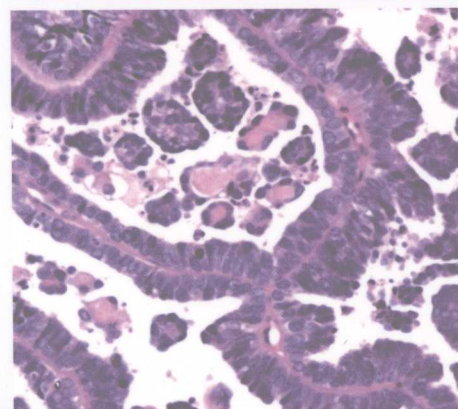
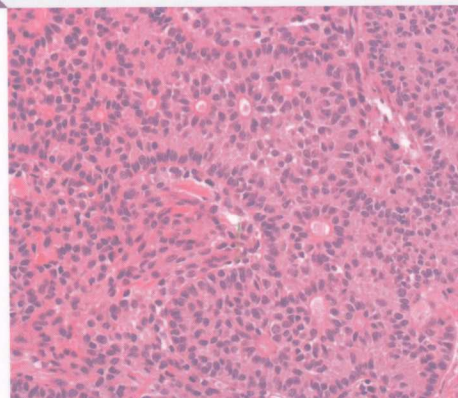
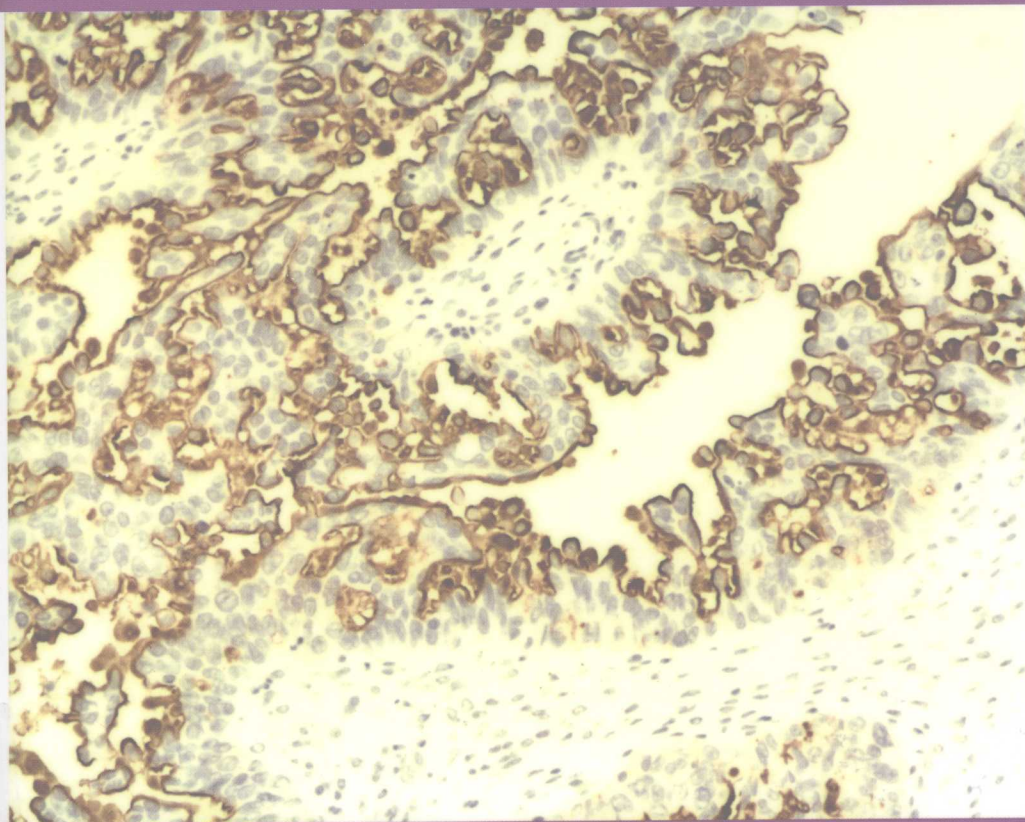


妇产疾病诊断病理学

编 著 ● 郭丽娜



妇产疾病诊断病理学

编 著 ● 郭丽娜

 人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

妇产疾病诊断病理学/郭丽娜编著. —北京:人民卫生出版社,2008.10

ISBN 978-7-117-10480-7

I. 妇… II. 郭… III. 妇产科病-诊断学:病理学
IV. R710.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 116018 号

妇产疾病诊断病理学

编 著:郭丽娜

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址:北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编:100078

网 址:<http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-67605754 010-65264830

印 刷:北京佳信达艺术印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:889×1194 1/16 印张:16.5

字 数:447 千字

版 次:2008 年 10 月第 1 版 2008 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-10480-7/R·10481

定 价:113.00 元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话:010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

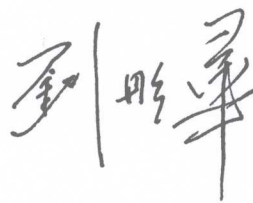
序

妇产科疾病的病理诊断是诊断病理学中的重要领域之一。近些年来随着微创手术技术在妇产科临床的广泛应用,使得经阴道镜、宫腔镜、腹腔镜的活检或手术标本也日益增多。这些标本虽然受到手术切取的限制(包括组织破碎、结构不清、有时解剖位置间关系的不确定或伴有人为的组织挤压变形等)而增加了病理诊断的难度,但重要的是这些标本使得我们有机会观察到了更多、更早期而且有些是过去不易观察到的病变,这不仅对从事本领域的病理和临床医师提出了新的挑战,同样也对有关的病理和临床医师的专业水平提出了更高要求。

