

DOI: 10.12235/E20210007

文章编号: 1007-1989 (2021) 07-0036-07

论著

女性膀胱白斑病经尿道电切术后复发的 相关危险因素分析

张伟¹, 曹宇¹, 易政霖²

(1. 株洲恺德心血管病医院 泌尿外科, 湖南 株洲 412000; 2. 中南大学湘雅医院 泌尿外科, 湖南 长沙 410008)

摘要: **目的** 探讨女性膀胱白斑病经尿道电切术 (TUR) 后复发的相关危险因素。**方法** 回顾性分析 2010年1月—2018年11月株洲恺德心血管病医院和中南大学湘雅医院 257例膀胱白斑病行TUR患者的临床资料, 并对223例患者进行随访。对影响女性膀胱白斑病TUR术后复发的相关危险因素进行单因素和多因素COX分析。**结果** 中位随访时间为49个月 (12~121个月)。5年无复发率为86.1%, 1年无复发率为91.9%。单因素Cox回归分析显示, 尿路感染 [危险比 (HR) = 2.111, 95%置信区间 (CI): 1.043~4.271, $P = 0.038$] 和膀胱非典型尿路上皮增生 (HR = 4.191, 95%CI: 2.006~8.756, $P = 0.000$) 是膀胱白斑病TUR术后复发的危险因素。多因素Cox回归分析提示, 膀胱非典型尿路上皮增生 (HR = 3.506, 95%CI: 1.663~7.392, $P = 0.001$) 是女性膀胱白斑病TUR术后复发的独立危险因素。**结论** 膀胱非典型尿路上皮增生是女性膀胱白斑病TUR术后复发的独立危险因素, 针对上述因素加强术后随访可降低术后复发的风险。

关键词: 非典型尿路上皮增生; 复发; 膀胱白斑病; 经尿道电切术

中图分类号: R694

Analysis of the risk factors of recurrence after transurethral resection of female vesical leukoplakia

Wei Zhang¹, Yu Cao¹, Zheng-lin Yi²

(1. Department of Urology, Zhuzhou Kind Cardiovascular Disease Hospital, Zhuzhou, Hunan 412000, China; 2. Department of Urology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for recurrence of female vesical leukoplakia after transurethral resection (TUR). **Methods** Clinical data of 257 patients who underwent transurethral resection of vesical leukoplakia from January 2010 to November 2018 were retrospective collected. 223 patients were followed up. Univariate and multivariate Cox analysis were performed on the risk factors for recurrence of female vesical leukoplakia after TUR. **Results** The median follow-up time is 49 months (Time range: 12 months to 121 months). Five-year recurrence-free rate and 1-year recurrence-free rate were 86.1% and 91.9%, respectively. Univariate Cox analysis revealed urinary tract infection [hazard ratio (HR) = 2.111, 95% confidence interval (CI): 1.043~4.271, $P = 0.038$] and atypical urothelial hyperplasia of the bladder (HR = 4.191, 95%CI: 2.006~8.756, $P = 0.000$) were

收稿日期: 2021-01-06

[通信作者] 易政霖, E-mail: zhengliny@csu.edu.cn; Tel: 0731-89753011

significant risk factor for recurrence. Multivariate Cox analysis suggested atypical urothelial hyperplasia of the bladder (HR = 3.506; 95%CI: 1.663 ~ 7.392, $P = 0.001$) was an independent risk factor for recurrence of female vesical leukoplakia after transurethral resection. **Conclusion** Atypical urothelial hyperplasia of the bladder is an independent risk factor for postoperative recurrence of female vesical leukoplakia. Enhanced postoperative follow-up for these factors can reduce the risk of postoperative recurrence.

Keywords: atypical urothelial hyperplasia; recurrence; vesical leukoplakia; transurethral resection (TUR)

膀胱白斑病又称膀胱角化性鳞状上皮化生或角化性膀胱炎,是一种临床异质性疾病。膀胱白斑病是一种罕见的疾病,据报道,发病率为1:10 000^[1-2]。但是,随着膀胱镜的广泛应用和病理检查技术的改进,近年来膀胱白斑病的发病率有所增加^[3]。据我国相关文献^[4-6]报道,罹患膀胱白斑病的患者几乎均为女性。该疾病的筛查通常使用膀胱镜检查,镜下病变成散在或成片灰白色斑片状改变。其确诊有赖于病理检查,在显微镜下,正常的膀胱尿路上皮被角质化的鳞状上皮所取代^[7]。膀胱白斑的临床表现主要为膀胱刺激症状,如:尿频、尿急、排尿疼痛、血尿和尿路梗阻等^[3]。

