

# 具有肉瘤样特征的外阴鳞状细胞癌 是HPV非依赖性病变： 一部分病例也与TP53非依赖性病变和放射治疗相关

Jahg Wong, M.D., Simon F. Roy, M.D., Diane Provencher, M.D., F.R.C.S.C.,  
and Kurosh Rahimi, M.Sc., M.D., F.R.C.P.C.

**摘要：**具有肉瘤样特征的外阴鳞状细胞癌 (VSCC) 是 VSCC 的一种罕见变异型，其特征为梭形细胞形态和偶见的异源性成分。由于罕见且缺乏统一的命名和组织病理学标准，难以对其进行评估。我们从 2013 年至 2021 年的电子病历档案记录中检索到 8 例肉瘤样 VSCC。患者的平均年龄为 78 岁，通常处于 FIGO (2018) III 期或以上。平均最大径为 4.5cm，平均浸润深度为 11.5mm。梭形细胞呈束状、巢状和索状生长模式，杂乱无章的排列或混合生长模式也较常见。肉瘤样成分经常出现在接受放射治疗 (n=6, 75%) 和化疗 (n=5, 63%) 的普通型 VSCC 中，转化期分别为 5.2 年和 5.4 年。相关病变包括分化型外阴上皮内瘤变 (n=4, 50%)、硬化性苔藓 (n=5, 63%) 和外阴棘皮病伴异常分化 (n=1, 13%)。免疫组织化学显示，具有肉瘤样特征的 VSCC 异常表达 p53 (n=4, 60%)，表现为弥漫性过表达或缺失型模式。p16 在所有病例中均为阴性。这些发现表明，具有肉瘤样特征的 VSCC 不是由 HPV 相关致癌途径引起的，而且有一部分病例也可能由 TP53 非依赖性途径引起。识别 VSCC 中的肉瘤样形态具有重要意义，因为其可能增加淋巴结转移的风险并且预后较差。尚需要更大规模的研究来进一步评估具有肉瘤样特征的 VSCC 的病因和预后意义。

**关键词：**肉瘤样；鳞状细胞癌；外阴；TP53；P53；外阴棘皮病伴异常分化

生殖学 (IJGP.2023 Mar.;42(6):207-211)

**具** 具有肉瘤样特征的外阴鳞状细胞癌 (VSCC) 是 VSCC 的一种罕见变异型，其特征为梭形细胞形态和偶尔出现的异源性成分<sup>[1]</sup>。然而，对具有肉瘤样特征的 VSCC 的描述主要为病例报告或小的病例队列研究<sup>[1]</sup>。此外，由于缺乏标准化的命名和组织学标准，很难评估这种罕见疾病的发病机制和临床意义。VSCC 及其前驱病变分为 HPV 依赖性或非 HPV 依赖性途径。个别病例报道显示，具有肉瘤样特征的 VSCC 表现为 HPV 非依赖性以及 p53 异常表达<sup>[1,2]</sup>。然而，在该变异型中，HPV 依赖性或非 HPV 依赖性发病机制之外的第三种分子途径尚未被研究<sup>[3]</sup>。我们的研究旨在评估具有肉瘤样特征的 VSCC 的组织病理学特征，并评估产生这些病变的致病途径。

## 方法

在蒙特利尔大学中心医院 (CHUM) 2013 年至 2021 年的档案中检索具有肉瘤样特征的 VSCC 和外阴癌肉瘤病例，获得了 8 例肉瘤样 VSCC 的手术切除病例。按照标准方案对组织切片进行 H&E 染色。我们将肉瘤样形态定义为至少 10% 的肿瘤显示多形性梭形细胞形态，且多形性梭形细胞不局限于浸润前沿。位于普通型 VSCC 0.5mm 以内的单个细胞或条索被视作“喷射状浸润”的一部分，不纳入评估<sup>[4]</sup>。每个病例至少选择一个蜡块进行免疫组织化学检测，包括 p53 (DAKO, DO-7, 1-100) 和 p16 (Cintec, E6H4)。当超过 80% 的肿瘤细胞核强阳性表达 (表现为基底型或副基底/弥散过表达模式) 或者肿瘤细胞呈现细胞浆表达模式或完全缺失表达模式时，视为 p53 异常表达，提示异常的 TP53 基因状态<sup>[2]</sup>。临床

