

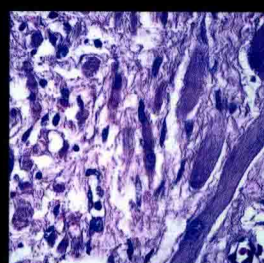
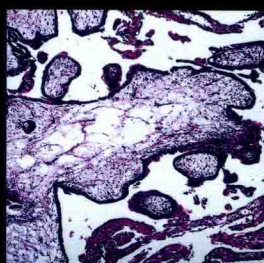
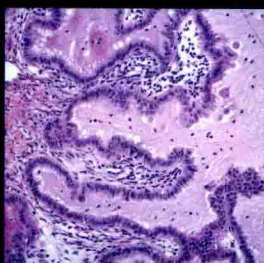
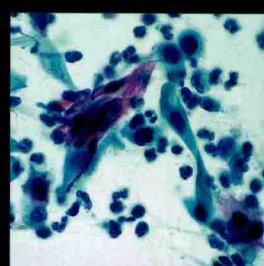
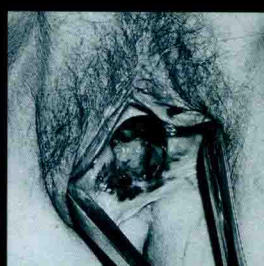
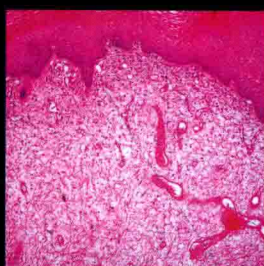
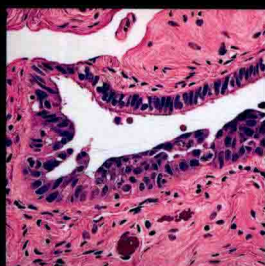
罗塞 - 阿克曼

外科病理学

第 10 版

乳腺与女性生殖系统分册

原 著 Juan Rosai
主 译 郑 杰
副主译 沈丹华 薛卫成



ELSEVIER



北京大学医学出版社

罗塞 - 阿克曼

外科病理学

(第10版)

乳腺与女性生殖系统分册

原著 Juan Rosai

主译 郑杰

副主译 沈丹华 薛卫成

北京大学医学出版社

Peking University Medical Press

图书在版编目 (CIP) 数据

罗塞 - 阿克曼外科病理学: 第 10 版. 乳腺与女性生殖系统分册 / (意) 胡安·罗塞 (Juan Rosai) 原著; 郑杰主译. —北京: 北京大学医学出版社, 2017.8

书名原文: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, tenth edition

ISBN 978-7-5659-1649-6

I. ①罗… II. ①胡… ②郑… III. ①外科学—病理学②乳房疾病—病理学③女生殖器—病理学 IV. ①R602 ②R655.8 ③R711.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 192302 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2013-8874

ELSEVIER

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

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

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

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Tenth Edition

Copyright © 2011, Elsevier Inc. All rights reserved.

ISBN-13: 978-0-323-06969-4

This translation of Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Tenth Edition by Juan Rosai was undertaken by Peking University Medical Press and is published by arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Tenth Edition by Juan Rosai由北京大学医学出版社进行翻译, 并根据北京大学医学出版社与爱思唯尔 (新加坡) 私人有限公司的协议约定出版。

《罗塞-阿克曼外科病理学 (第10版): 乳腺与女性生殖系统分册》(郑杰 主译)

ISBN: 978-7-5659-1649-6

Copyright © 2017 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Peking University Medical Press.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier (Singapore) Pte Ltd. Details on how to seek permission, further information about the Elsevier's permissions policies and arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at our website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Peking University Medical Press (other than as may be noted herein).

注 意

本译本由Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 和北京大学医学出版社完成。相关从业及研究人员必须凭借其自身经验和知识对文中描述的信息数据、方法策略、搭配组合、实验操作进行评估和使用。由于医学科学发展迅速, 临床诊断和给药剂量尤其需要经过独立验证。在法律允许的最大范围内, 爱思唯尔、译文的原文作者、原文编辑及原文内容提供者均不对译文或因产品责任、疏忽或其他操作造成的人身及/或财产伤害及/或损失承担责任, 亦不对由于使用文中提到的方法、产品、说明或思想而导致的人身及/或财产伤害及/或损失承担责任。

Published in China by Peking University Medical Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

罗塞 - 阿克曼外科病理学 (第 10 版): 乳腺与女性生殖系统分册

主 译: 郑 杰

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumppress.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 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 889mm × 1194mm 1/16 印张: 24.25 字数: 893 千字

版 次: 2017 年 8 月第 1 版 2017 年 8 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1649-6

定 价: 198.00 元

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)

罗塞 - 阿克曼

外科病理学

(第 10 版)

乳腺与女性生殖系统分册

译者名单

主 译 郑 杰

副主译 沈丹华 薛卫成

译(校)者 (按姓名汉语拼音排序)

北京大学医学部病理学系 黄 欣 李 敏 刘从容 柳剑英 梅 放 郑 杰

译者前言

《Rosai & Ackerman 外科病理学》第 10 版中文译本在所有译者的共同努力下与读者见面了。首先要对他们的辛勤劳动致以衷心的感谢。

虽然对医学生、临床医生也有借鉴，但本书的主要阅读对象是病理医生。作为一本病理医生的基本外科病理学教科书，本书是不可能面面俱到的。但恰恰由于采取了点面结合、繁简适度的写作技巧，本书的系统性和可读性增加了，具有极高的参考价值。本书体现了作者的聪明和智慧，融入了作者自己对外科病理学精髓的理解和丰富的实践经验。

本版对免疫组织化学和具有诊断价值的分子病理学给予了特别关注。将免疫组织化学和分子病理学标志物引入诊断病理学常规也是时代的要求和发展趋势。

诊断病理学是典型的实践科学。病理医生的成长需要书本知识与有效率的实践的有机结合。在书斋里闭门苦读，不重视实践，或只满足于忙忙碌碌的实践，不注意理论武装，都不能成为一个好的病理医生。感觉到的事物未必就能理解，只有理解了，才能更好地感觉。真诚地希望年轻的病理住院医师能通读一本像《Rosai & Ackerman 外科病理学》这样的经典教科书。

