

· 综 述 ·

核因子 κ B 受体活化因子配体抑制剂地舒单抗 在肺癌骨转移中的应用*

罗详冲¹综述,王周清¹,毛贵兵¹,安 乐¹,朱家宏¹,陶娥红¹,孙丽飞¹,王胜飞¹,李高峰^{2△}审校
(1. 曲靖市第二人民医院心胸外科,云南 曲靖 655000;2. 云南省肿瘤医院胸外二科,云南 昆明 650118)

[摘 要] 目前,随着基因靶向治疗和免疫治疗在肺癌领域中取得巨大突破,晚期肺癌患者总生存期(OS)显著延长,但发生远处骨转移及骨相关事件(SRE),如骨痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症等风险也随之增大,严重影响了患者的生活质量。因此,在全身治疗基础上应积极预防和治疗骨转移及 SRE 治疗。临床研究表明,核因子 κ B 受体活化因子(RANK)配体(RANKL)/RANK/骨保护素信号通路在肿瘤骨转移中发挥着重要作用,阻断该通路能有效预防和治疗 SRE。RANKL 抑制剂地舒单抗(商品名:安加维)是一种人免疫球蛋白 G2 单克隆抗体,可特异性结合 RANKL 而阻断破骨细胞参与的 RANKL/RANK/骨保护素信号通路激活,最终发挥预防骨转移及 SRE 的作用。与双磷酸盐类药物比较,地舒单抗疗效显著,能明显延长患者 OS 和 SRE 的发生时间。同时,地舒单抗还具有抗肿瘤作用。该文就地舒单抗的作用机制、临床研究及安全性等方面的最新研究进行了阐述,以期为临床医生提供参考。

[关键词] 核因子 κ B 受体活化因子配体抑制剂; 地舒单抗; 肺癌; 骨转移; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.07.021

中图法分类号:R734.2

文章编号:1009-5519(2023)07-1181-05

文献标识码:A

Application of Denosumab, a inhibitor of receptor activator of the nuclear factor- Kappa B ligand in bone metastasis in lung cancer*

LUO Xiangchong¹,WANG Zhouqing¹,MAO Guibing¹,AN Le¹,ZHU Jiahong¹,
TAO Ehong¹,SUN Lifei¹,WANG Shengfei¹,LI Gaofeng^{2△}

(1. Department of Cardiothoracic Surgery, Qujing Second People's Hospital, Qujing,
Yunnan 655000, China; 2. Department of Second Thoracic Surgery, Yunnan Cancer Hospital,
Kunming, Yunnan 650118, China)

[Abstract] At present, with the great breakthrough of gene targeted therapy and immunotherapy in the field of lung cancer, the overall survival(OS) of patients with advanced lung cancer has been significantly prolonged, however, there is an increased risk of distant bone metastases and skeletal related events(SRE), such as bone pain, pathological fractures, spinal cord compression and hypercalcemia, which has seriously affected patients' quality of life. Therefore, on the basis of systemic therapy, bone metastasis and SRE should be actively prevented and treated. Clinical studies have shown that receptor activator of the nuclear factor-kappa B ligand(RANKL)/receptor activator nuclear factor- κ B(RANK)/osteoprotegerin(OPG) signaling pathway plays an important role in tumor bone metastasis, and blocking this pathway can prevent and treat SRE. RANKL inhibitor Denosumab is a human immunoglobulin G2 (IgG2) monoclonal antibody that specifically binds RANKL and blocks the activation of RANKL/RANK/OPG signaling pathway involved by osteoclasts, and finally play a role in preventing bone metastasis and SRE. Compared with bisphosphonates, Denosumab has significant efficacy and can significantly prolong the OS and the occurrence time of SRE. At the same time, Denosumab also has anti-tumor effects. This article reviews the latest research on the mechanism of action, clinical research and safety of Denosumab, in order to provide reference for clinicians.

* 基金项目:云南省万人计划“名医”专项基金项目(C20096);云南省卫生健康委员会医学领军人才培养计划基金项目(L-2019028)。

△ 通信作者, E-mail:ligaofenghl@126.com。

[Key words] Inhibitor of receptor activator of the nuclear factor-Kappa B ligand; Denosumab; Lung cancer; Bone metastasis; Review

