



· 论 著 ·

# 平扫CT密度及其直方图参数对少脂肪血管平滑肌脂肪瘤与肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌的鉴别诊断及净受益

徐黎明, 刘晓航, 王耀申, 杨 孟, 彭卫军

复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 目的: 探讨平扫CT平均密度及直方图分析作为诊断依据, 对少脂肪血管平滑肌脂肪瘤 (angiomyolipoma, AML) 与肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌患者的诊断效能及净受益。方法: 分析37例肾脏少脂肪AML (41个病灶), 32例肾嫌色细胞癌, 30例乳头状肾细胞癌患者的平扫CT图像, 测量并计算其平均密度、直方图10%密度等参数。应用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线比较以上参数对少脂肪AML与肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌鉴别诊断效能的优劣。应用决策曲线分析法 (decision curve analysis, DCA) 比较以上参数作为诊断依据对少脂肪AML和肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌患者的净受益。结果: 以平均密度及10%密度鉴别少脂肪AML与肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌的ROC曲线的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为0.78和0.79, 二者差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。以平均密度及10%密度鉴别少脂肪AML与乳头状肾细胞癌的AUC为0.83和0.85, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。以平均密度及10%密度鉴别少脂肪AML与肾嫌色细胞癌的AUC为0.71和0.78, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。对于少脂肪AML与乳头状肾细胞癌, 以平均密度和10%密度为诊断依据, 将30%以上的恶性可能性作为处理阈值, 则患者净受益高于全部处理。对于少脂肪AML与嫌色细胞癌, 以平均密度为诊断依据, 将35%以上的恶性可能性作为处理阈值, 则患者净受益高于全部处理。如果以10%密度为处理依据, 将任意恶性可能性为手术阈值, 净受益均高于全部处理, 且在45%的阈值水平下, 净受益率高于根据平均密度处理的水平, 但在45%~80%水平阈值, 则低于依据平均密度处理者。结论: CT平均密度及直方图分析有助于鉴别少脂肪AML与肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌, 可使患者有明确且不同的受益。

**[关键词]** CT; 直方图; 肾细胞癌; 少脂肪血管平滑肌脂肪瘤

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.01.008

中图分类号: R737.11; R445.3 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)01-0038-06

**The ability and net benefit of attenuation measurement and histogram analysis for the differentiating minimal-fat renal angiomyolipoma from chromophobe/papillary renal cell carcinoma on unenhanced CT** XU Liming, LIU Xiaohang, WANG Yaoshen, YANG Meng, PENG Weijun (Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical college, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: Peng weijun E-mail: cjr.pengweijun@vip.163.com

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the ability of mean attenuation and histogram analysis for the differentiating minimal-fat renal angiomyolipoma (AML) from chromophobe/papillary renal cell carcinoma (RCC) and their net benefit on unenhanced CT. **Methods:** Unenhanced CT images of 37 minimal-fat AML (41 lesions), 32 chromophobe and 30 papillary RCC patients were analyzed, the mean attenuation and relative histogram parameters (10<sup>th</sup> value of attenuation) of the lesions were measured and calculated. The efficiency of the parameters for differentiating of minimal-fat AML from RCC were assessed by receiver operating characteristic (ROC) curve. Decision curve analysis (DCA) were performed to evaluate the net benefit of the two parameters. **Results:** The area under curve (AUC) of the parameters for the differentiating minimal-fat AML from papillary RCC were 0.83 and 0.85, respectively, and no significant difference was observed between them. There was neither significant difference between the AUC of the parameters for the differentiating minimal-fat AML from chromophobe RCC 0.71 and 0.78. In the differentiating of

通信作者: 彭卫军 E-mail: cjr.pengweijun@vip.163.com

minimal-fat AML and papillary RCC, when the diagnosis was applied basing on mean or 10<sup>th</sup> value of attenuation with a threshold probability (malignant probability) of higher than 30%, the net benefit was higher than treating all patients. And for chromophobe RCC and minimal-fat AML, when the diagnosis was applied basing on mean attenuation with a threshold probability (malignant probability) of higher than 35%, the net benefit was higher than treating all patients. When the diagnosis was applied basing on 10<sup>th</sup> value of attenuation, the net benefit was higher than treating all at any threshold probability. The net benefit of 10<sup>th</sup> value of attenuation was higher than mean attenuation at threshold probability less than 45%, but was lower at threshold probability of 45%~80%. **Conclusion:** Unenhanced CT attenuation measurement and histogram analysis improved the distinguishing minimal-fat AML from chromophobe/papillary RCC, and provides definite and difference net benefit for patients.

