

前列腺混合型恶性肿瘤 5 例报告附文献复习

易路, 王荫槐

(中南大学湘雅二医院泌尿外科, 长沙 410011)

[摘要] 目的:提高对少见的前列腺混合型肿瘤的认识。方法:分析 5 例前列腺混合型恶性肿瘤患者的临床资料,并结合文献讨论前列腺混合型恶性肿瘤的诊疗方法。结果:前列腺混合型小细胞癌和腺癌 1 例,予以经尿道前列腺汽化电切术(TUVP)术及氟他胺治疗,7 个月后死于肺转移。前列腺混合型小细胞癌和腺癌 1 例,予以 TUVP 术及睾丸切除术,10 个月后死于肺转移。前列腺腺鳞癌 1 例,予以 TUVP 术、放疗及氟他胺治疗,8 个月后肺、肝、骨多处转移,死于多脏器衰竭。前列腺腺鳞癌 1 例,予以膀胱、前列腺切除并尿路改道,已生存 1 年,仍处于随访中。前列腺癌肉瘤 1 例,患者行膀胱、前列腺切除并尿路改道及盆腔淋巴结清扫术,术后予以放疗,13 个月后出现广泛肺转移,死于肺部并发症。结论:前列腺混合型恶性肿瘤预后差,确诊需经详细病检及免疫组织化学技术。应及时随访经过内分泌或放疗的前列腺腺癌患者,根治性手术是目前治疗前列腺混合型肿瘤最有效的措施。

[关键词] 前列腺肿瘤; 癌,鳞状细胞; 癌肉瘤; 外科手术

[中图分类号] R656.61 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-7347(2009)07-0646-05

Mixed prostatic carcinoma: a report of 5 patients and literature review

YI Lu, WANG Yinhuai

(Department of Urology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: **Objective** To improve the awareness of rare mixed prostatic carcinoma. **Methods** We reviewed the clinical data of 5 patients with prostatic mixed tumor and relevant literature to explore diagnosis and treatment for it. **Results** Patient 1 with mixed small cell carcinoma and adenocarcinoma of the prostate who underwent transurethral electrovaporization of the prostate (TUVP) and flumamide therapy died of lung metastasis 7 months later. Patient 2 with mixed small cell carcinoma and adenocarcinoma of the prostate who underwent TUVP and bilateral testicular resection died of lung metastasis 10 months later. Patient 3 with adenosquamous carcinoma of the prostate who underwent TUVP, radiation therapy and flumamide therapy died of multiple organ failure 8 months later because of the lung, liver, and multiple bone metastasis. Patient 4 with prostatic adenosquamous carcinoma who underwent cystoprostatectomy combined with urinary diversion has already survived for 1 year. Patient 5 with prostatic carcinosarcoma who underwent cystoprostatectomy, urinary diversion, pelvic lymphadenectomy, and radiation therapy died of lung metastasis 13 months later. **Conclusion** Mixed prostatic carcinoma is quite aggressive with bad prognosis. Its diagnosis relies on detailed pathological examination and immunohistochemical techniques. Patients with prostate adenocarcinoma should be

收稿日期 (Date of reception) 2009-02-17

作者简介 (Biography) 易路, 博士, 主治医师, 主要从事泌尿外科临床及前列腺疾病方面的研究。

通讯作者 (Corresponding author) 王荫槐, E-mail: feurology@gmail.com

followed up timely after endocrine treatment or radiotherapy. Radical surgery is most effective for mixed prostatic carcinoma.

