

论著·临床研究

膀胱癌根治性切除术前利尿延迟¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像的预后价值周 坤¹, 陈虞梅¹, 刘建军¹, 黄 钢²

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科, 上海 200127; 2. 上海市分子影像学重点实验室, 上海 201318

[摘要] **目的**·探讨术前利尿延迟¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, ¹⁸F-FDG PET/CT)对于接受膀胱癌根治术患者的预后价值。**方法**·回顾性分析2016—2018年于上海交通大学医学院附属仁济医院行膀胱癌根治性切除术(radical cystectomy, RC)的104例患者,收集临床资料与利尿延迟¹⁸F-FDG PET/CT图像资料,使用受试者工作曲线获取最大标准化摄取值(maximal standardized uptake value, SUVmax)、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)等代谢参数的诊断能力与最佳界值,并将受试者分为高SUVmax组($n=53$)和低SUVmax组($n=51$)、高MTV组($n=52$)和低MTV组($n=52$)、高TLG组($n=67$)和低TLG组($n=37$)。将PET/CT代谢参数与临床参数行Pearson χ^2 检验,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线与Log-rank法比较组间差异,采用Cox风险回归模型评价PET/CT代谢参数的预后价值。**结果**·MTV($P=0.000$)和TLG($P=0.000$)对膀胱癌患者的术后复发具有诊断价值。术前治疗情况($P=0.033$)、肿瘤T分期($P=0.035$)与MTV相关,中性粒细胞/淋巴细胞比值($P=0.026$)、血红蛋白($P=0.004$)、白蛋白($P=0.021$)、术前治疗($P=0.015$)、T分期($P=0.015$)与TLG相关。多因素Cox模型提示淋巴结转移($HR=2.433$, $P=0.016$)、TLG($HR=4.499$, $P=0.000$)为无进展生存期(progression-free survival, PFS)的独立预后因素,术前治疗($HR=0.220$, $P=0.014$)、TLG($HR=7.107$, $P=0.013$)为总生存期(overall survival, OS)的独立预后因素。**结论**·术前利尿延迟¹⁸F-FDG PET/CT显像可预测膀胱癌患者根治术后的生存情况。

[关键词] 膀胱癌; 正电子发射计算机断层显像; 延迟显像; 代谢参数; 预后

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.10.011 **[中图分类号]** R445.5 **[文献标志码]** A

Prognostic value of delayed diuretic ¹⁸F-FDG PET/CT before radical cystectomy for bladder cancerZHOU Kun¹, CHEN Yu-mei¹, LIU Jian-jun¹, HUANG Gang²

1. Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Shanghai Key Laboratory for Molecular Imaging, Shanghai 201318, China

[Abstract] **Objective**·To evaluate the prognostic value of preoperative delayed diuretic ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (¹⁸F-FDG PET/CT) imaging in patients with bladder cancer. **Methods**·The clinical data and preoperative delayed diuretic ¹⁸F-FDG PET/CT images of 104 bladder cancer patients who received radical cystectomy (RC) from 2016 to 2018 at Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were retrospectively analyzed. The diagnostic ability and optimal boundary values of maximum standardized uptake value (SUVmax), tumor metabolic volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) were obtained by receiver operating characteristic curve (ROC) analysis. Patients were divided into high SUVmax group ($n=53$) and low SUVmax group ($n=51$), high MTV group ($n=52$) and low MTV group ($n=52$), high TLG group ($n=67$) and low TLG group ($n=37$). The correlation between PET/CT metabolic parameters and clinical data was analyzed by chi-square test. Survival curves were drawn by Kaplan-Meier method and tested by Log-rank method. The prognostic value of metabolic parameters was evaluated by Cox regression model. **Results**·MTV ($P=0.000$) and TLG ($P=0.000$) had diagnostic abilities for postoperative recurrence of bladder cancer. Preoperative treatment ($P=0.033$) and T stage of tumor ($P=0.035$) were correlated with MTV, while neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) ($P=0.026$), hemoglobin ($P=0.004$), albumin ($P=0.021$), preoperative treatment ($P=0.015$) and T stage ($P=0.015$) were related to TLG. Multivariate Cox regression analysis showed that lymph node metastasis ($HR=2.433$, $P=0.016$) and TLG ($HR=4.499$, $P=0.000$) were independent prognostic factors of progression-free survival (PFS), while preoperative treatment ($HR=0.220$, $P=0.014$) and TLG ($HR=7.107$, $P=0.013$) were independent predictors of overall survival (OS). **Conclusion**·Delayed diuretic ¹⁸F-FDG PET/CT before RC can predict the postoperative survival.

[Key words] bladder cancer; PET/CT; delayed imaging; metabolic parameters; prognostic prediction

[作者简介] 周 坤(1995—),男,博士生;电子信箱:zhoukun951216@163.com。

[通信作者] 黄 钢,电子信箱:huang2802@163.com。

[Corresponding Author] Huang Gang, E-mail: huang2802@163.com.

