

文章编号 1006-8147(2019)02-0173-03

经验交流

9例膀胱小细胞癌诊治分析

费夏俊, 林毅

(天津医科大学总医院泌尿外科, 天津 300052)

关键词 膀胱; 小细胞癌; 诊断; 治疗

中图分类号 R737.14

文献标志码 B

小细胞癌主要发生于肺脏, 约占肺脏恶性肿瘤的15%~20%, 也可见于其他器官, 如胃肠道、皮肤、泌尿系统等^[1]。膀胱小细胞癌(small cell carcinoma of bladder, SCCB)是一种来源于膀胱移行上皮的神经内分泌肿瘤, 仅占膀胱肿瘤的0.35%~0.7%, 且具有分化程度低、易早期转移、预后差等特点^[2]。由于该病发病率极低, 因此目前对其认识与诊治尚不完善。2010年5月-2017年8月我院共收治9例SCCB患者, 现报告如下。

1 资料与方法

本组9例, 男7例, 女2例, 平均年龄63.8(48~82)岁。4例因肉眼血尿就诊, 其中3例为无痛, 另1例伴尿痛, 3例因尿路刺激征就诊, 另2例无症状, 因体检发现而就诊。术前泌尿系B超提示膀胱内占位性病变, 平均肿瘤大小3.2(1.8~6.5)cm, 单发病变者7例, 位于顶壁3例, 左侧壁1例, 右侧壁2例, 三角区1例; 多发病变者2例, 分别位于顶壁+左侧壁、三角区+左侧壁。术前MRI提示侵犯前列腺者2例, 伴盆腔淋巴结转移者1例。尿脱落细胞学检查5例阳性, 2例阴性, 另2例可疑阳性。术前胸片或胸CT检查发现1例患者右下肺可疑结节, 其余8例无明显病灶。6例患者行经尿道膀胱镜检查, 液体介质为生理盐水, 4例表现为广基、无蒂的圆形或类圆形肿物, 其中3例肿瘤表面伴接触性出血, 2例肿瘤周围粘膜出现炎症表现; 其余2例表现为“绒毛样”或“水草样”病变, 1例肿瘤基底部可见肉眼出血点。

1例患者术前行左侧腋下淋巴结活检发现转移性小细胞癌, 患者及家属拒绝手术治疗, 行规律CE方案(卡铂200 mg, 1 d/21 d; VP-16 100 mg, 1~4 d/21 d)全身化疗, 其余8例患者均接受手术治疗。其中, 行经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)者4例, 膀胱部分切除术者1例, 膀胱全切+尿流改道术者3例(2

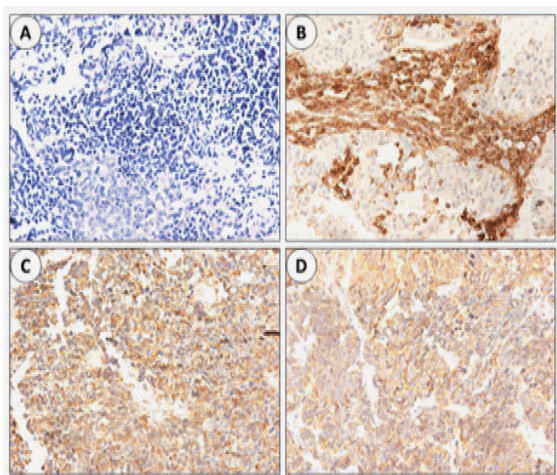
例为回肠导管术, 1例为输尿管皮肤造口术)。4例TURBT手术患者中, 2例行表柔比星(50 mg/次)膀胱灌注治疗, 2例分别接受CE、GC(吉西他滨1 600 mg, 1、8 d/21 d; 顺铂120 mg, 2 d/21 d)方案全身化疗。另4例手术患者中3例行CE方案化疗, 1例行GC方案化疗。

