

# 形态学模拟分化型外阴上皮内瘤变和/或硬化性苔藓的高级别鳞状上皮内病变, 扩展其形态学、免疫组化和HPV基因型特征

Laurie M. Griesinger, M.D., Heather Walline, Ph.D., Grace Y. Wang, M.D.,  
Guadalupe Lorenzatti Hiles, Ph.D., M.S., Kathryn C. Welch, M.D., Hope K. Haefner, M.D.,  
Richard W. Lieberman, M.D., and Stephanie L. Skala, M.D.

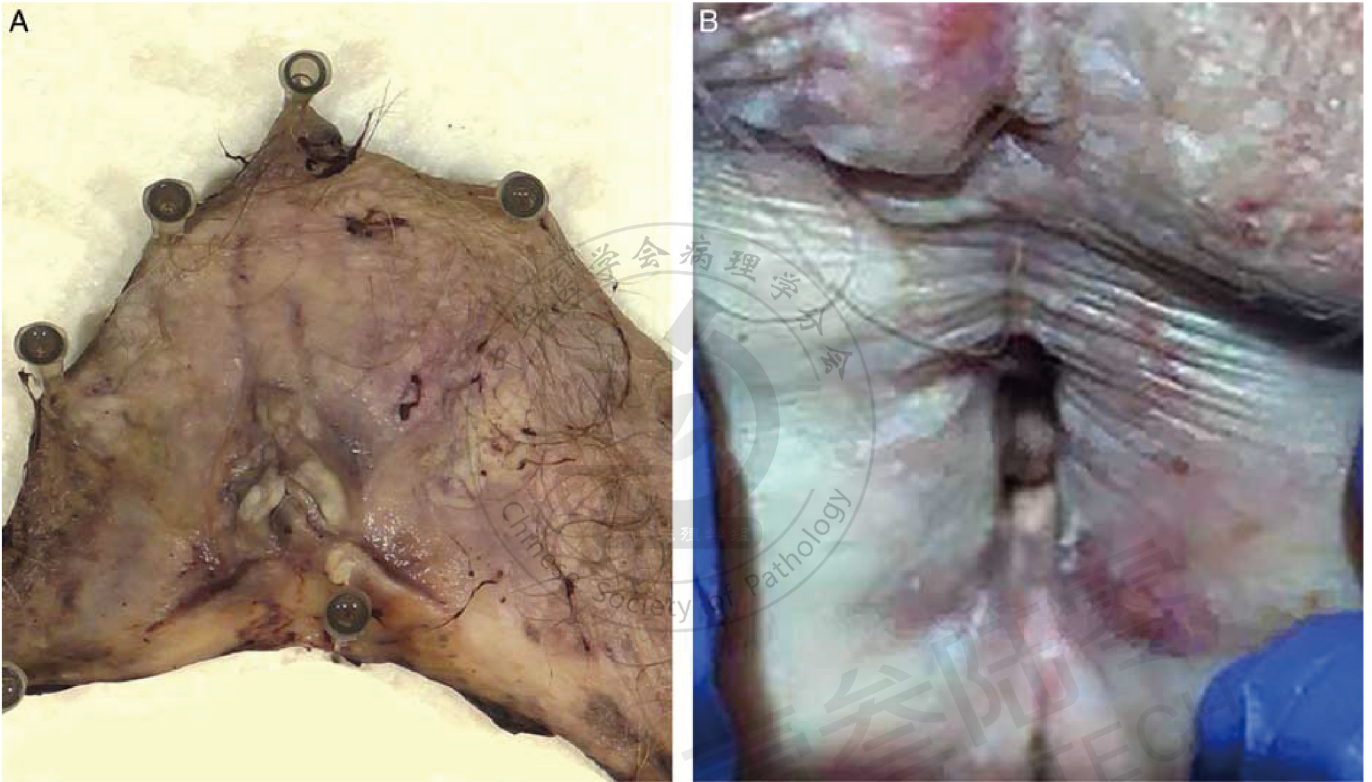
**摘要:** 外阴鳞状细胞癌的发生有两种途径: 人乳头瘤病毒 (HPV) 依赖的高级别鳞状上皮内病变 (以前通常称为外阴上皮内瘤变) 或非 HPV 依赖的 (分化型外阴上皮内瘤变, dVIN)。无论从临床还是病理形态上, 两者区分均较困难。最近报道一组高级别鳞状上皮内病变合并慢性炎症, 类似于 dVIN; 在该组病例中, p53 显示特征性的中层上皮细胞染色 (基底细胞染色缺乏)。从 2 个学术机构的病理数据库中查找 p53 和 p16 免疫组化染色的外阴标本, 共获得 38 份标本 (来自 27 例患者), 每位患者至少选取一个蜡块进行原位杂交和多重 PCR 以检测高危 HPV 情况。所有病例在形态上都类似于 dVIN 或外阴硬化性苔藓, 但具有较高度度的非典型性。除 1 例外, 所有病例免疫组化显示上皮中层 p53 染色, 基底层缺失。HPV 原位杂交所有病例显示 p16 弥漫阳性, 或至少斑块状阳性。在 23 例有效的 HPV DNA 聚合酶链反应结果中, 15 例阳性, 8 例阴性。HPV 阳性病例中, 10 例为 HPV16 型, 5 例为其它高危型。据我们所知, 这是迄今报道的最多的, 类似 dVIN 的高级别鳞状上皮内病变系列研究。既往的研究报告显示所有检测的病例均为 HPV16 阳性, 然而, 我们发现在 HPV 阳性病例中仅 67% 为 HPV16 阳性。该系列病例强调了免疫组化和适当 HPV 原位杂交对准确诊断的重要性, 并扩展了 HPV 相关亚型的谱系。

