

# 外阴癌病理报告数据集： 来自国际癌症报告协作组织 (ICCR) 的推荐

Lynn Hoang, M.D., Fleur Webster, M.Sc., Tjalling Bosse, M.D., Ph.D., Gustavo Focchi, M.D., Ph.D., C. Blake Gilks, M.D., Brooke E. Howitt, M.D., Jessica N. McAlpine, M.D., Jaume Ordi, M.D., Naveena Singh, F.R.C.Path., Richard Wing-Cheuk Wong, F.R.C.P.A., Sigurd F. Lax, M.D., and W. Glenn McCluggage, F.R.C.Path.

**摘要：**一份有说服力的、全面的病理报告对于优化病人管理、癌症分期和预后至关重要。本文详细介绍了国际癌症报告协作组织 (ICCR) 外阴癌报告数据集的开发流程。描述了外阴癌病理报告中应包含的“核心”和“非核心”要素，包括临床、大体、镜下和辅助检查等各个方面。并为数据集中包含的每个要素的证据和/或基于共识的审议提供定义和评论。评注还讨论了有争议的问题，如 p16/ 人乳头瘤病毒检测、肿瘤分级和测量，以及显示有希望并值得进一步循证研究的要素。本文还对国际妇产科联盟 (FIGO) 2021 年更新

的外阴癌分期系统进行了总结和讨论。我们希望这套数据集的广泛实施将促进一致和准确的报告、数据收集、不同人群之间流行病学和病理学参数的比较，促进研究，并作为一个改善患者治疗的平台。

**关键词：**外阴癌；数据集；模板；肿瘤分型；分级；测量；分期

(*IJGP*.2022 Nov.;41(6):S8-S22)

## 简介与背景

**国**际癌症报告协作组织【The International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)】于 2011 年由四个联盟（美国病理学家学会、英国皇家病理学家学院、澳大利亚皇家病理学家学院及加拿大抗癌联盟）为了协同基于证据的癌症报告而共同创建，ICCR 的愿景是减少全球癌症数据集的开发及维护成本、给缺少相关资源的国家提供标准化的癌症报告模型、协调相关术语及内容以加强国际间的对照、基准及流行病分析。

ICCR 至今已建立 12 个系统共 50 个癌症数据集，所有数据集都基于前述国际专家团的充分讨论<sup>[1-3]</sup>，且可于网站 (<http://www.iccr-cancer.org/datasets>) 免费访问。其中几个数据集已翻译为西班牙文、葡萄牙文和法文。女性生殖器官已有数据集包括子宫内膜癌<sup>[1]</sup>、卵巢/输卵管/原发性腹膜癌<sup>[2]</sup>和宫颈癌<sup>[3]</sup>。本文讨论的新的外阴癌数据集与其他 3 个新的数据集一起，涉及阴道癌、妊娠滋养细胞肿瘤和子宫恶性和潜在恶性间叶肿瘤。

外阴癌是少见癌，全球范围发病率万分之 1.2，累积风险 0.09%<sup>[4]</sup>。2020 年全球诊断 45,240 例，死亡 17,247 例<sup>[4]</sup>。本数据集讨论了外阴癌报告中应包括的内容，包括临床、大体、显微镜下和辅助检查的证据，以及纳入这些内容的证据和/或

From the Department of Pathology and Laboratory Medicine, Vancouver General Hospital and University of British Columbia (L.H., C.B.G.); Department of Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, University of British Columbia and BC Cancer Agency (J.N.M.A.), Vancouver, British Columbia, Canada; International Collaboration on Cancer Reporting, Sydney, NSW, Australia (F.W.); Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands (T.B.); Department of Pathology, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil (G.F.); Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California (B.E.H.); Department of Pathology, Barcelona Institute of Global Health (ISGlobal), Hospital Clínic-University of Barcelona, Barcelona, Spain (J.O.); Department of Cellular Pathology, Barts Health NHS Trust, London (N.S.); Department of Pathology, Belfast Health and Social Care Trust, Belfast (W.G.M.C.), UK; Department of Pathology, United Christian Hospital, Kowloon, Hong Kong Special Administrative Region of China (R.W.C.W.); and Department of Pathology, Johannes Kepler University, Linz, Austria (S.L.).

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Lynn Hoang, MD, Department of Pathology & Laboratory Medicine, Vancouver General Hospital and University of British Columbia, 910 West 10 Avenue, Vancouver, British Columbia, Canada V5Z 1M9. E-mail: [lien.hoang@vch.ca](mailto:lien.hoang@vch.ca).

基于共识的考虑。

## 方法

ICCR 数据集开发过程的标准操作程序已在早期出版物中有所记载。这包括甄选过程、主席、专家组成员、ICCR 数据集指导委员会专家代表和项目经理的角色和职责。每个数据集都是由国际公认的病理专家和特定领域的一位临床医生组成的小组制定的。

首先成立数据集编写委员会 (Dataset Authoring Committee, DAC), 再确定数据集的范围 (如下), 项目负责人核对全球可纳入考虑的数据集元素, 并召开一系列远程会议来回顾和讨论每一项核对后的数据集元素。核心元素指专家团一致认为对组织学诊断、临床处理方案、分期和预后非常必要的元素。非核心因素指非必要的、临床比较重要并推荐为比较好的实践, 应该纳入数据集, 但尚未成为临床常规或有效的操作。“核心”和“非核心”替代了以前数据集中的术语“必须的”和“推荐的”。核心要素要求证据支持在 III-2 级或以上【基于国家健康和医学研究委员会方法学 (NHMRC) 证据等级文件中的预后因素, 定义为“对随机对照试验中单组人员的预后因素的分析”】<sup>[5]</sup>。如果没有 III-2 级证据, 经 DAC 一致同意, 可将某一要素归为核心要素。

一旦专家小组就这些要素达成一致, 数据集开发的下一阶段就是为每个要素提出权重清单或回应, 例如, “支持的”、“不支持的”、“不明确的”等, 以避免在定义、评估或要素的意义上出现任何模糊。然后, 专家小组主席根据对当前文献的审查, 将每个数据元素的评论撰写工作分配给 DAC 的不同成员。下面首先介绍核心要素和相关评论, 然后是非核心要素和评论。核心要素的总和构成了病理报告中应包括的最低限度的信息。

## 数据集的范围

该数据集是为外阴原发癌的切除标本的病理报告而开发的。在一些曾被诊断为外阴癌 (尤其是鳞状细胞癌) 的患者中, 不清楚“新”病变是复发还是独立的肿瘤, 该数据集也可用于此类肿瘤, 尤其是当这些肿瘤从表面鳞状上皮“产生”时。分子研究表明, 这些“复发”的肿瘤中, 有些表现出类似的突变, 与原始肿瘤有克隆关系, 可能代表真正的复发, 而有些则与克隆无关, 有不同的突变, 可能代表新的肿瘤<sup>[6]</sup>。在罕见的情况下, 如果存在一个以上的原发肿瘤, 应该为每个肿瘤完成单独的数据集。这些数据应包括本数据集的所有内容, 但

淋巴结状态除外, 因为不需要为每个肿瘤单独记录淋巴结状态。该数据集的范围包括原发性外阴癌的切除标本。造血组织肿瘤、间叶性肿瘤、上皮和间质混合性肿瘤、恶性黑色素瘤、其他非上皮性恶性肿瘤和转移性肿瘤不包括在本数据集中。

## 数据元素

表 1 和表 2 中分别列出了外阴癌报告中核心和非核心要素的概要。

### 临床信息 (核心)

在大多数 ICCR 数据集中, 临床信息是非核心元素, 但外阴癌 DAC 认为临床信息对于外阴癌的报告至关重要, 因此将它归在核心元素。外阴癌的报告, 以前的外阴肿瘤史 (包括部位)、前驱病变或治疗也同样重要。多数情况下, 这些信息可以通过实验室信息系统/电子护理记录确认, 但事实上, 应该在临床医生提供的病理标本申请单中找到。由于外阴鳞状细胞癌常常复发, 这些临床信息就更为重要。