From the Departments of Pathology (J.W., S.F.R., K.R.); and Gynecologic Oncology (D.P.), Centre Hospitalier de l' Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Kurosh Rahimi, MSc, MD, FRCPC, Department of Pathology, University of Montreal, 1051 Rue Sanguinet. Pavillon F, Montreal, Quebec H2X 3E4, Canada. E-mail: kurosh.rahimi.chum@ssss.gouv.qc.ca.

和病理数据由 2 名病理在培医师 (J.W.和 S.F.R.) 审查。如果观察结果不一致, 则提交给妇科病理亚专业病理医师 (K.R.) 复阅, 直到取得一致意见。

## 结果

我们鉴定了 8 例具有肉瘤样特征的 VSCC (n=8), 患者平均年龄为 78 岁 (表 1)。大多数病例与既往放疗 (n=6, 75%) 和化疗 (n=5, 63%) 相关, 发展为肉瘤样 VSCC 的平均时间分别为 5.2 年和 5.4 年。大多数病例为 FIGO III 期 (n=5, 63%)。此外, 在平均约 7 个月的随访期内, 复发和死亡常见 (n=5, 63%)。肿瘤平均最大径为 4.5cm, 平均浸润深度 11.5mm。梭形细胞呈束状、巢状和索状排列, 随意排列或混合排列模式也较常见 (图 1A, B)。肉瘤样成分占肿瘤总体的 25%-80%, 所有病例均伴有普通型 VSCC (n=8, 100%), 多伴有角化 (n=7, 88%)。肿瘤-间质交界处边界清晰 (n=5, 63%) 或呈浸润性边界 (n=3, 38%)。在少数病例 (n=2, 25%) 中可观察到“喷射状浸润模式”, 该浸润模式中的梭形细胞位于普通型 SCC 0.5mm 范围内但与肉瘤样成分不同。细胞核拉长或形状不规则、明显大小不一。染色质呈泡状或不规则块状, 核仁明显、常为多个。核分裂指数平均为 5.1/mm<sup>2</sup>, 非典型核分裂 (环状、多极) 常见 (n=6, 75%)。其中 1 例出现多核巨细胞 (n=1, 13%), 但未见异源性成分。相关病变包括分化型外阴上皮内瘤变 (dVIN) (n=4, 50%), 硬化性苔藓 (LS) (n=5/8, 63%), 以及外阴棘皮病伴异常分化 (VAAD) (N=1, 13%) (图 1E)

半数病例 (n=4, 50%) 可观察到 p53 异常表达。其中 3 例表现为弥漫性/副基底层过表达模式 (38%), 1 例表达完全缺失 (表 1) (图 1C, D)。其余 4 例为 p53 野生型表达, 其中 1 例与 VAAD 相关 (图 1F)。所有病例 p16 均为阴性。在病例 3 中, 肉瘤样成分和邻近的普通型 VSCC 均表现为 p53 表达完全缺失。相反, 在病例 2 中, 肉瘤样成分和普通型 VSCC 成分都呈 p53 弥漫型异常表达。

## 讨论

具有肉瘤样特征的 VSCC 在文献中报道不一致且罕见。VSCC 中出现梭形细胞形态曾在单个病例报告中被描述为“梭形细胞癌”和“肉瘤样癌”<sup>[1,5-8]</sup>。一些作者还采用“癌肉瘤”一词用于描述伴异源性成份的病例, 也有一些没有异源性成份的病例被报道为癌肉瘤<sup>[5,9]</sup>。

