

原发输尿管神经内分泌癌合并尿路上皮癌 1 例*

张 彪 侯 倩 杨树军 杜天赐 尚攀峰**

(兰州大学第二医院泌尿外科, 兰州 730030)

文献标识: D 文章编号: 1009-6604(2022)07-0603-03

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2022.07.015

泌尿系神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 比较罕见, 占泌尿系肿瘤的 0.5%^[1]。输尿管 NEC 更为罕见, 多数以个案形式报道, 临床表现及影像学均不典型, 诊断主要依靠病理检查及免疫组化。我院 2021 年 3 月收治 1 例输尿管 NEC 合并尿路上皮癌 (urothelial carcinoma, UC), 报道如下。

1 临床资料

男, 73 岁。间断性肉眼全程血尿 1 年, 加重半个月于 2021 年 3 月 22 日入院。查体未见明显异常。泌尿系增强 CT 示: 左侧输尿管下段走行区团块状软组织影, 大小 5.0 cm × 4.0 cm, 考虑输尿管肿瘤; 左肾体积缩小, 左侧肾盂、输尿管中上段扩张积水, 左侧输尿管膀胱入口处局限性增厚; 盆腔内未见肿大淋巴结 (图 1)。膀胱镜检查示: 左输尿管口未见血尿喷出, 膀胱内可见血凝条, 余未见异常。根据影像学及膀胱镜检查结果, 诊断为输尿管肿瘤。心电图、心脏超声、胸片均未见明显异常。血常规: 红细胞 $4.01 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 126 g/L; 尿常规: 隐血 (+++), 红细胞 5935/ μl ; 血肌酐 132.7 $\mu mol/L$; 总前列腺特异性抗原、游离前列腺特异性抗原未见异常。原发性高血压 4 年, 服用硝苯地平缓释片, 血压控制可。完善术前准备后于 2021 年 4 月 1 日行机器人辅助根治性肾输尿管切除术 (radical nephretectomy, RNU)。全身麻醉成功后留置导尿, 取右侧卧位, 垫高腰桥并固定, 消毒铺单。取正中线上 2 cm 处置入 12 mm trocar 作为辅助孔, 左锁骨

中线自髂前上嵴上缘起间隔约 8 cm 做 4 个切口 (髂前上嵴、左侧下腹部、平脐、肋缘下), 分别置入 8 mm trocar, 置入腹腔镜及机械臂后打开结肠旁沟后腹膜, 游离、推开结肠, 游离肾脏下极的外、背侧, 内侧平面游离出左侧输尿管, 沿左侧输尿管向上游离显露肾门, 暴露左肾静脉及左肾动脉, 近端用 2 个血管夹, 远端用 1 个血管夹夹闭并剪断左肾动脉, 同法夹闭并剪断左肾静脉, 继续游离肾后面、肾前面及肾上极, 保留肾上腺, 将肾脏完全游离。在肾下极找出输尿管, 向下游离输尿管至近髂嵴水平后上血管夹夹闭, 调整患者为头低脚高位并调整机器臂方向, 沿输尿管走行向下分离, 距肾盂约 15 cm 处见大小约 5 cm × 4 cm 隆起型肿物, 与周围组织轻度粘连, 继续向下分离直至输尿管膀胱入口处, 用血管夹夹闭输尿管末端, 略用力牵拉将此处膀胱行袖套状切除, 用可吸收线缝合。取出标本, 分别留置左侧盆腔及肾窝引流管, 关闭切口。手术时间 120 min, 出血量 20 ml, 未输血。术后病理: 输尿管浸润性恶性肿瘤, 形态结合免疫组化染色, 诊断 NEC (占肿瘤 80%), 伴高级别 UC (占肿瘤 20%), 见图 2, 肿瘤大小 5 cm × 4 cm × 3 cm, 癌组织侵犯脉管, 脉管内见瘤栓, 输尿管断端未见癌侵及; 肾盂和肾实质见癌组织侵及; 显微镜下见肿瘤细胞核深染, 高核质比, 核分裂象增多 (图 3)。免疫组织化染色: CD56 (+) (图 4), Syn (+) (图 5), CgA (-), GATA3 (-), CK7 (-), AR (-), CK20 (-), p63 (-), PSA (-), Uroplakin III (-), p53 (突变型), D2-40 (部分 +), Ki-67 (80%+) (图 6), CD34 (血管 +)。术后恢复

