

透明细胞肾癌的表观扩散系数值与组织学分化程度的相关性分析

彭令荣, 刘卫敏, 江 婷, 陈健宁, 孔庆聪
(中山大学附属第三医院放射科, 广东 广州 510515)

摘要:【目的】分析透明细胞肾癌(CCRCC)的表观扩散系数(ADC)值与组织学分化程度的关系。【方法】回顾性收集经病理证实的CCRCC患者63例,并根据Fuhrman病理分级I~IV级标准,分为高分化组(I级和II级)、中分化组(III级)、低分化组(IV级),所有患者均行中腹部MR平扫、增强和DWI成像检查(1.5T, $b = 800 \text{ s/mm}^2$),分别测得CCRCC的ADC值,采用单因素方差比较不同CCRCC组织学分化程度与ADC值的差异,采用Spearman等级相关检验分析CCRCC的组织学分化程度与ADC值的相关性;并采用受试者工作特征ROC曲线评价CCRCC的ADC值诊断高分化CCRCC、低分化CCRCC的效能。【结果】高、中、低分化组CCRCC的ADC值($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)分别为 1.80 ± 0.11 、 1.56 ± 0.07 、 1.42 ± 0.06 ,它们之间均有统计学差异(均 $P = 0.000$),CCRCC的ADC值与组织学分化程度呈显著的正相关($r = 0.905$, $P = 0.000$);受试者工作特征ROC曲线分析显示ADC值诊断高分化CCRCC的最佳临界点值为 $1.61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,相应的敏感度与特异度分别89.5%、99.0%;诊断低分化CCRCC的最佳临界点值为 $1.54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,相应的敏感度与特异度分别为86.7%和98.8%。【结论】ADC值在预测CCRCC的组织学分化程度方面较高的价值。

关键词:磁共振成像;弥散;透明细胞肾癌

中图分类号:R372

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2018)04-0612-06

Apparent Diffusion Coefficient Value and Histopathological Differentiation of Clear Cell Renal Cell Carcinoma

PENG Ling-rong, LIU Wei-min, JIANG Ting, CHEN Jian-ning, KONG Qing-cong

(Department of Radiology, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Corresponding to: KONG Qing-cong; E-mail: antony_kqc@163.com

Abstract: 【Objective】 To evaluate the relationship between apparent diffusion coefficient (ADC) and histopathological differentiation of clear cell renal cell carcinoma (CCRCC). 【Methods】 In this retrospective analysis, we investigated 63 patients with CCRCC confirmed by pathology. 63 patients who had were grouped according to the Fuhrman pathological grading system, from I to IV. Four grades were merged into three classifications consisting of well-differentiated CCRCC (I and II), moderately-differentiated CCRCC (III) and poorly-differentiated CCRCC (IV). Magnetic resonance examinations of magnetic resonance imaging (MRI) plain scan, LALA dynamic enhanced scan and diffusion weighted imaging (DWI) (1.5T, b value: 800 s/mm^2) were performed. The each ADC value was measured. ANOVA was used to compare ADC values between the three different histopathological groups. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between histopathological differentiation of CCRCC and ADC values. A receiver operating curve (ROC) analysis was performed to evaluate the diagnostic efficiency of ADC values. 【Results】 The ADC value ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) of well-differentiated, moderately differentiated and poorly-differentiated CCRCC was 1.80 ± 0.11 , 1.56 ± 0.07 , $1.42 \pm$

收稿日期:2017-06-29

基金项目:广东省科技计划重大专项课题(2014B020225007)

作者简介:彭令荣,医学硕士,研究方向:泌尿系影像诊断,E-mail:penglingrong@163.com;孔庆聪,通信作者,医学硕士,主治医师,研究方向:骨关节及泌尿系影像诊断,E-mail:antony_kqc@163.com

