

· 论 著 ·

核素全身骨显像在肾细胞癌患者术后随访中的应用价值*

张建华, 王荣福[△], 范岩, 付占立, 张旭初, 廖栩鹤, 邱丽娟, 郭凤琴, 王彦福

(北京大学第一医院核医学科, 北京 100034)

摘要:目的 探讨核素全身骨显像在肾细胞癌(简称肾癌)患者术后随访中的应用价值,分析肾癌患者术后骨转移的相关影响因素。方法 回顾性分析 2000 年 1 月至 2011 年 1 月 157 例随访资料完整的肾癌患者术后骨显像结果,根据病理组织学结果、CT、MRI 及骨显像随访结果最终确定患者是否发生骨转移,通过单因素分析和多因素 Cox 模型分析性别、年龄、病理分级、病理分期、骨痛与骨转移发生的关系。结果 157 例肾癌患者术后行骨显像检查,共计显像 652 次,每例患者骨显像次数 2~12 次。发生骨转移者 55 例,男 45 例,女 10 例。其中多发转移者 42 例,单发转移者 13 例。骨显像中转移灶表现为浓聚者 35 例,浓聚伴缺损者 15 例,缺损者 5 例。骨转移发生部位依次为骨盆、腰椎、肋骨、股骨、胸椎、颅骨、肱骨、肩胛骨、胸骨、胫骨、跟骨。单因素及多因素分析结果均显示,患者病理分期、骨痛与骨转移的发生密切相关,而患者的性别、年龄、病理分级、病理类型与骨转移的发生无明显关系。结论 骨显像在肾癌术后骨转移的诊断中有重要的应用价值,尤其是病理分期较高、有骨痛的患者,应尽早进行骨显像,以便早期发现骨转移病灶,及时采取有效的治疗。

关键词:放射性核素显像;癌;肾细胞;手术后期间;肿瘤转移

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.25.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)25-2569-03

Application value of bone scintigraphy in postoperative follow-up of patients with renal cell cancer*

Zhang Jianhua, Wang Rongfu[△], Fan Yan, Fu Zhanli, Zhang Xuchu, Liao Xuhe, Di Lijuan, Guo Fengqin, Wang Yanfu

(Department of Nuclear Medicine, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of bone scintigraphy in the postoperative follow-up of the patients with renal cell cancer(RCC) and to analyze the factors related to bone metastases. **Methods** To retrospectively analyze the results of postoperative bone scintigraphy in 157 cases of RCC with the complete follow up data from Jan. 2000 to Jan. 2011. Bone metastases were confirmed by pathology, CT, MRI and bone scintigraphy follow-up. The univariate analysis and multivariate Cox proportional hazards regression models were used to analyze the relationship between sex, age, pathological type, pathological grade, pathological stage and bone pain with bone metastases. **Results** 157 cases of postoperative RCC were performed 652 times bone scintigraphy, each case had 2-12 times bone scintigraphy respectively. 55 cases were identified with bone metastases, 45 males and 10 females. 42 cases had multiple bone metastases. 13 cases had solitary bone metastases. Metastatic bone lesions manifested increased uptake in 35 cases, increased and defect in 15 cases and defect in only 5 cases. The parts of bone metastases in order of frequency were pelvic bones, lumbar vertebra, ribs, femur, thoracic vertebra, skull, humerus, scapula, sternum, tibia and calcaneus. The univariate analysis and multivariate Cox proportional hazards regression models showed bone pain and pathological stage related to bone metastasis, whereas sex, age, pathological type and pathological grade had no relationship with bone metastases. **Conclusion** Bone scintigraphy has important clinical value in the postoperative follow-up of the patients with RCC, those with bone pain or late pathological stage should undergo bone scintigraphy as early as possible so as to detect the metastatic lesions timely.

