

## 论 著

## 肾透明细胞癌的CT表现与Ki67、MVD、P73表达的相关性研究\*

1. 陕西省咸阳市第一人民医院影像中心 (陕西 咸阳 712000)

2. 兰州大学第二临床医院放射科 (甘肃 兰州 730030)

杨毅<sup>1</sup> 周俊林<sup>2</sup> 郭玲<sup>3</sup>  
董驰<sup>4</sup>

**【摘要】目的** 探讨肾透明细胞癌的CT表现与Ki67、MVD、P73表达的相关性,通过CT表现评价其部分生物学行为。**方法** 分析经手术病理证实的30例肾透明细胞癌的CT表现,同时对其进行相关免疫组化染色,分析肾透明细胞癌的CT表现及其与MVD、Ki67、P73表达的相关性。**结果** 肾透明细胞癌中的囊变坏死、肿瘤边界、最大强化程度及大小均与Ki67、MVD、P73表达正相关( $P<0.05$ ),肿瘤出血与MVD、Ki67表达有统计学意义( $P<0.05$ ),而与P73表达无关( $P>0.05$ ),钙化与Ki67、MVD、P73表达无统计学差异( $P>0.05$ )。**结论** 1、通过MSCT扫描,可以对肾透明细胞癌进行比较准确的术前诊断。2、肾透明细胞癌的部分CT征象与Ki67、MVD、P73的表达具有相关性,可能在一定程度反映出肿瘤的生物学特性。

**【关键词】** 计算机体层摄影; 肾细胞癌; Ki67抗原; 微血管密度; P73抗原

**【中图分类号】** R445.3; R737.11

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 甘肃省自然科学基金项目(编号:1107RJZA251)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2015.01.17

通讯作者: 周俊林

## A Correlative Study between CT Features and the Expression of Ki67 and MVD, P73 in Clear Renal Cell Carcinoma\*

YANG Yi, ZHOU Jun-lin, GUO Ling, et al. Department of Medical Imaging, the First People's Hospital of Xianyang, Xianyang Shanxi 712000, China; Department of Radiology, the Second Clinical Hospital of Lanzhou University, Lanzhou Gansu 730030, China

**[Abstract] Objective** To study the correlation between CT features and the expression of Ki67 and MVD, P73 in clear renal cell carcinoma (CCRCC). So as to evaluate CT features of CCRCC and its biological behaviour. **Methods** To analyse the CT features of 30 cases with CCRCC which were confirmed by operation and pathology. The expression of MVD, Ki67, P73 of the collected organic material were confirmed by Immunohistochemical staining, then analyzed the relationship between CT features and the expression of MVD and Ki67, P73. **Results** 1, The expression of Ki67, MVD, P73 and MVD of CCRCC are positively related to the tumor boundary, the largest enhanced degree, the biggest tumors size ( $P<0.05$ ). The positive expression of Ki67 and MVD are related to hemorrhage of the tumors ( $P<0.05$ ), but has nothing to do with the expression of P73 ( $P>0.05$ ). There is no statistical difference between calcification and the expression of Ki67, MVD, P73 ( $P>0.05$ ). **Conclusion** 1, An accurate preoperative diagnosis of CCRCC can be made by MSCT scanning. 2, Some of CT features of CCRCC have correlation with the expression of Ki67, MVD and P73, it illustrate that CT manifestation of CCRCC may reflect the biological characteristic of the tumors partly.

**[Key words]** Computed Tomography; Renal Cell Carcinoma; Ki67 Antigen; Microvascular Density; P73 Antigen

肾细胞癌起源于肾脏近曲小管上皮细胞,是肾脏最常见的原发肿瘤<sup>[1]</sup>,目前肾癌的检查方法较多,但CT仍然是应用最广泛的肾癌检查方法<sup>[6]</sup>。本研究将肾透明细胞癌的CT表现与肿瘤组织的MVD、Ki67、P73的表达进行对比研究,探讨它们之间的相关性,以求更进一步提高术前诊断符合率,并为其术前方案的制定及预后评价提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 一般资料** 收集经手术病理证实的30例肾透明细胞癌病例,包括男性18例,女性12例,年龄32~70岁,平均45岁。30例中18例为体检中偶然发现,5例腰痛,4例出现肉眼血尿。