在曾有外阴鳞状细胞癌病史的一些患者中, 病理组织学上无法分辨“新”的病变是复发还是独立的肿瘤, 如果在被覆的鳞状上皮看到肿瘤的“原发起源”, 那么这些数据集也适用于此类肿瘤。既往前驱病变和炎症性皮肤病的病史也同样重要。有关患者以前罹患恶性肿瘤病史的信息在诊断罕见的原发外阴腺癌时很重要, 因为原发性外阴腺癌诊断必须首先排除其转移的可能性。既往新辅助治疗史 (化疗、放疗、放化疗) 也很重要, 因为这些治疗对肿瘤的病理表现有显著影响 (包括大体和镜下形态学)。

### 手术过程 (核心)

手术方式是报告的核心元素。扩大局部切除是指切除全层外阴皮肤或黏膜, 保留皮下脂肪和其他深部组织 (以前的术语包括: 外阴部分切除术, 外阴浅层切除术, 外阴皮肤切除术)<sup>[7-9]</sup>。扩大局部切除术通常用于癌前病变、非恶性病变或不能除外癌的诊断性切除。外阴根治术 (部分或全部) 通常用于活检证实为浸润性癌的病例, 手术切除外阴组织直至深筋膜。根治性外阴切除术可能包括阴蒂包皮, 大阴唇, 小阴唇, 部分阴道、尿道和/或肛门<sup>[7-9]</sup>。为了便于在报告中评估边缘状态, 最好由外科医生明确说明标本的方向, 可以通过放置缝合线或提供图注、照片来实现。

广泛的局部切除术和根治性外阴切除术将根据肿瘤的大小、

**表1. 原发外阴癌切除标本病理报告中的核心要素**

临床	大体	显微镜下	其他
临床信息 病史及既往癌史	标本尺寸 肿瘤位置*	肿瘤的组织分型 淋巴管血管浸润	辅助性研究 对于鳞状细胞癌进行 P16 免疫组化染色和/或 HPV 检测
既往新辅助治疗 手术过程	肿瘤尺寸 最大水平尺寸 浸润深度	切缘状态 切缘状态及到浸润癌的距离 前驱病变的切缘** 淋巴结状态 前哨和非前哨淋巴结 淋巴结数目 阳性淋巴结数目 最大的肿瘤面积 包膜外的扩散 共存病理/前驱病变 女性 LSIL 学组 HSIL 外阴上皮内病变, 非 HPV 依赖型 硬化性苔藓 病理确定的远处转移 病理临时分级 FIGO 或 TNM 分级 (UICC/AJCC 第 8 版)	

\*肿瘤的详细位置, 如右外阴、左外阴、中线、其他结构受累均为核心元素, 大阴唇/小阴唇及前庭大腺受累是非核心元素\*\*对于前驱病变, 切缘是否受累是核心元素, 前驱病变到切缘的距离是非核心元素 HPV 指人乳头瘤状病毒

**表2. 原发外阴癌切除标本病理报告中的非核心要素**

大体	镜下	其他
肿瘤位置* 组织块识别标识	神经侵犯 切缘状态** 高级别前驱病变到切缘的最近距离	辅助研究 对于鳞状细胞癌进行除 P16 免疫组化染色和 HPV 检测以外的研究 (如 p53 免疫组织化学) 对非鳞状细胞组织学类型进行 P16 免疫组化染色、HPV 检测、其他辅助方法

\*肿瘤的详细位置, 如右外阴、左外阴、中线、其他结构受累均为核心元素, 大阴唇/小阴唇及前庭大腺受累是非核心元素\*\*对于前驱病变, 切缘是否受累是核心元素, 前驱病变到切缘的距离是非核心元素 HPV 指人乳头瘤状病毒

病理诊断、病人的愿望/期望、对性心理功能的可能影响以及肿瘤位置与其他重要结构的接近程度来决定。

### 标本尺寸 (核心)

尽管对于分期、临床管理或预后来说不是必须的, 但仍建议在病理报告中记录标本尺寸<sup>[10-13]</sup>。这可以让处理病人的临床医生了解到切除的彻底程度。

### 肿瘤部位 (核心与非核心)

详细说明外阴癌的解剖部位很重要, 原因如下: 肿瘤的位

置接近中线或在中线可伴有双侧或对侧淋巴结受累, 因为淋巴管在中线处吻合, 特别是在阴蒂和前部小阴唇; 而中线/阴蒂受累多与肿瘤的较差组织病理学特征 (更多为非 HPV 相关性病变) 相关, 往往与不良预后相关联<sup>[14-16]</sup>。

外科医生应明确说明标本的位置, 已如前述, 放置缝合线或提供图注、照片均有帮助。如果肿瘤标本的位置和方向无法确定, 有必要及时联系手术医生。

肿瘤的横向位置 (右外阴、左外阴、中线、其他结构受累) 被视为核心要素, 而大阴唇、小阴唇和巴氏腺受累则被视为非核心要素。

## 肿瘤尺寸（核心）

准确测量肿瘤尺寸对于肿瘤分期、病人管理及预后非常重要。肿瘤尺寸应以毫米来计数。最大水平尺寸是平行于皮肤表面测量肿瘤的最大尺寸。这种测量是典型的基于对较大肿瘤的大体测量，对于很小的肿瘤最好的方法只能在组织学切片中测量。第二水平尺寸是垂直于最大水平尺寸且平行于皮肤表面；通常包括在病理报告内但并非分期、治疗或预后所必需。浸润的深度也应该报告，将在下面进一步讨论细节。

请注意，最终的病理报告应该只包含一套测量结果；换句话说，报告中不应该分别提供各一套大体和显微镜测量值。所提供的单套测量值应基于大体和显微镜特征的相关性，大体检查对某些肿瘤的测量更为重要，而显微镜检查对其他肿瘤的测量更为重要。

在测量最终的肿瘤尺寸时，可能需要考虑之前的标本的测量值，例如，前次的切除活检。虽然它可能高估了最大水平范围，但建议在计算最终水平范围时，将不同标本的最大水平测量值相加。浸润深度应视为 2 个不同标本中最大的浸润深度。

如果肿瘤包含切缘组织（如皮肤、黏膜或深部组织），应考虑到低估了肿瘤水平尺寸或浸润深度的可能性，并在报告中备注。

## 浸润深度测量

如前所述，所有病例的肿瘤都应测量最大浸润深度，因浸润深度  $>1\text{mm}$  表示大于 IA 期，通常需要进行腹股沟淋巴结切除术。测量是从肿瘤附近最浅的真皮乳头到浸润最深点的距离（传统测量方法）。（图1）备选的方法是测定肿瘤邻近最深处的非典型增生的表皮突（无肿瘤）的基底膜到浸润的最深点<sup>[17,18]</sup>。这种浸润测量方法导致某些 IB 期肿瘤“降级”转入 IA。在一项研究中，与仍处于 IB 期的患者相比，降级的患者复发率较少，疾病特异性生存率更高<sup>[17]</sup>。使用备选方法来测量浸润深度，使 19% 的外阴鳞状细胞癌（SCC）患者没有接受淋巴结切除术，与治疗相关的并发症发生率也比较低。在另一项研究中，所有使用这种测量浸润深度的方法降低分期的肿瘤均无淋巴结转移、淋巴血管或神经周围浸润<sup>[18]</sup>。DAC 的结论是“尽管这些研究的结果很有实践性，但在正式推荐这种测量浸润深度的备选方法之前，需要更多的前瞻性数据和更多病例，目前仍推荐传统测量方法”。但就在 2021 年外阴癌数据集生成不久之后，国际妇产科联盟（FIGO）出版了新的外阴癌分期系统，其中推荐使用备选方法来测量癌的浸润深度

