

膀胱嗜铬细胞瘤诊断与治疗探讨

舒泽华, 张克勤[△] (第三军医大学第三附属医院泌尿外科, 重庆 400042)

【摘要】 目的 探讨膀胱嗜铬细胞瘤的诊断与治疗。**方法** 回顾性分析 2005 年 1 月至 2015 年 1 月本院收治的经病理确诊为膀胱嗜铬细胞瘤的 6 例患者的临床诊治情况及病理结果。**结果** 6 例患者中男 4 例;女 2 例;高血压患者 2 例,血尿患者 4 例;高血压及血尿症状均存在 2 例,2 例患者无任何临床症状;2 例行膀胱部分切除术,1 例行膀胱部分切除术及右侧输尿管膀胱再植术,3 例行经尿道膀胱肿瘤电切术;术后病理证实为膀胱嗜铬细胞瘤。**结论** 膀胱嗜铬细胞瘤诊断应充分结合其病史及辅助检查,治疗上早期膀胱嗜铬细胞瘤治疗首先膀胱部分切除术,晚期恶性膀胱嗜铬细胞瘤考虑放射治疗、化学治疗和分子靶向治疗。

【关键词】 膀胱嗜铬细胞瘤; 诊断; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.06.024 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)06-0786-03

Diagnosis and treatment of bladder pheochromocytoma SHU Ze-hua, ZHANG Ke-qin[△] (Department of Urology, Third Affiliated Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 Objective To investigate the diagnosis and treatment of bladder pheochromocytoma. **Methods** The retrospective analysis was performed on the clinical diagnosis and treatment situation and pathological results in 6 cases of pathologically diagnosed bladder pheochromocytoma in our hospital from January 2005 to January 2015. **Results** Among 6 cases of bladder pheochromocytoma, 4 cases were male and 2 cases were female; 2 cases were hypertension, 4 cases were hematuria, and 2 cases were hypertension and hematuria, 2 cases had no any clinical symptoms; 2 cases underwent partial cystectomy, 1 case underwent partial cystectomy and right ureteral reimplantation tube, 3 cases were treated with transurethral resection of bladder tumor resection; the postoperative pathology confirmed bladder pheochromocytoma. **Conclusion** The diagnosis of bladder pheochromocytoma should be fully integrated with its disease history and auxiliary examination; the treatment of early bladder pheochromocytoma is partial bladder resection first and advanced bladder malignant pheochromocytoma should be considered to conduct radiochemotherapy and molecular targeted therapy.

【Key words】 pheochromocytoma; diagnosis; treatment

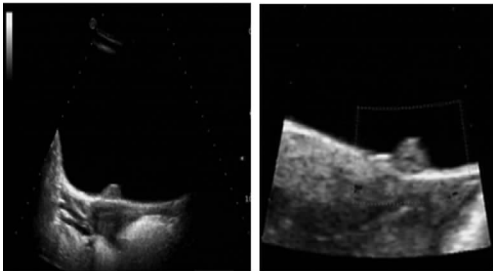
膀胱嗜铬细胞瘤是一种内分泌肿瘤,来自膀胱壁副交感神经节的嗜铬组织,约占膀胱肿瘤的 0.06%,嗜铬细胞瘤的 1.00%^[1]。典型的症状是排尿时由于儿茶酚胺释放出现高血压和全身症状(头痛、视力模糊、心悸、脸红等),发生率为 60%~70%,然而约 27%的膀胱嗜铬细胞瘤无内分泌功能,无典型临床表现,因此膀胱嗜铬细胞瘤术前诊断较困难^[2]。本文结合 2005 年 1 月至 2015 年 1 月本院收治的确诊为膀胱嗜铬细胞瘤的 6 例患者的临床诊治情况及病理结果,探讨其诊断及治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2005 年 1 月至 2015 年 1 月本院泌尿外科经手术治疗,病理证实为膀胱嗜铬细胞瘤 6 例患者,其中男 4 例,女 2 例;年龄 34~69 岁,平均(41.0±13.8)岁。血压升高 2 例,排尿时血压升高明显,血压最高达到 190/110 mm Hg,180/95 mm Hg,同时伴有胸闷、心悸、头晕、头痛、多汗等不适;4 例患者血压正常。间歇性无痛性肉眼血尿症状患者 4 例,其中 2 例合并高血压,2 例患者无血尿及高血压症状。

