

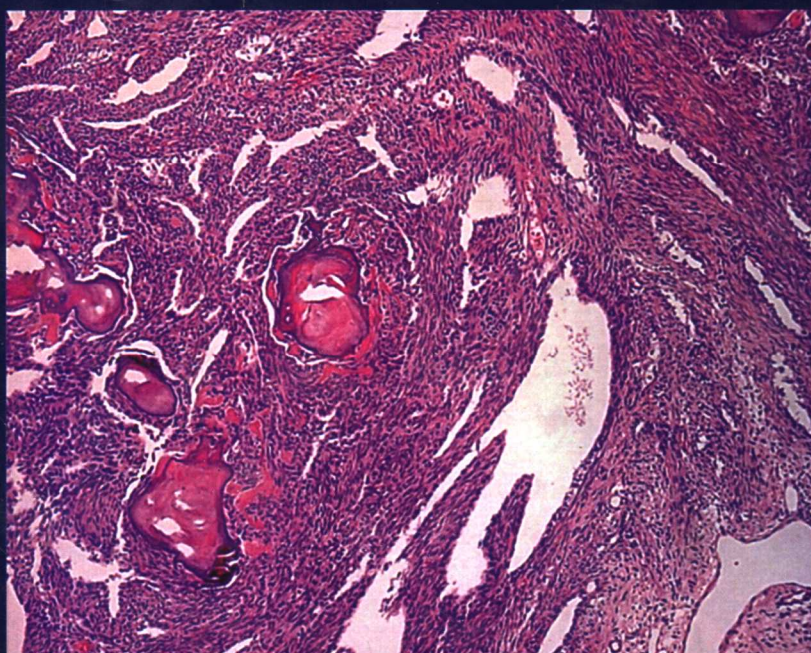
第9版

ROSAI & ACKERMAN

外科病理学

原著 Juan Rosai

主译 回允中



下卷



北京大学医学出版社

R602
L S
= 9 : 2, C.1

ROSAI & ACKERMAN

外科病理学

原著 Juan Rosai

主译 回允中

第9版

下卷

北京大学医学出版社
Peking University Medical Press

ROSAI AND ACKERMAN'S Surgical Pathology, ninth edition

Juan Rosai

ISBN: 0-323-01342-2

Copyright © 2004 by Elsevier. All rights reserved.

Authorized translation from English language edition published by the Proprietor.

ISBN: 981-259-179-6

Copyright © 2006 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. All rights reserved.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817

First Published 2006

2006 年初版

Printed in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社和 Elsevier (Singapore) Pte Ltd 在中国大陆境内合作出版。本版仅限在中国境内(不包括香港特别行政区及台湾)出版及标价销售。未经许可之出口, 是为违反著作权法, 将受法律之制裁。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2004-5929

ROSAI & ACKERMAN WAIKE BINGLIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

ROSAI & ACKERMAN 外科病理学: 第9版 / (美) 罗塞 (Rosai, J.) 原著; 回允中主译.

—北京: 北京大学医学出版社, 2006.1

书名原文: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology

ISBN 7-81071-727-8

I. 外... II. ①罗...②回... III. 外科学: 病理学 IV. R602

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 131234 号

ROSAI & ACKERMAN 外科病理学

主 译: 回允中

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 马联华 朱丽虹 吕 朱 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 889mm × 1194mm 1/16 印张: 100 字数: 2918 千字

版 次: 2006 年 3 月第 1 版 2006 年 3 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 7-81071-727-8/R-727

定 价: 1750.00 元 (上、下卷)

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

下卷

19	女性生殖系统	1483
	外阴	1483
	阴道	1508
	子宫颈	1523
	子宫体	1569
	输卵管(包括阔韧带和圆韧带)	1636
	卵巢	1649
	胎盘	1737
20	乳 腺	1763
21	淋巴结	1877
22	脾	2019
23	骨 髓	2047
24	骨与关节	2137
25	软组织	2237
26	腹膜、腹膜后间隙及相关结构	2373
27	心血管系统	2417
	心脏	2417

动脉	2438
静脉	2455
淋巴管	2458

28 神经肌肉系统 2461

中枢神经系统	2461
周围神经	2623
骨骼肌	2663

29 垂 体 2683

30 眼和眼附属器 2713

31 耳 2771

附 录 2783

A	解剖和外科病理学主任协会的指导性文件	2783
B	外科病理学的质量控制和质量保证	2793
C	癌症分期	2801
D	主要肿瘤类型的标准化外科病理学报告	2833
E	最常见的和最重要的外科标本处理原则	2939

索 引 I 1

19

女性生殖系统

Female reproductive system

外阴 阴道
输卵管(包括阔韧带和圆韧带)子宫颈
卵巢子宫体
胎盘

高子芬 李敏 黄欣 董格红 孔秀珍 薛卫成 回允中 译

外阴

正常解剖学	1483	治疗	1489
先天性异常	1483	预后	1490
炎症性疾病	1484	微小浸润癌	1490
所谓的“慢性外阴营养不良”	1484	其他组织学类型	1490
人乳头状瘤病毒和外阴病变	1486	Paget 病	1491
湿疣和脂溢性角化病	1486	其他上皮性肿瘤	1493
鳞状上皮内病变	1487	黑色素细胞肿瘤	1494
浸润性鳞状细胞癌	1488	侵袭性血管黏液瘤和相关病变	1495
一般特征	1488	其他肿瘤和瘤样病变	1497
形态学、组织化学、免疫组织化学和分子遗传学特征	1488	前庭大腺和相关结构病变	1498
扩散和转移	1489	女性尿道病变	1498

正常解剖学 Normal anatomy

外阴由以下解剖结构组成：阴阜、阴蒂、小阴唇、大阴唇、外阴前庭、阴道前庭球、尿道口、处女膜、前庭大腺、Skene 腺和导管，以及阴道口^[1, 4]。

大阴唇被覆角化性上皮，包括所有的皮肤附属器：毛囊、皮脂腺、大汗腺(顶浆分泌)和小汗腺(外分泌)^[3]。小阴唇的前庭部分被覆非角化的复层鳞状上皮，其外侧部分被覆薄层角化上皮。皮肤附属器通常缺如，但是偶尔可以出现汗腺和皮脂腺。

前庭大腺(Bartholin 腺)具有管状腺泡状结构。由分泌黏液的柱状细胞构成的腺泡和被覆移行上皮的导管组成^[2]。前庭小腺体为单纯小管型，由分泌黏液的柱状上皮构成，逐渐移行为前庭的复层鳞状上皮。

Skene 腺或尿道旁腺类似于男性的前列腺，它由

假复层黏液柱状上皮构成，并逐渐延续为导管的移行上皮，后者与前庭的复层鳞状上皮相连接。

处女膜的两面均被覆非角化的复层鳞状上皮。

阴蒂内有勃起组织，与阴茎海绵体相似。

大部分外阴淋巴液引流至腹股沟浅表淋巴结，但阴蒂内的淋巴液直接引流至深部淋巴结。

先天性异常 Congenital abnormalities

异位乳腺组织(ectopic mammary tissue)沿着胚胎发育过程中的原始乳线分布，从腋窝起至腹股沟，可发生于外阴部。正常部位乳腺的许多生理、病理变化均可见于异位乳腺组织。这些变化包括妊娠期乳腺肿胀和泌乳、囊肿形成^[14]、纤维腺瘤^[5, 12](图19.1)、叶状

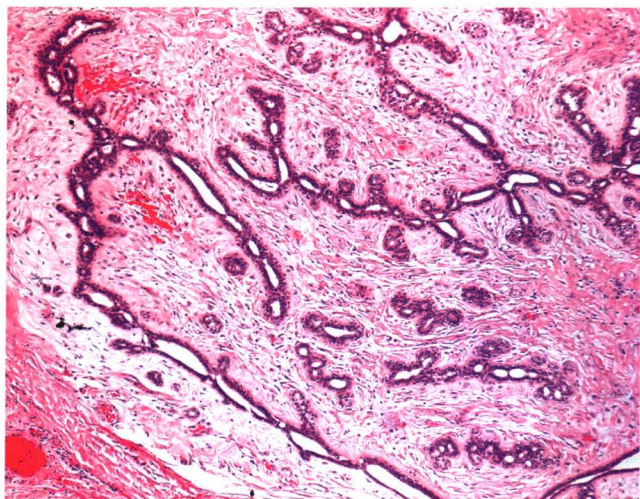


图 19.1 发生于异位乳腺组织的外阴纤维腺瘤。

肿瘤^[6, 13]和癌^[8, 10, 11, 14]。据文献报道后者与双侧乳腺癌有关^[9]。大部分癌为导管癌, 包括导管癌的一些特殊类型(例如黏液腺癌)^[7]。此外, 外阴常见的良性乳头状汗腺瘤可能来源于异位的乳腺组织(见 1493 页)。