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210902.1709.008.html> (2021/9/3 9:41:06)

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一。根据肿瘤是否侵犯肌层,膀胱癌可分为肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)与非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)。对于MIBC与具有高危风险的NMIBC,欧洲泌尿学会推荐以根治性膀胱切除术(radical cystectomy, RC)作为首选治疗方式^[1]。但由于尿路移行上皮细胞的特性,膀胱癌的术后复发率较高。根据Fahmy等^[2-3]的报道,接受RC术的膀胱癌患者术后总复发率为24.7%~47.5%。此外,接受膀胱全切术的患者需要同时采取合适的尿流改道方式,研究证明尿流改道对于患者的术后生存质量影响较大^[4]。因此对于不良预后风险较高的患者,是否选择膀胱全切术值得商榷。目前膀胱癌的预后评估主要基于手术病理结果,术前检查的预后价值并未得到广泛肯定。¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, ¹⁸F-FDG PET/CT)作为一种新型的无创性膀胱肿瘤显像技术,分析其图像特征与患者预后相关性的报道尚少。本研究通过回顾膀胱癌患者的根治术前利尿延迟¹⁸F-FDG PET/CT显像结果,将术后生存情况与肿瘤代谢参数相结合,筛选出具有独立预后价值的代谢显像参数,帮助临床医师更准确地评估膀胱癌患者的手术获益。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2016年10月—2018年10月于上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科接受膀胱癌根治性切除术的患者资料。纳入标准:①术后病理确诊为膀胱原发恶性肿瘤。②膀胱癌根治性切除术前1周内完成利尿延迟¹⁸F-FDG PET/CT显像。③利尿延迟¹⁸F-FDG PET/CT显像前6个月内无膀胱手术史。④具有完整的临床、病理资料及随访记录。排除标准:①患有严重并发症、合并症或其他肿瘤疾病。②接受手术前已发生肿瘤远处转移。③PET/CT图像质量较差或利尿延迟后膀胱内仍遗留大量放射性尿液,影响病灶观察。研究经上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会批准(批号:[2020] 072K),符合《赫尔辛基宣言》的伦理原则。所有研究对象接受利尿延迟¹⁸F-FDG PET/CT显像前均已知晓图像用于后续研究的可能,并签署知情同意书。

1.2 临床资料

收集研究对象的临床与手术病理资料。临床资料包括性别、年龄、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白、血清白蛋白以及术前治疗情况,具有多次检验结果者取距离手术时间最近的术前结果纳入分析。计算中性粒细胞/淋巴细胞比值,中性粒细胞/淋巴细胞比值(粒淋比;neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)定义为同一次外周血检查的中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值。术前治疗指接受利尿延迟¹⁸F-FDG PET/CT显像前完成至少1个疗程的新辅助化疗或同步放化疗,术前化疗方案中必须含有铂类抗肿瘤药物。手术病理资料包括肿瘤病理分型、T分期、淋巴结侵犯情况。根据2016年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对于膀胱肿瘤的分类标准^[5],将全体患者分为尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)组与非尿路上皮癌组。根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的TNM肿瘤分期法^[6],将肿瘤病灶的浸润深度分为T1~T4不同等级。

1.3 PET/CT显像资料

研究采用的显像剂为¹⁸F-FDG注射液(上海原子科兴药业有限公司),放化纯度>95%。显像设备为64排PET/CT(Siemens Biograph, 德国)。研究对象行PET/CT检查前需要控制血糖低于8.0 mmol/L,按照体质量3.70~5.55 MBq/kg(0.10~0.15 mCi/kg)静脉注射显像剂45~60 min后上机检查。PET/CT的扫描参数设置:体部CT电压120 kV,电流210 mA,体部PET一般为5~7个床位,每个床位采集时间2 min;脑部CT电压120 kV,电流200 mA,脑部PET扫描1个床位,采集时间为3 min。选择迭代法进行图像重建,迭代次数为3。研究对象首次显像后予40 mg 呋塞米口服,等待2 h后再次接受PET/CT延迟显像,嘱受检者等待期间饮水1 000~1 500 mL,再次显像前排空尿液。延迟显像的扫描参数与首次相同,扫描范围仅为盆腔区域。若第二次显像仍不能准确勾画膀胱病灶,则嘱患者继续饮水及排尿,间隔1 h后再次行PET/CT检查。

所有图像均传输至Philips IntelliSpace工作站,由2名核医学科医师进行处理分析,通过勾画膀胱病灶的感兴趣区(region of interest, ROI)获取各项代谢参数。本次研究选取的¹⁸F-FDG代谢参数包括最大标准化摄取值(maximal standardized uptake value, SUVmax)、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)和糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)。标准化摄取值

(standardized uptake value, SUV) 是反映肿瘤代谢特征的半定量指标, SUVmax 为感兴趣区内 SUV 的最大值, 平均标准化摄取值 (mean standardized uptake value, SUVmean) 为 ROI 内 SUV 的平均值。MTV 是工作站软件以 ROI 内 SUVmax 的 40% 作为阈值计算得出的肿瘤体积, TLG 为 SUVmean 与 MTV 的乘积。

1.4 随访资料

全体受试者的随访从完成膀胱癌根治性切除术开始, 本次研究的末次随访日期为 2020 年 12 月 31 日。观察并记录随访期内研究对象是否发生肿瘤复发、进展、远处转移或死亡等事件, 采用患者术后的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 作为预后指标。PFS 定义为从随访开始至研究对象发生肿瘤复发、进展或因任何原因死亡的时间, OS 定义为从随访开始至研究对象因任何原因死亡的时间。