膀胱白斑病的发病机制尚不完全清楚。临床发现本病与长期的膀胱刺激密切相关,如:下尿路感染、梗阻、增生性病变、慢性膀胱炎和长期留置导尿管等^[2, 8]。目前,膀胱白斑病一般被认为是一种癌前病变。据报道,临床统计其恶变率约为15%~20%^[9]。临床上,经尿道电切术(transurethral resection, TUR)或电灼术完全切除病变黏膜并密切随访是治疗该病的主要策略^[3, 10]。然而,部分患者在接受手术治疗后出现白斑复发。由于该病的罕见性,目前国内关注TUR术后女性膀胱白斑病复发危险因素的文献较少。本研究旨在回顾性分析两个中心223例女性膀胱白斑病患者手术治疗后的潜在复发因素,并探究女性膀胱白斑病与膀胱癌之间的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

这项双中心回顾性研究得到了医院伦理审查委员

会的批准。选择2010年1月—2018年11月在株洲恺德心血管病医院和中南大学湘雅医院泌尿外科行TUR的女性膀胱白斑病患者。纳入标准:①原发病变采用TUR治疗,全部患者入院后均使用Olympus等离子双极电切镜,电切功率140 W,电凝功率80 W;②所有患者术后病理诊断均经有经验的病理学家确诊为膀胱白斑病。排除质量差和非手术获取的标本。257例患者被确定,34例患者因缺乏随访数据被排除,最终有223例患者被纳入研究队列,本研究获得所有患者知情同意。患者均为女性,平均年龄(39.6±9.8)岁,其中25例(11.2%)诊断为下尿路梗阻;膀胱白斑位于膀胱三角区的患者175例(78.5%),位于膀胱其他区域的患者48例(21.5%)。

1.2 方法

通过电子病历系统(electronic medical record system, EMRs)获得的流行病学数据包括临床特征(性别、年龄、吸烟情况、主要症状、泌尿系统病史)、白斑及治疗相关数据(白斑位置、大小、病理特征、切除范围)。泌尿系统病史包括尿路感染、下尿路梗阻和病程(从第一次出现症状到接受手术治疗)。根据既往经验与相关文献^[3, 11-13]报道,可能影响复发的危险因素包括患者的年龄、吸烟状况、病程、是否尿路感染、是否下尿路梗阻、白斑大小和位置、手术切除范围、病理结果是否有不典型尿路上皮增生。

1.3 观察指标

主要指标是确定女性膀胱白斑病患者TUR术后复发的相关危险因素。次要指标是探讨女性膀胱白斑

病和膀胱癌之间的关系。复发的定义是：膀胱镜检查发现原发病变，经活检证实为角质化的鳞状上皮化生。病变的病理学类型采用最新的2016年WHO分类标准进行评估^[4]。

1.4 随访

最后一次随访是在2019年12月。术后随访通过电话或门诊进行。为确保早期发现复发，每年对患者进行随访。随访内容包括病史记录、尿液分析及尿培养、尿流率测定、腹部多普勒超声、膀胱镜检查及组织活检。当膀胱镜检查发现疑似复发、复发迹象或复发时，保留组织活检。

1.5 统计学方法

使用SPSS 26.0软件分析数据，将所有连续变量转换为分类变量进行统计分析。采用单因素Cox回归分析女性膀胱白斑病TUR术后复发的相关危险因素。多因素Cox回归分析TUR术后复发的独立危险因素。使用Kaplan-Meier方法绘制无复发率曲线，并使用Log-rank检验进行两组无复发率曲线的比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 膀胱白斑病病理情况

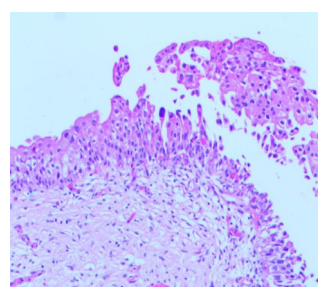
28例(12.6%)患者诊断为膀胱白斑病合并不典型尿路上皮增生，195例(87.4%)患者诊断为单纯膀胱白斑病。102例(45.7%)患者诊断为尿路感染，121例(54.3%)患者无尿路感染。术后所有患者的病理切片均由一位经验丰富的泌尿生殖病理学家根据病理学标准进行检查。

