

膀胱癌双侧肾上腺转移合并脓毒性休克 1 例诊治分析及文献复习

李崇鑫, 王 卿, 吕增波, 保秋萍, 黄梅芳, 张 超
(曲靖市第一人民医院肿瘤科, 云南 曲靖 655000)

[关键词] 膀胱癌; 肾上腺转移; 感染性休克; 文献复习

[中图分类号] R737.1 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X (2021) 1B-0036-04

膀胱癌 (Bladder cancer) 是泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 在所有肿瘤中发病率居第 9 位, 死亡率居第 13 位, 男性多于女性, 目前最为确定的主要危险因素是吸烟^[1]。膀胱癌最常见的病理类型是尿路上皮癌, 占有膀胱癌的 90% 以上, 其次是鳞癌和腺癌。膀胱癌的临床病理类型、分级、分期与膀胱癌的预后密切相关。目前临床上膀胱癌一般根据肿瘤的浸润深度分为非肌层浸润性膀胱癌和肌层浸润性膀胱癌, 其治疗原则也完全不同。膀胱癌根治性切除术后肾上腺转移合并感染性休克临床少见, 笔者结合曲靖市第一人民医院 1 例收治患者的诊疗过程回顾总结并进行相关文献复习, 以期提高对该类患者的综合诊疗水平。

1 病例资料

患者, 杨某, 66 岁, 男性, 因“膀胱癌术后 2 a 余, 少尿并乏力纳差腰背部疼痛加重 2 d”于 2019 年 10 月 09 日入院。入院诊断为: (1) 膀胱恶性肿瘤术后; (2) 休克 (原因待查); (3) 高血压 2 级; (4) 2 型糖尿病。患者于 2016 年底无明显诱因出现持续性血尿, 完善相关检查后考虑为膀胱癌, 遂至昆明医科大学第二附属医院泌尿外科行“全膀胱切除结肠代膀胱术”, 术后病检提示: 高级别浸润性尿路上皮癌, 肿瘤浸润达深肌层伴灶性神经侵犯及可疑脉管内癌栓形成, 左右髂血管周围淋巴结未见癌转移, 前列腺增生症伴灶性高级别上皮内瘤变。术后未行任何抗肿瘤治疗。2018 年 6 月患者因腹痛就诊曲靖市第一人民医院消化

科, 完善上腹部磁共振检查及胸腹部 CT 检查提示: 右侧肾上腺增大, 大小约 43 mm × 30 mm (图 1A); 左侧肾上腺结节, 大小约 7 mm × 11 mm, 肝内未见异常信号影。仅行消化内科相关处理后好转出院。2019 年 8 月 23 日患者因全身酸痛乏力并发热就诊曲靖市第一人民医院内分泌科, 完善相关影像学检查提示: 肝右后叶、双侧肾上腺多发转移灶肝脏病灶大小 37 mm × 42 mm, 右侧肾上腺 32 mm × 25 mm, 左侧肾上腺 24 mm × 32 mm (图 1B、图 1C); 慢支炎肺气肿征象。患者肾上腺功能检测: 促肾上腺皮质激素: 35.4 pg/mL (正常值: 0 ~ 46 pg/mL), 皮质醇: 367 mmol/L (正常值: 138 ~ 693 mmol/L)。经降糖、抗感染、止痛等对症支持治疗好转出院。未行任何抗肿瘤相关治疗。

出院后第 30 天再次入曲靖市第一人民医院肿瘤科, 患者伴有明显疼痛及恶心呕吐, 生命征: T: 36.3℃, P: 122 次/min, R: 20 次/min, BP: 80/54 mmHg, ECOG 评分: 4 分, 疼痛评分: 5 分。恶液质状态。床旁急诊血气分析提示: pH 值 7.16 (7.35 ~ 7.45), 血氧分压 54 mmHg, 二氧化碳分压 44 mmHg, 乳酸 5.4 mmol/L (0.5 ~ 2.2 mmol/L); 急诊血生化提示: 肌酐 367 μmol/L (44 ~ 133 μmol/L)、尿酸 516 μmol/L (90 ~ 420 μmol/L)、尿素氮 18 mmol/L (2.5 ~ 7.5 mmol/L)、钾 7.0 mmol/L (3.5 ~ 5.5 mmol/L)、C 反应蛋白 372.9 mg/L (0 ~ 4.7 mg/L)、降钙素原 27.07 μg/L (0 ~ 0.5 μg/L); 血常规: 白细胞 25.4 × 10⁹/L (3.5 ~ 9.5 × 10⁹/L)、中性粒细胞百分比 92% (40% ~ 75%)、中性粒细胞绝对值 22.94 × 10⁹/L (1.8 ~ 6.3 × 10⁹/L)。立即给予止

