

膀胱小细胞癌合并移行细胞癌 1 例报道并文献复习

冉 强¹, 杜 虎^{2△}, 余 先¹, 庞友媛¹

(1. 重庆市黔江区中心医院泌尿外科 409000; 2. 重庆市第三人民医院泌尿外科 400014)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.33.019 文献标识码:C 文章编号:1671-8348(2011)33-3370-02

小细胞癌(small cell carcinoma, SCC)又称为未分化癌、燕麦细胞癌或小细胞神经内分泌癌,是一种分化程度低、侵袭性很高的恶性肿瘤,最常见于肺部。除肺部之外还可见于颈部、气管、乳腺、食管、胃、大肠、小肠、皮肤以及泌尿生殖道等。膀胱 SCC 在临床上罕见,与常见的移行细胞癌相比,膀胱 SCC 在组织发生、病理特征、治疗及预后等方面有比较显著的差别。重庆市黑龙江中心医院于 2009 年 11 月收治膀胱 SCC 患者 1 例,现将有关资料结合文献复习讨论如下。

1 临床资料

患者,男,68 岁,因间断无痛性全程肉眼血尿 2 个月余入院,入院查体无明显阳性体征。尿常规检查示血尿;B 超检查示膀胱左侧壁近膀胱颈处一低回声区,大约 2.6 cm×1.7 cm,回声欠均质;CT 检查示膀胱左侧壁占位性病变,边界不清,大小约 2.5 cm×2 cm,增强扫描明显强化,考虑膀胱癌可能性大,有盆腔内淋巴结肿大。行膀胱镜检查见膀胱左侧壁近膀胱颈处一直径约 2.5 cm 新生物,蒂短、基底宽,取活检病理示膀胱移行细胞癌。行全膀胱切除及盆腔淋巴结清扫术。术后病理检查为膀胱 SCC 合并移行细胞癌,浸及浅肌层,见图 1。

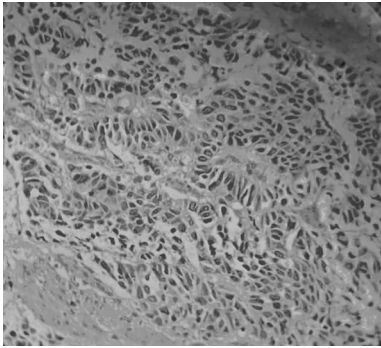


图 1 术后病理切片(HE 染色,×400)

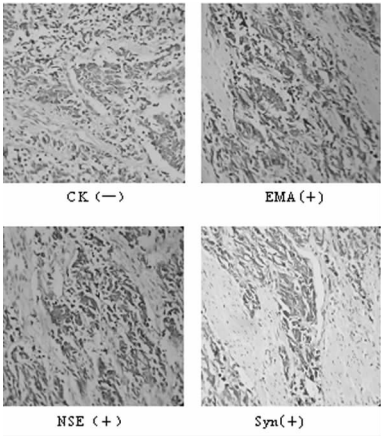


图 2 免疫组化染色结果(×400)

临床分期为 T₂N₁M₀;免疫组化结果:突触素(Syn)(+),上皮膜抗原(EMA)(+),细胞角蛋白(CK)(-),神经特异烯醇化酶(NSE)(+),见图 2。术后予以甲氨蝶呤、长春新碱、阿霉素和顺铂方案行全身化疗 4 个疗程,现已无瘤生存 10 个月,仍在随访中。

2 讨 论

2.1 临床特点 膀胱 SCC 是一种很罕见的恶性肿瘤,其发病率约占原发性膀胱肿瘤的 0.48%~1.00%^[1]。自该病首次报道至今,国内外仅有 300 余例文献报道,其恶性程度比常见的移行细胞癌高得多,患者的总体存活期仅 1 年半左右,5 年生存率不到 10%^[1]。膀胱 SCC 主要见于中老年男性,Choong 等^[2]在对 1975~2003 年 8 345 例原发膀胱恶性肿瘤患者的资料进行回顾性研究时发现,其中膀胱 SCC 患者 44 例,占 0.53%。Sved 等^[3]在对 238 例膀胱 SCC 患者的临床资料进行研究后发现,膀胱 SCC 的男、女发病率之比为 5.1:1.0,平均发病年龄为 67.8 岁(20~91 岁),其中 65% 的患者有吸烟史。此外,其发生还可能与慢性膀胱炎、膀胱结石及膀胱扩大术等相关^[4]。