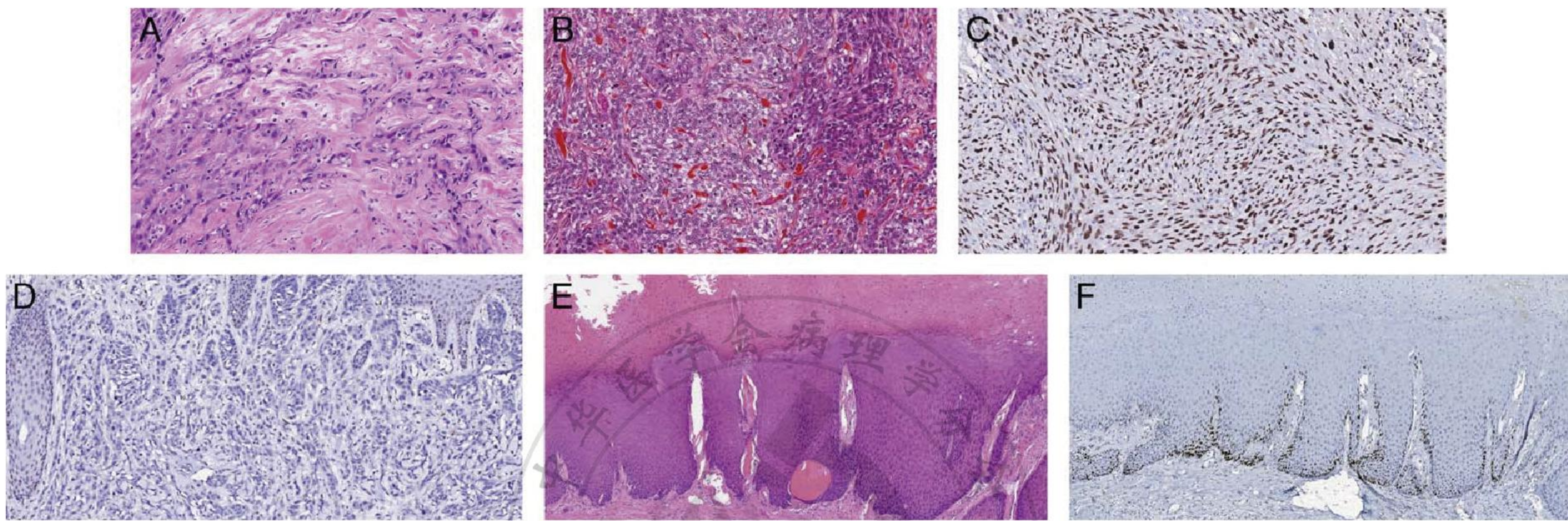
某些作者认为具有梭形细胞形态的 VSCC 预后较差。Bigby 等人注意到, 与普通型 SCC 相比, 梭形细胞 VSCC 患者通常位于疾病进展期, 并迅速出现局部复发或死亡<sup>[1]</sup>。然而, 由于缺乏明确的组织病理学标准, 很难确切评估梭形细胞形态的临床意义。部分梭形细胞癌病例为纯肉瘤样形态, 而另外一些病例含有不同比例的肉瘤样成份, 没有特定阈值<sup>[1]</sup>。为此, Trietsch 等人<sup>[4]</sup>将具有“梭形细胞形态”的 VSCC 定义为一个高倍视野 (40×, 0.65 物镜) 中可见 10 个梭形细胞, 以区别于仅由梭形细胞组成的“梭形细胞癌”。他们也观察到, 即使在校正了肿瘤大小、浸润深度、阳性切缘、淋巴结转移和远处转移后, 梭形细胞形态也与诊断时淋巴结受累的高风险以及较低的 5 年疾病特异性生存率相关<sup>[4]</sup>。我们的所有病例都至少有 10% 的肿瘤成分为肉瘤样成分, 同时符合 Trietsch 及其同事定义的最低纳入标准, 大多数病例在 13 个月内复发或进展至死亡。有趣的是, 病例 4 含有的肉瘤样成份比例最小 (25%), 且为 FIGO Ib 期, 但在 3 个月内死亡。相反, 其他肉瘤样成份比例较大和 FIGO 分期更晚的病例进展速度似乎较慢。尽管任何比例肉瘤样成分的存在可能本身都是有害的, 但仍需要更多的病例来评估肉瘤样成份的比例对患者预后的确切影响。

