

CT 征象预测肾透明细胞癌 Fuhrman 分级的价值研究

李华秀, 李振辉, 寸红丽, 王娜, 张大福, 张治平, 王关顺

(云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院放射科, 云南 昆明 650118)



摘要:目的 探讨 CT 征象对肾透明细胞癌(ccRCC)的病理 Fuhrman 分级的预测价值。**方法** 回顾性分析 2012 年 12 月至 2018 年 5 月经手术病理证实的 72 例 ccRCC 的临床、病理及影像学资料,并根据肿瘤 Fuhrman 分级将所有患者分为 Fuhrman 低级别组(Fuhrman I 级和 II 级)和高级别组(Fuhrman III 级和 IV 级)。采用 χ^2 检验和 t 检验比较 2 组肿瘤的临床资料、CT 形态学征象(部位、是否累及髓质、形态、生长方式、边界、假包膜、分叶征、交界面、肾周筋膜及同侧肾上腺侵犯、肾窦及肾周脂肪侵犯、静脉侵犯、淋巴结肿大、最大径)、密度(出血、坏死比、钙化、脂肪)及强化特征(强化程度、强化方式)。以病理学 Fuhrman 分级为金标准,绘制 ROC 曲线分析 CT 征象对 Fuhrman 分级的诊断效能,再采用 *Delong* 检验比较不同征象 AUC 的差异。**结果** Fuhrman 低级别组与 Fuhrman 高级别组在肿瘤最大径、是否累及髓质、分叶征等 CT 征象的差异均有统计学意义($\chi^2/t = -4.317, 9.794, 7.325, P$ 均 < 0.05),而在性别、年龄、部位、形态、生长方式、边界、假包膜、交界面、肾周筋膜及同侧肾上腺侵犯、肾窦及肾周脂肪侵犯、坏死比、强化程度、强化方式等征象的差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。肿瘤最大径、是否累及髓质、分叶征诊断病理 Fuhrman 分级的 AUC 分别为 0.778、0.647 和 0.644,且肿瘤最大径与是否累及髓质、分叶征 AUC 值的差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** ccRCC 的肿瘤最大径、是否累及髓质、分叶征等 CT 征象可预测其病理 Fuhrman 分级,其中最大径预测的准确性最高。

关键词:肾透明细胞癌;计算机体层成像;Fuhrman 分级

DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2019.10.016

中图分类号:R737.11;R814.42 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1671(2019)10-1618-05

Value of CT signs in predicting Fuhrman grading of clear cell renal carcinoma

LI Huaixiu, LI Zhenhui, CUN Hongli, WANG Na, ZHANG Dafu, ZHANG Zhiping, WANG Guanshun

(Department of Radiology, Yunnan Cancer Hospital, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of CT signs in the pathological Fuhrman grading of clear cell renal carcinoma (ccRCC). **Methods** The clinicopathological features and CT findings of 72 patients with ccRCC which confirmed by operation and pathology were analyzed retrospectively. According to the WHO Fuhrman grading, all patients were divided into low-grade (Fuhrman grade I or II) or high-grade (Fuhrman grade III or IV). *Chi-square* test and *t*-test were used to compare the clinical data and CT findings between the two groups, including morphological features (site, whether the renal medulla invasion, morphology, growth pattern, border, pseudo-envelope, lobulation sign, interface, perirenal fascia and the same lateral adrenal invasion, renal sinus and perirenal fat invasion, venous invasion, lymphadenopathy, maximum diameter), density (bleeding, necrosis ratio, calcification, fat) and enhancement characteristics (the degree of enhancement, strengthening method). And the pathological Fuhrman grading was the gold standard. The ROC was used to analyze the diagnostic efficacy of CT signs on Fuhrman grading. The *Delong* test was used to compare the AUC of different CT signs. **Results** There were significant differences in tumor maximum diameter, the renal medulla invasion, and lobulation sign between the Fuhrman low-grade and high-grade group ($\chi^2/t = -4.317, 9.794, 7.325, P < 0.05$). There were no differences in gender, age, location sign, morphology, growth pattern, border, pseudo-envelope, interface, perirenal fascia and ipsilateral adrenal invasion, renal sinus and perirenal fat invasion, necrosis ratio, degree of enhancement, strengthening method between two groups ($P > 0.05$). The largest diameter of the tumor, the renal medulla invasion and the lobulation sign were useful for Fuhrman diagnosis. The AUC was 0.778, 0.647 and 0.644, respectively. And there were significant differences between the maximum diameter and the renal medulla invasion or lobulation sign ($P < 0.05$). **Conclusion**

