

膀胱小细胞神经内分泌癌伴尿路上皮癌 1 例报告并文献 复习

易忠扬¹ 张乐¹ 刘言¹ 许亚龙² 潘铁军² (通讯作者)

1. 武汉科技大学

2. 中国人民解放军中部战区总医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i6.17015

[摘要] 目的：探讨原发性膀胱小细胞神经内分泌癌伴高级别尿路上皮癌的临床特点及病理特征、治疗及预后，以提高诊疗水平及患者生活质量。方法：回顾性分析 1 例女性原发性膀胱小细胞神经内分泌癌伴少量尿路上皮原位癌的诊治情况及病理特点，并复习相关文献，综合分析膀胱小细胞神经内分泌癌伴尿路上皮癌的流行病学特点，病理和免疫组化特征、临床表现、诊治经过及预后。结果：患者行根治性膀胱切除术+尿流改道术，术后病理提示：（膀胱）低分化癌，结合免疫组化检查结果考虑为小细胞神经内分泌癌，伴少量高级别尿路上皮癌，肿瘤浸润至深肌层外脂肪组织，侵犯脉管，未见明显神经侵犯，送检（双侧输尿管断端）阴性，送检（左闭孔淋巴结 0/11）及（右闭孔淋巴结 0/15）均未见肿瘤组织转移。结论：膀胱小细胞神经内分泌癌是一种罕见的高度恶性泌尿系肿瘤，具有独特的病理特点，转移较早且预后较差，目前治疗方法主要为膀胱根治性切除术联合术后化疗。

[关键词] 膀胱肿瘤；神经内分泌癌；小细胞癌；尿路上皮癌

中图分类号：R737.1 文献标识码：A

A Case Report of Bladder Small Cell Neuroendocrine Carcinoma with Urothelial Carcinoma and Literature Review

Zhongyang Yi¹, Le Zhang¹, Yan Liu¹, Yalong Xu², Tiejun Pan² (Corresponding Author)

1 School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology

2 Department of Urology, General Hospital of Central Theater Command of Chinese People's Liberation Army

[Abstract] Objective: To explore the clinical characteristics, pathological features, treatment and prognosis of primary bladder small cell neuroendocrine carcinoma with high-grade urothelial carcinoma, in order to improve the diagnosis and treatment level and the quality of life of patients. Methods: A retrospective analysis was conducted on the diagnosis and treatment of a case of female primary bladder small cell neuroendocrine carcinoma with a small amount of urothelial carcinoma in situ. Relevant literature was reviewed, and the epidemiological characteristics, pathological and immunohistochemical features, clinical manifestations, diagnosis and treatment process, and prognosis of bladder small cell neuroendocrine carcinoma with urothelial carcinoma were comprehensively analyzed. Results: The patient underwent total cystectomy and urinary diversion surgery. Postoperative pathology indicated: (bladder) poorly differentiated carcinoma. Considering the results of immunohistochemical examination, it was considered to be small cell neuroendocrine carcinoma with a small amount of high-grade urothelial carcinoma. The tumor infiltrated to the fat tissue outside the deep myometrium and invaded the vessels. No obvious nerve invasion was observed. No tumor tissue metastasis was found in the specimens (bilateral ureteral ends) and (left obturator lymph nodes 0/11) and (right obturator lymph nodes 0/15). Conclusion: Bladder small cell neuroendocrine carcinoma is a rare highly malignant urinary system tumor with unique pathological characteristics. It has an early metastasis and a poor prognosis. The current treatment methods mainly include radical cystectomy combined with postoperative chemotherapy.

