

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.04.0394

· 论 著 ·

肾细胞癌骨转移病理特点分析与配对研究

董毅^{1△}, 王辉^{1△}, 王良哲², 琚官群¹, 鲍一¹, 王正¹, 吴震杰¹, 刘冰¹, 徐红¹, 王林辉^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院泌尿外科, 上海 200003

2. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院病理科, 上海 200003

[摘要] **目的** 分析肾细胞癌骨转移组织病理及免疫组织化学特点, 探讨肾细胞癌骨转移的病理学相关特点与转移高危因素。**方法** 回顾性分析海军军医大学(第二军医大学)长征医院2012年1月至2017年12月收治的经病理确诊的1 694例肾细胞癌患者(未发生骨转移)与133例肾细胞癌骨转移患者的病理学特征与免疫组织化学特点, 并对25例先后或同时于长征医院切除肾癌原发灶和骨转移灶的肾细胞癌患者的病理资料进行配对分析。

结果 未发生骨转移肾细胞癌患者中男性所占比例(70.1%, 1 188/1 694)低于骨转移肾细胞癌患者(84.2%, 112/133), 肾透明细胞癌所占比例(83.4%, 1 412/1 694)低于骨转移肾细胞癌患者(93.6%, 103/110), 差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。在未发生骨转移肾透明细胞癌患者和骨转移肾透明细胞癌患者中, Fuhrman核分级Ⅲ/Ⅳ级者分别占17.7%(247/1 398)和51.6%(32/62), 差异有统计学意义($P<0.001$)。在配对分析的25例骨转移肾细胞癌患者中, 11例(44.0%)组织病理学提示肿瘤侵犯或突破肾包膜, 同期未发生骨转移肾细胞癌患者中18.9%(320/1 694)病理检查提示侵犯或突破肾包膜, 发生骨转移的肾细胞癌患者侵犯或突破肾包膜的比例高于同期未发生骨转移的肾细胞癌患者($P=0.002$)。配对分析显示肾脏原发灶中Ki-67标记指数低于骨转移灶[中位数(下四分位数, 上四分位数): 5.0%(2.0%, 6.0%) vs 6.0%(3.0%, 15.0%)], $P<0.001$ 。 **结论** 肾透明细胞癌较肾非透明细胞癌更容易发生骨转移, 男性、Fuhrman核分级Ⅲ/Ⅳ级和侵犯肾被膜是发生骨转移的高危因素。骨转移灶Ki-67标记指数较原发灶高, 提示原发灶与转移灶的病理特点并不完全相同, 获取骨转移组织进行病理分析或可指导治疗。

[关键词] 肾肿瘤; 肾细胞癌; 骨转移; 病理学; 免疫组织化学; 配对分析

[中图分类号] R 737.11

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2019)04-0394-05

Pathological analysis of renal cell carcinoma bone metastasis and matched-pair study

DONG Yi^{1△}, WANG Hui^{1△}, WANG Liang-zhe², JU Guan-qun¹, BAO Yi¹, WANG Zheng¹, WU Zhen-jie¹, LIU Bing¹, XU Hong¹, WANG Lin-hui^{1*}

1. Department of Urology, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

2. Department of Pathology, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinicopathological and immunohistochemical characteristics of renal cell carcinoma (RCC) bone metastasis, and to explore the pathological characteristics and high-risk factors of bone metastasis in RCC patients. **Methods** A retrospective study was conducted on the clinicopathological and immunohistochemical characteristics of 1 694 RCC patients without bone metastasis and 133 RCC patients with bone metastasis, who were admitted to Changzheng Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) from Jan. 2012 to Dec. 2017. The paired pathological data of primary and bone metastatic lesions were analyzed in 25 RCC patients whose primary and bone metastatic lesions were removed successively or simultaneously in Changzheng Hospital. **Results** Compared with the RCC patients with bone metastasis, the proportion of males was significantly lower in the RCC patients without bone metastasis (70.1% [1 188/1 694] vs 84.2% [112/133], $P<0.01$), and the proportion of clear cell RCC (CCRCC) patients was

[收稿日期] 2018-08-14 **[接受日期]** 2019-02-22

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81730073), 军队医学科研计划青年培训项目(15QN057). Supported by Key Program of National Natural Science Foundation of China (81730073) and Youth Training Program of Military Medical Science and Technology Plan (15QN057).

