

肿瘤超声医学专题

· 腹部超声 ·

肾透明细胞癌的超声造影特征研究*

李嘉俊, 胡祎[△], 程印蓉, 马晓娟, 王亚萍

610021 成都, 成都市第一人民医院 超声科

[摘要] 目的: 分析肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)的超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)特征, 探讨其临床应用价值。方法: 回顾性分析 36 例经病理证实为 CCRCC 的患者, 分析其彩色多普勒超声(color Doppler ultrasonography, CDUS)和 CEUS 的声像图数据集。定量分析肾透明细胞癌的 CEUS 增强强度、增强时相、增强均匀程度, 并与 CDUS 结果进行对比。以术后病理结果为金标准, 应用 Kappa 检验对病理检查、CDUS 和 CEUS 诊断假包膜和出血坏死灶的一致性进行分析。结果: 病理证实 36 例 CCRCC 中 31 例存在假包膜, 25 例肿瘤内部存在坏死灶。本组 CCRCC 的 CEUS 主要特征包括: “快进”25 例(69.44%), “快退”19 例(52.78%), 不均匀增强 18 例(50%), 弥漫性增强 15 例(41.67%), 低增强 3 例(8.33%)。CEUS 显示 CCRCC 假包膜与病理结果一致极强(Kappa = 0.801, 渐进 $P < 0.001$); CDUS 显示 CCRCC 假包膜与病理结果一致性弱(Kappa = 0.386, 渐进 $P = 0.004$)。CEUS 显示 CCRCC 坏死灶与病理结果一致极强(Kappa = 0.875, 渐进 $P < 0.001$); CDUS 显示 CCRCC 坏死灶与病理结果一致性弱(Kappa = 0.308, 渐进 $P = 0.035$)。结论: CEUS 在显示 CCRCC 的假包膜和坏死灶等生物学特征方面具有显著优势, 该技术有助于 CCRCC 患者的临床诊疗决策优化。

[关键词] 超声造影; 肾透明细胞癌; 彩色多普勒超声

[中图分类号] R737.11; R445.1 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2020.11.009

引文格式: Li JJ, Hu Y, Cheng YR, et al. Characteristics of contrast-enhanced ultrasonography in clear cell renal cell carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(11): 874-880. [李嘉俊, 胡祎, 程印蓉, 等. 肾透明细胞癌的超声造影特征研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(11): 874-880.]

Characteristics of Contrast-Enhanced Ultrasonography in Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Li Jiajun, Hu Yi, Cheng Yinrong, Ma Xiaojuan, Wang Yaping

Department of Ultrasound, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610021, Sichuan, China

Corresponding author: Hu Yi, E-mail: huyi0404@126.com

This study was supported by grants from Sichuan Health and Family Planning Commission (NO. 16PJ064).

[Abstract] **Objective:** To investigate the characteristics of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in clear cell renal cell carcinoma (CCRCC), and discuss its practical value in clinic. **Methods:** CEUS and color Doppler ultrasonography (CDUS) data of 36 patients with CCRCC were retrospectively analyzed. The intensity, phase and uniformity of CEUS were quantitatively analyzed, and the results were compared with those of CDUS. With postoperative pathology results as golden standard, Kappa test was used to analyze the consistency of pathological examination, CDUS and CEUS in the diagnosis of pseudocapsule and necrotic foci. **Results:** Pathology results confirmed the presence of pseudocapsule in 31 of 36 cases of CCRCC, and that of necrotic foci in 25 cases. CEUS results showed that 25 cases (69.44%) demonstrated the ‘fast-in’ pattern; 19 cases (52.78%) demonstrated the ‘fast-out’ pattern; 18 cases (50%) demonstrated non-uniform enhance-

[收稿日期] 2020-06-05 **[修回日期]** 2020-08-10

[基金项目] * 四川省卫计委普及应用项目(编号: 16PJ064)

[通讯作者] [△]胡祎, E-mail: huyi0404@126.com

ment; 18 cases (41.67%) demonstrated diffuse enhancement; and 3 cases (8.33%) demonstrated low enhancement; very good consistency was found in CEUS and pathological results in detecting pseudocapsule (Kappa = 0.801, Approx $P < 0.001$); weak consistency was found in

CDUS and pathological results in detecting pseudocapsule (Kappa = 0.386, Approx $P = 0.004$); very good consistency was found in CEUS and pathological results in detecting necrotic foci (Kappa = 0.875, Approx $P < 0.001$); weak consistency was found in CDUS and pathological results in detecting necrotic foci (Kappa = 0.308, Approx $P = 0.035$). **Conclusion:** Compared with CDUS, CEUS revealed more biological characteristics of CCRCC, which could facilitate the clinical diagnosis and treatment of CCRCC.

