

·临床研究·

膀胱功能性副神经节瘤诊治的临床研究

刘非凡¹, 韩立君², 吕家驹³, 王慕文^{3*}

(1. 山东大学附属省立医院 泌尿外科, 山东 济南 250021;

2. 山东大学附属省立医院 内分泌科, 山东 济南 250021;

3. 山东第一医科大学附属省立医院 泌尿外科, 山东 济南 250021)

摘要: **目的** 探讨膀胱功能性副神经节瘤(paranglioma of urinary bladder, PUB)的临床特点及诊治。**方法** 回顾性分析2003–2020年山东大学附属省立医院收治的5例功能性PUB患者的临床资料。5例患者中男2例,女3例;年龄26~61岁,平均年龄(40.0±13.7)岁。临床表现为排尿诱发的阵发性高血压、心悸,发作时血压高达240/120 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),术前均行超声、CT或磁共振成像检查,其中合并膀胱肿瘤1例。术前扩容准备后采用膀胱部分切除术治疗,行开放手术2例,行腹腔镜手术3例,其中合并膀胱肿瘤者同期行经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)。**结果** 5例均顺利完成手术,患者术中血压平稳。术后病理证实为PUB,4例行免疫组织化学显示嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)、突触素(synapsin, Syn)阳性,增殖指数Ki-67表达1%~15%。随访33~153个月,平均随访(81.25±53.78)个月。仅1例(Ki-67为15%)合并膀胱乳头状瘤者术后8个月多发转移,采用奥曲肽联合环磷酰胺、长春新碱、达卡巴嗪化疗方案,随访33个月病情稳定。**结论** PUB具有恶性转移潜能,扩血管并输液扩容后膀胱部分切除术是一种安全、有效的治疗方案。

关键词: 膀胱肿瘤; 副神经节瘤; 高血压

中图分类号: R737.14

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2023)04-0021-05

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2023.04.04

Clinical study of functional paraganglioma of urinary bladder

Liu Feifan¹, Han Lijun², Lv Jiaju³, Wang Muwen³

1. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China;
2. Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China
3. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250021, China

Corresponding author: Wang Muwen, E-mail: wangmuwen@sdu.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the clinical features, diagnosis and treatment of functional paraganglioma of urinary bladder (PUB). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 5 cases of functional PUB treated in the Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University between 2003 and 2020. Among the 5 cases, 2 were male and 3 were female, with ages ranging from 26 to 61 years; the mean age was (40.0±13.7) years. All cases exhibited micturition-triggered symptoms, including paroxysmal hyper-tension and palpitations, with highest peak blood pressure 240/120 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa). The preoperative evaluation was performed by ultrasound, CT, or magnetic resonance imaging, with one case accompanied with bladder tumor. Volume expansion was initiated preoperatively followed by partial cystectomy to treat PUB, with 2 cases treated by open surgery, and 3 cases by laparoscopic partial cystectomy. Transurethral resection of bladder tumor (TURBT) was performed meanwhile in the PUB case accompanied with bladder tumor. **Results** All 5 cases were completed with stable intraoperative blood pressure. Postoperative pathology confirmed PUB in all cases,

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH251)

※通信作者: 王慕文, E-mail: wangmuwen@sdu.edu.cn

and immunohistochemistry in 4 cases showed chromogranin A (CgA), synapsin (Syn) positive, and Ki-67 index was 1%-15%. Follow-up ranged from 33 to 153 months with a mean follow-up of (81.25±53.78) months. Only one PUB case (Ki-67 was 15%) accompanied with bladder papillary tumor was found to have multiple metastases at 8 months and was treated with a chemotherapy regimen of octreotide combined with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine, with stable disease status at 33 months postoperatively. **Conclusion** Following volume expansion, partial cystectomy is a safe and effective treatment of functional PUB, while PUB possesses the potential for metastasis.

Keywords: Urinary bladder neoplasms; Paraganglioma; Hypertension

膀胱副神经节瘤(paraganglioma of urinary bladder, PUB)是一种神经内分泌肿瘤,起源于嵌入膀胱壁肌层的交感神经系统的嗜铬组织,发病率占有副神经节瘤的6%,在所有膀胱肿瘤中比例不足0.05%,且具有恶性转移潜能^[1]。PUB根据临床症状被区分为功能性和非功能性,功能性PUB由于儿茶酚胺激素分泌过量,表现为排尿诱发的阵发性高血压、心悸、头痛、大汗、晕厥,在临床上较罕见,且目前尚无标准的诊疗方案^[2]。本研究回顾性分析2003-2020年山东大学附属省立医院收治的5例功能性PUB患者的临床资料,并总结其临床表现、治疗方式、病理特征及预后情况,探讨功能性PUB的临床特点及诊治。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2003-2020年山东大学附属省立医院共收治PUB 14例,其中6例通过无症状查体发现,表现为排尿不适2例,血尿1例;另外5例表现为排尿诱发的阵发性高血压、心悸,发作时血压高达240/120 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),本研究回顾性分析5例诊断为功能性PUB患者的临床资料。5例患者中男2例,女3例;年龄26~61岁,平均年龄(40.0±13.7)岁。病例4术前血浆游离甲氧基肾上腺素类物质(metanephrines, MNs)检

