



· 指南与共识 ·

# 外阴恶性肿瘤诊断和治疗指南（2021年版）

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会

【关键词】 外阴肿瘤；诊断；治疗；指南

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.11

中图分类号: R737.35 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)06-0533-13

外阴恶性肿瘤 (malignant tumor of the vulva) 是一种罕见的妇科恶性肿瘤, 占有女性生殖系统恶性肿瘤的2%~5%, 多发生于绝经后妇女。肿瘤可发生于外阴的皮肤、黏膜及其附件组织, 主要病理学类型有鳞癌、恶性黑色素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤及转移性癌<sup>[1]</sup>。外阴恶性肿瘤的发病率呈上升趋势, 尤其是在75岁及以上的老龄妇女中, 可能与外阴的硬化苔藓病变等非肿瘤性上皮病变和高龄导致上皮细胞出现非典型性增生有关。50岁及以上的妇女外阴上皮内瘤变 (vulval intraepithelial neoplasia, VIN) 发病率也呈上升趋势<sup>[2]</sup>。在与人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染 (主要是HPV16和HPV18型) 相关的外阴癌中, VIN是其癌前病变。外阴高级别上皮内瘤变若未治疗, 约80%可进展为外阴浸润癌<sup>[3-4]</sup>。

## 1 诊断

### 1.1 详细询问病史

了解外阴癌相关症状出现的时间、部位及其他的伴随症状。常见症状为外阴瘙痒、局部肿块或溃疡, 合并感染。晚期可出现疼痛、渗液和出血。

### 1.2 全身体格检查

进行详细的全身体格检查, 特别注意检查浅表淋巴结 (尤其是腹股沟淋巴结) 有无肿大。若肿瘤转移至腹股沟淋巴结, 可扪及增大、质硬、固定的淋巴结。

### 1.3 妇科检查

外阴病灶位于大阴唇最为多见, 其次是小阴唇、阴蒂、会阴、尿道口、肛门周围等。妇科检

查应明确外阴肿物或病变的部位、大小、质地、活动度、色素改变、形态 (丘疹或斑块、结节、菜花、溃疡等)、皮下浸润的深度、距外阴中线的距离等, 肿瘤是否累及尿道 (口)、阴道、肛门和直肠, 检查外阴皮肤有无增厚、色素改变及溃疡情况。

### 1.4 组织病理学检查

组织病理学检查是确诊外阴恶性肿瘤的金标准。

#### 1.4.1 术前确诊

对有多年外阴瘙痒史并伴有外阴白斑或经久不愈的糜烂、外阴结节、乳头状瘤、尖锐湿疣及溃疡等可疑病变, 应及时取活体组织行组织病理学检查。必要时在阴道镜指导下行病变部位活检。肿瘤直径>2 cm的外阴癌可直接在肿瘤部位钳夹取活检。对肿瘤直径≤2 cm的早期外阴恶性肿瘤可在局部麻醉下行肿物完整切除活检, 包括肿瘤、肿瘤周围皮肤和皮下组织, 或采用Keyes活检器 (图1), 经连续病理学切片检查, 准确评价肿瘤的浸润深度, 以指导早期外阴恶性肿瘤的个体化治疗。

#### 1.4.2 术后病理学诊断

病理学报告需包括: 肿瘤的病理学类型、组织分级、浸润深度、有无淋巴脉管间隙浸润 (lymphovascular space invasion, LVSI)、手术切缘和肿瘤基底切缘有无病灶、手术切缘和肿瘤基底切缘与肿瘤边缘的距离、淋巴结转移的部位和数目及是否扩散到包膜外等, 以明确肿瘤期别, 并指导术后辅助治疗。

外阴恶性肿瘤的主要病理学类型为鳞癌, 占80%~90%, 疣状癌体积较大, 呈菜花状, 多数

与HPV感染相关；黑色素瘤为外阴第二常见恶性肿瘤，占2%~4%；基底细胞癌和腺癌少见；腺癌主要来源于前庭大腺；外阴佩吉特病（Paget's disease）也属于外阴恶性肿瘤的一种病理学类型。

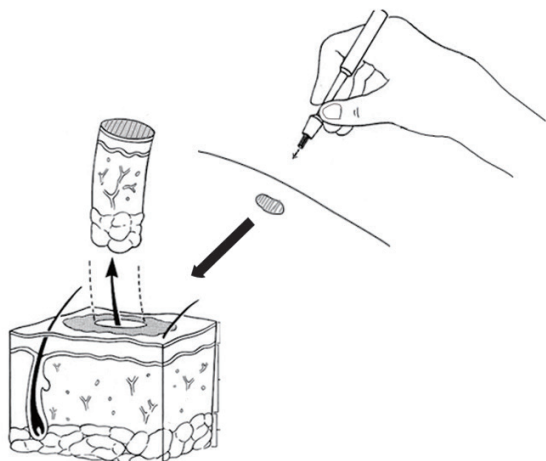


图1 Keyes活检

## 1.5 辅助检查

### 1.5.1 常规检查

治疗前应进行血、尿、粪常规检查，此外，还需检查肝、肾功能和血清肿瘤标志物 [如鳞癌需检查鳞状上皮细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen, SCCA），腺癌需检查癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）、糖类抗原19-9（carbohydrate antigen 19-9, CA19-9）] 等指标。

### 1.5.2 影像学检查

常规行胸部X线/CT检查排除肺转移；晚期肿瘤需行外阴、腹股沟区和盆腔增强CT、MRI或PET/CT等影像学检查。

### 1.5.3 HPV检测及细胞学检查

外阴HPV阴性者多为单一病灶或为大、小阴唇表面溃疡，HPV阳性者常为多点病灶或同时存在宫颈肿瘤。HPV阳性者时需进行宫颈HPV和细胞学检查，有助于发现宫颈、阴道同时存在的病灶<sup>[5]</sup>。

### 1.5.4 超声指引下细针穿刺活检

该检查是诊断腹股沟淋巴结转移的方法，诊断的灵敏度可达77%~93%<sup>[6]</sup>。

## 1.5.5 其他检查

对于晚期外阴癌患者，应行膀胱镜和（或）直肠镜检查，了解尿道、膀胱和直肠黏膜侵犯情况。

## 2 分期

外阴癌的分期包括国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO）的FIGO分期和国际抗癌联盟（Union for International Cancer Control, UICC）的TNM分期，目前临床多采用FIGO分期。1988年FIGO确立了外阴癌的手术病理学分期，于1994年进行了修改，将I期外阴癌按照肿瘤的浸润深度进一步分为IA期（肿瘤浸润间质深度 $\leq 1.0$  mm）和IB期（间质浸润深度 $> 1.0$  mm）。2009年的FIGO分期对外阴癌分期再次进行了修订，此次分期取消了0期，除IA和IVB期还保持1994年的FIGO分期标准外，其余各期均进行了更新，并根据腹股沟淋巴结转移的大小、数目和形态将外阴癌进一步分为III Ai和ii、III B i和ii、III C、IV Ai和ii期（表1）。FIGO分期与UICC的TNM分期对照见附件1。

表1 外阴癌2009年的FIGO分期

FIGO分期	肿瘤范围
I	肿瘤局限于外阴
I A	病变 $\leq 2$ cm，局限于外阴或会阴，且间质浸润 $\leq 1$ mm*，无淋巴结转移
I B	病变 $> 2$ cm或间质浸润 $> 1$ mm，局限于外阴或会阴，且淋巴结阴性
II	任何大小的肿瘤蔓延到邻近的会阴结构（下1/3尿道，下1/3阴道，肛门），且淋巴结阴性
III	任何大小的肿瘤有或没有肿瘤蔓延到邻近的会阴结构（下1/3尿道，下1/3阴道，肛门）且腹股沟-股淋巴结转移阳性
III A	(i) 1个淋巴结转移（ $\geq 5$ mm），或(ii) 1~2个淋巴结转移（ $< 5$ mm）
III B	(i) $\geq 2$ 个淋巴结转移（ $\geq 5$ mm），或(ii) $\geq 3$ 个淋巴结转移（ $< 5$ mm）
III C	淋巴结转移且扩散到淋巴结包膜外
IV	肿瘤浸润其他区域（上2/3尿道，上2/3阴道）或远处器官
IV A	肿瘤侵及下列任何一个部位： (i) 上段尿道和（或）阴道黏膜，膀胱黏膜，直肠黏膜，或固定于骨盆，或(ii) 腹股沟-股淋巴结固定或呈溃疡状
IV B	任何远处转移包括盆腔淋巴结转移

