

## ·论 著·

## 肾透明细胞癌多层螺旋CT增强与肿瘤血管形成的相关性

申艳光 苏兰芳

**摘要:**目的 探讨肾透明细胞癌MSCT增强征象与肿瘤血管形成的相关性。方法 回顾性分析50例肾透明细胞癌MSCT增强征象与MVD、VEGF表达的关系。结果 (1)50例CRCC的MVD平均为 $(34\pm 10.78)$ 条/视野,VEGF阳性表达率94%(47/50)。MVD与VEGF的阳性表达无相关性( $r=0.0502, P>0.05$ )。(2)CT征象与MVD及VEGF的表达 肿瘤直径 $>3.0\text{cm}$ 组,肿瘤内有出血坏死组,有静脉癌栓组的VEGF阳性表达、MVD均高于相对组,各组间均有统计学意义( $P<0.05$ );有淋巴结转移组及无假包膜组的MVD均高于相对组,各组间均有统计学意义( $P<0.05$ )。CMP期肿瘤强化CT值、强化程度、强化比值与MVD呈正相关( $r$ 分别为0.817、0.812及0.457,  $P$ 均 $<0.05$ )。(3)本组CRCC I期13例,II期15例,III期13例,IV期9例。MSCT对CRCC检出率、定性诊断正确率均为100%,分期正确率88%(44/50)。结论 肾透明细胞癌的MSCT增强影像特征可客观反映CRCC中MVD及VEGF的阳性表达,可无创地判断RCC的发生、发展、侵袭和转移,能为临床选择抗肿瘤血管生成治疗提供影像依据。

**关键词:** 肾癌 透明细胞 体层摄影术 X线计算机

中图分类号:R737.11 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2012)7-844-04

Correlation between tumor angiogenesis and imaging features of multiphasic spiral computed tomography in clear renal cell carcinoma. SHEN Yan-guang, SU Lan-fang. (Department of Radiology, Affiliated Hospital of Hainan Medical College Haikou, 570102, Hainan, P. R. China)

**Abstract:** Objective To evaluate the correlation between imaging features of multiple spiral computed tomography (MSCT) and tumor angiogenesis in clear renal cell carcinoma (CRCC). **Methods** Fifty patients with CRCC diagnosed by pathology underwent MSCT examinations. MVD and the expression of VEGF were examined immunohistochemically using SABC techniques. **Results** The mean MVD in 50 CRCC cases was  $34\pm 10.78$ . The positive expression rate of VEGF were 94% (47/50). There were no correlation between the MVD and the expression of VEGF in CRCC ( $r=0.0502, P>0.05$ ). The MVD and positive expression of VEGF in groups of CRCC with diameter larger than  $3.0\text{cm}$ , central necrosis and intravenous tumor emboli were obviously higher than those in the contrast group ( $P<0.05, <0.05, <0.05$ ). The MVD in groups of CRCC with lymph node metastasis and non-pseudocapsule were higher than the contrast group ( $P<0.05, <0.05$ ). In the CMP of CRCC, there were the positive correlation between the enhanced Hounsfield's units and the MVD, the degree of enhancement correlated and MVD, reinforcement ratio and MVD ( $P<0.05$ ). (3) The pathologic Robson staging of CRCC was as follows: I in 15 cases, II in 15 cases, III in 13 cases, IV in 9 cases. The detection and characterization rate as well as accuracy of staging before operation about 50 CRCC of multiphasic MSCT scans were 100%, 100% and 88%, respectively. **Conclusion** Some features of multiphasic enhanced scan by MSCT are closely correlated with MVD and expressions of VEGF in CRCC, which could be a noninvasive method in predicting aggressiveness and metastasis.

**Key words:** Renal cell carcinoma; Clear cell; Tomography; X-ray computer

肾透明细胞肾癌(Clear renal cell carcinoma, CRCC)是原发性肾细胞癌最常见亚型,占原发性肾细胞癌的67.6~76.2%<sup>[1]</sup>,具有血供丰富、恶性程度较高、转移早及预后差等特征。肿瘤血管生成是CRCC生长、浸润及转移的基础,目前多采用肿瘤微血管密度(Microvessel density, MVD)及血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)来评价肿瘤血管生成情况,也是评价CRCC恶性程度、疗效及预后的重要免疫组织化学指标<sup>[1]</sup>,而这时术后检查评价。本研究旨在探讨术前通过CRCC的MSCT增强征象来预估MVD及VEGF表达,为临床选择抗血管生成治疗提供影像学依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集山西医科大学第一医院2006年9月~2008年4月及海南医学院附属医院2008年10月~2012年4月并经术后病理证实的CRCC 50例,其中男34例,女16例,年龄18~84岁,平均63.2岁。21例有临床症状和(或)体征,血尿15例、腰困痛10例、腹部肿块5例;无临床症状或和体征29例。术前均未行针对肿瘤的治疗。MSCT检查与手术时间间隔1个月以内。

