

技术·思维

外阴癌前病变的诊断和治疗

□李灿宇

外阴恶性肿瘤是一种少见的妇科恶性肿瘤, 占所有女性生殖系统恶性肿瘤的2%至5%, 多发生于绝经后妇女。外阴恶性肿瘤可发生于外阴的皮肤、黏膜及其附件组织, 主要病理学类型有鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤及转移性癌。外阴上皮内瘤变(VIN)和外阴硬化性苔藓(VLS)均被认为是外阴鳞状细胞癌的癌前病变。外阴上皮内瘤变是一组外阴上皮内基底膜之上的病变。外阴高级别上皮内瘤变若未治疗, 约80%可进展为外阴浸润癌。

近年来, 外阴癌发病率逐年上升, 且呈现年轻化趋势。

病因

VIN发病与病毒感染、外阴慢性皮肤病、性传播疾病、免疫功能低下及吸烟有关。其中, VIN与病毒感染和外阴慢性皮肤病的关系较密切。

目前, 对VIN不再进行分级而进行分型。根据病因和病理学改变, 将VIN分为普通型VIN(经典型VIN)和分化型VIN(单纯型VIN)。普通型VIN主要发生于年轻女性, 与高危型HPV(人乳头瘤病毒)感染相关, 可能导致基底细胞型或疣状浸润性外阴癌。分化

型VIN与HPV感染无关, 主要见于老年妇女, 常伴有外阴慢性皮肤病, 与外阴的慢性炎症状态(如硬化性苔藓)有关, 多数外阴癌由此转化而成, 并可能是VLS向外阴鳞状细胞癌进展的一个很短暂的上皮病变过程。分化型VIN与角化型鳞状细胞癌相关。VIN的自然病史尚未完全确定, 可自愈或进展为浸润癌, 部分普通型VIN可自然消退, 而分化型VIN的恶变倾向明显高于普通型VIN。

临床表现

大多数VIN患者无明显的临床表现, 即使有也没有特异性, 大多数表现为外阴瘙痒, 搔抓后皮肤表面留有破损、溃疡、渗出物或结痂等。

对VIN患者进行妇科检查, 可发现局部皮肤和黏膜有不同表现, 呈白色、灰色、深棕色、赤褐色或者

红白相间的片状, 可单个或多个或融合, 略高出皮肤黏膜表面的丘疹或斑点, 可发生于外阴任何部位, 更常见于会阴部和阴唇系带(连接两侧小阴唇后端的组织), 可累及肛周。一般情况下, 多中心病灶更常见于较年轻的妇女, 绝经后妇女多为单发病灶。

VIN患者在无症状的情况下无须治疗。

VIN的疗法包括: 局部药物治疗、消融治疗、手术切除和其他治疗。

局部药物治疗

在开始使用药物治疗前, 必须仔细进行阴道镜检查及活检, 以排除浸润性疾病。如果患者存在早期多病灶疾病或不适合手术, 可采用外用药物进行治疗。

咪喹莫特(属于咪喹啉类化合物)作为一种局部使用的免疫应答调节剂, 其抗病毒和抗肿瘤效应是通过刺激局部细胞因子的产生和细胞介导的免疫反应实现的。咪喹莫特似乎对治疗高级别VIN有效, 但是仍需要进一步的高质量临床研究数据支持。通常, 一个疗程为12周至20周; 在治疗期间, 每4周至6周进行一次阴道镜检查, 并加以评估。

咪喹莫特的副作用主要是用药物部位的炎症反应, 包括轻度至中度的红斑或糜烂, 以及局部的灼烧感和疼痛, 但通常不会严重到终止治疗。

为了减少局部炎症的发生, 一些专家建议采用逐渐增加咪喹莫特剂量的方案, 开始时每周

使用1次, 连续使用2周; 之后每周2次, 连续使用2周; 如果患者耐受性良好, 改为每周3次。因为咪喹莫特被认为是通过调节局部免疫力起作用的, 所以它在免疫功能低下的妇女中可能疗效下降。