作者简介:李华秀(1992-),女,云南省临沧市人,在读硕士。研究方向:腹部影像诊断。

通信作者:王关顺, E-mail: wgsh602@163.com

基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金项目(2015FB071)。

of enhancement, strengthening method between two groups ($P > 0.05$). The largest diameter of the tumor, the renal medulla invasion and the lobulation sign were useful for Fuhrman diagnosis. The AUC was 0.778, 0.647 and 0.644, respectively. And there were significant differences between the maximum diameter and the renal medulla invasion or lobulation sign ($P < 0.05$). **Conclusion**

The maximum diameter, medulla and lobular sign can predict the Fuhrman grading of ccRCC, and the maximum diameter prediction is the most accurate.

Key words: clear cell renal carcinoma; computed tomography; Fuhrman grade

肾透明细胞癌(clear cell renal carcinoma, ccRCC)是一种起源于近曲小管上皮细胞的胞浆透明或嗜酸性的恶性肿瘤。病理 TNM 分期及 Fuhrman 分级是判断肿瘤恶性程度、决定治疗方式及影响预后的关键因素^[1]。CT 检查作为 ccRCC 术前检查最常用的方法,能很好地评估病灶的形态学特征。目前,关于 ccRCC 术前 TNM 分期的研究较多,且准确性较高,但对病理 Fuhrman 分级预测的研究一直存在较大争议^[2-5],且先前国内相关研究均将囊性肾癌包括在内,与最新发布的 2016 版 WHO 肾癌分类不符^[6]。本研究的目的是根据最新版 WHO 肾癌分类标准,探讨目前临床工作中常用于 ccRCC 评估的 CT 征象对病理 Fuhrman 分级是否有预测价值以及预测效能的高低。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取云南省肿瘤医院 2012 年 12 月至 2018 年 5 月收治的经手术确诊并且有完整术前 CT 资料的 ccRCC 患者进行回顾性分析,共 72 例,男 50

例,女 22 例,年龄 32~87 岁,平均(57.38±11.06)岁。Fuhrman 分级低级别组 40 例(I 级 1 例,II 级 39 例),Fuhrman 高级别组 32 例(III 级 25 例,IV 级 7 例)(图 1,2)。临床表现:伴肋腹部疼痛 16 例,伴肉眼血尿 5 例,体质量下降 5 例,伴发热 2 例。41 例以常规体检入院,21 例以肾脏相关症状入院(2 例因骨转移就诊),10 例以胃肠道及心血管疾病入院。

1.2 检查方法 采用 Siemens Definition AS 64 排 128 层螺旋 CT 机。所有患者均行平扫及动态增强动脉期(25~30 s)、实质期(60~75 s)及排泄期(10 min)扫描。扫描参数:层厚 8 mm,螺距 1.0,管电流 100 mA,管电压 120 kV,重建层厚 1 mm,重建层间距 1 mm。对比剂为碘海醇(300 mg I/mL),剂量 1.5 mL/kg,注射流率 2.5~3.0 mL/s,经右侧肘前浅静脉注入。

1.3 图像评价 由 2 名有 5 年以上腹部诊断经验的放射科医师采用盲法分析图像。(1)形态学特征:部位(左肾、右肾)、是否累及髓质、形态(球形、蚕豆形)、生长方式(内生、外生)、边界(清晰、模糊)、假包膜、分叶

