技术与方法 DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.12.012

荧光膀胱镜下 TURBT 治疗表浅性膀胱癌的 Meta 分析

郑昌建，钟　强，赵春雷，梁培禾，林艳君，姜　庆
（重庆医科大学附属第二医院泌尿外科，重庆　400016）

【摘　要】目的：系统评价荧光膀胱镜引导下经尿道膀胱肿瘤切除术（Transurethral resection of bladder tumors，TURBT）治疗表浅性膀胱癌的疗效。方法：通过检索 Pubmed、Cochrane library、CBMdisc、EMBASE、万方、维普等数据库收集国内外已发表的相关前瞻性随机对照研究，按预设的标准进行筛选，对符合纳入标准的研究使用统计软件 RevMan5.0 完成 Meta 分析。结果：经筛选，共纳入 10 篇英文文献，均为随机对照试验，总样本量 2 314 例。Meta 分析结果显示：与对照组比较，试验组患者：(1)术后肿瘤残留率低于对照组（*RR* 0.40，95%*CI* 0.29-0.56，*P*<0.05）；(2)术后肿瘤早期及远期复发率均低于对照组（*RR* 0.43，95%*CI* 0.23-0.81，*P*<0.05 和 *RR* 0.78，95%*CI* 0.63-0.96，*P*<0.05）。结论：荧光膀胱镜引导下的 TURBT 能减少表浅性膀胱癌术后肿瘤残留率和降低术后肿瘤复发率，可改善其预后。本文因纳入文献和样本量有限，建议进行大样本、长期随访的高质量临床试验，提供更佳循证证据。

【关键词】荧光膀胱镜；表浅性膀胱癌；Meta 分析
【中国图书分类法分类号】R694+.7　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2011-10-18

Fluorescent light-guided transurethral resection for treating superficial bladder cancer: Meta-analysis

ZHENG Chang-jian，ZHONG Qiang，ZHAO Chun-lei，LIANG Pei-he，LIN Yan-jun，JIANG Qing
（*Department of Urology，the Second Affiliated Hospital，Chongqing Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To assess in a systematic review the therapeutic effects of fluorescent light-guided transurethral resection of superficial bladder cance. *Methods*：Published prospective randomized controlled trials（RCT）on the treatment of superficial bladder cancer by transurethral resection under fluorescent cystoscope were searched from Pubmed，Cochrane library，CBMdisc，Embase，Wanfang，Weipu and other databases and selected according to prespecified standard.Relevant congress abstracts and journals were also searched by hand.The review process followed the guidelines of the Cochrane Collaboration.Two reviewers evaluated independently both trial eligibility，methodological quality and data extraction.The eligible studies were included and analyzed using RevMan 5.0. *Results*：Totally ten randomized control trials including 2314 patients were eligible for the criteria.The meta-analysis showed that the residual cancer rate in fluorescent group was statistically significant lower than that in control group（*RR* 0.40，95%*CI* 0.29-0.56；*P*<0.05），and the risk of early and long-term（about one year）recurrence was also statistically significant lower than that in control group（*RR* 0.43，95% *CI* 0.23-0.81；*P*<0.05 and *RR* 0.78，95%*CI* 0.63-0.96；*P*<0.05）. *Conclusion*：The transurethral resection of superficial bladder cancer by fluorescent cystoscopy can reduce the residual cancer rate and the risk of recurrence.While the present study only included a few studies and small samples，more high quality trials with large samples and longer follow-up are expected.

