

膀胱癌盆腔淋巴结转移的诊断进展

张 涛 柯昌兴

摘 要 膀胱癌为泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,多见于老年男性,近年来发生率逐步上升,主要通过淋巴系统转移,最常转移至盆腔淋巴结,早期明确有无转移、及时评估其转移情况对膀胱癌的分期、分级及治疗方案的选择具有重要指导意义,可显著影响患者预后。目前膀胱癌盆腔淋巴结转移的诊断主要依赖于术前影像学检查。

关键词 膀胱肿瘤 淋巴结 转移 诊断

中图分类号 R6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.01.004

Bray 等^[1]报告了 2018 年膀胱癌全球新诊断病例为 549393 例,在新诊断的肿瘤中排第 12 位,约占新诊断肿瘤人数的 3.0%,死亡人数为 199922 例,占比为 2.1%,其中男性的发生率和病死率较女性高。膀胱癌是我国男性泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,近年来发生率有所上升。膀胱癌最常见的转移途径是淋巴转移,最常转移至盆腔淋巴结,也是发生转移的第 1 站,当合并淋巴结转移时,患者 5 年生存率可减低至 25%~35%^[2]。根治性膀胱全切和盆腔淋巴结清扫是中晚期膀胱癌的主要治疗方案,合适的淋巴结清扫范围可在保证治疗效果的同时,减少并发症的发生,故及时明确有无淋巴结转移、评估其转移情况十分关键。

一、计算机体层成像(CT)

CT 扫描速度快,操作便捷,密度分辨率高,横断面成像避免了组织器官间的重叠,准确判断膀胱壁局部是否增厚以及与膀胱邻近组织的相关性,为腹盆腔、泌尿系统常用检查,不仅可明确膀胱肿瘤部位、形态及侵犯范围,还可以有效检出有无合并盆腔淋巴结转移^[3]。淋巴结大小与其转移率呈明显正相关,因此可用于膀胱癌盆腔淋巴结转移的诊断。康丽丽等^[3]在探讨应用 CT 预测膀胱癌淋巴结转移的研究中指出,术前应用 CT 评估淋巴结转移其准确率高达 90%,可较好评估患者有无淋巴结转移及转移情况,为患者的临床诊治提供重要依据。随着肿瘤分期的提高,发生淋巴结转移的概率也越大^[3]。CT 在诊断

淋巴结转移时的敏感度和特异性与淋巴结短轴直径阈值的设定有关,其特异性随着设定阈值的增加而增加,相对应的敏感度则会降低;而敏感度与阈值的设定呈明显的负相关,阈值越小敏感度越高,特异性随之降低。相关研究表明短轴直径为 6.8mm 是诊断转移性淋巴结的最佳阈值^[2]。但 CT 也存在一定局限,如图像上显示增大的淋巴结也可能是淋巴结的良性增生,而非转移性,甚至还可能是不充气的小肠和未下降的睾丸。此外,CT 无法显示密度或大小、形态正常的区域淋巴结内的局灶性癌巢或微转移情况,常表现为假阴性,且病理证实的转移性淋巴结多来自膀胱周围区域,但在影像学检查中发现的膀胱周围淋巴结较少,导致影像学结果与病理结果存在较大差异^[2]。虽然 CT 为腹盆腔、泌尿系统常用检查,但当肿瘤分期为早期且需更精确判别淋巴结性质时,发现转移性淋巴结的价值有限,其诊断的准确率低于其他影像学检查。

二、磁共振成像(MRI)

MRI 软组织分辨率高,无辐射损伤,可多方位、多平面成像,可为病变性质的明确提供较丰富的影像学及解剖信息。MRI 平扫是指传统的 T_1 加权成像(T_1WI)和 T_2 加权成像(T_2WI), T_1WI 主要用于膀胱解剖学定位、脂肪浸润和转移判断, T_2WI 则用于评估膀胱癌的大致浸润范围和深度。

MRI 动态增强扫描(DCE-MRI)是指通过静脉注射对比剂,利用肿瘤和正常组织对对比剂的不同摄入水平进行成像诊断的一种方式,在评估膀胱癌淋巴结转移方面具有较好的应用前景,可于延迟期显示肿瘤的血管分布和缺血坏死灶,评估肿瘤血管生成,以进一步预测淋巴结转移。相关研究证实,DCE-MRI 在评估膀胱肿瘤中与病理分级、分期和微血管密度呈

