

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.009

荧光膀胱镜下 2 μm 激光治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床研究*宋大龙^{1,2}, 杨通印³, 胡建新¹, 刘军¹, 王元林¹, 徐述雄¹, 单刚¹, 王振兴¹, 孙兆林^{1,2,Δ}

(1. 贵州省人民医院泌尿外科, 贵阳 550002; 2. 贵州大学, 贵阳 550025;

3. 贵州省人民医院病理科, 贵阳 550002)

[摘要] **目的** 探讨经荧光膀胱镜 2 μm 激光治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床疗效。**方法** 112 例非肌层浸润性膀胱癌患者分为观察组(荧光膀胱镜)和对照组(白光膀胱镜)各 56 例。观察组 56 例非肌层浸润性膀胱癌患者在 5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)诱导下行荧光膀胱镜检查, 用 2 μm 激光对于肿瘤区域进行切除, 对红色可疑癌变区域在活检后予以切除。对照组 56 例非肌层浸润性膀胱癌患者行经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)治疗。观察两组患者手术时间, 术中出血量, 闭孔神经反射, 膀胱穿孔, 尿管留置时间, 肿瘤检出率, 病理分期和分级, 术后不同时期肿瘤的复发等指标。随访观察至术后 60 个月。**结果** 观察组 13 例患者术中在肿瘤周边区域出现红色可疑癌变区域, 9 例患者术后病理为低度恶性潜能尿路上皮乳头状瘤(PUNLMP), 2 例患者术后病理为原位癌。对照组在肿瘤周边区域发现 3 例 PUNLMP, 未发现原位癌。观察组肿瘤检出率与对照组相比高 14.2%。观察组患者闭孔神经反射、膀胱穿孔情况明显优于对照组($P < 0.05$)。观察组患者随访至术后 24 个月时膀胱肿瘤复发与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 经荧光膀胱镜 2 μm 激光治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床疗效较好。

[关键词] 膀胱肿瘤; 荧光膀胱镜; 2 μm 激光; 非肌层浸润性膀胱癌**[中图分类号]** R737.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3158-04

Clinical analysis on of fluorescence cystoscopic 2-micron laser in treating non-muscle invasive bladder cancer*

SONG Dalong^{1,2}, YANG Tongyin³, HU Jianxin¹, LIU Jun¹, WANG Yuanlin¹, XU Shuxiong¹,SHAN Gang¹, WANG Zhenxing¹, SUN Zhaolin^{1,2,Δ}

(1. Department of Urological Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2. Guizhou University, Guiyang, Guizhou 550025, China; 3. Department of Pathology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of fluorescence cystoscopic 2-micron laser in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). **Methods** One hundred and twelve patients with NMIBC were divided into the observation group (fluorescence cystoscopy) and control group (white light cystoscopy), 56 cases in each group. Fifty-six cases of NMIBC in the observation group conducted fluorescence cystoscopic examination under 5-aminolevulinic acid (5-ALA) induction. 2-micron laser was used to remove the tumor area, and the red suspected cancer area was resected after biopsy. Fifty-six cases of NMIBC in the control group conducted transurethral resection of bladder tumor (TURBT). The operative time, intraoperative hemorrhage amount, obturator nerve reflection, bladder perforation, indwelling time of urethral catheter, tumor detection rate, pathological stage and grade, tumor recurrence at different postoperative periods were observed in the two groups. The follow up and observation lasted until postoperative 60 months. **Results** In the observation group, reddened suspicious cancerous area surrounding tumor was intraoperatively found in 13 cases, 9 cases were proved to be PUNLMP by postoperative pathology, and 2 cases were Tis. In the control group, 3 cases of PUNLMP were found in the peripheral area of the tumor, and no Tis was found. The tumor detection rate of the observation group was higher than that in the control group by 14.2%. The obturator reflection and bladder perforation in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). The tumor recurrence rate at 24 months after surgery had statistical difference between the observation group and control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The fluorescence cystoscopic 2-micron laser has good clinical effect in treating NMIBC.

