
- [11] 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*, 2018, 52(4):239-243.
- [12] 张璐, 汪清, 张宏伟, 等. 4562例阴道上皮内瘤变和阴道癌的临床特征分析 [J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(9):646-650.
- [13] De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(7):1626-1636.
- [14] 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.
- [15] Ao M, Zheng D, Wang J, et al. A retrospective study of cytology and HPV genotypes results of 3229 vaginal intraepithelial neoplasia patients [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(2):737-744.
- [16] Zhao C, An J, Li M, et al. High-Risk Genotypes of Human Papillomavirus at Diverse Anogenital Sites among Chinese Women: Infection Features and Potential Correlation with Cervical Intraepithelial Neoplasia [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(11):2107.
- [17] 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.

- [18] 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):e0167386.
- [19] Boonlikit S, Noinual N. Vaginal intraepithelial neoplasia: A retrospective analysis of clinical features and colposhistology[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(1):94-100.
- [20] 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.
- [21] Audet-Lapointe P, Body G, Vaclair R, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Gynecol Oncol, 1990, 36(2):232-239.
- [22] Tidy J. The risk of vaginal cancer is associated with a history of cervical neoplasia[J]. BJOG, 2020, 127(4):455.
- [23] Ebisch RMF, Rutten DWE, IntHout J, et al. Long-Lasting Increased Risk of Human Papillomavirus-Related Carcinomas and Premalignancies After Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3: A Population-Based Cohort Study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(22):2542-2550.
- [24] Cao D, Wu D, Xu Y. Vaginal intraepithelial neoplasia in patients after total hysterectomy[J]. Curr Probl Cancer, 2021, 45(3):100687.
- [25] Gupta S, Sodhani P, Singh V, et al. Role of vault cytology in follow-up of hysterectomized women: Results and inferences from a low resource setting[J]. Diagn Cytopathol, 2013, 41(9):762-766.
- [26] Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, et al. Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: A systematic review of the literature[J]. BJOG, 2006, 113(12):1354-1365.
- [27] 中华预防医学会妇女保健分会. 子宫颈癌综合防控指南[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2023:1-114.
- [28] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(2):102-131.
- [29] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 高危型人乳头瘤病毒与女性下生殖道感染联合检测专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(5):524-528.
- [30] Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: What do we know and where are we going next?[J]. Microbiome, 2016, 4(1):58.
- [31] Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity[J]. Sci Rep, 2015, 5:16865.
- [32] Andralojc KM, Molina MA, Qiu M, et al. Novel high-resolution targeted sequencing of the cervicovaginal microbiome[J]. BMC Biol, 2021, 19(1):267.
- [33] 仲思怡, 高蜀君. 绝经后女性阴道微生态与阴道上皮内瘤变的相关性[J]. 中国临床医学, 2021, 28(4):574-580.
- [34] 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.
- [35] Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 132(3):259-265.
- [36] Brown BH, Tidy JA. The diagnostic accuracy of colposcopy - A review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 240:182-186.
- [37] Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy[J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(1):166-172.
- [38] Zhou Q, Zhang F, Sui L, et al. Application of 2011 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Terminology on the Detection of Vaginal Intraepithelial Neoplasia[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:5987-5995.
- [39] 魏丽惠, 赵昀. 现代阴道镜学[M]. 3版. 北京:北京大学医学出版社, 2016:5.
- [40] 中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组, 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组. 绝经后宫颈上皮内病变诊治的中国专家共识(2022年版)[J]. 癌症进展, 2022, 20(14):1405-1411.
- [41] 陈丽梅, 张宏伟, 汪清, 等. 阴道内镜在隐匿性阴道顶角高级别鳞状上皮内病变诊治中的应用[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(8):569-575.
- [42] 肖凤仪, 隋龙. 外阴及阴道癌前病变的临床管理决策[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(12):884-887.
- [43] Borella F, Gallio N, Mangherini L, et al. Recent advances in treating female genital human papillomavirus related neoplasms with topical imiquimod[J]. J Med Virol, 2023, 95(11):e29238.
- [44] Buck HW, Guth KJ. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream[J]. J Low Genit Tract Dis, 2003, 7(4):290-293.
- [45] Inayama Y, Yamanishi Y, Nakatani E, et al. Imiquimod for vaginal intraepithelial neoplasia 2-3: A systematic review and meta-analysis[J]. Gynecol Oncol, 2021, 160(1):140-147.
- [46] de Witte CJ, van de Sande AJ, van Beekhuizen HJ, et al. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: A review[J]. Gynecol Oncol, 2015, 139(2):377-384.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 丛青, 张璐, 隋龙. 阴道鳞状上皮内瘤变的诊治进展[J]. 实