[收稿日期] 2020-12-24

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目[2019FE001 (-106)]; 云南省曲靖市第一人民医院院级课题基金资助项目 (2020YJKT16)

[作者简介] 李崇鑫 (1988~), 男, 云南曲靖人, 硕士, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤的放化疗及生物免疫治疗工作。

[通信作者] 张超, E-mail: 478935117@qq.com

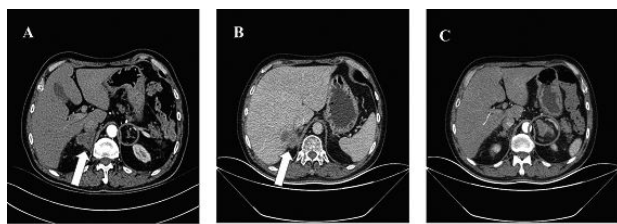


图 1 患者肾上腺及肝脏疾病变化情况

Fig. 1 The changes of adrenal glands metastasis and liver invasion

A:术后 1 a 右侧肾上腺肿瘤; B:术后 1 a 右侧肾上腺肿瘤侵犯肝脏; C:术后 2 a 右侧肾上腺肿瘤。

痛、补液、升压、抗感染(哌拉西林舒巴坦 5g q12 h) 等对症支持治疗。入院第 2 日患者血压未见明显改善, 发热、意识恍惚, 反应迟钝。经全科讨论并请中心 ICU 会诊后考虑为膀胱癌晚期肾上腺转移并全身重症感染所致脓毒性休克引起的肾上腺危象进而导致全身多器官功能衰竭。除继续补液升压纠正水电解质酸碱平衡紊乱之外, 调整并加强抗感染治疗方案为亚胺培南西司他丁 5g q12 h, 积极给予氢化可的松治疗肾上腺危象。入院第 3 日患者血培养回报提示检出革兰氏阴性杆菌, 尿培养未检出细菌。继续第 2 日的治疗方案, 入院第 3 日患者终因膀胱癌晚期脓毒性休克合并肾上腺危象致多器官功能衰竭死亡。

2 讨论

膀胱癌的分化程度及肌层浸润深度与临床预后密切相关。本例患者为高级别浸润性尿路上皮癌, 深肌层及神经侵犯、脉管内瘤栓(术后病理分期为 pT2bN0M0 G3), 均为膀胱癌传统意义上的不良预后相关指标, 但这一类患者根治性膀胱切除术后辅助治疗(包括放疗及化疗)是否获益还尚未可知^[2]。而本例患者术后 1 a 即发现右侧肾上腺占位性病变, 目前回顾病历资料考虑为肿瘤转移, 提示肌层浸润性膀胱癌根治术后到底具有何种危险因素的患者需要辅助治疗且能从中获益还需要更多的临床研究结果来回答。另外, 因为尿路上皮癌的生物行为具有整个泌尿系统上皮侵袭转移的特点, 目前仅行全膀胱切除术是否足够也是值得商榷的。总之, 早期肌层浸润性膀胱癌术后何种类型的患者需要辅助化疗还需要更多地多因素分层治疗的相关研究来回答。

肾上腺转移癌属于肾上腺意外瘤(adrenal

incidentalomas, AI) 中的一类, 是指采用影像学检查或常规体格检查意外发现的肾上腺所在区域的肿瘤, 不是在癌症分期及诊断等检查时发现的肾上腺占位, 恶性肿瘤肾上腺转移仅占有 AI 的 5%^[3-4]。肾上腺意外瘤大多是单侧肾上腺孤立性病变, 双侧同时发现的病变仅占有所有病例 10%~15%。但是在有肿瘤病史的患者中, 有 50%~75% 的肾上腺意外瘤患者是肿瘤转移所致^[5]。大多数肾上腺转移癌无明确临床症状, 仅少数病例报道有肾上腺皮质功能减退症的临床表现, 目前治疗以手术切除转移灶疗效最佳^[6]。本例患者多次住院均无肾上腺皮质功能异常的表现, 仅有腹腔占位所致的压迫症状, 符合肾上腺转移癌临床表现。但遗憾的是, 患者就诊时已为恶性肿瘤终末期, 患者一般状况及患方治疗意愿均不支持进一步肾上腺穿刺活检或肾上腺病灶手术切除, 后续临床实践中需高度重视功能影像 PET/CT 及病理检查对明确转移灶的临床意义。

