

地诺单抗靶向治疗乳腺癌骨转移的研究进展

吴 瑕^{1*}, 曲洪澜^{2#}

¹内蒙古民族大学第二临床学院, 内蒙古 牙克石

²内蒙古林业总医院, 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2022年6月13日; 录用日期: 2022年7月6日; 发布日期: 2022年7月14日

摘 要

随着对乳腺癌骨转移机制的不断研究, 乳腺癌骨转移的治疗已从原始的癌痛治疗到现在靶向治疗的新时代, 地诺单抗是一种具有独特作用机制的骨吸收抑制剂, 主要用于骨质疏松的治疗, 现已被批准用于乳腺癌骨转移治疗并且拥有广阔的临床治疗前景。

关键词

地诺单抗, 乳腺癌, 骨转移

Research Progress of Targeted Treatment of Bone Metastasis with Denosumab in Breast Cancer

Xia Wu^{1*}, Honglan Qu^{2#}

¹The Second Clinical College, Inner Mongolia University for Nationalities, Yakeshi Inner Mongolia

²Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi Inner Mongolia

Received: Jun. 13th, 2022; accepted: Jul. 6th, 2022; published: Jul. 14th, 2022

Abstract

With the development of bone metastasis of breast cancer, breast cancer treatment of bone metastases has from the raw pain treatment to now a new era of targeted therapy, Denosumab is a bone resorption inhibitor with a unique mechanism of action, mainly used for the treatment of

*第一作者。

#通讯作者。

osteoporosis, has been approved for the treatment of bone metastasis of breast cancer and has broad clinical treatment prospects.

Keywords

Denosumab, Breast Cancer, Bone Metastasis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 乳腺癌骨转移

乳腺癌是威胁女性生命健康的第一癌症, 国际癌症机构研究显示, 2020 年女性乳腺癌已超过肺癌, 成为最常见的癌症, 估计有 230 万例新发病例[1]。大约 20%~45% 的早期乳腺癌患者会发生转移, 25%~40% 的患者会在癌症开始时发生骨转移[2]。其中, 骨转移是最常见的疾病复发部位, 继发于乳腺癌的骨转移会对患者的生存、活动能力和生活质量产生负面影响。临床上, 骨转移可引起严重的难以耐受的临床不良事件, 由于骨转移在转移性乳腺癌患者中极为常见, 因此骨转移的临床治疗已经成为具有前景的研究方向。

骨骼是一种代谢活跃的器官系统, 在一生中不断重塑。骨形成成骨细胞和骨吸收破骨细胞在骨骼动态微环境中的微妙平衡保持正常的骨重塑和完整性。骨骼中转移性病变的存在会破坏正常的骨微环境, 并破坏关键成分之间的精细平衡。然后, 骨微环境的变化会产生一个恶性循环, 进一步促进骨骼破坏和肿瘤进展[3]。骨吸收需要破骨细胞, 即专门降解骨组织的细胞。破骨细胞活化由核因子 kappaB (RANK)/RANK 配体途径的受体激活剂触发。RANKL/RANK/OPG 系统在 20 世纪 90 年代后期首次被确定为骨重塑的关键调节因子[4]。它由三个主要信号分子组成: 核因子(NF)-kB-配体的细胞因子受体激活剂, NF-kB (RANK)的受体激活剂和可溶性诱饵受体骨蛋白(OPG)。RANKL 是肿瘤坏死因子(TNF)家族的成员, 由成骨细胞, 基质细胞和活性 T 细胞响应于原骨细胞的刺激而产生。一旦 RANKL 与破骨细胞前体表达的受体(RANK)相互作用, 这些受体(RANK)通过 NF-kB 和 Jun N-末端激酶途径被激活, 由此破骨细胞分化增加, 产生的骨吸收从骨基质中调动生长因子, 例如转化生长因子 β (TGF- β), 胰岛素样生长因子, 碱性成纤维细胞生长因子和骨形态发生蛋白(BMP) [5]。这些细胞因子反过来刺激肿瘤增殖并支持肿瘤细胞, 由此产生的恶性循环可能受到骨蛋白的抑制, 这使得抑制 RANK/RANK 配体途径的化合物作为治疗剂的发展[6]。此外, RANKL/RANK 系统在乳腺癌发展中也起着关键作用, 无论是在初始肿瘤发生期间还是在骨骼中形成继发性肿瘤期间。RANKL 可以在乳腺发育过程中促进上皮细胞的存活和增殖, 同时上调 RANK 的表达。RANKL/RANK 系统在上皮-间充质转变 EMT 中是亲活性的, 可以促进细胞迁移和新生血管形成。此外, 与 C-X-C 趋化因子受体型 CXCR4/12 相互作用类似, RANKL 也可以通过 RANKL/RANK 系统将循环乳腺癌细胞吸引到骨基质中[7]。因此, 靶向 RANKL 已成为治疗乳腺癌骨转移的新型治疗靶点。