**关键词:** 外阴上皮内瘤变; 分化型外阴上皮内瘤变; 高级别鳞状上皮内病变; 外阴癌中的人乳头状瘤病毒

(*IJGP*. 2021 May.;40(3):205-213)

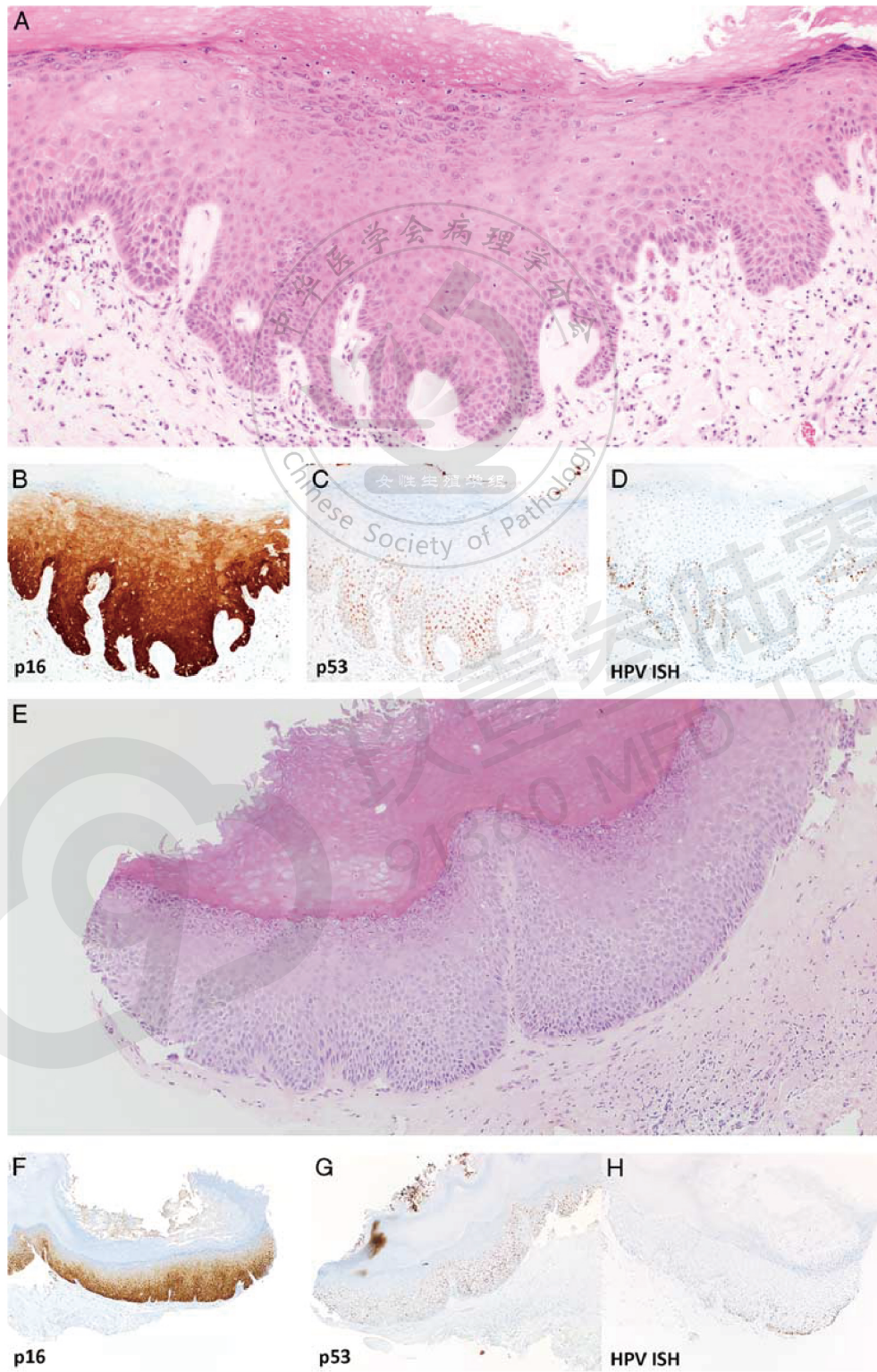
**表 2. 27 例外阴活检及切除标本的形态学特征**

形态学特征	具有特征的样本数/评估的样本总数 (%)
角化过度	26/36 (72)
角化不全	25/36 (69)
颗粒层增厚	20/36 (56)
棘层肥厚	22/36 (61)
全层有异型	18/36 (50)
异常成熟	19/36 (53)
核深染	29/36 (81)
角化不良	33/36 (92)
基底部的不典型性 (严重程度)	
无	1/36 (3)
轻度	12/36 (40)
中度	2/36 (7)
严重	15/36 (50)
棘细胞层水肿	24/36 (67)
核分裂 (上皮细胞出现的位置)	
无	3/36 (8)
基底部	14/36 (39)
中间部	9/36 (25)
较高位置	10/36 (28)
上皮脚伸长	13/36 (36)
苔藓样浸润	18/35 (51)
硬化性苔藓	13/26 (50)
毗邻高级别鳞状上皮内病变	10/30 (33)
毗邻鳞状细胞癌	4/30 (13)

