

窄带成像电子膀胱软镜在复发性膀胱癌精准活检的应用价值*

朱智能¹ 袁敬东¹ 章传华¹

[摘要] 目的:研究窄带成像(NBI)技术结合电子膀胱软镜在复发性膀胱癌精准活检的应用价值。方法:临床观察膀胱尿路上皮癌保留膀胱术后定期随访患者 474 例,采用 Olympus Exera II 电子膀胱软镜系统,分别在普通白光成像(WLI)和 NBI 视野下检查,采用随机化法顺序,观察时间相同。分别对 2 种视野下膀胱内所见扁平状和乳头状可疑新生物取活检进行病理学诊断,并记录肿瘤的数目和直径大小,比较 2 种检查方法膀胱肿瘤检出率。结果:474 例术后随访患者中,经病理检查确诊为膀胱尿路上皮癌 166 例(35%),其中 146 例(88%)WLI 和 NBI 均可发现,另 20 例只能通过 NBI 发现。NBI 发现扁平状病变 73 例,病理学诊断尿路上皮癌 54 例,不典型增生 11 例,炎症反应 8 例;乳头状病变 390 例,病理学诊断尿路上皮癌 359 例,其中直径 ≤ 4 mm 肿瘤 94 例,直径 > 4 mm 肿瘤 265 例。WLI 发现扁平状病变 75 例,病理证实尿路上皮癌 43 例,不典型增生 12 例,炎症反应 20 例;乳头状病变 385 例,病理学诊断尿路上皮癌 327 例,其中直径 ≤ 4 mm 的 63 例,直径 > 4 mm 肿瘤 264 例。NBI 下共取活检 463 例,癌组织 413 例,阳性率 89.2%;WLI 下共取活检 460 例,癌组织 370 例,阳性率 80.4%。NBI 发现扁平癌较 WLI 多 11 例,NBI 发现 ≤ 4 mm 乳头状癌较 WLI 多 31 例,两组阳性检出率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:NBI 电子膀胱软镜能显著提高对膀胱内微小病变和扁平病变的阳性检出率,在复发性膀胱癌精准活检和早期诊断中具有应用价值。

[关键词] 尿路上皮癌;膀胱镜检查;窄带成像;活组织检查

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.07.015

[中图分类号] R737.1 **[文献标志码]** A

Application value of narrow-band imaging flexible cystoscopy in precise biopsy of recurrent bladder cancer

ZHU Zhineng YUAN Jingdong ZHANG Chuanhua

(Department of Urology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZHANG Chuanhua, E-mail: uro0865@outlook.com

Abstract Objective: To investigate the application value of narrow-band imaging (NBI) flexible cystoscopy in precise biopsy of recurrent bladder cancer. **Method:** Four hundred and seventy-four patients had undergone transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma and had been followed up. NBI flexible cystoscopy and conventional white-light imaging (WLI) flexible cystoscopy with the same instrument (Olympus Exera II endoscopy system) were both performed, and highly suspected bladder papillary lesions and flat lesions were detected respectively in both NBI and WLI image to compare the diagnostic accuracy between them. **Result:** Among 474 patients postoperative followed-up, bladder urothelial carcinoma was confirmed pathologically in 166 cases, 146 cases were detected by both WLI and NBI and another 20 cases only by NBI cystoscopy. Seventy-three flat lesions were harvested by NBI cystoscopy, 54 were confirmed pathologically urothelial carcinoma, 11 were atypical hyperplasia, 8 were inflammatory reaction, and 390 papillary lesions were harvested by NBI cystoscopy, 359 were confirmed pathologically urothelial carcinoma, 94 tumors of 4 mm diameter or less and 265 tumors above 4 mm diameter of them. Seventy-five flat lesions were harvested by WLI cystoscopy, 43 were confirmed pathologically urothelial carcinoma, 12 were atypical hyperplasia, 20 were inflammatory reaction, and 385 papillary lesions were harvested by WLI cystoscopy, 327 were confirmed pathologically urothelial carcinoma, 63 tumors of 4 mm diameter or less and 264 tumors above 4 mm diameter of them. In total, 463 lesions were detected in NBI and 413 lesions were bladder urothelial carcinoma. Positive rate was 89.2%. Four hundred and sixty lesions were detected in WLI and 370 lesions were bladder urothelial carcinoma. Positive rate was 80.4%. NBI cystoscopy detected additional 11 flat tumors and 31 papillary tumors of 4 mm diameter or less compared with WLI cystoscopy ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with WLI, NBI flexible cystoscopy increases the detection rate in precise biopsy of recurrent bladder cancer.