使用5-氟尿嘧啶(5-FU)。人工合成的尿嘧啶类似物, 一种肿瘤化疗药物。在体内通过生成5-氟脱氧尿苷酸, 抑制胸苷酸合成酶, 进而阻断生长旺盛的肿瘤脱氧核糖核酸的生物合成)乳膏, 可使VIN病变出现化学性上皮脱落。这种方法的缺点是常出现患者对其难以耐受的情况, 原因是显著的灼烧感、疼痛、炎症、水肿或痛性溃疡。因此, 局部使用5-FU在VIN的一线治疗中的作用有限。外用氧化锌乳膏或凡士林可形成屏障, 有助于避免邻近区域发生溃疡。外用雌激素可能减轻患者的不适感。

外用5-FU治疗后可能发生阴道黏膜柱状化生, 其临床意义尚不清楚。目前, 有以下给药方案: 从每日2次连用14日到每周1次连用10周。

西多福韦(一种核苷类似物, 在临床上用于治疗巨细胞病毒感染)局部用凝胶清除外阴HSIL(高级别鳞状上皮内病变,

诊断

病史采集

在进行病史采集时, 应询问与VIN相关的症状和危险因素。多数VIN病例存在HPV感染。病史应包括吸烟及免疫抑制相关情况。VIN女性患者最常见的主诉是外阴瘙痒, 其他可能的症状有外阴疼痛或灼烧感, 或尿频、排尿困难等。

体格检查

要对患者进行妇科检查, 要对外阴、阴道和腹股沟进行全面视诊和触诊, 检查外阴有无病变、颜色改变、包块或溃疡, 以及阴道壁有无增厚或不规则。

阴道镜检查

对外阴和阴道进行阴道镜检查, 可识别肉眼未能发现

的亚临床病变, 有助于确定病变范围并指导活检。

全面的阴道镜检查, 应对整个外阴、阴道和子宫颈进行评估。

大部分VIN病变是多灶性的。这些病变常隆起或呈疣状、白色, 但也可呈红色、粉色、灰色或棕色。斑疹样病变主要发生于相邻的黏膜表面。需要注意的是, 在同一患者的身上, 有可能看到上述一种以上的表现。

组织学诊断

组织学诊断是确诊VIN的金标准。适当的活检部位是通过体格检查和阴道镜检查结果确定的。根据病理学评估, 明确VIN的分型。对病变广泛的患者, 需要进行多点活检。活检组织检查方法为: 当有可触及的肿物时, 在中心及

治疗和预后

宫颈、阴道和外阴部位鳞状上皮的上皮内病变类型之一)的有效性, 可能与咪喹莫特相近。西多福韦是强效抗病毒药物。研究显示, 西多福韦清除外阴HSIL的效果较好。

消融治疗

激光汽化, 是最常用的消融治疗方法; 而超声外科吸引作为一种较新的技术, 也已成为切除性治疗的替代方法(特别是对于存在多灶性或广泛性病变的女性)。

对于无隐匿的浸润性病灶征象, 较年轻、多灶性病变和病变累及阴道口(在该区域进行切除术可导致性交痛)的患者, 倾向于进行激光汽化治疗。适当的功率密度, 对于避免深度凝固损伤至关重要。对患者进行阴道镜检查, 有助于描绘出病变边缘。与进行切除术一样, 应处理至正常外观皮边缘0.5厘米至1厘米。

与治疗生殖器疣不同, 当患者可接受表面消融时, 激光治疗外阴HSIL, 需要破坏整个上皮厚度的细胞。在毛发生长区, 激光治疗必须消融毛囊, 因为毛囊可能存在外阴HSIL并延伸至皮下脂肪3毫米处或更深, 所以, 以

(作者供职于河南省妇幼保健院)