Key words: prostatic neoplasms; carcinoma, squamous cell; carcinosarcoma; surgery
[*J Cent South Univ (Med Sci)*, 2009, 34(7):0646-05]

前列腺混合型恶性肿瘤临床上少见,发生率小于0.1%^[1],临床治疗方案及疗效尚不统一明确。国内外报道的单组病例少见,常误诊为前列腺腺癌予以内分泌治疗,不仅疗效差,而且耽误了最佳根治手术时机。部分前列腺腺癌患者在经过内分泌治疗或放疗后转变为前列腺混合型肿瘤,原治疗方案已失效,需及时调整原治疗方案,以免影响预后。因此提高对前列腺混合型恶性肿瘤临床和病理特点的认识对明确治疗方案非常重要。

本研究分析中南大学湘雅二医院泌尿科1995年2月至2008年10月诊治的5例前列腺混合型恶性肿瘤患者,并收集国内外近期发表的病例报道,从而探讨前列腺混合型恶性肿瘤的诊疗方法。

1 资料与方法

1.1 病例报告

例1,76岁,因排尿困难3个月、尿频及尿急5d于2002年3月9日入院。体查:耻骨上膀胱区饱满。直肠指诊前列腺IV度增生、质硬、中央沟消失、表面欠光滑。B超示前列腺形态不规则,腺体内多发结节,约6.8 cm × 5.3 cm × 5.6 cm,膀胱内剩余尿约60 mL。膀胱镜检查示前列腺三叶增生,侧叶明显,膀胱小梁形成,未见其他异常。盆腔CT提示前列腺体积增大突入膀胱,表面不光滑,膀胱精囊角消失,双侧精囊腺模糊。经直肠前列腺穿刺活检结果显示前列腺腺癌。血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)4.60 ng/mL。胸部X线片、计算机断层扫描骨显像(ECT)、腹部B超无异常。患者行经尿道前列腺汽化电切术(TUVP),术后复查HE切片病理诊断:见肿瘤有小细胞癌和腺泡状癌两种成分混合而成,两者有移行;腺癌成分Gleason评分9分。免疫学标记:瘤细胞白细胞共同抗原(LCA)、B淋巴细胞标记(L226)、T淋巴细胞标记(UCHL21)、34βE12、细胞角蛋白(CK)和雄激

素受体(AR)均为阴性;嗜铬粒蛋白-A(chromogranin-A)、突触素(Syn)和PSA均为阳性。患者TUVP术后服用氟他胺(0.25 g,3次/d),7个月后出现广泛肺转移,最终死于肺部转移。

例2,71岁,因排尿困难2个月、肉眼血尿8d于2003年5月13日入院。B超示前列腺形态不规则,光点欠均匀,突向膀胱,内见多个低回声结节,约6.2 cm × 5.8 cm × 5.3 cm。直肠指诊前列腺IV度增生,质硬,中央沟消失,表面欠光滑。膀胱镜检查示前列腺中叶增生突入膀胱,膀胱黏膜血管怒张,膀胱小梁形成。盆腔CT示前列腺体积增大突入膀胱,表面不光滑,膀胱精囊角消失,双侧精囊腺模糊。经直肠前列腺穿刺活检,病理诊断:前列腺腺癌。血清PSA 2.86 ng/mL。胸部X线片、计算机断层扫描骨显像(ECT)、腹部B超示正常。患者行双睾丸切除及TUVP术,术后复查HE切片,病理诊断:前列腺混合型小细胞癌和腺癌;腺癌成分Gleason评分8分。免疫学标记:PSA、前列腺酸性磷酸酶(PAP)、CK为阳性,34βE12、突触素(Syn)、嗜铬粒蛋白-A(chromogranin-A)均阴性。10个月后出现广泛肺转移,最终死于肺部并发症。

例3,69岁,排尿困难4年,加重1个月于2000年3月12日入院,既往无放疗和内分泌治疗史。直肠指检前列腺IV度增生,质硬,中央沟消失,表面欠光滑。B超示前列腺6.5 cm × 5.8 cm × 6.2 cm,回声不均匀,向膀胱内突出。膀胱镜检查示前列腺中叶增生,突入膀胱,膀胱小梁形成,未见其他异常。盆腔CT提示前列腺体积增大突入膀胱,表面不光滑,膀胱精囊角消失,双侧精囊腺模糊,盆腔可见肿大淋巴结。经直肠前列腺穿刺活检结果示:低分化前列腺腺癌。血清PSA 8.69 ng/mL。患者行TUVP术,术后复查HE切片,病理结果:前列腺混合型鳞状细胞癌和腺癌;腺癌成分Gleason评分9分。免疫学标记:HMW-CK和PSA阳性。术后予以放疗及口服氟他胺(0.25 g,3次/d),8个月后肺、肝、骨多处转移,最终死于多脏器功能衰竭。