具有肉瘤样特征的 VSCC 的病因尚不清楚。然而, VSCC 及其前驱病变可以分为 3 类致病途径: HPV 依赖性、TP53 依赖性以及 HPV 和 TP53 非依赖性。曾有报道显示肉瘤样 VSCC 与 dVIN 和 LS 具有相关性, 而 dVIN 和 LS 是 TP53 依赖性途径的前驱病变和易感条件<sup>[1,10]</sup>。因此, 具有肉瘤样特征的 VSCC 表现为 p16 阴性且有 p53 异常表达的报道不足为奇<sup>[1,2,4,6]</sup>。我们的研究支持具有肉瘤样特征的 VSCC 是 HPV 非依赖性的, 因为我们的病例常与 dVIN 和 LS 相关且在前驱病变和浸润性病变中 p16 均为阴性。尽管我们的病例中有一半显示了之前文献中所述的 p53 异常表达, 但我们也观察到其余的病例表现为 p53 野生型表达。HPV 和 TP53 非依赖性 VSCC 传统上与 VAAD 和疣状癌相关, 具有良好的临床经过<sup>[10]</sup>。然而, 我们的病例表明, 肉瘤样 VSCC 也可能由 TP53 非依赖途径引起。有趣的是, 我们有一例 TP53 非依赖性肉瘤样 VSCC 与 VAAD 相关。虽然该患者也患有 dVIN 和 LS, 但 VAAD 可能是一小部分 HPV 和 TP53 非依赖性肉瘤样 VSCC 的前驱病变。之前报道的另外一个病例也描述了肉瘤样 VSCC 和 VAAD 之间的相关性, 在该病例中, 与既往 VAAD 和 dVIN 相关的高分化 VSCC 和疣状癌在接受放射治疗 5 年后发展为间变性 VSCC<sup>[11]</sup>。

表1. 具有肉瘤样特征的 VSCC 中 p53 和 p16 表达的临床组织病理学特征和模式

病例	1	2	3	4	5	6	7	8
年龄 (平均值 =78)	72	77	63	87	89	90	69	74
癌症史 (6/8, 75%)	阴道 SCC	无	直肠癌	外阴 SCC	外阴 SCC	外阴 SCC	无	外阴 SCC
放射治疗史 (6/8, 75%)	有	无	有	有	有	有	无	有
放射治疗后的潜伏期 (平均值 =5.2 年)	3 年	NS	9 年	4 年	9 年	4 年	NS	2 年
既往化疗史 (5/8, 63%)	有	无	有	无	有	有	无	有
化疗后潜伏期 (平均值 =5.4 年)	3 年	NS	9 年	NS	9 年	4 年	NS	2 年
FIGO 分期 (2018)	IIB	IIIC	IIIC	IB	IIIA	IIIC	IIIC	IB
预后 (术后)	第 13 个月 DOD	第 2 个月 NED	NS	第 3 个月 DOD	第 14 个月 DUC	第 9 个月局部复发, 第 16 个月 NED	第 1 个月 复发	第 3 个月 NED
大体外观	外生性	外生性	溃疡型	不规则隆起	息肉样	外生性	外生性	外生性
尺寸 (最大直径, 平均值 =4.5 厘米)	7.5	4.0	4.0	4.5	4.6	3.5	7.0	4.5
浸润深度 (平均值 =11.5mm)	2.6	5.6	15	13	15	NS	21	8
生长模式	随意	束状	巢状	随意	条索状	随意	条索状	随意
溃疡 (8/8, 100%)	有	有	有	有	有	有	有	有
肉瘤样成分占比	70%	80%	80%	25%	40%	80%	80%	50%
伴传统 SCC (8/8, 100%)	有	有	有	有	有	有	有	有
肉瘤样成份侵袭前沿 (边界清楚或浸润性)	浸润	界清	界清	浸润	浸润	界清	界清	界清
喷射状浸润模式 (2/8, 25%)	无	无	无	有	有	无	无	无
每 mm <sup>2</sup> 有丝分裂数 (平均值 =5.1)	5	5	15	5	2	1	2	6
不典型核分裂象 (6/8, 75%)	有	有	有	有	无	有	无	有
多核巨细胞 (1/8, 13%)	无	无	无	无	无	有	无	无
伴发病变	无	无	无	LS, dVIN	LS, dVIN	LS, dVIN	LS, dVIN, VAAD	前次手术 中见 LS
LVI (4/8, 50%)	无	有	有	有	无	无	有	无
PNI (4/8, 38%)	无	有	有	有	有	无	无	无
淋巴结转移 (阳性)	无	1/2 (传统 SCC 形态)	10/13 (7/10 肉瘤样形态)	无	无	无	3/10 (玻璃细胞形态)	无
结外侵犯 (2/3, 67%)	无	有	有	无	无	无	无	无
p53 在肉瘤样成分中的表达 (阳性肿瘤细胞百分比)	野生型 (30%)	过表达 (80%)	失表达 (0%)	野生型 (60%)	过表达 (90%)	野生型 (40%)	野生型 (60%)	过表达 (90%)
p16	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性

