

文章编号 1006-8147(2019)04-0418-04

综述

乳腺癌骨转移靶向治疗:机制与转化并行

郭启^{1,2}, 张超¹综述, 马育林¹审校

(1. 天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060; 2. 华北石油管理局总医院骨一科, 任丘 062552)

摘要 骨骼是乳腺癌最常见的转移部位。乳腺癌细胞与骨微环境之间存在着相互作用。随着分子机制的深入研究及相关技术的转化应用, 国内外学者陆续提出了多种直接靶向骨转移不同环节的治疗策略, 已经有较多的靶向药物如双膦酸盐类、地诺单抗、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、转化生长因子 β 、类固醇受体共激活因子、甲状腺激素相关蛋白、整合素、靶向骨唾液酸蛋白、基质金属蛋白酶、Dickkopf-1 等进入了临床试验阶段或已获批准用于临床, 但部分潜在靶向仍需深入研究。

关键词 骨转移; 乳腺癌; 靶向治疗

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

骨骼是恶性肿瘤最常见的远处转移部位之一。在转移性乳腺癌患者中, 大约有 65%~75% 的患者会发生骨转移^[1]。骨转移导致一系列骨相关事件(skeletal-related events, SREs)发生: 严重的骨痛、病理性骨折、脊髓受压、需要放疗或手术治疗的骨骼并发症、以及高钙血症等, 使患者失去自理能力、生活质量下降、治疗费用增高等^[2]。骨转移治疗目的是缓解疼痛和预防 SREs 发生。近年来随着乳腺癌骨转移分子机制的深入研究, 国内外学者陆续提出了多种直接靶向骨转移不同环节的治疗策略, 以抑制转移, 降低 SREs 发生, 并延长生存期。

本文基于近 3 年的乳腺癌骨转移分子机制的研究进展及相关技术的转化应用, 围绕着乳腺癌骨转移靶向治疗进行综述。

1 骨生成与骨溶解

正常情况下, 成骨细胞介导的骨生成与破骨细胞介导的骨吸收保持着动态平衡, 这一过程涉及多种化学介质、细胞因子和信号途径。目前骨保护素(osteoprotegerin, OPG)—核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF κ B ligand, RANKL)—核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of NF κ B, RANK) 通路是公认的调节骨吸收的关键信号通路。OPG 与 RANKL 比例的动态平衡是骨骼稳态的基础^[2]。癌细胞分泌 IL-6、IL-8、甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related peptide, PTHrP) 等因子促进成骨细胞表达 RANKL, 作用在单核破骨细胞前

体的 RANK, 促进破骨细胞成熟、活化, 从而促进骨吸收^[3]。骨吸收促进了骨基质中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等因子的释放, 进而促进了癌组织的生长, 最终形成骨溶解的恶性循环^[4](图 1)。

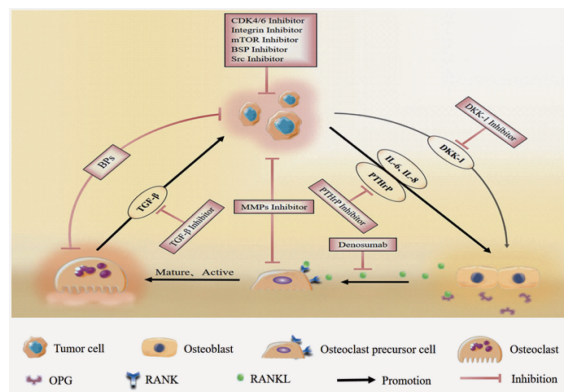


图1 骨溶解恶性循环及治疗靶向示意图

2 骨靶向治疗

2.1 双膦酸盐类(bisphosphonates, BPs) BPs 沉积在矿化的骨基质表面, 在骨溶解时释放。不含氮 BPs 以氯屈膦酸钠为代表, 被破骨细胞代谢成不可水解的细胞毒 ATP 类。含氮 BPs 是通过抑制甲羟戊酸通路中的法尼基二磷酸合成酶而抑制异戊二烯化, 并激活 Ras 等小信号蛋白, 进而抑制破骨细胞的活性, 诱导破骨细胞凋亡^[5]。既往研究表明, BPs 能降低乳腺癌复发率、远处转移率、骨骼并发症发生率以及乳腺癌死亡率^[6]。BPs 可以明确延长乳腺癌患者生存期, 但仅限于治疗开始时已经绝经的女性, 原因可能与绝经前后生殖内分泌、骨骼细胞功能及骨髓基质干细胞等不同有关^[5]。相较 BPs 其它药物, 抑制骨吸收效应最强、临床应用最广的是唑来膦酸, 持续