Key words: radionuclide imaging; carcinoma, renal cell; postoperative period; neoplasm metastasis

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)简称肾癌,发生率占肾脏恶性肿瘤的 80%~90%。除肺脏以外,骨骼是肾癌第二常见的转移部位。肾癌骨转移多为溶骨性,易引起病理性骨折或脊髓压迫等并发症。因此,早期发现肾癌骨转移具有重要的临床意义。本研究旨在探讨核素全身骨显像在肾癌患者术后随访中的应用价值,并分析骨转移发生的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2000 年 1 月至 2011 年 1 月,选择临床怀疑骨转移或已确诊骨转移进行随访来本科进行核素全身骨显像的肾癌术后患者共 157 例,其中,男 116 例,女 41 例;年龄 29~80

岁,平均(56.2±11.6)岁。

1.2 方法

1.2.1 观察指标及分组 ≤50 岁组 54 例, >50 岁组 103 例。肾透明细胞癌组 127 例,非透明细胞癌组共 30 例(包括肾混合细胞癌 10 例,骨肉瘤样细胞癌 3 例,肾颗粒样细胞癌 1 例,囊性肾癌 4 例,乳头状癌 5 例,嫌色细胞癌 3 例,集合管癌 3 例,黏液小管状和梭形细胞癌 1 例)。肿瘤 G 分级为 G₁(18 例)+G₂(77 例)组 95 例, G₃(61 例)+G₄(1 例)组 62 例;PT 分期为 PT₁(58 例)+PT₂(39 例)组 97 例, PT₃ 组 60 例。主诉有骨痛者 59 例,无骨痛者 98 例。

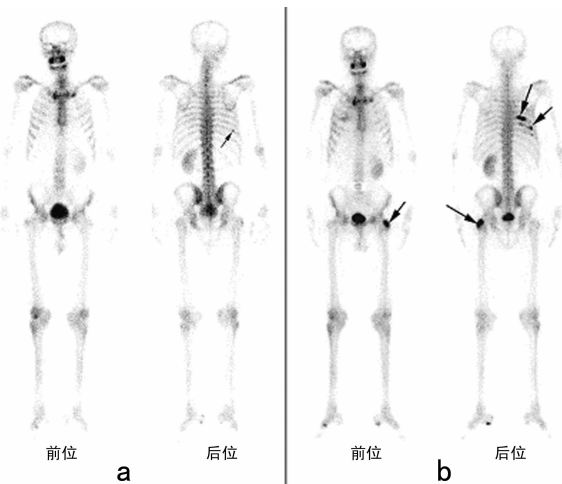
1.2.2 显像剂和设备 骨显像的显像剂⁹⁹Tc^m-亚甲基二磷酸盐(methylene diphosphonate,MDP)由原子高科股份有限公司和北京森科医药有限公司提供,放化纯度大于 95%。显像设备为 Philips Vertex plus EPIC MCD 双探头单光子发射型计算机断层仪(single photon emission computed tomography, SPECT)和 GE MPR 单探头 SPECT。

1.2.3 显像方法及判断标准 静脉注射⁹⁹Tc^m-MDP 925 MBq 3 h 后进行前位及后位全身显像,采用低能高分辨准直器,采集速度 15 cm/min。骨显像图像均由 2 位以上有经验的核医学科医师共同阅片。骨转移诊断标准:(1)骨显像中骨骼出现多发、散在分布的放射性浓聚或缺损病灶,并可排除良性骨病所致者^[1];(2)骨显像出现异常浓聚或缺损病灶,病灶术后或活检病理证实转移;(3)骨显像出现异常浓聚或缺损病灶,X 线、CT、MRI、¹⁸F-FDG 代谢显像或 3~12 个月后复查骨显像亦支持转移。以上具备一条即诊断为骨转移。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。单因素分析采用 Kaplan-Meier 法,并进行 Log-Rank test 检验,多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

