

MRI 评估膀胱癌 T 分期及预测其组织学分级的探讨

朱丽娜, 李飞宇

【摘要】 膀胱癌(BCa)来源于膀胱尿路上皮,是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,发病率呈现逐年增长趋势。肿瘤的浸润深度及侵犯范围,是临床上选择治疗方式决定性因素之一,并且也和患者的预后评价密切相关。因此术前进行全面的影像学分期评估尤为重要。与超声及 CT 相比,MR 具有较高的软组织分辨率,可以进行多方位成像,具有多种扫描参数可选择,在观察肿瘤的浸润深度,尤其是浸润膀胱肌层方面具有很大的优势。本篇综述对国内外相关最新研究进行了分析和总结,介绍了 MRI 常规序列及扩散加权成像、动态增强等对膀胱癌 T 分期的研究成果及最新进展,并概述了 MR 定量及半定量参数对无创的预测 BCa 组织学分级的可能性,为国内开展相关研究提供了参考。

【关键词】 膀胱肿瘤; 磁共振成像; 肿瘤分期

【中图分类号】 R737.14; R445.2; R730.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)10-1075-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.10.018

膀胱癌(bladder cancer, BCa)是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,2016 年美国预计每年新发病例及死亡病例分别约 77000 例和 16000 例^[1]。近 10 年来,随着人口老龄化加剧、吸烟人群增多、环境污染加重,我国 BCa 发病率呈现逐年增长趋势^[2]。术前准确的分期是制定 BCa 治疗方案及预测其预后的重要因素之一。非肌层浸润性尿路上皮癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC, $\leq$ T1 期)一般采用经尿道电切术、辅助性膀胱内化疗或光动力学治疗^[3],而肌层浸润性 BCa(muscle-invasive bladder cancer, MIBC, $\geq$ T2 期)一般采取根治性手术切除、放疗、化疗或联合治疗^[4],因此肿瘤 T1 期与 T2 期的鉴别十分关键。目前 BCa 术前分期及病理分级主要依赖于膀胱镜活检,但其为有创检查,局部取材容易过低分期,且不能观察到肿瘤对膀胱壁外的侵犯。因此术前进行全面的影像学分期评估尤为重要。与 CT 相比,MR 具有较高的软组织分辨率,特别是在 T1 期与 T2 期肿瘤的鉴别方面具有很大的优势。随着 MR 技术的发展,扩散加权成像(DWI)及动态增强(DCE)等的广泛应用,MR 对 BCa 的分期的准确性有了很大的提高。近年来 MR 定量及半定量参数的研究探索使得无创的预测 BCa 组织学分级也成为了可能。

膀胱癌的 T 分期、组织学分级及病理学特点

BCa 分期常采用 TNM 分期系统(表 1),其中 T 分期是依据肿瘤浸润膀胱壁的深度。组织病理学上,1973 年 WHO 根据 BCa 的分化程度分为分化良好(1 级)、中等分化(2 级)及分化不良(3 级),2004 年

WHO 提出了新的分级方法,将尿路上皮肿瘤分为低度恶性潜能尿路上皮癌、低级别及高级别尿路上皮癌^[5]。BCa 的分期与分级不仅影响治疗方案,与患者的预后也后密切相关,低分期低级别的肿瘤预后最好。

表 1 膀胱癌 T 分期

T 分期	特点
Ta	非侵袭性乳头状癌:局限于尿路上皮并突入腔内
Tis	原位癌:局限于尿路上皮的高级别扁平状癌
T1	肿瘤侵犯上皮下结缔组织
T2a	肿瘤侵犯浅肌层(内侧半)
T2b	肿瘤侵犯深肌层(外侧半)
T3a	显微镜下发现肿瘤侵犯膀胱周围组织
T3b	肉眼可见肿瘤侵犯膀胱周围组织(膀胱外肿块)
T4a	肿瘤侵犯前列腺、子宫或阴道
T4b	肿瘤侵犯盆壁或腹壁

BCa 中移行细胞癌占 90%;鳞癌一般发生于慢性炎症的基础上,约占 8%;其次为腺癌,多发生于脐尿管;其它少见类型所占比例不足 1%^[6]。NMIBC($\leq$ T1 期)占有 BCa 的 70%~80%^[6],其中 70%~75%呈乳头状生长^[7,8],这些乳头状肿瘤中 66%都有蒂^[9]。蒂是一种连接肿瘤与膀胱壁的疏松结构,它是由纤维组织、毛细血管、炎性细胞及水肿组织构成^[9,10]。目前还没有关于蒂的形成机制的报道,它被认为是反应性炎症和水肿把肿瘤抬高形成的^[10]。低级别肿瘤在细胞病理学上没有特征性表现,因此组织病理学家往往依据蒂做诊断,有蒂的乳头状肿瘤被认为是低级别低分期($\leq$ T1 期)^[8]。

