

# 膀胱小细胞癌的病理组织学特点及其诊治

谢林国<sup>1</sup> 张卫<sup>1</sup> 韩瑞发<sup>1</sup> 张淑敏<sup>1</sup> 刘敏<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨膀胱小细胞癌病理组织学特点及其诊断与治疗。方法:回顾分析6例膀胱小细胞癌患者的临床和病理资料,6例患者行经尿道膀胱肿瘤电切术2例,膀胱部分切除术1例,行膀胱全切除术2例,单纯化疗1例。5例患者接受2~6疗程化疗。结果:6例随访3个月~3年,1例患者术后生存2年至今,5例均因肿瘤转移死亡,平均生存时间14.8个月。结论:膀胱小细胞癌分化程度低、恶性程度高、易早期转移、预后差,主要依靠病理组织学检查确诊,现有治疗方法不足以将其治愈,手术联合化疗是目前主要的治疗方法,分子靶向治疗是未来治疗的主要手段。

**[关键词]** 膀胱肿瘤;癌,小细胞;病理特征

**[中图分类号]** R737.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2012)05-0326-04

## Pathological features diagnosis and treatment of small cell carcinoma of urinary bladder

XIE Linguo ZHANG Wei HAN Ruiifa ZHANG Shumin LIU Min

(Department of Urology, The 2nd Hospital of Tian Jin Medical University; Tian Jin Institute of Urology, Tianjin, 300211, China)

Corresponding author: HAN Ruiifa, E-mail: han\_ruifa@hotmail.com

**Abstract Objective:** To investigate the pathological features, diagnosis and treatment of small cell carcinoma of urinary bladder. **Methods:** A retrospective study of pathological and clinical data of 6 bladder small cell carcinoma cases (5 men and 1 women, mean age of 59 years) was made. Of them 2 cases underwent transurethral resection of bladder tumor, 1 case underwent partial cystectomy, and 2 cases underwent cystectomy. The last one only underwent chemotherapy. 5 of them underwent 2 to 6 courses of chemotherapy. **Results:** All the 6 cases were followed-up for 3 months to 3 years, 1 patients had no evidence of disease after 2 years, and he is survival now. 5 cases died of tumor metastasis. Their average survival time was 14.8 months. **Conclusions:** Small cell carcinoma of urinary bladder has poorly differentiated, highly malignancy, easily metastasizes and poor prognosis. Its diagnose mainly depends on histopathological examination. There is no effective method to cure the disease now. Surgery combination with systemic chemotherapy is the main method to treatment this disease. And molecular targeted therapy will to be the main method to treatment this disease in the future.

**Key words** bladder neoplasms; carcinoma, small cell; pathological characters

膀胱小细胞癌(small cell carcinoma of the urinary bladder, SCCUB)是临床上少见的一种膀胱恶性肿瘤,约占全部膀胱恶性肿瘤的0.5%~1.0%。它属于尿路上皮的恶性神经内分泌肿瘤,组织学类似于肺小细胞癌,具有分化程度低、恶性程度高、预后差等特点。我院2005年1月~2009年6月共收治6例,现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

本组6例,男5例,女1例,年龄45~70岁,平均59岁。病程10天~6个月。以无痛性肉眼血尿入院4例,以膀胱刺激症状入院1例,因体检发现膀胱占位入院1例。尿脱落细胞学检查:3例阳性,1例可疑,2例阴性。B超提示膀胱占位5例,

其中膀胱颈1.6 cm×1.4 cm低回声占位和2.7 cm×2.0 cm占位各1例;膀胱前壁5.2 cm×4.8 cm低回声占位和3.5 cm×4 cm占位各1例;膀胱右侧壁1.7 cm×1.8 cm低回声占位伴膀胱颈前唇1.1 cm×1.3 cm占位1例;另外1例B超提示膀胱三角区及右侧壁黏膜粗糙,考虑腺性膀胱炎。IVU示:4例膀胱内可见充盈缺损,1例伴右肾轻度积水。CT检查均可见膀胱内占位性病变。4例行膀胱镜检查:发现1例膀胱右侧壁与三角区交界处呈苔藓样变(范围约7~10 cm),其余3例肿瘤呈广基生长,大小与B超结果较一致。活检病理3例报告膀胱小细胞癌,1例报告膀胱移行细胞癌。

#### 1.2 治疗方法

2例行经尿道膀胱肿瘤电切术,术后行膀胱灌注化疗,其中1例未行全身化疗,1例行CE方案(卡铂200 mg/21 d,加VP-16 100 mg 1~4天/3周)共3个疗程。2例行根治性膀胱切除术+尿流

