

肾肿瘤复杂度评估体系在术前预测肾脏透明细胞癌 WHO/ISUP 核分级中的应用

许培榕 黄嘉琦 张思弘 项卓仪 李耀辉 何敏珂 朱延军 郭剑明 王 杭[△]

(复旦大学附属中山医院泌尿外科 上海 200032)

【摘要】 目的 评估肾肿瘤复杂度评估体系在术前预测肾脏透明细胞癌 WHO/ISUP 核分级中的应用。方法 回顾性分析复旦大学附属中山医院 2017 年 1 月—2019 年 12 月间经术后病理诊断为肾脏透明细胞癌患者 1 272 例。其中男性 867 例,女性 405 例;年龄 19~86 岁,平均 58 岁;肿瘤位于左肾 614 例,右肾 658 例。采用国际上经典的 RENAL 评分、PADUA 评分和中山评分进行量化评估肿瘤复杂性。组织学核分级采用 2016 年最新推荐的 WHO/ISUP 分级系统,将 WHO/ISUP 核分级中 I~II 级归为低级别,III~IV 级归为高级别。结果 1 272 例患者均顺利完成手术。766 例行保留肾单位手术,506 例行肾癌根治术;开放手术 536 例,传统腹腔镜手术 433 例,机器人辅助腹腔镜手术 303 例。根据 WHO/ISUP 核分级, I 级 62 例, II 级 963 例, III 级 219 例, IV 级 28 例。在 RENAL 评分中,低、中、高肿瘤复杂度的高 WHO/ISUP 核分级比例分别为 4.0%(11/273)、16.3%(94/576)和 33.6%(142/423)。在 PADUA 评分中,低、中、高肿瘤复杂度的高 WHO/ISUP 核分级比例分别为 2.6%(5/196)、8.3%(21/254)和 26.9%(221/822)。在中山评分中,低中高肿瘤复杂度的高 WHO/ISUP 核分级的比例分别为 0.9%(1/109)、6.4%(23/362)和 27.8%(223/801)。在三种评分系统中,低中高肿瘤复杂度的高 WHO/ISUP 核分级所占比例的差异均有统计学意义($P<0.001$),但三种评分系统之间差异无统计学意义($P=0.102$)。此外,RENAL 评分 >10 分, PADUA 评分 >12 分的肿瘤中, WHO/ISUP III~IV 级所占比例超过 50%;中山评分 >14 分的肿瘤均为 WHO/ISUP III~IV 级。结论 肾脏透明细胞癌的肿瘤复杂度与 WHO/ISUP 核分级之间存在正相关。术前联合使用 RENAL 评分、PADUA 评分和中山评分,可以更好地预测肾脏透明细胞癌的 WHO/ISUP 核分级。

【关键词】 肾癌,透明细胞; 肿瘤复杂度; WHO/ISUP 核分级

【中图分类号】 R737.11 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.04.008

Application of renal tumor complexity assessment systems in preoperatively predicting WHO/ISUP nuclear grade of clear-cell renal cell carcinoma

XU Pei-rong, HUANG Jia-qi, ZHANG Si-hong, XIANG Zhuo-yi, LI Yao-hui, HE Min-ke,
ZHU Yan-jun, GUO Jian-ming, WANG Hang[△]

(Department of Urology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 **Objective** To assess the application of renal tumor complexity assessment systems in preoperatively predicting WHO/ISUP nuclear grade of clear-cell renal cell carcinoma (ccRCC). **Methods** Between Jan 2017 and Dec 2019, 1 272 ccRCC patients diagnosed by postoperative pathology in Zhongshan Hospital, Fudan University, including 867 males and 405 females were analyzed retrospectively. The age ranged from 19 to 86 years, with an average of 58 years. The tumors in left and right kidney were observed in 614 and 658 cases, respectively. Renal tumor complexity was quantified using the RENAL

上海市卫健委先进适宜技术推广项目(2019SY073);复旦大学附属中山医院智慧医疗专项基金(2020ZHSS20);复旦大学附属中山医院临床研究专项基金(2020ZSLC16)

