

肺癌骨转移患者 OPN 表达和¹⁸F-FDG PET/CT 显像的相关性研究进展

刘 睿 黄晓红 杨凡慧 游金辉

[关键词] 肺癌;骨桥蛋白;正电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描;¹⁸F-氟脱氧葡萄糖;骨转移

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.10.025

肺癌(lung cancer, LC)是目前全球癌症死亡的主要原因之一,分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)(85%)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)(15%)两种类型,NSCLC患者预后普遍较差。骨骼被认为是LC最常见的远处转移部位之一^[1]。肿瘤细胞转移至骨骼会破坏骨骼的完整性,以致骨骼相关事件(skeletal-related events, SREs)的出现,主要包括了骨骼疼痛、脊髓受到压迫、血钙的升高以及易发生病理性骨折等,不仅会降低患者的生活质量,缩短患者的生存时间,并且可导致死亡病例的出现。据统计,超过35%的LC患者出现骨骼转移病灶,而尸检时更是高达50%的LC患者出现骨转移凭证^[2]。不过目前为止,针对发生骨转移的治疗方案通常都是姑息性的^[1],大多是抑制骨吸收过程以保持骨骼的强度,缓解患者的疼痛并预防SREs的发生。因此在发生SREs之前诊断骨转移的发生及对LC患者进行明确分期对制定精准个体化的治疗方案非常重要。

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种磷酸蛋白。在骨髓中,OPN约占非胶原骨的2%,主要由成骨细胞分泌。它也可以由成骨祖细胞、骨细胞和骨髓中的其他造血细胞合成,在调节细胞与细胞外基质之间的粘附、骨矿化和重建、细胞迁移和运动等方面起着关键作用等生理病理过程,包括肿瘤发生、免疫反应、炎症、伤口愈合和血管重塑。关于肿瘤患者外周血OPN水平的研究^[3]结果表明,与健康对照组相比,OPN的表达水平明显增加,且OPN阳性表达多见于低分化癌、有淋巴结转移的肿瘤和/或临床Ⅲ/Ⅳ期的肿瘤。并且有研究^[4]表明,高OPN浓度对该研究中377例肺癌患者的总生存具有高度显著且独立的负面影响,同时OPN在肺癌肿瘤组织中相对于正常组织过表达;其过表达与TNM分期及淋巴结转移显著相关,提示OPN作为预测肺癌患者的相关预后及生存时间的指标还有很大的潜能可探索。

¹⁸F-氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, ¹⁸F-FDG PET/CT)显像是一种基于恶性肿瘤葡萄糖代谢特点的分子影像学诊断方法,现在已被广泛应用于癌症的诊断、疗效观察和预后评估等,同时在原发性肿瘤

分期方面的特殊价值也被广泛认同。目前研究^[2]表明,LC患者血清OPN水平可能有助于识别发生骨转移的患者,而¹⁸F-FDG PET/CT能够精准定位骨转移的发生部位并提供该部位解剖学和代谢情况等相关信息。因此,将二者结合起来评估患者的总体情况,可能对提升患者的预后及总体生存时间具有重要意义。本文简要综述肺癌骨转移患者体内OPN水平与¹⁸F-FDG PET/CT显像的相关性研究进展,以期提高肺癌骨转移的临床诊治效能。

1 OPN的生物学特性

OPN分子是一种多功能糖蛋白,与细胞的一些代谢过程、肿瘤的发生、转移等生理和病理过程高度相关。近年研究^[5-7]表明,OPN广泛参与肿瘤细胞增殖、迁移等过程,同时肿瘤组织、血浆/血清中的OPN水平也可能与多种癌症的发生发展密切相关,并且血浆/血清中OPN水平可提供有启示性的预后信息^[7]。由此可见,OPN具有作为一种监测肿瘤发生进展的生物标志物的潜能。

OPN存在3个选择性剪接异构体(OPN-a、OPN-b和OPN-c),它们在不同类型的肿瘤中具有不同的表达能力。OPN-a广泛出现于大部分癌症类型中,OPN-b主要出现于LC疾病中,OPN-c被认为在乳腺癌以及前列腺癌中发挥重要作用,还可能与LC发生转移有关^[8-11]。