2. 地诺单抗

地诺单抗是一种全人源单克隆抗体, 可中和核因子 Kappa-B 配体(RANKL)的受体激活剂, 通过破坏 RANK 信号传导, 地诺单抗可防止破骨细胞的融合和活化, 从而减少骨吸收, 这对破骨细胞的形成, 功

能和存活至关重要[8]。此外, 它还可降低绝经后低骨矿物质密度妇女的骨更新标志物并增加骨矿物质密度, 降低绝经后骨质疏松症妇女的骨折风险[9]。临床上经常用于骨质疏松的治疗。FDA 于 2010 年批准在该人群中使用地诺单抗, 适用的患者群体包括乳腺癌, 前列腺癌以及乳腺癌和前列腺癌以外的癌症[10]。药物代谢动力学方面, 地诺单抗表现出非线性、剂量依赖的药代动力学, 具有适度的个体间变异性。皮下注射后, 地诺单抗吸收迅速且持续时间长。在服药后 1 小时内可在血清中检测到地诺单抗, 单次服药后可检测到长达 9 个月的时间。在癌症和骨转移患者中, 每 4 周皮下注射多剂量地诺单抗 120 毫克(批准的预防 SRE 的剂量), 可使血清中地诺单抗浓度累积高达 2.8 倍。术后 6 个月达到稳定状态。稳态血药浓度平均值为 20.5 $\mu\text{g/ml}$ (标准差为 13.5 $\mu\text{g/ml}$), 平均消除半衰期为 28 天。与其他单抗一样, 地诺单抗可能通过网状内皮系统来清除[11]。

3. 地诺单抗对骨转移的临床应用

在一项临床 3 期试验中, 临床激素受体阳性、非转移性乳腺癌的绝经后患者完成了最初的辅助治疗(手术、放疗、化疗或联合治疗)并接受了芳香酶抑制剂治疗, 参加了这项前瞻性、双盲、安慰剂对照试验。患者被分配(1:1)在芳香酶抑制剂治疗期间每 6 个月接受皮下单抗(60 mg)或匹配的安慰剂。主要终点是随机分组后首次临床骨折的时间, 次要终点是意向治疗人群中的无病存活率(定义为从随机到出现局部或远处转移、对侧乳腺癌、继发性癌症或任何原因死亡的首次证据的时间)。1711 名患者被分配到地诺单抗组, 1709 名患者被分配给安慰剂组。中位随访 73 个月, 地诺单抗组 240 例(14.0%)和安慰剂组 287 例(16.8%)发生了无病生存事件。与安慰剂组相比, 地诺单抗组的无病生存率显著提高。地诺单抗组 5 年无病生存率 89.2%, 8 年无病生存率 80.6%, 安慰剂组 5 年 87.3%, 8 年 77.5% [12]。

2011 年 3 月至 2013 年 3 月, 在香港执业癌症研究中心(HKCRC)回顾性分析了接受皮下注射地诺单抗 120 mg Q4W 或静脉注射唑来膦酸(ZA) 4 mg Q4W 直至初选分析截止日期的亚洲绝经后女性雌激素受体阳性晚期乳腺癌。通过临床或常规放射扫描评估的首次研究有症状的骨骼事件(SSE)的时间是主要终点。结果地诺单抗和唑来膦酸首次研究 SSE 的中位时间分别为 14.7 个月和 11.7 个月。与 ZA 组相比, 地诺单抗治疗的患者首次 SSE 的时间明显延迟。在 16 个月的随访中发现 SSE 的发病率增加, 地诺单抗和 ZA 的发病率分别为 2.1%和 10.7%。由此项试验表明, 在 ≥ 60 岁的雌激素受体阳性晚期乳腺癌绝经后妇女中, 与 ZA 相比, 地诺单抗显著降低了发生 SSE 的风险[13]。在一项 2 期试验中, 111 例实体瘤(例如前列腺癌、乳腺癌)或多发性骨髓瘤患者每 4 周接受一次双膦酸盐治疗, 或每 4 或 12 周接受一次地诺单抗(180 mg)治疗。在第 25 周之前首次接受 SRE 检查的患者百分比在地诺单抗组为 8% (6/75), 在唑来膦酸组为 17% (6/35)。与双膦酸盐治疗相比, 地诺单抗治疗对骨更新标志物和破骨细胞生物标志物(TRAP-5b)的抑制更大[14]。

