

DOI: 10.19538/j.fk2022120112

外阴癌前病变诊治中国专家共识(2022年版)

中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组

中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组

关键词: 外阴癌前病变; 诊断; 治疗; 专家共识

Keywords: pre-invasive vulvar lesions; diagnosis; treatment; expert consensus

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

长期以来,妇科肿瘤学界对外阴癌前病变的概念与认识未臻统一,因术语使用不规范、分类不清晰等问题,致使临床诊治互有不同,某种程度上影响了临床流行病学资料的获取,甚至影响患者的预后。近期,欧洲妇科肿瘤学会(European Society of Gynecological Oncology, ESGO)、国际外阴阴道疾病研究学会(International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD)、欧洲外阴疾病研究学院(European College for the Study of Vulval Disease, ECSVD)和欧洲阴道镜检查联合会(European Federation for Colposcopy, EFC)共同颁布了外阴癌前病变的共识声明^[1],为接轨国际并促进外阴癌前病变共识的本土化,中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组和中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组共同组织国内有关专家,结合国内外相关研究证据、指南及专家共识推荐,查阅文献、集体讨论,特制订本共识,以期为我国外阴癌前病变的规范化诊治提供有益的借鉴。

本共识推荐级别及其代表意义见表1。

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证据,专家意见明显分歧

1 外阴癌前病变的分类与诊断

1.1 术语和分类的演变

ISSVD在1986年和2004年版的分类中,将外阴上皮内瘤变(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN)列为外阴鳞状细胞癌的癌前病变,在此基础上将VIN

分类为普通型VIN[人乳头瘤病毒(HPV)相关型]和分化型VIN(differentiated vulvar intraepithelia neoplasia, dVIN; 非HPV相关型)。为方便临床的规范应用,肛门下生殖道HPV相关鳞状细胞病变的命名标准化方案(The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions, LAST)推荐采用“鳞状上皮内病变”命名与分类系统,根据病变不同的生物学行为分为两级:低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL),但其未涉及dVIN,忽视了临床和病理不能及早诊断dVIN的突出问题。2014年在世界卫生组织(WHO)女性生殖器官肿瘤分类中予以调整,将外阴鳞状上皮内病变分为LSIL、HSIL和dVIN。依据与HPV的相关性,2020年WHO第5版女性生殖器官肿瘤分类将外阴病变分为HPV相关的鳞状上皮内病变(LSIL和HSIL)和非HPV相关的鳞状上皮内病变,后者包括dVIN、分化型外生性外阴上皮内病变(differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion, DEVIL)和伴分化改变的外阴棘皮病(vulvar acanthosis with altered differentiation, VAAD)^[2]。外阴癌前病变术语命名的演进见表2。

表2 外阴癌前病变术语和分类的演进

ISSVD (2004年)	LAST (2013年)	WHO (2014年)	WHO (2020年)
普通型VIN	LSIL	LSIL	LSIL
分化型VIN	HSIL	HSIL	HSIL
		dVIN	非HPV相关的SIL (dVIN、DEVIL、VAAD)

注: SIL指鳞状上皮内病变

1986年ISSVD将外阴Paget病划归为外阴皮肤原位腺癌。2001年, Wilkinon等将原发性外阴Paget病分为3个亚型: 外阴上皮内Paget病、外阴上皮内Paget病伴间质浸润(浸润性Paget病)和外阴上皮内Paget病伴皮下腺癌。2014年WHO第4版女性生殖器官肿瘤分类不支持Wilkinson分

基金项目: 辽宁省中央引导地方科技发展专项(2019JH6/10400006)

通讯作者: 张颐, 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110001, 电子信箱: syzi@163.com; 张师前, 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012, 电子信箱: r370112@126.com

类系统,而是将外阴 Paget 病定义为上皮源性的上皮内肿瘤。2020年WHO第5版女性生殖器官肿瘤分类重申了这一定义,认定外阴 Paget 病是外阴皮肤的原位腺癌,伴有或不伴有浸润性腺癌;将继发于直肠、膀胱和子宫颈的外阴 Paget 病称为继发性 Paget 病^[3-5]。