[Key words] urinary bladder neoplasms; fluorescence cystoscopy; 2-micron laser; non-muscle invasive bladder cancer

* 基金项目: 贵州省卫生厅科学技术基金资助项目(gzkwj2009-1-059)。 作者简介: 宋大龙(1976-), 副主任医师, 在读博士, 主要从事微创泌尿外科及男科方面的研究。 Δ 通信作者, E-mail: drsunzhaolin@126.com。

非肌层浸润性膀胱癌患者的治疗方式多为行经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT),其中 50%~80%的患者在术后 3 年内出现膀胱肿瘤的复发^[1]。TURBT 通常使用常规白光膀胱镜,而这种膀胱镜对膀胱黏膜细小的病变如乳头状癌、原位癌,无法有效识别^[2]。为进一步彻底切除膀胱肿瘤,减少复发率,降低手术并发症,贵州省人民医院 2009 年 5 月至 2012 年 8 月对 56 例非肌层浸润性膀胱癌患者进行了经荧光膀胱镜(FC) 2 μm 激光汽化切除术,并与同期接受 TURBT 的 56 例非肌层浸润性膀胱癌患者的疗效相比较,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将收治的 112 例非肌层浸润性膀胱癌患者分为观察组(荧光膀胱镜)和对照组(白光膀胱镜),每组各 56 例。两组患者均以无痛性肉眼血尿来诊,病程 1 d 至 1.5 年。患者手术前均常规行膀胱镜肿瘤活检,病理诊断为尿路上皮癌。手术前行 B 超及 CT 检查,显示所有患者膀胱肿瘤均未侵犯膀胱肌层,没有淋巴结转移及远处转移,上尿路未发现病变。膀胱肿瘤直径 0.5~2.0 cm。观察组 56 例,男 42 例,女 14 例,年龄 26~82 岁,平均(64.3 \pm 12.4)岁;对照组 56 例,男 44 例,女 12 例,年龄 24~78 岁,平均(63.2 \pm 12.1)岁。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 观察组 术前 2~3 h,新鲜配制的 5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)保留膀胱灌注。1.5 g 5-ALA+14 mL 5%NaHCO₃+36 mL 无菌生理盐水。麻醉方式选择连续硬膜外麻醉,体位选择截石位。采用 Karl Storz 公司的 D-Light 氙光源系统,能实现白光和蓝光的即时切换。膀胱的恶性肿瘤和可疑癌变区域在 FC 下有红色荧光、正常黏膜在 FC 下无荧光。采用德国 RevoLix 2 μm 激光治疗系统,光纤为 550 μm 。膀胱尿道镜(26 F,30°或 70°镜)直视下通过患者的尿道到达膀胱,然后将光纤通过膀胱尿道镜的操作通道置入至膀胱腔内。2 μm 激光功率设置为 30~50 W。直视下距膀胱肿瘤边缘 1.0 cm 切除肿瘤深达肌层,并对肿瘤周边 2.0 cm 范围内黏膜汽化切除,对于红色

可疑癌变区域先活检再用 2 μm 激光汽化切除。

1.2.2 对照组 麻醉方式为连续硬膜外麻醉,体位为截石位。在白光电切镜下行 TURBT 术,电切功率 140 W,电凝功率 60 W。直视下距膀胱肿瘤边缘 1.0 cm 切除肿瘤深达肌层,并对肿瘤周边 2.0 cm 范围内黏膜予以电灼。两组患者术后均用羟基喜树碱膀胱灌注,保留三腔气囊尿管,生理盐水持续冲洗。

