

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00216

20~30岁膀胱肿瘤患者临床特征分析

赵俊杰[△], 宋瑞祥[△], 张振声, 周 铁, 杨 波, 曾蜀雄, 侯建国, 孙颖浩, 许传亮*

第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨20~30岁膀胱肿瘤患者的临床病理特征和治疗预后特点。**方法** 回顾性分析2009年1月至2014年3月收治的20~30岁膀胱肿瘤患者的临床资料, 对患者的基本信息、临床表现、诊断特点、病理结果、治疗方式和预后情况进行总结分析。**结果** 本组患者共20例, 占同期膀胱肿瘤的1.22%(20/1 645), 平均年龄(25.8±3.1)岁, 男13例, 女7例。以肉眼血尿为主要临床表现者10例, 因非血尿症状检查发现者6例, 健康体检中发现4例。肿瘤多发2例, 单发18例; 总计24枚, 位于侧壁15枚, 后壁3枚, 前壁1枚, 三角区3枚, 膀胱颈口部2枚。B超检查发现22枚肿瘤, 2例血尿患者B超检查阴性; B超测量肿瘤最大径为0.4~2.7 cm, 平均(1.1±0.7) cm。膀胱镜的肿瘤诊断率100%。病理诊断为副神经节瘤1例, 尿路上皮肿瘤19例(其中平坦型病变2例, 乳头状肿瘤17例)。19例患者接受了经尿道膀胱肿瘤电切治疗, 1例给予吉西他滨和顺铂新辅助化疗4个周期后行剖腹探查。16例获随访, 随访时间3个月至5年, 平均(28±16)个月, 随访期间3例复发, 1例进展为肌层浸润性癌。**结论** 20~30岁膀胱肿瘤患者总体具有单发、低级别、低分期的特点, 但也有高恶性度肿瘤发生的可能, 相当部分患者临床症状隐匿值得重视, 治疗后长期随访十分必要。

[关键词] 膀胱肿瘤; 癌; 青年人; 经尿道膀胱肿瘤切除术; 预后

[中图分类号] R 737.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)02-0216-05

Bladder neoplasms in patients aged between 20 and 30 years old: an analysis of clinical characteristics

ZHAO Jun-jie[△], SONG Rui-xiang[△], ZHANG Zhen-sheng, ZHOU Tie, YANG Bo, ZENG Shu-xiong, HOU Jian-guo, SUN Ying-hao, XU Chuan-liang*

Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinicopathological features and prognosis of patients with bladder neoplasm aged between 20 and 30 years old. **Methods** The clinical data of the patients with bladder tumors aged 20-30 years old, who were treated from Jan. 2009 to March 2014, were retrospectively analyzed. The general information, clinical manifestations, diagnostic essentials, pathological outcomes, treatment strategies and prognoses were analyzed. **Results** A total of 20 patients were included in this study, which accounted for 1.22%(20/1 645) of all the bladder neoplasm cases in our hospital during the same period. The mean age of the 20 patients was (25.8±3.1) years old, including 13 males and 7 females. Gross hematuria as the main clinical symptoms were found in 10 patients, 6 patients were detected accidentally due to non-hematuria symptoms, and 4 patients were diagnosed during the health checkup. There were 2 multifocal and 18 solitary tumors, with the total number of tumors being 24, including 15 in the lateral bladder wall, 3 in the posterior wall, 1 in the anterior wall, 3 in the trigone and 2 in the bladder neck. Two tumors in patients with hematuria were missed by ultrasound. The maximum diameters of tumors measured by ultrasound ranged from 0.4 cm to 2.7 cm (mean [1.1±0.7] cm). The detection rate of cystoscopy for tumors was 100%. The pathological results found 1 paraganglioma and 19 urothelial neoplasms, including 2 urothelial flat lesions and 17 papillary urothelial neoplasms. Of the 20 patients, 19 received transurethral resection of bladder tumor, 1 underwent exploratory laparotomy after four-cycles of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin. Sixteen patients were followed-up for 3 months to 5 years (mean [28±16] months). Three patients had recurrence, with one progressed to muscle invasive carcinoma. **Conclusion** Bladder neoplasms in patients aged 20-30 years old are usually solitary, of low grade and low stage; meanwhile, there is a possibility of highly aggressive disease. It is noteworthy that a good few of patients are asymptomatic. The long-term follow-up is crucial for all these patients.