[Key words] Bladder tumor; Neuroendocrine carcinoma; Small cell carcinoma; Urothelial carcinoma

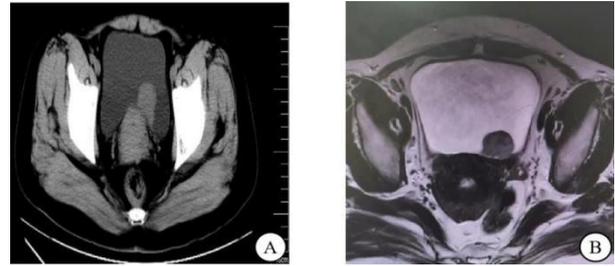
引言

神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 是源于神经部位内分泌细胞的恶性肿瘤, 可发生于不同的解剖, 多发生于消化道和肺, 并且表现出广泛的临床侵袭性。大多数神经内分泌肿瘤的起源细胞来自神经内分泌系统, 它由分泌生物活性物质和蛋白质的神经内分泌细胞组成。膀胱小细胞神经内分泌癌 (Small Cell Neuroendocrine Carcinoma Of The Bladder, SCNECB) 属于神经内分泌癌中的一种, 生物学行为呈高度恶性、病程进展快、转移早、预后差, 并且缺乏统一治疗方案, 如今越来越受到临床医生重视。我科于2024年3月收治1例, 现结合文献复习报告如下。

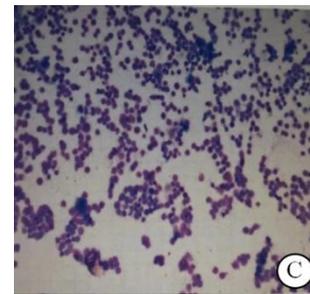
1 资料与方法

1.1 病例资料

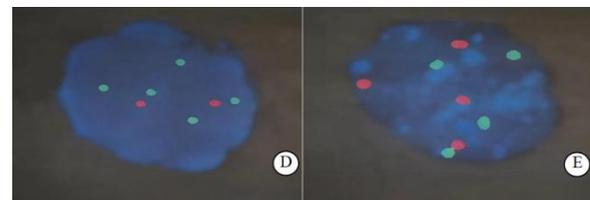
患者, 女性, 49岁, 因“无痛性肉眼血尿5天”入院。患者于2024年3月6日无明显诱因出现肉眼血尿, 色鲜红, 为全程血尿, 无血凝块, 伴有右侧腰痛, 为隐痛不适, 无尿频尿急尿痛症状。于外院行泌尿系彩超提示: 双肾结石 (左侧大小约 $0.1*0.3\text{cm}$, 右侧大小约 $0.4*0.3\text{cm}$); 膀胱内异常回声 (大小约 $2.9*2.7\text{cm}$ 稍低回声光团)。入院查体无明显阳性体征, 完善相关检查: 入院连续3日查尿液脱落细胞学提示: 送检 (尿液) 液基制片镜下见癌细胞, 肌酐 $58\mu\text{mol/L}$, 尿液分析: 尿隐血 (++) \uparrow 、尿蛋白质 (+) \uparrow 、尿白细胞 $+$ \uparrow 、白细胞 $1176.9/\mu\text{L}$ 、红细胞 $28102.3/\mu\text{L}$, 血常规、肝肾功能、电解质无明显异常。膀胱癌细胞染色体及基因异常荧光原位杂交 (FISH) 检测结果提示: 1. 采用 CSP 3/CSP 7 位点特异性探针: 12% 的细胞显示 >2 个红信号 ($>10\%$), 12% 的细胞显示 >2 个绿信号 ($>10\%$), 提示该患者尿液脱落细胞内存在 3 号、7 号染色体非整倍性 2. 采用 CSP 17 位点特异性探针: 12% 的细胞显示 >2 个绿信号 ($>10\%$), 提示该患者尿液脱落细胞内存在 17 号染色体非整倍性。以上结果提示, 本次尿液分子细胞遗传学检测结果异常, 这些异常常见于泌尿系统移行上皮细胞癌中。胸部 CT 检查提示: 两侧局部胸膜增厚, 两肺未见明显实质性病变。泌尿系 CT 示: 膀胱左后壁见团块样软组织影 ($2.6\text{cm}*2.9\text{cm}$), 边缘稍光滑, 病灶以宽基底与膀胱后壁相连, 双肾、输尿管未见异常。腹膜后见增大淋巴结。膀胱 MRI 平扫: 膀胱充盈, 膀胱三角区偏左侧见菜花样稍短 T1 稍长 T2 信号影, 截面约为 $2.3*2.9*3.8\text{cm}$, DWI 呈高信号, 盆壁、两侧腹股沟区可见多个小/稍大淋巴结, 较大者短径约 6cm 。盆腔未见积液, 所示骨质未见明显异常信号。



