

· 论 著 ·

膀胱尿路上皮癌伴腺性分化临床病理观察

冷冬妮¹, 刘 志², 刘英娜¹, 闵 慧¹, 王 琚¹

〔摘要〕 目的 探讨膀胱尿路上皮癌伴腺性分化的病理诊断与鉴别。方法 采用 HE 和免疫组化 (EnVision 法) 观察 10 例膀胱尿路上皮癌伴腺性分化的形态学及免疫组化特征。结果 10 例肿瘤平均直径为 2.5 cm, 呈菜花状、息肉状、蕈伞状或溃疡状。组织学以尿路上皮癌与腺性成分混合为特征。免疫组化 CKpan 阳性 (10/10)、p63 阳性 (10/10)、Ki-67 阳性 (10/10, 20% ~ 60%), p53 阳性 (10/10, 10% ~ 20%), PSA、P504S、CgA、Syn 及 SMA 均阴性。结论 该肿瘤是一种少见的膀胱肿瘤, 需与膀胱其他多种疾病鉴别。

〔关键词〕 膀胱肿瘤; 尿路上皮癌; 病理学

〔中图分类号〕 R730.2 〔文献标志码〕 A 〔文章编号〕 1672-271X(2011)06-0512-03

Clinicopathological observation of urothelial carcinoma of the bladder with glandular differentiation

LENG Dong-ni¹, LIU Zhi², LIU Ying-na¹, MIN Hui¹, WANG Jun¹. 1. Department of Pathology, 454 Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 2. Department of Pathology, the People's Hospital of Maanshan, Maanshan, Anhui 243000, China

〔Abstract〕 Objective To study the pathological diagnosis and differential diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder with glandular differentiation. Methods The morphological and immunohistological features of ten cases of urothelial carcinoma of the bladder with glandular differentiation were investigated with H&E staining and EnVision immunostaining. Results The tumors were mean diameter 2.5 cm in size, cauliflower-like, polypoid, mushroom-like and ulcer-like in naked eye. Histologically, all cases showed presence of urothelial carcinoma and glandular component. Immunohistochemically, the tumors were positive for CKpan (10/10), p63 (10/10), Ki-67 (10/10, 20% ~ 60%) and p53 (10/10, 10% ~ 20%), but negative for PSA, P504S, CgA, Syn and SMA. Conclusion Urothelial carcinoma of the bladder with glandular differentiation is rare in clinic. It should be differentiated from many other diseases of bladder.

〔Key words〕 tumor of the bladder; urothelial carcinoma; pathology

膀胱尿路上皮癌伴腺性分化临床少见, WHO 将其定义为存在腺性与尿路上皮分化的混合型肿瘤^[1]。因其在临床表现和病理形态上与膀胱其他多种肿瘤及病变相似, 易造成误诊、误治。笔者收集 10 例膀胱尿路上皮癌伴腺性分化病例, 结合文献讨论其临床病理特征。

1 对象与方法

1.1 对象 收集解放军 454 医院及外院 1997 年至 2011 年手术切除及膀胱活检标本 111 例, 其中确诊为膀胱尿路上皮癌伴腺性分化者 10 例, 包含浸润性尿路上皮癌伴腺性分化 9 例及非浸润性尿路上皮癌

伴腺性分化 1 例, 男 8 例, 女 2 例, 年龄 48 ~ 77 岁, 平均 65 岁。其中 1 例无明显临床症状, 体检时发现; 另 1 例有尿频、尿痛症状; 8 例因发现无痛性肉眼血尿而收住入院。影像学表现为膀胱壁不规则充盈缺损。手术所见, 肿块菜花状、息肉状、蕈伞状或溃疡状, 灰白或灰红色, 质地脆。肿瘤平均直径 2.5 cm, 无包膜。10 例膀胱尿路上皮癌伴腺性分化治疗均采用手术切除或局部扩大切除。除 3 例失访外, 其余患者随访 5 个月至 6 年, 1 例术后 1 年复发。