2 结果

2.1 病理结果 所有患者均经病理学检查证实为原发性SCCB(图1), 其中单纯SCCB 5例, 合并尿路上皮癌2例, 合并前列腺腺癌1例。根据UICC(2009年, 第7版)TNM分期标准, T₁N₀M₀期2例, T₂N₀M₀期2例, T₄N₀M₀期1例, T₂N₁M₀期1例, T₄N₁M₀期2例, T₄N₁M₁期1例。根据AJCC(2010年, 第7版)分期标准, I期2例, II期2例, III期1例, IV期4例。T₄期患者4例, 其中侵犯前列腺及精囊者3例, 侵犯子宫者1例。免疫组化结果提示5例单纯SCCB患者中, NSE阳性5例, CgA阳性4例, Syn阳性4例, CK20阳性2例, CK7阳性2例, 5例患者LCA均为阴性; 2例复合肿瘤患者中, NSE阳性2例, CgA阳性2例, Syn阳性1例, LCA阴性2例; 合并前列腺腺癌患者免疫组化结果示前列腺腺癌(偶发癌), Gleason评分3+3=6分, 左、右精囊未见癌侵, NSE、CgA、PSA、P504s均为阳性, P63阴性。

2.2 随访结果 9例患者均获随访, 平均随访时间16.3(5~39)月, 7例患者在随访期间死亡, 确诊后平均生存时间13.0个月, 另2例仍存活。行TURBT治疗的4例患者中, 2例因肿瘤全身转移分别死于术后9、26个月, 1例于术后12月死于肺转移, 另1例术后已39个月, 仍存活。行膀胱部分切除的患者于术后19个月死于肿瘤全身转移。行膀胱全切+尿流改道术的3例患者中2例术后病理检查发现局部淋巴转移, 1例于术后5个月死于肿瘤全身转移, 1例于术后8个月死于肺转移, 另1例术后已17个月, 仍存活。1例术前穿刺确诊转移性小细胞癌患者经CE方案化疗6个周期后, 于术后12个月死于肿

瘤全身转移。



A. HE 染色; B. 免疫组化染色示 NSE 阳性; C. CgA 阳性; D. Syn 阳性
图1 SCCB 镜下 HE 及免疫组化染色($\times 200$)

3 讨论

3.1 流行病学与病因学 神经内分泌肿瘤可分为小细胞癌和大细胞癌,小细胞癌多见于肺脏,也可发生于胃肠道、皮肤、泌尿系统等组织^[1]。膀胱癌是一种常见的泌尿系统肿瘤,而膀胱小细胞癌(SCCB)却十分罕见,仅占膀胱癌的 0.35%~0.7%,多发生在 60 岁以上老年人群中,且超过一半的 SCCB 伴移行细胞癌浸润^[2]。Choong 等报道了梅奥诊所 28 年间共接诊的 8 345 例膀胱癌患者中,只有 44 例原发 SCCB 患者,占总人数的 0.53%^[2]。有研究表明男性更易罹患 SCCB,该病的男、女性别比约为 3:1,且发病患者往往伴有吸烟史,这些结论与膀胱上皮肿瘤病因相似^[3-4]。本组患者平均年龄 63.8 岁,合并尿路上皮癌者 2 例,有吸烟史者 5 例。此外,膀胱慢性炎症、侵入性操作、膀胱结石及 SCCB 家族史对该病的发生也具有潜在影响^[5]。

SCCB 的发病机制可能与基因片段丢失、携带致癌基因的染色体片段扩增等有关^[5-6]。关于 SCCB 的组织来源尚不明确,目前存在多种假说,最广泛接受的一种理论认为 SCCB 起源于肿瘤多能干细胞,该理论也解释了为何 SCCB 常与其他类型膀胱肿瘤并存,尤其是移行细胞癌,该理论同时认为同一致癌因素(如吸烟)会诱发正常尿路上皮细胞转化为不同类型肿瘤细胞。另一种理论认为该肿瘤起源于尿路上皮细胞中并存的神经内分泌细胞。尽管这类细胞很少,但常被认为是与肠道嗜铬细胞相似的细胞,即胺前体摄取脱羧化(APUD)细胞^[7]。Siddiqui 等^[8]对 5-羟色胺及其拮抗剂参与的小鼠膀胱癌增殖的研究表明,神经内分泌细胞本身并不增

殖,而是通过释放生长因子和神经肽(血清素、5-羟色胺、铃蟾肽等)等物质改变肿瘤微环境进而促进肿瘤生长和分化。另一理论认为 SCCB 起源于正常或化生的尿路上皮神经内分泌细胞^[9]。