郭丽娜教授从事病理诊断工作已数十年,特别是在妇产科病理方面有丰富的经验,她善于总结本院本科的材料,并不断吸收和引进国际上新的观点和发现。郭教授所编著的《妇产疾病诊断病理学》是以北京协和医院所诊治的大量常见、罕见、疑难妇产科疾病中的临床与病理材料为基础,结合近年 WHO 有关妇产疾病的病理诊断标准,较系统而又精炼地介绍了临床常见和一些少见病种尤其是肿瘤性疾病的病因、临床特征和预后;更着重阐述了各相关疾病的病理诊断要点、大体和显微镜下的病理形态学变化以及病理诊断中容易混淆的疾病或病变。

本书内容图文并茂,实用性强。是适用于从事病理诊断的病理医师、从事妇产科肿瘤的临床医师以及所有关心妇产疾病病理诊断的读者和医学生的有益参考书。

中国工程院院士
北京协和医院教授



2008年8月12日

前 言

在临床众多的妇产科疾病中乃以炎症、良性或恶性肿瘤以及功能性病变常见，性分化异常病则相对较少。这些性质不同的疾病都有其各自的发生发展规律与转归，病理医师对各种病变标本所作出的病理诊断，是提供给临床医师制定诊疗方案的重要依据。对于经手术探查或切除的各种妇产科病变标本尤其是肿瘤标本的病理诊断，有助于术后进一步明确肿瘤的性质及病变范围、对病情作出相对准确的预后评估，并决定术后的治疗方案（如是否放射治疗、化疗药物的选择抑或再次进行手术治疗等）。经病理诊断为子宫内膜不典型增生（少数可癌变）的生育期年龄妇女中，部分病例经临床有效药物治疗后可以正常妊娠并完成生育，但前提是必须获得准确的相关病理诊断并定期接受临床和病理的密切随诊。因而在整个医疗过程中，病理医师虽然不直接接触病人，但正确的病理诊断将有助于患者获得恰当的个体化治疗方案。

本书参照近年 WHO 有关妇产疾病的病理诊断标准、依托北京协和医院在诊疗妇产疾病中的临床与病理综合优势，在内容上基本按女性生殖系统解剖部位诸如外阴、阴道、宫颈、子宫体、输卵管、卵巢、盆腔腹膜、性分化异常病的顺序划分章节。编写中尽可能涵盖临床常见的和一些少见病种尤其是肿瘤性疾病的病因、临床特征和预后，更着重对其病理诊断要点通过大体和显微镜下的病理形态学变化进行阐述；并介绍了一些临床实践中的诊断疑难病例和少见病例，对在病理诊断中容易混淆和有争议的问题进行了探讨。由于近年“第二苗勒氏系统”概念的提出，女性盆腔腹膜已被列入女性生殖系统的范畴，因此本书将腹膜的主要病变归纳为一个独立的章节。鉴于卵巢的“转移性肿瘤”和“非肿瘤性病变”在病理诊断和临床治疗中的特殊意义，本书也将其分别归入在第 10 章和第 11 章中。“性分化异常病”虽然少见，但恰当的病理诊断与临床治疗密切相关，因而本书中也包括了这一疾病。另外，针对临床日常工作中离不开“术中冰冻诊断”，其工作流程不仅要求手术医师具有一定的病理知识，而且对从事病理诊断的病理医师专业水平要求较高，因而本书也将其列为一个独立的章节。

本书编写中注意汲取国内外近年来在妇产疾病病理诊断中的成熟经验，并充分注重临床实用性，力求内容全面而又精炼。书中展示的所有 252 幅大体和镜下病理图谱均为作者在北京协和医院日常工作中和对外会诊中所积累的翔实资料，以利于对病变的表述更加客观和符合实际。期望本书内容对从事病理诊断的病理医师、从事妇产科肿瘤的临床医师以及所有本书读者能有所裨益。

