

原发性前列腺鳞癌 1 例并文献复习

唐昊雄 柴硕 曹凤宏*

(华北理工大学附属医院泌尿外科 河北唐山 063000)

摘要:目的 结合相关文献探讨原发性前列腺鳞癌的诊疗进展,提高对此类疾病的认识,降低临床误诊率。方法 回顾性分析我院收治 1 例原发性前列腺鳞癌患者的临床资料,并结合相关文献进行总结归纳。结果 腹部 CT 示前列腺体积增大向膀胱凸出, MRI 示前列腺移行带及外周带异常信号,患者接受了经会阴前列腺穿刺活检术,术后病理及免疫组化结果显示符合低分化鳞状细胞癌,确诊后给予顺铂联合吉西他滨方案化疗 4 个周期,辅以放疗的方案。术后随访 14 个月无复发及远处转移征象。结论 原发性前列腺鳞癌临床上罕见,预后较差,病理检查仍然是确诊的金标准。手术治疗与基于铂类药物的联合放化疗需结合患者自身来制定个体化诊疗方案。

关键词:前列腺肿瘤;鳞状细胞癌;治疗;诊断;文献复习

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的肿瘤之一,临床病理类型大多以腺癌或移行细胞癌为主,鳞癌作为其中少见的病理类型,占比不足 1%。前列腺鳞癌恶性程度高,侵袭力强,确诊时常已累及骨、肺、肝等器官。患者早期无特异性症状,大多通过前列腺穿刺术后病理确诊,故预后较差。内分泌治疗对该病无效,目前尚无统一的治疗方案。现通过我院收治 1 例原发性前列腺鳞癌患者,结合相关国内外文献进行探讨分析,以提高临床医师对该病诊疗方面的认识,降低误诊率。

1 病历资料

患者男,42 岁,因“进行性排尿困难伴会阴区疼痛 4 个月”入院,既往无特殊治疗史,直肠指诊示:前列腺质地硬,表面不光滑,中央沟较浅,未触及结节,无明显压痛。入院诊断为:前列腺占位性病变。检验结果示:游离前列腺特异性抗原 (FPSA) 0.089 ng/ml;血清总前列腺特异性抗原 (TPSA) 0.42 ng/ml;FPSA/TPSA 为 0.212;癌胚抗原 4.00 ng/ml。入院后腹部平扫 CT 示:前列腺体积增大,向上超过耻骨上缘 2.5cm 并向膀胱突出,其内多发点状致密影,精囊腺大小及形态未见明显异常,膀胱精囊三角结构清楚,盆腔内未见积液及肿大淋巴结。核磁共振弥散加权成像 (MRI+DWI) 示:前列腺体积增大,大小约 5.4cm × 5.3cm × 4.9cm,移行带及外周带 (6 点-12 点为著) 异常信号,并侵犯两侧精囊腺 (图 1A~C)。全身骨显像 (ECT) 示:左侧股骨颈局限性骨盐代谢旺盛,不考虑骨转移情况。患者胸部 X 线片,血、尿常规及生化检查均无异常。遂行经会阴前列腺穿刺活检术,肉眼见穿刺组织呈结节状,质地硬,切面灰白。术后病理回报:镜下观符合低分化鳞状细胞癌 (图 2A~C)。免疫组化结果显示:CK34βE12 (+)、P63 (+)、P504S (-)、P40 (+)、CK5/6 (+)、PSA (-)、NKX3.1 (-)、GATA-3 (弱+) (图 3A~C)。确诊后给予顺铂联合吉西他滨方案化疗 4 个周期,辅以放射治疗 (总剂量 49Gy)。现患者术后 14 个月,生存状况良好,随访无复发及远处转移征象。

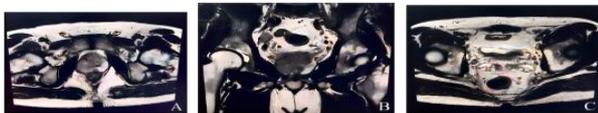


图 1 前列腺核磁共振弥散加权成像表现

A~B 图:横断面及冠状面示前列腺外周带处呈片状 T2 低信号影, DWI 呈高信号, ADC 呈低信号; C 图:病变累及两侧精囊腺,与前列腺相邻部分呈片状 T2 低、T1 等信号影, DWI 呈高信号, ADC 低信号。

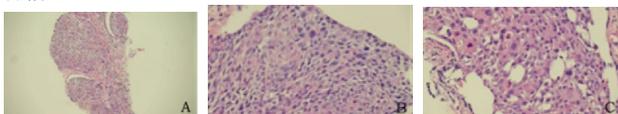


图 2 病理组织形态学染色

A 图:肿瘤细胞异型明显,呈巢状或条索状排列 (HE × 100); B 图:浸润的肿瘤形成癌巢并伴随着核分裂 (HE × 400); C 图:组织中可见单细胞角化和细胞间桥 (HE × 400)。

