

Am J Surg Pathol, Nov 2017

# Immunohistochemical Differentiation of Plasmacytoid Urothelial Carcinoma From Secondary Carcinoma Involvement of the Bladder

汇报人：范春阳

指导教师：李擒龙

表 1 2004 版和 2016 版浸润性尿路上皮癌  
组织学亚型的比较

2004 版	2016 版
浸润性尿路上皮癌	浸润性尿路上皮癌伴多向分化
伴鳞状分化	巢状亚型, 包括大巢状
伴腺样分化	微囊型
伴滋养层分化	微乳头
巢状亚型	淋巴上皮瘤样
微囊型	浆细胞样/印戒细胞样/弥漫性
微乳头	肉瘤样
淋巴上皮瘤样	巨细胞型
淋巴瘤样	差分化
浆细胞样	富于脂质型
肉瘤样	透明细胞型
巨细胞	苗勒型肿瘤
未分化	起源于膀胱憩室的肿瘤

## 背景知识

### 浆细胞样尿路上皮癌 ( Plasmacytoid Urothelial Carcinoma )

- 临床表现：**血尿**为主要症状  
膀胱镜检查，粘膜水肿，表面损伤并不总是存在  
可有膀胱和内脏器官弥漫性和深部累及  
具有较高的腹膜播散和膀胱切除术切缘阳性率  
进展期疾病  
预后差，具有较高的**复发率**和**病死率**。

## 背景知识

- **镜下观**：疏松或黏液样间质内存在单个黏附性差的恶性肿瘤细胞。  
胞质透亮或嗜酸性。  
细胞核位于中央或偏位，染色深，核仁小。  
细胞异型性可以较小。

