

# 子宫内膜鳞状细胞癌诊治进展

崔舒琿 综述 熊光武\* 审校

(北京大学国际医院妇产科,北京 102206)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2023)02-0144-03

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2023.02.013

原发性子宫内膜鳞状细胞癌(primary squamous cell carcinoma of the endometrium, PSCCE)是子宫内膜恶性肿瘤的一种罕见类型,于 1892 年首次报道,检索截至 2022 年 10 月国内外文献均为个案报道,目前仅有 100 余例,最大病例数为 1996 年 Goodman 等<sup>[1]</sup>及 2006 年 Horn 等<sup>[2]</sup>报道的 8 例。根据世界卫生组织女性生殖系统肿瘤分类(第 5 版)<sup>[3]</sup>,其仅占子宫内膜癌的不足 5%。目前,PSCCE 的病因、临床病理表现、治疗及预后尚不明确,本文对其进行综述,以增强对 PSCCE 的认识。

## 1 病因

子宫内膜癌最常见的组织类型为腺癌,少数为腺鳞癌,而 PSCCE 极为少见,其病因及发病机制尚不清楚。PSCCE 的癌细胞起源包括子宫内膜前体细胞分化、子宫内膜细胞鳞状上皮化生以及异位宫颈组织<sup>[4]</sup>。多种因素(如宫腔积脓、子宫脱垂、低雌激素水平、宫内节育器、炎症等)都可能引起子宫内膜前体细胞分化为鳞状上皮细胞,进而导致 PSCCE 的发生<sup>[5]</sup>。此外,有病例报道<sup>[6,7]</sup>显示 PSCCE 可能与子宫鱼鳞病有关。

目前对于人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是否会导致 PSCCE 的发生观点仍未统一。文献报道中仅少数 PSCCE 合并 HPV 感染<sup>[8,9]</sup>,多数 PSCCE 并未合并 HPV 感染<sup>[10]</sup>。因此,与子宫颈鳞状细胞癌不同,PSCCE 的发生可能与 HPV 感染无明确相关性。

分子病理学方面,有病例报道<sup>[4,11]</sup>免疫组化提

示 p53 阳性,认为 PSCCE 的发生与 p53 基因突变有关。但 Horn 等<sup>[2]</sup>采用免疫组化方法对 8 例 PSCCE 进行研究,仅 1 例 p53 阳性,但其中 4 例 p16 阳性,因此认为 p16 改变可能至少在部分 PSCCE 中起到病因的作用。Fanni 等<sup>[11]</sup>首次报道 1 例 PSCCE 免疫组化分析 PAX8 阳性,提示 PSCCE 的苗勒系统起源。由于例数太少,尚无法确定 PSCCE 的分子病理学特点。

## 2 临床表现及诊断

PSCCE 好发于围绝经期及绝经后,我们分析目前国内外 76 篇文献中有具体年龄记录的 88 例,发病年龄最大 90 岁,最小 28 岁,中位数 64 岁。Yamashina 等<sup>[12]</sup>报道 1 例并总结文献报道病例共 29 例,平均发病年龄 61 岁,晚于子宫内膜腺癌 3~5 年。育龄期女性发病极为少见,目前国内外仅有 4 例相关报道<sup>[8,10,12,13]</sup>。临床表现与子宫内膜腺癌相似,无特异性表现,以绝经后阴道出血最为常见,其次为宫腔积脓。部分患者有腹胀、阴道排液及排尿困难,均无特异性。妇科检查可触及子宫增大,但宫颈无异常。Goodman 等<sup>[1]</sup>报道 8 例 PSCCE,其中绝经后阴道出血 4 例,阴道流液 2 例,自觉盆腔肿物 1 例。宋俊芬等<sup>[14]</sup>报道 7 例 PSCCE,其中绝经后出血 5 例,阴道排液 1 例,阴道不规则出血 1 例。Bogani 等<sup>[15]</sup>报道的 4 例中,绝经后出血 2 例,另 2 例为子宫脱垂术后病理提示子宫内膜鳞状细胞癌。文献<sup>[8,10,12,13]</sup>报道的 4 例育龄期患者中,不规则阴道出血 3 例,宫腔积脓 1 例。

\* 通讯作者, E-mail: xiong-gw@163.com

1928 年 Fluhmann 提出了 PSCCE 的诊断标准<sup>[5]</sup>:①无子宫内膜腺癌同时存在;②子宫内膜鳞癌与宫颈鳞状上皮无连接;③无原发子宫颈鳞癌。除此之外,1975 年世界卫生组织增加了诊断条件<sup>[5]</sup>:肿瘤组织中必须存在角化珠或细胞间桥结构。PSCCE 术前诊断困难,既往曾尝试通过诊断性刮宫或细胞学病理进行术前诊断,但 Rajhvajn 等<sup>[16]</sup>认为,仅凭这些方式诊断 PSCCE 并不可靠,仍需要子宫切除后行病理检查确定诊断。Goodman 等<sup>[1]</sup>分析 64 例 PSCCE(包括文献报道的 56 例)出现临床症状到确定诊断的中位时间为 11.5 月,提示疾病早期缺乏筛查和诊断的措施。