[△]Corresponding author E-mail: wang.hang@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2021-07-06 17:05:38 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210706.1347.024.html>

score, PADUA score, and Zhongshan score. The histological nuclear grade was assessed by WHO/ISUP classification. WHO/ISUP grade I and II were classified as low grade, and WHO/ISUP grade III and IV were classified as high grade. **Results** All the 1 272 patients underwent surgery successfully, including 766 nephron-sparing surgery and 506 radical nephrectomy. Open surgery, traditional laparoscopic surgery and robot-assisted laparoscopic surgery were performed in 536, 433 and 303 patients, respectively. According to WHO/ISUP classification, there were 62 patients in grade I, 963 patients in grade II, 219 patients in grade III, and 28 patients in grade IV. In the RENAL score, the proportions of high WHO/ISUP grade in low, medium and high complexity tumor were 4.0% (11/273), 16.3% (94/576) and 33.6% (142/423), respectively. In PADUA score, the proportions of high WHO/ISUP grade in low, medium and high complexity tumor were 2.6% (5/196), 8.3% (21/254) and 26.9% (221/822), respectively. In Zhongshan score, the proportion of high WHO/ISUP grade in low, medium and high complexity tumor was 0.9% (1/109), 6.4% (23/362) and 27.8% (223/801), respectively. In all the three score systems, the proportions of high WHO/ISUP nuclear grades in low, medium and high complexity tumor were significantly different ($P < 0.001$). However, there was no difference among the three score systems ($P = 0.102$). In addition, WHO/ISUP III-IV accounted for more than 50% of tumors with RENAL score > 10 and PADUA score > 12 . Tumors with Zhongshan score > 14 were all WHO/ISUP III-IV. **Conclusion** There is a positive correlation between tumor complexity of ccRCC and WHO/ISUP nuclear grade. The combined application of RENAL score, PADUA score and Zhongshan score can better preoperatively predict WHO/ISUP nuclear grade of ccRCC.

【Key words】 renal carcinoma, clear-cell; tumor complexity; WHO/ISUP nuclear grading

* This work was supported by the Advanced Technology Promotion Project of Shanghai Municipal Health Commission (2019SY073), Special Fund for Smart Medicine of Zhongshan Hospital, Fudan University (2020ZHZS20) and Special Fund for Clinical Research of Zhongshan Hospital, Fudan University (2020ZSLC16).

肾癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一, 2018年全球肾癌新发403 262例,占36种常见癌症新发病例数的2.2%^[1]。在国内,随着人口老龄化和公民体检意识的不断提高,肾癌发病率不断攀升,2014年新发肾癌6.83万例,发病率4.99/10万^[2]。其中,透明细胞癌是最常见的病理类型,预后相对较差^[3]。组织学核分级是透明细胞癌患者预后的独立预测因子,核分级越高,预后越差^[4-6]。有研究报道肾根治手术比保留肾单位手术具有更好的预后^[7-8]。目前指南推荐cT1a期(肿瘤直径 ≤ 4 cm)肾肿瘤行保留肾单位手术;对于部分cT1b(4 cm $<$ 肿瘤直径 ≤ 7 cm)及cT2期(肿瘤直径 > 7 cm)肾肿瘤,在技术可行的条件下,可考虑行保留肾单位手术,但是不推荐组织学核分级高的cT1b/T2期肾肿瘤患者行保留肾单位手术^[9]。因此,在行保留肾单位手术时,组织学核分级应该纳入考虑,对于组织学核分级高的肾肿瘤应严格掌握保留肾单位手术的指征。影像学技术近年来发展迅速,如果能够通过术前影像

学准确识别出组织学核分级高的患者,将对肾癌患者临床治疗选择提供重要帮助。RENAL^[10]、PADUA^[11]和中山评分^[12]是国际上认可的基于术前影像学的肾肿瘤复杂度评估系统。既往国外有研究报道RENAL评分可用于肾透明细胞癌Fuhrman核分级的预测^[13-16],但目前尚无研究探讨PADUA和中山评分对WHO/ISUP核分级的预测。由于Fuhrman分级可重复性差,2016年WHO已推荐采用最新的WHO/ISUP核分级系统进行肿瘤核分级的判定^[17]。目前临床上已基本不用Fuhrman分级系统进行肾肿瘤组织学核分级的判定。因此,本研究是国内首次探索不同肾肿瘤复杂度评估系统在术前预测肾脏透明细胞癌WHO/ISUP核分级中的应用。

资 料 和 方 法

研究对象 分析复旦大学附属中山医院2017年1月—2019年12月经石蜡病理确诊为透明细胞

癌1 272例。其中男性867例,女性405例;平均年龄58岁(19~86岁);肿瘤位于左肾614例,右肾658例。本研究通过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书(伦理号:B2019-085R)。