查:甲氧基去甲肾上腺素18 063.8 μmol/L(正常值≤709.7 μmol/L)及24 h尿MNs检查:甲氧基去甲肾上腺素5 630 nmol/24 h(正常值<312 nmol/24 h)。见表1。

1.2 影像学资料 5例术前行影像学检查,所有患者均行超声检查,其中行CT检查4例,行磁共振成像检查3例,行膀胱镜检查3例。超声检查中提示低回声结节3例,混合回声结节1例,未见异常1例;CT及磁共振成像提示圆形或类圆形肿物,CT增强后明显强化,磁共振成像检查T2加权像呈高信号,增强后呈现快进慢出。膀胱镜检查见膀胱壁向腔内局部隆起3例,其中合并膀胱肿瘤1例。病变位于右侧壁2例,位于前壁2例,位于后壁1例。

1.3 治疗方法 5例患者术前口服酚苄明(广东彼迪药业有限公司,国药准字H44021427,规格:10 mg),初始剂量10 mg,2次/d,根据血压情况进行调整为10 mg,3次/d,连续应用至少14 d进行扩容准备,所有患者均准备充分:①血压稳定在120/80 mmHg左右,心率维持在80~90次/min;②排尿诱发的阵发性高血压发作频率减少,且无心悸、多汗等症状;③具有四肢末端温暖感、甲床红润等微循环灌注良好表现;④糖代谢异常及其他高代谢症候群得到改善^[3]。所有患者均准备充分后行手术治疗:行开放膀胱部分切除术2例;行腹腔镜下膀胱部分切除术

表1 患者临床资料

病例	性别	年龄(岁)	病变位置	超声所见	治疗方案	CgA	Syn	S-100	Ki-67	预后	随访时间(月)
1	女	40	右侧壁	低回声结节	膀胱部分切除术	未查	未查	未查	未查	失访	
2	男	26	右侧壁	低回声结节	膀胱部分切除术	+	+	+	1%~2%	术后无复发	91
3	女	61	前壁	未见异常	腹腔镜下膀胱部分切除术	+	+	+	1%	术后无复发	153
4	男	43	前壁	混合回声结节	腹腔镜下膀胱部分切除+TRUBT	+	+	-	15%	术后8个月多发转移	33
5	女	30	后壁	低回声结节	机器人辅助腹腔镜膀胱部分切除术	+	+	-	5%	术后无复发	48

注: TURBT为经尿道膀胱肿瘤切除术; CgA为嗜铬粒蛋白A; Syn为突触素; S-100为S-100蛋白; Ki-67为增殖指数。

2例,其中合并膀胱肿瘤者同期行经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT);行机器人辅助腹腔镜膀胱部分切除术1例。

1.4 研究方法 收集5例患者的临床资料、影像学资料、治疗方法、病理资料。为评价治疗效果,通过患者的门诊复查结果或电话访谈进行随访,间隔3~6个月进行1次随访。

1.5 统计学处理 采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 手术结果 5例手术均顺利完成。手术时间120~180 min,平均手术时间(158.0 ± 24.9) min;手术出血量10~50 ml,平均手术出血量(20.0 ± 17.3) ml,未进行术中输血;术后引流管留置时间3~14 d,平均引流管留置时间(6.0 ± 4.6) d。所有患者术后血压均恢复正常,且无手术并发症出现。

2.2 术后病理 所有患者术后病理均证实为PUB,肿瘤直径1.8~4.0 cm,平均直径(2.6 ± 0.9) cm,其中拒绝进行免疫组化检测1例,余4例患者均进行免疫组化检测,结果显示均有表达神经内分泌标志物嗜铬粒蛋白A(Chromogranin, CgA)、突触素(Synapsin, Syn),2例阳性表达支持细胞S-100蛋白,3例患者的增殖指数(Ki-67)表达1%~5%,仅转移性PUB患者Ki-67表达15%。

