

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.027

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191009.0951.004.html\(2019-10-09\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191009.0951.004.html(2019-10-09))

输尿管小细胞神经内分泌癌 1 例伴异源性成分及文献复习

尹闻科^{1,2}, 宋晓艳³

(1. 川北医学院病理教研室, 四川南充 637000; 2. 川北医学院附属医院病理科, 四川南充 637000; 3. 南充东方医院, 四川南充 637000)

[摘要] 目的 探讨并分析伴异源性成分输尿管小细胞神经内分泌癌的临床病理特征、治疗及预后。

方法 采用影像学、HE 染色切片、免疫组织化学染色及临床资料分析病例并复习相关文献。结果 巨检发现近肾门处输尿管黏膜面有 1 个隆起型肿块, 大小 4.50 cm×4.50 cm×2.00 cm, 切面灰白实性质软; HE 染色显示肿瘤细胞呈裸核状, 见腺癌成分及横纹肌母样细胞; 免疫组织化学显示, 肿瘤细胞弥漫表达突触素(SYN)、波形蛋白(Vimentin)、不同程度表达细胞角蛋白(CK)、肌调节蛋白(MyoD1)、白细胞分化抗原(CD)56、肌浆蛋白(Myogenin), Ki-67 增殖指数约 60%。上皮膜抗原(EMA)、Friend 白血病毒综合因子-1(Fli-1)、ETS 相关基因(ERG)、CD99、S-100、转导蛋白样分裂增强因子-1(TLE-1)、内皮转录因子-3(GATA-3)、平滑肌肌动蛋白(SMA)、嗜铬素 A(CGA)均呈阴性。腹部 CT 显示右侧中上段输尿管管腔扩张, 其内见团块状软组织影 3.10 cm×2.90 cm。患者随访 4 个月死亡。结论 异源性成分输尿管小细胞神经内分泌癌为高侵袭性肿瘤, 临床预后较差, 晚期靶向治疗可有所缓解。

[关键词] 小细胞神经内分泌癌; 异源性成分; 临床病理诊断; 治疗; 预后

[中图分类号] R737.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)03-0463-04

Ureteral small cell neuroendocrine carcinoma complicating heterologous components: a case report and literature review

YIN Wenke^{1,2}, SONG Xiaoyan³

(1. Teaching and Researching Section of Pathology, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 3. Nanchong Oriental Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[Abstract] Objective To investigate and analyze the clinicopathological features, treatment and prognosis of ureteral small cell neuroendocrine carcinoma complicating heterologous components.

Methods The imaging, HE section, immunohistochemical staining and clinical data analysis were adopted to analyze the data and the related literatures were reviewed. Results The autopsy found that a protuberant mass existed in the mucous surface of ureter near the renal hilum, size 4.50 cm×4.50 cm×2.00 cm, the section was gray-white with soft nature; the HE staining showed the tumor cells revealed the naked nucleus shape, with adenocarcinoma components and rhabdomyoblast-like cells; the immunohistochemistry showed the tumor cells diffusely expressed SYN and Vimentin, expressed CK, MyoD1, CD56 and Myogenin in different degrees, the Ki-67 proliferation index was about 60%. EMA, Fli-1, ERG, CD99, S-100, TLE-1, GATA-3, SMA and CGA were negative; the abdominal CT showed that the right middle and upper segment of ureter lumen was dilated, and the internal mass soft tissue shadow was 3.10 cm×2.90 cm. The patient was followed up for 4 months and died. Conclusion Ureteral small cell neuroendocrine carcinoma with heterologous components is a highly invasive tumor with poor clinical prognosis, and the targeted therapy in the late stage may have somewhat remission.

[Key words] small cell neuroendocrine carcinoma; heterologous components; clinicopathological diagnosis; therapy; prognosis

输尿管原发小细胞神经内分泌癌(SCNC)极为少见, 而伴有异源性成分的输尿管原发 SCNC 更鲜有报

道,现就 2018 年 8 月诊治的 1 例异源性成分的输尿管原发 SCNC,并复习文献进行讨论,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者,女,74 岁,1 周前无明显诱因出现全程肉眼血尿,无尿频、尿急、尿痛,腰部有胀痛感,无畏寒发热及其他伴随症状。于 2018 年 8 月 29 日入住川北医学院附属医院。专科检查:双肾区、膀胱耻骨上区未见局限性隆起,右肾区扣及叩痛,左肾区未扣及叩痛,输尿管无压痛,膀胱区及外生殖器正常。