Key words urothelial carcinoma; cystoscopy; narrow-band imaging; biopsy

*基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(编号 2016CFB300)

¹华中科技大学同济医学院附属武汉市中西医结合医院 武汉市第一医院泌尿外科(武汉,430022)

通信作者:章传华,E-mail:uro0865@outlook.com

膀胱癌是泌尿系统中发病率最高的肿瘤,在我国膀胱癌发病率位居所有肿瘤中第8位,且有上升趋势^[1]。90%膀胱肿瘤为尿路上皮癌,具有多中心、易复发、易耐药、易侵袭等生物学特性,约70%的新确诊膀胱癌为非肌层浸润性,其余为肌层浸润性,初发患者术后复发率仍高达50%~70%^[2,3]。2004年WHO按照扁平状癌和乳头状癌将膀胱尿路上皮癌分类分级。长期以来,白光成像(white light imaging, WLI)膀胱镜+组织活检是诊断膀胱癌的“金标准”,但这一传统方法对一些微小的乳头状癌、早期扁平状的原位癌(carcinoma in situ, CIS)、不典型增生等无法有效识别,由此增加术后肿瘤残留或复发。2013年7月~2017年11月,我们对既往诊断膀胱尿路上皮癌行保留膀胱术后患者,采用窄带成像(narrow band imaging, NBI)电子膀胱软镜定期随访监测,并与WLI检查结果对比,以探讨其在复发性膀胱癌精准活检的应用价值。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组474例,男368例,女106例,中位年龄63(32~84)岁。患者均为既往诊断膀胱尿路上皮癌行保留膀胱术后,术后予以定期膀胱灌注治疗,灌注化疗药物吉西他滨依次为间隔每周1次共10次、每个月1次共10次。定期随访监测,随访时间为术后2年内每3个月1次,2年后每半年1次,随访检查采用Olympus Exera II电子膀胱软镜系统。镜身外径16F,操作通道6F,观察镜角度0°,视野角度120°,通过推动操作把手上的转向杆,镜前端可向上弯曲210°,向下弯曲90°。电子软镜上设有灌注接口和操作接口,用于灌注吸引和取活检。通过操作按钮可直接在NBI和WLI视野间进行切换。纳入患者均为膀胱尿路上皮癌行保留膀胱术后,按手术次数分类为第1次术后245例(51.7%)、第2次术后169例(35.6%)、第3次及以上60例(12.7%)。按保留膀胱手术方式分类为经尿道膀胱肿瘤电切术328例(69.2%)、经尿道膀胱肿瘤钬激光切除术135例(28.5%)和膀胱部分切除术11例(2.3%)。按病理分级分类为低度恶性潜能尿路上皮乳头状肿瘤89例(18.8%)、低分级尿路上皮癌207例(43.7%)和高分级尿路上皮癌178例(37.5%),以上分类比较差异均无统计学意义。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①行保留膀胱手术治疗并病理学诊断为膀胱尿路上皮肿瘤的患者;②既往行保留膀胱手术,手术次数不限;③凝血功能正常、心肺功能尚可能耐受膀胱镜检查。