1.2.3 观察指标 观察两组患者手术时间,术中出血量,闭孔神经反射,膀胱穿孔,尿管留置时间,肿瘤检出率,病理分期和分级,术后不同时期肿瘤复发等指标。膀胱癌的组织学分级采用 WHO 2004 膀胱尿路上皮癌恶性程度分级系统^[3],包括低度恶性潜能尿路上皮乳头状瘤(PUNLMP)、低级别乳头状尿路上皮癌(low grade),高级别乳头状尿路上皮癌(high grade)。膀胱癌的分期采用国际抗癌联盟 2009 年第 7 版 TNM 分期法^[4]。两组患者术后 3 个月时进行术后第 1 次膀胱镜检查。术后第 12、18、24、36、48、60 个月复查膀胱镜检查。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者围术期相关指标比较 观察组患者手术时间、术中出血量、留置尿管时间与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者闭孔神经反射、膀胱穿孔情况明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者术后病理分期和病理分级 观察组患者术后病理分期和病理分级与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。观察组 13 例患者术中在肿瘤周边区域出现红色可疑癌变区域,9 例患者术后病理为 PUNLMP,2 例患者术后病理为原位癌,2 例患者术后病理为膀胱慢性炎症改变。对照组在肿瘤周边区域发现 3 例 PUNLMP,未发现原位癌。观察组肿瘤周边区域的肿瘤检出率为 19.6%,对照组肿瘤周边区域的肿瘤检出率为 5.4%。观察组肿瘤检出率与对照组相比高 14.2%。

表 1 两组患者术中情况比较

组别	<i>n</i>	手术时间 ($\bar{x}\pm s$,min)	术中出血量 ($\bar{x}\pm s$,mL)	闭孔神经反射 (<i>n</i>)	膀胱穿孔 (<i>n</i>)	尿管留置时间 ($\bar{x}\pm s$,d)
观察组	56	47.7 \pm 13.6	13.5 \pm 7.4	0	0	3.5 \pm 1.4
对照组	56	43.4 \pm 15.5	15.1 \pm 9.8	14	4	3.6 \pm 1.6
t/χ^2		1.395	0.876	16.000	4.148	0.133
<i>P</i>		0.169	0.385	<0.01	0.042	0.895

表 2 两组患者术后病理分期和病理分级(n)

组别	n	病理分期				病理分级	
		Tis	Ta	T1	PUNLMP	low grade	high grade
观察组	56	2	33	21	9	31	16
对照组	56	0	36	20	3	36	17
χ^2			2.155			3.403	
P			0.340			0.182	

2.3 两组患者术后不同时期肿瘤复发比较 观察组患者随访至术后 24 个月时膀胱肿瘤复发与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者术后不同时期肿瘤复发比较

组别	n	术后肿瘤复发(个月)						
		3	12	18	24	36	48	60
观察组	56	0	2	3	4	7	8	9
对照组	56	0	6	9	12	12	13	14
χ^2		2.135		3.330	4.624	1.755	1.643	1.555
P		0.144	0.068	0.032	0.185	0.200	0.212	

3 讨 论

膀胱癌的发病率位居泌尿系统恶性肿瘤的第 1 位,膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一^[5]。非肌层浸润性膀胱癌约占新发膀胱癌的 75%~85%^[6]。TURBT 是治疗非肌层浸润性膀胱癌常用的手术方式之一,TURBT 对技术要求较高,学习曲线长^[7]。TURBT 易出现闭孔神经反射、出血、水中毒等并发症,有心脏支架置入患者不适合此术^[8]。非肌层浸润性膀胱癌 TURBT 术后复发率高,据文献报道首次电切术后肿瘤残余率为 33.8%~36.0%^[9]。

1995 年以来,欧洲的一些国家,如德国和奥地利,开始广泛应用与 5-ALA 相关的荧光诊断(fluorescence diagnosis,FD)技术进行非肌层浸润性膀胱癌的诊断和治疗。KRIEGMAIR 于 1996 年首次报道了应用 5-ALA 诱导的荧光膀胱镜技术诊断膀胱肿瘤。该方法敏感度为 98%,特异度 65%。荧光膀胱镜的敏感性较高,与普通的白光膀胱镜对比,能够发现普通膀胱镜难以发现的小肿瘤或原位癌,检出率可提高 14%~25%。术中对于荧光反应阴性的区域不用随机活检,对红色可疑癌变区域的微小病灶的处理可使肿瘤的切除更加彻底,有助于减少肿瘤的复发^[10]。