1.2 方法

经影像学检查发现右肾盂巨大占位,右侧输尿管上段管腔内有等回声充填,疑似恶性病变。于全身麻醉下行右输尿管根治性切除,术后标本采用 10% 中性福尔马林溶液浸泡,常规石蜡包埋,HE 染色切片,观察并分析镜下及肉眼形态特征,同时取组织行免疫组织化学染色,免疫组织化学染色步骤采用 SP 法(所有一抗均购自北京中杉金桥生物技术有限公司),收集患者影像资料及相关文献进行综合分析。

2 结果

2.1 影像学检查结果

腹部电子计算机断层扫描(CT)显示右侧中上段输尿管管腔扩张,其内见团块状软组织影 3.10 cm×2.90 cm,增强后呈轻度不均匀强化,与后方腰大肌分界欠清,病灶上段输尿管、肾盂、肾盏重度积水扩张,压迫右肾实质,右肾大小形态失常,形态变薄(图 1A);发射型计算机断层显像(ECT)显示右肾显影浅淡,轮廓欠清,肾内显像剂分布不均匀,仅少量肾皮质显影,肾盂区可见巨大显像剂分布缺损区,随时间延

长上述缺损区显像剂未见明显填充及排泄,右肾肾小球滤过率(GFR)为 16.84 mL/min,右肾肾图曲线为低水平延长型,提示右肾盂巨大占位,左肾未见明显异常。腹部 B 超显示,右侧输尿管上段长度约 10.00 cm,最宽处约 2.90 cm,输尿管上段管腔内可见等回声充填(图 1B);彩色多普勒血流显像(CDFI),其内可探及短条状血流信号,右肾形态失常,体积增大,实质菲薄,最薄处约 0.25 cm,集合部可见大片状液性暗区,最宽处约 6.50 cm,未见明显结石反射,CDFI 显示,右肾血流信号充盈差,见图 1C。

2.2 实验室检查结果

尿常规:WBC 17 个/ μL ,RBC 1 698 个/ μL ;血生化:尿素 9.22 mmol/L,肌酐 133.10 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 411.00 $\mu\text{mol/L}$ 。

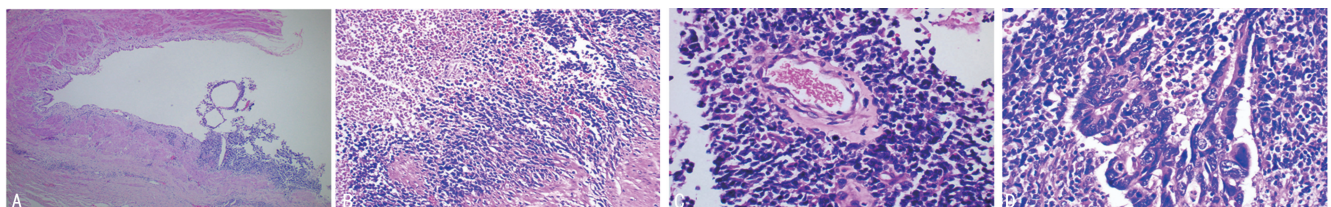
2.3 病理检查结果

巨检:脂肪包裹的肾脏组织一个,其上附输尿管及部分膀胱,肾脏大小 9.50 cm×6.00 cm×3.00 cm,呈多房囊性改变,其内充满血性液体,肾实质厚 0.10~0.50 cm,输尿管长 13 cm,管径 0.50~4.50 cm,近肾门处输尿管黏膜面见隆起型肿块,大小 4.50 cm×4.50 cm×2.00 cm,切面灰白实性质软。镜检:镜下可见肿瘤浸润输尿管壁全层,周围正常尿路上皮受压变薄(图 2A),肿瘤细胞排列松散,呈裸核样,坏死明显(图 2B),部分肿瘤细胞质红染,类似横纹肌母细胞(图 2C),部分区域可见明显的腺癌成分(图 2D)。免疫组织化学染色:肿瘤细胞弥漫表达突触素(SYN,图 3A)、波形蛋白(Vimentin),不同程度表达细胞角蛋白(CK,图 3B、C)、肌调节蛋白(MyoD1,图 3D)、白细胞分化抗原(CD)56、肌浆蛋白(Myogenin),Ki-67 增殖指数约 60%。上皮膜抗原(EMA)、Friend 白血病病毒综合因子-1(Fli-1)、ETS 相关基因(ERG)、CD99、S-100、转导蛋白样分裂增强因子-1(TLE-1)、内皮转录因子-3(GATA-3)、平滑肌肌动蛋白(SMA)、嗜铬素 A(CGA)均阴性。



