

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.004

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.004>

膀胱微乳头型尿路上皮癌临床病理分析

杨珊珊¹, 葛凤林², 王雪迪³, 付尧³

(1. 南京中医药大学附属中西医结合医院病理科, 江苏省中医药研究院, 南京 210028;
2. 南京市六合区人民医院病理科, 南京 210028; 3. 南京鼓楼医院病理科, 南京 210008)

[摘要] 目的: 研究具有微乳头型结构的膀胱尿路上皮癌的临床病理特征。方法: 对17例根治性膀胱微乳头型尿路上皮癌的临床表现、病理学形态、免疫表型和预后进行回顾性分析。结果: 发病年龄41~74(平均63.9)岁, 其中男16例, 女1例。临床症状主要表现为血尿。形态学肿瘤由小巢状细胞聚集形成, 周围可见明显的收缩裂隙样结构。免疫组织化学E-cad及上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)可见“内外倒置”结构排列。获得随访16例, 失访1例, 平均随访时间为33个月, 死亡7例, 平均死亡时间为16个月。结论: 微乳头型尿路上皮癌预后不良, 微乳头型结构成分同高级别肿瘤浸润、淋巴结转移及脉管侵犯显著相关, 免疫组织化学有助于诊断及鉴别诊断。

[关键词] 尿路上皮癌; 微乳头; 临床病理学

A clinicopathologic analysis of micropapillary urothelial carcinoma of bladder

YANG Shanshan¹, GE Fenglin², WANG Xuedi³, FU Yao³

(1. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028; 2. Department of Pathology, Nanjing Liuhe People's Hospital, Nanjing 210028; 3. Department of Pathology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China)

Abstract **Objective:** To study the clinicopathologic feature of micropapillary urothelial carcinoma in bladder. **Methods:** The clinical data of 17 cases of micropapillary urothelial carcinoma in bladder were retrospectively analyzed, including clinical features, pathological morphology, immunophenotype and prognosis. **Results:** The age ranged from 41–74 (median 63.9) years, 16 males and 1 female were included. The main clinical manifestations were hematuria. Morphologically, small nests and papillae forms within back-to-back lacunar spaces. Immunoreactivity for E-cad and EMA showed the arrangement of “internal and external inversion”. Sixteen cases were followed up and 1 case was missed, the average follow-up time was 33 months. Seven cases were died and the average time of

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-19

通信作者 (Corresponding author): 付尧, Email: yao_fu@aliyun.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81502170)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81502170).

death was 16 months. **Conclusion:** The prognosis of micropapillary urothelial carcinoma is poor. Components of micropapillary carcinoma have significant correlation between tumor invasion, lymph node metastasis and vascular invasion. Immunohistochemistry is helpful for diagnosis and differential diagnosis.

Keywords urothelial carcinoma; micropapillary carcinoma; clinicopathology

微乳头型尿路上皮癌是尿路上皮癌的一个相对少见但具有诊断意义的组织学亚型, 预示着侵袭性疾病的病程。这种组织学变异型在1994年首次被报道^[1], 微乳头成分比例与分级和预后等尚不完全清楚, 因此笔者针对微乳头型尿路上皮癌进行病例回顾性分析, 探究其临床特征、病理形态、免疫组织化学及预后特征。

1 对象与方法

1.1 对象

检索南京鼓楼医院病理科2009至2017年诊断的伴有微乳头型成分的膀胱尿路上皮癌的住院病例17例。所有病例经专家复核确诊。按照2016版WHO泌尿及男性生殖系统进行组织学分型。按照AJCC第8版进行病理分期。所有标本来自手术切除标本。收集患者临床病理症状、病史、部位及相关治疗情况, 并对预后情况进行随访。本研究已获得南京鼓楼医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

所有标本经10%甲醛溶液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 4 μm 切片, HE染色。用EnVision二步法行细胞角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)、细胞角蛋白20(cytokeratin 20, CK20), GATA3, 细胞黏附蛋白(E-cadherin, E-cad), 上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA), 细胞增殖指数(Ki-67)免疫组织化学染色(试剂购自丹麦Dako公司, 实验步骤按试剂盒说明书进行, 设阳性和阴性对照), 于光镜下观察。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行数据分析。统计每例病理切片中微乳头型成分, 分为<10%, 10%~49%, $\geq 50\%$, 所得微乳头型成分与患者临床病理参数的比较。采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

本组17例中, 男16例, 女1例, 年龄41~74(平均63.9)岁, 其中60岁以上者12例(70.6%)。临床症状主要表现为血尿。17例患者均行根治性手术治疗。