<sup>1</sup>天津医科大学第二医院泌尿外科 天津市泌尿外科研究所(天津,300211)

通信作者:韩瑞发, E-mail: han\_ruifa@hotmail.com

改道(1例行回肠膀胱,1例行双侧输尿管皮肤造口),术后行CE方案化疗。1例行膀胱部分切除术,术后行CE方案化疗。1例术前行CE方案化疗3个疗程后于右腹股沟处发现2个结节,行活组织检查报告转移性小细胞癌,未予手术治疗,继续进行CE方案化疗。

## 2 结果

2例行经尿道膀胱肿瘤电切术患者术后病理均报告膀胱小细胞癌;免疫组化染色提示神经特异性烯醇酶(NSE)阳性。术后未行全身化疗患者术后1年因肿瘤肺转移死亡,术后行CE方案化疗患者术后2年肿瘤复发,再次行膀胱部分切除术联合CE方案化疗,术后6个月因全身转移死亡。1例行根治性膀胱切除术+回肠膀胱术患者术后病理报告:膀胱小细胞癌,侵肌层,脉管内可见瘤栓,前列腺良性增生,局部PIN II~III级,有一处为高分化腺癌,Gleason评分4分。免疫组化染色:NSE(+)。术后行CE方案化疗,17个月后死于全身转移。1例行根治性膀胱切除术+双侧输尿管皮肤造口术患者术后病理报告:膀胱小细胞未分化癌,局部移行细胞癌分化表现,脉管内可见瘤栓,侵及深肌层,前列腺导管内可见腺癌,有处见鳞癌分化倾向,并侵及神经,双侧精囊可见肿瘤侵袭。免疫组化染色:NSE(+)。术后行CE方案化疗2疗程,1年后死于全身转移。1例行膀胱部分切除术患者病理报告:膀胱小细胞癌,侵全层达脂肪组织,脉管内可见瘤栓。免疫组化染色:NSE弱阳性,CD20阴性。术后行CE方案化疗3个疗程,术后2年至今仍存活。1例患者术前行CE方案化疗3个疗程后,右腹股沟触及2个肿物,行活组织检查报告转移性小细胞癌,免疫组化:NSE(+),34 $\beta$ E12(-),未予手术,继续化疗,3个月后患者出现肺转移,救治无效死亡。

## 3 讨论

膀胱小细胞癌是临床上较为罕见的一种恶性肿瘤,回顾性研究表明它约占全部膀胱恶性肿瘤的0.5%~1%,多为男性,平均年龄在60~70岁<sup>[1-3]</sup>。SCCUB病因不明确,可能与吸烟、长期慢性膀胱炎、膀胱结石及膀胱侵入性操作有关。

### 3.1 组织起源与病理组织学特点

膀胱小细胞癌常常与移行细胞癌、鳞癌、腺癌等其他膀胱恶性肿瘤并存,文献报道混合型膀胱小细胞癌约占全部膀胱小细胞癌的12%~61%<sup>[4]</sup>。这类混合型SCCUB以往易被误认为低分化移行细胞癌、鳞癌或腺癌,但由于SCCUB具有恶性程度高、浸润转移早、预后差及副瘤综合征等生物学特性,故有必要将其当作一种特殊肿瘤看待<sup>[5]</sup>。本组中1例为混合型膀胱小细胞癌,但其他患者中有2例患者合并前列腺癌,两者是否存在相关性尚未

见文献报道。

现阶段对SCCUB的组织来源尚存在争议,主要有三种假说:全能干细胞学说、高级别肿瘤化生学说和神经内分泌学说。目前大多数人支持全能干细胞学说,认为膀胱小细胞癌来源于未分化的全能干细胞。CHENG等<sup>[4]</sup>应用激光显微切割技术和5多态染色体微卫星标识从分子水平发现了膀胱小细胞癌和与其共存的膀胱上皮癌存在相似的等位基因丢失模式,这表明这些恶性肿瘤细胞有共同的全能干细胞起源,这些干细胞能分化为不同种类的细胞从而导致混合类型的恶性肿瘤,这一学说很好的解释了膀胱小细胞癌常常与其他类型恶性肿瘤并存这一现象。

光镜下SCCUB主要表现为细胞体积小,呈圆形或梭形,片状紧密排列,胞质稀少,核浓染,染色质呈细颗粒状,核仁不清晰,常见大量有丝分裂相及广泛坏死,癌细胞以弥散方式向间质浸润,通常为巢状或条形排列,可见假菊形团结构<sup>[2,6]</sup>(图1,2)。其超微结构特征为:癌细胞胞质减少,可见到稀少的膜包绕电子致密物质(直径80~250nm),位于质膜下或胞质突内,细胞连接不良,桥粒减少,游离核蛋白增多,粗面内质网多于滑面内质网及其

