

子宫癌肉瘤2例临床病理特征分析并文献复习

张可心*, 王琦, 罗丹, 唐慧, 宋旭东#

华北理工大学附属医院病理科, 河北 唐山

收稿日期: 2024年11月24日; 录用日期: 2024年12月18日; 发布日期: 2024年12月24日

摘要

目的: 探讨子宫癌肉瘤的临床病理学特征; 方法: 回顾性分析2023年华北理工大学附属医院2例子宫癌肉瘤, 分析其临床及病理学资料并文献复习。结果: 肿瘤显示双向分化, 即由恶性上皮成分和肉瘤样成分2种成分构成, 两者或分界清楚或穿插移行。上皮成分均为浆液性癌, 肉瘤成分为横纹肌肉瘤、软骨肉瘤或平滑肌肉瘤。上皮成分均表达CK, 肉瘤成分表达Vimentin, 横纹肌肉瘤表达MyoD1、Myoglobin, 软骨肉瘤表达S100, 平滑肌肉瘤表达SMA、Desmin、Caldesmon; 结论: 子宫癌肉瘤预后差, 确诊需结合组织形态学、免疫表型或分子表型综合分析, 预后与癌的组织学类型、肉瘤样成分的比例及肿瘤分期有关。

关键词

子宫癌肉瘤, 临床病理特征, 免疫组织化学, 鉴别诊断

Analysis of Clinicopathological Features of Two Cases of Uterine Carcinosarcoma with a Literature Review

Kexin Zhang*, Qi Wang, Dan Luo, Hui Tang, Xudong Song#

Pathology Department, The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Nov. 24th, 2024; accepted: Dec. 18th, 2024; published: Dec. 24th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the clinicopathological features of uterine carcinosarcoma. **Methods:** Two

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张可心, 王琦, 罗丹, 唐慧, 宋旭东. 子宫癌肉瘤 2 例临床病理特征分析并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1043-1048. DOI: 10.12677/acm.2024.14123183

cases of uterine carcinosarcoma in the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology in 2023 were retrospectively analyzed, and their clinical and pathological data were analyzed and literature reviewed. Results: The tumor showed bidirectional differentiation, that is, it was composed of two components, the malignant epithelial component and the sarcomatoid component, and the two were either clearly demarcated or interspersed with migration. The epithelial components are all serous carcinomas, and the sarcoma components are rhabdomyosarcoma, chondrosarcoma, or leiomyosarcoma. The epithelial components expressed CK, the sarcoma components expressed Vimentin, the rhabdomyosarcoma expressed MyoD1 and Myoglobin, the chondrosarcoma expressed S100, and the leiomyosarcoma expressed SMA, Desmin and Caldesmon. Conclusion: Uterine carcinosarcoma has a poor prognosis, and diagnosis requires a comprehensive analysis of tissue morphology, immune phenotype, or molecular phenotype. The prognosis is related to the histological type of cancer, the proportion of sarcomatoid components and the tumor stage.

Keywords

Uterine Carcinosarcoma, Clinicopathologic Features, Immunohistochemistry, Differential Diagnosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫癌肉瘤(uterine carcinosarcoma, UCS)以往称恶性苗勒管混合瘤(malignant mullerian mixed tumor)、恶性中胚叶混合瘤(malignant mesenchymal mixed tumor, MMT), 第 5 版 WHO 更名为癌肉瘤并归入到子宫内膜上皮性肿瘤分类中[1], 目前的临床病理和分子生物学研究表明其实质为一种子宫内膜癌的特殊亚型, 肉瘤成分起源是癌发生上皮-间质转化的结果。UCS 是一种高度恶性的罕见肿瘤, 在所有子宫恶性肿瘤中占比 < 5%, 死亡率高, 在子宫恶性肿瘤相关死亡率中所占比例大于 15% [2]。本文通过回顾性分析 2 例子宫内膜癌肉瘤, 探讨 UCS 的临床病理特点、免疫表型、诊断及鉴别诊断并文献复习, 以提高对该病的认识水平并为其治疗提供理论依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