**1.2 设备及扫描方法** 应用西门子SENSATION64排螺旋CT行双肾CT平扫及三期动态增强扫描。使用高压注射器由前臂静脉注入非离子造影剂(碘海醇,300mg I/ml)60~80ML不等,流速为3~5ml/s,螺距1.2,层厚8mm,扫描过程在病人平静呼吸下屏气后进行。

**1.3 病理染色** 收集蜡块标本进行切片、烤片,随后行HE及S-P法免疫组化染色。

**1.4 影像学观察指标** 由两位副高以上职称的放射诊断专家,采取双盲法对所收集肾癌病例的囊变及坏死、大小、出血、强化程度等CT征象进行分析,记录分析结果。

表1 肾透明细胞癌的CT征象与Ki67、MVD、P73表达的关系

CT征象	例数	MVD值	P值	Ki67			P值	P73				P值
				+	++	+++		-	+	++	+++	
有	26	67.50 ± 9.03	0.001	9	14	3	0.010	4	4	16	2	0.009
坏死囊变	4	31.75 ± 6.24		1	0	3		0	0	1	3	
有	3	65.5 ± 12.33	0.035	0	0	3	0.001	0	1	1	1	0.509
出血	27	45.3 ± 15.62		10	14	3		4	3	16	4	
无	4	65.25 ± 11.58	0.774	0	2	2	0.163	0	0	2	2	0.227
钙化	26	63.40 ± 10.29		10	12	4		4	4	15	3	
无	6	44.75 ± 10.74	0.045	3	2	1	0.003	2	2	1	1	0.003
清楚	24	64.40 ± 11.24		7	12	5		2	2	16	4	
肿瘤边界	3	29.00 ± 3.60	0.001	3	0	0	0.036	0	1	0	2	0.040
不清楚	27	69.20 ± 11.79		7	14	6		4	3	17	3	
≤40hu	13	38.17 ± 17.89	0.038	7	4	1	0.018	3	3	6	1	0.044
最大强化程度	17	61.00 ± 18.30		3	10	5		1	1	11	4	
>40hu												
≤5cm												
>5cm												

注: P<0.05具有统计学意义

**1.5 统计学处理** 所有数据采用SPSS13.0进行处理,实验数据以平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。计数资料时采用卡方检验进行显著性检验,以P<0.05为有显著性差异。资料为等级资料时,采用spearman等级相关,P<0.05为具有统计学的差异性。

## 2 结果

**2.1 CT表现** 30例肾透明细胞癌26例出现囊变坏死,出血3例,4例病灶内可见钙化,边界不清楚24例,27例皮质期强化值>40Hu,17例肿块直径>5cm。

**2.2 病理、免疫组化结果** HE染色,癌细胞排列呈腺泡样,胞浆透明,核小深染。10例肾透明细胞癌Ki67(+),14例(++),4例(+++);MVD表达均数为56.32±8.65;P73表达(-)为4

例,(+)4例,(++)16例,(+++)  
2例。

**2.3 肾透明细胞癌的CT征象与Ki67、MVD、P73表达的关系** 肾透明细胞癌中的囊变坏死、肿瘤边界、最大强化程度及大小均与Ki67、MVD、P73表达正相关(P<0.05),肿瘤出血与MVD、Ki67表达有统计学意义(P<0.05),而与P73表达无关(P>0.05),钙化与Ki67、MVD、P73表达无统计学差异(P>0.05),见表1。

## 3 讨论

**3.1 肾透明细胞癌病理特点及CT表现** CCRCC约占肾细胞癌的70%,是肾癌中最常见的亚型,一般以男性多见,5年生存率约55~60%<sup>[2,3]</sup>,明显低于乳头状肾癌和肾嫌色细胞癌的患者<sup>[4-6]</sup>。肾透明细胞癌的质地通常不均,切