\*：浸润深度的测量是从邻近最表浅真皮乳头的皮肤-间质结合处至浸润的最深点（图2）

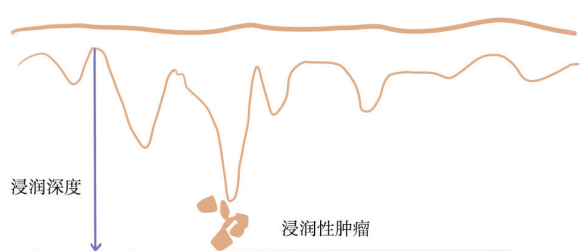


图2 外阴癌浸润深度的测量示意图

### 3 治疗

外阴恶性肿瘤的主要病理学类型为鳞癌，以下推荐主要针对鳞癌（简称外阴癌），其他类型的外阴恶性肿瘤见标题5。外阴癌的治疗以手术治疗为主。随着对外阴癌生物学行为的认识，外阴癌的手术治疗模式发生了很大改变，对早期外阴癌推荐个体化手术治疗，而局部晚期（或）晚期外阴癌则推荐手术+放疗+化疗的综合治疗。

#### 3.1 手术治疗

手术前需明确病理学类型。肿瘤直径 $\leq 2$  cm的患者需明确浸润深度以确定是否行腹股沟淋巴结切除术。手术范围包括外阴肿瘤切除和腹股沟淋巴结切除，必要时切除增大的盆腔淋巴结。外阴肿瘤切除术式包括单纯部分外阴切除术（simple partial vulvectomy）、根治性部分外阴切除术（radical partial vulvectomy）和根治性全外阴切除术（radical vulvectomy）<sup>[7]</sup>；腹股沟淋巴结切除术式包括腹股沟淋巴结根治性切除术（腹股沟淋巴结清扫术）、前哨淋巴结活检和淋巴结活检术。外阴和腹股沟分开的“三切口”术式已成为目前大多数医师采用的术式（图3）。



图3 外阴癌“三切口”术式

#### 3.1.1 外阴手术

(1) 根治性外阴切除术：包括根治性全外阴切除术及根治性部分外阴切除术，适用于 I B~III

期患者，要求皮肤切缘的宽度达2~3 cm，切除深度需达泌尿生殖膈或耻骨筋膜。以上术式均为外阴毁损性手术，受累外阴的皮肤黏膜及皮下组织全部切除，创面大，切缘缝合张力较大，切口 I 期愈合率较低，部分患者需行皮瓣移植手术。两种术式的区别在于是否保留部分外阴组织，主要根据外阴病灶的大小及侵犯范围选择相应的术式。病灶较小的单侧型肿瘤可选择根治性部分外阴切除术、保留对侧外阴以减少手术创伤。目前未见前瞻性随机对照研究比较两种术式之间的优劣，已有的回顾性研究证实只要达到足够的阴性手术切缘，这两种术式的复发率及生存率相当<sup>[8-10]</sup>。目前，根治性部分外阴切除术已成为外阴癌外阴切除术的最基本术式<sup>[11]</sup>。

(2) 单纯部分外阴切除术：适用于外阴癌前病变、I A期患者，皮肤切缘离肿瘤病灶边缘的宽度至少1 cm，切除深度比较表浅，超过皮下1 cm即可<sup>[12-13]</sup>。对术后病理检查报告显示手术切缘阳性的患者，可以再次行手术切除，也可以直接补充放疗<sup>[14-15]</sup>。

(3) 手术切缘：手术切缘状态是外阴癌复发的重要预测因素<sup>[14, 16-17]</sup>。初次手术必须达到足够的大体手术切缘（至少1 cm），以保证镜下8 mm以上的安全切缘。越来越多的研究<sup>[18-19]</sup>表明，为了保留外阴敏感部位及维持性功能，小于8 mm的病理阴性切缘也是可以接受的。初始手术时切缘靠近浸润癌者可密切随访。切缘阳性考虑再次手术切除，也可辅助性局部放疗。当切缘阳性累及尿道、肛门或阴道时，切除过多组织可能会导致较多的并发症和功能障碍，建议选择辅助放疗。另外，切缘阳性或切缘邻近病灶是否选择再次手术需考虑淋巴结状态，当合并腹股沟淋巴结转移时，术后已有需要补充外照射放疗±同期化疗的明确指征，不宜选择再次手术。

#### 3.1.2 腹股沟淋巴结切除术

外阴癌除 I A期外，其他采用手术治疗的各期患者均需要行腹股沟淋巴结切除<sup>[20]</sup>。分为腹股沟浅淋巴结切除术和深淋巴结切除术。推荐采用独立分开的腹股沟横直线切口<sup>[21]</sup>。单侧外阴癌可考虑只切除同侧腹股沟淋巴结，中线部位肿

瘤及患侧腹股沟淋巴结阳性需切除对侧腹股沟淋巴结<sup>[22]</sup>。

(1) 腹股沟淋巴结根治性切除术：腹股沟淋巴结位于股三角区域，股三角位于大腿的前面上部，上界为腹股沟韧带，内侧界为长收肌内侧缘，外侧界为缝匠肌的内侧缘（图4）。横切口腹股沟淋巴结切除术一般在腹股沟韧带下方做一个横直线切口，外界为缝匠肌内侧，内界为耻骨结节和长收肌内侧，下界为股三角下尖，上界为腹股沟韧带上2 cm，深达筛筋膜。整块切除该区域的淋巴脂肪组织<sup>[13, 23]</sup>。既往多采用直切口，I期愈合率较低。术后会出现下肢回流障碍、淋巴水肿等并发症<sup>[24]</sup>，尤其是术后辅助放疗的患者。

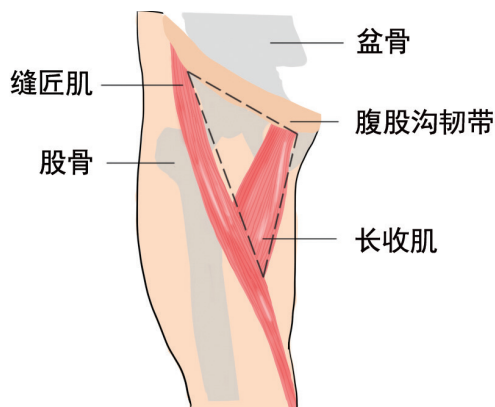


图4 股三角范围示意图

(2) 腹股沟前哨淋巴结活检术：该检查以放射性核素或蓝染料为示踪剂，发现并识别腹股沟前哨淋巴结。已发表的相关研究结果证实了早期外阴鳞癌（临床I、II期，肿瘤直径<4 cm）通过切除前哨淋巴结评估腹股沟淋巴结转移的敏感性和阴性预测值均可达90%以上<sup>[25]</sup>。外阴癌的腹股沟前哨淋巴结是指外阴癌的癌细胞首先引流到的一组腹股沟淋巴结，大多位于耻骨联合两侧的耻骨结节旁，也称为耻骨结节旁淋巴结<sup>[26-27]</sup>。对于外阴肿瘤<4 cm的单灶性病变、临床无腹股沟淋巴结转移证据的患者可以采用前哨淋巴结活检术。手术前于外阴癌灶旁注射示踪剂[亚甲蓝和(或)<sup>99m</sup>Tc、荧光等示踪剂]。注射亚甲蓝注射液后20~30 min切除蓝染的腹股沟前哨淋巴结送快速冷冻切片病理学检查，组织病理学检查结果为阳性者需采取补充治疗。因冷冻