2.1.1 正常膀胱黏膜 移行细胞之间有紧密连接，排列规则。见图1。

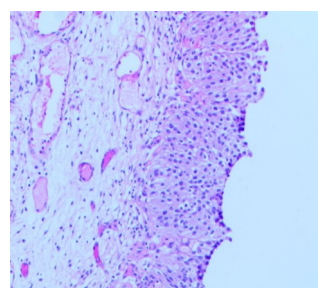
2.1.2 角质化的鳞状上皮化生 在显微镜下，正常的膀胱尿路上皮被分层的鳞状上皮所取代，表面有颗粒层和一层厚厚的角蛋白，角质化的鳞状上皮化生

显示角蛋白层覆盖在增厚的非肿瘤性鳞状上皮。见图2。

2.1.3 非典型尿路上皮增生 在一些膀胱白斑病的病例中，角质化的鳞状上皮化生和非典型尿路上皮增生在黏膜内有相邻的病变区域，非典型尿路上皮增生表现为极性丧失、核增大和紊乱、染色过多、核膜不规则和细胞拥挤。见图3。



A



B

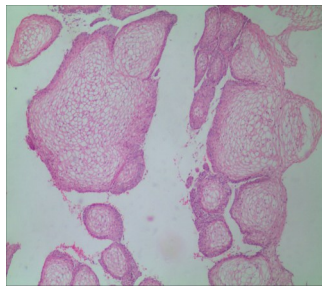
A: HE × 100; B: HE × 100

图1 正常膀胱黏膜

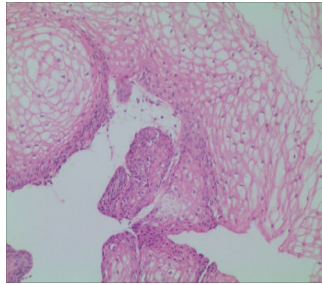
Fig.1 Normal bladder mucosa

2.2 术后随访情况

术后中位随访49个月(12~121个月)后，31例患者复发。随访期间未发现恶变病例，无死亡病例。膀胱白斑病患者5年疾病无复发率和1年无复发率分别为86.1%和91.9%。见图4。非典型尿路上皮增生与没有非典型尿路上皮增生患者的5年无复发率和1年无复发率分别为60.7%和89.7%、82.1%和92.8%。见图5。