* 基金项目: 甘肃省重点研发计划项目 (20YF8FA081); 兰州市科技计划项目 (2020-ZD-81)

** 通讯作者, E-mail: shangpf@lzu.edu.cn

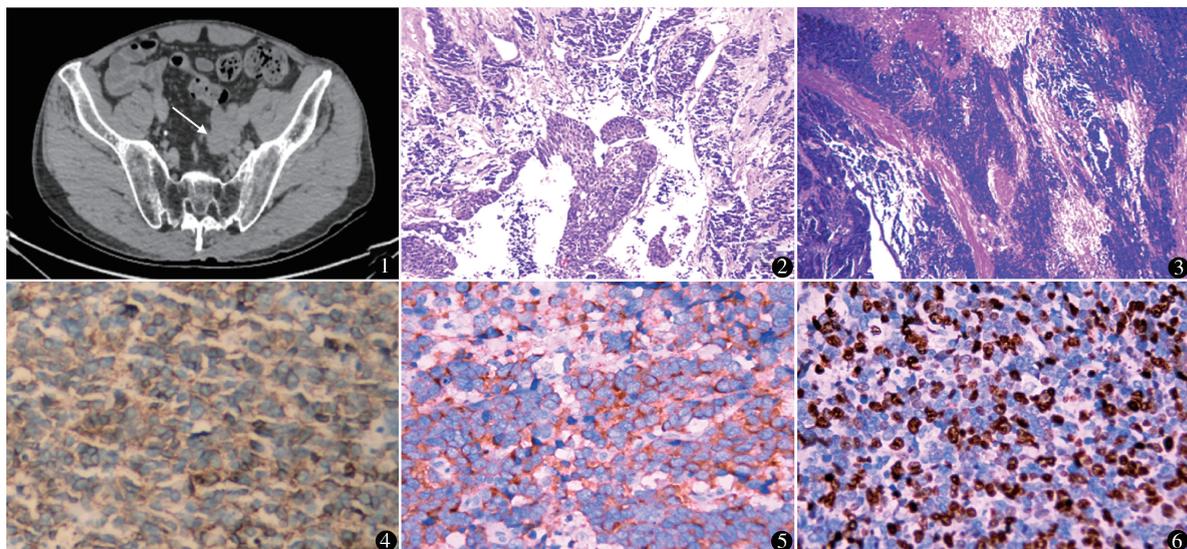


图 1 泌尿系增强 CT 排泄期:左侧输尿管下段走行区团块状软组织影,考虑输尿管肿瘤 图 2 外周区域细胞见明显核异型性,核分裂象增多,结合免疫组化符合 NEC;中下区域尿路上皮呈乳头状增生,细胞排列紊乱,大小不一致,符合 UC(HE 染色 ×100) 图 3 显微镜下见肿瘤细胞核深染,高核质比,核分裂象增多(HE 染色 ×40) 图 4 免疫组化 CD56(+) (×400) 图 5 免疫组化 Syn(+) (×400) 图 6 免疫组化 Ki-67(80%+) (×400)

可,术后 2 d 通气,术后 3 d 流质饮食并拔出尿管,术后 5 d 拔出盆腔及肾窝引流管,术后 6 d 出院,嘱患者出院后肿瘤内科行进一步化疗,患者及家属拒绝化疗。2021 年 7 月(术后 3 个月)复查 CT 未见复发及转移,规律随访 8 个月,患者未诉特殊不适。

