

原发性膀胱小细胞神经内分泌癌一例并文献复习

冯福东, 邱志磊*

青岛大学附属青岛市立医院泌尿外科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月16日

摘要

目的: 探讨膀胱小细胞癌临床表现和病理特征、诊断及治疗方法。方法: 报道一例原发性膀胱小细胞癌的诊治经过, 查阅文献对膀胱小细胞癌流行病学及临床表现、病理特征、诊断、治疗方法及预后进行探讨分析。结果: 患者因无痛性肉眼血尿入院, 行经尿道膀胱肿瘤电切术, 术后病理确诊膀胱小细胞癌合并尿路上皮癌, 拒绝根治性膀胱切除术, 行膀胱光动力治疗 + 放疗 + 化疗, 目前正在随访中。膀胱小细胞癌临床罕见, 分化程度低、侵袭性强, 易复发转移, 预后较差, 诊断主要依靠组织病理学检查, 目前尚无标准的治疗方案, 早发现早诊断早治疗是提高预后的关键。

关键词

膀胱小细胞癌, 神经内分泌癌, 病例报道

One Case of Primary Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of Bladder and Literature Review

Fudong Feng, Zhilei Qiu*

Department of Urology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 16th, 2023

Abstract

Objective: To explore the clinical manifestations and case characteristics, diagnosis and treatment

*通讯作者。

of small cell carcinoma of the bladder. **Methods:** The diagnosis and treatment process of a case of primary small cell carcinoma of the bladder was reported, and the epidemiology, clinical manifestations, pathological features, diagnosis, treatment and prognosis of small cell carcinoma of the bladder were discussed and analyzed by consulting the literature. **Results:** The patient was admitted to the hospital due to painless gross hematuria and underwent transurethral resection of bladder tumor. After the postoperative pathological diagnosis of small cell carcinoma of the bladder combined with urothelial carcinoma, she refused radical cystectomy and underwent bladder photodynamic therapy + radiotherapy + chemotherapy. Currently, the patient is being followed up. Small cell carcinoma of the bladder is clinically rare, with low degree of differentiation, strong invasiveness, easy recurrence and metastasis, and poor prognosis. The diagnosis mainly depends on histopathological examination. At present, there is no standard treatment plan. Early detection, early diagnosis and early treatment are the key to improving prognosis.

Keywords

Small Cell Carcinoma of the Bladder, Neuroendocrine Carcinoma, Case Report

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

膀胱小细胞癌(Small Cell Carcinoma of the Bladder, SCCB)自 1981 年首次报道, 发病率约占所有原发性膀胱肿瘤的 0.5%~1%, 目前尚不清楚其明确的病因和发病机制[1]。由于这种疾病的罕见性, 目前没有前瞻性的研究来评估最佳的治疗方法。现结合一例原发性膀胱小细胞神经内分泌癌的临床资料, 对该疾病的流行病学、发病机制、临床表现、病理特征、诊断、治疗方案进行综合分析。本研究经我院伦理委员会批准, 研究对象签署知情同意书。

2. 病历资料

患者女性, 75 岁, 因“肉眼血尿半月余, 加重 2 天”入院。患者半月前无明显诱因出现间断全程无痛肉眼血尿, 伴尿频, 夜尿 6~7 次/夜, 不伴血块、腰痛、发热、排尿困难等症状, 未予诊治。2 天前上述症状加重, 于我院门诊就诊, 行泌尿系彩色多普勒超声检查: 膀胱左后壁不规则等回声团向腔内凸起, 大小约 2.5 × 2.1 cm, 形态不规则, 边界尚清, CDFI 示内部血流信号丰富。既往史: “腔隙性脑梗死”病史 2 年, 肺结节病史 2 年, 胆囊结石病史 5 年, 右侧下肢静脉曲张病史 10 余年, 余无特殊。专科查体: 双肾区无明显叩击痛, 双输尿管走行区无明显压痛, 膀胱区无膨隆, 无压痛及反跳痛, 尿道外口未见明显脓性分泌物。

入院后完善检查, 盆腔 CT 增强(见图 1): 膀胱充盈良好, 后壁见类圆形软组织密度灶, 边界尚清, 直径约 17 mm, 增强扫描后明显强化, 后壁略增厚。子宫形态大小自然, 双侧附件区未见明显异常, 盆腔内未见明显肿大淋巴结。膀胱后壁异常强化灶, 考虑膀胱癌。