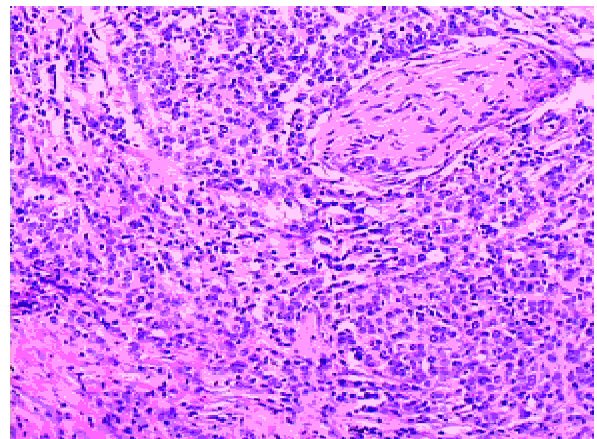


图1 膀胱小细胞癌 (HE×100)

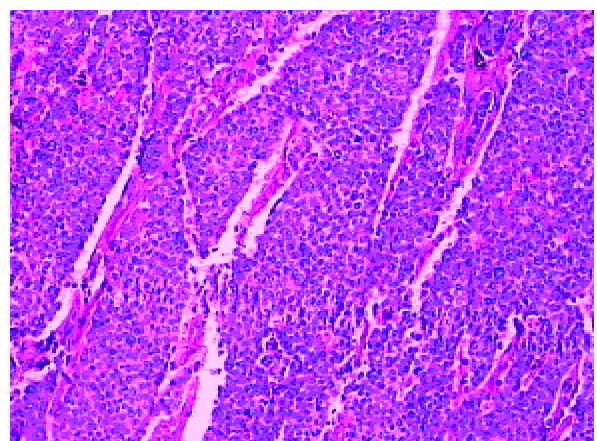


图2 膀胱小细胞癌 (HE×100)

他细胞器不发达<sup>[6]</sup>。典型的小细胞形态是诊断小细胞癌的最好依据。

SCCUB 的免疫组化标记物可分为两类。一类是神经内分泌标记物,主要包括:神经元特异性烯醇酶(NSE)、突触素(synaptophysin, Syn)、嗜银蛋白颗粒(chromogranin, CgA)、Leu 7、蛋白基因产物 9.5(PGP9.5)、血清素(serotonin)、血管活性肠肽(VIP)等。这类标记物在 SCCUB 的诊断中较为敏感,其中 NSE、Syn、CgA 是最敏感的标记物,其阳性率分别可以达到 90%~100%,50%和 40%<sup>[4,7]</sup>。本组中 5 例行 NSE 免疫组化染色的患者均为 NSE 阳性。另一类是上皮标记物,包括上皮膜蛋白(EMA)、细胞角蛋白 34 $\beta$ E12、细胞角蛋白 7(CK7)、细胞角蛋白 20(CK20)、白细胞共同抗原(LCA)、甲状腺核转录因子-1(TTF-1)、S-100 蛋白、表皮生长因子受体(EGFR)以及一些细胞因子如 CD20、CD117(c-kit)等。这类标记物均不具有特异性,但是它们在 SCCUB 的诊断与鉴别诊断中也起到一定的作用,如 CK7 和 CK20 可以用来鉴别肿瘤的起源,TTF-1 可以用来鉴别小细胞癌和 Merkel 细胞癌<sup>[4]</sup>。本组中 1 例患者 34 $\beta$ E12(-),1 例患者 CD20(-)。

### 3.2 临床特征与诊断

SCCUB 的临床症状与膀胱其他类型恶性肿瘤相似,多数患者以无痛性肉眼血尿为主要表现,少数患者存在尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状及排尿困难。其全身表现主要包括厌食和体重下降。因为小细胞癌可以分泌多肽和蛋白激素,因此少部分患者会出现类癌综合征,主要表现为异位促皮质激素导致的 Cushing 综合征、高钙血症和高磷血症等。类癌综合征有助于 SCCUB 的诊断,但较为罕见。本组患者血尿 4 例,膀胱刺激症状 1 例,未发现类癌综合征患者。

SCCUB 与其他类型膀胱恶性肿瘤不只是在临床表现上具有相似性,它们在 B 超、IVU 及 CT 等各种影像学检查及尿脱落细胞学检查上也没有明显的差别。因此除非存在类癌综合征,否则单纯通过临床症状和影像学检查不能明确诊断 SCCUB。患者术前行超声、CT、MRI、骨扫描等特殊检查只可以了解肿瘤有无局部浸润或种植以及有无远处转移,为治疗提供依据。目前 SCCUB 的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。