1.2 检查设备及方法 采用德国西门子公司EMOTION型SCT扫描机及GE Lightspeed 64层螺旋CT扫描机,扫描范围先常规由膈顶至双肾下极平扫,层厚

作者单位 海南医学院附属医院放射科,海南 海口 570102

作者简介 申艳光(1975~),男,汉族,山西人,硕士,主治医师(讲师),研究方向 影像诊断。

5mm;后以层厚3~5mm行三期增强扫描,高压注射器经静脉注射对比剂优维显75~100mL(1.5ml/kg体重),速度为3.5mL/s。对肿瘤实质感兴趣区(Region of interest, ROI)进行病灶内CT值测定,尽可能避开血管及液化坏死区。

术后病理标本标记位置关系,保证RCC取材部位与影像所选兴趣部位一致。标本经10%中性缓冲甲醛固定,常规石蜡包埋固定,连续切片,厚度 $\leq 4\mu\text{m}$  4张,行HE染色和免疫组织化学抗生物素-生物素-过氧化物酶复合法(SABC法)染色(采用鼠抗人原始造血细胞单克隆抗体CD<sub>34</sub>、兔抗人VEGF单克隆抗体及SP免疫组化试剂盒,购于北京中杉金桥生物技术公司)。

1.3 结果判定 MSCT图像及病理切片均采用双盲法,各由两名经验丰富的本科室医师独立阅评,对二者意见不一致时以工作年限高的为准。

1.3.1 影像资料分析指标 主要指标:①肿瘤大小;②肿瘤有无假包膜;③静脉癌栓;④淋巴结转移;⑤远隔脏器转移;⑥CMP期肿瘤强化程度(肿瘤强化最大CT值-肿瘤平扫CT值);⑦肿瘤强化CT比值(强化程度/肿瘤平扫CT值);⑧正常肾皮质强化CT值。

1.3.2 MVD结果判定 以CD<sub>34</sub>染色阳性的任何1个棕黄色的内皮细胞或内皮细胞簇作为1条微血管,只要结构不连,其分支也作为1条微血管。先在低倍镜下全面观察,然后在 $\times 400$ 倍镜下计数MVD,视场面积为 $409552\mu\text{m}^2$ ;以单个视野最高的微血管数目来表示,不计平均值<sup>[2,3]</sup>。

1.3.3 VEGF结果判定 VEGF以细胞质染成棕黄色或黄色为阳性细胞,高倍视野( $\times 400$ )下观察呈颗粒状。以阳性细胞数 $>10\%$ 为阳性, $\leq 10\%$ 为阴性<sup>[2,3]</sup>。

1.3.4 CRCC的病理组织分型、分期 分别采用WHO 2004年RCC的组织学分型、Robson分期。

1.4 统计学处理 应用SPSS 11.0软件包行数据处理,计量资料经检验呈正态分布,比较用 $t$ 检验,采用Pearson相关分析。计数资料比较用 $\chi^2$ 检验,采用Spearman等级相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 病理结果 (1)50例均为透明细胞癌。双肾均为单发病灶,左肾18例,右肾32例;上中极18例,中下极18例,下极14例。肿瘤形态多为圆形及类圆形,最大径为2~20.5cm,11例小肾癌。(2)分期:I期13例,II期15例,III期13例,IV期9例。(3)50例平均MVD( $34\pm 10.78$ )条/视野。VEGF阳性表达41例,阴性9例(阳性表达率94%)。MVD与VEGF阳性表达无相关性( $r_s=0.0502$ , $P>0.05$ )。

2.2 影像特征与MVD、VEGF的表达关系 (1)MSCT征像与MVD、VEGF表达见表1、2。(2)50例CMP期肿瘤强化CT值(平均 $126.082\pm 26.592\text{Hu}$ )与正常侧肾皮质( $147.498\pm 24.69$ )相比,差异有统计学意义( $t=10.920$ , $P<0.05$ )。46例CRCC多期增强呈快进快退明显强化型,4例慢进慢退中度强化型。(3)本组CRCC的检出率、定性诊断正确率均为100%,分期正确率为88%(44/50)。