1.5 统计学方法

本研究采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。定性资料采用 n (%) 表示, 定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 符合正态分布的定量资料采用 \bar{x} (95%CI) 表示。采用受试者工作曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线获得连续性变量的曲线下面积 (area under ROC curve, AUC) 与最佳界值, 根据 AUC 评价变量的诊断效率并根据最佳界值进行分组。采用 Pearson χ^2 检验肿瘤代谢参数与临床指标的差异。选用 Kaplan-Meier 生存分析法绘制生存曲线, 并运用 Log-rank 法评估不同参数组的预后差异, 使用单因素和多因素 Cox 风险回归模型进行各参数的预后效能评估, 筛选 PFS 和 OS 的独立预后因素。所有检验均以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

表 1 膀胱癌患者基线连续性变量的 ROC 曲线参数

Tab 1 ROC curve parameters of continuous variables in baseline data on bladder cancer patients

Item	$\bar{x} \pm s$	$M(Q_1, Q_3)$	AUC (95%CI)	Cut-off value	P value	Sensitivity	Specificity
NLR	2.91 \pm 1.54	2.57 (1.87, 3.47)	0.651 (0.537–0.766)	3.21	0.013	47.4%	86.1%
SUVmax/(g·cm ⁻³)	21.51 \pm 14.17	17.90 (10.15, 29.23)	0.592 (0.476–0.709)	16.25	0.127	68.4%	47.2%
MTV/cm ³	17.07 \pm 37.35	7.39 (2.95, 17.07)	0.741 (0.642–0.840)	7.39	0.000	84.2%	86.1%
TLG/g	167.39 \pm 393.21	68.38 (26.02, 175.44)	0.760 (0.662–0.858)	119.21	0.000	71.1%	86.1%

2.2 临床资料与 PET/CT 资料的相关性

根据 ROC 曲线分析 (表 1) 获得的 NLR、MTV、TLG 最佳界值将研究对象分为高、低 2 组。将 NLR \leq 3.21 的患者纳入低粒淋比组 (low NLR group), 将 NLR $>$ 3.21

2 结果

2.1 患者基本资料

研究共纳入研究对象 104 例, 平均年龄为 (65.8 \pm 8.9) 岁, 中位年龄为 66 岁, 年龄范围为 42~84 岁。研究对象的平均随访期为 (29.9 \pm 9.2) 个月, 中位随访期为 29.6 个月, 随访时长范围为 5.2~44.4 个月。随访期内共计 34 例患者出现复发进展, 其中术后 1、2、3 年的无进展生存率分别为 76.9% (80/104)、72.1% (75/104)、68.3% (71/104)。随访期内共计 13 例患者死亡, 其中术后 1、2、3 年的总生存率分别为 93.3% (97/104)、91.3% (95/104)、87.5% (91/104)。SUVmax、MTV、TLG 与 NLR 为连续性变量, 选取研究对象的术后复发情况建立 ROC 曲线 (图 1)。经 ROC 曲线分析可得 (表 1), NLR ($P=0.013$)、MTV ($P=0.000$)、TLG ($P=0.000$) 具备诊断膀胱癌术后复发的能力, SUVmax 不具备诊断能力 ($P=0.127$)。

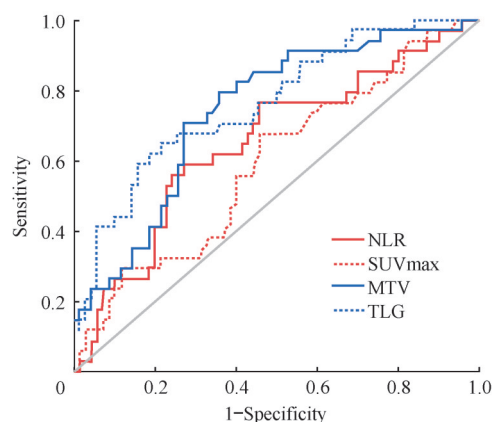
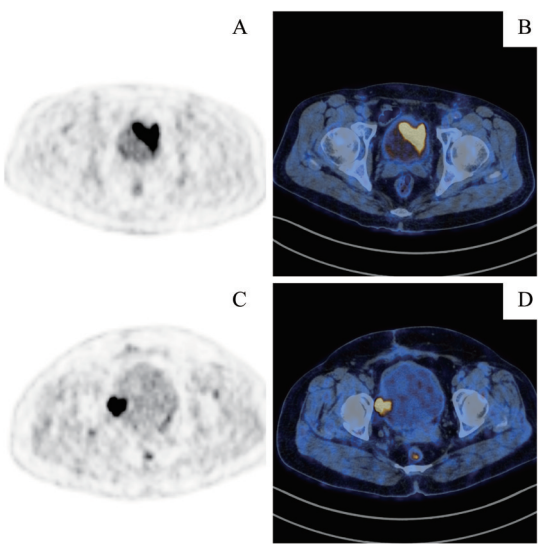


图 1 膀胱癌患者基线连续性变量的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of continuous variables in baseline data on bladder cancer patients

的患者纳入高粒淋比组 (high NLR group)。将 MTV \leq 7.39 的患者纳入低肿瘤代谢体积组 (low MTV group), 将 MTV $>$ 7.39 的患者纳入高肿瘤代谢体积组 (high MTV group)。TLG \leq 119.21 的患者纳入低糖酵解总量组 (low