炎症性疾病 Inflammatory diseases

梅毒(syphilis)女性梅毒早期通常表现在外阴。典型的梅毒下疳在光镜下由浆细胞、淋巴细胞和组织细胞组成, 其表面常有溃疡形成, 可见中性粒细胞浸润和坏死碎屑。镜下表现并不完全特异, 但如有大量浆细胞浸润和动脉内膜炎合并存在, 则应警惕梅毒的诊断。有时, 镜检一个肿大的腹股沟淋巴结即可提示梅毒, 光镜示淋巴结被膜和周围组织纤维化, 淋巴滤泡增生, 浆细胞浸润和动脉内膜炎。动脉内膜炎在淋巴结被膜内外更易见到, 这对于诊断十分有用(见第 21 章)。

腹股沟肉芽肿(granuloma inguinale, donovanosis)是由肉芽肿荚膜杆菌引起的一种慢性感染, 肉芽肿荚膜杆菌是一种革兰阴性、无活动力、有荚膜的杆菌^[17, 26]。开始表现为质地较软的隆起性肉芽肿性病变, 生长非常缓慢, 向周围延伸, 并有溃疡形成。镜下可见致密的组织细胞和浆细胞等炎细胞浸润, 伴有散在的小脓肿形成^[30]。其诊断有赖于 Donovan 小体的出现, 这种小体是组织细胞胞浆内有包膜的圆形小体, 在 H.E. 切

片上可以见到, 如用 Giemsa 或 Warthin-Starry 染色则显示更为清楚。当该病伴随慢性损害出现明显的假上皮瘤样增生时, 应与腹股沟非常罕见的鳞状细胞癌加以鉴别^[15]。腹股沟肉芽肿引起的感染可以扩散到腹膜后, 形成类似于软组织肿瘤的改变^[16]。

性病性淋巴肉芽肿(lymphogranuloma venereum)是一种由血清学分型为 L1、L2 和 L3 的衣原体引起的性病^[25, 27]。主要累及淋巴管和淋巴组织。最初的病变为性接触部位的小溃疡, 常被忽略。第一个首发临床表现为腹股沟淋巴结肿大, 镜下为星芒状小脓肿形成, 脓肿周围是胞浆淡染的上皮样细胞^[22]。随着疾病的进展可以形成广泛的瘢痕, 常常导致尿道、阴道及肛门的瘘管形成和狭窄。通过皮内试验(Frei 试验)、补体结合试验或免疫荧光试验可以确诊^[19]。血清免疫球蛋白水平通常显著升高。Rainey^[29]报告了 11 例鳞状细胞癌或腺癌, 均发生在淋巴肉芽肿性狭窄的部位。大多数肿瘤位于肛门直肠部位。

Crohn 病(Crohn's disease)可以累及外阴^[23, 24, 33]。在一些病例中, 外阴病变常常伴有会阴疾病和瘘管形成。但在另外一些病例中, 外阴与肛门病变之间有正常组织分隔。大体表现为红斑区, 之后形成溃疡。镜下可见非干酪性肉芽肿。通常所说的肉芽肿性外阴炎可能与 Crohn 病有关, 这是因为某些患者后来发展为肠道 Crohn 病或肉芽肿性唇炎^[20]。

白塞病(Behcet's disease)可以累及外阴, 但是罕见。镜下表现为非特异性溃疡性病变^[21, 32]。

坏死性筋膜炎(necrotizing fasciitis)外阴坏死性筋膜炎可以见于女性糖尿病患者, 死亡率很高, 治疗首选广泛切除病变组织^[31]。

外阴前庭炎(vulvar vestibulitis)是以镜下慢性炎细胞浸润为特征的一种病变, 主要累及外阴前庭的黏膜固有层以及腺体和导管周围的结缔组织^[28]。未发现人乳头状瘤病毒(HPV)感染的证据^[18]。

所谓的“慢性外阴营养不良” So-called “chronic vulvar dystrophies”

有一组外阴疾病, 其发病机理并不相关, 但却有一些共同的临床表现。它们通常表现为不规则的斑块状皮肤增厚, 常常伴有严重的瘙痒; 病变通常为白

色，临床上过去常用“白斑”一词来描述。还有一些病变可呈红色或红白混合，这些病变部位易受外伤和擦伤。此外，在一些病变中，外阴软组织萎缩和皱缩，称为外阴干皱(kraurosis)。

如果一个外阴病变出现上述某些症状，有必要进行活检以做出确切的诊断^[41]。如果病变范围较大，而且不同部位病变外观多样，则需进行多处活检。鉴别诊断如下：

1. 特殊的皮肤病，如银屑病、扁平苔癣或慢性单纯苔癣(见第4章)^[34]。
2. 鳞状上皮内病变(见1487页)。
3. 所谓的“慢性外阴营养不良”。这个值得推敲的名词^[34, 43]包括两种疾病，即硬化性苔癣(lichen sclerosus)和角化病(keratosis)，虽然这两种疾病有时可以共存，但是应将其视为两种独立的疾病。

外阴硬化性苔癣(lichen sclerosus)亦称萎缩性硬化性苔癣(et atrophicus)，可以发生于任何年龄组，包括儿童^[39](图19.2)。在儿童，外阴是发生硬化性苔癣最常见的部位，但到青春期，多数病变可以自行消退^[42]。镜下表现与其他部位的皮肤硬化性苔癣相似，但是并不完全相同(见第4章)(图19.3)。诊断硬化性苔癣最低的组织学标准是在界面出现空泡状的反应结构，同时在炎细胞浸润和血管之间可见任何厚度的真皮硬化(均质性的玻璃样嗜酸性胶原带)^[36]。在病变早期阶段，硬化性苔癣可能很难与扁平苔癣(lichen planus)鉴别^[37]。被覆上皮萎缩，但是偶尔也会出现灶状假上皮瘤样增

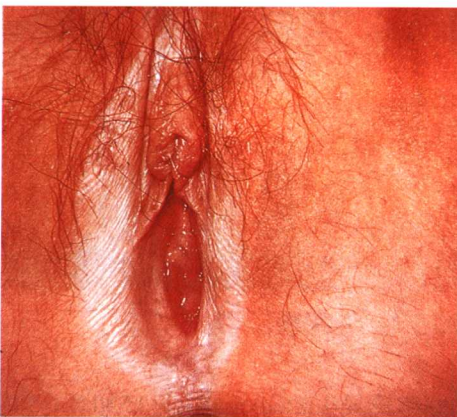


图 19.2 外阴硬化性苔癣的临床表现。

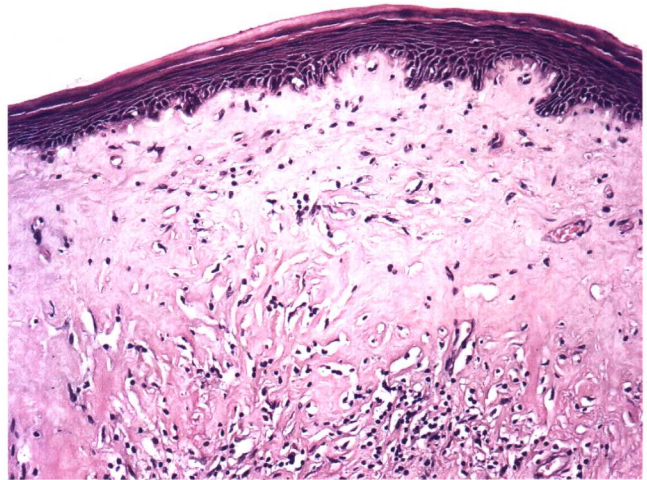


图 19.3 外阴萎缩硬化性苔癣。一侧为邻近萎缩表皮的较厚的、细胞稀少的水肿层，而另外一侧为炎症性间质。

生^[44]。奇怪的是，有报告显示真皮内浸润的淋巴细胞表现为单克隆性 γ -T 细胞受体重排^[45]。

外阴硬化性苔癣是否为癌前病变仍有很大争议。在一项研究中，92 个病例中仅有 1 例发生鳞状细胞癌^[38]；而在另外一组平均随访 12.5 年的 290 例外阴硬化性苔癣中，只有 12 例(4%)发生鳞状细胞癌^[48]。一致的看法是，即使发生癌的危险性增加，但也不具有统计学显著意义^[35]。伴有癌的硬化性苔癣病例显示表皮增厚和某种程度的基底细胞非典型性增生(特别是在与癌邻近的区域)，提示另有外阴上皮内瘤变(VIN)^[47]。癌相关性硬化性苔癣有 p53 过度表达，支持上述观点^[35]。

角化病(keratosis)又称为鳞状细胞增生(squamous hyperplasia)，镜下以棘皮症、显著的颗粒层和过度角化为特征，常常伴有轻度的真皮内慢性炎细胞浸润(图19.4)。在不加限定词的情况下应用这个术语的主要标准是没有非典型性。按照这个标准，角化病不是癌前病变，其证据为这种病变不是克隆性的，而且缺乏p53突变^[40]。