临床笔记

罕见的Myhre综合征

□樊彩妮

近日, 我所在的科室(河南省人民医院高血压科)确诊了一例罕见的单基因遗传性疾病——Myhre综合征(一种罕见的常染色体显性多器官疾病, 以生长迟缓、骨骼异常、肌肉肥大、关节僵硬、面部畸形、耳聋、性发育异常为特征)病例, 诊断过程颇为曲折。同时, 我和同事还意外发现Myhre综合征与另外一种罕见的单基因遗传性高血压伴短指(趾)畸形综合征的异同。关于这些, 我们在国内外高血压相关诊治指南中未见提及。

患者是一名21岁的女孩, 平时身体无异常。今年体检时, 患者突然发现血压高达200/120毫米汞柱(1毫米汞柱=133.322帕)。患者在当地医院尝试多种降压治疗方法, 均无效果, 遂至河南省人民医院高血压科寻求帮助。

我们在为患者做体格检查时发现, 身高140厘米的患者, 除了

口唇、眼睑略苍白外, 全身没有其他明显的异常。

患者自述平时不爱运动, 因为一运动就容易乏力, 爱吃零食。我们排查继发性高血压、评估靶器官损伤情况后, 发现患者继发性高血压的线索较少, 怀疑其为原发性高血压。

就在诊断“卡壳”之际, 我们突然想起了国际高血压诊治指南中曾提及的高血压伴短指(趾)畸形综合征。虽然这个指南中仅提到一句, 但是我想起对患者进行体格检查时, 发现患者的手指、脚趾均比正常人略短。当时, 我以为患者的手指短和脚趾短是个体矮所致, 现在看来, 或许是一种病态的表现。

高血压伴短指(趾)畸形综合征属于一种单基因遗传性高血压, 在临床上很罕见。关于这种病的治疗, 目前没有现成的经验供我们参考。

经过检索, 我们发现, 在数据

库里, 全球相关报道共计20多篇, 其中在中国有5例病例。

对照这些报道, 我们发现了患者有高血压伴短指(趾)畸形综合征的症状: 短指, 身材矮小, 甲状旁腺激素升高, 脑动脉、肾动脉较细。

我们详细询问患者的生长发育史, 得知患者是被收养的, 出生时体重只有1500克, 并且喂养困难, 学会走路前没有爬行过, 智力比同龄人略低。上初一以后, 她的身高再也没有增长过。

为了进一步求证, 我们建议患者进行基因检测。

一个月后, 基因检测结果出来了, 但是出乎我们的意料: 不支持高血压伴短指(趾)畸形综合征的诊断, 却指向了另一种同样罕见的单基因遗传性疾病——Myhre综合征。

1981年, Myhre综合征被首次报道。截至目前, 在世界范围

内, 被报道的Myhre综合征病例不到100例。

Myhre综合征是一种多系统受累的生长缺陷性疾病, 患者都有低出生体重症状, 除了表现为矮小、短指(趾)畸形, 特有的面部畸形, 还会出现随着年龄进展的高血压等并发症等。如果不加以干预, 高血压可能会导致严重的心肺并发症, 有生命危险。关于Myhre综合征, 多由儿科医生发现, 由高血压科医生发现并报道的目前还没有。

对于Myhre综合征患者, 及早确诊、监测血压变化很有必要; 早期治疗并预见性地进行随访管理, 能更好地减缓病情进展, 延长患者的生命。

明确诊断后, 我们参考这些报道中的治疗方案, 对患者进行了药物治疗。很快, 患者的血压及其他几项异常指标都恢复了正常。

由于Myhre综合征和高血压

周边正常皮肤处取材; 无明显边界时, 可使用甲苯胺蓝(常用的人工合成染料的一种。甲苯胺蓝中的阳离子有染色作用, 组织细胞的酸性物质与其中的阳离子相结合而被染色)或5%醋酸。使用甲苯胺蓝或5%醋酸, 有助于明确活检组织检查位置; 而宫颈、阴道组织学涂片, 对外阴病变的诊断作用是有限的。