[Key words] Contrast-enhanced ultrasonography; Clear cell renal cell carcinoma; Color Doppler ultrasonography

肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, CCRCC) 是临床上最常见的肾脏恶性肿瘤, 约占肾脏恶性肿瘤的 70% 以上, 其临床表现早期较为隐匿, 中晚期多以腰痛、血尿、肾脏肿块为主要表现^[1-2]。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 能对 CCRCC 等各类肿瘤的精准诊断提供了更多有用信息^[3-6]。本研究回顾性分析 36 例经病理证实 CCRCC 的 CEUS 声像图特征, 并与其彩色多普勒超声 (color Doppler ultrasonography, CDUS) 进行对比分析, 以探讨 CEUS 在 CCRCC 患者中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2015 年 1 月至 2018 年 12 月在成都市第一人民医院经常规超声检查发现肾脏占位, CEUS 提示为 CCRCC, 经手术病理证实为 CCRCC 的患者 36 例。其中男 21 例, 女 15 例, 年龄 27 ~ 78 岁, 平均 (48.7 ± 16.3) 岁。所有肿瘤均为单侧发病。

1.2 病理学分析

根据 2016 年世界卫生组织在综合了肾肿瘤最新的病理特点、流行病学特征和基因型以及相关文献报道的肾透明细胞癌假包膜病理特征^[4]为依据, 由本院 2 位具有副主任医师以上职称的医师阅片, 以低倍显微镜下显示包绕于肿瘤外周的纤维沉积带为诊断 CCRCC 假包膜的标准。同时通过肉眼和镜下观察, 确定并记录 CCRCC 肿瘤内是否存在坏死灶。

1.3 超声检查方法

1.3.1 超声诊断仪 采用百盛 Mylab twice 彩色超声, 凸阵探头, 频率 3 ~ 5 MHz。

1.3.2 CEUS 剂 采用 Sono Vue 造影剂 (Bracco 公司, 意大利, 每瓶含: 六氟化硫气体 59 mg; 冻干粉 25 mg)。配制方法: 使用时加入造影剂 5 mL 注射用生理盐水 (0.9% NaCl) 用力振荡后形成微泡混悬液。其浓度为每毫升微泡混悬液含六氟化硫 8 μL (相当于 45 μg)。肾脏 CEUS 剂量为 2.4 mL, 经肘正中静脉团状注射, 注入造影剂后随即推注 5 mL 的 0.9%

NaCl 溶液。

1.3.3 检查方法 所有入选患者检查前均签署知情同意书。患者取平卧位或侧卧位, 采用 CDUS 观察患者瘤体一般特征、血供、是否具有假包膜及出血坏死灶等, 采集并存储图像。随后选择最佳瘤体切面, 调整至 CEUS 模式, 注入 CEUS 剂, 持续观察肿瘤增强模式、增强时相、增强程度等特征。注入 CEUS 剂后持续观察 5 min, 并存储动态图像。

1.4 图像分析

检查结束后, 由两位经验丰富的高年资超声医师对存储的声像图进行回顾性分析, 共同确定超声诊断结果。

1.4.1 CDUS 图像分析 记录 CDUS 对瘤体的观察结果, 包括: 瘤体的位置、形态、大小、回声、血供、假包膜及出血坏死灶的数目等。假包膜的 CDUS 可表现为环绕肾癌肿块的环状、半环状、短弧状、线状彩色血流信号。不完整的环状血流可能与彩色多普勒受声束角度的限制导致部分血流未检出有关。

