

骨转移瘤系统性分子靶向治疗靶点与药理学制剂研究

雷明星 刘耀升 刘蜀彬

100071 北京,解放军第三〇七医院骨科

通信作者:刘耀升,E-mail: 15810069346@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2016.01.009

【摘要】 骨转移瘤骨骼微环境中,肿瘤细胞分泌多种细胞因子促进溶骨活性,而溶骨后释放的储存于骨内的生长因子又促进肿瘤细胞生长与侵袭,从而形成骨质破坏“恶性循环”。虽然骨骼微环境可造成骨质破坏的“恶性循环”,但也为骨转移瘤治疗提供了许多潜在性靶点。骨转移瘤分子靶点以核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)-核因子- κ B受体活化因子配体(RANK ligand, RANKL)-骨保护素(osteoprotegerin, OPG)系统研究得最为广泛与深入。骨转移瘤细胞可以促进骨基质细胞表达RANKL并抑制OPG的表达,RANKL与OPG比例失调是诱发骨质破坏的重要因素。溶骨产生的转移生长因子 β 在介导“恶性循环”中的作用越来越突出,转移生长因子 β 可以促进肿瘤细胞发生上皮-间质转变、血管生成以及免疫抑制。Src家族激酶、内皮素A受体、基质金属蛋白酶以及组蛋白酶K等均为骨转移瘤治疗的潜在性靶点。以狄诺塞麦为代表的靶向药理学制剂的本质均为阻断骨转移瘤骨质破坏“恶性循环”。骨转移瘤靶向制剂除了可以抑制骨转移瘤细胞骨质破坏外,部分还可以产生直接抗原抗肿瘤效应,它们在延迟骨相关事件发生、延长患者生存期以及最终提高患者生存质量方面发挥着重要作用。骨转移瘤患者已经可以从系统性分子靶向治疗中受益,进一步研发系统性靶向制剂对改善患者治疗选择、增强疗效具有重要意义。

【基金项目】 北京市科委首都临床特色课题(z131107002213052)

Targets in systemic molecular targeted therapies for bone metastases and their pharmacologic agents Lei Mingxing, Liu Yaosheng, Liu Shubin.

Department of Orthopaedic Surgery, PLA 307 Hospital, Beijing 100071, China

Corresponding author: Liu Yaosheng, E-mail: 15810069346@qq.com

【Abstract】 Tumor cells can secrete various cytokines which can enhance the activity of osteoclast in the bone microenvironment, and osteoclast can promote the release of many growth factors buried in bone matrix which would promote the growth and invasion of tumor cells. Thus, a ‘vicious cycle’ of bone destruction is developed in the bone metastatic microenvironment. Bone metastatic microenvironment facilitate this ‘vicious cycle’, while it also provides potential targets for the treatment of bone metastases. Osteoprotegerin, receptor activator of nuclear factor- κ B and its ligand system are the typicality of molecular targets. Bone metastasis can promote the secretion of RANKL and the expression of OPG. The disbalance of RANKL/OPG is an important inducing factor for bone destruction. Many studies have shown that transforming growth factor- β which is produced by osteoclast plays an important role in mediating ‘vicious cycle’. Src family tyrosine kinase, endothelin A receptor, matrix metalloproteinase, and cathepsin K are the potential targets of bone metastasis. Pharmacologic agents such as denosumab, can inhibit the ‘vicious cycle’ of bone metastasis. In addition to suppress bone destruction by Pharmacologic agents, they also can produce direct antitumor effect. They can delay the occurrence of skeletal related events, prolong the overall survival, and play an important role in patient’s quality of life at last. Patients with bone metastasis have already benefited from systemic molecular targeted therapies, and further researches would be of great importance in improving patient therapeutically selections and enhancing the effect.

【Fund program】 Application Study of Capital Clinical Characteristics of China (Z131107002213052)

骨骼是除肺和肝脏外恶性肿瘤最常见的转移部位,70%的乳腺癌和前列腺癌会发生骨转移^[1-2]。在骨转移瘤微环境中,肿瘤细胞促溶骨和成骨效应与骨微环境促肿瘤效应构成了骨质破坏的“恶性循环”^[2];骨转移瘤细胞分泌多种细胞因子促进溶骨活性,而溶骨又会释放储存于骨内的生长因子并作用于微环境中的肿瘤细胞,促进肿瘤生长和侵袭。破骨细

胞也可分泌诱导肿瘤发生骨内生长、播散以及活化成骨细胞的因子。虽然骨转移瘤骨骼微环境造成了骨质破坏的“恶性循环”,但也为骨转移瘤的治疗提供了潜在性分子靶点。

骨转移瘤导致的“恶性循环”将极大地影响患者的生活自理能力,同时缩短患者生存期^[3]。目前,骨转移瘤分子靶点以核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear

factor- κ B, RANK)-核因子- κ B受体活化因子配体(RANK ligand, RANKL)-骨保护素(Osteoprotegerin, OPG)系统研究最为广泛与深入。最近,转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)介导“恶性循环”的作用越来越突出。骨转移瘤靶向制剂除可以抑制骨转移瘤细胞破坏骨质外,还可以产生直接抗原发肿瘤的效应,目前骨转移瘤患者已从系统性分子靶向治疗中受益,即延迟了骨相关事件的发生、延长了患者生存期以及提高了患者的生存质量。因此,进一步探索骨转移瘤发病机制并系统性研发骨转移瘤靶向制剂,对改变患者治疗方式,提高治疗效果具有重要意义。