## 3 讨论

原发性肾癌的最常见亚型是透明细胞癌,也是常见的富血供肿瘤,其恶性程度高、转移早、预后差同样与其大量肿瘤血管形成有关。MSCT增强检查是术前无创性评价CRCC肿瘤血管形成的常用检查,包括多期增强、CT灌注成像等,均用来评价肿瘤血管情况,预估判断肿瘤组织的恶性程度、肿瘤的分型、分级及

表1 RCC的MSCT征象与MVD、VEGF表达的关系

Table 1 Correlation between MVD, VEGF and imaging features of MSCT in clear renal cell carcinoma

MSCT征像 Imaging features		例数 No. case	VEGF		$P$	MVD( $\bar{x}\pm s$ )	$t$	$P$
			阳性 Positive	阴性 Negative				
瘤体最大径 Tumor size	$>3\text{cm}$	34	33	1	$<0.05$	40.46 $\pm$ 12.6	-2.96	0.006
	$\leq 3\text{cm}$	16	8	8		25.00 $\pm$ 1.79		
假包膜 Pseudocapsule	+	16	13	3	$>0.05$	21.50 $\pm$ 3.11	-2.83	0.009
	-	34	28	6		38.42 $\pm$ 11.73		
中心坏死出血囊变 Tumor necrosis	+	35	35	0	$<0.01$	39.24 $\pm$ 11.63	-3.17	0.004
	-	15	6	9		22.40 $\pm$ 3.36		
静脉癌栓 Intravenous tumor embolus	+	25	24	1	$<0.05$	54.20 $\pm$ 7.66	3.98	0.000
	-	25	17	8		33.00 $\pm$ 11.29		
淋巴结转移 Lymph node metastases	+	16	15	1	$>0.05$	39.83 $\pm$ 9.24	3.59	0.001
	-	34	26	8		29.08 $\pm$ 11.18		
钙化 Calcification	+	3	3	2	1	30.50 $\pm$ 14.12	0.48	0.637
	-	47	40	7		34.54 $\pm$ 13.56		

表2 CMP期CRCC强化CT值、强化程度、强化比值与MVD的相关性

Table 2 Correlation between degree of enhancement ,ratio of enhancement and MVD of CRCC in CMP

皮质期CMP	测量值 Value(Hu)	MVD( $\bar{x}\pm s$ )	r	P
CMP期肿瘤CT值(HU)CT Density of tumor	126.08±34.65		0.817	<0.0001
CMP期肿瘤强化程度(HU)Degree of enhancement	95.948±24.814	34±10.78	0.812	<0.0001
CMP期肿瘤强化比值Ratio of enhancement	3.67 ± 0.12		0.454	0.012

注 强化程度= CMP期肿瘤CT值-平扫CT值,强化CT比值=(强化程度/平扫CT值)Note :Degree of enhancement= CT Density of tumor in CMP- CT Density of tumor in plain scan Ratio of enhancement= Degree of enhancement/ CT Density of tumor in plain scan

预后<sup>[4]</sup>。尽管CT灌注成像能较好的反映肿瘤血管形成及血流动力学改变,但不是常规检查,而且不适宜临床大规模应用,X线辐射剂量较大。

3.1 MSCT征象与肿瘤MVD、VEGF阳性表达的关系 肿瘤生长依赖肿瘤新生血管网形成,而VEGF是调控肿瘤血管网形成的最有效血管生长因子之一,因此计数肿瘤MVD及VEGF的表达可作为评价肿瘤血管形成的免疫组学指标。由表1知:直径>3.0cm组,肿瘤有出血坏死组,有静脉癌栓组的VEGF阳性表达均高于相对应组( $P<0.05$ )。有淋巴结转移组及无假包膜组MVD均高于相对应组( $P<0.05$ ),而VEGF的阳性表达间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。由此表明CRCC体积越大、恶性度越高,其VEGF阳性表达越多,MVD越大,也越易于淋巴结转移及静脉癌栓形成。钙化与VEGF的阳性表达及MVD多少无明显相关性。

表2表明肿瘤强化CT值及强化程度越高,则肿瘤MVD越高,因此可以通过肿瘤的强化情况来反映肿瘤的MVD情况。机制为由于肿瘤血管内皮细胞结构不完整,血管无收缩、舒张功能,MVD增大,肿瘤内血流灌注量明显增多<sup>[5]</sup>,因此大量对比剂随着血流进入肿瘤内而使肿瘤强化明显,直接反映了肿瘤MVD较丰富。CRCC本身为富血管性肿瘤,因此对比剂更易、更多的进入肿瘤,说明通过CT增强检查能真实的反映CRCC的肿瘤血管形成情况。但本研究提示VEGF与MVD无明显相关性,与杜熠等<sup>[6]</sup>结论相符,即肿瘤血管生成中受多因子调控(如碱性成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子等),说明VEGF是作用较强的血管生成因子,但却不是唯一的。