2013 年 BURGER 等^[11]报道氨基酮戊酸己酯(HAL)介导的荧光膀胱镜能提高膀胱肿瘤的检出率,并能降低术后 12 个月内的复发率。2016 年 KAMAT 等^[12]报道了一项关于蓝光膀胱镜与膀胱癌疾病进展的临床 III 期研究,他认为使用蓝光膀胱镜及 HAL 可以降低膀胱肿瘤的复发和疾病进展率,延缓

疾病进展。这表明患者在手术时应该选择蓝光膀胱镜及 HAL,而非白光膀胱镜^[12]。

近年来,国内外采用激光治疗膀胱肿瘤取得良好效果。钬激光汽化功能欠佳,创面止血效果差。2 μm 激光具有良好的组织切割和汽化凝固效果,激光通过光纤照射到组织上,产生强烈的汽化切割效应,切除组织并创面止血且并发症少^[13]。2 μm 激光的组织穿透深度仅为 0.3 mm,有利于避免对周围组织造成损伤^[13]。

本研究中观察组将 2 μm 激光与荧光膀胱镜相结合的手术方式具有以下优势:(1)2 μm 激光技术与 TURBT 技术相比,医生的学习曲线较短,易掌握;(2)2 μm 激光具有良好的组织切割和汽化凝固效果,不影响肿瘤病理分期和创面止血效果,闭孔反射罕见且并发症少^[14];(3)肿瘤细胞摄取光敏剂后,在激光的作用下产生单态氧,使肿瘤细胞变性坏死;(4)使用 5-ALA 介导的荧光膀胱镜,能够发现原位癌等细小膀胱肿瘤;(5)可以降低膀胱肿瘤的复发和疾病进展率,延缓疾病进展;(6)适用于高危人群,如心脏支架置入患者。

荧光膀胱镜 2 μm 激光治疗非肌层浸润性膀胱癌,笔者对手术操作有以下体会:(1)术中膀胱冲洗液保持低压,膀胱不可太充盈;(2)如果膀胱肿瘤较小,可以将肿瘤与其基底部的部分膀胱壁一起切除送病理检查;(3)若膀胱肿瘤较大,则分步骤切除,先将肿瘤的突起部分切除,然后切除肿瘤的基底部分;(4)遇到多发膀胱肿瘤时,先处理较小较易切除的,收集标本后再处理下一枚肿瘤,这样可以获得确切病理报告;(5)手术操作时,避免膀胱穿孔肿瘤播散;(6)膀胱前壁肿瘤操作困难,助手可以按压膀胱以便更好地显露膀胱肿瘤。

观察组患者闭孔神经反射、膀胱穿孔情况及肿瘤周边区域的肿瘤检出率、肿瘤复发情况明显优于对照组,并且能够降低约 14% 的术后 2 年复发率。综合以上,笔者认为经荧光膀胱镜 2 μm 激光治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床疗效较好,可以提高肿瘤的检出率,在早期发现肿瘤,切除肿瘤更加彻底,减少肿瘤复发,延缓疾病进展。本研究 5-ALA 的使用方法为术前 2~3 h 膀胱灌注。INOUE 等^[15]2015 年报道的一项随机、双盲、多中心的临床 II/III 试验,证实了口服 5-ALA 在非肌层浸润性膀胱癌的光动力学诊断中的安全性和有效性。随着口服 5-ALA 这一类药物的出现,将会有更多的医生和患者选择和荧光膀胱镜相结合的腔镜手术方式来处理膀胱浅表性肿瘤。