2.2 病理检查

2.2.1 大体观察

11例肿瘤为单发肿块, 6例为多发肿块。肿瘤好发于后壁(8/17, 47%)及三角区(7/17, 41.2%), 多表现为浸润性肿块, 切面灰白、实性。

2.2.2 镜下

病灶呈浸润性生长, 肿瘤由小巢状肿瘤细胞聚集形成, 周围可见明显的收缩裂隙样结构(图1)。单一裂隙内可见多个集团状聚集的肿瘤细胞簇, 容易与脉管侵犯相混淆。肿瘤细胞簇呈乳头状, 肿瘤细胞腔面向外, 但无明显血管乳头状轴心(图2)。高倍镜下, 细胞异型性明显, 核仁明显, 胞浆呈嗜酸性, 核分裂象多见。

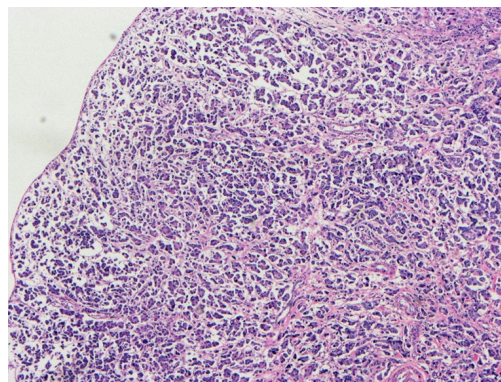


图1 肿瘤显示浸润性生长, 肿瘤细胞周围可见收缩裂隙(HE, $\times 40$)

Figure 1 Invasive micropapillary carcinoma is characterized by back-to-back lacunar spaces (HE, $\times 40$)

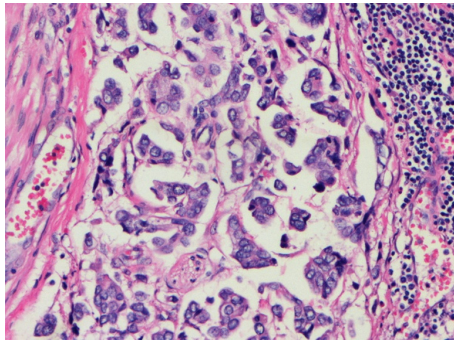


图 2 肿瘤细胞簇呈乳头状, 肿瘤细胞腔面向外, 但无明显血管乳头状轴心, 细胞异型性明显 (HE, ×400)
Figure 2 Tumor cell clusters arranged in micropapillary, without vascular cores. Micropapillary carcinoma commonly presents at high stage (HE, ×400)

3例完全由微乳头型结构组成, 14例周围可见浸润性尿路上皮癌成分, 15例可见尿路上皮原位癌成分(图3), 另有4例出现尿路上皮癌伴鳞状或腺样分化特征(图4)。脉管内癌栓多见。

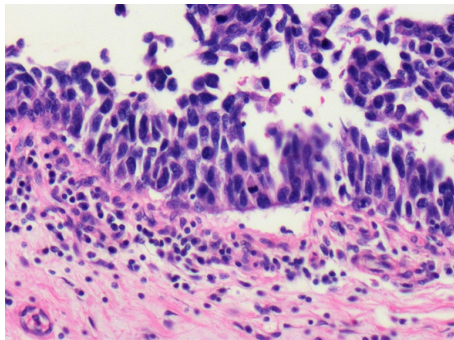


图 3 肿块周边可见尿路上皮原位癌区域 (HE, ×400)
Figure 3 Urothelial carcinoma in situ is frequently found adjacent to the invasive component (HE, ×400)

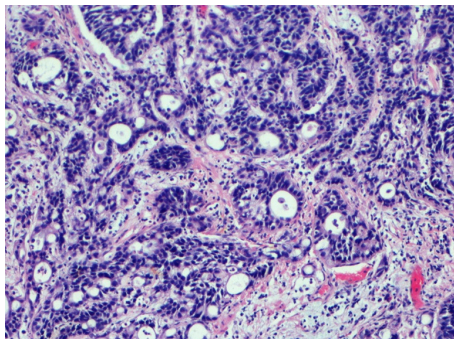


图 4 部分肿瘤细胞见浸润性尿路上皮癌及腺样特征 (HE, ×200)
Figure 4 Some case showed infiltrating urothelial carcinomas with adenoid differentiation (HE, ×200)

2.3 免疫表型

17例病例免疫组织化学示E-cad(图5), EMA(图6), CK7(88.2%), CK20(88.2%), GATA3(100%, 图7), Ki-67增殖指数5%~80%。其中, 肿瘤细胞簇的表面表现出强烈的EMA表达, 而E-cadherin则表达于肿瘤细胞簇内连接面, 呈所谓的“内外倒置”结构排列。