1.4.2 CEUS 图像分析 将肿瘤的 CEUS 增强模式分为“快进快出”“快进慢出”“慢进慢出”及“同进同出”4 种^[7]。将肿瘤增强均匀程度分为均匀增强和不均匀增强两种模式。均匀增强为肿瘤内部呈均匀性增强, 内未见低增强区或无增强区, 不均匀增强为肿瘤内部出现范围不等的低增强区或无增强区。观察肿瘤周边有无明显增强且消退缓慢的环状或弧形高增强带状假包膜^[8-10]。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件分析和处理数据。分类变量表达为例数 (%), 正态分布连续性变量表达为均数 ± 标准差。连续变量的正态性检验用 Shapiro-Wilk 检验。率的比较用配对卡方检验。应用 Kappa 检验分析病理学、CDUS 或 CEUS 诊断 CCRCC 假包膜和坏死灶的一致性。采用双尾, $P < 0.05$ 视为具有统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果

病理学分析确定 36 例 CCRCC 中 31 例存在假

包膜,25 例肿瘤内部存在坏死灶。CCRCC 假包膜的特征为肿瘤实质边缘环绕的纤维化组织(图 1)。肉眼观察 CCRCC 坏死灶为肿瘤内的出血、囊变区,镜下特征为肿瘤实质内存在含无定形物质的区域

(图 2)。肿瘤分期处于 T1、T2 和 T3 期的患者分别为 5、15 例和 16 例,各个分期存在假包膜和坏死灶的例数和比例见表 1。

表 1 不同病理分期肾透明细胞癌的假包膜和坏死灶出现率比较

Table 1. Incidence of Pseudocapsule and Necrotic Foci of Clear Cell Renal Cell Carcinoma at Different Pathological Stages

N	T1 (n=5)	T2 (n=15)	T3 (n=16)
Pseudocapsule (%)	4 (60.0)	13 (86.7)	14 (81.3)
Necrotic foci (%)	0 (0.0)	12 (80.0)	13 (81.3)

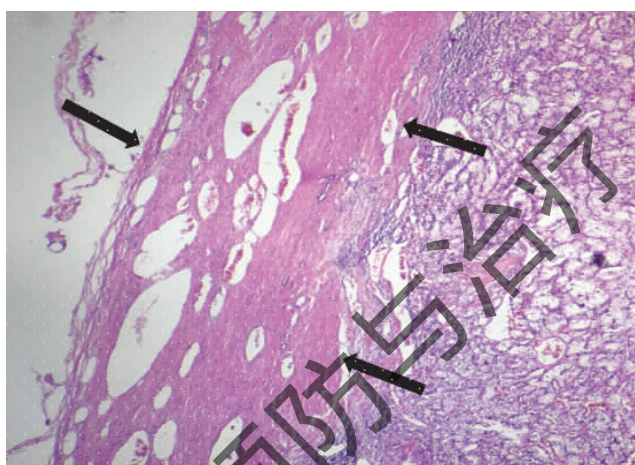


图 1 肾透明细胞癌假包膜组织切片图

Figure 1. Section of Clear Cell Renal Cell Carcinoma with Pseudocapsular Tissues

HE staining; ×40; fibrosis and microvascular walls of a pseudocapsule of clear cell renal cell carcinoma as indicated by the black arrows.

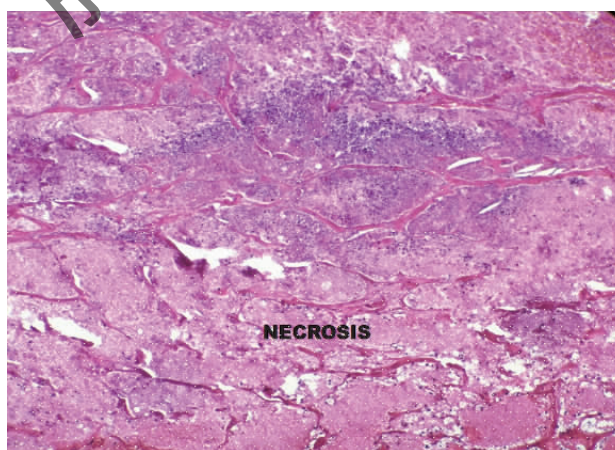


图 2 肾透明细胞癌坏死灶切片图

Figure 2. Necrotic Foci of Clear Cell Renal Cell Carcinoma

HE staining; ×100; amorphous components of clear cell renal cell carcinoma as indicated by NECROSIS.