限于著者水平，在一些章节中难免存在错误和不足之处，欢迎读者批评指正。

郭丽娜

2008 年 5 月 5 日

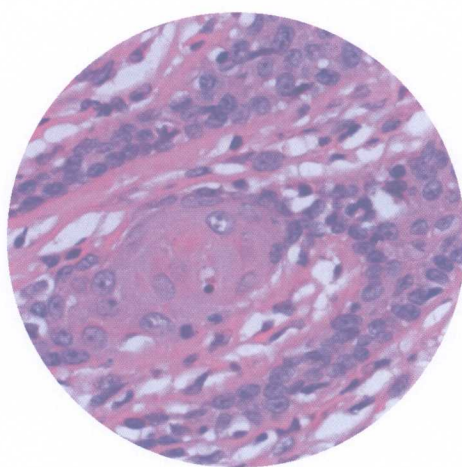
目 录

第一章 外阴病变	1
一、炎症	3
二、囊肿及其它良性病变	6
三、非肿瘤性表皮病变及表皮内肿瘤	6
四、恶性肿瘤	10
五、其它少见肿瘤	14
六、外阴转移性肿瘤	16
第二章 阴道病变	19
一、炎症	21
二、瘤样病变及良性肿瘤	21
三、阴道恶性肿瘤	24
第三章 宫颈病变	29
一、炎症	31
二、宫颈鳞状上皮内肿瘤	33
三、宫颈浸润性鳞癌	38
四、宫颈内膜腺上皮内病变	43
五、宫颈腺癌	45
六、其它罕见恶性肿瘤	51
七、良性肿瘤及瘤样病变	52
第四章 子宫体病变	55
一、正常子宫内膜及其良性病变	57
二、子宫内膜增生和上皮内肿瘤	65
三、子宫内膜上皮内癌	68
四、子宫内膜癌	69
五、子宫体间叶性肿瘤	78
六、子宫体上皮-间叶混合性肿瘤	96
七、早期宫腔妊娠及滋养细胞疾病	101

第五章 输卵管及阔韧带病变	111
一、炎症	113
二、输卵管妊娠	114
三、良性肿瘤及瘤样病变	115
四、输卵管交界性上皮性肿瘤	116
五、输卵管癌	116
六、上皮-间叶混合型肿瘤	117
七、妊娠滋养细胞疾病	118
八、其它少见肿瘤	118
第六章 卵巢表面上皮-间质肿瘤	121
一、概述	123
二、浆液性肿瘤	126
三、黏液性肿瘤	132
四、子宫内膜样肿瘤	138
五、透明细胞肿瘤	141
六、移行细胞肿瘤	142
七、鳞状细胞肿瘤	143
八、混合型上皮肿瘤	144
九、未分化癌和不能分类肿瘤	144
第七章 卵巢生殖细胞肿瘤	147
一、命名与分类	149
二、原始生殖细胞肿瘤	150
三、双或三胚层型畸胎瘤	153
四、单胚层型和伴体壁细胞肿瘤的畸胎瘤	155
第八章 卵巢性索-间质肿瘤	161
一、分类与组织发生	163
二、颗粒-间质细胞肿瘤	164
三、支持-间质细胞肿瘤	171
四、混合型或未分类的性索-间质肿瘤	176
五、类固醇细胞瘤	177
第九章 卵巢其它少见肿瘤	183
一、神经内分泌癌	185
二、腹腔内硬化性小圆细胞肿瘤	188
三、原始神经外胚层肿瘤	188
四、子宫内膜间质肉瘤	188
五、淋巴瘤和白血病	188

第十章 卵巢转移性肿瘤	191
一、大体形态特点	193
二、转移性女性生殖道肿瘤	194
三、转移性消化道包括胰胆的癌	194
四、其它转移性肿瘤	197
第十一章 卵巢非肿瘤性病变	201
一、妊娠期的卵巢瘤样病变	203
二、合并不孕症的卵巢	207
三、绝经后的卵巢	208
四、卵巢感染	209
五、其它卵巢良性病变	210
第十二章 腹膜病变	213
一、苗勒氏管来源病变	215
二、间皮病变	217
三、间叶性病变	220
四、种植	223
第十三章 性分化异常病	227
一、性腺与生殖道的胚胎发育	229
二、性腺分化异常	230
三、男性假两性畸形	234
四、女性假两性畸形	237
第十四章 妇科肿瘤的术中冰冻诊断	239
一、子宫和输卵管肿瘤	241
二、卵巢肿瘤	242
中英文索引	247

第一章 外阴病变



外阴病变

一、炎症	3
二、囊肿及其它良性病变	6
三、非肿瘤性表皮病变及表皮内肿瘤	6
四、恶性肿瘤	10
五、其它少见肿瘤	14
六、外阴转移性肿瘤	16

外阴的解剖结构包括阴阜、大小阴唇、阴蒂、尿道口、处女膜、阴道腺（巴氏腺）和尿道旁腺（Skene 腺）。组织学上，阴阜及大阴唇外侧富于毛囊和色素，小阴唇游离缘以外还有丰富的皮脂腺和汗腺。外阴表面被覆的角化鳞状上皮在处女膜处转为非角化鳞状上皮，在尿道口处转为移行上皮。阴蒂由富含血管神经的纤维结缔组织构成。巴氏腺是一对分泌黏液的管泡状腺体位于小阴唇的内侧阴道口处，导管被覆非角化鳞状上皮和移行上皮，移行上皮表面有一层柱状分泌细胞。尿道旁腺在尿道口侧面有两个导管开口，另有一些腺体小管直接开口于尿道周围；其腺体由复层柱状上皮构成，导管被覆含黏液分泌细胞的移行上皮。外阴是由皮肤移行为尿道口移行上皮和阴道鳞状上皮黏膜。除了这些正位的组织结构外，还可以见到异位的乳腺或子宫内膜。熟悉这一区域的解剖和组织学特点才能对其相应病变作出正确的病理诊断。

一、炎症

（一）梅毒（primary syphilis）

外阴可发生Ⅰ期、Ⅱ期或Ⅲ期梅毒。

【病理形态】Ⅰ期梅毒病变称为软性下疳（chancre），病变常位于小阴唇或阴道入口，为无痛性、单发性、硬性丘疹或结节，表面有溃疡。直径约1cm，常伴腹股沟淋巴结肿大。一般3~6周自愈。炎性渗出物中可找到梅毒螺旋体。皮肤病变在组织学上显示局部溃疡形成，溃疡底或其周有少量中性白细胞浸润，较深层病变主要是以浆细胞、淋巴细胞及单核组织细胞浸润为主的非特异性慢性炎。有两点相对突出的病变：（1）浆细胞较一般慢性炎突出；（2）小血管内皮细胞增生肿胀，

