

• 综述 •

40 岁以下青年人膀胱癌的临床特征及预后*

陈晓榕¹ 王海峰^{1△} 左毅刚¹

[摘要] 40 岁以下青年人群膀胱癌发病率呈增长趋势,最常见的临床表现为无痛性肉眼血尿,低级别尿路上皮癌为主要病理类型。已有大量研究表明青年人膀胱癌相对于年长者进展率、复发率较低,但其预后是否比年长者更好尚无定论。本文以 40 岁以下膀胱癌患者为目标人群,从症状、病因、病理类型、治疗、预后等方面作一综述,为青年人膀胱癌的早期诊断、治疗提供理论支持

[关键词] 40 岁以下;膀胱癌;临床特征;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.12.019

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Clinical features and prognosis of bladder cancer in young people under 40 years old

CHEN Xiaorong WANG Haifeng ZUO Yigang

(Department of Urology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Institute of Urology, Kunming, 650101, China)

Corresponding author: ZUO Yigang, E-mail: yszyg924@sina.com

Abstract The incidence of bladder cancer in young people under the age of 40 is on the rise. The most common clinical manifestation is painless macroscopic hematuria, and the primary pathological type is low-grade urothelial carcinoma. A large number of studies have shown that the rate of progression and recurrence of bladder cancer in young people is lower than that in elderly people, but whether the prognosis of bladder cancer in young people is better than that in elderly people is yet to be determined. This article mainly discusses the prognosis of young patients with bladder cancer from the aspects of clinical characteristics, treatment methods and follow-up.

Key words under 40 years old; bladder cancer; clinical features; prognosis

在美国,膀胱癌在常见恶性肿瘤中位居第 6 位,预计 2019 年膀胱癌新发病例约达 80 470 例,死亡病例约达 17 670 例^[1]。现阶段,青年人膀胱癌的患病率较前明显升高,但因对“青年人”定义不同,一些研究将年龄限定为<20 岁,而另一些研究则定义为<40 岁^[2,3],所得出的结论可能是相冲突的。且青年人膀胱癌的病例数相对于年长者较少,目前未有大量样本的研究发表,因此尚无明确的指南指导其诊治,大多以成人的治疗原则为准。已有大量研究从基因、病理类型、诊治等方面描述青年群膀胱癌的临床特点,但相较于年长者,青年人膀胱癌是否具有更好的预后尚存在争议^[2,4~8]。本文以 40 岁以下膀胱癌患者为目标人群,从症状、病因、病理类型、治疗、预后等方面作一综述,为青年人膀胱癌的早期诊断、治疗提供理论支持。

1 病因

1.1 吸烟

吸烟史是目前唯一确定的膀胱癌的危险因素,吸烟导致膀胱癌的人群归因风险(population attributable risk, PAR)在男性中为 50%~65%,女性为 20%~30%,吸烟导致膀胱癌的风险是不吸烟者的 3 倍^[9]。同时, Otunctemur 等^[10]通过对有吸烟史的 5 例喉癌和 20 例肺癌,并同时患有膀胱癌的患者进行分析,发现其中 21 例患者均为高级别尿路上皮癌(high-grade transitional cell carcinoma, HGTC),表明合并 2 种与吸烟相关肿瘤的膀胱癌患者在病理上表现出更高的侵袭性。

1.2 遗传因素

研究表明青年人膀胱癌发病率较低可能是由于在青年人中 9 号染色体、FGFR3、p53、微卫星不稳定等发生畸变的概率较低,且具有较少的表观遗传改变^[3,11]。也有少数研究发现青年人膀胱癌的发生可能与 Costello 综合征、Hinman 综合征、Cowden 综合征和 Turner 综合征等罕见的遗传综合征有关^[12,13]。目前对遗传综合征的患者未进行大样本调查,其在膀胱癌发生中的作用尚不明确。

* 基金项目:国家自然科学基金资助(编号 81660422、81460384)

¹ 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科 云南省泌尿外科研究所(昆明,650101)