本文以“骨转移”、“分子靶向治疗”、“狄诺塞麦”、“bone metastasis”、“bone neoplasms/secondary”、“molecular targeted therapy”、“denosumab”、“transforming growth factor β ”等作为关键词,在Pubmed、OVID、Springer、Science Direct等数据库进行检索,检得文献300余篇。本文重点选择近5年相关文献50余篇,着重对目前骨转移瘤分子靶向治疗的靶点、相应分子靶向制剂的作用机制、临床疗效和注意问题作一综述。

一、以RANKL为靶点的治疗

(一)RANK-RANKL-OPG系统

RANKL是RANK唯一的同源性配体,主要由成骨细胞和骨基质细胞表达产生,以跨膜结合蛋白或游离型多肽的形式发挥作用。RANK是一种跨膜结合蛋白,主要表达于成熟的破骨细胞及其前体表面。RANKL通过结合RANK介导破骨细胞的生成、活性和生存。OPG是一种可溶性糖蛋白,主

要由成骨细胞分泌产生,其作为“饵”受体与RANKL结合,抑制RANKL介导的破骨细胞生成与活化作用。虽然基质细胞分化成成骨细胞的过程中,成骨细胞表达RANKL与OPG的比例不同,但骨微环境中RANKL与OPG比例的动态平衡是骨骼稳态的基础^[4]。

骨转移瘤微环境中,肿瘤细胞可分泌多种细胞因子,如甲状旁腺激素相关肽(parathyroid hormone related protein, PTHrP)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor, IGF-1)。这些因子可促进成骨细胞产生和释放RANKL或同时降低基质和成骨细胞表达OPG。骨转移瘤细胞本质上是通过RANK-RANKL-OPG系统影响骨质重塑,增加RANKL与OPG的比值。RANKL与破骨细胞前体细胞表面的RANK结合,并通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号促进多个前体细胞融合形成成熟的破骨细胞;RANKL也可与成熟破骨细胞表面的RANK结合,通过c-Src信号促进破骨细胞释放组蛋白酶K,组蛋白酶K介导并促进骨质流失(图1)。最新研究表明,唑来膦酸可以抑制RANKL介导的MAPK和NF- κ B通路^[5],这可能是治疗骨转移瘤的有效药物。除骨转移瘤细胞外,原发肿瘤细胞也可表达RANK-RANKL-OPG系统。妊娠相关乳腺癌患者原发肿瘤部位和邻近组织高水平表达RANKL^[6];Ibrahim等^[7]研究提示乳腺癌细胞RANK表达可预测骨转移;Sänger等^[8]

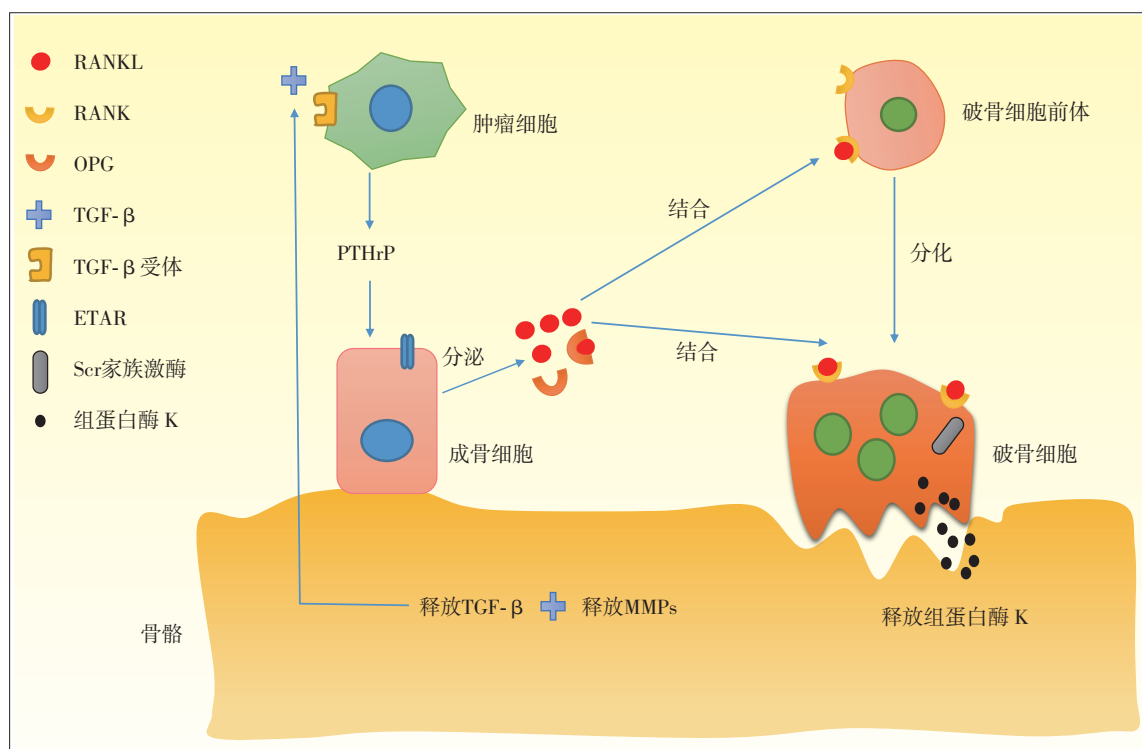


图1 骨转移瘤系统性分子靶向治疗靶点及骨质破坏相关机制。骨转移瘤骨骼微环境中,肿瘤细胞分泌PTHrP等多种细胞因子,促进成骨细胞产生和释放RANKL,并同时降低OPG的表达,使RANKL与OPG的比值上调;RANKL结合破骨细胞前体表面的RANK促进破骨细胞成熟,结合成熟破骨细胞表面的RANK促进组蛋白酶K释放,组蛋白酶K介导并促进骨质溶解。RANKL、RANK为配体;OPG为骨保护素;TGF- β 为转移生长因子 β ;ETAR为内皮素A受体;MMPs为基质金属蛋白酶;PTHrP为甲状旁腺激素相关蛋白

