

论 著

能谱CT多参数成像在肾透明细胞癌病理分级中的应用价值

郭君君 姜 伦 胡必富*
江广斌湖北医药学院附属随州医院放射科
(湖北 随州 441300)

【摘要】目的 探讨能谱CT多参数成像在肾透明细胞癌病理分级中的价值。**方法** 回顾性分析行能谱CT实质期及皮质期扫描并经病理证实的38例ccRCC患者的影像资料,其中低级别(I-II级)28例,高级别(III-IV级)10例。对两组ccRCC的常规CT表现及能谱CT参数(包括NIC值、70keV单能量CT值、能谱曲线斜率K与有效原子序数)进行统计学处理,同时用ROC曲线对各参数的诊断效能展开分析,得出最佳诊断效能参数及阈值,并计算敏感度及特异度。**结果** 在皮质期及实质期,低级别ccRCC的NIC值、70keV单能CT值、能谱曲线斜率K与有效原子序数(EAN)较高级别ccRCC皆显著偏大($P<0.05$);在诊断效能方面,皮质期NIC值最高,曲线下面积AUC为0.857,最佳诊断阈值为0.28,敏感度、特异度分别为85.71%、70%。在肾盂或肾周侵犯、肿瘤最大径方面,对比两组发现存在显著区别。**结论** 能谱CT的多参数定量分析在鉴别肾透明细胞癌病理分级中具有较高的准确性,能够有效指导临床治疗方案的选择。

【关键词】肾透明细胞癌;能谱CT;分级

【中图分类号】R445.3

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.11.045

Application Value of Energy Spectral CT Multi-Parameter in Pathological Grade of Clear Cell Renal Cell Carcinoma

GUO Jun-jun, JIANG Lun, HU Bi-fu, JIANG Guang-bin.

Department of Radiology, Suizhou Hospital, Hubei University of Medicine, Suizhou 441300, Hubei Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the value of multi-parameters of energy spectrum CT in pathological grade of clear cell carcinoma of the kidney. **Methods** Retrospective analysis of the imaging data of 38 patients with pathologically confirmed ccRCC who underwent energy spectral CT-based parenchymal and cortical scans, including 28 cases of low-grade ccRCC, 10 cases of high-grade ccRCC. The conventional CT features and spectral CT value in two groups of ccRCC, including normalized iodine concentration (NIC), 70keV single-energy CT, energy spectrum curve slope(K), effective atomic numbers (Zeff), were statistically analyzed. The diagnostic efficiency and optimal diagnostic threshold of each parameter value were evaluated by receiver operating characteristic(ROC) curve, and area under the curve (AUC), the corresponding sensitivity and specificity of each parameter were calculated. **Results** In the cortical and parenchymal phase, NIC value, 70keV single-energy CT value, K value, Zeff value were significantly higher among low-grade than among high-grade ccRCC ($P<0.05$). The AUC of NIC for identifying low-grade and high-grade ccRCC was 0.857, with optimal threshold of 0.28, sensitivity and specificity was 85.71% and 70%, respectively. The tumor maximum diameter, renal sinus and perirenal fat invasion differed significantly between the two groups($P<0.05$). **Conclusion** Energy spectral CT with quantitative analysis of multi-parameter has high accuracy for detecting high-grade ccRCC, which can be effectively to guide the clinical doctor for preoperative therapy selection.

Keywords: Clear Cell Renal Cell Carcinoma; Spectral CT; Nuclear Grade

肾细胞癌是肾脏发生最多的一类恶性肿瘤,其在成年女性、男性中的占比各是3%、5%,16%左右的病人确诊时已出现转移,发病率和死亡率较高^[1]。在肾癌众亚型中,肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)最为常见,约占病例的75%^[2],其可通过诸多方法来治疗,诸如根治性切除术、射频消融术、肾部分切除术。针对初期低级别的ccRCC病人,建议采取部分肾切除术,能够提高其生存率与生活质量(QOL),缩短住院天数,减少术后并发症,具有较好预后^[3-4]。许多因素影响RCC患者预后,包括核分级、分期、分型与手术切缘阳性等皆被证实属于本病独立预后因子,并在COX风险评估中发现核分级是影响患者出院的重要因素^[5]。本研究通过对比分析ccRCC的常规CT表现及能谱CT相关参数,探索各参数在ccRCC病理分级中的诊断价值以及常规CT征象是否有助于提高ccRCC的检出率及诊断准确性,为临床治疗及患者预后评估提供有效的指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 搜集2018.06至2020.12期间在我院实施手术且由病理确诊的38名肾癌病人的资料,女、男各18例、20例,年龄最小26岁,最大73岁,平均年龄(58.13 ± 8.8)岁,在Furhman分级方面, I~II级、III~IV级各为28例、10例,所有病例均为单侧肾单发肿瘤。有18例临床未见明显症状、通过体检检出,有5例见血尿,8例见腰痛,5例见血尿+腰痛,1例表现为乏力、消瘦,1例确诊时已发生转移。