[收稿日期] 2014-07-04 **[接受日期]** 2014-11-02

[作者简介] 赵俊杰, 博士生, 主治医师. E-mail: zhaojunjie@sohu.com; 宋瑞祥, 硕士生. E-mail: lori_win88@aliyun.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873406, E-mail: xuchuanliang@medmail.com.cn

[Key words] urinary bladder neoplasms; carcinoma; youth; transurethral resection of bladder tumor; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(2): 216-220]

膀胱肿瘤在40岁以下人群中发病率较低,其是否与老年人群发病规律相同存在争议^[1-2],且40岁以下人群在不同年龄段的发病规律也呈现不同特点^[3],但目前仍缺乏详细的资料证据。因此,本研究总结了该院2009年1月至2014年3月间20例20~30岁膀胱肿瘤患者的临床资料,对其临床病理特征及治疗预后情况进行分析探讨,为后续研究奠定基础。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2009年1月至2014年3月该院共收治经病理证实的膀胱良、恶性肿瘤共计1645例,其中20~30岁年龄段患者20例(2009年1月至2011年12月间8例,2012年1月至2014年3月间12例),占同期膀胱肿瘤总数的1.22%。患者年龄最小20岁,最大30岁,平均年龄(25.8±3.1)岁。男性13例,女性7例,其中6名女性患者在2012年1月至2014年3月期间就诊。1例患者有吸烟史,10年,每日20支,同时该患者父亲为肝癌患者。其余19例患者无吸烟史、肿瘤家族史和放化疗史。20例患者中机械工1名,驾驶员1名,施工员1名,公司职员4名,其余为学生、教师、农民和自由职业者。所有患者均行B超、静脉肾盂造影(IVP)、盆腔CT平扫+增强检查以及膀胱镜检查 and 病理活检,并均接受了手术治疗。

1.2 手术治疗及随访 19例患者接受了经尿道膀胱肿瘤电切治疗,4例同时采用了术后即刻膀胱灌注化疗,其中灌注吡柔比星1例,羟基喜树碱3例。另1例28岁的患者就诊时即为肿瘤Ⅳ期,给予吉西他滨和顺铂新辅助化疗4个周期后行剖腹探查。20例患者中16例获得随访,随访时间3个月至5年,平均(28±16)个月,随访截止时间为2014年6月。4例失访,包括低度恶性潜能的尿路上皮乳头状瘤(PUNLMP)2例,T_a期和T₄期膀胱癌各1例。

2 结果

2.1 患者主要临床表现 20例膀胱肿瘤包括膀胱副神经节瘤1例,良、恶性尿路上皮肿瘤19例。以肉眼血尿为主要临床表现者10例,以尿频为主要症

状者1例,因右侧腰痛检查发现1例,右腹股沟区不适检查发现1例,下腹坠胀不适检查发现1例,右侧输尿管结石检查发现1例,产前检查发现1例,其余4例是在健康体检中发现。10例血尿患者中9例表现为无痛性肉眼血尿,1例伴有尿痛,病程2d至2年,平均(109.8±262.2)d。对副神经节瘤患者进行了血压监测,住院及手术期间血压始终维持在110~125/70~85 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)水平。尿儿茶酚定量测定结果正常。

