文章编号:1000-5404(2007)14-1443-03

论著

膀胱小细胞神经内分泌癌临床病理分析

邓远忠,苟 欣,吴小候,唐 伟,梁思敏 (重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016)

提 要:目的 探讨膀胱小细胞神经内分泌癌的诊断及治疗。**方法** 回顾性分析4例膀胱小细胞癌患者的病理及临床资料并复习有关文献。**结果** 男性3例,女性1例,平均年龄71岁。TNM临床分期,$T_3N_1M_0$ 1例,$T_2N_0M_0$ 2例,$T_3N_0M_0$ 1例。膀胱部分切除术2例,TUR-Bt 1例,膀胱全切术1例。其中1例膀胱小细胞癌含有移行细胞癌成分,1例含鳞癌成分。2例患者接受2~4个疗程的化疗。4例患者随访11~35个月,3例因肿瘤复发死亡,平均生存时间18个月,1例无瘤存活35个月,仍随访中。**结论** 膀胱小细胞癌罕见、恶性程度高,早期易发生转移,预后差,手术加联合化疗可获得较好疗效。

关键词: 膀胱;神经内分泌;癌;小细胞
中图法分类号: R730.2;R736;R737.14 **文献标识码:** A

Clinicopathological analysis of small cell neuroendocrine carcinoma of urinary bladder

DENG Yuan-zhong, GOU Xin, WU Xiao-hou, TANG Wei, LIANG Si-min (Department of Urinary Surgery, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To study the diagnosis and treatment of small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. Methods A retrospective study on pathological and clinical data of 4 cases of bladder small cell neuroendocrine carcinoma was made. Results The bladder small cell neuroendocrine carcinoma was diagnosed in 3 male patients and 1 female patient with mean age of 71 (63 – 83) years old. The staging was $T_3N_1M_0$ (1 case), $T_2N_0M_0$ (2 cases) and $T_3N_0M_0$ (1 case). Two patients were treated with partial cystectomy, 1 patient TUR-Bt, 1 patient radical cystectomy. Of them 2 cases were accompanied by transitional cell carcinoma or squamous carcinoma. All the 4 cases were followed-up for 11 – 35 months, 3 patients died of the disease at average interval of 18 months (11, 17, 26 months respectively), 1 patient free of the disease for 35 months. Conclusion The bladder small cell neuroendocrine carcinoma is rare and highly malignant tumor. It is aggressive with early metastases and has a poor prognosis. Multi-drug combination chemotherapy combined with surgery appears to be the effective treatment.

Key words: bladder; neuroendocrine; carcinoma; small cell

小细胞癌(small cell carcinoma,SCC),也称为未分化癌、小细胞未分化癌、小细胞神经内分泌癌及燕麦细胞癌,最常见于肺部[1]。肺外可见于头颈部、食道、胃、大肠及小肠、皮肤、泌尿生殖道等。膀胱小细胞癌罕见,Cramer等[2]于1981年首先报道膀胱SCC,至今国内外文献仅报道300余例。1990–2003年12月来我院收治膀胱SCC 4例,现将有关资料结合文献复习报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1990–2003年12月本科收治4例膀胱SCC,其中男性3例,女性1例,年龄63~83岁,平均71岁,病程1~5个月,均以无痛性血尿为主要临床症状入院,临床检查手术情况见表1。

1.2 病理与免疫组化检查

4例手术切除组织均送病理检查。标本用10%甲醛液固定,常规石蜡制片,HE染色及免疫组化染色。免疫组化检测采用S-P法,检测所用试剂及试剂盒均由福州迈新生物技术开发有限公司提供,严格按试剂盒说明进行操作,检测EMA、CgA、CK、NSE、SYN、WT_1、CD_{99}。

2 结果

2.1 病理诊断

4例病理诊断均为膀胱小细胞癌,其中1例合并膀胱移行细胞癌成分,1例合并鳞癌成分。临床分期分别为$T_3N_1M_0$、$T_2N_0M_0$、$T_2N_0M_0$、$T_3N_0M_0$。