主要由类似于**浆细胞**、**淋巴细胞**甚至**横纹肌样**的单核细胞组成

肿瘤多由不同比例的具有**胞质内空泡**的细胞构成

可见伴或不伴细胞内黏液的**印戒细胞**，但总是**不伴有细胞外黏液**

- 不伴有细胞外黏液的**膀胱印戒细胞癌**应归类为浆细胞样尿路上皮癌中

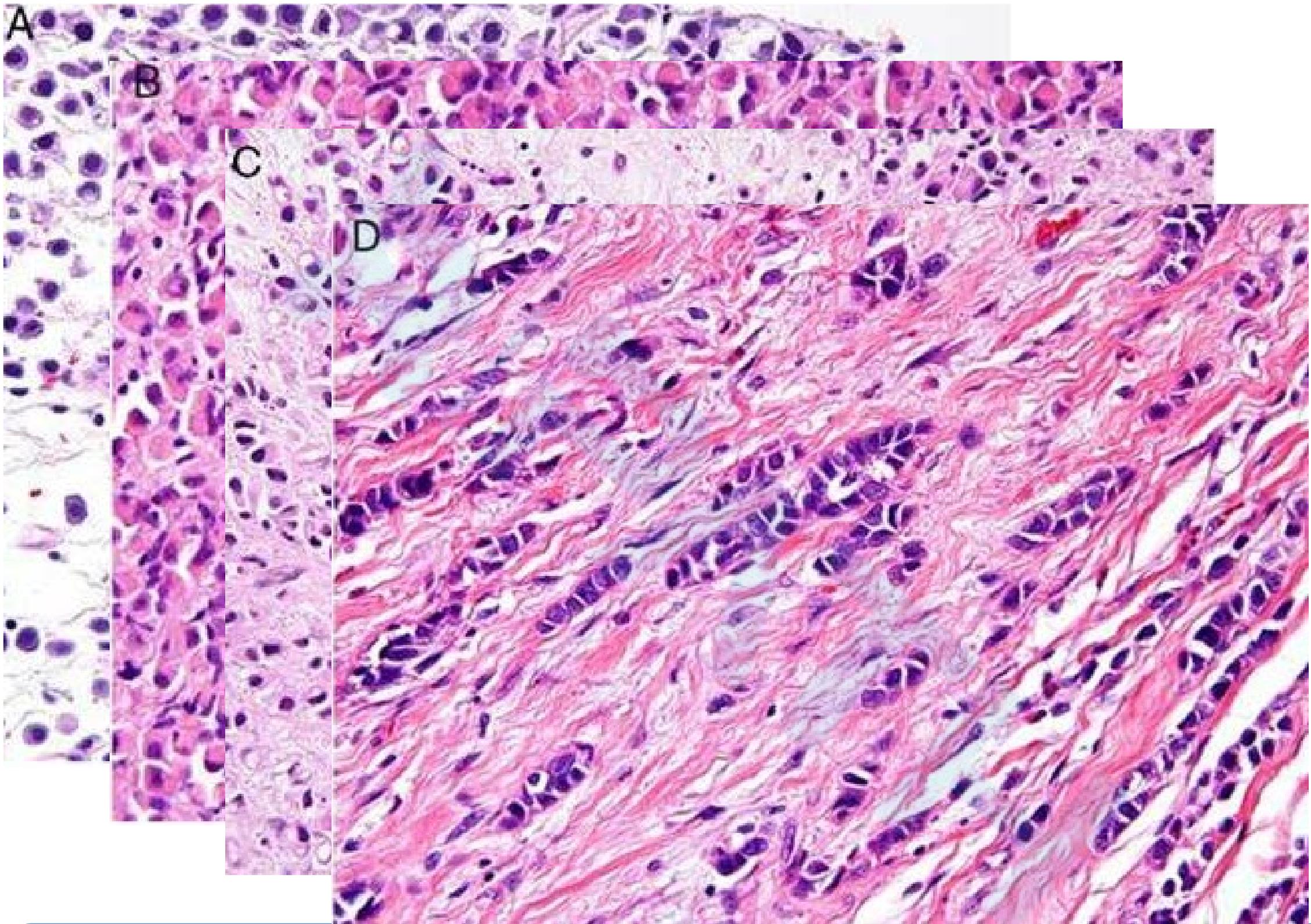


FIGURE 1. Plasmacytoid variant of urothelial carcinoma with:  
striking resemblance to plasma cells (A);  
rhabdoid morphology (B);  
occasional vacuolated cells having a signet ring cell appearance (C);  
cells lacking eccentric cytoplasm with single row filing mimicking lobular carcinoma of the breast (D).

## 背景知识

- 免疫组化：细胞角蛋白(CKpan、CK7、CK20和 34 $\beta$ E12)  
p63、GATA3、uroplakin II和 III  
不表达淋巴细胞标志物，但表达CD138
- 分子水平：大多数病例可发生E-cadherin的截断突变  
导致其膜表达缺失

## 研究背景及目的

- UC的一种罕见变体，组织学上模仿涉及膀胱的转移癌。
- 组织学类型增加了膀胱原发肿瘤与乳腺癌或胃肠道肿瘤膀胱转移的鉴别诊断难度，特别是在有限的膀胱活检标本，尤其是在不伴有传统的尿路上皮原位癌/浸润癌成分时。
- 文献报道：病例量少、没有大组的免疫组化标记分析
- 目的：评估出一组现代免疫组化标记物，区分浆细胞样UC与膀胱转移性乳腺小叶癌、转移性胃肠道印戒细胞癌。

## 材料与amp;方法

- 约翰霍普金斯医院2009年1月至2016年10月的浆细胞样UC病例
- 包括活检标本或膀胱切除标本
- 既有本院的病例，也有外部会诊病例



- 共评估45例浆细胞样UC
- 用10%中性福尔马林固定，石蜡包埋
- 排除其他任何肿瘤的病史。



- 选取一个代表性蜡块，用表1列出的抗体免疫组化染色

TABLE 1.  
Summary of Immunohistochemical Stains

Antibodies	Clone	Catalog No.	Dilution	Company Name
Estrogen receptor	SP-1	790-4324	Predilute	Roche
Progesterone receptor	1E2	790-4296	Predilute	Roche
Carcinoembryonic antigen	Polyclonal	A0115	1:15000	Dako
Mammaglobin	304-1A5	M7401	1:200	Dako
Gross cystic disease fluid protein 15	D6	611-01	1:200	Biogenend
CDX2	EPR2764Y	IRO80	Predilute	Dako
GATA3	L50-823	CM405B	1:100	Biocare
Uroplakin II	BC21	ACI-3051	1:100	Biocare

# 评判标准

每个抗体如果有微弱的表达（+1）或无表达（0），被归类为阴性

如果有中度表达（+2）或强阳（+3）免疫反应，则标记为阳性

局灶性表达的定义是 < 50%细胞阳性

弥漫性表达的定义是 ≥ 50%细胞阳性

设阳性对照和阴性对照

# 材料与amp;方法

## 浆细胞样UC组

男性37例 ( 82.2% ) 和女性8例 ( 17.7% )  
平均年龄为69.9岁 ( 范围 : 51至83岁 )