[ **Key words** ] CT; Histogram; Renal cell carcinoma; Minimal-fat angiomyolipoma

血管平滑肌脂肪瘤 (angiomyolipoma, AML) 是最常见的肾脏良性肿瘤, 由血管、平滑肌和脂肪组成。典型的AML由于脂肪成分比较多, 在CT图像上可以清楚地分辨出脂肪密度区, 因而比较容易诊断。但3%~5%的AML患者由于脂肪含量少, 表现缺乏特异性<sup>[1-2]</sup>。部分文献<sup>[3]</sup>报道少脂肪AML与肾嫌色细胞癌及乳头状肾细胞癌, 无论是在磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 信号还是CT密度上都比较接近, 常常需要穿刺活检甚至手术才能定性。

CT增强的定量分析对于少脂肪AML和乳头状肾细胞癌的鉴别诊断有一定作用<sup>[4]</sup>, 但与嫌色细胞癌的鉴别报道少见, 且由于增强技术和图像选择的差异, 临床应用受到限制。有研究<sup>[5]</sup>表明, 少脂肪AML的平均密度, 以及10%、25%、50%密度均明显高于肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌, 但以10%、25%、50%密度鉴别少脂肪AML与肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌的参数效能与平均密度差异无统计学意义, 且灵敏度、特异度都有待提高。但实际临床应用中, 单纯从灵敏度和特异度方面来评价诊断方法的准确率, 并无法评估患者的受益。特别是对于肾脏患者, 无论选取哪个值为临界值, 都会有假阳性和假阴性的可能。假阴性可能造成治疗延误; 假阳性也可以造成过度治疗与创伤, 甚至肾切除等。因此, 寻找一种方法评价患者受益, 成为临床上的一个重要问题。

相关研究<sup>[6-7]</sup>推出另一种评价方法, 决策曲线分析法 (decision curve analysis, DCA), 相当于在回归预测分析的基础上, 引入损失函数,

用以评估患者的受益。目前已有研究<sup>[8-10]</sup>将其应用于其他疾病, 初步证实DCA具有实用性和有效性。本研究的目的是为在评估密度百分位数与平均密度鉴别少脂肪AML与肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌效能的同时, 应用DCA曲线来评估以上参数在患者受益方面的差异。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

收集2012年1月—2019年3月复旦大学附属肿瘤医院经手术后病理学检查证实且在术前行CT检查的肾脏少脂肪AML患者37例。其中男性17例, 女性20例, 年龄31~60岁, 平均年龄47.7岁。根据病理学诊断标准, 高倍镜视野下脂肪细胞数量小于总数25%的AML为少脂肪型AML<sup>[11]</sup>。另收集经病理学检查证实的肾嫌色细胞癌患者32例 (男性16例, 女性16例, 年龄36~69岁, 平均年龄55.2岁), 乳头状肾细胞癌患者30例 (男性18例, 女性12例, 年龄32~67岁, 平均年龄54.6岁)。入组标准: 术前行CT检查; 病灶无明显坏死出血 (出血的标准为肿瘤内部可见明显高于肿瘤主体密度的部分, 且无明显强化); 无明显转移及周围组织侵犯。

### 1.2 CT检查方法

使用德国Siemens公司Somatom Sensation 64层螺旋CT。扫描参数管电压120 kV, 管电流150~250 mAs, 螺距1, 层厚为1~5 mm, 层间距5 mm。所有患者均行平扫、动脉期和静脉期扫描。采用CT机专用高压注射器, 对比剂为碘佛醇80~120 mL (300 mgI/mL), 流率

为2.0~2.5 mL/s, 分别在开始注射对比剂后25~30 s、75~80 s行动脉期和静脉期扫描。

### 1.3 图像分析

两位放射科医师共同观察分析CT图像, 记录其一般形态特征后, 在影像归档和通信系统 (Picture Archiving and Communication Systems, PACS) 系统上共同测量平扫时的病灶大小及最大层面平均密度, 之后应用系统自带直方图软件测量10%密度值。