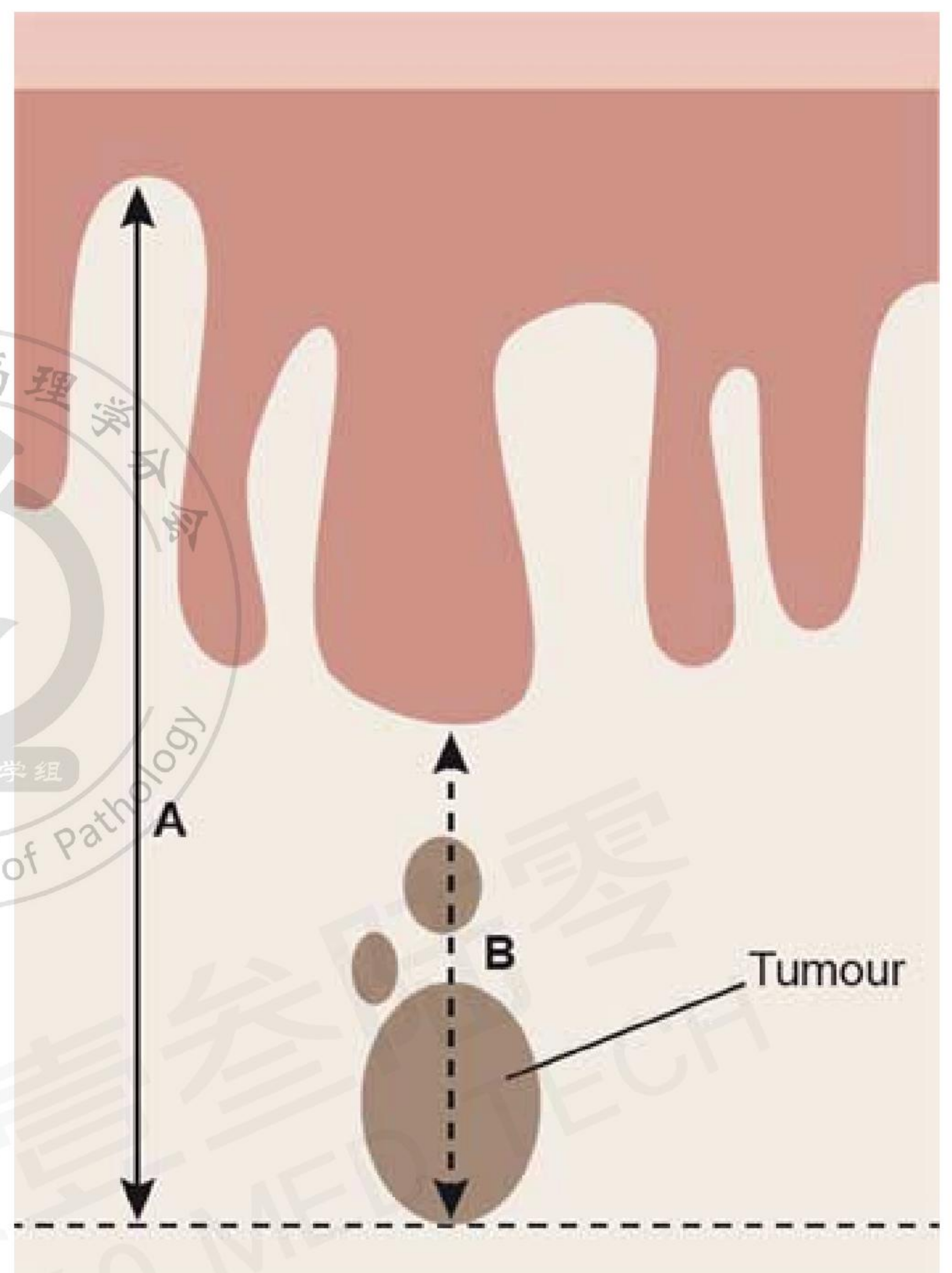


图1.外阴癌浸润深度示意图。（A）传统测量方法（推荐），从肿瘤附近最浅的真皮乳头到浸润最深点的距离；（B）备选测量方法，测定肿瘤邻近最深处的非典型增生表皮突（无肿瘤）的基底膜到浸润的最深点。Mr.NormCyr 惠赠。

（见讨论章节）。

在浅表浸润的评估中存在显著观察者间差异，包括关于是否有浸润以及浸润是否为  $\leq 1$  或  $>1\text{mm}$ （IA 期与 IB 期）均存在分歧<sup>[19,20]</sup>。

## 组织块识别标识（非核心）

应记录所有蜡块的来源/名称。理想情况下，这些信息应该记录在最终的病理报告中，如果需要进行内部或院际切片会诊，这一信息尤其重要。阅片者需要清晰地了解每个蜡块的来源，以便提供明确的专家意见。如果最终的病理报告中没有包含这些信息，则应在实验室计算机系统上提供相关信息，并传达给阅片会诊的病理学家。在某些情况下，标本的数字图像和记录肿瘤块的来源可能非常有用。蜡块的来源/名称还有助于进一步的免疫组织化学、分子分析、研究或临床试验。

## 肿瘤组织学类型 (核心)

所有肿瘤都应根据 2020 年 WHO 女性生殖器肿瘤分类, 第 5 版 (表 3) 进行分型<sup>[21, 22]</sup>, ICCR 数据集包括 2021 年 6 月第 5 版修正版<sup>[23]</sup>。鳞状细胞癌是目前发生于外阴最常见的癌, 传统的鳞状细胞癌组织学分型, 如角化、非角化、基底样和疣状等术语, 已被 HPV 状态所取代作为分类的主要决定因素。外阴鳞状细胞癌分为 HPV 相关性和非 HPV 相关性。与 HPV 相关性鳞状细胞癌相比, 非 HPV 相关性鳞状细胞癌预后更差, 复发率、无病生存率、总生存率明显更差<sup>[24-27]</sup>。越来越多的证据表明, 非 HPV 相关性鳞状细胞癌对放疗反应较差<sup>[24-27]</sup>。HPV 相关性鳞状细胞癌继发于致癌高危型 HPV (最常见的类型是 16 和 18 型) 的持续感染, 包括女性下生殖道 (阴道、宫颈) 和肛门/肛管周围区域的 HPV 相关病变, 与吸烟、免疫抑制和多灶性疾病有关。非 HPV 相关性鳞状细胞癌常发生于硬化性苔癣和慢性炎症<sup>[30]</sup>。疣状癌属于非 HPV 相关性鳞状细胞癌的范畴。大多数 HPV 相关的鳞状细胞癌表现为基底样或疣状形态, 而非 HPV 相关性鳞状细胞癌倾向于角化; 然而, 相当比例的病例 (15%-20%) 显示重叠的形态学特征<sup>[31, 32]</sup>。任何邻近前驱病变的性质可能有助于确定 HPV 的状态。然而, 在实践中, 考虑到某些病例的形态学重叠, 需要辅助检测确定 HPV 状态 (见辅助研究部分)。当 HPV 状态不能确定或没有资源进行辅助检测时, SCC 的形态学诊断 (NOS) 是可以接受的, 尽管不推荐此诊断。

大多数 (但不是全部) 非 HPV 相关性外阴鳞状细胞癌与 TP53 突变有关。然而, 部分是 TP53 野生型, 有越来越多的证据表明这些病人的预后可能介于 HPV 相关性鳞癌和非 HPV 相关性的 TP53 突变的鳞癌之间<sup>[33]</sup>。

不推荐对外阴鳞状细胞癌进行分级, 本数据集中也不纳入分级。分级尚未被证明与临床结果相关<sup>[34]</sup>。事实上, 存在一个悖论, 即非 HPV 相关性鳞状细胞癌往往角化, 通常分化良好, 其预后却比 HPV 相关性鳞状细胞癌差, 后者通常呈非角化、基底样, 分化较差。而且, 目前也没有外阴鳞状细胞癌有效的分级系统。