例4,80岁,反复血尿4个月于2007年11月24日入院。患者1年前因排尿困难3个月诊断为“下尿路梗阻:良性前列腺增生症”在外院行TUVF术,术后病检报告为“符合良性前列腺增生”;术后无内分泌治疗史。患者直肠指检示前列腺IV度增生,质中,中央沟消失,表面欠光滑。B超示前列腺6.1 cm×5.6 cm×6.4 cm,回声不均匀,向膀胱内突出,血清PSA 4.69 ng/mL。膀胱镜检查示前列腺三叶增生,膀胱小梁形成,未见其他异常。经直肠前列腺穿刺活检结果示前列腺腺癌。盆腔CT示前列腺不规则肿块,密度不均匀,前列腺精囊三角消失;盆腔未见肿大淋巴结。患者行膀胱、前列腺切除并尿路改道,术后病理结果:前列腺腺癌,切缘阴性,腺癌成分Gleason评分8分。免疫组织化学示HMW-CK和PSA阳性。目前患者仍处于随访中。

例5,17岁,因排尿困难、尿频5d于2004年5月14日入院。体查:耻骨上膀胱区轻度饱满。B超示前列腺形态不规则,腺体内多发结节,约7.8 cm×6.3 cm×6.6 cm。直肠指诊前列腺V度增生,质中,中央沟消失,表面结节感。膀胱镜检查示前列腺三叶增生突入膀胱,未见其他异常。盆腔CT示前列腺体积增大突入膀胱,呈分叶状,膀胱精囊角消失,未见盆腔淋巴结肿大,诊断“前列腺恶性肿瘤”。胸部X线片、计算机断层扫描骨显像(ECT)、腹部B超未见异常。血清PSA 3.40 ng/mL。患者行膀胱、前列腺切除并尿路改道及盆腔淋巴结清扫术,病理诊断:前列腺癌肉瘤,淋巴结转移;腺癌成分Gleason评分9分。免疫学标记Vimentin和PSA阳性,S-100和Desmin阴性。术后予以放射治疗,13个月后出现广泛肺转移,最后死于肺部转移。

1.2 文献复习

经美国医学文献分析和联机检索系统(MEDLINE)及中国科学引文索引核心库(CSCD)检索,收集国内外(1983年至2008年)发表的26篇有关前列腺混合型恶性肿瘤的文献报道^[1-21],病例来源于1943年至2008年,共196例。其中前列腺腺癌29例^[2-6],前列腺癌肉瘤54例^[7-8],前列腺混合型小细胞癌和腺癌113例^[9-16]。有详细治疗方案和预后的前列腺混合型恶性肿瘤共117例,加本文5例共122例。治疗方法中化疗16例(13%),放疗43例(35%),内分泌治疗40例(33%),手术治疗40例(33%)。

2 结 果

本组5例患者中,3例患者在明确诊断后进行了内分泌治疗或放疗,均在1年内死于转移瘤引起的并发症;2例患者进行了根治性外科手术,其中1例前列腺腺癌患者已无瘤生存1年,目前处于随访中,另1例前列腺癌肉瘤患者经综合治疗13个月后死于肺转移。根据文献复习117例及本组5例共122例前列腺混合型恶性肿瘤患者的平均生存时间是17.6月(34d~5年)。