【Key words】fluorescence cystoscopy；superficial bladder cancer；Meta-analysis

荧光膀胱镜是通过膀胱内灌注光敏剂，如 5-氨基酮戊酸（5-aminolevulinic acid，5-ALA）、Hexaminolaevu-linate（HAL）等产生的荧光物质能高选择的积累在新生的膀胱黏膜组织中，在激光激发下病灶显示为荧光，与正常的黏膜组织形成鲜明的对比。有文献报道[1]，与普通白光膀胱镜相比，荧光膀胱镜引导下的经尿道膀胱肿瘤电切（Transurethral resection of bladder tumors，TURBT）能减少表浅性膀胱癌术后肿瘤残留，降低复发风险，提高远期生存率。但也有文献报道两种治疗方法术后的肿瘤残留率和（或）复发率无显著差异[2,3]，因此荧光膀胱镜引导下的 TURBT 治疗表浅性膀胱癌是否具有优势尚存在争议。为此，本文通过广泛搜集整理相关文献进行Meta分析，以期得到比较明确的结论，供临床参考。

作者介绍：郑昌建（1985-），男，硕士，
研究方向：泌尿系统肿瘤。
通信作者：姜　庆，男，副教授，Email：jq001002@sina.com。

1 材料与方法

1.1 纳入标准

（1）研究类型：国内外已公开发表的有关荧光膀胱镜引导下的 TURBT 术后表浅性膀胱癌残留和（或）复发的严密随访临床效果的前瞻性随机对照研究（Randomized controlled trial，RCT），当同样的作者或小组以相同人群发表了不同的研究，入选最近及信息最全的研究。（2）研究对象：年龄大于 19 岁的初发或复发的表浅性膀胱癌患者。（3）干预措施：白光膀胱镜引导下 TURBT 术后为对照组；荧光膀胱镜引导下 TURBT 术后为实验组。（4）观察指标：荧光膀胱镜引导下的 TURBT 术后定期随访膀胱癌患者肿瘤残留率和复发率。

1.2 排除标准

非随机对照研究，包括无对照的研究、回顾性队列研究、病例对照研究等；年龄小于 19 岁膀胱癌患者，表浅性膀胱癌合并有其他恶性肿瘤患者；浸润性膀胱癌。纳入文献由 2 位受过训练的研究者独立决定入选，若遇分歧则通过讨论或由第 3 位研究人员协助解决分歧。

1.3 研究资料检索及筛选

通过计算机检索 Pubmed、Cochrane library、CBMdisc、EMBASE、万方、维普等数据库。英文检索关键词：fluorescent cystoscopy、photodyn*、fluorescen*，中文检索关键词：荧光膀胱镜、表浅性膀胱癌、非浸润性膀胱癌，检索期限均为 1990~2011 年。对入选文献的参考文献进行扩大检索，然后对获得的文献按照上述纳入及排除标准进行筛选。共纳入 10 个随机对照试验，均为英文文献。

1.4 纳入研究方法学质量评价

纳入研究的各个随机对照试验的方法学质量评价参照 Jadad 标准[4-6]。评价内容包括：①是否为随机研究；②随机方法是否恰当；③是否为双盲研究；④双盲方法是否恰当；⑤失访原因是否描述。回答“是”为 1 分，回答“否”为 0 分，理论总分最高为 5 分（1~2 分为低质量研究，3~5 分为高质量研究）。

1.5 统计分析

根据纳入/排除标准筛选文献，文献质量评价和数据提取由两名评价员独立完成，并交叉核对。对缺乏的资料通过与作者联系予以补充。从纳入研究的 10 篇文献中提取本研究所需的数据。Meta 分析采用国际 Cochrane 协作网推荐的统计软件 Rev Man5.0 完成。根据资料的类型及评价目的选择效应量和统计分析方法。文献间异质性检验用卡方检验（P=0.05），无异质性或异质性较小的数据采用固定效应模型；有异质性且较大者采用随机效应模型，Meta 分析的结果采用森林图表示。

2 结 果

2.1 文献检索与筛选结果

初检 43 篇，经过阅读标题、摘要后，有 12 篇符合初选标准，进一步阅读全文，根据“当同样的作者或小组以相同人群发表了不同的文章，入选最近及信息最全的”原则，最终纳入研究的文献共有 10 篇[1-3,6-12]，发表时间为 2001-2011 年。