在一项研究中, 对所有VIN患者在阴道镜检查之前均进行细胞学检查, 发现合并宫颈阴道癌前病变患者的细胞学异常比例较高, 而单纯外阴病变患者的细胞学异常仅占14%。基于此, 在对患者进行阴道镜检查时, 常规外阴涂抹醋酸, 在色素改变及醋白区域进行多点活检, 可以提高VIN的检出率, 降低VIN的漏诊率。

皮肤病变中应用多年。其作用机制是基于一种外源性吡啶(5-氨基乙酰丙酸, 5-ALA)的毒性活性。该吡啶是ALA的甲基酯, 可穿透皮肤, 优先在具有高代谢活性的细胞中聚集, 然后通过适当的长波光激活。在有氧的情况下, 富集光敏剂的病变细胞内发生光化学反应, 导致病变细胞凋亡。

PDT具有非常好的美容效果, 仅破坏病变组织而非健康组织。其主要缺点是疼痛, 这可能导致早期停止治疗, 从而降低疗效。PDT是治疗小而孤立的VIN病变的一种替代方法, 但它需要特殊的设备和接受过专门培训的人员。对于何时在VIN患者中使用PDT, 专家和相关机构之间仍缺乏共识。

目前, 初步研究结果显示, 确诊VIN的女性可能获益于接种旨在增强HPV特异性的CD4+和CD8+T细胞免疫应答的HPV疫苗。这些目前仍处于研究阶段。

鉴于VIN进展速度相对较慢, 在初次治疗后6个月和12个月的随访中, 对治疗有完全反应且无新病灶的VIN妇女, 应每年通过外阴门诊和视诊进行监测。

临床提醒

通常, 单眼视力突然下降, 患者总是急着到眼科看病, 却不知道, 脑卒中有时也会以视力障碍为首发表现。患者要注意一种眼科急症——视网膜中央动脉闭塞(俗称眼中风)。这是一种严重的急性致盲性眼病。

要及时就诊

发生视网膜中央动脉闭塞后, 患者需要及时就诊, 让医生对其进行急救处理。这是因为, 视网膜缺血90分钟, 会造成光感受器不可逆转的损伤; 如果超过2小时, 即使眼睛恢复了供血, 患者的视力也会受到严重破坏, 难以恢复正常。一般认为, 只要缺血、缺氧超过6小时, 视网膜的神经细胞就已经发生了坏死, 即使血管再通, 视力恢复正常的希望也十分渺茫。

视网膜中央动脉闭塞多见于老年人, 因为发病时没有眼红、眼痛等症状, 常被误认为是老花眼、白内障等疾病所致。患者认为问题不大, 从而延误最佳治疗时机。

视网膜中央动脉是视网膜内层营养的唯一来源。

视网膜中央动脉来源于颈动脉, 颈动脉是供应大脑的大动脉——颈内动脉的分支。视网膜中央动脉是终末动脉, 其发生急性完全闭塞会造成视网膜坏死和严重的视力丧失。由于视网膜供血和大脑半球供血均来自颈内动脉, 因此视网膜中央动脉与脑卒中关系密切。国内外研究发现, 10%至30%的缺血性视网膜病变患者, 会在出现眼部症状后数天到数月发生脑卒中。

临床症状

视网膜中央动脉闭塞的主要症状有: 一是突发视力下降或失明, 患者只能看到手指或有光感, 部分患者在发病前会有短暂的视力丧失病史, 即突然眼前一片黑, 什么也看不见, 数秒钟或数分钟后视力可以逐渐恢复, 但大部分患者发病时没有任何预兆; 二是无痛性, 在这个过程中患者没有任何感觉。因为无痛, 造成很多患者没有及时发现和重视视网膜中央动脉闭塞, 从而延误最佳治疗时机, 最终导致视力永久性丧失。有些人还会在以上情况发生后几天或几个月出现肢体麻木、无力等现象, 甚至发生更严重的脑卒中症状。