1.2 方法 复习患者的临床资料及所有 HE 切片, 选择有代表性蜡块 (常规石蜡包埋) 连续切片, HE 染色, 光镜观察。再选择切片进行免疫组化染色 (EnVision 法)。免疫组化抗体选用细胞角蛋白 (CKpan)、p63、前列腺特异性抗原 (PSA)、P504S、平滑肌肌动蛋白 (SMA)、细胞增殖指数 Ki-67、p53、突触素 (Syn) 和嗜铬素 A (CgA), 所有抗体均为迈新生物技术开发有限公司产品。病理诊断以 2004 年

作者简介: 冷冬妮 (1978-), 女, 山东荣成人, 硕士, 主治医师, 从事肿瘤病理研究工作

作者单位: 1. 210002 江苏南京, 解放军 454 医院病理科; 2. 243000 安徽马鞍山, 马鞍山市人民医院病理科

WHO 制定的标准为准。

2 结 果

2.1 病理检查

2.1.1 肉眼观察 肿瘤直径 0.5 ~ 3.0 cm, 均无包膜。表面菜花状、息肉状、蕈伞状或溃疡状, 部分有蒂, 部分有广基底或溃疡形成, 切面灰白或灰红色、实质状, 质地脆。

2.1.2 光镜观察 10 例组织学表现相似。9 例肿瘤均由 2 种结构组成。其一为瘤细胞排列成乳头状结构及实性细胞巢(图 1), 乳头中央可见纤维血管轴心, 部分乳头融合, 乳头状或巢状结构区细胞层次明显增多达十几层, 细胞极性消失, 排列不规则、拥挤, 胞浆嗜酸性或嗜碱性, 胞核大而圆、染色深、分裂象易见。另一种结构是肿瘤细胞排列成腺管状, 部分腺管融合成筛状结构或单独的小管, 管腔内含粘液(图 2); 另一部分为肠型腺管, 可见杯状细胞(图 3)。肿瘤细胞呈明显的异型性, 胞浆丰富、淡染, 核浆比增大, 胞核深染、核仁明显, 核分裂象多见。1 例肿瘤除上述两种结构外尚可见鳞状分化, 鳞状分化的成分呈巢团状排列, 细胞异型性明显, 核分裂象易见, 可见细胞间桥和角化。所有病例中腺性分化的比例为 50% ~ 70%, 1 例同时具备腺性分化和鳞状分化, 鳞状分化的比例为 25%。10 例肿瘤中 9 例尿路上皮癌成分浸润至固有膜, 1 例尿路上皮癌成分未突破基底膜。在浸润性瘤细胞巢团之间可见纤维结缔组织增生及多少不等的淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润, 在非浸润性肿瘤的固有膜内亦见少量炎细胞浸润。

2.2 免疫表型 肿瘤细胞 CKpan 阳性(10/10 例)(图 4), p63 阳性(10/10 例)(图 5), Ki-67 阳性(10/10 例, 20% ~ 60%), p53 阳性(10/10 例, 10% ~ 20%), PSA、P504S、CgA、Syn、SMA 均为阴性。

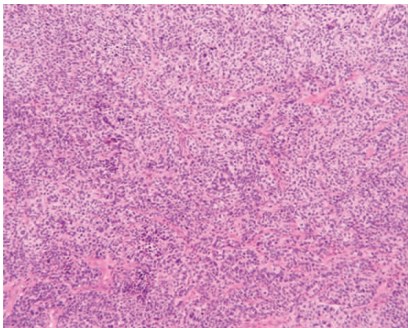


图 1 瘤细胞排列成实性巢状结构 (HE × 100)