TLG group), TLG>119.21 的患者纳入高糖酵解总量组 (high TLG group)。从 TLG 的 2 组内分别随机抽取 1 名患者, 其图像对比见图 2。由于 SUVmax 不具备术后复发的诊断能力, 故根据 SUVmax 中位值 17.90 将研究对象分为低最大标准化摄取值组 (low SUVmax group) 和高最大标准化摄取值组 (high SUVmax group)。将 PET/CT 代谢参数与各项临床参数进行组间比较见表 2, SUVmax 与临床参数间不存在相关性。根据 MTV 分组的患者在术前治疗情况 ($P=0.033$)、T 分期 ($P=0.035$) 中的分布存在统计学差异, 未接受术前治疗、T 分期较晚为肿瘤病灶高 MTV 的相关因素。根据 TLG 分组的患者在术前 NLR ($P=0.026$)、血红蛋白 ($P=0.004$)、血清白蛋白 ($P=0.021$)、术前治疗 ($P=0.015$)、T 分期 ($P=0.015$) 中的分布存在统计学差异, 高 NLR、血红蛋白降低、白蛋白降低、未接受术前治疗、T 分期较晚为肿瘤病灶高 TLG 的相关因素。



Note: A. PET image of high TLG group (TLG=173.06). B. PET/CT fusion image of high TLG group (TLG=173.06). C. PET image of low TLG group (TLG=55.63). D. PET/CT fusion image of low TLG group (TLG=55.63).

图2 高 TLG 与低 TLG 膀胱癌患者的利尿延迟¹⁸F-FDG PET/CT 典型图像
Fig 2 Typical images of delayed ¹⁸F-FDG PET/CT with high TLG and low TLG patients with bladder cancer

表 2 膀胱癌患者临床参数与代谢参数的相关性分析 [$n(\%)$, $N=104$]

Tab 2 Correlation analysis of clinical characteristics and PET/CT parameters in bladder cancer patients [$n(\%)$, $N=104$]

Item	SUVmax		χ^2 value	P value	MTV		χ^2 value	P value	TLG		χ^2 value	P value
	≤ 17.90 ($n=53$)	> 17.90 ($n=51$)			≤ 7.39 ($n=52$)	> 7.39 ($n=52$)			≤ 119.21 ($n=67$)	> 119.21 ($n=37$)		
Gender			0.352	0.553			0.248	0.402			0.336	0.380
Male	44 (83.0)	40 (78.4)			41 (78.8)	43 (82.7)			53 (79.1)	31 (83.8)		
Female	9 (17.0)	11 (21.6)			11 (21.2)	9 (17.3)			14 (20.9)	6 (16.2)		
Age			0.000	0.985			0.349	0.347			0.277	0.374
≤ 65 years	24 (45.3)	23 (45.1)			22 (42.3)	25 (48.1)			29 (43.3)	18 (48.6)		
> 65 years	29 (54.7)	28 (54.9)			30 (57.7)	27 (51.9)			38 (56.7)	19 (51.4)		
NLR			2.465	0.116			3.323	0.052			4.701	0.026
≤ 3.21	37 (69.8)	28 (54.9)			37 (71.2)	28 (53.8)			47 (70.1)	18 (48.6)		
> 3.21	16 (30.2)	23 (45.1)			15 (28.8)	24 (46.2)			20 (29.9)	19 (51.4)		
Hemoglobin			3.245	0.072			2.971	0.075			9.073	0.004
Low	4 (7.5)	10 (19.6)			4 (7.7)	10 (19.2)			4 (6.0)	10 (27.0)		
Normal	49 (92.5)	41 (80.4)			48 (92.3)	42 (80.8)			63 (94.0)	27 (73.0)		
Albumin			0.628	0.428			2.830	0.102			6.336	0.021
Low	4 (7.5)	2 (3.9)			1 (1.9)	5 (9.6)			1 (1.5)	5 (13.5)		
Normal	49 (92.5)	49 (96.1)			51 (98.1)	47 (90.4)			66 (98.5)	32 (86.5)		
Preoperative treatment			0.116	0.734			4.265	0.033			5.989	0.015
Yes	41 (77.4)	38 (74.5)			44 (84.6)	35 (67.3)			56 (83.6)	23 (62.2)		
No	12 (22.6)	13 (25.5)			8 (15.4)	17 (32.7)			11 (16.4)	14 (37.8)		
Pathological type			0.197	0.657			0.153	0.500			0.161	0.518
UC	50 (94.3)	47 (92.2)			49 (94.2)	48 (92.3)			62 (92.5)	35 (94.6)		
Non-UC	3 (5.7)	4 (7.8)			3 (5.8)	4 (7.7)			5 (7.5)	2 (5.4)		
T stage			0.292	0.864			6.698	0.035			8.449	0.015
T1	23 (43.4)	22 (43.1)			29 (55.8)	16 (30.8)			36 (53.7)	9 (24.3)		
T2	22 (41.5)	23 (45.1)			18 (34.6)	27 (51.9)			24 (35.8)	21 (56.8)		
T3-T4	8 (15.1)	6 (11.8)			5 (9.6)	9 (17.3)			7 (10.4)	7 (18.9)		
Lymph node metastasis			0.026	0.872			0.064	0.500			0.432	0.343
Negative	43 (81.1)	42 (82.4)			43 (82.7)	42 (80.8)			56 (83.6)	29 (78.4)		
Positive	10 (18.9)	9 (17.6)			9 (17.3)	10 (19.2)			11 (16.4)	8 (21.6)		