[作者简介] 董毅, 硕士生. E-mail: dongyi900@qq.com; 王辉, 硕士生. E-mail: micklewang@outlook.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81886813, E-mail: wanglinhui@smmu.edu.cn

also significantly lower (83.4% [1 412/1 694] vs 93.6% [103/110], $P=0.004$). Fuhrman nuclear grade III/IV accounted for 17.7% (247/1 398) and 51.6% (32/62) in the CCRCC patients without bone metastasis and with bone metastasis, respectively, and the difference was significant ($P<0.001$). The proportion of the patients having tumor invasion or breakthrough of the renal capsule was 44.0% (11/25) in the 25 patients with bone metastasis having matched data and 18.9% (320/1 694) in the RCC patients without bone metastasis, and the difference was significant ($P=0.002$). Matching analysis showed that the Ki-67 marker index was significantly lower in the primary lesions than that in the bone metastatic lesions (median [lower quartile, upper quartile]: 5.0% [2.0%, 6.0%] vs 6.0% [3.0%, 15.0%], $P<0.001$). **Conclusion** CCRCC is more prone to bone metastasis than non-CCRCC. Male, Fuhrman grade III/IV and invasion of renal capsule are high risk factors of bone metastasis. The Ki-67 marker index is higher in bone metastatic lesions than that in primary tumor, suggesting that the pathological characteristics of primary and bone metastatic lesions are not identical and the pathological analysis may guide treatment.

[Key words] kidney neoplasms; renal cell carcinoma; bone metastasis; pathology; immunohistochemistry; matched-pair analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(4): 394-398]

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 发病率近年来呈持续性上升趋势, 世界卫生组织预测 2018 年全球新发 RCC 403 262 例, 死亡 175 098 例, 发病人数占所有恶性肿瘤患者人数的 2.2%^[1]。RCC 早期临床表现隐匿, 20%~50% 的患者最终会发展为转移性 RCC (metastatic RCC, mRCC)^[2]。RCC 远处转移时具有明显的趋骨性^[3], 骨是 RCC 第 2 常见的转移部位, 20%~35% 的 mRCC 患者会出现骨转移^[4-5]。骨转移会导致顽固性骨痛、病理性骨折、脊髓压迫等骨相关事件 (skeletal-related event, SRE), 85% 的骨转移患者在生存期内至少经历 2 项 SRE 相关并发症, 严重影响患者的生活质量, 加大治疗难度, 并消耗大量医疗资源^[6]。既往研究表明 RCC 骨转移患者中位生存期仅为 8 个月, 1 年和 5 年的总体生存率仅为 47% 和 11%^[7]。

近年来随着手术技术的进步以及分子靶向药物与新型免疫药物的应用, mRCC 患者生存期不断延长, 出现骨转移等并发症的概率也逐渐升高^[8]。本研究对 2012 年 1 月至 2017 年 12 月海军军医大学 (第二军医大学) 长征医院收治的未发生骨转移 RCC 患者与 RCC 骨转移患者的病理资料进行回顾性分析, 并对 25 例先后或同时于长征医院切除肾癌原发灶和骨转移灶的患者进行配对分析, 探讨 RCC 骨转移病理特点与转移高危因素, 以提高泌尿外科医师对 RCC 骨转移病理特点的认识, 为临床实践提供参考。

1 资料和方法

1.1 病例资料

对 2012 年 1 月至 2017 年 12 月

在海军军医大学 (第二军医大学) 长征医院接受手术治疗的肾肿瘤患者进行回顾性分析, 共纳入 1 694 例经病理检查确诊为 RCC 并排除骨转移的患者, 其中 891 例患者接受肾根治性切除术 (radical nephrectomy, RN), 803 例患者接受肾部分切除术 (partial nephrectomy, PN)。病理类型包括肾透明细胞癌 (clear cell RCC, CCRCC) 1 412 例 (83.4%), 肾非透明细胞癌 (non-clear cell RCC, nCCRCC) 中肾乳头状细胞癌 (papillary RCC, pRCC) 78 例 (4.6%)、肾嫌色细胞癌 (chromophobe RCC, chRCC) 79 例 (4.7%)、*XPI1.2* 基因转位肾癌 (*XPI1.2* translocation RCC, *XPI1.2* tRCC) 28 例 (1.7%), 其他及未分类肾癌 97 例 (5.7%)。

