

· 综述 ·

骨靶向制剂治疗肺癌骨转移的研究进展

蒋伟刚 刘耀升 刘蜀彬

在我国,肺癌的发病率和死亡率位居各类恶性肿瘤之首^[1],30%~40%肺癌患者会发生骨转移,肺癌骨转移患者中22%~59%的患者会出现骨相关事件(skeletal related events, SREs),如癌性骨痛、病理性骨折、脊髓压迫症、高钙血症等^[2],不仅加重患者医疗负担,而且严重影响患者生活质量。随着近年来越来越多的骨靶向制剂被用于骨转移瘤的治疗,目前二膦酸盐和地诺单抗已经在美国及欧洲被批准用于实体肿瘤骨转移和预防SREs的临床治疗。此外,内源性放射性制剂及靶向药物也不断用于骨转移瘤的治疗。

1. 骨靶向药物:正常情况下,成骨细胞介导的骨生成与破骨细胞介导的骨溶解保持着动态平衡,这一过程涉及多种化学介质、细胞因子和信号途径参与。目前认识到的最为重要的是骨保护素-核因子- κ B受体活化因子配体(OPG-RANKL-RANK)系统,核因子- κ B受体活化因子配体(RANKL)由成骨细胞分泌通过与破骨细胞前体细胞表面的RANK结合,促进破骨细胞形成。成骨细胞分泌产生的骨保护素(OPG)作为“饵”受体可以阻止RANKL与RANK的结合,从而抑制RANK介导的破骨细胞生成作用。成骨细胞分泌的甲状旁腺激素(PTH)以自分泌或旁分泌的方式作用于成骨细胞表面的PTH受体(PTHr),以此来促进成骨细胞表达RANKL并抑制其表达OPG。因此在机体正常生理状况下,PTH与OPG-RANKL-RANK系统相互协调共同维持机体骨骼稳态。

当肿瘤细胞侵入骨组织时,这种动态平衡会被打破。肿瘤细胞分泌的甲状旁腺激素样蛋白(PTHrP)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板源性生长因子(PDGF)等可以通过促进RANKL的分泌、降低OPG的表达间接促进破骨细胞生成。此外肿瘤细胞还可以分泌细胞因子直接激活破骨细胞,如骨形成蛋白。破骨细胞介导的骨吸收引起的骨基质中的转化生长因子 β 的释放会进一步促进肿瘤细胞分泌PTHrP。如此导致转移瘤细胞、成骨细胞和破骨细胞之间形成“恶性循环”。肿瘤骨转移是一种顺序性多步骤过程,涉及“种子”逃逸原发组织、生存、归巢骨髓与“播种”、休眠与休眠终止后侵袭活跃。转移过程极其复杂,每一阶段肿瘤细胞以不同

的机制进行转移。“种子”逃逸是肿瘤转移的第一步,肿瘤细胞通过上皮-间充质转变(EMT)获得侵袭性、转移能力。而这一过程涉及肿瘤细胞自身转变和肿瘤微环境的变化。“种子”逃离原发组织进入循环系统后机体免疫系统会杀伤肿瘤细胞,肿瘤细胞可以通过产生转化生长因子 β (TGF- β)、白细胞介素(IL)-10、血管内皮生长因子(VEGF)和精氨酸酶I等抑制T细胞活化,从而躲避免疫杀伤。此外“失巢凋亡”抑制、“自噬”机制也参与免疫逃避。“骨髓归巢和播种”是肿瘤骨转移的重要环节之一,这一过程涉及多种配子和受体调控。转移过程不同阶段涉及不同的机制,在认识骨转移关键机制的基础上有助于探索新的药物靶点。

唑来膦酸作为第三代双膦酸盐,其抑制骨质吸收的效应最强,临床应用最广。有报道称与空白对照组相比能将首次SREs时间延迟2~3个月^[3]。唑来膦酸对矿化的骨基质有较强的亲和力,一旦沉积在骨表面后很快就被破骨细胞摄取,通过抑制甲醛戊酸途径诱导破骨细胞凋亡^[4]。此外,研究显示在肺癌、乳腺癌、前列腺癌的动物模型中,唑来膦酸不仅可以抑制骨溶解,还可以抑制肿瘤细胞生长^[5]。