排除标准:①严重尿道狭窄患者;②合并膀胱

结石、膀胱憩室或腺性膀胱炎患者;③复发伴远处转移膀胱癌及行放疗化疗辅助治疗的患者。

1.3 观察方法

由2位膀胱镜使用临床经验相当的医师采取抽签法分别对同一病例进行检查,2位医师标注为甲、乙,由助手护士抽取4种检查方法甲W、甲N、乙W、乙N(N为NBI的简称,W为WLI的简称)的其中一个先检查,再由另一位医师行另一种模式下的检查。随机分配2位医师的检查先后顺序及膀胱镜检查患者的视野成像模式。患者采取截石位,2%利多卡因凝胶涂抹在电子膀胱软镜镜身,直视下边灌注边进镜,先观察尿道内情况。软镜进入膀胱后,按顺序观察膀胱全貌(三角区→底壁→左右侧壁→顶壁→前壁→180°弯曲回头看膀胱颈部),要求在2种模式下观察的时间基本相当,助手护士于电脑图像采集系统拍照可疑肿瘤病灶并标记拟行活检的病灶位置和测量病灶直径大小,最后对2种模式下的标记病灶取活组织病理学检查以确诊。同一患者按照仅复查一次纳入。本组患者依据WHO 2004膀胱尿路上皮癌恶性程度分级系统入选,按照欧洲泌尿外科指南中的膀胱肿瘤形态学分类,将2种模式下膀胱镜所见可疑病变分为扁平状病变和乳头状病变并分别取活检,其中扁平状病变活检结果分为尿路上皮癌、不典型增生、炎症反应,乳头状病变按直径大小分为 ≤ 4 mm及 > 4 mm,比较2种模式下膀胱尿路上皮癌诊断准确率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据处理,组间比较采用 χ^2 检验和(或)Fisher确切概率法。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

474例术后随访患者中,术后中位随访时间6个月。2位医师对同一患者观察时间相当,全部患者实际观察时间为(10±2)min。随访患者在检查过程中均无明显不适,镜检后2例患者出现发热症状经抗炎治疗好转,50例轻度肉眼血尿术后1、2 d自愈,未出现排尿困难、尿潴留等并发症。经病理检查确诊为膀胱尿路上皮癌166例(35%),其中146例(88%)WLI和NBI均可发现,另20例只能通过NBI发现。NBI发现扁平状病变73例,病理学诊断尿路上皮癌54例,不典型增生11例,炎症反应8例;乳头状病变390例,病理学诊断尿路上皮癌359例,其中直径 ≤ 4 mm肿瘤94例,直径 > 4 mm肿瘤265例。WLI发现扁平状病变75例,病理证实尿路上皮癌43例,不典型增生12例,炎症反应20例;乳头状病变385例,病理学诊断尿路上皮癌327例,其中直径 ≤ 4 mm的63例,直径 > 4 mm肿瘤264例。NBI下共取活检463例,癌组

织 413 例,阳性率 89.2%;WLI 下共取活检 460 例,癌组织 370 例,阳性率 80.4%。NBI 发现扁平癌较 WLI 多 11 例,阳性检出率分别为 74.0%(54/73)和 57.3%(43/75),见表 1;NBI 发现≤4 mm 乳头状癌较 WLI 多 31 例,阳性检出率分别为 24.1%(94/390)和 16.4%(63/385),两组阳性检出率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。WLI 膀胱镜发现扁平状病变的假阳性检出率为 42.7%(32/75),高于 NBI 膀胱镜对扁平状病变的假阳性检出率为 26.0%(19/73),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 NBI 和 WLI 对膀胱扁平状病灶的阳性检出率比较例(%)

扁平状病灶	NBI(n=73)	WLI(n=75)	P 值
上皮癌	54(74.0)	43(57.3)	0.033
不典型增生	11(15.1)	12(16.0)	0.875
炎症反应	8(10.9)	20(26.7)	0.014

表 2 NBI 和 WLI 对膀胱乳头状病灶的阳性检出率比较例(%)

乳头状病灶	NBI(n=390)	WLI(n=385)	P 值
上皮癌	359(92.1)	327(85.0)	0.001
≤4 mm	94(24.1)	63(16.4)	0.007
>4 mm	265(68.0)	264(68.6)	0.852
良性	31(7.9)	58(15.0)	0.001

3 讨论

目前有多种较新型内镜成像技术用于膀胱癌的早期诊断和随访监测,如荧光膀胱镜、NBI 膀胱镜。由于荧光膀胱镜操作复杂,价格昂贵,在临床上不易普及,且文献报道荧光膀胱镜诊断膀胱癌特异性较低。NBI 的原理是利用滤光器滤掉普通氙灯光源所发出的宽带光谱,获得窄带光谱蓝光(415 nm)和绿光(540 nm)的发射光源,NBI 通过暗绿色或棕色视觉图像来凸显蓝光和绿光^[4]。由于血红蛋白在蓝光和绿光下会达到峰值吸收,富集血红蛋白的血管吸收此波长光线比周围组织较高,在 WLI 模式下,血管呈现红色;在 NBI 模式下,血管会呈暗绿色或棕色图像,NBI 增强黏膜及黏膜下血管的对比度,血管较周围组织显示更为清晰^[5]。膀胱尿路上皮癌具有较高密度的脉管系统,因此 NBI 可以增强尿路上皮浅表性肿瘤和正常黏膜间的对比度和清晰度,从而提高诊断的精确性。Herr 等^[6] 研究报道 103 例复发性膀胱癌中 90 例(87.4%)可同时在 WLI、NBI 膀胱镜发现,另外 13 例(12.6%)只能通过 NBI 膀胱镜发现;NBI 的诊断阳性率较 WLI 要高出 12.6%;WLI 发现复发肿