肺癌是目前全球发病率及死亡率均居前列的恶性肿瘤,因其发病的隐匿性,约 80% 的患者确诊时已为晚期^[1]。骨转移是晚期肺癌患者主要的远处转移部位之一,肺癌骨转移发生率为 30%~40%^[2],其好发于脊柱和躯干骨近端。骨转移根据病变特点分为溶骨型、成骨型和混合型 3 种类型,肺癌骨转移大多数表现为溶骨型病变^[3]。骨转移可引起骨痛、病理性骨折、脊柱不稳、脊髓受压、高钙血症等骨相关事件(SRE),通常预示患者生活质量下降和总生存期(OS)缩短^[4]。因此,在控制原发灶的基础上应积极采取多学科综合治疗模式,如手术、放疗、化疗、介入治疗、基因靶向、免疫治疗、骨改良药物治疗等预防和治疗骨转移 SRE 的发生,以期提高患者生活质量和延长 OS。有研究表明,一旦确诊肺癌骨转移应积极考虑使用骨改良药物治疗,国内目前预防和治疗骨转移 SRE 的药物主要有双磷酸盐类,如帕米膦酸二钠、唑来膦酸、因卡膦酸二钠及伊班膦酸钠等^[5-6]和核因子 κ B 受体活化因子(RANK)配体(RANKL)抑制剂,如地舒单抗(商品名:安加维)^[7]。地舒单抗是一种人免疫球蛋白 G2 单克隆抗体,可特异性结合 RANKL 而阻断破骨细胞参与的 RANKL/RANK/骨保护素(OPG)信号通路激活,进而抑制破骨细胞的活化与成熟,减少骨质破坏,最终达到预防 SRE 的作用^[8]。与双磷酸盐类药物比较,地舒单抗疗效显著,能明显延长患者 OS 和 SRE 的发生时间^[9]。此外,地舒单抗还具有抗肿瘤作用^[10]。现将地舒单抗作用机制、临床研究及不良反应等方面的最新研究综述如下,以为临床医师提供参考。

1 作用机制

有研究表明,RANKL/RANK/OPG 信号通路是维持骨吸收与骨形成动态平衡的关键通路^[11]。RANKL、RANK、OPG 均属于肿瘤坏死因子及其受体超家族成员。RANK 主要表达于破骨细胞前体细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞和成纤维细胞等巨噬细胞和单核细胞系表面^[12]。RANK 本身无催化活性,需与 RANKL 结合才能被激活。RANKL 作为 RANK 的配体,表达于成骨细胞、间质细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等多种细胞^[13],能特异性结合破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面的 RANK,进而激活下游信号通路,如核因子 κ B 途径、c-Jun 氨基末端激酶途径、蛋白激酶 B 途径等,最终诱导破骨细胞分

化和成熟而发挥骨吸收破骨作用^[14]。OPG 属于 RANKL 分泌性诱骗受体,表达于成骨细胞、肺、心脏、肝、淋巴结、骨髓、B 淋巴细胞等^[15]多种组织和细胞中,其作用是与 RANK 竞争性结合 RANKL 而诱导破骨细胞凋亡,抑制破骨细胞前体细胞与破骨细胞介导的骨吸收作用^[16]。

当肺癌发生骨转移时发生溶骨性破坏的机制是恶性肿瘤细胞激活破骨细胞导致骨吸收^[17]。同时,被破坏溶解的骨基质分泌释放多种细胞生长因子,如转化生长因- β 、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子和活化素等,以上细胞因子又可促进肿瘤细胞在骨基质中生长和侵袭,更多细胞因子被释放进一步造成骨质破坏而形成恶性循环^[18]。在上述过程中,RANK/RANKL/OPG 信号通路发挥了至关重要的调控作用。地舒单抗属于一种单克隆抗体,可与破骨细胞前体细胞或破骨细胞表面的 RANK 竞争性结合 RANKL,阻断 RANK/RANKL/OPG 信号通路的激活,最终抑制破骨细胞的分化与成熟,减少骨质破坏溶解,打破肺癌骨转移的恶性循环^[8]。此外,地舒单抗具有直接和间接的抗肿瘤作用^[10]。

2 临床研究

地舒单抗由美国安进公司研发,目前,在全球先后获批用于多发性骨髓瘤和实体瘤骨转移患者中 SRE 的预防^[19];治疗不可手术切除或手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤患者^[20];治疗骨折高风险绝经后妇女的骨质疏松症^[21]等。基于一系列临床研究的探索,美国国立综合癌症网络指南及欧洲肿瘤内科学会指南均推荐地舒单抗用于晚期肺癌骨转移的治疗^[22]。