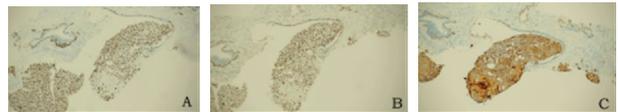


图 3 免疫组织化学染色 (EnVision 法, × 200)

A 图: P63 免疫组化染色见细胞核染色呈阳性; B 图: P40 免疫组化染色见细胞核染色呈阳性; C 图: CK5/6 免疫组化染色见胞浆染色呈阳性。

2 讨论

原发性前列腺鳞癌 (SCCP) 临床上罕见,仅占前列腺癌的 0.5%~1%^[1],好发于 46~82 岁的中老年男性,通常被描述为一种侵袭性癌症,56% 的患者在不同部位有远处转移,如肺、肝、骨等^[2],预后较差,中位生存期约为 14 个月^[3]。其组织起源尚不明确,大部分学者认为其来自前列腺的尿道上皮、腺泡和尿道周围的导管上皮细胞,亦或是由尿道及膀胱结石长期刺激导致腺体的鳞状上皮化生。因与前列腺上皮分泌无直接关系,故血清 PSA 往往低于正常水平或无明显变化。近年来报道显示肿瘤组织中鳞状细胞成分与前列腺腺癌密切相关。Arva 等^[4]研究提到,对 35 例前列腺腺癌的患者进行放疗或激素治疗后,病理检查中发现鳞状上皮化生。Ichaoui 等^[5]报道 1 例初期被诊断为前列腺腺癌的患者,接受了促黄体生成素释放激素 (LHRH) 激动剂 (曲普瑞林) 治疗和放疗,6 个月后膀胱内出现鳞状细胞癌的局部生长。Hiroyuki 等^[6]报道 1 例接受放疗联合雄激素剥夺疗法 (ADT 方案) 治疗的前列腺腺癌患者,11 年后转化为 SCCP。这些是否代表 SCCP 由治疗后的前列腺腺癌发展而来,或是放疗后导致的基因突变,还需大量的循证医学证据来说明。

与前列腺增生相似,SCCP 早期通常以梗阻性尿路症状为特征,如急性尿潴留、尿路感染等,并且影像学检查均无特异性提示,从而造成误诊的几率较大。前列腺特异性抗原 (PSA) 作为前列腺癌特异性的生物标志物,常作为前列腺穿刺术前的临床指标,也疾病的诊断及后续治疗提供证据支持。鳞状细胞癌抗原 (SCCA) 是一种肿瘤特异性抗原,属丝氨酸蛋白酶抑制剂家族,于 20 世纪 70 年代首次从宫颈鳞状细胞癌组织中分离出来,此后在临床上被广泛作为监测相关肿瘤的生物标志物之一。在泌尿系统肿瘤中,SCCA 在阴茎鳞癌与低分化膀胱鳞癌的诊断中也显示出良好的预测性^[7]。但与前列腺鳞癌的相关报道为之较少,任维果等^[8]发现血清 SCCA 的升高对疾病诊断及预后有高度价值,但金标准仍需依靠穿刺组织的病理活检。

一些免疫组织化学标志物同样为 SCCP 诊断提供了有力证据,包括 P63、P40、CK5/6 等。相关文献显示^[9-10],在前列腺穿刺活检中,基底细胞的鉴定有助于排除前列腺腺癌,而 P63 通常表达于鳞状或尿路上皮等复层上皮组织的基底细胞层, P40 作为 P63 的 $\Delta Np63$ 亚型,其免疫染色在肿瘤诊断中也得到了广泛认可,特别是在鳞状细胞癌和尿路上皮癌中呈弥漫阳性表达。Völkel C 等^[11]通过免疫组化分析了来自 120 种不同肿瘤类型的 15000 余个样本以及 608 种不同正常组织的 76 个样本的组织微阵列,发现正常组织

中CK5/6在鳞状上皮细胞内都存在优先免疫染色,肿瘤组织中95%以上的CK5和CK6在鳞状细胞癌中均可见,有趣的是,与单独的CK5或是CK6相比,二者的联合分析都使得鳞状细胞癌的阳性比例呈上升趋势,这或许表明双特异性CK5/6抗体在疾病免疫组化分析中具有更高的诊断实用性。

