

• 论著 •

肾脏肿瘤穿刺活检病理分型与组织学分级诊断准确性分析

吴翔 李涛 高祥勋 李学松

【摘要】 目的 分析穿刺活检对肾脏肿瘤病理类型与肿瘤组织学分级诊断的准确性,并对其安全性进行评估。**方法** 2006年3月至2011年12月,前瞻性收集行超声引导下肾脏肿瘤穿刺活检的患者;所有患者均行肾部分切除术、根治性肾切除术或姑息性肾切除术。对比术前穿刺与术后病理的诊断以及组织学分级是否相符,并记录发生的不良事件。**结果** 入选患者68例,男48例(70.6%),女20例(29.4%);中位年龄72岁(43~85岁);肿瘤最大径平均值为5.3 cm(2.5~10.2 cm)。总体肿瘤良恶性鉴别准确性高达98.5%,组织学亚型诊断的准确性为91.2%(62/68),其中肾透明细胞癌为94.6%(53/56),乳头状肾细胞癌为90.9%(10/11),嫌色细胞癌为0(0/2),炎性假瘤100%(1/1),术前未明确肿瘤性质的1例(1.5%),经术后病理证实为嫌色细胞癌。有60例患者术前术后均获得了组织学分级诊断,显示肾穿刺活检组织学分级诊断的准确性为51.7%(31/60),诊断失准者其分级均偏低[其中术后病理提升1级占36.7%(22/60),提升2级占10%(6/60)]。肿瘤大小可能会对活检组织学分级诊断准确性产生影响。总体平均肿瘤大小为5.3 cm,而活检诊断准确组的平均肿瘤大小为3.9 cm($P=0.059$);以4 cm为界对比两组准确率差异,直径 ≤ 4 cm者组织学分级诊断的准确率为63.9%(23/36),而直径 > 4 cm者的准确率为33.3%(8/24), $P=0.051$ 。**结论** 肾穿刺活检安全性良好,鉴别肾脏肿瘤的良恶性,明确病理类型具有较高的准确性,但诊断肿瘤组织学分级准确率不高。对于某些不耐受、不愿接受手术或低危肿瘤患者,穿刺活检可为治疗决策的选择提供参考。同时体积较小的肿瘤,组织学分级准确性可能更高,有待进一步研究证实。

【关键词】 癌,肾细胞; 活检; 组织学亚型; 组织学分级

Diagnosis of renal cell carcinoma subtype and nuclear grade on percutaneous biopsy WU Xiang, LI Tao, GAO Xiang-xun, LI Xue-song. Department of Urology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China
Corresponding author: LI Xue-song, Email: pineneedle@sina.com

【Abstract】 Objective In some cases of uncertain lesions in the kidney, it would be helpful to perform biopsies for preoperative histopathological evaluation. In this study we aim to assess the accuracy of renal biopsy for predicting the tumor histologic subtype and nuclear grade. **Methods** A total of 68 patients (48 males, 20 females) underwent biopsy with ultrasound guidance using percutaneous 18-gauge biopsy cores between March 2006 and Dec 2011. All patients subsequently underwent partial nephrectomy, radical nephrectomy or palliative nephrectomy. Preoperative biopsy results were compared with postoperative specimens. **Results** The mean tumor size was 5.3 cm (range, 2.5-10.2 cm). Overall, biopsy correctly identified 62 of 68 (91.2%) histologic subtypes including 53 of 56 (94.6%) clear cell renal carcinomas, 10 of 11 (90.9%) papillary carcinomas, 0 of 2 (0) chromophobe carcinomas, and 1 of 1 (100%) inflammatory pseudo-tumor. 1 non-diagnostic biopsy was finally proved to be chromophobe carcinomas. Nuclear grade of the biopsy and the final specimen were both evaluated for 60 of 68 patients. Nuclear grade was accurately assigned for 31 of 60 (51.7%) conclusive biopsies, underestimated for 29 (46.7%). In 6 of 60 (10%) cases, the biopsy nuclear grade increased by 2 when compared with the final grade. Tumor size had no statistically significant influence on biopsy accuracy. Overall, the mean tumor size was 5.3 cm while the mean tumor size in patients where the biopsy correctly defined the final grade was 3.9 cm ($P=0.059$). For tumors ≤ 4 cm, the accuracy of biopsy was 63.9% (23/36). While for tumors > 4 cm, the accuracy was only 33.3% (8/24) ($P=0.051$). **Conclusions** Percutaneous renal biopsy can accurately define renal cell carcinoma histologic subtype. However it seems to underestimate nuclear grade in most cases. Although tumor size had no statistically significant

influence on biopsy accuracy ,but it seem to influence these results when more patients were enrolled .