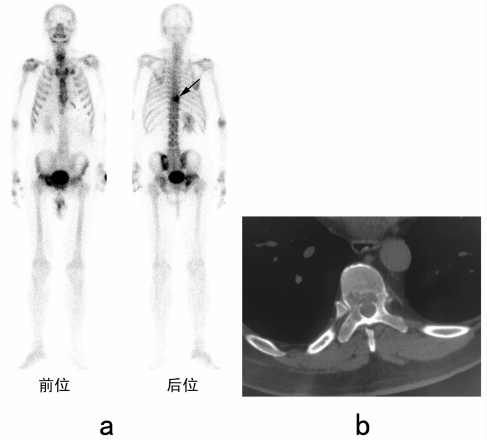
2.1 骨显像结果 157 例患者,共计行术后骨显像 652 次,每例患者骨显像次数为 2~12 次,随访时间为术后 3~130 个月。发生骨转移者 55 例(35%),多发转移者 42 例(76%,42/55),如典型患者,男,48 岁,右肾癌术后 10 个月,全身骨显像示右第 9 后肋点状放射性浓聚灶(图 1a),X 射线骨片未见异常,建议密切随访;术后 22 个月骨显像随访示右第 7、8、9 后肋及左股骨转移(图 1b)。单发转移者 13 例(24%,13/55)。其中单发病灶发生部位分别为腰椎(4 例)、髌臼(3 例)、股骨(2 例)、胸骨(1 例)、肋骨(1 例)、髌骨(1 例)及跟骨(1 例)。骨显像中转移灶表现为放射性浓聚者 35 例,如典型患者,男,54 岁,左肾癌术后 4 个月,骨显像示胸 9 椎体放射性浓聚灶(图 2a 箭头所示),隔日 CT 示胸 9 椎体溶骨性骨转移(图 2b);表现为放射性浓聚伴放射性缺损者 15 例;表现为放射性缺损者 5 例。骨转移发生的部位依次为骨盆(27/55)、腰椎(21/55)、肋骨(20/55)、股骨(18/55)、胸椎(14/55)、颅骨(8/55)、肱骨(6/55)、肩胛骨(5/55)、胸骨(3/55)、胫骨(3/55)及跟骨(2/55)。



a:右第 9 后肋点状放射性浓聚灶;b:右第 7、8、9 后肋及左股骨骨转移。

图 1 典型患者右肾癌术后全身骨显像

2.2 患者性别、年龄与骨转移的关系 55 例骨转移中,男 45 例(45/116),女 10 例(10/41),男、女骨转移发生率 4.5 : 1.0,单因素分析显示,女与男 1、3、5 年骨转移的发生率分别为(20±5)%、(35±4)%、(55±8)%与(27±6)%、(53±7)%、(61±8)% ,两组比较差异无统计学意义($P=0.18$),性别非骨转移发生的影响因素。所有骨转移中,≤50 岁组 18 例(18/54),>50 岁组 37 例(37/103),单因素分析显示,≤50 岁组与大于 50 岁组 1、3、5 年骨转移的发生率分别为(21±6)%、(30±5)%、(54±7)%与(22±7)%、(45±7)%、(59±9)% ,两组比较差异无统计学意义($P=0.6300$),年龄非骨转移发生的影响因素。



a:胸 9 椎体放射性浓聚灶;b:胸 9 椎体溶骨性骨转移。

图 2 典型患者左肾癌术后骨显像

2.3 肾癌病理类型与骨转移的关系 55 例发生骨转移中,肾透明细胞癌 44 例(44/127),混合型 3 例(3/10),颗粒型 1 例(1/1),囊性肾癌 2 例(2/4)分别于术后 24、26 个月发生骨转移,乳头状癌 3 例(3/5),集合管癌 2 例(2/3)。单因素分析显示,肾透明细胞癌组与非透明细胞癌组 1、3、5 年骨转移的发生率分别为(15±7)%、(31±10)%、(49±14)%与(22±7)%、(45±7)%、(59±9)% ,两组比较差异无统计学意义($P=0.3500$),病理类型非骨转移发生的影响因素。

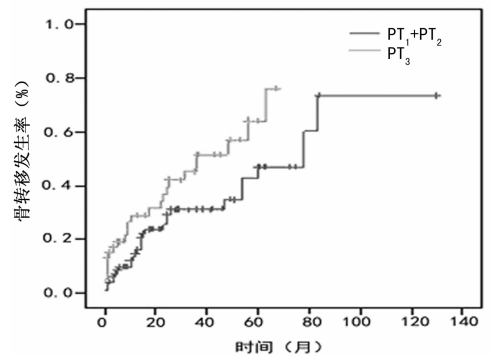


图 3 骨转移发生率与肿瘤 PT 分期的关系

2.4 肾癌病理分级、病理分期与骨转移的关系 55 例骨转移患者, G_1 级 4 例(4/18), G_2 级 25(25/77)例, G_3 级 26(26/61)例。单因素分析表明, G_1+G_2 组与 G_3+G_4 组 1、3、5 年骨转移的发生率分别为(17±4)%、(28±5)%、(51±9)%与(25±6)%、(51±8)%、(60±9)% ,两组比较差异无统计学意义($P=0.2900$),G 分级非骨转移发生的影响因素。在所有的骨