认为 OPG 表达提示雌激素受体阳性,即乳腺癌预后良好。这些研究表明 RANKL 抑制剂不但可以抑制骨转移瘤,也可以抑制 RANKL 原发肿瘤的生长。

(二) 狄诺塞麦

狄诺塞麦是全人类单克隆抗体,可以特异性中和 RANKL,从而阻断 RANKL 与 RANK 的结合,抑制“恶性循环”(图 2)。2010 年, FDA 批准狄诺塞麦应用于骨质破坏性骨转移瘤患者,以预防骨相关事件发生。Lipton 等^[9]在考虑患者多种基础变量的情况下,以第一次发生骨相关事件和多次发生骨相关事件分别作为终点,比较狄诺塞麦(2 862 例)和唑来膦酸(2 861 例)的随机、双盲临床研究,结果发现无论患者的基础变量特性如何,狄诺塞麦均较唑来膦酸能明显延长患者第一次和多次发生骨相关事件的时间,但两者的疾病进展、整体生存期和副反应发生率相近。因该项试验骨转移瘤患者的原发肿瘤类型多样,故按不同肿瘤类型分类发现,只有肺癌骨转移瘤治疗组的整体生存期有所改善。这可能与原发肺癌细胞过表达 RANK,而狄诺塞麦可直接产生抗原原发肿瘤的效应有关。Fizazi 等^[10]对 2 128 例晚期泌尿生殖系统恶性肿瘤骨转移患者比较使用狄诺塞麦(1 052 例)和唑来膦酸(1 076 例)的疗效;临床试验以症状性骨相关事件作为终点,结果发现狄诺塞麦与唑来膦酸相比,狄诺塞麦组发生症状性骨相关事件的风险降低 22%。这提示狄诺塞麦在多种系统来源的骨转移瘤中均有显著疗效。狄诺塞麦使用方便(肌肉注射, 120 mg, 4 周/次),副反应少,但因其首要风险是低钙血症,特别是对肾功能有障碍者风险更高^[11],因此临床应用时需监测患者的血钙浓度,以免发生意外^[12]。

二、以 TGF- β 为靶点的治疗

(一) TGF- β 介导骨质破坏“恶性循环”

TGF- β 是介导骨转移瘤骨质破坏“恶性循环”的关键生长因子,骨微环境中 TGF- β 主要来源于骨质溶解。研究证实 TGF- β 可以促进肿瘤细胞进行上皮-间质转变、侵袭、血管生成和免疫抑制^[13]。肿瘤细胞进行上皮-间质转变时, E 钙黏素表达下降,细胞与细胞之间失去黏附和细胞接触,并且肿瘤细胞运动性增强。肿瘤细胞定植骨骼后,再通过进行间质-上皮转变恢复到原来的生长状态, BMP-7 是间质-上皮转变的主要诱导者^[14]。上皮-间质转变与间质-上皮转变相互协作,促进了肿瘤的转移与生长。肿瘤源性 PTHrP 是破骨细胞形成的主要诱导因子,并且其表达对骨转移瘤微环境具有特异性。肿瘤细胞(尤其是乳腺癌细胞)产生的 PTHrP 与成骨细胞表面的甲状旁腺激素受体结合可以诱导成骨细胞表达 RANKL,同时降低 OPG 表达^[15](图 1)。RANKL 与 OPG 的比值上调,则溶骨活动增强, TGF- β 释放增加。骨转移瘤 PTHrP 表达上调的主要原因是骨质溶解释放的 TGF- β 作用于肿瘤细胞,而不是原发肿瘤过表达 PTHrP 才发生骨转移。TGF- β 可能是众多转移相关因子的关键。然而,临床前体内试验证据表明 TGF- β 抑制剂可以抑制乳腺癌骨转移瘤,但对肺癌骨转移瘤效果不明显^[16]。这提示 TGF- β 在不同原发肿瘤骨转移瘤中的机制不同,需按原发肿瘤类型进一步研究。

(二) TGF- β 抑制剂

GC-1008 是全人类 TGF- β 单克隆抗体,已在 29 例晚期肾细胞癌和黑色素瘤患者中进行 I 期临床试验,这些患者均接受过其他治疗且治疗至少失败过一次。29 例患者中, 22 例