呈闭塞性脉管炎改变。

I 期梅毒除外阴外，也可发生于阴道、宫颈、乳头、舌及口唇等部位。

II 期梅毒为扁平湿疣（flat condyloma），常在 I 期之后 3~6 周出现，为多发性结节或丘疹性病变，可累及邻近的会阴，肛周及大腿内侧。镜下血管内膜炎及血管周浆细胞及淋巴细胞浸润外，还有假上皮瘤样增生和上皮内中性白细胞浸润。

III 期外阴梅毒的特征性病变为树胶肿（gumma），除了有大量浆细胞浸润及增生闭塞性动脉内膜炎外，主要特点为形成中央有坏死的结核样肉芽肿，并有不同数量的巨细胞和明显纤维化。

（二）腹股沟肉芽肿（granuloma inguinale）

是由一种革兰氏阴性肉芽肿性荚膜杆菌（*Calymmato-bacterium granulomatous*）引起的慢性疾病。

【病理形态】 病变为单发或多发的无痛性丘疹，表面有糜烂或呈边缘匍行的溃疡。在组织学上与梅毒性病变有如下不同：（1）溃疡周上皮常有较明显假上皮瘤样增生，可误诊为癌；（2）有散在小脓肿形成，小脓肿常在增生的上皮脚间；（3）在组织细胞内可见 Donovan 小体，此小体呈短棒状或椭圆形，是 Giemsa 染色阳性的荚膜杆菌。Donovan 小体也可见于细胞外，含有这些小体的组织细胞常呈空泡状。文献上有上皮增生发生癌变的报告。

（三）性病性淋巴肉芽肿（lymphogranuloma venereum）

是由一种称为 *Chlamydia trachomatis* 的衣原体引起的性传播疾病。

【病理形态】 最初是外阴皮肤或黏膜的小丘疹或溃疡，病变轻微。数周后出现腹股沟淋巴结肿大，镜下有特征性但并非特异性的病变是星芒状坏死，周围是栅栏状排列的上皮样细胞。肉芽肿周为非特异性慢性炎，常见较明显纤维化及淋巴管扩张。由于广泛纤维化疤痕形成，常导致尿道、阴道及肛门的痿管形成和狭窄。应用电镜、免疫组化和 PCR 技术可检测组织中的病原体。

（四）湿疣（condyloma）

外阴湿疣是人类乳头瘤病毒（human papillomavirus, HPV）的 6 型、11 型引起的一种性传播疾病，也可以通过非性接触的间接感染而致病（如通过产道传给婴儿）。病变常累及下生殖道和肛周的皮肤及黏膜，呈多部位发生。

【病理形态】 大体 病变可分三型：（1）细颗粒型：常为早期病变。表面粗糙呈细颗粒状；（2）斑块型：为稍隆起的扁平斑块或丘疹；（3）乳头或菜花型：常为较晚期病变。有时呈较大的结节菜花状，称为巨大尖锐湿疣（Buschke-Leowenstein），目前又被称为疣状癌（verrucous carcinoma）。晚期病例三型常混合存在。外阴等多部位损害及三型病变混合存在是尖锐湿疣的大体特点。

光镜 （1）表皮呈外生或内翻性乳头状增生；（2）被覆的鳞状上皮棘层和旁基底细胞增生明显，表层有过度角化、不全角化及上皮内不良角化；（3）凹空细胞（koilocytosis）。此细胞具有诊断意义，形态有以下特点：①位于表皮中层或表层，散在或成簇分布；②核增大，不规则，可双核；③核周有空晕。

鉴别诊断

1. 假性湿疣 这是一种可能由霉菌感染引起的伴有颗粒状或小疣状表皮增生的慢性炎症疾病。它的特点为：（1）病变主要局限于小阴唇；（2）大体上呈均匀一致的细颗粒状或珍珠样；（3）表皮呈单纯疣状增生而无凹空细胞，但常有空泡变性细胞。它与凹空细胞不同，常为单个散在，核不增大，无异型性。

2. 寻常疣 常有疣状突起及假上皮瘤样增生，易与尖锐湿疣混淆。此疣特点：（1）表皮脚常

呈环抱状增生；(2) 角化过度，角质层明显肥厚，可有点状角化不全，但细胞核无异性性；(3) 颗粒层明显肥厚且有明显空泡变，颗粒层内可见核内或胞浆内包含体形成；(4) 无凹空细胞；(5) 基底层无明显增生。

3. 乳头状瘤 此肿瘤特点：(1) 常为单发，有蒂；(2) 上皮明显分支；乳头状增生；(3) 表皮角化过度，无角化不全；(4) 基底层及棘细胞层无明显增生肥厚；(5) 无典型的挖空细胞。

4. 表皮内肿瘤 (VIN) 常呈乳头状或扁平斑片状生长，底层细胞有异性性。对活检取材小的年长患者，注意不要疏漏肿瘤性病变。湿疣可合并有 VIN 病变 (warty VIN)。

(五) 肉芽肿性外阴炎 (granulomatous vulvitis)