2 讨论

NEC 起源于神经内分泌细胞,是一类能够将胺的前体摄取,通过脱羧作用,合成和分泌胺及多肽激素的恶性肿瘤^[2]。NEC 可以出现在身体的许多器官中,最常见于肺和胃肠道。只有少数 NEC 位于泌尿生殖道的病例报道,其中以膀胱为主,起源于输尿管的 NEC 极为罕见^[1],同时合并 UC 的输尿管 NEC 更为罕见。输尿管 NEC 作为一种罕见肿瘤,组织发生机制尚不清楚,已经提出几种假设来解释输尿管 NEC 的发展:①UC 病变中神经内分泌化生的发生;②泌尿道神经内分泌细胞恶变;③胚胎发生过程中锁定在输尿管内的神经嵴来源细胞发生恶变;④干细胞分化为神经内分泌谱系^[3,4]。本例病理结果为 UC 和 NEC 共存,符合 UC 病变中神经内分泌化生和干细胞分化为神经内分泌谱系这 2 种假设,但由于这种疾病罕见,期待更多的研究证实上述假设。

输尿管 NEC 中位发病年龄为 66.5 岁,以男性居多,临床表现与上尿路尿路上皮癌(upper tract

urothelial carcinoma, UTUC) 类似,主要以无痛性全程肉眼血尿或腰痛就诊^[5]。B 超、CT 及 MRI 等影像学检查绝大多数能较好地显示肿瘤的大小、位置、形态,并初步判断肿瘤是否外侵以及盆腔淋巴结肿大情况,但对判断肿瘤类型意义不大^[6]。本例以间断全程肉眼血尿就诊,泌尿系增强 CT 诊断为输尿管肿瘤,但未确认肿瘤类型。欧洲泌尿外科学会(European Association of Urology, EAU)指南^[7]建议对于术前影像学 and 细胞学检查不足以对肿瘤进行诊断或危险分层,推荐输尿管镜检查(ureteroscopy, URS)和活检,本例根据影像学诊断为输尿管肿瘤,故未行 URS 和活检。输尿管 NEC 的诊断主要依靠病检及免疫组化,神经内分泌标记(CD56、CgA、Syn)和上皮标记(CKpan、CK7)有助于该病诊断,其中 Syn 是 NEC 最敏感的指标^[8,9]。但 Syn(+)并不能诊断为 NEC,胰腺实性假乳头状瘤和肾上腺皮质癌也可以表达 Syn,诊断 NEC 需要 2 个或 2 个以上的神经内分泌标记(CD56、CgA、Syn)阳性^[8]。本例免疫组化 CD56(+),Syn(+),显微镜下见肿瘤细胞核深染,高核质比,核分裂象增多,部分区域尿路上皮呈乳头状增生,细胞排列紊乱,大小不一致,诊断为输尿管 NEC 合并 UC。本例 CgA(-),泌尿系 NEC CgA 阳性率不如 Syn、CD56 阳性率高,郭爱桃等^[6]报道 16 例泌尿系 NEC,其中 Syn(+)14 例,

CD56(+)16 例, CgA(+)7 例。由于缺乏可靠的输尿管 NEC 术前证据, 大多数病例是按照 UTUC 的手术治疗标准, 行经腹或经后腹膜 RNU^[10,11]。本例术前诊断输尿管肿瘤, 且肿瘤位于输尿管下段盆腔内, 遂选择机器人辅助经腹 RNU。输尿管 NEC 通常较大并且在诊断时可能已经转移, 应尽早进行根治性切除^[12], 根治性完全切除肿瘤可显著提高生存率和生活质量。

输尿管 NEC 的预后很差, 手术、放疗、铂类辅助或新辅助化疗在内的多模式治疗方法可缓解病情并防止广泛转移^[13,14]。Ouzzane 等^[5]报道 39 例上尿路小细胞 NEC 中, 15 例术后采用辅助化疗, 67% 的患者以铂为基础, 40% 的患者采用依托泊苷和顺铂 (EP 方案) 联合用药, 单纯手术和接受辅助化疗患者中位生存期分别为 12、24 个月, 但差异无统计学意义。最近报道的 1 例输尿管 NEC 接受 EP 方案新辅助化疗后行腹腔镜 RNU, 随后接受辅助化疗和放疗, 随访 1 年无复发^[15]。74% 输尿管 NEC 确诊时已处于 pT3 ~ pT4 期并且可能已出现转移^[5,12], 最常见的转移部位是肺、远处淋巴结和肝脏, 一旦发生转移, 平均生存时间不到 2 个月^[16]。因此, 单纯根治性手术切除通常不能阻止疾病进展, 术后化疗和放疗是有效治疗的必要条件, 对于已出现转移患者的化疗以铂类药物为基础。本例术后病理提示肿瘤侵犯肾盂及肾实质, 且脉管内见癌栓, 应行进一步化疗, 但遗憾的是本例术后拒绝化疗。输尿管小细胞 NEC 患者术后 6 个月膀胱复发率仅为 3.1%^[16], 远低于 UTUC, 故本例术后未行膀胱灌注化疗。规律随访 8 个月未见肿瘤复发及转移, 提示早期根治性手术非常重要。

