

低分化鳞状细胞癌的临床病理特征、诊疗进展 及研究展望

810007 青海西宁市城东区八一东路 67 号

联勤保障部队第 941 医院五官科

于清胜 王静 牛英

摘要

低分化鳞状细胞癌是鳞状细胞癌中恶性程度较高的病理亚型，因肿瘤细胞分化程度极低、异型性显著、增殖侵袭能力强，具有早期侵袭、易复发、易远处转移、整体预后较差的临床特点。该肿瘤可发生于全身覆盖鳞状上皮的组织器官，以头颈部、食管、皮肤、肺、宫颈等部位高发，发病机制与慢性炎症刺激、理化致癌因素、基因突变及免疫微环境紊乱密切相关。相较于高、中分化鳞状细胞癌，低分化鳞状细胞癌病理形态典型性缺失，临床症状隐匿且进展迅速，早期诊断难度较大。目前临床治疗以手术、放疗、化疗为基础，靶向治疗、免疫治疗已成为晚期患者的重要补充方案。本文系统综述低分化鳞状细胞癌的病理特征、发病机制、临床诊断、规范化治疗策略及最新研究进展，分析当前诊疗瓶颈，为其精准临床干预和基础研究提供理论参考。

关键词

低分化鳞状细胞癌；病理特征；临床诊断；综合治疗；预后；研究进展

一、引言

鳞状细胞癌是起源于机体鳞状上皮细胞的恶性肿瘤，为临床最常见的恶性肿瘤病理类型之一，广泛分布于头颈部、呼吸、消化、泌尿生殖系统及皮肤等全身多个解剖部位。根据肿瘤细胞分化程度，病理上将鳞状细胞癌分为高分化、中分化、低分化及未分化四级，其中低分化鳞状细胞癌（G3）是恶性生物学行为最活跃的亚型之一。

肿瘤细胞分化程度直接反映癌细胞与正常同源组织细胞的形态、结构及功能相似度，分化程度越低，细胞异型性越大、增殖失控越显著、侵袭转移能力越强、预后越差。高、中分化鳞状细胞癌保留了典型的鳞状上皮分化特征，可见明显角化珠、细胞间桥等结构，进展相对缓慢、预后尚可；而低分化鳞状细胞癌几乎丧失正常鳞状上皮分化形态，病理特征不典型，临床极易出现局部浸润、区域淋巴结转移及远处脏器转移，复发率显著高于其他分化亚型。

近年来，随着环境致癌因素暴露增加、人口老龄化加剧，低分化鳞状细胞癌临床检出率逐年升高，且发病呈年轻化趋势。因该病异质性强、诊疗难度大、预后不佳，已成为肿瘤领域的研究热点与难点。本文结合国内外最新诊疗指南及临床研究成果，全面阐述低分化鳞状细胞癌的临床病理特点、发病机制、诊疗方案及研究展望。

二、病理特征与发病机制

（一）核心病理特征

低分化鳞状细胞癌的病理诊断是临床确诊的金标准，其组织学及细胞学特征具有显著特异性，与中高分化鳞癌差异显著：1.细胞学形态：肿瘤细胞大小、形态极不规则，细胞极性完全消失，核质比例显著增高，细胞核肥大、深染、异型性明显，病理性核分裂象多见，细胞排列紊乱，无规律组织结构。2.组织学结构：正常鳞状上皮特征性结构角化珠、细胞间桥极少形成或完全缺失，肿瘤组织多以巢状、片状、条索状浸润性生长为主，肿瘤内部常见广

泛坏死、出血及炎性细胞浸润。3.免疫组化特征：低分化鳞癌病理形态缺乏典型性，易与低分化腺癌、小细胞癌等混淆，需依靠特异性免疫标志物确诊。经典标志物 CK5/6、p63 呈高阳性表达，阳性率可达 75%~93%，是鉴别低分化鳞状细胞癌的核心指标；同时 p40 阳性可进一步明确鳞状上皮来源，而 CK7、TTF-1 等腺癌、神经内分泌肿瘤标志物多为阴性，可用于排除其他病理类型肿瘤。4.病理分级特点：低分化鳞状细胞癌对应病理 G3 分级，肿瘤增殖指数 Ki-67 阳性率显著升高，提示细胞增殖活性极强，是肿瘤快速进展、早期转移的重要病理基础。