0.06, respectively. Statistically significant differences were observed among them ($P = 0.000$). There was a high significantly positive correlation between ADC value and histopathological differentiation of CCRCC ($r = 0.905$, $P = 0.000$). The ROC curve showed the optimal cutoff point of ADC value was $1.61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in diagnosing well-differentiated CCRCC. Taking $1.61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ as the threshold value, sensitivity and specificity of differential diagnosis was 89.5% and 99%, respectively. The ROC curve showed the optimal cutoff point of ADC value was $1.54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in diagnosing poorly-differentiated CCRCC. Taking $1.54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ as the threshold value, sensitivity and specificity of differential diagnosis was 86.7% and 98.8%, respectively. 【Conclusion】 ADC value is important for predicting histopathological differentiation of CCRCC.

Key words: magnetic resonance imaging; diffusion magnetic resonance imaging; clear cell renal cell carcinoma

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(4):612-617]

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是肾脏最常见的恶性肿瘤,约占肾上皮细胞肿瘤的85%~90%,全身恶性肿瘤的3%~4%^[1-2],而透明细胞肾癌(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)是肾细胞癌最常见的亚型,约占肾细胞癌70%~80%^[3-4],手术治疗为其临床主要治疗方式,不同的组织分化程度是影响手术方式的选择及手术疗效的重要因素,高分化者(I~II级)可行保留肾单位术,中低分化者(III~IV级)应行根治性手术^[4-5]。由于CCRCC的常规影像学检查一般术前很难预测其组织学分化程度。磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)技术是一种简便、无创及可重复性好的功能学成像方法,能在分子水平检测肿瘤组织内水分子扩散运动情况,其表现扩散系数(ADC)值是表示扩散程度的量化分析指标。笔者旨在探讨ADC值预测CCRCC的组织学分化程度的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集我院2013年1月至2017年2月符合以下标准的CCRCC患者。纳入标准:(1)行中腹部MR检查和行部分或根治性肾切除术间隔时间 ≤ 30 d;(2)中腹部MR常规检查及DWI检查;(3)MR检查前患者未接受任何抗癌治疗。共63例患者符合以上标准纳入研究,其中右肾35例,左肾28例;男性42例,女性21例;年龄19~65岁,平均(43 \pm 11)岁。63例CCRCC大小12~153 mm,平均(36 \pm 21)mm。根据Fuhrman核分级,将63例CCRCC分为高分化组(I~II级)25例,中

分化组(III级)20例,低分化组(IV级)18例。

1.2 MRI检查方法

所有患者均在行部分或根治性肾切除术30 d内进行中腹部MR检查,检查前均禁食6~8 h。采用美国GE公司生产的Signa1.5磁共振扫描仪。信号采集使用8通道体部相控表面线圈,呼吸门控技术,MR专用高压注射器。所有患者先行MRI平扫,T₂WI采用呼吸触发脂肪抑制快速恢复自旋回波序列,T₁WI采用屏气双回波正反相位序列。DWI采用单次激发脂肪抑制平面回波成像序列,具体扫描参数为:TR 10 000/TE 84.7 ms, b = 800 s/mm²(呼吸触发扫描),FOV 36 cm \times 36 cm,矩阵128 \times 128,层厚5 mm,层间距1 mm,采集次数4。扩散梯度方向选取ALL模式。再行中腹部容积三维快速动态增强扫描(LAVA)检查。以上所有患者均签署知情同意书。

1.3 ADC值测量

所有原始图像数据传送至MR后处理工作站AW4.1上,并由自带软件Functool2.0对DWI图像进行后处理,获得ADC图,由一名经过规范化培训放射科医师独立测量CCRCC的ADC值,结合横断面T₂WI脂肪抑制序列或者LAVA动态增强序列进行定位,尽量避开肿瘤边缘、坏死、囊变、出血、钙化及伪影区域。在瘤灶直径最大层面的实性均匀部位上选取3个相同面积的ROI,测量其ADC值,面积约100 mm²的圆形。隔天同一时间段重复上述步骤重新测量一次,要求两次均数变异 $< 10\%$,否则需要重新测量,算此两次均数平均值作为该患者的CCRCC的ADC值。