45例  
病例

## 原发性乳腺浸润性小叶癌组

组织芯片 每块芯直径1.4mm , 每个肿瘤  
平均取五块组织

40例  
TMA

## 原发性胃印戒细胞癌组

组织芯片 每块芯直径1.4mm , 每个肿瘤  
平均取三块组织

46例  
TMA

乳腺小叶癌的40例病例uoplakin II均为阴性。  
胃印戒细胞癌的46例病例GDFP-15、 ER、 PR、 GATA3、  
uoplakin II、 MMGB均为阴性。

## 结果

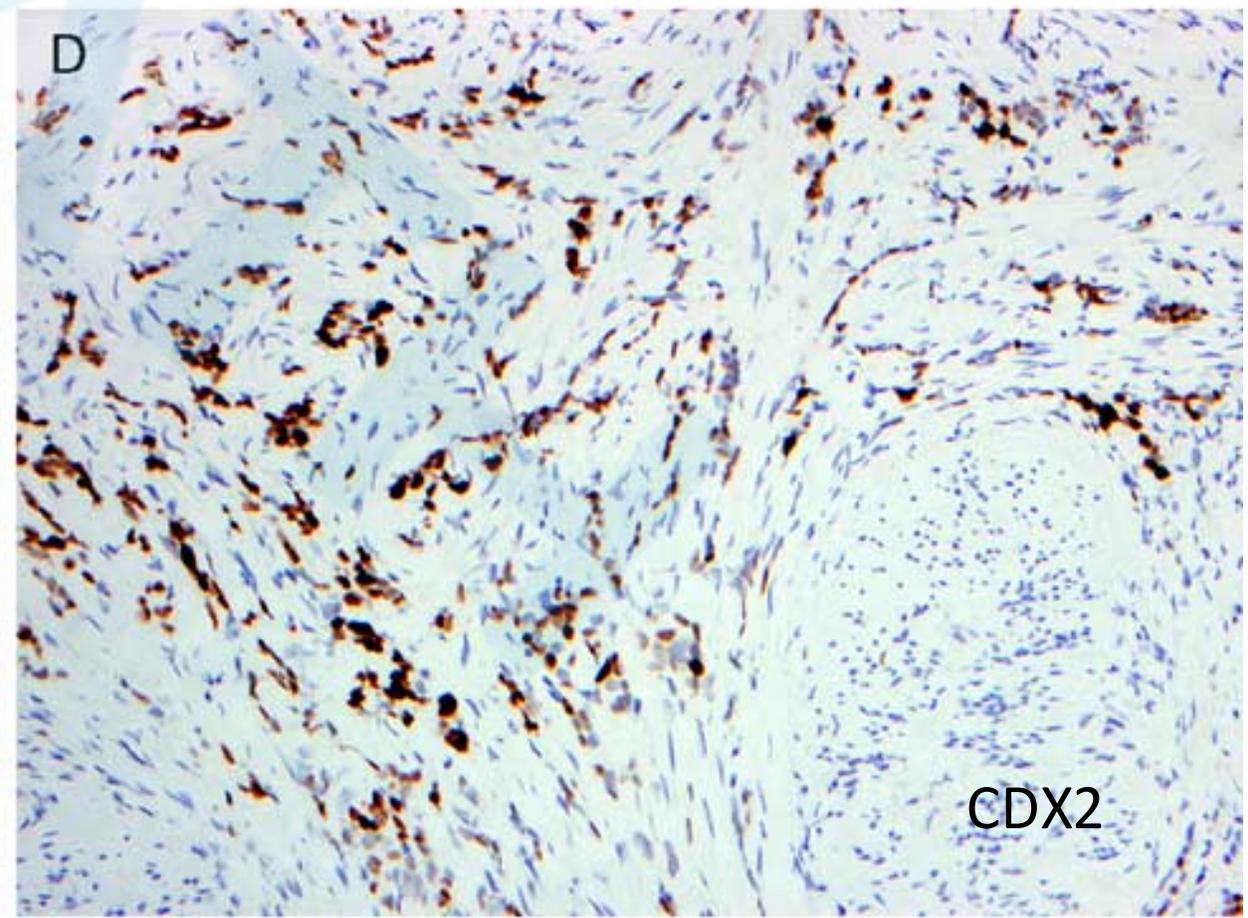