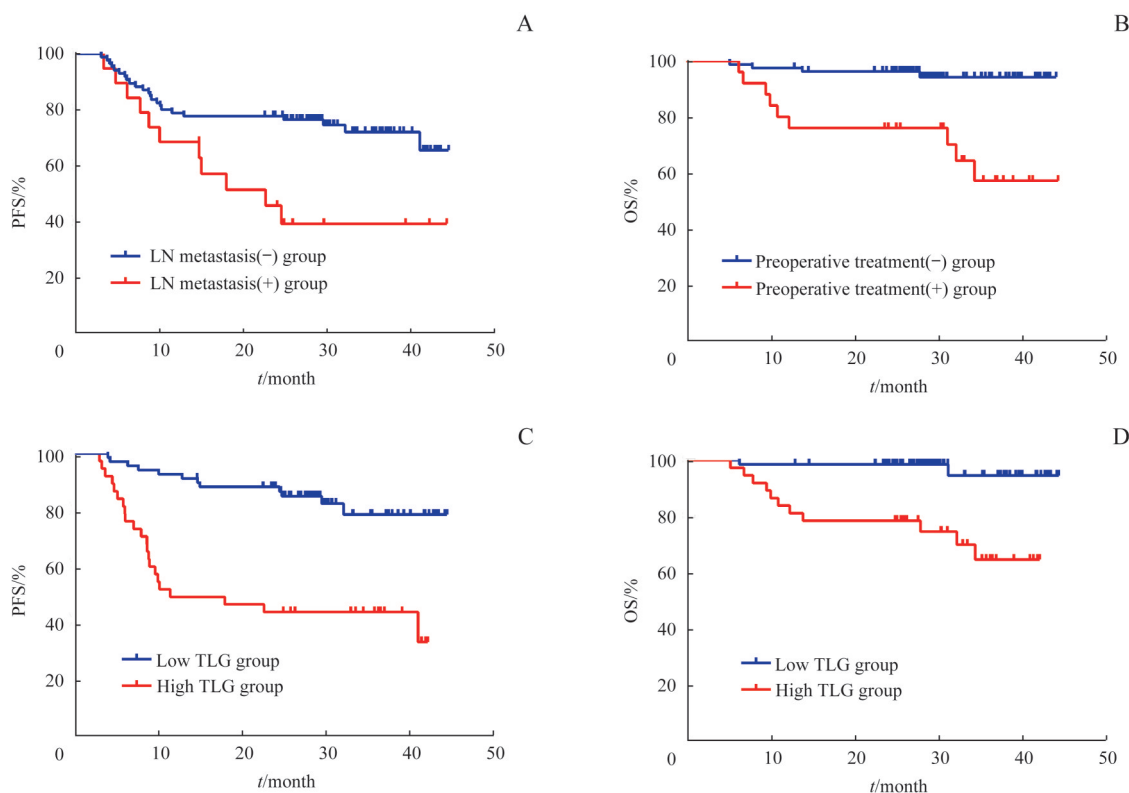
Note: The corrected chi-square value was used when the number of cases in a single cell was less than 5.



2.3 生存分析

采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线 (图3), 并采用Log-rank法分析所有临床参数与PET/CT代谢参数的预后差异 (表3), 结果提示NLR ($P=0.002$)、术前治疗 ($P=0.005$)、T分期 ($P=0.036$)、淋巴结转移 ($P=0.008$)、SUVmax ($P=0.033$)、MTV ($P=0.000$)、TLG ($P=0.000$) 的PFS组间比较差异有统计学意义, 术前治疗 ($P=0.000$)、T分期 ($P=0.044$)、MTV ($P=0.003$)、TLG ($P=0.000$) 的OS组间比较差异有统计学意义。采取单因素Cox风险回归模型分析可得, NLR ($P=0.003$)、术前治疗

($P=0.006$)、T分期 ($P=0.025$)、淋巴结转移 ($P=0.011$)、SUVmax ($P=0.037$)、MTV ($P=0.000$)、TLG ($P=0.000$) 具备对术后PFS的预测价值, 术前治疗 ($P=0.001$)、MTV ($P=0.019$)、TLG ($P=0.002$) 具备对术后OS的预测价值。将预后因素纳入多因素Cox模型中进一步分析显示, 淋巴结转移情况 ($P=0.016$) 与TLG ($P=0.000$) 是膀胱癌根治术后PFS的独立预后因素, 术前治疗情况 ($P=0.014$) 与TLG ($P=0.013$) 是根治术后OS的独立预后因素 (表4)。



Note: A. Survival analysis for PFS with lymph node metastasis groups ($P=0.008$). B. Survival analysis for OS with preoperative treatment groups ($P=0.000$). C. Survival analysis for PFS with TLG groups ($P=0.000$). D. Survival analysis for OS with TLG groups ($P=0.000$).

图3 Kaplan-Meier生存曲线比较膀胱癌患者不同参数组的预后差异

Fig 3 Survival analysis of different factors in bladder cancer patients by Kaplan-Meier method

表3 不同参数组膀胱癌患者生存曲线的Log-rank检验

Tab 3 Log-rank test for survival curves of different factors in bladder cancer patients

Item	PFS		OS	
	χ^2 value	P value	χ^2 value	P value
Gender	0.085	0.771	0.137	0.711
Age	0.123	0.726	0.073	0.787
NLR	9.454	0.002	0.376	0.540
Hemoglobin	3.780	0.052	3.818	0.051
Albumin	0.632	0.427	2.124	0.145
Preoperative treatment	7.932	0.005	14.606	0.000

Continued Tab

Item	PFS		OS	
	χ^2 value	P value	χ^2 value	P value
Pathological type	0.897	0.344	0.022	0.882
T stage	6.667	0.036	6.261	0.044
Lymph node metastasis	7.031	0.008	0.156	0.693
SUVmax	4.560	0.033	3.548	0.060
MTV	16.473	0.000	8.683	0.003
TLG	21.540	0.000	14.319	0.000

Note: The grouping methods were the same as Tab 2.