收集华北理工大学附属医院确诊的 2 例 UCS 患者的临床和病理资料。2 例患者均为老年女性, 年龄 60 岁及 81 岁, 平均年龄 70.5 岁。2 例病例均因绝经后阴道出血入院, 超声提示子宫内膜增厚, 均行子宫内膜诊刮, 病例 1 诊刮标本组织病理学类型为子宫癌肉瘤伴异源成分(横纹肌肉瘤及软骨肉瘤); 病例 2 诊刮标本组织病理学类型为高级别浆液性癌。诊刮术后均行子宫 + 双附件根治切除及盆腔淋巴结清扫。FIGO 分期分别为 IA 期及 IB 期。

纳入标准: 1) 病理诊断: 必须通过组织病理学检查确诊为子宫癌肉瘤, 包含癌和肉瘤两种成分; 2) 分期: 根据 FIGO 2023 年子宫肿瘤分期系统进行分期, 包括肿瘤的组织学类型、组织分级和 LVSI (淋巴血管间隙侵犯)。

排除标准: 1) 非侵袭性子宫内膜癌: 排除仅表现为子宫内膜样癌的 G1/G2 级别, 这些为非侵袭性子宫内膜癌。2) 早期癌症: 对于分期为 I 期和 III 期的 UCS, 如果分子分型为 pole-mut, 应更改为 IaMpolemut

期;如果分子分型为 p53 突变型,则更改为 IIcP53abn 期。3) 广泛转移:如果肿瘤已经广泛转移至腹腔外,可能不符合手术或化疗的条件。

2.2. 方法

标本均经 4%中性甲醛固定、脱水后进行常规石蜡包埋,厚约 3~4 μm 连续切片,行 HE 染色,光镜下观察。免疫组织化学染色(以下简称免疫组化)采用 SP 两步法, DAB 染色,苏木素复染核。所有抗体包括 CK(克隆号: AE1/AE3)、WT-1(克隆: 6F-H₂)、P16(克隆: 1c1)、P53(克隆号: D0-7)、vimentin(克隆号: UMAB159)、S-100(克隆号: ZA-0225)、CD99(克隆号: EP8)、MyoD1(克隆号: EP212)、Myoglobin(克隆号: EP87)、Desmin(克隆号: OTIR4AB)和 SMA(克隆号: UMAB237)一抗购自北京中杉金桥公司; ER(克隆号: (SP₁)250)、PR(克隆号: 1E2(250))、CD10(克隆号: SP67)购自上海罗氏公司,其余试剂由病理科提供。

3. 结果

3.1. 巨检

病例 1 例肿瘤位于子宫底,呈息肉状突向宫腔,瘤体大小约 7.5 cm × 5 cm × 4 cm,切面褐白色似肉样外观并伴有不同程度出血坏死(图 1(A));病例 2 肿瘤位于子宫体,内膜呈粗糙增厚,范围为 4.5 cm × 3 cm,高出周围内膜 0.3 cm,切面灰红及灰粉、实性、质软。肉眼均可见子宫肌层侵犯。

3.2. 镜检

低倍镜下肿瘤由恶性上皮及肉瘤样两种成分构成,上皮成分均为高级别浆液性癌,呈复层、腺样、乳头及微乳头形态排列,细胞核呈立方形至低柱状,细胞质嗜酸性(图 1(B));高倍镜下可见显著的嗜酸性核仁,细胞核分裂象活跃(图 1(C));病例 1 肉瘤样成分为异源性分化的软骨肉瘤及横纹肌肉瘤,软骨肉瘤部分区域可以见到软骨过渡区,高倍镜下肿瘤产生丰富的蓝-灰色软骨基质,大小不等,形状不规则的软骨小叶,与上皮成分分界清楚(图 1(D));横纹肌肉瘤细胞呈巢团状、弥漫排列,核大偏位,呈圆形、奇异形核,染色质嗜酸性,核分裂象多见,与上皮成分交叉混合存在(图 1(E));病例 2 肉瘤样成分为同源分化的平滑肌肉瘤,呈编织状或条索样排列,细胞呈梭形和多形性,胞质嗜酸,细胞异形性明显并可见凝固性坏死,核分裂象 > 10 个/10HPF。