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81702161); 天津市自然科学基金资助项目(17JCNJC11000); 天津医科大学自然科学基金资助项目(2016KYZQ10)

作者简介 郭启(1978-), 男, 副主任医师, 博士在读, 研究方向: 骨与软组织肿瘤; 通信作者: 马育林, E-mail: mayulintj@163.com。

性使用唑来膦酸可以降低 SREs 发生的风险,并且毒副作用无明显增加^[3]。唑来膦酸已经成为转移性骨肿瘤治疗的重要组成部分。

2.2 地诺单抗(Denosumab) 近期随机临床试验表明:在预防和延迟 SREs、提高生活质量以及毒副作用方面,Denosumab 显著优于唑来膦酸^[9]。同时,Denosumab 对 BPs 治疗无效的高钙血症有显著疗效,因此 Denosumab 或成为治疗恶性肿瘤患者持续性或复发性高钙血症的一个潜在策略^[6]。由于 Denosumab 不依赖于肾功能,因此对合并有肾功能不全而不能使用 BPs 的骨转移患者来说,它是一个新的选择^[7]。

同时,Denosumab 或对具有乳腺癌高危因素、未绝经女性起到预防乳腺癌发生的作用^[8]。这是因为 RANKL 与 RANK 结合可促进上皮细胞增殖及肿瘤形成的过程,所以 Denosumab 可通过抑制 RANKL 与 RANK 的结合起到预防作用。目前全球范围内,根据 Clinical Trials 记录,正在进行的有关 Denosumab 在转移性乳腺癌靶向治疗方面的临床试验见表 1。

3 分子靶向治疗

近年来,随着基础研究和临床研究的深入开展,一些分子靶向制剂也被报道出来。

3.1 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) 既往临床前研究显示:mTOR 抑制剂可以抑制骨髓基质细胞 RANKL 和组织蛋白酶 K 的表达,增加 OPG 分泌,促进成骨细胞的分化,减少骨量丢失^[10]。依维莫司,作为 mTOR 典型的代表,可以恢复 ER 阳性乳腺癌细胞对激素治疗的敏感性^[11]。临床研究显示,在接受非甾体类芳香化酶抑制剂治疗的 ER 阳性的乳腺癌患者中,依维莫司可明显延长无进展生存期,并具有抗肿瘤增殖、抗骨代谢、延缓疾病进展的功效^[12]。mTOR 抑制剂是乳腺癌骨转移靶向治疗的一个国际研究热点。目前全球范围内正在开展的 mTOR 抑制剂靶向骨

转移的临床试验见表 1。

3.2 转化生长因子 β (Transforming growth factor- β , TGF- β) 既往有关 TGF- β 靶向治疗肿瘤的结果并不理想,可能与 TGF- β 具有两面性有关:在肿瘤进展早期,TGF- β 发挥抑癌作用;在肿瘤晚期,TGF- β 发挥促癌作用^[13]。TGF- β 究竟如何以及何时从抑癌作用转变成促癌作用,一直是个国际性研究难点。Xu 等^[13]发现:14-3-3 ζ 是促使 TGF- β 功能状态从抑癌转变为促癌的分子开关。14-3-3 ζ 通过破坏乳腺上皮癌前细胞 P53 蛋白的稳定,使 TGF- β 失去抑癌能力;同时通过稳定 Gli2 蛋白,使之与 Smads 一起激活 PTHrP,进而发挥促癌作用。TGF- β 与 PTHrP 的共表达与乳腺癌的进展、复发和术后生存期有关^[14]。

近期体内外研究表明植物生物碱卤夫酮(halofuginone),能通过靶向 TGF- β 和 BMP 信号传导发挥对乳腺癌、前列腺癌细胞的增殖抑制,以及对骨转移及骨溶解的抑制,而且与唑来膦酸联合使用后抑制骨溶解的效果更明显^[15]。