膀胱 SCC 患者最早、最常见的临床症状为无痛性肉眼血尿(94.4%)^[5]。此外,还可出现诸如排尿困难、膀胱刺激症状、耻骨上膀胱区不适或腰背部疼痛、上尿路梗阻等症状,而出现副癌综合征比较少见。肿瘤一般呈扁平状或乳头状,体积偏大,可发生于膀胱的任何部位,其中以侧壁多见,其次为后壁、三角区、顶壁,本文患者的肿瘤位于左侧壁。

膀胱 SCC 的一个显著的特点是其恶性程度高,进展快,因此绝大部分患者就诊时几乎全部已是中晚期肿瘤,肿瘤浸润至膀胱肌层甚至肌层以外,即 T₂₋₄ 期。在 Choong 等^[2]报道的病例中,无 T₁ 期病例,T₂ 期 12 例(27.3%),T₃ 期 13 例(29.6%),T₄ 期 19 例(43.2%)。Trias 等^[1]分析总结了 108 例膀胱 SCC 患者的肿瘤分期,仅 1 例为 T₁ 期,而 T_{2,3} 期则有 104 例,94.4% 的患者在就诊时肿瘤已浸润至肌肉或周围脂肪,约有 78% 的患者在病程中出现了肿瘤的远处转移。与大多数膀胱癌的转移途径相似,膀胱 SCC 最常见的转移部位为区域淋巴结(69%),其他常见部位依次为肝(47%)、骨(40%)、肺(24%)、脑(12%)。由此可见,对膀胱 SCC 患者而言,早发现、早治疗的意义是极其重要的。同时,膀胱 SCC 常常合并其他类型的膀胱肿瘤,临床上混合型膀胱 SCC 约占该病的 29%~66%^[1]。最常合并的肿瘤依次是移行细胞癌、腺癌、鳞癌。本文患者在就诊时肿瘤已浸及浅肌层,术后病理检查证实肿瘤合并移行细胞癌。

3.2 诊断及鉴别诊断 由于膀胱 SCC 的临床进展迅速,因此早期确诊尤为重要。常规行胸片以排除是否存在肺部原发肿瘤。术前有必要根据具体情况行超声、CT、磁共振成像(MRI)、骨扫描等特殊检查,了解有无局部浸润或有无远处转移,以便采用正确的治疗方案。国外学者通过对 6 例典型膀胱

△ 通讯作者,E-mail:cy86y3@126.com。

SCC 病例的 CT 表现总结,发现膀胱 SCC 肿瘤体积较大,向膀胱内浸润明显,呈广基、息肉样改变,肿瘤在增强扫描时密度往往增强明显^[6-7]。在对一些基底较宽、无蒂、呈浸润性生长的可疑病例行膀胱镜活检时,取材应该尽量深一些,以提高膀胱镜的术前诊断率。然而,由于膀胱 SCC 在症状、体征及常规辅助检查等方面无特异性表现,因此其主要依靠组织学、细胞形态学及免疫组化确诊。光镜下将 SCC 分为 3 类:燕麦细胞型、中间细胞型及混合细胞型。镜下癌细胞体积较小,呈梭形或淋巴细胞样,细胞质稀少,细胞分界不清,染色质较粗大,核分裂多见,核仁不明显。电镜下可见细胞排列紧密,细胞质稀少,细胞表面有细微突起,电镜下 SCC 最具特点的超微结构为存在于细胞质内的神经内分泌颗粒,直径约 80~300 nm。

免疫组化对膀胱 SCC 的诊断起着较为重要的作用,也是当今研究的热点。其标记分为两种:(1)上皮性标记,包括 EMA、CK 和癌胚抗原(CEA),但均不具有特异性^[8];(2)神经内分泌标记,包括 NSE、Syn、嗜银蛋白颗粒(CgA)。这些蛋白是膀胱 SCC 敏感的标记物,在大多数膀胱 SCC 的病理染色中,一般有 2 个以上神经内分泌标记物呈阳性,其中以 NSE 的敏感性最高,达到 90%以上,但仍不具有特异性^[9]。在特异性方面,至今尚未找到具有百分之百特异性的标记物。本例患者免疫组化检查结果 Syn、EMA、NSE(+),与文献报道相符。

临床上需与膀胱 SCC 鉴别的疾病有:原发于肺、前列腺等部位 SCC 的转移癌,尿路上皮肿瘤,膀胱恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤等。鉴别诊断时需结合临床表现、病理结果等综合考虑,免疫组化在鉴别有困难时能提供很大的帮助。