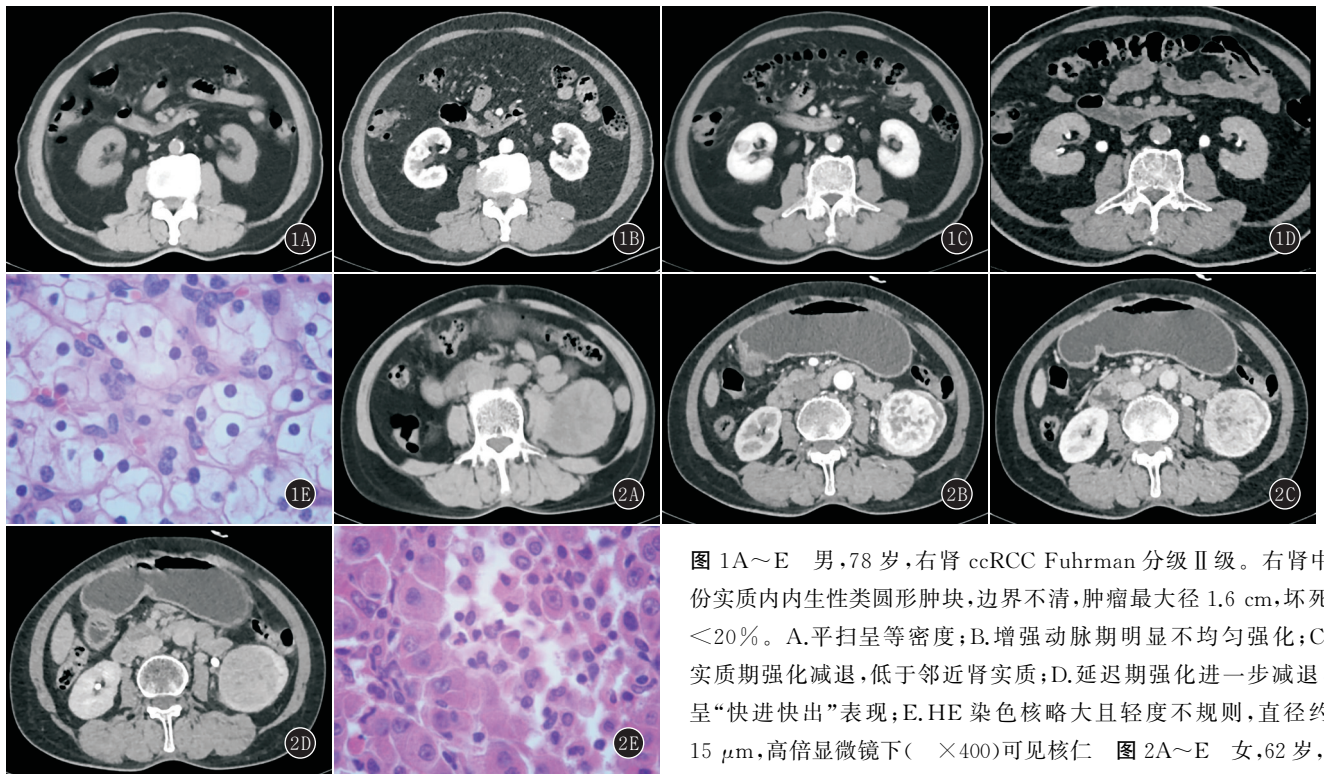


图 1A~E 男,78 岁,右肾 ccRCC Fuhrman 分级 II 级。右肾中份实质内生性类圆形肿块,边界不清,肿瘤最大径 1.6 cm,坏死 <20%。A.平扫呈等密度;B.增强动脉期明显不均匀强化;C.实质期强化减退,低于邻近肾实质;D.延迟期强化进一步减退,呈“快进快出”表现;E. HE 染色核略大且轻度不规则,直径约 15 μm ,高倍显微镜下($\times 400$)可见核仁 图 2A~E 女,62 岁,

左肾 ccRCC Fuhrman 分级 III 级。左肾下极球形肿块,边界清楚,有假包膜,肿瘤最大径 7.6 cm。A.平扫呈混杂稍低密度;B.增强动脉期明显强化;C.实质期强化减退;D.排泄期强化进一步减退,呈“快进快出”表现;E. HE 染色示核较大且中至重度不规则,直径约 20 μm ,高倍显微镜下($\times 400$)可见核仁明显

征、交界面(劈裂征、成交征、杯口征)、肾周筋膜及同侧肾上腺侵犯、肾窦及肾周脂肪侵犯、静脉侵犯、淋巴结肿大、最大径^[7-9]。(2)密度及强化特征:出血、钙化、脂肪、坏死比(坏死部分占肿瘤体积的百分比,分为4个等级,分别为<0.2、0.2~0.4、0.41~0.6、>0.6)、强化程度(增强时CT值增加≤40HU为轻中度强化,增加>40HU为明显强化)、强化方式^[7-9]。两者意见不一致时协商达成共识。