2.2 CCRCC 的 CDUS 定性分析

36 例 CCRCC 均为单侧发病,形态均为圆形和

类圆球形。瘤体直径 1.2 ~ 7.9 cm,平均(4.3 ± 1.4) cm。肿瘤边界较清楚 31 例,边界欠清晰 5 例。

肿瘤实质呈不均质低回声 16 例、不均质中等回声 17 例、不均质中高回声 3 例。CDFI 提示肿瘤少血

供 9 例,血供丰富 27 例。二维超声提示存在假包膜 21 例(图 3),提示瘤体内存在坏死灶 16 例。

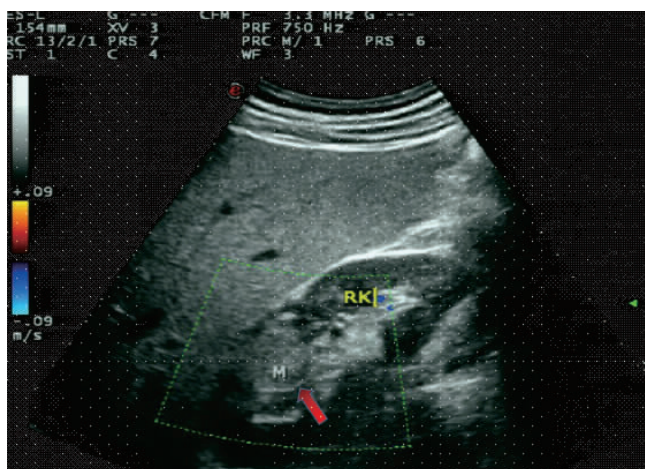


图 3 肾透明细胞癌二维彩色多普勒超声声像图

Figure 3. 2D Color Doppler Ultrasound Image of Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Color Doppler ultrasonography showed no obvious blood supply; the red arrow shows a pseudocapsule of clear cell renal cell carcinoma; M: Tumor; RK: Right kidney.

2.3 CCRCC 的 CEUS 定性分析

本组 CCRCC 患者 CEUS 定性分析呈“快进快出”19 例,“快进慢出”6 例,“慢进慢出”8 例及“同进同出”3 例。CEUS 剂“快进”25 例(69.44%),即:肿瘤在于动脉期 10 秒开始增强(图 4);“快出”19 例(52.78%),即:肿瘤内 CEUS 剂回声于静脉期 30 秒出现廓清(图 5)。肾癌瘤体不均匀增强 18 例(50%),弥漫性增强 15 例(41.67%),低增强 3 例(8.33%)。CEUS 显示提示存在假包膜 29 例,提示

瘤体内存在坏死灶 23 例(图 6)。

2.4 不同技术方法诊断 CCRCC 假包膜的一致性分析

CEUS 显示 CCRCC 假包膜与病理结果一致极强(Kappa = 0.801, 渐进 $P < 0.001$), CDUS 显示 CCRCC 假包膜与病理结果一致性弱(Kappa = 0.386, 渐进 $P = 0.004$),而 CEUS 显示 CCRCC 假包膜与 CDUS 一致性中等(Kappa = 0.505, 渐进 $P = 0.008$)。

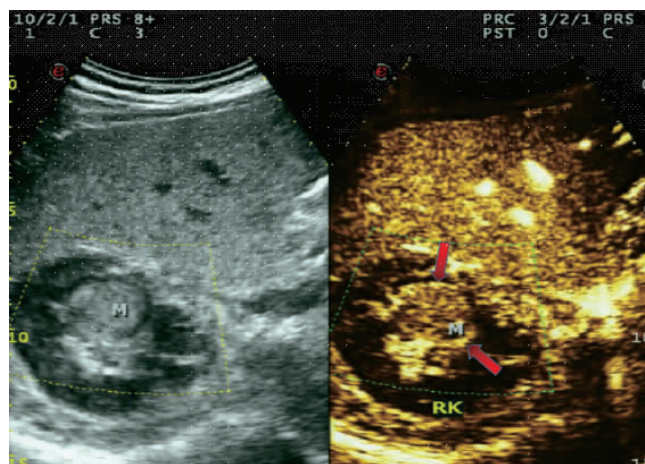


图 4 肾透明细胞癌超声造影声像图

Figure 4. Contrast-Enhanced Ultrasonographic Image of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (at 10th Second)

The image at right shows early contrast-enhanced clear cell renal cell carcinoma in a ‘fast-in’ pattern; M: Tumor; RK: Right kidney; Red arrows show a pseudocapsule of clear cell renal cell carcinoma.

