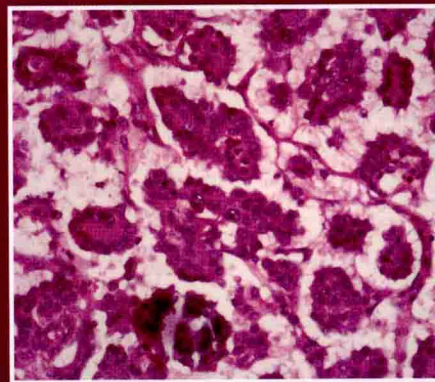
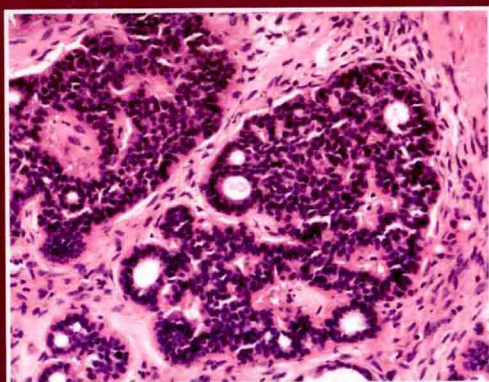
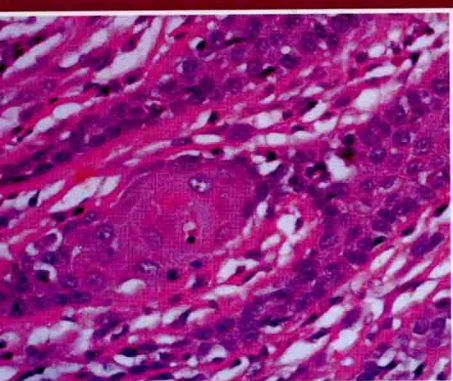


妇产疾病诊断病理学

第 2 版



郭丽娜 编著



人民卫生出版社

妇产疾病 诊断病理学

第2版

郭丽娜 编 著

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.—2版.—北京:人民卫生出版社,2014

ISBN 978-7-117-18458-8

I. ①妇… II. ①郭… III. ①妇产科病-诊断学-病理学
IV. ①R710.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 029154 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

妇产疾病诊断病理学

第 2 版

编 著: 郭丽娜

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 17

字 数: 539 千字

版 次: 2008 年 10 月第 1 版 2014 年 7 月第 2 版
2014 年 7 月第 2 版第 1 次印刷(总第 2 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-18458-8/R·18459

定 价: 140.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

(第2版)

日常诊断病理工作不仅常面临妇产科疑难病例及少见病例所带来的挑战,而且随着妇产科诊疗技术的发展更要求有高质量的病理诊断意见。结合这一临床实际和近年来的诊断病理进展,本书在2008年第1版的基础上进行了新修订,系统性阐述了常见妇产科疾病和一些少见病种,尤其是肿瘤性疾病的临床病理特征及预后,并着重介绍了各相关疾病的病理诊断与鉴别及其相应的临床治疗方向。本版中所扩增或更新的内容主要有:部分疾病在病理诊断分类或病理形态特点上的新观点、与肿瘤生物学行为相关的病理研究进展、免疫组化和分子生物学技术在诊断病理中的应用进展、疑难病例和少见病例包括青少年及幼女病例等。

第2版沿用并保留了第1版按女性生殖系统解剖部位、性分化异常及术中冷冻诊断而划分的全部章节。由于WHO 2003年版分类方法迄今尚未更新,因而新增内容被分别置于调整后的相应条目内。其中在涉及病理诊断分类的新观点方面,增补的内容中主要包括:第四章中的子宫内膜乳头状增生的诊断定义和分类探讨、与DNA错配修复(MMR)基因突变有关的Lynch综合征相关子宫内膜癌临床病理特点、子宫间质肉瘤组织学分型的变更意向;第五章中的关于输卵管上皮内癌的诊断标准;第六章中的腹膜或淋巴结原发性浆液性肿瘤的诊断、卵巢浆液性癌的病理分级;第十二章中的子宫内膜异位症的恶变等。在涉及病理形态特点的修订方面,于相关章节内作了进一步的内容充实与更新,其中包括:外阴浅表癌浸润深度的测量,宫颈早期癌的微浸润图像,刮宫材料中宫颈腺癌与子宫内膜癌的鉴别,子宫中间型滋养细胞肿瘤的诊断及卵巢浆液性和黏液性癌的浸润图像等。