切片导致的组织缺失可能会造成漏诊或未能检出微转移，可能与术后的组织病理学检查不符，术前宜签署术中快速冷冻切片病理学检查同意书。前哨淋巴结阳性者，应进行患侧腹股沟淋巴结切除或切除阳性前哨淋巴结后给予腹股沟区放疗。前哨淋巴结阴性，则不需再切除剩余的淋巴结；肿瘤累及中线时，必须进行双侧前哨淋巴结切除。如果仅在一侧检出前哨淋巴结阳性，对侧也应进行腹股沟淋巴结切除或放疗。前哨淋巴结的病理学评估要求进行超分期，应至少每200 μm一个层面进行连续切片，如H-E染色阴性，应进行免疫组织化学检查。

(3) 腹股沟淋巴结活检术：若腹股沟区出现明显肿大的淋巴结，可考虑细针抽吸细胞学检查或切除肿大的淋巴结送病理学检查以明确其性质。如没有融合、可活动的淋巴结可以完整切除；已经融合固定的淋巴结可只行部分组织切除术。病理学检查明确淋巴结转移后可予以放化疗。

(4) 腹股沟淋巴结穿刺活检术：对于已经固定的腹股沟病灶或患者体质不能耐受腹股沟肿大淋巴结切除者，可取活体组织进行病理学检查，明确为阳性后予以放化疗。

### 3.2 放射治疗

因外阴潮湿、皮肤黏膜对放射线的耐受较差、外阴肿瘤较大或已转移至淋巴结等因素，放射治疗难以得到满意的剂量分布，上述因素使外阴癌难以接受达到根治性治疗效果的照射剂量。因此，外阴癌单纯放疗的效果较差，局部复发率高。对于局部晚期的外阴癌，放化疗联合手术的综合治疗可以降低超广泛手术的创伤和改善外阴癌患者的预后。因正常器官受量较高，目前不推荐使用外照射、三维适形放疗（three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT），而主要采取适形调强放疗（intensity-modulated radiotherapy, IMRT）技术<sup>[28-29]</sup>。没有化疗禁忌证的患者，推荐同期放化疗的治疗模式。

#### 3.2.1 根治性放疗

根治性放疗主要适用于以下患者：①不可切除的局部晚期肿瘤，包括部分II期（肿瘤直径>4 cm或肿瘤侵及阴道、尿道、肛门）、

Ⅲ~ⅣA期肿瘤。②手术有可能造成严重并发症或有严重伴发疾病不能接受手术的早期患者。

建议使用IMRT技术、常规分割模式(1.8~2.0) Gy/次, 5次/周, 外阴及盆腔临床下病灶区域临床靶区(clinical target volume, CTV)为(45~50) Gy/25次, 原发可见病灶及转移淋巴结局部推量至(60~70) Gy, 具体剂量根据肿瘤部位、大小、治疗反应及急性不良反应、

是否化疗等决定<sup>[29]</sup>。照射体位及CTV勾画示意图见图5。残留肿瘤或瘤床区域局部推量照射使用的放疗技术要根据肿瘤位置、周围器官受照射剂量限制等因素考虑: 如果肿瘤位置表浅, 可以使用电子线垂直照射; 如果残留肿瘤适合进行近距离治疗, 也可以使用近距离后装插植技术给予推量照射。

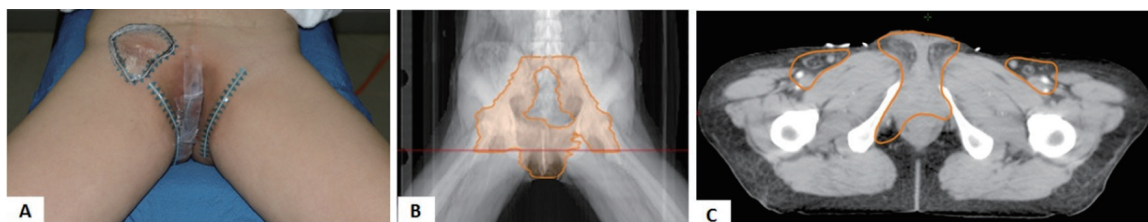


图5 外阴癌放射治疗体位、体表标志、bolus、靶区勾画示意图

A: 显示蛙形腿姿势, 在双侧腹股沟外阴与大腿的皮肤皱褶处、肛门、肿瘤上下界放置标志(铅点及铅丝), 腹股沟淋巴结侵及皮肤区域及外阴处放置bolus; B: 显示CTV轮廓; C: 显示腹股沟、阴阜层面CTV轮廓

放化疗结束后对肿瘤反应进行评估, 如果原发病灶、转移淋巴结有肿瘤残留, 可以通过多学科诊疗模式(multidisciplinary team, MDT)讨论确定能否手术切除。

一项来自美国国家癌症数据库(National Cancer Data Base, NCDB)的数据分析显示, 外阴癌放疗联合同期化疗优于单纯放疗<sup>[30]</sup>。同期化疗药物推荐顺铂周疗方案, 40 mg/m<sup>2</sup>, 但目前仍缺乏对比顺铂与其他化疗方案的临床随机对照研究资料。

### 3.2.2 术后辅助放疗

手术后有复发高危因素患者, 需要接受术后放疗。术后复发高危因素包括: 手术切缘阳性、邻近手术切缘(<8 mm)、LVSI、淋巴结转移(特别是2个以上淋巴结转移)、出现淋巴结包膜外侵犯。对于腹股沟淋巴结切除术时发现多个阳性淋巴结或大块型淋巴结转移患者, GOG37研究结果显示, 术后辅以盆腔和腹股沟区域放疗的效果优于行盆腔淋巴结切除术<sup>[31]</sup>。

外阴癌的术后辅助放疗分为以下几种情况:

①切缘阳性, 但淋巴结影像学、病理学及临床检查均阴性, 可再次手术切除, 或外照射放疗±后装放疗±同期化疗; ②切缘阴性、淋巴结阳性,

术后行外照射放疗±同期化疗; ③切缘及淋巴结均阳性, 术后行外照射放疗±后装放疗±同期化疗±再次手术切除。

术后放疗要在手术伤口愈合后尽快开始, 一般在术后6~8周内开始。

术后瘤床区域的放疗, 如切缘阴性、有足够的阴性手术切缘, 建议补充放疗45~50 Gy。如切缘近肿瘤边缘、切缘阳性或有LVSI, 考虑局部加量。如有病理学检查证实的腹股沟淋巴结转移, 建议腹股沟区域接受50 Gy照射。如淋巴结有包膜外扩散, 建议术后局部剂量推至54~64 Gy。腹股沟淋巴区域推量照射建议采用局部电子线代替IMRT推量照射。

### 3.2.3 姑息性放疗

复发、转移患者可以给予旨在减轻症状的姑息性放射治疗。针对复发转移病灶给予局部照射, 照射剂量分割模式及总照射剂量根据治疗目的及周围危及器官耐受剂量确定。

### 3.3 全身治疗

目前尚无标准的全身治疗方案。常用化疗方案如下:

同步放化疗: 首选顺铂40 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 第1天, 每周1次, 不超过7次。其他方案:

①PF方案, 顺铂100 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 第1天;

5-FU 750~1 000 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，第1~4天，每4周重复，共2~3次。② MF方案：丝裂霉素C 10 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，第1天；5-FU 1 000 mg/（m<sup>2</sup>·24 h），静脉