基金项目:云南省科技厅科技计划项目[2018FE001(-048)]

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院泌尿外科、云南省泌尿外科研究所

通讯作者:柯昌兴,博士,主任医师,硕士生导师,电子信箱:kennel26@126.com

正相关,可在术前预测肿瘤行为,并影响诊疗方案^[4]。

动态增强时所用对比剂为超小型超顺磁性氧化铁颗粒(USPIO),USPIO 由被碳水化合物或聚合物涂层包裹的氧化铁核组成(直径 < 50nm 的氧化铁纳米颗粒),能增加磁化率,使得 T_2WI 图像中的信号降低,从而有助于转移淋巴结的显像、评估。USPIO 经肘静脉注射入体内时,因正常淋巴结中含有大量巨噬细胞,USPIO 通过被动运输的方式穿过毛细血管屏障,进入组织间隙,随后被巨噬细胞吞噬,因此 USPIO 大量积聚在正常淋巴结中。由于 USPIO 的摄取,非转移淋巴结在 T_2WI 上呈现低信号。反之,转移淋巴结中巨噬细胞含量较少,摄取 USPIO 的能力部分或完全丧失,所以 USPIO 静脉注射后信号强度无明显变化。Woo 等^[5] 研究指出,MRI 在评估膀胱癌淋巴结转移的诊断中特异性较高,敏感度稍差。运用 USPIO 比常规 MRI 具有更高的诊断性能,同时对于检测淋巴结转移的敏感度和特异性均较高。并且在应用更高场强磁共振扫描时,可进一步提高图像的空间分辨率并改善淋巴结转移的检测,尤其是对于 < 5mm 的淋巴结^[6]。Kiss 等^[7] 的研究中也指出,虽然应用 USPIO 大大提高了正常大小淋巴结的淋巴结转移的检测率,但仍有 25% ~ 35% 的淋巴结转移阳性患者被误诊为淋巴结转移阴性。此外,运用 USPIO 行增强扫描的过程较为复杂,患者需行两次扫描,USPIO 并非没有不良反应,并且其成本较高,极大限制了在临床中的应用。USPIO 与磁共振扩散加权成像结合比单用 USPIO 具有更高的特异性和敏感度,此外读片时间的缩短也是其中的一个优点。

磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)是基于探测水分子的布朗运动的一种非侵入性功能类型的分子成像,无需对比剂,也不涉及电离辐射,是目前 MRI 中应用最广泛的成像序列之一。越来越多的研究试图将 DWI 作为诊断肿瘤以及评估肿瘤发生淋巴结转移的“生物学标志物”^[8]。表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)是 DWI 结果经后期处理得到的参数,能反映毛细血管灌注和病变的细胞性相关的水扩散的影响,并可提供定量参数有助于病变的鉴别诊断。与正常或反应性增生的淋巴结比较,转移淋巴结中因细胞水肿,细胞内水分子扩散程度受限,故 ADC 值降低,在 DWI 图像上表现为高信号,因此 DWI 可准确鉴别转移淋巴结和良性淋巴结。DWI 还可检测和预测的膀胱癌临

床病程以及淋巴结转移情况,其准确性较常规 MRI 有所提高,甚至可用于检测正常大小淋巴结中可能存在的微小转移灶^[9~11]。但一些因素可能会影响 ADC 值的测量,进而降低结果的准确性,如图像参数(磁化率、空间分辨率、信噪比、b 值、场强和线圈的通道数等)及病变的细胞密度和组织成分等。综上所述,MRI 在术前诊断淋巴结转移比 CT 更具优势。

三、正电子发射 - 计算机断层扫描显像(PET - CT)

PET - CT 是一种可同时显示解剖及代谢的功能性成像技术,最常用于成像的示踪剂是¹⁸F - 脱氧葡萄糖(¹⁸F - FDG)。有部分观点认为其对膀胱癌诊断、分期和淋巴结检出的准确性高于常规 CT^[12,13]。PET - CT 检测转移性淋巴结的敏感度低,而特异性高^[14]。Aljabery 等^[15] 通过¹⁸F - FDG PET - CT 与常规 CT 的比较,也认为区域膀胱癌淋巴结转移诊断的敏感度都很低,低于其他研究报道,而 Crozier 等^[16] 则认为 PET - CT 的敏感度比常规 CT 高。随着肿瘤分期的提高,发生淋巴结转移的概率也越大,以上结果的差异,可能是由于肿瘤分期高而未显示出 PET - CT 相对于常规 CT 的独特优势。