唑来膦酸用于肺癌骨转移的治疗被证实是安全、长期有效的。骨靶向药物的临床研究中研究终点通常包括SREs发生率、首次SREs发生时间、生存期、骨代谢标志物水平、症状改善情况(疼痛缓解、镇痛药使用情况)等。对非小细胞肺癌(NSCLC)为主的实体肿瘤骨转移患者进行了一项研究显示,随机性的将患者分配到唑来膦酸组(4 mg)、安慰剂对照组,结果显示唑来膦酸可以有效降低SREs风险(38%比47%, $P=0.039$),首次SREs发生时间较对照组延长2个月。对于肺癌骨转移患者当单独使用唑来膦酸时,患者生存期未见明显改善^[3]。一项针对基因突变非小细胞肺癌(NSCLC)的研究显示,唑来膦酸可以降低尿液中高浓度I型胶原交联氨基末端肽(NTX)的骨转移患者死亡风险($RR 0.650, P=0.024$)^[6]。这表明骨代谢标志物具有某些潜在性的优势,如帮助临床医生判断适用于唑来膦酸治疗的最佳候选人群。唑来膦酸和吉非替尼联合治疗VEGF突变的NSCLC骨转移患者。唑来膦酸可以通过调节细胞周期、诱导caspase-3表达、抑制STAT3表达增加吉非替尼的抗肿瘤效应^[7]。

唑来膦酸可以延缓或预防肺癌骨转移的发生,但在延缓肿瘤进展和延长总体生存期方面疗效欠佳。一项随机试验中纳入了437例无骨转移的NSCLC患者,与对照组相比,唑来膦酸治疗组在无进展生存期(9个月比11.3个月, $P=0.096$)、死亡风险($HR 1.17, 95\% CI: 0.86 \sim 1.59$)、骨转移

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.43.022

基金项目:北京市科委首都临床特色课题(z131107002213052; z161100000516101)

作者单位:100071 北京,安徽医科大学解放军第三〇七医院骨科

通信作者:刘耀升, Email:15810069346@qq.com

发生率(6.6%比9.0%)方面差异无统计学意义^[8]。类似的结果在一项小样本($n=150$)Ⅱ期临床对照试验中也得到验证^[9]。但是,一项大样本($n=23\,000$)的荟萃分析研究显示以二磷酸盐作为辅助治疗的乳腺癌患者在抑制骨转移和延长生存期方面是有效的,与对照组相比肿瘤在骨组织复发的概率也显著降低,尤其是绝经后妇女疗效更佳^[10]。但在肺癌患者中是否也存在这样一类敏感人群尚无定论。

地诺单抗是一种能够特异性中和 RANKL 的单克隆抗体,可阻止 RANKL 和其受体物质结合,从而阻断了肿瘤促溶骨效应与溶骨促肿瘤效应的“恶性循环”。研究表明在肺癌、乳腺癌、前列腺癌的动物模型中地诺单抗不仅可以减轻肿瘤骨破坏,延缓骨转移瘤进展,而且可以减少肿瘤骨外组织的转移^[11-13]。研究显示在乳腺癌骨转移患者中地诺单抗在降低 SREs 风险方面疗效与唑来膦酸相近,但在改善骨代谢标志物水平和延迟首次 SREs 时间方面疗效优于唑来膦酸^[14]。一项随机双盲Ⅲ期临床试验比较了地诺单抗和唑来膦酸在实体肿瘤(不包含乳腺癌和前列腺癌)和多发骨髓瘤骨转移患者中的疗效,其中肺癌 811 例(NSCLC 702 例),结果显示地诺单抗治疗组在首次 SREs 上延迟 4.3 个月(20.6 个月比 16.3 个月, $P_{\text{未校正}}=0.03$, $P_{\text{校正}}=0.06$),两组患者的总体生存期相似^[15]。另有一项大样本Ⅲ期临床研究表明在肺癌骨转移亚组间地诺单抗治疗组(120 mg/4 周)较唑来膦酸治疗组(4 mg/4 周)患者总体生存期有所改善(8.9 个月比 7.7 个月, $P=0.01$)。NSCLC 中鳞状细胞癌患者地诺单抗组总体生存期较唑来膦酸组长 2.2 个月($HR\ 0.68$, $P=0.035$)。同时肺癌各种肿瘤组织学亚型中,包括小细胞肺癌,地诺单抗在延长生存期方面疗效优于唑来膦酸^[16]。