（二）主要发病机制

低分化鳞状细胞癌的发生是多因素、多阶段、多基因突变共同作用的结果，不同发病部位肿瘤的诱因存在共性特征：1.理化致癌因素刺激：长期紫外线照射是皮肤低分化鳞癌的核心诱因；烟草、酒精长期刺激是头颈部、食管低分化鳞癌的主要危险因素；粉尘、化学毒物、空气污染暴露与肺低分化鳞癌发病密切相关；长期慢性炎症、黏膜损伤修复异常是黏膜源性低分化鳞癌的重要诱因。2.生物因素感染：人乳头瘤病毒（HPV）高危型持续感染是宫颈、口咽低分化鳞癌的关键致病因素，病毒基因组整合宿主细胞后，可抑制抑癌基因表达、促进细胞恶性转化；EB 病毒感染与部分头颈部低分化鳞癌的发生发展密切相关。3.基因异常突变：TP53、CDKN2A、PI3KCA 等抑癌基因失活、原癌基因激活，可导致鳞状上皮细胞增殖周期失控、分化障碍，最终形成低分化恶性表型，且基因突变负荷越高，肿瘤恶性程度、侵袭转移能力越强。4.肿瘤微环境紊乱：肿瘤微环境中免疫抑制细胞浸润、炎症因子持续释放、血管异常新生，可促进肿瘤细胞免疫逃逸、侵袭浸润，为低分化鳞状细胞癌的增殖、转移提供微环境支撑。

三、临床特征与影像学表现

（一）高发部位与人群

低分化鳞状细胞癌可发生于全身所有鳞状上皮覆盖部位，头颈部（咽喉、鼻腔）、食管、肺、皮肤、宫颈为五大高发部位，占有所有病例的 90%以上。发病人群以中老年人为主，男性发病率显著高于女性，与男性烟酒暴露、职业致癌因素接触更多相关；近年来年轻人群发病率逐年上升，多与 HPV 感染、熬夜、免疫力下降等因素相关。

（二）典型临床表现

该病临床表现具有隐匿性、进展快、特异性低的特点，早期多无典型症状，确诊时多数患者已出现局部浸润或淋巴结转移：1.局部症状：根据发病部位不同，可出现黏膜溃疡、肿块、疼痛、出血、梗阻、声音嘶哑、皮肤破溃不愈合等症状，肿瘤生长迅速，短期内可出现病灶增大、局部组织破坏。2.转移相关症状：低分化鳞癌早期即可发生区域淋巴结转移，表现为颈部、纵隔、腹股沟等部位无痛性肿大淋巴结；晚期可出现肺、肝、骨、脑等远处转移，伴随对应脏器功能损伤症状。3.全身症状：中晚期患者可出现消瘦、乏力、低热、食欲减退、恶病质等全身性消耗症状。

（三）影像学特征

影像学检查主要用于评估肿瘤浸润范围、淋巴结及远处转移情况，是肿瘤分期、治疗方案制定的重要依据：1.超声：可清晰显示浅表部位病灶及颈部、腹股沟等浅表淋巴结形态，低分化鳞癌病灶多表现为边界不清、形态不规则、内部回声不均、血流信号丰富，转移淋巴结可见结构破坏、融合成团。2.CT/MRI：可清晰显示深部脏器肿瘤的浸润深度、周围组织侵犯情况及深部淋巴结转移，典型表现为不均匀强化、边界模糊、周围组织浸润粘连，坏死区无强化。3.PET-CT：对微小转移灶、隐匿性转移检出率高，低分化鳞癌原发灶及转移灶多表现为高代谢征象，精准指导肿瘤分期，规避漏诊风险。