肿瘤复杂度的评价方法 所有患者均由2名有经验的泌尿外科医师进行评估,采用国际上经典的RENAL评分、PADUA评分和首个国人肾肿瘤复杂度评价体系——中山评分,进行肿瘤复杂度的量化。

肿瘤核分级的定义 采取2016年WHO推荐的WHO/ISUP分级系统对肿瘤核分级进行判断,WHO/ISUP I~II级归为低级别,WHO/ISUP III~IV级归为高级别。

统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件处理数据。分类变量使用 χ^2 检验;3个评分系统之间WHO/ISUP III~IV核分级所占比例随低、中、高肿瘤复杂度的变化趋势采用趋势 χ^2 检验进行比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

患者一般资料 1 272例患者均顺利完成手术。766例行保留肾单位手术,506例行肾癌根治术;开放手术536例,传统腹腔镜手术433例,机器人辅助腹腔镜手术303例。根据WHO/ISUP核分级,I级62例,II级963例,III级219例,IV级28例。

不同复杂度肾肿瘤的WHO/ISUP核分级比较 在RENAL评分中,低、中、高肿瘤复杂度的高WHO/ISUP核分级比例分别为4.0%(11/273)、16.3%(94/576)和33.6%(142/423)。在PADUA评分中,低、中、高肿瘤复杂度的高WHO/ISUP核分级比例分别为2.6%(5/196)、8.3%(21/254)和26.9%(221/822)。在中山评分中,低、中、高肿瘤复杂度的高WHO/ISUP核分级比例分别为0.9%(1/109)、6.4%(23/362)和27.8%(223/801)。在3种评分系统中,低、中、高肿瘤复杂度的高WHO/ISUP核分级比例的差异均有统计学意义($P<0.001$),但3种评分系统之间差异无统计学意义($P=0.102$)。各个评分值对应的WHO/ISUP III~IV级比例如图1所示。其中,RENAL评分 >10 分,PADUA评分 >12 分的肿瘤中,WHO/ISUP III~IV级所占比例

超过50%;中山评分 >14 分的肿瘤均为WHO/ISUP III~IV级。

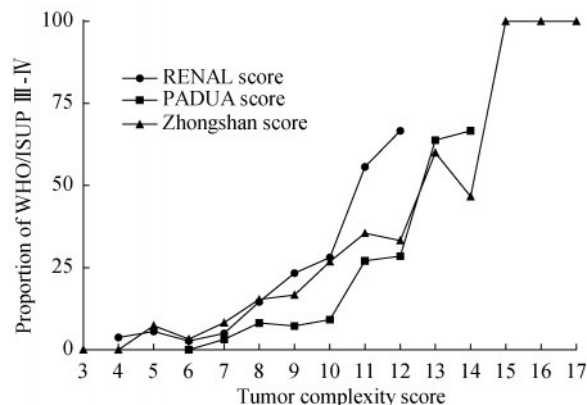


图1 3种评分系统中各个分值对应的WHO/ISUP III~IV级所占比例

Fig 1 The proportion of WHO/ISUP III-IV varies with the score in three systems

不同复杂度肾肿瘤的病理分期比较 病理分期情况:pT1a期686例,pT1b期416例,pT2a期66例,pT2b期33例,pT3a期52例,pT3b期14例,pT4期5例。N1期5例,M1期13例。在RENAL评分中,低、中、高肿瘤复杂度的pT3及以上病理分期的比例分别为0.4%(1/273)、2.4%(14/576)和13.2%(56/423)。在PADUA评分中,低、中、高肿瘤复杂度的pT3及以上病理分期的比例分别为2.6%(0.5/196)、0(0/254)和8.5%(70/822)。在中山评分中,低、中、高肿瘤复杂度的pT3及以上病理分期的比例分别为0(0/109)、0(0/362)和8.9%(71/801)。3种评分系统中,低、中、高肿瘤复杂度的pT3及以上病理分期所占比例的差异均有统计学意义($P<0.001$)。

讨 论

肾癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一,其中透明细胞癌是最常见的病理类型,预后较差,尤其是病理核分级高的患者^[17]。有研究报道肾根治手术较保留肾单位手术具有更好的预后^[7-8]。因此,在行保留肾单位手术时,组织学核分级应该纳入考虑。准确的组织学核分级只有术后才知,术前穿刺活检虽然可以初步明确病理类型和组织学核分级,但是穿刺存在以下风险:(1)肿瘤随针道播散;(2)出血风险;(3)取不到病理组织,或者因为肿瘤