偶尔可见硬化性苔癣和鳞状上皮增生的特征共同存在，称为混合性外阴营养不良(mixed vulvar dystrophy)^[46]。另外，在上述任何一种病变的基础上有时均可以发生外阴上皮内肿瘤形成(VIN)。不了解这些病变可能混合存在，会导致将这些不同的疾病看成是癌前病变并由此得出差异悬殊的统计数据^[46]。

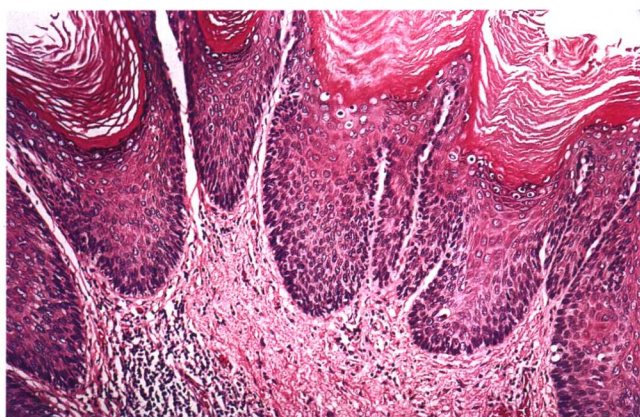


图19.4 外阴显著的鳞状细胞增生(角化病)伴有乳头状瘤病及其下方间质的慢性炎症。细胞无明显非典型性。

人乳头状瘤病毒和外阴病变 Human papilloma virus and vulvar pathology

HPV在外阴病变所起的作用与在阴道和宫颈的病变相似，将在宫颈部分讨论(见1530页)。在外阴，这些病变包括湿疣(尖锐湿疣和扁平湿疣)、外阴上皮内肿瘤形成(VIN)、浸润性鳞状细胞癌(包括尿道鳞状细胞癌)和疣状癌^[49]。

在临床上，鉴于上述疾病的自然病程和治疗明显不同，区分这些病变是非常重要的。

湿疣和脂溢性角化病 Condyloma and seborrheic keratosis

外阴湿疣(condyloma)是由 HPV 引起的性病，通常为 HPV 6 型。**尖锐湿疣(condyloma acuminatum)**是了解比较清楚的一型湿疣，大体特征为一个或数个隆起而质软的、大小不一的肿块(图19.5)。显微镜下具有复杂的乳头状结构，被覆分化良好的波浪形鳞状上皮，有纤细的富于血管的结缔组织轴心，可见单个核炎细胞浸润(主要为 CD4+ 或 CD8+ 的 T 淋巴细胞)^[54](图 19.6 和 19.7)。

湿疣的另外一种类型是**扁平湿疣(flat condyloma)**，实际上更为常见[不要与梅毒湿疣(condyloma latum of syphilis)混淆]。两种类型的湿疣细胞学特征相似。常见的特征是表皮生发层上皮(malpighian



图 19.5 外阴大的湿疣。

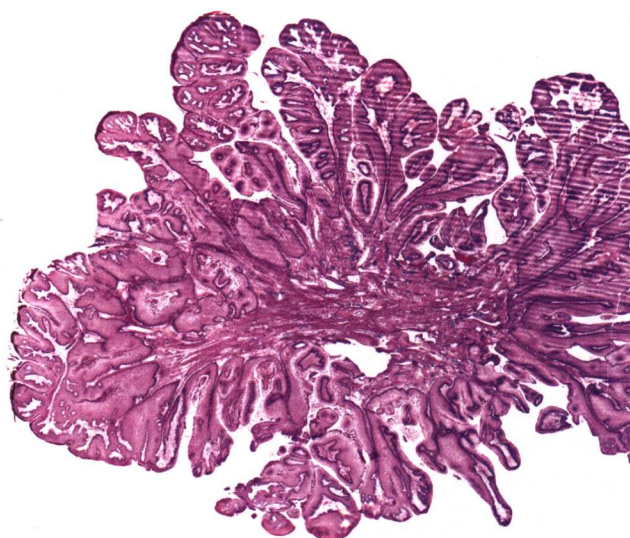


图 19.6 外阴尖锐湿疣整体观。

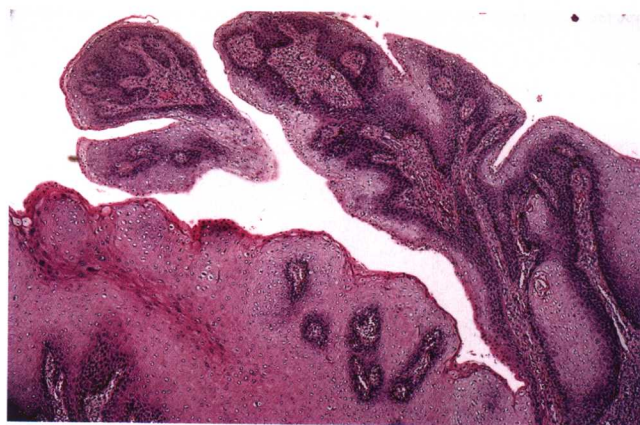


图 19.7 乳头状瘤型的外阴湿疣。

epithelium)挖空细胞形成(koilocytosis)(见1530页)和间质淋巴细胞浸润(图 19.8)。挖空细胞形成是指核周胞

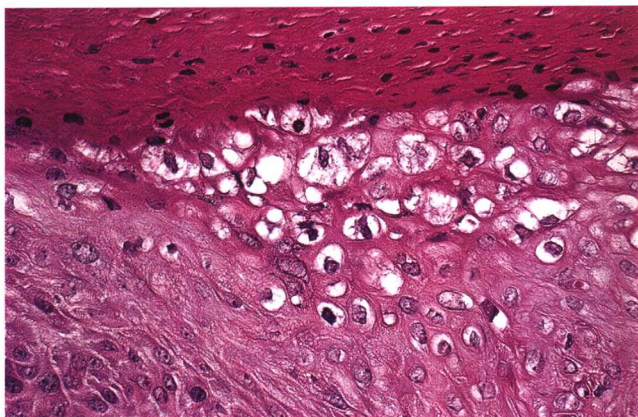


图 19.8 外阴上皮中明显的挖空细胞改变。

浆透明和核膜皱缩(“葡萄干”核, nuclear “raisins”)。外阴湿疣的这种改变一般不如宫颈湿疣明显。典型的湿疣可见基底细胞或副基底细胞的轻度非典型性, 有序的成熟, 并且逐渐过渡为表皮中层或表层的挖空细胞; 可见较多核分裂像, 但均为典型的核分裂像^[50, 56]。相反, 外阴上皮内肿瘤形成(VIN)表现为基底和基底旁细胞有异常核分裂像和核的多形性, 核大而深染(见下一节)。湿疣的细胞增殖活性增强(与纤维上皮性息肉和鳞状上皮乳头状瘤不同), 应用 MIB-1 染色容易观察^[57]。湿疣的 DNA 为二倍体和多倍体(包括四倍体和八倍体), 而多数 VIN 病例则为非整倍体^[59]。

有时儿童或成人的外阴可见疣状乳头状损害, 但是缺乏湿疣的细胞学标记; 这些病变常常称为鳞状上皮乳头状瘤(squamous papillomas), 应用 PCR 方法通常可以检测出生殖道类型的 HPV^[52]。相反, 无 HPV 感染的鳞状上皮反应性病变亦可出现鳞状上皮细胞的多核非典型性^[53]。另外一个外阴病变在形态学上很难与皮肤脂溢性角化病鉴别, 外阴部位的脂溢性角化病常常伴有 HPV 感染^[51a]。湿疣的鉴别诊断还包括以表皮松解性过度角化为特征的病变, 这种疾病可能与 Darier 病相关, 或者是 Hailey-Hailey 病的一种类型^[58]。皮肤棘层松解通常位于基底层细胞上方, 但我们在颗粒层也曾见过这种病变。

湿疣的传统治疗方法是应用鬼臼树脂(podophyllin)。显微镜下表现为表皮苍白, 角化细胞坏死, 以及核分裂像明显增加。这些变化 72 小时后消退, 到一周时基本消失^[60]。偶尔, 在未给予鬼臼树脂治疗的病例中也可以看到类似的显微镜下改变^[55]。目前首选应用二氧化碳激光治疗这些病变^[51]。

鳞状上皮内病变 Squamous intraepithelial lesions

外阴皮肤的非典型性增生性鳞状上皮病变统称为外阴上皮内肿瘤形成(VIN), 其种类比见于阴道(VAIN)或宫颈(CIN)的病变更加多样^[67, 73]。传统上, 根据临床和病理学特征将其分为几种亚型^[64, 78]。然而, 无论是“国际外阴阴道疾病研究协会”还是“国际妇科病理学家协会”都推荐应用 VIN 这个术语, 而不主张应用以人名命名的术语。

