

## 膀胱癌

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003302

# 经尿道膀胱肿瘤黏膜下剥离术联合术中膀胱黏膜下注射吉西他滨治疗膀胱非肌层浸润性尿路上皮癌的疗效观察 (附7例报告)

唐芮鹏,易正金,肖川,王树斌,罗云,魏绪磐,朱光强,万里  
(攀钢集团总医院泌尿外科,攀枝花 617023)

**【摘要】目的:**探讨经尿道膀胱肿瘤黏膜下剥离术联合术中膀胱黏膜下注射吉西他滨治疗膀胱非肌层浸润性尿路上皮癌 (non-muscle invasive urothelial bladder cancer, NMIBC) 的安全性及有效性。**方法:**回顾性分析 2021 年 6 月至 2022 年 9 月攀钢集团总医院泌尿外科收治的 7 例单发 NMIBC 患者临床资料。利用专用膀胱黏膜注射针经膀胱镜于肿瘤基底部注射吉西他滨 (20 mg/mL) 形成局部水肿后行膀胱肿瘤内镜黏膜下剥离术 (bladder tumor endoscopic mucosal dissection, BT-ESD)。记录手术时间、术后住院时间、术后病理结果、术后并发症发生情况,估算术中出血量,术后 3 个月及术后 1 年复查膀胱镜,统计复发率。**结果:**7 例患者顺利完成 BT-ESD, 无中转开放手术及改为其他手术方案。术后无非计划再次手术止血, 未发生创面膀胱穿孔, 术中无输血。其中男性 5 例, 女性 2 例, 肿瘤最大径 0.7~2.0 cm, 平均  $(0.9 \pm 0.4)$  cm, 肿瘤均为菜花状, 带蒂, 位于膀胱侧壁 2 例, 右侧输尿管脊 2 例, 左侧输尿管脊 2 例, 三角区 1 例。手术时间 20~40 min, 平均  $(31.40 \pm 2.67)$  min。术中出血量 1~5 mL, 平均  $(2.24 \pm 1.46)$  mL。术后住院时间 1~2 d。术后病理结果为低风险非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌, 手术切缘均为阴性。术后 3 个月及术后 1 年, 复查膀胱镜, 未见复发、进展。**结论:**膀胱肿瘤内镜黏膜下剥离术中膀胱黏膜下注射吉西他滨治疗非肌层浸润性尿路上皮膀胱癌是安全、可靠、有效的。

**【关键词】**膀胱肿瘤内镜黏膜下剥离术; 1470 nm 半导体激光; 膀胱黏膜下注射; 吉西他滨; 非肌层浸润性尿路上皮膀胱癌

**【中图分类号】**R459.9

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2023-04-19

## Efficacy of transurethral submucosal dissection of bladder tumor combined with intraoperative bladder submucosal injection of gemcitabine in treatment of non-muscle invasive urothelial bladder cancer: a report of seven cases

Tang Ruipeng, Yi Zhengjin, Xiao Chuan, Wang Shubin, Luo Yun, Wei Xupan, Zhu Guangqiang, Wan Li

(Department of Urology, Pangang Group General Hospital)

**【Abstract】****Objective:** To investigate the safety and efficacy of transurethral submucosal dissection of bladder tumor combined with intraoperative bladder submucosal injection of gemcitabine in the treatment of non-muscle invasive urothelial bladder cancer (NMIBC).

**Methods:** A retrospective analysis was performed for the clinical data of seven patients with solitary NMIBC who were admitted to our department from June 2021 to September 2022. Bladder tumor-endoscopic submucosal dissection (BT-ESD) was performed after the formation of local edema by injection of gemcitabine (20 mg/mL) at the base of the tumor via cystoscopy using a special bladder mucosal injection needle. Time of operation, length of postoperative hospital stay, postoperative pathological findings, and postoperative complications were recorded, and intraoperative blood loss was estimated. Cystoscopy was performed at 3 months and 1 year after surgery, and recurrence rate was calculated. **Results:** All seven patients underwent successful BT-ESD, with no patients converted to open surgery or other surgical regimens. There was no unscheduled postoperative reoperation for hemostasis, traumatic bladder perforation or intraoperative blood transfusion. Of all seven patients, there were five male patients and two female patients, and the maximum tumor diameter ranged from 0.7 to 2.0 cm, with a mean diameter of  $(0.9 \pm 0.4)$  cm; all tumors were cauliflower-shaped and pedicled and were located in the lateral wall of the bladder in two patients, in the right ureteral ridge in two patients, in the left ureteral ridge in two pa-