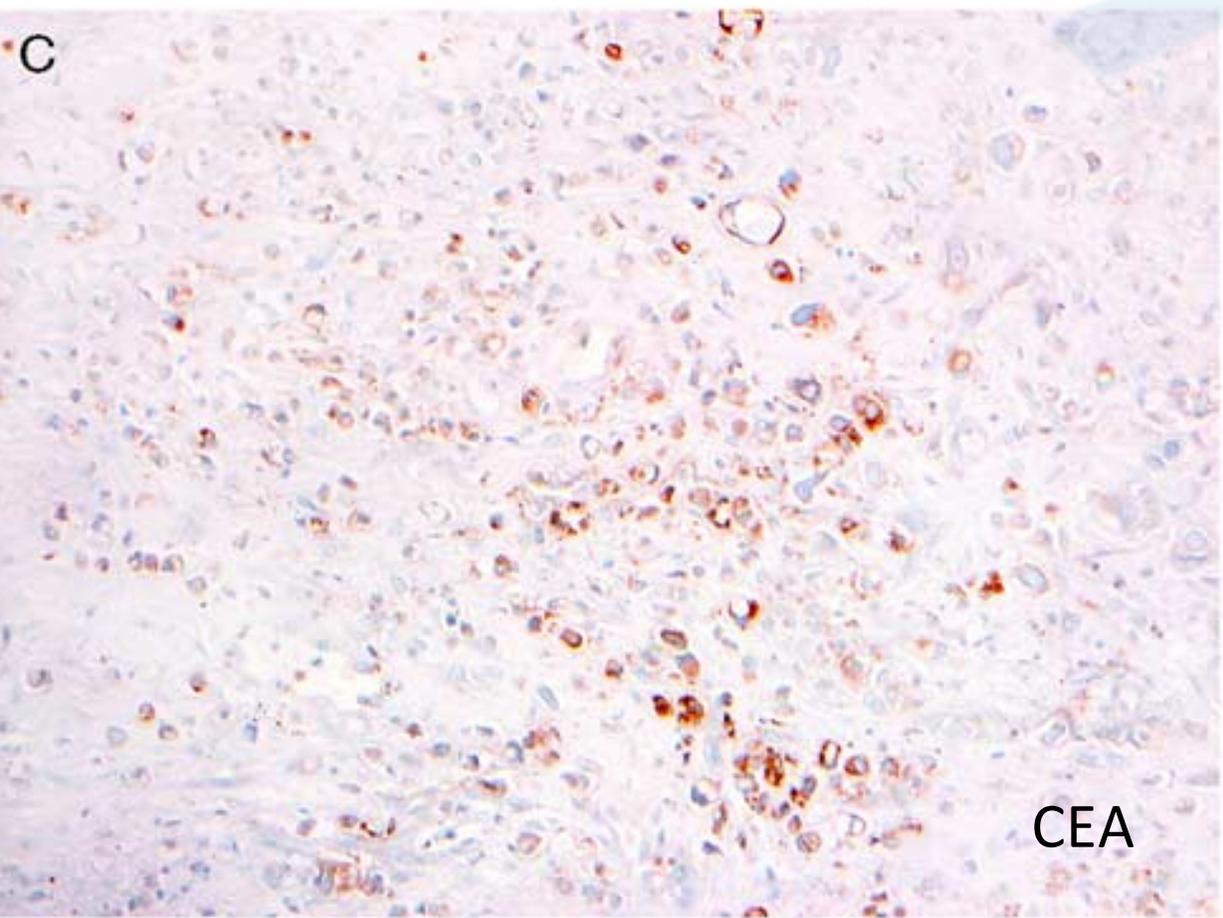
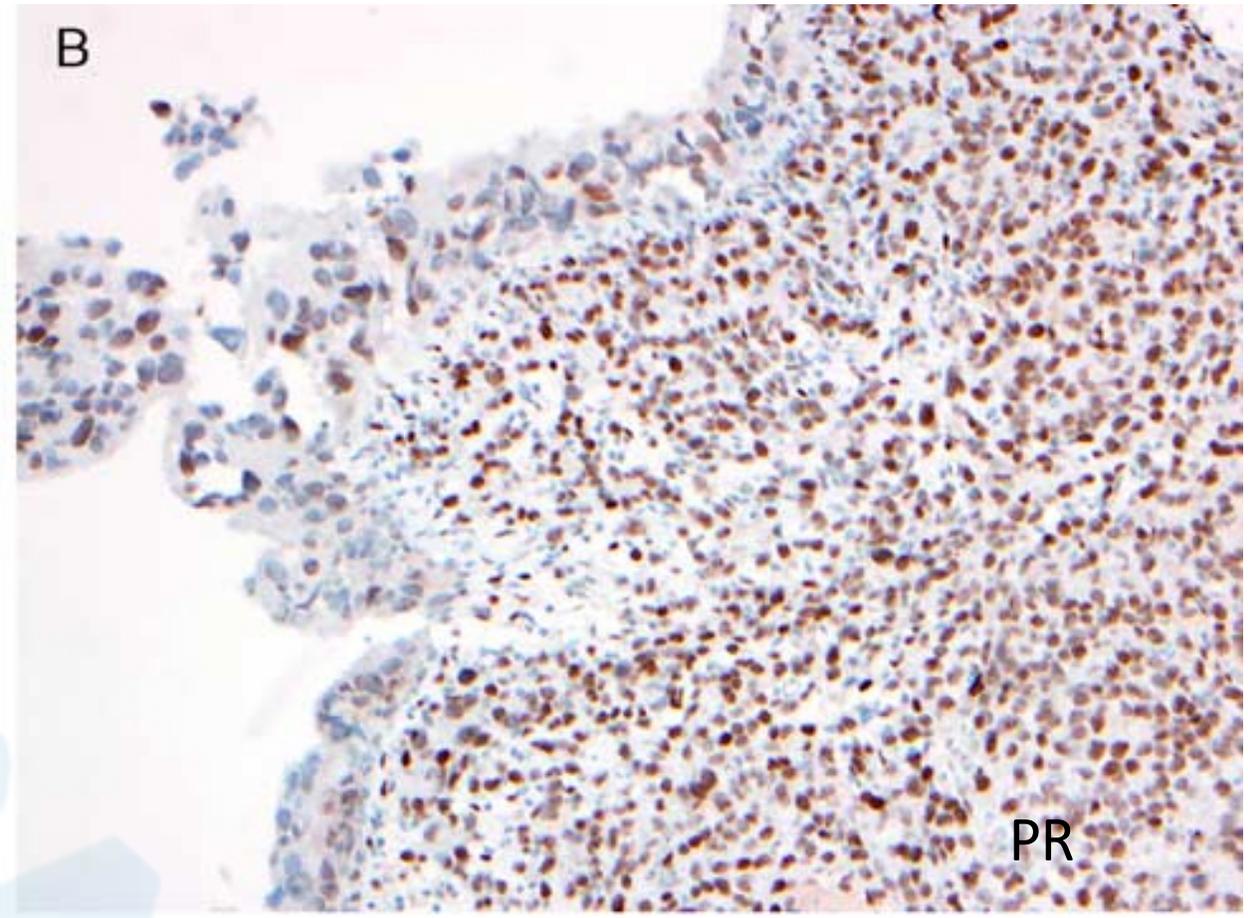
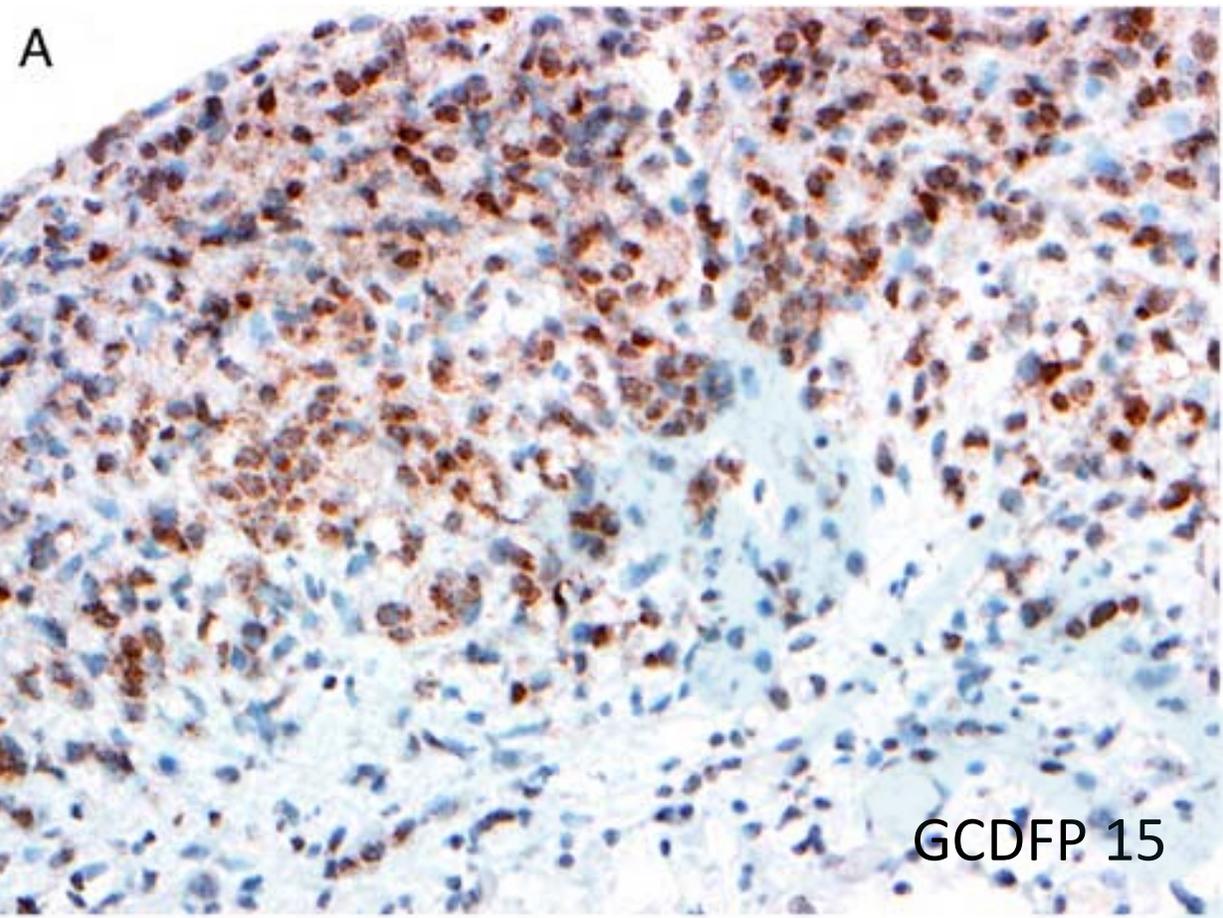
TABLE 2. Immunohistochemical Results