3 讨 论

前列腺混合型恶性肿瘤非常少见,初诊易被误诊。前列腺混合型恶性肿瘤患者发病年龄17~90岁,平均66岁,前列腺癌肉瘤患者可有年轻患者,本组前列腺癌肉瘤患者17岁。临床表现主要为梗阻症状,可伴有会阴部疼痛和或血尿,约50%的患者血清PSA正常(PSA正常值为0~4 ng/mL),因此PSA不能作为诊断前列腺混合型恶性肿瘤的特异指标。前列腺混合型小细胞癌和腺癌患者可有神经内分泌的临床表现如库欣综合征、高血糖素血症、高钙血症及甲亢等副肿瘤综合征。直肠指检示前列腺增大、质地硬、表面光滑或欠光滑,部分病例可伴有结节。在影像学方面,目前未能发现前列腺混合型恶性肿瘤与前列腺腺癌对比有明显的特异性的表现。穿刺活检有助于明确诊断,但仅靠穿刺活检得出病理诊断容易误诊。本组5例患者中就有3例患者穿刺活检结果误诊为前列腺腺癌。

只有通过广泛仔细病理标本检查和免疫学技术才可以明确前列腺混合型恶性肿瘤的诊断。以结构和浸润为标准的Gleason分级法只能用来评估混合型恶性肿瘤中的腺癌部分,大部分患者肿瘤组织中腺癌成分Gleason评分 ≥ 8 分^[11]。部分典型前列腺腺癌患者在经过内分泌治疗或者放疗一段时间后,单纯前列腺腺癌可发展成为前列腺混合型恶性肿瘤,这是肿瘤在进展过程中恶性程度增高的表现,提示预后不良,间隔时间为1个月到10年内^[3,14],约有50%的腺癌患者出现在原前列腺腺癌的内分泌或放疗后的3个月到9年中。从前列腺腺癌发展到前列腺癌肉瘤

的平均时间是23个月^[18-19]。及时随访有内分泌治疗或放疗治疗史的前列腺腺癌患者,尤其是对经过治疗症状无改善或加重的患者,要考虑转变为前列腺混合型肿瘤的可能。

在前列腺混合型小细胞癌和腺癌患者肿瘤组织成分中,以小细胞癌成分为主,平均约占80%,往往和经典型腺泡结构癌混合或有移行,细胞小、胞质少、几乎裸核、核染色深、核仁不明显,虽然可呈圆形,但常能发现一头尖,一头圆的燕麦形小细胞,常伴凝固性坏死。部分患者免疫学标记如神经元特异性醇化酶(NSE)、嗜铬粒蛋白-A(chromogranin-A)、突触素(Syn)阳性,多提示有神经内分泌功能,有助于诊断,但未分化型小细胞癌缺乏神经内分泌分化特征。对有副肿瘤综合征的前列腺癌患者行病理检查要注意小细胞成分。

前列腺鳞状上皮化生在前列腺中常见,但是鳞状上皮化生转变成鳞癌罕见。鉴别诊断前列腺腺鳞癌与前列腺腺癌伴鳞状上皮化生比较困难。鳞状上皮化生的显著特点是无病理性核分裂,与缺血性坏死和缺乏平滑肌细胞的纤维结缔组织基质有关;免疫组织化学示高分子质量细胞角蛋白(HMW-CK)在鳞癌中阳性表达率显著高于鳞状上皮化生的阳性表达率;血清鳞癌抗原升高对提示鳞癌有一定意义。前列腺癌肉瘤组织成分是恶性上皮及恶性间质样或间质成分的混合性肿瘤,要注意与肉瘤样癌鉴别。按照2004年WHO前列腺肿瘤组织学分类,前列腺腺泡性腺癌和罕见的前列腺肉瘤样癌同属于前列腺上皮性肿瘤中的腺性肿瘤类型。目前比较倾向于前列腺癌中肉瘤样成分 $\geq 50\%$ 方可诊断为前列腺肉瘤样癌。如果HE切片上肉瘤样间质中出现明确的异源性肉瘤成分,如骨肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤,命名为癌肉瘤;反之,如无明确的异源性肉瘤成分的,则命名为肉瘤样癌。恶性上皮成分中最常见的是高级别的腺泡癌,也可见到导管癌、小细胞癌、鳞状上皮^[20];肉瘤成分中最常见的是骨肉瘤、软骨肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤,血管肉瘤和横纹肌肉瘤罕见^[7]。不同类型的肉瘤可出现在同一病例中^[21]。