A:腹部 CT;B:腹部 B 超;C:CDFI。

图 1 影像学检查结果



A:肿瘤浸润输尿管壁(HE,×40);B:肿瘤细胞裸核状(HE,×100);C:肿瘤细胞质红染(HE,×400);D:腺癌成分(HE,×400)。

图 2 显微镜下观察结果

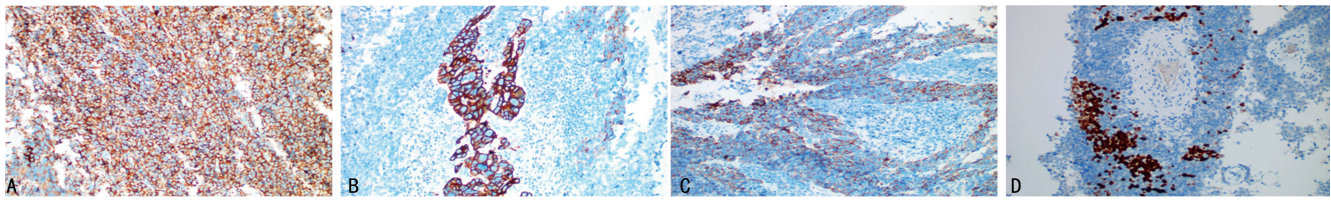


图 3 免疫组织化学染色结果(SP法,×200)

图 3 免疫组织化学染色结果(SP法,×200)

2.4 病理学诊断及随访

病理学诊断为右输尿管 SCNC 伴灶性腺癌及异源性成分(横纹肌肉瘤)。TNM 分期:Ⅲ期(T₃N₀M₀),行右输尿管肿瘤根治术,因患者肌酐值水平较高,未能行化疗,随后患者要求出院,随访 4 个月后,患者因肿瘤复发转移引起多器官功能衰竭死亡。

3 讨论

SCNC 属于弥散性神经内分泌肿瘤的亚群,由弥散神经内分泌细胞发生,SCNC 常见于肺,发生于泌尿系统少见,其恶性程度极高,极易通过血液系统和淋巴系统转移,发现时多已是晚期,病死率高,预后差,进展快^[1],泌尿系统 SCNC 的好发部位是膀胱,其次是前列腺、肾脏和输尿管,常见的临床症状为无痛性肉眼血尿及腰腹部疼痛^[2],通过查阅大量文献发现,原发于输尿管的 SCNC 罕见,文献报道不足 30 例^[3],而同时伴有腺癌和异源性成分的 SCNC 则未见报道,本研究整理了最近几年报道的伴有异源性成分恶性肿瘤的文献,发现患者发病年龄为 20~79 岁,50 岁以下 5 例,50 岁以上 17 例,发生部位包括泌尿系统、腹膜后、乳腺、卵巢、皮下、子宫等,首发症状包括肿瘤生长引起的压迫症状(肿胀、疼痛),发生于女性生殖系统可出现阴道不规则流血,而发生于泌尿系统伴有异源性成分的恶性肿瘤无一例外的出现肾区肿块和无症状性肉眼血尿,具体诊断包括尿路上皮癌 2 例^[4],去分化脂肪肉瘤 2 例,恶性叶状肿瘤 4 例,恶性中胚叶混合瘤 1 例,恶性神经鞘膜瘤 1 例^[5],乳头状肾细胞癌 1 例,肉瘤样癌 2 例,腺肉瘤 2 例^[6],透明细胞癌 1 例,未分类的肾细胞癌 1 例,美克尔细胞癌 1 例,嫌色细胞癌 4 例^[7];发现时肿瘤直径为 2~25 cm,伴发的异源性成分以骨肉瘤和软骨肉瘤为主,横纹肌肉瘤少见,除个别病例^[8]生存期超过 3 年(术后 3 年复发伴转移,每 3 周连续 3 d 使用达卡巴嗪 300 mg/m²,治疗 9 周后患者转移病灶明显减少),2 例失访,其余 19 例生存期为术后 22 d 至 36 个月,根据以上资料发现伴有异源性成分的恶性肿瘤 60 岁以上者占 40%,男女发病率之比约 11:9,异源性成分的出现提示着较差的预后^[9],个别病例生存期较长可能与患者肾脏肿块发现及时(肿块直径 2 cm,临床症状不明显)、临床分期早有关。本例同时伴有腺癌和横纹肌肉瘤两种成分,临床呈侵袭性过程。