基底细胞癌在组织学上与发生在其他皮肤部位的同类细胞的癌一致。各种腺癌罕见发生于外阴, 这些应按照 2020 年 WHO 分类<sup>[21]</sup>, 可能包括乳腺型 (同乳腺内各种类型)、汗腺来源 (各种类型)、肠型或 Paget 病 (侵袭性 Paget) 等<sup>[35, 36]</sup>。在诊断原发性外阴腺癌之前, 应首先除外从其他部位的转移, 结合临床表现 (包括过去的病史) 与病理特征, 包

括免疫组织化学综合考虑可能会有帮助。

各种癌 (鳞状细胞癌、腺癌、“涎腺型”和其他) 可起源于前庭大腺<sup>[37]</sup>。若为前庭大腺原发, 肿瘤应累及该解剖区域, 组织学上与前庭大腺的起源一致, 无其他原发部位; 诊断时最好可以在肿瘤附近发现正常的前庭大腺组织。

神经内分泌肿瘤根据 2020 年 WHO 分类 (神经内分泌肿瘤、小细胞神经内分泌癌、大细胞神经内分泌癌、混合神经内分泌-非神经内分泌癌、梅克尔细胞癌) 进行分类<sup>[21]</sup>。一些外阴神经内分泌癌是由 HPV 感染引起, 而一些梅克尔细胞癌是由多瘤病毒引起的<sup>[38, 39]</sup>。

## 淋巴血管侵犯 (核心)

淋巴血管侵犯是一种不良的预后因素, 与外阴鳞状细胞癌的局部复发、淋巴结转移和较差的生存率的风险增加相关<sup>[40-43]</sup>。最近两项系统综述强调了在不同研究中淋巴血管侵犯预后意义的一些相互矛盾的数据<sup>[34, 44]</sup>, 但需要注意的是, 淋巴血管侵犯的标准通常没有明确规定, 在诊断阈值方面可能存在很大的差异。已发表的研究也没有区分局灶性或广泛的淋巴血管侵犯<sup>[34, 44]</sup>。

需谨慎区分真正的淋巴血管侵犯和“假象”, 例如“携带肿瘤细胞污染”到淋巴血管间隙或人工造成的收缩间隙。在一项关于外阴癌的研究中, 与单独的形态学相比, 使用免疫组织化学 D2-40 作为淋巴管标记物, 提高了对淋巴血管侵犯观察的准确性<sup>[45]</sup>。

虽然通常很简单, 但在少数病例中, 淋巴血管侵犯的评估可能是困难的, 其原因可能包括 (但不限于) 组织固定不佳或人工烧灼。在这种情况下, 可进行多切面切片和/或内皮或淋巴标志物 (如 CD31、CD34、D2-40) 的免疫染色来协助决策。在采取额外步骤后仍然模棱两可的病例可报告为淋巴血管侵犯的“不确定”, 但这种名称需谨慎使用, 并应在报告中注明原因。

## 神经侵犯 (非核心)

多个回顾性研究评估了神经侵犯, 并揭示其与外阴鳞状细胞癌显著更短的总生存期和无病生存期相关<sup>[46-48]</sup>, 在两个多因素研究中, 神经周围的侵犯也是局部复发的独立预测因子。

在几个研究中, 免疫组织化学用来辅助确定神经侵犯, 如

单独使用 S100，或使用 S100 及 AE1/3 进行双染，显示一定预测价值<sup>[47-49]</sup>，免疫组织化学在组织形态学无法确定或可疑神经侵犯的病例有一定帮助。

### 切缘状态（核心与非核心）

在最近的上皮/黏膜边缘周围和深部边缘，需要进行适当的取材和切片。

外阴癌手术切缘阳性或“接近”切缘的患者，有局部复发的高风险。建议距肿瘤边缘至少 8mm，可显著降低局部复发的风险。然而最近的研究显示，手术切缘 <8 和 ≥8mm 无肿瘤，肿瘤复发没有差异<sup>[50, 51]</sup>。HPV 相关和非 HPV 相关性鳞状细胞癌间的肿瘤距切缘的距离，复发风险也可能不同<sup>[24]</sup>。在测量肿瘤距手术切缘的距离时很明显存在较多问题，并且没有明确的关于如何进行测量的指导方针。病理报告中不应分别提供各一套肉眼和显微镜下距边缘的距离，而应仅提供一组测量值。建议切缘涂墨以确保外阴癌切缘的标准化测量，并遵循以下建议<sup>[52]</sup>：

- 应记录外周(皮肤、黏膜)手术切缘的肿瘤侵袭情况，如有可能应标记手术切缘。
- 应报告从浸润性癌到周围边缘的最小距离，如有可能应标记手术切缘。
- 手术切缘应大致垂直于皮肤/黏膜表面；这包括上皮表面和深层软组织。
- 外周切缘应朝着外周基底边缘或表面上皮边缘测量，以较短者为准。
- 最小切缘应通过组织测量，最好是一条不间断直线；然而，在某些情况下（女士收边衣领状），可能需要复合测量，包括构成角度的多条线的测量。
- 由于数字病理学运用的增加，在不规则表面的情况下用曲线测量到边缘的距离成为可能，但不建议使用，除非这代表了更真实的测量。例如，当一段未受累及的皮肤在取材和包埋时为了适应石蜡块的尺寸被弯曲/折叠并嵌入其中。
- 应记录高级别前驱病变【HPV 相关的高级别鳞状上皮内病变（HSIL）或非 HPV 相关性的外阴上皮内瘤变（VIN）】累及指定切缘的情况；p53 免疫组织化学染色可能对评估非 HPV 相关性的 VIN 病变的切缘累及有价值（见辅助研究部分）。不需要记录低级别前驱病变【低级别鳞状上皮内病变（LSIL）】的切缘受累情况。
- 没有明确证据支持记录高级别前驱病变到最近周围切缘距

离的价值，因此此项未归为核心元素。建议在报告中记录该测量数据，并前瞻性地收集这些数据，可能有助于未来的研究，从而确定该数据的重要性。这个测量是沿着表面上皮进行的。距 LSIL 边缘的距离不需要记录。

- 还应记录浸润性肿瘤到深部软组织切缘的最小距离。一般来说，这应该从肿瘤巢浸润的最深处到深部软组织切缘测量。但是，若深部切缘不规则，最近的深切缘不一定必须在最深的浸润处；在这种情况下，在提供这个测量数据时应该考虑到这一内容。

### 淋巴结情况（核心）

外阴癌的淋巴结受累是最重要的不良预后参数之一<sup>[34]</sup>，对区域（腹股沟）淋巴结的适当管理和病理评估是降低早期外阴癌死亡率的最重要因素<sup>[53]</sup>。因此，临床病理应评估所有范围大于 FIGO IA 期（pT1A）的癌（基底细胞癌除外），即最大尺寸 >20mm、浸润深度 >1mm、任何肿物范围内波及邻近结构（尿道下三分之一、阴道或肛门下三分之一）的癌<sup>[54, 55]</sup>。临床上可疑/可触及的腹股沟淋巴结应进行活检。大小 <40mm，距中线 ≥20mm 的肿瘤通常采用同侧腹股沟淋巴结切除术。双侧腹股沟淋巴结切除术通常用于肿瘤大于 40mm、穿过或位于中线 20mm 内的肿瘤，或临床或放射学认为同侧淋巴结呈阳性的肿瘤<sup>[56]</sup>。在过去的几十年里，外科手术实践在外阴切除和淋巴结评估方面发生了重大变化，也发表了评估方法以指导外科手术。