由于翻译时间紧迫，加之译者的学识和实践经验参差不齐，纰漏和错误在所难免，诚挚欢迎批评指正。

郑 杰
2013 年 10 月

著者前言

第10版

本书自上一版出版至今已经过去7年了，在这期间，外科病理学实践发生了重大变化。免疫组织化学取得了长足的进展，其对于病理学实践已经成为必不可少的辅助技术。或许从来也没有，今后也不会有哪一种技术能像免疫组织化学技术那样改变外科病理学的实践方式。新一代的病理医师已经将进行某些抗体的免疫组织化学染色视为理所当然。殊不知40年前即使有名望的病理医师也得不到这些抗体——他们的所有诊断和对组织发生方面的考虑都只能基于在苏木素染色切片上见到的生长方式和细胞形态学，并且偶尔只能借助于一种或几种“特殊染色”以得到并非很有说服力的帮助。

现在，我们还处于另一种转变之中，这种转变是由分子遗传学研究取得的大量新知识应用于病理学标本造就的。分子遗传学的潜力以及——在一些方面的——实际应用显然已得到了相当的强调。也许更有益的是应该反思一下，这种新信息的强大冲击对新一代病理医师的外科病理学实践的影响，以及外科病理学所依据的传统的大体和显微镜下检查也许有逐渐被淡忘的危险；这之中有些可能是不可避免的，也可能并非所有这一切都是不为人所乐见的。然而，那些久经考验的检查方法所能提供的信息仍然如此丰富而又可靠，人们无法想象任何忽略或忽视它们的想法。基于这些原因，新的第10版责无旁贷，融入了许多应用分子遗传学新技术取得的可靠成果（重点放在临床应用已见成效的成果），并将它们与病理医师从长期以来得心应手的形态学方法得出的结果和结论进行比较。

John KC Chan 医生承担了大多数篇章的这种艰难的整合使命，他是少数几位能够将非凡的常规病理学知识与分子遗传学的技术原理、可能的应用和潜在的陷阱结合在一起的新型外科病理学家的杰出代表。

在这期间，发生的另一个重要变化是：有关标准化、管理制度和法律责任方面的要求不断增加。这个变化已促使各种病理学组织制定了一系列指导原则，以帮助病理医师适应日渐复杂的体制。

此外，在这期间，电子信息系统对外科病理学实验室的几乎所有工作都产生了重要影响，从某种程度上说，病理学实践已经离不开电脑了。

要适应这个快速变化和不断扩展的领域并使本书涵盖相关的内容实属不易。需要考察的信息量是如此之大，即使仅仅考察已经证实的信息或明显重复的信息也实属不易；而且，建立外科病理学分科的倾向——每一个分支都有自己的惯例和专门术语——也已加速。总而言之，这些因素都是本书写作的巨大负荷，以至于人们不禁要问，这是否超出了一个人的承受能力。然而，正如读者看到的，不要问我是如何做到的，新的第10版即将面世了，并且再一次主要是由一位作者写就；作者再次希望，有些专门技术的不可避免的缺失（无论何种原因所致）能够被一些人所称的“一个人发出的最终的简单声音”所补偿。同样，作者继续秉持了务实风格，并为此付出了不懈努力，这也是本书无可匹敌的原作者 Lauren V. Ackerman 医生（1905—1993）赋予本书的风格。

显然，外科病理学包涵很多高度专业化的领域（主要但不局限于非肿瘤领域），要保持本书的连贯性，不能没有其他专家的参与。我非常幸运，得到了诸位杰出专家（已列在参著者名单上）的通力合作。他们把自己的丰富专业知识慷慨地贡献给了本书，在此特别表达诚挚的感谢。

一本书经过多次再版，原来的正文和插图自然会不断更新。在过去版本的几位撰稿作者中，我特别要感谢 Morton E. Smith（第30章）、Robert E. Vickers（第6章）和 John Morrow（有关外科病理学信息系统和自动化解剖

病理学系统模式的部分，第1章）三位医生。

我还要感谢我的许多同仁和助手，他们有的慷慨贡献了自己存档的图片材料，有的指出了本书的不准确、疏漏、重复或印刷错误之处。我要特别感谢下面几位，他们是意大利布雷西亚的 Fabio Facchetti 医生，佛蒙特州南柏林顿的 Robert Erlandson 医生，澳大利亚布里斯班的 Robin A. Cooke 医生，哥斯达黎加圣何塞的 Juan José Segura 医生，西班牙巴塞罗那的 Pedro J. Grases Galofrè 医生，意大利圣乔瓦尼罗通多的 Michele Bisceglia 医生，米兰国家癌症研究所前细胞技术主管 Loredana Alasio 女士。我还要感谢意大利蒙萨的 Francesca Bono 医生，她协助制作了第3章中很长的免疫组织化学标志物表。

我所参与的本书不同版本的撰写工作是在不同地方完成的：第5版在华盛顿大学（圣路易斯），第6版在明尼苏达大学（明尼阿波利斯），第7版在耶鲁大学（纽黑文），第8版在 Sloan-Kettering 癌症中心（纽约），第9版在国家癌症研究所（米兰），而第10版是在意大利诊断中心。不论在什么地方，我都从我的同仁那里学到了许多知识，并从他们那里吸取了许多意见和建议。我

非常感谢每一个地方的许许多多的病理医师、病理住院医师和病理学研究生，他们默默无闻地为本书作出了很多贡献。我想他们会在本书的一些陈述中发现他们自己的观点。这些亲爱的同事实在太多了，无法一一列举，在此我提出我最近的两位助手 Tshering Dorji 医生和 Giovanni Fellegara 医生作为他们的代表。

我还要再次感谢我的妻子 Maria Luisa Carcangiu 医生对本书作出的巨大贡献。她参与了本书出版过程中各方面的工作，包括提出无数概念和实践方面的建议，进行了冗长的文字校对和参考文献的双向校对，更不要说她是我许多近乎崩溃时刻的精神支柱。

最后，我要感谢 Armanda Locatelli 夫人，她自始至终都以准确、快捷和极具奉献精神的工作予以协助。

对从事我们这种要求极高、压力十足的美妙职业——外科病理学的朋友们，我衷心希望本书会对你们有所帮助。

Juan Rosai MD

Director, International Center for Oncologic

Pathology Consultations

Centro Diagnostico Italiano (CDI)

意大利米兰，2011年

著者前言

第1版

对于外科病理学——活体病理学——这个大的学科领域而言，本书只是一本入门书。从任何角度来说，本书都不企图替代普通的病理学教科书。本书是作为这些教科书的补充而撰写的，读者应该在学习普通教科书之后或已有一定学科基础的前提下阅读本书。本书并不是包罗万象的，因为本书是将重点放在常见病变上而不是放在罕见病变上，而且在很大程度上，本书是基于作者的个人经验撰写的。