4. 不良反应

骨转移的治疗需要多学科方法。除了全身性抗肿瘤治疗和局部干预外, 双膦酸盐和地诺单抗被开发为骨吸收的直接抑制剂。通过不同的作用机制, 这些骨特异性药物阻断破骨细胞功能。除了焦磷酸盐类似物双膦酸盐外, 地诺单抗是一种新型的骨靶向剂, 它可以帮助预防或延缓骨转移患者骨折等问题, 至少与唑来膦酸盐一样, 并且可以安全地给予肾功能受损的患者, 有效控制病情进展。地诺单抗通常耐受性良好, 副作用发生率低。主要存在的副作用包括颌骨坏死和胃肠道相关事件。大多数不良事件等级较低, 一般来说, 3/4 级不良事件很少见[15]。地诺单抗具有皮下给药的优点, 与双膦酸盐不同, 地诺单抗不会积聚在骨骼中。它的循环半衰期约为 26 天, 与其他单克隆抗体一样, 地诺单抗的清除是通过网状内皮系统, 不依赖于肾脏清除[16]。一项关于地诺单抗在晚期癌症患者中的随机 II 期研究试验纳入了 255

名双膦酸盐幼稚转移性乳腺癌患者。患者被随机分配到不同剂量和方案的地诺单抗或接受唑来膦酸的对照组。尿-N-端肽/肌酐比值(uNTX/Cr)的减少被定义为主要研究终点。总体而言, 每4周给药120 mg的地诺单抗被确定为进一步检查的最佳时间表。与双膦酸盐组相比, 地诺单抗治疗患者严重不良事件发生率较低(9% vs. 16%) [17]。Stopeck等实验表明, 与唑来膦酸相比, 地诺单抗将发生多种SRE的风险降低了23%。地诺单抗在降低平均骨骼发病率(定义为每位患者的SRE数量除以患者的风险时间之比)方面也优于唑来膦酸[18]。