MRI 不同序列上 BCa 的表现及对其 T 分期的优缺点

1. T₂WI

在 T₂WI 上,尿液为高信号,正常膀胱壁呈低信号带,BCa 信号稍高于此低信号带(肌层)。当肿瘤基底处低信号带光滑连续,肌层被认为是完整的($\leq$ T1

作者单位:100034 北京,北京大学第一医院医学影像科
作者简介:朱丽娜(1990—),女,河南郑州人,硕士研究生,主要从事腹部影像诊断学工作。
通讯作者:李飞宇, E-mail: redwindowfly@163.com

期);当膀胱壁低信号带被肿瘤中等信号浸润时,则认为侵犯了肌层($\geq T_2$ 期)^[10]。单独应用 T_2WI 区分 T_1 期和 $\geq T_2$ 期 BCa 的准确度为 40%~67%^[10-13]。Tekes 等^[13]的研究结果显示在 T_2WI 上 81% 的 BCa 与肌层呈相似信号,而且膀胱壁很薄,所以在实际工作中往往很难分辨肿瘤与肌层的关系,在 T 分期中最常出现的错误就是过度分期。据报道 T_a 期或 T_1 期肿瘤的蒂在 T_2WI 上的信号是多变的,低信号占 44%,等信号占 31%,高信号占 19%^[9]。当蒂与肿瘤信号相等时,肿瘤看起来像无蒂的肌层浸润而导致过度分期。另外,肿瘤周围膀胱壁常伴有炎症反应和纤维化,导致膀胱浆膜面毛糙,看上去像是肿瘤侵犯了膀胱周围脂肪,而将 T_2 期肿瘤误认为是 T_3 期^[14]。

2. DCE

注射对比剂后,膀胱肿瘤、粘膜、粘膜下层呈早期强化,而膀胱肌层早期强化不明显,如果肌层出现早期强化则认为肌层受侵犯。Hayashi 等^[15]报道早期粘膜下线样强化(SLE)有助于判断膀胱壁肌层有无侵犯,并提出了 DCE-MRI 的 T 分期诊断标准:肿瘤下的 SLE 完整连续被认为是 NMIBC($\leq T_1$ 期),SLE 在肿瘤处中断被认为是 MIBC($\geq T_2$ 期)。然而 Takeuchi 等^[10]的研究表明 60% 的肿瘤可表现为与粘膜下层相似的强化信号,肿瘤与 SLE 在 DCE-MRI 上很难被分辨。据报道 DCE-MRI 鉴别 NMIBC 与 MIBC 准确度为 75%~92%,对 BCa 整体分期的准确度为 52%~93%^[10,13,15-17],但有 24%~32% 的 BCa 被过度分期^[11,13,17]。肿瘤基底部的膀胱壁常伴炎性、水肿及较多强化的小血管,与肿瘤浸润膀胱壁难以区分。TUR 术后行 MR 检查亦可导致过度分期,因为术后病变局部会有水肿及急性充血。Rajesh^[17]对病理证实为 BCa 的 100 例患者分别评估 T_2WI 及 T_2WI 联合 DCE,结果显示 DCE-MRI 仅提高了 3 例患者的分期,因此不推荐 DCE-MRI 做为 BCa 的常规检查。

虽然 DCE-MRI 有过度分期的缺点^[17,18],但其有利于发现小的病灶。Wang 等^[18]对 39 例患者的 43 个病灶进行研究显示,DCE 能发现 7 个在 DWI 序列上没有发现的小肿瘤。随着 MR 技术的发展,DCE 功能成像的应用更加广泛。与传统 MR 相比,有研究应用三维抗相梯度回波序列(3D VIBE)所得的 DCE-MRI 图使得亚厘米级小肿瘤的检出率提高了 50%^[19]。传统 MRI 很难分辨 MIBC 化疗后造成出血性炎症与肿瘤残余,应用 DCE 半定量参数及二室交换模型对化疗后 MIBC 患者的研究表明 DCE-MRI 可鉴别肿瘤残留与新辅助化疗后所造成的充血炎症反应^[20],此方法对改善 DCE-MRI 过度分期带来了希望。