面多呈实性,肿瘤内部的出血、坏死及囊变比较常见。镜下可见肿瘤的细胞较大,多可见大量淡染而透明的细胞浆。MSCT对CCRCC的定性诊断主要依据是肿瘤组织的强化程度及其强化方式,研究表明,大多数CCRCC在增强扫描中的皮质期CT值多可升至100Hu以上<sup>[7]</sup>。本组研究30个病例中,有25例在强化值超过100HU,接近或超过肾皮质的强化程度,随后几期强化迅速减弱,呈现“快进快出”的典型特点。韩希年等<sup>[20]</sup>对165例经手术病理证实的肾透明细胞癌病例的CT平扫及增强表现进行了研究,138例肿瘤内部表现为不均匀密度,说明肾透明细胞癌很易出现囊变及坏死。本组30例病例中有26例出现了囊变坏死,其中直径>5cm的全部可见坏死区,平扫表现为密度极不均匀,边界不清,CT值<20HU,增强扫

描坏死低密度区无明显强化,但周围的肿瘤实性部分仍呈明显强化,这也是区别于其它肾囊性病变的重要特点。

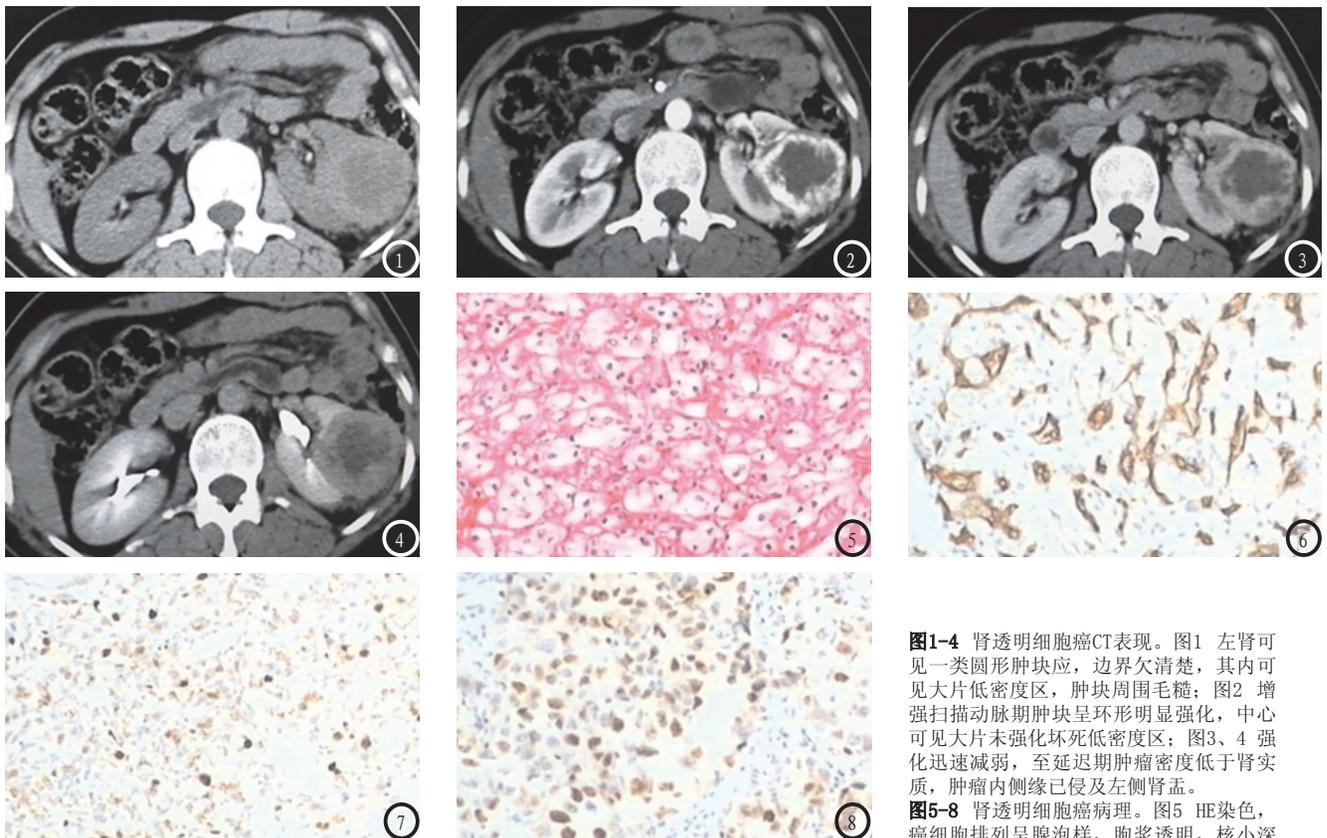
**3.2 肾透明细胞癌的部分CT表现与MVD、Ki67、P73表达的相关性** Ki67是一种与细胞生长周期有关的抗原,广泛应用于与细胞的增殖活性、肿瘤的生长方式等多种生物学行为的关系的研究。MVD即微血管密度,是目前最常用的肿瘤血管生成衡量指标,它被认为是肿瘤血管生成的“金标准”<sup>[8]</sup>。Cato等认为,MVD是肾癌预后的重要指标<sup>[9]</sup>。P73很有可能是P53大家族中的一员<sup>[10]</sup>,其基因的表达符合“two gene in one”的模式,可能兼有癌基因和抑癌基因的双重特性<sup>[11,12]</sup>。