tients, and in the trigone in one patient. The time of operation was 20~40 minutes, with a mean time of  $(31.40 \pm 2.67)$  minutes. The volume of intraoperative blood loss was 1~5 mL, with a mean volume of  $(2.24 \pm 1.46)$  mL. The length of postoperative hospital stay was 1~2 days. Postoperative pathological findings showed low-risk NMIBC with negative surgical margins. Cystoscopy was performed at 3 months and 1 year after surgery and showed no recurrence or

**作者介绍:**唐芮鹏,Email:459477817@qq.com,

**研究方向:**泌尿系肿瘤。

**通信作者:**易正金,Email:1547055466@qq.com。

**基金项目:**攀钢集团总医院院内科研立项资助项目(编号:2022YN-D1-3)。

**优先出版:**<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230804.1638.024>  
(2023-08-07)

progression. **Conclusion:** The submucosal injection of gemcitabine into the bladder during BT-ESD is safe, reliable, and effective in the treatment of NMICB.

**[Key words]** bladder tumor-endoscopic submucosal dissection; 1 470 nm semiconductor laser; bladder submucosal injection; gemcitabine; non-muscle invasive urothelial bladder cancer

膀胱尿路上皮癌 (urothelial carcinoma of the bladder, BC) 是我国发病率最高的泌尿生殖系肿瘤, 全国每年膀胱癌新发病例(7~8)万例, 发病率为 5.7/10 万<sup>[1-2]</sup>。约 3/4 的肿瘤局限于黏膜(Ta、Tis) 及黏膜下层(T1), 称为非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌 (non-muscle invasive uroepithelial bladder cancer, NMIBC)<sup>[3]</sup>。经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumors, TURBT) 是 NMIBC 的“金标准”治疗方案<sup>[4]</sup>, 而膀胱肿瘤分级分期是判断肿瘤复发、预后及制定下一步治疗方案的重要指标, 但准确的分级分期需要根据 TURBT 后的病理明确。TURBT 存在一定的缺陷: ①标本焦痂化, 难以辨认基底及肌层, 无法精准进行病理分期<sup>[5]</sup>; ②创面焦痂化, 术中解剖层次不清晰, 导致肿瘤残留或切割过深而增大出血及膀胱穿孔风险; ③标本碎片化, 标本无法准确判断切缘是否有肿瘤组织残余; ④肿瘤碎块化, 不符合无瘤原则, 增大肿瘤种植转移<sup>[6]</sup>。这些缺陷导致膀胱癌在临幊上高达 9%~49% 的分级分期被低估, 也是造成其高复发率的可能原因<sup>[7]</sup>。

内镜下黏膜剥离术(endoscopic mucosal dissection, ESD) 是一种治疗消化道癌前病变及早期癌症的微创手术, 临幊已广泛将 ESD 技术用于非肌层浸润性膀胱癌的治疗中<sup>[8]</sup>, 称为膀胱肿瘤内镜黏膜下剥离术(bladder tumor endoscopic mucosal dissection, BT-ESD)。在保证切缘阴性的前提下, 精准、完整、安全、快速、有效地剥离 NMIBC 肿块是该术式的发展重点。吉西他滨为 NMIBC 最常用的标准一线治疗方案, 许多新的药理机制表明, 吉西他滨膀胱内灌注对于预防 NMIBC 术后复发的近期疗效确切。随着对术中黏膜下注射药物的研究, 更多的学者意识到黏膜下注射化疗药物对治疗 NMIBC 具有一定的优势, 但黏膜下注射吉西他滨能否更好地控制肿瘤的复发, 其疗效和预后如何目前还少有报道。本研究利用专用膀胱黏膜注射针经膀胱镜于肿瘤基底部注射吉西他滨(20 mg/mL)形成局部水肿后行 BT-ESD, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2021 年 6 月至 2022 年 9 月攀钢集团总医院