A

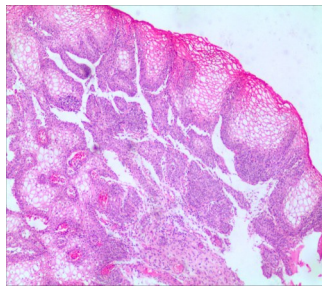


B

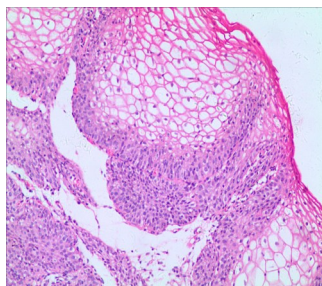
A: HE × 40; B: HE × 100

图2 角质化的鳞状上皮化生

Fig.2 Keratinized squamous metaplasia



A



B

A: HE × 40; B: HE × 100

图3 非典型尿路上皮增生

Fig.3 Atypical urothelial hyperplasia

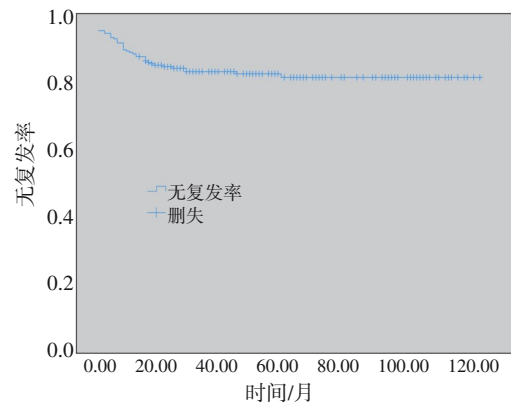


图4 患者无复发率

Fig.4 Recurrence-free rate of the patients

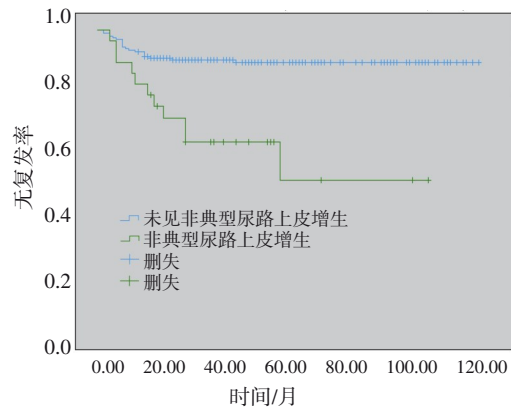


图5 非典型尿路上皮增生和未见非典型尿路上皮增生患者无复发率

Fig.5 Recurrence-free rate of the patients with atypical urothelial hyperplasia and non atypical urothelial hyperplasia

2.3 女性膀胱白斑病TUR术后复发的影响因素分析

单因素 Cox 回归分析显示, 尿路感染[危险比 (hazard ratio, HR) = 2.111, 95% 置信区间 (confidence interval, CI): 1.043 ~ 4.271, $P = 0.038$]和膀胱非典型尿路上皮增生 (HR = 4.191, 95%CI: 2.006 ~ 8.756, $P = 0.000$) 是膀胱白斑病TUR术后复发的危险因素。多因素 Cox 回归分析显示, 膀胱非典型尿路上皮增生是膀胱白斑病TUR术后复发的独立危险因素 (HR = 3.506, 95%CI: 1.663 ~ 7.392, $P = 0.001$)。见附表。

附表 女性膀胱白斑病TUR术后复发的单因素和多因素Cox分析
Attached table Univariate and multivariate Cox analyses of factors predicting the recurrence of female vesical leukoplakia after TUR

因素	膀胱白斑病 例(%)	单因素分析		多因素分析	
		HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄					
> 40岁	116(52.0)	1.114(0.549 ~ 2.260)	0.766		
≤ 40岁	107(48.0)				
吸烟					
是	7(3.1)	1.704(0.406 ~ 7.154)	0.467		
否	216(96.9)				
病程					
> 3个月	162(72.6)	0.921(0.424 ~ 2.001)	0.836		
≤ 3个月	61(27.4)				
尿路感染					
是	102(45.7)	2.111(1.043 ~ 4.271)	0.038	1.827(0.895 ~ 3.732)	0.098
否	121(54.3)				
下尿路梗阻					
是	25(11.2)	1.503(0.577 ~ 3.914)	0.404		
否	198(88.8)				
白斑大小					
> 1 cm	190(85.2)	2.527(0.330 ~ 19.335)	0.372		
≤ 1 cm	33(14.8)				
白斑区域					
膀胱三角区	175(78.5)	1.626(0.748 ~ 3.533)	0.220		
膀胱其他区域	48(21.5)				
手术切除范围超过白斑边缘					
> 2 cm	95(42.6)	4.533(0.471 ~ 43.642)	0.191		
≤ 2 cm	128(57.4)				
非典型尿路上皮增生					
是	28(12.6)	4.191(2.006 ~ 8.756)	0.000	3.506(1.663 ~ 7.392)	0.001
否	195(87.4)				

3 讨论

女性膀胱白斑病是一种罕见的膀胱疾病。然而,根据我国研究^[15-16]报道,通过膀胱镜诊断膀胱白斑病的比率分别为8.7%和7.3%,这表明该病可能不是那么罕见。2002年,膀胱白斑病在非侵入性尿路上皮肿瘤诊断会诊中被认定为癌前病变^[17]。一般认为,由于鳞状上皮化生,膀胱白斑病可发展为鳞状细胞癌。膀胱白斑病患者往往会出现多种尿路症状,有研究^[18-19]表明,患者的生活质量常受到下尿路症状的影响,更容易出现焦虑和抑郁。由于该病的病因不明,至今尚无有效的治疗方法。目前,临床应用的主要治疗方法是TUR^[3, 10]。然而,部分患者术后容易复发。因此,分析膀胱白斑病TUR术后复发的危险因素具有重要意义。通过单因素Cox回归分析,证实尿路感染和膀胱非典型尿路上皮增生与女性膀胱白斑病TUR术后的复发相关,膀胱非典型尿路上皮增生是TUR术后复发的独立危险因素。