1.4 病理分级 手术标本均行HE染色,由2名具有10年以上病理诊断经验的医师共同阅片,对ccRCC病变进行病理Fuhrman分级,并达成一致意见。根据WHO/国际泌尿病理学会(International Society of Urological Pathology, ISUP)推荐的Fuhrman分级标准^[6], I级:核小且规则,直径约10 μm,核仁小或无; II级:核略大且轻度不规则,直径约15 μm,高倍显微镜下(×400)可见核仁; III级:核较大且中至重度不规则,直径约20 μm,高倍显微镜下(×400)可见核仁明显; IV级:核形态与III级相似,可见畸形核,染色呈大块状。其中I级和II级为低级别组, III级和IV级为高级别组。

1.5 统计学分析 数据采用SPSS V20.0和Medcalc V16.2软件进行相关统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用频数和百分比进行描述。以病理学Fuhrman分级为金标准,2组间的计量资料比较采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验或Fisher检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。再绘制ROC曲线分析2组间差异有统计学意义的CT征象对Fuhrman分级的诊断效能,再采用Delong检验比较不同征象AUC的差异。

2 结果

2.1 CT征象与病理Fuhrman分级的相关性分析 伴钙化病灶8例,伴出血2例,静脉侵犯2例,淋巴结肿大1例,含脂肪1例,均未纳入统计。Fuhrman低级别组与高级别组在最大径、是否累及髓质、分叶征等CT征象上的差异有统计学意义($P < 0.05$),在性别、年龄、部位、形态、生长方式、边界、假包膜、交界面、肾周筋膜及同侧肾上腺侵犯、肾窦及肾周脂肪侵犯、坏死比、强化程度、强化方式等征象的差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 肿瘤最大径、是否累及髓质、分叶征3个CT征象对病理Fuhrman分级的预测 肿瘤最大径、是否累及髓质、分叶征3个CT征象的ROC曲线分析(图3,表2),按约登指数最大原则得出诊断阈值及AUC。肿瘤最大径、是否累及髓质、分叶征3个CT征象预测

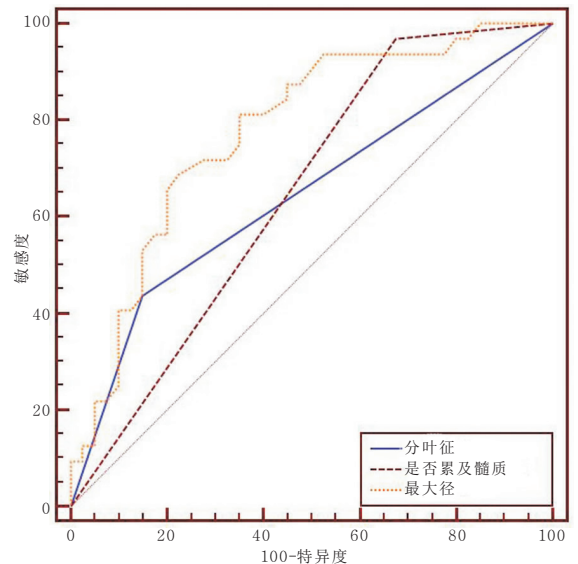


图3 肿瘤最大径、是否累及髓质、分叶征3个CT征象的ROC曲线

病理Fuhrman分级时,AUC分别为0.778、0.647、0.644,肿瘤最大径与是否累及髓质、分叶征间差异有统计学意义($P < 0.05$),是否累及髓质、分叶征间差异无统计学意义($P > 0.05$)。当最大径为4.5cm时,诊断敏感度为81.25%,特异度为65%,准确度为72.22%。

3 讨论

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)占有成人恶性肿瘤的2%~3%,发病率在年龄>35岁的人群中迅速上升,在75~80岁的人群中达到峰值,男性RCC的发病率和死亡率明显高于女性,比例为2:1^[1]。ccRCC是最常见的RCC亚型,约占80%~90%。2010年,中国泌尿外科学会分析了23个医疗中心的1975例RCC患者的临床资料,发现62.7%的患者无任何临床表现,而是在健康检查或接受腹部成像(超声,CT或MRI)时发现并诊断出该疾病^[10]。本研究中有51例(51/71,71.8%)因体检发现或其他肾外疾病入院。目前,CT是RCC最常用的术前影像学检查方法,通过轴位及MPR的冠、矢状位可以清楚地观察肿块的位置、大小、浸润程度、坏死、钙化、出血、强化程度、强化方式、淋巴结转移、远处转移等形态学及密度特征,而且对于影像学高度怀疑RCC且可行手术的患者,并不建议进行术前肾活检^[1]。