1.2 流行病学 女性外阴 HSIL 的发病率为每年(2.5~8.8)/10万人^[6],其中 dVIN 占比不足 10%,发病率约为每年 0.05/10万人,但进展为外阴鳞状细胞癌的风险远高于外阴 HSIL^[7]。美国国立癌症研究所数据库(SEER 数据库)调查显示,1973—2004年 VIN 和外阴鳞状细胞癌的发病率分别以每年 3.5%和 1.0%的速度增长,其中以年轻患者居多^[8]。荷兰的一项研究表明,外阴 HSIL 的发病率从 1991—1995年的每年 2.39/10万人上升到 2006—2011年的每年 3.26/10万人,增加了 36.4%;dVIN 从每年 0.02/10万人上升到 0.08/10万人,增加了 300.0%^[9]。由此可见,外阴癌前病变发病率呈明显上升趋势。

乳房外 Paget 病约占所有 Paget 病的 1%~10%,欧洲发病率约为每年 0.6/10万,女性患者 80%以上的乳房外 Paget 病位于外阴^[10-11]。

1.3 病因和发病机制 外阴 HSIL 是 HPV 相关浸润性癌的癌前病变,与高危型 HPV 感染相关^[12],其中 70%为 HPV16 感染,吸烟和免疫抑制也是相关危险因素。dVIN 和非 HPV 相关的 SIL 的发病机制尚不完全清楚,dVIN 可能与基底细胞 *TP53*、*PIK3CA*、*ARID2*、*HRAS*、*NOTCH1*、*CDKN2A*、*BRAF* 及 *PPP2R1A* 等基因突变和缺血、氧化应激、免疫异常等综合致病因素有关^[13-14],尤其是 *TP53* 突变可能是疾病进展的重要诱发因素。有研究表明,70%~90%的 dVIN 存在 *TP53* 突变^[15];氧化损伤、局部免疫失衡、外阴阴道微生物失调等也可能与外阴硬化性苔藓和扁平苔藓的疾病进展相关^[16]。

乳房外 Paget 病的组织来源无明确定论^[17]。有学者认为,外阴 Paget 病起源于表皮基底层的多能干细胞或毛囊内的漏斗状干细胞等。另有观点认为,Paget 细胞的前体细胞是 Toker 细胞、角质形成细胞等。

1.4 诊断

1.4.1 临床诊断 外阴癌前病变缺乏特异性临床特征,大约 60%的患者主诉外阴瘙痒、疼痛或出血,并伴有肉眼可见的外阴色泽及质地改变,部分患者在常规妇科检查中偶然得以诊断。外阴病变的临床表现多样,病灶的数目、大小、形态、颜色、厚度和性状互有不同;皮损可为单发或多发。典型的外阴病变为隆起样丘疹,边界锐利,表面角化,粗糙,颜色可以为白色到红色、灰色、蓝色或棕色等。肉眼检查难以区分不同类型的外阴病变,建议必要时应用放大镜或阴道镜检查,精确定位外阴皮肤病变范围,指导活检区域定位。3%~5%的醋酸染色能够显著提高 HPV 相关外阴上皮内病变的识别率,而 dVIN 通常对醋酸无反应。

外阴 HSIL 多见于年轻女性(中位年龄 47.8 岁)^[11],通常多发,位于阴道口周围,常累及小阴唇,表现为多中心/多象

限病变,可同时累及阴道、子宫颈、肛周或肛门齿状线区;体格检查应包括外阴、阴道、子宫颈、会阴部、肛周和肛门部。不推荐对外阴 HSIL 患者行高分辨率肛门镜筛查,但要注意症状学问诊。

dVIN 主要见于老年女性(中位年龄 67.0 岁)^[11],仅凭临床表现有时很难与硬化性苔藓(vulvar lichen sclerosus, VLS)等皮肤病进行鉴别。VLS 通常表现为单灶性和单中心性的粉红色或灰白色(过度角化)粗糙斑块。需要仔细询问病史,结合组织学活检排除 dVIN。

20%以上的外阴 HSIL 可能合并有隐匿性早期浸润性鳞癌,dVIN 中的比例甚至更高,推荐对可疑病变进行活检,必要时对多色病变、大范围病变和多中心病变进行多点活检。