2. 骨靶向药物的毒副作用:唑来膦酸通常采取静脉注射,地诺单抗通常采用皮下注射,二者在使用时都需要联合运用钙剂和维生素 D 来预防低钙血症的发生。由于唑来膦酸通过肾代谢并具有肾毒性,因此肾功能不全的患者在使用唑来膦酸时需十分谨慎,或调整使用剂量。关于唑来膦酸的不良反应报道要明显多于地诺单抗,最常见的是急性期反应和肾毒性。急性期反应主要包括发热、关节痛、肌肉痛,主要与 $\gamma\delta$ 淋巴细胞的增多和 IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 释放有关,主要发生在首次用药,在乳腺癌和多发性骨髓瘤患者中发生率为 16%~38%^[17]。肾毒性具有剂量和时间依耐性,以标准剂量 4 mg,静滴时间 > 15 min 给药发生率约为 10%~15%^[18]。因此用药期间需定期监测肾功能。使用唑来膦酸和地诺单抗致下颌骨坏死(ONJ)的发生率相近,在用药 2~3 年 ONJ 发生率约为 1%~2%^[14-15]。相比较之下,低钙血症似乎更为常见,尽管联合运用钙剂和维生素 D 可以预防低钙血症的发生,但是大样本随机对照研究显示地诺单抗组低钙血症发生率约为 10%,唑来膦酸组约为 5.8%^[15]。

3. 放射性骨靶向制剂:镭-223 对骨骼有较高的亲和力,因此是治疗骨转移瘤的理想药物^[19]。半衰期约为 11.4 d,当剂量达到细胞毒性效应时可引起不可逆性双链 DNA 断

裂,由于作用范围较小(60~100 μm),因此骨髓抑制很少发生^[20]。镭-223 于 2013 年先后在美国和欧洲被批准用于前列腺癌的治疗。一项随机双盲Ⅲ期临床试验中纳入 921 例去势抵抗性前列腺癌患者(有骨转移、无内脏转移),按照 2:1 的比例随机分配到镭-223 组(50 kBq/kg,每 4 周 1 次,共 6 次)和安慰剂组。结果显示与空白对照组相比镭-223 组患者中位生存期较长(14.9 个月比 11.3 个月, $HR\ 0.70$, 95% $CI\ 0.58\sim0.83$, $P<0.001$)。此外首次 SREs 时间较安慰剂组明显延长(15.6 个月比 9.8 个月, $HR\ 0.66$, 95% $CI\ 0.52\sim0.83$, $P<0.001$)。并且治疗过程中未见 3/4 级不良反应^[21]。一项小样本非盲法Ⅱ期研究显示镭-223 可以进一步降低已接受过双磷酸盐治疗的乳腺癌患者尿液中 NTX 和血液中 BALP 水平^[22]。但针对肺癌患者的研究尚无可靠数据。

镭-89 和钐-153 是一种 β 粒子放射性药物,被用于骨转移瘤骨痛的治疗。但没有证据表明对生存期有明显改善。镭-89 的半衰期约为 50.5 d,作用范围约 6.7 mm,已被批准用于前列腺癌骨转移引起的骨痛治疗。钐-153 的半衰期约为 1.95 d,作用范围约 3.4 mm,可用于肿瘤成骨性骨转移的治疗。他们缓解癌性骨痛的机制尚不明确,可能和放射损伤引起的细胞传导信号改变有关。主要的不良反应是骨髓抑制,发生率较镭-223 高(可能与粒子作用范围广有关)^[23]。