除性病外，结核、霉菌感染及 Crohn's 病等均可引起肉芽肿性外阴炎。

【病理形态】 结核病变特点是有干酪样坏死的肉芽肿。霉菌性肉芽肿是化脓性肉芽肿，即上皮样细胞肉芽肿中心有小脓肿形成。病因不明的肉芽肿性外阴炎主要包括与肉芽肿性唇炎 (cheilitis granulomatosa) 相关的外阴肉芽肿 (Miescher-Melkersson-Rosenthal syndrome) 和 Crohn's 病，镜下有明显淋巴组织增生，可有非干酪性坏死性肉芽肿，常伴有肠道及肛管病变。

(六) 白塞氏综合征 (Behcet's syndrome)

是一种血管炎性疾病，经典的临床表现是出现外阴和口腔溃疡、眼的虹膜炎和葡萄膜炎等三联征。还可有关节、胃肠、皮肤及神经系统等损害。

【病理形态】 外阴表现为多发性溃疡或结节。组织学较特异性病变是非特异炎症灶中有以损害小动脉血管为主的坏死性血管炎 (图 1-1)。白塞氏综合征与结节性多动脉炎等血管炎常有重叠。血管炎病变可呈多样性 (坏死性或增生闭塞性)、多系统性多器官损害或局限性。故外阴组织学显示为典型的血管炎而无系统性损害时，可称为孤立性外阴血管炎 (isolated vasculitis of the vulva)。

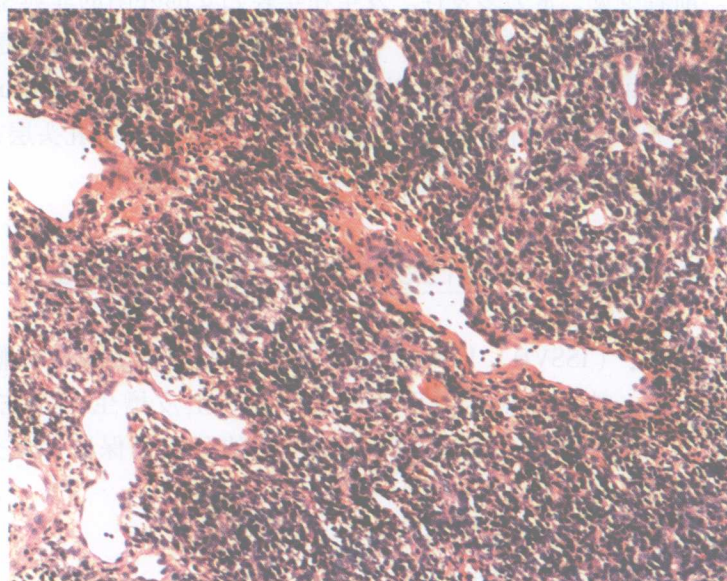


图 1-1 外阴 Behcet's 病：29 岁，口腔黏膜及双侧小阴唇溃疡，外阴溃疡处活检有坏死性血管炎改变 (HE)

二、囊肿及其它良性病变

外阴囊肿有多种类型。一般体积较小，可单发或多发。主要根据它们的部位、内容和被覆上皮类型来诊断。

与圆韧带一起下行附着于大阴唇上侧，内含清亮液，衬以单层扁平或矮立方间皮的是腹股沟管残件源性浆膜囊肿，又称 nuck 管囊肿 (cyst of the canal of nuck)。位于前庭部或小阴唇内侧，由于前庭小黏液腺导管阻塞所致的外阴黏液性囊肿 (mucinous cyst) 内壁为柱状或立方含黏液的腺上皮，核位于基底部，可有灶性鳞化。子宫内膜异位囊肿不常见，常有局部手术创伤史。外阴表皮样囊肿 (keratinous cysts) 可以是多发性，位于大阴唇前部，内含干酪样角化物，有的也有外伤或手术史。位于小阴唇外侧或阴蒂旁，被覆矮立方上皮呈鞋钉状排列的中肾管囊肿 (mesonephric-like cyst)，囊壁有少量平滑肌。位于尿道周，被覆移行或鳞状上皮的尿道旁腺囊肿 (skene gland cyst)，体积较小，囊壁内有残余的尿道旁腺腺体。外阴囊肿中最多见是前庭部的 Bartholin 腺囊肿，又称前庭大腺囊肿 (cyst of greater vestibular gland)；此种囊肿位于阴道入口后方，可以是炎症性或潴留性；镜下被覆上皮可部分或大部被破坏，但囊壁能找到残存的 Bartholin 腺泡或小导管；潴留性者含稀薄的黏液，被覆矮立方、移行或鳞状上皮，也可见黏液柱状上皮。囊壁的上皮均可有不同程度的增生或形成囊内乳头状瘤，偶有癌变的病例报告。Bartholin 腺囊肿破裂，黏液进入间质，也可引起与口腔小涎腺所见相似的外阴黏液囊肿 (Mucocoele)。

各种皮肤病变，包括表皮、毛囊、汗腺、皮脂腺、色素以及乳腺的病变均可累及外阴。外阴的皮脂腺增生常在大、小阴唇形成光滑柔软的皮肤小结节，一般直径不超过 1.5cm。小前庭腺结节状增生则质地软而韧，直径在 2cm 内。外阴的良性色素性病变包括雀斑样痣 (lentigo) 和色素细胞痣 (melanocytic naevus)。前者少见，常为多发性。发生在年轻妇女的外阴的非典型交界痣或复合痣可以很像黑色素瘤，区别是前者的痣细胞分化好，在表皮基底层呈明显巢状而不是散在分布于表皮各层，并显示出从表皮到真皮的逐渐成熟分化。外阴色素沉着又称黑变病 (melanosis)，临床也很像黑色素瘤，镜下是基底细胞，尤其是上皮脚的基底细胞色素沉着和真皮乳头层有较多嗜色素细胞，而无痣细胞增生。此外，各种毛囊、汗腺和乳腺的病变亦可在这里发生。