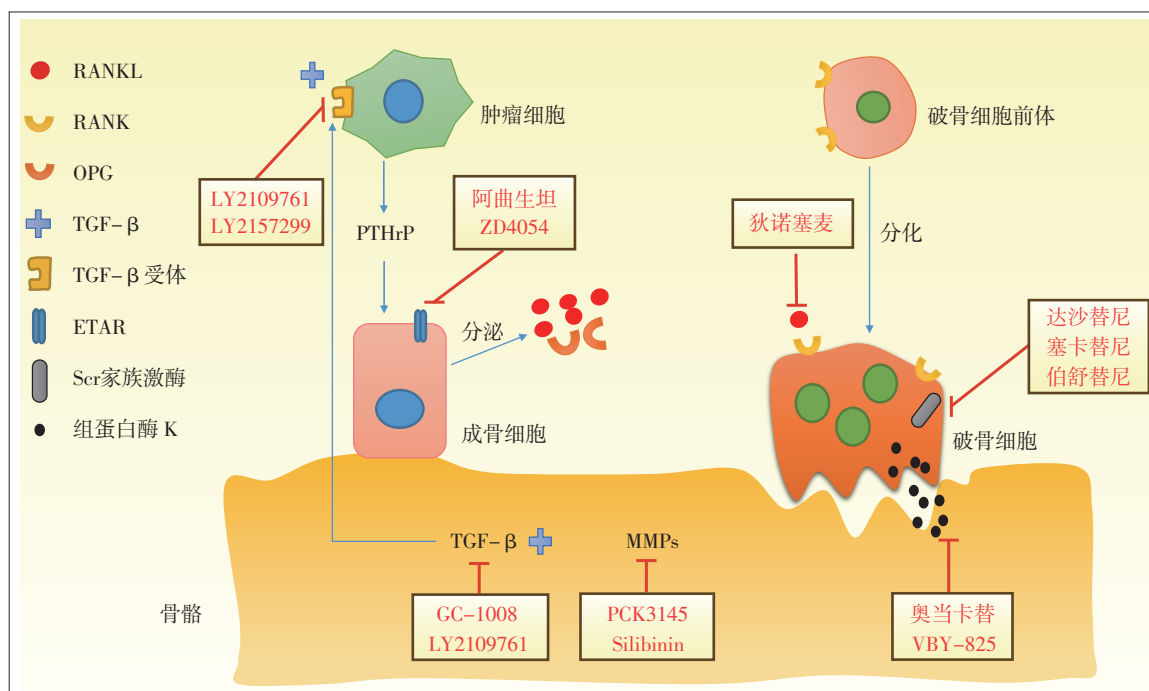


图2 骨转移瘤系统性分子靶向治疗靶点相应药理学制剂。狄诺塞麦特异性结合 RANK,阻止 RANKL 结合 RANK; GC-1008 和 LY2109761 抑制 TGF- β , LY2109761 和 LY2157299 抑制 TGF- β 受体。达沙替尼, 塞卡替尼和伯舒替尼抑制破骨细胞内 Src 家族激酶; 阿曲生坦和 ZD4054 抑制成骨细胞内皮素 A 受体; PCK3145 和 Silibinin 抑制基质金属蛋白酶; 奥当卡替和 VBY-825 抑制组蛋白酶 K。RANKL, RANK 为配体; OPG 为骨保护素; TGF- β 为转移生长因子 β ; ETAR 为内皮素 A 受体; MMPs 为基质金属蛋白酶; PTHrP 为甲状旁腺激素相关蛋白

行剂量评估,7例行安全性扩展队列研究(剂量15 mg/kg);结果发现GC-1008无剂量限制性毒性,7例患者中仅1例发生部分反应,同时7例患者疾病均稳定,4例患者出现过度角化或可逆性角化棘皮瘤/鳞状细胞癌^[17]。

LY2109761是选择性TGF- β 受体激酶抑制剂,小鼠模型实验表明其能抑制多种肿瘤细胞(结肠癌、乳腺癌、前列腺癌和胰腺癌细胞)发生转移^[18-19]。

LY2157299已经进入临床一期试验,研究发现300 mg/d剂量治疗晚期恶性肿瘤安全、耐受,没有发生3~4级药物相关毒性,主要药物相关副作用为脑钠肽水平上升、白细胞减少症和皮疹^[20-21]。

三、以Src家族激酶为靶点的治疗

(一)破骨细胞内Src家族激酶

Src是非酪氨酸激酶受体家族的经典成员,与细胞分化、黏附、迁移和存活相关。研究发现,Src表达上调与E-钙黏素表达下调相关,Src可促进细胞进行上皮-间质转变^[22]。RANKL-RANK相互作用可激活破骨细胞内Src,从而介导细胞极化以及形成肌动蛋白环和细胞皱褶缘。Src缺乏的破骨细胞不能形成皱褶缘并且产生三磷酸腺苷的能力下降,三磷酸腺苷和皱褶缘的形成是破骨细胞进行骨质溶解的基础。通过同源重组敲除小鼠Src基因时仅观察到的表型改变是小鼠破骨细胞失活^[23]。已有研究表明骨转移瘤Src活性的药理学抑制剂可以抑制前列腺癌骨内生长^[24]。Zhang等^[25]研究发现Src是抑制转移性乳腺癌细胞促凋亡效应的关键因素。因此,Src抑制剂可能具有直接促肿瘤细胞凋亡的效应。

(二)Src抑制剂

目前临床试验中有6种治疗实体肿瘤的Src抑制剂,包括达沙替尼、伯舒替尼^[26]、塞卡替尼^[27]、XL-999、KX2-391和XL-228,其中只有KX2-391具有Src特异性。FDA已批准达沙替尼治疗伊马替尼抵抗性慢性粒细胞白血病和费城染色体-急性淋巴细胞白血病。

达沙替尼是目前研究得最广泛的Src抑制剂。Ⅱ、Ⅲ期临床试验表明达沙替尼和其他Src抑制剂(伯舒替尼、塞卡替尼、XL999)单独或联合唑来膦酸治疗骨转移瘤安全有效^[28]。达沙替尼+多西他赛治疗进展性激素抵抗性前列腺癌患者的Ⅰ或Ⅱ期临床试验结果表明,患者尿液Ⅰ型胶原交联氨基末端肽降低,血液前列腺特异性抗原含量下降。溶骨性骨代谢指标uNTx是预测肿瘤骨转移的敏感指标^[29]。一项Ⅱ期临床试验研究达沙替尼治疗抵抗性前列腺癌患者的疗效,48例患者接受达沙替尼100 mg/d,结果表明试验第12周21例患者(44%)没有疾病进展,第24周8例患者(17%)没有疾病进展。因此,Yu等^[30]认为达沙替尼耐受良好,总体安全性较好,最常见的不良反应为疲惫、恶心、腹泻、头痛和厌食。最近,达沙替尼+多西他赛与安慰剂+多西他赛治疗抵抗性前列腺癌患者的Ⅲ期临床试验表明,达沙替尼+多西他赛未能改善患者整体生存期与第一次发生骨相关事件的时间^[31]。综上所述,Src抑制剂也许可以改善疾病进展,但是目前尚没有证据表明其能提高患者的整体生存期。