同期共有 133 例患者接受骨病灶切除术后经病理证实为 RCC 骨转移, 其中 33 例以 SRE 为首诊表现 (28 例通过术前影像学检查发现肾脏病变)。所有骨转移患者中 110 例可通过病史、骨转移灶组织病理与免疫组织化学结果确定 RCC 亚型, 其中 CCRCC 骨转移 103 例 (93.6%), pRCC 骨转移 4 例 (3.6%), chRCC 骨转移 1 例 (0.9%), *XPI1.2* tRCC 骨转移 1 例 (0.9%), 未分类 RCC (肉瘤样变) 骨转移 1 例 (0.9%)。133 例患者中, 25 例患者于长征医院先后或同时行肾脏原发灶与骨转移灶切除术。

1.2 研究方法 根据手术部位与转移情况, 将肾脏肿瘤切除术后经病理确诊为 RCC 且排除骨转移的 1 694 例患者纳入未发生骨转移组, 经病理确诊为 RCC 骨转移的 133 例患者纳入骨转移组, 并将其中

先后或同时行肾脏原发灶及骨转移灶手术的 25 例患者纳入配对分析组,对肾脏原发灶与骨转移灶的组织病理与免疫组织化学结果进行回顾性分析。

1.2.1 组织病理学分析 所有手术切除标本均经 10% 中性甲醛溶液固定,常规石蜡包埋。对石蜡标本行 4 μm 厚连续切片,然后进行 H-E 染色和 Fuhrman 核分级^[9],观察肾包膜及肾周侵犯情况。

1.2.2 免疫组织化学分析 取石蜡包埋切片组织,利用抗原抗体特异结合原理使 Ki-67 抗体与细胞周期活动期 (G_1 、S、 G_2 及 M 期)的 Ki-67 抗原相结合。经标记放大显色后,在高倍镜下计数 1 000 个细胞,以每 100 个肿瘤细胞内阳性细胞的百分比作为 Ki-67 标记指数。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 24.0 软件(美国 IBM 公司)进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(下四分位数,上四分位数)表示,组间比较采用独立样本 t 检验或秩和检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 RCC 骨转移病理特点分析 肾脏肿瘤切除后经病理确诊为 RCC 并排除骨转移的患者共 1 694 例(未发生骨转移组),其中男 1 188 例(70.1%),女 506 例(29.9%);年龄为 13~71 岁,平均年龄为(55.2 \pm 12.1)岁;经病理确诊为 RCC 骨转移的患者共 133 例(骨转移组),其中男 112 例(84.2%),女 21 例(15.8%);年龄为 18~67 岁,平均年龄为(53.7 \pm 12.3)岁。经统计学分析发现,两组患者年龄差异无统计学意义($P>0.05$);骨转移组男性患者所占比例高于未发生骨转移组,差异有统计学意义($\chi^2=11.91$, $P<0.001$)。

未发生骨转移组中 CCRCC 患者所占比例为 83.4%(1 412/1 694),骨转移组(仅 110 例有病理亚分型)中 CCRCC 患者所占比例为 93.6%(103/110),两组 CCRCC 所占比例差异有统计学意义($\chi^2=8.12$, $P=0.004$),提示 CCRCC 较 nCCRCC 更容易发生骨转移。未发生骨转移组 1 412 例 CCRCC 患者中,1 398 例有明确的 Fuhrman 核分级资料, Fuhrman 核分级(以最高核分级计算) I、II、III、IV 级者分别为

355 例、796 例、221 例、26 例,其中高级别组(Fuhrman III/IV 级)占 17.7%(247/1 398);骨转移组 CCRCC 患者中 62 例可明确追溯肾脏原发肿瘤 Fuhrman 核分级, Fuhrman 核分级(以最高核分级计算) I、II、III、IV 级者分别为 8 例、22 例、27 例、5 例,其中高级别组(Fuhrman III/IV 级)占 51.6%(32/62),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=44.25$, $P<0.001$)。