作者简介:邓远忠(1968–),男,四川省普格县人,硕士研究生,主治医师,主要从事泌尿系肿瘤及结石方面的研究。电话:(023)89011009,E-mail: dyzh4734@sina.com

收稿日期:2006-07-12;修回日期:2007-03-28

表1 4例膀胱小细胞癌患者临床资料

病例	年龄(岁)	性别	B超及IVU	膀胱镜	手术方式及术中发现
1	72	男	左侧壁4.2 cm×4.6 cm占位,上尿路无扩张	左侧壁肿瘤	膀胱左侧壁肿瘤、直径约4.5 cm,无蒂、基底宽、侵及深肌层,行膀胱部分切除
2	66	男	右侧壁3.1 cm×1.5 cm占位,上尿路无扩张	右侧壁肿瘤	膀胱右侧壁肿瘤、直径约3 cm,蒂短、侵及浅肌层,行TUPBt
3	63	女	右前壁3.4 cm×2.8 cm占位,上尿路无扩张	右前壁肿瘤	膀胱前壁肿瘤、直径约3.5 cm,基底宽、侵及浅肌层,行全膀胱切除、回肠膀胱术
4	83	男	右侧壁3.8 cm×2 cm占位,左输尿管结石	右侧壁肿瘤	膀胱右侧壁肿瘤、直径约3.5 cm,蒂短、基底宽、侵及深肌层,行膀胱部分切除术

2.2 免疫组化结果

4例SCC均对CgA、NSE呈不同程度的阳性改变,其中CgA"++"1例、"+"3例;NSE"++"2例、"+"2例;其余免疫组化见表2,图1、2。

表2 4例膀胱小细胞癌患者免疫组化检查结果

病例	EMA	CgA	CK	NSE	SYN	WT_1	CD_{99}
1	-	+	-	++	+	-	-
2	-	++	+	++	-	-	-
3	+	+	-	+	+	-	-
4	-	+	-	+	-	-	-

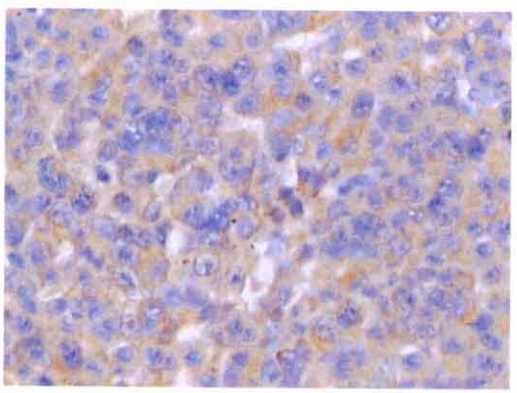


图1 免疫组化CgA(+)表达 (S-P×200)

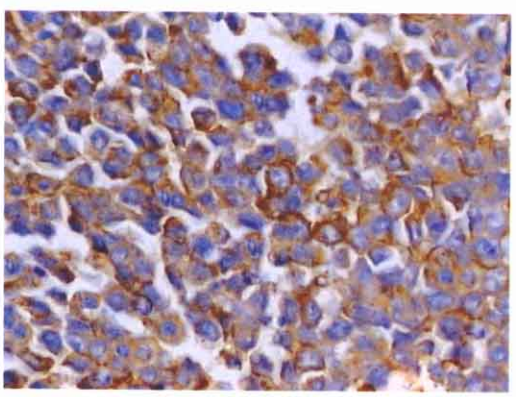


图2 免疫组化EMA(+)表达 (S-P×200)

2.3 随访

4例均进行随访。3例死于膀胱小细胞癌复发、转移,其中病例1确诊后生存11个月,病例2生存17个月,病例3生存26个月,确诊后平均生存时间为18个月。病例4术后无瘤生存35个月,仍在随访中。