外阴 Paget 病的皮损呈红色、白色和灰色,通常表现为湿疹、溃烂或有硬壳外观,少有色素沉着。大部分病变位于大阴唇,病变大小不一,可累及小阴唇、阴蒂、阴唇皱褶、尿道外口和会阴部,边界多不规则,略有隆起,界限清晰,常误诊为炎症性病变或感染性皮炎,延误早期诊治。局部治疗无好转者,推荐病理活检明确诊断。

推荐意见:外阴癌前病变的诊断需结合病史及查体,高度可疑的外阴隆起样丘疹伴有表面角化、粗糙或溃疡者,依据病变大小及病灶特点,推荐单点或多点活检。非典型病变经治疗后,外阴瘙痒、疼痛或出血等临床症状无缓解、慢性皮肤病变未得以有效控制者,推荐活检取材。病理是诊断外阴癌前病变的金标准(推荐级别:1类)。

1.4.2 病理诊断 原则上,外阴上皮内病变采用两级分类命名,但临床实际中,仍有根据增生程度分为轻、中、重三级者(VIN I、VIN II、VIN III),VIN III 包括重度不典型增生及原位癌。I 级:部分鳞状上皮细胞增生常局限于上皮层下 1/3,排列紊乱,细胞呈不规则圆形或梭形,细胞核增大、深染;上皮细胞分化较成熟;基底膜完整。II 级:皮肤鳞状上皮 2/3 细胞增生,细胞形态不规则,胞核中等增大,染色深,染色质粗颗粒状,可见少数核分裂,基底膜完整。III 级:鳞状上皮 2/3 至全层细胞排列紊乱,细胞增大,呈不规则圆形或梭形,可见核分裂增多,胞核明显增大深染,染色质粗颗粒状,基底膜完整。外阴皮肤原位癌与 VIN III 相似,细胞密度增加,排列紊乱,细胞异型性明显,偶见巨核和多核细胞,胞核深染,核分裂增多,但基底层完整。

dVIN 上皮分化良好,细胞形态改变轻微。镜下非典型细胞主要局限于基底与副基底层,表现为细胞核仁明显,核分裂活跃,伴异常角化;中、表层鳞状上皮高度分化,细胞间桥显著,伴明显的胞质嗜酸性改变,表层角化过度或角化不全;邻近外阴上皮呈硬化性苔藓或扁平苔藓改变^[18]。

外阴 HSIL 病理诊断的一致性较低,dVIN 诊断的一致性尚不及外阴 HSIL,必要时需借助免疫组化进行鉴别。外阴 HSIL 免疫组化:p16 呈阳性,Ki-67 延伸至基底层以上,

贯穿整个上皮层,但Ki-67也会在LSIL基底层以上染色,因此不能以Ki-67作为区分LSIL和HSIL的依据;p16更具有鉴别意义^[19]。dVIN中可见p53染色,p16阴性,Ki-67局限于基底层,结合形态学可用以鉴别外阴HSIL和dVIN。外阴Paget病细胞富含黏液和黏液蛋白,CK7、GCDFP-15、GATA3等呈阳性表达,免疫组化可鉴别继发尿路上皮(标记uroplakin)或直肠来源(标记CDX-2、CK20)的Paget病。外阴原位黑色素瘤s100、Melan-A和HMB45均为阳性表达^[20-21]。

推荐意见:外阴癌前病变病理诊断的一致性较低,建议由经验丰富的病理学专家予以复核,特异性免疫组化染色在诊断和鉴别诊断中具有重要的参考价值(推荐级别:2B类)。

1.5 鉴别诊断 外阴癌前病变临床特异性差,需要与慢性单纯性苔藓、硬化性苔藓、扁平苔藓、银屑病、接触性皮炎等相鉴别。外阴Paget病常与湿疹、黑色素瘤、外阴鳞状上皮内病变、银屑病、外阴阴道假丝酵母菌病、扁平苔藓、慢性单纯性苔藓、萎缩性硬化性苔藓、鳞状细胞癌、尖锐湿疣等相混淆^[22]。多数情况下需要请皮肤科专家会诊。