2.3 术后随访 通过门诊复查或电话访谈,获得随访4例,失访1例,随访33~153个月,平均随访(81.25 ± 53.78)个月,术前症状消失4例,病例4(Ki-67 15%)合并膀胱乳头状瘤者术后8个月随访发现肝脏、肺脏及骨多发转移,采用奥曲肽联合环磷酰胺、长春新碱、达卡巴嗪化疗方案,术后随访33个月,病情稳定。

3 讨论

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL)为一种罕见的神经内分泌肿瘤,分泌不同模式的儿茶酚胺,会引发多种临床症状。轻者表现为寂静型或者非特异症状,典型者可表现为阵发性高血压伴头痛、心悸、多汗“三联征”^[4]。副神经节瘤起源于肾上腺外副神经节,其中PUB尤为罕见,仅占有膀胱肿瘤的0.05%^[5],首例PUB由ZIMMERMAN等^[6]于1953年报道。PUB

好发于中年,男女发病率相当^[7]。发病部位多见于膀胱前壁、后壁及顶壁,而三角区较少见。本研究5例患者发病部位多位于侧壁及前、后壁,与文献报道相似。

PUB根据临床表现区分为功能性及非功能性,其中功能性PUB典型症状包括排尿诱发的阵发性高血压、头痛、心悸、大汗、晕厥^[2]。由于病变处于早期、肿瘤的钙化及机体对儿茶酚胺的低灵敏度,非功能性PUB均不存在上述特征^[1]。少数非功能性PUB患者可能因肿瘤挤压尿道嵴或表面出血而出现血尿及排尿不适症状^[8]。既往文献报道,85%的PUB患者存在典型症状,在本研究中14例PUB患者中有5例存在典型三联征症状,诊断为功能性PUB,6例通过查体发现为非功能性PUB,这可能与近年来影像学的发展及高危人群的筛查相关,使得更多的早期肿瘤得以被诊断出^[9]。

功能性PUB的诊断分为定位诊断及定性诊断,定位诊断主要依靠超声、CT、磁共振成像及膀胱镜检查。其中超声检查是目前临床最常用也是最简便的无创检查,对于发现早期膀胱占位有重要意义,在本组病例中病灶多为低回声结节,形态规则,边界尚清,结节内回声欠均,与既往研究相符^[10]。PUB的典型CT及磁共振成像影像学表现为病变多位于黏膜下、肌层,肿瘤可向腔内或腔外突出,边界清晰,CT平扫呈现低密度,磁共振成像中T1加权像呈略高于肌肉的高信号,T2加权像呈高信号,增强后呈现快进慢出的表现。CT及磁共振成像虽对病灶灵敏度较高,但其特异度仅为70%~80%,需要与其他类型的膀胱肿瘤相互鉴别,碘-131-位碘代苧瓜-单光子发射计算机断层显像及镓-68-生长抑素类似物-正电子发射计算机断层显像对于PUB的功能影像学定位及其转移病灶的检出具有更高的诊断价值^[9]。对于功能性PUB患者,膀胱镜检查可能会诱发高血压危象、心肌病及严重心律失常,且可能因肿瘤位置位于浆膜下而难以在镜下观察,导致阴性膀胱镜结果,故术前行膀胱镜检查需扩容后再轻柔观察,建议膀胱软镜检查^[10]。定性诊断主要依靠血和(或)尿的儿茶酚胺及其代谢产物检测。血浆游离MNs,诊断PPGL的灵敏度可高达97%~100%,但其特异度不高,而24 h尿MNs测定的灵敏度为97%,特异度高达91%^[11]。本组研究由于当时设备及技术限制,仅病例4行血浆游离MNs检查,明显高于正常值。

PUB的确诊依赖于病理学检查,特别是病理神经内分泌标记物如CgA、Syn、CD56及支持细胞表达的神经内分泌标记物S-100。世界卫生组织神经内分泌肿瘤分类将2004年定义的“恶性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤”替换为“转移性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤”,认为所有的PPGL均具有恶性转移潜能。Ki-67或肿瘤分级因直接反映肿瘤的增殖和侵袭能力被认为是PPGL预后的独立危险因素^[12]。尽管世界卫生组织将Ki-67表达3%~20%的PPGL定义为G2级,但Ki-67>10%患者预后更差,故有研究者将Ki-67>10%作为G2级PPGL的预后不良指标,本组所有功能性PUB病例的Ki-67表达1%~15%,其中仅1例转移性PUB患者Ki-67表达15%^[13-14]。因此,本研究与文献报道一致,提示Ki-67高表达的患者可能预后不良。

