

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01257

## 膀胱镜检查在膀胱癌诊断的研究进展

韦荣超, 吴承耀, 张振声, 许传亮, 孙颖浩\*

第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

**[摘要]** 膀胱癌是最常见的泌尿生殖系肿瘤之一, 目前膀胱镜检查仍然是诊断膀胱癌最可靠的方法。近年来随着科学技术的不断成熟, 在普通膀胱镜检查的基础上结合其他诊断技术, 形成了荧光膀胱镜、窄带成像膀胱镜、光学相干断层扫描膀胱镜、虚拟膀胱镜以及共聚焦显微膀胱镜等检查手段。这些检查手段提高了膀胱癌诊断的准确性, 有助于指导膀胱癌的早期治疗, 从而改善预后。

**[关键词]** 膀胱肿瘤; 膀胱镜检查; 诊断

**[中图分类号]** R 737.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)11-1257-03

### Cystoscopy in the diagnosis of bladder cancer: recent progress

WEI Rong-chao, WU Cheng-yao, ZHANG Zhen-sheng, XU Chuan-liang, SUN Ying-hao\*

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

**[Abstract]** Bladder cancer is one of the most commonly-seen cancers of the urogenital system. Currently cystoscopy is still the most reliable method for diagnosis of bladder carcinoma. The related technologies have progressed greatly over the past several years. Based on the conventional cystoscopy, several strategies have been developed for diagnosis of bladder cancer, including fluorescence cystoscopy, narrow-band imaging cystoscopy, optical coherence tomography cystoscopy, virtual cystoscopy, confocal microscopy, and so on. All these strategies have improved the diagnosis accuracy and can help the early diagnosis of bladder cancer, and thus improve the prognosis.

**[Key words]** urinary bladder neoplasms; cystoscopy; diagnosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(11): 1257-1259]

膀胱癌是泌尿系最常见的恶性肿瘤之一, 美国 2012 年膀胱癌预计新发病例和死亡病例分别为 73 510 例和 14 880 例, 在男性患者中, 其新发病例和死亡病例分别排在第 4 和第 8 位<sup>[1]</sup>。早期诊断和治疗对改善膀胱癌患者的预后以及提高生活质量起着至关重要的作用。

膀胱镜检查是诊断膀胱癌的最可靠的方法, 然而普通膀胱镜检查存在敏感性和特异性的不足等问题, 因此亟需更加先进的技术以提高膀胱癌的正确诊断率并指导治疗。近年来随着荧光物质和成像技术在膀胱镜中的应用, 荧光膀胱镜、窄带成像膀胱镜、光学相干断层扫描膀胱镜以及虚拟膀胱镜等检查手段得到发展, 为提高膀胱癌的正确诊断率带来了希望。

#### 1 普通膀胱镜检查 (conventional cystoscopy/white light cystoscopy, WLC)

WLC 是诊断膀胱癌最重要的工具, 可以直观地判断肿瘤的位置、数量和大小, 操作简便, 并且可以对肿瘤和可疑病

变部位进行活检以明确病理诊断, 判断肿瘤分级和分期, 进一步指导临床治疗。然而, 它对于扁平状肿瘤 (特别是原位癌) 和一些微小肿瘤的诊断敏感性低, 通常难以发现, 导致漏诊, 最终延误治疗时机。Sim 等<sup>[2]</sup>通过对 41 例膀胱癌患者 179 处可疑病变部位的研究表明: WLC 的敏感性和特异性分别为 62% 和 98%, 阳性似然比和阴性似然比分别为 31 和 0.39。

#### 2 荧光膀胱镜检查 (fluorescence cystoscopy)

荧光膀胱镜检查也称为光动力学诊断 (photodynamic diagnosis, PDD), 它的应用始于 20 世纪 60 年代。PDD 通过使用能够更多聚集于肿瘤组织的感光物质, 在适当波长的光照照射下, 显示出与正常组织不同的颜色, 从而发现肿瘤组织<sup>[3]</sup>。目前, 在膀胱癌的诊断和治疗中应用最广泛的光敏剂是 5-氨基乙酰丙酸 (5-ALA) 及其衍生物 hexaminolevulinate (HAL), 金丝桃素等新型荧光物质的应用目前还处于研究和早期应用阶段。