四、以内皮素A受体为靶点的治疗

(一)内皮素A受体与成骨活性

内皮素通过结合两种不同的G偶联蛋白受体(内皮素A受体和内皮素B受体)发挥作用。前列腺癌患者内皮素A受体水平与癌症分期、分级和转移相关。内皮素(endothelin, ET)家族包含4种亚型,即ET 1~4,只有ET-1具有生理活性。无活性前体(ET 2~4)经蛋白水解后,可以转变成具有活性的ET-1,这是体内控制ET-1水平的主要调控步骤。ET-1是含有21个氨基酸的多肽,可由内皮细胞、血管平滑肌细胞和各种上皮组织产生。研究发现ET-1会导致前列腺癌发生骨转移^[32]。前列腺癌晚期患者与年龄匹配的对照组相比,前者的血浆ET-1浓度升高。骨微环境中,前列腺癌骨转移瘤释放的ET-1可激活成骨细胞的内皮素A受体,促进成骨细胞增殖和骨密度增加。内皮素A受体拮抗剂可抑制晚期前列腺癌患者骨转移进展并可降低骨质流失标志物水平^[33]。内皮素A受体可能是成骨性骨转移瘤的潜在性治疗靶点。

(二)内皮素A受体抑制剂

阿曲生坦可以阻滞ET-1与内皮素A受体结合。安慰剂对照的Ⅱ期临床试验表明阿曲生坦可显著延迟无症状抵抗性前列腺癌骨转移患者的疾病进展时间^[34]。安慰剂对照的Ⅲ期临床试验以非转移性前列腺癌患者为试验对象(阿曲生坦组467例,安慰剂组474例),结果表明阿曲生坦(10 mg/d)不能延迟疾病进展时间或改善整体生存期^[35]。阿曲生坦+多西他赛与单纯多西他赛治疗抵抗性前列腺癌患者相比,阿曲生坦+多西他赛同样不能改善患者整体生存期或延长无疾病进展时间^[36]。总之,阿曲生坦虽不能抑制非转移性前列腺癌的进展,但是可以抑制转移性前列腺癌的进展,即内皮素A受体抑制剂不能抑制肿瘤发生骨转移,但是可以抑制肿瘤骨内侵袭,从而降低骨相关事件的发生。

ZD4054是一种口服的内皮素A受体特异性拮抗剂。为了探究ZD4054的安全性和有效性,James等^[37]对无痛或轻微疼痛的抵抗性前列腺癌患者进行二期研究,患者随机分为3组,分别每天口服一次ZD4054片剂10 mg、15 mg或安慰剂,结果表明各组的疾病进展时间无统计学意义,但是两阳性治疗组患者的整体生存期均提高。最近,另一项Ⅲ期临床试验进一步评估采用ZD4054和多西他赛联合治疗转移性抵抗性前列腺癌患者的安全性,结果表明ZD4054联合多西他赛不能改善患者整体生存期^[38]。近来,内皮素A受体抑制剂的临床试验结果总体疗效不理想,极大地打击了研究者对内皮素A受体抑制剂应用前景的信心。

五、以基质金属蛋白酶为靶点的治疗

(一)基质金属蛋白酶维持溶骨微环境

正常生理状态下,细胞与细胞之间的细胞外基质是相互交织,紧密联系的,肿瘤只有突破这些紧密连接后才能发生转移。基质金属蛋白酶是锌依赖性蛋白水解酶,主要由肿瘤细胞分泌产生,基质细胞和破骨细胞也可表达基质金属蛋白酶。基质金属蛋白酶可以降解细胞外基质主要成分,从而破坏细胞外基质之间的紧密联系,促进肿瘤细胞迁移、侵袭和形成骨转移瘤病灶。基质金属蛋白酶与肿瘤晚期血管生成增加、侵袭和转移能力增强以及预后不良相关。特异性阻断

基质金属蛋白酶可以抑制肿瘤生长、侵袭和转移^[39-40]。基质金属蛋白酶可能是治疗骨转移瘤的具有吸引力靶点。

(二) 基质金属蛋白酶抑制剂

20 世纪 90 年代便开始了合成性基质金属蛋白酶抑制剂的临床试验,基质金属蛋白酶抑制剂一共经历了三代。但是由于合成性基质金属蛋白酶抑制剂缺乏整体反应以及存在剂量限制性毒性,所以合成性基质金属蛋白酶抑制剂的临床试验于 21 世纪初均已终止^[41]。其可能的原因有:①开发的基质金属蛋白酶抑制剂对基质金属蛋白酶结构域结合过于广泛,即特异性不强;②纳入标准排除了癌症早期患者,而根据作用原理基质金属蛋白酶应主要在癌症早期发挥作用;③忽视了基质金属蛋白酶可能主要由基质细胞分泌,而不是肿瘤细胞。目前,临床前试验显示 PCK3145(合成肽)^[42]和 Silibinin(自然界小分子抑制剂)^[43]可抑制前列腺癌细胞导致的骨质溶解。