A: 增强 CT 提示膀胱后壁明显占位; B: 膀胱磁共振提示膀胱左后壁占位



C: 脱落细胞学提示可见少许上皮细胞、淋巴细胞及退变细胞, 少许散在细胞核大深染, 有重度核异质, 尿路上皮癌可能性大

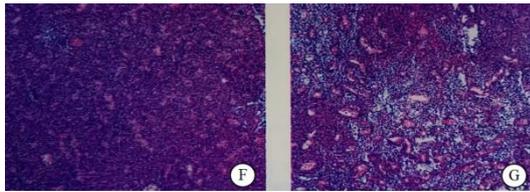


D: 采用 CSP 3/CSP 7 位点特异性探针提示脱落细胞内存在 3 号、7 号染色体非整倍性

E: 采用 CSP 17 位点特异性探针提示尿液脱落细胞内存在 17 号染色体非整倍性

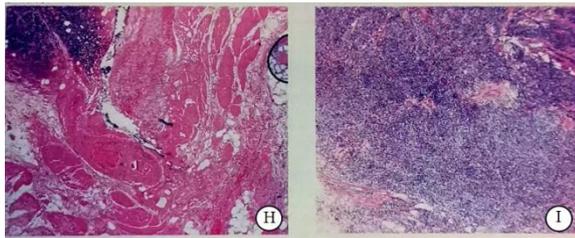
1.2 诊疗经过

2024年3月15日在全身麻醉下行经尿道膀胱肿物电切术, 电切该新生物组织及周围约 1.0cm 黏膜组织。肿瘤组织送常规病理切片及免疫组化检查, 病理诊断: (膀胱) 低分化癌, 结合免疫组化检查结果考虑为小细胞神经内分泌癌, 伴少量高级别尿路上皮癌成分, 肿瘤浸润肌层。免疫组化: 1号: PCK (-), Syn (+), CgA (小灶+), CD56(+), GATA-3 (部分+), CK7(-), CK20(-), P63(-), CK5/6(-), P53 (散在弱+), Ki-67(+95%), CD34(-), Rb-1 (小灶+), TTF-1(-), Vimentin (-), CD99 (弱+), LCA (-), CD3(-), CD5(-), CD20(-), NKX2.2(-)。2号: CD117(-), CK8/18 (小灶+), NSE (灶+), S-100(+), SOX-10(-), HMB45(-), SMA (小灶+), CD138 (部分+), CD38(-), PCK (小灶+), Vimentin (-)。



F、G: 诊断性电切术后标本提示为小细胞神经内分泌癌, 且伴少量高级别尿路上皮癌成分, 肿瘤浸润肌层

2024年3月21日于我科在全身麻醉下行机器人辅助腹腔镜下全膀胱切除术+尿流改道术。术后病理诊断: 1. 膀胱小细胞癌, 浸润至深肌层外脂肪组织, 侵犯脉管, 未见明显神经侵犯, 送检(双侧输尿管断端)阴性, 送检(左闭孔淋巴结 0/11)及(右闭孔淋巴结 0/15)均未见肿瘤组织转移。2. 膀胱尿路上皮原位癌。术后免疫组化: 2号: PCK(-), EMA(-), Syn(+), CgA(-), CD56(+), GATA3(+), Ki67(+90%), CD43(-), CD38(-), mum1(-), CK8/18(-), CD117(-), SSTR2(+), MyoD1(-), Vim(-), PAX-5(-), PLAP(-), E-Ca(-), CD30(-), ALK(-), HHV8(-), CK7(-), CK20(-), P63(-), Des(-), PSA(-), PAX-8(-), S100(-), CD79a(-)。