病因多样

每年, 每10万人中有1.9人发生视网膜中央动脉闭塞。那么, 哪些人是视网膜中央动脉闭塞高发人群呢? 视网膜中央动脉闭塞的发病率随着年龄的增加而上升, 常见于有高血压、高血脂、糖尿病、吸烟和肥胖等动脉硬化危险因素的患者, 以及合并青光眼、系统性血管炎、偏头痛的患者, 也可见于一些俯卧全麻术后或眼部手术后眼压急剧增高的患者。随着动脉硬化人群的低龄化, 视网膜中央动脉闭塞在中青年人群中也不少见。寒冷、情绪激动等也是诱发因素之一。季节交替, 气温变化较大时, 往往视网膜中央动脉闭塞高发。

95%的视网膜中央动脉闭塞是由栓塞或血栓性疾病引起的, 可能是血栓、脂质斑块或其他类型的栓子。中老年患者的栓子多来源于破裂的颈动脉粥样斑块。糖尿病、高血压在老年患者中较为常见, 而且随着年龄增长, 颈内动脉很容易发生动脉硬化而形成斑块, 其中某些斑块为易损性斑块, 在外力或血压变化等情况下, 栓子脱落, 随着血流经过颈内动脉、眼动脉至视网膜中央动脉, 导致缺血性视网膜病变的发生。另外, 5%的视网膜中央动脉闭塞为动脉炎所致, 常由颞动脉炎引起。

治疗和预后

目前, 还没有明确的证据表明保守治疗对视网膜中央动脉闭塞是有效的。观察性研究结果提示, 眼周按摩、前房穿刺和血液稀释等保守治疗可能是有害的。因此, 经过个体的获益和风险权衡之后, 如果患者有致残性视力障碍, 并且符合组织纤溶酶原激活剂(t-PA)静脉溶栓的标准, 可以考虑静脉溶栓。在能够进行血管内治疗的医疗机构, 早期视力下降患者可以考虑动脉内溶栓, 特别是患有静脉溶栓禁忌证的患者。此外, 由于视网膜中央动脉闭塞患者出现严重脑卒中或其他致命性血栓栓塞事件的风险很高, 因此, 由眼科医生发起多学科诊治很有必要, 以确定病因并及时治疗。

视网膜中央动脉闭塞的预后很差, 只有不到20%的患者可恢复至有功能的视力。所以说, 患有糖尿病、高血压等疾病的老年人, 一旦出现看东西模糊、眼前发黑或一过性失明等现象, 应立刻到眼科及神经科就诊, 争分夺秒, 尽早溶栓。

就像突发的肢体无力、面部下垂和言语困难是脑卒中的常见表现一样, 突发的无痛性单眼视力丧失是其他血管问题的警告信号, 持续随访对于防止将来的脑卒中或心脏病发作至关重要。

相关链接

视网膜中央动脉闭塞的二级预防应该由神经内科、眼科和社区卫生服务中心联合进行。危险因素干预包括药物治疗和改善生活方式。当病因不明或由动脉硬化引起者, 可使用抗血小板药物(如阿司匹林等)进行二级预防, 以免复发。如果发现房颤或其他心性栓塞, 患者可使用抗凝药物(华法林或利伐沙班等)进行二级预防。重度的颈内动脉狭窄, 可能需要通过手术干预, 预防二次脑卒中发生。

(作者供职于郑州大学第一附属医院)

征稿

科室开展的新技术, 在临床工作中积累的心得体会, 在治疗方面取得的新进展, 对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学检验》《医学影像》等, 请您关注, 并期待您提供稿件。

稿件要求: 言之有物, 可以为同行提供借鉴, 或有助于业界交流学习; 文章可搭配1张~3张医学影像图片, 以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

联系人: 贾老师
电话: (0371)85967002
投稿邮箱: 337852179@qq.com
邮编: 450046
地址: 郑州市金水东路与博学路交叉口东南角河南省卫生健康委员会8楼医药卫生报社编辑部