**[收稿日期]** 2012-04-04 **[接受日期]** 2012-07-26

**[作者简介]** 韦荣超, 硕士生. E-mail: rongchaowei@yahoo.cn

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161718, E-mail: sunyh@medmail.com.cn

2.1 5-ALA 荧光膀胱镜检查 5-ALA 为亚铁血红素生物合成的前体,可产生细胞内荧光物质原卟啉 IX (PPIX),PPIX 在波长为 375~440 nm 的紫光照射下跃迁为激发态,激发态的 PPIX 释放能量后又回到稳态,形成肉眼可见的红色荧光。在正常细胞中 PPIX 通常不会聚集,但在肿瘤组织中 PPIX 大量积聚<sup>[4]</sup>。因此,在 5-ALA 的作用下,能实现 PPIX 在肿瘤细胞中的大量积聚,经光刺激后产生强烈的红色荧光,明显区别于正常膀胱黏膜的蓝色荧光,据此可发现 WLC 不易发现的微小病变、不典型增生或原位癌。

一项前瞻性随机、双盲、安慰剂对照研究显示,5-ALA 荧光膀胱镜检查诊断非肌层浸润性膀胱癌的检出率较 WLC 高,特别是在原位癌的检出率上<sup>[5]</sup>。

然而 Stenzl 等<sup>[6]</sup>研究显示 5-ALA 荧光膀胱镜检查较高的诊断率并没有改变肿瘤的长期结局,其无肿瘤进展生存率为 89.4%,和对照组(89.0%)比较差异无统计学意义( $P=0.910$ );术后 12 个月无肿瘤复发生存率为 64.0%,和对照组(72.8%)比较差异仍无统计学意义( $P=0.221$ )。尽管作者提出可能由于泌尿外科医生经验和不同医院的差别、疾病发病率较低和伴发原位癌等原因使得研究结果未达到统计学差异,该研究结果并不支持 5-ALA 荧光膀胱镜检查对治疗的指导。

2.2 HAL 荧光膀胱镜检查 HAL 为 5-ALA 的己基酯,作用原理与 5-ALA 相似,但 HAL 能够在更短时间里产生不少于 5-ALA 两倍的荧光,且分布在尿路上皮的全层,而不仅仅局限于浅黏膜层<sup>[7]</sup>。

自 2005 年 3 月 HAL 荧光膀胱镜检查在欧洲/欧洲经济区的 27 个国家被批准用于膀胱癌的诊断以来,研究表明,HAL 膀胱镜检查在非肌层浸润性膀胱癌各分期(如 CIS/pT1)的早期诊断检出率均较 WLC 明显提高,并且根据 HAL 膀胱镜检查结果采取治疗后肿瘤的复发率也低于 WLC<sup>[8-9]</sup>。Geavlete 等<sup>[10]</sup>发现在 HAL 膀胱镜检查指导下进行膀胱肿瘤治疗的 3 个月、1 年、2 年复发率分别为 7.2%、21.6%、31.2%,较 WLC 的 15.8%、32.5%、45.6% 的复发率降低( $P$  均  $<0.005$ )。

2.3 其他 金丝桃素(hypericin)是从金丝桃属中提取的一种物质。有研究表明,金丝桃素对膀胱肿瘤细胞的集聚能力明显高于正常尿路上皮细胞<sup>[11]</sup>。因而,金丝桃素有望成为膀胱镜检查的一种新的荧光物质。

### 3 窄带成像(narrow-band imaging,NBI)膀胱镜检查

NBI 是一种新兴的内镜下显像诊断技术,它利用滤光器对宽带光谱进行过滤,仅留下窄带光波。因血红蛋白的最大吸收光谱正好对应于 415 nm 蓝光和 540 nm 绿光这 2 种波长的窄带光,NBI 选择这 2 种波长的光作为照射光以进行疾病检测。血管中的红细胞含有丰富的血红蛋白,从而使得毛细血管和黏膜下血管得以显现。一般而言,肿瘤组织较正常组织血管更丰富,正是因为肿瘤的这个特性,使得 NBI 技术能够用于肿瘤的诊断。