上述说明小肿瘤生长缓慢,常有假包膜,变性坏死少见,VEGF表达常阴性;当肿瘤直径突破3cm,生长加快突破包膜,肿瘤内常缺血、缺氧而变性坏死,肿瘤恶性程度增加,癌栓形成、淋巴结转移及远程转移机率增加,此VEGF表达常为阳性,MVD增加明显,反映了VEGF所具有的生物学功能<sup>[7]</sup>。本组46例CRCC的快进快退明显强化的类型说明了肿瘤是富血管及富血供肿瘤,因此CRCC的强化征象能反映VEGF的

阳性表达及肿瘤MVD的丰富程度。且Song等<sup>[8]</sup>、陈学军等<sup>[9]</sup>研究表明肾细胞癌中VEGF高表达,与肿瘤恶性程度、进展、转移及预后显著相关,且MVD与VEGF相比,MVD是个较好的预后因子。

3.2 MSCT多期增强扫描对CRCC的诊断价值

3.2.1 对CRCC的检出价值 本组CRCC检出率为100%。在NP及EP与正常肾实质密度差异最大,易于检出。而本组在CMP对CRCC检出率与NP及EP一样,原因有:(1)本组CRCC在CMP多明显强化(46例),但多低于正常肾皮质强化程度而易于检出。(2)其次本组CRCC最大径大于3cm的较多,最小的为2cm,因而CMP易于检出。所以多期增强对于病灶检出、显示肿瘤血管形成必不可少。

3.2.2 对CRCC定性诊断、分期判断的价值 CRCC的定性诊断依赖于肿瘤的强化及周围侵袭征象。CRCC血供丰富,CMP强化明显而易于判断,但一些弥漫出血的CRCC在CMP强化不明显(本组4例)易误判。但基于恶性肿瘤具有侵袭及转移的特性,本组病例直径多较大,且无假包膜、侵犯周围征象及远处转移征象较多,为定性诊断提供了较多依据,所以本组病例定性诊断正确率为100%。本肿瘤最大径≤3cm组瘤周常有完整的假包膜(由肾组织受压变性、纤维化而形成,而最大径>3cm组的常无完整的假包膜或无假包膜,其MSCT表现为完整或不完整的环状低密度影,NP期易检出<sup>[10]</sup>。而本组6例CMP期也易检出,可能与肿瘤较小且突出肾轮廓外有关。

本组分期正确率为88%(44/50) 2例I期RCC过估为II期,因肿瘤较小但突出到肾轮廓之外,不能显示肾包膜是否被突破。1例因巨大单发淋巴结压迫下腔静脉而误诊为下腔静脉癌栓。3例因肿瘤与腰大肌粘连误判为IV期。与文献报道准确度达72%~90%,MSCT是RCC较好的分期方法相符<sup>[11]</sup>。

3.3 CRCC的MSCT鉴别诊断 主要与肾嗜酸细胞瘤、肾无脂肪血管平滑肌脂肪瘤、成人肾母细胞瘤等多血供肿瘤鉴别诊断。易于与肾嫌色细胞癌、乳头状细胞瘤及肾球旁细胞瘤等少血供肾肿瘤鉴别。肾嗜酸细胞瘤在CMP期强化程度不易与CRCC鉴别,但



CT及MRI能显示中心瘢痕有一定的特异性诊断价值<sup>[12]</sup>,而CRCC易于液化坏死<sup>[13]</sup>。肾无脂肪血管平滑肌脂肪瘤CMP期强化程度一般低于CRCC,多呈中度强化,且在NP期强化程度增加,即有延迟性强化特点<sup>[14]</sup>,与CRCC有区别。成人肾母细胞瘤好发于20~30岁年轻人,女多于男,生长快,体积大,转移出现较早;与CRCC多见于中老年人有区别,恶性影像特征较多,较易于鉴别。