2.2 RCC 骨转移配对分析 25 例 RCC 患者于长征医院先后或同时行肾脏原发灶与骨转移灶切除,其中男 22 例、女 3 例,22 例行 RN、3 例行 PN。25 例骨转移 RCC 患者中,CCRCC 骨转移 23 例(92.0%),pRCC 骨转移 1 例(4.0%),XP11.2 tRCC 骨转移 1 例(4.0%)。其中 11 例(44.0%)组织学病理提示肿瘤侵犯或突破肾包膜,同期未发生骨转移的 RCC 患者中 18.9%(320/1 694)病理检查提示侵犯或突破肾包膜,发生骨转移的患者侵犯或突破肾包膜的比例高于同期未发生骨转移的患者($\chi^2=9.99$, $P=0.002$)。

有配对标本的 23 例 CCRCC 骨转移患者中,肾脏肿瘤 Fuhrman I、II、III、IV 级者分别为 2、6、14、1 例,高级别组(Fuhrman III/IV 级)所占比例为 65.2%(15/23)。肾癌原发灶 Ki-67 标记指数中位数(下四分位数,上四分位数)为 5.0%(2.0%, 6.0%),骨转移灶 Ki-67 标记指数为 6.0%(3.0%, 15.0%)。骨转移灶的 Ki-67 标记指数高于肾脏原发灶($Z=-3.399$, $P<0.001$)。

2.3 特殊病例分析 本研究中包含 1 例少见的肾细胞癌亚型骨转移病例并获得配对标本。患者为老年女性,于健康体检时发现右肾肿瘤(图 1A),2014 年 8 月在长征医院泌尿外科行右肾根治性切除术,术后 H-E 染色考虑 XP11.2 tRCC(图 1B),免疫组织化学染色提示转录因子 E3(translocation factor E3, TFE3)阳性(图 1B),最终诊断为 XP11.2 tRCC。

遂行右肾 RN,术后 44 个月患者因胸背部疼痛来我院就诊,磁共振成像检查提示 T_3 、 T_4 椎体占位性病变(图 1C),考虑为转移灶。对手术切除标本进行病理学检测,免疫组织化学染色提示 TFE3 阳性(图 1D),确诊为转移性 XP11.2 tRCC。经文献检索发现,这是世界上罕见的同时获取原发灶与骨转移灶病理的 XP11.2 tRCC 病例。

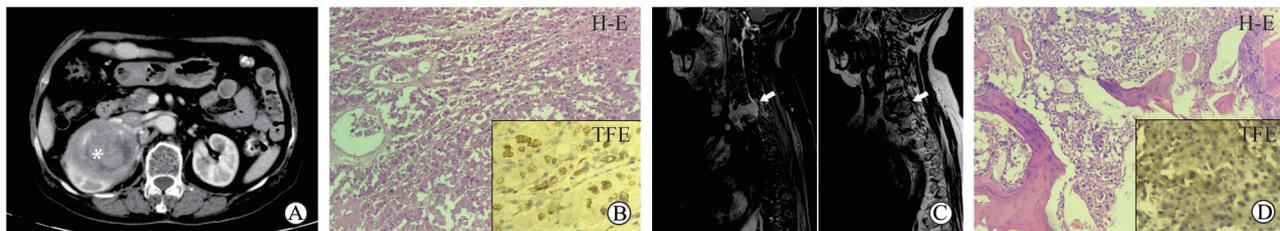


图1 1例 *XPII.2* 基因转位肾细胞癌患者的影像学表现和病理结果

Fig 1 Imaging and pathological findings of a patient with renal cell carcinoma associated with *XPII.2* translocation

A: Contrast computed tomography showing an 8.3 cm (diameter) mass in right kidney (star), with less enhancing than the cortex; B: H-E and translocation factor E3 (TFE3) immunohistochemical staining of primary renal lesion; C: Magnetic resonance imaging showing bone metastasis (arrows) in T₃-T₄ at 44 months after operation; D: H-E and TFE3 immunohistochemical staining of bone metastatic lesion. Original magnification: ×200 (B, D; H-E staining), ×400 (B, D; TFE3 immunohistochemical staining)