1.2 临床检查 膀胱 B 超检查提示:膀胱壁内可见大小不等中低回声,边界清楚,见图 1。盆腔 CT 提示:膀胱壁可见向腔内外生长的类圆形肿块,密度较均匀,边界清晰,增强后明显强化,见图 2。膀胱镜检查提示肿瘤表面黏膜光滑,形态为半球形,基底广,黏膜表面充血,见图 3。6 例肿瘤位于膀胱右侧壁 2 例,膀胱三角区 3 例,膀胱前壁 1 例,其中三角区 1 例侵犯右

侧输尿管口。2 例行膀胱镜检查诱发高血压发作,行新生物活检均未确诊。2 例血压升高伴有血尿患者,术前诊断考虑膀胱嗜铬细胞瘤,术前行尿 VMA 检查结果分别为:90.50 μmol/24 h,120.30 μmol/24 h,其余病例未行该检查。



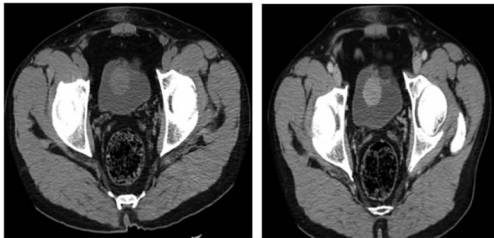
注:膀胱三角区可见大小 1.5 cm×0.8 cm 等回声影,突向腔内,边界清晰,内部回声欠均质。

图 1 膀胱 B 超检查

2 结 果

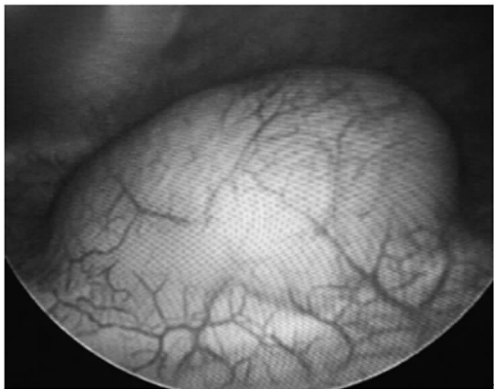
6 例患者均行手术治疗,其中 2 例行膀胱部分切除术,1 例行膀胱部分切除术并右侧输尿管膀胱再植术,3 例行经尿道膀胱肿瘤电切术。2 例患者因术中触摸肿瘤患者血压升高。术后病理证实均为膀胱嗜铬细胞瘤,电镜表现左上角为膀胱壁肌层,右侧为肿瘤组织,细胞排列成巢状结构,周围包绕纤细的血管,细胞质丰富,呈颗粒状,嗜碱性或嗜双色性,细胞核呈圆形

或卵圆形,核仁明显,见图 4。免疫组织化学:CgA、Syn、CD56、S-100 阳性见图 5。随访 3~6 个月复查膀胱镜未见肿瘤复发,血压升高患者血压均恢复正常。



注:膀胱前壁可见大小 3.0 cm×2.6 cm 边缘清楚软组织块影,CT 值 40 HU,增强扫描病变有明显不均匀强化。

图 2 盆腔 CT 结果



注:膀胱前壁可见大小 3.0 cm×2.6 cm 边缘清楚软组织块影,CT 值 40 HU,增强扫描病变有明显不均匀强化。

图 3 膀胱镜检查

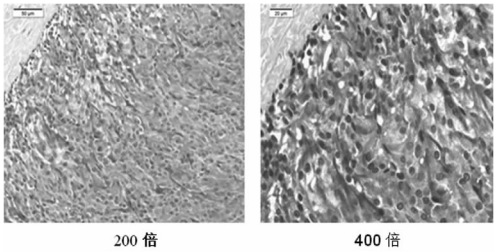


图 4 膀胱嗜铬细胞瘤电镜表现

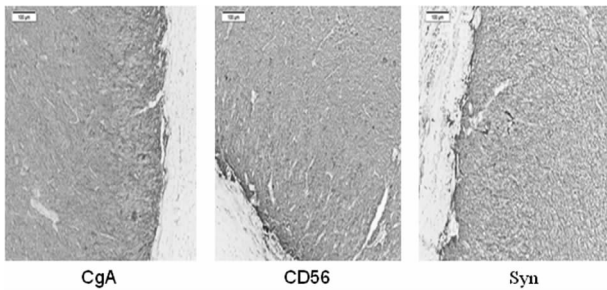


图 5 膀胱嗜铬细胞瘤免疫组织化学:CgA(+++)、Syn(+++)、CD56(+++)