Fuhrman分级是WHO/ISUP推荐的RCC病理分级中最常用的分级系统,根据肿瘤细胞核和核仁形态、大小,分为Fuhrman I级、II级、III级、IV级,或分为Fuhrman低级别组(I级、II级)和高级别(III级、IV级),该分级在ccRCC和乳头状肾细胞癌中已得到广泛验证和运用,但不适用于嫌色细胞癌^[1,6]。

表 1 CT 征象与病理 Fuhrman 分级的相关性分析

例

CT 征象	低级别组(n=40)	高级别组(n=32)	t/χ ²	P 值
性别(男/女)	29/11	21/11	0.396	0.610
年龄(岁)	55.38±11.13	59.88±10.63	-1.739	0.086
部位			1.006	0.350
左肾	21	13		
右肾	19	19		
是否累及髓质			9.794	0.002
未累及	13	1		
累及	27	31		
形态			1.421	0.233
球形	39	28		
蚕豆形	1	4		
生长方式			0.038	1.000
外生	32	25		
内生	8	7		
边界			0.651	0.577
清楚	32	23		
模糊	8	9		
假包膜(有/无)	23/17	15/17	0.805	0.477
分叶征(有/无)	34/6	18/14	7.325	0.009
坏死比			5.022	0.178
<0.2	15	8		
0.2~0.4	10	12		
0.41~0.6	7	9		
>0.6	2	3		
交界面			4.750	0.084
劈裂征	4	0		
成交征	30	30		
杯口征	6	2		
肾周筋膜及同侧肾上腺侵犯			1.877	0.222
侵犯	35	24		
未侵犯	5	8		
肾窦及肾周脂肪侵犯			2.700	0.170
侵犯	33	21		
未侵犯	7	11		
强化程度			0.000	1.000
轻至中度	3	2		
明显	37	30		
强化方式			2.346	0.325
快进快出	31	27		
持续性强化	7	2		
延迟强化	2	3		
最大径(cm)	4.30±2.18	6.86±2.83	-4.317	0.000

表 2 肿瘤最大径、是否累及髓质、分叶征

ROC 曲线分析

%

CT 征象	AUC	准确度	敏感性	特异性	P
肿瘤最大径	0.778	72.22	81.25	65.00	0.000
是否累及髓质	0.647	50	96.87	32.50	0.033
分叶征	0.644	66.67	43.75	85.00	0.037

由于 ccRCC 多起源于皮质肾小管上皮,呈膨胀生长,当肿瘤越大,周围侵犯就越明显。本研究结果提示,高级别组与低级别组在肿瘤最大径、是否累及髓质和分叶征的差异有明显统计学意义($P < 0.05$),即肿瘤的 Fuhrman 分级升高,恶性程度越高,生长速度更

快,侵袭性更强,累及范围更广,更易出现分叶,这与国外部分研究^[11-12]一致。此外,本研究表明最大径对 Fuhrman 分级的诊断价值较是否累及髓质和分叶征高($P < 0.05$),AUC 为 0.778,当最大径为 4.5 cm 时,诊断 ccRCC Fuhrman 分级的敏感度为 81.25%,特异度为 65%,准确度为 72.22%。Ishigami 等^[11]研究也发现肿瘤最大径对 Fuhrman 分级有较高的诊断价值(截断值 5.0 cm,敏感度、特异度和 AUC 分别为 69.4%, 69.8% 和 0.740)。因此,可以将 ccRCC 肿瘤最大径作为预测其病理分级的一项重要因素。

此外,以往有众多学者将 ccRCC 中含有 75% 以上无强化液性成分,单房或多房,有完整外壁或内部有分隔的肿瘤定义为多房囊性 RCC,并囊括在 ccRCC 的研究中^[2-3],但诸多研究表明囊性 RCC 无复发或转移,预后较好^[13-15]。因此,最新的 2016 版 WHO^[6]推荐使用低度恶性多房囊性肾肿瘤作为多房囊性肾细胞癌的规范术语。病理上,这类肿瘤由多个包含低级别肿瘤细胞(WHO/ISUP I 级或 II 级)的囊肿构成,其囊壁为单层具有丰富透明细胞质的肿瘤细胞,分隔中可含有成团的透明细胞,但无膨胀性生长。