四、临床诊断与鉴别诊断

（一）诊断标准

低分化鳞状细胞癌的诊断遵循临床-影像-病理联合诊断原则，病理活检为唯一确诊依据：1.存在典型高危因素及临床症状、影像学恶性征象；2.组织病理活检提示肿瘤细胞鳞状上皮来源，分化程度极低，无典型角化珠、细胞间桥结构，细胞异型性显著、核分裂象活跃；3.免疫组化 CK5/6、p63、p40 阳性，排除腺癌、小细胞癌、未分化癌等其他病理类型；4.结合影像学检查明确肿瘤 TNM 分期，完成完整临床诊断。

（二）关键鉴别诊断

低分化鳞状细胞癌病理形态不典型，易与多种恶性肿瘤混淆，需重点鉴别：1.低分化腺癌：多来源于腺上皮，免疫组化 CK7、MUC5AC 阳性，CK5/6、p63 阴性，无鳞状上皮分化趋势，发病部位以胃肠道、乳腺、肺腺癌高发。2.小细胞恶性肿瘤：肿瘤细胞体积小、排列密集，神经内分泌标志物 Syn、CgA 阳性，恶性程度极高、进展更快，与低分化鳞癌免疫表型差异显著。3.未分化癌：细胞分化程度更低，完全无上皮分化特征，免疫组化无特异性鳞癌、腺癌标志物表达，预后极差。4.炎性增生结节：慢性炎症导致的组织增生无细胞异型性，无病理性核分裂，免疫组化无恶性肿瘤标志物异常表达。

（三）分期特点

临床需明确：肿瘤分化程度与 TNM 分期无直接对应关系。低分化是病理恶性分级（G 分级），反映肿瘤细胞恶性生物学行为；TNM 分期反映肿瘤浸润、转移范围。早期（I、II 期）低分化鳞癌虽病灶局限，但复发转移风险远高于同期高分化鳞癌；晚期低分化鳞癌侵袭转移能力更强，预后显著恶化。

五、规范化综合治疗策略

低分化鳞状细胞癌恶性程度高、复发风险高，临床摒弃单一治疗模式，根据发病部位、肿瘤分期、患者体能状态制定个体化综合治疗方案。

（一）手术治疗

手术是早期、局限性低分化鳞癌的首选根治性方案。对于病灶局限、无远处转移、体能状态良好的患者，优先行根治性手术切除，严格遵循扩大切除原则，保证足够手术安全切缘，同时常规清扫区域引流淋巴结，最大程度清除原发灶及潜在转移病灶，降低局部复发风险。对于中晚期局部病灶，可行姑息性手术，缓解肿瘤压迫、出血、梗阻等症状，改善患者生活质量，为后续放化疗创造条件。

（二）放射治疗

低分化鳞状细胞癌对放疗中度敏感，是重要的根治及辅助治疗手段：1.术后辅助放疗：早期患者术后若存在切缘阳性、淋巴结转移、脉管侵犯、神经侵犯等高危因素，需常规行辅助放疗，杀灭残留微小肿瘤细胞，降低局部复发率。2.根治性放疗：对于无法耐受手术、病灶位置特殊无法完整切除的早期患者，以根治性放疗为核心方案。3.姑息放疗：用于晚期转移患者，缓解骨转移疼痛、肿瘤出血、气道梗阻等急症，控制局部肿瘤进展。

（三）化学治疗

化疗主要用于中晚期低分化鳞癌的全身治疗，可有效抑制全身微小转移灶、控制肿瘤进展：1.辅助化疗：中晚期术后患者行辅助化疗，清除潜在远处微转移病灶，降低远期复发转移风险。2.新辅助化疗：局部晚期病灶较大、无法直接手术者，先行新辅助化疗缩小肿瘤体积、降低肿瘤分期，为根治性手术或放疗创造条件。3.姑息化疗：晚期转移性患者以全身化疗为主，延缓肿瘤进展、延长生存期、改善生活质量。临床常用顺铂、卡铂、紫杉醇、吉西他滨等经典化疗药物。