4. 分子靶向药物:卡博替尼(Cabozantinib)是一种多靶向的酪氨酸激酶抑制剂,可以抑制 MET、VEGFR、AXL、RET、ROS1 等酪氨酸激酶活性。这些受体酪氨酸激酶在正常细胞和肿瘤细胞生长过程中均发挥作用,在肿瘤形成和转移的过程中这些受体会异常表达,抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤血管生成、打破成骨与破骨细胞动态平衡,卡博替尼通过抑制上述激酶活性从而抑制肿瘤发生、转移、肿瘤血管生成。一项多中心随机双盲对照试验结果显示:接受卡博替尼治疗的转移性甲状腺癌患者的无进展生存期显著延长(11.2 个月比 4.0 个月, $P<0.01$)^[24]。一项Ⅱ期临床试验中,对 171 例晚期前列腺癌患者给予卡博替尼 100 mg/d,维持用药 12 周。结果显示,可评价的患者中 68% 的患者骨扫描结果显著改善,其中 12% 患者骨痛完全缓解,67% 的患者骨痛减轻。治疗组与安慰剂组中位无进展生存期分别为 23.9 周和 5.9 周($RR\ 0.12$, $P<0.01$)^[25]。临床研究显示卡博替尼在多种实体肿瘤骨转移中均是有效的^[26]。目前尚无关于针对肺癌骨转移患者的卡博替尼安全及有效性研究。

非受体酪氨酸激酶 Src 家族是调控细胞转化和信号传导的重要因子,临床前期研究显示 Src 抑制剂可以抑制前体破骨细胞向破骨细胞的转化进而抑制骨转移进展。塞卡替尼是一种 Src 蛋白酪氨酸激酶抑制剂。近期一项小样本Ⅱ期研究提示塞卡替尼二线单药治疗 NSCLC 是有效的^[27]。但目前尚无可靠的临床研究验证塞卡替尼治疗肺癌或骨转移患者的安全性和有效性。