[△] 审校者

通信作者:左毅刚, E-mail: yszyg924@sina.com

1.3 性激素

膀胱平滑肌肉瘤多发生于 50 岁左右或者育龄期妇女,由此提出膀胱癌的病因可能与性激素有关的假设^[14]。Shi 等^[7]将 576 例膀胱尿路上皮癌患者分为 <40 岁、41~59 岁和 >60 岁 3 个组,其男女分别为 4.1:1、3.6:1 和 2.3:1,说明女性随着年龄的增长,在膀胱癌患者中所占的比例越高,这与 McGrath 等^[15]比较绝经前后妇女膀胱癌患病风险的研究结果一致。在舒筠然等^[16]的研究中同样也发现了膀胱癌的发生及发展与雌孕激素及其受体的表达水平相关。

2 临床表现

2.1 肉眼血尿

约 90% 的青年人尿路上皮癌就诊的主要原因 为无痛性肉眼血尿^[3],在一项包含 40 例青年人尿路上皮癌的研究中有 34 例患者曾出现过无痛性肉眼血尿的病史,且其结果表明尿路上皮癌复发组与无复发组肉眼血尿的发生率比较差异无统计学意义^[2]。近年来韩国一临床评分系统分别从年龄、性别、吸烟史、血尿特征 4 个方面评估血尿与膀胱癌的风险,范围为 6~14 分,截断值为 12 分,其灵敏性和特异性分别为 69.6% 和 69.7%。在一项包含了 213 例肉眼血尿患者的研究中,约 31.9% 的患者诊断为膀胱癌^[17]。因此对出现肉眼血尿的青年患者应行进一步的检查和随访。

2.2 镜下血尿

对于青年患者因体检或其他疾病发现镜下血尿时,由于年龄因素,医师首先考虑为泌尿系结石、泌尿道感染、外伤等良性病变,一般不行进一步侵入性检查,所以延迟诊断对于青年人来说并不少见,甚至有研究表明约 26% 的青年患者从第 1 次就诊至诊断至少延迟 1 年^[3]。Kotb 等^[18]的研究发现约 20% 的镜下血尿患者合并泌尿系肿瘤,推荐 40 岁以下男性患者在尿红细胞 >25 个/HF 时进行膀胱镜检查排除泌尿系肿瘤。

2.3 其他症状

少数患者表现为明显的尿路刺激征,如尿频、尿急、排尿困难等,有时伴有腰痛、腹痛等症状,但因缺乏特异性,常不被患者重视,延误诊断时机。

3 病理分类

3.1 低度恶性潜能乳头状尿路上皮瘤

自 2004 年世界卫生组织更新了膀胱肿瘤的分类系统后,低度恶性潜能乳头状尿路上皮瘤(papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP)在病理上被定义为一种非肌层浸润性乳头状尿路上皮肿瘤,其上皮细胞的排列结构及细胞形态较正常细胞而言稍有异常,但无恶性肿瘤特征,进展为恶性肿瘤的风险较低。在 SEER 数

据库中,检索到 140 例 <18 岁的膀胱肿瘤患者,约 50.7% 的患者被诊断为 PUNLMP,说明在该年龄段患者中 PUNLMP 是主要的病理类型^[19],避免了年轻患者过早的被诊断为“癌症”。因其浸润深度较浅且分级低,通常采用经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT),术后的复发率和进展率较低^[8,20]。