转移患者中,PT₁ 期 16 例(16/58),PT₂ 期 12 例(12/39),PT₃ 期 27 例(27/60),PT₁+PT₂ 期组与 PT₃ 期组 1、3、5 年骨转移的发生率分别为(15±4)%、(30±6)%、(46±8)%与(29±6)%、(52±8)%、(69±10)%、两组比较差异有统计学意义($P=0.0087$),见图 3。故 PT 分期是骨转移发生的影响因素。

2.5 疼痛与骨转移的关系 55 例患者中,有骨痛者 42 例(42/59),无骨痛者 13 例(13/98),有骨痛患者和无骨痛患者 1、3、5 年骨转移的发生率分别为(35±6)%、(67±7)%、(81±6)%和(11±3)%、(16±4)%、(21±7)%、二者比较差异有统计学意义($P=0.0000$),见图 4。故疼痛是骨转移发生的影响因素。

2.6 多因素分析结果 多因素分析表明,疼痛($P=0.0000$)、PT 分期($P=0.0400$)是骨转移发生的影响因素,而性别($P=0.1930$)、年龄($P=0.8080$)、病理类型($P=0.1320$)及病理分级($P=0.5950$)非骨转移发生的影响因素。

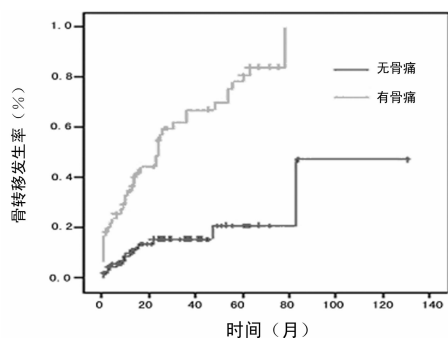


图 4 骨转移发生率与骨痛的关系

3 讨论

肾癌是最常见的肾脏恶性肿瘤,肾癌骨转移的发生率在 17%~50%^[2-3]。早期肾癌患者手术后仍有 20%~30% 的患者发生骨转移。本研究中,骨转移的发生率为 35%,与既往报道相似。

肾癌骨转移发生部位主要见于中轴骨,且多发转移常见,孤立性骨转移病灶仅占 1.4%~2.5%^[4]。本研究孤立性骨转移占 24%,高于文献报道,分析原因可能为本研究中患者多在手术后近期就进行了骨显像且定期进行复查,能够及时发现骨转移灶。从单发病灶的部位看,转移灶的发生多从血液循环较丰富的部位(如椎体、扁骨及长骨近端)开始。对于骨显像中出现的单发异常放射性浓聚灶,在排除创伤、退行性骨关节病等良性骨病后,应进一步行 MRI、正电子放射断层扫描仪(positron emission tomography, PET)/CT 或 SPECT/CT 显像检查或行骨显像随访,以便早期发现骨转移^[5-9]。

肾癌骨转移是否为患者生存预后差的影响因素目前尚有争议^[10-12],但因肾癌骨转移多为溶骨性转移,可导致骨痛、骨折、骨髓压迫等骨相关事件,致残率高,严重影响患者的生活质量。肾癌骨转移多为溶骨性改变的分子机制尚不清楚,有作者认为可能与某些可溶性因素激活了破骨细胞的活性有关^[13]。本研究中,仅有 5 例患者骨转移灶表现为放射性缺损,其余多数患者骨转移灶表现为放射性浓聚或放射性浓聚伴缺损。而表现为放射性浓聚的肾癌骨转移灶绝大多数本质上仍为溶骨性改变,分析这种影像表现的原因,可能是溶骨的范围相对较小,并且病灶血流较为丰富,显像剂仍可以较多地进入病灶,在骨显像中表现为放射性浓聚区。

本研究结果显示肾癌的病理分级、病理类型与骨转移发生

无明显相关性,而单因素分析及多因素模型均显示肾癌的病理分期是骨转移发生的影响因素,这一结果与既往报道相同^[9]。肾癌的生物行为复杂,在本组资料中,低度恶性及早期的患者都有骨转移的发生。2 例囊性肾癌分别在术后 24、46 个月发现骨转移,另有 3 例 G₁PT₁ 早期肾癌患者分别在术后 12、26、35 个月发现骨转移,其机制目前尚不清楚。因此,不能忽视对于恶性程度较低或分期较早的肾癌患者的随访。