### 1.4 统计学处理

应用 $t$ 检验分别比较少脂肪AML与肾嫌色细胞癌、乳头状细胞癌的平均密度、直方图10%密度值, 选取差异有统计学意义的参数进行少脂肪AML与肾嫌色细胞癌、乳头状细胞癌的鉴别诊断, 应用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估各个参数诊断水平的优劣, 应用DCA曲线评估各个参数受益水平的优劣。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

DCA曲线主要评估净受益率 (net benefit, NB), 计算公式为:  $NB = \text{真阳性率 (true positive, TP)} - \text{假阳性率 (false positive, FP)} \times \text{Pt} / (1 - \text{Pt})$ 。Pt为可能性阈值, 它的计算过程为, 以P为给真阳性患者施加干预的受益值, L为给假阳性患者施加干预的损失值, 把 $L / (P + L)$ 定义为Pi的阈值, 即Pt。每例患者的Pi生成方法为: 应用logistic回归计算恶性结果与对应参数的总体关系, 后代入该患者的参数作为自变量生成。Pi  $\geq$  Pt的患者均行手术或其他积极治疗, 则有部分患者确诊, 部分患者接受过度治疗, 净受益率 $NB = TP \times P - FP \times L$ 。所以将上面的公式右侧部分除以P, 变成 $NB = TP - FP \times L / P$ 。根据Pt定义公式可推导出:  $NB = TP - FP \times \text{Pt} / (1 - \text{Pt})$ 。以Pt为横坐标, NB为纵坐标, 绘制决策曲线。

## 2 结果

### 2.1 一般形态特征

所有肾癌病灶均为单发, 而1例AML患者有2个病灶, 1例有3个病灶。少脂肪AML病灶位于左肾22个, 右肾19个, 病灶最大径15~50 mm,

平均 $(30 \pm 12)$  mm。乳头状肾细胞癌病灶位于左肾17个, 右肾13个; 病灶最大径13~52 mm, 平均 $(35 \pm 17)$  mm。肾嫌色细胞癌病灶位于左肾18个, 右肾14个。病灶最大径15~60 mm, 平均 $(39 \pm 18)$  mm。所有病灶均边界清楚, 均无钙化或出血。

### 2.2 CT平扫特征

少脂肪AML的平均密度为 $(41.6 \pm 5.8)$  ( $P < 0.001$ ), 明显高于乳头状肾细胞癌 $(33.6 \pm 4.8)$  ( $P < 0.001$ )和肾嫌色细胞癌 $(35.8 \pm 6.5)$  ( $P < 0.001$ ); 少脂肪AML的10%密度为 $(24.8 \pm 7.2)$  ( $P < 0.001$ ), 明显高于乳头状肾细胞癌 $(15.5 \pm 5.3)$  ( $P < 0.001$ )和肾嫌色细胞癌 $(17.7 \pm 5.7)$  ( $P < 0.001$ )。以平均密度及10%密度鉴别少脂肪AML与乳头状细胞癌的ROC曲线的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为0.83和0.85, 二者差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 灵敏度和特异度分别为82.9%和73.3% (界值36 HU)、80.5%和76.7% (界值20 HU)。以平均密度及10%密度鉴别少脂肪AML与肾嫌色细胞癌的AUC为0.71和0.78, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 灵敏度和特异度分别为68.29%和81.25% (界值39 HU)、65.85%和87.50% (界值24 HU) (图1)。

从DCA曲线可见, 横坐标为作为处理阈值恶性可能性, 纵坐标为患者净受益率或受益患者比例。以平均密度为诊断依据 (橙线) 与以10%密度为诊断依据 (绿线) 的AUC大于全部手术处理。若全部不予手术处理, 则受益为0 (底部直线); 若均进行处理, 则受益率如蓝线以下面积。如图2A所示, 在鉴别和处理少脂肪AML和乳头状肾细胞癌时, 如以平均密度为诊断依据, 将30%以下的恶性可能性作为处理阈值, 则患者净受益率甚至低于全部处理。只有在此以上才有较高受益, 且随着手术对应的恶性可能性阈值增加, 其相对全部处理的受益率增加越明显, 在50%~60%的阈值区间, 患者净受益率相对全部处理的差距最大, 可增加到0.2~0.3, 即可能有20%~30%的患者 (非癌) 可以免于手术。以10%密度为处理依据的DCA曲线面积和曲线形态与依

据平均密度处理较接近。

而在鉴别和处理少脂肪AML和肾嫌色细胞癌时，如以平均密度为诊断依据，将35%以下的恶性可能性作为处理阈值，则患者净受益率甚至低于全部处理。只有在此以上才有较高受益，且随着手术对应的恶性可能性阈值增加，其相对全部处理的受益率增加越明显，在50%~60%的阈值区间，患者净受益率相对全部处理的差距最大，可