除¹⁸F - FDG 外,常用的示踪剂还有¹¹C - 胆碱和¹¹C - 乙酸盐。胆碱是磷脂代谢和细胞膜合成的良好示踪剂,其尿液排泄量极低,可作为检测膀胱癌的潜在示踪剂。¹¹C - 胆碱结合术后病理分析,其诊断的敏感度为 59%,特异性为 90%,阳性预测值为 71%,阴性预测值为 84%,准确性为 81%^[17]。Kim 等^[18] 通过 Meta 分析得出¹¹C - 胆碱用于示踪剂时,对于膀胱癌淋巴结转移诊断的敏感度为 66%、特异性为 89%。¹¹C - 乙酸盐以不同的方式在体内代谢,在恶性肿瘤中最重要的是脂肪酸合酶途径,该途径在恶性肿瘤中过表达,因此¹¹C - 乙酸盐也可用于恶性肿瘤成像。研究认为其对膀胱癌患者的转移性淋巴结检测显示出低敏感度和中等特异性^[18]。但目前应用¹¹C - 胆碱和¹¹C - 乙酸盐做示踪剂的相关研究较少,有必要进行更大样本量的研究以证实其诊断的准确性。

四、正电子发射 - 磁共振成像(PET - MRI)

PET - MRI 即为 PET 与 MRI 相结合,可同时提供解剖及功能信息,有助于提高膀胱癌 T、N 分期的准确性^[19]。Rosenkrantz 等^[20] 通过比较 MRI 与 PET - MRI 的诊断效能时指出,MRI 敏感度、准确性分别是 38% 和 76%,而 PET - MRI 对于盆腔淋巴结

诊断的敏感度、准确性分别是 88% 和 95%, 较 MRI 具一定优势, 诊断效能明显提高。Salminen 等^[21]报道了使用 PET - MRI 技术, 以¹¹C - 乙酸盐作为示踪剂, 对 5 例膀胱癌患者的淋巴结转移情况进行评估, 结果显示为对预定 10 个淋巴结区域的淋巴结转移的敏感度较低 (20%), 特异性和准确性均较高, 分别为 96% 和 88%。但是由于纳入病例少且评估前进行了新辅助化疗, 因此可能对结果产生了影响。相关研究指出, PET - MRI 与膀胱切除术后病理比较, 对膀胱癌原发灶评估的敏感度、特异性和准确性分别为 80%、56% 和 69%, 对淋巴结受累评估的特异性和准确性为 100% 和 83%, 但敏感度为 0; 常规 CT 对于原发灶膀胱的敏感度和准确性较高, 但特异性较低 (43%), 同时对淋巴结受累评估的敏感度也为 0, 特异性和准确性分别是 93% 和 78%, 因此对原发灶和淋巴结受累评估方面, PET - MRI 与 CT 具有相似的准确性, 可能是该研究纳入样本量过小, 因此对结果的评估造成了影响^[22]。由于相关研究纳入人数较少, PET - MRI 与 CT、MRI 比较, 未显示出明显的优势, 但随着研究纳入人数的增多, PET - MRI 相较于其他影像学检查, 有望显示出独有的优势, 这一推论需要今后开展深入的研究证实。

五、单光子发射 - 计算机断层成像技术 (SPECT - CT)

SPECT - CT 融合了单光子发射型计算机断层摄影术及 CT 成像技术, 从而实现功能影像与解剖影像的同机图像融合, 并通过放射性核素标记的单克隆抗体结合肿瘤特异性表达的抗原以准确检出病灶, 可实现膀胱癌转移淋巴结的精准识别及解剖定位, 对其早期诊断与鉴别诊断、疗效观察及预后评估具有重要意义。

闪烁平面成像仅能显示较少转移淋巴结, 而 SPECT - CT 则可清晰显示经术后病理证实的所有转移性淋巴结, 还可检出平面成像未能显示的前哨淋巴结, 从而改变其手术方式及远期预后, 目前在黑色素瘤、前列腺癌、宫颈癌和子宫内膜癌已有相关报道^[23]。Polom 等^[23]通过分别对 38 例肌层浸润性膀胱癌患者行术中 γ 探针法及 SPECT - CT 成像, 表明 SPECT - CT 用于诊断膀胱癌淋巴结转移的敏感度较高, 约为 92.3%, 特异性和准确性稍低, 分别为 35% 和 34%。在此研究中, 有 3 例患者因术前使用 SPECT - CT 检查而改变了手术路径, 在常规盆腔淋巴结清扫的基础上进行了扩大淋巴结切除术, 从而改