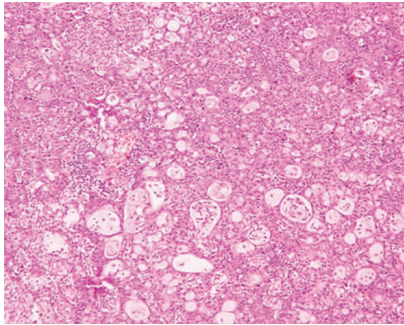


图 2 瘤细胞排列成小管状, 部分小管融合成筛状结构, 管腔内含粘液 (HE × 100)

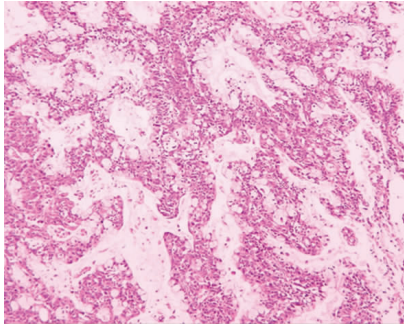


图 3 瘤细胞排列成肠型腺管, 可见杯状细胞 (HE × 100)

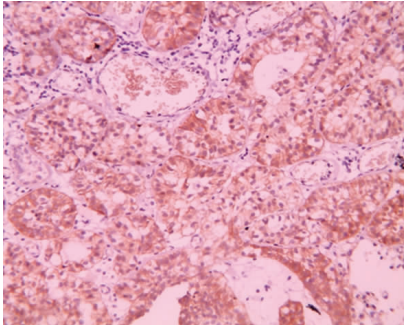


图 4 浸润性尿路上皮癌伴腺性分化表达 CKpan (Envision × 200)

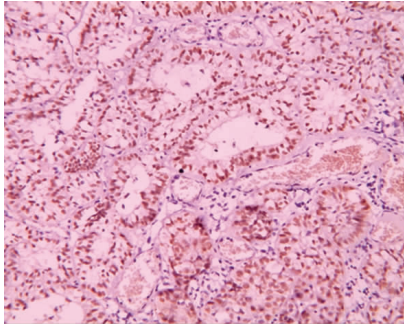


图 5 浸润性尿路上皮癌伴腺性分化表达 p63 (Envision × 200)

3 讨 论

尿路上皮癌伴腺性分化是尿路上皮癌中少见的组织变异型, 仅占膀胱尿路上皮癌的 6%^[1], 同时

伴有鳞状分化者更为少见。尿路上皮癌好发于老年男性,男女发病率之比为 3~4:1,发病率最高的年龄为 50~70 岁,少数见于青年乃至儿童^[2]。本组 10 例中 8 例为男性,平均发病年龄为 65 岁。该肿瘤临床表现的类型和严重程度依赖于肿瘤发生的部位及扩散范围,无痛性肉眼血尿是其最常见的临床表现。虽然 B 超或 CT 检查有时能够提示肿瘤的存在,但证实肿瘤仍依靠膀胱镜活检^[1]。

本组 9 例均可见浸润性尿路上皮癌成分与腺性成分,后者均为分泌黏液的小管,其中 1 例尚可见鳞状分化成分,1 例为尿路上皮原位癌伴腺性分化。腺性分化是指肿瘤内存在真性的腺性成分,因坏死或人为现象引起的假腺样区不能被认为是腺性分化。在 14%~63% 的典型尿路上皮癌中,出现含有胞质内黏液的细胞也不能被认为是腺性分化^[1]。鳞状分化则指癌组织中存在细胞间桥或角化。