3 讨论

RCC 是目前发病率和死亡率增长最快、严重危害人类健康的恶性肿瘤之一,近 20 年来其发病率以年均 2% 的速度增长^[10]。近年来随着 RCC 治疗方式的不断改进, mRCC 患者的生存期显著延长,但被公认为 RCC 预后不良因素的骨转移也越来越常见,并常需要外科干预或其他治疗^[4-5]。目前国内泌尿外科同行已经逐渐重视 RCC 骨转移所致 SRE 及其危害,然而目前对 RCC 骨转移的病理特点与骨转移的高危病理因素研究仍较少。

CCRCC 是发病率最高的 RCC 亚型^[11-12],约占 RCC 的 70%~80%^[11],有研究表明几乎所有的 mRCC 病理类型都为 CCRCC^[13]。本研究收集了海军军医大学(第二军医大学)长征医院泌尿外科 6 年数据(2012—2017 年),结果也显示 CCRCC 是最常见的 RCC 亚型(83.4%),并且 CCRCC 较 nCCRCC 患者更容易发生骨转移。

Fuhrman 核分级是被广泛应用的 RCC 核分级系统,也是目前被广泛认同的能独立判断预后的指标,该分级系统根据肿瘤细胞核大小、形状和核仁是否明显将 RCC 分为 4 级^[9]。本研究中骨转移组 CCRCC 患者和有配对标本的骨转移患者中肾脏原发病灶 Fuhrman III/IV 级者分别占 51.6% (32/62) 和 65.2% (15/23),高于同期未发生骨转移组中 Fuhrman III/IV 级者所占比例(17.7%, 247/1 398),提示 Fuhrman III/IV 级是发生骨转移的高危因素^[14]。

有配对标本的 25 例骨转移患者中,11 例(44.0%)组织病理学提示肿瘤侵犯或突破肾脏

被膜,所占比例高于同期未发生骨转移的患者(18.9%, 320/1 694),提示肿瘤侵犯肾包膜也是骨转移的高危因素。25 例患者中 3 例患者行 PN,其中 1 例以 SER 为首发症状,首先切除骨骼病灶后经病理明确为 RCC 骨转移,因肾肿瘤较小且影像学不典型,为保留肾功能、提高生活质量并为后续靶向治疗创造条件而行姑息性 PN; 2 例为 PN 后出现骨转移,虽然病理提示肾包膜完整,但均为 Fuhrman III 级。另有 1 例提示 CCRCC 伴肉瘤样变,目前已有研究指出存在肉瘤样变是 RCC 发生转移的独立危险因素^[14]。因此对于 Fuhrman III/IV 级与肿瘤侵犯肾包膜的 RCC 患者需缩短随访间隔,并在复查时增加骨扫描等骨转移筛查项目。

Ki-67 标记指数是最常用的细胞增殖标志,可以标记处于增殖周期的各期细胞,广泛用于肿瘤预后的判断。本研究结果显示 RCC 原发灶与骨转移灶的 Ki-67 标记指数总体均不高,与张力杰等^[15]研究结果类似。Ki-67 标记指数总体均不高或许是 RCC 对化学治疗药物耐药的原因之一,骨转移灶 Ki-67 标记指数较肾脏原发灶高,提示骨转移灶细胞增殖更加活跃。

RCC 早期临床表现隐匿,患者以骨转移导致的 SRE 首先至骨科就诊。本组骨转移患者中 33 例以 SRE 为首诊表现,其中 28 例通过术前影像学检查发现肾脏病变,因此以不明原因骨痛、病理性骨折等 SER 症状就诊的患者,应考虑到 RCC 骨转移可能^[16],需进行肾脏影像学筛查以避免漏诊。部分以 SRE 首诊的 RCC 骨转移患者肾脏病灶影像学表现不典型或不明显^[17],此时穿刺或切除骨骼病灶明确诊断可指导后续治疗,本组中 1 例患者术前

检查未发现明显的肾脏病灶,4例患者行计算机断层扫描或磁共振成像检查考虑肾囊肿,最终通过骨骼病灶病理检查明确 RCC 骨转移诊断,后续接受 RCC 靶向药物治疗^[18]。另外 RCC 患者肾脏术后出现单发骨骼破坏时行骨骼病灶穿刺活组织检查也有助于鉴别与骨转移有相似表现的骨骼感染与其他原发肿瘤,还能获得靶向基因表达等信息以指导后续个体化治疗^[19]。

