

• 论 著 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.33.004

肾细胞癌世界卫生组织/国际泌尿病理协会分级系统可重复性初步研究*

贺慧杰¹,王功伟^{2△}

(1. 内蒙古自治区人民医院病理科,呼和浩特 010017;2. 北京大学人民医院病理科 100044)

[摘要] **目的** 研究肾细胞癌世界卫生组织/国际泌尿病理协会分级系统(WHO/ISUPGS)可重复性。**方法** 选择 20 例肾透明细胞型肾细胞癌(ccRCC),14 位病理医师使用 WHO/ISUPGS 进行肾细胞癌分级。计算 WHO/ISUPGS Kappa 值和不同分级符合率;分析 1~4 级平均符合率及变化情况;使用三分法和二分法比较可重复性情况。**结果** WHO/ISUPGS 总体 $\kappa=0.624$,符合率为 71.8%(201/280)。1、2、3、4 级符合率分别是 70.0%(49/70)、68.6%(48/70)、60.0%(42/70)和 88.6%(62/70)。1 级中 30.0%(21/70)分级提高;2 级中 28.6%(20/70)分级提高,2.9%(2/70)分级降低;3 级中 20.0%(14/70)分级提高,25.7%(18/70)分级降低;4 级中 11.4%(8/70)分级降低。合并分级中,三分法中 1 级、2~3 级和 4 级模式可重复性最高;二分法中 1~3 级和 4 级模式可重复性最高。**结论** WHO/ISUPGS 可重复性可能高于 Fuhrman 分级系统。WHO/ISUPGS 可以通过合并分级提高可重复性。

[关键词] 肾细胞癌;世界卫生组织;国际泌尿病理协会;分级;可重复性
[中图法分类号] R737.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)33-4214-04

Preliminarily study on reproducibility of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading system for renal cell carcinoma*

HE Huijie¹,WANG Gongwei^{2△}

(1. Department of Pathology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China;
2. Department of Pathology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the reproducibility of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading system (WHO/ISUPGS) for renal cell cacinoma. **Methods** Twenty cases of clear cell renal cell cancer (ccRCC) were selected. Fourteen pathologists graded these cases by using WHO/ISUPGS. The Kappa value and coincidence rate of different grades were calculated, the average coincidence rate and changes of grade 1—4 were analyzed and the reproducibilities were compared by using the trichotomy and dichotomy methods. **Results** The total Kappa value was 0.624. The coincidence rate was 71.8% (201/280). The coincidence rates of grade 1,2,3 and 4 were 70.0% (49/70),68.6% (48/70),60.0% (42/70) and 88.6% (62/70), respectively. The grade was increased in 30% (21/70) of grade 1, which was increased in 28.6% (20/70) of grade 2 and decreased in 2.9% (2/70) of grade 2; in the grade 3, the grade was increased in 20.0% (14/70) and decreased in 25.7% (18/70); in the grade 4, the grade was decreased in 11.4% (8/70). Among the combined grades, the highest reproducibility was the patterns of grade 1, grade 2—3 and grade 4 by trichotomy and the patterns of grade 1—3 grade and grade 4 by dichotomy. **Conclusion** The reproducibility of WHO/ISUPGS may be higher than that of Fuhrman grading system. The reproducibility could be improved by the combined grades.

[Key words] renal cell carcinoma; World Health Organization; International Society of Urological Pathology; grade; reproducibility

肾细胞癌分级系统(renal cell carcinoma, RCC)较多,其中以 Fuhrman 分级系统(fuhrman grading system, FGS)应用最为广泛^[1]。该系统用于透明细胞型和乳头型肾细胞癌预后评价,对于嫌色型肾细胞癌没有应用价值^[2-3]。2012 年,国际泌尿病理协会(international society of urological pathology, ISUP)对

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260392)。 作者简介:贺慧杰(1978—),副主任医师,硕士,主要从事从事临床病理诊断研究。
△ 通信作者, E-mail: wgw4300@126.com。