增加到0.2以上，即可能有20%的患者（非癌）可以免于手术。而如果以10%密度为处理依据，可见无论以任意恶性可能性为手术阈值，受益率均高于全部处理，最大值也接近0.2，且在45%的阈值水平下受益率高于根据平均密度处理的水平，但45%~80%水平，则低于依据平均密度处理水平（图2B）。

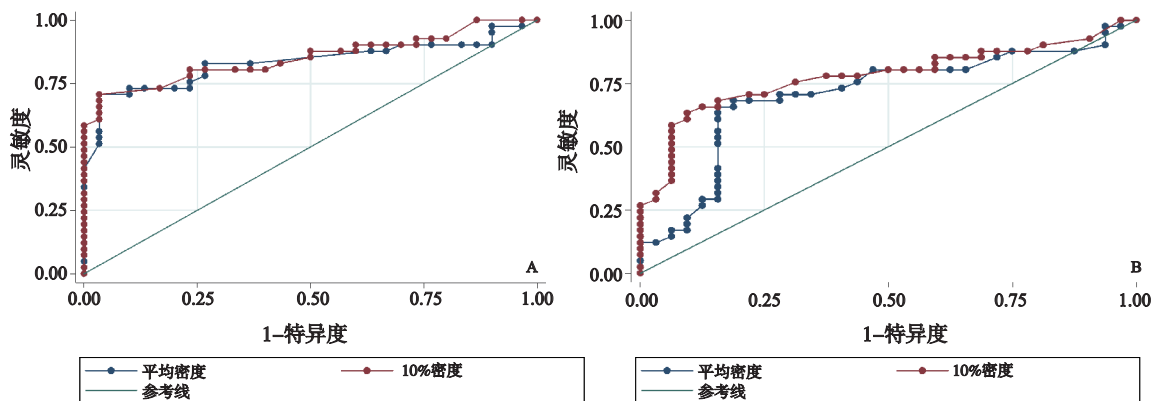


图1 平扫CT密度及10%参数鉴别少脂肪AML和乳头状肾细胞癌、嫌色细胞癌的ROC曲线

平扫CT密度及10%参数鉴别少脂肪AML和乳头状肾细胞癌（A）、少脂肪AML和肾嫌色细胞癌（B）的ROC曲线提示平扫CT密度及10%参数鉴别少脂肪AML和肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌的AUC值差异无统计学意义

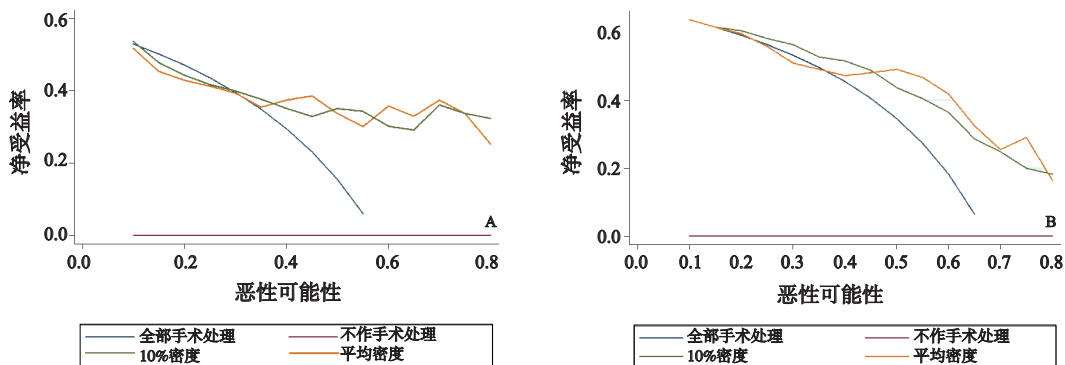


图2 平扫CT密度及10%参数鉴别少脂肪AML和乳头状肾细胞癌、嫌色细胞癌的DCA曲线

平扫CT密度及10%参数鉴别少脂肪AML和乳头状肾细胞癌（A）和嫌色细胞癌（B）的DCA曲线

### 3 讨论

本研究表明，少脂肪AML的CT平均密度和10%密度明显高于肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌，而且根据密度参数，可以鉴别少脂肪AML与后者，虽然灵敏度和特异度仍有待提高，但患者有明显获益。