目前,有研究发现存在3种类型琥珀酸脱氢酶家族(succinate dehydrogenase, SDH)的基因突变:SDHA基因、SDHB基因、SDHD基因,SDHB基因的胚系突变对PUB患者的转移及预后的影响存在争议,有文献报道SDHB突变与PUB侵袭性增强及复发、转移密切相关^[15]。但HAMIDI等^[16]对转移性PPGL的研究中发现SDHB突变与肿瘤侵袭无关。有研究报道,年轻患者中SDHB变异的患者发病率更高,但对于转移和预后无相关性^[7]。在本组病理中病例4术后病理SDHB检测为阳性,未见突变。考虑SDHB突变可能与家族遗传性和发病率相关,但不能决定PUB转移和预后。NUÑEZ-VALDOVINOS等^[14]研究发现,Ki-67>10%的神经内分泌肿瘤(包括PPGL)患者预后较差,故建议Ki-67>10%的PUB患者接受基因检测,以便排除家族遗传性疾病并指导其预后。

手术治疗是功能性PUB的首选治疗方案。围术期的准备多数研究建议参考嗜铬细胞瘤的围术期准备方案。常用的手术方式为膀胱部分切除术,其具有手术较彻底、对肿瘤刺激小、可保留膀胱等优点,作为PUB主要的手术术式,可分为开放膀胱部分切除、腹腔镜下膀胱部分切除、机器人辅助腹腔镜膀胱部分切除。近期研究报道对于肿瘤体积小、窄基底的局限于黏膜下PUB患者,在充分术前准备后,可选择TURBT治疗^[2]。本次研究所有患者行手术治疗前进行充分扩血管并输液扩容准备,行开放膀胱部分切除术2例,行腹腔镜下膀胱部分切除术2例,其中合并膀胱肿瘤者同期行TURBT,行机器人辅助

腹腔镜膀胱部分切除术1例。所有患者术中血压平稳,手术过程顺利,且无手术并发症出现,4例患者随访术前症状均消失,其中3例随访未发现转移。因此,严格扩容治疗后行膀胱部分切除术是一种安全、有效的治疗方案。

对于转移性PUB及无法行手术切除的PUB患者,通过辅助治疗可以延长生存期,缓解临床症状,控制肿瘤生长。NIEMEIJER等^[17]研究报道50例转移性PUB患者采用环磷酰胺、长春新碱、达卡巴嗪化疗方案后,其中37%的患者有部分缓解,其被证明对转移性患者有一定的疗效。奥曲肽作为一种生长抑素(somatostatin, SS)类似物,通过特异性结合生长抑素受体2(somatostatin receptor 2, SSTR 2)抑制PUB肿瘤细胞的增殖能力及控制临床症状,对于转移性患者在应用奥曲肽治疗前建议进行奥曲肽-正电子发射计算机断层显像检查及SSTR 2的免疫组化染色检查^[13,18]。近年来,随着核医学技术的发展,肽类受体介导的放射性核素治疗(peptide receptor radiotherapy, PRRT)的治疗价值得到广泛认可,PRRT是指放射性核素标记的SS类似物与肿瘤细胞的生长抑素受体结合,从而发挥化疗及内照射治疗,改善患者生存质量,延长其无进展生存期^[19]。随着靶向药物的深入研究,分子靶向治疗成为转移性PUB治疗的热点,最近有研究证实舒尼替尼对治疗转移患者具有一定疗效^[20]。在本研究中病例4术后多发转移,免疫组化染色SSTR 2表达阳性,术后采用奥曲肽联合环磷酰胺、长春新碱、达卡巴嗪化疗方案,随访33个月,病情稳定,因此,对于无法行手术治疗的转移性PUB患者可采用综合治疗方案。BEILAN等^[21]和YU等^[7]分别通过系统回顾和对110例PUB患者的多中心研究发现,其转移率分别为14.2%和30%。KATIYAR等^[22]报道非功能性PUB的转移可能发生在20~40年后,故对所有患者都应进行长期随访,定期复查超声、儿茶酚胺相关激素检查及膀胱镜检查。

本研究存在局限性:纳入研究样本有限,且其中1例拒绝进行免疫组化检测,部分病例随访时间较短,需要长期随访及收集更多样本有助于深入研究PUB的临床预后;本研究建议术后转移患者进行基因检测,但患者拒绝这一建议,导致缺乏转移患者的基因检测数据,但仍建议Ki-67>10%的PUB患者术后接受基因检测,以便更好地指导辅助治疗;本研究中部分病例因各种原因导致未进行血浆游离