3.3. 免疫表型

上皮样成分 CK、WT-1 均为阳性, P53 呈突变型表达模式(图 1(F)), MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 均表达阳性;肉瘤样成分 vimentin 阳性、CK 阴性,软骨肉瘤软骨小岛 s-100 阳性,横纹肌肉瘤 MyoD1 和 Myogenin 阳性,平滑肌肉瘤成分 Desmin、SMA 阳性。

3.4. 病理学诊断结果

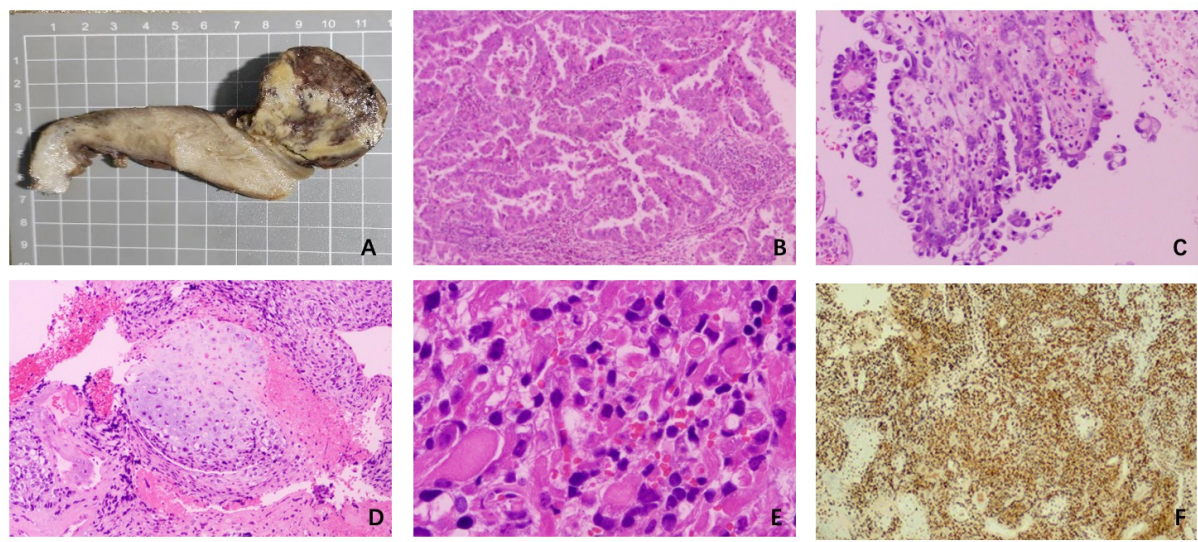
病例 1: 子宫癌肉瘤(高级别浆液性癌占比 80%;横纹肌肉瘤及软骨肉瘤成分占比 20%),肿瘤浸润深度 < 1/2 肌壁(FIGO IA 期)。

病例 2: 子宫癌肉瘤(高级别浆液性癌占比 85%;平滑肌肉瘤占比 15%),肿瘤浸润深度 > 1/2 肌壁(FIGO IB 期)。

3.5. 随访

本组 2 例患者均为 I 期,术后均行紫杉醇脂质体 + 卡铂化疗 4 个疗程;分别随访 19 个月和 21 个

月，平均随访 20 月，2 例均未行放疗，至今无复发及转移。



(A) 肿瘤大体呈息肉样突起向宫腔，切面灰红、灰黄，实性、质地糟脆并可见部分坏死。(B) 高级别浆液性癌排列成腺样、鞋钉样弥漫浸润性生长(HE × 200)。(C) 高倍镜下可见明显大核仁，细胞质明显嗜酸性(HE × 400)。(D) 高倍镜下可见软骨岛，间质为灰蓝色软骨样基质(HE × 400)。(E) 高倍镜下横纹肌肉瘤细胞胞浆红染嗜酸性，表现为横纹肌母细胞分化特征，核深染、偏位，可见横纹(HE × 400)。(F) P53 呈突变表达模式，SP × 100。