持续滴注96 h；放疗第1、4周给药。

晚期或复发、转移性外阴癌全身治疗方案见表2。

表2 晚期或复发/转移性外阴癌

首选	其他推荐药物	某些情况下使用
顺铂	紫杉醇	
卡铂	顺铂+长春瑞滨	派姆单抗（TMB-H、PD-L1阳性或MSI-H/dMMR外阴癌的二线治疗）
顺铂+紫杉醇	厄洛替尼	纳武单抗（nivolumab）用于HPV相关的晚期或复发/转移外阴癌
卡铂+紫杉醇	顺铂+吉西他滨	拉罗替尼或恩曲替尼用于NTRK基因融合阳性患者
顺铂+紫杉醇+贝伐珠单抗或其生物类似物	卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗或其生物类似物	

① 顺铂、卡铂或紫杉醇单药，每周或3周重复。② TP（紫杉醇+顺铂）方案：紫杉醇135~175 mg/m<sup>2</sup>+顺铂60~70 mg/m<sup>2</sup>，每3周重复。可在此基础上加用贝伐珠单抗或其生物类似物7.5~15.0 mg/kg。③ TC（紫杉醇+卡铂）方案：紫杉醇135~175 mg/m<sup>2</sup>+卡铂（AUC）4~5，每3周重复。可在此基础上加用贝伐珠单抗或其生物类似物7.5~15.0 mg/kg。④ 顺铂+长春瑞滨：顺铂80 mg/m<sup>2</sup>，第1天，长春瑞滨25 mg/m<sup>2</sup>，第1、8天，每3周重复。⑤ 顺铂+吉西他滨：顺铂50 mg/m<sup>2</sup>，第1天，吉西他滨1 000 mg/m<sup>2</sup>，第1、8天，每3周重复。⑥ TMB-H：高肿瘤突变负荷（tumor mutation burden-high）；PD-L1：程序性死亡[蛋白]配体-1（programmed death ligand-1）；MSI-H/dMMR：微卫星高度不稳定（microsatellite instability-high）/错配修复缺陷（mismatch repair deficient）

#### 4 复发外阴癌的治疗<sup>[32]</sup>

若临床怀疑复发，需先行影像学检查了解转移灶情况，并尽可能经病理学检查证实。复发分局部复发和远处转移，治疗可分为以下两种情况。

##### 4.1 局限于外阴的临床复发（淋巴结阴性）

###### 4.1.1 无放疗史患者的治疗

无放疗史的患者可选择：① 可选择根治性部分或全外阴切除病灶±单侧/双侧腹股沟股淋巴结切除术（既往未切除淋巴结者）。若术后切缘、影像学、病理学和临床检查淋巴结均呈阴性，可随访观察或补充外照射放疗；若切缘阳性，但影像学、病理学及临床检查淋巴结均呈阴性，可再次手术切除或外照射放疗±近距离放疗±同期化疗；若切缘阴性、淋巴结阳性，术后行外照射放疗±同期化疗；若切缘及淋巴结均呈阳性，术后行外照射放疗±近距离放疗±同期化疗±再次手术切除。② 外照射放疗±近距离放疗±同期化疗，治疗后病变完全缓解者定期随访。仍残留明显的外阴病灶者再次手术切除，术后定期复查。

###### 4.1.2 有放疗史患者的治疗

有放疗史的患者，应行根治性部分或全外阴切除术±皮瓣移植，术后定期随访。

##### 4.2 淋巴结复发或远处转移

###### 4.2.1 孤立的淋巴结或盆腔复发

既往未接受外照射放疗者可切除阳性淋巴结，术后辅助外照射放疗±同期化疗。既往有放

疗史者，合适的病例可考虑手术切除转移的淋巴结，术后化疗；或直接化疗。

###### 4.2.2 多发盆腔淋巴结转移、远处转移或既往曾接受盆腔放疗

对于多发盆腔淋巴结转移、远处转移或既往曾接受盆腔放疗的患者，应接受全身化疗和（或）外照射放疗。

#### 5 其他类型的外阴恶性肿瘤

##### 5.1 外阴恶性黑色素瘤

###### 5.1.1 临床特征

外阴恶性黑色素瘤常由外阴色素痣恶变而来，外观呈棕褐色或蓝黑色的隆起样或扁平结节，也可表现为息肉样或乳头样结节，晚期肿瘤还可表现为溃疡状。但约有10%患者的病灶不含黑色素细胞，外观与外阴鳞状上皮原位癌类似，此部分患者称为无色素的恶性黑色素瘤。

###### 5.1.2 诊断

诊断除根据病史和临床特征外，主要依靠肿瘤的组织病理学检查确诊。组织活检最好将病灶完整切除，切缘距肿瘤边缘至少1 cm。采用抗黑色素瘤特异性抗体（HMB-45）、S-100和神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase, NSE）等标志物进行免疫组织化学染色作为诊断和鉴别诊断依据，对无色素的恶性黑色素瘤患者尤其重要。

###### 5.1.3 分期

推荐采用2017年美国癌症联合会（American

Joint Committee on Cancer, AJCC) 制定的第 8 版黑色素瘤 TNM 分期系统 (表 3) [33]。也可沿用 FIGO 制定的外阴癌的临床病理学分期 (表 1)。

表 3 黑色素瘤 TNM 分期

分期	厚度	溃疡
<b>T</b>		
T <sub>x</sub> : 原发肿瘤不能厚度不能测量 (如搔刮活检来诊断)	不适用	不适用
T <sub>0</sub> : 没有原发肿瘤的证据 (如不知原发肿瘤位置或原发肿瘤完全消退)	不适用	不适用
T <sub>is</sub> : 原位黑色素瘤	不适用	不适用
T <sub>1</sub>	≤1.0 mm	不知道或未明确指出
T <sub>1a</sub>	<0.8 mm	无溃疡
T <sub>1b</sub>	<0.8 mm	有溃疡
T <sub>2</sub>	0.8~1.0 mm	无或有溃疡
T <sub>2a</sub>	>1.0~2.0 mm	不知道或未明确指出
T <sub>2b</sub>	>1.0~2.0 mm	无溃疡
T <sub>3</sub>	>1.0~2.0 mm	有溃疡
T <sub>3a</sub>	>2.0~4.0 mm	不知道或未明确指出
T <sub>3b</sub>	>2.0~4.0 mm	无溃疡
T <sub>4</sub>	>2.0~4.0 mm	有溃疡
T <sub>4a</sub>	>4.0 mm	不知道或未明确指出
T <sub>4b</sub>	>4.0 mm	无溃疡
N	区域淋巴结受累个数	是否存在中途转移、卫星灶和 (或) 微卫星灶
N <sub>x</sub>	区域淋巴结未评估 (比如未进行前哨淋巴结活检, 或者之前因为某种原因区域淋巴结已切除) 例外: pT <sub>1c</sub> M <sub>0</sub> 黑色素瘤若临床检查无淋巴转移, 记为cN <sub>0</sub> , 而非pN <sub>x</sub>	无
N <sub>0</sub>	无区域淋巴结转移	无
N <sub>1</sub>	1 枚淋巴结受累, 或无淋巴结受累但有中途转移、卫星灶和 (或) 微卫星灶	
N <sub>1a</sub>	1 枚临床隐匿淋巴结受累 (如前哨淋巴结活检发现)	无
N <sub>1b</sub>	1 枚临床显性淋巴结受累	无
N <sub>1c</sub>	无区域淋巴结转移	有
N <sub>2</sub>	2或3枚淋巴结受累, 或1枚淋巴结受累并有中途转移、卫星灶和 (或) 微卫星灶	
N <sub>2a</sub>	2或3枚临床隐匿淋巴结受累 (如前哨淋巴结活检发现)	无
N <sub>2b</sub>	2或3枚, 其中至少1枚为临床显性淋巴结受累	无
N <sub>2c</sub>	1枚临床显性或隐匿淋巴结转移	有
N <sub>3</sub>	4 枚或以上淋巴结受累, 或 2 枚及以上淋巴结受累并伴有中途转移、卫星灶和 (或) 微卫星灶, 或任何数量的融合淋巴结伴或不伴中途转移、卫星灶和 (或) 微卫星灶	
N <sub>3a</sub>	4枚或以上临床隐匿淋巴结受累 (如前哨淋巴结活检发现)	无
N <sub>3b</sub>	4枚或以上, 其中至少1枚为临床显性淋巴结受累; 或存在任何数量的融合淋巴结	无
N <sub>3c</sub>	2枚或以上临床显性或隐匿淋巴结转移和 (或) 存在任何数量的融合淋巴结	有
M	转移部位	血清LDH水平
M <sub>0</sub>	没有远处转移证据	不适用
M <sub>1</sub>	有远处转移	
M <sub>1a</sub>	远处转移至皮肤、软组织 (包括肌肉) 和 (或) 非区域淋巴结	没有记录或不明确
M <sub>1a(0)</sub>		不升高
M <sub>1a(1)</sub>		升高
M <sub>1b</sub>	远处转移至肺, 包含或不包含M <sub>1a</sub> 中的部位	没有记录或不明确
M <sub>1b(0)</sub>		不升高
M <sub>1b(1)</sub>		升高
M <sub>1c</sub>	远处转移至非中枢神经系统的内脏器官, 包含或不包含M <sub>1a</sub> 或M <sub>1b</sub> 中的部位	没有记录或不明确
M <sub>1c(0)</sub>		不升高
M <sub>1c(1)</sub>		升高
M <sub>1d</sub>	远处转移至中枢神经系统, 包含或不包含M <sub>1a</sub> 、M <sub>1b</sub> 或M <sub>1c</sub> 中的部位	没有记录或不明确
M <sub>1d(0)</sub>		不升高
M <sub>1d(1)</sub>		升高