1.2 设备与方法 通过GE Revolution CT扫描,病人呈仰卧位,扫描范围为从膈顶到髂前上棘,每例病人皆接受常规平扫、能谱CT皮质期与实质期扫描。参数设定:平扫设定120kVp的管电压,自动毫安秒。在增强扫描方面,选择能谱成像模式,设置管电压80/140kVp(0.5ms)迅速切换,探测器宽度 $0.625\times 64\text{mm}$,管电流最大限设置为600mA,旋转速度1.0s/r,螺距0.984,重建层厚与层间距均为1.25mm。用团注法,通过肘静脉高压注射器注射350mg/mL对比剂(碘海醇),用量为65~70mL,流速3mL/s,腹主动脉(AA)监测触发阈值是100HU,肾脏皮质期与实质期各自于触发后25s、55s扫描。

1.3 能谱CT图像处理与数据测量 向工作站输送图像数据,通过软件GSI Viewer进行图像后处理与数据测量。默认单能量图像为70keV,并完成椭圆形或圆形ROI(感兴趣区)的设置,范围大约 80mm^2 ,在避开血管、钙化、出血与坏死囊变的前提下,选择面积较大,密度较均匀且强化明显的区域。为了降低误差,各病灶于上下连续层面进行3次测量,将均值当做终值,尽量使皮质期与实质期每次测定的ROI面积一致,同时处于同一部位、相同层面。对以下数据展开测量:(1)标准化碘浓度(NIC),此值为肿瘤碘浓度与同层AA碘浓度之比;(2)70keV单能量CT值;(3)能谱曲线斜率k, $k=(\text{CT}_{40\text{keV}}-\text{CT}_{90\text{keV}})/50$;(4)有效原子序数(effective atomic numbers, Zeff)。

1.4 常规CT影像征象分析 在科室两位资深医师的指导下对常规CT图像进行阅片,采用双盲法分析低级别和高级别ccRCC的常规CT表现,涉及病灶形态、大小、有无坏死与钙化、有

【第一作者】郭君君,女,在读研究生,主要研究方向:肾脏肿瘤的能谱CT。E-mail: 491511148@qq.com

【通讯作者】胡必富,男,主任医师,主要研究方向:肿瘤性疾病的CT及MRI。E-mail: hubifu.hu@vip.sina.com

无肾盂或肾周脂肪侵犯、肾静脉(RV)或下腔静脉(IVC)产生瘤栓与否。

1.5 统计学方法 通过SPSS 25.0及MedCalc18.0软件进行统计分析,呈正态分布的计量数据用均数±标准差表示,基本信息及常规CT征象采用 χ^2 检验(也可Fisher确切概率法)进行统计学分析;能谱CT数据比较采用独立样本t检验及ROC曲线分析。用ROC(受试者工作特征曲线)分析差异具统计学意义的能谱参数的诊断作用,同时计算出AUC(ROC曲线下面积)、最佳诊断效能参数与阈值、敏感度及特异度。

2 结果

表1 低级别和高级别ccRCC皮质期及实质期能谱CT多参数比较

分组	皮质期				实质期			
	低级别ccRCC	高级别ccRCC	t值	P值	低级别ccRCC	高级别ccRCC	t值	P值
NIC	0.39±0.09	0.28±0.06	3.456	0.001	0.72±0.10	0.57±0.10	4.146	<0.001
k	5.11±0.47	4.44±0.40	3.975	<0.001	3.92±0.59	3.27±0.25	3.333	0.002
Zeff	9.86±0.47	9.25±0.25	3.199	0.003	9.46±0.41	8.83±0.31	2.480	0.004
70ke(HU)	128.16±13.15	110.06±18.95	3.316	0.002	93.78±16.35	80.24±8.77	3.062	0.018