相关研究发现输尿管 SCNC 的来源可能与胚胎

发生时从神经嵴迁移到泌尿道的神经内分泌细胞相关,形态学(裸核状小细胞)、免疫组织化学染色(表达神经内分泌标记物)及电镜观察(细胞质内见神经内分泌颗粒)均支持此一观点^[10]。也有学者认为,其起源于泌尿道的多潜能干细胞^[11],这可解释部分输尿管 SCNC 可出现混合组织学特征(尿路上皮癌、鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤样癌和肉瘤)的现象,包括本例出现的横纹肌肉瘤样的细胞,但具体机制不明。有学者发现 SCNC 的发生与 P53 基因突变,染色体 10q、4q、5q 和 13q 的缺失及 8p、5p、6p 和 13q 的增加等有关^[12]。

输尿管 SCNC 的临床症状和影像学改变均无特异性,诊断主要依靠病理学检查确诊,其形态学特点与肺原发 SCNC 类似,细胞呈燕麦状或幼稚淋巴细胞样,细胞质少,细胞核常挤压变形,电镜下细胞质内可见丰富的神经内分泌颗粒,免疫组织化学染色检测对于诊断输尿管 SCNC 有重要的价值,神经内分泌标记物 SYN、CD56、CGA 及神经元特异性烯醇化酶(NSE)均阳性表达,CK 呈特征性地核旁点状阳性。

诊断输尿管原发 SCNC,首先需排除其他部位的转移性 SCNC,详细询问病史及完善影像学检查和实验室检查有助于区别,鉴别诊断:(1)滑膜肉瘤。肿瘤好发于肢体、躯干、纵隔、盆腹腔及腹膜后等部位,分为双向型、单相纤维型、单相上皮型和分化型^[13]。分化型滑膜肉瘤组织学特点为小圆形细胞,罕见纺锤形或梭形细胞,免疫组织化学染色 CK、CK7、EMA、Vimentin、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)及 TLE-1 均阳性表达,可查见 SS18/SSX 融合基因。(2)骨外尤文肉瘤/原始神经外胚叶肿瘤。肿瘤好发于青年人,好发于脊柱旁、胸壁、臀部、大腿等处与神经关系密切的部位,细胞形态明显单一,呈小圆细胞形态,并呈小叶状排列,部分病例可见细胞核较大,核仁明显的肿瘤细胞,可见肿瘤细胞呈腺泡状排列,常见菊型团结构^[14],免疫组织化学染色 Vimentin、CD99 阳性表达,不同程度表达 SYN、NSE、CD57 及 Fli-1,少数病例还表达 CK,可查见 EWS-FLI-1 融合基因。(3)伴异源性成分的尿路上皮癌。肿瘤由上皮和间叶两种肿瘤成分构成,上皮组织肿瘤形态类似于高级别尿路上皮癌,间叶组织肿瘤形态为高级别未分化梭形细胞肉瘤形态,肿瘤细胞体积大,细胞核染色深,异型性明显,免疫组织化学染色 CK、Vimentin 及 GATA-3 阳性表达,神经标记物 SYN、CD56 及 CGA 阴性表达。其他鉴别诊断包括淋巴造血系统肿瘤、横纹肌肉瘤、恶性黑色素瘤、大细胞神经内分泌癌^[15]等可通过形态及免

疫组织化学染色检查结果鉴别,本例为老年女性伴明显肉眼血尿,结合细胞形态,免疫组织化学染色及影像学检查,最终诊断为输尿管 SCNC。有文献报道,输尿管小细胞癌常合并高级别尿路上皮癌^[16]。

本研究重点分析了 1 例同时伴有腺癌和异源性横纹肌肉瘤成分的输尿管 SCNC,从临床、病理和影像的角度进行综合分析发现此肿瘤早期临床发病及影像表现均隐匿,出现临床症状多属晚期,但若能通过早期通过影像学筛查或(和)尿液细胞学筛查发现早期肿瘤,及早行根治性切除,患者预后将极大改善。本例同时伴有腺癌和异源性横纹肌肉瘤成分,国内外文献尚少见报道,从病理诊断角度分析,极易发生漏诊和误诊,本例为临床病理诊断提供了更多的思路及参考素材,对及时正确指导临床治疗有着重要的意义,同时本例存在异源性成分,导致病情迅速进展,生存时间为术后 4 个月,且本例临床分期属于Ⅲ期,治疗手段有限,复习文献发现此类肿瘤平均生存时间为 6.0~34.9 个月^[17]。对于尚有切除机会的患者,以手术切除和新辅助化疗为主,手术方式选择患侧肾脏、输尿管肿瘤根治术及输尿管膀胱入口处袖状切除术,化疗方案以顺铂和依托泊苷等铂基药物为主^[18]。国外研究发现,膀胱 SCNC 应用靶向治疗药物,患者获得了临床缓解^[19],本例为类似病例为应用靶向治疗药物提供了形态及理论基础,但具体疗效还需大样本临床资料支持。