2 治疗

长期随访研究发现,从确诊为VIN到癌变的时间为0.3~24.2年,HSIL进展为癌平均为4.1年,dVIN平均为1.4年。外阴HSIL治疗主张个体化,原则是预防癌变,保留正常解剖结构,缓解临床症状,维持生活质量和性功能。dVIN则以手术切除为主。

2.1 VIN的手术治疗

2.1.1 HPV相关VIN的手术治疗 外阴HSIL治疗前,推荐借助阴道镜检查包括外阴、肛周、肛门区等整个下生殖道。外阴HSIL的有创干预措施包括切除性手术和消融手术,需根据年龄、病变特点选择个体化治疗,如手术切除、CO₂激光气化、氩激光凝固、超声抽吸治疗(cavitational ultrasonic surgical aspiration, CUSA)等。手术切除包括冷刀、激光或电刀切除。电刀切除时,要注意减少电刀对切缘的热损伤,减小对病理诊断的影响^[23]。外阴HSIL存在意外发现的间质浸润风险,建议消融治疗前进行多次、多点活检,以排除浸润性癌^[24]。外阴HSIL手术切除后切缘阳性,而临床检查未见有病变残留者,推荐首选随访而非再次切除^[1]。一般不推荐大面积毁损性手术;确需大范围切除时,术者需有丰富的解剖重建技能。VIN的复发与手术切缘状态、随访时间、患者相关的因素(包括多灶性疾病、免疫抑制和吸烟等)、VIN类型有关。

局部病灶切除术:适宜于病变局限患者,手术切缘超出病变外缘至少0.5cm,注意保持外阴的基本解剖构型,病变累及阴蒂周围或者肛周亦可采用CO₂激光消融术^[25],切除标本常规进行病理检查。局部病灶切除术手术创面多能行单层缝合;如病变范围较大,需行皮下组织缝合。皮

肤缺损较大,不能做单纯缝合或缝合后张力大者,推荐带蒂皮瓣移植。

扩大切除术:(1)单纯性外阴切除术作为VIN的治疗手段,现已很少采用。(2)外阴皮层切除术(skinning vulvectomy)适用于病变范围较广泛,或为多灶性疾病,外阴上皮全层切除时,应尽量保留阴蒂。缺损的皮肤可采用皮肤移植或皮瓣移植,必要时请整形外科医生协助。

有研究对一组病例平均随访53.7个月,发现CO₂激光消融术的复发率为40.4%,冷刀切除组、光动力疗法组和外阴切除术组的复发率分别为41.7%、48.1%和0^[26]。另有研究报道,手术切除治疗的复发率(48.8%)低于激光消融术或激光联合切除术者(56.0%),不同手术类型之间的无进展生存率差异无统计学意义^[27]。一项小样本研究比较了环形电切术(LEEP)切除($n=20$)、冷刀手术($n=22$)和激光消融术($n=20$),发现LEEP和广泛局部切除术后复发率(分别为15%、10%)明显低于激光消融组(50%)^[28]。

外阴HSIL氩束凝固治疗的优点是不留瘢痕,可保留外阴的解剖形态,同时能够获得病理诊断,复发率为48.3%,平均复发时间为23.2个月^[29]。在一项随机对照试验中,CO₂激光消融术和CUSA的复发率差异无统计学意义。VIN单独接受CUSA治疗后,中位间隔16个月后的复发率为35%,中位随访33个月后的进展率为3%。

2.1.2 dVIN的手术治疗 dVIN有短期进展为鳞状细胞癌的风险。研究表明,dVIN进展为外阴鳞状细胞癌中位时间为9~23个月,几乎都发生在dVIN诊断后2年内^[30-31],不推荐选择药物或消融治疗dVIN,可选择手术切除或激光切除,以达到阴性切缘为目的,同时兼顾外阴解剖和功能保护,术后需严密随访。推荐切缘距病灶边缘5mm为宜^[14]。病灶广泛者可采用单纯外阴切除术。切除范围包括外阴皮肤及部分皮下组织,不切除会阴筋膜。

dVIN切除后,建议局部应用高效皮质类固醇治疗伴发的硬化性苔藓和扁平苔藓,降低疾病复发/进展的风险。

推荐意见:外阴HSIL手术治疗切缘阳性但临床无残留病灶证据者,首选密切随访,不推荐二次手术(推荐级别:2A类);技术及设备可及的前提下,经多点多次活检排除癌变后,外阴HSIL可进行消融治疗(推荐级别:2B类)。手术治疗是dVIN首选治疗方式,不推荐选择药物或消融治疗,切缘距病灶边缘5mm为宜,切缘状态与疾病复发密切相关(推荐级别:2A类)。