2.2 影像学检查 泌尿系B超检查,20例患者B超总计发现肿瘤22枚,测量肿瘤最大径为0.4~2.7 cm,平均(1.1±0.7) cm,但有2例血尿患者初诊时B超检查阴性,在进一步的膀胱镜检查中确诊,膀胱镜下这2例肿瘤最大径均小于0.4 cm。B超检查肿瘤呈中等回声或稍高回声团块,部分内部可见血流信号。其中1例T₄期患者,B超显示右肾、输尿管重度积水,考虑为右侧壁肿瘤浸润性生长压迫壁内段输尿管所致。IVP检查均未见上尿路肿瘤病变,B超显示右肾、输尿管重度积水的患者,IVP检查右肾不显影,双肾ECT检查显示右肾肾小球滤过率(GFR)14.8 mL/min,左肾GFR 49.6 mL/min。盆腔CT平扫+增强检查显示1例肿瘤浸润膀胱右侧壁全层,增强后明显强化,且邻近肠管受累。另1例复发的肌层浸润性肿瘤显示膀胱顶壁局部明显增厚,增强后强化。其余CT检查未见肿瘤侵及肌层,20例CT检查均未见局部淋巴结侵犯。膀胱镜下20例患者均明确诊断,多发2例,单发18例,总计24枚肿瘤。其中15枚肿瘤为乳头状或水草样,4枚为菜花样,2枚为绒毛样,2枚为滤泡样,1枚为结节样。24枚肿瘤位于侧壁15枚,后壁3枚,前壁1枚,三角区3枚,膀胱颈口部2枚。

2.3 病理诊断 20例患者中副神经节瘤1例,免疫组化示Chr(+),Syn(+),NSE(+).尿路上皮肿瘤19例,其中平坦型病变2例,1例为高级别上皮内瘤变伴局部鳞状上皮化生,另1例为尿路上皮异型增生;乳头状肿瘤17例,其中内翻性乳头状瘤1例,PUNLMP 5例,低级别非肌层浸润性尿路上皮癌10例,高级别肌层浸润性尿路上皮癌1例。10例低级别尿路上皮癌中T_a期9例,T₁期1例,该T₁期患

者复发 4 次后进展为高级别肌层浸润性尿路上皮癌。

2.4 临床疗效及随访 1 例行剖腹探查的Ⅳ期手术患者术中见肿瘤累及盆壁,与周围组织粘连紧密,无法根治切除,其余患者手术顺利,随访期间 3 例复发,复发率 18.8%(3/16),其中 1 例低级别非肌层浸润性癌患者复发 4 次,每次复发间隔时间分别为 4 个月、6 个月、9 个月和 37 个月。另有 2 例低级别非浸润性尿路上皮癌各复发 1 次,肿瘤无进展。15 例随访患者在随访期间接受了疗程不等的膀胱灌注治疗,灌注药物包括吡柔比星、表柔比星、羟基喜树碱和丝裂霉素。1 例患者接受了卡介苗膀胱灌注免疫治疗。其中 4 次复发的患者在第 2 次复发时因个人原因未再进行膀胱灌注治疗,在第 4 次复发时行腹腔镜膀胱全切,回肠膀胱术。另 2 例复发病例复发后均再次接受经尿道膀胱肿瘤电切治疗,术后给予膀胱灌注治疗,其中 1 例改行卡介苗膀胱灌注免疫治疗。

3 讨论

膀胱肿瘤目前仍是我国最常见的泌尿系肿瘤,尽管发病年龄大多在 45 岁以上,但任何年龄段都会有膀胱肿瘤的发生,而且发病率随着年龄的减小而降低。青年人群膀胱肿瘤的临床特征和预后是否与老年人群一致一直存在争议,一些研究认为 40 岁以下人群和 65 岁以上人群膀胱癌的临床特点和疾病结局无显著差异^[1],也有研究认为青年人群膀胱肿瘤无论从病理特征还是临床结局均优于老年人群^[2]。产生争议的主要原因之一是如何划定青年人群的年龄上限,多数研究以 40 岁作为青年人群的年龄上限,但是 30~40 岁人群膀胱癌的复发率和疾病进展率均高于 20~30 岁年龄段的膀胱癌人群^[3]。因此,20~30 岁年龄段患者的膀胱癌特征可能更能代表青年人群膀胱癌的特点。而 20 岁以下的膀胱肿瘤患者数量极少,研究显示仅占有所有年龄段膀胱肿瘤的 0.1%~0.4%^[2],本研究期限内未发现此年龄段患者。本组患者男女比例为 1.86:1,小于总体人群膀胱肿瘤发生的男女性别比例 4.6:1^[4],降低超过 50%。本研究显示,近 2 年余 20~30 岁年龄段的膀胱癌患者人数是前 3 年患者人数的 150%(12:8),且女性患者比例明显增加(6:1)。提示青