3.2 临床表现与疾病诊断 SCCB 的临床表现与膀胱癌相似,以无痛肉眼血尿最常见,也可出现排尿困难、体质量减轻、反复尿路感染等症状^[2-10]。副瘤综合征(如高钙血症、Cushing 综合征、感觉神经病变等)可见于前列腺及肺小细胞癌患者,在 SCCB 患者中极其罕见^[9]。与其他病理类型膀胱癌相比,SCCB 侵袭性更高,极易发生早期转移,最常见转移部位是局部或远处淋巴结、肺脏、肝脏和骨骼^[11]。本组 9 例患者中,首发症状中出现肉眼血尿者有 6 例,尿路刺激征者 1 例,另外 2 例无明显症状,无副瘤综合征表现。1 例患者于就诊时已出现一侧腋下淋巴结肿大,经病理学证实为转移性小细胞癌。由于 SCCB 高侵袭性特点,患者中位生存时间往往小于 1 年。Cheng 等^[12]对 64 例 SCCB 患者的临床病理资料进行分析后发现,年龄、症状、吸烟史、是否同时并发其他类型膀胱癌、手术方式、化疗和放疗等因素与 SCCB 患者总体生存率(OS)无显著关系,影响 SCCB 预后潜在的因素为患者状态及疾病进展程度^[11]。经膀胱根治术治疗的尿路上皮癌患者的 5 年无病生存率(DFS)和 OS 分别为 60%和 68%,该比例在 SCCB 患者中只有 10%和 10%;T1 期以上患者的 5 年 OS 为 52.6% vs. 22.7%;肿瘤转移患者的 5 年 OS 为 10.0% vs. 5.1%^[5,13]。本组 9 例患者经 5~39 个月的随访,仅 2 例仍存活,7 例死亡患者平均生存时间为 13.0 个月,5 例死于肿瘤全身转移,另 2 例死于肺转移。

约 40%~80%的 SCCB 可与其他类型膀胱癌共存,如移行细胞癌、鳞状细胞癌和腺癌^[11]。尿脱落细胞学检查阳性提示泌尿系统存在尿路上皮癌的可能,但是其对 SCCB 的诊断尚无明确指导意义。本组患者中有 5 例(55.6%)术前尿脱落细胞学检查阳性,仅 2 例经病理学检查出合并尿路上皮癌。SCCB 在 B 超或 CT 检查下多表现为广基、无蒂的息肉或乳头样占位,偶尔也可表现为绒毛样病变。膀胱镜下肿瘤表面可伴接触性出血,基底部较宽,可浸润膀胱肌层或全层,但仅凭肉眼仍难与其他类型膀胱癌鉴别,诊断主要依靠病理学检查。光镜下 SCCB 组织内可见零散分布的类圆形或梭形小细胞,核染较浓,核仁不明显,染色质呈颗粒状并可见有丝分裂相,胞质稀少,分化较差,细胞间缺乏腺状或巢状结构,可见广泛点片状肿瘤坏死区^[14]。典型的小细胞形态是诊断 SCCB 的最重要依据(图 1A)。电镜下

SCCB最具诊断价值的特征是直径80~250 nm的神经内分泌颗粒,位于质膜下或胞质突内,圆而致密,胞质内粗面内质网较多,其余细胞器不发达^[15]。免疫组化也可帮助诊断SCCB,神经内分泌细胞标志如NSE、CgA、Syn等在SCCB组织中阳性率分别为88%、50%、72%,本组9例患者上述三种指标阳性率分别为100%、77.8%、66.7%(图1B,C,D)。但NSE也可见于高级别尿路上皮癌中。此外,上皮细胞标记物如EMA、CK7、LCA、CD20等亦可用于鉴别SCCB,但不具有特异性^[16]。Mukesh等^[17]研究发现与混合型SCCB相比,单纯SCCB患者的预后更差,本组2例混合型SCCB患者1例于术后12月因肺转移死亡,另1例行TURBT术后已随访39个月,目前仍存活,且无肿瘤转移征象。