传统上称为 Bowen 病(Bowen's disease)的 VIN 表现为略微隆起的斑块样病变, 伴有红色绒毛状外观(图 19.9)^[61], 病变常以大阴唇为中心, 可以扩展到会阴和肛门。镜下可见角化过度 and 角化不全, 棘层增厚, 以及在表皮全层内均可见到数量不一的多核角化不良细胞和异常核分裂像, 因此, 相当于 CIN III 的病变(图 19.10)。毛囊开口(毛囊的表皮内部分)常常受累, 而汗



图 19.9 外阴上皮内肿瘤形成(VIN)的外阴皮肤切除标本。

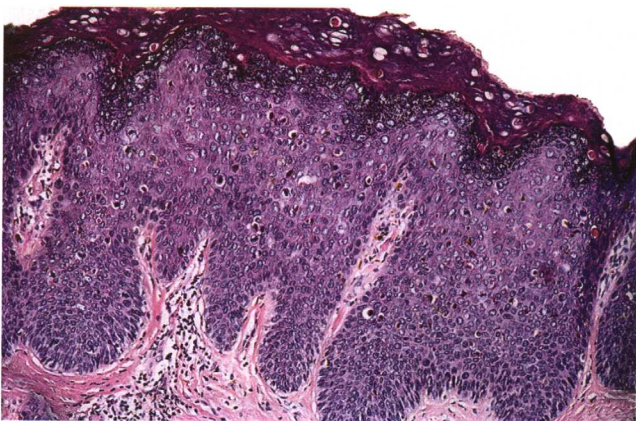


图 19.10 VIN III 典型的显微镜下表现。这种改变传统上称为 Bowen 病。

腺开口(汗腺的表皮内部分)却很少受累^[77, 80]。肿瘤细胞偶尔排列成巢, 类似于 Paget 病^[79]。这些病变的 DNA 成分绝大部分为非整倍体, 而且与 HPV 16 密切相关^[68, 84]。

VIN 的另外一种类型命名为 **Bowen 样丘疹病** (bowenoid papulosis), 表现为年轻患者外阴或外阴邻近区域多发性丘疹样损害, 常有色素沉着。临床上, 这种病变类似于疣、小的湿疣或痣。但是, 镜下显示细胞具有一定的非典型性, 类似于 Bowen 病^[74]。二者鉴别主要依靠临床表现, 但是镜下也有某些区别, 最重要的区别是, Bowen 样角化病的非典型增生细胞存在于相对分化成熟有序的表皮中, 毛囊开口通常并不受累^[77, 83]。本病可以自发性消退, 保守治疗通常有效, 尽管常常复发^[62]。

Bowen 病和 Bowen 样丘疹病的组织学形态、DNA 倍体结构和 p53 蛋白表达十分相似, 有时两者可以同时存在^[63], 而且这两种病变均与 HPV 感染有统计学相关性^[86], 提示两者的病因和发病机制之间存在联系。有人提议将它们称为 *Bowen 样非典型性增生* (Bowenoid dysplasia)^[83], 并且归入 VIN 的范畴, 但是仍然承认它们在发病年龄和发生浸润癌的危险性方面存在很大的差异^[69]。依照这个建议, 上述病变可以分别诊断为 VIN, Bowen 病型和 VIN, Bowen 样丘疹病型。另外一种形态学分类方法是将 VIN 分为两型: 疣状型或 Bowen 样型 (Bowen 病和 Bowen 样丘疹病) 以及基底细胞样或未分化型。后一种类型类似于 CIN III, 不如疣状型与 HPV 关系密切^[76]。还有一种现在大家推崇的方法是将 VIN 分为经典型 (包括 Bowen 病、Bowen 样丘疹病、疣状 VIN、原位癌和基底细胞样 VIN) 和变异型, 单纯型或分化^[67]。后者以分化成熟、不同程度的增生、角化和基底旁细胞的非典型性为特征, 通常无 HPV 感染, 但是有 p53 的过度表达^[73, 87]。

低级别 VIN (VIN I) 通常与低危险组病毒类型有关, 借助于 MIB-1 染色可以确认^[74a]。

克隆性研究表明低级别病变 (包括 Bowen 样丘疹病) 常常是多克隆性的, 而高级别病变 (包括经典型 Bowen 病) 通常是克隆性的^[70, 85]。然而, 在不伴有非典型性的角化病 (鳞状上皮增生), 甚至在硬化性苔癣中也可以检测到克隆性^[82]。

VIN 的重要性在于它可能是浸润性鳞状细胞癌的癌前病变, 尤其是由于这种病变的发病率在不断

升高, 而且多数发生于年轻的妇女^[71]。这两种疾病之间存在因果关系的证据非常充分^[75], 几项研究都表明二者的发生率平行增加, 而且随着 VIN 级别的增高发生癌的危险性也增加^[72]。如果 VIN III 不治疗, 大约 10% 的病例将会进展为浸润性鳞状细胞癌, 但在不同的研究中该数字差异很大^[81]。VIN 治疗方法取决于患者的年龄以及病变的大小、结构和分布^[81]。局灶性病变可以通过局部扩大切除或外阴皮肤切除术治疗^[65]。局部复发与最初手术切缘是否存在肿瘤密切相关^[66]。

浸润性鳞状细胞癌 Invasive squamous cell carcinoma

一般特征 General features

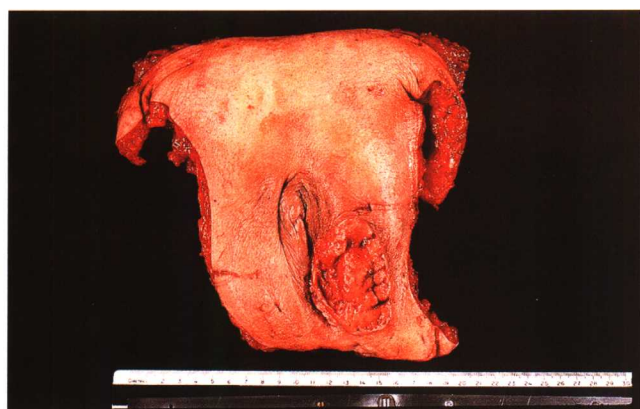
鳞状细胞癌大约占外阴恶性肿瘤的 95%, 发病的平均年龄在 60 ~ 74 岁之间^[94]。危险因素包括性伴侣多、吸烟、免疫缺陷和生殖系统的肉芽肿性疾病^[90-92]。外阴癌常常伴有下生殖道其他部位的恶性肿瘤, 尤其是宫颈^[95]。这些均支持这样一个理论, 即整个下生殖道 (宫颈、阴道、外阴和肛周) 的上皮作为同一种组织均对某些特定的致癌因素起反应, 尤其是 HPV 感染^[98, 99]。

根据流行病学和病毒学研究, 可将外阴癌分为两种类型: 一型最多见于老年妇女, 与 HPV 感染无关, 镜下为典型的角化性鳞状细胞癌, 伴有角化病 (上皮增生); 另外一型发生于较年轻的女性, 常常 HPV 阳性, 组织学上为基底细胞样或者疣状癌, 常伴有 VIN (见 1487 页)^[88, 89, 93, 96, 97, 100]。

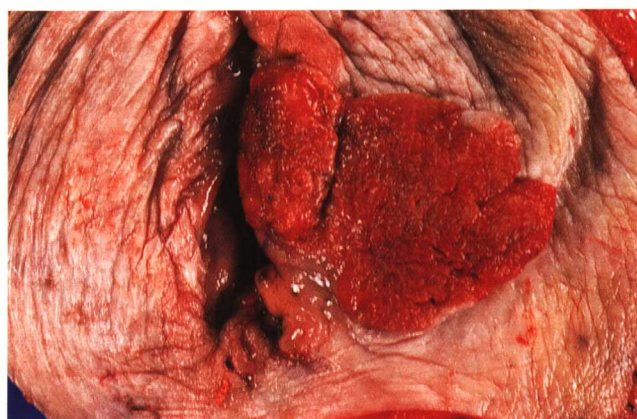
形态学、组织化学、免疫组织化学和分子遗传学特征 Morphologic, histochemical, immunohistochemical, and molecular genetic features

外阴浸润性鳞状细胞癌最常见于大阴唇, 亦可见于小阴唇或阴蒂部位^[101, 102] (图 19.11)。镜下, 大多数病例分化良好, 虽然位于阴蒂部位的肿瘤倾向于明显间变 (图 19.12A, B)。病变边缘常常见到 VIN 和角化病^[108]。

某些高度恶性的鳞状细胞癌显示局部腺样分化, 类似于有时见于其他器官鳞状细胞癌的表现; 另外一些显示假腺样特征, 是因为表皮棘层松解的结果 (图 19.12C)。基底细胞样鳞状细胞癌在 1494 页讨论^[104]。