内部的异质性,所取的病理组织不能代表整个肿瘤^[18-20]。因此,术前无创、准确识别组织学核分级高的肿瘤至关重要。如果能够通过术前影像学准确识别出组织学核分级高的患者,那么将对临床治疗选择有重要帮助。自2009年第一个基于影像学的肾肿瘤复杂度评分体系——RENAL评分^[10]问世以来,更多评分系统相继被提出,如PADUA评分^[11]。我院建立的首个基于中国人的肾肿瘤复杂度评估系统——中山评分^[12]已于2015年应用于临床。RENAL评分、PADUA评分和中山评分之间各有特点,互为补充。RENAL评分是国际上最先提出的肾肿瘤复杂度评分,应用最为广泛;而PADUA评分与RENAL评分相比,加入了肿瘤位于肾脏内侧或外侧的指标,提高了肾肿瘤保留肾单位手术难度评估的准确性;而中山评分首次提出肾肿瘤肾内最大直径指标,该指标与肾肿瘤最大直径指标相比,显著提高了肾肿瘤术后并发症的预测能力。这些肾肿瘤复杂度评估系统在临床上广泛用于评估手术难度、手术并发症的研究,但是有关肿瘤复杂度与肿瘤核分级之间关系的研究甚少,且大部分都是采用RENAL评分量化肿瘤复杂度,采用Fuhrman分级评估肿瘤核分级^[13-16]。Fuhrman分级于1982年由Fuhrman等^[21]提出,曾经是经典的肿瘤核分级评价体系,但由于该分级系统可重复性较差,不同病理医师得出的结果不一定完全一致。因此,2016年WHO推荐采用最新的WHO/ISUP核分级系统进行肿瘤核分级的判定^[17]。WHO/ISUP分级系统使用起来更加方便简洁,且可重复性更好。此外,Fuhrman II与III级患者的癌症特异性生存无显著差异,但在WHO/ISUP核分级系统中,WHO/ISUP II与III级患者的预后差异显著^[4]。因此,本研究采用国际上认可的RENAL评分、PADUA评分和首个基于中国人的肾肿瘤复杂度评估系统——中山评分进行肿瘤复杂度的量化,采用最新的WHO/ISUP核分级系统进行肿瘤核分级的评定,评估肾肿瘤复杂度评价体系在术前预测肾脏透明细胞癌WHO/ISUP核分级中的应用。

在本研究中,无论是RENAL、PADUA还是中山评分,随着肿瘤复杂度升高,肿瘤核分级为WHO/ISUP III~IV级比例升高。肿瘤复杂度与肿瘤核分级之间存在正相关。特别是当RENAL评分>10分,PADUA评分>12分的肿瘤中,WHO/

ISUP III~IV级所占比例超过50%;中山评分>14分的肿瘤均为WHO/ISUP III~IV级。因此临床上对于术前影像学评估为RENAL评分>10分,且PADUA>12分的肿瘤,尤其中山评分>14分的肿瘤,不仅应该考虑手术难度和术后并发症发生率,还应该考虑患者术后预后,从而选择最合适的治疗方案。一方面,目前AUA指南^[9]和EUA指南^[22]都推荐≤4 cm的肾肿瘤行保留肾单位手术,肾肿瘤复杂度评分系统比肾肿瘤大小更能代表整个肿瘤情况,因此肾肿瘤复杂度评分系统有可能被纳入肾部分手术指征的指南。另一方面,目前临床指南不推荐WHO/ISUP III~IV级的cT1b/cT2期肾肿瘤患者行保留肾单位手术^[9]。因此,对于RENAL评分>10分,且PADUA评分>12分,尤其中山评分>14分的肾肿瘤患者,WHO/ISUP核分级为III~IV级的风险>50%,应严格掌握保留肾单位手术指征。

综上所述,本研究显示肾脏透明细胞癌的肿瘤复杂度与WHO/ISUP核分级之间存在正相关。尤其RENAL评分>10分和PADUA评分>12分的肿瘤,WHO/ISUP III~IV级所占比例超过50%;中山评分大于14分的肿瘤均为WHO/ISUP III~IV级。术前结合使用RENAL评分、PADUA评分和中山评分,有助于选择最佳的临床治疗方案。