旨在体现病理诊断依据的形态学图片在本版中已增加至457幅,均精选自多年来日常诊断病理工作和对外会诊中的日积月累。在部分章节内同时附有临床病例或来自实验研究新成果的归纳性表格,展现了一些相应疾病的临床病理特点和(或)辅助性实验室诊断依据。

本书面向病理医师,并尽可能方便专科临床医师按需参阅。对于具体病例尤其是复杂性或疑难性病例,病理与临床相互间的及时性交流与沟通,有利于达到病理诊断和临床治疗的最佳效果。

郭丽娜

2014年5月

序

(第1版)

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

(第1版)

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

妇产疾病诊断病理学 (第2版)

目 录

第一章 外阴病变	1
一、炎症	1
二、囊肿及其他良性病变	3
三、非肿瘤性表皮病变及表皮内肿瘤	4
四、恶性肿瘤	7
五、其他少见肿瘤	12
六、转移性肿瘤	15
第二章 阴道病变	19
一、炎症	19
二、瘤样病变及良性肿瘤	19
三、恶性肿瘤	22
第三章 宫颈	29
一、炎症	29
二、宫颈鳞状上皮内肿瘤	31
三、宫颈鳞癌	34
四、宫颈腺上皮内病变	39
五、宫颈腺癌	42
六、其他罕见恶性肿瘤	49
七、良性肿瘤及瘤样病变	50
第四章 子宫体病变	55
一、正常子宫内膜及其良性病变	55
二、子宫内膜增生、上皮内肿瘤及腺体异型增生	62
三、子宫内膜癌	66
四、子宫内膜转移性癌	78
五、子宫体间叶性肿瘤	79
六、子宫体上皮-间叶混合性肿瘤	101
七、早期宫腔妊娠及滋养细胞疾病	106
第五章 输卵管及阔韧带	123
一、炎症	123

二、输卵管妊娠	125
三、良性肿瘤及瘤样病变	125
四、输卵管上皮交界瘤	126
五、输卵管癌	127
六、上皮-间叶混合型肿瘤	129
七、妊娠滋养细胞疾病	129
八、其他少见肿瘤	129
第六章 卵巢表面上皮-间质肿瘤	133
一、概述	133
二、浆液性肿瘤	137
三、黏液性肿瘤	143
四、子宫内膜样肿瘤	149
五、透明细胞肿瘤	152
六、移行细胞肿瘤	154
七、鳞状细胞肿瘤	155
八、混合型上皮肿瘤	155
九、未分化癌和不能分类肿瘤	156
第七章 卵巢生殖细胞肿瘤	161
一、命名与分类	161
二、原始生殖细胞肿瘤	162
三、双或三胚层型畸胎瘤	168
四、单胚层型和伴体壁细胞肿瘤的畸胎瘤	171
五、生殖细胞-性索-间质混合性肿瘤	175
第八章 卵巢性索-间质肿瘤	179
一、分类与组织发生	179
二、颗粒-间质细胞肿瘤	181
三、支持-间质细胞肿瘤	190
四、混合型或未分类细胞的性索-间质肿瘤	194
五、类固醇细胞肿瘤	197
第九章 卵巢其他少见肿瘤	203
一、神经内分泌癌	203
二、肝细胞样癌	206
三、腹腔内硬化性小圆细胞肿瘤	207
四、原始神经外胚层肿瘤	207
五、子宫内膜间质肉瘤和腺肉瘤	207
六、恶性间皮瘤	207
七、淋巴瘤和白血病	208

第十章 卵巢转移性肿瘤	209
一、概述	209
二、转移性女性生殖道肿瘤	210
三、转移性消化道包括胰胆的癌	212
四、其他转移性肿瘤	215
第十一章 卵巢非肿瘤性病变	219
一、妊娠期的卵巢瘤样病变	219
二、合并不孕症的卵巢病变	222
三、绝经后的卵巢	224
四、卵巢感染	225
五、其他卵巢良性病变	225
第十二章 腹膜病变	229
一、苗勒管来源病变	229
二、间皮病变	232
三、间叶性病变	236
四、种植	240
第十三章 性分化异常病	243
一、性腺与生殖道的胚胎发育	243
二、性腺分化异常	244
三、男性假两性畸形	247
四、女性假两性畸形	249
第十四章 妇科肿瘤的术中冷冻诊断	251
一、子宫和输卵管肿瘤	251
二、卵巢肿瘤	252
中英文名词对照索引	257