Cauberg 等<sup>[12]</sup>研究发现,NBI 膀胱镜检查和 WLC 指导

的经尿道膀胱肿瘤切除术在第一次随访中的残余瘤率分别为 15% 和 30.5%,差异有统计学意义( $P=0.03$ )。Herr 等<sup>[13]</sup>指出:NBI 膀胱镜检查不仅在肿瘤复发率(62%)上优于 WLC(94%),而且在检测到的肿瘤数量以及无肿瘤生存时间(13 个月)上也优于 WLC(29 个月)。

### 4 光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)膀胱镜检查

OCT 是一种可以提供实时、高分辨率的组织横断面影像技术。它与超声的工作原理相似,所不同的是 OCT 收集的是光波而不是声波的反射信号。根据组织的特性,选择性发射 700~1 500 nm 的红外线或近红外线光束,OCT 通过收集不同距离组织的反射信号,经过干涉器合并后产生干涉信号并将其重建成像,再由计算机显示出来。肿瘤细胞核浆比例增加,反射信号增强,从而可以区别于正常组织。OCT 图像较超声更清晰;并且由于红外线光束是低能量光子,所以 OCT 对于组织的损失是微乎其微的。

将 OCT 技术与膀胱镜检查相结合,可以对膀胱壁浅层结构进行横断面显像。Karl 等<sup>[14]</sup>研究表明,OCT 膀胱镜检查对膀胱恶性病变及浸润深度超过黏膜固有层病变的敏感性均高达 100%,但特异性却只有 65%。交叉极化 OCT(CP OCT)可以同时提供交叉极化和共极化影像,在诊断膀胱恶性扁平病变的敏感性 93.7% vs 81.2%, $P<0.0001$ 、特异性 84% vs 70.0%, $P<0.001$ 和准确率 85.3% vs 71.5%, $P<0.001$ 均高于普通 OCT<sup>[15]</sup>。

### 5 虚拟膀胱镜检查(virtual cystoscopy)

虚拟膀胱镜技术是一种模拟光学膀胱镜并结合计算机图像处理和分析的技术,通过对横断面影像资料进行三维重建,显示可能存在膀胱病变的区域。虚拟膀胱镜技术以一种无创的方式对膀胱病变进行早期诊断;而普通光学膀胱镜检查需要将内窥镜通过尿道插入膀胱内,可能会造成尿路感染和出血,甚至导致膀胱穿孔。目前,基于 CT 的虚拟膀胱镜技术以其高分辨率及快速成像等特点,有望成为研究和应用的首选。Karabacak 等<sup>[16]</sup>对 25 例膀胱病变患者使用层厚为 1 mm 的多层螺旋 CT 进行检测,发现可以检测出最小 0.2 cm×0.3 cm 的病变,敏感性和准确率分别为 100% 和 89%。而基于 MRI 和超声的虚拟膀胱镜技术目前也处于研究之中。

### 6 小结

WLC 目前仍然是膀胱癌诊断的金标准,但其敏感性较差,尤其是对于原位癌的诊断,常常容易误诊,导致患者错过最佳治疗时机。光动力学诊断能够在一定程度上弥补 WLC 在扁平状肿瘤诊断上的不足,较高的诊断正确率使其已在部分地区的临床上用于膀胱癌的诊断;NBI 和 OCT 技术与膀胱镜的结合有助于提高膀胱癌的诊断正确率;虚拟膀胱镜检查以其无创的特点有望成为诊断的主要诊断方法;目前尚处于研究阶段的多光子显微镜检查、拉曼光谱等技术与膀胱镜