3. DWI

膀胱壁由尿路上皮、粘膜下层、肌层及浆膜组成。在 DWI 上正常上皮、粘膜下层及浆膜由于非常薄而看不到。Takeuchi 等^[10]提出了 BCa 的 DWI 分期标准:肿瘤成分、粘膜下层和肌层分别显示为高、低、中等信号强度。有粘膜下蒂或粘膜增厚提示 T_1 期或更低分期;肿瘤边缘光滑,不含粘膜下成分提示 T_2 期;肿瘤边缘不规则并突向膀胱周围脂肪组织生长提示 T_3 期;浸润到临近器官提示 T_4 期。DWI 上带蒂的乳头状肿瘤呈弓形的高信号覆盖在增厚的低信号黏膜下层上,形成典型的“毛毛虫”征,这种征象有助于辨别肿瘤与肌层的关系,可以显著减少在 T_2WI 上误把带蒂肿瘤诊断为肌层浸润的现象。但“毛毛虫”征不仅见于 T_a 及 T_1 期肿瘤,少数情况下 T_2 期的肿瘤也能见到^[9,21,22],所以这一分期标准有待进一步完善。对于无蒂的肿瘤,肿瘤周围的炎症及纤维化在 T_2WI 及 DCE 上容易被误诊为肿瘤肌层浸润(T_2 期)或膀胱周围脂肪浸润(T_3 期)而过度分期,但在 DWI 上,炎症及纤维化常呈低信号,肿瘤表面光整,则有助于避免过度分期。因此 DWI 上看到的高信号比 T_2WI 及 DCE 观察到的更有特异性,DWI 分期的准确性要明显优于 T_2WI ^[10-12]。有文献报道单独应用 T_2WI 整体分期的准确性为 67%,当加上 DWI 后提高到了 88%,且这两个序列组合要优于 T_2WI 和 DCE-MRI(79%)^[10]。

虽然 DWI 在分期中具有很大的优势,但由于其空间分辨率低以及体积较小的肿瘤与正常膀胱壁之间缺乏信号对比, $<1cm$ 的 BCa 容易在 DWI 上漏掉^[23-25],因此需要结合 T_2WI 或 DCE-MRI,三者组合分期的准确性是最高的^[10,18]。一些临床应用表明小视野扩散加权成像(rFOV DWI)与常规视野扩散加权成像(fFOV DWI)相比,rFOV DWI 可提高图像空间分辨率,减少伪影,具有简单易行、高信噪比及变形小等优点^[26-28]。Wang 等^[29]的研究显示 rFOV DWI 在图像质量及诊断准确性方面优于 fFOV DWI,应用 T_2WI 、 T_2WI 和 fFOV DWI 及 T_2WI 和 rFOV DWI 进行 BCa 分期准确度分别为 57%、70%及 78%。目前国内外对 3T 场强下 DWI 的 b 值的选取尚无统一的认识。b 值越大,各种伪影越多,图像信噪比也越低,图像质量下降,但肿瘤与正常膀胱壁和尿液的信号强度对比增大。有研究分别取 b 值为 700、1000、1500s/mm² 对 30 例病理证实为 BCa 的患者的进行分析,结果显示当 b 值取 1500s/mm² 时,在不影响图像质量的前提下可最大程度的突显病灶^[30]。为更好的显示病灶,早期发现肿瘤及准确分期,还需要更大样本量的探索研究。

定量及半定量参数对 BCa 分期及组织学分级的探索

1. ADC 值

ADC 值是评价水分子扩散程度的定量指标,影响组织 ADC 值的因素包括水分子在细胞内、跨细胞和细胞外的布朗运动以及组织的微循环灌注,其中后两者起着主要作用。许多研究结果显示高分期($\geq T_2$)、高级别 BCa 的 ADC 值明显低于低分期($\leq T_1$)、低级别的 BCa,因此 ADC 值可用于预测 BCa 的分期及组织学分级^[22,25,31]。为证实这一结论有文献还对 ADC 值与细胞增殖抗原(p53、p21、Ki67)进行了进一步研究,结果显示二者具有相关性,可反应 BCa 的增殖性和侵袭性,且 ADC 值与 P53 是预测 BCa 肌层浸润的两个独立因素^[32]。Shuichiro 等^[25]的研究结果也显示了二者的相关性,且高 Ki67 标记指数、高分期、高级别肿瘤的 ADC 值明显减低。因此 ADC 值很有希望作为非侵袭性的生物标记预测 BCa 的侵袭性及预后。