DOD 表示死于疾病; DUC, 死于不明原因; dVIN, 分化型外阴上皮内瘤变; LS, 硬化性苔藓; LVI, 淋巴血管侵犯; NED, 没有疾病的迹象。NS, 不明确; PNI, 神经周围侵犯; SCC, 鳞状细胞癌; VAAD, 外阴棘皮病伴异常分化。



**图1.**具有肉瘤样特征的外阴鳞状细胞癌 (VSCC) 的特征是细长或不规则形状的梭形细胞, 具有泡状细胞核、显著的核仁和显著的多形性, 排列成条索状和巢状, 也可主要呈现为随意排列或混合排列模式 (A、B、H&E, 原始放大倍数 200 倍)。p53 异常表达作为 *TP53* 基因突变的替代标志, 表现为弥漫性核阳性 (C, p53, 原始放大倍数 200 $\times$ ) 或表达完全缺失 (D, p53, 原始放大倍数 200 $\times$ )。一例与 VAAD 相关的具有肉瘤样特征的 VSCC, 其特征为棘层肥厚、上皮苍白、颗粒层消退和斑块样角化不全 (E, H&E, 原始放大倍数 X60)。VAAD 是一种 HPV 非依赖性和 *TP53* 非依赖性病变, p53 野生型表达 (F, p53, 原始放大倍数 70 $\times$ ) 支持该诊断。

尽管上皮-间充质转化 (EMT) 已被认为是一种假定的机制, 但肉瘤样形态形成的具体过程尚不清楚。EMT 是一种肿瘤细胞获得间充质特性的现象, EMT 可以减少细胞粘附并增加侵袭能力<sup>[12]</sup>。在 VSCC 中, E-钙粘蛋白 (细胞间粘附标志) 的缺失已被证明与淋巴结转移有关。EMT 的其他驱动因素, 如  $\beta$ -catenin 的缺失和 SLUG、SNAIL 和 TWIST2 的上调, 是 HPV 非依赖性病变所特有的<sup>[12]</sup>。在部分病例中, EMT 可能与放射治疗有关, 一些具有肉瘤样特征的 VSCC 之前曾接受放射治疗<sup>[1]</sup>。放射治疗可诱导肿瘤细胞中 TGF- $\beta$  介导的 EMT 和肿瘤微环境中的其他改变, 从而增加转移潜能<sup>[13]</sup>。我们的大多数患者最初患有普通型 VSCC, 并在出现肉瘤样形态之前接受了放射治疗 (n=6, 75%) 和化疗 (n=5, 63%)。有趣的是, 一名患者曾因既往直肠癌接受过放射治疗, 而出现肉瘤样 VSCC, 没有任何既往外阴浸润性或前驱病变的证据。此外, 在本报道中, 放射治疗和肉瘤样 VSCC 之间的平均潜伏期为 5.2 年, 似乎比其他放疗诱导的恶性肿瘤发展时间更短<sup>[14]</sup>。需要更大规模的研究来验证放射治疗和其他潜在促成因素对具有肉瘤样特征的 VSCC 的影响。