本书既是为医学生撰写的，也是为日常工作离不开外科病理学的医师撰写的。后者不仅包括外科医师和病理医师，还包括在其他一些领域工作、其决策受到病理报告影响的医师，如放射科医师和内科医师。本书自始至终强调大体病理学的重要性，运用了将大体所见与临床观察联系起来的做法。本书对大多数病理图片的选择原则是：它们要代表各种外科疾病的典型表现；作者也禁不住选用了一些自己遇到的很有意思的、罕见疾病的图片。本书每章末尾均附有参考文献，不仅列出了相对近期且容易得到的文献，还列出了一些可以引导读者详细了解有关题目的文献。

Zola K. Cooper 医生（病理学和外科病理学助教）撰写了皮肤一章中的一节；David E. Smith 医生（病理学和外科病理学助教）撰写了中枢神经系统一章。鉴于他们的学科背景以及他们目前负责的领域，他们完全有资格承担各自的任務。在此特别致以最诚挚的感谢。

Barnes 医院的许多外科同仁在有意无意间也为本书的撰写工作提供了诸多帮助。在这里，我要特别感谢 Charles L. Eckert 医生（外科学副教授），他允许我经常不断地向他请教问题，并毫无保留地介绍了自己的经验。

还要感谢接替我做 Ellis Fischel 州立肿瘤医院病理医师的 Richard Johnson 医生，他允许我使用那里的所有材料。退伍军人医院病理科的 Franz Leidler 医生也给予了通力合作。

我还必须感谢 H.R. McCarroll 医生（整形外科学助教），他给本书的骨与关节一章提出了许多建设性意见；还要感谢 C.A. Waldron 医生，他帮助我完成了与口腔相关的几节。在给予我特别帮助的其他朋友和同事中，我要特别提到以下诸位医生，他们是 Carl E. Lischer、Eugene M. Bricker、Heinz Haffner、Thomas H. Burford、Carl A. Moyer、Evarts A. Graham、Robert Elman、Edward H. Reinhard、J. Albert Key、Glover H. Copher、Margaret G. Smith 和 Robert A. Moore。

我们制图室的 Cramer K. Lewis 先生对我提出的要求总是非常耐心，他的努力和技艺是无与伦比的。我们医学图书馆的 Marion Murphy 小姐和她的助手也不知疲倦地奉献了她们的时间。

随着麻醉学、抗生素和术前术后护理领域的进步，对于不同的器官，现代外科学已经可以进行根治性部分或全部切除。当今，人们对外科医师的要求是要有基础科学的丰富背景知识，无论是化学、生理学，还是病理学。现代外科医师不但要问自己：“我能做好这个手术吗？”，而且还要问自己：“这位患者手术以后如何处置？”。希望本书能以某种形式在养成这种态度方面有所贡献。

Lauren V Ackerman MD
美国密苏里州圣路易斯，1953 年

目 录

译者名单.....	vii
译者前言.....	ix
著者前言（第 10 版）.....	xi
著者前言（第 1 版）.....	xiii

第 1 章

女性生殖系统 — 外阴.....	1
女性生殖系统 — 阴道.....	25
女性生殖系统 — 子宫：子宫颈.....	38
女性生殖系统 — 子宫：子宫体.....	79
女性生殖系统 — 输卵管.....	143
女性生殖系统 — 卵巢.....	155
女性生殖系统 — 胎盘.....	238

第 2 章

乳腺.....	261
---------	-----

女性生殖系统

外阴、阴道、子宫-子宫颈、子宫-子宫体、
输卵管（包括阔韧带和圆韧带）、
卵巢、胎盘

1

外 阴

黄 欣 李 敏 刘从容 译 刘从容 郑 杰 校

章 目 录

正常解剖学	1	治疗	6
异位乳腺和相关病变	2	预后	6
炎症性疾病	2	微小浸润癌	7
所谓的“慢性外阴营养不良”	2	其他组织学类型	8
人类乳头状瘤病毒和外阴病理学	3	Paget病	9
湿疣和脂溢性角化病	4	其他上皮性肿瘤	11
鳞状上皮内病变	5	黑色素细胞肿瘤	12
浸润性鳞状细胞癌	6	侵袭性血管黏液瘤和相关病变	12
一般特征	6	其他肿瘤和瘤样病变	14
形态学、组织化学、免疫组织化学和		前庭大腺和相关结构的病变	15
分子遗传学特征	6	女性尿道病变	15
扩散和转移	6		

正常解剖学

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]。

大阴唇被覆角化型上皮，包括所有的皮肤附属器：毛囊、皮脂腺、大汗腺和小汗腺（外分泌）^[3]。小阴唇的前庭部分被覆非角化型复层鳞状上皮，外侧部分被覆薄层角化型上皮。小阴唇的皮肤附属器通常缺如，偶尔可见汗腺和皮脂腺。

前庭大腺（Bartholin腺）是主要的前庭腺体，具有

管泡状结构，由分泌黏液的柱状细胞构成的腺泡和衬覆移行上皮的导管组成^[2]。小的前庭腺体为单管型腺体，由分泌黏液的柱状上皮衬覆，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，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，继而与前庭的复层鳞状上皮相连。

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。

大多数外阴淋巴液引流至腹股沟浅淋巴结，而阴蒂内的淋巴液直接引流至深部淋巴结。

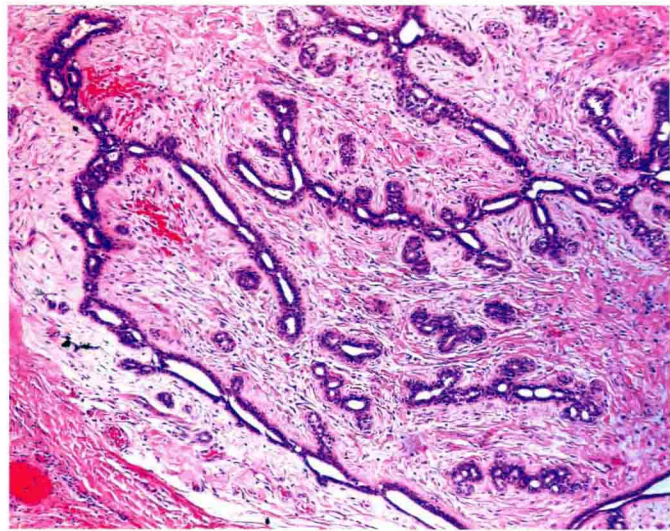


图1.1 外阴纤维腺瘤，发生于异位乳腺组织。

异位乳腺和相关病变

外阴可出现**异位乳腺组织**，它们沿胚胎发育过程中起至腋窝、终止于腹股沟的原始乳线分布。异位乳腺组织既可发生正常部位乳腺可发生的许多生理和病理变化，也可出现似乎只有这个部位特有的病变。这些变化包括妊娠期乳腺肿胀和泌乳、囊肿^[18]、特殊的乳腺增生性改变、所谓的假血管瘤性间质增生（具体见第2章）^[13]、纤维腺瘤（包括幼年型）^[6,13,16]（图1.1）、叶状肿瘤^[7,17]和癌^[9,14,15,18]。此部位的乳腺癌多为导管癌，包括一些变异型（如黏液小管癌）。文献报道认为，外阴的乳腺癌与双侧乳腺癌相关^[10]。