Figure 1. UCS clinicopathologic features
图 1. UCS 临床病理特征

4. 讨论

子宫癌肉瘤是一种高度恶性的罕见肿瘤，占所有子宫恶性肿瘤 1.5%~3%，多发生于绝经后老年女性，发病率约 50 岁开始上升，至 75 岁达高峰，中位数年龄为 62~67 岁，很少在 40 岁以下的妇女中出现[3]。UCS 多发生于子宫，也会发生于卵巢、输卵管、宫颈或腹膜，偶尔起源于良性子宫内膜息肉，临床表现缺乏特异性，大多因阴道不规则出血或流液入院，影像学多提示内膜不规则增厚[4][5]。本文报道的患者均为绝经后发病，平均年龄 70.5 岁，肿瘤均位于子宫，主因阴道不规则流血入院。

UCS 多呈息肉状外生性生长，表面光滑，切面灰白质软，湿润糟脆，局部可有坏死、出血，常侵犯肌层，肉眼难以鉴别，故取材时应仔细辨别观察，需要详细、多处取材来做出准确诊断。组织学上呈双相分化，上皮成分可以为常见的内模样癌或浆液性癌，也可以是罕见的透明细胞癌或未分化癌[6]。间叶成分可以是同源性成分如平滑肌肉瘤或子宫内膜间质肉瘤[7]，异源性成分常为高度恶性的肉瘤，其中横纹肌肉瘤最常见，其次为软骨肉瘤、骨肉瘤及脂肪肉瘤等[8]。上皮成分中对于鉴别高级别子宫内膜样癌还是高级别浆液癌一直是难点[9]。高级别子宫内膜样癌多呈实性生长，由大片的细胞巢或偶尔出现的小梁结构组成，局灶区域呈可见腺体形成，核通常为中度异性，鳞状化生较为常见；高级别浆液性癌形态多样，表现为乳头样、腺样、实性等构型，其中乳头状为经典生长特征，核深染、呈多角形或怪异核，核仁大，通常为 3 级核，胞质透明或嗜酸性外观，1/3 病例可有砂粒体。虽然上述形态学特征在许多病例中可以区分两者，但有些病例的诊断可重复性不佳，本研究的病例 1 上皮成分主要以腺样构型为主，细胞核大部分为中度异性，极易误诊为高级别子宫内膜样癌，但部分区域可见腺管及乳头状结构，细胞呈簇状生长或脱落游离，核级别增高，免疫组化结果 P16 斑驳阳性，ER、PR 大部分阴性，P53 呈突变表达模式，Ki-67 指数 > 75%，因此更支持高级别浆液性癌的诊断。

由于上皮成分和肉瘤成分两者所占比例不同,肉眼难以鉴别,因此需要详细多处取材做出准确诊断。UCS 在取材不充分或分化差的情况下容易造成病理医师的诊断困难,需要与以下疾病进行鉴别诊断:① 子宫内膜未分化癌:未分化癌细胞呈梭形、圆形,形态一致且弥漫排列,缺乏腺样结构,形态与子宫内膜间质细胞相似,肿瘤细胞 CK、CEA 和 EMA 强阳性。② 平滑肌肉瘤:单一成分构成,高级别者可见明显的非典型性、丰富的核分裂象和肿瘤性坏死。肿瘤细胞表达 SMA、Caldesmon 和 Desmin。③ 子宫内膜间质肉瘤:大体呈宫腔息肉样隆起,镜下肿瘤细胞与子宫内膜间质细胞相似,细胞较小且胞质较少,细胞核呈卵圆形至纺锤型,大小和形态不规则的肿瘤细胞岛广泛浸润肌壁呈舌状生长,无间质反应,肿瘤细胞 CD10 阳性表达,而 Desmin、Caldesmon 为阴性。④ 子宫内膜癌伴梭形细胞成分:典型的内模样癌有时可见巢状或片状的梭形细胞,形态温和,与低级别腺样结构混杂,上皮成分分化较好,梭形细胞没有明显异型性,而癌肉瘤中上皮和间叶成分分界清楚,上皮成分与间叶成分均呈高级别且分化差。⑤ 子宫内膜去分化癌:是一种含有分化和未分化肿瘤成分的双相性肿瘤,去分化癌中的分化性癌通常为高分化子宫内膜样癌,而未分化成分由大小一致的小圆形细胞组成。去分化癌中的未分化成分 CK 可以呈强阳性,并非肉瘤成分。