的结合在未来也可能成为膀胱癌的辅助诊断方法。这些技术的研究及发展提高了膀胱癌诊断的准确性,有助于指导膀胱癌患者的早期治疗,从而改善预后。

## 7 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] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62:10-29.
- [2] Sim H G, Lau W K, Olivo M, Tan P H, Cheng C W. Is photodynamic diagnosis using hypericin better than white-light cystoscopy for detecting superficial bladder carcinoma? [J]. BJU Int, 2005, 95:1215-1218.
- [3] Krieg R C, Messmann H, Rauch J, Seeger S, Knuechel R. Metabolic characterization of tumor cell-specific protoporphyrin IX accumulation after exposure to 5-aminolevulinic acid in human colonic cells[J]. Photochem Photobiol, 2002, 76:518-525.
- [4] Zaak D, Karl A, Stepp H, Tritschler S, Tilki D, Burger M, et al. [Fluorescence cystoscopy at bladder cancer, present trials][J]. Urologe A, 2007, 46:1519-1527.
- [5] Witjes J A, Douglass J. The role of hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy in bladder cancer[J]. Nat Clin Pract Urol, 2007, 4:542-549.
- [6] Stenzl A, Penkoff H, Dajc-Sommerer E, Zumbraegel A, Hoeltl L, Scholz M, et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Cancer, 2011, 117:938-947.
- [7] Marti A, Lange N, van den Bergh H, Sedmera D, Jichlinski P, Kucera P. Optimisation of the formation and distribution of protoporphyrin IX in the urothelium. an *in vitro* approach[J]. J Urol, 1999, 162:546-552.
- [8] Fradet Y, Grossman H B, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Al-bala D, et al. A comparison of hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carci-

- noma *in situ* in patients with bladder cancer. a phase III, multi-center study[J]. J Urol, 2007, 178:68-73.
- [9] Blanco S, Raber M, Leone B E, Nespoli L, Grasso M. Early detection of urothelial premalignant lesions using hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy in high risk patients[J]. J Transl Med, 2010, 8:122.
- [10] Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Jecu M, Stanescu F, Geavlete P. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinic acid (HAL) fluorescence cystoscopy. does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? [J]. BJU Int, 2011, 109:549-556.
- [11] Vandepitte J, Roelants M, Van Cleynenbreugel B, Hettlinger K, Lerut E, Van Poppel H, et al. Biodistribution and photodynamic effects of polyvinylpyrrolidone-hypericin using multicellular spheroids composed of normal human urothelial and T24 transitional cell carcinoma cells[J]. J Biomed Opt, 2011, 16:018001.
- [12] Cauberg E C, Mamoulakis C, de la Rosette J J, de Reijke T M. Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumour rate[J]. World J Urol, 2011, 29:503-539.
- [13] Herr H W, Donat S M. Reduced bladder tumour recurrence rate associated with narrow-band imaging surveillance cystoscopy [J]. BJU Int, 2011, 107:396-398.
- [14] Karl A, Stepp H, Willmann E, Buchner A, Hocaoglu Y, Stief C, et al. Optical coherence tomography for bladder cancer-ready as a surrogate for optical biopsy? Results of a prospective monocentre study[J]. Eur J Med Res, 2010, 15:131-134.
- [15] Gladkova N, Streltsova O, Zagaynova E, Kiseleva E, Gelikonov V, Gelikonov G, et al. Cross-polarization optical coherence tomography for early bladder-cancer detection; statistical study [J]. J Biophotonics, 2011, 4(7-8):519-532.
- [16] Karabacak O R, Cakmakci E, Ozturk U, Demirel F, Dilli A, Hekimoglu B, et al. Virtual cystoscopy. the evaluation of bladder lesions with computed tomographic virtual cystoscopy[J]. Can Urol Assoc J, 2011, 5:34-37.

[本文编辑] 周燕娟, 孙 岩

## · 书 讯 ·

### 《现代心血管疾病的临床诊断与治疗》即将出版

《现代心血管疾病的临床诊断与治疗》由马丽萍、秦永文、赵仙先主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0436-0,16开。

《现代心血管疾病的临床诊断与治疗》一书由长期从事心血管内科和相关科室的临床专家编写,分为常见症状及鉴别诊断、心脏影像学诊断、高血压病、心脏病、心律失常等 20 个篇章,全面系统地阐述了心血管方面的各种疾病的诊断与治疗,具有前沿性、实用性和可读性的特点,并辅以典型病例分析。

《现代心血管疾病的临床诊断与治疗》主要为心血管内科专业医师的培训而编写。同时,也适用于心血管内科的医师、研究生、进修生及相关专业的人员学习和借鉴。

该书由第二军医大学出版社出版发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.cn>