此外，外阴常见的良性肿瘤，如乳头状汗腺瘤，可能来源于异位乳腺组织（见11页）。

炎症性疾病

在女性，**梅毒**通常最早累及外阴。显微镜下，典型的梅毒下疳由浆细胞、淋巴细胞和组织细胞组成；表面常有溃疡形成；伴有中性粒细胞浸润和坏死碎屑。其显微镜下表现并不完全特异，如同时存在大量浆细胞浸润和动脉内膜炎，则应警惕梅毒的可能。有时，梅毒的诊断也可基于腹股沟肿大淋巴结的显微镜下表现作出：淋巴结被膜和被膜周围纤维化，淋巴滤泡增生，浆细胞浸润和动脉内膜炎。动脉内膜炎是最具诊断意义的形态学线索，最易出现在淋巴结被膜内外。

腹股沟肉芽肿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、不产生孢子、有荚膜的杆菌^[22,31,36]。腹股沟肉芽肿病变最初为隆起的、质地较软的肉芽肿，之后通过向周围扩展和形成溃疡而逐渐增大。显微镜下，真皮内可见致密的组织细胞和浆

细胞浸润，并有散在小脓肿形成^[35]。确诊的依据是找到Donovan小体，后者为组织细胞胞质内有包膜的圆形小体，在HE染色切片上即可看到，但Giemsa或Warthin-Starry染色后更容易观察。当皮肤因慢性炎症刺激而出现明显的假上皮瘤样增生时，应与非常罕见的鳞状细胞癌鉴别，后者也可出现在这个部位^[19]。腹股沟肉芽肿可以扩散至腹膜后，形成类似于软组织肿瘤的改变^[21]。

性病性淋巴肉芽肿是由衣原体感染引起的性病，与L1、L2和L3血清学型一致^[30,32,40]。性病性淋巴肉芽肿主要累及淋巴管和淋巴组织。其最初表现为性接触部位的小溃疡，常被忽略。腹股沟淋巴结肿大是首发的临床表现，显微镜下，为浅染的上皮样细胞围绕的星芒状小脓肿^[27]。随着疾病的进展，可以形成广泛的瘢痕，常导致尿道、阴道和肛门的瘘管形成及狭窄。诊断可通过皮内试验（Frei试验）、补体结合试验或免疫荧光染色明确作出^[24]。血清免疫球蛋白水平通常显著升高。Rainey^[34]报道了11例在淋巴肉芽肿性狭窄部位发生的鳞状细胞癌或腺癌，大多数肿瘤位于肛门直肠区域。

Crohn病可累及外阴区^[20,28,29,39]。一些外阴Crohn病伴有会阴区病变和瘘管形成。但在另一些病例，外阴和肛门的病变之间有正常组织分隔。肉眼检查，可见红斑，继而形成溃疡。显微镜下，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，因为部分患者随后会进展为肠道Crohn病或肉芽肿性唇炎^[25]。

Behçet病可累及外阴区，虽然罕见。显微镜下表现为非特异性溃疡^[26,37]。

外阴坏死性筋膜炎可见于女性糖尿病患者，死亡率很高。可采用广泛手术切除病变组织进行治疗^[36]。

外阴前庭炎的显微镜下特征是：以外阴前庭区的黏膜固有层和腺体或导管周围的结缔组织为主的慢性炎细胞浸润^[33]。目前尚无人乳头状瘤病毒（HPV）感染的证据^[23]。

所谓的“慢性外阴营养不良”

有一组外阴疾病发病机制不同，却拥有一些相同的临床表现。它们通常表现为皮肤的不规则斑块状增厚，伴有严重的瘙痒。颜色一般为白色的，因此，传统上常用**白斑**一词来描述这类病变表现。另外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，部分病变出现外阴软组织萎缩和皱缩，因而被称为**外阴干皱**。

对于出现部分上述临床特征的病变，特异性诊断十分重要，通常要依靠组织活检^[48]。如果病变范围较大，并且不同部位的病变表现多样，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、扁平苔藓或慢性单纯性苔藓^[41]。

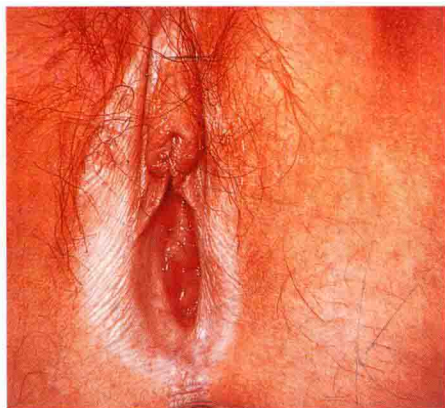


图1.2 外阴硬化性苔藓的临床表现。

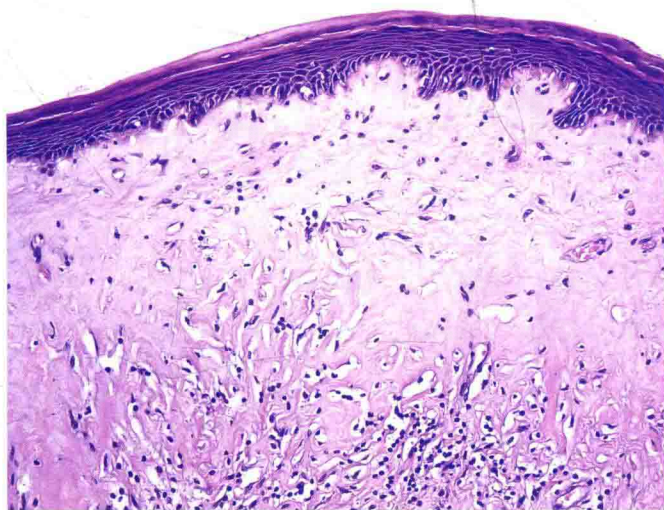


图1.3 外阴萎缩性硬化性苔藓。一侧为邻近萎缩表皮的较厚的、细胞稀少的水肿层，而另一侧为炎症性间质。

2. 鳞状上皮内病变（见5页）。
3. 所谓的“慢性外阴营养不良”。这是一个受到高度质疑的名称^[41,50]，包含两种疾病，即硬化性苔藓和角化病，虽然有时它们可以并存，但应将它们视为两种独立的疾病。