既往研究<sup>[2]</sup>表明少脂肪AML缺乏在影像学图像上可以探查的脂肪，依靠改进分析方法，寻找脂肪存在证据的方法目前并不可行。近年来，相当部分与病理对照的影像学研究<sup>[2, 11]</sup>证实由于少脂肪AML富含平滑肌和血管组织，密度明显高于上皮成分为主的肾癌。有部分研究<sup>[3, 13]</sup>根据CT密度的比较，提出可以根据少脂肪AML的高密度特点与非透明细胞肾细胞癌进行鉴别诊

断。本研究也证实了这一方法的可行性,少脂肪AML与嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌在平均密度和直方图参数上差异均有统计学意义,应用ROC曲线评估的诊断效能也优于以往研究<sup>[14-15]</sup>,但在这种灵敏度和特异度水平下,仍难以做到精确诊断,因此常需要行穿刺活检进一步确认。Jeong等<sup>[3]</sup>的研究表明,少脂肪AML与皮质的密度比高于嫌色与乳头状肾细胞癌,应用少脂肪AML与皮质的密度比鉴别少脂肪AML与非透明细胞肾癌的AUC为0.733,与本研究结果接近。但应用直方图方法得出的参数在诊断上并未明显优于平均密度,原因可能在于少脂肪AML的均匀性比较好,因此很难发现特别有特征性的密度变化。

虽然诊断效能有待提高,但从DCA曲线来看,以平均密度与10%密度作为诊断依据,对此类患者有确实获益,即部分非癌患者可以因此免于过度的手术和创伤,获益大于肾癌患者因漏诊造成的损失。对于乳头状肾细胞癌和少脂肪AML的鉴别处理,以平均密度或10%密度为诊断依据,如果将较低的恶性可能性作为处理阈值,则患者受益率甚至低于全部处理。但如果患者或临床医师手术意愿比较强烈,或有其他临床指标提示恶性,即可能在影像上提示较低恶性可能性的情况下手术或活检,则CT平均密度的评估对患者是否手术活检意义不大,主要用于协助制定手术方案。若将中高恶性可能性作为处理阈值,则有较高受益,且随着手术对应的恶性可能性阈值增加,其相对全部处理的受益增加越明显。这可能与平均密度和10%密度在乳头状肾细胞癌和少脂肪AML的鉴别中灵敏度较高,但特异度相对较低有关,手术针对的恶性可能性阈值过低,可能使部分被CT误诊为肾癌的患者过度治疗,所以适当提高处理阈值可能对患者更有益。

关于嫌色细胞癌和少脂肪AML的鉴别,可见平均密度和10%密度有不同的曲线特征和适应证。若以平均密度为诊断依据,将较低的恶性可能性作为处理阈值,则患者受益率甚至低于全部处理。将中高恶性可能性作为处理阈值,则有较高受益,且随着手术对应的恶性可能性阈值增

加,其相对全部处理的受益增加越明显,如手术机会的选择比较谨慎,手术难度或创伤较大,如肾脏肿瘤手术常要面对肾切除的问题,只在较高恶性可能性的情况下手术或活检时,CT平均密度的评估才对患者有较大获益。但是如果以10%密度为处理依据,无论以任意恶性可能性为手术阈值,受益率均高于全部处理,且在中低阈值水平下受益率高于根据平均密度处理的水平,但45%~80%水平,则低于依据平均密度处理水平。因此,在实际临床应用中,应根据实际需求选择诊断依据,如倾向积极治疗者,可参考10%密度诊断结果,如倾向保守治疗者,可参考平均密度诊断结果。

本研究存在以下不足,首先,样本量比较少,且样本均来自本院手术患者,研究中可能会产生一定偏倚,且对于恶性风险的阈值只能进行大致界定,未能形成精确且可推广的标准,今后需要更大样本的研究;其次,目前不同诊断DCA AUC的大小尚不能精确计算,且比较时并无比较通用的统计学方法,因此各诊断方法的受益差异在统计学上和临床上的意义有待进一步证实。

总之,本研究表明CT平均密度及10%密度可以鉴别少脂肪AML与肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌,虽然灵敏度和特异度仍有待提高,但可以使患者有明显的受益。