参考文献

- [1] 肖荆,朱熹,郝钢跃,等. 输尿管小细胞癌二例报告并文献复习[J]. 中华肿瘤防治杂志,2011,18(15):1215-1216.
- [2] 张冬梅,魏建国. 输尿管小细胞神经内分泌癌 1 例及文献复习[J]. 临床与病理杂志,2015,35(6):1199-1204.
- [3] PATRICK J H, AMUL A B, GUPTA S, et al. Primary upper urinary tract small cell carcinoma: a case series and literature review[J]. J Endourol Case Rep, 2017, 3(1): 165-168.
- [4] KOICHI U, TAKASHI K, HIROAKI I, et al. Sarcomatoid variant of bladder carcinoma: a case report[J]. Case Rep Oncol, 2018, 11(3): 633-637.
- [5] 周瑛,何虹,陈关福. 腮腺恶性蝶螈瘤伴异源性软骨成分[J]. 实用肿瘤杂志,2008,23(6):556-557.
- [6] 杨艳艳,董丽青,孙利强,等. 子宫异源性腺横纹肌肉瘤一例报告[J]. 中华肿瘤防治杂志,2017,24(16):1179-1182.
- [7] HYODO T, KANZAWA M, HARA S, et al. Chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation containing various heterologous components[J]. Pathol Int, 2018, 68(9): 524-529.
- [8] MIOLO G, ASH A, BUONADONNA A, et al. Grade 4 unclassified renal cell carcinoma with sarcomatoid component expressing S-100 protein. a case report with peculiar diagnostic and therapeutic implications[J]. Cancer Biol Ther, 2014, 15(11): 1439-1443.
- [9] SARI A, EVCIM G, ERMETE M, et al. Sarcomatoid chromophobe renal cell carcinoma with osteosarcoma-like differentiation which presented as a retroperitoneal mass: a case report[J]. Turk Patoloji Derg, 2011, 27(2): 164-168.
- [10] JANG H, YUK S M, KIM J O, et al. A rare case of primary malignant small cell carcinoma combined with urothelial cell carcinoma in the ureter[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11(1): 181.
- [11] AKSHAY S, SEAN R W, DAVID A L, et al. Neuroendocrine tumor of the ureter: a zebra among horses[J]. J Endourol Case Rep, 2016, 2(1): 204-208.
- [12] 方克伟,董彪,何进,等. 泌尿系小细胞癌的诊断及治疗[J]. 临床泌尿外科杂志,2013,28(11): 822-825.
- [13] 王坚,朱雄增. 软组织肿瘤病理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:515-521.
- [14] WEISS S W, GOLDBLUM J R. Enzinger & Weiss 软组织肿瘤[M]. 薛卫成,方志伟,译. 5 版. 北京:北京大学医学出版社,2011:963-979.
- [15] 戴志红,刘志宇,王梁,等. 原发性输尿管大细胞神经内分泌癌 1 例报告并文献复习[J]. 临床泌尿外科杂志,2014,29(12):1114-1116.
- [16] 鄢世军,柳良仁,杨璐,等. 原发性肾输尿管小细胞癌神经内分泌癌的诊断与治疗[J]. 临床泌尿外科杂志,2014,29(11):967-973.
- [17] 唐俊天,金文军,杨云. 原发性输尿管小细胞癌 1 例报告并文献复习[J]. 心脑血管病防治,2016,35(12):933-934.
- [18] 孟庆军,邢晶伟,王传亮,等. 输尿管小细胞癌 1 例报告并文献复习[J]. 临床泌尿外科杂志,2014,29(5):436-438.
- [19] KOUBA E J, CHENG L. Understanding the genetic landscape of small cell carcinoma of the urinary bladder and implications for diagnosis, prognosis, and treatment: a review[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(11): 1570-1578.