手术治疗: 行经尿道膀胱病损电切术, 术中发现一处菜花样肿瘤, 位于膀胱后壁, 肿瘤周围卫星灶多处, 肿瘤距离输尿管开口 > 3 cm, 肿瘤为有蒂, 蒂短, 广基。生理盐水冲洗下, 电切膀胱肿瘤至深肌层, 将肿瘤完全切除, 彻底电凝止血。将肿瘤基底部周围正常膀胱粘膜电凝一圈。Ellik 冲洗膀胱, 排空肿瘤组织块, 用电切环将膀胱内剩余肿瘤组织块取出, 再次检查膀胱肿瘤创面, 未见出血。



Figure 1. Enhanced CT of the pelvis shows round soft tissue density lesions on the posterior wall
图 1. 盆腔增强 CT 示后壁类圆形软组织密度灶

术后病理报告: (膀胱肿瘤)灰白灰红碎组织一堆, 合计 $3 \times 2.5 \times 0.6$ cm, 病理诊断(见图 2): (膀胱)小细胞神经内分泌癌伴浸润性尿路上皮癌, 癌组织侵达固有肌层。免疫组化结果(见图 3): CK20 (-), Ki67 (80%), p53 (错义突变), p63 (-), GATA3 (+), CD138 (部分+), CK (+), Vim (-), CK7 (+), HER2 (0), CgA (+), Syn (+), CD56 (+), NSE (弱+), PSA (-)。

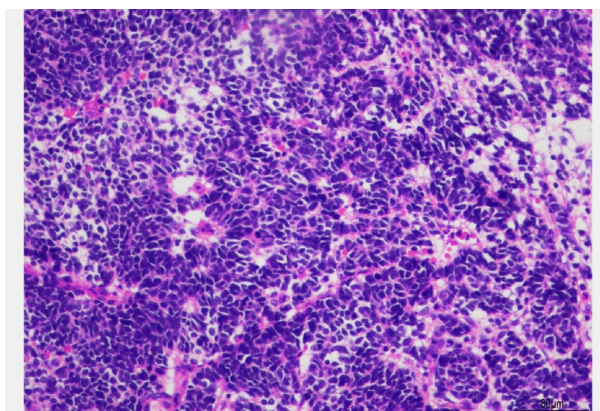


Figure 2. Immunohistochemistry of small cell carcinoma of the bladder showing small cells with sparse cytoplasm and hyperchromatic nuclei (hematoxylin and eosin $\times 200$)
图 2. 膀胱小细胞癌免疫组化示小细胞, 胞浆稀疏, 核深染(HE $\times 200$)

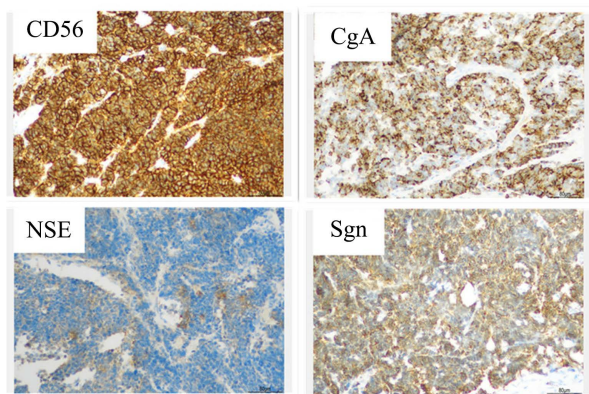


Figure 3. Immunohistochemical staining shows expression of different cell markers
图 3. 免疫组化染色显示不同细胞标记物的表达

告知患者病情, 患者拒绝行根治性膀胱切除术, 术后 3 周给予膀胱光动力治疗, 术后 1 月给予患者 VMAT 放疗: PCTV1: 全膀胱放疗, DT5040cGy/28f; PCTV2 (加量区): 瘤旁区, DT1440cGy/28f。共 36 次。同时给予顺铂 0.13gd1 方案化疗, 化疗 3 周期后, 目前正在随访中。