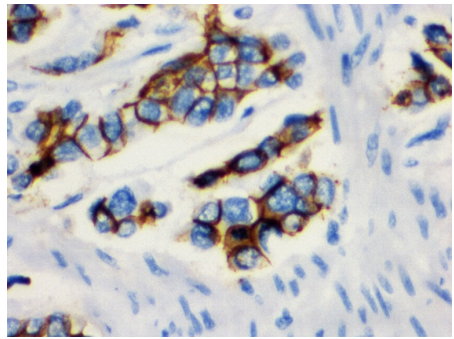


图 5 免疫组织化学示肿瘤细胞簇内连接面 E-cad 阳性 (×400)
Figure 5 Immunohistochemistry shows the strong expression of E-cad in connection surface of tumor cells (×400)

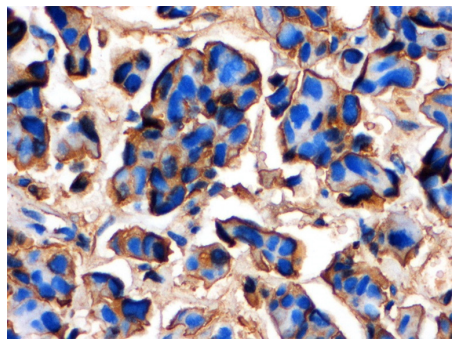


图 6 免疫组织化学示肿瘤细胞腔缘 EMA 阳性 (×400)
Figure 6 Immunohistochemistry shows the strong expression of EMA on the surface of the small nests (×400)

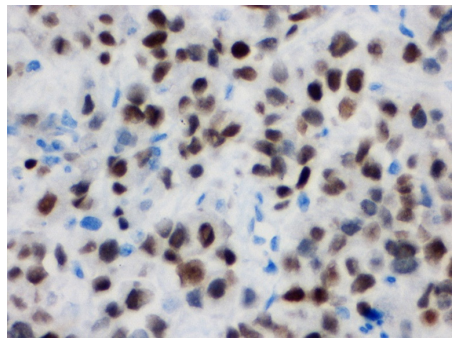


图 7 免疫组织化学示肿瘤细胞 GATA3 阳性 (×400)
Figure 7 Immunohistochemistry shows the strong expression of GATA3 in tumor cells (×400)

2.4 随访

随访者17例, 获得完整时间16例, 失访1例, 随访时间4~90(平均33)个月(表1)。远处转移4例, 其中2例为脑转移, 1例为肺转移, 1例为骨转移。死亡7例, 死于疾病的患者平均生存时间为16个月。

2.5 微乳头型结构成分同临床病理特征之间的关系

根据微乳头成分占比对病例进行分层。3例完全由微乳头成分组成; 4例微乳头成分50%~99%; 6例微乳头成分10%~49%; 4例微乳头成分<10%。微乳头结构成分增高与出现肿瘤脉管侵犯($P=0.02$)、肿瘤分期($P=0.04$)及淋巴结转移($P=0.01$)具有相关性(表2)。

表1 17例伴微乳头成分尿路上皮癌临床病理特征

Table 1 Clinicopathological features of 17 cases urothelial carcinoma with micropapillary components

病例	性别	年龄/岁	单/多发	最大径/cm	其他组织学分型	微乳头成分	随访时间/月	预后
1	男	52	多发	0.8~1.5	浸润性	<10%	36	存活
2	男	74	单发	3	微乳头型	100%	24	存活
3	女	73	多发	0.6~1.4	浸润性伴腺样分化	>50%	51	存活
4	男	73	多发	0.5~2.5	浸润性伴鳞状分化	>50%	20	死亡
5	男	72	多发	1.5~2.5	浸润性	<10%	40	死亡
6	男	72	单发	4.5	浸润性	>50%	23	死亡
7	男	72	单发	4	浸润性	<10%	21	存活
8	男	72	单发	2.5	浸润性	>50%	4	死亡
9	男	68	单发	4	浸润性	<50%	60	存活
10	男	66	单发	7	浸润性	<50%	14	死亡
11	男	64	单发	4	浸润性	<50%	—	失访
12	男	61	多发	0.5~1.0	微乳头型	100%	6	死亡
13	男	61	单发	4	浸润性	<50%	9	存活
14	男	59	单发	2	微乳头型	100%	5	死亡
15	男	56	单发	3	浸润性	<50%	90	存活
16	男	51	多发	1.2~2.0	浸润性伴鳞状分化	<10%	40	存活
17	男	41	单发	3	浸润性伴腺样	<50%	88	存活