善患者预后。

术前 SPECT - CT 淋巴显像, 可作为盆腔区域淋巴结解剖显像的一种选择, 但其价格昂贵, 较为耗时, 且仅可在相应设施配备的医疗中心进行, 使其应用受到一定限制。目前常规影像学检查对淋巴结转移的检出并不理想, 常会漏诊小于诊断阈值的转移性淋巴结或误诊反应性增生所致的淋巴结肿大, 随着膀胱癌淋巴结转移的相关研究取得不断进步, SPECT - CT 等检查方法尚处于研究中, 有望在临床上得到应用, 但目前相关报道较少, 尚需进一步探讨。

六、展 望

膀胱癌早期诊断对膀胱癌分期、分级及治疗方式的选择具有重要的指导意义。目前, 膀胱癌淋巴结转移的评估主要依赖于影像学检查, 但也存在一定局限性。随着医学影像技术的不断发展, 不断推陈出新的 CT 后处理技术、MRI 功能序列有望为膀胱癌淋巴结转移的诊断提供更多有价值的信息, 尤其是 PET - MRI 已逐渐成为膀胱癌相关研究的热点。本研究探讨了膀胱癌淋巴结转移的影像学评估现状及进展, 旨在为膀胱癌淋巴结转移的术前评估提供一定理论依据, 以期在未来的研究中进一步加大对诊断膀胱癌淋巴结转移的相关技术的探索力度, 为膀胱癌患者提供一种新的选择。

参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394 - 424
- 2 Li Y, Diao F, Shi S, *et al.* Computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation of pelvic lymph node metastasis in bladder cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2018, 37(1): 3
- 3 康丽丽, 陈俊宏, 何雪婷, 等. CT 预测肌层浸润性膀胱尿路上皮癌盆腔淋巴结转移的回顾性研究 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2019, 37(4): 431 - 435
- 4 Hassanien OA, Abouelkheir RT, Abou EL - Ghar MI, *et al.* Dynamic contrast - enhanced magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in the assessment of tumour angiogenesis in urinary bladder cancer [J]. *Can Assoc Radiol J*, 2019, 70(3): 254 - 263
- 5 Woo S, Suh CH, Kim SY, *et al.* The diagnostic performance of MRI for detection of lymph node metastasis in bladder and prostate cancer: an updated systematic review and diagnostic meta - Analysis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 210(3): W95 - W109
- 6 Philips BWJ, Stijns RCH, Rietsch SHG, *et al.* USPIO - enhanced MRI of pelvic lymph nodes at 7 - T: preliminary experience [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(12): 6529 - 6538
- 7 Kiss B, Marcq G, Liao JC. Optical and cross - sectional imaging technologies for bladder cancer [J]. *Cancer Treat Res*, 2018, 175:

139 – 163

- 8 Promsorn J, Soontrapa W, Somsap K, *et al.* Evaluation of the diagnostic performance of apparent diffusion coefficient (ADC) values on diffusion – weighted magnetic resonance imaging (DWI) in differentiating between benign and metastatic lymph nodes in cases of cholangiocarcinoma [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(2): 473 – 481
- 9 Yoshida S, Takahara T, Kwee TC, *et al.* DWI as an imaging biomarker for bladder cancer [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 208(6): 1218 – 1228
- 10 Al Johi RS, Seifeldin GS, Moeen AM, *et al.* Diffusion weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer, is it time to replace biopsy? [J]. *Cent Eur J Urol*, 2018, 71(1): 31 – 37
- 11 Lin WC, Chen JH. Pitfalls and limitations of diffusion – weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of urinary bladder cancer [J]. *Transl Oncol*, 2015, 8(3): 217 – 230
- 12 Soubra A, Hayward, Dahm P, *et al.* The diagnostic accuracy of ¹⁸F – fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in staging bladder cancer: a single – institution study and a systematic review with Meta – analysis [J]. *World J Urol*, 2016, 34(9): 1229 – 1237
- 13 Girard A, Rouanne M, Taconet S, *et al.* Integrated analysis of ¹⁸F – FDG PET/CT improves preoperative lymph node staging for patients with invasive bladder cancer [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(8): 4286 – 4293
- 14 Ha HK, Koo PJ, Kim SJ. Diagnostic accuracy of ¹⁸F – FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder cancer patients: a systematic review and Meta – analysis [J]. *Oncology*, 2018, 95(1): 31 – 38
- 15 Aljabery F, Lindblom G, Skoog S, *et al.* PET/CT versus conventional CT for detection of lymph node metastases in patients with locally advanced bladder cancer [J]. *BMC Urol*, 2015, 15: 87
- 16 Crozier J, Papa N, Perera M, *et al.* Comparative sensitivity and spe-