目前认为,OPN剪接异构体在LC的发生发展中具有不同的作用。研究^[12]表明,OPN-b和OPN-c的高表达可促进前列腺癌、乳腺癌、LC等恶性肿瘤的增殖、增强肿瘤细胞的侵袭行为,同时OPN可以通过自分泌和旁分泌两种机制促成血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的积累,来进一步促进肿瘤的发生和转移。Sun等^[13]发现,与正常肺组织相比,NSCLC样本主要通过表达OPN-a来增强肿瘤细胞的侵袭能力;而OPN-b似乎没有表现出具有促进VEGF分泌的能力,而仅仅通过激活内皮细胞来增加血管的形成。而OPN-c对肿瘤细胞的侵袭行为具有负作用,明显抑制血管生成和VEGF的分泌^[7]。但OPN剪接变异体功能异质性的作用机制仍需探索。

基金项目:四川省科技厅省级科技计划项目(项目编号:2021YJ0515)

作者单位:637000 四川南充 川北医学院附属医院核医学科

通信作者:游金辉, youjh@126.com

2 肺癌与 OPN 表达

Cui 等^[14]配对比较了 TCGA 数据库中 OPN mRNA 在正常组织和肿瘤组织中的表达,生物信息学分析显示 OPN 在 NSCLC 组织中显著上调,并且通过 Oncomine 数据库验证了这一结果。Xu 等^[15]的研究结果显示,治疗前 SCLC 组血清 OPN 水平高于健康对照组($P < 0.001$),化疗后血清 OPN 水平下降,客观缓解率(CR + PR)为 81.2%,无缓解率(SD + PD)为 18.8%。化疗敏感患者的血清 OPN 明显低于无化疗反应患者,提示血清 OPN 水平可作为评价 SCLC 患者治疗效果的有效生物标志物。Wang 等^[16]的研究发现,肺腺鳞患者的血浆和支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)的 OPN 水平均明显高于良性对照组($P < 0.05$),ROC 结果表明,OPN 和激肽原 1(Kininogen 1, KNG1)以及 α 抗胰蛋白酶(α -1-antitrypsin, AAT)的联合应用可提高 BALF 的 AUC 值,表明其在癌症进展中起着一定的作用,并有可能作为诊断肺癌的潜在标志物。

目前关于 LC 分期与 OPN 水平的关系尚存争议。Xu 等^[15]在分析 OPN 水平与肺癌患者临床病理特征的关系时发现,血清 OPN 水平与疾病分期有关,同时血清 OPN 水平与淋巴结转移呈正相关。Ouyang 等^[17]的研究结果同样显示,晚期 NSCLC 患者组织中 OPN 表达比 I/II 期组显著上调,且 OPN 表达水平与转移状态表现出显著的正相关性。相关研究^[18-19]同样得出了相似结论,同时 Carbone 等^[18]的结果还显示 OPN 水平与患者发生转移灶的数量呈正相关($r = 0.326, P = 0.006$)。这与 Yi 等^[20]的研究结果是相似的,同时该研究的临床病理数据分析显示,高 OPN 表达水平与 LC 患者吸烟、组织学类型、晚期(III~IV 期)和局部淋巴结转移呈正相关。Sun^[21]等的研究结论与其相似,这些研究都表示 OPN 有望成为诊断 NSCLC 以及预测 NSCLC 不良预后的有力生物学指标。然而,也有研究提出否定。Petta 等^[22]的研究中,无论是发生广泛性还是局限性病变, SCLC 患者的血清 OPN 水平均无显著差异;同时 NSCLC 患者 3 个亚组的血清 OPN 水平亦无显著差异。

此外,OPN 在发生转移的肿瘤中表达特别高,尤其是在那些易发生骨转移的癌症中过度表达^[7]。Oronzo 等^[23]通过多因素 logistic 回归建立了一个包含 OPN 的骨转移发病标志物分子模型,并应用于 40 例 III 期 NSCLC 患者中进行了前瞻性验证,结果显示该模型预测骨转移发生的灵敏度为 85.7%,而特异度为 66.7%。这说明当骨代谢的微妙平衡被打破时,血液中 OPN 的浓度会显著增加,这时测定 OPN 浓度对骨转移的预测和诊断有重要意义^[24-25]。但 Petta 等^[22]的研究结果显示,在 LC 患者中有或无骨转移患者的血清 OPN 水平也无明显差异。

从以上报道中可以看出,OPN 具有成为预测肿瘤患者是否发生转移生物标志物的潜能的,但目前对于其临床应用的价值尚存在争议,仍需更多的研究探索。

3 肺癌患者的 OPN 表达与¹⁸F-FDG PET/CT 糖代谢显像

Basso 等^[26]进行了一项关于¹⁸F-FDG PET/CT 鉴别肺部病

灶良恶性能力的 meta 分析,其结果显示, PET/CT 在诊断恶性病灶时,灵敏度和特异度分别为 78% 和 81%。Li 等^[27]的研究结果表明,¹⁸F-FDG PET 在肺癌原发病灶检测、临床分期、评估预后等方面具有很大的价值。