表2 微乳头型成分与临床病理参数的关系

Table 2 Relationship between micropapillary components and clinicopathological parameters

临床病理参数	微乳头型成分			P	χ^2
	<10%	10%~49%	≥50%		
脉管侵犯				0.02	7.56
无	3	1	0		
有	1	5	7		

续表2

临床病理参数	微乳头型成分			P	χ^2
	<10%	10%~49%	≥50%		
T				0.04	10.1
T1	3	1	0		
T2	1	3	2		
T3	0	1	3		
T4	0	1	2		
N				0.01	10.02
N0	4	5	1		
N1~2	0	1	6		
远处转移				0.04	6.15
无	4	6	3		
有	0	0	4		

3 讨论

微乳头型尿路上皮癌是尿路上皮癌的一个相对少见但具有诊断意义的组织学亚型, 占有尿路上皮癌的0.6%~2.2%^[2], 预示着侵袭性疾病的病程。文献[2]报道: 微乳头型亚型发病率男性高于女性, 男女比例为3:1, 好发年龄60岁。在大体表现方面, 病变一般表现为无蒂样肿块, 也可出现息肉样或浸润性。本研究较为符合。

在形态学上, 微乳头型癌可出现两种组织学表现。第一种由缺少血管核心的丝状突起组成, 第二种则显示反向极性的细胞簇组成的, 这些细胞簇被清晰的空间或“回缩伪影”包围, 可出现空隙样改变, 这可能会引起与血管淋巴管浸润的混淆, 可采用免疫组织化学指标CD31, CD34及D2-40进行鉴别。高倍镜下, 反向极性的细胞簇具有在顶端细胞中普遍可见的分泌特性(免疫组织化学显示EMA阳性), 也被认为可作为微乳头型亚型的诊断特征。淋巴脉管侵犯常见, 文献[3]报道在50%以上的病例可出现, 本组17例病例中, 仅有4例未出现淋巴脉管侵犯。

免疫组织化学方面, 微乳头型成分可表达GATA3(88%), S100P(96%), 尿路蛋白II(91%), uroplakin III(33%), 血栓调节蛋白(49%), CK7(95%), CK20(61%), p63(69%)和高分子量

细胞角蛋白(96%)^[4-6]。微乳头型成分中HER2, CA125的过度表达或扩增也较传统的尿路上皮癌中更常见^[7-8]。另外, 研究^[9]表明同普通型尿路上皮癌相比较, 微乳头型尿路上皮癌中GATA3敏感性较高(可达100%), 这可能有助于确定原发性不明原因的微乳头状癌的起源, 尤其是p63或p40表达缺失时。

目前关于微乳头型亚型的诊断标准尚未统一, 镜下重复性最高的诊断标准为在同一裂隙样结构中出现多个肿瘤簇^[10]。免疫组织化学可以帮助微乳头型亚型的诊断: EMA表达于组成微乳头细胞的外侧胞膜, 而E-cad则表达于细胞巢内连接面, 呈所谓的“内外倒置”结构排列。值得注意的是在非浸润性乳头状尿路上皮癌中可见到微乳头样结构, 表现为纤细的绒毛状结构, 很少有纤维血管核心。如果这些过程仅存在于非侵入性成分中, 则肿瘤不应被归类为微乳头型癌。

浸润性尿路上皮癌微乳头型成分占肿瘤的百分比与患者高临床病理分期相关^[11]。在本研究中, pT1患者中, 3/4例微乳头成分<10%。随着肿瘤的进展, 微乳头成分占比也逐渐增加, pT3~pT4患者中有5/7例微乳头型成分超过50%。另外, 在完全以微乳头型成分的3名患者中, 均出现了多个区域淋巴结(pN2)的转移, 提示微乳头成分的增加也更加增强了肿瘤的侵袭性及远处转移能力。同

时在预后方面, 本研究表明: 微乳头型成分>50%平均生存时间为22.8个月, 与微乳头型成分<50%平均生存时间71.7个月比较, 差异具有统计学意义。相关研究^[12]报道: 具有微乳头型成分的尿路上皮癌, 大多数患者可出现固有肌层浸润, 5年肿瘤生存率只有25%, 较普通型尿路上皮癌较差。在2006年对纳入100名患者的研究^[13]发现: 膀胱内卡介苗灌注治疗在微乳头型癌患者中无效, 而由于膀胱内灌注治疗所导致的有效治疗延迟反而增加了肿瘤转移的风险。鉴于这些发现, 对118名美国泌尿肿瘤协会成员的问卷调查结果^[14]显示: 81%的受访者建议T1期微乳头型尿路上皮癌行早期根治性膀胱切除术。另有研究^[15]对21例非浸润性微乳头尿路上皮癌(Tis~T1)患者进行保守治疗后发现: 其预后并未显著低于早期行根治性膀胱切除术患者, 因此有关微乳头型尿路上皮癌导致分期增加及预后较差的机制尚待进一步研究。