表2 能谱CT参数鉴别低级别和高级别ccRCC的ROC曲线分析

	AUC	阈值	特异度(%)	敏感度(%)
皮质期				
NIC	0.857	0.28	70.00	85.71
K	0.846	4.71	95.00	75.00
Zeff	0.802	9.65	90.00	75.00
70ke(HU)	0.768	111.69	70.00	89.29
实质期				
NIC	0.852	0.62	80.00	85.71
K	0.846	3.54	90.00	82.14
Zeff	0.798	9.08	90.00	77.86
70ke(HU)	0.779	87.17	90.00	74.29

2.1 低级别和高级别ccRCC在皮质期和实质期的能谱CT参数比较及ROC曲线分析 具体见表1~表2。

低级别ccRCC皮质期、实质期的70kev能量CT值、NIC值能谱曲线斜率k及有效原子序数Zeff均大于高级别ccRCC,且表现出显著区别(P<0.05),见表1和图1~图2。ROC曲线分析显示,当NIC值为0.28时,鉴别低、高级别ccRCC的AUC最大(图3),诊断敏感度、特异度分别为85.71%、70%,见表2。

2.2 低级别和高级别ccRCC的基本信息及CT征象的分析 在肿瘤最大径、肾盂(或肾周)侵犯等方面,低、高级别ccRCC表现出显著区别(P<0.05)

3 讨论

在影像技术不断发展、人类生活水平不断提升下,无症状肾癌病人的检出率日渐提升。本研究中,大概50%的病人在体检时被发现而接受入院治疗。目前,CT是ccRCC最常用的影像学检查方法,ccRCC为富血供肿瘤,常伴囊变、出血及坏死,增强扫描皮质期不均匀强化表现明显,实质期强化水平下降,表现为“快进快出”^[6]。将CT表现与临床病史相结合可以为大多数ccRCC作出准确诊断,然而,在对ccRCC病理分级评估方面,传统CT存在很大不足,能谱CT参数的定量分析比传统CT图像定性分析的特异度和敏感度更高^[7]。

在肾癌分级系统中,Fuhrman核分级的应用最广泛,基于肿瘤细胞核大小、形态分为I~IV级。为了提高可重复性,同时增加客观评估标准,制定出WHO/ISUP病理分级系统(2016版),将