泌尿外科收治的 7 例单发 NMIBC 患者临床资料。其中男性 5 例, 女性 2 例, 肿瘤最大径 0.7~2.0 cm, 平均(0.9 ± 0.4) cm, 肿瘤均为菜花状, 带蒂, 位于膀胱侧壁 2 例, 右输尿管脊 2 例, 左输尿管脊 2 例, 三角区 1 例。术前经 CT、膀胱镜及病理检查诊断为非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌(cT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)。纳入标准: 患者病理结果为 NMIBC, 采用 2009 TNM 分期系统确定患者病理分期为 T<sub>1</sub> 期。排除标准: ①直径大于 3 cm 的肿瘤(因膀胱肿瘤较大时无法整块取出); ②内镜下无法完整切除的广基底肿瘤; ③有严重凝血障碍、贫血者; ④膀胱肿瘤多次复发患者; ⑤多发肿瘤超过 5 处; ⑥肌层浸润性膀胱尿路上皮癌。所有患者均签署知情同意书, 患者资料提交伦理审查委员会审核通过(批件号: 科临[审]20220512 号)。

### 1.2 手术方法

患者均采用硬膜外麻醉, 取截石位。采用 OLYMPUS 内镜操作设备在视频引导下将 25.5FrHAWK 操作镜鞘置入后尿道, 在直视下进入膀胱内。采用 0.9% 氯化钠等渗膀胱冲洗液。武汉奇志 1 470 nm 半导体激光功率设为切除 30 W, 止血 5 W, 使用独立研发膀胱黏膜注射针(发明专利: ZL202010961903.2), 将亚甲蓝染色的 2% 吉西他滨溶液 5~10 mL 注射到肿瘤组织周围未出现病变的膀胱黏膜下, 确保膀胱黏膜充分抬高及病变黏膜与肌层分离。完整剥离肿瘤, 取出肿瘤标本固定后送病理检验。术毕均即刻行膀胱灌注化疗及术后常规灌注化疗, 留置 Fr 20BARD 三腔导尿管行持续膀胱冲洗(图 1)。

### 1.3 手术后数据收集

记录手术时间(min)、术后住院时间(d)、术后病理结果、术后并发症发生情况。记录留置导尿管时间(d)及持续膀胱冲洗时间(h)。术中出血量估算采用 Gross 计算公式, 即术中出血量=70(mL)× 体质量(kg)×(Hct<sub>i</sub>-Hct<sub>f</sub>)/Hct<sub>m</sub>。其中 Hct<sub>i</sub> 为术前血红蛋白浓度, Hct<sub>f</sub> 为术后血红蛋白浓度, Hct<sub>m</sub> 为 (Hct<sub>i</sub>+Hct<sub>f</sub>)/2。患者出院后定期复查膀胱镜(按照吉西他滨标准灌注化疗方案灌注, 术后 3 个月及 1 年复查膀胱镜)、骨扫描(每半年复查 1 次全身骨显像)、颅脑、胸部、腹部及盆腔 CT 平扫和增强及盆腔 MRI(每半年复查 1 次), 记录有无复发、转移等情况。

### 1.4 统计学处理

软件主要运用 R3.4.3(<https://www.r-project.org>) 及 R Studio 1.1.385(<https://www.rstudio.com>) 进行数据的统计与分析。连续型计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 术前后比较采用成对设计的 *t* 检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