表4 不同参数组膀胱癌患者无进展生存期与总生存期的Cox回归分析

Tab 4 Cox regression of different factors for PFS and OS in bladder cancer patients

Item	PFS				OS			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
Gender	1.140 (0.472–2.754)	0.771	–	–	1.276 (0.351–4.636)	0.712	–	–
Age	0.886 (0.451–1.741)	0.726	–	–	1.163 (0.388–3.483)	0.787	–	–
NLR	2.796 (1.410–5.544)	0.003	2.804 (0.946–4.592)	0.069	1.406 (0.471–4.201)	0.542	–	–
Hemoglobin	0.463 (0.209–1.026)	0.058	–	–	0.327 (0.101–1.064)	0.063	–	–
Albumin	0.621 (0.189–2.035)	0.431	–	–	0.342 (0.075–1.552)	0.165	–	–
Preoperative treatment	0.386 (0.195–0.766)	0.006	0.579 (0.230–1.458)	0.246	0.139 (0.043–0.453)	0.001	0.220 (0.066–0.734)	0.014
Pathological type	0.395 (0.054–2.892)	0.361	–	–	1.167 (0.152–8.984)	0.882	–	–
T stage	1.706 (1.068–2.726)	0.025	1.071 (0.594–1.931)	0.819	1.975 (0.924–4.221)	0.079	–	–
Lymph node metastasis	2.566 (1.246–5.285)	0.011	2.433 (1.179–5.022)	0.016	1.296 (0.357–4.712)	0.694	–	–
SUVmax	2.151 (1.047–4.421)	0.037	1.015 (0.422–2.443)	0.874	3.230 (0.888–11.742)	0.075	–	–
MTV	4.796 (2.082–11.051)	0.000	2.880 (0.903–8.682)	0.074	11.445 (1.482–88.379)	0.019	4.041 (0.220–74.275)	0.295
TLG	4.603 (2.270–9.335)	0.000	4.499 (2.216–9.134)	0.000	10.407 (2.304–47.008)	0.002	7.107 (1.525–33.127)	0.013

Note: The grouping methods were the same as Tab 2.

3 讨论

对于恶性肿瘤手术治疗的获益，术后生存情况是经常采用的评价指标。目前应用最广的膀胱癌预后模型为欧洲癌症研究和治疗组织（European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC）的评分系统，但EORTC评分依赖于术后病理的分级和分期，不能避免过度手术造成的医疗资源浪费^[7]。因此通过肿瘤的影像学特征预测术后生存情况的术前检查逐渐被外科所重视，超声、平扫CT等常规影像学检查仅能反映肿瘤的形态、体积等基础特征，缺乏判断病灶代谢的能力。超声造影利用微泡造影剂提升了对肿瘤微血管的显像水平，能够方便快捷地通过血流灌注获得肿瘤功能特征，但超声图像质量受操作者技术水平和肿瘤位置等因素限制较大^[8]。动态增强CT通过肿瘤新生微血管造影，扩大与肌层、脂肪、尿液的密度差异，对于晚期膀胱肿瘤的侵袭深度具有较高的诊断能力。但动态增强CT对于强化不明显的早期膀胱癌诊断准确率偏低，且由于盆腔动态CT的辐射剂量较高，并未广泛用于膀胱肿瘤的术前检查^[9]。磁共振弥散加权成像（magnetic resonance diffusion-weighted imaging, MR-DWI）利用肿瘤组织的高细胞密度、高核浆比等特征造成的水分子弥散受限，在鉴别肿瘤和炎症反应以及膀胱癌分期中具有优势，但由于分辨率的限制，对于微小病灶与转移淋巴结的灵敏度欠佳^[10-11]。

正电子发射计算机断层显像（PET/CT）是一种将代谢水平与解剖结构相结合的新型显像方式，通过探测体

内放射性核素分布反映机体的生理活动、细胞增殖等代谢情况。随着图像分析技术的进展，肿瘤代谢研究除半定量参数SUVmax外，常用的分析参数还包括MTV和TLG。SUVmax仅能表示病灶的最高代谢水平，不能反映机体肿瘤负荷。MTV是指肿瘤组织中高于某一摄取阈值的体积，用于评估肿瘤的代谢活跃部分。TLG是代谢体积与平均摄取值的复合参数，兼顾了肿瘤体积与代谢水平。既往研究^[12-13]证明相较于传统参数SUVmax，MTV、TLG在肺癌、结直肠癌等肿瘤的诊断分期、生存预测方面准确率更高。但因为放射性氟元素主要经由泌尿系统排泄，常规¹⁸F-FDG PET/CT检查时膀胱内的放射性尿液严重干扰膀胱肿瘤病灶观察，所以膀胱癌的术前检查不推荐使用常规PET/CT。利尿延迟显像利用呋塞米的利尿效应，在短时间内促进核素排泄，降低尿液放射性，进而提高病灶检出率。2004年Diehl^[14]首先报道了呋塞米在提高膀胱PET/CT图像质量方面的应用，泌尿道肿瘤的利尿延迟显像开始逐渐推广。由于利尿延迟¹⁸F-FDG PET/CT的准备时间较长，所以多数影像中心仅在膀胱病灶无法观察时予以延迟显像。因此当前延迟¹⁸F-FDG PET/CT显像的临床研究尚不充分，既往研究仍然以术前诊断为主，例如Kamel研究^[15]证明延迟显像能够提升膀胱病灶的诊断特异性，Sharma研究^[16]证明延迟显像对于膀胱肿瘤T分期的准确度高于常规显像。本研究首次将代谢参数与患者预后相结合，证实了术前代谢显像对于膀胱癌的术后生存情况具有预测价值。研究比较了3项代谢参数的预后效能，发现SUVmax不具备预后价值（ $P=$