行淋巴结切除术后，所有淋巴结的一张或多张切片，尤其是肉眼可疑的淋巴结，均要进行组织学检查，包括含有周围脂肪的切片，以确认是否存在包膜外侵犯。对于大体肿瘤受累的淋巴结，可代表性取材切片，而大体无可疑的淋巴结，应垂直于淋巴结长轴且间隔 2mm 切片全部取材。淋巴结切除术不需要进行超分期【见下文关于前哨淋巴结活检（SLNB）的讨论】。

淋巴结情况是肿瘤局部复发和残存的有力指标。淋巴结转移的部位、大小和性质都影响预后，是肿瘤分期不可或缺的组成部分。区域淋巴结的受累提示 FIGO III 期，再根据受累淋巴结的数量、转移灶的最大尺寸和是否存在包膜外扩散进一步进行亚分期。多变量分析显示，包膜外淋巴结扩散是早期复发和总生存率的独立预后因素<sup>[48]</sup>。临床检查确定腹股沟股淋巴结固定/溃疡，或不限局部累及，而且累及包括盆腔、淋巴结，癌的分期将分别上升至 FIGO IVA 或 IVB。病理报告中应准

确记录淋巴结解剖位置、清扫数量、肿瘤受累的数量和最大肿瘤转移灶的大小。如前所述，FIGO 在 2021 年发表了一种新的外阴癌分期系统，该系统基于淋巴结受累情况对 III 期的亚分期进行了一些改变（见讨论部分）。

近年，由于腹股沟切开术逐渐盛行，SLNB 成为一些外阴癌的标准操作。SLNB 可用于局限于外阴且 <40mm 的单灶性病变，既往无外阴或腹股沟手术或放疗，也无临床可触及或放射学上可疑的淋巴结。前哨淋巴结的评估应遵循当地既定的方案。应记录是否进行了超分期，以及通过常规组织学检查（无超分期）或包括细胞角蛋白免疫组织化学的超分期，是否检测到淋巴结转移。前哨（和非前哨）淋巴结受累应区别记录为孤立的肿瘤细胞（ITC）、微转移（MIC）或宏转移（MAC）。理想的超分期方案应该检测几乎所有的 MIC（0.2-2mm）。病理报告中应准确记录解剖位置、淋巴结清扫数量、淋巴结受累数量、最大肿瘤转移灶的大小、是否有包膜外扩散。根据 TNM8<sup>[60]</sup>，淋巴结受累应记录为存在 ITC（<0.2mm）、MIC（0.2-2mm）或 MAC（>2mm）。MAC 被认为是 pN1，MIC 是 pN1（mi），ITCs 是 pN0（i+）；ITCs 不会增加癌的分级。应考虑对可疑淋巴结进行放射学透视引导下的细针穿刺细胞学检查的可能性。阳性结果使外科医生能够立即进行双侧腹股沟淋巴结切除术，从而避免了不必要的 SLNB。

### 共存病理改变/前驱病变（核心）

记录前驱病变的存在和共存的病变对外阴鳞状细胞癌非常重要，因为这有助于深入了解肿瘤的发病机制，特别是区分 HPV 相关还是非 HPV 相关性<sup>[25]</sup>。高级别前驱病变累及切缘也很重要。各种非浸润性病变可能与鳞状细胞癌有关。一些被认为是前驱病变，而另一些，如硬化性苔藓，不认为是前驱病变，而是一种慢性炎症疾病。当手术切缘出现时，会增加非 HPV 相关性鳞状细胞癌和癌症复发的风险<sup>[61,62]</sup>。

在外阴鳞状细胞癌中应注意以下情况：HPV 相关的鳞状上皮内病变、非 HPV 相关性的 VIN 和硬化性苔藓。

外阴鳞状前驱病变分为 HPV 相关和非 HPV 相关性。HPV 相关病变主要由 HSIL（VIN2/3）组成。除了尖锐湿疣性病变外，外阴内的 LSIL 并不常见，HPV 相关的前驱病变与吸烟、免疫抑制和多灶性疾病包括女性下生殖道其他区域（阴道、子宫颈）和肛门/肛管周围区域的 HPV 相关性病变有关。非 HPV 相关性前驱病变，统称为“VIN，非 HPV 相关性”，包

括分化型 VIN（dVIN）和 2 个罕见的病变，为伴有分化改变的外阴棘皮病和分化型外生性外阴上皮内病变<sup>[63-66]</sup>。后 2 个病变表现出明显的形态学重叠，可能是非 HPV 相关性的前驱病变谱的一部分。dVIN 通常与 TP53 突变相关，而伴有分化改变的外阴棘皮病和分化型外生性外阴上皮内病变通常不包含 TP53 突变。

由于非 HPV 相关性癌前病变形态学上不能与 HSIL、模拟 dVIN 的 HPV 相关性上皮内病变相鉴别，生物标记物可能有助于对癌前病变进行恰当的分类（见辅助性研究部分）<sup>[60-70]</sup>。

### 辅助研究（核心与非核心）

如前所述（见组织学肿瘤类型部分），2020 年 WHO 分类将外阴鳞状细胞癌分为两种主要类型，HPV 相关性和非 HPV 相关性<sup>[71]</sup>，其预后影响已经充分讨论<sup>[25,27-29,72]</sup>。正如所讨论的，形态学在区分这两种类型时并不总是可靠的<sup>[31, 73]</sup>。这意味着使用辅助技术，即 p16 免疫组织化学和/或 HPV 分子检测，被认为是外阴鳞状细胞癌正确分类的必要方法<sup>[71]</sup>。相似的是，虽然 HPV 相关性和非 HPV 相关性鳞状细胞癌的上皮内前驱病变有各有特征，两个非 HPV 相关性的癌前病变（参见共存病理/前驱病变部分）从形态学上与 HSIL 和拟似 dVIN 的 HPV 相关性的上皮内病变仍难以鉴别。因此，p16 染色和/或分子检测（见下文）在前驱病变的分类中非常有效。p16 免疫组织化学和/或 HPV 检测被认为是外阴鳞状细胞癌病例的核心因素。在实践中，几乎所有的实验室都进行 p16 免疫组织化学染色，而不是 HPV 检测。如前所述，当 HPV 状态不能确定或没有条件来进行相关辅助检测时，鳞状细胞癌的形态学诊断 NOS 是可以接受的，但一般不建议这样做。尤其是在中低收入地区的实验室，将这些辅助技术作为核心要素可以促使实验室引入这些检测项目。虽然在切除标本的报告上记录 p16 免疫组织化学和/或 HPV 检测结果更有效，但若在诊断性活检中已进行了该项检测，则不需要在切除标本上重复进行。同样地，这些检测也不需要再在肿瘤复发时重复进行。

如前所述，确认 HPV 关联的 2 种公认方法是直接鉴定 HPV 产物（DNA 或 mRNA）和 p16 的弥漫强阳性染色，p16 是一种在 HPV 转化感染中过度表达的细胞蛋白。有人提出两种技术阳性结果是 HPV 相关肿瘤分类的金标准<sup>[74]</sup>，尽管两种方法的结果通常是一致的，但同时应用两种技术也偶见差异<sup>[31]</sup>。如前所述，大多数实验室选择的方法是 p16 免疫组织化学，而非获得 HPV 检测的准入许可。

外阴样本中 HPV 分子检测方法的主要挑战之一是 HPV 检测通常在福尔马林固定后石蜡包埋组织上进行，这可能导致与组织处理相关的 DNA 和 RNA 碎片化<sup>[73]</sup>。

因此，高灵敏度的方法如 SPF10 聚合酶链反应试验是最常用的试验方法，但许多系列研究都报告过该试验的假阳性和假阴性结果<sup>[31,73,74]</sup>。HPVE7mRNA 原位杂交在子宫颈肿瘤中显示出良好的结果<sup>[75]</sup>，但在外阴病变中的经验有限。

p16 免疫组织化学染色显示与 HPV 检测有良好的相关性<sup>[27, 28, 31, 72-74]</sup>。虽然在宫颈和外阴有 p16 阴性染色的 HPV 相关性肿瘤的报道<sup>[76]</sup>，但有证据表明 p16 将肿瘤分类为 HPV 相关或非 HPV 相关的准确性可能高于大多数可用的 HPV 检测<sup>[31]</sup>。