外阴硬化性苔藓也称为萎缩性硬化性苔藓，可发生于任何年龄组，包括儿童^[46]（图1.2）。外阴是儿童硬化性苔藓的最常见部位，它们多数在青春期即可自行消退^[49]。外阴硬化性苔藓的组织学表现与其他部位的皮肤硬化性苔藓相似，但并不完全相同（图1.3）。有人提出，显微镜下诊断硬化性苔藓的最低组织学标准是：在浸润的炎细胞和上皮和（或）血管壁之间的交界面上，出现细胞的空泡反应，并可见各种厚度的真皮硬化带（均质、玻璃样嗜酸性胶原带）^[43]。早期的硬化性苔藓很难诊断，病变不易察觉，与毛囊间的皮肤组织相比，附属器结构的变化更为突出^[53]。这种表现与扁平苔藓难以鉴别^[44]。表面被覆上皮通常特征性地出现萎缩，偶尔会出现灶状假上皮瘤样增生

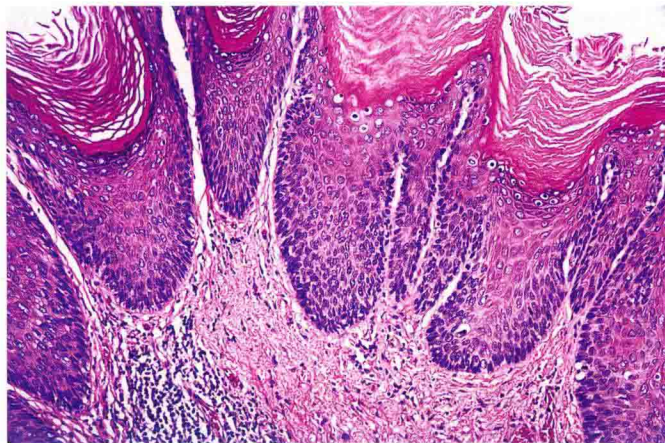


图1.4 外阴的显著鳞状细胞增生（角化病），伴有乳头状瘤病及其下方间质的慢性炎症。细胞无明显非典型性。

^[51]。奇怪的是，有报道发现，真皮内浸润的淋巴细胞存在克隆性 γ -T细胞受体重排^[54]。

外阴硬化性苔藓是否为癌前病变是一个争议很大的问题。在一项病例研究中，在92例病例中仅有1例发生鳞状细胞癌^[45]；而在另外一项平均随访时间为12.5年、包含290例外阴硬化性苔藓病例研究中，只有12例（4%）发生鳞状细胞癌^[57]。比较一致的看法是，即使外阴硬化性苔藓可以增加癌的发生风险，这种风险也一定很低^[42]。伴有癌的硬化性苔藓病例显示：表皮增厚和一定程度的基底细胞非典型性（特别是与癌邻近的区域），提示伴有外阴上皮内肿瘤形成（vulvar intraepithelial neoplasia, VIN）^[56]。癌相关性硬化性苔藓常有P53过表达，这一事实支持上述观点^[42]。

角化病（又称鳞状上皮增生）的特征为：显微镜下棘层肥厚、颗粒层明显和过度角化，常伴有真皮内轻度慢性炎细胞浸润（图1.4）。在不加限定词的情况下，使用这个术语的一个重要标准是：**细胞没有非典型性**。如果按照这个标准，角化病并非癌前病变。如下证据支持这个观点：病变不具有克隆性，而且没有TP53突变^[47]。这种情况与被命名为**伴有不同分化的外阴棘皮病**略有不同，后者的特征为：显著的棘层肥厚，不同程度的疣状结构，颗粒层消失，表层细胞胞质淡染，以及多层角化不全。有人提出，这种角化病的变异型（HPV检测始终呈阴性）可能是疣状癌的前驱病变或高危因素^[52]。

偶尔，硬化性苔藓和鳞状上皮增生可同时存在，被称为**混合性外阴营养不良**^[55]。此外，外阴上皮内瘤变（VIN）可发生于上述任何一种病变的基础上。目前还缺乏对多种病变不同组合形式的充分认识可能是导致有关这些病种癌变潜能的报道存在巨大差异的原因^[55]。

人类乳头状瘤病毒和外阴病理学

HPV 在外阴病变方面所起的作用与在阴道和宫颈的

病变相似，后面将进行相关的讨论（见 44 页）。在外阴，这些病变包括湿疣（尖锐湿疣和扁平湿疣）、外阴上皮内瘤变（VIN）、浸润性鳞状细胞癌及其形态学亚型^[58]（包括起源于尿道的鳞状细胞癌）和疣状癌^[60]。P16^{INK4a} 免疫组织化学染色有助于确定 HPV 阳性病变^[58,59]。

从实用的角度而言，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

外阴湿疣是由 HPV 引起的性病，通常是由 HPV 6 型引起的。尖锐湿疣是人们比较熟悉的湿疣类型，大体上，其特征为一个或数个隆起而质软的、大小不一的肿块（图 1.5）。显微镜下，其具有复杂的乳头状结构，被覆分化良好的波浪形鳞状上皮，有富于血管的纤维结缔组织轴心，可见单个核炎症细胞浸润（主要为 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞）^[66]（图 1.6 和 1.7）。

另外一种实际上更为常见的湿疣是扁平湿疣（不要与梅毒扁平湿疣混淆）。两种类型的湿疣具有相似的细胞学特征。常见的特征是表层上皮挖空细胞形成（见 45 页）和间质淋巴细胞浸润（图 1.8）。挖空细胞形成是指核周胞质透亮且核膜皱缩（“葡萄干”核）。一般说来，外阴湿疣中的挖空细胞较宫颈湿疣的更为明显。典型的湿疣可见基底细胞或副基底细胞的轻度非典型性，逐渐成熟并过渡为表皮中、表层的挖空细胞；可见较多的核分裂象，但无病理性核分裂象^[61,68]。相反，外阴上皮内瘤变（VIN）表现为基底和副基底细胞出现病理性核分裂象和多形性核，核大而深染（见下一节）。应用 MIB-1 染色很容易发现湿疣的细胞增殖活性升高（与纤维上皮性息肉和鳞状上皮乳头状瘤不同）^[69]。湿疣的 DNA 成分为二倍体和多倍体（包括四倍体和八倍体），而多数 VIN 则为非整倍体^[71]。