3.3 类固醇受体共激活因子(steroid receptor coactivator, Src) 既往研究表明:Src 抑制剂达沙替尼有抑制肿瘤生长的作用^[16];Src 表达与 RANK 呈正相关,是调节乳腺癌细胞分化和抗凋亡分子的潜在机制,Src 分子靶向可能有助于三阴性乳腺癌治疗^[17];Src 与癌性骨痛有关,抑制 Src 的活性可能是骨转移患者一种新的止痛策略^[18];达沙替尼与唑来膦酸联合应用,可使 HR 阳性乳腺癌骨转移患者有明确受益且耐受性良好^[19];Src 抑制剂可以逆转乳腺癌细胞对吉西他滨治疗的耐药性,从而恢复吉西他滨抑制肿瘤生长与转移作用^[20]。目前正在进行的有关达沙替尼的临床试验见表 1。

3.4 甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHrP) 既往研究表明,PTHrP 既能促进正常骨骼、乳腺发育,又能促进乳腺癌骨转移,降低体外和体内 PTHrP 的表达均可以显著降低

表 1 正在进行的转移性乳腺癌靶向治疗临床试验

靶点	试验编号	阶段	试验名称	国别
RANKL	NCT01952054	II	Denosumab 对乳腺癌骨转移骨相关标志物的影响	美国
mTOR	NCT03176238	III	依维莫司与依西美坦联合使用对绝经后 HER2(-)、ER(+)转移性乳腺癌患者的疗效研究	澳大利亚
mTOR	NCT00876395	III	依维莫司与曲妥单抗、紫杉醇联合应用对 HER2(+)转移性、晚期乳腺癌患者的疗效研究	美国
mTOR	NCT02216786	II	氟维司群联合 mTOR 抑制剂 AZD2014、依维莫司对 ER(+)转移性、晚期乳腺癌患者的疗效研究	法国
mTOR	NCT01298713	II	他莫昔芬与依维莫司联合应用对抗芳香酶抑制剂耐药的转移性乳腺癌患者的疗效研究	法国
mTOR	NCT01633060	III	BKM120 与氟维司群联合使用对 mTOR 抑制剂治疗后仍进展的 HR(+),HER2(-)晚期或转移乳腺癌患者作用的研究	美国
Src	NCT00820170	II	达沙替尼与紫杉醇联合治疗转移性乳腺癌效果的研究	美国

乳腺癌细胞抑制成骨细胞分化和骨形成的能力^[21]。钙离子敏感受体通过刺激 PTHrP 胞内分泌途径促进乳腺癌细胞的增殖^[22]。PTHrP 与 TGF- β 的共表达与乳腺癌的进展、复发和术后生存期有关;乳腺癌的 PTHrP 表达与骨转移有关,PTHrP 表达可以作为 ER 阴性乳腺癌患者的潜在预后因子^[14]。决明萜醌能通过靶向 PTHrP 抑制雌激素诱发的乳腺癌骨转移的发生^[23]。抗-PTHrP 单克隆抗体对 PTHrP 阳性、三阴性乳腺癌具有明显的抑制细胞增殖,增强化疗药物效果的作用^[24]。

3.5 整合素(Integrin) 整合素是一组广泛分布于细胞表面的跨膜糖蛋白受体,并且对恶性肿瘤的进展和转移都起着至关重要的作用^[25]。整合素 $\alpha\nu$ 是 TGF- β 诱导乳腺癌细胞迁移、维持乳腺癌细胞间质表型的必备条件之一,整合素 $\alpha\nu$ 抑制剂是高表达整合素 $\alpha\nu$ 乳腺癌的有效靶向治疗选择^[26]。临床前研究表明:纳米载体表面修饰的靶向分子可以与骨转移病灶中表达整合素 $\beta 3$ 的肿瘤细胞进行特异性结合,结合后进而促进载体中化疗药物释放(例如多西紫杉醇),从而实现骨转移瘤的靶向治疗^[25]。

3.6 靶向骨唾液酸蛋白(bone sialoprotein,BSP) BSP 是一种高度磷酸化和糖基化的蛋白质,结构上具有整合素 $\alpha\nu\beta 3$ 、 $\alpha\nu\beta 5$ 识别位点,与乳腺癌骨转移发生及预后密切相关^[27]。既往动物实验表明:抑制 BSP 的表达能有效抑制骨转移^[27]。BSP 基因敲除能够降低整合素 $\alpha\nu\beta 3$ 、 $\beta 3$ 水平,进而抑制肿瘤细胞迁移、侵袭及骨骼转移^[28]。因此,BSP 是治疗乳腺癌骨转移的潜在靶向蛋白。