2.2 纳入研究文献的数据提取及方法学质量评价

纳入研究文献的基本资料（见表 1）及方法学质量评价结果（见表 2）。

2.3 初步分析结果解释

纳入的 10 篇研究文献中，有 4 篇研究[1,6,7,10]报道了膀胱癌术后残留情况，对其进行 Meta 分析（如图 1），异质性检验 P=0.14>0.05，表明纳入文献间无显著异质性，故采用固定效应模型分析，合并 RR 值及 95% CI 小于 1（RR 0.40，95% CI 0.29-0.56），在无差异线的左侧，P<0.05，差异具有统计学意义，说明与白光膀胱镜相比，荧光膀胱镜引导下的 TURBT 能减少表浅性膀胱癌术后的残留风险。

纳入的 10 篇研究文献中，有 7 篇研究文献报道了膀胱癌患者术后的复发情况，其中 6 篇文献[2,3,8,9,11,12]报道了荧光组与对照组的早期复发情况（术后 10~15 周）的比较，对其进行 Meta 分析（如图 2），其中异质性检验 P<0.005，表明纳入文献间不能排除异质性，采用随机效应模型，合并 RR 值及 95% CI 小于 1（RR 0.43，95% CI 0.23-0.81）在无差异线的左侧，P<0.05，差异有统计学意义，说明与白光膀胱镜相比，荧光膀胱镜引导下的 TURBT 能降低膀胱癌术后的早期复发率。

表 1 10 个纳入研究文献的基本资料

文献	病例数（荧光组/对照组）	患者年龄分布（岁）	性别比例（男/女）	随访时间	荧光剂	评价指标
		荧光组/对照组	荧光组/对照组			
Denzinger 等 2007[1]	88/103	68（31~88）/70（32~89）	65:23/78:25	8年	5-ALA	复发率和残留率
Stenzl 等 2011[2]	183/176	66 ± 12	259:100	1年	5-ALA	复发率
Schumacher 等 2010[3]	141/138	70.1 ± 10.1/68.9 ± 10.8	103:38/104:34	2年	5-ALA	复发率
Riedl 等 2001[6]	51/51	66.7/67.4	36:15/34:14	不清楚	5-ALA	残留率
Kriegmair 等 2002[7]	52/49	70.1（44~88）/70.7（44~94）	41:11/36:13	1年	5-ALA	残留率
Babjuk 等 2005[8]	60/62	67.9/69.8	43:17/39:23	40月	5-ALA	复发率
Daniltchenko 等 2005[9]	51/51	70（54~89）/67（19~86）	36:15/37:14	5年	5-ALA	复发率
Burger 等 2009[10]	110/62	68（31~88）/71（32~89）	不清楚	3年	5-ALA和 HEX	残留率
Stenzl 等 2010[11]	271/280	68.0 ± 10.8/69.6 ± 10.7	212:59/223:57	9月	HEX	复发率
Geavlete 等 2010[12]	176/159	64（32~86）	不清楚	2年	HAL	复发率

注：HEX=HAL

表 2 Jadad 标准评价纳入的研究方法学质量

纳入文献	是否为随机对照研究	随机方法是否恰当	是否为双盲研究	双盲方法是否恰当	失访原因是否描述	总得分
Denzinge等 2007[1]	1	1	0	0	1	3
Stenzl 等 2011[2]	1	1	1	1	1	5
Schumache2010 等[3]	1	1	1	1	1	5
Riedl 等 2001[6]	1	1	0	0	1	3
Kriegmair 等 2002[7]	1	1	0	0	1	3
Babjuk 等 2005[8]	1	1	0	0	1	3
Daniltchenko 等 2005[9]	1	1	0	0	1	3
Burger 等 2009[10]	1	1	0	0	1	3
Stenz 等 2010[11]	1	1	1	1	1	5
Geavlete 等 2010[12]	1	1	0	0	1	3