MNs及24 h尿MNs测定,仅1例行MNs相关检查,提示应告知患者及家属MNs相关检查的重要性与必要性。

综上所述,功能性PUB临床罕见且具有恶性转移潜能,病史、影像学检查及儿茶酚胺相关激素检查在肿瘤定位和定性诊断中起着重要作用,经过扩血管并输液扩容后,膀胱部分切除术是一种安全、有效的治疗方案。对于转移性PUB患者,可采取综合治疗方案,包括化疗、PRRT及靶向药物治疗,且应对所有患者进行长期随访。

参考文献:

- [1] ZHAI H, MA X, NIE W, et al. Paraganglioma of the urinary bladder: a series of 22 cases in a single center [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(5): e765–e771.
- [2] LU H, MALE M, JIANG K, et al. Clinical significance of functional and anatomical classifications in paraganglioma of the urinary bladder [J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(6): 354.e9–354.e17.
- [3] 黄健, 张旭. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南[M]. 2022版. 北京:科学出版社, 2022: 301.
- [4] 姚阳, 蒋鹏, 周建中, 等. 嗜铬细胞瘤危象临床特征分析[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2019, 13(6): 456–462.
- [5] LI M, XU X, BECHMANN N, et al. Differences in clinical presentation and management between pre-and postsurgical diagnoses of urinary bladder paraganglioma: is there clinical relevance? A systematic review [J]. *World J Urol*, 2022, 40(2): 385–390.
- [6] ZIMMERMAN IJ, BIRON RE, MACMAHON HE. Pheochromocytoma of the urinary bladder [J]. *N Engl J Med*, 1953, 249(1): 25–26.
- [7] YU K, EBBEHØJ AL, OBEID H, et al. Presentation, management, and outcomes of urinary bladder paraganglioma: results from a multicenter study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(10): 2811–2821.
- [8] 任省身, 符伟军, 王云鹏, 等. 经尿道膀胱副神经节瘤切除术八例诊治体会[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(28): 2205–2207.
- [9] ZHANG J, BAI X, YUAN J, et al. Bladder paraganglioma: CT and MR imaging characteristics in 16 patients [J]. *Radiol Oncol*, 2021, 56(1): 46–53.
- [10] 王光跃, 吕游, 刘彤, 等. 膀胱原发性副神经节瘤8例诊治分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(9): 702–707.
- [11] JAIN A, BARACCO R, KAPUR G. Pheochromocytoma and paraganglioma-an update on diagnosis, evaluation, and management [J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(4): 581–594.
- [12] CARMONA-BAYONAS A, JIMÉNEZ-FONSECA P, LAMARCA Á, et al. Prediction of progression-free survival in patients with advanced, well-differentiated, neuroendocrine tumors being treated with a somatostatin analog: the GETNE-TRASGU study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28): 2571–2580.
- [13] LIU Y, LIU H, CHEN W, et al. Prolonged progression-free survival achieved by octreotide LAR plus transarterial embolization in low- to intermediate grade neuroendocrine tumor liver metastases with high hepatic tumor burden [J]. *Cancer Med*, 2022, 11(13): 2588–2600.
- [14] NUÑEZ-VALDOVINOS B, CARMONA-BAYONAS A, JIMENEZ-FONSECA P, et al. Neuroendocrine tumor heterogeneity adds uncertainty to the World Health Organization 2010 classification: real-world data from the Spanish tumor registry (R-GETNE) [J]. *Oncologist*, 2018, 23(4): 422–432.
- [15] WITHEY SJ, CHRISTODOULOU D, PREZZI D, et al. Bladder paragangliomas: a pictorial review [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2022, 47(4): 1414–1424.
- [16] HAMIDI O, YOUNG WF JR, IÑIGUEZ-ARIZA NM, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(9): 3296–3305.
- [17] NIEMEIJER ND, ALBLAS G, VAN HULSTEIJN LT, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(5): 642–651.
- [18] WANG Z, LIU F, LI C, et al. Case report: octreotide plus CVD chemotherapy for the treatment of multiple metastatic paragangliomas after double resection for functional bladder paraganglioma and urothelial papilloma [J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1072361.
- [19] ILANCHEZHIAN M, JHA A, PACAK K, et al. Emerging treatments for advanced/metastatic pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(11): 85.
- [20] TANABE A, NARUSE M. Recent advances in the management of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(11): 1141–1151.
- [21] 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: 22.
- [22] KATIYAR R, DWIVEDI S, TRIVEDI S, et al. Non-functional paraganglioma of the urinary bladder treated by transurethral resection: report of two cases [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(2): XD01–XD03.