2.2 药物治疗 外阴HSIL也可选择药物治疗,优点在于保留了正常的外阴解剖结构;缺点是不能获取完整的组织学标本,有遗漏早期浸润癌的风险,故药物治疗之前需严格活检,排除癌变可能。

咪喹莫特是针对TLR-7的免疫反应调节剂,刺激树突状细胞分泌促炎细胞因子,引发免疫渗透。非随机对照试验报道结果显示,咪喹莫特治疗后16~21个月的复发率为20.5%~27%^[32-33]。

一项纳入 180 例患者的随机对照试验比较了局部使用 5%咪喹莫特乳膏或 1%西多福韦凝胶的临床疗效,结果发现两组的完全缓解率(均为 46%)差异无统计学意义;随访 12 个月后,西多福韦组完全缓解率为 87%,咪喹莫特组为 78%;经过 18 个月的随访,西多福韦组中初始治疗完全反应者的复发率为 6%,咪喹莫特组复发率为 28.4%^[34]。最新研究表明,咪喹莫特和手术治疗相比显示出非劣效性(完全临床缓解率分别为 80%和 79%),认为对于外阴 HSIL 患者,咪喹莫特外用是一种安全、有效的手术替代方案,某种程度上可作为外阴 HSIL 的治疗手段^[35]。

推荐意见:外阴 HSIL 药物治疗时,应充分排除外阴浸润癌可能,推荐应用咪喹莫特和西多福韦局部用药(推荐级别:2B类)。

2.3 光动力疗法 光动力疗法(PDT)是局部使用光敏剂 5-氨基乙酰丙酸,结合适当波长的非热光诱导氧化反应,导致细胞坏死和凋亡。适用于治疗外阴和阴道尖锐湿疣、上皮内瘤变等,但对色素沉着和过度角化病变有效率相对较差,总体临床反应率为 31.2%~56%,复发率为 14.3%~48%。PDT 治疗的特异性高,治疗后愈合时间短,可保留外阴正常形态及功能,具有较好的效果,且能够重复实施,对多发病灶有一定治疗优势^[36]。主要不良反应包括光敏反应(对红光、蓝光过敏者禁用)、发热、出血、感染及疼痛等。PDT 的缺点是无法完整获取组织学病理,治疗前需充分排除浸润癌可能。局部应用的光敏剂对深层组织的渗透不足或局部生物利用度不足和细胞摄取减少可能导致高级别 VIN 对治疗的反应不稳定。浅表病灶联合 PDT 可以提高治疗的反应率,减少复发,保持外阴正常结构和功能^[37]。

推荐意见:光动力疗法治疗前需排除浸润癌可能,治疗有效率差异较大,可作为备选的非手术治疗方案(推荐级别:3类)。

2.4 治疗性疫苗及免疫治疗 相当一部分 VIN 与 HPV 感染相关,HPV 疫苗能预防特定亚型的 HPV 感染,减少 HPV 相关疾病的发生。目前预防性疫苗已在全世界广泛应用,尚无治疗性疫苗获批上市。针对 HPV-16 E6 和 E7 癌蛋白的治疗性疫苗的 II 期临床研究显示其对 VIN 具有良好的效果,经过 12 个月的随访,47%的患者完全缓解,32%的患者部分缓解;完全缓解者在 24 个月内无复发。

其他免疫治疗也广泛应用于 HPV 感染相关 VIN 治疗,常用药物为干扰素,它是一种具有广谱抗病毒、抗肿瘤及免疫调节功能的药物。干扰素可以与细胞表面受体结合,诱导细胞产生多种抗病毒蛋白,从而抑制病毒在细胞内的复制。