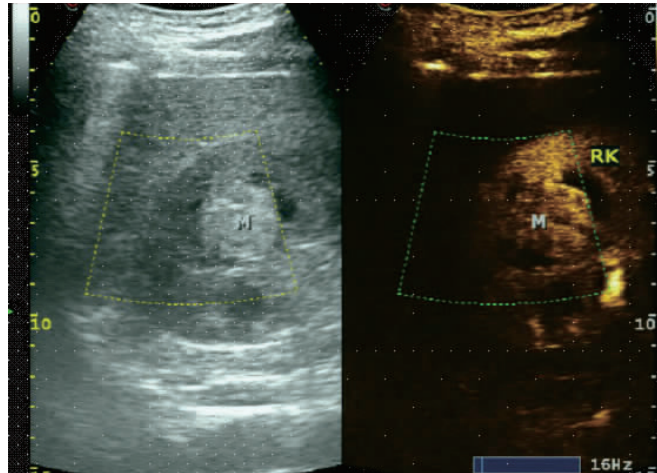


图 5 肾透明细胞癌超声造影声像图

Figure 5. Contrast-Enhanced Ultrasonographic Image of Clear Cell Renal Cell Carcinoma (at 30th Second)

The figure on the right shows the contrast agent began clearance at 30th second of the venous phase in a ‘fast-out’ mode. M: Tumor; RK: Right kidney.

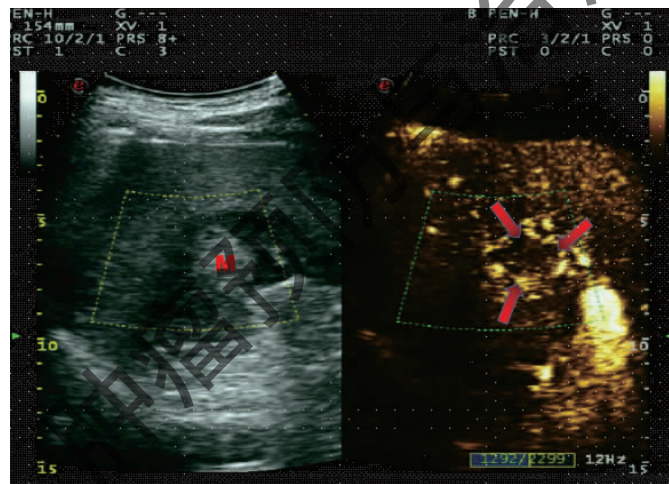


图 6 肾透明细胞癌超声造影声像图

Figure 6. Contrast-Enhanced Ultrasonographic Image of Necrotic Foci of Clear Cell Renal Cell Carcinoma

The image on the right shows uniform high enhancement. No enhancement was seen in the liquefaction necrosis areas as indicated by the red arrows. M: Tumor; RK: Right kidney.

2.5 不同技术方法诊断 CCRCC 肿瘤内坏死灶的一致性分析

CEUS 显示 CCRCC 肿瘤内坏死灶与病理结果一致极强 (Kappa = 0.875, 渐进 $P < 0.001$), CDUS 显示 CCRCC 肿瘤内坏死灶与病理结果一致性弱 (Kappa = 0.308, 渐进 $P = 0.035$), 而 CEUS 显示 CCRCC 肿瘤内坏死灶与 CDUS 一致微弱 (Kappa = 0.118, 渐进 $P = 0.195$)。