在膀胱小细胞癌的初次诊断中,有误诊为恶性淋巴瘤的报道,因此在诊断中必须予以鉴别,在免疫组化染色上,恶性淋巴瘤一般表现为 CK 阴性、LCA 阳性,而 SCCUB 对 LCA 成阴性表现。SCCUB 还需与前列腺小细胞癌侵犯膀胱相鉴别,若免疫组化染色见肿瘤标本前列腺特异性抗原

(PSA)和前列腺酸性磷酸酶(PAP)呈阳性表现,应警惕前列腺小细胞癌侵犯膀胱的可能。

### 3.3 治疗与预后

SCCUB 恶性程度高,大部分患者在最初诊断的时候已经有了淋巴结、骨、肝或肺等部位的转移,现有治疗方式还不足以将其治愈。现阶段其治疗方式主要包括手术、化疗和放疗。根据患者肿瘤生长情况可选的手术方式有经尿道膀胱肿瘤电切、膀胱部分切除术和根治性膀胱切除术。因为 SCCUB 与肺小细胞癌性质类似,因此其化疗方案与肺小细胞癌的化疗方案相似。主要化疗药物包括顺铂、阿霉素、环磷酰胺和 VP-16 等。单纯化疗的效果较差,目前多使用联合化疗,其主要化疗方案有 M-VAC 方案(氨甲蝶呤,长春新碱,阿霉素,顺铂)、EP 方案(PDD 加 VP-16 或 CDDP 加 VP-16)和 CE 方案(卡铂,VP-16)等。

有文献报告膀胱小细胞癌单纯手术治疗获得长期生存的病例,CHENG 等<sup>[1]</sup>在 2004 年的研究中发现手术治疗的 1 年生存率和 5 年生存率分别为 57%和 16%、非手术治疗患者的 1 年生存率和 5 年生存率分别为 55%和 18%,手术患者和非手术患者在生存率上没有明显的差别( $P=0.65$ )。但是,后期更多的研究发现术前或术后辅助化疗可以明显提高患者的生存率,单纯手术治疗仅在肿瘤局限于膀胱内时才有助于患者获得长期生存。在 ABRAHAMS 等<sup>[8]</sup>的研究中,接受术前或术后化疗的患者平均生存时间为 23 个月,5 年生存率达 40%。QUEK 等<sup>[9]</sup>的研究也发现多科性治疗对提高患者的生存率有很大作用。因此,目前针对 SCCUB 的治疗方式主要为手术治疗并辅以术前或术后化疗。术前化疗有助于减小肿瘤体积,术后放化疗可以通过消灭肿瘤的微小转移灶来减少肿瘤复发的概率,从而提高患者的生存率。本组中 1 例患者行单纯化疗;1 例患者行 TURBT+膀胱灌注治疗,未行化疗;4 例患者均行手术联合术后化疗治疗。本组患者 1 例(膀胱部分切除术联合术后 CE 化疗)术后无瘤生存 2 年至今,死亡患者平均生存时间为 14.8 个月。3 例手术联合术后化疗患者平均生存时间为 20 个月。

目前肺小细胞癌已经有了分子治疗和靶向治疗方面的研究。研究已经发现 EGFR 的抑制剂(吉非替尼)可以对 EGFR 阳性的患者起作用<sup>[10,11]</sup>;一种 VEGF 的单克隆抗体(贝伐单抗)在肺小细胞癌的治疗中有效;针对其他标记物(如表皮钙粘素的表达和 MMPI-9 等标记物)的分子治疗和靶向治疗的研究正在进行。因为 SCCUB 和肺小细胞癌在性质上类似,因此这些研究结果对 SCCUB 也可能起作用。随着研究的深入,未来可能会出现同时针对不同肿瘤标记物的靶向治疗药

物,分子靶向治疗必然成为未来治疗这类高恶性、高侵犯性肿瘤的最有力治疗方式。

#### 参考文献

- [1] 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*,2004,101:957-962.
- [2] PANT-PUROHIT M, LOPEZ-BELTRAN A, Montironi R, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder [J]. *Histol Histopathol*,2010,25:217-221.
- [3] 陆颀,关晓峰,杨玉恺,等.膀胱小细胞癌合并双侧乳腺癌 1 例报告[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*,2011,3(2): 113-113.
- [4] CHENG L, JONES T D, MCCARTHY R P, et al. Molecular genetic evidence for a common clonal origin of urinary bladder small cell carcinoma and coexisting urothelial carcinoma[J]. *Am J Pathol*,2005,166:1533-1539.
- [5] SVED P, GOMEZ P, MANOHARAN M, et al. Small cell carcinoma of the bladder[J]. *BJU Int*,2004,94:12-17.
- [6] SORIANO P, NAVARRO S, GIL M, et al. Small-cell carcinoma of the urinary bladder. A clinico-pathological study of ten cases[J]. *Virchows Arch*,2004,445:292-

297.