年人的膀胱肿瘤发生率可能有升高的趋势,女性的发病风险可能更高。

吸烟是目前最为肯定的膀胱癌致病危险因素,且危险率与吸烟强度和时间成正比^[5],但在青少年膀胱癌人群,吸烟患者所占比例有下降的趋势。Benson 等^[6]在 1983 年的研究中总结了 1950—1980 年 12 例年龄在 21 岁以下的尿路上皮癌患者,发现 6 例(50%)有吸烟史;而 Fine 等^[7]在 2005 年分析了 23 例 20 岁以下膀胱肿瘤患者,发现仅有 1 例患者有吸烟史。本组也仅有 1 例吸烟患者,但吸烟强度较大,时间达 10 年,此例患者复发 4 次且最终进展为肌层浸润性癌,但该患者同时还有肿瘤家族史,且没有坚持膀胱灌注治疗,因此其肿瘤的发生和进展也可能是多方面因素共同作用的结果,也提示吸烟可能不是青年人膀胱癌主要的致病因素。职业因素是另一重要的致病危险因素,约 20%的膀胱癌是由职业因素引起,长时间接触芳香胺化合物的职业有致病风险^[8],职业因素对青年人膀胱癌发病的影响也随着时代变迁有很大变化。Benton 等^[9]在 1973 年对 9 例 19~24 岁的男性膀胱尿路上皮癌患者进行研究发现,其中 6 例有染料、化学溶剂及化工原料的长期接触史或职业暴露史。但本组没有从事纺织、染料制造、橡胶化学、油漆皮革等高危行业的从业人员,提示职业因素在目前国内可能不是青年人膀胱肿瘤的主要致病原因。长期饮用咖啡、人造甜味剂,大量摄入脂肪、胆固醇、油煎食物和红肉以及染发可能增加膀胱癌的发病风险^[10-12],而这些因素在当今天青年人群的日常生活中普遍存在。柴油机废气累积等环境因素也是膀胱癌致病的危险因素^[13],会影响包括青年人在内的各年龄段人群。另外,遗传因素也是膀胱癌发病的重要因素,膀胱癌家族史可以增加患膀胱癌的风险约 1 倍,同时报道显示一些青年人膀胱癌具有家族聚集性^[14],提示遗传因素在青年人膀胱癌中可能发挥重要作用。因此虽然本组仅 1 例患者具有肿瘤家族史,但仍不能忽视遗传因素在青年人膀胱肿瘤发病中的作用。总体来讲,本组膀胱肿瘤的发病更可能是遗传因素和不良饮食、生活习惯以及城市空气污染等环境因素共同作用的结果。