5. 小结

目前, 原发性乳腺肿瘤的骨转移似乎无法治愈, 通过靶向破骨细胞破坏溶骨周期构成了主要的治疗干预。双膦酸盐已被广泛用于治疗乳腺癌骨转移患者, 尽管副作用严重。因此, 迫切需要更有效的治疗方法。地诺单抗的出现有效填补了骨转移靶向治疗领域的空白, 随着更多临床试验的开展和深入研究, 相信未来会给更多患者带来解除病痛的福音。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Irelli, A., Sirufo, M.M., D'Ugo, C., Ginaldi, L. and De Martinis, M. (2020) Real-Life Use of Denosumab 120 mg Every 12 Weeks in Prolonged Treatment over 2 Years of Patients with Breast Cancer Bone Metastases. *Journal of B.U.ON.*, **25**, 1799-1804.
- [3] Tahara, R.K., Brewer, T.M., Theriault, R.L. and Ueno, N.T. (2019) Bone Metastasis of Breast Cancer. In: Ahmad, A., Eds., *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance*, Vol. 1152, Springer, Cham, 105-129. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_7
- [4] Infante, M., Fabi, A., Cognetti, F., Gorini, S., Caprio, M. and Fabbri, A. (2019) RANKL/RANK/OPG System beyond Bone Remodeling: Involvement in Breast Cancer and Clinical Perspectives. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-1001-2>
- [5] Kitazawa, S. and Kitazawa, R. (2002) RANK Ligand Is a Prerequisite for Cancer-Associated Osteolytic Lesions. *The Journal of Pathology*, **198**, 228-236. <https://doi.org/10.1002/path.1199>
- [6] Yin, J.J., Pollock, C.B. and Kelly, K. (2005) Mechanisms of Cancer Metastasis to the Bone. *Cell Research*, **15**, 57-62. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290266>
- [7] Min, J.K., Kim, Y.M., Kim, Y.M., Kim, E.C., Gho, Y.S., Kang, I.J., Lee, S.Y., Kong, Y.Y. and Kwon, Y.G. (2003) Vascular Endothelial Growth Factor Up-Regulates Expression of Receptor Activator of NF- κ B (RANK) in Endothelial Cells. Concomitant Increase of Angiogenic Responses to RANK Ligand. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 39548-39557. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300539200>
- [8] Body, J.J., Bone, H.G., De Boer, R.H., Stopeck, A., Van Poznak, C., Damiao, R., et al. (2015) Hypocalcaemia in Patients with Metastatic Bone Disease Treated with Denosumab. *European Journal of Cancer*, **51**, 1812-1821. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.016>
- [9] Lewiecki, E.M. (2009) Denosumab Update. *Current Opinion in Rheumatology*, **21**, 369-373. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32832ca41c>
- [10] Yee, A.J. and Raje, N.S. (2012) Denosumab, a RANK Ligand Inhibitor, for the Management of Bone Loss in Cancer Patients. *Clinical Interventions in Aging*, **7**, 331-338. <https://doi.org/10.2147/CIA.S14566>
- [11] Gül, G., Sendur, M.A., Aksoy, S., Sever, A.R. and Altundag, K. (2016) A Comprehensive Review of Denosumab for Bone Metastasis in Patients with Solid Tumors. *Current Medical Research and Opinion*, **32**, 133-145. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1105795>
- [12] Gnant, M., Pfeiler, G., Steger, G.G., Egle, D., Greil, R., Fitzal, F., Wette, V., Balic, M., Haslbauer, F., Melbinger-Zeinitzer, E., Bjelic-Radusic, V., Jakesz, R., Marth, C., Sevela, P., Mlineritsch, B., Exner, R., Fesl, C., Frantal, S., Singer, C.F. and Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (2019) Adjuvant Denosumab in Postmenopausal Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer (ABCSCG-18): Disease-Free Survival Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 339-351. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30862-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30862-3)

-
- [13] Zhang, C., Zhang, F., Liang, G., Zeng, X., Yu, W., Jiang, Z., *et al.* (2018) Denosumab versus Zoledronic Acid for Preventing Symptomatic Skeletal Events in Asian Postmenopausal Women with Oestrogen-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: An Outcome Analyses with a Mean Follow-Up of 3 Years. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **19**, Article No. 424. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2338-6>
- [14] Fizazi, K., Lipton, A., Mariette, X., Body, J.J., Rahim, Y., Gralow, J.R., Gao, G., Wu, L., Sohn, W. and Jun, S. (2009) Randomized Phase II Trial of Denosumab in Patients with Bone Metastases from Prostate Cancer, Breast Cancer, or Other Neoplasms after Intravenous Bisphosphonates. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 1564-1571. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.2146>
- [15] O’Carrigan, B., Wong, M.H.F., Willson, M.L., Stockler, M.R., Pavlakis, N. and Goodwin, A. (2017) Bisphosphonates and Other Bone Agents for Breast Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 10, Article No. CD003474. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003474.pub4>
- [16] Baron, R., Ferrari, S. and Russell, R.G. (2011) Denosumab and Bisphosphonates: Different Mechanisms of Action and Effects. *Bone*, **48**, 677-692. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>
- [17] Lipton, A., Steger, G.G., Figueroa, J., Alvarado, C., Solal-Celigny, P., Body, J.J., de Boer, R., Berardi, R., Gascon, P., Tonkin, K.S., Coleman, R., Paterson, A.H., Peterson, M.C., Fan, M., Kinsey, A. and Jun, S. (2007) Randomized Active-Controlled Phase II Study of Denosumab Efficacy and Safety in Patients with Breast Cancer-Related Bone Metastases. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 4431-4437. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8604>
- [18] Stopeck, A.T., Lipton, A., Body, J.J., Steger, G.G., Tonkin, K., de Boer, R.H., Lichinitser, M., Fujiwara, Y., Yardley, D.A., Viniegra, M., Fan, M., Jiang, Q., Dansey, R., Jun, S. and Braun, A. (2010) Denosumab Compared with zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients with Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 5132-5139. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7101>