3 讨论

膀胱嗜铬细胞瘤是极其罕见的疾病,好发于 30~40 岁年轻人,1953 年报道了第 1 例膀胱嗜铬细胞瘤^[3]。在泌尿生殖系统,膀胱是发生嗜铬细胞瘤最常见的部位(79.2%),其次是尿道(12.7%)、骨盆(4.9%)、输尿管(3.2%)^[4]。根据临床表现将本病分为 3 种类型:症状型、隐匿型和无功能型。症状型表现为排尿时无痛性肉眼血尿伴有头痛、心悸、呼吸困难、胸

闷、脸红等全身症状。隐匿型和无功能型上述症状不明显,给诊断带来一定难度。临床上需结合儿茶酚胺代谢产物生化指标、B 超、CT、放射性同位素碘苄胍(¹³¹I-MIBG)扫描、膀胱镜检查做出定性、定位诊断。

3.1 膀胱嗜铬细胞瘤定性诊断 血浆和尿中游离儿茶酚胺及代谢产物游离变肾上腺素类物质(MNS)和香草基扁桃酸测定可对膀胱异位嗜铬细胞瘤行定性诊断,其中以血浆中 MNS 测定最为敏感,其不受外界因素影响,其嗜铬细胞瘤的敏感度为 97%~99%,特异度为 82%~96%,是目前诊断嗜铬细胞瘤最有效的生化指标^[5]。但完全开展上述检查医院较少,目前,本院主要依靠测量尿中香草基扁桃酸测定对该肿瘤行定性诊断。该方法局限性是隐匿型、无功能型膀胱嗜铬细胞瘤尿儿茶酚胺及其代谢产物可不增高。

3.2 膀胱嗜铬细胞瘤定位诊断 膀胱嗜铬细胞瘤好发于膀胱三角区和后壁,其次是侧壁^[6]。膀胱超声提示,病灶多位于膀胱黏膜下或肌层内以中低回声为主,外形多呈类圆形体,边界清晰,彩色多普勒超声显示病灶内部血流信号极丰富^[7]。但超声检查受检查医师手法、经验、膀胱充盈情况等诸多因素影响,导致一些膀胱顶部或前壁小肿瘤漏诊,因此超声检查只作为初步筛查。CT 是诊断膀胱嗜铬细胞瘤最重要检查方法,检出肾上腺及肾上腺外嗜铬细胞瘤的敏感度分别为 94%及 82%^[8]。CT 平扫图像上膀胱嗜铬细胞瘤表现为向腔内外生长的类圆形肿块,密度较均匀,边界清晰,平扫 CT 值约 40~50 HU。增强后明显强化,内部可见不均匀密度减低区。典型 CT 表现为肿瘤出现环形钙化,肿瘤内出现坏死。同时 CT 可以很清楚的显示膀胱黏膜与肌壁的改变及局部侵犯、远处转移情况,为治疗方式选择提供依据。但膀胱嗜铬细胞瘤与部分膀胱尿路上皮癌在 CT 表现上并无明显差异,因此 CT 对膀胱嗜铬细胞瘤诊断特异性并不高。