一项随机Ⅲ期临床研究评估了地舒单抗与唑来膦酸治疗肺癌骨转移患者的 OS 和安全性,纳入的 811 例肺癌患者,随机分为地舒单抗组(皮下注射地舒单抗 120 mg)和唑来膦酸组(静脉注射唑来膦酸 4 mg),使用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险模型对非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌患者的 OS 和安全性进行了探索性分析,结果显示,与唑来膦酸组比较,地舒单抗组患者中位 OS 明显延长(分别为 8.9、7.7 个月),死亡风险降低了 20.0%;NSCLC 骨转移患者中地舒单抗组患者中位 OS 较唑来膦酸组延长了 1.5 个月(分别为 9.5、8.0 个月),死亡风险降低

了 22%；NSCLC 的鳞状细胞癌患者中地舒单抗组患者中位 OS 较唑来膦酸组延长了 2.2 个月(分别为 8.6、6.4 个月),死亡风险降低了 32.0%；小细胞肺癌骨转移患者中地舒单抗组患者中位 OS 较唑来膦酸组延长了 2.5 个月(分别为 7.6、5.1 个月),获益更为显著；2 组患者整体的治疗相关不良事件发生率相似,地舒单抗组和唑来膦酸组患者严重不良事件、低钙血症发生率分别为 66.0%、72.9%和 8.6%、3.8%；与颌骨坏死累积发生率相似^[23]。

另一项临床研究评估了地舒单抗对非鳞 NSCLC 骨转移患者 OS 的影响,纳入的 149 例肺癌患者,52 例接受地舒单抗治疗(地舒单抗组),51 例接受唑来膦酸治疗(唑来膦酸组),46 例未接受治疗(未接受治疗组),结果显示,地舒单抗组、唑来膦酸组和未接受治疗组患者中位 OS 分别为 21.4、12.7、10.5 个月,SRE 发生率分别为 21.0%、29.0%、17.0%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。多因素分析结果显示,与唑来膦酸比较,地舒单抗能显著延长非鳞 NSCLC 骨转移患者 OS^[24]。然而有临床试验评估了标准一线化疗联合地舒单抗治疗晚期 NSCLC 的疗效,结果显示,地舒单抗联合标准一线化疗治疗晚期 NSCLC 患者无进展生存期和 OS 的改善,差异均无统计学意义($P>0.05$),在亚组分析中也没有显著的获益^[25]。针对 SRE 的预防和治疗地舒单抗也显示出了良好的疗效。一项单臂研究评估了地舒单抗治疗 NSCLC 相关的双膦酸盐难治性恶性肿瘤高钙血症的有效性,结果显示,地舒单抗用于治疗双膦酸盐难治性恶性肿瘤高钙血症的疗效好。1 例患者在治疗后第 4 天使用地舒单抗 120 mg 治疗后校正血清钙小于 11.5 mg/dL,并在 70 d 内校正血清钙控制良好而无需进一步治疗^[26]。

此外,随着以程序性死亡蛋白 1/程序性死亡蛋白配体 1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 为首的免疫检查点抑制剂(ICIs)在肺癌领域中取得瞩目的效果,免疫联合治疗成为趋势和热点^[27]。一项晚期黑色素瘤或肺癌患者接受免疫联合地舒单抗治疗的观察性研究的亚组分析结果显示,166 例患者出现最佳应答反应的 NSCLC 患者均接受了地舒单抗联合 ICIs 治疗,总缓解率为 18.8%,疾病控制率为 58.0%,疾病稳定率为 25.3%^[28]。另一项临床研究旨在评估 RANKL 抑制剂——地舒单抗联合 ICIs 治疗 NSCLC 患者的疗效,纳入的 69 例 NSCLC 患者接受 ICIs,如伊匹单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗或阿特珠单抗联合地舒单抗治疗。结果显示,患者中位 OS 为 6.3 个月,中位无进展生存期为 2.8 个月,总缓解率为

18.8%,疾病控制率为 40.6%,联合治疗超过 3 个月的患者中位 OS 为 11.5 个月,而小于 3 个月的患者中位 OS 为 3.6 个月。达到完全缓解和部分缓解者占 18.8%,6 个月生存率为 100.0%,1 年生存率为 69.2%。大多数患者对地舒单抗耐受良好,最常见的不良事件为低钙血症^[29]。表明免疫治疗联合地舒单抗治疗晚期肺癌具有很大的潜能,能延长患者 OS 且安全性较好,未来需要大量前瞻性临床试验评估地舒单抗和 ICIs 的协同效应,以及地舒单抗使用的时机和持续时间。