FGS进行了简化,形成了ISUP分级系统^[4]。2016年,世界卫生组织(WHO)推荐使用该分级系统,称为WHO/ISUP分级系统(WHO/ISUP grading system,WHO/ISUPGS)^[5]。关于FGS可重复性报道较多^[6-7],但少见关于WHO/ISUPGS可重复性的研究报道。本研究选择20例透明细胞型肾细胞癌(clear cell RCC,ccRCC),使用WHO/ISUPGS诊断标准,观察该系统可重复性情况,分析影响因素,为提高临床诊断工作提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般材料 选择2015年8月至2016年5月北京大学人民医院病理科存档ccRCC病例。病例筛选由2位泌尿专科病理医师共同确认。1~4级ccRCC各5例,14名病理医师参与读片,每个级别得出70个分级;所有20例,合计280个分级。每个病例选择1张最具代表性切片,应用40、100、400倍视野进行数码图片采集。读片前组织病理医师集体学习WHO/ISUPGS诊断标准。以播放幻灯片的形式进行集体读片,每张图片播放30 s,病理医师记录分级。

1.2 病理形态观察 肿瘤组织经过10%中性甲醛固定,采用常规石蜡包埋、切片、苏木素-伊红(HE)染色及光镜观察。

1.3 WHO/ISUPGS诊断标准 2016年WHO/ISUPGS分为1~4级,共4个级别^[5]。1级:400倍视野核仁缺乏或不明显(图1);2级:400倍视野核仁明显,但100倍不明显或不可见(图2);3级:100倍视野核仁清晰可见(图3);4级:肿瘤细胞横纹肌样(图4)、肉瘤样分化(图5)、肿瘤性巨细胞(图6),或细胞核显著多形性伴有团块状染色质。

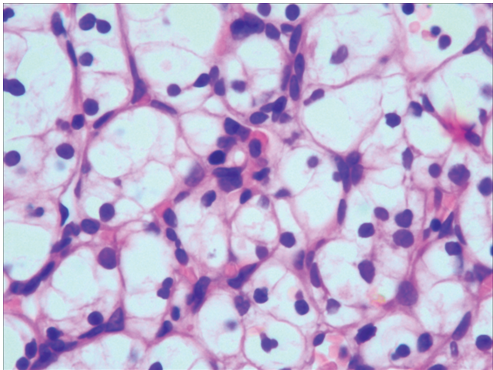
1.4 研究指标 观察14名病理医师和20例ccRCC可重复性情况。观察WHO/ISUPGS κ 值和不同分级符合率情况;1~4级平均符合率及变化情况;观察WHO/ISUPGS三分法和二分法可重复性情况。

1.5 统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析。计算Kappa值来进行重复性检验,Kappa系数的 κ 值取值范围-1~1, κ 值越大说明一致性越好。大于0的 κ 值对应的判读重复性如下:0.00~0.20为低;0.21~0.40为中下;0.41~0.60为中等;0.60~0.80为较好;0.81~1.00为极好。定性资料采用率表示,多组率的比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

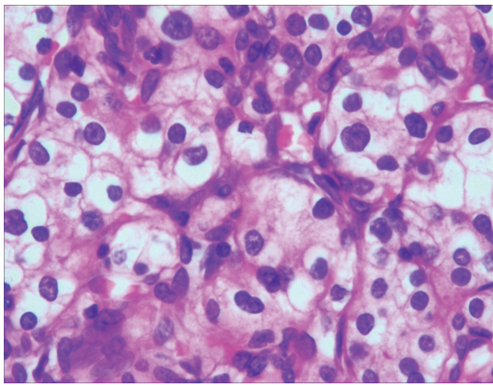
2 结 果

2.1 病理医师和ccRCC可重复性情况 14名病理医师中,9名(64.3%)可重复性中等,较好者4名(28.6%),极好者1名(7.1%),多数病理医师没有达到较好以上水平。20例ccRCC多数(60.0%)可重复性较好或较好以上,中等或中等以下病例占40.0%。

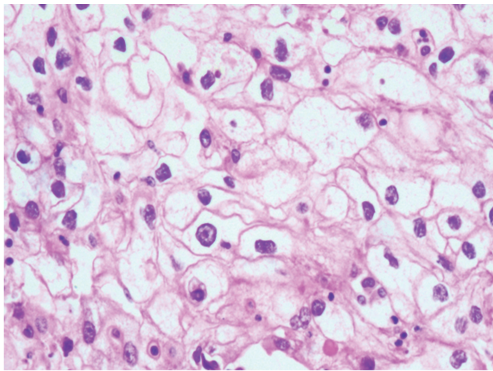
2.2 RCC WHO/ISUPGS κ 值和不同分级符合率分布情况 使用WHO/ISUPGS进行ccRCC组织学分级总体符合率为71.8%(201/280)($\kappa=0.624$),1~4级分别是70.0%、68.6%、60.0%和88.6%,其中4级符合率最高,3级最低。见表1。