六、以组蛋白酶 K 为靶点的治疗

(一) 组蛋白酶 K 直接介导骨质溶解

组蛋白酶 K 是一种溶酶体蛋白酶,属于木瓜样半胱氨酸蛋白酶家族,主要表达于破骨细胞。组蛋白酶 K 可以直接参与骨质流失,不仅可以破坏骨细胞外基质主要成分,而且促使胶原中隐藏的精氨酸(Arg)-甘氨酸(Gly)-天冬氨酸(Asp)序列(RGD sequence)暴露,RGD 序列可以协助破骨细胞黏附细胞外基质^[44],有利于破骨细胞进行骨质溶解。

(二) 组蛋白酶 K 抑制剂

组蛋白酶 K 抑制剂(奥当卡替、巴利卡替和若拉卡替)是

目前临床试验中治疗骨质疏松症、骨关节炎和骨转移瘤的药物。由于皮肤相关副作用明显,所以除奥当卡替外的其他组织蛋白酶 K 抑制剂均已停止临床研发。一项 II 期临床对照试验中,乳腺癌骨转移女性患者随机接受奥当卡替(5 mg)或静脉注射唑来膦酸(4 mg)治疗,结果表明治疗 4 周后奥当卡替组 uNTx 降低 77%,唑来膦酸组 uNTx 降低 73%,并且均安全耐受^[45]。奥当卡替的 III 期临床试验评估降低乳腺癌骨转移风险的安全性、耐受性和有效性以及探究延迟抵抗性前列腺癌患者第一次发生骨转移时间的疗效,但该 III 期临床试验可能出于经济原因未能完成。最近的一项临床前试验,即应用小鼠乳腺癌骨转移模型比较 VBY-825 与唑来膦酸的有效性,结果表明,VBY-825 与唑来膦酸相比,前者可明显缓解小鼠的自发性疼痛,提高骨骼的完整性以及降低肿瘤负荷^[46]。这提示 VBY-825 也许是治疗乳腺癌诱导的骨源性疼痛的有效药物。

总之,骨转移瘤的分子机制复杂,研究者目前发现的分子通路也许只是庞大网络的局部,需要进一步深入研究分子通路,并以超级计算机为基础整合分子网络信息,研发更多靶点,同时在众多靶点中寻找关键因子。TGF- β 似乎是一关键因子,但是其具体通路和交汇仍需进一步探索。临床前的动物模型并不能很好地模拟骨微环境,因此研究者应持谨慎态度对待临床前研究。不同来源的骨转移瘤,生理病理免疫特性迥异,临床研究中应按照不同原发肿瘤类型或进一步进行组织病理学分型进行研究。我们坚信系统性分子靶向治疗骨转移瘤可以实现,减少患者发生骨相关事件,延长患者

表 1 骨转移瘤分子靶向治疗靶点与相关药物信息汇总

靶点	制剂	肿瘤类型	研究阶段	疗效与安全性	文献
RANKL	狄诺塞麦	骨质破坏性骨转移瘤	FDA 批准	狄诺塞麦与唑来膦酸相比,前者可明显延长第一次及多次发生骨相关事件的时间,两者的疾病进展、整体生存期和不良反应发生率相近	9
TGF- β	GC-1008	肾细胞癌和黑色素瘤	I 期临床	GC-1008 无剂量限制性毒性,安全耐受	17
	LY2109761	多种恶性肿瘤	II 期临床	LY2109761 耐受性好,未观察到 3~4 级药物相关毒性	20
Src	达沙替尼	前列腺癌	III 期临床	达沙替尼+多西他赛 vs. 安慰剂+多西他赛治疗抵抗性前列腺癌,不能改善整体生存期与第一次发生骨相关事件的时间	28
	塞卡替尼	乳腺/前列腺癌	II 期临床	与唑来膦酸相比安全有效	24
	伯舒替尼	乳腺癌	II 期临床	伯舒替尼延长治疗前化疗患者的无疾病进展生存时间,对骨质流失循环标志物无影响	23
内皮素-1	阿曲生坦	前列腺癌	III 期临床	多西他赛/泼尼松+阿曲生坦 vs. 多西他赛/泼尼松治疗抵抗性前列腺癌,不能改善整体生存期或延长无疾病进展时间	32
	ZD4054	前列腺癌	III 期临床	多西他赛+ ZD4054 vs. 多西他赛+安慰剂治疗抵抗性前列腺癌,不能改善整体生存期或延长无疾病进展时间	34
基质金属蛋白酶	基质金属蛋白酶抑制剂	多种恶性肿瘤	终止	合成性基质金属蛋白酶抑制剂缺乏整体反应以及存在剂量限制性毒性	
	PCK3145/Silibinin	前列腺癌	临床前	抑制前列腺癌细胞导致的骨质溶解	38-39
组蛋白酶 K	奥当卡替	乳腺癌	II 期临床	与唑来膦酸相比安全有效	41
	VBY-825	乳腺癌	临床前	VBY-825 可以明显缓解小鼠的自发性疼痛行为,提高骨骼的完整性以及降低肿瘤负荷	42

