

膀胱癌肉瘤诊疗一例并文献回顾

· 病例报告 ·

安森胜, 牛志宏, 乐偲泓, 宋 华

作者单位: 250031 济南, 中国人民解放军第九六〇医院泌尿外科(安森胜, 宋 华); 250031 济南, 山东省立医院泌尿外科(牛志宏); 334000 江西, 南昌大学抚州医学院(乐偲泓)

作者简介: 安森胜, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 泌尿系统疾病的外科治疗。E-mail: 893397040@qq.com

通信作者: 宋 华, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 泌尿系统疾病的外科治疗。E-mail: Songhua_sh@163.com

[关键词] 膀胱癌肉瘤; 诊疗经验; 文献回顾

[中图分类号] R 737.14 [文章编号] 1674-3806(2022)01-0078-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.01.16

1 病例介绍

患者,男,59岁,吸烟史有20余年。间歇性肉眼血尿3月余,血尿性质为间断性、无痛性、全程血尿。因血尿加重于济宁市第一人民医院行CT检查,结果提示:膀胱右后壁见不规则软组织团块影,分叶状,最大截面约7.4 cm×8.5 cm,密度不均,CT值为14~36 Hu,其内多发钙化灶,病变呈渐进性不均匀强化,内见细小血管影;考虑膀胱癌(见图1)。MRI检查提示:膀胱充盈可,右后壁见不规则形等短混杂T1、长短混杂T2信号,DWI呈不均匀高信号,相应表现弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值减低,边界可,大小约8.2 cm×7.8 cm×5.8 cm,增强扫描呈不均匀强化,动态曲线呈速升-下降型,符合膀胱癌MRI表现(见图2)。为行进一步诊治转至山东省立医院泌尿外科住院治疗。完善相关检查后于2020年5月12日行膀胱镜检查,膀胱内见一大约8 cm×7 cm×5 cm的肿物,表面呈珊瑚状分叶,有糜烂坏死组织,肿物基底无法显示,双侧输尿管口被肿物遮挡无法探及。于2020年5月14日在气管插管全麻下行经尿道膀胱肿瘤电切术,术中见膀胱颈部偏右侧有一约8 cm×7 cm肿物,电切肿瘤至肿瘤基底部达深肌层,电灼基底部周围黏膜,彻底止血后未见明显肿物残留,左侧输尿管口喷尿正常,右侧输尿管口未探及。术后第2天予以0.9%氯化钠注射液30 ml+吉西他滨1 000 mg膀胱灌注。术后常规病理:符合膀胱癌肉瘤,为中分化腺癌,肉瘤内见少量软骨肉瘤及骨肉瘤成分;免疫组化:膀胱癌肉瘤,癌(约1/3)为中分化腺癌,局部伴鳞化,肉瘤(2/3)主要为平滑肌肉瘤,另外见软骨肉瘤(<10%)及骨肉瘤(5%)成分(见图3)。免疫组化:SATB2(+)

P63(灶+)、CK7(散在+)、CK8/18(散在+)、Ki-67[(+), 癌30%,肉瘤20%],S-100(+),SMA(+),Desmin(+)。患者术后2周返院于2020年6月1日在气管插管全麻下行腹腔镜下根治性膀胱切除术+回肠代膀胱术,术中离断双侧输尿管后予以0.9%氯化钠注射液30 ml+吉西他滨1 000 mg膀胱灌注15 min后离断尿道,常规行盆腔淋巴结清扫,取出标本后行回肠代膀胱术,术程顺利。术后病理提示:膀胱黏膜慢性炎症,局部并多核巨细胞反应,未见肿瘤残留;前列腺组织、双侧精囊腺及双侧输精管切线、输尿管组织(左、右输尿管切缘)及盆腔淋巴结未见肿瘤。术后随访12个月,患者一般情况好,未见复发转移。