A



C



B



D

图 19.11 外阴浸润性鳞状细胞癌的大体表现。A. 大阴唇肿瘤；B. 阴蒂肿瘤；C. 肿瘤累及大小阴唇；D. 巨大肿瘤累及外阴所有结构。

外阴鳞状细胞癌的免疫组化染色特征没有明显特异性。细胞遗传学检查发现，3p 和 4p 缺失以及 3q 获得的发生率增加^[103]。这种结果在 HPV 阳性和阴性的病例似乎相似^[107]；如果在浸润性病变的边缘存在 VIN，浸润成分和 VIN 之间结果也相似^[106]。在分子水平，细胞周期相关蛋白的异常表达已有报道^[109]。

在外阴癌的发生过程中，p53 过度表达似乎是一个晚期事件，而 Rb 并不具有重要作用^[105]。

扩散和转移 Spread and metastases

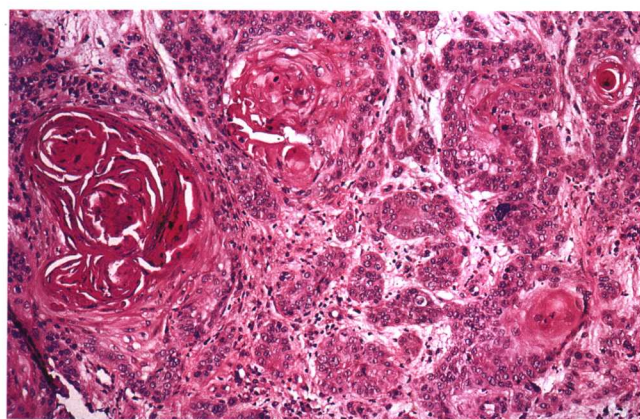
大约 20% 的病例发生局部淋巴结转移^[112]。阴唇的肿瘤首先转移至腹股沟淋巴结，而阴蒂肿瘤可以直接

转移至深部淋巴结。值得注意的是，外阴癌继发溃疡形成和炎症时常常引起腹股沟淋巴结的反应性肿大，临床上可能与肿瘤转移相混淆。

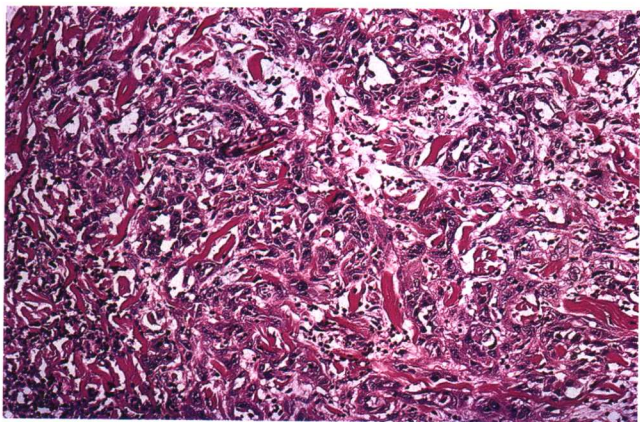
近来，前哨淋巴结活检技术已被引入，作为外阴癌的分期标准和治疗指导^[110]。初步结果表明，这种技术在预测患者的腹股沟股部淋巴结状况方面是非常准确的^[111]。

治疗 Therapy

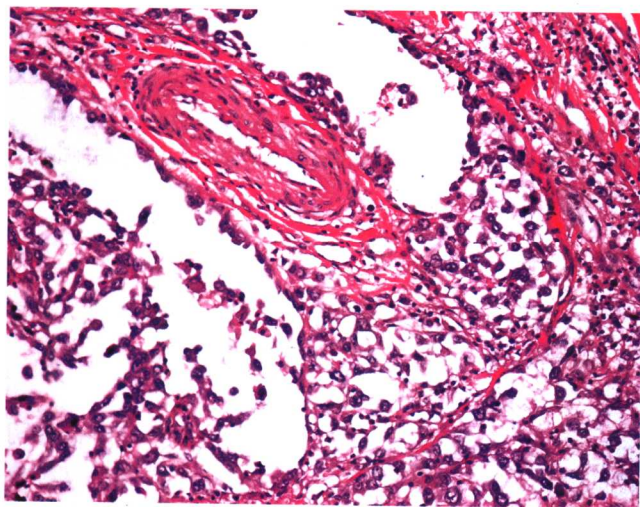
浸润癌通常采用根治性外阴切除术和双侧腹股沟淋巴结清扫术^[114]。髂淋巴结切除和盆腔清除术只适用于进展期的病例^[117]。相反，早期病例可以采用局



A



B



C

图 19.12 外阴浸润性鳞状细胞癌的镜下表现。A. 分化好的肿瘤；B. 分化较差的肿瘤；C. 表皮棘层松解，形成假腺样结构。

部扩大切除这一比较保守的治疗方法^[115]；已经证实手术切缘距离肿瘤 1cm 可使局部治愈率提高^[116]。另外

的方法包括单独放疗和局部扩大切除加放疗联合治疗^[113, 118]。

预后 Prognosis

多数研究表明，经过治疗的外阴鳞状细胞癌总的 5 年生存率为 50% ~ 75%^[122, 126, 134]。

最重要的预后因素包括分期、肿瘤直径、浸润深度和淋巴结受累的情况^[122, 124, 126, 127, 129, 131]。迄今为止后者是最有意义的参数。在有淋巴结受累的病例中，如果扩散至淋巴结被膜外和出现大的转移灶则是预后不好的指征^[125, 133]。原发肿瘤的边缘存在浸润并有血管浸润，则有淋巴结转移^[121, 135]。某些研究表明，肿瘤细胞分化良好和肿瘤边缘具有 VIN 型角化皮肤的病例预后明显良好^[123, 128]。

某些研究表明，伴有明显纤维黏液样间质反应的肿瘤常常发生在年龄较大的患者，生存率较低，而且有比较广泛的淋巴结转移^[119]。

DNA 倍体状况和 p53 蛋白过度表达并不具有独立的预后意义^[120, 130, 132]。

微小浸润癌 Microinvasive carcinoma

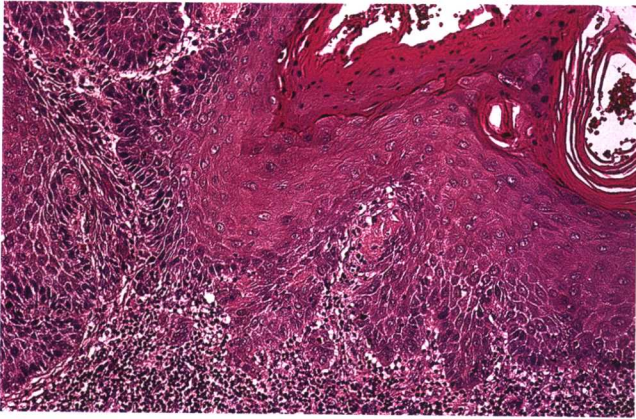
微小浸润癌一词指穿透深度小于 5mm 的外阴癌(图 19.13)。一些作者主张，这些患者淋巴结转移的发生率低而无需进行腹股沟淋巴结切除^[143]。然而，大量例外情况的报道，使得这一建议的明智性^[138, 140]以及微小浸润癌这一术语的应用和定义受到了质疑^[136, 137, 139, 141, 144]。也许只有对于那些分化良好而且非常表浅(3mm 或者小于 3mm)的浸润癌，保守手术切除才是适用的。

有人认为，VIN 内出现嗜酸性粒细胞可能是存在早期浸润的线索，因此对于这样的病例尤其应该仔细检查^[142]。

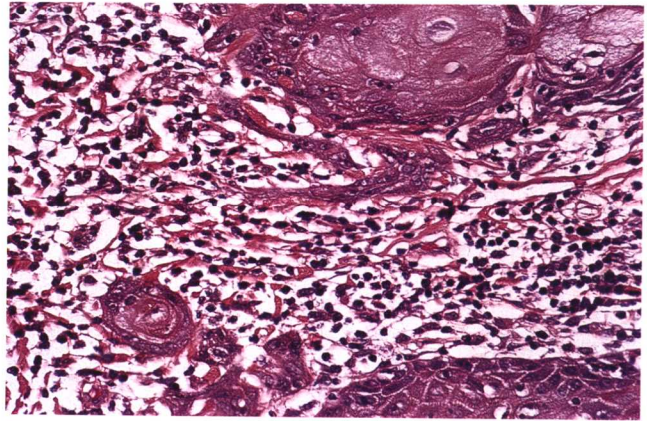
其他组织学类型 Other microscopic types

疣状癌(verrucous carcinoma)为外阴鳞状细胞癌的一种特殊类型，与较常见于上呼吸消化道的疣状癌相似。肿瘤可以很大，呈典型的外生性生长，并有局部浸润(图 19.14 和 19.15)。转移实际上并不存在^[147, 148]，因此不必进行腹股沟淋巴结切除。