cificity of imaging modalities in staging bladder cancer prior to radical cystectomy: a systematic review and Meta – analysis [J]. *World J Urol*, 2019, 37(4): 667 – 690

- 17 Ceci F, Bianchi L, Graziani T, *et al.* ¹¹C – choline PET/CT and bladder cancer: lymph node metastasis assessment with pathological specimens as reference standard [J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(2): e124 – e128
- 18 Kim SJ, Koo PJ, Pak K, *et al.* Diagnostic accuracy of ¹¹C – choline and C – 11 acetate for lymph node staging in patients with bladder cancer: a systematic review and Meta – analysis [J]. *World J Urol*, 2018, 36(3): 331 – 340
- 19 Altun E. MR imaging of the urinary bladder: added value of PET – MR imaging [J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2019, 27(1): 105 – 115
- 20 Rosenkrantz AB, Friedman KP, Ponzo F, *et al.* Prospective pilot study to evaluate the incremental value of PET information in patients with bladder cancer undergoing ¹⁸F – FDG simultaneous PET/MRI [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(1): e8 – e15
- 21 Salminen A, Jambor I, Merisaari H, *et al.* ¹¹C – acetate PET/MRI in bladder cancer staging and treatment response evaluation to neoadjuvant chemotherapy: a prospective multicenter study (ACEBIB trial) [J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18(1): 25
- 22 Eulitt PJ, Altun E, Sheikh A, *et al.* Pilot study of ¹⁸F fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG – PET) – magnetic resonance imaging (MRI) for staging of muscle – invasive bladder cancer (MIBC) [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, Doi: 10.1016/j.clgc.2020.02.008
- 23 Polom W, Markuszewski M, Cytawa W, *et al.* Radio – guided lymph node mapping in bladder cancer using SPECT/CT and intraoperative γ – probe methods [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(8): e362 – e367

(收稿日期: 2020 – 07 – 13)

(修回日期: 2020 – 08 – 23)

(上接第 7 页)

- 22 Suto T, Yokobori T, Yajima R, *et al.* MicroRNA – 7 expression in colorectal cancer is associated with poor prognosis and regulates cetuximab sensitivity via EGFR regulation [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(3): 338 – 345
- 23 Alam KJ, Mo JS, Han SH, *et al.* MicroRNA 375 regulates proliferation and migration of colon cancer cells by suppressing the CTGF – EGFR signaling pathway [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(8): 1614 – 1629
- 24 Lu Y, Zhao X, Liu Q, *et al.* lncRNAMIR100HG – derived miR – 100 and miR – 125b mediate cetuximab resistance via Wnt/ β – catenin signaling [J]. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1331 – 1341
- 25 Jing C, Ma R, Cao H, *et al.* Long noncoding RNA and mRNA profiling in cetuximab – resistant colorectal cancer cells by RNA sequencing analysis [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4): 1641 – 1651
- 26 Peng K, Liu R, Yu Y, *et al.* Identification and validation of cetux-

imab resistance associated long noncoding RNA biomarkers in metastatic colorectal cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1138 – 1146

- 27 Yang YN, Zhang R, Du JW, *et al.* Predictive role of UCA1 – containing exosomes in cetuximab – resistant colorectal cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 164
- 28 Qu S, Yang X, Li X, *et al.* Circular RNA: a new star of noncoding RNAs [J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(2): 141 – 148
- 29 Zhang HD, Jiang LH, Sun DW, *et al.* CircRNA: a novel type of biomarker for cancer [J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(1): 1 – 7
- 30 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384 – 388

(收稿日期: 2020 – 05 – 29)

(修回日期: 2020 – 08 – 06)