本研究入组病例大多为 II 级和 III 级患者(64 例, 88.89%), I 级和 IV 级患者较少(8 例, 11.11%)。有学者认为 ccRCC Fuhrman II 级和 III 级患者的出血、坏死、钙化、囊变、坏死及强化特点等 CT 征象的差异多无统计学意义,主要与肿瘤透明样变、纤维化或凝固性坏死相关,而 Fuhrman 分级主要反映的是肿瘤细胞核和核仁的情况^[16]。因此,有待进一步扩大 I 级和 IV 级的样本进行深入研究。

综上所述,肿瘤最大径、是否累及髓质、分叶征等 CT 征象可以预测病理 Fuhrman 分级,其中肿瘤最大径预测的准确性最高。

参考文献:

[1] GUO J, MA J, SUN Y, et al. Chinese guidelines on the management of renal cell carcinoma (2015 edition)[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3 (19): 279. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.21.

[2] 舒俊, 孟小丽, 徐婉妮, 等. MSCT 征象在预测肾透明细胞癌 Fuhrman 分级中的价值研究[J]. *临床放射学杂志*, 2017, 36(7): 999-1002. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2017.07.021.

[3] 李誉, 朱建兵, 沈培永, 等. 肾透明细胞癌 MDCT 强化特征与病理 Fuhrman 分级相关性的研究[J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33 (11): 1710-1713. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.11.016.

[4] 刘莹莹, 张雪宁, 侯文静. MDCT 对肾透明细胞癌 Fuhrman 分级诊断价值的研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(7): 507-512. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2017.07.013.

[5] 舒俊, 孟小丽, 杨如武, 等. 直径 ≥ 7 cm 肾透明细胞癌的 CT 特征与 Fuhrman 分级的相关性研究[J]. *实用放射学杂志*, 2018, 34 (5): 721-724. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2018.05.019.

[6] MOCH H, CUBILLA A L, HUMPHREY P A, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: renal, penile, and testicular tumours[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1): 93-105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.

[7] DYER R, DISANTIS D J, MCCLENNAN B L. Simplified imaging approach for evaluation of the solid renal mass in adults[J]. *Radiology*, 2008, 247(2): 331-343. DOI: 10.1148/radiol.2472061846.

[8] 林民辉, 黄泽光, 罗泽斌. 肾透明细胞癌的 64 层螺旋 CT 表现[J]. *实用放射学杂志*, 2012, 28(10): 1580-1582, 1594. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2012.10.024.

[9] DELAHUNT B, SRIGLEY J R, EGEVAD L, et al. International society of urological pathology grading and other prognostic factors for renal neoplasia[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(5): 795-798. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.027.

[10] 李鸣, 何志嵩, 高江平, 等. 多中心肾癌临床特征分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31(2): 77-80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2010.02.001.

[11] ISHIGAMI K, LEITE L V, PAKALNISKIS M G, et al. Tumor grade of clear cell renal cell carcinoma assessed by contrast-enhanced computed tomography[J]. *Springerplus*, 2014, 3: 694. DOI: 10.1186/2193-1801-3-694.

[12] TSILI A C, ARGYROPOULOU M I. Advances of multidetector computed tomography in the characterization and staging of renal cell carcinoma[J]. *World J Radiol*, 2015, 7(6): 110-127. DOI: 10.4329/wjr.v7.i6.110.

[13] HAN K R, JANZEN K, MCWHORTER C, et al. Cystic renal cell carcinoma: biology and clinical behavior[J]. *Urol Oncol*, 2004, 22 (5): 410-414. DOI: 10.1016/S1078-1439(03)00173-X.

[14] YOU D, SHIM M, JEONG I G, et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: clinicopathological features and preoperative prediction using multiphase computed tomography[J]. *BJU Int*, 2011, 108(9): 1444-1449. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2011.10247.x.

[15] EBLE J N, BONSI S M. Extensively cystic renal neoplasms: cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and ctomystic hamara of renal pelvis[J]. *Semin Diagn Pathol*, 1998, 15(1): 2-20. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)65531-0.

[16] 周建军, 王建华, 曾蒙苏, 等. 透明细胞型肾癌少见 CT 表现与临床和病理的关系[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2009, 20(11): 814-818. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2009.11.002.

(收稿日期: 2018-11-26; 修回日期: 2018-12-05)