LC 患者是否存在转移性淋巴结是决定临床分期及临床治疗方案的重要因素之一,因此检测 LC 患者是否发生了淋巴结转移同样具有重要的临床意义。Al-Kadi 等^[28]发现,¹⁸F-FDG PET 诊断纵隔淋巴结发生转移的敏感性和特异性分别为 84%、89%。Nakanishi 等^[29]发现,¹⁸F-FDG PET 显像的相关参数(maximum standardized uptake value, SUVmax, metabolic tumor volume, MTV, total lesion glycolysis, TLG)可作为 LC 患者发生淋巴结转移的有力诊断指标,与 Hua 等^[30]研究结果相似。

Ningbo 等^[31]的研究数据显示,¹⁸F-FDG PET/CT 诊断 NSCLC 患者发生骨转移的敏感性为 84.1%,特异性为 93.2%,并且¹⁸F-FDG PET 在检测溶骨性或混合性病灶时,灵敏度是高于检测成骨性病变的,在 263 处 PET 图像上显示为阳性摄取的骨转移病灶中,溶骨性病灶的发现率为 97.8%,成骨性病灶的发现率为 93.5%。而在 Chae 等^[32]的研究中发现,¹⁸F-FDG PET/CT 识别 LC 患者转移性病变和良性病变的敏感性为 81.8%,特异性为 84.7%。Gomi 等^[33]发现不论是在 NSCLC 还是 SCLC 患者中,骨转移患者的¹⁸F-FDG PET/CT 显像的相关参数均明显高于非骨转移患者($P < 0.001$),并且当患者出现相关症状如疼痛时,相关参数也明显增高。

Brennan 等^[34]发现,在¹⁸F-EF5 PET/CT 显像的所有前列腺肿瘤的活检组织中均有 GLUT1 和 OPN 表达。但是目前为止关于 OPN 表达与¹⁸F-FDG PET/CT 显像间关系的相关研究较少。Akyan 等^[2]分析 42 例 NSCLC 患者和 31 例 SCLC 患者的 OPN 表达与¹⁸F-FDG 摄取之间的关系,结果显示在 NSCLC 患者中,发生和未发生骨转移患者的平均 SUVmax 无明显差异,但血清平均 OPN 水平存在差异($P < 0.05$);在 SCLC 患者中,发生骨转移患者的血清 OPN 水平是明显高于未发生骨转移患者的($P < 0.05$);遗憾的是未明确 SUVmax 与血清 OPN 的关系。因此,在 LC 患者中,¹⁸F-FDG 摄取(SUVmax)与 OPN 过表达之间是否存在明确的关系,仍需更多的证据来证实。

综上所述,OPN 的表达可发生于 LC 骨转移的全过程, PET/CT 显像目前在 LC 患者发生骨转移的早期诊断、预后评估、转移病灶探测、预防骨骼相关事件的发生等方面广泛运用,但仍有一定的探索空间和不足之处。OPN 作为一种广泛存在于细胞外基质中且广泛表达的糖基化蛋白,要运用 OPN 表达来提高 LC 患者发生骨转移的诊断效率,仍缺乏较为可靠的证据;并且要结合 PET/CT 的相关参数来提高 LC 患者转移病灶探测效率,其特异度和敏感度并不总是足够的,很多研究尚不到位。如何利用 OPN 表达结合¹⁸F-FDG PET/CT 显像相关参数,提高 LC 患者发生转移诊断的敏感性 & 特异性仍需更多更细致的探究。