5.1.4 治疗

外阴恶性黑色素瘤恶性程度高、预后差、容易复发和转移。治疗原则以手术治疗为主。近年, 对早期外阴恶性黑色素瘤的手术更趋向保守, 可行根治性部分外阴切除术, 切缘应距肿瘤

边缘1~2 cm。生物治疗在恶性黑色素瘤的治疗中占有重要地位, 且生物治疗联合化疗的有效率明显高于单纯化疗和单纯生物治疗。分子靶向药物联合化疗应用于治疗晚期和复发性恶性黑色素瘤的药物有索拉非尼、贝伐珠单抗、反义寡核苷酸

药物oblimersen等联合替莫唑胺,但绝大多数研究结果疗效有限。

女性生殖道恶性黑色素瘤的治疗可借鉴皮肤黏膜的恶性黑色素瘤的治疗。

(1) 化疗:目前认为有效的药物有达卡巴嗪、替莫唑胺、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、多柔比星、异环磷酰胺、长春新碱、顺铂、放线菌素D等。达卡巴嗪为首选的化疗药物,首选化疗方案推荐达卡巴嗪和TMZ为主的联合化疗方案(如顺铂或福莫司汀)或紫杉醇联合卡铂方案,适用于晚期患者,4~6个疗程后评估疗效。其他化疗方案:

① BDPT方案:卡莫司汀150 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第1天,每6周重复;达卡巴嗪200 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第1~3天,每3周重复;顺铂20 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第1~3天,每3周重复。② PVD方案:顺铂20 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第1~4天;达卡巴嗪200 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,第1~4天;长春花碱1.5 mg/m<sup>2</sup>,静脉注射,第1~4天。每3~4周重复。③ CPD方案:洛莫司汀100 mg/m<sup>2</sup>,口服,每6~8周1次,3次为1个疗程;丙卡巴肼100 mg/m<sup>2</sup>,分为3次服用,连续口服2周;放线菌素D 200~300 μg/m<sup>2</sup>,静脉注射,第1~8天。

(2) 联合治疗:既往曾经推荐化疗联合干扰素(interferon, IFN)和白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)生物治疗,但大量的前瞻性随机试验显示,IFN的生存获益有限,且IFN的应用受到适应证和不良反应的限制,目前已不推荐IFN作为恶性黑色素瘤的辅助治疗手段。对于不可切除或远处转移恶性黑色素瘤,免疫治疗和靶向治疗是首选,无法使用免疫治疗和靶向治疗时才考虑化疗。转移性恶性黑色素瘤的治疗可选用达卡巴嗪或替莫唑胺、顺铂或卡铂、联合或不联合长春花碱或亚硝基脲、程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂或细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂治疗。有报道<sup>[34-35]</sup>纳武单抗治疗效果优于伊匹单抗(ipilimumab),推荐患者参加临床试验。

MAPK通路下游效应因子BRAF突变可导

致BRAF激酶的活性增加,细胞异常增殖,推荐达拉非尼(dabrafenib)联合曲美替尼(trametinib)作为Ⅲ期BRAF突变阳性患者术后辅助治疗。另外,伊匹单抗可用于区域淋巴结转移或>1 mm的微转移的黑色素瘤术后辅助治疗。BRAF突变阴性者可选用PD-1抑制剂。纳武单抗也推荐用于术后辅助治疗。

## 5.2 外阴基底细胞癌

### 5.2.1 临床特征

外阴基底细胞癌是一种较罕见的外阴恶性肿瘤,其发病占外阴恶性肿瘤的2%~4%<sup>[36]</sup>。没有特异性的临床症状,易被误诊为炎症。大多没有潜在外阴疾病,通常表现为缓慢性生长、恶性程度较低、病程较长。以大阴唇局部浸润性生长为主,约60%为结节亚型,其次为浅表型,腹股沟淋巴结转移少见<sup>[37-38]</sup>。

### 5.2.2 诊断

确诊依靠组织病理学检查,常因肿瘤生长缓慢,病程长,而延误诊断4~6年,因此对持续存在的外阴肿物应警惕有本病的可能。肿瘤直径>4 cm的外阴基底细胞癌且具有侵袭性组织亚型的患者发生腹股沟淋巴结转移的风险较高,术前应常规进行腹股沟区和盆腔MRI或CT检查<sup>[39]</sup>。

### 5.2.3 治疗和预后

外阴基底细胞癌以手术治疗为主。对于病灶局限患者可以行局部切除或局部扩大切除术,还有采用Mohs显微外科手术的报道<sup>[37]</sup>。目前尚无明确的推荐切缘,但应该考虑亚临床病灶存在。不建议常规行腹股沟淋巴结切除术<sup>[40]</sup>。对于病变范围广、浸润较深的患者,建议行根治性外阴切除术。若有可疑腹股沟淋巴结转移应行淋巴结活检,病理学检查证实淋巴结转移者行同侧或双侧腹股沟淋巴结切除术。基底细胞癌对化疗不敏感,彻底手术后一般不需要放疗和化疗,皮肤切缘阳性或基底切缘阳性的患者术后可补充放疗,总体预后好。

## 5.3 外阴前庭大腺癌(primary carcinoma of the Bartholin gland)

### 5.3.1 临床特征

外阴前庭大腺癌占有所有外阴恶性肿瘤的



7.7%<sup>[41]</sup>，病因尚不清楚，可能与前庭大腺囊肿感染有关。鳞癌和腺癌是主要的病理学类型，约占外阴前庭大腺癌的80%。据报道<sup>[42]</sup>，腺癌和鳞癌发生率大致相等，也有鳞癌占87.9%的报道<sup>[41]</sup>。少见的病理学类型有腺鳞癌、移行细胞癌、腺样囊性癌和小细胞癌等，其中腺样囊性癌是外阴前庭大腺癌中的一种特殊类型，生物学行为独特（详见5.4）。

外阴前庭大腺癌患者发病年龄相对较小，平均年龄57岁<sup>[41]</sup>。多数表现为外阴前庭大腺部位表面光滑的肿物，少数继发感染者肿瘤表面可溃烂，呈溃疡型，肿瘤大小为4~70 mm，平均40 mm<sup>[41]</sup>。对于存在多年的前庭大腺囊肿近期持续增大的患者，应警惕前庭大腺癌的可能。