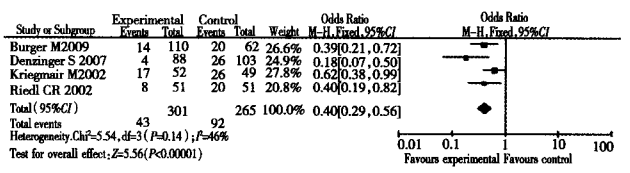


图 1 荧光膀胱镜与白光膀胱镜治疗膀胱肿瘤残留率比较的森林图

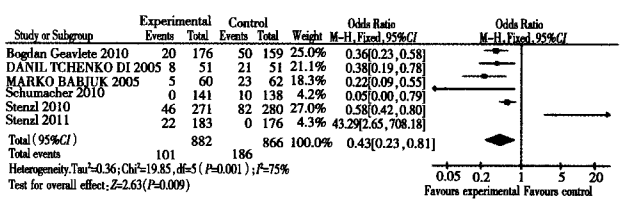


图 2 荧光膀胱镜与白光膀胱镜治疗膀胱肿瘤术后早期肿瘤复发率比较的森林图

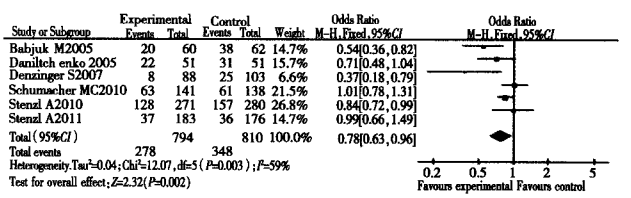


图 3 荧光膀胱镜与白光膀胱镜治疗膀胱肿瘤术后远期复发率比较的森林图

有 6 篇文献报道了膀胱癌患者术后的远期复发率，其中 1 篇文献(Stenzl 等[11])报道了膀胱癌患者术后 9 个月的复发情况，考虑表浅性膀胱癌复发高峰时间在 100~200 d，9 个月随访时间大于 200 d，所以对该文与剩余 5 篇[1-3,8,9]报道了术后 1 年复发情况共 6 篇文献进行 Meta 分析(如图 3)，异质性检验 $P<0.05$，表明纳入文献间存在异质性，故采用随机效应模型，异质性来源可能与研究中纳入的复发膀胱肿瘤患者数量不一致有关。Meta 分析结果显示：合并 *RR* 值及 95% *CI* 小于 1（*RR* 0.78，95% *CI* 0.63-0.96），在无差异线的左侧，$P<0.05$。对 1 年复发情况 Meta 分析示：合并后 *RR* 值及 95% *CI* 小于 1(*RR* 0.56，95% *CI* 0.37-0.87)仍在无差异线的左侧，$P<0.05$，差异具有统计学意义，说明与白光膀胱镜相比，荧光膀胱镜引导下的 TURBT 能降低膀胱癌患者术后的远期复发率。

3 讨 论

膀胱癌是泌尿系统中最常见的肿瘤，占泌尿系肿瘤 90%~95%，且呈逐年上升趋势。其中 75%~85%为表浅性膀胱癌，又称为非侵润性膀胱癌。膀胱癌具有多位点同时发生、常伴发原位癌、上皮广泛非典型增生、治疗后高复发、以及复发后恶性程度提高等特点，Sylvester 等[13]报道手术切除后 1 年复发率为 15%~70%。目前使用的诊断方法主要为白光膀胱镜检查、脱落细胞学检查以及病理活检，但这些诊断方法对原位癌、微小的乳头状癌、非典型增生无法有效识别和诊断，造成膀胱癌很快复发。常规治疗手段为白光膀胱镜引导下的 TURBT，却只能切除肉眼可见的肿瘤，很难将不典型增生、原位癌、非典型增生与正常黏膜区分，使得手术治疗不够彻底，造成部分患者术后很快复发[14]。有研究学者指出[15]，膀胱肿瘤复发的可能的原因有：(1)原发肿瘤未切尽；(2)来源于原已存在的移行上皮增殖或非典型病变；(3)术中肿瘤细胞脱落种植；(4) 膀胱上皮继续受到致癌物质的刺激，出现新发肿瘤。另据有关文献报道，有 10%~20%的膀胱肿瘤在传统的白光膀胱镜引导下的 TURBT 被忽略掉[16]，这是造成膀胱肿瘤复发的主要原因[17]，术中发现并切尽病变组织是减少表浅性膀胱癌复发最主要的手段。