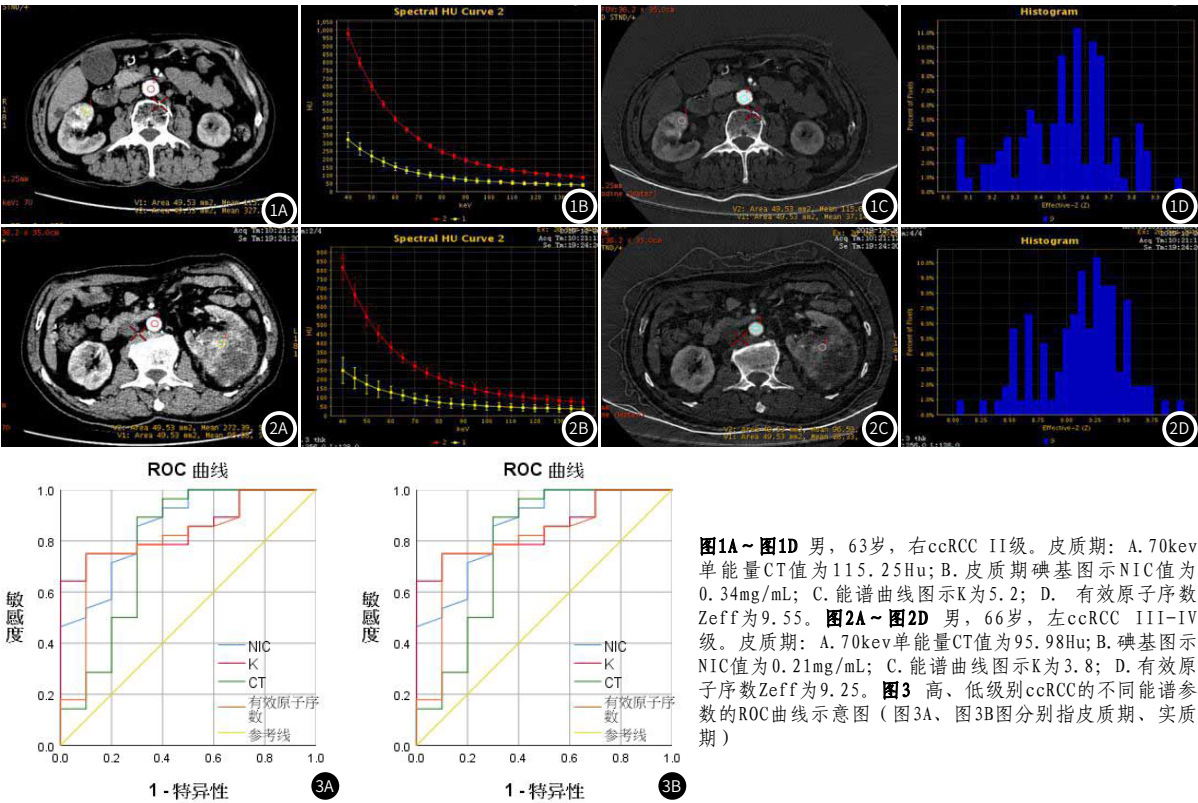


图1A~图1D 男,63岁,右ccRCC II级。皮质期: A. 70kev单能量CT值为115.25Hu; B. 皮质期碘基图示NIC值为0.34mg/mL; C. 能谱曲线图示K为5.2; D. 有效原子序数Zeff为9.55。图2A~图2D 男,66岁,左ccRCC III~IV级。皮质期: A. 70kev单能量CT值为95.98Hu; B. 碘基图示NIC值为0.21mg/mL; C. 能谱曲线图示K为3.8; D. 有效原子序数Zeff为9.25。图3 高、低级别ccRCC的不同能谱参数的ROC曲线示意图(图3A、图3B图分别指皮质期、实质期)

Fuhrman I~II级分为高分化组, Fuhrman III~IV级分为低分化组^[8]。核分级和肾癌预后存在紧密联系, 分级愈高, 预后愈差, 临床干预方案也存在区别。低级别ccRCC建议采取肾部分切除术, 相对于肾根治性切除术, 不仅可使术后并发症减少, 同时可获得理想疗效, 且相关实验发现, 核分级呈I、II、III~IV级的肾癌病人五年生存率依次达95.9%、86.8%、60.1%^[4,9]。因此, 术前评估ccRCC的恶性程度对临床手术的选择及患者预后具有重要意义。

近年来, 能谱CT多参数成像在临床广泛应用, 能谱CT可以进行碘定量分析, 通过检测肿瘤中的碘浓度分布, 从而间接反映肿瘤内微循环情况^[10]。先前大量研究表明与常规增强CT相比, 能谱CT碘定量分析能更准确地区分良性病变与恶性病变^[11-13], 但将能谱CT多参数定量分析用于ccRCC分级的研究比较少。此项研究中, 分析了能谱CT碘定量参数在低、高分化组ccRCC的碘浓度区别。Dai C等学者^[14]对肿瘤强化最明显部位、肿瘤最大截面、整个肿瘤体积的碘浓度分别进行测量, 对比这三种途径在鉴别肾癌亚型方面的区别, 结果显示, ROI最适区域为肿瘤强化最突出的部位, 所以此项研究中, 将肿瘤实性成分最多且强化最突出的部位作为ROI。为避免个体循环差异、对比剂浓度等因素影响到碘浓度值, 将同层AA碘浓度当做基准, 得到相应NIC值, 但是学者赵娜^[15]等发现很多中老年人肾动静脉常会发生钙化, 将同层肾实质碘浓度当做基准, 可以更为有效地减小肾灌注所导致的差异, 但此项研究排除了肾动脉明显钙化、狭窄的病例。结果表明在皮质期及实质期, 高分化组ccRCC的NIC均大于低分化组, 且差异具有统计学意义。我们的数据再次验证了Zhang CL等学者^[16]先前的研究成果, 通过双源CT扫描, 低级别ccRCC的NIC值较高级别组偏高。这可能是因为低级别组肿瘤存在较多的成熟血管, 血流速度快, 同时血管具备较好的通透性, 造影剂易于进入肿瘤组织, 高级别组肿瘤恶性程度较高, 生长迅速, 导致血管迂曲扩张而产生动静脉短路, 此外肿瘤血管高渗透性使得血液粘滞度、间质渗透压增高, 这些皆会使肿瘤灌注减低并出现不均匀的血流, 最终仅有少量造影剂进入肿瘤^[17-19], 所以, 相较于高级别ccRCC, 低级别的碘摄入量更多。