疣状癌的鉴别诊断包括尖锐湿疣和一般的鳞状细胞癌。它与尖锐湿疣的鉴别点是疣状癌通常很大，而且上皮呈棒样指状突起，浸润其下方的间质，界限清



A



B

图19.13 微小浸润鳞状细胞癌。A. 低倍观；B. 高倍观，表现为小簇肿瘤细胞与原位肿瘤成分分离，浸润伴有明显炎症的间质。

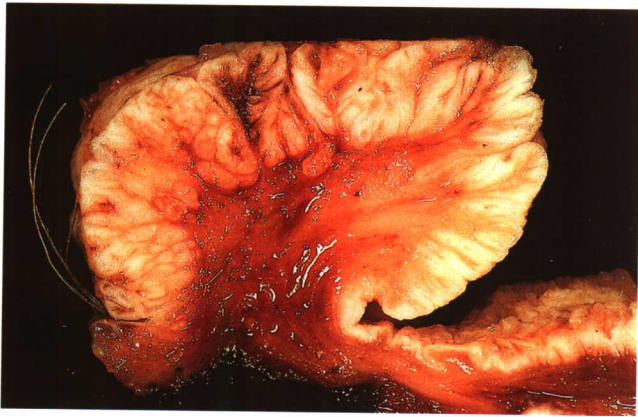


图 19.14 外阴疣状癌的切面。(承蒙 Dr. Pedro J Grases Galofré 允许，引自 Grases Galofré PJ: *Patologia ginecológica, Bases para el diagnóstico morfológico*, Barcelona, Masson, 2002)



图19.15 外阴疣状癌，分化良好的鳞状细胞团呈球形钉突状浸润间质。

楚(“推进式”生长方式)^[150]。与鳞状细胞癌的鉴别主要依靠两个标准，即细胞学的非典型性和(或)明显的浸润性生长方式，两者常常同时存在。这两条标准只需满足一条即可排除疣状癌而将其归入一般鳞状细胞癌的范畴。角蛋白免疫组化染色显示疣状癌比鳞状细胞癌更为一致和均匀^[146]。具有疣状癌的总体表现，但是局部却有上面提到的鳞状细胞癌特征的肿瘤，有人称之为混合癌(hybrid carcinoma)。

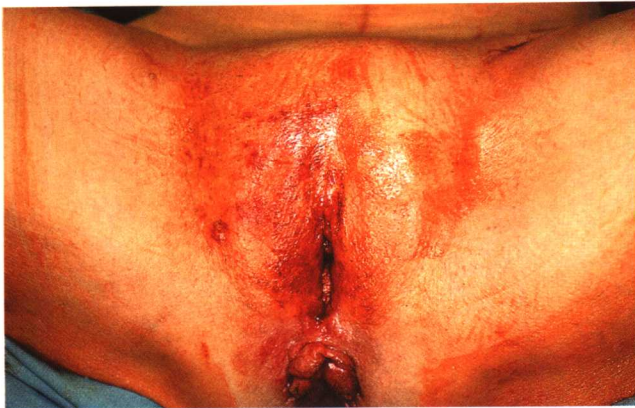
瘤状癌(warty carcinoma)不应用作疣状癌的同义词，尽管后者的大体表现有时描述为“疣形”(warty)。如果应用瘤状癌这一术语的话，应该用于肿瘤细胞呈现明显多形性，细胞增大，非典型性，以及具有多核细胞的鳞状细胞癌。这些特征常常伴有邻近上皮挖空细

胞的非典型性。瘤状癌常常可以检测出 HPV DNA^[149]。

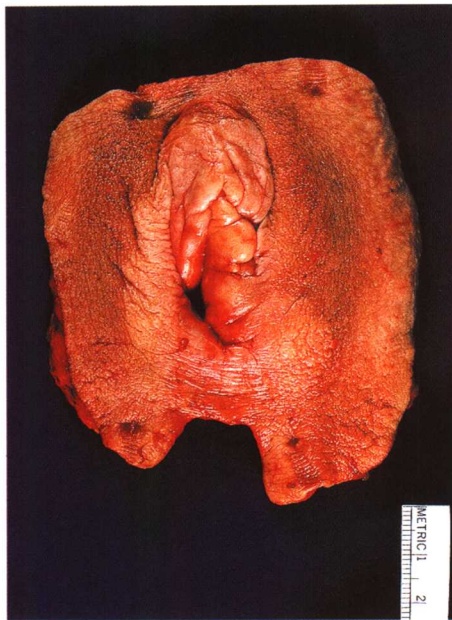
淋巴上皮瘤样癌(lymphoepithelioma-like carcinoma)可以见于外阴，但有个案报道 EBV 阴性^[145]。

Paget 病 Paget's disease

Paget 病是一种外阴的恶性肿瘤，可以将其看作原发于汗腺表皮内部分的汗腺癌，也可以看成是来源于表皮基底层能向汗腺分化的多潜能细胞的一种癌，后一种可能性更大。临床上表现为大阴唇、小阴唇、和(或)会阴皮肤结痂，隆起的脱屑性红斑疹(图 19.16)。镜下，表皮内出现大而浅染的肿瘤细胞，形成实性



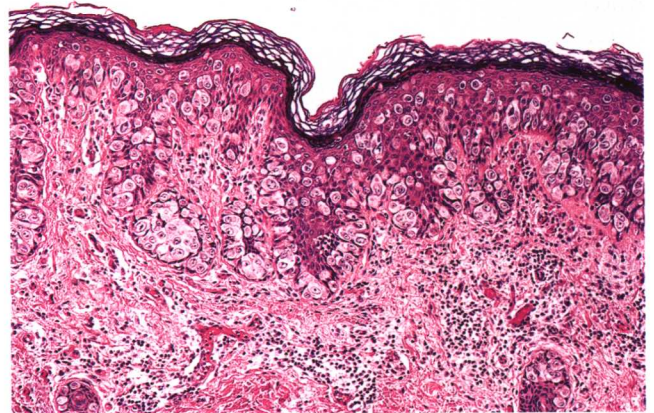
A



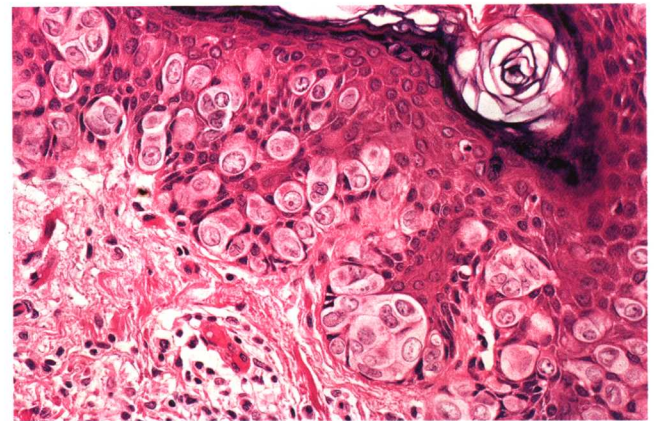
B

图 19.16A 和 B 外阴 Paget 病的临床和大体表现。两个病例的病变均十分广泛。

巢、腺管样结构，或者沿着表皮的基底膜连续分布，亦可浸润毛囊皮脂腺和汗腺导管(图19.17)。条索状排列的恶性肿瘤细胞与其上方的角化细胞间常有裂隙，低倍镜下有时类似于基底膜上方大疱性棘层松解。Paget 病还可能被误诊为恶性黑色素瘤。值得注意的是，某些肿瘤细胞内出现黑色素颗粒并不能除外Paget病的诊断。组织化学检查显示，某些或所有肿瘤细胞含有酸性黏液，通过Mayer黏液卡红和醛复红染色阳性可以证实^[165]。免疫组化染色表明，这些黏液MUC1和MUC5AC阳性，后者与乳腺的Paget病形成鲜明的对比^[171, 183]。这些黏液 HGM-45 染色也呈阳性反应，



A



B

图 19.17A 和 B 外阴 Paget 病的低倍和中倍表现。大而透明的肿瘤细胞不同于表皮生发层细胞。

HGM-45 为胃表面黏液细胞相关性标记物^[170]。外阴 Paget病对于角蛋白、EMA、CEA、B72.3、GCDFP-15 和顶浆分泌分化的标记物也呈阳性反应^[169, 175, 176, 180, 181](图 19.18)。1/3 的病例 S-100 蛋白染色阳性，但是 HMB-45 均阴性^[161, 177]。外阴 Paget病缺少雌激素和孕激素受体，但是常常表达雄激素受体^[157, 159]。