3.3 治疗及预后 SCCB的治疗原则同小细胞肺癌(SCLC)相似,有多种治疗措施,如TURBT、膀胱部分/根治性切除术、化疗以及放疗,但是由于疾病的罕见性和临床研究的缺乏,尚无标准治疗方案,主要依据肿瘤的分期和进展程度而定^[5]。美国国家综合癌症网络(NCCN)2017版指南推荐对于非局部晚期SCLC,可行手术治疗联合化疗;对于局部晚期SCLC,可行放化疗联合治疗;对于转移性SCLC,仅推荐化疗^[18]。有研究认为即使是局限性SCCB,单纯TURBT治疗也不足以控制肿瘤进展。本组中4例患者行TURBT手术,其中3例分别于术后9、12、26月因肿瘤转移死亡,另1例术后39个月,仍存活,因此笔者认为TURBT是否适用于小的局限性SCCB尚不明确,仍需进一步研究。Siefker等^[19]比较了不同联合治疗方案(新辅助化疗+手术 *vs.* 手术+术后化疗)对SCCB患者预后的影响,结果发现两组患者的5年生存率分别为78%和36%,术前新辅助化疗可明显延长SCCB患者术后生存时间。Church等也证实新辅助化疗联合手术治疗的SCCB患者可获得较长的生存时间。两位作者均指出pT2期以下的SCCB患者经此治疗后的整体预后更好,Siefker进行了一项为期2年的随访,无患者出现肿瘤相关性死亡^[19]。本组9例患者因术前无法确定病理类型,故未行新辅助化疗,7例患者行术后化疗,其中,CE方案5例,GC方案2例,5例死亡,平均生存时间15.6个月。笔者认为对于局限期SCCB,术前化疗有助于减小肿瘤体积,增加手术成功率,术后化疗可清除潜在的微转移灶,提高患者生存率。

由于缺乏不同化疗方案的对比研究,因此目前还没有最佳化疗方案,具体方案的选择应视病理情况及疾病进展程度而定。混合型小细胞癌对MVAC

方案(甲氨蝶呤+长春新碱+阿霉素+顺铂)反应较好,单纯小细胞癌对顺铂-依托泊苷或异环磷酰胺/阿霉素方案有反应。由于顺铂具有强烈的肾毒性和神经毒性,而卡铂的骨髓抑制效应较弱,因此对于基础情况较差的患者,可行卡铂替代顺铂进行治疗^[7,20]。本组行化疗的7例患者中有5例接受了CE方案。对全身多处器官转移的SCCB患者,化疗收效甚微,仅仅起到姑息治疗的作用。小细胞癌对放疗不敏感,放化疗联合治疗时,放疗剂量可从35 Gy/20,64 Gy/32到70 Gy不等,化疗药物多选择卡铂+依托泊苷、长春酰胺+异环磷酰胺+顺铂、顺铂+阿霉素+长春新碱+依托泊苷或环磷酰胺+甲氨蝶呤+长春新碱等^[20]。Bex等^[21]研究发现对于局限性SCCB,放化疗联合治疗后患者平均生存时间为15个月,比单独行化疗患者延长1个月。鉴于SCCB侵袭性强、易早期转移等特点,笔者认为对临床确诊为SCCB的患者,应进行详细的全身检查,根据病理类型和疾病进展程度,选择个体化治疗方案。

SCCB是一类罕见的神经内分泌肿瘤,占膀胱肿瘤的不足1%,且具有分化程度低、恶性程度高等特点。关于SCCB的研究目前仍较少,对其发病机制、诊断及治疗还存在许多“盲区”。尽管目前临床上应用了多种治疗措施,但是患者疾病特异性死亡率依然居高不下,肿瘤早期诊断标记物的发现及最佳治疗方案的制定应是今后研究的主要方面。

参考文献:

- [1] 曹志彬,凌建煜.膀胱小细胞癌——一种罕见的膀胱癌[J].国际泌尿系统杂志,2006,26(1):25
- [2] Choong N W, Quevedo J F, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience[J]. Cancer, 2005, 103(6): 1172
- [3] Koay E J, Teh B S, Paulino A C, et al. A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis of small cell carcinoma of the bladder: epidemiology, prognostic variables, and treatment trends[J]. Cancer, 2011, 117(23): 5325
- [4] Kouba E, Cheng L. Neuroendocrine Tumors of the Urinary Bladder According to the 2016 World Health Organization Classification: Molecular and Clinical Characteristics[J]. Endocr Pathol, 2016, 27(3): 188
- [5] Erdem G U, Ozdemir N Y, Demirci N S, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: changing trends in the current literature[J]. Curr Med Res Opin, 2016, 32(6): 1013
- [6] 薛森耀, 王晓, 钟修龙等.原发性膀胱小细胞癌的诊断和治疗[J].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2016,10(5):17
- [7] Ghervan L, Zaharie A, Ene B, et al. Small-cell carcinoma of the urinary bladder: where do we stand?[J]. Clujul Med, 2017, 90(1): 13
- [8] Siddiqui E J, Shabbir M A, Mikhailidis D P, et al. The effect of