了解 RCC 骨转移的高危病理因素有助于制定个体化的随访方案,在规范化随访的基础上对高危患者加强骨转移筛查项目,有利于骨转移病灶的早发现与早治疗。虽然目前肾癌骨转移的临床表现与肿瘤生物学特点尚不明确,治疗方法均属于姑息性治疗的范畴,但明确的病理诊断是制定个体化治疗方案的先决条件,或有助于降低患者 SRE 发生率并进一步改善预后^[20]。

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, SIEGEL R L, TORRE L A, JEMAL A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394-424.
- [2] SHINDER B M, RHEE K, FARRELL D, FARBER N J, STEIN M N, JANG T L, et al. Surgical management of advanced and metastatic renal cell carcinoma: a multidisciplinary approach[J/OL]. *Front Oncol*, 2017, 7: 107. doi: 10.3389/fonc.2017.00107.
- [3] PRASAD S R, HUMPHREY P A, CATENA J R, NARRA V R, SRIGLEY J R, CORTEZ A D, et al. Common and uncommon histologic subtypes of renal cell carcinoma: imaging spectrum with pathologic correlation[J]. *Radiographics*, 2006, 26: 1795-1810.
- [4] WOODWARD E, JAGDEV S, MCPARLAND L, CLARK K, GREGORY W, NEWSHAM A, et al. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases[J]. *Bone*, 2011, 48: 160-166.
- [5] UMER M, MOHIB Y, ATIF M, NAZIM M. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: a review[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2018, 27: 9-16.
- [6] 王林辉,董毅. 重视肾癌骨转移的个体化治疗[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33: 337-341.
- [7] CHEN S C, KUO P L. Bone metastasis from renal cell carcinoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17. pii: E987. doi: 10.3390/ijms17060987.
- [8] BARATA P C, RINI B I. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67: 507-524.
- [9] DELAHUNT B, EBLE J N, EGEVAD L, SAMARATUNGA H. Grading of renal cell carcinoma[J]. *Histopathology*, 2019, 74: 4-17.
- [10] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 7-30.
- [11] DENG F M, MELAMED J. Histologic variants of renal cell carcinoma: does tumor type influence outcome?[J]. *Urol Clin North Am*, 2012, 39: 119-132, v.
- [12] MOCH H, CUBILLA A L, HUMPHREY P A, REUTER V E, ULBRIGHT T M. 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: 93-105.
- [13] CAIRNS P. Renal cell carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2010, 9(1/2/3/4/5/6): 461-473.
- [14] DU Y, PAHERNIK S, HADASCHIK B, TEBER D, DUENSING S, JÄGER D, et al. Survival and prognostic factors of patients with renal cell cancer with bone metastasis in the era of targeted therapy: a single-institution analysis[J/OL]. *Urol Oncol*, 2016, 34: 433.e1-8. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.05.017.
- [15] 张力杰,黄晓波,徐涛,许清泉,王晓峰. 肾癌原发灶与骨转移灶配对组织的免疫组化分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2014, 35: 561-564.
- [16] 董毅,王德胜,吴震杰,刘冰,鲍一,王坚超,等. 肾细胞癌骨转移 114 例临床特点分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33: 342-345.
- [17] 王达,胡劲博,刘玉杰,何韶辉,龚海熠,张浩,等. 不明原发灶骨转移癌的诊疗进展[J]. *中国骨与关节杂志*, 2017, 6: 716-720.
- [18] ESCUDIER B, POWLES T, MOTZER R J, OLENCKI T, ARÉN FRONTERA O, OUDARD S, et al. Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? Subgroup analysis of the METEOR trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 765-772.
- [19] ŁUKASZEWSKI B, NAZAR J, GOCH M, ŁUKASZEWSKA M, STĘPIŃSKI A, JURCZYK M U. Diagnostic methods for detection of bone metastases[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2017, 21: 98-103.
- [20] RUATTA F, DEROSA L, ESCUDIER B, COLOMBA E, GUIDA A, BACIARELLO G, et al. Prognosis of renal cell carcinoma with bone metastases: experience from a large cancer centre[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 107: 79-85.

[本文编辑] 孙岩