肾上腺转移瘤中, 最常见的原发部位分别为乳腺癌 58%、黑色素瘤 50%、肺癌 42%、胃癌 16%, 膀胱癌肾上腺转移少见^[7]。一项回顾性研究^[8]发现, 肌层浸润性膀胱癌(pT2-4) 最常见的转移部位为区域淋巴结(90%)、肝脏(47%)、肺(45%)、骨(32%)、腹膜(19%)、胸膜(16%)、肾脏(14%)、肾上腺(14%)、小肠(13%)。回顾本例患者病史可以发现, 患者于术后 1 a 余因腹痛首次 CT 检查提示右侧肾上腺较左侧明显增大, 提示该患者首次转移部位为单侧肾上腺, 与文献报道相符^[9], 在后续疾病进展过程中才逐渐发展为双侧肾上腺转移, 但是否确为转移灶, 仍需手术病理确诊。但因患者终末期多器官衰竭, 未能获得病理支持。结合患者末次入院 CT 检查患者右侧肾上腺转移部位及相邻部位的肝脏孤立转移性病灶极有可能是由右侧肾上腺侵透肝包膜所致的转移灶。这或许可从右侧肾上腺转移灶外泌体表达的肝包膜特异性整联蛋白所形成的肿瘤转移微环境得到解释^[9]。

膀胱癌肾上腺转移少见, 目前最大样本量的研究提示膀胱癌肾上腺转移占有转移灶的 14% (367 例患者), 而关于膀胱癌远处转移的治疗, 早期研究倾向于系统化疗, 其中位生存期 14~15 个月左右。目前大部分研究^[10]均为转移灶切除术联合化疗, 其中位生存期达到 31~42 个月, 部分患者甚至达到 3 a 的无疾病生存, 但文中关于肾上腺转移的生存期未具体列出。迄今为止, 膀胱癌肾上腺转移的报道均为个案报道^[11], 其治疗手段均为同时或分期肾上腺切除辅助化疗, 其生存期达 2~3 a。关

于肾上腺转移距膀胱癌根治术后时间,最早的为术后 7 个月通过 CT 检查发现,给予肾上腺切除后长期生存达 4 a。本例患者术后 1 a 发现肾上腺转移(临床诊断),与文献报道相符^[12]。

脓毒症(Sepsis)是宿主对感染的反应失控所导致的危及生命的器官功能障碍,而脓毒性休克是 Sepsis 较严重的状况,对初始的液体治疗及小剂量血管活性药物治疗无效,存在严重的循环、细胞/代谢异常,具有较高死亡率^[13]。老年患者、免疫抑制及肿瘤患者是全身性感染的高发人群,由于疾病本身及治疗的影响,肿瘤患者通常处于免疫抑制状态^[14]。我国多中心研究表明^[15],肿瘤患者占有 Sepsis 患者的 11.4%,与国外(12%)接近。肿瘤患者 Sepsis 的死亡率是非肿瘤患者的 2.3 倍,有 30% 的肿瘤患者死于 Sepsis^[16]。美国一项研究表明^[17],肿瘤患者与非肿瘤患者的常见感染部位及器官功能失调并无明显差异,肺部感染与尿路感染是最常见的感染部位。本例患者入院时肺部明显湿性啰音,血培养检出革兰氏阴性杆菌,尿培养未检出细菌,基本可排除结肠代膀胱后尿路逆行感染可能。但患者合并 2 型糖尿病伴血糖控制不佳,且恶性肿瘤终末期免疫功能低下等多种因素综合作用,无法判定脓毒血症与肾上腺转移有关,但对于临床实践,肿瘤晚期双侧肾上腺转移的患者,肾上腺危象所致患者对感染应激能力下降是值得关注和早期干预的。且该患者入院时肺部症状明显,临床考虑恶性肿瘤晚期免疫功能低下肺部感染可能性大,而肾上腺危象的发生只是更加重了感染及脓毒症的风险,最终发展为不可逆的感染性休克死亡。