荧光膀胱镜是通过向膀胱内灌注光敏剂如 5-ALA、HEX，光敏剂能让肿瘤组织选择性吸收，从而与正常膀胱黏膜组织形成浓度差，在特定波长(400 nm 左右)的激光照射下，光敏剂发生一系列光化学反应和光生物学反应，发射出特定波长的荧光，通过检测荧光而把正常组织和肿瘤组织区别出来，能明确诊断和定位。有关研究文献表明[18]，荧光膀胱镜的诊断敏感性为 98.4%，特异性 73.5%，而白光膀胱镜的膀胱肿瘤诊断敏感性为 78.1%，特异性 45.8%。荧光膀胱镜诊断膀胱肿瘤的敏感性要高出白光膀胱镜 20.3%。有学者研究亦证实应用荧光膀胱镜检查可以发现 20% 左右的白光膀胱镜遗漏的肿瘤病变[19]。本研究由图一可知，荧光膀胱镜引导下的 TURBT 明显减少肿瘤的残留，其相对危险度 RR 0.40(95% CI 0.29-0.56，$P<0.05$)。因此，荧光膀胱镜引导下的 TURBT 切除肿瘤组织更彻底，能够发现极其微小的膀胱肿瘤，如不典型增生、原位癌，从而减少肿瘤的残留和降低肿瘤复发。但荧光膀胱镜的操作模式，如荧光剂的选择、荧光剂灌注时间等未形成统一模式。本文纳入的 10 个文献中，文献[1~3、6~9]以 5-ALA 为荧光剂，文献[11,12]以 HEX 为荧光剂，Burger 等[10]同时以 5-ALA 和 HEX 为荧光剂，且证实 5-ALA 和 HEX 引导下的 TURBT 作用相当，但 Stenzl 等[2,11]在 2010 年和 2011 年分别以 HEX 和 5-ALA 为荧光剂引导下的 TURBT，研究的结

果却相反。

Meta分析是一种新的文献研究分析方法，能系统、客观地对多个研究结果进行综合评价，从而提高了检验统计效能，增加证据的说服力。本研究 Meta 结果显示，荧光膀胱镜引导下的 TURBT 治疗表浅性膀胱癌能减少膀胱癌残留和降低膀胱肿瘤复发风险，与对照组相比，具有明显优势。纳入文献中，Denzinger 等[1]随访膀胱癌患者 8 年，无复发生存率荧光组为 71%，明显高于对照组 45%；Geavlete 等[10]报道，对高危表浅性膀胱癌的诊断较高，能明显降低术后的复发，能发现白光膀胱镜不能发现的微小病变，对于膀胱癌的治疗具有重要意义，而且 Malmstrom 等[20]证实经荧光膀胱镜治疗的膀胱癌患者花费低于对照组 34%。与电切术相结合，具有肿瘤切除彻底、复发率低，患者预后好及医疗费用低等优点。但近来Stenzl 等[2]和 Schumacher 等[3]报道荧光膀胱镜引导下的 TURBT 与对照组比较并无优势。由于本文纳入文献有限，有发表偏倚可能，期待更多的高质量文献报道。