IHC (n = 45)	Positive Cases (n/N [%])	Extent of Positivity
PR	6/45(13.3)	2 diffuse/4 focal
ER	0/45(0)	—
GCDFP-15	11/45(24.4)	3 diffuse/8 focal
MMGB	0/45(0)	—
P-CEA	22/45(48.8)	7 diffuse/15 focal
CDX2	8/45(17.8)	3 diffuse/5 focal
GATA3	37/45(82.2)	33 diffuse/4 focal
Uroplakin II	15/45(33.3)	8 diffuse/7 focal

IHC indicates immunohistochemistry; MMGB, mammoglobin.

PR ( 6/45 ) :  
包含5男1女 , 全都表达GCDFP-15

GCDFP-15 ( 11/45 ) :  
男 ( 7/37 )  
女 ( 4/8 ) , 其中1例局灶表达PR



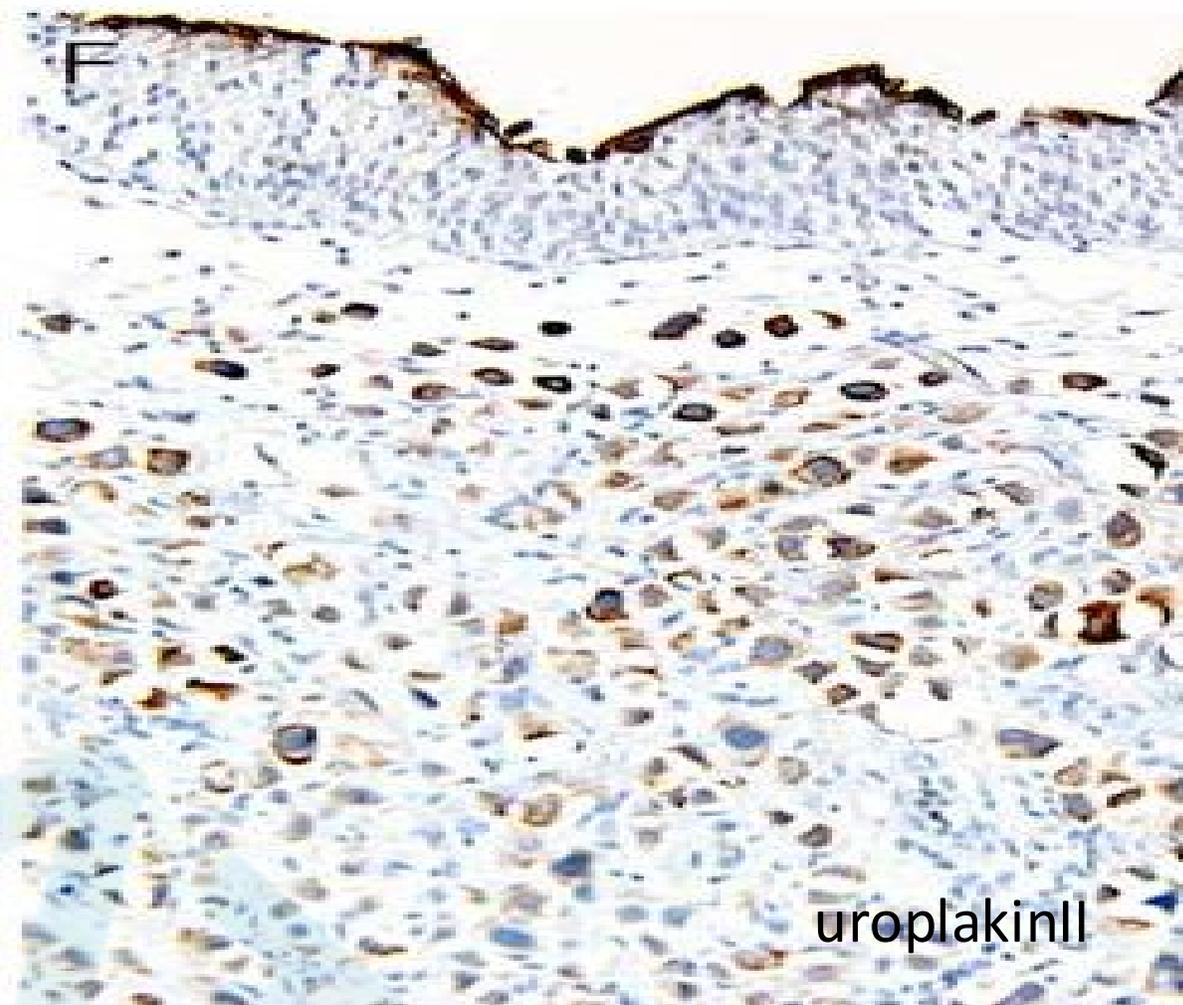
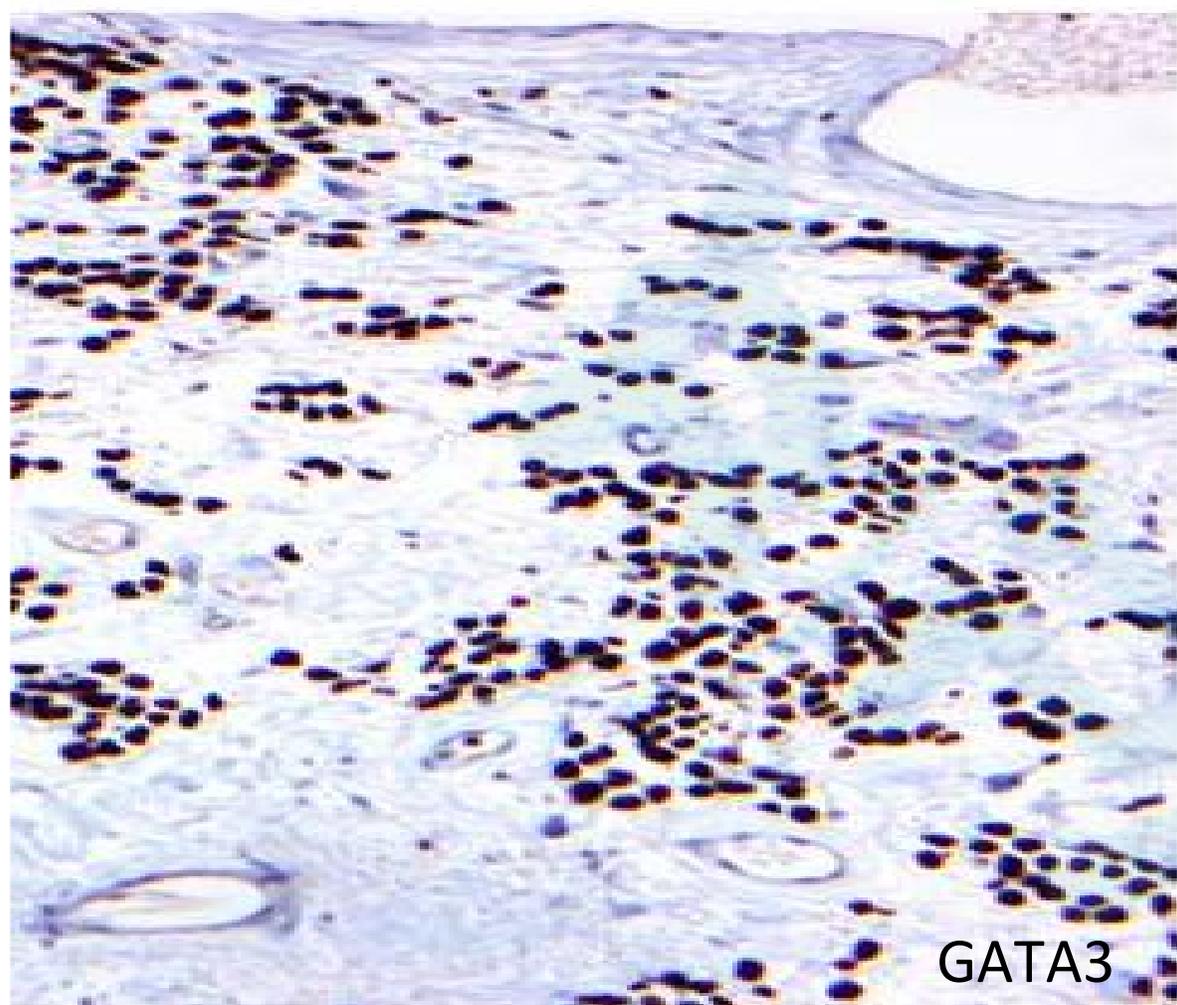