H、I: 根治术后标本提示膀胱小细胞合并膀胱尿路上皮原位癌, 浸润至深肌层外脂肪组织, 侵犯脉管, 未见明显神经侵犯。

患者目前仍于我院肿瘤科行定期化疗中(依托泊苷软胶囊 100g 口服 d1-5, 顺铂 25mg/m² d1-3, Q3W, 依托泊苷软胶囊 100mg 口服 d1-5, 顺铂 40mg d1, 30mg d2-3, Q3W, 同时予以止吐、抑酸护胃、调节胃肠功能、降脂等对症治疗)。

2 讨论

2.1 流行病学与发病机制

从流行病学角度上来看, 小细胞神经内分泌癌的发生范围较为广泛, 可见于肺、食管、胃、胰腺、胸腺、大肠、膀胱等器官, 而其中发生于膀胱的小细胞神经内分泌癌(SCNECB)发病率较低, 在膀胱所有恶性肿瘤中仅占0.48%~1.00%, 且SCNECB可以发生于膀胱的任何部位, 最好发于侧壁(54%), 其次分别为后壁(20%)、三角区(10%)、前壁(8%)和顶部(8%), SCNECB主要好发于男性, 男女比例约为5:1, 其中50%~70%的患者既往有吸烟史, SCNECB预后极差, 存活率很低, 五年生存率不到

20%, 大部分患者就诊时肿瘤已经浸润至膀胱肌层, 甚至出现了盆腔转移和远处器官肿瘤转移, 最常见的转移部位是淋巴结、肝脏、肺脏、骨骼以及大脑。目前SCNECB的发病机制仍不明确, 可能与抑癌基因的突变或缺失、无法阻止肿瘤细胞的形成有关^[1]。目前国内外多数学者认为SCNECB属于多潜能干细胞并起源于移行上皮基底内, 并认为SCNECB可表达多种不同的神经内分泌标志物和上皮性标志物, 故多与尿路上皮癌等病理类型共存, Tian等人报道了在分子遗传学水平上, SCNECB和尿路上皮癌是起源于同样的组织细胞^[2]。也有报道表明SCNECB的发生与肿瘤抑制基因P16的缺失有关^[3]。

2.2 病理学特征

从组织学特征来看, SCNECB相较于其他疾病肿瘤细胞偏小, 一般呈圆形或卵圆形, 核深染, 细胞质稀少, 核质比高。排列方式常呈片状、巢状或条索状排列。细胞核分裂象多见, 提示高度恶性并常见大片坏死区域^[4]。SCNECB的肿瘤细胞通常表达神经内分泌标志物, 如突触素(Synaptophysin, Syn)、嗜铬粒蛋白A(Chromogranin A, CgA)和神经元特异性烯醇化酶(Neuron-Specific Enolase, NSE)。有些可表达上皮标志物, 如细胞角蛋白(Cytokeratin, CK)。此外, 也可能表达CD56、TF-1等标志物^[5]。电镜下可见细胞质内含有致密核心的神经内分泌颗粒, 这是SCNECB的重要超微结构特征^[6]。根据细胞形态学特征可分为燕麦细胞型、中间细胞型、坦合型及复合型四种, 并且常混有移行细胞癌、鳞癌和腺癌等肿瘤成分^[7]。电镜下可在肿瘤细胞内找到染色较浅、具有晕环的神经内分泌颗粒^[8]。在低倍镜下可见癌细胞的分布呈斑片状、小细胞型、条索状或者团状, 生长呈现出广泛弥漫性的特点, 而纤维平滑肌组织有时会在中间将癌细胞分隔开来^[9-10]; 在高倍镜下可见癌细胞呈圆形或椭圆形, 胞质匮乏, 细胞器较少, 细胞核因染色深而显得突出, 核仁不分明, 容易看到核分裂象, 因细胞的拥挤, 细胞彼此之间的界限显得模糊不清, 可见细胞核重叠变形^[11-15]。