第一章

外阴病变

一、炎症	1
二、囊肿及其他良性病变	3
三、非肿瘤性表皮病变及表皮内肿瘤	4
四、恶性肿瘤	7
五、其他少见肿瘤	12
六、转移性肿瘤	15

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。外阴的表皮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粒细胞浸润,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。镜下除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粒细胞浸润。

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的假上皮瘤样增生,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道。

(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。由于广泛纤维化瘢痕形成,常导致尿道、阴道及肛门的瘘管形成和狭窄。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(图 1-1)。若呈较大的结节菜花状,外观很像疣状癌,称为巨大尖锐湿疣(giant condyloma of Buschke-Loewenstein);也有人认为就是一种合并 HPV 感染的疣状癌。晚期病例以上三型常混合存在。外阴等多部位损害及上述三型病变混合存在是尖锐湿疣的大体特点。



图 1-1 外阴尖锐湿疣:20 岁,合并妊娠 31 周,外阴及阴道多发疣状改变。镜下为典型的湿疣,可见凹空细胞(HE)

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。免疫组化 Ki67 阳性细胞位于上皮中上层而不是在基底层可协助与上皮内肿瘤鉴别。

鉴别诊断

1. 假性湿疣 这是一种可能由真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,但细胞核无异型性;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质内包含体形成;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(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) 常呈乳头状或扁平斑片状生长,底层细胞有异型性;免疫组化 Ki67 指数从基底层增高。湿疣可合并有 VIN 病变(warty VIN),对活检取材体积较小的年长患者,注意不要疏漏。

5. 疣状癌 被认为是与 HPV 感染不相关的病变,以宽大的、分化好的鳞状上皮呈外生乳头状生长为特点,但无上述典型的湿疣结构和挖空细胞。

(五) 肉芽肿性外阴炎(granulomatous vulvitis)

除性病外,结核、真菌感染及 Crohn 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。真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 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) 白塞综合征(Behcet 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症。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性炎症灶中有以损害小动脉血管为主的坏死性血管炎(图 1-2)。白塞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)。

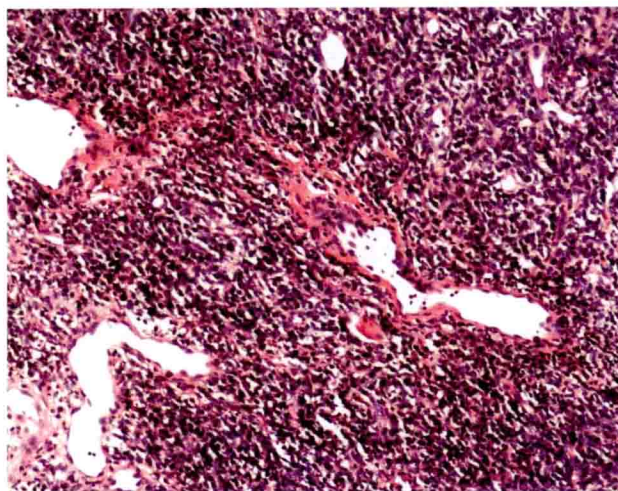


图 1-2 外阴 Behcet 病:29 岁,口腔黏膜及双侧小阴唇溃疡。图示外阴溃疡处活检有坏死性血管炎改变(HE)

二、囊肿及其他良性病变

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上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。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,偶有癌变的病例报道。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黏液囊肿(mucocele)。

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或称腺瘤则

质地软而韧,直径在 2cm 左右,镜下由簇状柱状黏液腺体结节构成。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。

三、非肿瘤性表皮病变及表皮内肿瘤

这组表皮内病变的诊断名词比较重叠混乱,20 世纪 70 年代曾经被统称为“外阴营养不良”。1985 年国际外阴疾病研究协会(ISSVD)对这组病变的分类进行了修订,1989 年正式废除了“外阴营养不良”这一诊断名词,更名为“非肿瘤性表皮病变”,其中包括:硬化性苔藓,鳞状上皮增生及其他皮肤病变,认为这组病变是反应性而非肿瘤性病变;同时将其中的肿瘤性病变明确命名为“外阴表皮内肿瘤”(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN),以区别两组性质不同的病变(Ridley CM, et al. 1989)。1994 年以来 WHO 关于外阴非肿瘤性疾病的分类一直保留了此分类方案。为了继续保持更多的临床病理交流,认识外阴的癌前病变,2005 年 ISSVD 对这类病变的分类又进行了修订(表 1-1),新分类又重新保留了原来已被废弃的“外阴营养不良”的诊断名词(Sideri M, et al. 2005)。所谓“外阴营养不良”是包括了一组临床有相似特点如外阴灼痒有白色隆起等,但本质可能不同,目前未能分类的病变。