FIGURE 2. Plasma cell variant of urothelial carcinoma with immunoreactivity for: Gross cystic duct fluid protein 15 (A); progesterone receptor (B); carcinoembryonic antigen (C); CDX2 (D); GATA3 (E); uroplakin II (F).

# 讨论



- Uroplakin II 和 uroplakin III 是UC的高度特异性标志物，但是它们的低灵敏度限制了它们的临床效用。Uroplakin II 优于 uroplakin III
- GATA-3 通常是UC灵敏的标志物，在传统UC中有70%~90%表达。然而，它在乳腺癌中的频繁表达限制了它在排除乳腺原发转移至膀胱的肿瘤方面的作用。

- ER和PR在鉴别诊断浆细胞UC和转移性乳腺癌方面可能是有用的，它们在乳腺浸润性小叶癌中阳性率 > 95%和75%。在本文研究中，所有的浆细胞UC病例均为ER阴性，尽管在研究中有一个陷阱——这些病例的13%有表达PR。
- 在乳腺小叶癌中MMGB和GCDFP-15的阳性率大约分别为70%和50%。尽管所有的浆细胞UC均显示MMGB的阴性，不过一个意外发现是，有24%的病例GCDFP-15显示阳性。
- Her-2蛋白的过表达也可能造成将浆细胞UC误诊成转移性乳腺癌。

- 从免疫组化和形态学方面鉴别膀胱原发腺癌和胃肠道转移病变是十分困难的。在本研究中，P-CEA和CDX2在鉴别浆细胞UC和胃印戒细胞癌方面特异性有限。在浆细胞UC中，P-CEA阳性率49%，CDX2阳性率18%。
- 在胃肠道肿瘤中，有关uoplakin表达的研究数据很有限。
- 在本文的研究中，所有46例胃印戒细胞癌uoplakin II和GATA3阴性，这样，在具有印戒细胞特征的膀胱肿瘤出现这些标记物，就可以排除从胃转移来源。

# 结果



	Uroplakin II	GATA-3	GCDFP-15	PR	CDX2	P-CEA	ER	MMGB
浆细胞样 UC	15/45 (33.3%)	37/45 (82.2%)	11/45 (24.4%)	6/45 (13.3%)	8/45 (17.8%)	22/45 (48.8%)	0/45	0/45
乳腺浸润性小叶癌	0/40	+	50%	>75%	/	/	>95%	70%
胃印戒细胞癌	0/46	0/46	0/46	0/46	/	/	0/46	0/46



## 结论

- 由MMGB、ER和uroplakin II构成的一组免疫组化标记物是鉴别诊断浆细胞样UC和乳腺小叶癌膀胱转移的最好标记物。
- 然而
  - Uroplakin II在浆细胞样UC中经常不表达。
  - MMGB可在大约1/3的乳腺小叶癌中不表达。
  - ER阴性无法排除乳腺小叶癌，ER阳性可除外浆细胞样UC。

GATA3不能区分乳腺癌转移或膀胱原发。

GCDFP-15和PR在鉴别诊断方面价值有限，并且如果在浆细胞UC中表达没有意识到这个陷阱，可能导致误诊。

GATA3与uropikin II阳性有助于诊断为浆细胞UC，而不是胃印戒细胞癌转移，CDX-2与P-CEA在二者的鉴别中没有帮助。

THANKS

THANKS