【Key words】 Carcinoma ,renal cell; Biopsy; Histologic subtype; Nuclear grade

随着影像学的发展与常规体检的普及,临床上小肾癌、不典型肾癌的发病比例越来越高。随着肾部分切除术及冷冻、射频消融等微创手术部分取代肾癌根治切除术,肾肿物穿刺活检日益引起泌尿外科医师的关注,但仍争议重重。目前穿刺活检主要应用于不典型肾脏肿物的辅助诊断。本文总结分析了肾肿物穿刺活检对肾脏肿物病理类型与肿瘤组织学分级诊断的准确性,并对安全性进行评估。

对象与方法

2006年3月至2011年12月,前瞻性收集因各种原因需术前明确肾脏肿物性质的患者68例,由同一位超声医师,在超声引导下采用18号穿刺针进行活检,每例患者至少取两块组织(肿物中心与周边)。所有患者随后接受了肾部分切除术、根治性肾切除术或姑息性肾切除术。活检及术后病理组织学亚型采用2004年WHO肾细胞癌病理分类标准,肿瘤分期采用2002年AJCC的TNM分期标准,组织学分级采用Fuhrman分级系统。对比术前活检与术后病理的良恶性诊断以及组织学分级是否相符,以准确率表示,采用 χ^2 检验,并记录发生的不良事件。

结 果

1. 基本资料:共有68例患者接受活检,男48例(70.6%),女20例(29.4%);患者中位年龄72岁(43~85岁);中位随访时间为29个月(2~72个月);肿瘤最大径平均值为5.3 cm(2.5~10.2 cm);中位穿刺针数为3针,其中32例为2针,28例为3针,8例患者为4针。行穿刺活检的原因包括:(1)影像学表现不典型45例(66.2%),其中肿瘤内含囊性改变18例;肿瘤向肾盂内生长,不除外肾盂肿瘤6例;肿块平扫呈圆形略高密度灶或未显示者,位于肾脏边缘稍隆起于肾表面,增强后其强化不明显或密度变化较小者共21例;部分患者伴有基础肾功能不全或孤立肾共16例;(2)晚期肿瘤19例(27.9%),取得病理诊断后,行减瘤手术并靶向治疗,伴有基础肾功能不全患者5例;(3)患者要求术前穿刺活检证实;或因经济原因若活检并非恶性肿瘤则不行手术治疗,共4例(5.9%)。

2. 活检与术后病理诊断对比:经穿刺活检获得病理诊断的患者共67例,其中透明细胞癌56例(82.4%),乳头状癌10例(14.7%),炎性假瘤1例(1.5%),仅有1例诊断不明。有60例活检标本可进

行组织学分级评估,其中以G2为主,约65%。穿刺活检组织学亚型与分级的诊断结果见表1。

表1 术前活检诊断结果

组织学亚型(n=68)	例,(%)	组织学分级(n=60)	例,(%)
透明细胞癌	56(82.3)	G1	9(15.0)
乳头状细胞癌	10(14.7)	G2	39(65.0)
嫌色细胞癌	0	G3	12(20.0)
炎性假瘤	1(1.5)		
诊断不明	1(1.5)		

穿刺后所有患者均接受了手术治疗。其中行肾部分切除术38例[腹腔镜(18例),开放(20例)];行根治性肾切除术11例[腹腔镜(9例),开放(2例)];开放姑息性肾切除术19例。多数患者TNM分期较早,T1占61.2%。术后病理显示透明细胞癌54例(79.4%),乳头状癌11例(16.2%),嫌色细胞癌2例(2.9%),炎性假瘤1例(1.5%)(图1),活检诊断不明者经术后证实为嫌色细胞癌。组织学分级G1为1例(1.5%),G2为35例(52.2%),G3为21例(31.3%),G4为10例(14.9%),良性1例,不计入组织学分级(表2)。

表2 术后病理诊断结果

项目	例,(%)	项目	例,(%)
组织学亚型(n=68)		组织学分级 ^a (n=67)	
透明细胞癌	54(79.4)	G1	1(1.5)
乳头状细胞癌	11(16.2)	G2	35(52.3)
嫌色细胞癌	2(3.0)	G3	21(31.3)
炎性假瘤	1(1.4)	G4	10(14.9)
肿瘤分期(n=67)			
T1a	15(22.7)		
T1b	26(38.8)		
T2	7(10.4)		
T3	9(13.4)		
T4	10(14.7)		