研究表明<sup>[13,14]</sup>,坏死是由于肿瘤的生长速度超过了肿瘤管血液供应而出现的表现。本组病

例中有26例出现坏死、囊变,占到病例总数的87%,直径>5cm的坏死囊变占到100%,而坏死囊变的MVD值约为 $67.50 \pm 9.03$ ,远高于无囊变的 $31.75 \pm 6.24$  ( $P < 0.05$ ),两者之间有明显统计学差异。可能由于肿瘤的生长速度过快,局部缺氧刺激VEGF等因子表达增加,从而引起MVD值增高。同时本组肿瘤坏死囊变组Ki67及P73的表达也远远高于无囊变组 ( $P < 0.05$ ),说明肿瘤的生长迅速及坏死囊变在一定程度上反映出肿瘤的恶性程度。魏晓辉、周俊林<sup>[15]</sup>等研究表明,随着颅内血管外皮细胞瘤囊变和坏死的MRI评分值的不断增高,肿瘤的P73阳性表达水平也明显提高,反映出该肿瘤的囊变、坏死与P73基因的表达程度正相关,这也与本研究结果一致。本组出血的病例MVD值及Ki67阳性表达明显高于未出血病

例,可能提示在富血供和增殖迅速的肿瘤中容易出现瘤内出血。如果在肿瘤在CT扫描中表现为边缘模糊不清,则说明肿瘤的生长较快且具有更高的恶性程度<sup>[16]</sup>。本组边界不清的肿瘤的Ki67、MVD、P73表达明显高于边界清楚组 ( $P < 0.05$ ),这些指标的高表达,反应出了肾透明细胞癌的富血供的特点,而血流的丰富也更加促进了肿瘤的增殖速度,使肿瘤在CT表现中呈现出其浸润生长的特征,P73的高表达也反映出浸润生长是恶性肿瘤的一个显著特点。

肿瘤动脉期的最大强化值可以大致反映出肿瘤内部血管的形成及分布情况。本组强化值>40HU的肿瘤Ki67、MVD、P73表达明显高于对照组的病例,30例中有27例强化净值超过了40HU,说明该肿瘤的血供非常丰富,这也



**图1-4** 肾透明细胞癌CT表现。图1 左肾可见一类圆形肿块,边界欠清楚,其内可见大片低密度区,肿块周围毛糙;图2 增强扫描动脉期肿块呈环形明显强化,中心可见大片未强化坏死低密度区;图3、4 强化迅速减弱,至延迟期肿瘤密度低于肾实质,肿瘤内侧缘已侵及左侧肾盂。  
**图5-8** 肾透明细胞癌病理。图5 HE染色,癌细胞排列呈腺泡样,胞浆透明,核小深染(X100);图6 CD34染色,血管内皮细胞呈棕黄色,显示血管非常丰富(X40);图7、8 分别为Ki67和P73染色,细胞核呈深棕色或棕黄色Ki67表达++,P73表达+++ (X100, X200)。