7 例患者手术均在膀胱镜下顺利完成黏膜下肿瘤剥离

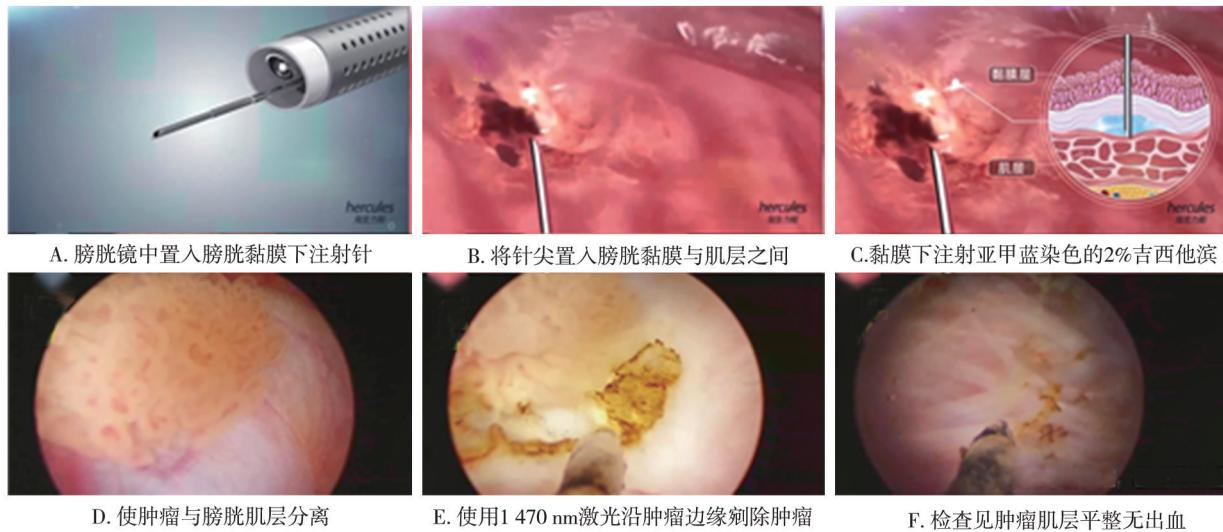


图 1 BT-ESD 手术步骤示意图

手术,无中转开放,术后无非计划再次手术,未发生膀胱穿孔、输尿管损伤,围术期无输血。手术时间 30.82~56.68 min,平均( $43.75 \pm 12.93$ ) min。术中出血量估算采用 Gross 计算公式(结果四舍五入取整),估算得到术中出血量 1.51~10.39 mL,平均( $5.90 \pm 4.49$ ) mL。术后持续膀胱冲洗,检测生命体征,术后动态监测血常规、血肌酐。术后导尿管留置时间 1~2 d,平均( $1.1 \pm 0.3$ ) d。引流管拔除后适当活动,若 24 h 内未出现排尿困难、继发出血等情况,可考虑出院,术后住院时间 2~3 d,平均( $1.7 \pm 0.8$ ) d。ESD 与 TURBT 相比,手术时间差异无统计学意义( $t=-0.287, P=0.778$ ),但术中出血量更少( $t=-10.858, P=0.000$ ),术后留置尿管时间更短( $t=-17.209, P=0.000$ ),术后住院时间更短( $t=-6.428, P=0.000$ )。

手术后病理结果:非肌层浸润性尿路上皮膀胱癌,手术切缘均未见阳性。术后 3 个月及 1 年门诊随访,未见肿瘤复发、转移。

### 3 讨 论

近年来的流行病学调查显示,膀胱恶性肿瘤在所有恶性肿瘤中第四常见。其中超过 1/3 的复发患者会出现肿瘤危险级别增加、肿瘤浸润深度加深等肿瘤进展现象。TURBT 是目前最常用的治疗 NMIBC 的方法。主要通过内镜直视下对肿瘤病灶和深部肌层组织进行电切,以取得病理标本用于病理诊断。但 TURBT 术后患者膀胱癌细胞残余率高达 33.8%~36.0%,且电切电凝可能形成明显的焦痂,严重降低肿瘤分期的准确性,影响后续方案的制定。TURBT 具有较多的技术痛点,若肿瘤位于输尿管开口附近,电切切除将较为困难,且容易造成输尿管误伤<sup>[9]</sup>。位于膀胱侧壁时,则容易引起闭孔神经反射,进而导致膀胱穿孔、尿外渗、肿瘤播散种植等风险发生<sup>[10]</sup>。最后,高频电流切割组织对于安装