微乳头型成分常与尿路上皮癌或其他亚型混合。目前尚无明确的阈值来确定病理报告中多少微乳头型成分的占比需要进行报告。由于其高度侵袭性的生物学行为, 因此对该实体做出准确诊断至关重要, 尤其是在活检或经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)中。鉴于其高度侵袭性的生物学行为, 无论微乳头的比例为多少都应该进行明确报告, 以提示临床医生及患者。

在鉴别诊断方面, 微乳头型尿路上皮癌主要需与普通型尿路上皮癌及间皮瘤相鉴别, 女性患者则需与转移性卵巢浆液性癌鉴别。普通型尿路上皮癌浆液性癌浸润性肿瘤细胞周围也可出现空隙样改变, 但往往为大巢细胞浸润, 并缺乏同一空隙样结构中出现多灶肿瘤细胞簇结构, 免疫组织化学EMA/MUC1, CA125和HER2结果有助于鉴别。间皮瘤常常呈小簇状肿瘤细胞浸润, 组织学上与微乳头型尿路上皮癌鉴别困难, 免疫组织化学钙网膜蛋白(Calretinin, CR), 肾母细胞瘤基因(Wilm's tumor gene-1, WT-1)可提供有效帮助。转移性卵巢浆液性癌也可出现同一空隙多灶肿瘤细胞簇现象, 但结合临床病史、影像学及免疫组织化学雌激素受体, WT-1阳性对诊断肿瘤起源具有提示作用。

参考文献

1. Amin MB, Ro RJ, el-Sharkawy T, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 1994, 18(12): 1224-1232.
2. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, et al. The case for early cystectomy in the treatment of non-muscle invasive micropapillary bladder carcinoma[J]. *J Urol*, 2006, 175(3): 881-885.
3. Comp  rat E, Roupret M, Yaxley J, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases[J]. *Pathology*, 2010, 42(7): 650-654.
4. Li W, Liang Y, Deavers MT, et al. Uroplakin II is a more sensitive immunohistochemical marker than uroplakin III in urothelial carcinoma and its variants[J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 142(6): 864-871.
5. Paner GP, Annaiah C, Gulmann C, et al. Immunohistochemical evaluation of novel and traditional markers associated with urothelial differentiation in a spectrum of variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(7): 1473-1482.
6. Samaratunga H, Khoo K. Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study[J]. *Histopathology*, 2010, 45(1): 55-64.
7. Sangoi AR, Higgins JP, Rouse RV, et al. Immunohistochemical comparison of MUC1, CA125, and Her2Neu in invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract and typical invasive urothelial carcinoma with retraction artifact[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(5): 660-667.
8. Moktefi A, Pouessel D, Liu J, et al. Reappraisal of HER2 status in the spectrum of advanced urothelial carcinoma: a need of guidelines for treatment eligibility[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(18): 2631-2632.
9. Lin X, Zhu B, Villa C, et al. The utility of p63, p40 and GATA3 immunohistochemistry in diagnosing micropapillary urothelial carcinoma (MPUC)[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(9): 1824-1829.
10. Sangoi AR, Beck AH, Amin MB, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract among urologic pathologists[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(9): 1367-1376.
11. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients[J]. *Cancer*, 2007, 110(1): 62-67.
12. Furudo   A, Varinot J, Phe V, et al. Urothelial carcinoma in first histological diagnosis of patients over 80 years has distinctive

- histological features: a retrospective single-institution study of 185 patients[J]. Virchows Arch, 2017, 470(5): 561-565.
13. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma[J]. J Urol, 2006, 175(3 Pt 1): 881-885.
14. Willis DL, Flaig TW, Hansel DE, et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature[J]. Urol Oncol, 2014, 32(6): 826-832.
15. Spaliviero M, Dalbagni G, Bochner BH, et al. Clinical outcome of patients with T1 micropapillary urothelial carcinoma of the bladder[J]. J Urol, 2014, 192(3): 702-707.

本文引用：杨珊珊, 葛凤林, 王雪迪, 付尧. 膀胱微乳头型尿路上皮癌临床病理分析[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(10): 2075-2081. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.004

Cite this article as: YANG Shanshan, GE Fenglin, WANG Xuedi, FU Yao. A clinicopathologic analysis of micropapillary urothelial carcinoma of bladder[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(10): 2075-2081. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.004