肿瘤 ADC 值经常在单个层面上的测量,常会有取样误差而不能反映整个病变的情况。有研究表明在多个层面上获得三维感兴趣区可为病变的评估提供更准确的信息^[33]。b 值的选择也会影响 ADC 的测量结果。目前大多数研究都是用单指数模型对 ADC 值进行分析,难免受到毛细血管微循环灌注的影响。为排除微循环影响,反映组织内单纯水分子的扩散运动,目前采用多 b 值及双指数模型的体素不相干运动(IVIM)分析模型的研究正在逐步开展。

2. 其他参数

Zhou 等^[34]首次应用 DCE-MRI 半定量参数(达峰时间、摄取速率、廓清率)联合 DWI 对 BCa 的侵袭性进行了探索,对 59 个患者的 69 个病灶分析结果表明廓清率及 ADC 值均与 BCa 侵袭性呈明显负相关,且二者联合应用提高了对 BCa 侵袭性诊断的准确率。目前越来越多的 DCE-MRI 研究开始使用容量转移常数(K^{trans})等定量参数,在多种恶性肿瘤的术前组织学分级上取得了良好的结果,在膀胱癌分级方面也有希望获得比半定量参数更加准确的结果^[35,36]。此外,还有文献对 BCa 的直径及标化 T2 信号强度进行了探究,结果显示高分期 BCa 有着更大的直径及更低的标化 T2 信号强度,而二者对高级别与低级别 BCa 的鉴别无显著差异^[31]。目前关于这方面的报道较少,还需要开展更多的研究。

总之,MR 做为无创检查,不仅为 BCa 的临床分期提供了重要信息,对 BCa 的侵袭性及预后也有一定的预测作用。MR 新技术还需不断被改进以获得高质量图像,充分发挥其优势,提高 BCa 分期的准确性,为临床工作及患者提供更有价值的信息。

参考文献:

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA: A Cancer J Clinicians, 2016, 66(1): 7-30.

[2] 韩苏军,张思维,陈万青,等. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析[J]. 癌症进展, 2013, 11(1): 89-95.

[3] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder; update 2013 [J]. Eur Urology, 2013, 64(4): 639-653.

[4] Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU international consultation on bladder cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder[J]. Eur Urology, 2013, 63(1): 45-57.

[5] Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors; a summary and commentary[J]. International J Surgical Pathology, 2005, 13(2): 143-153.

[6] Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 1, lower urinary tract[J]. AJR, 2009, 192(6): 1481-1487.

[7] Uchida T, Ohori M, Nishimura K, et al. Clinical statistics of the bladder tumor—clinical and pathological aspects of 325 cases [J]. Hinyokika Kiyo Acta urologica Japonica, 1990, 36(9): 1015-1021.

[8] Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis[J]. Urology, 2005, 66(6 Suppl 1): 4-34.

[9] Saito W, Amanuma M, Tanaka J, et al. Histopathological analysis of a bladder cancer stalk observed on MRI[J]. Magnetic Resonance Imaging, 2000, 18(4): 411-415.

[10] Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, et al. Urinary bladder cancer: diffusion-weighted MR imaging—accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade[J]. Radiology, 2009, 251(1): 112-121.

[11] Watanabe H, Kanematsu M, Kondo H, et al. Preoperative T staging of urinary bladder cancer: does diffusion-weighted MRI have supplementary value? [J]. AJR, 2009, 192(5): 1361-1366.

[12] El-Assmy A, Abou-El-Ghar ME, Mosbah A, et al. Bladder tumour staging: comparison of diffusion- and T₂-weighted MR imaging[J]. Eur Radiology, 2009, 19(7): 1575-1581.

[13] Tekes A, Kamel I, Imam K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy[J]. AJR, 2005, 184(1): 121-127.

[14] Takeuchi M, Sasaki S, Naiki T, et al. MR imaging of urinary bladder cancer for T-staging: a review and a pictorial essay of diffusion-weighted imaging[J]. JMIR, 2013, 38(6): 1299-1309.

[15] Hayashi N, Tochigi H, Shiraishi T, et al. A new staging criterion for bladder carcinoma using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging with an endorectal surface coil: a comparison with ultrasonography[J]. BJU International, 2000, 85(1): 32-36.

[16] Narumi Y, Kadota T, Inoue E, et al. Bladder tumors: staging with gadolinium-enhanced oblique MR imaging[J]. Radiology, 1993, 187(1): 145-150.