核仁缺乏或不明显
图1 肾细胞癌 WHO/ISUPGS 1级(×400)



核仁明显
图2 肾细胞癌 WHO/ISUPGS 2级(×400)



核仁清晰可见
图3 肾细胞癌 WHO/ISUPGS 3级(×100)

2.3 肾细胞癌 WHO/ISUPGS 不同分级平均符合率及变化情况 WHO/ISUPGS 3级平均符合率最低,其次是1级和2级,4级平均符合率最高。在分级不符的病例中,3级20.0%(14/70)的病例提高分级,25.7%(18/70)的病例降低分级;2级28.6%(20/70)的病例提高分级,2.9%(2/70)的病例分级下降。见表2。

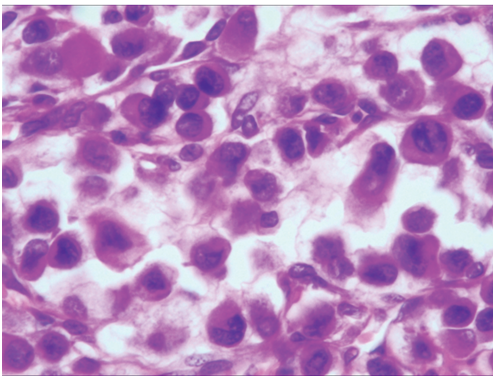


图 4 肾细胞癌 WHO/ISUPGS 4 级肿瘤细胞横纹肌样(×400)

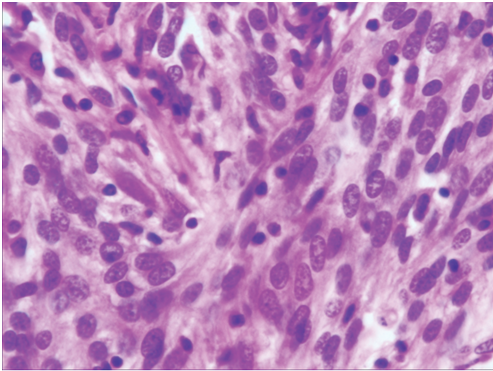


图 5 肾细胞癌 WHO/ISUPGS 4 级肿瘤细胞肉瘤样(×400)

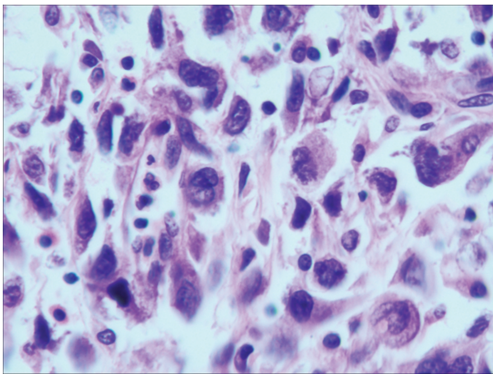


图 6 肾细胞癌 WHO/ISUPGS 4 级肿瘤性巨细胞(×400)

表 1 肾细胞癌 WHO/ISUPGS 不同分级符合率分布[n(%)]

分级	n	1	2	3	4
1	70	49(70.0)	20(28.6)	1(1.4)	0
2	70	2(2.9)	48(68.6)	19(27.1)	1(1.4)
3	70	1(1.4)	13(18.6)	42(60.0)	14(20.0)
4	70	0	5(7.1)	3(4.3)	62(88.6)

2.4 肾细胞癌 WHO/ISUPGS 三分法和二分法可重复性比较 WHO/ISUPGS 合并分级中,三分法中合并 2 级和 3 级,即 1 级、2~3 级和 4 级模式可重复性最高,该模式优于 1 级和 2 级、3 级和 4 级分级方案。二分法中合并 1 级、2 级和 3 级,即以 1~3 级和 4 级

模式可重复性最高,该模式优于 1~2 级和 3~4 级分级方案。见表 3。

表 2 肾细胞癌 WHO/ISUPGS 不同分级平均符合率及变化情况

分级	符合率(%)		变化情况[n(%)]	
	平均	范围	提高	下降
1	69.8	35.7~92.9	21(30.0)	0
2	65.7	57.1~92.9	20(28.6)	2(2.9)
3	57.1	42.8~85.7	14(20.0)	18(25.7)
4	88.6	85.7~92.9	0	8(11.4)