3.3 膀胱嗜铬细胞瘤定性及定位诊断 膀胱镜检查是最直观定位检查,并可在膀胱镜下行肿瘤活检给予定性诊断。肿瘤在膀胱镜下表现为表面黏膜光滑完整,形态为半球形或椭圆形,基底广,黏膜充血潮红,但膀胱镜检查要小心操作,减少膀胱过度充盈及对肿瘤骚扰,避免诱发肾上腺危象,且由于肿瘤多位于膀胱黏膜下或肌层中,作黏膜活检阳性率低且易出血。因此膀胱镜下肿瘤活检术不推荐,本院 2 例术前行膀胱镜检查及膀胱新生物活检均诱发患者高血压发作,而术前病理均未确诊。¹³¹I-MIBG 同位素扫描对膀胱异位嗜铬细胞瘤同样有定性及定位诊断作用,¹³¹I-MIBG 扫描可发现直径不低于 0.4 cm 大小的病变,其价值高于 B 超和 CT,是术前定位定性诊断及术后随访的重要方法^[9]。若患者有嗜铬细胞瘤全身症状表现,而 CT 检查在肾上腺区域扫描正常,要考虑膀胱嗜铬细胞瘤可能,要进行膀胱¹³¹I-MIBG 检查^[10]。

3.4 膀胱嗜铬细胞瘤病理诊断 膀胱嗜铬细胞瘤有 2 种细胞构成:主细胞和支持细胞。主细胞常排列成腺泡状,周围以支持细胞。镜下可见肿物呈小叶状,部分区域可呈小梁状,瘤细胞呈多边形或梭形。HE 染色可见有嗜伊红颗粒胞质,核呈空泡状,未见明显核分裂象,间质为疏松结缔组织,毛细血管丰富。免疫组化 CgA 强阳性,S-100 阳性。膀胱嗜铬细胞瘤恶性者占 5%~15%,从组织病理学中核异形性、有丝分裂活性、血管浸润、侵袭性生长等表现都不能区分其良恶性,只有在肿瘤浸润临近器官或出现转移时才能诊断为恶性,因此病理对诊断嗜铬细胞瘤性质价值不高^[11]。

3.5 膀胱嗜铬细胞瘤治疗 膀胱嗜铬细胞瘤治疗,对于早期嗜铬细胞瘤手术切除是最有效的方法。充分的术前准备至关

重要,膀胱嗜铬细胞瘤术前要充分做好扩容、降压、纠正心律失常等术前准备。手术方式选择上首选膀胱部分切除术。由于膀胱异位嗜铬细胞瘤肿瘤基底广泛且向壁内生长,经尿道电切难以彻底,且术中易诱发高血压危象、出血不容易控制,因此不建议经尿道电切手术^[12]。对于肿瘤位于三角区、范围广泛及浸润临近组织,可行全膀胱切除。国外多中心临床研究指出膀胱嗜铬细胞瘤治疗手术治疗中 20% 行经尿道前列腺汽化电气术,70% 行膀胱部分切除术,10% 行全膀胱切除术^[13]。近来开展了腹腔镜气膀胱嗜铬细胞瘤切除术,获得满意疗效。但手术指征更严,手术技巧要求更高,必须有丰富的腹腔镜手术经验才考虑采用^[14-15]。

对恶性嗜铬细胞瘤,手术治疗治疗效果局限,通过辅助疗法可适当延长患者生存期,缩小肿瘤体积、缓解患者临床症状^[16]。环磷酰胺、长春新碱、氮烯咪胺(CVD)化学治疗方案,被证明对恶性嗜铬细胞瘤有一定的疗效,可作为恶性嗜铬细胞瘤一线治疗^[17]。¹³¹I-MIBG 放射治疗已用于的转移的嗜铬细胞瘤的治疗,特别是恶性嗜铬细胞瘤骨转移^[18]。近年来,恶性嗜铬细胞瘤分子靶向治疗成为临床关注的热点,在靶向治疗药物中舒尼替尼及依维莫司在临床研究及应用较多。最近一项研究对 17 例对放射治疗、化学治疗不敏感患者研究显示,患者口服舒尼替尼治疗与患者肿瘤体积缩小、疾病稳定、血压控制密切相关^[19]。最近一项研究结果表明,依维莫司对恶性肿瘤治疗也有一定疗效^[20]。对于化学治疗及放射治疗不敏感恶性嗜铬细胞瘤,分子靶向治疗可能成为其主要治疗方式^[21]。同时医生必须认识到不良预后指标,如肿瘤体积大,多灶性肿瘤,DNA 倍体及 CgA 的表达等^[22]。因此对于恶性及晚期嗜铬细胞瘤手术治疗效果较差,需给予化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗相结合综合治疗。