推荐意见:治疗性疫苗具有良好前景,推荐以干扰素为代表的免疫治疗作为 VIN 的辅助治疗(推荐级别:2B类)。

2.5 外阴 Paget 病 外阴 Paget 病的治疗首选手术。对上

皮内外阴 Paget 病推荐行局部扩大切除术,切缘距病变 2cm,术中冰冻病理明确达到切缘阴性。如术后病理提示切缘阳性,临床检查未发现残余病变者,建议严密随访,不推荐再次切除。对于浸润性疾病或潜在合并腺癌,推荐扩大性外阴切除术和腹股沟淋巴切除,但侵袭性外阴 Paget 病的前哨淋巴结缺乏循证医学证据。

外阴原位 Paget 病的保守治疗可以外用 5%咪喹莫特乳膏,完全缓解率为 22%~90%^[11],一般治疗总疗程为 16 周。光动力疗法虽不能达到治愈目的,但可用以症状控制。伴有淋巴转移、手术切缘阳性或病理提示为侵袭性疾病,患者有手术禁忌或不能接受手术治疗时,推荐放射治疗。

推荐意见:外阴 Paget 病治疗以手术治疗为主,保证足够的阴性切缘,对有潜在浸润性病变的患者应进行扩大性外阴切除术及淋巴结切除;外用 5%咪喹莫特乳膏是治疗外阴原位 Paget 病的保守方法;光动力疗法主要用于控制外阴原位 Paget 病的局部症状(推荐级别:2B类)。

3 特殊人群

免疫抑制人群包括人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、器官移植受体、风湿病或自身免疫性疾病接受免疫抑制治疗者。证据表明,免疫抑制是 HPV 相关癌前病变和浸润性癌的危险因素。HPV 和 HIV 具有免疫交互作用,后者通过破坏上皮紧密连接促进 HPV 感染。免疫系统缺陷(如 CD4⁺淋巴细胞丢失)可能导致 HPV 持续性感染或再激活,HIV 感染者 VIN 发病率较高,年龄较小,常为多灶性和多中心性 HPV 相关病变^[38]。

肾移植受体应用免疫抑制剂会增加 HPV 致癌的风险,移植后 20 年内外阴 HSIL 的风险更高(5%~12% vs. 0.2%~0.4%)^[39]。荷兰的研究表明,肾移植患者外阴癌风险增加 41 倍,肛门癌的风险增加 122 倍,其中外阴癌均为 HPV 相关性。

约 15%的外阴癌发生于 40 岁以下患者。妊娠期若发现任何外阴病变,可参照非妊娠患者的管理原则。妊娠期外阴 HSIL 患者的治疗选择主要有两大类:(1)首选局部切除或消融,一般原则与非妊娠患者相同。(2)期待治疗,适合于组织学检查排除浸润癌,尤其是妊娠晚期患者,需严密随访至产褥期。产后外阴病变持续存在时,诊疗方法同一般人群。小型研究提示,妊娠期外阴 HSIL 病变有自行缓解的可能,尤其是年龄 < 30 岁的多灶性无症状 HSIL 患者。

推荐意见:HIV 感染、器官移植受体、风湿病或自身免疫性疾病接受免疫抑制治疗的免疫抑制患者应接受系统的下生殖道检查,作为常规筛查的一部分,推荐由多学科团队综合管理。个性化管理妊娠期外阴癌前病变(推荐级别:2A类)。

4 预后及随访

外阴 HSIL 与 dVIN 进展为癌的风险分别约为 10%及

50%,年龄和硬化性苔藓是疾病进展的独立危险因素^[9],手术治疗后VIN患者仍有2%~4%出现疾病进展及复发^[7]。加强外阴癌前病变治疗后的随访,根据复发风险(病变类型、患者年龄和免疫状况、是否合并其他相关的下生殖道病变)调整随访策略,强调随访过程中对可疑复发部位的活检。随访时应重视包括子宫颈、阴道、外阴和肛周皮肤等生殖道部位的系统检查与监测。

推荐意见:VIN治疗后需严密随访,随访期间应注意筛查HPV易感部位病变风险。鉴于dVIN高复发风险,推荐更密切的随访(推荐级别:2B类)。

本共识列举了目前应用较多的几种治疗外阴癌前病变的技术方法。合适的管理决策应基于患者病情、医生的专业技术水平、设备的可及性及治疗后的低复发风险策略。本共识旨在为外阴癌前病变的诊治提供指导性意见,但并非惟一的实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