[17] Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, et al. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI[J]. Clinical Radiology, 2011, 66(12): 1140-1145.

[18] Wang HJ, Pui MH, Guo Y, et al. Multiparametric 3T MRI for differentiating low-versus high-grade and category T₁ versus T₂ bladder urothelial carcinoma[J]. AJR, 2015, 204(2): 330-334.

[19] Nguyen HT, Pohar KS, Jia G, et al. Improving bladder cancer im-

- aging using 3T functional dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Investigative Radiology*, 2014, 49(6): 390-395.
- [20] Donaldson SB, Bonington SC, Kershaw LE, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder can distinguish between residual tumour and post-chemotherapy effect[J]. *Eur J Radiology*, 2013, 82(12): 2161-2168.
- [21] Ohgiya Y, Suyama J, Sai S, et al. Preoperative T staging of urinary bladder cancer: efficacy of stalk detection and diagnostic performance of diffusion-weighted imaging at 3T[J]. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 2014, 13(3): 175-181.
- [22] Kobayashi S, Koga F, Yoshida S, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer: potential utility of apparent diffusion coefficient values as a biomarker to predict clinical aggressiveness[J]. *Eur Radiology*, 2011, 21(10): 2178-2186.
- [23] Abou-El-Ghar ME, El-Assmy A, Refaie HF, et al. Bladder cancer: diagnosis with diffusion-weighted MR imaging in patients with gross hematuria[J]. *Radiology*, 2009, 251(2): 415-421.
- [24] Daggulli M, Onur MR, Firdolas F, et al. Role of diffusion MRI and apparent diffusion coefficient measurement in the diagnosis, staging and pathological classification of bladder tumors[J]. *Urologia Internationalis*, 2011, 87(3): 346-352.
- [25] Kobayashi S, Koga F, Kajino K, et al. Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer[J]. *JMRI*, 2014, 39(1): 172-178.
- [26] Dong H, Li Y, Li H, et al. Study of the reduced field-of-view diffusion-weighted imaging of the breast[J]. *Clinical Breast Cancer*, 2014, 14(4): 265-271.
- [27] Ma C, Li YJ, Pan CS, et al. High resolution diffusion weighted magnetic resonance imaging of the pancreas using reduced field of view single-shot echo-planar imaging at 3T[J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2014, 32(2): 125-131.
- [28] Saritas EU, Cunningham CH, Lee JH, et al. DWI of the spinal cord with reduced FOV single-shot EPI[J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2008, 60(2): 468-473.
- [29] Wang Y, Li Z, Meng X, et al. Nonmuscle-invasive and Muscle-invasive urinary bladder cancer: image quality and clinical value of reduced field-of-view versus conventional single-shot echo-planar imaging DWI[J]. *Medicine*, 2016, 95(10): e2951.
- [30] 范瑜, 刘晓晟, 路青, 等. 膀胱癌 3.0T MRI 多 b 值弥散加权成像研究[J]. *诊断学理论与实践*, 2013, 12(3): 334-338.
- [31] Rosenkrantz AB, Haghighi M, Horn J, et al. Utility of quantitative MRI metrics for assessment of stage and grade of urothelial carcinoma of the bladder: preliminary results[J]. *AJR*, 2013, 201(6): 1254-1259.
- [32] Sevcenco S, Haitel A, Ponhold L, et al. Quantitative apparent diffusion coefficient measurements obtained by 3-Tesla MRI are correlated with biomarkers of bladder cancer proliferative activity[J]. *PloS One*, 2014, 9(9): e106866.
- [33] Rosenkrantz AB, Obele C, Rusinek H, et al. Whole-lesion diffusion metrics for assessment of bladder cancer aggressiveness[J]. *Abdominal Imaging*, 2015, 40(2): 327-332.
- [34] Zhou G, Chen X, Zhang J, et al. Contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging at 3.0T to assess aggressiveness of bladder cancer[J]. *Eur J Radiology*, 2014, 83(11): 2013-2018.
- [35] Ho CY, Cardinal JS, Kamer AP, et al. Contrast leakage patterns from dynamic susceptibility contrast perfusion MRI in the grading of primary pediatric brain tumors[J]. *AJNR*, 2016, 37(3): 544-551.
- [36] Cai W, Li F, Wang J, et al. A comparison of arterial spin labeling perfusion MRI and DCE-MRI in human prostate cancer[J]. *NMR in Biomedicine*, 2014, 27(7): 817-825.

(收稿日期: 2016-07-08 修回日期: 2016-10-31)