三、非肿瘤性表皮病变及表皮内肿瘤

国际外阴疾病研究协会 (ISSVD) 1985 年对外阴营养不良分类进行了修改，1989 年将其更名为非肿瘤性表皮病变，其中包括：硬化性苔癣，鳞状上皮增生及其它皮肤病变 (Ridley CM, et al. 1989)。1994 年 WHO 关于外阴非肿瘤性疾病的分类仍保留了此分类方案并一直沿用至今。

(一) 硬化性苔癣 (lichen sclerosus, LS)

本病见于各种年龄组，以生育年龄和老年妇女多见。

【病理形态】 大体 病变可发生在外阴的任何部位，也可累及肛周及大腿内侧。常呈多发、双侧对称性分布。早期为粉白或淡红色小斑片，随着病变发展逐渐变硬发白而光亮，因搔抓常发生皱裂或溃疡。晚期外阴结构发生改变，大小阴唇及阴蒂萎缩、融合、变僵硬 (图 1-2)。

光镜 随病程不同，有多种动态的组织学改变。特征性的病变是表皮下的硬化带。表皮的变化主要是角化过度、萎缩变薄、上皮脚消失和 (或) 上皮层不规则增生肥厚，基底细胞水肿、液化、

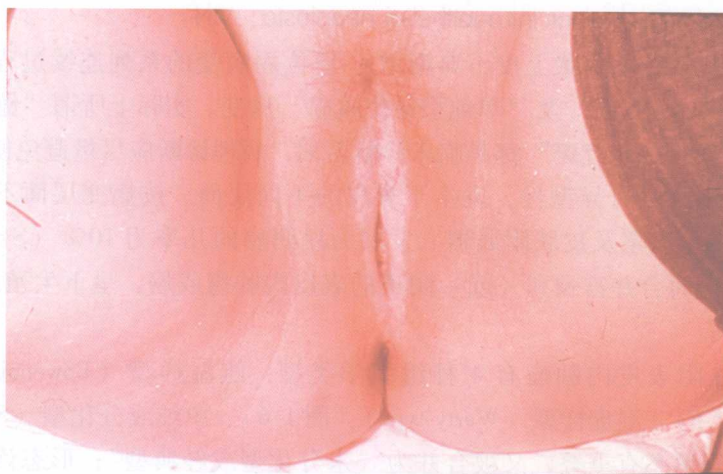


图 1-2 外阴硬化性苔藓晚期：大小阴唇及阴蒂萎缩、融合、僵硬，色素脱失，正常的外阴结构消失

色素脱失。早期病变真皮浅层水肿，下方有炎细胞浸润；晚期真皮萎缩，形成玻璃样变的硬化带，带下淋巴单核细胞为主慢性炎细胞浸润。伴上皮增生的硬化性苔藓（即所谓混合性营养不良）发生或合并上皮内肿瘤或癌变的几率增高（Fox H, Well M., 2003；图 1-3, 4）。

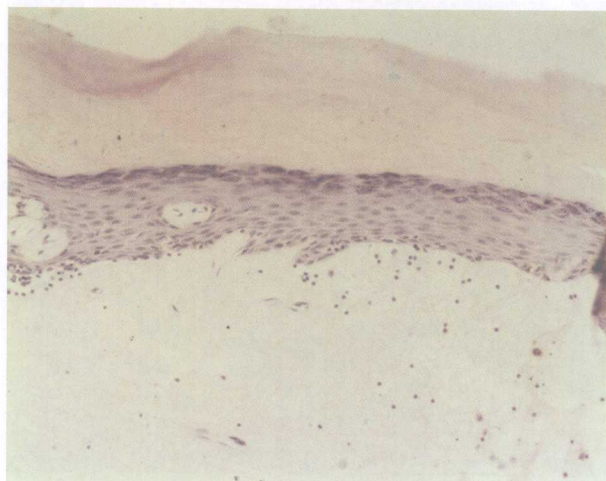


图 1-3 55 岁，外阴痒及白斑二十余年，曾经活检证实为外阴硬化性苔藓（HE）

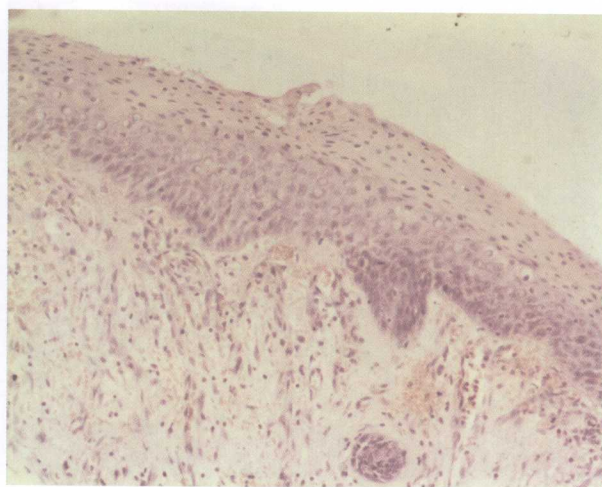


图 1-4 上图患者活检后局部切除的外阴硬化性苔藓合并有上皮内肿瘤，上皮中下层细胞核出现异型性。该患者此次病灶切除后 2 年病变又复发并累及肛门周围，再次来我院就诊（HE）