UCS 目前使用和子宫内膜癌一致的分子亚型,即“PLOE-mut 突变”、“微卫星不稳定/错配修复缺陷”、“无特异性分子谱型”和“TP53 突变/p53 异常”,其中“PLOE-mut 突变”预后良好,“TP53 突变/p53 异常”预后不良。UCS 绝大多数属于 TP53 突变/p53 异常型,这与它的不良预后一致。研究发现 PLOE-mut 突变在 UCS 列队中未发现复发即死亡,无论组织类型如何,均为低风险;几乎所有的高级别浆液性癌均发生 TP53 突变,归属于 TP53 突变/p53 异常亚型,而 80% 的 UCS 存在 TP53 突变/p53 异常,相比之下,UCS 组的 PFS 和 OS 均较差。

目前没有特定的 UCS 诊疗指南,NCCN 指南已将子宫癌肉瘤划分为特殊类型的子宫内膜癌,手术治疗是其最有效的治疗方法。采用和 II 型子宫内膜癌一样的手术方式:全子宫切除术、双侧卵巢输卵管切除术,因其早期既有较高的淋巴结转移率,常规行淋巴结切除术,国外有学者通过回顾性分析研究发现淋巴结切除和未切除患者的 5 年存活率差异有统计学意义,提示盆腔淋巴结切除对改善患者预后有意义[10]。术后给予卡铂和紫杉醇联合化疗 4~6 周期,可以联合或不联合放疗。近期,也有学者研究了术后化疗、放疗、放疗联合化疗在早期(I~II)癌肉瘤治疗中的作用,发现联合放化疗可以显著提高早期子宫癌肉瘤患者的 3 年 PFS 和 OS [11]。但由于相关研究较少,有关联合放化疗在子宫癌肉瘤治疗中的作用及具体模式仍需进一步研究和探索。

UCS 的侵袭性强,预后差,大多数会在治疗一年内复发[9][12],因此早期诊断对疾病进展至关重要。与较差生存结果相关的临床病理因素包括深肌层侵犯、淋巴管间隙侵犯、肿瘤大小(≥ 5 cm)、癌症病史、年龄较大(≥ 60 岁)和肉瘤优势等[13]。UCS 中癌成分和肉瘤样成分组织学模式是影响其疾病进展及生存的重要因素之一[14]。Matsuo K 等人对 889 例 UCS 病例进行回顾性研究时发现发病率最高的是伴有非显性同源肉瘤的高级别癌,预后最好的是非显性同源肉瘤的低级别癌,而预后最差的是伴有异源肉瘤的高级别癌[15]。

综上所述,UCS 是一种高度恶性肿瘤,确诊需结合组织形态学、免疫表型甚至分子表型综合分析。多数患者确诊时就已经处于进展期,在手术时即已广泛浸润子宫深肌层、浆膜或子宫外,腹膜常被广泛累及,预后很差,常在数月内死亡[16][17]。外科手术是目前最有效的治疗手段,有效的综合治疗方案还需要进一步探讨。