心脏支架或长期口服抗凝药物的高龄、高危患者来说是手术相对禁忌<sup>[11]</sup>。

近年来随着激光医学设备的发展,1470 nm 半导体激光凭着其安全、高效、并发症少、近乎零出血等特点在 NMIBC 治疗中得到了多中心验证<sup>[12]</sup>。临床研究表明,1470 nm 半导体激光在治疗非肌层浸润性膀胱癌的效果上与 TURBT 相似<sup>[13]</sup>,且肿瘤的复发率稍低于 TURBT。此外,随着 Baumgarten AS 等<sup>[14]</sup>对术中黏膜下注射抗肿瘤药物的临床研究,更多的学者意识到黏膜下注射抗肿瘤药物对于降低 NMIBC 术后复发具有相当的优势。

BT-ESD 最初的设想源于 ESD 术治疗早期肠道肿瘤时通过电刀的高压喷注使病变黏膜区域与肌层分离形成“水垫”,从而使瘤区黏膜保持抬举,再围绕肿瘤进行环周整块切除的理念,移植到 NMIBC 后“创造”的新术式,在亚甲蓝的染色标记下,可安全、可靠、精细地切除肿瘤,且术后肿瘤复发率(包括原位复发率)显著低于 TURBT。此外,BT-ESD 术中出血少,半数患者术后无须留置导尿管,可日间手术化,从而大幅度减少医疗成本及时间成本,减轻患者痛苦,增加治疗的效率,这也充分迎合了当今医改的政策方针<sup>[15]</sup>。但由于海博刀设备价格较为昂贵、维修成本高、胃部器械不匹配等缺点,导致该手术方式并未在国内得到有效推广和应用。

本研究组发明的 Hercules 膀胱镜黏膜下注射针(发明专利:ZL202010961903.2)术前在肿瘤基底用注射亚甲蓝染色的 2% 吉西他滨溶液配合 1470 nm 激光剜除,在动物实验中可达到手术切缘阳性率 0%,病理切片完整度 95% 以上,故可安全、有效地应用于 NMIBC 治疗中。相较于 TURBT,其具有不

会引起闭孔神经反射、术中近乎零出血、膀胱穿孔率低、肿瘤复发率低等优势,且对装有心脏起搏器的患者有着独特的安全性,但对肌层浸润性膀胱肿瘤仍可能引起术中穿孔、肿瘤组织残留等风险,故不推荐用于肌层浸润性膀胱肿瘤。

目前有研究表明,TURBT术后肿瘤的高复发率与肿瘤细胞的种植或原发肿瘤不能完整切除相关。因此,肿瘤的整块切除是重中之重。基于膀胱黏膜注射针的BT-ESD技术是一种新的类似海博刀的ESD黏膜下剥离术,且膀胱黏膜下注射吉西他滨可有效减少膀胱肿瘤复发风险<sup>[16]</sup>。本中心的初步尝试显示出其具有更加精确稳定的操作性、更小的创伤性、更轻微输尿管口损伤率,具有良好的有效性和安全性。但由于膀胱黏膜注射针刚通过专利申请并生产,患者的随访时间较短、数量较少,需更多的病例数及更长的随访时间来对BT-ESD的有效性、安全性及术后复发率作出评价。

本报道中7例单发NMIBC患者术后无1例出现膀胱穿孔、大出血、感染等围术期并发症。所有病例切缘均为阴性,未随访到肿瘤复发。在一定程度上证明了膀胱肿瘤内镜黏膜下剥离术中膀胱黏膜下注射吉西他滨治疗非肌层浸润性尿路上皮膀胱癌是安全、可靠、有效的,其在临床应用中必将占有席之地。