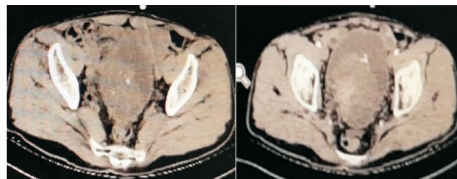


图1 CT检查所见

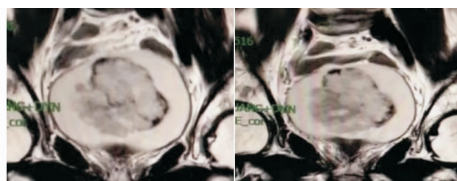


图2 MRI检查所见

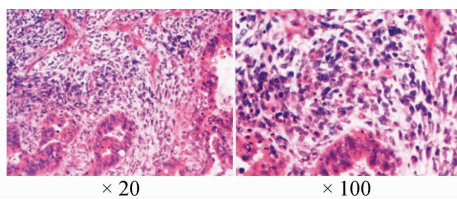


图3 病理检查所见(HE染色)

2 讨论

膀胱癌肉瘤是泌尿系统中一种比较罕见、恶性程度高、侵袭性强的肿瘤,且预后较差^[1]。本报告膀胱癌肉瘤1例,通过分析本病例诊疗过程并结合文献回顾分析对此类型肿瘤从临床表现、辅助检查、病理学特点及其主要治疗手段等方面进行系统复习,以提高临床医师对本病的认知,提高本病的早期诊断率,选择合理的治疗方案,延长患者的生存期,提高患者的生活质量。

2.1 流行病学特点及临床表现 膀胱癌肉瘤非常罕见,仅占膀胱恶性肿瘤的0.3%^[1],占原发性膀胱肿瘤的0.11%^[2],多发于60岁以上男性,病因尚未明确,有学者认为可能与放射线暴露、吸烟或化学制剂有关,尤以吸烟为主。可发生于膀胱任何部位,包括膀胱憩室。国内外文献报道以膀胱底部最多,其次为膀胱三角区及膀胱侧壁^[2]。其临床表现无明显特异性,与膀胱癌相似,以无痛性肉眼血尿为最常见,血尿多表现为间歇性发作,常能自行停止或缓解,因此容易延误病情。如肿瘤坏死或溃疡或合并感染时,患者可出现尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状。血尿程度与肿瘤大小、数目、恶性程度并不完全一致。

2.2 影像学特点 结合本病例影像学检查及文献分析可总结出膀胱癌肉瘤具有以下影像学特点:(1)肿瘤形态:肿瘤多呈基底较宽的菜花状、息肉状或珊瑚状向膀胱腔内突出,蒂不明显,呈浸润性生长,直径不等,可伴有周围脂肪侵犯,并容易发生淋巴结转移^[3-6];也可表现为膀胱壁较广泛的不均匀增厚^[5]。(2)病变密度或信号特点:MRI T1WI 肿瘤内信号较均匀,与膀胱壁信号强度近似相等,但在T2WI上病变信号不均,膀胱癌则相对均匀^[5],MRI还可清楚显示膀胱壁肌层的中断及对膀胱周围脂肪的侵犯。(3)病灶内可伴有不规则钙化,尽管膀胱肿瘤在组织学上钙化常见,但影像检查钙化仅占0.69%~6.00%^[7]。膀胱癌肉瘤的典型特征是多发且明显的局灶钙化^[4],这种钙化反映肿瘤内骨的形成,是一种恶性过程,易发生于肿瘤内部;而膀胱癌中膀胱上皮的骨化生或者膀胱乳头状瘤表面的营养不良性钙化,是一种良性过程,钙化灶一般位于肿瘤表面,呈小结节状、弧形或斑片状^[8],极少数膀胱黏液腺癌的钙化灶呈细孔状分散于肿瘤内部^[9]。(4)增强特点:缺乏特异性,病变强化可均匀或不均匀,无明显强化或仅表现为黏膜下强化。MRI动态增强扫描不同于膀胱癌,膀胱癌肉瘤一般不出现早期显著强化,甚至表现为晚期黏膜下强化,这可能与膀胱癌肉瘤两种组织成分

有关^[5]。Tekes等^[5]报道的1例膀胱壁弥漫增厚的癌肉瘤患者,增强扫描动脉期无明显强化,延迟2min黏膜下强化,与本例CT和MRI扫描强化特点相似,呈渐进性不均匀强化。膀胱癌肉瘤发病率低,临床症状及影像学表现无明显特异性,仅靠影像检查难以最终诊断。