有时在儿童或成人的外阴可见缺乏湿疣细胞学特征



图1.6 外阴尖锐湿疣的整体观。



图1.7 外阴湿疣呈乳头状瘤外观。



图1.5 较大的外阴湿疣。

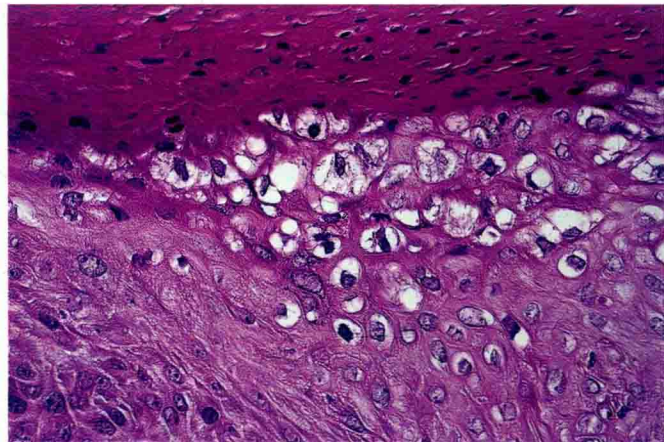


图1.8 外阴上皮中的明显的挖空细胞改变。

的疣状乳头状病变，这些病变常常被称为**鳞状上皮乳头状瘤**，应用 PCR 方法通常可以检测出生殖道型 HPV^[64]。相反，缺乏 HPV 感染的鳞状上皮反应性病变也可出现具有异型性的多核细胞^[65]。另一种需要讨论的外阴病变是形态学上很难与皮肤脂溢性角化病鉴别的病变，当出现在外阴这个特殊部位时，常常伴有 HPV 感染^[63]。湿疣的鉴别诊断还包括特征为表皮过度松解性角化的病变，后者可能与 Darier 病相关，或是 Hailey-Hailey 病的一种类型^[70]。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。

传统上，湿疣应用鬼臼树脂进行治疗。显微镜下这会导致表皮苍白、角化细胞坏死以及核分裂象明显增加。这些变化在治疗 72 小时后消退，到一周时基本完全消失^[72]。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^[67]。目前，临床应用二氧化碳激光治疗这些病变^[62]。

鳞状上皮内病变

与发生于阴道（VaIN）或宫颈（CIN）的同类病变相比，被通称为外阴上皮内瘤变（VIN）的外阴皮肤鳞状上皮非典型增生的病变谱系更宽^[81,86]。传统上，基于临床和病理学特征，后者被分为几种亚型^[78,94]。然而，无论是国际外阴阴道疾病研究学会，还是国际妇科病理医师学会都推荐使用 VIN 这个术语，并将其分为三级（VIN I、VIN II、VIN III 级），而提倡废止使用诸如原位癌、发育不良或以人名命名的术语（为了与许多经典研究保持对应和关联，仍有必要将此类名称进行标注）。

传统上被称为 **Bowen 病** 的 VIN 型表现为：略微隆起的斑块样病变，伴有红色绒毛状外观（图 1.9）^[73]。病变常以大阴唇为中心，可以扩展到会阴和肛门。显微镜下，可见角化过度 and 角化不全，棘层肥厚，以及数量不等的角

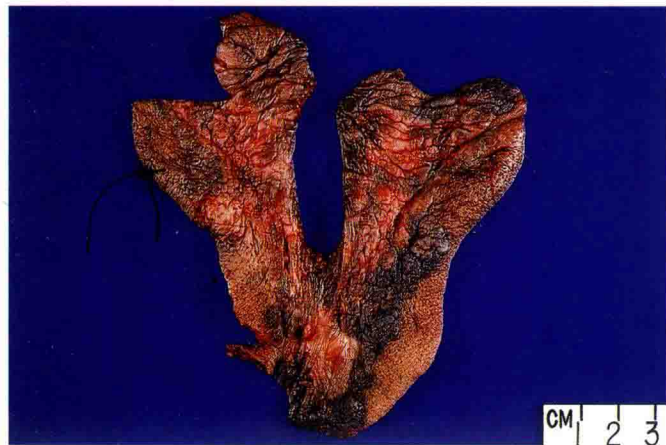


图1.9 外阴上皮内瘤变（VIN）的外阴皮肤切除标本。

化不良的多核细胞和异常核分裂象。病变累及表皮全层，故而对应于 CIN III 级病变（图 1.10）。毛囊开口（毛囊的表皮内部分）常常受累，而汗腺开口（汗腺的表皮内部分）却通常看不到病变^[92,97]。少数情况下，肿瘤细胞可成巢排列，和（或）出现透明胞质，与 Paget 病相似^[74,95]。

被称为 **Bowen 样丘疹病** 的 VIN 型表现为：年轻人外阴或邻近区域的多发性丘疹样病变，常有色素沉着。在临床上其与疣、小的湿疣或痣相似，但在显微镜下细胞具有与 Bowen 病相近的非典型性^[89]。二者的鉴别主要依靠临床表现，但组织学特征存在一些差异。二者的最重要的区别是：在 Bowen 样丘疹病中，异型细胞存在于相对逐渐分化成熟的表皮细胞背景中，且毛囊开口通常并不受累^[92,102]。此类病变可自发消退，尽管常常复发，但通常采取保守治疗^[75]。

相似的组织学表现、DNA 倍体和 P53 表达状况，有时可同时存在^[76]且在统计学上均与 HPV 感染（见下文）明显相关^[107]，这些事实说明 Bowen 病和 Bowen 样丘疹病在病因和发病机制上存在关联。有人据此提议将两者统称为 Bowen 样异型增生^[102]并归入 VIN，但也仍然承认两者在发病年龄和发生浸润癌风险方面存在重要差异^[82]。根据上述提议，此类病变可分别被诊断为 VIN，Bowen 病型和 VIN，Bowen 样丘疹病型。另一种形态学方法将 VIN 分为两型：疣状型或 Bowen 样型（包括 Bowen 病和 Bowen 样丘疹病）和基底细胞样或未分化型。后者的形态学类似于 CIN III，与 HPV 的相关性不如前者高^[91]。尽管还有其他分类提议，但目前大家推崇的是以下 VIN 分类方案：