也有研究表明 p16 的单独表达与预后密切相关<sup>[25,27-29,72]</sup>。除了其较高的准确性外，p16 免疫组织化学也可在大多数病理实验室中使用。需要强调的是，只有在鳞状病变（原位或恶性）中所谓的 p16 “成块型”（即弥漫强阳性）染色才支持与致癌高危 HPV 相关。原位病变的成块型染色定义为基底层和基底旁包括上延的所有上皮细胞的核和细胞质的强而连续的免疫反应性（少数只有核免疫反应性）。向上延伸必须涉及至少下三分之一的上皮厚度，表达必须延伸跨过至少 6 个细胞<sup>[77]</sup>。虽然定义水平和向上延伸范围的标准是人为规定，但这些标准有助于提高特异性。在 HPV 相关的鳞状细胞癌中，几乎所有的肿瘤细胞都有典型的弥漫阳性染色，但角化区域可能为阴性。还需要强调的是 p16 染色不应该简单地报道为阳性，因为非 HPV 相关性的癌前病变、恶性病变和非肿瘤组织可能表现为局灶性（所谓的马赛克）染色。病理报告中应使用“成块型”、“非正常”或“异常”等术语，或者使用“阳性”这一术语时应限定为弥漫强阳性或“成块型”阳性。

其他辅助研究被视为非核心元素，结果应记录在病理报告中。其中最有用的标记之一是 p53，许多非 HPV 相关性的外阴鳞状细胞癌含有 TP53 突变。几乎所有 HPV 相关的外阴鳞状细胞癌和高级别前驱病变都表现出 p53 免疫反应性的“野生型”模式，非 HPV 相关的鳞状细胞癌和前驱病变表现出“突变型”免疫反应性。

在病变中 p53 染色分类为“野生型”或“突变型”，但实际上经常不能直接区分出这两种不同的染色模式<sup>[78,79]</sup>。此外，有新的证据表明，并非所有非 HPV 相关性鳞状细胞癌和前驱病变都与 TP53 突变相关，而且 TP53 野生型肿瘤可能比那些携带 TP53 突变的肿瘤有更好的预后。非 HPV 相关性的 dVIN 在组织学上可能是微妙的，p53 染色可能有助于评估其

边缘受累情况，突变型 p53 染色可能有助于确认边缘受累。

另外生物标记物如 PD-L1 已通过临床试验，未来可能成为免疫靶向抑制剂有效治疗外阴鳞状细胞癌。

### 病理证实的远处转移（核心）

已知转移性疾病的记录是病理报告的重要组成部分。这些信息应尽可能详细地记录，包括部位，是组织病理学标本还是细胞病理学标本，以及任何相关的既往手术病理或细胞病理学标本的资料。

### 临时病理分期（核心）

病理分期是核心因素，应在病理报告中提供。用于这个数据集的术语“临时病理分期”不代表肿瘤最终分期，肿瘤的最终分期应该在多学科讨论会上根据所有的病理、临床和放射资料来确定<sup>[53, 60, 81, 82]</sup>。

可以根据本地现有条件使用最新版本的 FIGO 或 TNM 分期，或两者都使用<sup>[53,60,81,82]</sup>。FIGO 分期系统在国际上广泛使用，也是大多数临床试验和研究中使用的系统，然而，国际癌症控制联盟（UICC）或美国癌症联合委员会（AJCC）的 TNM 分期版本在世界上许多地方被使用或由官方正式要求<sup>[60,82]</sup>。关于分期系统的更新，FIGO 和负责 TNM 的机构之间进行了合作，并同意采纳 FIGO 分期的变化。在 FIGO 更新分期系统之后，TNM（UICC 和 AJCC）通常会在以后将相应的改变纳入到修订版。除了在术语上的微小差异外，UICC 和 AJCC 系统明显是同步的。

肿瘤在使用各种适当的方式（临床、放射学、病理学）准确诊断后应进行分期。治疗不应改变原肿瘤分期，但 TNM 系统允许在非手术治疗（如化疗、放疗）后对切除标本进行分期；在这种情况下，病理报告上如提供了分期（这是可选的），应该加上前缀“y”，以表示这是治疗后分期。

发生 1 个以上原发肿瘤的病例中，应为对每个肿瘤分别进行病理分期，已如前所述，应为每个肿瘤选用单独的数据集来完成病理报告。

参考文献 TNM 的补充：评注的统一使用方法、第五版（作者 CWittekind 等）在分期时可能有帮助<sup>[83]</sup>。

### 讨论

DAC 深思熟虑了外阴癌数据集中的每个数据元素，反映在文献综述和基于实践的专业知识的最前沿。外阴癌数据集提



供了最新的和关键性的评注，旨在减少外阴癌报告的可变性，并确保包含所有将影响患者康复的病理数据元素。该评注还讨论了有新出现的证据（例如，外阴癌前驱病变，高级别前驱病变到最近的周围边缘的距离，使用 p53 免疫组织化学），随着更多研究的积累，这些证据在未来可能发挥更重要的作用。本数据集中有一些要素需要进一步的阐述和强调，这些将在下文讨论。

在 FIGO 更新的外阴癌分期系统发布之前，ICCR 外阴癌数据集于 2021 年年中已经最终确定<sup>[84]</sup>。FIGO 妇科肿瘤委员会审查了来自美国国家癌症数据库（United States National Cancer Database, USNCDB）的数据，对 7 年期间（2010-2017 年）治疗的 12063 例外阴癌病例进行了前瞻性分析。从这些数据库中，找出与具有相似生存率的相关疾病特征，并将其重新划分在相同的阶段/亚阶段；然后创建 Kaplan-Meier 总体生存曲线，以查看修订后的分期系统的预后差异。总结几个变化，如图 2 所示。

第一，修改了用于测量浸润深度的方法（见肿瘤大小部分）。备选方法（肿瘤邻近最深处非典型增生表皮突（无肿瘤）的基底膜到浸润的最深点替代了传统的方法（测量从最浅皮肤乳头至邻近肿瘤浸润的最深处）<sup>[17, 18]</sup>。这一决定是基于之前讨论的两项研究（分别为 n=148 和 n=100）的结果<sup>[17, 18]</sup>，并且 FIGO 承认美国 NCDB 数据实际上使用的是传统的方法。备选方法与用于子宫颈癌的测量方法相似，并有可能减少对早期患者的过度治疗。DAC 认为在实施改进方法之前，需要更多患者的前瞻性数据。随着 FIGO 的发展，临床和研究界将有责任收集更多的数据集来分析和验证该肿瘤测量方法的安全性。

第二，将累及会阴上部结构（阴道和尿道上三分之二）、膀胱黏膜和直肠黏膜的分期从 IV 期调整到 IIIA 期。

第三，淋巴结累及的数量不再作为 III 期亚分期的一个参数。这些变化是由于研究发现，“IIB 期被定义为淋巴结转移 >5mm，并结合疾病扩展到会阴部上三分之二的结构并没有改变预后。”同样，IIC 期定义为淋巴结转移伴包膜外侵犯，并将其与 >5mm 而无包膜外侵犯的淋巴结转移和肿瘤扩展到相邻会阴结构的上三分之二不会改变预后”<sup>[84]</sup>。