作者贡献声明 许培榕 研究设计,数据收集和分析,论文撰写。黄嘉琦 数据收集、整理和分析。张思弘,项卓仪,李耀辉,何敏珂 数据收集和整理。朱延军 论文修订。郭剑明 论文构思和指导。王杭 研究设计,论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 刘曙正,郭兰伟,曹小琴,等.中国2014年肾癌发病与死亡分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(10):1346-1350.
- [3] ZIMPFER A, GLASS A, ZETTL H, *et al.* Renal cell carcinoma diagnosis and prognosis within the context of the WHO classification 2016 [J]. *Urology*, 2019, 58(9):

- 1057-1065.
- [4] DAGHER J, DELAHUNT B, RIOUX-LECLERCQ N, *et al.* Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading[J]. *Histopathology*, 2017, 71(6): 918-925.
- [5] BORGMANN H, MUSQUERA M, HAFERKAMP A, *et al.* Prognostic significance of Fuhrman grade and age for cancer-specific and overall survival in patients with papillary renal cell carcinoma: results of an international multi-institutional study on 2189 patients [J]. *World J Urol*, 2017, 35(12): 1891-1897.
- [6] SELVI I, DEMIRCI U, BOZDOGAN N, *et al.* The prognostic effect of immunoscore in patients with clear cell renal cell carcinoma: preliminary results [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(1): 21-34.
- [7] SCOSYREV E, MESSING E M, SYLVESTER R, *et al.* Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904 [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(2): 372-377.
- [8] POPPEL HVAN, DA P L, ALBRECHT W, *et al.* A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(4): 543-552.
- [9] CAMPBELL S, UZZO R G, ALLAF M E, *et al.* Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline [J]. *J Urol*, 2017, 198(3): 520-529.
- [10] KUTIKOV A, UZZO R G. The R.E.N.A.L.nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth [J]. *J Urol*, 2009, 182(3): 844-853.
- [11] FICARRA V, NOVARA G, SECCO S, *et al.* Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for Nephron-Sparing surgery [J]. *Eur Urol*, 2009, 56(5): 786-793.
- [12] ZHOU L, GUO J, WANG H, *et al.* The Zhongshan score: a novel and simple anatomic classification system to predict perioperative outcomes of nephron-sparing surgery [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(5): e506.
- [13] KUTIKOV A, SMALDONE MC, EGLESTON BL, *et al.* Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL nephrometry score [J]. *Eur Urol*, 2011, 60(2): 241-248.
- [14] MULLINS J K, KAOUK J H, BHAYANI S, *et al.* Tumor complexity predicts malignant disease for small renal masses [J]. *J Urol*, 2012, 188(6): 2072-2076.
- [15] CHEN SH, WU YP, LI XD, *et al.* R. E. N. A. L. Nephrometry score: a preoperative risk factor predicting the Fuhrman grade of clear-cell renal carcinoma [J]. *J Cancer*, 2017, 8(18): 3725-3732.
- [16] SATASIVAM P, SENGUPTA S, RAJARUBENDRA N, *et al.* Renal lesions with low R.E.N.A.L nephrometry score are associated with more indolent renal cell carcinomas (RCCs) or benign histology: findings in an Australian cohort [J]. *BJU Int*, 2012, 109 Suppl 3: 44-47.
- [17] MOCH H, CUBILLA AL, 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.
- [18] MARCONI L, DABESTANI S, LAM TB, *et al.* Systematic review and Meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(4): 660-673.
- [19] PERRINO CM, CRAMER HM, CHEN S, *et al.* World Health Organization (WHO)/International Society of Urological Pathology (ISUP) grading in fine-needle aspiration biopsies of renal masses [J]. *Diagn Cytopathol*, 2018, 46(11): 895-900.
- [20] LANE BR, SAMPLASKI MK, HERTS BR, *et al.* Renal mass biopsy--a renaissance? [J]. *J Urol*, 2008, 179(1): 20-27.
- [21] FUHRMAN SA, LASKY LC, LIMAS C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 1982, 6(7): 655-663.
- [22] LJUNGBERG B, ALBIGES L, ABU-GHANEM Y, *et al.* European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: the 2019 update [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(5): 799-810.

(收稿日期: 2020-09-23; 编辑: 沈玲)