3. 讨论

3.1. 流行病学

膀胱癌是泌尿系统第二常见的恶性肿瘤, 发病占有恶性肿瘤的 5% [2]。约 90% 的膀胱癌是尿路上皮癌, 其次是鳞癌(5%~8%)和腺癌(1%~2%), 非上皮恶性肿瘤很少见, 主要包括小细胞癌和肉瘤等[3]。小细胞癌是一种高度恶性肿瘤, 主要发生在肺和食管, 肺外小细胞癌仅占有小细胞癌的 4%。膀胱小细胞癌在原发性膀胱恶性肿瘤中的占比小于 1%, 男女比例约 3:1, 平均发病年龄 66.9 岁[4]。79% 的患者有吸烟史, 吸烟可能是导致这种疾病的原因之一[5]。其它潜在危险因素包括膀胱结石、慢性膀胱炎症和对膀胱的操作等[5] [6]。

病生: 膀胱小细胞癌的发病机制尚不清楚。大部分学者认为膀胱小细胞癌起源于尿路上皮中的多潜能干细胞[7]。第一, 膀胱小细胞癌经常与其他组织类型恶性肿瘤成分共存, 这一比例可达到 60%~90%, 小细胞癌最常与尿路上皮癌共存, 偶尔可与腺癌和鳞状细胞癌共存[8]。第二, 分子遗传学显示与膀胱小细胞癌共存的尿路上皮癌缺失几乎相同的等位基因, 表明这些细胞具有相同的克隆起源[9]。另一种学说是神经内分泌干细胞学说, 即膀胱小细胞癌起源于膀胱内的神经内分泌细胞的恶性转化。膀胱小细胞癌与膀胱副神经节瘤和神经纤维瘤一样, 可能源于神经嵴的低分化粘膜下细胞[4] [5]。第三个假设是 SCCB 起源于其他恶性肿瘤的极端化生[10]。这种理论可以解释 SCCB 常见的混合组织模式, 但一部分原发性 SCCB 与其他类型的细胞肿瘤无关。

3.2. 临床表现

膀胱小细胞癌的症状与尿路上皮癌的症状相似。无痛性肉眼血尿是最常见的症状, 可出现在大于 90% 的患者[8]。其他常见症状包括排尿困难, 尿路梗阻, 盆腔疼痛和尿路感染等。一些患者还可能出现厌食、疲劳和体重减轻等全身症状。库欣综合征、高钙血症、感觉神经病变等副瘤综合征非常罕见[11]。

3.3. 病理特征

膀胱镜下膀胱小细胞癌与尿路上皮癌无明显差异。Blomjous 等[12]描述了 18 个肿瘤的大体形态。肿瘤为 2~10 cm 的实性肿块(平均 5.5 cm), 其特征是表面有溃疡、出血或合并坏死区域。SCCB 最常发生在膀胱外侧壁(54%), 其次是后壁(20%)、三角区(10%)、圆顶(8%)、和前壁(8%)。光镜下可见圆形蓝色细胞, 肿瘤由相对均匀的小细胞组成, 细胞质稀少, 核呈圆形、梭形或多形性, 深染, 核仁不明显, 核分裂像多见[13]。电镜下主要特征为胞浆内存在致密核神经分泌颗粒, 直径 30~300 nm。免疫组化显示 NSE (Neuron-Specific Enolase)、Syn (Synaptophysin)、CgA (ChromograninA)、CD56 等神经内分泌标记物有一种或多种阳性, 以 NSE 最敏感, 多为强阳性。

3.4. 诊断

由于大多数患者出现肉眼血尿, 最初的临床评估包括病史和体格检查、上尿路检查(IVU ± 超声检查)和尿液细胞学检查, 若可疑膀胱癌, 随后进行膀胱镜检查 and 经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)。膀胱小细胞癌在临床表现、影像学检查、膀胱镜检查没有特异性, 诊断主要取决于膀胱镜活检病变和术后组织病理学检查, 如光镜细胞形态学、细胞超微结构电镜检查 and 免疫组织化学检查。一旦诊断出膀胱鳞状细胞

癌, 患者应做腹部和骨盆 CT, 骨扫描和胸部 X 光检查。出现神经系统症状或体征需要进行脑部 CT 检查。

3.5. 鉴别诊断

首先要排除转移性小细胞癌, 通常起源于肺, 需结合病史、影像学资料等加以鉴别。其次, 由于膀胱小细胞癌的临床表现及影像学检查与其它膀胱恶性肿瘤无明显差异, 要依靠病理及免疫组化染色与浸润性低分化尿路上皮癌、小细胞性黑色素瘤, 滑膜肉瘤、恶性淋巴瘤等鉴别[14]。