执笔专家:张颐(中国医科大学附属第一医院);李芳梅(中国医科大学附属第一医院);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)

参与共识讨论专家(按姓氏笔画排序):马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);王世军(首都医科大学附属宣武医院);王永军(北京大学第四临床学院);王亚静(中国医科大学附属第一医院);王延洲(陆军军医大学第一附属医院);王军(大连医科大学附属第二医院);王志启(北京大学人民医院);王武亮(郑州大学第二附属医院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);王悦(河南省人民医院);王颖梅(天津医科大学总医院);王新宇(浙江大学医学院附属妇产科医院);孔为民(首都医科大学附属北京妇产医院);卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院);朱前勇(河南省人民医院);朱根海(海南省人民医院);任琛琛(郑州大学第三附属医院);刘木彪(珠海市人民医院);刘军秀(中山大学附属第一医院);刘畅(兰州大学第一医院);刘建华(上海交通大学医学院附属第九人民医院);刘淑娟(空军军医大学第一附属医院/西京医院);江静(河北医科大学第二医院);许天敏(吉林大学第二医院);孙立新(山西省肿瘤医院);孙阳(福建省肿瘤医院);孙蓬明(福建省妇幼保健院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);杨红(空军军医大学第一附属医院/西京医院);杨萍(石河子大学医学院第一附属医院);汪希鹏(上海交通大学医学院附属新华医院);张师前(山东大学齐鲁医院);张岩(北京大学第一医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);陈丽宏(陕西省人民医院);陈佩芳(福建医科大学附属协和医院);陈琼华(厦门大学附属第一医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);林安(福建省肿瘤医院);林蓓(中国医科大学附属盛京医院);周金华

(苏州大学附属第一医院);孟元光(中国人民解放军总医院);赵健(北京大学第一医院);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);洪莉(武汉大学人民医院);贺红英(广西医科大学附属柳铁中心医院);贾英(重庆医科大学附属第一医院);夏百荣(中国科学技术大学附属第一医院);郭红燕(北京大学第三医院);郭瑞霞(郑州大学第一附属医院);黄奕(湖北省肿瘤医院);梁文通(贵州省人民医院);程忠平(同济大学附属第十人民医院);程静新(同济大学附属东方医院);谢榕(福建省肿瘤医院);蔡云朗(东南大学附属中大医院);蔡红兵(武汉大学中南医院)

参 考 文 献

- [1] Preti M, Joura E, Vieira-Baptista P, 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 statements on pre-invasive vulvar lesions [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(7):830-845.
- [2] Cree IA, White VA, Indave BI, et al. Revising the WHO classification: female genital tract tumours [J]. *Histopathology*, 2020, 76(1):151-156.
- [3] Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Scurry J, et al. 2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2012, 16(4):339-344.
- [4] Preti M, Micheletti L, Massobrio M, et al. Vulvar paget disease: one century after first reported [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2003, 7(2):122-135.
- [5] Terlou A, Blok LJ, Helmerhorst TJ, et al. Premalignant epithelial disorders of the vulva: squamous vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar Paget's disease and melanoma in situ [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89(6):741-748.
- [6] Monsonégo J, Breugelmans JG, Bouée S, et al. Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France [Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France] [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2007, 35(2):107-113.
- [7] van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 97(2):645-651.
- [8] Bodelon C, Madeleine MM, Voigt LF, et al. Is the incidence of invasive vulvar cancer increasing in the United States? [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(9):1779-1782.
- [9] Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(1):90-98.