1. **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，总是与 HPV 感染相关（P16 阳性），多见于年轻女性，并常伴 HPV 阳性的其他下生殖道肿瘤，一般与基底细胞样或疣状浸

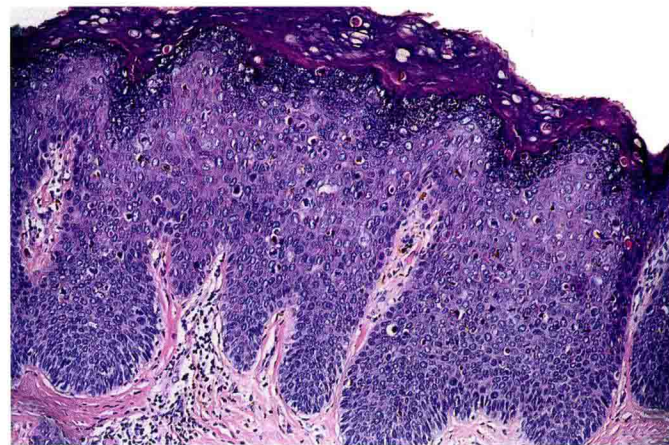


图1.10 VIN III 的典型显微镜下表现。这种改变传统上称为 Bowen 病。

润性鳞状细胞癌相关^[96]。

2. **变异型、单纯型或分化型**^[81,90]：HPV 总是呈阴性，好发于老年女性，常伴有鳞状上皮增生和硬化性苔藓，并与角化型浸润性鳞状细胞癌相关^[77]。显微镜下，细胞分化成熟，具有不同程度的增生和角化现象，副基底层细胞具有非典型性。基底细胞和副基底细胞 Ki-67 (MIB-1) 标记率高，肿瘤细胞不表达 P16，而存在 P53 过度表达以及多种类型的 P53 基因突变^[86,93,103,108]。

传统上认为，低级别的 VIN (VIN I) 通常与低危型 HPV 相关。然而，近来的研究显示，相当一部分病例存在高危型 HPV (尽管不是 HPV-16) 感染^[99]。

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 (包括经典的 Bowen 病) 通常是克隆性的^[83,106]。然而，无非典型性的角化病 (鳞状上皮增生) 也可显示克隆性增生^[101]。

VIN 被认为是浸润性鳞状细胞癌的前驱病变^[105]，其发病率在不断升高，尤其是在年轻女性，因此越来越受到人们的重视^[84]。已有强有力的证据支持上述两者之间存在因果关系，几项研究都表明二者的发生率平行增加，且伴随着 VIN 级别的升高，浸润癌发生的风险也增高^[85]。据说如果不对 VIN III 进行治疗，则大约 10% 的病例将会进展为浸润性鳞状细胞癌，但进展率在不同研究中有很大差异^[100]。VIN 的治疗方法取决于患者的年龄以及病变的大小、形状和分布状况^[100]。局限性病变可以采取局部扩大切除或外阴皮肤切除术^[79]。如果手术切缘呈阳性，则容易局部复发^[80]。局部应用免疫调节剂咪喹莫德治疗后获得了一些有意思的结果。近来一项研究发现，咪喹莫德可使许多病例部分缓解，有些病例甚至完全消退^[104]。

在此领域中，最振奋人心和最有价值的进展是通过 HPV-16 疫苗预防 VIN 病变的发生，初步结果非常令人鼓舞^[87,88]。

浸润性鳞状细胞癌

一般特征

鳞状细胞癌大约占外阴恶性肿瘤的 95%，平均发病年龄在 60 ~ 74 岁之间^[115]。危险因素包括：在有生之年拥有众多性伴侣、吸烟、免疫缺陷和生殖系统的肉芽肿性疾病^[111-113]。外阴癌常常伴有下生殖道其他部位的恶性肿瘤，尤其是宫颈的^[116]。人们由此提出这样一个假说，即整个下生殖道 (宫颈、阴道、外阴和肛周) 的上皮整体上作为一种组织能够对一些特定的致癌因素起反应，尤其是 HPV 感染^[119,120]。

基于流行病学和病毒学研究，以及如前所述，人们将外阴癌分为两类：最常见的类型，发生于老年女性，

与 HPV 感染无关，显微镜下为典型的角化型鳞状细胞癌，伴有角化病 (上皮增生)；另外一型，发生于较年轻的女性，HPV 常常呈阳性，组织学表现为基底细胞样或疣状型，常伴有 VIN (见 5 页)^[109,110,114,117,118,121,122]。

形态学、组织化学、免疫组织化学和分子遗传学特征

外阴浸润性鳞状细胞癌最常发生于大阴唇，也可发生于小阴唇或阴蒂部位^[123,124] (图 1.11)。显微镜下，大部分病例分化好，虽然位于阴蒂部位的肿瘤更易出现间变 (图 1.12A, B)。肿瘤周边常可见 VIN 和角化病^[129]。

外阴鳞状细胞癌的免疫组织化学特征并不是独特的。细胞遗传学检测显示 3p 和 4p 的缺失以及 3q 扩增发生率增高^[125]。在 HPV 阳性和阴性病例，浸润癌成分和周围的 VIN 病变 (如果在浸润性病变的边缘存在 VIN) 似乎具有相似的细胞遗传学改变^[127]。在分子水平，已有几种细胞周期相关蛋白的异常表达的报道^[130]。

在外阴癌中，TP53 和 CDKN2A 失活突变的检出率分别为 75% 和 50%^[128]。

扩散和转移

约 20% 的病例可出现局域淋巴结转移^[133]。阴唇的肿瘤首先转移至腹股沟淋巴结，而阴蒂的肿瘤可直接转移至深部淋巴结。值得注意的是，外阴癌继发溃疡和炎症时常常引起腹股沟淋巴结的反应性增大，临床上可能会与肿瘤转移混淆。

近来，前哨淋巴结活检技术已被引入外阴癌的分期标准和治疗指导^[131]。初步结果表明，这种技术能够非常准确地预测患者腹股沟淋巴结的状况^[132]。Regauer^[134] 建议，即便仅见到个别 CK 阳性细胞，也应视为前哨淋巴结呈阳性，这与其他部位前哨淋巴结的评估原则显著不同。