2.3 病理学特点 癌肉瘤是一种由恶性上皮成分和恶性间质成分组成的罕见恶性肿瘤,其中癌成分可表现为移行细胞癌、腺癌、鳞癌或未分化癌的某一种或两种以上的恶性上皮成分。肉瘤成分可为软骨肉瘤、骨肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤或恶性纤维组织细胞瘤等^[1,10-11]。本例病理成分包括中分化腺癌、软骨肉瘤、骨肉瘤及平滑肌肉瘤。

2.3.1 组织学来源 癌肉瘤的组织学起源尚无定论,主要有以下观点:碰撞瘤学说、间质诱导学说、多克隆学说、单克隆学说(全能干细胞学说)。目前较倾向于肿瘤中癌成分和肉瘤成分是由一种多能干细胞在致瘤因子的作用下向上皮和间叶两种方向分化的结果^[12-13]。Lopez-Beltran等^[10]和Gronau等^[11]应用不同的方式验证出癌肉瘤的这两种成分都有9号染色体短臂和11号染色体长臂的丢失,且其中都包含染色体9p21。并认为这两种成分的其他遗传学改变是此类肿瘤双向性的表现,并且在各自的演进过程中具有不同的途径。

2.3.2 病理组织学检查特点 癌肉瘤常以肉瘤成分为主,由非特异性的梭形细胞或明显多形性的细胞组成,有时可见特殊的间胚叶成分分化,如横纹肌肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脂肪肉瘤或恶性纤维组织细胞瘤等。文献报道膀胱癌肉瘤最常见的恶性上皮成分为移行上皮癌(80%),其次为鳞癌(32%)、腺癌(26%)、小细胞癌(5%),大约有1/3的患者可见到两种或两种以上的上皮成分。最常见的间胚叶成分为骨肉瘤(37%),其次为软骨肉瘤(30%)、横纹肌肉瘤(30%)、未分化梭形细胞肉瘤(17%)和脂肪肉瘤(7%),大约有17%的患者可见两种或两种以上的间叶成分^[14]。

2.3.3 免疫组化检查特点 免疫组织中癌成分至少对一种CK反应呈阳性;肉瘤样成分对波形蛋白(Vimentin)反应呈阳性,恶性未分化平滑肌肉瘤样成分和横纹肌肉瘤样成分对结蛋白(Desmin)、SMA、MSA和NSE呈不同的反应^[15]。肿瘤中既有CK阳性又有Vimentin或Desmin阳性者,即考虑癌肉瘤。本例免疫组化中SATB2(+),P63(灶+),CK7(散在+),CK8/18(散在+),Ki-67[(+),癌30%,肉瘤20%],

S-100(+)、SMA(+)、Desmin(+),与文献报道中免疫组化的特点相符。病理诊断时应严格把握癌肉瘤的诊断标准,即同时发现癌和分化的肉瘤两种成分并存,异源性成分的出现有助于癌肉瘤的诊断。必要时可辅以免疫组化染色或电镜技术,免疫组化检查显示癌肉瘤中癌组织成分可表达多种上皮标志物(包括CK等),而肉瘤组织成分仅表达间叶组织标志物Vimentin、Desmin或其他不同分化的相对应的特异性标志物,但不会出现上皮标志物的表达。

2.4 治疗

2.4.1 国内外治疗现状 膀胱癌肉瘤高度恶性、进展迅速,在首选治疗方法的推荐上存在争议。笔者在PubMed和中国知网数据库分别以“carcinosarcoma of the urinary bladder”、“膀胱癌肉瘤”为关键词,检索了1955年至今国内外相关文献报道,对该疾病的手术方式、辅助治疗及随访情况等进行分析:(1)目前国内外指南推荐,患者一旦确诊,如无手术禁忌,手术方式首选根治性膀胱切除术,但是否能延长生存期和改善预后还缺乏足够的循证医学证据。(2)对于晚期无法手术切除肿瘤、不能耐受手术或预期生存时间短的患者,可考虑选择减瘤手术(膀胱部分切除术)或姑息性放、化疗或免疫治疗等,此类型膀胱恶性肿瘤发现时常合并淋巴结转移或远处转移,术后早期可能已发生局部复发和血行转移,因此推荐结合肿瘤内科的综合治疗方案,但需结合患者全身情况等选择个体化方案。(3)目前已报道的具体方案有新辅助化疗、术后辅助化疗和(或)放疗,局部进展的病例一般选择手术联合放疗或化疗,合并有转移者则多选择全身化疗。有研究认为术前新辅助化疗可以降低肿瘤的分期^[16],不同中心选择的新辅助方案也有区别,包括GC方案(顺铂+吉西他滨)、MVAC方案(甲氨蝶呤+长春碱+阿霉素+顺铂)、CTX+A+C方案(磷酰胺+阿霉素+顺铂)以及免疫制剂和中药等。但这些研究没有足够的样本量或长期随访的结果,缺乏足够的证据,仍需长期的、多中心临床数据积累以进一步证实。