3.3 治疗及预后 由于肺 SCC 对放、化疗敏感,因此一般情况下主张行非手术治疗。但是,对于膀胱 SCC 而言,因病例罕见,文献报道的案例少,故目前尚无公认的最佳治疗方案。因为膀胱 SCC 的大部分患者在确诊时往往已经发生了转移,因此主张尽早行手术治疗。手术的方式有经尿道肿瘤电切术、膀胱部分切除术、根治性膀胱切除术等。有学者认为根治性膀胱切除术的治疗效果要优于经尿道肿瘤电切术和膀胱部分切除术^[10]。但鉴于膀胱 SCC 恶性度高、转移早、进展快、易浸润转移的特性,故单纯依靠手术治疗效果不佳。多数学者认为,尽早手术治疗,特别是根治性膀胱切除术联合化疗能够提高疗效,改善预后,术后生存时间可达 34 个月至 9 年^[11-12]。对于已行根治性膀胱切除的 T₂ 期患者无须化疗,但建议 T_{3,4} 期的患者均应在术后辅助化疗,并且建议以顺铂为基础的化疗方案,其中将顺铂联合依托泊苷作为一线用药^[13]。亦有学者报道运用甲氨蝶呤、长春新碱、阿霉素和顺铂方案化疗取得明显的疗效^[14]。膀胱 SCC 对单纯放疗的效果较差,但如果与化疗联合可明显增进疗效,提高患者的生存时间。本文患者首先行根治性膀胱切除术,术后联合 MVAC 方案化疗 4 个疗程,现已术后无瘤生存 10 个月。虽然目前医学界对膀胱 SCC 的治疗还没有形成一致的意见,亦有部分学者认为患者的预后主要与肿瘤对化疗的敏感度相关,而手术在治疗中的作用居于其次。但在作者看来,应该根据肿瘤的浸润范围、患者的全身情况及预期寿命来综合决定治疗方案。

虽然膀胱 SCC 的发病率低,生物学行为独特,其预后也较差,但随着大家对该病认识的逐渐增加及研究的深入,其预后也在得到不断改善,Choong 等^[2]回顾性分析了 44 例患者资料,报道其中位生存期达 1.7 年,Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期的 5 年生存率分别为 63.6%、15.4%、10.5%。结合本文病例及复习文献,作者认为,该病的预后与年龄、性别、症状等无明显相关,纯 SCC

与混合癌的生存率亦无明显差异,但局限性肿瘤患者的生存率要显著优于非局限性肿瘤。对于膀胱 SCC 的治疗,应积极争取早发现、早诊断,并鉴别其他转移性 SCC,在患者全身情况允许的情况下应及早行根治性全膀胱切除术,术后辅以放、化疗等,以期提高预后。

参考文献:

- [1] 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(1): 85-90.
- [2] Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience[J]. Cancer, 2005, 103(6): 1172-1178.
- [3] Sved P, Gomez P, Manoharan M, et al. Small cell carcinoma of the bladder[J]. BJU Int, 2004, 94(1): 12-17.
- [4] Shahab N. Extrapulmonary small cell carcinoma of the bladder[J]. Semin Oncol, 2007, 34(1): 15-21.
- [5] Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic analysis of 22 cases[J]. Cancer, 1992, 69(2): 527-536.
- [6] Kim JC. CT features of bladder small cell carcinoma[J]. Clin Imaging, 2004, 28(3): 201-205.
- [7] Kim JC, Kim KH, Jung S. Small cell carcinoma of the urinary bladder: CT and MR imaging findings[J]. Korean J Radiol, 2003, 4(2): 130-135.
- [8] Chan JK, Suster S, Wenig BM, et al. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel cell(primary cutaneous neuroendocrine) carcinomas and salivary gland small cell carcinomas from small cell carcinomas of various sites[J]. Am J Surg Pathol, 1997, 21(2): 226-234.
- [9] Karpman E, Goldberg Z, Saffarlan A, et al. Analysis of treatment for small cell cancer of the bladder and report of three cases[J]. Urology, 2004, 64(3): 494-498.
- [10] Isaka T, Maruno M, Sato M, et al. Brain metastasis from small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: a case report[J]. Brain Tumor Pathol, 2002, 19: 117-122.
- [11] Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases[J]. Cancer, 1992, 69(2): 527-536.
- [12] Cheng DL, Unger P, Forscher CA, et al. Successful treatment of metastatic small cell carcinoma of the bladder with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin therapy[J]. J Urol, 1995, 153(2): 417-419.
- [13] Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience[J]. Cancer, 2005, 103(6): 1172-1178.
- [14] Nejat RJ, Purohit R, Goluboff ET, et al. Cure of undifferentiated small cell carcinoma of the urinary bladder with M-VAC chemotherapy[J]. Urologic Oncology, 2001, 6(2): 53-55.