

成人泌尿系横纹肌肉瘤的诊治及预后 (附 8 例报告及文献复习)

王雪刚¹ 章小平¹ 陈力¹ 王荣¹ 陈宣余¹ 韩伟伟¹ 曾甫清¹
肖亚军¹ 赵军¹ 庞自力¹ 陈敏¹ 范氏¹

[摘要] 目的:探讨成人泌尿系横纹肌肉瘤的病变特点及临床诊治方法。方法:回顾性分析 8 例成人泌尿系横纹肌肉瘤患者的临床资料:男 6 例,女 2 例,发病年龄 18~47 岁,平均 29.1 岁。肿瘤位于膀胱 3 例,前列腺 2 例,睾丸旁 2 例,肾脏 1 例。结果:本组 8 例均确诊为横纹肌肉瘤,其中 6 例行手术治疗,术后给予化疗或放疗,另 2 例单纯给予化疗。2 例 1 年内死亡,2 例 2 年内死亡,4 例仍在随访中。结论:成人泌尿系横纹肌肉瘤属少见病,恶性程度高,进展快,大多数患者就诊时已属晚期,治疗效果差,早发现、早诊断、早治疗及以手术为主的综合治疗方式能取得较好效果。

[关键词] 泌尿系肿瘤;横纹肌肉瘤;成人

[中图分类号] R737 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)03-0185-04

Diagnosis, treatment and prognosis of adult urinary rhabdomyosarcoma (Report of 8 cases and review of literature)

WANG Xuegang ZHANG Xiaoping CHEN Li WANG Rong CHEN Xuanyu
HAN Weiwei ZENG Fuqing XIAO Yajun ZHAO Jun
PANG Zili CHEN Min FAN Ming

(Department of Urology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZHANG Xiaoping, E-mail: xiaoping.zhang2008@gmail.com

Abstract Objective: To explore the characteristics, clinical diagnosis and treatment of adult urinary rhabdomyosarcoma. **Method:** A retrospective chart review was carried out for 8 adult patients diagnosed with urinary rhabdomyosarcoma. Six cases were male, two cases were female. The average age was 29.1 (range from 18-47). Rhabdomyosarcoma was located in bladder (3 cases), prostate (2 cases), testis (2 cases), kidney (1 case) respectively. **Result:** The eight cases were confirmed for rhabdomyosarcoma, including 6 patients underwent surgery and had postoperative chemotherapy and/or radiotherapy, the other two patients only treated with chemotherapy. 2 cases died within 1 year, 2 cases died within 2 years, 4 patients still under follow-up. **Conclusion:** Adult urinary rhabdomyosarcoma is a rare disease with high malignancy. Because their early symptoms are not typical and progress fast, most diagnosed patients were at the advanced stage and had poor prognosis. Being early detection and early diagnosis, surgical resection with chemotherapy and/or radiotherapy was an effective way to achieve favorable outcomes.

Key words urinary tumor; rhabdomyosarcoma; adult

成人泌尿系横纹肌肉瘤临床较少见,病情发展快,恶性程度高。近年来,随着对肿瘤发生机制研究的不断深入及放化疗、手术综合治疗手段的运用,其预后得到了一定改善。我院 2006 年 4 月~2012 年 4 月收治泌尿系横纹肌肉瘤患者 8 例,现报告如下,并结合文献复习予以讨论。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组横纹肌肉瘤患者 8 例,男 6 例,女 2 例,发病年龄 18~47 岁,平均 29.1 岁。肿瘤位于膀胱 3

例,前列腺 2 例,睾丸旁 2 例,肾脏 1 例。除 2 例无转移外,其余 6 例均有腹膜后或盆腔淋巴转移或远处转移。按照 IRS 分期标准进行临床分期:Ⅰ期 1 例,Ⅱ期 2 例,Ⅲ期 4 例,Ⅳ期 1 例。按照危险因素分组:低危组 1 例,中危组 4 例,高危组 3 例。按照美国横纹肌肉瘤研究组 (IRS) 临床分期标准和按照危险因素来分析 8 例横纹肌肉瘤的分期分组及相关治疗情况,具体情况见表 1。