1.4 组织病理学诊断

由2名具有10年以上工作经验的病理科医师

共同阅片,采用Fuhrman核分级法对CCRCC进行病理分级,存在疑问通过协商并达成一致意见。Fuhrman病理分级越高,肿瘤恶性程度越高。Fuhrman核分级标准如下:Ⅰ级,细胞核均匀一致的圆形,直径约10 μm,核仁小或无;Ⅱ级,细胞核略大且轻度不规则,直径约15 μm,核仁在×400的视野下可见;Ⅲ级,细胞核较大,呈轻度至中度不规则,直径约20 μm,核仁在×100的视野下明显可见;Ⅳ级,细胞核较大,呈中度至重度不规则,可见畸形核。根据Fuhrman核分级,CCRCC又可分为高分化(Ⅰ~Ⅱ级)、中分化(Ⅲ级)、低分化(Ⅳ级)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件包进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。CCRCC 3种不同组织分化程度之间的ADC值均符合正态分布且满足方差齐性,采用单因素方差分析方法,比较3种不同组织学分化程度的ADC值的差异,两两比较采用LSD-*t*法;采用Spearman等级相关检验,分析CCRCC组织学分化程度与其ADC值相关性;采用受试者工作特征ROC曲线,分析CCRCC的ADC值诊断高分化、低分化CCRCC的临界点值及对应的敏感度、特异度和曲线下面积(AUC)。显著性水准采用0.05(双侧), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCRCC的ADC值与组织学分化程度的关系

高分化组CCRCC 25例,中分化组CCRCC 20例,低分化组CCRCC 18例,高、中、低分化组CCRCC的ADC值差异有统计学意义($P = 0.000$;表1),两两比较LSD-*t*检验显示,高分化组的ADC值分别高于中、低分化组的ADC值,中分化组的ADC值高于低分化组的ADC值,差异有统计学意义(P 皆 < 0.001)。CCRCC的ADC值与组织学分化程度呈高度正相关($r = 0.905, P = 0.000$)。随着CCRCC的ADC值降低,其组织学分化程度也较低,即肿瘤恶性程度越高(表1)。

ROC曲线评价ADC值对CCRCC组织学分化程度的诊断效能

高分化CCRCC中ADC值的ROC曲线下面积为0.988($P = 0.000$),表明ADC值对于诊断高分化CCRCC与中低分化CCRCC具有较高的价值(图

表1 CCRCC的不同组织学分化程度的ADC值测量结果
Table 1 ADC value measuring results of histopathological differentiation of CCRCC ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Cases	ADC/($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	
		$\bar{x} \pm s$	95% CI
Well-differentiated CCRCC	25	1.80 ± 0.11	1.75 ~ 1.84
Moderately-differentiated CCRCC	20	1.56 ± 0.07	1.52 ~ 1.59
Poorly-differentiated CCRCC	18	1.42 ± 0.06	1.39 ~ 1.45

CCRCC: clear cell renal cell carcinoma. There are significantly different among 3 groups ($F = 110.48, P < 0.001$) and between each two groups (P all < 0.001).

1)。以Youden指数最大值时对应的ADC值诊断点值,用于诊断高分化CCRCC与和中低分化CCRCC的临界点值为 $1.61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,对应的敏感度及特异度分别89.5%和99%。

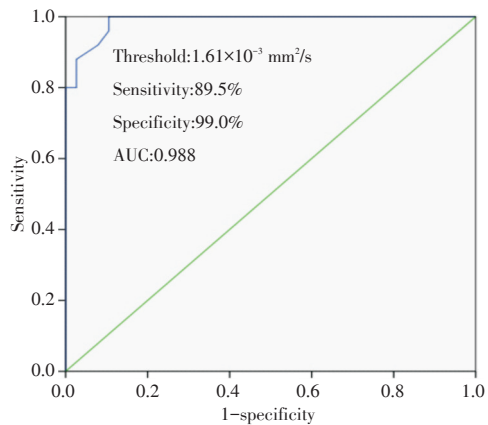


图1 高分化CCRCC中ADC的ROC曲线下面积
Fig.1 The area under ROC of ADC value in well-differentiated CCRCC