#### [参 考 文 献]

- [1] KIM J K, PARK S Y, SHON J H, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from renal cell carcinoma at biphasic helical CT [J]. *Radiology*, 2004, 230(3): 677-684.
- [2] LIM R S, FLOOD T A, MCINNES M, et al. Renal angiomyolipoma without visible fat: can we make the diagnosis using CT and MRI? [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(2): 542-553.
- [3] JEONG C J, PARK B K, PARK J J, et al. Unenhanced CT and MRI parameters that can be used to reliably predict fat-invisible angiomyolipoma [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 206(2): 340-347.
- [4] ZHANG Y Y, LUO S, LIU Y, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from papillary renal cell carcinoma by helical CT [J]. *Clin Radiol*, 2013, 68(4): 365-370.
- [5] 王耀申,沈丽娟,刘晓航,等.平扫CT密度及其直方图参数在少脂肪肾血管平滑肌脂肪瘤与肾嫌色细胞癌、乳头状肾细胞癌鉴别诊断中的作用[J].*肿瘤影像学*, 2018, 27(3): 188-192.

- [ 6 ] VAN CALSTER B, WYNANTS L, VERBEEK J F M, et al. Reporting and interpreting decision curve analysis: a guide for investigators [ J ] . Eur Urol, 2018, 74(6): 796-804.
- [ 7 ] HOZO I, TSALATSANIS A, DJULBEGOVIC B. Monte Carlo decision curve analysis using aggregate data [ J ] . Eur J Clin Invest, 2017, 47(2): 176-183.
- [ 8 ] D'ANDREA D, SORIA F, ZEHETMAYER S, et al. Diagnostic accuracy, clinical utility and influence on decision-making of a methylation urine biomarker test in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer [ J ] . BJU Int, 2019, 123(6): 959-967.
- [ 9 ] BAI Y, LIU Z S, XIONG J P, et al. Nomogram to predict overall survival after gallbladder cancer resection in China [ J ] . World J Gastroenterol, 2018, 24(45): 5167-5178.
- [ 10 ] NEWCOMB L F, ZHENG Y, FAINO A V, et al. Performance of PCA3 and TMPRSS2: ERG urinary biomarkers in prediction of biopsy outcome in the Canary Prostate Active Surveillance Study (PASS) [ J ] . Prostate Cancer Prostatic Dis, 2019, 22(3): 438-445.
- [ 11 ] MILNER J, MCNEIL B, ALIOTO J, et al. Fat poor renal angiomyolipoma: patient, computerized tomography and histological findings [ J ] . J Urol, 2006, 176(3): 905-909.
- [ 12 ] 周冰妮, 刘晓航, 汤 伟, 等. 肾脏肌样型血管平滑肌脂肪瘤的CT特征 [ J ] . 中国癌症杂志, 2017, 27(3): 207-211.
- [ 13 ] HAKIM S W, SCHIEDA N, HODGDON T, et al. Angiomyolipoma (AML) without visible fat: Ultrasound, CT and MR imaging features with pathological correlation [ J ] . Eur Radiol, 2016, 26(2): 592-600.
- [ 14 ] CHAUDHRY H S, DAVENPORT M S, NIEMAN C M, et al. Histogram analysis of small solid renal masses: differentiating minimal fat angiomyolipoma from renal cell carcinoma [ J ] . AJR Am J Roentgenol, 2012, 198(2): 377-383.
- [ 15 ] SIMPFENDORFER C, HERTS B R, MOTTA-RAMIREZ G A, et al. Angiomyolipoma with minimal fat on MDCT: can counts of negative-attenuation pixels aid diagnosis? [ J ] . AJR Am J Roentgenol, 2009, 192(2): 438-443.
- (收稿日期: 2019-11-05 修回日期: 2019-12-03)

## 《抗癌》2020年征订启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会。《抗癌》杂志坚持以读者为导向, 架起读者与医院之间的桥梁, 介绍抗癌防癌的科学知识, 倡导健康的生活方式, 宣传癌症患者战胜病魔的动人事迹, 努力为广大癌症患者和家属服务。杂志刊号: CN31-1664/R, ISSN 1008-3065。欢迎广大读者订阅。

杂志为季刊, 每期48页。本刊季末出版, 每期8元, 全年共32元整。征订方式请通过邮局汇款。

通信地址: 上海市东安路270号10号楼415室《抗癌》杂志社收。

邮 编: 200032

电 话: (021)64175590转83574

电子信箱: anti-cancer@163.com

《抗癌》杂志社