整体生存期以及最终改善患者的生存质量。

参 考 文 献

- [1] Freeman AK, Sumathi VP, Jeys L. Metastatic tumours of bone[J]. Surgery (United Kingdom), 2015, 33(1): 34 - 39. DOI:10.1016/j.mpsur.2014.10.005.
- [2] 荆鑫, 吴海山, 周维江. 转移性骨肿瘤发生机制的研究进展[J]. 中华骨科杂志, 2002, 22(6): 377-379. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2352.2002.06.015.
Jing X, Wu HS, Zhou WJ. The mechanistic progress of tumor metastasis to bone[J]. Chin J Orthop, 2002, 22(6): 377 - 379. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2352.2002.06.015.
- [3] 雷明星, 刘耀升, 刘蜀彬. 脊柱转移瘤预后、预测研究进展[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(7): 557 - 559. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.07.022.
Lei MX, Liu YS, Liu SB. The prognostic factor and prediction of spine metastasis[J]. Natl Med J China, 2015, 95(7): 557 - 559. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.07.022.
- [4] 傅德皓, 肖宝钧, 杨述华. RANK/RANKL/OPG 系统的作用及临床意义. 中华骨科杂志, 2009, 29(7): 690-693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2009.07.017.
Fu DH, Xiao BJ, Yang SH. The clinical role and function of RANK/RANKL/OPG system. Chin J Orthop, 2009, 29(7): 690 - 693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2009.07.017.
- [5] Wang H, Shen W, Hu X, et al. Quetiapine inhibits osteoclastogenesis and prevents human breast cancer-induced bone loss through suppression of the RANKL-mediated MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 149(3): 705 - 714. DOI: 10.1007/s10549-015-3290-x.
- [6] Azim HA Jr, Peccatori FA, Brohée S, et al. RANK - ligand (RANKL) expression in young breast cancer patients and during pregnancy[J]. Breast Cancer Res, 2015, 17: 24. DOI: 10.1186/s13058-015-0538-7.
- [7] Ibrahim T, Sacanna E, Gaudio M, et al. Role of RANK, RANKL, OPG, and CXCR4 tissue markers in predicting bone metastases in breast cancer patients[J]. Clin Breast Cancer, 2011, 11(6): 369-375. DOI: 10.1016/j.clbc.2011.05.001.
- [8] Sängler N, Ruckhäberle E, Bianchini G, et al. OPG and PgR show similar cohort specific effects as prognostic factors in ER positive breast cancer[J]. Mol Oncol, 2014, 8(7): 1196 - 1207. DOI: 10.1016/j.molonc.2014.04.003.
- [9] Lipton A, Fizazi K, Stopeck A, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid (ZA) in preventing skeletal-related events (SREs) in patients with metastatic bone disease: Subgroup analyses by baseline characteristics[C]. Proceedings of Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, United States, 2014. Alexandria: Elsevier, 2014.
- [10] Fizazi K, Coleman R, Klotz L, et al. Prevention of symptomatic skeletal events in patients with genitourinary (GU) tumours and bone metastases treated with denosumab or zoledronic acid[J]. Eur Urol Suppl, 2014, 13(1): e869-e869a. DOI: 10.1016/S1569-9056(14)60856-3.
- [11] Fenech J, Macpherson I, Rizwanullah M, et al. Denosumab-induced hypocalcaemia in metastatic breast cancer[J]. Breast, 2015 (24): S81. DOI: 10.1016/S0960-9776(15)70204-3.
- [12] Balaraman V, Hasnain M A, Karanjgaokar S. Profound and prolonged hypocalcemia in a patient on denosumab and cinacalcet [C]. Proceedings of National Kidney Foundation 2015 Spring Clinical Meetings, Dallas, TX, United States, 2015. Thomson Reuters: Elsevier, 2015: A21. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.02.029.
- [13] Juárez P, Guise TA. TGF- β in cancer and bone: implications for treatment of bone metastases[J]. Bone, 2011, 48(1): 23 - 29. DOI: 10.1016/j.bone.2010.08.004.
- [14] van der Pluijm G. Epithelial plasticity, cancer stem cells and bone metastasis formation[J]. Bone, 2011, 48(1): 37 - 43. DOI: 10.1016/j.bone.2010.07.023.
- [15] 雷明星, 刘耀升, 刘蜀彬. 骨转移瘤发病的细胞生物学机制与细胞分子靶向治疗[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2015, 10(2): 169-174. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2015.02.013.
Lei MX, Liu YS, Liu SB. Cell biological mechanism of bone metastasis and cellular molecular targeted treatment. Chin J Injury Repair and Wound Healing (Electronic Edition), 2015, 10(2): 169 - 174. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2015.02.013.
- [16] Luis-Ravelo D, Antón I, Vicent S, et al. Divergent effects of TGF- β inhibition in bone metastases in breast and lung cancer[J]. Rev Osteoporos Metab Miner, 2013, 5(2): 79 - 84. DOI: org/10.4321/S1889-836X2013000200004.
- [17] Morris JC, Tan AR, Olencki TE, et al. Phase I study of GC1008 (fresolimumab): a human anti - transforming growth factor - beta (TGF β) monoclonal antibody in patients with advanced malignant melanoma or renal cell carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90353. DOI: 10.1371/journal.pone.0090353. eCollection 2014.
- [18] Wan X, Li ZG, Yingling JM, et al. Effect of transforming growth factor beta (TGF- β) receptor I kinase inhibitor on prostate cancer bone growth[J]. Bone, 2012, 50(3): 695 - 703. DOI: 10.1016/j.bone.2011.11.022.
- [19] Bouquet F, Pal A, Pilonis KA, et al. TGF β 1 inhibition increases the radiosensitivity of breast cancer cells in vitro and promotes tumor control by radiation in vivo[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(21): 6754-6765. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0544.
- [20] Fujiwara Y, Nokihara H, Yamada Y, et al. Phase 1 study of galunisertib, a TGF-beta receptor i kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, 76(6): 1143-1152. DOI: 10.1007/s00280-015-2895-4.
- [21] Rodon J, Carducci MA, Sepulveda-Sánchez JM, et al. First-in-human dose study of the novel transforming growth factor- β receptor I kinase inhibitor LY2157299 monohydrate in patients with advanced cancer and glioma[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(3): 553-560. DOI: 10.1158/1078-0432.
- [22] Rötzer V, Hartlieb E, Vielmuth F, et al. E-cadherin and Src associate with extradesmosomal Dsg3 and modulate desmosome assembly and adhesion[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(24): 4885 - 4897. DOI: 10.1007/s00018-015-1977-0.
- [23] Soriano P, Montgomery C, Geske R, et al. Targeted disruption of