3 讨论

膀胱SCC临床非常少见,在原发膀胱肿瘤中占0.5%~1%[1,3]。主要见于老年男性(男女比例约为5.1:1),平均年龄为67.8(20~91)岁,临床表现主要为无痛性血尿(90%),少数可伴有排尿困难、尿频、耻骨上不适等症状。偶有瘤外综合征如高钙、Cushing综合征、感觉神经病报道[4]。膀胱镜下肿瘤呈扁平或乳头状、息肉状生长,表面可伴有溃疡或出血;平均直径5.5(2~10)cm,可发生于膀胱任何部位,侧壁多见,其次为后壁、三角区、顶部和前壁,多数患者就诊时已达T_3以上并已出现转移(67%),常见的转移部位依次为区域淋巴结、肝、骨、肺及脑[4-7]。本组4例病例中,首发症状均为无痛性肉眼全程血尿,1例伴尿频、尿急;肿瘤位于侧壁3例、前壁1例。1例手术时即有区域淋巴结转移,1例术后15个月时肝转移,1例术后22个月时肺部转移。

SCC诊断主要依靠组织学、细胞形态学测定、免疫组化及细胞超微结构分析确诊。光学显微镜下SCC分为3种病理类型:①燕麦细胞型;②SCC中间细胞型;③混合细胞型。转移灶细胞形态与原发灶一致。膀胱SCC的组织学形态与其他部位的小细胞神经内分泌癌一致,膀胱SCC单纯型约占62%,而混合细胞型约占38%,后者最常见为伴移行细胞癌,其次为腺癌、鳞癌,偶有伴类癌瘤及肉瘤,3种病理类型的膀胱SCC在存活率上差异无统计学意义[4,8]。免疫组化染色:膀胱SCC表达多种上皮及神经内分泌标记物。上皮标记物中,上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和细胞角蛋白(cytokeratin, CK)阳性,但均不具有特异性[3]。而神经内分泌标记物中,突触素(synaptophysin)、嗜银蛋白颗粒(chromogranin A, CgA)是膀胱SCC特异性的标记物,有报道CgA特异性高达97%[9];神经元特异性烯醇酶(neurone-specific enolase, NSE)敏感性高,90%以上的膀胱SCC呈阳性,但仍不具特异性[4,10]。我们收治的4例SCC中,CgA、NSE均呈阳性,3例SYN阳性,与文献报道相符。电子显微镜观

察膀胱 SCC 的超微结构特征为：癌细胞细胞质减少，可见到稀少的膜包绕电子致密物质（直径 30 ~ 300 nm），位于质膜下或细胞质突内。但除了鉴别由小细胞及中等细胞组成的肿瘤外，电子显微镜较少用于膀胱 SCC 的诊断[11]。

膀胱 SCC 需与以下几种膀胱肿瘤相鉴别：①尿路上皮性肿瘤：因膀胱 SCC 病理表现可伴有移行细胞癌、鳞状细胞癌或腺癌等，因此临床中容易误诊。可据膀胱 SCC 的组织学特征及形态学测量加以鉴别，膀胱 SCC 较尿路上皮肿瘤的平均核面积要小。免疫组化尿路上皮肿瘤无神经内分泌标记的表达。②恶性淋巴瘤：也主要在黏膜下浸润，极少与移行上皮癌并发，可同时见于其他器官，细胞质内也无神经内分泌颗粒。③类癌：细胞形态较为一致，核膜薄，染色质均匀，核分裂像罕见，神经内分泌颗粒较多，少见转移。④原发于肺的膀胱 SCC：膀胱 SCC 常伴有移行上皮不典型增生及移行细胞癌的特点，对有肺转移而不能确定原发癌或者肺的原发 SCC 转移到膀胱者具有鉴别诊断意义。本组 4 例除 1 例术前取活组织病理检查诊断为膀胱移行细胞癌外，其余 3 例均仅据膀胱镜检诊断为膀胱癌，均未能明确病理性质。说明如仅靠术前膀胱镜检查，则易误诊。