1.2 治疗方法

6 例行手术治疗,其中 2 例患者术后家属或本人不接受化疗或放疗,3 例术后接受标准 VAC 化疗或放疗,1 例全膀胱根治性切除术后 1 年发现腹膜后和盆腔多发淋巴结转移,然后开始行放疗。2

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院泌尿外科(武汉,430022)

通信作者:章小平, E-mail: xiaoping.zhang2008@gmail.com

例前列腺穿刺活检后确诊,单纯行化疗。

1.3 随访方法

本组术后前两年每 3 个月复查 1 次,第 3 年每

6 个月复查 1 次,之后每年复查 1 次。随访内容:采用 B 超检查原发肿瘤部位情况,采用胸片和 CT 或 MRI 排除有无远处转移。

表 1 8 例横纹肌肉瘤患者的临床病例资料

患者	年龄/岁	IRSG	部位	症状	肿瘤大小/cm	治疗方式	转移灶	病理类型	结果
1	42	II	膀胱	肉眼血尿	4.0×5.0	肿瘤切除术+VAC 化疗	未见	胚胎型	完全缓解,随访 42 个月
2	21	III	膀胱	进行性排尿困难	5.5×2.5	肿瘤切除术	腹膜后淋巴转移	胚胎型	存活 8 个月
3	19	III	膀胱	排尿困难伴急性尿潴留	6.0×7.0	膀胱全切+回肠代膀胱术+放疗	腹膜后淋巴转移	胚胎型腺泡状混合型	存活 24 个月
4	37	IV	前列腺	排尿困难伴尿频	前列腺弥漫增大	单纯化疗(多西他赛+顺铂)	全身骨转移,肺转移	腺泡型	部分缓解,随访 6 个月
5	18	III	前列腺	排尿困难伴尿频	3.0×5.0	单纯 VAC 化疗	盆腔淋巴转移	胚胎型	存活 6 个月
6	24	I	睾丸旁	阴囊无痛性肿块	3.6×3.1	肿瘤切除+VAC 化疗	未见	胚胎型	完全缓解,随访 35 个月
7	25	III	睾丸旁	阴囊无痛性肿块	4.0×3.8	肿瘤切除+腹膜后淋巴清扫+VAC+放疗	腹膜后淋巴转移	胚胎型腺泡状混合型	部分缓解,随访 26 个月
8	47	II	肾脏	腰部胀痛	8.0×6.4	肾癌根治性切除术	肾门淋巴转移	多形性	存活 20 个月

2 结果

术后病理检查显示 8 例患者均为横纹肌肉瘤,其中胚胎型 4 例,胚胎型/腺泡状混合型 2 例,腺泡型 1 例,多形性 1 例。8 例横纹肌肉瘤免疫组织化学染色结果见表 2。术后随访 6~42 个月,2 例 1 年内死亡,2 例 2 年内死亡,4 例仍在随访中,其中完全缓解 2 例,部分缓解 2 例。

表 2 8 例横纹肌肉瘤免疫组织化学染色结果

免疫组化	1 例	2 例	3 例	4 例	5 例	6 例	7 例	8 例
Desmin	+	+	+	+	+	+	+	+
MyoD1	+	+	+	+	+	+	+	+
Myogenin	+	+	+	+	+	+	+	+
WT1	+	-	-	-	-	-	-	-
Vimentin	+	-	+	+	-	-	+	++
S-100	-	-	-	-	-	-	-	-
LCA	-	-	-	-	-	-	-	-
HHF-35	-	+	-	-	+	+	-	-
EMA								-