3 讨论

根据 2016 年 WHO 发布的肾脏肿瘤分类解读,

CCRCC 仍为发病率最高的肾脏恶性肿瘤。CCRCC 以薄壁血管网和肾透明细胞为特点, 瘤体的血管形成丰富, 迂曲走形, 排列紊乱, 易发生出血坏死^[11]。CDUS 仅通过二维超声观察, 难以区分肿瘤内低回声的区域是否为出血坏死灶或实性成分, 同时其彩色多普勒技术以及能量多普勒技术均不能很好地显示肿瘤的血供情况, 难以作出有效判断。CEUS 利用 CEUS 剂, 能够敏感地显示肿瘤内的低速血流以及缺血坏死区域, 一定程度上揭示肿瘤的血流动力学变化, 获取恶性肿瘤的血管信息, 为肿瘤的定性诊断提供更多有价值的信息^[12]。

由于 CCRCC 瘤体生长过快,肿瘤的血供难以满足瘤体的过快生长,因而表现为出血或缺血坏死,是肿瘤恶性程度高的表现之一。因出血坏死灶在二维超声中可表现为无回声、低回声或混合回声等,通过二维超声难以明确判断其性质,而 CEUS 表现为无造影剂进入,无增强。CEUS 具有出色的微循环血流显示能力,可更加准确地区分出血坏死灶,这是 CEUS 所不能比拟的。本组研究发现 CEUS 与病理学诊断在确定 CCRCC 坏死灶是否存在方面高度一致,诊断效果无差别,提示 CEUS 在确定肿瘤坏死灶方面显著优于 CDUS。

产生肿瘤假包膜是机体的适应保护机制,可以限制癌灶的生长和扩散。研究表明假包膜的存在提示肿瘤处于早期生长阶段,是判断 CCRCC 侵袭性的重要标志之一^[13-14]。CCRCC 假包膜的病理基础为肿瘤的膨胀性快速生长致使周围肾组织造成了推压,长时间使其出现了缺血、坏死、纤维化。在病灶周边和纤维化的肾组织内分布着丰富的小血管。假包膜的 CDUS 表现多样,尤其是等回声及高回声的瘤体中,很难观察到假包膜的回声。CEUS 的造影剂微气泡持续停留于肿瘤周边纤维化肾组织内分布的丰富小血管内,形成环状增强区,表现为环状高增强,从而大大提高了对于假包膜这一重要诊断标志的检出效能。本研究发现 CEUS 与病理学诊断在确定 CCRCC 是否存在假包膜方面高度一致,诊断效果无差别,提示 CEUS 在确定肿瘤坏死灶方面显著优于 CDUS。

在 CCRCC 的 CEUS 增强模式中“快进”表示瘤体中某一部分增强早于肾皮质,反应出 CCRCC 是血供丰富的富血供肿瘤,并且部分瘤体可明显的观察到肿瘤内部较粗的血管^[15-16]。同时由于肿瘤内异常增生的血管,使造影剂在肿瘤内循环时间缩短也是出现造影剂“快进”的原因之一^[17]。造影剂“快退”,即廓清时间以早于周围肾皮质,这与肿瘤的不断生长,产生微血管,而微血管走行扭曲,缺乏基底膜,形成动-静脉瘘,使得造影剂消退较快有关^[18-19]。本组研究发现 CCRCC 的 CEUS 增强模式与国内外多位学者的研究结果一致。虽然本研究中大部分 CCRCC 表现为不均匀增强及弥漫性增强,但仍有少部分表现为低增强,这可能与瘤体中存在大范围的坏死灶有关^[20-21]。

综上,CEUS 诊断 CCRCC 的假包膜和坏死灶方面与病理学检查高度一致。与 CDUS 相比,CEUS 在显示 CCRCC 的假包膜和坏死灶等生物学特征方面

具有显著优势,该技术有助于 CCRCC 患者的临床诊疗决策优化。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