- the c-src proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice[J]. *Cell*, 1991, 64(4): 693-702.
- [24] Saad F, Lipton A. SRC kinase inhibition: targeting bone metastases and tumor growth in prostate and breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(2): 177-184. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.11.005.
- [25] Zhang XH, Wang Q, Gerald W, et al. Latent bone metastasis in breast cancer tied to Src - dependent survival signals[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(1): 67-78. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.05.017.
- [26] Campone M, Bondarenko I, Brinca S, et al. Phase II study of single-agent bosutinib, a Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer pretreated with chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(3): 610-617. DOI: 10.1093/annonc/mdr261.
- [27] Clézardin P. Therapeutic targets for bone metastases in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(2): 207. DOI: 10.1186/bcr2835.
- [28] Papachristou DJ, Basdra EK, Papavassiliou AG. Bone metastases: molecular mechanisms and novel therapeutic interventions[J]. *Med Res Rev*, 2012, 32(3): 611-636. DOI: 10.1002/med.20224.
- [29] 佟仲生, 王晓蕊, 王忱, 等. 骨胶原代谢指标在乳腺癌骨转移诊断中的应用[J]. *中华骨科杂志*, 2010, 30(5): 497-500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2010.05.011.
- Tong ZS, Wang XX, Wang C, et al. Collagen metabolism marker for the diagnosis of breast cancer patients with bone metastasis[J]. *Chin J Orthop*, 2010, 30(5): 497 - 500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2010.05.011.
- [30] Yu EY, Massard C, Gross ME, et al. Once-daily dasatinib: expansion of phase II study evaluating safety and efficacy of dasatinib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Urology*, 2011, 77(5): 1166 - 1171. DOI: 10.1016/j.urology.2011.01.006.
- [31] Araujo JC, Trudel GC, Saad F, et al. Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): a randomised, double-blind phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(13): 1307-1316. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70479-0.
- [32] Pinto A, Merino M, Zamora P, et al. Targeting the endothelin axis in prostate carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(2): 421 - 426. DOI: 10.1007/s13277-011-0299-6.
- [33] Nelson JB, Nabulsi AA, Vogelzang NJ, et al. Suppression of prostate cancer induced bone remodeling by the endothelin receptor A antagonist atrasentan[J]. *J Urol*, 2003, 169(3): 1143-1149.
- [34] Carducci MA, Padley RJ, Breul J, et al. Effect of endothelin-A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(4): 679-689.
- [35] Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone - refractory prostate cancer[J]. *Cancer*, 2007, 110(9): 1959-1966.
- [36] Rosanò L, Spinella F, Bagnato A. Endothelin 1 in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(9): 637-651. DOI: 10.1038/nrc3546.
- [37] James ND, Caty A, Borre M, et al. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial[J]. *Eur Urol*, 2009, 55(5): 1112-1123. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.11.002.
- [38] Fizazi K, Higano CS, Nelson JB, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with zibotentan in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(14): 1740-1747. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.4149.
- [39] Tauro M, Laghezza A, Tortorella P, et al. A novel strategy for the selective and tissue specific inhibition of MMPs in active breast cancer to bone metastases[C]. *Proceedings of the 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, 2014. San Diego, CA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2014, 74 (19 Suppl): Abstract nr 4858. DOI:10.1158/1538-7445.AM2014-4858.
- [40] Frieling J S, Pamen L A, Cook L M, et al. Roles for matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) in the prostate tumor-bone microenvironment[C]. *Proceedings of the 104th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, 2013. Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2013, 73(8 Suppl): Abstract nr 5061. DOI:10.1158/1538-7445.AM2013-5061.
- [41] Stellas D, Patsavoudi E. Inhibiting matrix metalloproteinases, an old story with new potentials for cancer treatment[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2012, 12(7): 707-717.
- [42] Annabi B, Bouzeghrane M, Currie JC, et al. Inhibition of MMP-9 secretion by the anti-metastatic PSP94-derived peptide PCK3145 requires cell surface laminin receptor signaling[J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(4): 429-438.
- [43] Singh RP, Raina K, Deep G, et al. Silibinin suppresses growth of human prostate carcinoma PC-3 orthotopic xenograft via activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and inhibition of signal transducers and activators of transcription signaling[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(2): 613-621. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1846.
- [44] Wilson SR, Peters C, Saftig P, et al. Cathepsin K activity-dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(4): 2584-2592. DOI: 10.1074/jbc.M805280200.
- [45] Jensen AB, Wynne C, Ramirez G, et al. The cathepsin K inhibitor odanacatib suppresses bone resorption in women with breast cancer and established bone metastases: results of a 4-week, double-blind, randomized, controlled trial[J]. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10(6): 452-458. DOI: 10.3816/CBC.2010.n.059.
- [46] Ondoua A, Rodriguez J, Hanlon K, et al. Multivalent cathepsin inhibitor, VBY-825, attenuates breast-cancer induced bone remodeling and pain[J]. *J Pain*, 2012, 13(4): S43. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.01.182.

(收稿日期:2015-05-01)

(本文编辑:马宝意)