3.2 尿路上皮癌

3.2.1 低级别尿路上皮癌 尿路上皮癌(transitional cell carcinoma, TCC)在青年人群中的发生率占 0.4%~2.0%^[2],与 Saltsman 等^[20]结果相似,在梁恩利等^[21]的研究中,30 岁以下患者低级别尿路上皮癌(low-grade transitional cell carcinoma, LGTCC)占 90%,因此 LGTCC 被认为是青年人膀胱癌患者的主要病理类型。先前的研究已经证明一种 TP53 编码的蛋白质 p53 是一种抑癌基因,75% 的青年 LGTCC 显示 p53 过表达,表明 p53 突变在此病理类型患者中起重要作用^[22]。其他研究还发现 p16/INK4 缺失、CK20 过表达与青年 TCC 的发生也有一定相关性^[11]。与年长患者相似,青年人膀胱癌患者男性多于女性。大部分患者为单发病灶^[3],约占 94%,多位于膀胱三角区、输尿管开口处及膀胱侧壁。Telli 等^[8]纳入 56 例 <40 岁与 112 例 >40 岁的膀胱癌患者,比较后发现 <40 岁组膀胱肿瘤直径大多 <3 cm ($P < 0.001$)。其主要的治疗方式为 TURBT,术后 5 年生存率可达 100%,且复发率较年长者低 ($P < 0.040$),但两组无复发生存率 ($P = 0.321$) 和无进展生存率 ($P = 0.422$) 比较差异无统计学意义。在另一项包含 59 例青年人膀胱癌患者的研究中仅 1 例 TURBT 术后进展为 HGTCC^[4],与 Sen 等^[2]的研究结果相似,提示在青年人膀胱癌患者中进展率较低。因此部分研究认为具有相似病理特征的尿路上皮肿瘤在年轻和年长患者中可能具有相似的临床过程。而青年人膀胱癌患者的预后好仅仅是因为在这个年龄段中非浸润性 LGTCC 患者所占的比例较高^[4]。术后不进行辅助化疗对此病理类型青年患者的临床结局无明显影响^[12]。

3.2.2 HGTCC 在 30~40 岁 LGTCC 比例降至 80%,HGTCC 则占 20% 左右^[3,4],说明随着年龄的增长,HGTCC 的比例明显升高,肿瘤细胞的分化程度、低风险患者所占比例与年龄呈负相关 ($P < 0.05$)。在 Telli 等^[8]的研究中,仅 7% 的青年患者为 HGTCC,明显低于年长者 (33%),此病理类型的患者在肿瘤直径 >3 cm 时出现肿瘤复发的可能性更高。Aykan 等^[23]报道了 1 例 17 岁诊断为转移性高级别肌层浸润性膀胱癌的患者,经 TURBT、放化疗等治疗后 1 年内死亡。同时在

Stanton 等^[4]的研究中包含了 3 例 HGTC, 其中 1 例出现转移病灶, 说明在青年人群中, HGTC 患者容易出现转移甚至死亡, 这与年长者相似, 都具有较高的侵袭性。也有报道称 HGTC 患者经膀胱部分切除 + 卡介苗 (bacillus calmette-guerin, BCG) 膀胱灌注治疗 1 年后未发现明显肿瘤复发迹象^[24]。目前关于 <40 岁 HGTC 患者大多为个案报道, 尚未有明确的治疗方案。

3.3 非尿路上皮癌

3.3.1 横纹肌肉瘤 Zangari 等^[11]报道横纹肌肉瘤 (rhabdomyosarcoma, RMS) 是儿童时期最常见的膀胱恶性肿瘤, 其中约 90% 为胚胎性横纹肌肉瘤。在 15 岁以下儿童中的发病率为 0.5~0.7/1 000 000, 发病高峰期为 2~6 岁和 15~19 岁。根治性膀胱切除曾是胚胎性 RMS 的唯一治疗方式, 但其生存率极低, 仅达 20% 左右^[25]。随着放化疗的广泛应用, 根据先前的临床数据显示横纹肌肉瘤是一种对化疗比较敏感的肿瘤, 辅助化疗和新辅助化疗可提高患者的总生存期, 可使局限性 RMS 患者无病生存期延长 70%, 广泛应用的化疗方案为长春新碱 + 阿霉素 + 环磷酰胺 (vincrine + adriamycin + cyclophosphamide, VAC)^[25~27]。在局限性和转移性 RMS 中, 对放化疗的反应性是不同的, 3 年生存率分别为 86% 和 30%^[28,29]。因此 Zhan 等^[25]认为分期和贫血是 RMS 的主要预后因素。