【参考文献】

- [1] 吴恩惠,李松年. 中华影像医学泌尿生殖卷(第2版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:79-82.
- [2] Chevillet JC, Lohse CM, Zinke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(5):612-624.
- [3] 刘吉斌,王金锐. 超声造影显像[M]. 北京:科学技术文献出版社,2010:139.
- [4] 胡高杰,樊炳慧,刘群,等. 超声造影在肾透明细胞癌不同病理分期中的特征表现及其临床意义[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(1):145-147.
- [5] 潘旭,何颖,谭开彬,等. 超声造影技术在肾脏肿瘤诊断和鉴别诊断中的应用[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(4):85-89.
- [6] 杨文艳,王颖鑫,曾红春. 超声造影在肾脏肿瘤诊断及鉴别诊断中的研究进展[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(12):835-837.
- [7] Kryvenko ON. Characteristics of the peritumoral pseudocapsule vary predictably with histologic subtype of T1 renal neoplasms. Jacob JM, Williamson SR, Gondim DD, Leese JA, Terry C, Grignon DJ, Boris RS. Urology. November 2015;86(5):956-961 [J]. Urol Oncol, 2017, 35(6):453-454.
- [8] 杨辉. 超声造影在肾占位性病变中的应用价值[D]. 长沙:中南大学,2012.
- [9] Xu ZF, Xu HX, Xie XY, et al. Renal cell carcinoma and renal angiomyolipoma; Differential diagnosis with real-time contrast-enhanced ultrasonography [J]. J Ultrasound Med, 2010, 29(5):709-717.
- [10] 周青,陈琴. 超声造影对肾脏实性肿瘤的定性诊断价值[J]. 中国医学影像杂志, 2018, 26(8):602-605
- [11] Nilsson A. Contrast-enhanced ultrasound of the kidneys [J]. Eur Radiol, 2004, 14(S8):104-109.
- [12] Calio BP, Lyschchik A, Li J, et al. Long term surveillance of renal

cell carcinoma recurrence following ablation using 2d and 3d contrast-enhanced ultrasound [J]. *Urology*, 2018, 121 :189-196.

[13] Wilson SR, Burns PN. Microbubble-enhanced US in body imaging: What role[J]. *Radiology*, 2010, 257(1) :24-39.

[14] 王秀云,杨秀华,宁晓明,等. 肾肿瘤血管的实验研究[J]. *中国医学影像技术*,2008,24(6) :840-842.

[15] Clevert DA, D'Anastasi M, Jung EM. Contrast-enhanced ultrasound and microcirculation; Efficiency through dynamics-current developments [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 53(1-2) :171-186.

[16] Yi K, Ji S, Kim J, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound analysis of renal perfusion in normal micropigs [J]. *J Vet Sci*, 2012, 13(3) :311-314.

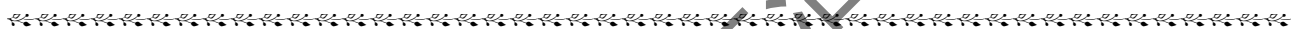
[17] 魏淑萍,傅宁华,杨斌,等. 肾透明细胞癌的超声造影特点分析[J]. *临床超声医学杂志*, 2013, 15(5) :295-298.

[18] Mearthur C, Baxter GM. Current and potential renal applications of contrast-enhanced ultrasound[J]. *Clin Radiol*, 2012, 67(9) :909-922.

[19] Zhou X, Yan F, Luo Y, *et al.* Characterization and diagnostic confidence of contrast-enhanced ultrasound for solid renal tumors [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(6) :845-853.

[20] Gerst S, Hann LE, Li D, *et al.* Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound; Initial experience [J]. *Am J Roentgenol*, 2011, 197(4) :897-906.

[21] Khor LY, Dhakal HP, Jia XF, *et al.* Tumor necrosis adds prognostically significant information to grade in clear cell renal cell carcinoma; A study of 842 consecutive cases from a single institution[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(9) :1224-1231.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于假冒《肿瘤预防与治疗》编辑的声明

近期发现有人或机构通过电子邮件或微信假冒《肿瘤预防与治疗》的责任编辑,散布虚假信息。对此,本刊特此声明:

- 1) 本刊仅通过①在线采编系统;②官方邮箱 zlyfyzl@163.com 接收稿件并通知版面费缴纳等事宜。
- 2) 本刊不会向作者收取除版面费之外的任何费用。
- 3) 一切疑问均以《肿瘤预防与治疗》编辑部官方电话 028 - 85420233 解释为准。

请广大作者注意甄别,谨防假冒。

《肿瘤预防与治疗》

网站:www.zlyfyzl.cn

邮箱:zlyfyzl@163.com

电话:028 - 85420233

本刊编辑部