治 疗

浸润性外阴癌通常采取根治性外阴切除术加双侧腹股沟淋巴结清扫^[136]。髂淋巴结切除和盆腔脏器廓清仅适用于进展期病例^[139]。对于早期病例，可以采取更为保守的局部扩大切除术^[137]。已经证实，手术切缘距肿瘤 1cm 可降低肿瘤的局部复发率^[138]。其他备选的治疗方法包括放疗 (单独放疗或联合化疗^[140]) 以及局部扩大切除辅以放疗^[135,141]。

预 后

大部分的大样本研究表明，经过治疗的外阴鳞状细胞癌的 5 年总生存率为 50% ~ 75%^[145,149,157]。

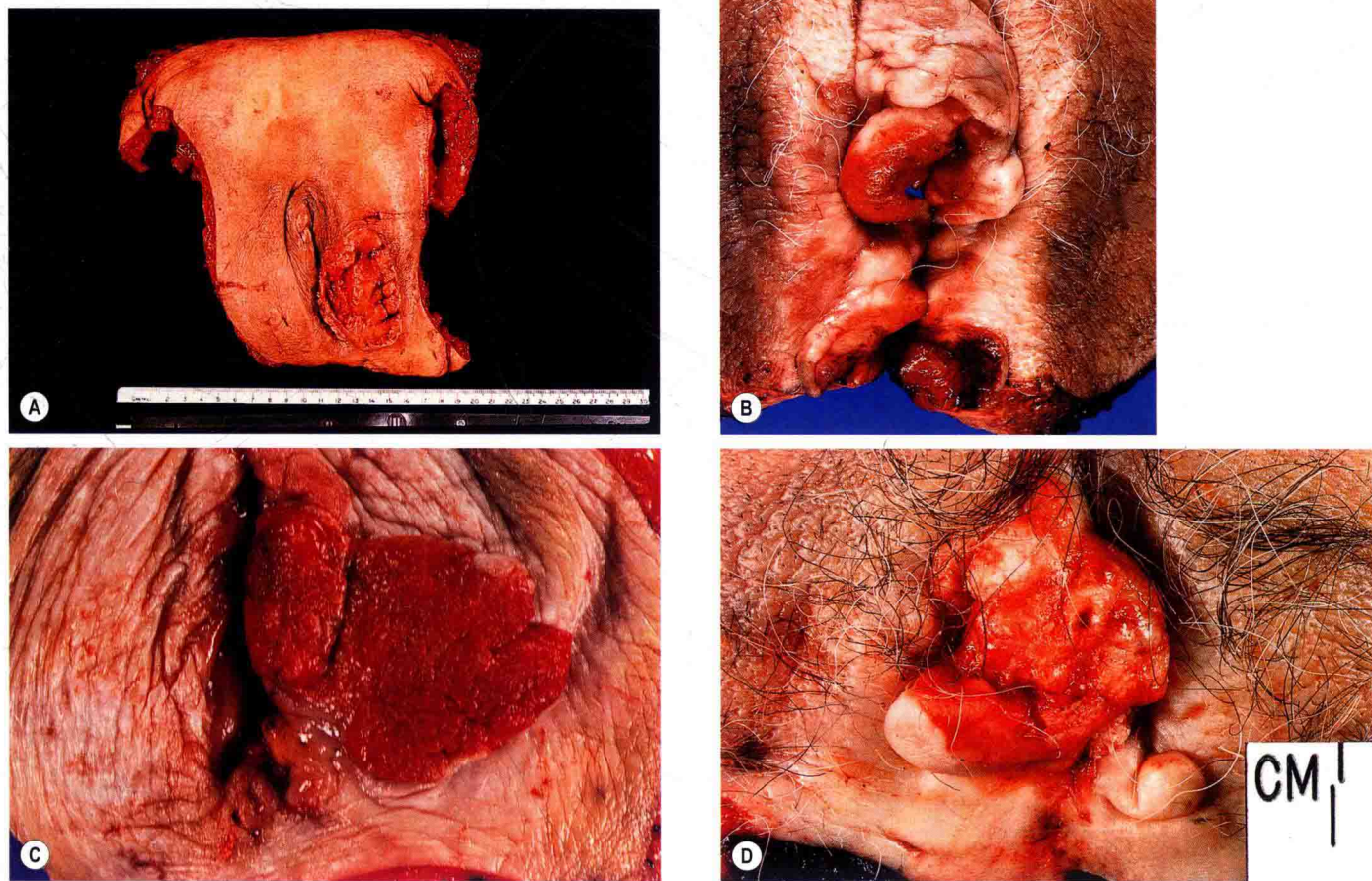


图1.11 外阴浸润性鳞状细胞癌的大体表现。A, 大阴唇的肿瘤。B, 阴蒂的肿瘤。C, 肿瘤累及大小阴唇。D, 巨大肿瘤累及整个外阴。

1. **分期。**分期系统涵盖了最重要的预后因素，包括肿瘤直径、浸润深度和淋巴结的状况^[145,147,149,150,152,155]。迄今为止，后者对预后的指示意义远大于其他指标^[144,159]。
2. **淋巴结被膜外扩散。**在淋巴结受累的病例中，淋巴结被膜外扩散以及转移灶较大是预后差的指征^[148,156]。
3. **浸润性边缘。**原发瘤中出现此特征与淋巴结转移率相关^[143,158]。
4. **血管侵犯。**同上^[143,158]。
5. **分化程度。**有研究表明，肿瘤细胞分化良好与较好的预后明显相关^[146,151]。
6. **周围皮肤状况。**在浸润性癌周边的角化型皮肤中出现VIN病变被认为是预后较好的指征^[146,151]。
7. **间质反应。**伴有明显纤维黏液样间质反应的肿瘤常常发生于年龄较大的患者，生存率较低，且有更广泛的淋巴结转移^[142]。

8. **P53蛋白过表达。**免疫组织化学P53呈弥漫阳性者生存期下降^[153,154]。

微小浸润癌

微小浸润癌是指浸润深度 $< 5\text{mm}$ 的外阴癌（图1.13）。有些作者认为，这些患者因发生淋巴结转移的概率低而无需进行腹股沟淋巴结清扫^[168]。然而，有关例外情况的报道足以使人们对这一提议的明智性^[162,164]、“微小浸润癌”的定义以及这一术语的应用产生严重质疑^[160,161,163,166,169]。或许，只有分化良好且非常表浅（ $\leq 3\text{mm}$ ）的浸润癌才适用保守的外科手术。

有人认为，VIN病变中出现嗜酸性粒细胞是提示可能存在早期浸润的线索，因此，对于这部分区域应进行特别仔细的检查^[167]。此外，同时着染角蛋白和基底膜成