2.4.2 免疫治疗技术发展情况 机体免疫治疗恶性肿瘤的机制逐渐被发现并进行临床试验,膀胱恶性肿瘤的免疫治疗技术进展迅速。目前,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于膀胱癌治疗的程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂包括nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab、durvalumab、avelumab^[17],但仅适用于尿路上皮癌,对于膀胱癌肉瘤的免疫治疗尚无临床

数据统计。国产PD-1/PD-L1抑制剂(包括特瑞普利单抗注射液、替雷利珠单抗注射液、信迪利单抗注射液)在膀胱肿瘤临床治疗中取得较好的临床效果,中国人民解放军第九〇医院6例膀胱尿路上皮癌及1例膀胱肠型腺癌患者使用PD-1/PD-L1抑制剂进行治疗,均取得较好的疗效。本膀胱癌肉瘤病例属罕见肿瘤类型,临床治疗经验较少,但随着免疫治疗的发展,相信针对特殊肿瘤的治疗也会有更进一步的发展。

2.4.3 膀胱癌肉瘤细胞系模型建立情况 Eberhard等^[18]于2021年对膀胱癌肉瘤细胞系模型的建立及其特性进行了报道。膀胱癌肉瘤的体外细胞系模型的特征性癌肉瘤表现出两种上皮细胞的双相性和间质分化。由于膀胱癌肉瘤的罕见性,且临床特征信息和治疗方案的研究有限,故体外模型的建立和发展有助于研究者提高对膀胱癌肉瘤的认识。膀胱癌肉瘤细胞系曼海姆肉瘤(MaS-3)在免疫细胞化学上显示出与原发肿瘤高度一致的癌肉瘤特征;蛋白质组分析也表明MaS-3细胞系与癌肉瘤一致。化疗敏感性测试显示, MaS-3细胞系生长对5-氟尿嘧啶、吉西他滨和顺铂非常敏感。此外,还对MaS-3细胞系在体外3D实验中的适用性进行了探讨论证。新建立的MaS-3细胞系显示出了肿瘤的典型特征,对研究膀胱癌肉瘤生物学特性和开发新的治疗手段具有十分重要的意义。

2.5 预后 癌肉瘤患者预后较差,70%以上的病例为晚期,以肝肺转移较为多见。单纯根治性切除术后5年生存率为17%~20%^[10]。临床分期是影响患者预后的主要因素,治疗方法的选择也有一定的影响,但与组织学表现似乎无显著关联^[19]。本例患者膀胱根治性切除术后随访12个月未见肿瘤复发、转移,主要原因可能与其肿瘤分期及选择了早期根治性手术有关,但仍需继续密切随访观察。

综上所述,膀胱癌肉瘤是一种罕见的、侵袭性强的膀胱癌亚型,预后差。其临床表现与普通膀胱肿瘤相似,均表现为无痛性肉眼血尿,缺乏特异性。影像学可见多发局灶钙化,且钙化灶出现在病灶内部;MRI/CT上信号不均匀,增强扫描强化不均匀,出现延迟强化或渐进性强化可考虑癌肉瘤。确诊需要术后常规病理及免疫组化检查,其特点如下:(1)同时发现癌和分化的肉瘤两种成分并存,异源性成分的出现有助于癌肉瘤的诊断。(2)免疫组化同时显示癌肉瘤其癌成分表达的多种上皮标志物(包括CK等)和肉瘤成分表达的间叶组织标志物Vimentin、Desmin