瘤的平均数为 2.3,NBI 发现复发肿瘤的平均数为 3.4($P=0.01$)。多个国内外研究已经发现 NBI 膀胱镜对膀胱肿瘤的诊断价值高于普通膀胱镜,NBI 膀胱镜可以增加膀胱肿瘤病灶检出率^[7,8]。

该组研究显示 NBI 电子膀胱软镜与 WLI 膀胱镜的诊断效能差异主要体现在微小乳头状和扁平状膀胱癌的检出。早期膀胱癌体积小,肿瘤卫星灶更加隐匿,普通膀胱镜要检测到细微癌变部位不容易。在 WLI 膀胱镜视野下,微小乳头状病变呈现红色,易误认为膀胱黏膜出血点或是滤泡状炎症反应而漏检。早期扁平状膀胱癌与正常黏膜融合在一起时,在 WLI 膀胱镜下扁平灶泛红,与不典型增生、局部炎症不易区分,辨认病灶部位和边界显得比较困难。在 NBI 膀胱镜下血红蛋白呈现暗绿色,因此黏膜上皮和黏膜下血管模式的对比度和清晰度增强,微小乳头状和扁平状膀胱癌更加清晰地显示出来,特别是肿瘤与正常组织的边界,从而达到对膀胱癌病灶精准活检,降低漏检率和不必要的活检。

有研究报道,定期膀胱灌注引起的化学性膀胱炎对 WLI 膀胱镜检查的影响会出现假阳性结果,并增加不必要的活检^[9]。该组研究 WLI 膀胱镜下 35 例膀胱黏膜呈现扁平状突起充血、泛红改变,高度怀疑肿瘤病灶,但活检结果为不典型增生或炎性病变。膀胱癌患者行保留膀胱术后,均予以门诊定期膀胱灌注化疗,此类黏膜红斑病灶为灌注化疗药物出现的化学性膀胱炎所致,不同患者对灌注药物的敏感性和反应程度各异,膀胱镜假阳性检出率与药物反应严重程度和灌注后膀胱镜检查间隔时长有关^[10]。因此,我们建议膀胱灌注至少 1 周后行膀胱镜检查,化学性膀胱炎较严重的患者延长间隔时长或更换灌注药物后行膀胱镜检查。在鉴别膀胱内黏膜红斑时,NBI 模式下检出假阳性率明显低于 WLI 模式下检出假阳性率,NBI 膀胱镜辨识膀胱灌注引起的膀胱黏膜红斑具有明显优势。

膀胱镜检查假阳性结果可能导致不必要的膀胱活组织切片检查,而假阴性将导致残余肿瘤或未被发现的 CIS 进一步进展,并给患者带来复发的风险。本组结果表明 NBI 膀胱镜监测膀胱癌复发方面优于 WLI 膀胱镜,WLI 膀胱镜在乳头状病灶易漏检,在扁平状病灶增加良性活检。NBI 膀胱镜下精准活检能识别早期微小乳头状癌、CIS 等,利于复发性膀胱癌早期检出和治疗,但是否影响膀胱癌远期再次复发率,需要进一步研究资料以阐明。

综上所述,NBI 电子膀胱软镜能显著提高对膀胱内微小病变和扁平病变的阳性检出率,在复发性膀胱癌精准活检和早期诊断中具有应用价值。

钬激光治疗输尿管上段结石失败的主要原因为进镜失败和结石移位^[6,7]。细输尿管镜和灌注泵的运用,使输尿管进镜一般都会成功,但在结石较大、嵌顿时间长,结石处输尿管可发生输尿管周围炎症或水肿,引起输尿管扭曲严重,往往引起进镜困难。遇到此种情况时,手术助手可在患者上腹部加压或取头低臀高位拉长输尿管,或根据输尿管扭曲方向左右推移,或置入韧性输尿管导管或者双导丝以拉直输尿管,但切忌强行进镜^[8,9]从而引起穿孔的严重并发症。本组失败 3 例,其中 1 例为输尿管扭曲严重无法上行碎石。另外 2 例为近 UPJ 处结石,在碎石过程中,结石部分移入肾盂。手术过程中减少结石移位的措施有:碎石时从结石边缘开始;应用低能量、低频率(0.5~1.0 J/5~10 Hz),减少对结石的冲击力;保持视野清晰的同时,尽量减少碎石过程中冲洗的压力和流速;必要时可使用结石网篮将结石固定,再行激光碎石。