3 讨论

横纹肌肉瘤(Rhabdomyosarcoma,RMS)是来源于横纹肌组织或向横纹肌分化的原始间叶细胞,

并由不同分化程度的横纹肌细胞组成的恶性软组织肿瘤,可发生在身体的各个部位。泌尿生殖系统约占 20%,多见于膀胱、前列腺、睾丸旁、阴道等,有两个高发年龄阶段,分别是 2~4 岁和 15~19 岁,成人十分罕见,男女比例为 1.3~1.4:1^[1]。

3.1 病理学特点和分子生物学进展

横纹肌肉瘤的诊断需依靠病理学检查和免疫组织化学分析。病理学上有三种变异型:①胚胎型横纹肌肉瘤(embryonal rhabdomyosarcoma,ERMS),约占所有横纹肌肉瘤的 80%,包括梭形细胞横纹肌肉瘤、葡萄状横纹肌肉瘤和间变性横纹肌肉瘤。②腺泡型横纹肌肉瘤(alveolar rhabdomyosarcoma,ARMS),约占横纹肌肉瘤 15%~20%。③多形性横纹肌肉瘤(pleomorphic rhabdomyosarcoma,PRMS),临床较罕见,90%以上发生在成人^[2]。肉眼特征:肿瘤呈许多半透明的圆形或椭圆形结节,形如葡萄,大小不等,切面呈灰红或灰白色,质嫩鱼肉状。镜下观察:ERMS 细胞弥漫分布,部分区域疏松不均,胞体小、胞质少,核圆深染,核仁不清;ARMS 镜下可见小圆细胞或椭圆形细胞被纤维结缔组织分隔成巢,呈不规则腺泡状排列和假腺体样形态;PRMS 肿瘤细胞大多混杂分布,无特殊排列图像,可见不同分化阶段的各形态瘤细

胞^[3]。

免疫组织化学分析显示大多数横纹肌肉瘤标本均对骨骼肌标记物染色阳性,本组中所有标本都对 Myogenin、MyoD1、desmin 染色阳性。Cui 等也提出 MyoD1、Myogenin 表达率较高,可作为横纹肌肉瘤诊断的有用标记物。最近 Michelagnoli 等用 RT-PCR 方法检测横纹肌肉瘤和其它肿瘤,以及横纹肌肉瘤骨髓和外周血中的微小病灶中 MyoD1 和 Myogenin mRNA 的表达,指出 MyoD1 和 Myogenin 转录产物可以作为微小转移病灶的标记物^[4]。

随着分子生物学的研究进展,在 70%~80% 的 ARMS 中可检测到特异性染色体 t(2;13) 易位(60%~70%)和 t(1;13) 易位(10%),分别形成相应的融合基因 PAX3-FKHR 和 PAX7-FKHR,且在 ARMS 伴转移的患者中,若存在 PAX3-FKHR 基因融合,将导致更高的复发率和死亡率^[5]。还有学者认为 INK4a/ARF 的缺失会影响 Rb 和 p53 信号通路,对横纹肌肉瘤的发生发展起重要作用^[6]。近年研究者还比较横纹肌肉瘤和正常肌肉的 miRNA 表达谱,发现肿瘤组织和肿瘤细胞系中 miR-27a 和 miR-26a 低表达,miR-301 高表达,并研究发现 miR-29 可沉默激活的 NF- κ B 通路,使 RMS 分化出现改变^[7,8]。