对于角蛋白表达谱，外阴 Paget 病常常表现为 CK7+/CK20-^[160, 179]。如果 CK20+(和 GCDFP-15 阴性)，则应怀疑内部(尤其是尿道上皮)恶性肿瘤的可能性^[160, 182]。应用 uroplakin- III 免疫染色可以证实尿道上皮来源的肿瘤^[154]。超微结构特征提示肿瘤细胞呈腺样分化，而不是角化细胞或黑色素细胞分化^[178]。*c-erbB-2* 肿瘤蛋白和 *ras* 癌基因产物 p21 过度表达见于大约半数的病例^[168, 174]。

正如已经指出的一样，外阴 Paget病在几个方面不同于乳腺 Paget病。后者几乎总是伴有其下方的乳

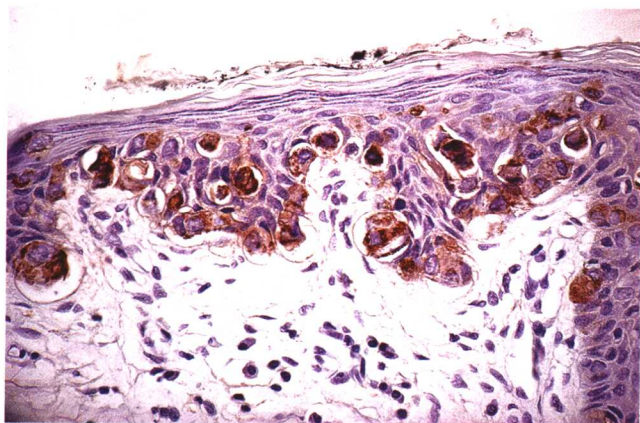


图 19.18 外阴 Paget 病，显示 EMA 免疫组化染色强阳性。

腺癌，可以是导管内癌，或为浸润癌，而且表皮内的恶性肿瘤细胞黏液染色通常阴性。相反，大多数外阴 Paget 病病例不伴有其下方的浸润癌，而且黏液染色通常(虽然并不总是如此)阳性，正如以往报告的一样^[151, 166, 167]。在不同的研究中，外阴 Paget 病下方浸润癌的发生率在 0~30% 之间^[156, 158, 172]，其中的浸润癌或者为微小浸润或者属于最小浸润(>1mm)范畴^[155]。有研究表明 Paget 病间质浸润与 p53 过度表达有关^[183a]。偶尔 Paget 病伴有 VIN，符合它起源于多潜能表皮基底细胞的假说^[164]。这些病例需要与反应性角化细胞增生相鉴别，角化细胞增生有时伴有 Paget 病，但是两者之间并不总是容易做出鉴别诊断^[153]。

如果在切除的标本中没有发现浸润癌，则预后良好。在这种情况下也不发生转移，虽然偶尔可能局部复发。有时表现为浸润癌^[155, 163]。因此，切除范围应该包括正常皮肤边缘以及其下的皮下组织。可惜的是，这种病变镜下累及的范围常常比临床检查疑及的范围广泛，因此在手术时应该考虑到这一点^[162]。冰冻切片有助于确定边缘的状况^[152]；然而这与局部复发的发生率之间仅仅存在很小的相关性^[155]。在某些情况下，可在分层皮片移植术的皮肤中见到局部复发^[173]。伴有浸润成分超出微小浸润阶段的 Paget 病病例，淋巴结受累的发生率高^[155]。

其他上皮性肿瘤 Other epithelial tumors

乳头状汗腺瘤(hidradenoma papilliferum)为外阴良性肿瘤，通常表现为界限清楚的小结节，表面被覆正

常皮肤。偶尔，皮肤表面形成溃疡，临床上可能类似于癌。镜下，肿瘤呈复杂的乳头状腺样结构，细胞复层，具有某种程度的多形性；总是可以见到明显的肌上皮层(图 19.19)。传统上，认为这种肿瘤起源于汗腺。然而，由于它在形态上和免疫组化染色上与乳腺的导管内乳头状瘤以及乳头的腺瘤十分相似，提示它可能来源于异位的乳腺组织(见 1483 页)。所有符合乳头状汗腺瘤诊断标准的病例的生物学行为都是良性的^[195, 204]。然而，有 1 例乳腺型顶浆分泌上皮的导管内癌发生在乳头状汗腺瘤的报告^[197]。

皮肤附属器型良性病变(benign lesions of skin adnexal type)可以发生于外阴。包括汗腺腺瘤(图 19.20)、

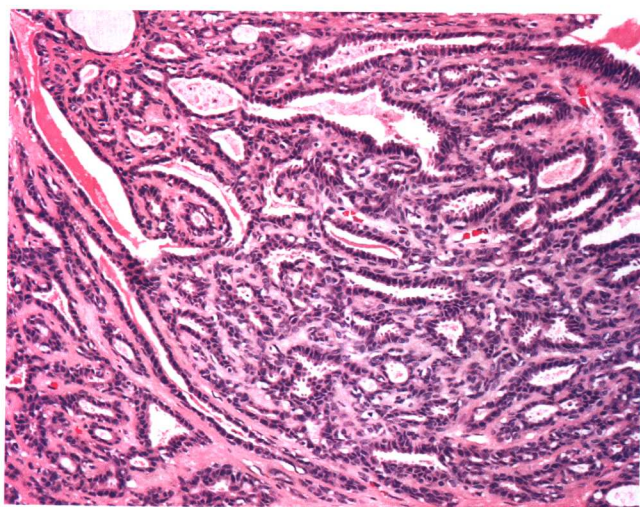


图 19.19 外阴乳头状汗腺瘤。该肿瘤可能来源于异位的乳腺组织。

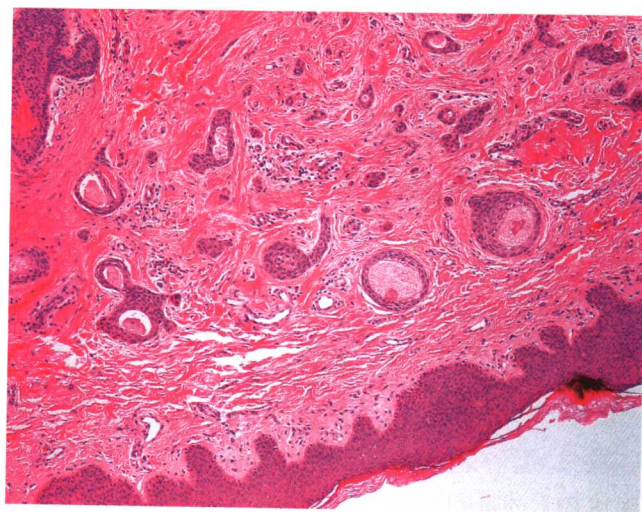


图 19.20 外阴汗腺腺瘤。蝌蚪形结构具有特征性。

软骨样汗腺腺瘤(良性混合瘤)^[186, 201]、良性毛发肿瘤^[185]、疣状角化不良瘤^[190]、内翻性毛囊角化病^[202]和角化棘皮瘤^[200]。

外阴基底细胞癌(basal cell carcinoma)见于老年妇女大阴唇,通常表现为结节性肿块;可以长得很大,并有溃疡形成^[189, 192]。镜下表现和生物学行为与皮肤其他部位的基底细胞癌相同;实体型、角化型和腺样型的病例均有报道(图 19.21)。鉴别诊断包括基底细胞样癌(见后)和基底细胞样改变,后者有时作为 Bowen 病和浸润性鳞状细胞癌的一种成分而出现。值得注意的是,如同皮肤其他部位一样,基底细胞癌可以出现不连续的可能是毛囊型的鳞状分化,这种改变并不影响肿瘤的自然病程,也不应诊断为基底细胞鳞状细胞癌。

外阴基底细胞癌的淋巴结转移率很低,而且主要局限于向深层浸润的病变^[198]。

基底细胞样(鳞状细胞)癌(basaloid (squamous cell) carcinoma)与上呼吸消化道的基底细胞样(鳞状细胞)癌表现相似。周围有明显的栅栏状排列;某些病例中肿瘤呈分化好的腺样囊性外观(图 19.22)。这些特征提示肿瘤向附件腺样结构的早期分化,与其他部位的基底细胞肿瘤相关^[184, 196]。

Merkel 细胞癌(Merkel cell carcinoma)在外阴已有报道,有时伴有 Bowen 病^[187, 188]。其行为具有很强的侵袭性^[194]。