低分化CCRCC中ADC值ROC曲线下面积为0.973($P = 0.000$),表明ADC值对于诊断低分化CCRCC与和高中分化CCRCC具有较高的价值(图2)。以Youden指数最大值时对应的ADC值诊断点值,用于诊断低分化CCRCC与和高中分化CCRCC的最佳临界点值为 $1.54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,对应的敏感度及特异度分别为86.7%和98.8%。高、中、低分化肾透明细胞癌患者的影像学表现见图3。

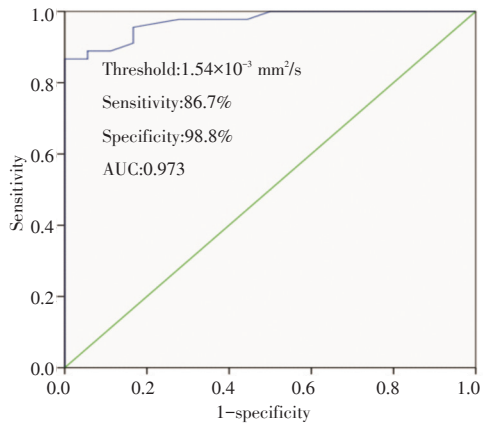
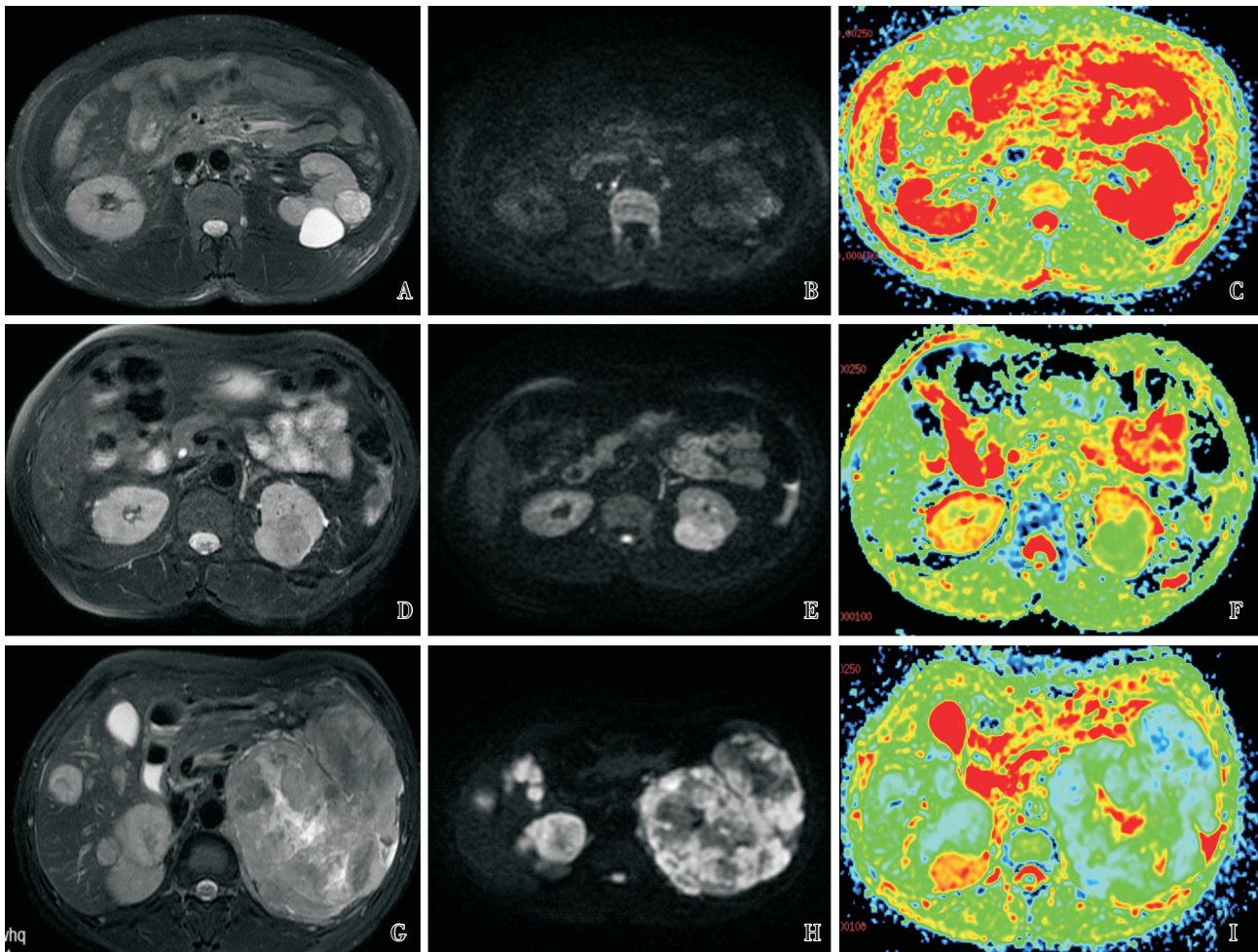