综上所述, 输尿管 NEC 作为一种罕见的肿瘤, 临床症状和影像学表现是非特异性的, 给早期诊断带来很大的困难, 确诊主要依靠病理及免疫组化。与 UC 相比, 预后较差, 目前暂无标准的治疗方法。手术切除和术后化疗仍是输尿管 NEC 最常见的治疗方法。

参考文献

1 Ping JH, Chen ZX, Jiong Q, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the ureter: A case report and literature review. *Oncol Lett*, 2014, 7(3): 728 - 730.

2 关兵, 徐丽, 徐英. 鼻内镜下切除鼻窦低分化神经内分泌癌 5 例报告. *中国微创外科杂志*, 2013, 13(9): 838 - 840, 843.

3 Fetissov F, Dubois MP, Lanson Y, et al. Endocrine cells in renal pelvis and ureter, an immunohistochemical analysis. *J Urol*, 1986, 135(2): 420 - 421.

4 Harada K, Sato Y, Ikeda H, et al. Notch1-Hes1 signalling axis in the tumorigenesis of biliary neuroendocrine tumours. *J Clin Pathol*, 2013, 66(5): 386 - 391.

5 Ouzzane A, Ghoneim TP, Udo K, et al. Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37(5): 366 - 372.

6 郭爱桃, 陈薇, 韦立新. 泌尿道小细胞性神经内分泌瘤的临床病理学特征. *中华病理学杂志*, 2012, 41(11): 747 - 751.

7 Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2020 update. *Eur Urol*, 2021, 79(1): 62 - 79.

8 Duan K, Mete O. Algorithmic approach to neuroendocrine tumors in targeted biopsies: Practical applications of immunohistochemical markers. *Cancer Cytopathol*, 2016, 124(12): 871 - 884.

9 Wang H, Ma C, Wu J, et al. Clinicopathologic features of the ureteral neuroendocrine tumors. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(2): 152788.

10 袁道彰, 都兴华, 石利平, 等. 经腹腔镜与后腹腔镜治疗上尿路尿路上皮癌的比较研究. *中国微创外科杂志*, 2016, 16(9): 812 - 815.

11 尚义超, 尚攀峰, 郑铎, 等. 不同腹腔镜术式治疗上尿路尿路上皮癌的比较研究. *中国微创外科杂志*, 2021, 21(4): 293 - 297.

12 Wang W, Liu G, Li Y, et al. Neuroendocrine carcinoma of the ureter: A case report and literature review. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 257 - 260.

13 Acosta AM, Kajdacsy-Balla A. Primary neuroendocrine tumors of the ureter: A short review. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(7): 714 - 717.

14 Beddok A, Vanbockstal J, Rakotonavalona A, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the upper urinary tract: A case report. *Cancer Radiother*, 2016, 20(1): 39 - 42.

15 Farooq M, Daniel S, Joel A, et al. Successful management of small cell neuroendocrine carcinoma of the ureter with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemoradiation: case report and literature review. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(8): e240613.

16 Zhong W, Lin R, Zhang L, et al. Clinicopathologic characteristics, therapy and outcomes of patients with primary ureteral small cell carcinoma: a case series and systematic review of the literature. *Oncol Targets Ther*, 2017, 10(2): 4105 - 4111.

(收稿日期: 2021 - 12 - 22)

(修回日期: 2022 - 06 - 01)

(责任编辑: 李贺琼)