### 3 治疗

PSCCE 的治疗仍无统一观点,多以手术为基础,术后联合放疗和(或)化疗<sup>[17]</sup>,因其发病率极低,关于放疗及化疗的作用仅有极少报道,且大多不能明显改善生存率,所以目前仍无最合适的治疗方法。

PSCCE 治疗的基本术式为全子宫 + 双侧附件切除,部分文献选择根治性或改良根治性全子宫切除术。关于手术入路的选择,既往多选择采用经腹手术,近年有经腹腔镜手术的报道<sup>[7,11]</sup>,但因病例数量不足,无法比较 2 种手术入路对预后的影响。由于 PSCCE 淋巴结转移率目前尚不明确,可根据肿瘤浸润深度和转移情况行盆腔、腹主动脉旁及腹股沟淋巴结清扫,必要时术后盆腔外照射放疗。化疗可以减少疾病的远期复发,同时可增强肿瘤细胞对放射线的敏感度,从而提高放疗的疗效<sup>[13]</sup>。Kennedy 等<sup>[18]</sup>1995 年首次报道 PSCCE 术后辅助顺铂化疗,目前文献报道多以铂类为基础化疗。除手术联合放化疗外,尚无其他治疗方式的报道。由于育龄期 PSCCE 罕见,目前尚无保留生育功能治疗的报道。

孙艳艳等<sup>[17]</sup>分析文献,Ⅰ期主要行全子宫 + 双侧附件切除术,少数患者术后放疗;Ⅱ期患者多数术后予辅助治疗,放疗多于化疗;Ⅲ期及Ⅳ期患者术后多为放疗联合化疗。宋俊芬等<sup>[14]</sup>报道的 7 例中,2 例Ⅰ期分别行开腹全子宫 + 双侧附件切除术、开腹改良根治性全子宫 + 双侧附件切除术,随访 10 年、20 年均存活;4 例Ⅱ期中 1 例行开腹全子宫 + 双侧附件切除术,术后辅助放疗,随访 8 年肺转移死亡,3 例行开腹根治性全子宫 + 双侧附件切除术,其中 2

例随访 10 年存活,1 例术后 1 年因肿瘤复发死亡;1 例Ⅲ期未报道具体术式,术前辅助放疗,术后辅助化疗,随访 10 年存活。

Goodman 等<sup>[1]</sup>报道的 8 例中,Ⅰ期 5 例,其中 1 例开腹根治性全子宫 + 双侧附件切除 + 盆腔淋巴结清扫术,术后盆腔外照射放疗,随访 6 年无复发,4 例开腹全子宫 + 双侧附件切除术,术后无辅助治疗,其中 1 例随访 5 年 8 个月因复发死亡,1 例随访 11 年无复发,另 2 例失访;Ⅲ期 2 例,均行开腹全子宫 + 双侧附件切除 + 盆腔淋巴结清扫术,1 例术后化疗,随访 22 个月死亡,1 例术后盆腔外照射放疗,随访 7 年复发;Ⅳ期 1 例,行开腹全子宫 + 双侧附件切除 + 盆腔淋巴结清扫术,术后辅助化疗,随访 6 个月死亡。

因此,对于Ⅰ期 PSCCE 可行全子宫 + 双侧附件切除术,手术入路由术者评估选择,术后根据高危因素(年龄、浸润深度、有无脉管癌栓等)决定是否行辅助放疗;Ⅱ期及以上患者术中可同时行淋巴结切除,术后辅助放疗,Ⅲ、Ⅳ期术后可辅助放疗联合以铂类为基础的化疗。

### 4 预后

PSCCE 的预后比子宫内膜腺癌差<sup>[19]</sup>,其预后与病理分期有关,Ⅰ、Ⅱ期相较于Ⅲ、Ⅳ期患者预后较好,少数术后放疗联合化疗的Ⅲ期患者随访 10 年仍存活。Horn 等<sup>[2]</sup>报道的 8 例 PSCCE 中,Ⅰ期 5 例,其中 4 例记录随访结果,包括 1 例随访 5 个月死亡,其余 3 例分别随访 5 年、8 年、11 年均存活;Ⅲ期 3 例,1 例随访 15 年存活,1 例随访 3 年存活,1 例随访 3 个月死亡。