图2 低分化CCRCC中ADC的ROC曲线下面积
Fig.2 The area under ROC of SI value in poorly-differentiated CCRCC

3 讨论

3.1 ADC值评价CCRCC的组织学分化程度的价值

DWI是目前唯一能检测活体组织内及肿瘤组织内水分子扩散运动的无创性磁共振功能成像技术,由于其不需要注射对比剂,特别适用于肾功能不全的患者,在肾脏良、恶性肿瘤及透明细胞肾癌不同组织学分化程度的鉴别诊断中得到了广泛的应用^[5-8]。Fuhrman肾细胞癌分级是根据细胞核大小、外形、异型性及有无核仁等情况分为I~IV级,是目前国内外应用最广泛并得到认可的肾癌



A, B, C: 55-year-old man, well differentiated clear cell renal cell carcinoma (CCRCC), left kidney(I); D, E, F: 43-year-old woman, moderately differentiated CCRCC, left kidney(III); G, H, I: 58-year-old man, poorly-differentiate CCRCC, left kidney(IV), with much of the right, liver metastases. A, D, G: T2-weighted MR image with inhomogeneous high signal; B, E, H: DWI image with inhomogeneous high signal; C, F, I: ADC value with 1.99, 1.59, or $1.12 \times (10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$, respectively.

图3 高、中、低分化肾透明细胞癌的影像学表现
Fig.3 Image of well, moderately, poor-differentiated CCRCC

病理分级方法。本研究基于 Fuhrman 分级系统,将 CCRCC 分为高分化、中分化及低分化三种分化程度^[9],其细胞核的异型性逐渐明显,细胞密度亦相应逐渐增大,水分子扩散衰减速度越慢,ADC 值就越小,因而 ADC 值间接反映肿瘤组织分化程度。