骨痛是否与骨转移相关目前尚有争议^[14-15],本研究结果显示骨痛与骨转移的发生密切相关。典型的骨转移疼痛发生缓慢,并随时间延长疼痛逐渐加重。但有时表现为突发的骨痛(如椎体骨转移时压缩骨折),疼痛也可以表现为放射性痛。如果疼痛部位在关节远端,这种疼痛与骨转移的相关性小,因为活性骨髓常位于骨骼的近端及中央部^[8]。因此,只要患者有典型的骨痛,应及早进行骨显像。

肾癌骨转移常见于中轴骨,且多为溶骨性转移,因此早期发现骨转移对减少患者致残率,提高患者生活质量有重要的临床意义。骨显像探测肾癌骨转移灶敏感性高,肾癌病理分期或骨痛是骨转移的影响因素,因此,病理分期较高、有骨痛的患者,应尽早进行骨显像,以便早期发现骨转移病灶,及时采取有效的治疗。

参考文献:

- [1] 李少林,王荣福.核医学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:152-153.
- [2] Koga S, Tsuda S, Nishikido M, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2001, 166(6): 2126-2128.
- [3] Cangiano T, Liao J, Naitoh J, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma. Biologic behaviour, prognosis and response to combined surgical resection and immunotherapy[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(2): 523-528.
- [4] 恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家组.肾癌骨转移临床诊疗专家共识(2008版)[J].中华肿瘤杂志, 2010, 32(4): 317-319.
- [5] 赵祯,李林,赵丽霞. SPECT/CT 融合显像诊断恶性肿瘤骨转移的价值[J].中国临床医学影像杂志, 2008, 19(3): 203-204.
- [6] Nakatani K, Nakamoto Y, Saga T, et al. The potential clinical value of FDG-PET for recurrent renal cell carcinoma[J]. Eur J Radiol, 2011, 79(1): 29-35.
- [7] Chua S, Gnanasegaran G, Cook GJ. Miscellaneous cancers (lung, thyroid, renal cancer, myeloma, and neuroendocrine tumors): role of SPECT and PET in imaging bone metastases[J]. Semin Nucl Med, 2009, 39(6): 416-430.
- [8] Rajarubendra N, Bolton D, Lawrentschuk N. Diagnosis of bone metastases in urological malignancies—an update[J]. Urology, 2010, 76(4): 782-790.
- [9] Bailey E, HoShon I, Roach P. Additional benefit of SPECT/CT in bone scanning of metastatic renal cell carcinoma [J]. Clin Nucl Med, 2007, 32(5): 411-414.
- [10] Frank W, Stuhldreher D, Saffrin R, et al. Stage IV renal cell carcinoma[J]. J Urol, 1994, 152(6): (下转第 2574 页)

时表达 E6/E7 的乳腺癌细胞株,并通过 Transwell 实验进一步探讨了 HPV16 E6、E7 和 E6/E7 对乳腺癌细胞侵袭能力的影响。通过 RT-PCR 方法探讨 HPV16 E6 和 E7 对转移相关基因 MMP-2 表达的影响。结果显示:与 MCF-7 亲本细胞和 MCF-7-vect 细胞比较,MCF-7-E6、MCF-7-E7 和 MCF-7-E6/E7 细胞穿过基膜的细胞数目明显增多,并且 MMP-2 mRNA 表达明显增加。表明 HPV16 E6 和 E7 可能通过诱导 MMP-2 的表达而促进了 MCF-7 细胞的侵袭能力。有研究亦证实了 HPV16 E6/E7 可增强细胞的侵袭和转移能力^[1-10]。

另外,MCF-7-E6 细胞、MCF-7-E7 细胞和 MCF-7-E6/E7 细胞中,以 MCF-7-E6 细胞和 MCF-7-E6/E7 侵袭能力增强最为显著,表明 HPV16 E6 可能在促进肿瘤细胞侵袭和转移过程中发挥着更为重要的作用。其机制除促进 MMP-2 的表达之外还可能为:HPV16 等 hr-HPVs 的 E6 蛋白可通过其 C-端 PDZ 基序与调控细胞连接形成和细胞黏附等相关的 PDZ 蛋白相互作用,并诱导它们降解,从而引起肿瘤细胞间黏附性降低、失去接触性抑制并有利于癌细胞侵袭和转移^[11-15]。