表 3 肾细胞癌世界卫生组织/国际泌尿病理协会分级系统三分法和二分法可重复性比较

项目	低级别	中级别	高级别	符合率(n=280) [n(%)]	κ
三分法	1	2	3+4	218(77.9)	0.645
	1	2+3	4	233(83.2)	0.727
	1+2	3	4	225(80.4)	0.675
二分法	1	—	2+3+4	256(91.4)	0.750
	1+2	—	3+4	240(85.7)	0.714
	1+2+3	—	4	257(91.8)	0.788

—表示无数据

3 讨 论

文献中研究 FGS 可重复性通常采用两个指标,即 κ 值和符合率。BEKTAS 等^[6]总结多个研究报道发现,不同病理医师之间 FGS 中 κ 值范围 0.22~0.44,多数研究可重复性是中下水平,少数是中等水平,没有较好和极好水平的研究报道。从 FGS 符合率上看,LANIGAN 等^[8]报道是 24.0%,LANG 等^[7]报道是 61.0%,FGS 符合率较低。可见,病理医师之间的 FGS 可重复性较低。文献中少见关于 WHO/ISUPGS 可重复性的研究报道。本研究 WHO/ISUPGS 中 κ 值是 0.624,高于文献中的 FGS^[7];分级总体符合率为 71.8%,也高于多数 FGS 研究。结合 κ 值和符合率两方面,本研究提示 WHO/ISUPGS 可重复性可能高于 FGS。

分析原因可能有以下几点:(1)诊断标准上看,WHO/ISUPGS 比 FGS 结构设计更简单。前者诊断 1~3 级的标准是核仁,通过变化显微镜放大倍数进行评价,实际临床操作简便易行;而 4 级包括细胞存在明显的多形性、横纹肌样分化、肉瘤样分化和肿瘤巨细胞四种情况,只要识别具体形态即可诊断。FGS 评价体系包括细胞核轮廓,细胞核大小和核仁情况等三个指标,不但应用指标较多,每个指标还应进行分层,FGS 的复杂性可能降低了可重复性。本研究 14 名病理医师参与读片,可重复性仍然较高;而文献^[6]报道 FGS 读片者是 2~5 名,可重复性水平较低;也进一步

表明 WHO/ISUPGS 可能更有优势。(2)从研究方法上看,本组 WHO/ISUPGS 可重复性与文献中 FGS 研究方法不同。文献报道中 FGS 研究多采取阅读病理切片的方法进行^[7]。每个病例包含多张病例切片,每张病理切片也可能出现多个分级。本研究的读片方法是阅读数码图片,同一图片内只有一种分级,是保证 WHO/ISUPGS 可重复性的前提条件;另外,本研究进行分级之前进行了培训可能也是原因之一。

本研究 WHO/ISUPGS 符合率为 71.8%。BRETHERAU 等^[9]报道 FGS 符合率最高可达到 95.0%,WHO/ISUPGS 可重复性仍有较大提升空间。分析影响 WHO/ISUPG 可重复性可能有以下几点因素:(1)病理医师诊断水平可能部分影响 WHO/ISUPGS 可重复性。本研究中 1/4 医师为较好和极好水平,而 3/4 为中等水平,诊断医师水平有待进一步提高。(2)病例选择不当也可能对 WHO/ISUPGS 可重复性产生一定影响。有些病例的分级不够典型,对观察者的主观判断可能也会造成一定影响。(3)WHO/ISUPGS 自身的诊断标准对可重复性产生影响。本研究中 WHO/ISUPGS 4 级符合率最高,达到 88.6%,1~3 级时均小于 70%,多数分级可重复性都存在一定问题。WHO/ISUPGS 中 1~3 级根据核仁情况进行分级。1 级和 2 级中都包括了“不明显”这个标准,本身具有不确定性。本研究 1 级分级提高比例达 30.0%,这些病例核仁“不明显”,诊断医师判定为“明显”,可能导致了这些病例诊断为 2 级或 3 级。本研究 2 级分级提高比例是 28.5%,与 1 级面临同样的问题。3 级与 1 级和 2 级不同,分级提高和降低比例相同,也是问题最大的分级。3 级提高到 4 级可能是认为细胞具有“显著”的多形性造成的,关于如何判断“显著”没有具体标准。3 级 100 倍核仁“清晰”,本研究中相当比例的诊断医师认为是“不明显”,是造成分级降低的主要原因。总之,WHO/ISUPGS 自身的诊断标准是影响其可重复性的重要因素。