或其他不同分化的相应的特异性标志物。对于膀胱癌肉瘤患者,早期诊断相当重要,确诊后仍建议以根治性手术为主,可辅以化疗、放疗、免疫治疗及肿瘤综合治疗,但因临床治疗案例有限及缺乏多中心诊疗数据,本病的远期治疗效果仍需进一步临床积累和验证。未来对于此类肿瘤的诊疗,应该更加注重多中心的协作,着眼于此类疾病的早期诊断、合理有效的手术方式以及辅助治疗的应用,随着膀胱癌肉瘤细胞系模型(MaS-3细胞系)的建立、基因测序以及靶向药物和免疫药物的研究进展,相信更多的患者将从中获益。

参考文献

- [1] Baschinsky DY, Chen JH, Vadmal MS, et al. Carcinosarcoma of the urinary bladder—an aggressive tumor with diverse histogenesis. A clinicopathologic study of 4 cases and review of the literature[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000,124(8):1172-1178.
- [2] Perret L, Chaubert P, Hessler D, et al. Primary heterologous carcinosarcoma (metaplastic carcinoma) of the urinary bladder: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of eight cases and a review of the literature[J]. Cancer, 1998,82(8):1535-1549.
- [3] Hoshi S, Sasaki M, Muto A, et al. Case of carcinosarcoma of urinary bladder obtained a pathologically complete response by neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. Int J Urol, 2007,14(1):79-81.
- [4] Sumi Y, Shindoh N, Kimizuka T, et al. Carcinosarcoma of the urinary bladder[J]. AJR Am J Roentgenol, 1999,172(3):767-769.
- [5] Tekes A, Kamel IR, Szarf G, et al. Carcinosarcoma of the urinary bladder: dynamic contrast-enhanced MR imaging with clinical and pathologic correlation[J]. AJR Am J Roentgenol, 2003,181(1):139-142.
- [6] 朱英坚,叶敏,王伟明,等.膀胱癌肉瘤的临床特征(附2例报告并文献复习)[J].临床泌尿外科杂志,2005,20(1):56-57.
- [7] Eble JN, Young RH. Stromal osseous metaplasia in carcinoma of the bladder[J]. J Urol, 1991,145(4):823-825.
- [8] 林英立,李艳丽,梁杰,等.钙黏蛋白13表达下调与膀胱癌生长的关联性研究[J].中国临床新医学,2020,13(4):359-362.
- [9] Moon WK, Kim SH, Cho JM, et al. Calcified bladder tumors. CT features[J]. Acta Radiol, 1992,33(5):440-443.
- [10] Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, et al. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases[J]. J Urol, 1998,159(5):1497-1503.
- [11] Gronau S, Menz CK, Melzner I, et al. Immunohistomorphologic and molecular cytogenetic analysis of a carcinosarcoma of the urinary bladder[J]. Virchows Arch, 2002,440(4):436-440.
- [12] 李雯.膀胱癌肉瘤1例[J].临床与实验病理学杂志,2000,16(5):370.
- [13] 宁燕,周先荣,朱慧庭,等.子宫癌肉瘤26例临床病理及预后影响因素分析[J].临床与实验病理学杂志,2007,23(5):520-523.
- [14] 黎玮,张勇,朱振龙,等.膀胱癌肉瘤二例报告[J].中华泌尿外科杂志,2004,25(3):38-39.
- [15] 徐浩,沙楠,邢晨,等.膀胱癌肉瘤诊疗体会(附3例报告)[J].临床泌尿外科杂志,2016,31(5):425-427.
- [16] Black PC, Brown GA, Dinney CP. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent[J]. Urol Oncol, 2009,27(1):3-7.
- [17] Hussain SA, Birtle A, Crabb S, et al. From clinical trials to real-life clinical practice: the role of immunotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced urothelial carcinoma[J]. Eur Urol Oncol, 2018,1(6):486-500.
- [18] Eberhard J, Hirsch D, Schilling O, et al. First report on establishment and characterization of a carcinosarcoma tumour cell line model of the bladder[J]. Sci Rep, 2021,11(1):6030.
- [19] Atılgan D, Gençten Y. Carcinosarcoma of the bladder: a case report and review of the literature[J]. Case Rep Urol, 2013,2013:716704.

[收稿日期 2021-09-30][本文编辑 余军 韦颖]

本文引用格式

安森胜,牛志宏,乐偲泓,等.膀胱癌肉瘤诊疗一例并文献回顾[J].中国临床新医学,2022,15(1):78-81.