目前,现有文献对膀胱白斑病的研究较少,大多是综述和病例报告。但KHAN等^[2]在2002年进行了一项54年的回顾性研究,在这项研究中,大多数病例是男性,研究表明,角质化的鳞状化生可能是有限或广泛的,局限性病变是有利的,因为大多数患者的局限性病变在经尿道切除后没有进展,只有2例膀胱白斑病患者最终发展为膀胱癌。相反,膀胱广泛性角质化是危险的,可能会增加随后发生膀胱癌的风险^[2]。STAACK等^[20]发现,膀胱白斑病患者的TP53突变率与健康受试者相似(16.7%和14.3%),明显低于膀胱癌患者(39.9%)。国外相关报道称男性比女性更容易感染这种疾病^[17, 21]。本研究中,所有膀胱白斑病患者都是女性,这可能与种族差异有关。这说明在中国人口中,女性患此病的比例远远高于男性,但其原因有待进一步研究。本研究随访时没有发现恶变的患者,所有患者在膀胱镜下均为局限性病变,活检显示为角质化的鳞状上皮化生,这也可能是随访中没有发现膀胱癌病例的原因。

与下尿路梗阻、手术范围、白斑大小和位置相比,尿路感染是女性膀胱白斑病TUR术后复发的一个更重要的危险因素。本研究的单因素Cox回归分析显示,尿路感染是影响女性膀胱白斑病TUR术后复发的重要因素。然而,多因素Cox回归分析表明,它并不是女性膀胱白斑病TUR术后复发的独立危险因

素,这主要的原因是:并非所有的膀胱刺激都是由感染引起,也有部分是因尿路结石、尿路梗阻和增生性病变引起^[2, 8]。

由于本病的罕见性,缺乏一级证据证明其为癌前病变,但根据现有研究^[22],将每年密切监测膀胱镜检查作为C级推荐。本研究通过单因素和多因素Cox回归分析表明,膀胱非典型尿路上皮增生是女性膀胱白斑病TUR术后复发的独立危险因素。因此,为了降低该疾病的复发率,并确保病变的早期发现,笔者建议,在初次术后病理显示有非典型尿路上皮增生的证据时,进行半年一次的膀胱镜检查 and 多次活检^[23],亦建议对复发患者的局限性病变行TUR术。

本研究具有一定的局限性:①这项研究的样本量相对较小;②一些复发的危险因素没有纳入,如:手术切除深度、长期留置导尿管、尿路结石等;③回顾性研究存在偏倚。但本研究结果对女性膀胱白斑病的治疗和随访有重要意义。然而,需要更多的大型前瞻性研究来证实这一点。

综上所述,膀胱非典型尿路上皮增生是女性膀胱白斑病TUR术后复发的独立危险因素。对于接受TUR术且术后病理结果显示为非典型尿路上皮增生的患者,建议更密切的随访复查(每半年行一次膀胱镜检查),以降低膀胱白斑病复发的风险。同时,女性膀胱白斑病并没有增加术后罹患膀胱癌的风险。

参 考 文 献 :

- [1] CONNERY D B. Leukoplakia of the urinary bladder and its association with carcinoma[J]. J Urol, 1953, 69(1): 121-127.
- [2] KHAN M S, THORNHILL J A, GAFFNEY E, et al. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience[J]. Eur Urol, 2002, 42(5): 469-474.
- [3] AHMAD I, BARNETSON R J, KRISHNA N S. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review[J]. Urol Int, 2008, 81(3): 247-251.
- [4] 刘涛,白鹏飞,宋林,等.经尿道电切术治疗膀胱白斑20例报告[J].临床泌尿外科杂志,2002,17(10): 537.
- [4] LIU T, BAI P F, SONG L, et al. Transurethral resection of leukoplakia of bladder (report of 20 cases) [J]. Journal of Clinical Urology, 2002, 17(10): 537. Chinese
- [5] 梁伟东,孙方洪,张少林,等.经尿道等离子体双极电切术治疗膀胱白斑22例报告[J].中国内镜杂志,2008,14(3): 276-277.
- [5] LIANG W D, SUN F H, ZHANG S L, et al. Transurethral resection of bladder leukoplakia using bipolar plasma kinetic technique (a report of 22 cases) [J]. China Journal of Endoscopy,