2.3 临床表现及诊断

SCNECB以无痛性肉眼血尿为常见临床表现(60%~100%), 且会发生尿频、尿急、尿痛等症状。SCNECB与普通的尿路上皮癌从影像学检查及临床表现难以区分, 且超声学检查通常表现为形态不规则的实性低回声, 常伴有边界不清; 普通泌尿系CT平扫和膀胱磁共振检查通常表现均为边界不清的实质性团块, 凸向膀胱, 基底较宽, 呈浸润性生长; 膀胱壁出现不规则增厚的特征, 增强后可见不均匀强化; 磁共振检查表现为不规则长T1长T2信号, DWI弥散受限呈高信号; 故SCNECB主要是通过肿瘤组织学病理检查、免疫组化及细胞超微结构分析来进行确诊。其中免疫组化检

查对 SCNECB 的诊断具有重要提示作用,最常用的免疫组化标志物为 Syn、NSE、CgA 和 CD56 等^[16]。

2.4 治疗方法及预后

目前 SCNECB 的治疗在一般情况下采用手术治疗并辅助化疗或者放疗,多数 SCNECB 患者发现时已经属于肌层浸润阶段 T2 或者更高级别,常见的转移部位是盆腔、腹膜后淋巴结等部位,故应该手术治疗联合化疗或者放疗,手术方式一般选择根治性膀胱全切除术,且手术联合化疗优于单纯手术组,可以提高患者的总生存期^[17]。Kaushik 等分析了 68 例 SCNECB 患者的资料,将其分为根治性膀胱切除术联合辅助化疗组和单纯手术组,发现患者术后 5 年总生存率分别为 43%和 20%($P=0.03$)^[18]。石都等对比分析了手术联合辅助治疗与单纯性手术两种治疗方式,中位生存期分别为 20 个月和 13 个月,认为手术联合辅助治疗较单纯手术预后要好^[19]。Lynch 等对比了新辅助化疗联合根治性膀胱切除术与根治性膀胱切除术(部分接受辅助化疗)两种方案,中位总生存期分别为 159.5 个月和 18.3 个月($P<0.001$),5 年疾病特异性生存率分别为 79%和 20%($P<0.001$)^[20]。

而对于发生周围及远处转移失去手术机会的患者应行全身化疗,膀胱灌注化疗目前并不推荐,目前化疗药物主要有铂类(顺铂、卡铂)、甲氨蝶呤、长春新碱等药物^[21]。新辅助化疗可以降低手术难度、缩减手术时间、降低病理分级及治疗微转移灶等。同时放疗对于转移患者也有一定效果^[22]。在围手术期中,既要注意手术出血同时也要防止术后静脉血栓形成等并发症。术后观察患者引流液无明显出血倾向后,给予低分子肝素预防静脉血栓形成,同时给予激素替代治疗。SCNECB 是一种恶性程度高且罕见的神经内分泌肿瘤,Shi 等报道 642 例 SCNECB 患者的中位总生存期为 11 个月,5 年总体生存率 $<20\%$ ^[23],早期诊断和积极行手术治疗同时辅以化疗可获得较好疗效。随着靶向药物、免疫治疗以及分子机制方面研究的不断深入,有望进一步改善该病的预后。

[参考文献]

[1]Wang L, Williamson SR,Zhang S, et al. Increased androgen receptor gene copy number is associated with TMPRSS2-ERG rearrangement in prostatic small cell Carcinoma [J].*Mol Carcinog*, 2015,54,900-907.

[2]Trias I, Algaba F,Condom E, et al. Small cell carcinoma of the urinary Bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases [J]. *Eur Urol*, 2001,39: 85-90.