0.127), MTV (AUC=0.741, $P=0.000$) 和 TLG (AUC=0.760, $P=0.000$) 均具有预测膀胱癌患者根治术后生存情况的能力。各项预后参数中仅有 TLG 同时为 PFS ($P=0.000$)、OS ($P=0.013$) 两者的独立预后因素。因此我们推荐对于拟行 RC 术的膀胱癌患者术前采用利尿延迟 ^{18}F -FDG PET/CT 显像, 并通过 TLG 评估患者的不良预后风险。

根据临床参数与代谢显像参数的交叉检验, 术前 NLR ($P=0.026$)、血红蛋白 ($P=0.004$)、白蛋白 ($P=0.021$) 等临床参数与 TLG 分组存在相关性。NLR 是常用的全身炎症反应指标, 肿瘤细胞通过分泌趋化因子促进中性粒细胞生成, 中性粒细胞又通过分泌特异性细胞因子催化肿瘤生长, 而淋巴细胞计数下降则意味着机体对于肿瘤细胞的免疫监视功能减弱^[17]。本研究证明了膀胱癌患者中 NLR 与 TLG 具有正相关性, 即高肿瘤负荷患者的系统性炎症反应较低肿瘤负荷患者更高。血红蛋白和白蛋白是评估肿瘤患者基础营养水平的常用指标, 恶性肿瘤患者的血红蛋白可能因为造血原料竞争性缺乏、促红细胞生成素分泌不足、机体异常免疫消耗等原因降低, 而白蛋白可能由于肿瘤组织高代谢消耗、肝细胞合成受阻等因素降低^[18-19]。本研究证明了高 TLG 患者中更易出现低血红蛋白和低白蛋白, 即肿瘤负荷是造成机体低营养状态的原因。相较于 ^{18}F -FDG PET/CT 在淋巴结转移 (N 分期) 和远处转移 (M 分期) 所公认的诊断价值, 基于有氧糖酵解的肿瘤代谢显像在 T 分期中的应用争议更多。Kapitsinou 等^[20]认为肿瘤细胞的致癌信号激活促进了有氧糖酵解过程, 造成肿瘤微环境改变, 进而使得肿瘤侵袭性增强。本研究证实了肿瘤代谢负荷与肿瘤侵袭性相关, 即高 TLG 患者的肿瘤 T 分期往往较晚。研究还发现膀胱病灶的 PET/CT 代谢参数与淋巴结转移情况无关。我们认为原因一方面是本次研究获得的淋巴结病理样本偏少, 既往研究建议的盆腔清扫范围应包括髂内外、骶前、骶总等共计 18 个淋巴结^[21], 而本研究对象的平均

淋巴结清扫数量为 12 个, 可能造成假阴性偏高。另一方面, 本研究中 76.0% 的患者接受了术前治疗, Yin^[22]证明新辅助化疗对于膀胱癌的扩散转移具有抑制作用, 我们推测术前治疗对于转移灶的代谢抑制作用相较于膀胱瘤体更强, 因而造成原发灶与转移灶的相关性降低。此外, SUVmax 作为摄取极值, 受局灶炎症、血糖波动等因素的影响较大。利尿延迟显像的注射后准备时间也相对较长, 且存在多次延迟的可能, 不同的衰变时间使得初始放射活度的一致性降低, 进而影响 SUVmax 对于膀胱肿瘤的判断价值, 因此统计分析提示 SUVmax 与纳入研究的临床参数均无相关性, 也不具备预后效能。