无论是唑来膦酸还是地诺单抗都可以改善肺癌骨转移患者骨骼相关事件的预后。地诺单抗与唑来膦酸在延缓或

预防 SREs 方面疗效相近,地诺单抗在改善生存期方面优于唑来膦酸,但地诺单抗对于防止骨或骨外转移的疗效尚不明确。但正在开展的一些临床试验将有助于进一步认识地诺单抗在肿瘤骨转移治疗上的疗效。一些新型的靶向制剂如镭-223、镭-89、塞卡替尼等也被用于乳腺癌、前列腺癌骨转移的治疗,针对肺癌骨转移患者的疗效尚需进一步研究验证。随着基础研究和临床研究的开展,将为骨转移瘤的治疗提供更多的靶点和安全有效的手段。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [2] De Castro J, García R, Garrido P, et al. Therapeutic potential of denosumab in patients with lung cancer: beyond prevention of skeletal complications[J]. Clin Lung Cancer, 2015, 16(6):431-446. DOI:10.1016/j.clcc.2015.06.004.
- [3] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(16):3150-3157. DOI:10.1200/JCO.2003.04.105.
- [4] Song Z, Zhang Y. Zoledronic acid treatment in advanced non-small cell lung cancer patients with bone metastases[J]. Med Oncol, 2014, 31(4):898. DOI:10.1007/s12032-014-0898-3.
- [5] Holen I, Coleman RE. Anti-tumour activity of bisphosphonates in preclinical models of breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(6):214. DOI:10.1186/bcr2769.
- [6] Hirsh V, Major PP, Lipton A, et al. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(3):228-236. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181651e0e.
- [7] Feng C, Liu X, Li X, et al. Zoledronic acid increases the antitumor effect of gefitinib treatment for non-small cell lung cancer with EGFR mutations[J]. Oncol Rep, 2016, 35(6):3460-3470. DOI:10.3892/or.2016.4741.
- [8] Scagliotti GV, Kosmidis P, de Marinis F, et al. Zoledronic acid in patients with stage III A/B NSCLC: results of a randomized, phase III study[J]. Ann Oncol, 2012, 23(8):2082-2087. DOI:10.1093/annonc/mds128.
- [9] Pandya K, Gajra A, Warsi G, et al. Multicenter, randomized, phase 2 study of zoledronic acid in combination with docetaxel and carboplatin in patients with unresectable stage III B or stage IV non small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2010, 67:330-338. DOI:10.1016/j.lungcan.2009.04.020.
- [10] Jacobs C, Amir E, Paterson A, et al. Are adjuvant bisphosphonates now standard of care of women with early stage breast cancer? A debate from the Canadian Bone and the Oncologist New Updates meeting[J]. J Bone Oncol, 2015, 4(2):54-58. DOI:10.1016/j.jbo.2015.06.001.
- [11] Brown JE, Coleman RE. Denosumab in patients with cancer-a surgical strike against the osteoclast[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(2):110-118. DOI:10.1038/nrclinonc.2011.197.
- [12] Dougall WC, Holen I, González Suárez E. Targeting RANKL in metastasis[J]. Bonekey Rep, 2014, 3:519. DOI:10.1038/bonekey.2014.14.
- [13] Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics[J]. Eur J Cancer, 2016, 53:75-83. DOI:10.1016/j.ejca.2015.09.011.
- [14] Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(35):5132-5139. DOI:10.1200/JCO.2010.29.7101.
- [15] Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(9):1125-1132. DOI:10.1200/JCO.2010.31.3304.
- [16] Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(12):1823-1829. DOI:10.1097/JTO.0b013e31826aec2b.
- [17] Body JJ, Lichinitser M, Tjulandini S, et al. Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastases[J]. Ann Oncol, 2007, 18(7):1165-1171. DOI:10.1093/annonc/mdm119.
- [18] Gartrell BA, Coleman RE, Fizazi K, et al. Toxicities following treatment with bisphosphonates and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitors in patients with advanced prostate cancer[J]. Eur Urol, 2014, 65(2):278-286. DOI:10.1016/j.eururo.2013.05.015.
- [19] Hague C, Logue JP. Clinical experience with radium-223 in the treatment of patients with advanced castrate-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases[J]. Ther Adv Urol, 2016, 8(3):175-180. DOI:10.1177/17562872166629870.
- [20] Hobbs RF, Song H, Watchman CJ, et al. A bone marrow toxicity model for ^{223}Ra alpha-emitter radiopharmaceutical therapy[J]. Phys Med Biol, 2012, 57(10):3207-3222. DOI:10.1088/0031-9155/57/10/3207.
- [21] Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra^{223}) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer[J]. Eur Urol, 2013, 63(2):189-197. DOI:10.1016/j.eururo.2012.09.008.
- [22] Coleman R, Aksnes AK, Naume B, et al. A phase II a, nonrandomized study of radium-223 dichloride in advanced breast cancer patients with bone-dominant disease[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 145(2):411-418. DOI:10.1007/s10549-014-2939-1.
- [23] Guerra Liberal FD, Tavares AA, Tavares JM. Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: a perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153[J]. Appl Radiat Isot, 2016, 110:87-99. DOI:10.1016/j.apradiso.2016.01.003.
- [24] Krajewska J, Olczyk T, Jarzab B. Cabozantinib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 9(1):69-79. DOI:10.1586/17512433.2016.1102052.
- [25] Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(4):412-419. DOI:10.1200/JCO.2012.45.0494.
- [26] VON Klot CJ, Merseburger AS, Kuczyk MA. Novel therapeutic options for second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 4(6):903-908. DOI:10.3892/mco.2016.856.
- [27] Laurie SA, Goss GD, Shepherd FA, et al. A phase II trial of saracatinib, an inhibitor of src kinases, in previously-treated advanced non-small-cell lung cancer: the princess margaret hospital phase II consortium[J]. Clin Lung Cancer, 2014, 15(1):52-57. DOI:10.1016/j.clcc.2013.08.001.

(收稿日期:2015-07-04)

(本文编辑:秦学军)