表 1-1 外阴“营养不良”和鳞状上皮内肿瘤的分类(2005)

“营养不良”病变
硬化性苔藓
鳞状上皮增生(增生性“营养不良”)
混合型硬化性苔藓和鳞状上皮增生
鳞状上皮外阴上皮内肿瘤 I 级(VIN I, 低级别 VIN)
鳞状上皮外阴上皮内肿瘤(VIN II/III 或高级别 VIN)
VIN, 经典型
VIN, 湿疣型
VIN, 基底样型
VIN, 混合(湿疣/基底样)型
VIN, 分化型(分化性或单纯性原位癌)

VIN: 外阴上皮内肿瘤

(一) 硬化性苔藓(lichen sclerosus, LS)

本病见于各种年龄组,以青春期前少女和老年妇女多见。

【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 1-3)。

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(图 1-4)。表皮的变化主要是角化过度、萎缩变薄、上皮脚消失



图 1-3 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

和(或)上皮层不规则增生肥厚,基底细胞水肿、液化、色素脱失。早期病变真皮浅层水肿,下方有炎细胞浸润,胶原带不明显;晚期真皮萎缩,形成典型的玻璃样变的硬化带,并将淋巴单核细胞为主慢性炎细胞推至其下。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 1-5、图 1-6)。

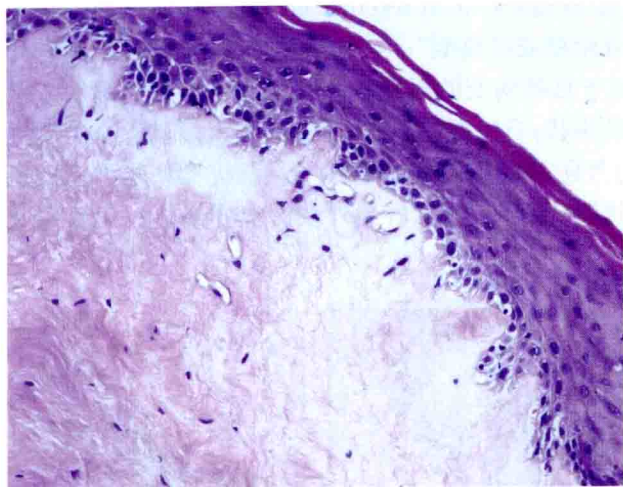


图 1-4 外阴硬化性苔藓:患者 56 岁,外阴瘙痒,局部色素脱失。镜下,表皮萎缩,基底细胞水肿,色素脱失;表皮下可见粉染无定形物质(HE)

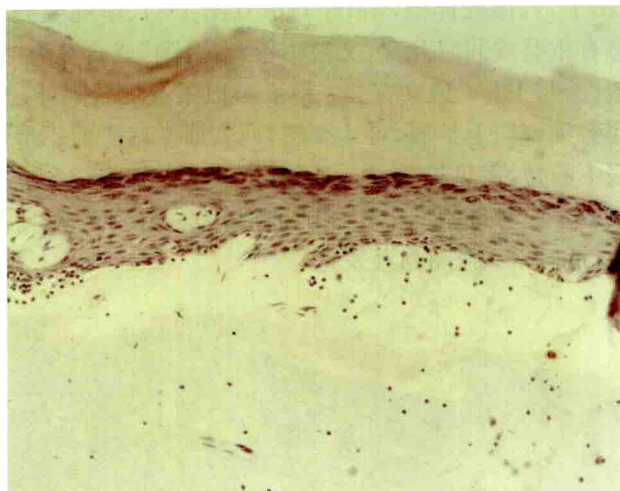


图 1-5 患者 55 岁,外阴痒及白斑二十余年,曾经活检证实为外阴硬化性苔藓;活检后局部切除的病变为外阴硬化性苔藓合并有分化型上皮内肿瘤。图为患者的硬化性苔藓病变区(HE)

(二) 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”,近年又被称作慢性单纯性苔藓(lichen simplex chronicus),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 主要是苔藓样棘细胞层和颗粒层增生,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明显炎细胞浸润。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,细胞成熟,无异型性。真皮乳头表面的上皮不萎缩,其下可见纵行的胶原样物质。