- 2008, 14(3): 276-277. Chinese
- [6] 彭世波, 唐秀英, 文定军, 等. 205 例膀胱白斑手术治疗方法对比分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2014, 29(7): 617-619.
- [6] PENG S B, TANG X Y, WEN D J, et al. Comparison of surgical treatment for 205 cases of vesicle leukoplakia[J]. Journal of Clinical Urology, 2014, 29(7): 617-619. Chinese
- [7] MCKENNEY J K. Precursor lesions of the urinary bladder[J]. Histopathology, 2019, 74(1): 68-76.
- [8] CLOUSTON D, LAWRENTSCHUK N. Metaplastic conditions of the bladder[J]. BJU Int, 2013, 112 Suppl 2: 27-31.
- [9] GUMUS E, YILMAZ B, MIROGLU C. Extensive bilateral renal pelvis, ureter and bladder leukoplakia[J]. Int J Urol, 2002, 9(11): 653-655.
- [10] OZBEY I, AKSOY Y, POLAT O, et al. Squamous metaplasia of the bladder: findings in 14 patients and review of the literature[J]. Int Urol Nephrol, 1999, 31(4): 457-461.
- [11] 李斌, 唐秀英, 王欢, 等. 经尿道气电切术与电切术、电烙术治疗膀胱白斑的比较研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2009, 24(2): 130-131.
- [11] LI B, TANG X Y, WANG H, et al. Comparison of transurethral electrovaporization, electro-resection and electrocautery for leukoplakia of bladder[J]. Journal of Clinical Urology, 2009, 24(2): 130-131. Chinese
- [12] 李海涛, 屈明伟, 高平生, 等. 膀胱白斑的治疗方法研究[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(6): 1344-1346.
- [12] LI H T, QU M W, GAO P S, et al. Study on the treatment of vesicle leukoplakia[J]. Modern Diagnosis & Treatment, 2015, 26(6): 1344-1346. Chinese
- [13] HU J, LI C, GUO X, et al. Development and validation of a predictive nomogram for the risk of recurrence in patients with cystitis glandularis[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(6): 352.
- [14] MOCH H, HUMPHREY P A, ULBRIGHT T M, et al. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016.
- [15] 唐秀英, 叶章群, 唐敏. 膀胱白斑的临床特点及诊断[J]. 临床外科杂志, 2005, 13(11): 67.
- [15] TANG X Y, YE Z Q, TANG M. The clinical features and diagnosis of vesical leukoplakia[J]. Journal of Clinical Surgery, 2005, 13(11): 67. Chinese
- [16] 唐秀英, 叶章群, 唐敏, 等. 膀胱白斑的临床诊断[J]. 临床泌尿外科杂志, 2006, 21(5): 353-354.
- [16] TANG X Y, YE Z Q, TANG M, et al. Clinical diagnosis of vesical leukoplakia[J]. Journal of Clinical Urology, 2015(5): 353-354. Chinese
- [17] LOPEZ-BELTRAN A, CHENG L, ANDERSSON L, et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation[J]. Virchows Arch, 2002, 440(1): 3-11.
- [18] QUAGHEBEUR J, WYNDAELE J J. Prevalence of lower urinary tract symptoms and level of quality of life in men and women with chronic pelvic pain[J]. Scand J Urol, 2015, 49(3): 242-249.
- [19] WANG H, CHONG T, TANG X Y, et al. Transurethral resection in women with symptomatic keratinizing squamous metaplasia of urinary bladder: a retrospective study of 92 cases[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2020, 12(2): 137-142.
- [20] STAACK A, SCHLECHTE H, SACHS M, et al. Clinical value of vesical leukoplakia and evaluation of the neoplastic risk by mutation analyses of the tumor suppressor gene TP53[J]. Int J Urol, 2006, 13(8): 1092-1097.
- [21] BENSON R C Jr, SWANSON S K, FARROW G M. Relationship of leukoplakia to urothelial malignancy[J]. J Urol, 1984, 131(3): 507-511.
- [22] AMIN M B, MCKENNEY J K, PANER G P, et al. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: pathology[J]. Eur Urol, 2013, 63(1): 16-35.
- [23] KASIANANDAN A, KANNAN K. Leukoplakia of the bladder: a case report and literature review[J]. Int Urogynecol J, 2012, 23(1): 131-133.

(吴静 编辑)

本文引用格式:

张伟, 曹宇, 易政霖. 女性膀胱白斑病经尿道电切术后复发的相关危险因素分析[J]. 中国内镜杂志, 2021, 27(7): 36-42.

ZHANG W, CAO Y, YI Z L. Analysis of the risk factors of recurrence after transurethral resection of female vesical leukoplakia[J]. China Journal of Endoscopy, 2021, 27(7): 36-42. Chinese