尿路上皮癌伴腺性分化需与以下肿瘤及病变鉴别:①腺癌,当尿路上皮癌伴腺性分化以腺癌成分为主时需仔细寻找尿路上皮癌成分,腺癌的诊断被限定为具有单一腺性成分的肿瘤^[3],如存在腺性与尿路上皮分化的混合型肿瘤则属于尿路上皮癌伴腺性分化。②腺性和囊性膀胱炎,丁华野等^[4]发现腺性膀胱炎有时与尿路上皮癌并存,然而这两种良性病变腺性及囊性成分的细胞缺乏异型性,可与尿路上皮癌伴腺性分化鉴别。③尿路上皮癌微囊变异型,微囊内衬上皮可缺乏,或为扁平状尿路上皮,而尿路上皮癌伴腺性分化中腺性成分由有顶浆分泌的柱状细胞构成,由此可加以鉴别^[5]。④具有小管分化的尿路上皮癌巢状变异型,该亚型小管管壁由尿路上皮组成,形态上可与尿路上皮癌伴腺性分化中腺性成分的柱状腺上皮细胞区别。⑤转移性腺癌,前者 CK7 阳性,CK20、CDX-2 和 villin 阴性,而转移性结肠腺癌 CK7 阴性,CK20、CDX-2 和 villin 阳性^[6]。⑥膀胱微绒毛腺癌,尿路上皮癌伴腺性分化缺乏微绒毛腺癌特征性的指状突起,而微绒毛腺癌仅有绒毛结构,不伴有尿路上皮癌^[7]。

尿路上皮癌的治疗应以手术完整切除肿瘤为主,辅以化疗、放疗。伴有鳞状分化的尿路上皮癌患者需要行根治性膀胱切除术,常对放疗、系统性化疗

反应差。肿瘤预后重要的指标是浸润深度、多灶性、原先尿路上皮肿瘤的病史、肿瘤大小及有无小血管侵犯等^[8]。Erdemir 等^[9]分析 223 例尿路上皮癌患者 12~67 个月的随访资料,发现尿路上皮癌伴有腺性分化或鳞状分化的患者生存率为 76.47%,明显较尿路上皮癌不伴有鳞状分化或腺性分化患者的生存率(89.94%)低。因此,尿路上皮癌伴腺性分化患者术后应密切随访。本组 10 例患者 7 例随访 5 个月~6 年,1 例术后 1 年复发。

【参考文献】

- [1] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs [M]. IARC Press; Lyon: World Health Organization Classification of Tumours, 2004:359.
- [2] Madrid Garcia FJ, Parra Muntaner L, Rivas Escudero JA, et al. Transitional cell bladder carcinoma in patients younger than 40 years of age [J]. Arch Esp Urol, 1998, 51 (10): 991-994.
- [3] Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer [J]. Can Urol Assoc J, 2009, 3 (Suppl 4): S193-S198.
- [4] 丁华野, 皋岚湘, 田玉旺. 腺性膀胱炎与膀胱移行细胞癌关系的形态学观察 [J]. 诊断病理学杂志, 1994, 1 (2): 83-84.
- [5] Radopoulos D, Kalyvas K, Kotakidou R. Microcystic transitional cell carcinoma of the urinary bladder [J]. Int Urol Nephrol, 2005, 37 (2): 291-293.
- [6] Tamboli P, Mohsin SK, Hailemariam S, et al. Colonic adenocarcinoma metastatic to the urinary tract versus primary tumors of the urinary tract with glandular differentiation: a report of 7 cases and investigation using a limited immunohistochemical panel [J]. Arch Pathol Lab Med, 2002, 126 (9): 1057-1063.
- [7] Miller JS, Epstein JI. Noninvasive urothelial carcinoma of the bladder with glandular differentiation-report of 24 cases [J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33 (8): 1241-1248.
- [8] Rodríguez-Alonso A, Pita-Fernández S, González-Carrero J, et al. Multivariate analysis of survival, recurrence, progression and development of metastasis in T1 and T2a transitional cell bladder carcinoma [J]. Cancer, 2002, 94 (6): 1677-1684.
- [9] Erdemir F, Tunc M, Ozcan F, et al. The effect of squamous and/or glandular differentiation on recurrence, progression and survival in urothelial carcinoma of bladder [J]. Int Urol Nephrol, 2007, 39 (3): 803-807.

(收稿日期:2011-03-11;修回日期:2011-06-24)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)