基金项目

河北省卫健委医学科学研究课题计划项目基金资助项目(项目编号:20191135)。

参考文献

- [1] Sagebiel, T.L., Bhosale, P.R., Patnana, M., Faria, S.C. and Devine, C.E. (2019) Uterine Carcinosarcomas. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, **40**, 295-301. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2019.03.004>
- [2] Pezzicoli, G., Moscaritolo, F., Silvestris, E., Silvestris, F., Cormio, G., Porta, C., et al. (2021) Uterine Carcinosarcoma: An Overview. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **163**, Article ID: 103369. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103369>
- [3] 胡萍萍, 许跃, 陈淼, 等. 子宫内膜癌肉瘤 9 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2016, 23(4): 279-282.
- [4] 孙森森, 刘盈盈, 吕荣荣, 等. 输卵管癌肉瘤合并子宫内膜癌一例并文献复习[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(2): 165-168.
- [5] Capilna, M. and Cozlea, A. (2021) 1102 Carcinosarcoma of the Fallopian Tube: A Case Report and Review of the Literature. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **31**, A172. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-esgo.290>
- [6] Toboni, M.D., Crane, E.K., Brown, J., Shushkevich, A., Chiang, S., Slomovitz, B.M., et al. (2021) Uterine Carcinosarcomas: From Pathology to Practice. *Gynecologic Oncology*, **162**, 235-241. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.003>
- [7] 吴林林, 白杨, 胡艳萍. 子宫癌肉瘤临床病理特征及分子分型[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(1): 67-68.
- [8] Artioli, G., Wabersich, J., Ludwig, K., Gardiman, M.P., Borgato, L. and Garbin, F. (2015) Rare Uterine Cancer: Carcinosarcomas. Review from Histology to Treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **94**, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.10.013>
- [9] Matsuzaki, S., Klar, M., Matsuzaki, S., Roman, L.D., Sood, A.K. and Matsuo, K. (2021) Uterine Carcinosarcoma: Contemporary Clinical Summary, Molecular Updates, and Future Research Opportunity. *Gynecologic Oncology*, **160**, 586-601. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.043>
- [10] Versluis, M.A.C., Pielsticker, C., van der Aa, M.A., de Bruyn, M., Hollema, H. and Nijman, H.W. (2018) Lymphadenectomy and Adjuvant Therapy Improve Survival with Uterine Carcinosarcoma: A Large Retrospective Cohort Study. *Oncology*, **95**, 100-108. <https://doi.org/10.1159/000488531>
- [11] Sozen, H., Çiftçi, R., Vatansever, D., Topuz, S., Iyibozkurt, A.C., Bozbey, H.U., et al. (2016) Combination of Adjuvant Chemotherapy and Radiotherapy Is Associated with Improved Survival at Early Stage Type II Endometrial Cancer and Carcinosarcoma. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **56**, 199-206. <https://doi.org/10.1111/ajo.12449>
- [12] 李灿, 李慧, 程静新. 绝经后子宫内膜增厚与子宫内膜病变的相关性研究[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(1): 62-66.
- [13] Zhao, F., Tan, P., Wang, C., Ji, X. and Chen, A. (2021) Effect of Adjuvant Therapy on the Prognosis in Stage I/II Uterine Carcinosarcoma: A Meta-Analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **47**, 2473-2480. <https://doi.org/10.1111/jog.14800>
- [14] Li, L., Huang, W., Xue, K., Feng, L., Han, Y., Wang, R., et al. (2021) Clinical and Imaging Features of Carcinosarcoma of the Uterus and Cervix. *Insights into Imaging*, **12**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01084-5>
- [15] Matsuo, K., Takazawa, Y., Ross, M.S., Elishaev, E., Podzielinski, I., Yunokawa, M., et al. (2016) Significance of Histologic Pattern of Carcinoma and Sarcoma Components on Survival Outcomes of Uterine Carcinosarcoma. *Annals of Oncology*, **27**, 1257-1266. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw161>
- [16] Abdulfatah, E., Lordello, L., Khurram, M., Van de Vijver, K., Alosch, B., Bandyopadhyay, S., et al. (2019) Predictive Histologic Factors in Carcinosarcomas of the Uterus: A Multi-Institutional Study. *International Journal of Gynecological Pathology*, **38**, 205-215. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000497>
- [17] Goyal, A., Rajshekar, S.K., Krishnappa, S., Rathod, P.S., Reddihalli, P.V., Bafna, U.D., et al. (2022) Clinico-Pathological Characteristics, Management, and Prognostic Factors of Patients with Uterine Carcinosarcoma: A Retrospective Analysis. *Indian Journal of Surgical Oncology*, **14**, 466-472. <https://doi.org/10.1007/s13193-022-01563-1>