（二）外阴鳞状上皮增生（squamous cell hyperplasia）

是指不能归属于某种明确皮肤疾病的原发性表皮增生，以往被称作增生性营养不良，病因尚不清楚。此病变常见于外阴鳞癌，尤其是角化型鳞癌的周围，发生率可达 70%（郭丽娜，等，1996）。临床以瘙痒为主要症状。

【病理形态】 大体 表现为散在红色或白色斑片，常伴有隆起或结痂。

光镜 主要是棘层增生，上皮脚延长、增粗、可有融合，表层有不同程度的角化过度，真皮无明显纤维化或炎细胞浸润。增生的细胞虽然有明显的核仁，但仍保留有各层的分化极向，细胞无异型性。诊断需首先除外其它因素如各种感染继发的上皮增生，并注意与表皮内肿瘤鉴别。

(三) 外阴表皮内肿瘤 (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN)

外阴表皮内肿瘤是指外阴鳞状上皮不典型增生-原位癌病变的系列连续过程,包括了以往称谓的“鲍温氏病”、“Queyrat 红斑”及“单纯型原位鳞癌”病变。实际上所谓“鲍温样丘疹病”(Bowenoid papulosis)和“Queyrat 红斑”都是临床诊断名词,病理诊断应尽量避免使用。组织形态特点是表皮的极向消失,细胞核有异型性,发生于表皮的不同层面。按病变层面不同,从下向上分为 VIN I、II、III,病变可以累及皮肤附属器。发展为浸润癌的几率为 10% (Sykes P, et al. 2002)。部分外阴表皮内肿瘤同时合并宫颈和(或)阴道的表皮内肿瘤或癌,呈下生殖道的多中心性病变,通常与 HPV 感染相关。

【病理形态】 外阴表皮内肿瘤有 4 种组织学类型:鲍温样型 (Bowenoid type), 基底样型 (Basaloid type) (图 1-5)、湿疣样型 (Warty type) (图 1-6)、单纯或分化型 (Simplex or differentiated type)。前 3 型组织形态有重叠,又被合并为“未分化型或经典型”;形态诊断的关键是基底细胞有异型性,与 HPV 感染有关。病变可以累及皮肤附件,类似于宫颈的累腺。鲍温样型瘤细胞核大,胞浆少,细胞界限不清楚,可见核分裂,表层有少数挖空细胞。基底样型是异型的基底或基底旁细胞向上扩展,可达全层;常与外阴基底细胞样鳞癌移行。湿疣样型是异型的基底或基底旁细胞向上扩展的同时,表面伴有湿疣病变;可发展为外阴湿疣样鳞癌。免疫组化 p16 和 Ki67 强而弥漫表达。

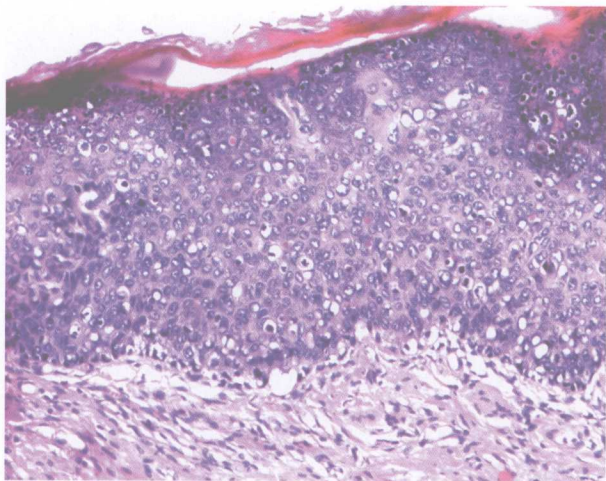


图 1-5 基底细胞样型 VIN 由异型的基底或旁基底细胞向上扩展形成 (HE)

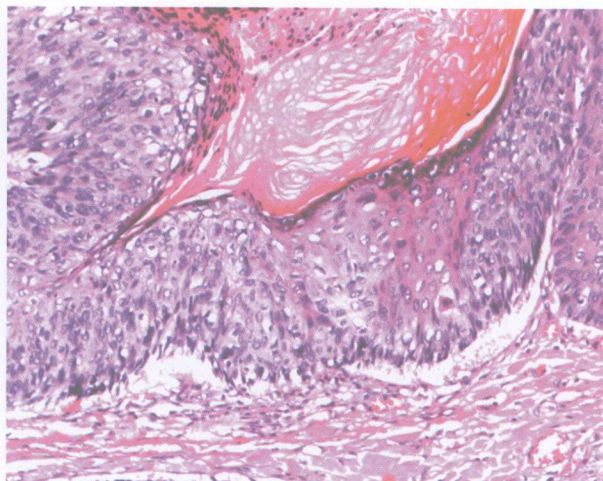


图 1-6 湿疣样型 VIN 是异型的基底或旁基底细胞向上扩展的同时,表皮有挖空细胞 (HE)