能谱曲线能够体现物质的CT值在不同X线能量下的吸收特性, 物质不同, 能谱曲线有所区别, 对肿瘤的定性、定位及分级有所帮助^[20]。相关研究显示, 皮质期与实质期的CT值与keV呈负相关, 形态变化最大时对应的能量段为40~90keV。所以, 此项研究确定以此能量范围内的CT值来计算能谱曲线斜率。结果显示, 在皮质期与实质期, 低分化组ccRCC的能谱曲线斜率均小于高分化组, 这与以往相关研究结果相符^[21]。出现该结果的原因与不同分化程度的ccRCC病理学特点有关, 肿瘤分级越高, 血供越差, 造影剂进入少, 能谱曲线斜率小。

有效原子序数所指为某化合物(或混合物)原子核所含质子数, 确定了Z就确定了该物质。通常通过有效原子序数来鉴别泌尿系结石成分。这些年, 有很多学者开始对有效原子序数在肿瘤的应用产生兴趣, 李健文等^[22]对有效原子序数在肾癌分型方面的应用进行探索, 他们发现在双能量CT有效原子序数(Z)上, ccRCC较nccRCC(非透明细胞癌)偏大。Mileto A等学者^[23]分析了有效原子序数在增强、非增强肾脏病变的应用情况, 发现肾癌的有效原子序数较肾囊肿更大。由于低级别肿瘤血管成熟, 进入肿瘤的碘对比剂较多, 而在测量病灶内碘含量方面, 有效原子序数可能更具直接性, 此项研究结果显示, 低级别ccRCC的有效原子序数大于高级别ccRCC, 与先前的学者研究一致。

不同分化程度的ccRCC的CT征象有所不同, 本研究结果显示, 在肿瘤最大径、肾盂(或肾周)脂肪侵犯方面, 高、低分化组存在显著区别, 此发现支持早期的研究成果, 高级别ccRCC肿瘤具备更大的直径, 累及肾实质周围的几率更高^[24-25], 与高级别肿瘤血管中内皮生长因子表达上调可能相关, 即在肿瘤Fuhrman分级增加的同时, 恶性程度愈高, 长速愈快, 侵袭活性愈强^[19]。Wei JY等学者^[7]通过二元Logistic回归分析表明坏死和ccRCC病理学分级存在联系, 但本研究对象中73%患者发生了坏死, 认为高、低分化组在此方面不存在明确区别, 可能与研究涉及的肿瘤体积偏大, 血供不足相关。

本研究中, 经ROC曲线分析发现, 皮质期70keVCT值、NIC值、能谱曲线斜率及有效原子序数区分高分化组与低分化ccRCC的诊断效能更高, 诊断效能最好的是皮质期NIC值, 此时对应的

AUC为0.857, 阈值为0.28, 得到的敏感度为85.71%、特异度为70%。本次研究中有1名高级别ccRCC病人因NIC值为0.48被错误归为高分化组, 但结合肿瘤直径较大, 且见肾周受累等CT征象最终准确分类, 所以, 能谱CT定量分析与CT征象相结合可以对高、低分化组ccRCC做出更为准确的诊断。有学者^[7]应用双源CT研究表明鉴别高、低分化组ccRCC的最适定量参数是皮质期能谱曲线斜率k, 且最佳NIC阈值为0.35, 两项研究的不同可能是受到了所用设备、扫描参数不同的影响。