## 参考文献

- [1] Wechsel HW, Feil G, Bichler KH, et al. Serologic angiogenesis factors and microvascular density in renal cell carcinoma: two independent, Parameters[J]. Anticancer Res, 2000, 20(6D): 5117-5120.
- [2] Paradis V, Lagha NB, Zeimoura L, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas[J]. Virchows Arch, 2000, 436(4): 351-356.
- [3] Song KH, Song J, Jeong GB, et al. Vascular endothelial growth factor-its relation to neovascularization and their significance as prognostic factors in renal cell carcinoma[J]. Yonsei Med J, 2001, 42(5): 539-546.
- [4] Xu N, Hua J, Cai WM. Preliminary Study of the CT Perfusion Imaging Features in Clear Cell Carcinoma of Kidney[J]. Radio Practice, 2006, 21(5): 464-467(In Chinese)  
(许楠, 华佳, 柴伟明. 肾透明细胞癌CT灌注成像特点的研究[J]. 放射学实践, 2006, 21(5): 464-467.)
- [5] Xia J, Lei Y. Application of Multi-slice Helical Computed Tomography (MSCT) Perfusion to Renal Tumors and Its Relationship with Molecular Pathology[J]. China Tumor, 2009, 18(9): 593-596(In Chinese)  
(夏军, 雷益. 多层螺旋CT灌注成像在肾肿瘤中的应用及与分子病理学的相关性[J]. 中国肿瘤, 2009, 18(9): 593-596.)
- [6] DU Y, SHI GF, XU Q, et al. Correlation between spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis in renal cell carcinoma [J]. Chin J Med Imaging Technol, 2006, 22(5): 754-757 (In Chinese)  
(杜熠, 时高峰, 许茜, 等. 肾癌螺旋CT灌注成像与微血管生成的相关性研究[J]. 中国医学影像技术, 2006, 22(5): 754-757.)
- [7] Dvorak Am, Feng D. The vesiculo-vacuolar organelle (VVO): a new endothelial cell permeability organelle[J]. J Histochem Cytochem, 2001, 49(4): 419-432.
- [8] Song KH, Song J, Jeong GB, et al. Vascular endothelial growth factor its relation to neovascularization and their significance as prognostic factors in renal cell carcinoma[J]. Yonsei Med J, 2001, 42(5): 539-546.
- [9] Chen XJ, GAO JB, YANG XH, et al. Study on the correlation between SCT features and pathology MVD expressions of VEGF in renal cell carcinoma[J]. Chin J Radiol, 2005, 39(4): 394-398(In Chinese)  
(陈学军, 高剑波, 杨学华, 等. 肾细胞癌螺旋CT征象与病理、微血管密度及血管内皮生长因子表达间关系的研究[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(4): 394-398.)
- [10] Zhou JZ, Chen XJ. CT Diagnosis of Multiple Renal Cell Carcinoma[J]. Clinic Radiol J, 2009, 28(5): 667-669(In Chinese)  
(周建中, 陈学军. 多发性肾细胞癌的CT诊断[J]. 临床放射学杂志, 2009, 28(5): 667-669.)
- [11] Hao CJ, Ren K, Cui XY, et al. Value of MSCT MPR in preoperative staging of renal carcinoma[J]. China Med Imaging Technol, 2009, 25(6): 1121-1122(In Chinese)  
(郝春娟, 任克, 崔兴宇, 等. 多层螺旋CT多平面重组对肾癌术前临床分期的价值[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(6): 1121-1122.)
- [12] He W, Liu JY. Characteristic finding of renal oncocytoma and clear-cell renal cell carcinoma with multiphase CT[J]. China Radiology, 2011, 45(12): 1203-1206(In Chinese)  
(何为, 刘剑羽. 肾嗜酸细胞腺瘤与透明细胞癌的多期螺旋CT增强特征对比研究[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(12): 1203-1206.)
- [13] Xin Y, Bi WJ, Sun Q J, et al. CT Diagnosis of Renal Oncocytoma[J]. Clin Radiol, 2008, 27(3): 364-367(In Chinese)  
(辛越, 毕文杰, 孙庆举, 等. 肾脏嗜酸细胞腺瘤的CT诊断[J]. 临床放射学杂志, 2008, 27(3): 364-367.)
- [14] Jingbo Zhang, Robert A. Lefkowitz, Nicole M. Ishill, et al. Solid Renal Cortical Tumors: Differentiation with CT[J]. Radiol, 2007, 244(2): 494-504.
- [15] Yan G, Qian P, Zhuo W, et al. Differentiation of CT scan diagnosis between minimal fat renal angiomyolipoma with sufficient blood supply and clear cell renal carcinoma[J]. Chinese-German Journal of Clinical Oncology January, 2011, 10(1): 35-39.

收稿日期 2012-04-19 编辑 吴中菲