- [7] WANG X, MACLENNAN G T, LOPEZ-BELTRAN A, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder—histogenesis, genetics, diagnosis, biomarkers, treatment, and prognosis[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*,2007,15:8-18.
- [8] ABRAHAMS N A, MORAN C, REYES A O, et al. Small cell carcinoma of the bladder: a contemporary clinicopathological study of 51 cases [J]. *Histopathology*, 2005,46:57-63.
- [9] QUEK M L, NICHOLS P W, YAMZON J, et al. Radical cystectomy for primary neuroendocrine tumors of the bladder: the university of southern california experience [J]. *J Urol*,2005,174:93-96.
- [10] OKAMOTO I, ARAKI J, SUTO R, et al. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*,2006,17:1028-1029.
- [11] MORINAGA R, OKAMOTO I, FURUTA K, et al. Sequential occurrence of non-small cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation[J]. *Lung Cancer*, 2007,58:411-413.

(收稿日期:2011-11-20)

(上接第 325 页)

展的重要参与者。此外,KAAN 等通过雌性 S-D 大鼠髓鞘内注射选择性 P2X<sub>3</sub>、P2X<sub>2/3</sub> 拮抗剂 AF-792 抑制脊髓内突触前 P2X<sub>3</sub>、P2X<sub>2/3</sub> 受体,发现膀胱排尿反射受到明显抑制,说明 P2X<sub>3</sub> 受体同时也参与脊髓水平的膀胱感觉信号的调节<sup>[7]</sup>。以上事实进一步说明 P2X<sub>3</sub> 受体在 OAB 的发病机制中可能扮演重要角色,同时也提示膀胱感觉功能异常可能是膀胱过度活动症发病的主要病因之一。

本实验采用的膀胱组织标本来自于女性腺性膀胱炎或慢性膀胱炎患者,所有的患者都排除了泌尿系统感染,且临床症状均以尿急、尿频为主要表现,完全符合 OAB 的诊断标准。通过检测膀胱组织内 P2X<sub>3</sub> 受体的表达情况,发现实验组 P2X<sub>3</sub> 受体免疫活性较正常组明显增高,提示 P2X<sub>3</sub> 受体与女性腺性膀胱炎或慢性膀胱炎患者的临床症状密切相关,进而说明膀胱感觉功能异常可能参与了女性 OAB 的发病。因此,对膀胱感觉功能异常的深入研究有助于进一步揭示 OAB 的发病机制,对 OAB 的治疗方法或许应从调控膀胱感觉功能入手。

#### 参考文献

- [1] ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society [J]. *Neurourol Uro-*

*dyn*,2002,21:167.

- [2] COCKAYNE D A, HAMILTON S G, ZHU Q M, et al. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behavior in P2X<sub>3</sub>-deficient mice[J]. *Nature*,2000,407:1011-1015.
- [3] LIU F, TAKAHASHI N, YAMAGUCHI O. Expression of P2X<sub>3</sub> purinoceptors in suburothelial myofibroblasts of the normal human urinary bladder[J]. *Int J Urol*,2009,16:570-575.
- [4] SUN Y, CHAI TC. Up-regulation of P2X<sub>3</sub> receptor during stretch of bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis[J]. *J Urol*,2004,171:448-452.
- [5] BRADY C M, APOSTOLIDIS A, YIANGOU Y, et al. P2X<sub>3</sub>-immunoreactive nerve fibers in neurogenic detrusor overactivity and the effect of intravesical resiniferatoxin [J]. *Eur Urol*,2004, 46:247-253.
- [6] POSTOLIDIS A, POPAT R, YIANGOU Y, et al. Decreased sensory receptors P2X<sub>3</sub> and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity[J]. *J Urol*,2005,174:977-983.
- [7] KAN T K, YIP P K, GRIST J, et al. Endogenous purinergic control of bladder activity via presynaptic P2X<sub>3</sub> and P2X<sub>2/3</sub> receptors in the spinal cord[J]. *J Neurosci*, 2010,30:4503-4507.

(收稿日期:2011-09-21)