对于合并感染性休克的 IV 期转移性肿瘤患者,尽早转入 ICU 治疗能够明显降低死亡率及死亡风险,其中膀胱癌患者获益最多(HR0.47)^[18]。危重病及肿瘤学专家等多学科专家的 MDT 能明显提高肿瘤合并感染性休克患者的预后。全面评估、早期干预、多元施救及全面管理是感染性休克救治的关键,纠正肾上腺皮质功能紊乱是肾上腺转移患者合并感染性休克治疗成功的重要环节^[19]。日本学者^[11]曾报道膀胱癌异时性双侧肾上腺孤立转移给予手术切除双侧转移肾上腺并获得长期生存,本例患者在术后随访发现肾上腺占位时若选择双侧肾上腺切除也不失为一种可选策略,尤其为肾上腺转移诊断提供金标准,而其临床结局也许优于观察等待。

综上所述,膀胱癌的临床病理类型、肌层浸润等是预后相关的重要因素,术后具有何种临床特点的患者能从辅助治疗中获益尚需积极探索。肾上腺作为肿瘤转移的好发器官之一,临床检查发现肾上

腺占位需引起重视并积极治疗。肿瘤患者是全身性感染的高危人群,双侧肾上腺转移晚期肾上腺皮质功能减退,而该类患者对感染的应激能力下降又进一步促进肾上腺危象的发生,如此恶性循环终致不可逆的多器官功能衰竭死亡。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Sternberg C, Skoneczna I, Kerst J, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3 pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial [J]. The Lancet Oncology, 2015, 16(6): 76-86.
- [3] Kaltsas G, Chrisoulidou A, Piaditis G, et al. Current status and controversies in adrenal incidentalomas [J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2012, 23(12): 602-609.
- [4] Zeiger M, Thompson G, Duh Q-Y, et al. American association of clinical endocrinologists and american association of endocrine surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas [J]. Endocrine Practice, 2009, 15(5): 1-20.
- [5] Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(6): 851-870.
- [6] Shou J Z, Li C L, Ma J H, et al. Clinic analysis of bilateral adrenal metastasis (report of 50 cases). [J]. Chin J Urol, 2006, 27(8): 523-526.
- [7] Spartalis E, Drikos I, Ioannidis A, et al. Metastatic carcinomas of the adrenal glands: From diagnosis to treatment [J]. Anticancer Research, 2019, 39(6): 2699-2710.
- [8] Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients [J]. Urol Int, 1999, 62(2): 69-75.
- [9] Alderton G k. Metastasis: Directions to metastatic sites [J]. Nature Reviews Cancer, 2015, 15(12): 696-697.

- [10] Lehmann J, Suttman H, Albers P, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the german experience (AUO AB 30/05) [J]. *Eur Urol*, 2009, 55(6): 1293–1299.
- [11] Washino S, Hirai M, Matsuzaki A, et al. Long-term survival after adrenalectomy for asynchronous metastasis of bladder cancer to the bilateral adrenal glands[J]. *Case Rep Urol*, 2012, 2012: 425230.
- [12] Taga M, Ito H, Kusukawa N, et al. Surgical treatment of adrenal gland metastasis originating from small cell carcinoma of the urinary bladder [J]. *Case Rep Urol*, 2013, 2013: 982787.
- [13] Rhodes A, Evans Le, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304–377.
- [14] Gotts J, Matthay M. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. *BMJ*, 2016, 353: 1585.
- [15] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland china[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107181.
- [16] Dagher G, Ei Khuri C, Chehadeh Aa-H, et al. Are patients with cancer with sepsis and bacteraemia at a higher risk of mortality a retrospective chart review of patients presenting to a tertiary care centre in Lebanon [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(3): 013502.
- [17] Hensley M, Donnelly J, Carlton E, et al. Epidemiology and outcomes of cancer-related versus non-cancer-related sepsis hospitalizations [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(10): 1310–1316.
- [18] Lee M R, Lai C L, Chan K. Intensive care unit admission and survival in stage IV cancer patients with septic shock: A population-based cohort study [J]. *Journal of Cancer*, 2019, 10(14): 3179.
- [19] Siddiqui W, Iyer P, Aftab G, et al. Hydrocortisone reduces 28-day mortality in septic patients: A systemic review and meta-analysis[J]. *Cureus*, 2019, 11(6): e4914.