综上所述,F6 半硬性细输尿管镜改用 200 μm 激光光纤联合 Ntrap 是标准输尿管镜无法上行碎石的最佳补救措施,Ntrap 可有效防止结石上移,明显提高碎石成功率。

[参考文献]

1 Heers H,Turney B W. Trends in urological stone disease:a 5-year update of hospital episode statistics[J].

BJU Int,2016,118(5):785-789.

- 2 李天敏,兰卫华,王洛夫,等. 三种不同术式治疗输尿管结石的 Meta 分析[J]. 临床泌尿外科杂志,2014,29(3): 234-238.
- 3 姚烽,黄仕泉,谢斌. ESWL 失败后输尿管镜补充治疗输尿管上段结石的安全性研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017,32(6):472-474.
- 4 Chen S, Zhou L, Wei T, et al. Comparison of Holmium: YAG Laser and Pneumatic Lithotripsy in the Treatment of Ureteral Stones: An Update Meta-Analysis [J]. Urol Int,2017,98(2):125-133.
- 5 桂志明,苏劲,柳健军,等. 输尿管软镜钬激光碎石术与经皮肾镜取石术治疗输尿管上段大结石的疗效比较 [J]. 临床泌尿外科杂志,2017,32(1):61-64.
- 6 Reddy T G, Assimos D G. Optimizing Stone-free Rates With Ureteroscopy[J]. Rev Urol, 2015, 17(3): 160-164.
- 7 Alameddine M, Azab M M, Nassir A A. Semi-rigid ureteroscopy: Proximal versus distal ureteral stones [J]. Urol Ann,2016,8(1):84-86.
- 8 Ilker Y, Ozgür A, Yazici C. Treatment of ureteral stones using Holmium: YAG laser [J]. Int Urol Nephrol, 2005, 37(1): 31-34.
- 9 Seitz C, Fajkovic H. Training in ureteroscopy for urolithiasis [J]. Arab J Urol, 2014, 12(1): 42-48.

(收稿日期:2018-01-02)

(上接第 564 页)

[参考文献]

1 Pang C, Guan Y, Li H, et al. Urologic cancer in China [J]. Jpn J Clin Oncol, 2016, 46(6): 497-501.

2 黄传书,蒋国松,黄超. 膀胱癌治疗基础及临床转化研究的前沿和热点[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(10): 735-740.

3 章小平,黄新冕,王呈. 机器人辅助技术在膀胱癌治疗中的应用和评价[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(8): 571-575.

4 Kobatake K, Mita K, Ohara S. Advantage of transurethral resection with narrow band imaging for non-muscle invasive bladder cancer [J]. Oncol Lett, 2015, 10(2): 1097-1102.

5 陈光富,王保军,马鑫,等. NBI 技术结合电子软膀胱镜在膀胱肿瘤早期诊断中的应用研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2009, 8(24): 603-605.

6 Herr H W, Donat S M. A comparison of white-light cystoscopy and narrow-band imaging cystoscopy to detect bladder tumour recurrences [J]. BJU Int, 2008, 102

(9): 1111-1114.

- 7 刘强照,蔡忠林,庞捷,等. 窄带成像辅助内镜与白光成像辅助内镜治疗非浸润性膀胱癌疗效的荟萃分析 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 2(38): 131-135.
- 8 Kim S B, Yoon S G, Tae J, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy [J]. Invest Clin Urol, 2018, 59(2): 98-105.
- 9 Cauberg E C, Kloen S, Visser M, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Urology, 2010, 76(3): 658-663.
- 10 Drejer D, Béji S, Oezeke R, et al. Comparison of White Light, Photodynamic Diagnosis, and Narrow-band Imaging in Detection of Carcinoma In Situ or Flat Dysplasia at Transurethral Resection of the Bladder: the DaBlaCa-8 Study [J]. Urology, 2017, 102: 138-142.

(收稿日期:2018-05-04)