[3]Alijo Serrano F, Sanchez-Mora N, Angel Aranz J, et al. Large cell and small cell neuroendocrine bladder carcinoma: immunohistochemical and outcome study in a single institution [J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 128: 733-739.

[4]Schreiber D, Rineer J, Weiss J, et al. Characterization and outcomes of small cell carcinoma of the bladder using the surveillance, epidemiology, and end results database [J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 36:126-131.

[5]Yoshida K, Ishida M,Kagotani A, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder and prostate: cytological analyses of four cases with emphasis on the usefulness of cytological examination [J]. *Oncol Lett*, 2014,7(2):369-372.

[6]Shahab N. Extrapulmonary small cell carcinoma of the bladder[J]. *Semin Oncol*, 2007,34(1):15-21.

[7]Abrahams NA, Moran C, Reyes AO, et al. Small cell carcinoma of the bladder: a contemporary clinicopathological study of 51 cases[J]. *Histopathology*, 2005,46(1):57-63.

[8]Leonard C, Huret JL, Gfco,et al. From cytogenetics to cytogenomics of bladder cancers[J]. *Bull Cancer*, 2002,89(2):166-173.

[9]Cheng L, Pan CX, Yang XJ, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder:a clinicopathologic analysis of 64 patients [J].*Cancer*,2004,101(5):957-962.

[10]Riaz SP, Lichtenborg M, Coupland VH, et al. Trends in incidence of small cell lung cancer and all lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2012, 75,280-284.

[11]Ouzzane A, Ghoneim TP,Udo K,et al. Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC):report of a rare entity and systematic review of the literature [J]. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37 (5):366-372.

[12]Meijer RP,Meinhardt W,van der Poel HG, et al. Local control rate and prognosis after sequential chemoradiation for small cell carcinoma of the bladder [J]. *Int J Urol*, 2013,20:778-784.

[13]程亮,黄文斌,陈杰.膀胱小细胞癌临床病理学和分子遗传学研究进展[J].*中华病理学杂志*,2007,10:700-703.

[14]Koay EJ, Teh BS, Paulino AC,et al. Treatment trends and outcomes of small-cell carcinoma of the bladder [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012,83:64-70.

[15]Kadam PD, Chuan HH. Erratum to: Rectocutaneous fistula with transmigration of the suture:a rare delayed complication of vault fixation with the sacrospinous ligament [J].*Int Urogynecol J*, 2016,27(3):505.

[16]Church DN, Bahl A. Clinical review-small cell carcinoma of the bladder[J]. *Cancer Treat Rev*, 2006, 32(8):588-593.

[17]Cuesta Alcala JA, Ripa Saldias L, Aldave Villanueva J, et al. Neuroendocrine small cell carcinoma of the bladder. Review of the literature and report of a case[J]. Arch Esp Urol, 2002, 55(4): 452-456.

[18]石都,孔垂泽,李振华,等.膀胱小细胞癌18例诊治分析[J].中华泌尿外科杂志 2016,37:607-610.

[19]Cramer SF, Aikawa M, Cebelin M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder[J]. Cancer, 1981, 47(4): 724-730.

[20]Choong NW, Quevedo JF, Kaur J S. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience [J]. Cancer, 2005, 103(6): 1172-1178.

[21]Meijer RP, Meinhardt W, vander Poel HG, et al. Local

control rate and prognosis after sequential chemoradiation for small cell carcinoma of the bladder[J]. Int J Urol, 2013,20(8):778784.

[22]Choong NW, Quevedo JF, Kaur Js, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. Cancer, 2005,103(6):1172-1178.

[23]Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. A closer look at paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Eur J Intern Med, 2010,21(4):260267.

作者简介：

易忠扬（1999-），男，汉族，湖北省潜江市人，硕士研究生，专业型硕士，研究方向为泌尿外科。

基金项目：

2023年武汉市知识创新专项项目。