多数学者^[10-12]研究发现,使用 b 值为 600 ~ 1 000 s/mm² 进行肾脏肿瘤研究,可以减少微循环灌注对 ADC 值影响。本研究使用 b 值为 800 s/mm²,可以有效减少微循环灌注的影响,又能真实反映 CCRCC 内水分子的扩散情况。本研究结果显示高分化 CCRCC 的 ADC 值分别高于中、低分化 CCRCC,且差异有统计学意义,提示中、低分化 CCRCC 细胞增殖快、细胞密度高、水分子扩散受限明显,从而 ADC 值减小。CCRCC 的 ADC 值与分化程度具有高度的正相关性($r = 0.905, P = 0.000$),即随着 CCRCC 的 ADC 值降低,其组织分化程度降低,这与国内外大多数学者^[10-14]研究结果相符。Mytsyk 等^[10]测量 126 例 CCRCC 的 ADC 值发现,Fuhrman 核分级 I、II、III、IV 级 ADC 值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)分别 1.92 ± 0.11 、 1.84 ± 0.14 、 1.79 ± 0.10 、 1.72 ± 0.06 ,CCRCC 的 ADC 值随着组织分化程度降低而逐渐减小,存在显著的正相关性,与本研究得出的结论相符。Choi 等^[11]使用血氧水平依赖功能成像(b 值为 800 mm²/s)发现高分化 CCRCC 的 ADC 值($1.97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)明显高于低分化的 ADC 值($1.66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}, P = 0.021$),与本研究 ADC 值相接近。丛欣莹等^[14]通过 61 例 CCRCC 研究发现,CCRCC 不同组织分化程度之间的 ADC 值差异有统计学意义($P < 0.05$),ADC 值越高,CCRCC 的分化程度越高;ADC 值越低,其分化程度越低,与本研究结果相符。

然而,也有部分学者^[15-16]研究结果与本研究结果不太一致。Mytsyk 等^[15]在另一篇通过 9 例 CCRCC 的研究中发现,CCRCC 的组织学分化程度与 ADC 值没有统计学差异,不存在相关关系($P > 0.05$)。可能是 Mytsyk 等研究 CCRCC 样本数较

少有关。Yu 等^[16]研究 112 例 CCRCC 的 ADC 值发现,高分化的 ADC 值明显高于中、低分化的 ADC 值($P > 0.05$),而中分化 ADC 值和低分化的 ADC 值无统计学差异($P = 1.000$)。可能是因为 Yu 等选择 b(500 mm²/s)值较小或扫描机器(3.0T)不同有关。

本研究采用 ROC 曲线评价 ADC 值诊断 CCRCC 组织学分化程度的价值,结果显示 ADC 值诊断高分化 CCRCC 曲线下面积为 0.988,具有较高的诊断价值,诊断高分化 CCRCC 的临界点值为 $1.61 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,对应的敏感度及特异度分别为 89.5% 和 99%。ADC 值诊断低分化 CCRCC 曲线下面积为 0.973,同样具有较高的诊断价值,诊断低分化 CCRCC 的临界点值为 $1.54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,对应的敏感度及特异度分别为 86.7% 和 98.8%。沈丽娟等^[17]研究 33 例 CCRCC 的多 b 值 DWI 中发现,用 ADC 值诊断高分化 CCRCC 曲线下面积为 0.844,诊断高分化 CCRCC 的最佳临界点值为 $1.70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,对应的敏感度及特异度分别为 86.7% 和 77.8%。其敏感度及特异性均不及本研究结果,可能是由于沈丽娟等研究采用多 b 值(b = 400, 800, 1200 mm²/s),而本研究值只采用一个 b 值(b = 800 mm²/s)有关。

3.2 本研究局限性

第一,样本量偏小,各组别的样本数不太均匀;第二,本研究只考虑了 DWI 序列中 1 个 b 值,未采用体素内非相干运动成像序列^[17](IVIM)来研究 CCRCC 的 ADC 值,ADC 值受组织微循环灌注的影响;第三,未收集 RCC 其他亚型进行对照比较研究,笔者将在以后的研究中加以进一步完善。

综上所述,CCRCC 的 ADC 值与其组织学分化程度呈高度正相关,对高分化、低分化 CCRCC 鉴别具有较高的诊断效能,特别是对肾功能不全患者,不需要注射对比剂,术前测量 ADC 值有利于预测其组织学分化程度,可为患者合理选择手术方式及确定治疗方案。

参考文献

[1] Chen J, Ding J, Wu C, et al. Preoperatively evaluating the correlation between pathological grades

and oxygenation level-dependent MRI in clear renal cell carcinoma [J]. Acad Radiol, 2013, 20 (2): 224-230.