第四，与 FIGO 对宫颈癌分期的更新相同，允许结合横断面成像来改变分期，并指定前缀（r）。

该数据集认为不必要对外阴鳞状细胞癌进行组织学分级，鳞状细胞癌的分级不作为核心或非核心元素。外阴鳞状细胞癌与其他下生殖道鳞状细胞癌一样，存在一个矛盾，即非 HPV

相关性鳞状细胞癌倾向于角化和分化良好，但预后较差，而 HPV 相关的鳞状细胞癌倾向于非角化、基底样和分化较差，但预后良好。在最近的一项综述中，19 项研究中只有 5 项发现了肿瘤分级与预后之间的相关性，而只有 1 项研究在多变量分析中仍具有显著意义<sup>[34]</sup>。此外，目前尚无有效的外阴鳞状细胞癌分级系统。基于以上原因，从 SCC 的数据集中删除了分级。虽然目前大多数指南都保留了肿瘤分级的传统，但美国临床肿瘤学会（ASCO）也删除了 HPV/p16 阳性的口咽鳞状细胞癌的肿瘤分级。新 ICCR 阴道癌数据集和子宫颈癌数据集的更新同样不再将鳞状细胞癌的分级作为核心或非核心元素。其他组织学特征，如宫颈中提出的肿瘤出芽<sup>[85,86]</sup>、侵袭模式<sup>[87]</sup>和纤维粘液样间质反应<sup>[87-89]</sup>是潜在的预后因素，但需要进一步的研究来验证，这些均不包括在数据集中。

该数据集将 p16 免疫组织化学和/或 HPV 分子检测（实践中大多数实验室单独进行 p16 免疫组织化学）作为外阴鳞状细胞癌分类的核心元素。国家癌症综合网络（NCCN）要求 p16 免疫组织化学和/或 HPV 检测<sup>[90]</sup>，这一观点与口咽鳞状细胞癌的指南一致，并被其他机构（TNM8、ASCO 和 CAP）强烈推荐<sup>[60,86,91]</sup>。TNM8 甚至提出了 p16 阳性和 p16 阴性的口咽鳞状细胞癌单独的分期系统<sup>[60]</sup>。

## 总结

本综述描述了原发性外阴癌切除标本报告的 ICCR 数据集的开发，并确定了几个值得进一步研究的领域。该数据集是由妇科病理学家们和一位临床医学专家组成的国际专家小组在审查最新发表的证据后达成的共识，提供了一个核心和非核心数据要素的列表及解释性的评注。预计该数据集在全球范围内的实施将有助于全球范围内数据的收集和比较，可用于研究和基准测试。这将最终改善患者医疗护理和临床结果。

## 参考文献

1. McCluggage WG, Colgan T, Duggan M, et al. Data set for reporting of endometrial carcinomas: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:45-65.
2. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and prima

- ry peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 2015;28:1101–22.
3. McCluggage WG, Judge MJ, Alvarado-Cabrero I, et al. Data set for the reporting of carcinomas of the cervix: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol* 2018;37:205–28.
  4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49.
  5. Merlin T, Weston A, Tooher R. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian “levels of evidence” . *BMC Med Res Methodol* 2009;9:34.
  6. Pors J, Tessier-Cloutier B, Thompson E, et al. Targeted molecular sequencing of recurrent and multifocal non-HPV-associated squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:391–9.
  7. de Hullu JA, van der Avoort IA, Oonk MH, et al. Management of vulvar cancers. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:825–31.
  8. American College of Obstetricians and Gynecologists’ Committee on Gynecologic Practice and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Management of vulvar intraepithelial neoplasia. 2016. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2016/10/management-of-vulvar-intraepithelial-neoplasia>. Accessed February 19, 2021.
  9. Morrow CP, Curtin JP. *Gynecologic Cancer Surgery*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1996.
  10. Heatley MK. Dissection and reporting of the organs of the female genital tract. *J Clin Pathol* 2008;61:241–57.
  11. College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the vulva. 2021. Available at: [https://documents.cap.org/protocols/Vulva\\_4.2.0.2.REL\\_CAP-CP.pdf](https://documents.cap.org/protocols/Vulva_4.2.0.2.REL_CAP-CP.pdf). Accessed November 21, 2021.
  12. Royal College of Pathologists. Dataset for histopathological reporting of vulval carcinomas. 2018. Available at: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/79003d03-8e27-4bf9-9732d2f3ffc5291d/G070-Dataset-for-histopathological-reporting-of-vulval-carcinomas.pdf>. Accessed February 19, 2021.
  13. Royal College of Pathologists of Australasia. Vulva Cancer Structured Reporting Protocol. 2013. Available at: <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/9cdcbca0-6523-4a13-b716-370d5bc945c3/Protocol-vulva-cancer.aspx>. Accessed February 19, 2021.
  14. Hinten F, Molijn A, Eckhardt L, et al. Vulvar cancer: two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol* 2018;149:310–7.
  15. Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983;16:179–89.
  16. Hinten F, van den Einden LC, Cissen M, et al. Clitoral involvement of squamous cell carcinoma of the vulva: localization with the worst prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:592–8.
  17. van den Einden LC, Massuger LF, Jonkman JK, et al. An alternative way to measure the depth of invasion of vulvar squamous cell carcinoma in relation to prognosis. *Mod Pathol* 2015;28:295–302.
  18. Skala SL, Ebot JA, Zhao L, et al. Predictive value of an alternative strategy for measuring depth and size of stage 1 vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:265–71.
  19. Abdel-Mesih A, Daya D, Onuma K, et al. Interobserver agreement for assessing invasion in stage 1A vulvar squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1336–41.
  20. Pouwer AW, Bult P, Otte I, et al. Measuring the depth of invasion in vulvar squamous cell carcinoma: interobserver agreement and pitfalls. *Histopathology* 2019;75:413–20.
  21. WHO Classification of Tumours Editorial Board.

- Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours*, 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020:4.
22. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, eds. *International Classification of Diseases for Oncology, Third edition, Second revision ICD-O-32*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available at: <http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com-content&view=category&layout=blog&id=100&Itemid=577>. Accessed June 16, 2021.
  23. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4—Corrigenda June 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>. Accessed June 16, 2021.
  24. McAlpine JN, Leung SCY, Cheng A, et al. Human papillomavirus (HPV)-independent vulvar squamous cell carcinoma has a worse prognosis than HPV-associated disease: a retrospective cohort study. *Histopathology* 2017;71:238–46.
  25. Nooij LS, Ter Haar NT, Ruano D, et al. Genomic characterization of vulvar (pre)cancers identifies distinct molecular subtypes with prognostic significance. *Clin Cancer Res* 2017;23:6781–9.
  26. Allo G, Yap ML, Cuartero J, et al. HPV-independent vulvar squamous cell carcinoma is associated with significantly worse prognosis compared with HPV-associated tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39:391–9.
  27. Lee LJ, Howitt B, Catalano P, et al. Prognostic importance of human papillomavirus (HPV) and p16 positivity in squamous cell carcinoma of the vulva treated with radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2016;142:293–8.
  28. Proctor L, Hoang L, Moore J, et al. Association of human papilloma virus status and response to radiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:100–6.
  29. Horne ZD, Dohopolski MJ, Pradhan D, et al. Human papillomavirus infection mediates response and outcome of vulvar squamous cell carcinomas treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2018;151:96–101.
  30. McCluggage WG. Recent developments in vulvovaginal pathology. *Histopathology* 2009;54:156–73.
  31. Rakislova N, Clavero O, Alemany L, et al. Histological characteristics of HPV-associated and -independent squamous cell carcinomas of the vulva: a study of 1,594 cases. *Int J Cancer* 2017;141:2517–27.
  32. Dong F, Kojiro S, Borger DR, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva: a subclassification of 97 cases by clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features (p16, p53, and EGFR). *Am J Surg Pathol* 2015;39:1045–53.
  33. Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol Oncol* 2020;159:649–56.
  34. Chen J, Ln H. A review of prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: evidence from the last decade. *Semin Diagn Pathol* 2020;38:37–49.
  35. Tessier-Cloutier B, Asleh-Aburaya K, Shah V, et al. Molecular subtyping of mammary-like adenocarcinoma of the vulva shows molecular similarity to breast carcinomas. *Histopathology* 2017;71:446–52.
  36. He SR, Deng WH, Yang L, et al. Cloacogenic adenocarcinoma of the vulva: one new case and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2017;38:296–302.
  37. Nazeran T, Cheng AS, Karnezis AN, et al. Bartholin gland carcinoma: clinicopathologic features, including p16 expression and clinical outcome. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38:189–95.
  38. Chen PP, Ramalingam P, Alvarado-Cabrero I, et al. Highgrade neuroendocrine carcinomas of the vulva: a clinicopathologic study of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 2021;45:304–16.