本组患者主要临床症状也与总体人群以及之前报道的 40 岁以下人群的膀胱癌的症状特点有所不

同^[3]。对于45岁以上的膀胱癌患者,90%的典型症状为无痛性肉眼血尿,但血尿在青少年及儿童人群中可能会有更多的解读。Greenfield等^[15]对342例儿童肉眼血尿患者进行回顾研究,仅3例最终诊断为低级别尿路上皮癌,更常见的病因是良性尿道出血、创伤、泌尿系感染和泌尿系先天畸形。本研究因肉眼血尿为主诉就诊的仅10例,占全部患者的50%,6例(30%)因非血尿症状就诊时查出,4例(20%)是在无任何临床症状的健康体检中发现,说明这一年龄段的膀胱肿瘤患者有相当比例是无血尿症状或无症状的,值得临床重视。而对于出现血尿的青年患者更应十分重视,由于青年人膀胱肿瘤大多单发,体积较小,且有一些是扁平型病变,所以B超漏诊风险增大,膀胱镜检查显得尤为必要。膀胱副神经节瘤亦称作膀胱嗜铬细胞瘤,所占比重不到所有膀胱肿瘤的0.05%,不足所有嗜铬细胞瘤的1%。Beilan等^[16]在最近的综述中总结了106例膀胱嗜铬细胞瘤,显示发病平均年龄为43.3岁(11~84岁),男女之比为55:51,50例(47.2%)患者具有血尿症状,其中部分患者血尿为其唯一症状。本例膀胱副神经节瘤患者为22岁男性,除无痛肉眼血尿症状外,没有任何其他不适,结合实验室检查提示肿瘤无内分泌功能。研究显示40岁以下的膀胱肿瘤多为单发,单发与多发的比例约为16:1^[2]。20岁以下的膀胱肿瘤多位于三角区,输尿管口旁和膀胱侧壁,与老年人群的膀胱癌无异^[7]。本研究中20~30岁年龄段膀胱肿瘤单发与多发的比例为9:1,多发肿瘤比例增加,肿瘤多位于膀胱侧壁、后壁和三角区,与之前文献报道的其他年龄段人群的结果类似。

Paner等^[2]总结了1978—2006年间发表的11篇文献中的220例30岁以下人群的膀胱尿路上皮癌,其中211例为非浸润性肿瘤(T_a),其余9例肿瘤中T₁期1例,T₂期5例,T₃期3例,T₂~T₃期肿瘤所占比例为3.6%(8/220),无T₄期肿瘤和淋巴转移或远处转移病例。本研究12例尿路上皮癌患者中T₂以上分期者2例,所占的比例为16.7%(2/12),其中1例为T₄期病例。与之前文献报道相比,本组青年人膀胱癌的恶性程度似有升高的趋势。但总的来说,本组膀胱肿瘤中的病理类型仍以低分级低分期肿瘤为主。另外PUNLMP在本组人群中占有较高比例25%(5/20),PUNLMP是指尿路上皮乳头

状肿瘤,其细胞形态正常,无恶性肿瘤的细胞学特征,但有复发可能,很少进展为高级别或浸润性肿瘤。因此,有别于乳头状尿路上皮癌,但仍需加强对患者的随访。

2004年世界卫生组织(WHO)和国际泌尿病理协会(ISUP)对非浸润性尿路上皮肿瘤提出一种新的分类方法,即划分出平坦型病变和乳头状病变,同时又对前者进行了进一步的划分,这一分类方法被欧洲泌尿外科指南采用至今,其中尿路上皮异型增生为扁平型病变中的一类,又称低级别上皮内瘤变,根据是否伴有其他尿路上皮肿瘤将其分为原发性和继发性两种类型,对于继发性异型增生,出现的患者肿瘤复发风险高于没有异型增生的患者;对于原发性异型增生,经长期随访,有15%~19%的患者会进展为癌^[17]。而高级别上皮内瘤变即为原位癌,细胞异型已达恶性,进展和复发风险均显著增大。本组2例膀胱平坦型病变,1例为原位癌,另1例为原发性尿路上皮异型增生,对于这两类患者,都应当长期随访。

由于20~30岁青年人膀胱肿瘤多为单发、体积小的非浸润性肿瘤,治疗方式大多采取经尿道膀胱肿瘤电切术,效果满意。对于病理显示为T₁期的肿瘤,无论病理级别高低,都应加强随访,尤其对于有进展风险因素者(如吸烟、肿瘤家族史等)。对于肌层浸润性癌,应当行膀胱全切肿瘤根治性切除。膀胱副神经节瘤的治疗方式多样,主要包括儿茶酚胺阻断治疗和手术治疗,对于膀胱恶性嗜铬细胞瘤,化疗和放疗也有一定作用。对于局限性或局部浸润性肿瘤,手术是标准的治疗方式,约70%的患者采用膀胱部分切除术^[16]。而对于肿瘤体积小,无内分泌功能,影像学没有浸润和转移证据者也可采用经尿道肿瘤电切的手术方式^[18]。本组副神经节瘤大小1cm,无功能,没有浸润和转移的影像学证据,采用了经尿道电切的治疗方式,切除范围和深度按照膀胱恶性肿瘤的标准,手术后血尿症状控制良好,随访48个月,未见肿瘤复发。