[2] Cairns P. Renal cell carcinoma [J]. Cancer Bio-

- mark, 2010, 9(1-6): 461-473.
- [3] Steffens S, Roos RC, Janssen M, et al. clinical behavior of chromophobe renal cell carcinoma is less aggressive than that of clear cell renal cell carcinoma, independent of Fuhrman grade or tumor size [J]. *Virchows Archiv*, 2014, 465(4): 439-444.
- [4] Teng J, Gao Y, Chen M, et al. Prognostic value of clinical and pathological factors for surgically treated localized clear cell renal cell carcinoma [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2014, 127(9): 1640-1644.
- [5] Goyal A, Sharma R, Bhalla, et al. Diffusion-weighted MRI in renal cell carcinoma: a surrogate marker for predicting nuclear grade and histological subtype[J]. *Acta Radiol*, 2012, 53(3): 349-358.
- [6] Vargas HA, Delaney HG, Delappe EM, et al. Multiphase contrast-enhanced MRI: single-slice versus volumetric quantification of tumor enhancement for the assessment of renal clear cell carcinoma Fuhrman grade [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 37(5): 1160-1167.
- [7] Zhang H, Gan Q, Wu Y, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiating human renal lesion (benignity or malignance): a meta-analysis[J]. *Abdom Radiol*, 2016, 41(10): 1997-2010.
- [8] Lassel EA, Rao R, Schwenk C, et al. Diffusion-weighted imaging focal renal lesion: a meta-analysis [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(1): 241-249.
- [9] 王超,王龙胜,郑穗生,等.肾透明细胞癌 Fuhrman 核分级与 CT 征象的关系[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(9): 1292-1296.
Wang C, Wang LS, Zheng SS, et al. Relation between CT feature and Fuhrman nuclear grades of clear renal cell carcinoma[J]. *Chin J Imaging Technol*, 2015, 31(9): 1292-1296.
- [10] Mytsyk Y, Dutka I, Borys Y, et al. Renal cell carcinoma: applicability of the apparent coefficient of the diffusion-weighted estimated by MRI for improving their differential diagnosis, histologic subtyping, and differentiation grade [J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(2): 215-224.
- [11] Choi YA, Kim CK, Park SY, et al. Subtype differentiation of renal cell carcinoma using diffusion-weighted and blood oxygenation level-dependent MRI [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(1): 78-84.
- [12] Hotker AM, Mazaheri Y, Wibmer A, et al. Use of DWI in the differentiation of renal cortical tumors [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 206(1): 100-105.
- [13] Hotker AM, Mazaheri Y, Wibmer A, et al. Differentiation of clear renal cell carcinoma from other renal cortical tumors by use of a quantitative multiparametric MRI approach [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 208(3): W85-W91.
- [14] 丛欣莹,陈雁,张瑾,等.体素内不相干运动扩散加权成像在肾细胞癌诊断中的应用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(6): 434-439.
Cong XY, Chen Y, Zhang J, et al. Application of diffusion-weighted intravoxel incoherent motion imaging in diagnosis of renal cell carcinoma subtypes [J]. *Chin J Oncol*, 2016, 38(6): 434-439.
- [15] Mytsyk Y, Borys Y, Komnatska I, et al. Value of the diffusion-weighted MRI in the differential diagnostics of malignant and benign kidney neoplasms-our clinical experience [J]. *Pol J Radiol*, 2014, 79(7): 290-295.
- [16] Yu X, Lin M, Ouyang H, et al. Application of ADC measurement in characterization of renal cell carcinomas with different pathological types and grades by 3.0T diffusion-weighted MRI [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(11): 3061-3066.
- [17] 沈丽娟,周良平,彭卫军,等.多b值DWI在肾透明细胞癌 Fuhrman 核级诊断中的应用研究[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(3): 205-210.
Shen LJ, Zhou LP, Peng WJ, et al. Application of DWI with various b values in diagnosis of clear cell renal cell carcinoma Fuhrman grades [J]. *Chin Oncol*, 2015, 25(3): 205-210.

(编辑 王晓鹰)