诊断需首先除外其他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) 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,尽管病变常见于妊娠或产后妇女,呈多发性、细胞异型性轻微并可以自行退缩,但在组织形态上很难与 VIN 鉴别,不推荐作为病理的诊断名词。

VIN 的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

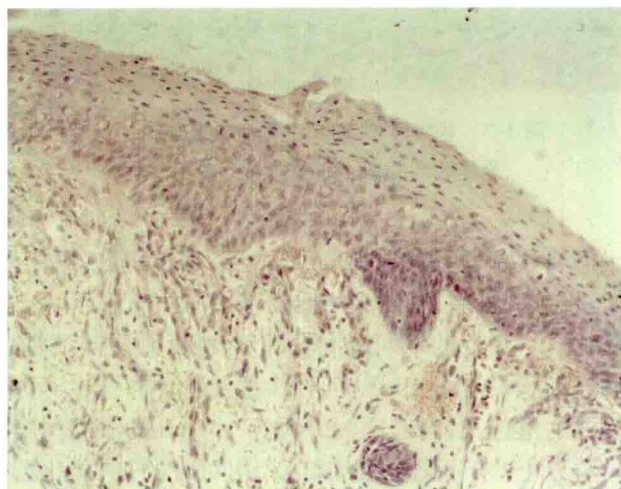


图 1-6 上图患者合并的分化型上皮内肿瘤病变区:上皮的中下层细胞核出现异型性。患者此次病灶切除后 2 年病变又复发,累及肛门周围,疼痛剧烈,再次来我院就诊(HE)

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约为 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:经典型(usual type),基底样型(basaloid type)(图 1-7)、湿疣样型(warty type)(图 1-8)、单纯或分化型(simplex or differentiated type)。前 3 型组织形态有重叠或同时并存,又被称作“混合型”或合并为“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,类似于宫颈病变的累腺。基底样型是异型的基底或基底旁细胞向上扩展,可达全层,病变通常扁平而不形成乳头状;有的似鲍温样,瘤细胞核大,胞质少,细胞界限不清楚,可见核分裂,表层有少数挖空细胞;此型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,表面伴有外生乳头状湿疣病变;可发展为外阴湿疣样鳞癌。免疫组化 p16 和 Ki67 强而弥漫表达。

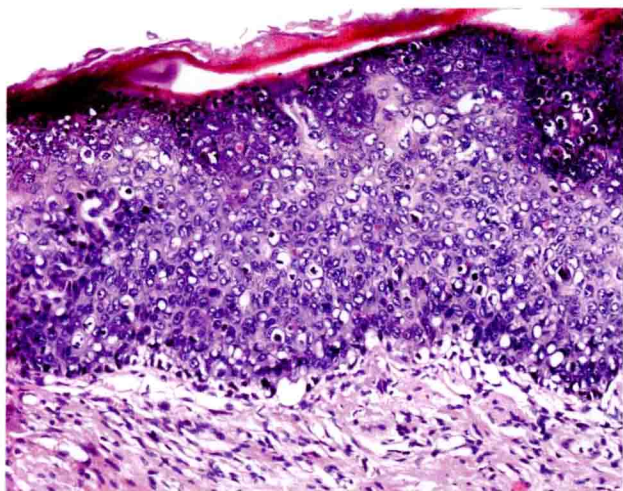


图 1-7 基底样型 VIN 由异型的基底或旁基底细胞向上扩展形成(HE)

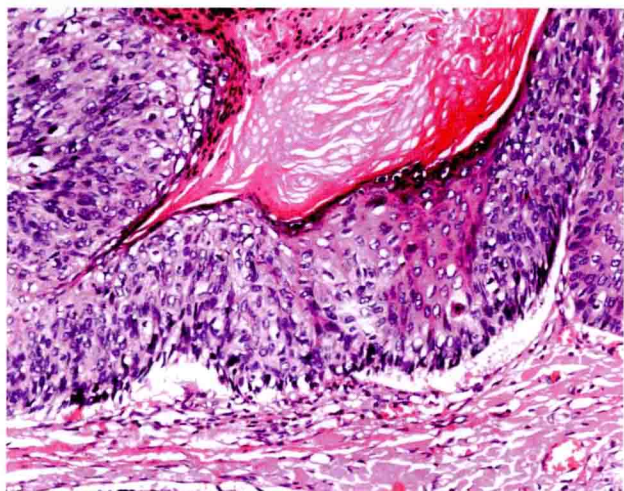


图 1-8 湿疣样型 VIN 是异型的基底或旁基底细胞向上扩展的同时,表皮有挖空细胞(HE)