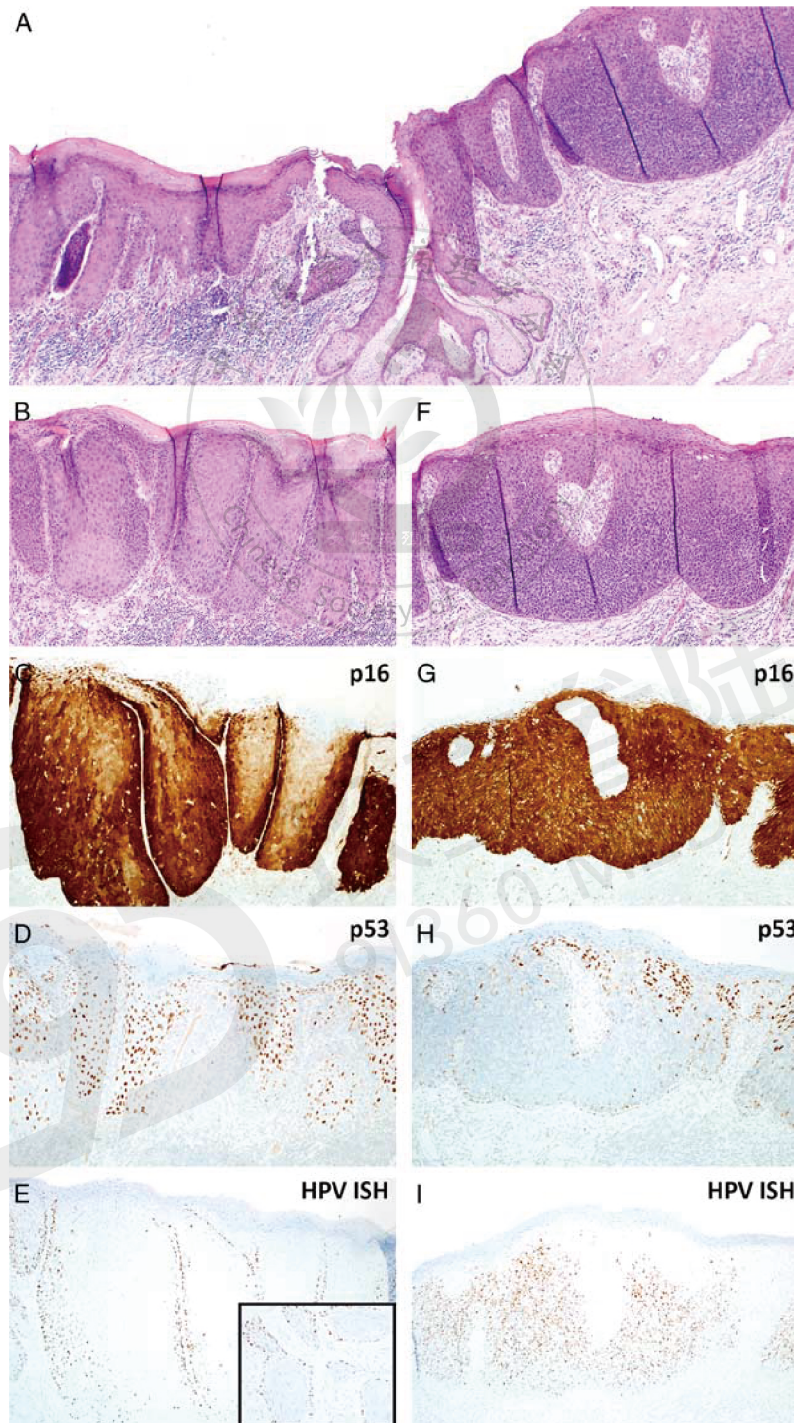


**图1.** 两例长期硬化性苔藓病人的临床表现，活检显示高级别鳞状上皮内病变（HSIL）。A图（18号病人）：98岁女性，长期硬化性苔藓病史，固定的外阴切除标本。多灶白斑，活检时在高级别上皮内病变和硬化性苔藓背景下见浸润性，分化型鳞状细胞癌（组织学特征如图3所示）。B图（12号病人）：57岁女性，长期硬化性苔藓和小阴唇缺失。组织学和免疫组化染色见图2。





**图2.** 来自 12 号病人的两例活检组织。A, E 图：间隔 5 年收集的代表性外阴活检标本显示高级别鳞状上皮内病变的特征，类似于分化的外阴上皮内瘤变（H&E, 100×）。B, F 图：两例免疫组化染色均显示 p16 弥漫阳性（100×）。C, G 图：p53 中层上皮染色，基底层未染色（100×）。D, H 图：两例高危 HPV 原位杂交（ISH）均为阳性（100×）。



**图3.** 患者 18 的外阴切除标本，显示由高级别鳞状上皮内病变（HSIL）发生的侵袭性鳞状细胞癌，类似分化型外阴上皮内瘤变（dVIN）。A 图：低倍镜下（H&E, 40×），组织学切片显示 dVIN 样形态（左）与典型的 HSIL 形态（右）并存。B 图：dVIN 样区域（H&E, 100×）。C 图：dVIN 样区域 p16 呈弥漫性阳性（C, 100×）。D 图：中层上皮异常过表达 p53，基底层未染色（100x）。E 图：HPV 原位杂交，基底层阳性。侵袭性癌巢边缘 HPV 原位杂交（ISH）阳性（E 插图 100×）。F 图：经典 HSIL 区（H&E, 100×）。G 图：典型的 HSIL 区显示 p16 弥漫阳性（100x）。H 图：非异常 p53 表达（100x）。I 图：HPV 原位杂交呈弥漫阳性（100x）。



表1. 病人统计 (n=27)