为了提高肾细胞癌组织学分级可重复性,合并分级也是有效方法^[6-7,10-11]。FGS 常见合并方法有两种:即三分法和二分法。在三分法方案中,多数文献报道认为将 FGS 分成低级别(1~2 级)、中级别(3 级)和高级别(4 级)显著提高了该分级的可重复性。在二分法方案中,将 FGS 分成低级别(1~2 级)和高级别(3~4 级)优于其他方案,可以提高分级的可重复性。本研究中 WHO/ISUPGS 与 FGS 不同,上述合并方案可提高 κ 值,但并不是最佳优化方案。在三分法中,本研究合并 2 级和 3 级,可以使 ISUPG 符合率达到 83.2%,达到较好的可重复性,优于其他合并方案。在这个方案中,2 级提高分级和 3 级分级降低的问题得以解决,但对于 3 级分级提高的问题仍然突出。在

二分法方案中,本研究将 1 级、2 级和 3 级合并为低级别,4 级单独定义为高级别, κ 值高达 0.788,符合率达 91.8%,是二分法的最佳合并方案。核仁的分级均需要合并分级,以提高可重复性,但对于 3 级也同样存在问题。观察本研究的合并方案发现:(1)WHO/ISUPGS 中 4 级重复性较好,不需要合并分级。在 FGS 中报告 4 级可重复性也较高,如 FICARRA 等^[12]报道符合率为 89.3%。(2)WHO/ISUPGS 中 1~3 级或 2~3 级可能通过合并分级,可以提高可重复性。(3)WHO/ISUPGS 中 3 级问题突出,通过合并分级也无法解决。另外,虽然合并分级可以有效提高 WHO/ISUPGS 可重复性,但这种分级方法是否能够有效预测患者预后还需要研究进一步证实。

2016 年,WHO/ISUPGS 正式向全世界范围推广使用^[5]。临床中应用几十年的 FGS,因为存在诸多问题已经废弃,该系统已经被 WHO/ISUPGS 所取代^[13]。与 FGS 相比,WHO/ISUPGS 具有更强的可操作性。病理医师应该认真学习 WHO/ISUPGS 的诊断标准,在临床病理诊断中尽早应用该系统进行诊断,使其在肾细胞癌临床诊治及预后判断中发挥更大的作用。

综上所述,本研究发现 WHO/ISUPGS 可重复性可能高于 FGS。WHO/ISUPGS 可以通过合并分级提高可重复性。本研究也存在许多不足之处,如未能观察 FGS 可重复性,与 WHO/ISUPGS 进行对比;没有采用阅读切片的方法,可能导致 WHO/ISUPGS 较实际可重复性偏高;没有进行随访研究,未能证实合并分级与患者预后的关系;参与本研究人员为中青年病理医师,并非泌尿亚专科病理专家,评分会有一些偏差;这些工作将会在后续研究中进一步改进。

参考文献

- [1] FUHRMAN S A, LASKY L C, LIMAS C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 1982, 6(7): 655-663.
- [2] STEFFENS S, JANSSEN M, ROOS F C, et al. The fuhrman grading system has no prognostic value in patients with nonsarcomatoid chromophobe renal cell carcinoma[J]. Hum Pathol, 2014, 45(12): 2411-2416.
- [3] DELAHUNT B, SIKI-PAOTONU D, BETHWAITE P B, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(6): 957-960.
- [4] DELAHUNT B, CHEVILLE J C, MARTIGNONI G, et al. The international society of urological pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters[J]. Am J Surg Pathol, 2013, 37(10): 1490-1504.
- [5] MOCH H, HUMPHREY P A, ULBRIGHT T M, et al. WHO classification of tumours of the (下转第 4222 页)