在目前的核医学研究中,正电子发射断层扫描(PET)在检测前列腺癌原发性肿瘤方面具有一定的潜力。自上世纪70年代PET面世以来,与计算机断层扫描(CT)的成功结合在肿瘤放疗领域起到重要作用。PET/CT能够提供肿瘤病变相关的生物学信息,例如代谢、缺氧和增殖,并且能检测到肿瘤内的脂质合成和摄取程度,在前列腺癌中,示踪剂18F-氟脱氧葡萄糖(18F-FDG)在肿瘤内生长缓慢,敏感性低。相反,胆碱转运蛋白和胆碱激酶的表达和活性增加,F放射性标记的胆碱在肿瘤内显著增加,因此,18F-胆碱已成为诊断前列腺癌患者的首选PET示踪剂。研究表明,乳腺癌伴骨转移患者中FDG摄取增加,考虑影响骨转移的FDG摄取程度与原发肿瘤的特征密切相关。而在前列腺癌伴骨转移患者中,FDG无论从摄取程度或是敏感性来说,都呈现较低现象。综上所述,FDG PET/CT能否作为一种无创检查来指导前列腺鳞状细胞癌的活检有待进一步研究。

此外,本病需与继发性前列腺鳞癌、前列腺鳞状上皮化生等相鉴别:1.继发性前列腺鳞癌中,以尿路上皮癌鳞状分化累及前列腺为例,大多以血尿为首要症状,且都包含一定比例的鳞状成分,而鳞状细胞癌通常被描述为只含鳞状上皮成分的单一性病变。2.前列腺鳞状上皮化生为良性反应性病变,多存在于腺体内梗死区的边缘,突出的特征为缺血性坏死或缺乏平滑肌的纤维组织结缔基质。病理中细胞排列规整,无明显退行性变及核分裂象,胞质透明呈空泡状。临床上多采用Mott^[12]提出的SCCP诊断标准,包括:1.明确的恶性肿瘤证据。2.既往无激素治疗史。3.具有鳞状上皮珠、角化和细胞间桥等鳞状上皮特征。4.无原发性膀胱和尿道鳞状细胞癌证据。5.无腺体或腺泡成分。

目前来说,SCCP在全球范围内尚没有统一的治疗方法。最新研究表明,全面的基因组分析有助于确定潜在的靶向治疗方案。日本的Kaneko等^[13]通过对SCCP基因组图谱的研究,对1例SCCP患者的160个相关癌症基因进行二代测序,检测到了名为SMARCA4基因的点突变,并且这种基因在肿瘤免疫过程中发挥着重要作用。Autio等^[14]在对转移性SCCP基因组分析中发现了RNF43基因的突变。Lara等^[15]通过比较原发性及异时性SCCP和前列腺腺癌的沉积物,发现CDKN2A/B基因的缺失。结合以往文献报道^[16-17],早期手术治疗仍为有效手段之一。一些局限性肿瘤可采取前列腺癌TNM分期的方式进行切除,包括根治性膀胱前列腺切除术加盆腔淋巴结清扫等术式。当肿瘤发生转移或侵犯周围组织时,可行经尿道前列腺电切或膀胱穿刺造瘘术等对症姑息治疗^[18]。近年来,基于铂类药物和放疗的联合化疗被认为对SCCP有效。Onoda等^[19]应用多西他赛、顺铂和5-氟尿嘧啶(DCF方案)联合放疗治疗局部晚期SCCP伴闭孔神经旁淋巴结转移,患者生存良好,并在之后24个月的随访中无疾病复发证据。张金刚等^[20]报道1例SCCP合并肺转移患者,给予顺铂联合甲氨蝶呤化疗5个周期,并辅以姑息性放疗(30Gy-60Gy),密切随访8个月后患者仍共瘤生存。Atagi等^[21]报道1例T4N1M0的SCCP患者,确诊后接受了四个周期的顺铂、5-氟尿嘧啶等化疗联合放疗,取得了较好的治疗效果。此外,铂类药物联合吉西他滨已被证实转移性肺鳞癌、头颈部鳞癌、结肠鳞癌、食管鳞癌、宫颈鳞癌等表现出良好的疗效,Kaneko等^[13]应用卡铂联合吉西他滨治疗原发性前列腺鳞癌合并多脏器转移,一个疗程后患者血清SCCA水平显著降低。本例患者要求保留性功能,拒绝手术治疗,最终采用顺铂联合吉西他滨,辅以放疗的方案,患者治疗反应良好,排尿不适得到极大改善。基于此类方案在SCCP治疗中报道较少,应进行更深层次研究来评估远期治疗效果。