## 参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1):7-30.
- [2] 贺宇彤,李道娟,梁 迪,等.2014年中国膀胱癌发病和死亡分析[J].中华肿瘤杂志,2018,40(9):647-652.
- [3] He YT, Li DJ, Liang D, et al. Incidence and mortality of bladder cancer in China, 2014[J]. Chin J Oncol, 2018, 40(9):647-652.
- [4] 经尿道膀胱肿瘤等离子电切安全共识[J].现代泌尿外科杂志,2018,23(12):895-901.
- [5] 安全共识组.经尿道膀胱肿瘤等离子电切安全共识[J].现代泌尿外科杂志,2018,23(12):895-901.
- [6] Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016[J]. Eur Urol, 2017, 71(3):447-461.
- [7] 付晨辉.经尿道膀胱肿瘤整块切除术对标本病理诊断的影响[D].天津:天津医科大学,2018.
- [8] Fu CH. Effect of transurethral resection of bladder tumor on pathological diagnosis of specimens[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2018.
- [9] Engilbertsson H, Aaltonen KE, Björnsson S, et al. Transurethral bladder tumor resection can cause seeding of cancer cells into the blood-stream[J]. J Urol, 2015, 193(1):53-57.
- [10] 杨 诚,梁朝朝.膀胱肿瘤整块切除术的应用现状与进展[J].临床泌尿外科杂志,2018,33(3):245-248.
- [11] Yang C, Liang CZ. Application and progress of en-bloc resection of bladder tumor[J]. J Clin Urol, 2018, 33(3):245-248.
- [12] 刘 晓,窦利州,薛丽燕,等.早期胃癌内镜黏膜下剥离术与外科手术临床效果及生存质量的回顾性对比研究[J].中华消化内镜杂志,2017,34(8):6.
- [13] Liu X, Dou LZ, Xue LY, et al. Comparative analysis for clinical efficacy and life quality between endoscopic submucosal dissection and surgical treatment of patients with early gastric cancer[J]. Chin J Dig Endosc, 2017, 34(8):6.
- [14] 徐向军,黄永斌,刘兆飞,等.医源性腔镜下输尿管损伤的原因分析与处理[J].中国微创外科杂志,2019,19(4):372-374.
- [15] Xu XJ, Huang YB, Liu ZF, et al. Cause analysis and treatment of iatrogenic ureter injury under endoscope[J]. Chin J Minim Invasive Surg, 2019, 19(4):372-374.
- [16] 朱 捷,徐阿祥,陈光富,等.应用海博刀经尿道膀胱肿瘤黏膜下切除术(附41例病例报道)[J].现代泌尿生殖肿瘤杂志,2019,11(4):200-204.
- [17] Zhu J, Xu AX, Chen GF, et al. Early experiences of bladder tumor endoscopic submucosal dissection using Hybrid Knife: report of 41 cases[J]. J Contemp Urol Reproductive Oncol, 2019, 11(4):200-204.
- [18] Yang DR, Xue BX, Zang YC, et al. Efficacy and safety of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization for clinically non-muscle invasive bladder cancer[J]. Urol J, 2014, 11(1):1258-1263.
- [19] 谢甜甜,刘 涛,张 昊.1470 nm激光剜除术治疗非肌层浸润性膀胱肿瘤的临床疗效[J].中国医科大学学报,2022,51(10):932-935.
- [20] Xie TT, Liu T, Zhang H. Clinical efficacy of 1470 nm laser enucleation in the treatment of non-muscular invasive bladder tumor[J]. J China Med Univ, 2022, 51(10):932-935.
- [21] 亢 涓,张丽娜,牛吉瑞.比较1470 nm激光切除术和经尿道膀胱肿瘤电切术治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床疗效[J].当代医学,2022,28(18):143-145.
- [22] Kang J, Zhang LN, Niu JR. To compare the clinical efficacy of 1470 nm laser resection and transurethral resection of bladder tumor in the treatment of non-muscular invasive bladder cancer[J]. Contemp Med, 2022, 28(18):143-145.
- [23] Baumgartner AS, Emtage JB, Wilder RB, et al. Intravesical lipiodol injection technique for image-guided radiation therapy for bladder cancer[J]. Urology, 2014, 83(4):946-950.
- [24] 白 雪,马洪升,罗 利.中外日间手术发展对比研究及展望[J].中国医院管理,2014,34(5):35-37.
- [25] Bai X, Ma HS, Luo L. Research and prospect of comparison between China and abroad in the day surgery development[J]. Chin Hosp Manag, 2014, 34(5):35-37.
- [26] 温海东,吕 军,王 厅,等.经尿道绿激光汽化联合术中黏膜下多点注射吉西他滨治疗非肌层浸润性膀胱癌临床观察[J].国际外科学杂志,2016,43(2):107-112.
- [27] Wen HD, Lü J, Wang W, et al. Clinical effect of PVBT combined with intraoperative submucosal multi-point injection of gemcitabine for treating NMIBC[J]. Int J Surg, 2016, 43(2):107-112.

(责任编辑:冉明会,曾 玲)