综上所述,本研究初步证实了 HPV16 E6 和 E7 稳定高表达可以诱导 MMP-2 的表达,并促进 MCF-7 细胞的侵袭能力。从而为设计新的、以 HPV16 E6 和 E7 为靶点的治疗乳腺癌等 HPV 相关肿瘤侵袭和转移的方案提供重要的科学依据。

参考文献:

- [1] Karin H, Jessica M, Frank F, et al. HPV16 E7 oncogene expression in normal human epithelial cells causes molecular changes indicative of an epithelial to mesenchymal transition[J]. *Virology*, 2009, 391(1): 57-63.
- [2] Spangle JM, Karl M. The human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein activates mTORC1 signaling and increases protein synthesis[J]. *J Virol*, 2010, 84(18): 9398-9407.
- [3] Yuri A, Koch WM, Xiao WH, et al. Oral HPV infection before and after treatment for HPV16-positive and negative head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21): 7143-7150.
- [4] William L, Schlecht NF, Margaret BG. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of schneiderian inverted papillomas; an analytic overview of the evidence [J]. *Head Neck Pathol*, 2008, 2(2): 49-59.
- [5] 郑秀惠,李力,郭建新. HPV16 E6E7 与 C3d3 融合基因真核表达质粒的构建及表达[J]. *重庆医学*, 2010, 39(1): 40-

42.

- [6] Zhou Y, Pan Y, Zhang S. Increased phosphorylation of p70 S6 kinase is associated with HPV16 infection in cervical cancer and esophageal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(2): 218-222.
- [7] Dreier K, Scheiden R, Lener B, et al. Subcellular localization of the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein in CaSki cells and its detection in cervical adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ[J]. *Virology*, 2011, 409(1): 54-68.
- [8] 徐晓英,汤春辉,薛晓玲. 高危型 HPV、p16、COX-2 在宫颈鳞癌中的表达及临床意义[J]. *重庆医学*, 2011, 40(12): 1199-1204.
- [9] Maëlle S, Sylvain MB, Frédéric M, et al. Analysis of human papillomavirus type 16 (HPV16) DNA load and physical state for identification of HPV16-infected women with high-grade lesions or cervical carcinoma[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(11): 3678-3685.
- [10] Akil N, Yasmeen A, Kassab A, et al. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression; a tissue microarray study[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(3): 404-407.
- [11] Storrs CH, Silverstein SJ. PATJ, a tight junction-associated PDZ protein is a novel degradation target of high-risk HPV E6 and the alternatively spliced isoform 18 E6[J]. *J Virol*, 2007, 81(8): 4080-4090.
- [12] An, JB, Mo DQ, Liu HR, et al. Inactivation of the CYLD Deubiquitinase by HPV E6 Mediates Hypoxia-Induced NF- κ B Activation[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(5): 394-407.
- [13] Howie HL, Katzenellenbogen RA, Galloway DA. Papillomavirus E6 proteins[J]. *Virology*, 2009, 384(2): 324-334.
- [14] Tungteakkhun SS, Duerksen-Hughes P. Cellular binding partners of the human papillomavirus E6 protein [J]. *Arch Virol*, 2008, 153(3): 397-408.
- [15] Jason B, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infections; keys to malignant progression[J]. *Trends Microbiol*, 2011, 19(1): 33-39.

(收稿日期:2012-02-09 修回日期:2012-05-21)

(上接第 2571 页)

- 1998-1999.
- [11] Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8): 2530-2540.
- [12] 何健,曾昭冲,杨平,等. 肾细胞癌骨转移的临床特征及主要预后因素分析[J]. *肿瘤*, 2010, 30(8): 687-690.
- [13] Aoki J, Yamamoto I, Hino M, et al. Osteoclast-mediated

osteolysis in bone metastasis from renal cell carcinoma [J]. *Cancer*, 1988, 62(1): 98-104.

- [14] 付伟金,丁强,夏国伟. 肾癌患者核素骨显像必要性分析 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2008, 29(10): 694-696.
- [15] Adiga GU, Dutcher JP, Larjin M, et al. Characterization of bone metastases in patients with renal cell cancer[J]. *BJU Int*, 2004, 93(9): 1237-1240.

(收稿日期:2012-01-09 修回日期:2012-04-22)