注:^a 良性1例,不计入组织学分级

结果显示总体肿物良恶性鉴别准确性高达98.5%(67/68),组织学亚型诊断的准确率为91.2%(62/68),其中肾透明细胞癌为94.6%(53/56),乳头状细胞癌为90.9%(10/11),嫌色细胞癌0(0/2),炎性假瘤100%(1/1)(表3)。因取材组织细长,体积小,仅有60

例患者术前获得组织学分级诊断,其中与术后分级相符者占 53.3% (32/60),术前低估组织学分级者占 48.3%,其中术后病理诊断提升 1 级者为 36.7% (22/60),提升 2 级占 10% (6/60)(表 4)。

表 3 活检与术后病理组织学亚型诊断结果[%, (例)]					
术后病理	穿刺活检				
	透明细胞癌 (n=56)	乳头状细胞癌 (n=10)	嫌色细胞癌 (n=0)	炎性假瘤 (n=1)	诊断不明 (n=1)
透明细胞癌 (n=54)	94.6(53)	10.0(1)	0	0	0
乳头状细胞癌 (n=11)	5.4(3)	80.0(8)	0	0	0
嫌色细胞癌 (n=2)	0	10.0(1)	0	0	100(1)
炎性假瘤 (n=1)	0	0	0	100(1)	0

注:括号内为诊断符合例数

表 4 活检与术后病理组织学分级诊断结果[例, (%)]					
术后病理 分级	例数	穿刺活检 ^a			
		G1(n=9)	G2(n=39)	G3(n=12)	G4(n=0)
G1	1	1(11.1)	0	0	0
G2	31	7(77.8)	24(61.5)	0	0
G3	18	1(11.1)	10(25.6)	7(58.3)	0
G4	10	0	5(12.8)	5(41.7)	0

注:^a 受取材组织影响,60 例术前获得组织学分级诊断

3. 可能的影响因素与并发症:患者年龄、性别、术前肿瘤分期与活检结果无明显影响,而肿瘤大小可能会对活检病理分级准确性产生影响。总体平均肿瘤大小为 5.3 cm,而活检诊断准确组的平均肿瘤大小为 3.9 cm, $P=0.059$;以 4 cm 为界对比两组准确率差异,直径 ≤ 4 cm 者组织学分级诊断的准确率为 63.9% (23/36 例),而直径 >4 cm 者的准确率为 33.3% (8/24 例), $P=0.051$ 。

仅有 1 例患者活检术后出现一过性发热,予以经验性抗炎退热处理;3 例诉患侧腰痛,程度轻,未予处理;无术后出血及其他并发症出现。在随访过程中(中位随访时间为 29 个月,范围 2~72 个月),无患者出现针道种植,行根治性治疗患者尚未发现局部复发。

讨 论

临床上偶发肾癌、小肾癌(≤ 4 cm)、影像学表现不典型肾癌越来越常见,保留肾单位的肾部分切除术也正逐步取代肾癌根治术,成为小肾癌的标准治疗手段,

术后 5 年肿瘤特异生存率高达 98%~100%^[1]。但有报道近 20% 的小型肾脏肿物术后病理证实为良性^[2]; <3 cm 的肾细胞癌自然病程缓慢,生物学行为温和,几乎没有侵袭性^[3]; <2 cm 的肾脏肿物病理为恶性伴组织学高分级、高侵袭性的并不多见,仅占 9.2%^[4]。故有部分良性肿瘤患者可能接受了过度治疗,且另有学者提出并非所有的小肾细胞癌均需要外科干预^[5]。虽然警惕性观察、射频消融等并非标准治疗方式,但其创伤小,适用高龄、高危患者,临床应用范围正逐步扩大。随着免疫组化等诊断技术和影像引导穿刺技术的不断提高,肾肿物穿刺活检已取得良好的安全性和准确性,可为治疗方案的个性化选择提供准确病理依据。