综上所述,SCCP临床上相对罕见,预后较差,在诊治领域内还存在诸多空白,病理学及免疫组织化学检查仍然是确诊疾病的金标准。对SCCP进行基因组层面上的探讨分析成为当前研究热点,基因测序、基因分子图谱建立等手段值得进一步关注。手术根治性切除、基于铂类药物的联合化疗治疗SCCP临床上效果显著,同时应根据患者自身状况制定个体化方案,可一定程度上延长患者生存时间。

参考文献

- [1] 瑞安赫顿,克里斯托弗威尔,乔纳森特沃德,等.局部前列腺鳞状细胞癌的护理模式和治疗结果[J].欧洲泌尿开放科学,2021,23:30-33.
- [2] 何翔,杨珂,陈桂恒,等.伴有下尿路症状的前列腺鳞状细胞癌:一项病例报告[J].泌尿学病例报告,2021,39:101796.
- [3] 雷娜马利克,乔治达克瓦尔,马修哈迪,等.前列腺鳞状细胞癌[J].泌尿科学评论,2011,13(1):56-60.
- [4] 尼科莱塔阿尔瓦,卡斯图里达斯.前列腺鳞状分化的诊断困境报告及文献回顾[J].诊断病理学杂志,2011,6:46.
- [5] 哈姆扎伊查维,索尼娅本纳斯尔,法滕加尔古里,等.促黄体生成素释放激素(LHRH)激动剂和放疗后前列腺腺癌转化为鳞状细胞癌[J].泛非医学杂志,2019,34:125.
- [6] 松隅彻,中西博之,横田志宏,等.前列腺癌放疗11年后发展为前列腺鳞状细胞癌[J].国际泌尿学杂志,2020,3(4):121-124.
- [7] 朱黄革.鳞状细胞癌抗原的临床应用及研究现状[J].诊断学基础,2022,12(5):1065.
- [8] 任维果,周自寅,边家盛,等.前列腺鳞状细胞癌1例报告并文献复习[J].中国男科学杂志,2008,22(10):48-50.
- [9] 贾斯汀毕晓普,特鲁亚费尔德斯斯坦,威廉韦斯特拉,等.p40(Δ Np63)在肺鳞状细胞癌的诊断中优于p63[J].现代病理学杂志,2012,25(3):405-15.
- [10] 赫尔曼布鲁斯特曼.p40作为前列腺增生诊断中的基础细胞标志物:与34betaE12的免疫组织化学比较研究[J].病理学研究杂志,2015,2015:897927.
- [11] 科西玛沃尔克尔,诺埃米维斯佩拉尔,索伦魏德曼,等.细胞角蛋白5和细胞角蛋白6的表达在正常组织和癌变组织中互不关联,具有不同的诊断意义[J].国际病理学杂志,2022,480(2):433-447.
- [12] 莫特.前列腺鳞状细胞癌2例报告及文献复习[J].泌尿科学杂志,1979,121(6):833-835.
- [13] 金子裕太,小坂武夫,中村晃平,等.一名日本患者中伴有SMARCA4改变的前列腺鳞状细胞癌[J].国际泌尿科学杂志,2022,5(5):323-326.
- [14] 凯伦奥蒂奥,肖恩麦克布莱德.全身和局灶性治疗转移性前列腺腺癌的寡转移性鳞状细胞转化:病例报告[J].免疫学与精准肿瘤学杂志,2022,5(3):79-83.
- [15] 普里莫拉拉,安德烈亚斯海耳曼,茱莉娅埃尔文,等.在最初诊断为非前列腺恶性肿瘤的男性中意外发现TMPRSS2-ERG融合[J].临床肿瘤学杂志,2017.
- [16] 罗灵芝,张雨涛.前列腺原发鳞状细胞癌临床病理观察[J].诊断病理学杂志,2020,27(08):552-555.
- [17] 王小刚,徐仁芳,夏炜,等.原发性前列腺鳞癌1例报道并文献复习[J].临床泌尿外科杂志,2014,29(09):817-819.
- [18] 蒂蒂比斯瓦斯,塔伦波德,帕梅拉佩拉,等.原发性前列腺鳞状细胞癌:一种罕见的临床实体的病例报告[J].未来科学,2015,1(3):FSO18.
- [19] 小野田光孝,杉本亮,高山美里,等.前列腺鳞状细胞癌的新型化疗联合放疗方案[J].国际癌症会议杂志,2016,6(1):25-28.
- [20] 张金刚,文兆峰,刘永国,等.前列腺鳞癌多发转移1例报告及文献复习[J].中国男科学杂志,2017,31(06):60-62.
- [21] 卡亚热田木,福原秀夫,石黑元吉,等.DCF化疗和放疗成功治疗原发性前列腺鳞状细胞癌[J].国际泌尿学杂志,2021,4(6):421-424.