3.2 肿瘤临床评估

本组大多数患者就诊时都有比较典型的临床症状,如生长在膀胱/前列腺会表现为尿潴留、尿频尿急、肉眼血尿等,生长在睾丸旁会出现无痛性包块进行性肿大。详细而准确的影像学检查对该疾病的诊断、治疗方案的制定及其预后的判断均十分重要。超声检查可无创性观察肿瘤大小和内部结构,声像图主要表现为肿瘤边缘基本清楚,无包膜回声,切面为结节状、椭圆或不规则形,内部多为低回声,也可强弱不均,血流信号丰富。CT 可较确切的观察肿瘤的位置、大小及与周围结构的关系,了解有无转移,有利于肿瘤的分期,还可评价放疗和化疗对肿瘤的效果,二者可作为常规及随访检查方法。MRI 软组织分辨率高,能多方位成像,更有助于明确肿瘤范围、大小及侵袭情况,且它无辐射,具有广阔的应用前景。内镜或穿刺组织活检可获取肿瘤标本用于病理分析和免疫组织化学分析确定诊断,如内镜或穿刺下获取的标本仍不能确定诊断,应行手术获取标本,因为足够多的标本对疾病的确诊非常必要。

3.3 治疗与预后

横纹肌肉瘤的治疗早期采用单纯手术治疗,手术范围不断扩大,但并发症很多,复发率也很高。随着国际横纹肌肉瘤协作组 IRS 的建立,手术、放疗和多药联合化疗综合治疗的实施,横纹肌肉瘤患

者的存活率不断提高,但多数存活者年龄在 1~5 岁或小于 10 岁。成人泌尿系横纹肌肉瘤发病率低,但恶性程度较高,生长迅速,呈浸润生长,易发生淋巴结或血行转移,大部分患者就诊时已达临床分期 III、IV 期。据报道,有转移的患者无事件生存率只有 15%^[9]。目前,以手术结合放疗和化疗为主的综合治疗仍为该病的首选,常用的化疗药物有长春新碱、环磷酰胺、异环磷酰胺、放线菌素 D。近年来有人加用伊立替康、依托泊甙等药物,也取得了良好效果。IRS-IV 所推荐的 VAC 方案(长春新碱+放线菌素 D+环磷酰胺)仍是目前常用的辅助化疗方案,每 4 周为 1 个周期,根据效果和病情具体拟定治疗时间。几乎所有的横纹肌肉瘤都对放疗有效,对手术区和区域淋巴结术后放疗剂量通常为 40~50 Gy。但单纯以放、化疗为主的治疗,泌尿系横纹肌肉瘤的原位复发率和死亡率都比综合治疗高。从我科收治的 8 例患者来看,我们根据肿瘤的位置、大小及浸润范围有行肿瘤切除术、膀胱部分切除术或者膀胱全切术,并配合术后化放疗,但术后复发率和死亡率仍较高。因此,面对恶性程度高的成人泌尿系横纹肌肉瘤,我们应充分利用不断提高的影像技术、准确合理的病理学和免疫组织化学分析,联合 RT-PCR 技术检测 MyoD1、Myogenin、AchR-r 和 PAX3/PAX7-FKHR 融合基因 mRNA 的表达,早期确诊并准确评估临床分期和危险分级,根据每个病例的不同,综合考虑泌尿外科、肿瘤学、放射学多学科的检查结果来采取个体化治疗方案,避免过度治疗,在提高患者总体生存率的同时注意提高患者的生活质量,并密切随访。

在未来的治疗策略中,希望通过对横纹肌肉瘤的不断研究,找到更好的早期诊断和判断预后的标记物,发现更有效、毒副作用更小的化疗药物和更好的质子放疗或者短距离放疗方法,争取在药物靶向治疗方面取得重大突破,进一步实现提高成人泌尿系横纹肌肉瘤的总体生存率。

[参考文献]

- 1 Breitfeld P P, Meyer W H. Rhabdomyosarcoma: new windows of opportunity[J]. *Oncologist*, 2005, 10: 518-527.
- 2 Newton WA Jr, Gehan E A, Webber B L, et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification-an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study[J]. *Cancer*, 1995, 76:1073-1085.
- 3 Ferrer F A, Isakoff M, Koyle M A. Bladder/prostate rhabdomyosarcoma: past, present and future[J]. *J Urol*, 2006, 176:1283-1291.
- 4 Michelagnoli M P, Burchill S A, Cullinane C, et al. Myogenin-a more specific target for RT-PCR detection of rhabdomyosarcoma than MyoD1[J]. *Med Pediatr*