结合孙艳艳等<sup>[17]</sup>分析 88 例结果,我们共分析有随访结果的 106 例,包括Ⅰ期 71 例,其中仅 3 例预后较差(2 例生存期不足 1 年,1 例术后 3 个月肿瘤复发),最长随访时间为 20 年,仍存活;Ⅱ期 5 例,其中 1 例生存期 4 个月,其余 4 例随访大于 1 年,最长 10 年,均存活;Ⅲ期 17 例,最短生存期为 3 个月,最长随访时间为 15 年,仍存活;Ⅳ期 13 例,生存期 2~36 个月,其中 8 例生存期不足 1 年。死亡原因主要为肿瘤复发及转移,以盆腹腔转移最为常见,其次为肺转移、脑转移、骨转移<sup>[5]</sup>。

5 小结

PSCCE 为一种罕见的子宫内膜恶性肿瘤,其病因及发病机制至今仍不明,由于其发病率低,报道病例数量少,目前还没有明确的推荐治疗方案,主要为手术治疗,术后结合分期给予辅助放疗及化疗。其预后与病理分期有关,因此,早期诊断和及时治疗对延长生存时间非常重要。

参考文献

1 Goodman A, Zukerberg L, Rice LW, et al. Squamous cell carcinoma of the endometrium; a report of eight cases and a review of the literature. *Gynecol Oncol*, 1996, 61(1): 54 – 60.

2 Horn LC, Richter CE, Eienkel J, et al. p16, p14, p53, cyclin D1, and steroid hormone receptor expression and human papillomaviruses analysis in primary squamous cell carcinoma of the endometrium. *Ann Diagn Pathol*, 2006, 10(4): 193 – 196.

3 WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5th ed. Lyon: IARC, 2020. 252 – 268.

4 Lee SJ, Choi HJ. Primary endometrial squamous cell carcinoma: a case report and review of relevant literature on Korean women. *Korean J Pathol*, 2012, 46: 395 – 398.

5 徐婉星, 邓颖辉, 胡小青. 原发性子宫内膜鳞癌 1 例并文献复习. *临床与病理杂志*, 2019, 39(2): 452 – 456.

6 Akizawa Y, Yamamoto T, Kanno T, et al. Two primary cancers: Primary squamous cell carcinoma with extensive ichthyosis uteri and cervical endometrioid carcinoma; a case report. *Mol Clin Oncol*, 2020, 13(5): 44.

7 Puljiz M, Marcelic' L, Danolic' D, et al. Ichthyosis uteri associated with squamous cell carcinoma of the endometrium; a case report. *Acta Chir Belg*, 2022 Jul 20. Epub ahead of print.

8 Darré T, Aboubakari AS, Sonhayé L, et al. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium associated with human papilloma virus in a young woman; a case report. *J Med Case Rep*, 2019, 13(1): 167.

9 Zhang C, Zhang H, Yang L, et al. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium in a woman of perimenopausal age; a case report. *Medicine ( Baltimore )*, 2018, 97(48): e13418.

10 Wu Q, Chu Z, Han H, et al. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium in a woman of reproductive age; a rare case report. *J Int Med Res*, 2018, 46(8): 3417 – 3421.

11 Fanni D, Peiretti M, Mais V, et al. PAX8 positivity, abnormal p53 expression, and p16 negativity in a primary endometrial squamous cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41(4): 431 – 435.

12 Yamashina M, Kobara TY. Primary squamous cell carcinoma with its spindle cell variant in the endometrium. A case report and review of literature. *Cancer*, 1986, 57(2): 340 – 345.

13 陆雅萍, 尹福波. 生育期原发性子宫内膜鳞癌 1 例报告. *中国实用妇科与产科杂志*, 2008, 24(11): 867 – 868.

14 宋俊芬, 张 晖, 赵丽芳. 子宫内膜原发性鳞状细胞癌 7 例. *河北医科大学学报*, 2001, 22(3): 175.

15 Bogani G, Uccella S, Cromi A, et al. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium in elderly women: a report of four cases. *Aging Clin Exp Res*, 2014, 26(5): 543 – 545.

16 Rajhvajn S, Barišić' A, Škopljanač-Maćina L, et al. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium: case report with cytological characteristics in direct and indirect endometrial samples. *Cytopathology*, 2021, 32(6): 823 – 826.

17 孙艳艳, 姚爱琳, 张爱华. 子宫内膜鳞状细胞癌一例及文献复习. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(1): 95 – 96.

18 Kennedy AS, DeMars LR, Flannagan LM, et al. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium: a first report of adjuvant chemoradiation. *Gynecol Oncol*, 1995, 59(1): 117 – 123.

19 Terada T, Tateoka K. Primary pure squamous cell carcinoma of the endometrium; a case report. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6: 990 – 993.

(收稿日期: 2022 – 10 – 25)

(修回日期: 2022 – 12 – 08)

(责任编辑: 王惠群)