肿瘤病灶 ROI 的勾画方法有固定阈值与相对阈值 2 种。以固定值作为 PET/CT 图像的 ROI 阈值虽然操作上更为便捷, 但是利尿延迟显像的准备时间存在差异, 不同影像中心所使用的显像剂纯度、活度与扫描参数也存在差异, 因此固定阈值不利于保证多中心数据的可比性。本研究采取相对阈值法勾画病灶 ROI, 即以 SUVmax 的 40% 作为阈值, 这样可以减少显像剂与显像方法造成的偶然误差。但相对阈值法容易受 SUVmax 异常影响, 本研究未比较不同勾画方式造成的代谢参数差异, 因此需要进一步研究比较 2 种阈值的准确性。其次, 由于本研究基于回顾性资料, 研究对象的电子计算机断层扫描和磁共振成像等影像资料未能统一, 故利尿延迟 PET/CT 代谢参数相较于其他影像学定量参数的优势仍需要后续研究证实。为了综合考虑各类参数、提高预后效能, 我们将构建基于全部独立预后参数的风险评分模型。膀胱癌患者仅需完善术前检查, 便可得到个体化的风险评分和手术获益预测, 从而帮助临床医师作出治疗决策。此外, 本次研究属于单中心、样本量较小的研究, 研究结论存在选择偏倚, 例如本次研究对象的术后 3 年总生存率为 87.5%, 优于既往报道^[23]。对于术前利尿延迟 ^{18}F -FDG PET/CT 对于膀胱癌患者的实际获益, 仍然有待多中心的前瞻性临床试验提供进一步论证。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines[J]. Eur Urol, 2021, 79(1): 82-104.
- [2] Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer[J]. Urol Oncol, 2018, 36(2): 43-53.
- [3] Elsayed AS, Gibson S, Jing Z, et al. Rates and patterns of recurrences and survival outcomes after robot-assisted radical cystectomy: results from the international robotic cystectomy consortium[J]. J Urol, 2021, 205(2): 407-413.
- [4] Kretschmer A, Grimm T, Buchner A, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life after radical cystectomy: focus on peri- and postoperative complications[J]. World J Urol, 2017, 35(8): 1223-1231.
- [5] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours[J]. Eur Urol, 2016, 70(1): 106-119.
- [6] Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, et al. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancers[J]. Eur Urol, 2018, 73(4): 560-569.
- [7] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting

- recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials[J]. Eur Urol, 2006, 49(3): 466-5;discussion475-477.
- [8] 于洁, 李凡. 超声造影应用于诊断膀胱恶性肿瘤的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(3): 396-399.
- [9] Kim JK, Park SY, Ahn HJ, et al. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging[J]. Radiology, 2004, 231(3): 725-731.
- [10] Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging[J]. BMC Med, 2013, 11: 104.
- [11] van der Pol CB, Chung A, Lim C, et al. Update on multiparametric MRI of urinary bladder cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 48(4): 882-896.
- [12] Shrestha S, Higuchi T, Shirai K, et al. Prognostic significance of semi-quantitative FDG-PET parameters in stage I non-small cell lung cancer treated with carbon-ion radiotherapy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(5): 1220-1227.
- [13] Woff E, Hendlitz A, Ameye L, et al. Validation of metabolically active tumor volume and total lesion glycolysis as 18F-FDG PET/CT-derived prognostic biomarkers in chemorefractory metastatic colorectal cancer[J]. J Nucl Med, 2019, 60(2): 178-184.
- [14] Diehl M, Manolopoulou M, Risse J, et al. Urinary fluorine-18 fluorodeoxyglucose excretion with and without intravenous application of furosemide[J]. Acta Med Austriaca, 2004, 31(3): 76-78.
- [15] Kamel EM, Jichlinski P, Prior JO, et al. Forced diuresis improves the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in abdominopelvic malignancies[J]. J Nucl Med, 2006, 47(11): 1803-1807.
- [16] Sharma A, Mete UK, Sood A, et al. Utility of early dynamic and delayed post-diuretic ¹⁸F-FDG PET/CT SUVmax in predicting tumour grade and T-stage of urinary bladder carcinoma: results from a prospective single centre study[J]. Br J Radiol, 2017, 90(1072): 20160787.
- [17] Zhang X, Zhang W, Yuan X, et al. Neutrophils in cancer development and progression: roles, mechanisms, and implications (Review)[J]. Int J Oncol, 2016, 49(3): 857-867.
- [18] Ornaghi PI, Afferi L, Antonelli A, et al. The impact of preoperative nutritional status on post-surgical complication and mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review of the literature[J]. World J Urol, 2021, 39(4): 1045-1081.
- [19] Xia L, Guzzo TJ. Preoperative Anemia and low hemoglobin level are associated with worse clinical outcomes in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: a meta-analysis[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(2): 263-272. e4.
- [20] Kapitsinou PP, Haase VH. The VHL tumor suppressor and HIF: insights from genetic studies in mice[J]. Cell Death Differ, 2008, 15(4): 650-659.
- [21] Gschwend J, Heck M, Lehmann J, et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial[J]. Eur Urol, 2019, 75(4): 604-611.
- [22] Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis[J]. Oncologist, 2016, 21(6): 708-715.
- [23] 谢尚训, 赵子涵, 张士伟, 等. 机器人辅助腹腔镜根治性膀胱切除术的预后风险因素[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(2): 97-103.

[收稿日期] 2021-04-12

[本文编辑] 徐 敏

学术快讯

上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院在 *JAMA Network Open* 上发表论文 探讨硬膜外分娩镇痛与潜在的母婴风险关系

2021年9月,上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院麻醉科联合产科与新生儿科开展大样本临床研究,在 *JAMA Network Open* 在线发表题为“Evaluation of epidural analgesia use during labor and infection in term neonates delivered vaginally”的论文,评估硬膜外分娩镇痛潜在的母婴风险。研究团队回顾了2013—2018年在上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院分娩的产妇及新生儿,共纳入37 786例产妇,其中19 968名产妇使用了硬膜外分娩镇痛(52.8%)。分娩镇痛组的新生儿感染率高于非分娩镇痛组(绝对风险差为2.6%,相对危险度为2.43)。即使是在硬膜外分娩镇痛组中,新生儿感染的发生率仍然较低(4.4%),并且不增加新生儿的死亡率和住院时间。该研究结果对硬膜外镇痛的临床实践提出了新的思考,将有助于保障产妇和新生儿的安全,提高包括硬膜外镇痛在内的分娩质量。