前列腺混合型恶性肿瘤进展快、转移早、预后差。Mackey等^[15]报道混合型的小细胞和腺癌患者中55%的病例初诊时已为D期,40%有远处转移,主要为肝、肺、区域淋巴结及软组织。中位

生存期是9~17个月。Kageyama等^[10]研究了日本45例混合型小细胞癌和腺癌患者1年和2年的生存率分别是27%和10%,单纯性前列腺小细胞癌与混合性的小细胞癌预后无区别。约25%的前列腺癌肉瘤患者在明确诊断时就已有远处转移,预后很差,中位生存期为3年,5年生存率为41%。常见转移至肺、骨、淋巴结、脑,罕见转移扩散到皮肤、肝脏、腹膜、肾上腺、胸膜和肾脏。

由于前列腺混合型恶性肿瘤与前列腺腺癌的组织学特征明显不同,故其治疗原则有本质区别,对内分泌治疗不敏感。前列腺混合型恶性肿瘤应争取尽早根治性切除,但是,大部分患者就诊时已是晚期,无根治性切除的机会。目前缺乏有效的治疗方法,效果差,预后不佳。以手术治疗为主,化疗、放疗等为辅的综合治疗。

前列腺混合型恶性肿瘤中的小细胞癌部分与肺小细胞癌相似。目前临床上,前列腺混合型恶性肿瘤化疗主要参照对肺小细胞癌有效的药物,如顺铂、阿霉素、长春新碱、多烯紫杉醇和vp-16等,并取得了一些疗效,但其有效率和缓解期较肺小细胞癌差。Mackey等^[15]评估了60例前列腺小细胞癌患者临床资料及治疗对预后的影响,发现患者情况及肿瘤特点这两个因素与预后无关,根治性手术是唯一改善预后的因素。

Fukawa等^[7]总结报告41例前列腺癌肉瘤患者治疗方式及预后,其中放疗18例(43%),手术治疗17例(40%),内分泌治疗16例(38%),化疗6例(14%)。研究发现,前列腺癌肉瘤预后差,平均生存时间7个月,患者的年龄、肉瘤成分、转移瘤的情况及治疗方式均与患者预后无关。

Helal等^[17]报告11例前列腺腺鳞癌患者中9例患者在诊断明确后的1~17个月内死亡。还有2例前列腺腺鳞癌患者初诊误诊为前列腺鳞癌,在对标本进行广泛病检明确诊断后均行广泛盆腔脏器切除及尿路改道术,但其中1例术后因切缘阳性予以放疗,16个月后死于广泛转移;另1例6个月后死于肝转移。本组2例前列腺鳞癌患者中1例在明确诊断后予以行膀胱、前列腺切除并尿路改道已无瘤生存1年;另1例仅行TUVV术,术后予以放疗及内分泌治疗,8个月后死于广泛转移。

本组5例患者中,3例患者未行根治性手术,均在1年内死亡;2例患者进行了根治性手术,其

中 1 例 13 个月后死于转移瘤,1 例已无瘤生存 1 年。根据上述的前列腺腺鳞癌患者和本组患者治疗方式及预后情况,表明尽早的根治性外科手术辅以放疗等综合治疗可能有利于改善预后。由于此类患者总体预后很差,大部分患者手术条件不佳,所以在根治性手术切除后,建议 Bricker 回肠膀胱术,此技术简单易行,术中术后并发症少。由于前列腺混合型恶性肿瘤发病率低,可供总结的病例数较少,因此,对其组织学起源和治疗模式还有待于进一步认识。

参考文献:

- [1] Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, et al. Rare and unusual histological variants of prostatic carcinoma: clinical significance [J]. *BJU Int*, 2008, 102 (10): 1369-1374.
- [2] Bassler T J Jr, Orozco R, Bassler IC, et al. Adenosquamous carcinoma of the prostate: case report with DNA analysis, immunohistochemistry, and literature review [J]. *Urology*, 1999, 53 (4): 832-834.
- [3] Egilmez T, Bal N, Guvel S, et al. Adenosquamous carcinoma of the prostate [J]. *Int J Urol*, 2005, 12 (3): 319-321.
- [4] Helal M, Diaz J I, Tannenbaum A, et al. Postradiation therapy adenosquamous cell carcinoma of the prostate [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2000, 3 (1): 53-56.
- [5] Egilmez T, Bal N, Guvel S, et al. Adenosquamous carcinoma of the prostate [J]. *Int J Urol*, 2005, 12 (3): 319-321.
- [6] Parwani A V, Kronz J D, Genega E M, et al. Prostate carcinoma with squamous differentiation: an analysis of 33 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28 (5): 651-657.
- [7] Fukawa T, Numata K, Yamanaka M, et al. Prostatic carcinosarcoma: a case report and review of literature [J]. *Int J Urol*, 2003, 10 (2): 108-113.
- [8] Rogers C G, Parwani A, Tekes A, et al. Carcinosarcoma of the prostate with urothelial and squamous components [J]. *J Urol*, 2005, 173 (2): 439-440.
- [9] Sakuma T, Yoshida T, Ohashi H, et al. Combined small-cell carcinoma/adenocarcinoma of prostate: report of two cases [J]. *Hinyokika Kyo*, 2007, 53 (7): 489-492.
- [10] Kageyama S, Narita M, Kim C J, et al. Small cell carcinoma of the prostate: a report of three patients and a prognostic analysis of cases reported in Japan [J]. *Hinyokika Kyo*, 2006, 52 (10): 809-815.
- [11] Wang W, Epstein J I. Small cell carcinoma of the prostate: A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32 (1): 65-71.
- [12] 蒋智铭,张惠箴,陈洁晴,等.几种特殊类型前列腺癌的病理特点 [J]. *中华病理学杂志*, 2001, 30 (6): 474-476.
JIANG Zhiming, ZHANG Huizhen, CHEN Jieqing et al. Pathological characteristics of several special types of prostate cancer [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2001, 30 (6): 474-476.
- [13] Rubenstein J H, Katin M J, Mangano M M, et al. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: seven new cases, review of the literature, and discussion of a therapeutic strategy [J]. *Am J Clin Oncol*, 1997, 20 (4): 376-380.
- [14] Kaplan M, Atakan I H, Bilgi S, et al. Subcutaneous metastasis from small cell carcinoma of the prostate [J]. *Int Urol Nephrol*, 2007, 39 (1): 157-160.
- [15] Mackey J R, Au H J, Hugh J, et al. Genitourinary small cell carcinoma. Determination of clinical and therapeutic factors associated with survival [J]. *J Urol*, 1998, 159 (5): 1624-1629.
- [16] Aygun C. Small cell carcinoma of the prostate: a case report and review of the literature [J]. *Md Med J*, 1997, 46 (7): 353-356.
- [17] Helal M, Diaz J I, Tannenbaum A, et al. Postradiation therapy adenosquamous cell carcinoma of the prostate [J]. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2000, 3 (1): 53-56.
- [18] Ray M E, Wojno K J, Goldstein K J, et al. Clonality of sarcomatous and carcinomatous elements in sarcomatoid carcinoma of the prostate [J]. *Urology*, 2006, 67 (2): 423.e5-423.e8
- [19] Delahunt B, Eble J N, Nacey J N, et al. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: progression from adenocarcinoma associated with p53 over-expression [J]. *Anticancer Res*, 1999, 19 (5 B): 4279-4283.
- [20] Rogers C G, Parwani A, Tekes A, et al. Carcinosarcoma of the prostate with urothelial and squamous components [J]. *J Urol*, 2005, 173 (2): 439-440.
- [21] Wick M R, Young R H, Malvesta R, et al. Prostatic carcinosarcomas. Clinical, histologic, and immunohistochemical data on two cases, with a review of the literature [J]. *Am J Clin Pathol*, 1989, 92 (2): 131-139.

(本文编辑 郭征)