除了 Paget 病以外,外阴汗腺癌(sweat gland carcinoma)非常少见;它可能出现各种形态学结构,应该与

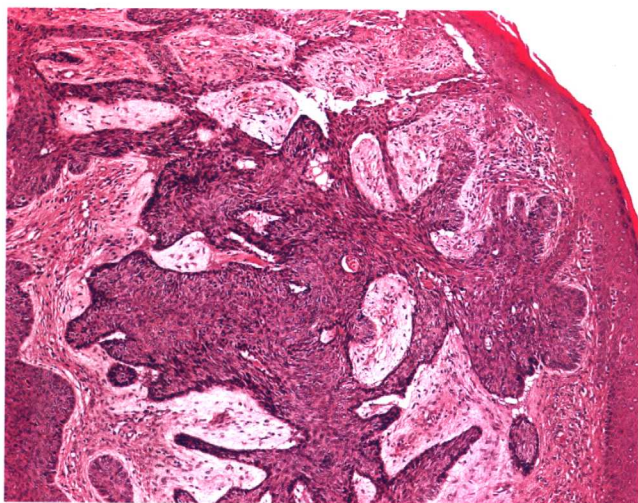


图19.21 外阴基底细胞癌。该肿瘤与鳞状细胞癌,尤其是基底细胞样鳞状细胞癌的鉴别非常重要。

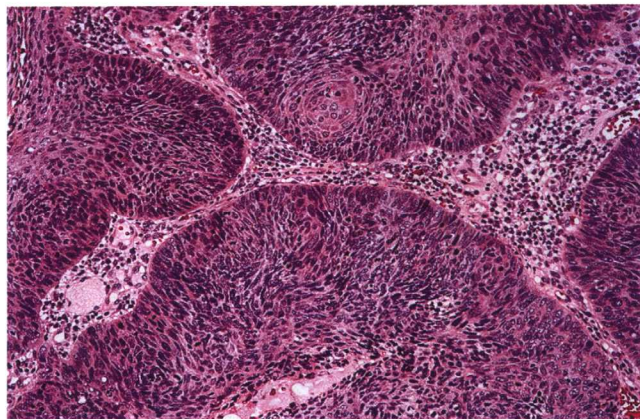


图19.22 外阴基底细胞样鳞状细胞癌,表现出其外周栅栏状排列和强嗜碱性染色特征。

转移性腺癌鉴别^[203]。曾有1例报道显示具有产生黏液和神经内分泌的特征^[199],1例具有恶性肌上皮瘤的特征^[193],另外1例类似于涎腺低度恶性多形性腺瘤^[204a]。

外阴可以发生**皮脂腺癌(sebaceous carcinoma)**其形态与比较常见的头颈部皮脂腺癌相同^[191]。

黑色素细胞肿瘤 Melanocytic tumors

黑色素细胞痣(melanocytic nevi)可以发生于外阴,特别是在大阴唇。成人的黑色素细胞痣几乎全为皮内痣或复合痣。有时,年轻女性的痣可见明显的交界性成分,其中增大的交界痣细胞巢的大小、形状和部位变异很大,可能导致过诊断为恶性黑色素瘤^[207, 221]。(非典型性)生殖器痣[(atypical) genital nevus]有时用于这种镜下诊断棘手的病变^[208]。

恶性黑色素瘤(malignant melanoma)是仅次于鳞状细胞癌的外阴第二种最常见的恶性肿瘤,约占外阴所有恶性肿瘤的 10%^[212, 215]。绝大多数患者诊断时的年龄已经超过50岁,这一点在与生殖器痣鉴别时非常重要^[218, 219]。多数病变在诊断时已是晚期(Clark 分级Ⅲ或者Ⅳ级)^[223](图 19.23)。镜下表现类似于皮肤黑色素瘤(见第4章)(图 19.24A)。有时肿瘤由排列成束状的梭形细胞组成,类似于肉瘤(图 19.24B)。常用的治疗是外阴根治性切除术和双侧腹股沟淋巴结清扫,但是浸润深度 $\leq 1.75\text{mm}$ 的小病变可行广泛的局部切除^[209-211, 214]。总的 5 年生存率大约为 35%^[206, 217]。淋巴结的情况、原发性肿瘤的分级或深度以及溃疡形成是影响预后最

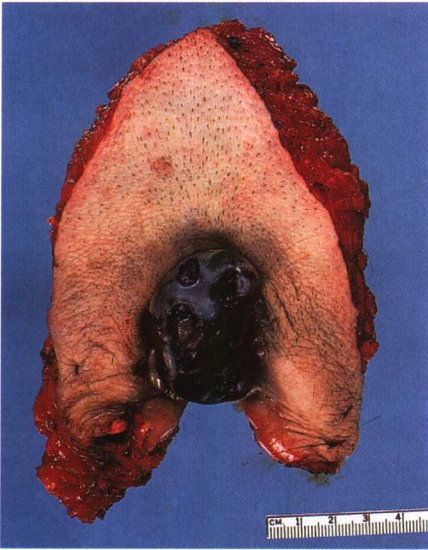


图19.23 外阴恶性黑色素瘤的大体表现。肿瘤体积大，息肉状，明显的色素沉着，可见溃疡。

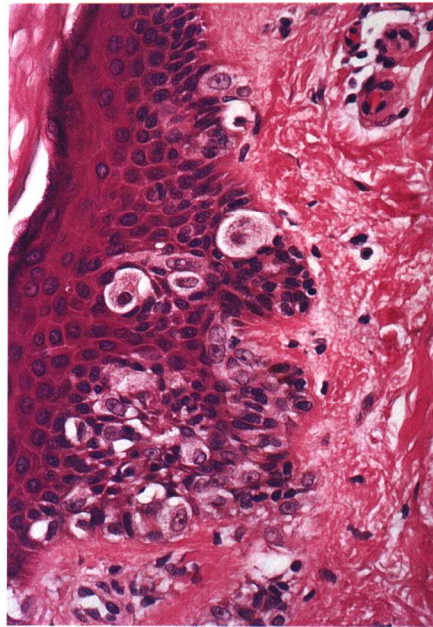
重要的参数^[205, 213, 216, 217, 220, 226]。有人提出DNA倍体也能提供预后信息^[224]。已经发现某些外阴黑色素瘤病例与HPV相关^[222]。

有文献记载外阴恶性蓝痣可发生卵巢转移^[225]。

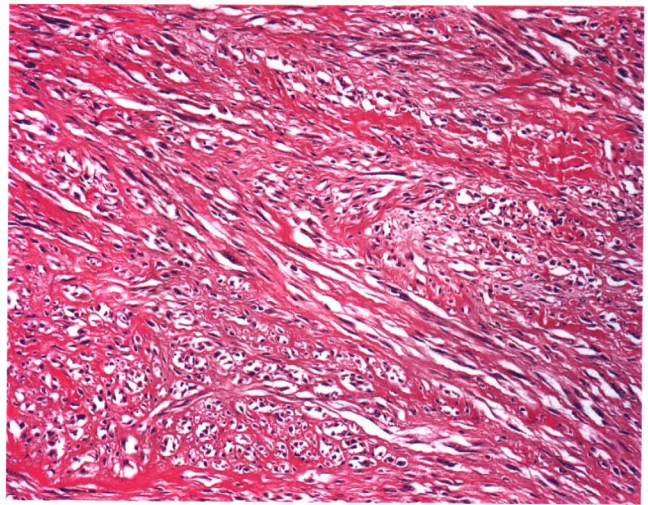
侵袭性血管黏液瘤和相关病变 Aggressive angiomyxoma and related lesions

侵袭性血管黏液瘤(aggressive angiomyxoma)是一种软组织肿瘤，通常发生于会阴部。常常表现为外阴肿物，临床上类似于前庭大腺囊肿^[227, 244](图19.25)。多数患者为10~30岁的女性，但有发生于儿童的病例报告^[229, 247]。类似的肿瘤在男性阴囊已有报告^[234]。

大体检查外观水肿，境界不清(图19.26)。镜下显示间质细胞稀少，缺乏非典型性或核分裂像，并且掺杂相当大的扩张血管，血管外膜玻璃样变增厚(图19.27)。这种肿瘤与下面描述的比较常见的良性纤维上皮性息肉不同，因为它的体积较大，部位较深，并且无怪异的间质细胞。超微结构和免疫组化特征提示为原始间叶细胞，局部表现为肌样特点^[236a, 243]。酸性黏液染色仅呈弱阳性，提示这种肿瘤水肿性超过黏液性。其鉴别诊断包括伴有淋巴水肿的外阴肥厚^[245]。1例细胞遗传学分析显示累及12q14-15的染色体易位^[235]。



A



B

图19.24 外阴恶性黑色素瘤。A. 浅表扩散型，表现为典型的Paget样细胞上皮内生长。B. 黑色素瘤呈梭形细胞束状方式生长，酷似间叶性肿瘤。

坐骨直肠以及腹膜后间隙复发常见，可能是因为手术难以完全切除肿瘤^[228, 241]。另外，有报告两个典型病例伴有肺的转移^[227a, 242]。

血管肌纤维母细胞瘤(angiomfibroblastoma)是良性外阴肿瘤，特点是富于细胞的区域和细胞稀少的区域交替出现，并且混杂有小血管^[230, 231, 246]。梭形和肥胖的间质细胞聚集在血管周围(图19.28)，这些细胞免疫组化染色波形蛋白、结蛋白以及激素受体阳性，而