- [10] van der Zwan JM, Siesling S, Blokk WA, et al. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(3): 214-221.
- [11] van der Linden M, Meeuwis KA, Bulten J, et al. Paget disease of the vulva [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 101: 60-74.
- [12] Garland SM, Joura EA, Ault KA, et al. Human Papillomavirus Genotypes From Vaginal and Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Females 15-26 Years of Age [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(2): 261-270.
- [13] Jenkins TM, Mills AM. Putative precancerous lesions of vulvar squamous cell carcinoma [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2021, 38(1): 27-36.
- [14] Jin C, Liang S. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, 143(6): 768-771.
- [15] 李静然, 沈丹华, 魏丽惠. 分化型外阴上皮内瘤变的诊治及相关问题 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(4): 340-342.
- [16] Fatalaska A, Rusetska N, Bakula-Zalewska E, et al. Inflammatory Proteins HMGA2 and PRTN3 as Drivers of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Progression [J]. *Cancers*, 2020, 13(1): 27.
- [17] Smith AA. Pre-Paget cells: Evidence of keratinocyte origin of extramammary Paget's disease [J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2019, 8(3): 203-205.
- [18] 张和平, 陈先侠, 解正新, 等. 6例分化型外阴上皮内瘤变临床病理观察 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(7): 752-755.
- [19] 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(3): 205-242.
- [20] Parra-Medina R, Morales SD. Diagnostic utility of epithelial and melanocytic markers with double sequential immunohistochemical staining in differentiating melanoma in situ from invasive melanoma [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2017, 26: 70-74.
- [21] Konstantinova AM, Kazakov DV. Extramammary Paget disease of the vulva [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2021, 38(1): 50687.
- [22] Tan A, Bieber AK, Stein JA, et al. Diagnosis and management of vulvar cancer: A review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(6): 1387-1396.
- [23] 李静然, 隋龙, 吴瑞芳, 等. 外阴鳞状上皮内病变诊治专家共识 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(4): 441-445.
- [24] Preti M, Bucchi L, Ghiringhello B, et al. Risk factors for unrecognized invasive carcinoma in patients with vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion at vulvoscopy-directed biopsy [J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(4): e27.
- [25] 谢聪, 肖萍, 尹如铁. 外阴上皮内瘤变的研究进展 [J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2012, 8(5): 661-664.
- [26] Hillemanns P, Wang X, Staehle S, et al. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(2): 271-275.
- [27] van Esch EM, Dam MC, Osse ME, et al. Clinical characteristics associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(8): 1476-1483.
- [28] Vlastos AT, Levy LB, Malpica A, et al. Loop electrosurgical excision procedure in vulvar intraepithelial neoplasia treatment [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2002, 6(4): 232-238.
- [29] von Gruenigen VE, Gibbons HE, Gibbins K, et al. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(4): 942-947.
- [30] Voss FO, Thuijs NB, Vermeulen RFM, et al. The Vulvar Cancer Risk in Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review [J]. *Cancers*, 2021, 13(24): 6170.
- [31] McAlpine JN, Kim SY, Akbari A, et al. HPV-independent Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia (dVIN) is Associated With an Aggressive Clinical Course [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36(6): 507-516.
- [32] Westermann C, Fischer A, Clad A. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical 5% imiquimod cream [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013, 120(3): 266-270.
- [33] Le T, Menard C, Hicks-Boucher W, et al. Final results of a phase 2 study using continuous 5% Imiquimod cream application in the primary treatment of high-grade vulva intraepithelial neoplasia [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 106(3): 579-584.
- [34] Hurt CN, Jones S, Madden TA, et al. Recurrence of vulvar intraepithelial neoplasia following treatment with cidofovir or imiquimod: results from a multicentre, randomised, phase II trial (RT3VIN) [J]. *BJOG*, 2018, 125(9): 1171-1177.
- [35] Trutnovsky G, Reich O, Joura EA, et al. Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2022, 399(10337): 1790-1798.
- [36] 楼伟珍, 陈飞, 杨旒, 等. 光动力疗法在女性下生殖道疾病中的临床应用 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(11): 1300-1304.
- [37] Zhao S, Liu D, Shi W, et al. Efficacy of a New Therapeutic Option for Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Superficial Shaving Combined With Photodynamic Therapy [J]. *Lasers Surg Med*, 2020, 52(6): 488-495.
- [38] Buchanan TR, Zamorano AS, Massad LS, et al. Risk of cervical and vaginal dysplasia after surgery for vulvar intraepithelial neoplasia or cancer: A 6 year follow-up study [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(1): 88-92.
- [39] Reinholdt K, Thomsen LT, Dehlendorff C, et al. Human papillomavirus-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: a Danish nationwide, registry-based cohort study [J]. *Int J Cancer* 2020, 146(9): 2413-2422.

(2022-10-17 收稿)