### 5.3.2 诊断

确诊主要依据肿瘤的组织病理学检查 and 前庭大腺的特殊解剖部位，可检测CEA、酸性和中性黏蛋白、过碘酸雪夫染色（PAS染色）和p53等免疫组织化学及特染标志物进行诊断及鉴别诊断。治疗前应做外阴、腹盆腔CT或MRI检查，了解肿瘤与周围器官（直肠、阴道等）的关系、有无腹股沟及盆腔、腹腔淋巴结转移等。

### 5.3.3 治疗

因外阴前庭大腺癌少见，目前未有统一的治疗方案，推荐行根治性外阴切除或根治性部分外阴切除术及单侧或双侧腹股沟淋巴结切除术。文献<sup>[41]</sup>报道，约40%的外阴前庭大腺癌初治患者发生腹股沟淋巴结转移，其中鳞癌腹股沟淋巴结转移较腺癌更常见，但两者间差异无统计学意义。前庭大腺位置深，少数患者可直接转移到盆腔淋巴结。

## 5.4 外阴前庭大腺的腺样囊性癌

### 5.4.1 临床特征

腺样囊性癌常见的发生部位是大小唾液腺、泪腺、鼻咽、乳腺、皮肤和宫颈。外阴前庭大腺的腺样囊性癌很少见，是外阴前庭大腺癌中的一种特殊类型，占有前庭大腺恶性肿瘤的5%~15%<sup>[43]</sup>，占前庭大腺癌的1/3。肿瘤由均匀的小细胞组成，排列成网状，呈筛网状。

肿瘤生长缓慢，病程长，主要呈局部浸润，常沿神经和淋巴管浸润，腹股沟淋巴结转移少见，仅10%<sup>[44]</sup>，有时有远处转移。

### 5.4.2 治疗和预后

该病的临床研究多为小样本回顾性研究，目前尚无最佳治疗方案。手术方式多样，从单纯局部切除到根治性外阴切除，伴（或）不伴部分到完全的腹股沟淋巴结切除，取决于局部肿瘤的范围和腹股沟淋巴结转移的风险。肿瘤局限者建议行肿瘤局部扩大切除，有淋巴结转移的高危患者同时行同侧腹股沟淋巴结切除。

腺样囊性癌术后易局部复发，复发率高达50%<sup>[43]</sup>，且与手术切缘状态无关。可通过血管内的迟发播散导致术后远期发生肺、肝、脑等器官的远处转移。术后辅助放疗或化疗的效果尚不明确。

## 5.5 外阴佩吉特病（vulvar Paget's disease）

外阴佩吉特病是一种少见的发展缓慢的外阴上皮肿瘤性病变，多发生于绝经后老年女性，以外阴瘙痒、烧灼感为常见症状，手术切除是主要治疗方法。

### 5.5.1 发生率

外阴佩吉特病占外阴肿瘤的1%~2%<sup>[45]</sup>。其特征性的肿瘤细胞-佩吉特细胞源于皮肤胚胎生发层的多潜能基底细胞。

### 5.5.2 临床特征

本病病程长，发展缓慢，通常发生在53~75岁的绝经后妇女<sup>[46]</sup>，最常见的症状为持续性外阴瘙痒，其次是外阴疼痛或灼痛，少数患者表现为排尿困难和阴道排液。外阴病变呈湿疹样的红色斑片，边界清晰，表面有渗出结痂或角化脱屑，多发生于大小阴唇和会阴，也可累及阴蒂和肛周皮肤。病变范围差异较大，从2 cm到累及整个外阴和会阴，甚至累及肛周皮肤。病变范围大者（直径≥10 cm）常有浸润性佩吉特病或合并外阴腺癌。绝大多数外阴佩吉特病为表皮内癌，但10%的患者可能有浸润，还有4%~8%的患者（同时或先后）合并外阴和全身其他部位的腺癌，包括外阴汗腺癌、皮肤基底细胞癌、乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、肺癌、胃癌、子宫内膜腺癌等<sup>[47]</sup>。

### 5.5.3 诊断

该病确诊需活体组织病理学检查证实<sup>[48]</sup>。全身PET/CT<sup>[49]</sup>、皮肤镜<sup>[50]</sup>及共聚焦显微成像技术可辅助诊断<sup>[51]</sup>。CEA、细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、CXC族趋化因子受体4(CXCR4)等标志物可预测外阴佩吉特病侵袭、转移风险<sup>[52-53]</sup>。

外阴佩吉特病的病理学分型包括原发型和继发型<sup>[54]</sup>。原发型(即I型)依据佩吉特细胞浸润程度又分为:局限于表皮(Ia型)、真皮浸润(Ib型)、皮肤附属器受累或伴外阴皮下腺癌(Ic型);继发型依据来源分为继发于肛门直肠腺癌(II型)、泌尿系统腺癌(III型)和其他部位的腺癌(IV型)。

约20%的外阴佩吉特病患者合并(或)伴随外阴或全身其他部位的恶性肿瘤<sup>[55-57]</sup>。因此,当诊断外阴佩吉特病时,还应排除是否合并其他器官的肿瘤,如泌尿生殖系统、胃肠道和乳腺肿瘤等<sup>[58]</sup>;最常见的是合并肛门直肠及尿路上皮腺癌,有指征需进行肠镜和膀胱镜检查<sup>[54]</sup>。

### 5.5.4 治疗

外阴佩吉特病的治疗以手术切除为主<sup>[48, 59]</sup>。根据病灶大小及部位,可以选择根治性外阴切除术、根治性部分外阴切除术和单纯部分外阴切除术。一般需行浅表性的外阴切除。由于真皮层潜在的组织学改变常超过临床可见病变的范围,故手术切缘距病灶边缘应有一定的距离,切缘距病灶至少2 cm,并切除浅层的皮下脂肪,确保病灶切除干净,减少局部复发。建议术中行快速冷冻切片病理学检查以明确切缘状态,若切缘阳性,则应再切除1 cm的手术切缘,必要时多次快速冷冻切片病理学检查、多次扩大切除,直至切缘阴性<sup>[60]</sup>。术前怀疑有皮下浸润或合并浸润性腺癌时,术中还应送快速冷冻切片病理学检查,并行前哨淋巴结活检,病理学诊断证实后应按外阴浸润癌处理<sup>[61]</sup>。佩吉特病通常切除范围较大、外阴缺损面积较大,常需要皮瓣移植覆盖手术创面。但也有文献<sup>[62]</sup>报道,术中慎行皮瓣移植,因为移植的皮瓣容易掩盖局部复发病灶。

对有严重合并症或广泛转移不能耐受手术或术后复发的患者,可行咪喹莫特治疗、放疗、二氧化碳激光消融治疗、光动力学治疗(photo dynamic therapy, PDT)和化疗等非侵入性治疗。

局部外用5%的咪喹莫特治疗外阴上皮内佩吉特病的完全缓解率高达75%,对初治和复发的患者均有效,且对5%的咪喹莫特初治后复发的患者再次治疗仍有效<sup>[63-65]</sup>。放疗可治愈部分外阴佩吉特病患者,放疗总剂量应控制在40~70 Gy<sup>[61]</sup>;二氧化碳激光消融治疗有一定疗效,但术后复发率高<sup>[58]</sup>。PDT治疗效果有限,但与手术切除相比,PDT可明显提高患者的生活质量<sup>[66]</sup>。化疗药物可选用FP方案(顺铂+5-FU)<sup>[67]</sup>、FECOM方案(表柔比星+卡铂+长春新碱+5-FU)<sup>[68]</sup>、多西他赛<sup>[69]</sup>或联合用药。因该病发病率低,尚无最佳治疗方案。

近年来文献报道针对常规化疗耐药或转移性的外阴佩吉特病患者,靶向治疗(曲妥珠单抗或拉帕替尼)可作为一种新的候选方法<sup>[70-71]</sup>。

## 6 随访

遵循妇科恶性肿瘤治疗后随访原则。治疗后前2年每3~6个月随访1次,第3~5年每6~12个月随访1次,以后每年随访1次。建议行宫颈/阴道细胞学筛查(可包括HPV检测)以早期发现下生殖道上皮内病变。若症状或临床检查怀疑复发,需行影像学及肿瘤标志物检查,必要时行活组织病理学检查明确。