参考文献

[1] JAZIEH A M, AISUMAI T S, AL Y Z, et al. The pattern of

- bone involvement, management, and outcomes in patients with nonsmall cell lung cancer: A retrospective study [J]. *Ann Thorac Med*, 2018, 13(3): 150 – 155.
- [2] AYAN A K, ERDEMCİ B, ORSAL E, et al. Is there any correlation between levels of serum osteopontin, CEA, and FDG uptake in lung cancer patients with bone metastasis? [J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2016, 35(2): 102 – 106.
- [3] YU A, GUO K, QIN Q, et al. Clinicopathological and prognostic significance of osteopontin expression in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Biosci Rep*, 2021 [2021 – 11 – 22]. <https://doi.org/10.1042/BSR20203531>.
- [4] SUWINSKI R, GIGLOK M, GALWAS – KLİBER K, et al. Blood serum proteins as biomarkers for prediction of survival, locoregional control and distant metastasis rate in radiotherapy and radio – chemotherapy for non – small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 427.
- [5] XU H, LOU W, FU F. Association between osteopontin expression and asthma: a meta – analysis [J]. *Int Med Res*, 2019, 47(8): 3513 – 3521.
- [6] RONG W, ZHANG Y, YANG L, et al. Post – surgical resection prognostic value of combined OPN, MMP7, and PSG9 plasma biomarkers in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Med*, 2018, 13(2): 250 – 258.
- [7] ELBAIOMY M A, AKL T, ELHELALY R, et al. Osteopontin level and promoter polymorphism in patients with metastatic breast cancer [J]. *Curr Oncol*, 2020, 27(5): e444 – 450.
- [8] HAO C, CUI Y, OWEN S, et al. Human osteopontin: Potential clinical applications in cancer (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(6): 1327 – 1337.
- [9] PANG X, GONG K, ZHANG X, et al. Osteopontin as a multifaceted driver of bone metastasis and drug resistance [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 235 – 244.
- [10] MOORMAN H R, POSCHEL D, KLEMENT J D, et al. Osteopontin: a key regulator of tumor progression and immunomodulation [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3379.
- [11] GIMBA E R P, BRUM M C M, NESTAL DE MORAES G. Full – length osteopontin and its splice variants as modulators of chemoresistance and radioresistance (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(2): 420 – 430.
- [12] MIRZAEI A, MOHAMMADI S, GHAFARI S H, et al. Osteopontin b and c splice isoforms in leukemias and solid tumors: angiogenesis alongside chemoresistance [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(3): 615 – 623.
- [13] SUN S J, WU C C, SHEU G T, et al. Integrin $\beta 3$ and CD44 levels determine the effects of the OPN – a splicing variant on lung cancer cell growth [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 55572 – 55584.
- [14] CUI J, WANG J, LIN C, et al. Osteopontin mediates cetuximab resistance via the MAPK pathway in NSCLC cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10177 – 10185.
- [15] XU C, YUAN Q, WANG W, et al. Prognostic significance of serum osteopontin levels in small cell lung cancer [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 235.
- [16] WANG W, WANG S, ZHANG M. Evaluation of kininogen 1, osteopontin and $\alpha - 1 -$ antitrypsin in plasma, bronchoalveolar lavage fluid and urine for lung squamous cell carcinoma diagnosis [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 2785 – 2792.
- [17] OUYANG X, HUANG Y, JIN X, et al. Osteopontin promotes cancer cell drug resistance, invasion, and lactate production and is associated with poor outcome of patients with advanced non – small – cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 5933 – 5941.
- [18] CARBONE F, GROSSI F, BONAVENTURA A, et al. Baseline serum levels of osteopontin predict clinical response to treatment with nivolumab in patients with non – small cell lung cancer [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2019, 36(5): 449 – 456.
- [19] SUN Y, LI D, LV X H, et al. Roles of osteopontin and matrix metalloproteinase – 7 in occurrence, progression, and prognosis of nonsmall cell lung cancer [J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20(12): 1138 – 1146.
- [20] YANG Y F, CHANG Y C, JAN Y H, et al. Squalene synthase promotes the invasion of lung cancer cells via the osteopontin/ERK pathway [J]. *Oncogenesis*, 2020, 9(8): 78.
- [21] SUN J, CHEN X, WANG Y. Comparison of the diagnostic value of CEA combined with OPN or DKK1 in non – small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3): 3046 – 3052.
- [22] PETTA V, LOUKIDES S, KOSTIKA K, et al. Serum osteopontin in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: Does the co – existence make the difference? [J]. *Thorac Dis*, 2018, 10(2): 740 – 748.
- [23] D'ORONZO S, BROWN J, COLEMAN R. The value of biomarkers in bone metastasis [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017, 26(6): 3046 – 3052.
- [24] WU X T, ZHOU J W, PAN L C, et al. Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from non – small cell lung cancer [J/OL]. *J Int Med Res*, 2020 [2021 – 11 – 22]. <https://doi.org/10.1177/0300060520925644>.
- [25] TENG X, WEI L, HAN L, et al. Establishment of a serological molecular model for the early diagnosis and progression monitoring of bone metastasis in lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 562.
- [26] BASSO DIAS A, ZANON M, ALTMAYER S, et al. Fluorine 18 – FDG PET/CT and diffusion – weighted MRI for malignant versus benign pulmonary lesions: a meta – analysis [J]. *Radiology*, 2019, 290(2): 525 – 534.