- 用妇产科杂志, 2023, 39(7): 500-502.
- [50] Grimm C, Polterauer S, Natter C, et al. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: A randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(1): 152-159.
 - [51] Polterauer S, Reich O, Widschwendter A, et al. Topical imiquimod compared with conization to treat cervical high-grade squamous intraepithelial lesions: Multicenter, randomized controlled trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 165(1): 23-29.
 - [52] Cui C, Xiao Y, Lin E, et al. Precise Measurement of the Thickness of Vaginal Intraepithelial Neoplasia[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2022, 26(3): 245-249.
 - [53] Benedet JL, Wilson PS, Matisic JP. Epidermal thickness measurements in vaginal intraepithelial neoplasia. A basis for optimal CO₂ laser vaporization[J]. *J Reprod Med*, 1992, 37(9): 809-812.
 - [54] Randall TC, Sauvaget C, Muwonge R, et al. Worthy of further consideration: An updated meta-analysis to address the feasibility, acceptability, safety and efficacy of thermal ablation in the treatment of cervical cancer precursor lesions [J]. *Prev Med*, 2019, 118: 81-91.
 - [55] Rome RM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: A series of 132 cases with long-term follow-up[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2000, 10(5): 382-390.
 - [56] Yalcin OT, Rutherford TJ, Chambers SK, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: Treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003, 106(1): 64-68.
 - [57] Wang L, Liu X, Zhang J, et al. Comparison of ALA-PDT and CO₂ laser treatment of low-grade vaginal intraepithelial neoplasia with high-risk HPV infection: A non-randomized controlled pilot study [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023, 43: 103695.
 - [58] Boonlikit S, Tangterchanakit P. Multicentricity and the Risk of Recurrence/Persistence After Laser Vaporization for High-Grade Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia[J]. *World J Oncol*, 2024, 15(1): 90-99.
 - [59] 邱丽华, 李静然, 陈飞, 等. 氨基酮戊酸光动力疗法在女性下生殖道疾病的临床应用专家共识[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(4): 446-448.
 - [60] Bhati P, Samynathan K, Sebastian A, et al. Proximal Partial Vaginectomy for Vaginal Intraepithelial Neoplasia[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2019, 69(Suppl 2): 160-164.
 - [61] Terzakis E, Androustopoulos 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.
 - [62] Indermaur MD, Martino MA, Fiorica JV, et al. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(2): 577-80, discussion 580-571.
 - [63] Hoffman MS, DeCesare SL, Roberts WS, et al. Upper vaginectomy for in situ and occult, superficially invasive carcinoma of the vagina [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166(1 Pt 1): 30-33.
 - [64] 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: 126.
 - [65] Youn JH, Lee MA, Ju W, et al. Total vaginectomy for refractory vaginal intraepithelial neoplasia III of the vaginal vault [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2016, 59(1): 71-74.
 - [66] Liu Y, Mao M, Bai J, et al. Is robotic-assisted vaginectomy a better choice in vaginal high-grade squamous intraepithelial lesions than conventional laparoscopic surgery? [J]. *BMC Womens Health*, 2024, 24(1): 36.
 - [67] 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.
 - [68] 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.
 - [69] 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.
 - [70] 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.
 - [71] Sopracordevole F, Clemente N, Di Giuseppe J, et al. Clinical Characteristics and Long-Term Follow-up of Patients Treated for High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Results From a 20-Year Survey in Italy [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2020, 24(4): 381-386.
 - [72] Kim MK, Lee IH, Lee KH. 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): e6.
 - [73] Ao M, Zheng D, Wang J, et al. Risk factors analysis of persistence, progression and recurrence in vaginal intraepithelial neoplasia [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(3): 584-589.
 - [74] 李华, 刘朝晖. 高危型人乳头瘤病毒和子宫颈性传播感染相关因素研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(1): 81-85.
 - [75] 曹智, 贾鑫华, 张询, 等. 子宫颈细胞学意义未明的不典型鳞状细胞组织学诊断及人乳头瘤病毒检测结果分析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(6): 639-642.
 - [76] 王和舒琦, 白会会, 刘朝晖. 妇科门诊患者阴道微生态特征及其与人乳头瘤病毒感染的相关性分析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(2): 226-230.

(2024-09-02收稿)