患者编号	年龄 (yr)	硬化性苔藓病史 (持续时间 yr)	前期治疗	HPV相关疾病史
1	67	有 (2年)	未治疗	无
2	70	有 (15年)	未治疗	无
3	41	不知道	不知道	不知道
4	57	无	咪喹莫特, 激光烧灼 多次切除	HSIL (AIN 3)
5	77	无	咪喹莫特, 激光烧灼 局部外阴切除术	HSIL (VIN 3)
6	50	无	咪喹莫特, 激光烧灼 局部外阴切除术	HSIL (VIN 2)
7	50	无	未治疗	无
8	74	不知道	未治疗	无
9	72	无	咪喹莫特, 激光烧灼 单纯外阴切除术	HSIL (VIN 2)
10	57	有 (24年)	未治疗	HSIL (CIN 3)
11	75	有 (19年)	未治疗	无
12	57	有 (3年)	未治疗	HSIL (CIN 2)
13	65	无	未治疗	无
14	26	有 (2年)	切除	HSIL (VIN 2)
15	46	无	激光灼烧, 切除	HSIL (VIN3)
16	69	有 (25年)	未治疗	无
17	63	有 (1年)	未治疗	无
18	98	无	未治疗	无
19	50	无	咪喹莫特, 激光灼烧	HSIL (VIN3, CIN3, VaIN3)
20	50	无	未治疗	无
21	44	无	未治疗	无
22	61	无	未治疗	无
23	86	无	未治疗	无
24	54	无	未治疗	无
25	80	无	未治疗	无
26	72	有 (1年)	咪喹莫特, 激光烧灼, 切除	HSIL (VIN 2)
27	33	无	咪喹莫特	HSIL (VIN 3)

HPV 人乳头状瘤病毒; HSIL 高级别鳞状上皮内病变; LS 硬化性苔藓; VIN 外阴上皮内瘤变。

表3. 对 27 例患者的外阴切除标本进行辅助研究

患者编号	最初诊断	P16	P53	HPV ISH	HPV PCR
1	HSIL and LS	+	中层阳性*	+, 基底	HPV16
2	HSIL and LS	+	中层阳性	+, 全层	HPV52
3	VSCC and HSIL	+	中层阳性*	+, 散在	HPV16
4	HSIL	+	NP	NP	HPV58
5	HSIL and dVIN 特征	+	中层阳性	+, 基底	HPV16
6	HSIL and dVIN 特征	+	中层阳性	+, 基底	无效的
7	HSIL and dVIN 特征	+	中层阳性	+, 基底	无效的
8	VSCC and HSIL	+	增强的	+, 基底, 罕见细胞	阴性
9	VSCC and HSIL	+	中层阳性*	+, 基底	无效的
10	HSIL	+	中层阳性	+, 基底	无效的
11	dVIN	+	中层阳性	+, 基底	HPV16
12	HSIL and dVIN 特征	+	中层阳性	+, 基底	HPV16 and 52 <sup>1</sup> ; 阴性 <sup>2</sup>
13	HSIL	+	中层阳性	+, 基底至中间层	阴性
14	HSIL	+	中层阳性*	+, 基底	阴性
15	VSCC and dVIN	+	中层阳性	+, 基底	HPV16
16	HSIL	+	中层阳性	NP	HPV31
17	HSIL	+	中层阳性	+, 基底	HPV16
18	VSCC, HSIL, LSC	+	中层阳性	+, 基底	阴性†
19	HSIL	+	中层阳性	+, 零散	HPV58†
20	HSIL	+	中层阳性	阴性	无效的
21	HSIL	+	NP	+, 基底罕见细胞	无效的
22	HSIL	+	中层阳性	NP	HPV31
23	VSCC, HSIL	+	中层阳性	NP	阴性
24	VSCC, HSIL	+	中层阳性	+, 基底	HPV16
25	HSIL	+	中层阳性	+, 基底	阴性
26	HSIL, LS	+	中层阳性	NP	HPV16
27	HSIL	+	中层阳性	+, 基底	HPV16

## \*局灶

†结果来自 L1 共识 PCR, 无效的 PCR-MA 结果。无效结果表明低 DNA 质量 (无法接受的 GAPDH DNA 询问结果)

<sup>1</sup>来自病人的 1 个样本。<sup>2</sup>来自病人的 2 个样本。

dVIN 分化型外阴上皮内瘤变; HSIL 高级别鳞状上皮内病变; HPV 人乳头状瘤病毒; ISH 原位杂交; LS 硬化性苔藓; LSC 慢性单纯性苔藓; NP 未检测; PCR 聚合酶链反应; VSCC 外阴鳞状细胞癌。

(王果元 翻译 王文杰 审校)