综上所述,20~30岁年龄段人群的膀胱肿瘤总体具有单发、低级别、低分期的特点,但也有高分级高分期及恶性程度很高的肿瘤发生的可能,而且发生率和恶性程度似有升高的趋势,因此应提高警惕和引起足够的重视。由于该年龄段膀胱肿瘤患者很

多症状隐匿,所以对青年人的健康体检应当常规进行膀胱 B 超的检查。对于出现血尿的 20~30 岁的青年人,B 超检查阴性时应当行膀胱镜检查确定诊断。而对这一年龄段所有的膀胱肿瘤患者,长期随访都十分必要。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Yossepowitch O, Dalbagni G. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults: presentation, natural history and outcome [J]. *J Urol*, 2002, 168: 61-66.
- [2] Paner G P, Zehnder P, Amin A M, Husain A N, Desai M M. Urothelial neoplasms of the urinary bladder occurring in young adult and pediatric patients: a comprehensive review of literature with implications for patient management [J]. *Adv Anat Pathol*, 2011, 18: 79-89.
- [3] 田 晶, 韩瑞发, 史启铎. 40 岁以下膀胱癌 92 例分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2006, 27: 404-446.
- [4] Jemal A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 69-90.
- [5] Puente D, Hartge P, Greiser E, Cantor K P, King W D, González C A, et al. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women [J]. *Cancer Causes Control*, 2006, 17: 71-79.
- [6] Benson R C Jr, Tomera K M, Kelalis P P. Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents [J]. *J Urol*, 1983, 130: 54-55.
- [7] Fine S W, Humphrey P A, Dehner L P, Amin M B, Epstein J I. Urothelial neoplasms in patients 20 years or younger: a clinicopathological analysis using the world health organization 2004 bladder consensus classification [J]. *J Urol*, 2005, 174: 1976-1980.
- [8] Markowitz S B, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory [J]. *J Occup Environ Med*, 2004, 46: 154-160.
- [9] Benton B, Henderson B E. Environmental exposure and bladder cancer in young males [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1973, 51: 269-270.
- [10] Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, Donato F, Escobar-Pujolar A, Fernandez F, et al. Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries [J]. *Cancer Causes Control*, 2000, 11: 925-931.
- [11] Gago-Dominguez M, Castela J E, Yuan J M, Yu M C, Ross R K. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk [J]. *Int J Cancer*, 2001, 91: 575-579.
- [12] Moyad M A. Potential lifestyle and dietary supplement options for the prevention and postdiagnosis of bladder cancer [J]. *Urol Clin North Am*, 2002, 29: 31-48.
- [13] Manju L, George P S, Mathew A. Urinary bladder cancer risk among motor vehicle drivers: a meta-analysis of the evidence, 1977-2008 [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009, 10: 287-294.
- [14] Mueller C M, Caporaso N, Greene M H. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract [J]. *Urol Oncol*, 2008, 26: 451-464.
- [15] Greenfield S P, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: a ten-year review [J]. *Urology*, 2007, 69: 166-169.
- [16] Beilan J, Lawton A, Hajdenberg J, Rosser C J. Pheochromocytoma of the urinary bladder: a systematic review of the contemporary literature [J]. *BMC Urol*, 2013, 13: 22.
- [17] 程 亮, 徐嘉雯, 滕晓东. 尿路上皮平坦型病变临床病理学进展 [J]. *中华病理学杂志*, 2010, 39: 577-580.
- [18] Ahn S G, Jang H, Han D S, Lee J U, Yuk S M. Transurethral resection of bladder tumour (TURBT) as an optional treatment method on pheochromocytoma of the urinary bladder [J]. *Can Urol Assoc J*, 2013, 7: E130-E134.

[本文编辑] 贾泽军