3.3.2 其他类型 除 RMS 外, 还有其他类型的非尿路上皮癌, 如平滑肌肉瘤、腺癌、鳞癌等。它们都与一些危险因素相关, 如视网膜母细胞瘤基因突变、环磷酰胺暴露、盆腔放疗、脐尿管异常及泌尿道慢性炎症等, 但在青年人群中大多无明显的暴露史。目前对以上类型的膀胱癌大多采用膀胱根治性切除的治疗方法, 辅助放化疗对此类患者的预后是否有益尚未进行大样本随机试验证实^[30~32]。也有部分研究认为只在高风险、分期晚膀胱癌患者中行根治性切除即可, 在低风险、局限性的膀胱癌患者中可行膀胱部分切除或 TURBT^[31,33]。青年人群非尿路上皮癌的发病率极低, 目前对于该类型患者的研究较少, 因此在其治疗、预后等方面尚未有明确的定论。

4 随访

因 B 超价格低廉、无侵入性、接受度较高, 且诊断敏感性高, 大量研究推荐腹部 B 超作为青年人膀胱癌患者随访的项目^[3,12]。尿脱落细胞学也被纳入随访项目, 但因青年人群中膀胱癌多为低级别肿瘤, 侵袭性行为较低, 细胞不易从肿瘤表面脱落, 因此尿脱落细胞学检查仅在高级别膀胱癌患者中进行^[12,34]。当 B 超或脱落细胞学提示异常时, 需进一步行膀胱镜检, 对可疑病变部位进行组织活检。

若无可疑病变部位, 进行随机活检对肿瘤的检出率无明显影响^[18]。一般对低级别膀胱癌患者进行至少 5 年随访, 而对高级别膀胱癌患者则需进行终身随访^[12]。

5 总结

青年人膀胱癌患者的发病率逐年增加, 但相对于年长者仍是比较罕见的, 目前国内尚缺乏多中心大样本的研究, 仅依靠个案报道不足以体现青年人膀胱癌群体的特征, 无法形成明确的诊疗指南。且现有的研究, 对“青年人”的年龄界定无统一的标准, 所得出的结论互相矛盾, 因此青年人膀胱癌患者的诊治是比较混乱的。相信在未来, 随着国家癌症中心登记、统计的人群越来越广, 对青年人膀胱癌的定义越来越明确, 高质量研究越来越多, 能够建立起明确的诊治流程, 为青年人膀胱癌患者的早诊断、早治疗提供依据。

[参考文献]

- 1 Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- 2 Sen V, Bozkurt O, Demir O, et al. Clinical Behavior of Bladder Urothelial Carcinoma in Young Patients: A Single Center Experience [J]. Scientifica (Cairo), 2016, 2016: 6792484.
- 3 Paner G P, Zehnder P, Amin A M, et al. 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(1): 79-89.
- 4 Stanton M L, Xiao L, Czerniak B A, et al. Urothelial tumors of the urinary bladder in young patients: a clinicopathologic study of 59 cases [J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137(10): 1337-1341.
- 5 余凯远, 祁旦已, 陈映鹤, 等. 青年人膀胱肿瘤临床病理特点及预后 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2012, 18(4): 398-401.
- 6 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(6): 404-407.
- 7 Shi B, Zhang K, Zhang J, et al. Relationship between patient age and superficial transitional cell carcinoma characteristics [J]. Urology, 2008, 71(6): 1186-1190.
- 8 Telli O, Sarici H, Ozgur B C, et al. Urothelial cancer of bladder in young versus older adults: clinical and pathological characteristics and outcomes [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2014, 30(9): 466-470.
- 9 Freedman N D, Silverman D T, Hollenbeck A R, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women [J]. JAMA, 2011, 306(7): 737-745.
- 10 Otuncemur A, Koklu I, Ozbek E, et al. Are bladder neoplasms more aggressive in patients with a smoking-related second malignancy? [J]. Asian Pac J Cancer