- Oncol, 2003, 40:1-8.
- 5 Sorensen P H, Lynch J C, Qualman S J, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group[J]. J Clin Oncol, 2002, 20:2672-2679.
- 6 Sharp R, Recio J A, Jhappan C, et al. Synergism between INK4a/ARF inactivation and aberrant HGF/SF signaling in rhabdomyosarcomagenesis[J]. Nat Med, 2002, 8:1276-1280.
- 7 Ciarapica R, Russo G, Verginelli F, et al. Deregulated expression of miR-26a and Ezh2 in rhabdomyosarcoma [J]. Cell Cycle, 2009, 8:172-175.
- 8 Wang H, Garzon R, Sun H, et al. NF-kappaB-YY1-miR-29 regulatory circuitry in skeletal myogenesis and rhabdomyosarcoma[J]. Cancer Cell, 2008, 14:369-381.
- 9 Wu H Y, Snyder H M 3rd, Womer R B. Genitourinary rhabdomyosarcoma: which treatment, how much, and when[J]? J Pediatr Urol, 2009, 5:501-506.

(收稿日期:2012-12-04)

(上接第 184 页)

- 10 Onishi T, Oishi Y, Goto H, et al. Cyst-associated renal cell carcinoma: clinicopathologic characteristics and evaluation of prognosis in 27 cases [J]. Int J Urol, 2001, 8(6):268-274.
- 11 Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G, et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US[J]. Radiology, 2007, 243:158-165.
- 12 Park B K, Kim B, Kim S H, et al. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US[J]. Eur J Radiol, 2007, 61:310-314.
- 13 Clevert D A, Minaifar N, Weckbach S, et al. Multi-slice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2008, 39(1-4):171-178.
- 14 Israel G M, Bosniak M A. How I do it: evaluating renal masses[J]. Radiology, 2005, 236:441-450.
- 15 Israel G M, Hindman N, Bosniak M A. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system[J]. Radiology, 2004, 231:365-371.
- 16 Stamatou K N, Sofras F. Multilocular cystic nephroma and multicystic clear cell carcinoma: two faces of the Roman god Janus? [J]. Int J Surg Pathol, 2009, 17:170-171.
- 17 Suzigan S, López-Beltrán A, Montironi R, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential[J]. Am J Clin Pathol, 2006, 125:217-222.
- 18 Brinker D A, Amin M B, de Peralta-Venturina M, et al. Extensively necrotic cystic renal cell carcinoma: a clinicopathologic study with comparison to other cystic and necrotic renal cancers[J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(7):988-995.
- 19 Brinker D A, Amin M B, de Peralta-Venturina M, et al. Epstein, Extensively necrotic cystic renal cell carcinoma: a clinicopathologic study with comparison to other cystic and necrotic renal cancers [J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(7):988-995.

(收稿日期:2012-07-23)

欢迎订阅 2013 年《临床泌尿外科杂志》

(邮发代号 38-124)

《临床泌尿外科杂志》(邮发代号 38-124)是中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院附属协和医院和同济医院联合主办的泌尿外科学专业学术期刊。主要刊登泌尿外科学及男科学的相关科技论文,辟有专家论坛、临床研究、实验研究、流行病学调查、综述、研究报告、病例报告、国外医学新进展等栏目。现为大 16 开本,80 页,封面为 157 g 铜版纸四色封塑,内芯为 105 g 铜版纸精印。每期订价 13.00 元,半年价 78.00 元,全年价 156.00 元。

订阅《临床泌尿外科杂志》可以在第一时间掌握国内泌尿外科学的最新研究动态研究成果,了解最新专业信息。欢迎全国泌尿外科医生及相关人员订阅!

《临床泌尿外科杂志》编辑部