本研究证实, 能谱CT的70keV单能量CT值、NIC值、能谱曲线斜率及有效原子序数可以作为评估ccRCC生物学行为的指标, 尤其是NIC值, 有助于临床治疗及预后评估。但本研究样本量有限, 仅有极少数的研究涉及有效原子序数在肾肿瘤的应用, 需要更大样本量进一步验证。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69 (1): 7-34.
- [2] Hirsch M S, Signoretti S, Dal Cin P. Adult renal cell carcinoma: a review of established entities from morphology to molecular genetics[J]. Surg Pathol Clin, 2015, 8 (4): 587-621.
- [3] Patel H D, Pierorazio P M, Johnson M H, et al. Renal functional outcomes after surgery, ablation, and active surveillance of localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12 (7): 1057-1069.
- [4] 高锡强. 根治性肾切除术与保留肾单位的肾部分切除术治疗肾癌的临床疗效对比[J]. 当代医学, 2019, 25 (3): 112-114.
- [5] Kuthi L, Jenei A, Hajdu A, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma subtypes diagnosed according to the 2016 WHO renal tumor classification: a study involving 928 patients. Pathol Oncol Res, 2017, 23 (3): 689-698.
- [6] 邱香, 郭亮, 丁小博, 等. 实性肾细胞癌的影像诊断与鉴别诊断[J]. 中华放射学杂志, 2020, 54 (9): 917-920.
- [7] Wei J, Zhao J, Zhang X, et al. Analysis of dual energy spectral CT and pathological grading of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) [J]. PLoS One, 2018, 13 (5): e0195699.
- [8] 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.
- [9] Minervini A, Lillas L, Minervini R, et al. Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma[J]. Cancer, 2002, 94 (10): 2590-2595.
- [10] Marcon J, Graser A, Horst D, et al. Papillary vs clear cell renal cell carcinoma. Differentiation and grading by iodine concentration using DECT—correlation with microvascular density[J]. Eur Radiol, 2020, 30 (1): 1-10.
- [11] Mileto A, Marin D, Ramirez-Giraldo JC, et al. Accuracy of contrast-enhanced dual-energy MDCT for the assessment of iodine uptake in renal lesions[J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 202 (5): W466-W474.
- [12] Marin D, Davis D, Roy Choudhury K, et al. Characterization of small focal renal lesions: diagnostic accuracy with single-phase contrast-enhanced dual-energy CT with material attenuation analysis compared with conventional attenuation measurements[J]. Radiology, 2017, 284 (3): 737-747.
- [13] Pourvaziri A, Parakh A, Mojtahed A, et al. Diagnostic performance of dual-energy CT and subtraction CT for renal lesion detection and characterization[J]. Eur Radiol, 2019, 29 (12): 6559-6570.
- [14] Dai C, Cao Y, Jia Y, et al. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes with different iodine quantification methods using single-phase contrast-enhanced dual-energy CT: Areal vs. volumetric analyses[J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43 (3): 672-678.
- [15] 赵娜, 程琦. CT能谱成像评价肾透明细胞癌核分级[J]. 中国医学影像学杂志, 2014, (9): 681-685.
- [16] Zhang C, Wang N, Su X, et al. FORCE dual-energy CT in pathological grading of clear cell renal cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 18 (6): 6405-6412.
- [17] Asayama Y, Yoshimitsu K, Nishihara Y, et al. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic correlation[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 190 (1): W28-34.
- [18] Zanotelli M R, Reinhart-King C A. Mechanical forces in tumor angiogenesis[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1092: 91-112.
- [19] McDonald D M, Baluk P. Significance of blood vessel leakiness in cancer[J]. Cancer Res, 2002, 62 (18): 5381-5.
- [20] 林晓珠, 李卫侠, 朱延波, 等. 宝石能谱CT在肿瘤诊断中的初步应用[J]. 诊断学理论与实践, 2010, 9 (2): 155-160.
- [21] 崔悦, 何花, 李文玲, 等. 双源CT能谱曲线及碘含量测定评估肾透明细胞癌分化程度的应用[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34 (2): 234-237.
- [22] 李健文, 周长圣, 张龙江, 等. 双能量CT电子云密度/等效原子系数(Rho/Z)在小肾癌中的应用[J]. 放射学实践, 2019, 34 (2): 163-166.
- [23] Mileto A, Allen BC, Pietryga JA, et al. Characterization of incidental renal mass with dual-energy CT: diagnostic accuracy of effective atomic number maps for discriminating nonenhancing cysts from enhancing masses[J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 209 (4): 221-230.
- [24] 李华秀, 李振辉, 寸红丽, 等. CT征象预测肾透明细胞癌Fuhrman分级的价值研究[J]. 实用放射学杂志, 2019, 35 (10): 1618-1622.
- [25] 叶倩倩, 周书梅, 高渐飞. 肾透明细胞癌CT征象与病理特征的关系[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (1): 138-140.

(收稿日期: 2020-04-25)

(校对编辑: 姚丽娜)