（四）靶向与免疫治疗

随着精准肿瘤学发展，靶向治疗、免疫治疗已成为晚期难治性低分化鳞癌的一线补救方案：1.靶向治疗：针对 EGFR、PI3K 等高频突变靶点，应用对应的靶向药物，精准抑制肿瘤增殖信号通路，相较于传统化疗，具有疗效精准、副作用小的优势。2.免疫治疗：PD-1/PD-L1

抑制剂可解除肿瘤免疫逃逸，激活机体自身抗肿瘤免疫，对晚期复发、转移性低分化鳞癌疗效显著，已被纳入多部 CSCO 鳞状细胞癌诊疗指南，成为晚期患者的核心治疗方案之一。

六、预后影响因素与研究展望

（一）主要预后影响因素：低分化鳞状细胞癌整体预后较差，5 年生存率显著低于中高分化鳞癌，其预后核心影响因素包括：1.肿瘤分期：TNM 分期是独立预后危险因素，分期越晚，转移复发风险越高，生存期越短；2.病理特征：Ki-67 增殖指数、脉管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移数目直接影响预后；3.治疗规范性：根治性治疗是否完整、是否完成规范辅助放化疗，是影响复发的关键；4.分子特征：基因突变负荷、PD-L1 表达水平直接影响靶向、免疫治疗疗效，进而影响预后；5.患者基础状态：年龄、免疫力、基础疾病、生活习惯等影响肿瘤进展及治疗耐受性。

（二）现存诊疗瓶颈

目前低分化鳞状细胞癌临床诊疗仍存在诸多不足：一是早期诊断率低，早期症状隐匿、病理形态不典型，易漏诊误诊；二是肿瘤异质性强，不同发病部位、不同患者的肿瘤生物学行为差异大，缺乏统一精准治疗标准；三是晚期耐药问题突出，放化疗、靶向治疗易出现耐药，治疗效果受限；四是缺乏特异性预后评估标志物，难以精准预判患者复发风险。

（三）研究展望

未来低分化鳞状细胞癌的研究将聚焦精准化、个体化、靶向化方向：1.分子诊断研发：挖掘特异性肿瘤标志物、基因突变靶点，构建早期筛查及预后评估模型，实现早筛、早诊、早治；2.精准治疗优化：基于肿瘤分子分型、免疫微环境特征，制定个体化靶向、免疫联合治疗方案，破解治疗耐药难题；3.微创治疗拓展：推广精准放疗、微创外科技术，在保证治疗效果的同时，降低治疗创伤，改善患者术后生活质量；4.基础机制研究：深入探索低分化鳞癌恶性增殖、侵袭转移、免疫逃逸的分子机制，为新型治疗药物研发提供理论支撑。

七、结语

低分化鳞状细胞癌是一类高度恶性、高侵袭性、高复发性的异质性肿瘤，病理分化差、生物学行为活跃是其核心特征，严重威胁患者生命健康。当前临床已形成手术、放疗、化疗、靶向及免疫治疗相结合的综合诊疗体系，但早期诊断不足、晚期疗效有限、预后较差等问题仍未彻底解决。未来需依托分子病理学、精准肿瘤学技术，进一步明确低分化鳞状细胞癌的发病分子机制，优化筛查诊断体系、细化分层治疗策略、突破耐药瓶颈，不断提升临床诊疗精准度，改善患者远期预后。同时加强高危人群健康筛查、致癌因素防控，从源头降低疾病发病率，为低分化鳞状细胞癌的临床诊疗提供新的突破方向。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会. CSCO 鳞状细胞癌诊疗指南 2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会. 中国人群低分化喉鳞状细胞癌研究的若干问题及展望[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(5): 641-645.
- [3] 王忠诚, 李建明. 低分化鳞状细胞癌病理诊断与鉴别诊断研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2024, 44(3): 456-461.
- [4] 张敏, 刘杰. 晚期低分化鳞状细胞癌免疫靶向治疗研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(8): 789-794.
- [5] South African Tertiary Dermatology Unit. Squamous Cell Carcinoma: A Clinical and Histopathological Review[J]. J Clin Pathol, 2025, 12(2): 1-7.