需要注意的是,经典型 VIN 可以累及皮肤附件,若又同时组织横切时,可以形成好像浸润的图像,这种似乎浸润的区域通常是多灶分布,基底部圆钝,由与表面 VIN 上皮类似的基底样细胞构成,包绕以基底膜样物质。真性的早期浸润轮廓不规则,胞质嗜酸性、细胞核空泡状而不保留基底细胞样特征;周围浸润的淋巴细胞没有意义,因为 VIN 累及附件同样也可伴有淋巴细胞浸润。早期浸润的过度诊断可能导致没有必要的淋巴结清扫,因为外阴癌 $>1\text{mm}$ 的浸润深度时需要进一步清扫淋巴结。

与以上“未分化型或经典型”相对应的是“分化型或单纯型”VIN,最少见,有时与硬化性苔藓伴随,又被称作“分化性或单纯性原位癌”。硬化性苔藓的病例一定要注意观察是否合并有此型 VIN,以提示临床密切随诊。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、细胞核深染异型(图 1-9)或出现单个或小簇细胞,胞质丰富嗜酸性即胞质成熟而细胞核异型,又称不良角化(逆向成熟);有时虽然核的大小较均匀,但发空、染色质较粗或有明显核仁。典型的形态是上皮脚增粗分支并逆向成熟,在其内出现角化珠(图 1-10)。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而不是全层,但在分级上属于高级别上皮内病变(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)。这些研究结果提示,我们对外阴癌的癌前病变还知之甚少。



图 1-9 硬化性苔藓伴分化型 VIN。患者 68 岁,局部切除病灶。镜下除硬化性苔藓外,上皮的基底和旁基底细胞密集,有异型性和核分裂(HE)

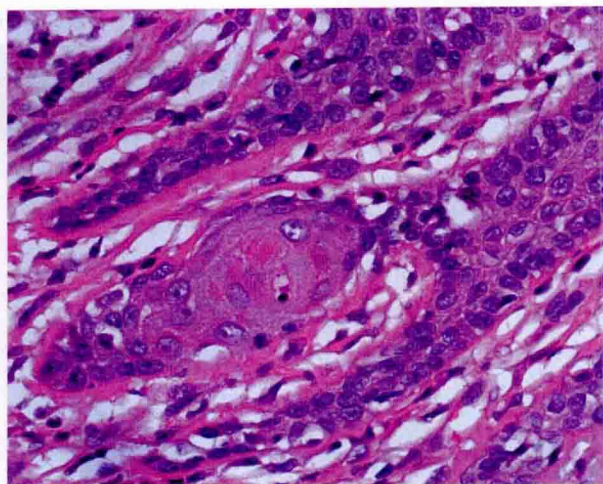


图 1-10 分化型 VIN 的特点是细胞分化好,有不良角化,在上皮脚内出现角化珠(HE)

关于 VIN 的恶性潜能, 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 VIN 与 HPV 感染相关,发病年龄较轻;病变常呈多中心或多部位,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 年报道的一组 37 例外阴癌中(表 1-2),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;恶性变几率相对高,在 Yang & Hart(2000)随访的 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,有时伴有硬化性苔藓或鳞状上皮增生同时存在。此型 VIN 在我们报道的 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 1-2)。比较这两型 VIN 癌变机制的研究显示,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(Yang & 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藓尤其是伴有不典型性的硬化性苔藓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 1-2; 图 1-5、图 1-6)。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)。

四、恶性肿瘤

(一) 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)

鳞状细胞癌占外阴恶性肿瘤的 80%~90%。可由上皮内肿瘤发展而来,但多数是直接发生。最常见的症状是局部瘙痒,多位于大阴唇,也可在小阴唇、会阴、阴阜,约 10%发生在阴蒂。目前按肿瘤是否与 HPV 相关分为两大类(Avoort, et al. 2006)。大多数外阴鳞癌病因不明,多见于老年妇女(平均 63.3 岁),组织学为典型鳞癌。少数外阴鳞癌(35%)与 HPV 感染有关,被称作 HPV 相关外阴鳞癌。后者见于较年轻妇女(平均 47.8 岁),癌旁常伴有 VIN 病变,有的可同时或先后伴有下生殖道其他部位的多中心性鳞状上皮肿瘤;手术治疗后复发率较高(4/13 例),但淋巴结转移率低(0/13 例),再次手术后效果较好;组织类型为 Bowen 样或湿疣样癌(郭丽娜,等, 1996; 表 1-2)。