- burden of disease 2010 study[J]. *Circulation*, 2014, 129(8):837-847.
- [2] 周自强,胡大一,陈捷,等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(7):491-494.
 - [3] NATTEL S. Calcium-activated Potassium current: a novel ion Channel candidate in atrial fibrillation[J]. *J Physiol (London)*, 2009, 587(7):1385-1386.
 - [4] QI X Y, DINESS J G, BRUNDEL B J, et al. Role of small-conductance calcium-activated Potassium channels in atrial electrophysiology and fibrillation in the dog[J]. *Circulation*, 2014, 129(4):430-440.
 - [5] YU T, DENG C Y, WU R B et al. Decreased expression of small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels SK1 and SK2 in human chronic atrial fibrillation[J]. *Life Sci*, 2012, 90(5/6):219-227.
 - [6] SKIBSBYE L, POULET C, DINESE J G, et al. Small-conductance calcium-activated Potassium (SK) channels contribute to action potential repolarization in human atrial[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(1):156-167.
 - [7] NATTEL S, DOBREV D. Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(10):575-590.
 - [8] 李妙龄,李涛,雷明,等. 持续性心房颤动患者心房肌细胞小电导钙激活钾通道电流的增强[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(2):147-151.
 - [9] 王笑宇,范忠才,周伟,等. 人心房肌细胞分离方法的改良研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(14):1941-1943, 1946.
 - [10] DINESS J G, SKIBSBYE L, SIMO-VICENS R, et al. Role of calcium activated potassium channels in AF pathophysiology and therapy[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(5):441-448.
 - [11] SCHNABEL R B, YIN X Y, GONA P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study[J]. *Lancet*, 2015, 386(9989):154-162.
 - [12] European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, CAMM A J, KIRCHHOF P, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation; the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(19):2369-2429.
 - [13] LLOYD-JONES D M, WANG T J, LEIP E P, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation-the framingham heart study[J]. *Circulation*, 2004, 110(9):1042-1046.
 - [14] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT J S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation; executive summary; a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society[J]. *Circulation*, 2014, 130(23):2071-2140.
 - [15] LI Y, WU Y F, CHEN K P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in China and its risk factors[J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26(9):709-716.
 - [16] 张薇薇,杨新春,刘泰熹. 小电导钙激活钾通道分子结构及其电生理特性[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2007, 21(1):75-78.
 - [17] OZGEN N, DUN WEN, SOSUNOV E A, et al. Early electrical remodeling in rabbit pulmonary vein results from trafficking of intracellular SK2 channels to membrane sites[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 75(4):758-769.
 - [18] LI N, TIMOFEYEV V, TUTEJA D, et al. Ablation of a Ca^{2+} -activated K^{+} Channel (SK2 Channel) results in action potential prolongation in atrial myocytes and atrial fibrillation[J]. *J Physiol (London)*, 2009, 587(5):1087-1100.
 - [19] DINESS J G, SORENSEN U S, NISSEN J D, et al. Inhibition of small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels terminates and protects against atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(4):380-390.

(收稿日期:2018-03-18 修回日期:2018-07-16)

(上接第 4217 页)

- urinary system and male genital organs[M]. France: Iarc Press, 2016:16-17.
- [6] BEKTAS S, BAHADIR B, KANDEMIR N O, et al. Intraobserver and interobserver variability of Fuhrman and modified Fuhrman grading systems for conventional renal cell carcinoma[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2009, 25(11):596-600.
 - [7] LANG H, LINDNER V, DE FROMONT M, et al. Multi-center determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma[J]. *Assessment of 241 patients with >15-year follow up*. *Cancer*, 2005, 103(3):625-629.
 - [8] LANIGAN D, CONROY R, BARRY-WALSH C, et al. A comparative analysis of grading systems in renal adenocarcinoma[J]. *Histopathology*, 1994, 24(5):473-476.
 - [9] BRETHERAU D, LECHEVALLIER E, DE FROMONT M, et al. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 1995, 76(12):2543-2549.
 - [10] HONG SK, JEONG CW, PARK JH, et al. Application of simplified Fuhrman grading system in clear-cell renal cell carcinoma[J]. *BJU Int*, 2011, 107(3):409-415.
 - [11] SMITH ZL, PIETZAK EJ, MEISE CK, et al. Simplification of the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma[J]. *Can J Urol*, 2015, 22(6):8069-8073.
 - [12] FICARRA V, MARTIGNONI G, MAFFEI N, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system; a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2005, 103(1):68-75.
 - [13] LOPEZ J I. Gleason and fuhrman no longer make the grade[J]. *Histopathology*, 2016, 69(2):340-341.

(收稿日期:2018-03-18 修回日期:2018-05-10)