目前穿刺活检鉴别肾脏肿物良恶性,明确肿瘤组织学亚型的准确率较高。笔者研究显示活检鉴别肾肿物良恶性的准确性为 98.5%,诊断组织学亚型的准确率为 91.2%,与新近研究^[6-10]报道活检良恶性鉴别与组织学亚型诊断比例均高达 90% 以上结果相近。可能导致活检结果失准的常见原因包括:(1) 肿瘤体积较小难以定位,穿刺活检部位不佳;(2) 体积较大的肿瘤内部成分不均,伴有局部坏死或本身为囊性、囊实性。总体文献报道活检标本质量不良比例约占 0~24%^[11-14],笔者研究中仅有 1 例未能明确组织学亚型诊断,有 8 例标本因活检组织过细,无法进行组织学分级评估。尽管该研究结果显示肿瘤大小对肿瘤的良恶性及组织学亚型诊断并无影响,Lechevallier 等^[11]发现 <3 cm 的肿瘤活检失败率明显高于 >3 cm 的肿瘤(37% vs. 9%, $P<0.001$);在改进病理诊断方法后, <4 cm 肿瘤的误诊比例降至 9.1%,但仍高于直径 >4 cm 的肿瘤 4% (作者未再作检验)^[15]。Rybicki 等^[16]回顾分析了 115 例标本发现,瘤体大小在 4~6 cm 者,活检结果假阴性率仅为 2.3%,明显低于大小在 1~3 cm 或 6 cm 以上肿瘤(分别为 13%、12%, $P=0.005, 0.003$),分析原因与上述相似。故活检时尽量于肿瘤外周与中心进行多点取材,是提高诊断准确性的可靠方法。当活检失败或诊断不清但影像学提示不排除恶性时,多数医师选择手术探查切除,Lechevallier 等^[11]与 Wood 等^[17]各自报道了 3 例、5 例经二次穿刺确诊肾细胞癌,故重复穿刺可能可作为术前诊断的备选方案。免疫组化诊断技术的进步,也极大地提高了穿刺活检诊断的准确性,Christian 等^[18]提出部分免疫分子标记物供活检病理诊断参考,如 G250/CAIX, CD70 可作为肾脏肿瘤良恶性鉴别以及肾透明细胞癌诊断的主要指标,阳性与阴性预测值分别为 100%、45%;cytokeratin 7 与 mucin 1 在肾乳头状细胞癌中表达率较高,分别为 84% 与 76%;而 KIT 基因产物可作为肾嫌色细胞癌与嗜酸细胞瘤的



图1 患者男, 72岁, 以左腰隐痛为主诉, 既往糖尿病10余年, 血糖控制可。入院查WBC波动在 $(8.3 \sim 10.5) \times 10^9/L$, Scr波动在 $121 \sim 174 \mu\text{mol/L}$, CT平扫示左肾中极直径约 $7.1 \text{ cm} \times 5.9 \text{ cm}$ 低密度灶, 界不清。抗炎治疗1周后复查CT示左肾肿物无明显变化, 故予穿刺活检后手术清除病灶

特异指标, 敏感性与特异性均可达95%以上。

分析活检诊断肿瘤组织学分级的报道有限。笔者发现活检诊断肿瘤组织学分级准确性不高, 仅为53.3%, 其余46.7%的患者术后分级均提升了1~2个级别, 其中有10%的患者术后组织学分级提升了2级。Jason等^[19]回顾分析了166例患者发现穿刺活检组织学分级诊断的准确率仅为31.7%, 术后组织学分级提升了2级者占17.3%。其他报道组织学分级诊断的准确率为43%~46%^[6, 20]。亦有小规模报道穿刺活检诊断肿瘤组织学分级有较高的准确率。Lechevallier等^[11]回顾分析了63例活检患者, 其中26例行根治性肾切除, 活检组织学分级准确性为78%; Neuzillet等^[15]回顾了88例活检患者, 62例行手术治疗, 术前组织学分级诊断准确率为70%。与其他报道不同的是, 上述两项研究以术前穿刺活检得到的组织学分级诊断作为治疗方案的参考, 仅高分级(G3以上)的患者采用手术治疗, 故可能高分级肿瘤穿刺活检准确性更高。而笔者对比各分级的诊断准确率并无明显差异(未列出结果)。同时肿瘤大小可能对活检病理组织学分级准确性产生影响, 体积小者准确性可能更高(直径 $\leq 4 \text{ cm}$ 者, 63.8% vs. 直径 $> 4 \text{ cm}$ 者, 33.3%, $P=0.051$)。P值处于临界水平, 可能与例数较少有关, 随着入选患者数增加, 结果将会具有统计学差异。肿瘤内部成分不均可能是导致活检分级诊断失准的原因。当肿瘤较小时, 瘤体成分更为均一; 肿瘤较大时, 瘤体内部生长差异明显, 活检仅可得到局部信息, 无法代表肿瘤整体可解释肿瘤大小对诊断结果的影响。总体而言肾肿物穿刺活检诊断肿瘤组织学分级的准确率波动较大, 作为术前患者的生存预测因子尚有争议。但多数研究均显示活检病理组织学分级诊断失准者, 以分级偏低占绝