附录1 2009年的FIGO分期与UICC的TNM分期对照

FIGO分期	T	N	M
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IA	T <sub>1a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IB	T <sub>1b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>2</sub> /T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III A	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>1a</sub> , N <sub>1b</sub>	M <sub>0</sub>
III B	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>2a</sub> , N <sub>2b</sub>	M <sub>0</sub>
III C	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>2c</sub>	M <sub>0</sub>
IV A	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub> ~N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
IV B	任何T	N <sub>3</sub>	M <sub>1</sub>

## [参 考 文 献]

- [1] 谢玲玲, 林荣春, 林仲秋. 《FIGO 2018癌症报告》——外阴癌诊治指南解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(6): 660-665.
- XIE L L, LIN R C, LIN Z Q. FIGO cancer report (2018)—interpretation of the diagnosis and treatment guidelines for vulvar cancer [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2019, 35(6): 660-665.
- [2] 李静然, 隋 龙, 吴瑞芳, 等. 外阴鳞状上皮内病变诊治专家共识 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(4): 441-445.
- LI J R, SUI L, WU R F, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of vulvar squamous intraepithelial lesions [J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2020, 21(4): 441-445.
- [3] FABER M T, SAND F L, ALBIERI V, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva [J]. Int J Cancer, 2017, 141(6): 1161-1169.
- [4] HOANG L N, PARK K J, SOSLOW R A, et al. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges [J]. Pathology, 2016, 48(4): 291-302.
- [5] EIFEL P J B J, MARKMAN M A. Cancer of the cervix, vagina, and vulva [M] //VINCENT T. DEVITA J M D, THEODORE S. LAWRENCE, STEVEN A. ROSENBERG. Principles and Practice of Oncology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2011: 1311-1344.
- [6] ANGELICO G, SANTORO A, INZANI F, et al. Ultrasound-guided FNA cytology of groin lymph nodes improves the management of squamous cell carcinoma of the vulva: results from a comparative cytohistological study [J]. Cancer Cytopathol, 2019, 127(8): 514-520.
- [7] ABU-RUSTUM N R, YASHAR C M, BRADLEY K, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: vulva cancer (squamous cell carcinoma) version3 2021 [2021-04-26]. [2021-05-10] [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vulvar.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf).
- [8] MAGRINA J F, GONZALEZ-BOSQUET J, WEAVER A L, et al. Primary squamous cell cancer of the vulva: radical versus modified radical vulvar surgery [J]. Gynecol Oncol, 1998, 71(1): 116-121.
- [9] ANSINK A, VAN DER VELDEN J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): CD002036.
- [10] DESIMONE C P, VAN NESS J S, COOPER A L, et al. The treatment of lateral T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub> squamous cell carcinomas of the vulva confined to the labium majus or minus [J]. Gynecol Oncol, 2007, 104(2): 390-395.
- [11] ROGERS L J, CUELLO M A. Cancer of the vulva [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143 (Suppl 2): 4-13.
- [12] DELLINGER T H, HAKIM A A, LEE S J, et al. Surgical management of vulvar cancer [J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2017, 15(1): 121-128.
- [13] MICHELETTI L, PRETI M. Surgery of the vulva in vulvar cancer [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014, 28(7): 1074-1087.
- [14] HEAPS J M, FU Y S, MONTZ F J, et al. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva [J]. Gynecol Oncol, 1990, 38(3): 309-314.
- [15] CHAN J K, SUGIYAMA V, PHAM H, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis [J]. Gynecol Oncol, 2007, 104(3): 636-641.
- [16] ROUZIER R, HADDAD B, PLANTIER F, et al. Local relapse in patients treated for squamous cell vulvar carcinoma: incidence and prognostic value [J]. Obstet Gynecol, 2002, 100(6): 1159-1167.
- [17] DE HULLU J A, HOLLEMA H, LOLKEMA S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery [J]. Cancer, 2002, 95(11): 2331-2338.
- [18] ARVAS M, KAHRAMANOGLU I, BESE T, et al. The role of pathological margin distance and prognostic factors after primary surgery in squamous cell carcinoma of the vulva [J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(3): 623-631.
- [19] VISWANATHAN A N, PINTO A P, SCHULTZ D, et al. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2013, 130(3): 545-549.
- [20] POLTERAUER S, SCHWAMEIS R, GRIMM C, et al. Prognostic value of lymph node ratio and number of positive inguinal nodes in patients with vulvar cancer [J]. Gynecol Oncol, 2017, 147(1): 92-97.
- [21] OONK M H M, PLANCHAMP F, BALDWIN P, et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(4): 832-837.
- [22] POLTERAUER S, SCHWAMEIS R, GRIMM C, et al. Lymph node ratio in inguinal lymphadenectomy for squamous cell vulvar cancer: results from the AGO-CaRE-1 study [J]. Gynecol Oncol, 2019, 153(2): 286-291.
- [23] BELL J G, LEA J S, REID G C. Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2000, 77(2): 314-318.
- [24] CIRIK D A, KARALOK A, UREYEN I, et al. Early and late complications after inguinofemoral lymphadenectomy for vulvar cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(13): 5175-5179.
- [25] LEVENBACK C F, ALI S, COLEMAN R L, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(31): 3786-3791.
- [26] 沈 扬, 吴 强, 孙志华, 等. 外阴癌腹股沟前哨淋巴结精确定位和切除的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(11): 1028-1031.
- SHEN Y, WU Q, SUN Z H, et al. Clinical observation of precise location and resection of inguinal sentinel lymph nodes in vulvar cancer [J]. Chin Clin Oncol, 2018, 23(11): 1028-1031.
- [27] 吴 强, 高雨农, 赵绍杰, 等. 腔镜下腹股沟淋巴结切除术中对前哨淋巴结的辨认和处理 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2017,