参考文献

[1] SYLVESTER R J, VAN DER MEIJDEN A P, OOSTER-

- LINCK W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables; a combined analysis of 2 596 patients from seven EORTC trials[J]. *Eur Urol*, 2006, 49(3): 466-477.
- [2] JOUDI F, KONETY B. Fluorescence cystoscopy and bladder surveillance[J]. *Curr Opin Urol*, 2004, 14(5): 265-270.
- [3] LOPEZ-BELTRAN A, MONTIRONI R. Non-invasive urothelial neoplasms; according to the most recent WHO classification[J]. *Eur Urol*, 2004, 46(2): 170-176.
- [4] SOBIN LH G M, WITTEKIND C. TNM Classification of malignant tumors. UICC international union against cancer[M]. 7th ed. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2009: 262-265.
- [5] CHEN W, ZHENG R, BAAD E P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [6] 马旭东, 王全好. 浅表膀胱癌的治疗现状[J]. *广东医学*, 2008, 29(6): 1055-1056.
- [7] RICHARDS K A, SMITH N D, STEINBERG G D. The importance of transurethral resection of bladder tumor in the management of nonmuscle invasive bladder cancer; a systematic review of novel technologies[J]. *J Urol*, 2014, 191(6): 1655-1664.
- [8] 贾永中, 肖序仁. Revolix 2 μ m 激光治疗浅表膀胱肿瘤的疗效观察[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2008, 23(11): 826-827.
- [9] DIIVRIIK R T, YILDIRIM Ü T, ZORLU F, et al. The Effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin; a prospective, randomized clinical trial[J]. *J Urol*, 2006, 175(5): 1641-1644.
- [10] RINK M, BABJUK M, CATTO J W, et al. Hexyl aminolevulinic acid-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer; a critical review of the current literature[J]. *Eur Urol*, 2013, 64(4): 624-638.
- [11] BURGER M, GROSSMAN H B, DROLLER M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinic acid cystoscopy; a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data[J]. *Eur Urol*, 2013, 64(5): 846-854.
- [12] KAMAT A M, COOKSON M, WITJES J A, et al. The impact of blue light cystoscopy with hexaminolevulinic acid (HAL) on progression of bladder cancer; a new analysis[J]. *Bladder Cancer*, 2016, 2(2): 273-278.
- [13] YANG Y, WEI Z T, ZHANG X, et al. Transurethral partial cystectomy with continuous wave laser for bladder carcinoma[J]. *J Urol*, 2009, 182(1): 66-69.
- [14] ZHONG C, GUO S, TANG Y, et al. Clinical observation on 2 micron laser for non-muscle-invasive bladder tumor treatment; single-center experience[J]. *World J Urol*, 2010, 28(2): 157-161.
- [15] INOUE K, ANAI S, FUJIMOTO K, et al. Oral 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic diagnosis using fluorescence cystoscopy for non-muscle-invasive bladder cancer; a randomized, double-blind, multicentre phase II / III study[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2015, 12(2): 193-200.
- (收稿日期: 2018-02-02 修回日期: 2018-05-20)
-
- (上接第 3157 页)
- [13] DAVIS P G, SCHMIDT B, ROBERTS R S, et al. Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(3): 382-387.
- [14] YODER B, THOMSON M J. Lung function in immature baboons with respiratory distress syndrome receiving early caffeine therapy: a pilot study. [J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(1): 92.
- [15] SCHMIDT B, ROBERTS R S, DAVIS P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19): 2112-2121.
- [16] LEON A E, MICHENZI K, MA C X, et al. Serum caffeine concentrations in preterm neonates[J]. *Amer J Perinatol*, 2007, 24(1): 39-47.
- [17] KASSIM Z, GREENOUGH A, RAFFERTY G F. Effect of caffeine on respiratory muscle strength and lung function in prematurely born, ventilated infants[J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(12): 1491.
- [18] 李会敏, 戎惠娟, 刘伟, 等. 人性化管理配合枸橼酸咖啡因治疗早产儿原发性呼吸暂停 38 例[J]. *中国药业*, 2015(7): 106-107.
- [19] KÖROGLU O A, MACFARLANE P M, BALAN K V, et al. Anti-inflammatory effect of caffeine is associated with improved lung function after lipopolysaccharide-induced amnionitis[J]. *Neonatology*, 2014, 106(3): 235-240.
- [20] 郑伟, 李旭芳, 张炼, 等. 枸橼酸咖啡因对呼吸窘迫综合征早产儿脑和肠道氧代谢的影响[J]. *医药导报*, 2017, 36(8): 901-904.
- [21] KASSIM Z, GREENOUGH A, RAFFERTY G F. Effect of caffeine on respiratory muscle strength and lung function in prematurely born, ventilated infants[J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(12): 1491.
- (收稿日期: 2018-02-28 修回日期: 2018-05-16)