大多数, 占30%~45%^[6, 19-20], 仅有极少数可能(约1.1%)高估肿瘤恶性程度^[6]; 故若活检提示肿瘤分级在G2以上, 则提示实际的肿瘤恶性程度可能更高, 应采用更积极的治疗方案。

穿刺活检的安全性良好, 主要潜在并发症包括出血、感染、动静脉瘘形成、损伤邻近器官以及肿瘤针道种植等, 但多数研究均报道上述并发症罕见, 而针道种植仅在1993年前报道过6例^[21], 此后未再有报道。笔者研究中仅有少数患者诉穿刺部位疼痛, 程度轻, 可耐受, 并无上述其他并发症出现; 且经过中位时间为29个月的随访, 无患者出现针道种植。

穿刺活检安全性良好, 可准确鉴别肾脏肿物良恶性, 诊断肾细胞癌组织学亚型准确率高。目前肾细胞癌的治疗手段逐步向更加微创的方向发展, 在把握适证的情况下, 穿刺活检为特定患者治疗方案的决策提供参考依据。活检诊断肿瘤组织学分级准确性不高, 相当部分患者的术前分级均低于术后分级诊断, 故活检提示肿瘤分级在G2以上, 则提示实际的肿瘤恶性程度可能更高, 应采用更积极的治疗方案。同时, 肿瘤直径大小可能对活检的组织学分级结果产生影响, 体积较小的肿瘤, 分级准确性可能更高, 有待研究证实。

参 考 文 献

- [1] Lane BR, Gill IS. 5-year outcomes of laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol*, 2007, 177: 70-74.
- [2] Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M, et al. Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small. *BJU Int*, 2007, 99: 1002-1006.
- [3] Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol*, 2006, 176: 896-899.
- [4] Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol*, 2003, 170:

- 2217-2220.
- [5] Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*, 2004, 100:738-745.
- [6] Blumenfeld AJ, Guru K, Fuchs GJ, et al. Percutaneous biopsy of renal cell carcinoma underestimates nuclear grade. *Urol*, 2010, 76: 610-613.
- [7] Wang R, Wolf JS Jr, Wood DP Jr, et al. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology*, 2009, 73: 586-590.
- [8] Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol*, 2008, 180:1257-1261.
- [9] Bhaskar KS, Ghulam N, Peter T, et al. Image-Guided Biopsy-Diagnosed Renal Cell Carcinoma; Critical Appraisal of Technique and Long-Term Follow-Up. *Eur Urol*, 2007, 51:1289-1297.
- [10] Bertelli E, Agostini S, Lanzi F. Contrast-enhanced ultrasound for characterization and follow-up of renal lesions. *Eur Urol Suppl*, 2011, 10:168.
- [11] Lechevallier E, Andre M, Barriol D, et al. Fine-needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. *Radiology*, 2000, 216:506-510.
- [12] Juul N, Torp-Pedersen S, Gronvall S, et al. Ultrasonically guided fine needle aspiration biopsy of renal masses. *J Urol*, 1985, 133:579-581.
- [13] Campbell SC, Novick AC, Herts B, et al. Prospective evaluation of fine needle aspiration of small, solid renal masses: accuracy and morbidity. *Urol*, 1997, 50:25-29.
- [14] Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, et al. Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int*, 2000, 85:14-18.
- [15] Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol*, 2004, 171: 1802-1805.
- [16] Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, et al. Percutaneous biopsy of renal masses; sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR*, 2003, 180:1281-1287.
- [17] Wood BJ, Khan MA, McGovern F, et al. Imaging guided biopsy of renal masses; indications, accuracy and impact on clinical management. *J Urol*, 1999, 161:1470-1474.
- [18] Christian E, Kerstin J, Borje L, et al. Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma; a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. *Eur Urol*, 2009, 55: 851-863.
- [19] Jason A, Stephen HC, Surena F, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features; comparison with nephrectomy assessment. *J Urol*, 2010, 184:1877-1881.
- [20] Lebre T, Poulain JE, Molinie V, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses; indications, accuracy and results. *J Urol*, 2007, 178: 1184-1188.
- [21] Heuer R, Gill IS, Guazzoni G, et al. A critical analysis of the actual role of minimally invasive surgery and active surveillance for kidney cancer. *Eur Urol*, 2010, 57:223-232.

(收稿日期:2012-02-22)

(本文编辑:郝锐)

吴翔,李涛,高祥勋,等.肾脏肿瘤穿刺活检病理分型与组织学分级诊断准确性分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(15):4185-4189.