总之, 具有肉瘤样特征的 VSCC 是一种罕见的疾病, 其发病机制和行为仍有待阐明。缺乏统一的命名和组织学标准进一步阻碍了我们理解这一病变。与先前的报道一致, 我们的研究表明这些病变为 HPV 非依赖性。我们还发现, 肉瘤样形态

通常与 dVIN 和硬化性苔藓相关 (dVIN 和硬化性苔藓分别被认为是 *TP53* 途径的前体病变和易感条件)。有趣的是, 我们有 4 例病例是 p53 野生型, 其中一例还具有 VAAD 特征。因此, 似乎一部分看似具有侵袭性临床过程的肉瘤样 VSCCs 可能起源于 *TP53* 非依赖性途径。这对 *TP53* 非依赖性与 VAAD 或疣状癌之间的传统关联提出了挑战 (VAAD 及疣状癌具有良好的临床转归)。我们还证实了 VSCC 与放射治疗史的关联。

为了更好地评估肉瘤样形态的预后意义, 需要进行更大规模的研究, 并采用标准化的组织病理学标准, 因为它可能预示着更差的预后及更高的淋巴结转移率。

## 参考文献

1. Bigby SM, Eva LJ, Jones RW. Spindle cell carcinoma of the vulva: a series of 4 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:203-12.
2. 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.
3. Roy SF, Wong J, Le Page C, et al. DEVIL, VAAD and

- vLSC constitute a spectrum of HPV-independent, p53-independent intraepithelial neoplasia of the vulva. *Histopathology* 2021;79:975–88.
4. Trietsch MD, Peters AA, Gaarenstroom KN, et al. Spindle cell morphology is related to poor prognosis in vulvar squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013;109:2259–65.
  5. Fiset PO, Wou K, Arseneau J, et al. Vulvar carcinosarcoma secondary to radiotherapy: a case report and review of the literature. *J Low Genit Tract Dis* 2014;18:e74–9.
  6. Tran TA, Deavers MT, Carlson JA, et al. Collision of ductal carcinoma in situ of anogenital mammary-like glands and vulvar sarcomatoid squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:487–94.
  7. Lordello L, Webb P, Oliva E. Vulvar carcinosarcoma composed of intestinal-type mucinous adenocarcinoma associated with anaplastic pleomorphic and spindle cell carcinoma and heterologous chondrosarcomatous and osteosarcomatous elements: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2018;37:93–100.
  8. Koay MHE, Stewart CJR. Extravascular migratory metastasis (pericytic mimicry) in sarcomatoid squamous cell carcinoma of the vulva: a report of 2 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38:27–31.
  9. Parham DM, Morton K, Robertson AJ, et al. The changing phenotypic appearance of a malignant vulval neoplasm containing both carcinomatous and sarcomatous elements. *Histopathology* 1991;19:263–8.
  10. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, et al. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology* 2016;48:291–302.
  11. Al-Bannai R, Miller D, Sadownik L, et al. Vulvar acanthosis with altered differentiation (VAAD): report of a case with progression to poorly differentiated carcinoma over a 5-yr period. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:385–9.
  12. Rodriguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG* 2015;122:119–27.
  13. Wang J, Xu Z, Wang Z, et al. TGF-beta signaling in cancer radiotherapy. *Cytokine* 2021;148:155709.
  14. Mark RJ, Poen J, Tran LM, et al. Postirradiation sarcoma of the gynecologic tract. A report of 13 cases and a discussion of the risk of radiation-induced gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1996;19:59–64.

(吴焕文 翻译 杨向红 审校)