与以上“未分化型或经典型”相对应的是“分化型”VIN,最少见,有时与硬化性苔藓伴随。硬化性苔藓的病例一定要注意观察是否合并有 VIN,临床密切随访。病变的特点是基底和(或)旁基底细胞有轻微异型性,表现为细胞密集、细胞核深染异形或出现单个或小促细胞胞浆丰富嗜酸性即不良角化(又称反向成熟),典型的是在上皮脚内出现角化珠(图 1-7);有时虽然核的大小较均匀,但染色质较粗或有明显核仁。正常基底细胞 p53 表达弱阳性,分化型 VIN 时表达强度增加,比例增多。此型 VIN 见于角化型鳞癌的癌周上皮,形态上虽然分化好,异常细胞仅位于底层,但在分级上属于高度上皮内病变(HSIL)。

【与外阴癌的关系】 流行病学资料显示,在过去的 40 年中,尽管 VIN 的发病率已经增长了数倍,但外阴癌的发生率并未增加 (Crum CP & Granter SR, 2006)。形态学观察发现,仅有大约 20%~30% 的外阴癌周围有 VIN 病变,而大多数癌周并未见 VIN (郭丽娜,等. 1996)。这些研究

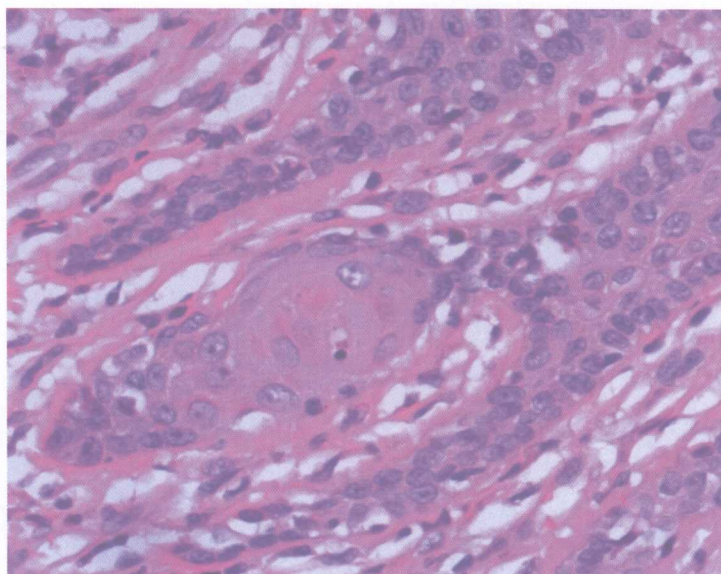


图 1-7 分化型 VIN 的特点是细胞分化好，有不良角化，可在上皮脚内出现角化珠 (HE)

结果提示，我们对外阴癌的癌前病变还知之甚少。

关于 VIN 的恶性潜能，近年 Fox 和 Wells (2003) 按病因学、发病机制和临床病理特点对外阴癌的癌前病变进行了重新分型。新修订的分型将 VIN 直接分为两型，即未分化型和分化型。未分化型尤其是鲍温样型 VIN 与 HPV 感染相关，发病年龄较轻；病变常呈多中心或多部，未病变范围较小，常呈多发丘疹样损害，棕红或紫色，有色素沉着；可反复发生或自愈，癌变率仅为 3% ~ 4%。组织形态为湿疣样、鲍温样或基底细胞样，与传统认识的 VIN 相似。我们 1996 年报告的一组 37 例外阴癌中 (表 1-1)，13 例为 HPV 感染相关外阴鳞癌，均在癌旁观察到此型 VIN 病变；患者的平均年龄 47.8 岁，其中 3 例为多中心或多部位病变；术后 4 例有复发，但再次手术时仍未见淋巴结转移，预后较好。而分化型 VIN 则多与 HPV 感染不相关，以老年女性为主；恶性变几率高，Yang & Hart (2000) 的 12 例中，4 例进展为浸润癌，1 例同时伴有癌，2 例以后又患外阴癌。组织学改变以表皮增厚、上皮脚延长和细胞分化成熟为特征，上皮底部特别是上皮脚内的异常角化具有特征性，有时伴有硬化性苔癣或鳞状上皮增生同时存在。此型 VIN 在我们报告的 24 例 HPV 不相关外阴鳞癌的癌旁病变中的检出率为 12.5%，HPV 不相关外阴鳞癌的病程进展快，有的在诊断时已有浸润或淋巴结转移，其中 3 例临床 IV 期的病例均术后复发死亡 (表 1-1)。比较这两型 VIN 癌变机理的研究显示，分化型 VIN 的抑癌基因 p53 的突变率明显高于未分化型 VIN，提示二者的癌变途径可能不同 (Yung & Hart, 2000)。

除了以上两型 VIN 外，一些研究者还发现，外阴癌旁的硬化性苔癣尤其是伴有不典型性的硬化性苔癣和鳞状上皮增生也有单克隆性增生、p53 表达增高及等位基因失衡等现象，似可提示这些在组织形态上分化好、传统上认为是完全良性的病变也可能与外阴癌有着某种关联 (郭丽娜，等. 1996; Fox & Wells, 2003; 表 1-1; 图 1-3, 4)。总之，外阴癌的前期病变要比宫颈癌复杂得多，仍有待于更深入的研究 (郭丽娜，等. 2001; 2005; 2006)。