综上所述,膀胱嗜铬细胞瘤在临床中少见,诊治过程中容易漏诊及误诊,需结合患者全身及局部的临床表现。对于排尿时出现血压升高、胸闷、心悸、头晕、头痛、多汗等不适患者要考虑诊断该病可能,同时结合实验室检查指标、膀胱 B 超、CT、¹³¹I-MIBG 等检查手段给予综合判断。治疗上对于局限性肿瘤首选膀胱部分切除术;对于恶性、转移膀胱嗜铬细胞瘤化学治疗、放射治疗及分子靶向治疗有一定治疗价值。

参考文献

- [1] Liu Y, Dong SG, Dong Z, et al. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in urinary bladder[J]. J Zhejiang Univ Sci, 2007, 8(6): 435-438.
- [2] Qiyah I, Rohaizak M, Meah FA, et al. Pheochromocytoma of the urinary bladder[J]. Singapore Med J, 2005, 46(7): 344-346.
- [3] Immerman IJ, Biron RE, Macmahon HE. Pheochromocytoma of the urinary bladder[J]. N Engl J Med, 1953, 249(1): 25-26.
- [4] Hanji AM, Rohan VS, Patel JJ, et al. Pheochromocytoma of the urinary bladder: a rare cause of severe hypertension[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2012, 23(4): 813-816.
- [5] Ilias I, Pacak K. Diagnosis and management of tumors of the adrenal medulla[J]. Horm Metab Res, 2005, 37(12): 717-721.
- [6] Heinrich E, Gattenloehner S, Mueller-Hermelink HK, et al. Paraganglioma of urinary bladder[J]. Urol J, 2008, 5(1): 57-59.

- [7] Celiktaş M, Okur N, Aikimbaev KS, et al. Bladder pheochromocytoma encountered on sonography[J]. Australas Radiol, 2004, 48(3): 398-400.
- [8] Purandare NC, Sanghvi DA, Jhambekar NA. Pheochromocytoma of the urinary bladder[J]. J Ultrasound Med, 2005, 24(6): 881-883.
- [9] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 1122-1128.
- [10] Salvatori R, Dackiw AP, Bishop J, et al. Bladder pheochromocytoma[J]. Endocrine, 2015, 48(1): 349-350.
- [11] Siatelis A, Konstantinidis C, Volanis D, et al. Pheochromocytoma of the urinary bladder: report of 2 cases and review of literature[J]. Minerva Urol Nefrol, 2008, 60(2): 137-140.
- [12] 林乐, 陈梓甫, 何延瑜. 膀胱嗜铬细胞瘤 2 例并文献复习[J]. 福建医药杂志, 2002, 24(4): 52-53.
- [13] Beilan JA, Lawton A, Hajdenberg J, et al. Pheochromocytoma of the urinary bladder: a systematic review of the contemporary literature[J]. BMC Urol, 2013, 13(3): 259-261.
- [14] 王军凯, 任吉忠, 徐丹枫, 等. 腹腔镜膀胱嗜铬细胞瘤切除术[J]. 腹腔镜外科杂志, 2011, 16(6): 410-412.
- [15] Huang Y, Tian XJ, Ma LL. Pre-peritoneal laparoscopic partial cystectomy of the bladder pheochromocytoma[J]. Chin Med J, 2009, 122(10): 1234-1237.
- [16] Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review[J]. Eur Urol, 2003, 44(6): 672-681.
- [17] Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine[J]. Ann Intern Med, 1988, 109(4): 267-273.
- [18] Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, et al. Phase II study of high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(25): 4162-4168.
- [19] Ayala-Ramirez M, Chougnet CN, Habra MA, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(11): 4040-4050.
- [20] Oh DY, Kim TW, Park YS, et al. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas[J]. Cancer, 2012, 118(24): 6162-6170.
- [21] Jimenez C, Rohren E, Habra MA, et al. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma[J]. Curr Oncol Rep, 2013, 15(4): 356-371.
- [22] Deng JH, Li HZ, Zhang YS, et al. Functional paragangliomas of the urinary bladder: a report of 9 cases[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(8): 729-734.