膀胱 SCC 的治疗首选手术，手术方式有膀胱根治性切除、膀胱部分切除或经尿道肿瘤电切术。由于膀胱 SCC 肿瘤体积较大、恶性度高、易浸润、可能较早发生转移等生物学特性，单纯手术治疗效果不佳。文献报道 2 组共 7 例患者单纯行膀胱根治性切除者术后生存时间仅为 1 ~ 25 个月，平均 9.5 个月[3,12]。而多数学者认为尽早手术特别是根治性膀胱切除联合化疗能提高疗效，术后生存时间可达 34 个月至 9 年[8,13]。化疗包括全身化疗或局部动脉导管化疗。目前常用的化疗药物有顺铂、阿霉素、环磷酰胺及 VP16 等，而且联合化疗优于单一药物化疗。全身联合化疗方案最常用者 MVAC 方案（氨甲喋呤、长春新碱、阿霉素、顺铂）。局部动脉导管化疗可以使局部化疗药物浓度增高，全身副作用低，患者耐受性好，能提高化疗的安全性。单纯放疗效果较差，平均生存时间不足 8 个月，但如放疗联合化疗，则可明显提高患者生存时间，长者可达 4 年以上[14]。本组 1 例行膀胱全切、术后联合 MVAC 方案化疗 4 疗程者，术后生存时间为 26 个月，较单纯行膀胱部分切除及 TUR-Bt 联合化疗者长。

由于膀胱 SCC 的生物学特征，导致了其预后较差。因此在临床工作中应争取早发现、早诊断、早手术 + 联合化疗或联合放化疗以提高膀胱 SCC 的存活率。

参考文献：

[1] Ihde D C, Pass H I, Glatstein E J. Small cell lung cancer [M]// DeVita VT, Jr., Hellman S, Rosenberg S A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 911 - 949.

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

[3] 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.

[4] Abbas F, Civantos F, Benedetto P, *et al*. Small cell carcinoma of the bladder and prostate[J]. Urology, 1995, 46 (5): 617 - 630.

[5] Holmang S, Borghede G, Johansson S L. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases[J]. J Urol, 1995, 153 (6): 1820 - 1822.

[6] Blomjous C E, Vos W, De-Voogt H J, *et al*. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases[J]. Cancer, 1989, 64 (6): 1347 - 1357.

[7] Acs G, Gupta P K, Baloch Z W. Cytomorphology of high-grade neuroendocrine carcinoma of the urinary tract[J]. Diagn Cytopathol, 2000, 23 (2): 92 - 96.

[8] Grignon D J, Ro J Y, Ayala A G, *et al*. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases[J]. Cancer, 1992, 69 (2): 527 - 536.

[9] Iczkowski K A, Shanks J H, Allsbrook W C, *et al*. Small cell carcinoma of urinary bladder is differentiated from urothelial carcinoma by chromogranin expression, absence of CD44 variant 6 expression, a unique pattern of cytokeratin expression, and more intense gamma-enolase expression[J]. Histopathology, 1999, 35(2): 150 - 156.

[10] Sved P, Gomez P, Manoharan M, *et al*. Small cell carcinoma of the bladder[J]. BJU Int, 2004, 94(1): 12 - 17.

[11] Ordonez N G, Khorsand J, Ayala A G, *et al*. Oat cell carcinoma of the urinary tract. An immunohistochemical and electron microscopic study[J]. Cancer, 1986, 58 (11): 2519 - 5930.

[12] Lopez J I, Angulo J C, Flores N, *et al*. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological study of six cases [J]. Br J Urol, 1994, 73 (1): 43 - 49.

[13] Cheng D L, Unger P, Forscher C A, *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.

[14] Bastus R, Caballero J M, Gonzalez G, *et al*. Small cell carcinoma of the urinary bladder treated with chemotherapy and radiotherapy: results in five cases[J]. Eur Urol, 1999, 35 (4): 323 - 326.

（编辑　陈聪连）