染(X100);图6 CD34染色,血管内皮细胞呈棕黄色,显示血管非常丰富(X40);图7、8 分别为Ki67和P73染色,细胞核呈深棕色或棕黄色Ki67表达++,P73表达+++ (X100, X200)。

更有利于肿瘤的生长和转移,而生长方式和转移又反映出了肿瘤的恶性程度,说明肾透明细胞癌的最大强化值能够在一定程度反映出它的生长特点和恶性程度的高低。

孔文等<sup>[17]</sup>发现在肾脏各种肿瘤中肾脏恶性肿瘤占到了94.7%,良性肿瘤仅为5.3%,而伴随着肿瘤的不断增大,良性者发生率则逐渐减少。我们的研究显示肾透明细胞癌的大小与Ki67、MVD及P73的表达有统计学差异( $P < 0.05$ ),说明随着肿瘤的增大,细胞增殖能力越强,恶性程度就更高。

肾透明细胞癌是肾癌发病率最高的一种亚型,恶性程度较高,大多具有比较典型的CT表现,在动脉期的显著强化是区别与其它亚型的重要特征。肿瘤的坏死囊变、最大强化值、出血等均与Ki67、MVD和(或)P73表达相关,通过对CT表现的分析,可以间接反映出肿瘤的部分生物学特性,为临床治疗方案选择提供参考,并可一定程度预测治疗效果。

### 参考文献

1. Bosniak, M.A. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors[J]. *Urol Clin North Am*, 1993. 20(2): 217-230.
2. Bonsib, S.M. Risk and prognosis in renal neoplasms, A pathologist's prospective[J]. *Urol Clin North Am*, 1999. 26(3): 643-660.

3. Soyer, P. et al., Renal cell carcinoma of clear type: correlation of CT features with tumor size, architectural patterns, and pathologic staging[J]. *Eur Radiol*, 1997. 7(2): 224-229.
4. 陶磊,陈自谦,张俊祥等.肾嫌色细胞癌的MSCT及MRI影像表现分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2013, 11(6): 75-78.
5. Herts, B.R. et al., Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002. 178(2): 367-372.
6. Sheth, S. et al., Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT[J]. *Radiographics*, 2001. 21(7): 237-254.
7. Kim, J.K. et al., Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR Am J Roentgenol*[J], 2002. 178(6): 1499-1506.
8. Brekken, R.A. and P.E. Thorpe, Vascular endothelial growth factor and vascular targeting of solid tumors[J]. *Anticancer Res*, 2001. 21(6B): 4221-4229.
9. Yoshino, S., M. Kato, and K. Okada, Prognostic significance of microvessel count in low stage renal cell carcinoma[J]. *Int J Urol*, 1995. 2(3): 156-160.
10. Kaghad, M. et al., Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers[J]. *Cell*, 1997. 90(4): 809-819.
11. Kovalev, S. et al., Expression

- level, allelic origin, and mutation analysis of the p73 gene in neuroblastoma tumors and cell lines[J]. *Cell Growth Differ*, 1998. 9(11): 897-903.
12. Cai, Y.C., et al., Molecular alterations of p73 in human esophageal squamous cell carcinomas: loss of heterozygosity occurs frequently; loss of imprinting and elevation of p73 expression may be related to defective p53[J]. *Carcinogenesis*, 2000. 21(4): 683-689.
13. Pockaj, B.A. et al., Reduced T-cell and dendritic cell function is related to cyclooxygenase-2 overexpression and prostaglandin E2 secretion in patients with breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2004. 11(3): 328-339.
14. Liu, J. et al., The role of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor-C in lymphatic metastasis of gastric cancer[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2004. 43(11): 841-844.
15. 魏晓辉,周俊林等.颅内血管外皮细胞瘤囊变坏死与P73表达相关性的研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010. 21(1): 9-12.
16. Li, Y. et al., Alterations in the peripheral blood lymphocyte CD25 and Ki67 indices in renal cell carcinoma and their significance: a preliminary study[J]. *Urol Int*, 2008. 81(4): 447-451.
17. 孔文,张进等.肾肿瘤大小与良恶性及组织学亚型的关系[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2012. 33(2): 88-92.

(本文编辑:汪兵)

【收稿日期】2014-12-09