3.7 基质金属蛋白酶(matrix metallo protein, MMPs) 尽管之前有关 MMPs 抑制剂对乳腺癌作用的研究进行到 III 期试验均以失败告终^[12],但近期研究报道:MMP-2 是侵袭性乳腺癌预后不良因素之一。双膦基 MMP-2 抑制剂在体外实验中可以影响乳腺癌细胞和破骨细胞前体的活性,但不影响成骨细胞的活性^[29]。在体内实验中,双膦基 MMP-2 抑制剂能显著抑制肿瘤生长及骨破坏,而且在促癌细胞凋亡方面优于唑来膦酸^[29]。选择性抑制 MMPs 仍可能是乳腺癌骨转移的潜在治疗靶向,未来仍需做进一步探索。

3.8 DKK-1(Dickkopf-1) 既往研究报道:DKK-1 通过不同的信号通路介导乳腺癌转移:(1)通过经典 Wnt 信号途径参与骨转移;(2)通过非经典 Wnt 信号途径参与肺转移^[30]。这表明在通过靶向调控 DKK-1 水平治疗乳腺癌骨转移时可能会加速乳腺癌肺转移。既往研究提示乳腺癌骨转移患者的血清

DKK-1 水平明显升高,整体生存期与 DKK-1 表达水平呈负相关^[31]。近期研究提示 DKK-1 是三阴性乳腺癌的预后不良因素之一^[32]。唑来膦酸和他汀类药物联合应用能显著抑制乳腺癌来源的 DKK-1 水平,进而减弱对 Wnt 信号的阻断,最终抑制骨溶解^[33]。但是,也有研究结果提示 DKK-1 具有抑制肿瘤的作用^[34]。这些不一致的观察结果可能与研究中所采用不同的肿瘤类型、分期、组织起源(上皮或间质)以及细胞亚型有关。因此,调控 DKK-1 水平作为乳腺癌骨转移的潜在治疗靶向还需深入研究。

近年来,随着对乳腺癌骨转移机制的深入理解和研究,已经有较多的靶向药物进入了临床试验阶段或已获批准用于临床。但部分靶向药物的效果及安全性还有待进一步研究。相信在不久的将来,靶向治疗药物必将在提高乳腺癌骨转移患者的预后中发挥更为重要的作用。未来,在不同类别靶向制剂联合应用方面,或者靶向制剂与激素类、内分泌类、化疗类药物联合应用方面或是本领域的主要研究方向之一。

参考文献:

- [1] Schroder J, Fietz T, Kohler A, et al. Treatment and pattern of bone metastases in 1 094 patients with advanced breast cancer – Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study[J]. Eur J Cancer, 2017,79:139
- [2] 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
- [3] Irelli A, Coccione V, Cannita K, et al. Bone targeted therapy for preventing skeletal –related events in metastatic breast cancer[J]. Bone, 2016,87:169
- [4] Strazic –Geljcic I, Guberovic I, Didak B, et al. Gallium, a promising candidate to disrupt the vicious cycle driving osteolytic metastases[J]. Biochem Pharmacol, 2016,116:11
- [5] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta – analyses of individual patient data from randomised trials[J]. Lancet, 2015,386(10001):1353
- [6] Hu M I, Glezerman I, Lebouilleux S, et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment[J]. J Natl Cancer Inst, 2013,105(18):1417
- [7] Festuccia F, Jafari M T, Moiola A, et al. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients[J]. J Nephrol, 2017, 30(2):271
- [8] Sfamos G, Briskin C. A new Achilles Heel in breast cancer[J]. Oncotarget, 2013,4(8):1126
- [9] Sledge G J, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR +/HER2 – Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy[J]. J Clin Oncol, 2017,35(25):2875
- [10] Suvannasankha A, Chirgwin J M. Role of bone –anabolic agents in