- [14] Pengo N, Scolari M, Oliva L, et al. Plasma cells require autophagy for sustainable immunoglobulin production[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(3): 298
- [15] Sharma P, Allison J P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 205.
- [16] Shalapour S, Immunity K M. Inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3347
- [17] Bezu L, Gomes -De -Silva L C, Dewitte H A, et al. Combinatorial strategies for the induction of immunogenic cell death[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 187
- [18] Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy[J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 51
- [19] Twyman -Saint Victor C, Rech A J, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non -redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373
- [20] Kaufman H L, Kohlhapp F J, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(9): 642
- [21] Krysko D V, Garg A D, Kaczmarek A A, et al. Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(12): 860
- [22] Michaud M, Martins I, Sukkurwala A Q, et al. Autophagy -Dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice[J]. *Science*, 2011, 334(662): 1573
- [23] Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, et al. Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy[J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 343
- [24] Ladoire S, Penault -Llorca F, Senovilla L A, et al. Combined evaluation of LC3B puncta and HMGB1 expression predicts residual risk of relapse after adjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Autophagy*, 2015, 11(10): 1878
- [25] Ramakrishnan R, Huang C, Cho H I, et al. Autophagy induced by conventional chemotherapy mediates tumor cell sensitivity to immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(21): 5483
- [26] Kim S, Ramakrishnan R, Lavilla -Alonso S A, et al. Radiation -induced autophagy potentiates immunotherapy of cancer via up -regulation of mannose 6 -phosphate receptor on tumor cells in mice[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(10): 1009
- [27] Martins I, Wang Y, Michaud M, et al. Molecular mechanisms of ATP secretion during immunogenic cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(1, SI): 79
- [28] White E. The role for autophagy in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 42
- [29] Eng C H, Wang Z C, Tkach D, et al. Macroautophagy is dispensable for growth of KRAS mutant tumors and chloroquine efficacy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(1): 182
- [30] Robert C, Long G V, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 320
- [31] Bhullar K S, Hubbard B P. Lifespan and healthspan extension by resveratrol[J]. *Biochim Biophys Acta Mole Basis Dis*, 2015, 1852(6): 1209
- [32] Zhong Z Y, Umemura A, Sanchez -Lopez E, et al. NF -kappa B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria[J]. *Cell*, 2016, 164(5): 896

(2018-06-08 收稿)

(上接第 175 页)

- serotonin and serotonin antagonists on bladder cancer cell proliferation[J]. *BJU Int*, 2006, 97(3): 634
- [9] 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
- [10] Roy C, Deb A R, Pal M, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature[J]. *J Indian Med Assoc*, 2014, 112(1): 57
- [11] Pasquier D, Barney B, Sundar S, et al. Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: A Retrospective, Multicenter Rare Cancer Network Study of 107 Patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(4): 904
- [12] Cheng L, Pan C X, Yang X J, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients[J]. *Cancer*, 2004, 101(5): 957
- [13] Ploeg M, Aben K K, Hulsbergen -Van De Kaa C A, et al. Clinical epidemiology of nonurothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry[J]. *J Urol*, 2010, 183(3): 915
- [14] Urrea Y R, Epstein J I. Sarcomatoid carcinoma associated with small cell carcinoma of the urinary bladder: a series of 28 cases[J]. *Hum Pathol*, 2017, 67: 169
- [15] Terada T. Small cell carcinoma of the urinary bladder[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(6): 596
- [16] Ismaili N, Arifi S, Flechon A, et al. Small cell cancer of the bladder: pathology, diagnosis, treatment and prognosis[J]. *Bull Cancer*, 2009, 96(6): E30
- [17] Mukesh M, Cook N, Hollingdale A E, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network[J]. *BJU Int*, 2009, 103(6): 747
- [18] Spiess P E, Agarwal N, Bangs R, et al. Bladder Cancer, Version 5. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(10): 1240
- [19] Siefker -Radtke A O, Dinney C P, Abrahams N A, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience[J]. *J Urol*, 2004, 172(2): 481
- [20] Moretto P, Wood L, Emmenegger U, et al. Management of small cell carcinoma of the bladder: Consensus guidelines from the Canadian Association of Genitourinary Medical Oncologists (CAGMO)[J]. *Can Urol Assoc J*, 2013, 7(1/2): E44
- [21] Bex A, Nieuwenhuijzen J A, Kerst M, et al. Small cell carcinoma of bladder: a single -center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer[J]. *Urology*, 2005, 65(2): 295

(2018-04-18 收稿)