- 22(8): 722–724.
- WU Q, GAO Y N, ZHAO S J, et al. Identification and excision of sentinel lymph nodes in endoscopic inguinal lymphadenectomy of vulvar cancer [J]. *Chin Clin Oncol*, 2017, 22(8): 722–724.
- [ 28 ] GAFFNEY D K, KING B, VISWANATHAN A N, et al. Consensus recommendations for radiation therapy contouring and treatment of vulvar carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(4): 1191–1200.
- [ 29 ] RAO Y J, CHUNDURY A, SCHWARZ J K, et al. Intensity modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva: treatment technique and outcomes [J]. *Adv Radiat Oncol*, 2017, 2(2): 148–158.
- [ 30 ] GILL B S, BERNARD M E, LIN J F, et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(3): 365–372.
- [ 31 ] KUNOS C, SIMPKINS F, GIBBONS H, et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114(3): 537–546.
- [ 32 ] 谢玲玲, 林荣春, 林仲秋. 《2021.2 NCCN外阴鳞癌临床实践指南》解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(12): 1172–1176.
- XIE L L, LIN R C, LIN Z Q. Interpretation of the NCCN clinical practice guidelines for vulvar squamous cell carcinoma (2021.2) [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2020, 36(12): 1172–1176.
- [ 33 ] GERSHENWALD J E, SCOLYER R A, HESS K R, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(6): 472–492.
- [ 34 ] WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19): 1824–1835.
- [ 35 ] EGGERMONT A M, CHIARION-SILENI V, GROB J J, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 522–530.
- [ 36 ] BENEDET J L, MILLER D M, EHLEN T G, et al. Basal cell carcinoma of the vulva: clinical features and treatment results in 28 patients [J]. *Obstet Gynecol*, 1997, 90(5): 765–768.
- [ 37 ] RENATI S, HENDERSON C, ALUKO A, et al. Basal cell carcinoma of the vulva: a case report and systematic review of the literature [J]. *Int J Dermatol*, 2019, 58(8): 892–902.
- [ 38 ] DALTON A K, WAN K M, GOMES D, et al. Inguinal metastasis from basal cell carcinoma of the vulva [J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12(2): 573–580.
- [ 39 ] BICHAKJIAN C A S, ALAM M, ANDERSEN J, et al. National comprehensive cancer network basal cell skin cancer, version 1. Clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019.
- [ 40 ] SINHA K, ABDUL-WAHAB A, CALONJE E, et al. Basal cell carcinoma of the vulva: treatment with Mohs micrographic surgery [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2019, 44(6): 651–653.
- [ 41 ] BHALWAL A B, NICK A M, DOS REIS R, et al. Carcinoma of the Bartholin gland: a review of 33 cases [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(4): 785–789.
- [ 42 ] OULDAMER L, CHRAIBI Z, ARBION F, et al. Bartholin's gland carcinoma: epidemiology and therapeutic management [J]. *Surg Oncol*, 2013, 22(2): 117–122.
- [ 43 ] NASU, KAWANO Y, TAKAI N, et al. Adenoid cystic carcinoma of Bartholin's gland. Case report with review of the literature [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2005, 59(1): 54–58.
- [ 44 ] WOIDA F M, RIBEIRO-SILVA A. Adenoid cystic carcinoma of the Bartholin gland: an overview [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131(5): 796–798.
- [ 45 ] TAN A, BIEBER A K, STEIN J A, et al. Diagnosis and management of vulvar cancer: a review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(6): 1387–1396.
- [ 46 ] DRAKE J A, WHITFIELD A. Paget's disease of the vulva [J]. *Brit J Dermatol*, 1929, 41(5): 177–187.
- [ 47 ] NASIOUDIS D, BHADRA M, KO E M. Extramammary Paget disease of the vulva: management and prognosis [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(1): 146–150.
- [ 48 ] SHEPHERD V, DAVIDSON E J, DAVIES-HUMPHREYS J. Extramammary Paget's disease [J]. *BJOG*, 2005, 112(3): 273–279.
- [ 49 ] KHOO A C H, YEOH K W. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in metastatic extramammary Paget's disease [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(10): 808–809.
- [ 50 ] CHUH A, ZAWAR V, FÖLSTER-HOLST R. Dermoscope-guided lesional biopsy to diagnose EMA<sup>+</sup> CK7<sup>+</sup> CK20<sup>+</sup> extramammary Paget's disease with an extensive lesion [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(3): e92–e94.
- [ 51 ] PAN Z Y, LIANG J, ZHANG Q A, et al. *In vivo* reflectance confocal microscopy of extramammary Paget disease: diagnostic evaluation and surgical management [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(2): e47–e53.
- [ 52 ] HATTA N. Prognostic factors of extramammary Paget's disease [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(10): 47.
- [ 53 ] CHANG K, LI G X, KONG Y Y, et al. Chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 are associated with tumor aggressiveness and prognosis in extramammary Paget disease [J]. *J Cancer*, 2017, 8(13): 2471–2477.
- [ 54 ] WILKINSON E J, BROWN H M. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 549–554.
- [ 55 ] FANNING J, LAMBERT H C, HALE T M, et al. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180(1 Pt 1): 24–27.
- [ 56 ] JONES I S, CRANDON A, SANDAY K. Paget's disease of the vulva: diagnosis and follow-up key to management; a retrospective study of 50 cases from Queensland [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(1): 42–44.
- [ 57 ] CAI Y P, SHENG W Q, XIANG L B, et al. Primary extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(2): 412–416.

- [ 58 ] SCHMITT A R, LONG B J, WEAVER A L, et al. Evidence-based screening recommendations for occult cancers in the setting of newly diagnosed extramammary Paget disease [ J ] . Mayo Clin Proc, 2018, 93(7): 877-883.
- [ 59 ] EDEY K A, ALLAN E, MURDOCH J B, et al. Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva [ J ] . Cochrane Database Syst Rev, 2019, 6: CD009245.
- [ 60 ] BAE J M, CHOI Y Y, KIM H, et al. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data [ J ] . J Am Acad Dermatol, 2013, 68(4): 632-637.
- [ 61 ] ITO T, KAKU-ITO Y, FURUE M. The diagnosis and management of extramammary Paget's disease [ J ] . Expert Rev Anticancer Ther, 2018, 18(6): 543-553.
- [ 62 ] GENTILESCHI S, SERVILLO M, GARGANESE G, et al. Surgical therapy of vulvar cancer: how to choose the correct reconstruction? [ J ] . J Gynecol Oncol, 2016, 27(6): e60.
- [ 63 ] MARCHITELLI C, PEREMATEU M S, SLUGA M C, et al. Treatment of primary vulvar Paget disease with 5% imiquimod cream [ J ] . J Low Genit Tract Dis, 2014, 18(4): 347-350.
- [ 64 ] COWAN R A, BLACK D R, HOANG L N, et al. A pilot study of topical imiquimod therapy for the treatment of recurrent extramammary Paget's disease [ J ] . Gynecol Oncol, 2016, 142(1): 139-143.
- [ 65 ] VAN DER LINDEN M, VAN ESCH E, BULTEN J, et al. The immune cell infiltrate in the microenvironment of vulvar Paget disease [ J ] . Gynecol Oncol, 2018, 151(3): 453-459.
- [ 66 ] FONTANELLI R, PAPADIA A, MARTINELLI F, et al. Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extramammary Paget's disease [ J ] . Gynecol Oncol, 2013, 130(1): 90-94.
- [ 67 ] TOKUDA Y, ARAKURA F, UHARA H. Combination chemotherapy of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced extramammary Paget's disease [ J ] . Int J Clin Oncol, 2015, 20(1): 194-197.
- [ 68 ] OASHI K, TSUTSUMIDA A, NAMIKAWA K, et al. Combination chemotherapy for metastatic extramammary Paget disease [ J ] . Br J Dermatol, 2014, 170(6): 1354-1357.
- [ 69 ] NAKAMURA Y, HIRAI I, ISHII M, et al. Efficacy and safety of weekly docetaxel regimen for advanced extramammary Paget's disease: retrospective single institute analysis [ J ] . Ann Oncol, 2018, 29: ix108. [ LinkOut ]
- [ 70 ] KARAM A, BEREK J S, STENSON A, et al. HER-2/neu targeting for recurrent vulvar Paget's disease a case report and literature review [ J ] . Gynecol Oncol, 2008, 111(3): 568-571.
- [ 71 ] ICHIYAMA T, GOMI D, FUKUSHIMA T, et al. Successful and long-term response to trastuzumab plus paclitaxel combination therapy in human epidermal growth factor receptor 2-positive extramammary Paget's disease: a case report and review of the literature [ J ] . Mol Clin Oncol, 2017, 7(5): 763-766.

(收稿日期: 2021-04-19 修回日期: 2021-04-26)

## 外阴恶性肿瘤诊断和治疗指南 (2021年版)

### 编写专家

#### 主 编:

林仲秋 中山大学孙逸仙纪念医院

#### 副主编:

王 静 湖南省肿瘤医院

#### 秘 书:

卢淮武 中山大学孙逸仙纪念医院

谢玲玲 中山大学孙逸仙纪念医院

#### 主要编写人员 (按姓氏笔画排序):

王 莉 河南省肿瘤医院

尹如铁 四川大学华西第二医院

田小飞 陕西省肿瘤医院

白 萍 中国医学科学院肿瘤医院

曲芃芃

天津市中心妇产科医院

朱根海

海南省人民医院

杨英捷

贵州省肿瘤医院

吴 强

江苏省肿瘤医院

张 燕

武汉大学人民医院

陆安伟

南方医科大学深圳医院

陈 勃

中山大学孙逸仙纪念医院

黄 奕

湖北省肿瘤医院

韩丽萍

郑州大学第一附属医院

谢 榕

福建省肿瘤医院

蔡红兵

武汉大学中南医院

魏丽春

空军军医大学西京医院