- Prev, 2014, 15(9):4025—4028.
- 11 Zangari A, Zaini J, Gulia C. Genetics of Bladder Malignant Tumors in Childhood[J]. *Curr Genomics*, 2016, 17(1):14—32.
- 12 Di Carlo D, Ferrari A, Perruccio K, et al. Management and follow-up of urothelial neoplasms of the bladder in children: a report from the TREP project[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(6):1000—1003.
- 13 Aguiar L, Danialan R, Kim C. A case of high-grade transitional cell carcinoma of the bladder in a pediatric patient with Turner syndrome[J]. *Urology*, 2015, 85(6):1477—1479.
- 14 Ribeiro J G, Klojda C A, Araújo C P, et al. Giant Leiomyosarcoma of the Urinary Bladder[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(5):PD14—PD15.
- 15 McGrath M, Michaud D S, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women[J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 163(3):236—344.
- 16 舒筠然, 陈晶, 钱佳丽, 等. 雌激素、孕激素及其受体与膀胱癌关系的研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(11):925—928.
- 17 Lee S B, Kim H S, Kim M, et al. External validation of a clinical scoring system for hematuria[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(16):6819—6822.
- 18 Kotb A F, Attia D. High-grade microscopic hematuria in adult men can predict urothelial malignancy[J]. *Can Urol Assoc J*, 2014, 8(7—8):E481—484.
- 19 Alanee S, Shukla A R. Bladder malignancies in children aged <18 years: results from the Surveillance, Epidemiology and End Results database[J]. *BJU Int*, 2010, 106(4):557—560.
- 20 Saltsman J A, Malek M M, Reuter V E, et al. Urothelial neoplasms in pediatric and young adult patients: A large single-center series[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(2):306—309.
- 21 梁恩利, 吴长利, 胡海龙, 等. 30 岁以下青少年膀胱尿路上皮细胞癌的临床分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30(8):715—716, 725.
- 22 Mahmoudreza K, Hassan A. P53 overexpression in bladder urothelial neoplasms new aspect of World Health Organization/International Society of Urological Pathology Classification[J]. *Urol J*, 2007, 4(4):230—233.
- 23 Aykan S, Yuruk E, Tuken M, et al. Rare but Lethal Disease of Childhood: Metastatic, Muscle Invasive Bladder Cancer[J]. *Pediatr Rep*, 2015, 7(3):5928.
- 24 Korrekt G S, Minevich E A, Sivan B. High-grade transitional cell carcinoma of the pediatric bladder[J]. *J Pediatr Urol*, 2012, 8(3):e36—e38.
- 25 Zhan X K, Zhang S, Cao B W, et al. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of Chinese patients with genitourinary embryonal rhabdomyosarcoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13:190.
- 26 Meyer W H, Spunt S L. Soft tissue sarcomas of childhood[J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(3):269—280.
- 27 Seitz G, Dantonello T M, Int-Veen C, et al. Treatment efficiency, outcome and surgical treatment problems in patients suffering from localized embryonal bladder/prostate rhabdomyosarcoma: a report from the cooperative soft tissue sarcoma trial CWS-96[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(5):718—724.
- 28 Crist W M, Anderson J R, Meza J L, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(12):3091—3102.
- 29 Breneman J C, Lyden E, Pappo A S, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma—a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(1):78—84.
- 30 Slaoui H, Sanchez-Salas R, Validire P, et al. Urinary bladder leiomyosarcoma: Primary surgical treatment[J]. *Urol Case Rep*, 2014, 2(4):137—138.
- 31 Menon A R, Puthalath R T, Suresh N, et al. Organ preservation in leiomyosarcoma bladder: Case report and review of literature[J]. *Urol Ann*, 2018, 10(2):233—236.
- 32 Church E, Dieh A. A rare case of aggressive squamous cell carcinoma of the bladder in pregnancy[J]. *Obstet Med*, 2013, 6(4):182—183.
- 33 Gleason J M, Bowlin P R, Bagli D J, et al. A comprehensive review of pediatric urachal anomalies and predictive analysis for adult urachal adenocarcinoma[J]. *J Urol*, 2015, 193(2):632—636.
- 34 成波, 张爱民, 韩燕燕, 等. 青年膀胱癌 32 例报告[J]. *肿瘤防治研究*, 2010, 37(1):108—109.

(收稿日期: 2019-03-26)