39. Cogshall K, Tello TL, North JP, et al. Merkel cell carcinoma: an update and review: pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:433–42.
40. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, et al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006;102:333–7.
41. Chan JK, Sugiyama V, Pham H, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2007;104:636–41.
42. Aragona AM, Cuneo NA, Soderini AH, et al. An analysis of reported independent prognostic factors for survival in squamous cell carcinoma of the vulva: is tumor size significance being underrated? *Gynecol Oncol* 2014;132:643–8.
43. Dabi Y, Gosset M, Bastuji-Garin S, et al. Associated lichen sclerosis increases the risk of lymph node metastases of vulvar cancer. *J Clin Med* 2020;9:250.
44. Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2018;148:622–31.
45. Braun M, Wardelmann E, Debal M, et al. Detection of lymphovascular invasion in vulvar cancer by D2-40 (podoplanin) as a predictor for inguinal lymph node metastases. *Onkologie* 2009;32:732–8.
46. Salcedo MP, Sood AK, Dos Reis R, et al. Perineural invasion (PNI) in vulvar carcinoma: a review of 421 cases. *Gynecol Oncol* 2019;152:101–5.
47. Long Y, Yao DS, Wei YS, et al. Prognostic significance of perineural invasion in vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res* 2019;11:4461–9.
48. Ferrari F, Forte S, Ardighieri L, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in primary squamous cell vulvar cancer: the role of perineural invasion in recurrence and survival. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:2115–9.
49. Holthoff ER, Jeffus SK, Gehlot A, et al. Perineural invasion is an independent pathologic indicator of recurrence in vulvar squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1070–4.
50. Woelber L, Griebel LF, Eulenburg C, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer—a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer* 2016;69:180–8.
51. Nooij LS, van der Slot MA, Dekkers OM, et al. Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: does distance really matter? *Eur J Cancer* 2016;65:139–49.
52. Kortekaas KE, Van de Vijver KK, van Poelgeest MIE, et al. Practical guidance for measuring and reporting surgical margins in vulvar cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39:420–7.
53. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(suppl 2):4–13.
54. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Vulvar cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:92–120.
55. Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, et al. Surgical management of vulvar cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:121–8.
56. Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 2006;107:719–33.
57. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol* 2013;128:155–9.
58. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884–9.
59. Fotopoulou C, Ind T, Baldwin P, Crawford R, et al. Sentinel lymph node consensus document of the British Gynaecological Cancer Society for endometrial, vulvar, and cervical cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:1348–50.

60. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *Union for International Cancer Control TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. USA: Wiley; 2016.
61. Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2018;148:126–31.
62. Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154:266–75.
63. Watkins JC, Howitt BE, Horowitz NS, et al. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesions are genetically distinct from keratinizing squamous cell carcinomas and contain mutations in PIK3CA. *Mod Pathol* 2017;30:448–58.
64. Akbari A, Pinto A, Amemiya Y, et al. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion: Clinico-pathologic and molecular analysis documenting its relationship with verrucous carcinoma of the vulva. *Mod Pathol* 2020;33:2011–8.
65. Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology* 2020;76:128–38.
66. McCluggage WG. Premalignant lesions of the lower female genital tract: cervix, vagina and vulva. *Pathology* 2013;45:214–28.
67. Ordi J, Alejo M, Fusté V, et al. HPV-negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basaloid histologic pattern: an unrecognized variant of simplex (differentiated) VIN. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1659–65.
68. Rakislova N, Alemany L, Clavero O, et al. HPV-independent precursors mimicking high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) of the Vulva. *Am J Surg Pathol* 2020;44:1506–14.
69. Rakislova N, Alemany L, Clavero O, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia-like and lichen sclerosus-like lesions in HPV-associated squamous cell carcinomas of the vulva. *Am J Surg Pathol* 2018;42:828–35.
70. Griesinger LM, Walline H, Wang GY, et al. Expanding the morphologic, immunohistochemical, and HPV genotypic features of high-grade squamous intraepithelial lesions of the vulva with morphology mimicking differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and/or lichen sclerosus. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:205–13.
71. Herrington CS, Kim KR, McCluggage WG, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Tumours of the vulva. *Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours (Vol 4)*, 5th ed. IARC Press, Lyon. 2020.
72. Hay CM, Lachance JA, Lucas FL, et al. Biomarkers p16, human papillomavirus and p53 predict recurrence and survival in early stage squamous cell carcinoma of the vulva. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:252–6.
73. Santos M, Landolfi S, Olivella A, et al. p16 overexpression identifies HPV-positive vulvar squamous cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1347–56.
74. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013;49:3450–61.
75. Hodgson A, Park KJ, Djordjevic B, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification: validation and interobserver reproducibility. *Am J Surg Pathol* 2019;43:75–83.
76. Nicolás I, Saco A, Barnadas E, et al. Prognostic implications of genotyping and p16 immunostaining in HPV-positive tumors of the uterine cervix. *Mod Pathol* 2020;33:128–37.
77. Singh N, Gilks CB, Wing-Cheuk Wong R, et al. Interpretation of p16 immunohistochemistry in lower anogenital tract neoplasia. 2018. Available at: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/up2019/05/BAGP-UKNEQAS-cIQc-project-p16interpretation-guide2018.pdf>. Accessed February 14, 2021.
78. Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E, et al. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol* 2020;33:1595–605.

79. Kortekaas KE, Solleveld-Westerink N, Tessier-Cloutier B, et al. Performance of the pattern-based interpretation of p53 immunohistochemistry as a surrogate for TP53 mutations in vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2020;77:92–99.
80. Borella F, Preti M, Bertero L, Collemi G, et al. Is there a place for immune checkpoint inhibitors in vulvar neoplasms? A state of the art review. *Int J Mol Sci* 2020;22:190.
81. Hacker NF. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:105–6.
82. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershewald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
83. Wittekind C, Brierley JD, Lee A, van Eycken E. *TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use*, 5th Edition. USA: Wiley; 2019.
84. Olawaiye AB, Cotler J, Cuello MA, et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155:43–47.
85. Jesinghaus M, Strehl J, Boxberg M, et al. Introducing a novel highly prognostic grading scheme based on tumour budding and cell nest size for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *J Pathol Clin Res* 2018;4:93–102.
86. Zare SY, Aisagbonhi O, Hasteh F, et al. Independent validation of tumor budding activity and cell nest size as determinants of patient outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 2020;44:1151–60.
87. Jeffus SK, Gehlot A, Holthoff E, et al. 2015A fibromyxoid stromal response is associated with an infiltrative tumor morphology, perineural invasion, and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva. *Am J Surg Pathol*, 39:1226–33.
88. Ambros RA, Malfetano JH, Mihm MC Jr. Clinicopathologic features of vulvar squamous cell carcinomas exhibiting prominent fibromyxoid stromal response. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:137–45.
89. Pinto AP, Signorello LB, Crum CP, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva in Brazil: prognostic importance of host and viral variables. *Gynecol Oncol* 1999;74:61–67.
90. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:3152–61.
91. College of American Pathologists. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas. 2021. Available at: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/human-papillomavirus-testing-in-head-and-neck-carcinomas>. Accessed August 1, 2021.

(雷杨 王文杰 翻译 卢朝辉 审校)