- the treatment of breast cancer bone metastases[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(6):484
- [11] Milani A, Geuna E, Mittica G. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: Current evidence and future directions[J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(5):990
- [12] Pantano F, Iuliani M, Zoccoli A, et al. Emerging drugs for the treatment of bone metastasis[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2015, 20(4):637
- [13] Xu J, Acharya S, Sahin O, et al. 14-3-3 ζ turns TGF- β 's function from tumor suppressor to metastasis promoter in breast cancer by contextual changes of Smad partners from p53 to Gli2[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(2):177
- [14] Xu C, Wang Z, Cui R, et al. Co-expression of parathyroid hormone related protein and TGF- β in breast cancer predicts poor survival outcome[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:925
- [15] Juarez P, Fournier P, Mohammad K S, et al. Halofuginone inhibits TGF- β /BMP signaling and in combination with zoledronic acid enhances inhibition of breast cancer bone metastasis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49):86447
- [16] Appel C K, Gallego-Pedersen S, Andersen L, et al. The Src family kinase inhibitor dasatinib delays pain-related behaviour and conserves bone in a rat model of cancer-induced bone pain[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4792
- [17] Li R, Zhang K, Penedo T L, et al. The RANK Pathway in Advanced Breast Cancer: Does Src Play a Role[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2016, 24(1):42
- [18] De Felice M, Lambert D, Holen I, et al. Effects of Src-kinase inhibition in cancer-induced bone pain[J]. *Mol Pain*, 2016, 12:1
- [19] Mitri Z, Nanda R, Blackwell K, et al. TBCRC-010: Phase I/II Study of Dasatinib in Combination with Zoledronic Acid for the Treatment of Breast Cancer Bone Metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23):5706
- [20] Wu Z H, Lin C, Liu M M, et al. Src Inhibition Can Synergize with Gemcitabine and Reverse Resistance in Triple Negative Breast Cancer Cells via the AKT/c-Jun Pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12):e169230
- [21] Zheng L, Zhu K, Jiao H, et al. PTHrP expression in human MDA-MB-231 breast cancer cells is critical for tumor growth and survival and osteoblast inhibition[J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(8):830
- [22] Kim W, Takyar F M, Swan K, et al. Calcium-Sensing Receptor Promotes Breast Cancer by Stimulating Intracrine Actions of Parathyroid Hormone-Related Protein[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18):5348
- [23] Hsu Y L, Tsai E M, Hou M F, et al. Obtusifolin suppresses phthalate esters-induced breast cancer bone metastasis by targeting parathyroid hormone-related protein[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(49):11933
- [24] Camirand A, Fadhil I, Luco A L, et al. Enhancement of taxol, doxorubicin and zoledronate anti-proliferation action on triple-negative breast cancer cells by a PTHrP blocking monoclonal antibody[J]. *Am J Cancer Res*, 2013, 3(5):500
- [25] Ross M H, Esser A K, Fox G C, et al. Bone-Induced Expression of Integrin β 3 Enables Targeted Nanotherapy of Breast Cancer Metastases[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22):6299
- [26] Li Y, Drabsch Y, Pujuguet P, et al. Genetic depletion and pharmacological targeting of α 5 β 1 integrin in breast cancer cells impairs metastasis in zebrafish and mouse xenograft models[J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17:28
- [27] Kovacheva M, Zepp M, Berger S M, et al. Sustained conditional knockdown reveals intracellular bone sialoprotein as essential for breast cancer skeletal metastasis[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14):5510
- [28] Wang J, Wang L, Xia B, et al. BSP gene silencing inhibits migration, invasion, and bone metastasis of MDA-MB-231BO human breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e62936
- [29] Tauro M, Shay G, Sansil S S, et al. Bone-Seeking Matrix Metalloproteinase-2 Inhibitors Prevent Bone Metastatic Breast Cancer Growth[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(3):494
- [30] Zheng W, Pollard J W. What DKK tells where to metastasize[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(10):1146
- [31] Zhou S J, Zhuo S R, Yang X Q, et al. Serum Dickkopf-1 expression level positively correlates with a poor prognosis in breast cancer[J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9:161
- [32] Mariz K, Ingolf J B, Daniel H, et al. The Wnt inhibitor dickkopf-1: a link between breast cancer and bone metastases[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(8):857
- [33] Gobel A, Browne A J, Thiele S, et al. Potentiated suppression of Dickkopf-1 in breast cancer by combined administration of the mevalonate pathway inhibitors zoledronic acid and statins[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 154(3):623
- [34] Rachner T D, Gobel A, Benad-Mehner P, et al. Dickkopf-1 as a mediator and novel target in malignant bone disease[J]. *Cancer Lett*, 2014, 346(2):172

(2018-08-08 收稿)