3.6. 治疗

膀胱小细胞癌是临床上较为罕见的肿瘤, 缺乏前瞻性的研究, 没有标准的治疗方案, 现有的治疗方案是从小细胞肺癌和膀胱尿路上皮癌的治疗中推断出来的。治疗方式包括手术、化疗和放疗。对于合并尿路上皮癌的患者, 手术治疗是主要治疗方式。手术治疗包括根治性膀胱切除术、膀胱部分切除术和 TURBT。膀胱小细胞癌进展快, 诊断时通常存在转移, 单纯手术治疗是不够的。Cheng 等[8]报道了 64 例患者, 认为单独行膀胱切除术的患者与未行膀胱切除术并接受联合治疗的患者相比, 没有明显的生存差异。单纯接受膀胱切除术患者的 1 年和 5 年疾病特异性生存率分别为 57% 和 16%; 未行膀胱切除术患者的 1 年和 5 年疾病特异性生存率分别为 55% 和 18% ($P = 0.65$)。膀胱小细胞癌对化疗敏感, 通常用于局部切除前缩小原发肿瘤的新辅助治疗, 或用于手术切除后的辅助治疗。膀胱小细胞癌最常用的化疗方案是基于铂的化疗(依托泊苷和顺铂)。依托泊苷 100 mg/m^2 静脉注射 3 天, 每 3 周重复 1 次; 顺铂 $70\sim 100 \text{ mg/m}^2$ 静脉注射 1 天, 每 3 周一个周期[15]。其他化疗方案包括环磷酰胺/阿奇霉素、紫杉醇、卡铂和伊立替康等。Mackey 等[16]回顾了 106 例 SCCB, 发现根治性手术和基于顺铂的化疗是独立的预后因素。Sanjay 等[17]发现接受新辅助化疗后根治性膀胱切除术的患者生存率最高, 3 年 OS 为 53% (95% CI 19~79), 而单独根治性手术组为 39% (95% CI 17~60), 根治性手术+辅助化疗组为 14% (95% CI 1~43)。Siefker 等[18]报告称, 新辅助化疗可以减少术前分期, 有利于手术切除, 延长患者的生存时间。对于有骨转移的膀胱小细胞癌, 建议放射治疗[19]。此外, 经导管髂内动脉化疗可用于身体素质较差或无法切除的原发性肿瘤患者。

3.7. 预后

SCCB 患者就诊时往往有肌层浸润。未接受治疗的患者中位生存期为 4~5 个月, 而接受治疗的患者中位生存期为 12~24 个月[4]。Daniel 等[20]回顾性分析了 960 例 SCCB 患者, 中位总生存期为 8.6 个月。其中初诊无远处转移组 13 个月, 初诊有远处转移组 5.3 个月($P < 0.0001$)。Choong 等[21]回顾性研究了 44 例 SCCB 患者, 总体中位生存期为 1.7 年, 总体 1 年、3 年和 5 年生存率分别为 61.4%、27.3% 和 25.0%。最常见的转移部位为腹膜后淋巴结、肝、肺、骨和脑[15]。

4. 结论

膀胱小细胞癌临床罕见, 分化程度低、侵袭性强, 易复发转移, 预后较差。大多数膀胱小细胞癌患者有血尿症状, 在临床表现及影像学检查上无特异性, 诊断依赖于组织学形态检查及免疫组化。根治性膀胱切除术联合新辅助化疗可以提高生存时间。SCCB 和其他膀胱肿瘤在治疗方案上有明显区别, 我们应该提高对该疾病的认识并仔细检查组织样本, 以避免误诊、漏诊和延误治疗时机。

参考文献

- [1] Cramer, S.F., Aikawa, M. and Cebelin, M. (1981) Neurosecretory Granules in Small Cell Invasive Carcinoma of the Urinary Bladder. *Cancer*, **47**, 724-730.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810215\)47:4<724::AID-CNCR2820470417>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810215)47:4<724::AID-CNCR2820470417>3.0.CO;2-2)