虽然本人纳入的文献多为质量较高、大样本随机对照实验，由于荧光膀胱镜的操作模式未形成统一（如荧光剂的选择、荧光剂灌注时间等），加之纳入文献数量相对较少，部分疗效比较的结果还不够稳定、可靠，可能造成偏倚。希望今后有更多方法学质量高的研究结果加入对本研究的更新；选择本研究的结果作为参考时，结合其他研究成果、实际情况，在临床实践中做出恰当合理的调整。

参 考 文 献

[1] Denzinger S, Burger M, Walter B, et al. Clinically relevant reductionin risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis:8-year results of prospective randomized study[J]. Urology, 2007, 69(4):675-679.

[2] Stenzl A, Penkoff H, Elfriede D S, et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy[J]. Cancer, 2011, 117(5):938-947.

[3] Schumacher M C, Sten H, Thomas D, et al. Transurethral resection of non-muscle invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study[J]. Eur Urol, 2010, 57(2):293-299.

[4] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials:is blinding necessary[J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1):1-12.

[5] Kjaergard L L, Villumsen J, Gluud C. Quality of randomized clinical trials affects estimates of intervention efficacy[M]. In: Cochrane Colloquium, Rome, 1999.57.

[6] Riedl C R, Danilchenko D, Koenig F, et al. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reducesearly recurrenceratein superfcial bladder cancer[J]. Urol, 2001, 165:1121-1123.

[7] Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger K H, et al. Transurethral resection for bladdercancer using 5-aminolevulinic acid inducedfuorescenceendoscopy versus white light endoscopy[J]. Urol, 2002, 168: 475-478.

[8] Babjuk M, Soukup V, Petrik R, et al. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer[J]. BJU, 2005, 96(6):798-802.

[9] Daniltchenko D I, Riedl C R, Sachs M D, et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer:5-year results of a prospective rangdomized study[J]. J Urol, 2005, 174(6):2129-2133.

[10] Burger M, Stief C G, Zaak D, et al. Hexaminolevulinate is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors[J]. Urology, 2009, 74(6):1282-1286.

[11] Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrencein patients with nonmuscle invasive bladder cancer[J]. J Urol, 2010, 184(5):1907-1913.

[12] Geavlete B, Jecu M, Multescu R, et al. HAL blue-light cystoscopy in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer-reTURBt recurrence ratesin a prospective, randomized study[J]. Urology, 2010, 76(3):664-669.

[13] Sylvester R J, Vander P M, Osterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stages T, 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.

[14] Frimherger D, Zaak D, Gtepp H, et al. Autofluorescence imaging to optimize 5-ALA-induced fluorescence endoscopy of bindder carcinomai[J]. Urology, 2001, 58(31):372-375.

[15] Schellhammer P F. Immediate adjuvant intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumor[J]. Current Opinion in Urology, 1998, 8:407-409.

[16] Jichlinski P, Leisinger H J. Fluorescence cystoscopy in the management of bladder cancer: a help for the urologist[J]! Urol Int, 2005, 74:97-101.

[17] Joudi F N, Konety B R. Fluoreseence eystoscopy and bladder surveillance[J]. Urol, 2004, 14(5):265-270.

[18] 赵 军，何 辉，贺大林，等. 5-氨基乙酰丙酸荧光膀胱镜在膀胱肿瘤诊治中的应用评价（附 56 例报告）[J]. 现代泌尿外科杂志，2006, 11(3): 158-160.

[19] Grimbergen M C, Vangwol C F, Jonges T G, et al. Reduced specificity of 5-ALA induced fluorescence in photodynamic diagnosls of transitional cell carcinoma aftcr previous intravesical therapy[J]. Eurtirol, 2003, 44(1):51-55.

[20] Malmstrom P U, Hedelin H, Thomas Y K, et al. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder cancer using hexaminolevulinate: analysis of health economic impact in Sweden[J]. J Urol Nephrol, 2009, 43(3):192-198.

（责任编辑：冉明会）