- [2] Gkirlemis, K., Miliadou, A., Koukourakis, G., *et al.* (2013) Small Cell Carcinoma of the Bladder: A Search of the Current Literature. *Journal of BUON*, **18**, 220-226.
- [3] Chen, Z., Liu, Q., Chen, R., *et al.* (2017) Clinical Analysis of Small Cell Carcinoma of the Bladder in Chinese: Nine Case Reports and Literature Reviews. *World Journal of Surgical Oncology*, **15**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1079-y>
- [4] Koay, E.J., The, B.S., Paulino, A.C., *et al.* (2011) A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis of Small Cell Carcinoma of the Bladder: Epidemiology, Prognostic Variables, and Treatment Trends. *Cancer*, **117**, 5325-5333. <https://doi.org/10.1002/cncr.26197>
- [5] Pant-Purohit, M., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., *et al.* (2010) Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *Histology and Histopathology*, **25**, 217-221.
- [6] Gkirlemis, K., Miliadou, A., Koukourakis, G., *et al.* (2013) Small Cell Carcinoma of the Bladder: A Search of the Current Literature. *Journal of BUON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, **18**, 220-226.
- [7] Cheng, L., Jones, T.D., McCarthy, R.P., *et al.* (2005) Molecular Genetic Evidence for a Common Clonal Origin of Urinary Bladder Small Cell Carcinoma and Coexisting Urothelial Carcinoma. *The American Journal of Pathology*, **166**, 1533-1539. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62369-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62369-3)
- [8] Cheng, L., Pan, C.X., Yang, X.J., *et al.* (2004) Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: A Clinicopathologic Analysis of 64 Patients. *Cancer*, **101**, 957-962. <https://doi.org/10.1002/cncr.20456>
- [9] Erdem, G.U., Ozdemir, N.Y., Demirci, N.S., *et al.* (2016) Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: Changing Trends in the Current Literature. *Current Medical Research and Opinion*, **32**, 1013-1021. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1155982>
- [10] Sved, P., Gomez, P., Manoharan, M., *et al.* (2004) Small Cell Carcinoma of the Bladder. *BJU International*, **94**, 12-17. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2003.04893.x>
- [11] Church, D.N. and Bahl, A. (2006) Clinical Review—Small Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancer Treatment Reviews*, **32**, 588-593. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.07.013>
- [12] Blomjous, C.E., Vos, W., De Voogt, H.J., *et al.* (1989) Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. A Clinicopathologic, Morphometric, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of 18 Cases. *Cancer*, **64**, 1347-1357. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890915\)64:6<1347::AID-CNCR2820640629>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890915)64:6<1347::AID-CNCR2820640629>3.0.CO;2-Q)
- [13] Koga, F., Yokoyama, M. and Fukushima, H. (2013) Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: A Contemporary Review with a Special Focus on Bladder-Sparing Treatments. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **13**, 1269-1279. <https://doi.org/10.1586/14737140.2013.851605>
- [14] 刘运荣, 聂峰, 杨建均, 等. 膀胱小细胞癌合并浸润性尿路上皮癌及腺癌临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(3): 157-161.
- [15] Dong, W.X., Ping, Y.X., Liang, W.C., *et al.* (2013) Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder Diverticulum: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **9**, 151-153. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.110372>
- [16] Mackey, J.R., Au, H.J., Hugh, J., *et al.* (1998) Genitourinary Small Cell Carcinoma: Determination of Clinical and Therapeutic Factors Associated with Survival. *Journal of Urology*, **159**, 1624-1629. <https://doi.org/10.1097/00005392-199805000-00058>
- [17] Patel, S.G., Stimson, C.J., Zaid, H.B., *et al.* (2014) Locoregional Small Cell Carcinoma of the Bladder: Clinical Characteristics and Treatment Patterns. *Journal of Urology*, **191**, 329-334. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.09.009>
- [18] Siefker-Radtke, A.O., Dinney, C.P., Abrahams, N.A., *et al.* (2004) Evidence Supporting Preoperative Chemotherapy for Small Cell Carcinoma of the Bladder: A Retrospective Review of the M. D. Anderson Cancer Experience. *Journal of Urology*, **172**, 481-484. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000132413.85866.fc>
- [19] Bex, A., Sonke, G.S., Pos, F.J., *et al.* (2010) Symptomatic Brain Metastases from Small-Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: The Netherlands Cancer Institute Experience and Literature Review. *Annals of Oncology*, **21**, 2240-2245. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq225>
- [20] Geynisman, D.M., Handorf, E., Wong, Y.N., *et al.* (2016) Advanced Small Cell Carcinoma of the Bladder: Clinical Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes in 960 Patients and Comparison with Urothelial Carcinoma. *Cancer Medicine*, **5**, 192-199. <https://doi.org/10.1002/cam4.577>
- [21] Choong, N.W., Quevedo, J.F. and Kaur, J.S. (2005) Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. The Mayo Clinic Experience. *Cancer*, **103**, 1172-1178. <https://doi.org/10.1002/cncr.20903>