3 安全性及使用注意事项

由于地舒单抗不经过肝脏代谢,且对经过细胞色素 P4503A4 酶代谢产生的药物药代动力学不会产生影响,同时,不经过肾脏清除,通过淋巴管内皮细胞中的溶酶体降解及淋巴结的免疫细胞吞噬^[30]。因此,肝、肾功能损伤对地舒单抗的药代动力学无影响,与双膦酸盐比较,其不会对肾功能造成损害,安全性方面整体表现良好。一系列临床研究表明,地舒单抗治疗过程中发生的治疗相关不良事件有低钙血症、颌骨坏死、呼吸困难、呼吸衰竭、肺炎、恶心、疲劳、贫血、背痛、发热、便秘、食欲下降、非典型股骨骨折、过敏反应等^[23-24,28-32]。

鉴于地舒单抗的生物学特性,使用时应注意:(1)该药只能通过皮下注射,不能皮内、静脉或肌肉输注;(2)在使用地舒单抗时应补充维生素 D、钙、镁,同时,应密切监测血钙水平以预防低钙血症;(3)在使用地舒单抗治疗前和期间应对口腔进行检查且避免牙科侵入性手术;(4)由于该药的药代动力学不受体重、年龄、性别、种族,以及肝、肾功能的影响,因此,不同体重、年龄、性别、种族,以及肝、肾功能者无需调整剂量;(5)对该药过敏者应禁用;(6)既往使用过或无法耐受双膦酸盐治疗者可使用地舒单抗,但二者不建议同时使用;(7)地舒单抗联合免疫治疗或靶向药物并未增加新的不良反应,疗效及安全性可期。

4 小结与展望

地舒单抗作为一种单克隆抗体 RANKL 抑制剂,在晚期肺癌骨转移中表现出良好的疗效及安全性,与其他骨改良药物,如双膦酸盐比较,具备很大的临床优势,为肺癌骨转移患者提供了新的选择。但关于该药的更多探索与研究值得期待:(1)应确定地舒单抗治疗的最佳时机,如与其他抗肿瘤药物联合应用的排序问题和持续使用时间,以及用于评估患者疗效的骨代谢标志物,如骨特异性碱性磷酸酶和 I 型胶原交联氨基末端肽等;(2)应进一步探索地舒单抗与免疫治

疗,如程序性死亡蛋白 1/程序性死亡蛋白配体 1 抑制剂、化疗、靶向药物,以及表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂、间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂或抗血管生成药物,如贝伐珠单抗等抗肿瘤的潜在协同作用;(3)目前,地舒单抗在肺癌领域中的研究数据仍较少,期待更多横向纵向对比的大样本前瞻性研究。相信随着更多研究的深入,地舒单抗将为肺癌患者提供更广阔的治疗前景。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70 (1): 7-30.

[2] NIU Y, LIN Y, PANG H, et al. Risk factors for bone metastasis in patients with primary lung cancer: A systematic review [J]. Medicine, 2019, 98(3): e14084.

[3] FORNETTI J, WELM A L, STEWART S A. Understanding the bone in cancer metastasis [J]. J Bone Miner Res, 2018, 33 (12): 2099-2113.

[4] ZHENG X Q, HUANG J F, LIN J L, et al. Incidence, prognostic factors, and a nomogram of lung cancer with bone metastasis at initial diagnosis: A population-based study [J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(4): 367-379.

[5] D' ORONZO S, WOOD S, BROWN J E. The use of bisphosphonates to treat skeletal complications in solid tumours [J]. Bone, 2021, 147: 115907.

[6] MBESE Z, ADERIBIGBE B A. Bisphosphonate-based conjugates and derivatives as potential therapeutic agents in osteoporosis, Bone cancer and metastatic bone cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6869.

[7] DELIGIORGI M V, TRAFALIS D T. Repurposing denosumab in lung cancer beyond counteracting the skeletal related events: An intriguing perspective[J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 20(11): 1331-1346.

[8] YASUDA H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39 (1): 2-11.

[9] BOZZO A, DENG J, ABBAS U, et al. Which

bone-modifying agent is associated with better outcomes in patients with skeletal metastases from lung cancer? A systematic review and network meta-analysis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2021, 479(9): 2047-2057.

[10] DEGROOT A F, APPELMAN-DIJKSTRA N M, VANDERBURG S H, et al. The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors-A systematic review[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 62: 18-28.

[11] CASIMIRO S, VILHAIS G, GOMES I, et al. The roadmap of RANKL/RANK pathway in cancer[J]. Cells, 2021, 10(8): 1978.

[12] TOBEIHA M, MOGHADASIAN M H, AMIN N, et al. RANKL/RANK/OPG pathway: A mechanism involved in exercise-induced bone remodeling [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 6910312.

[13] ONO T, HAYASHI M, SASAKI F, et al. RANKL biology: Bone metabolism, the immune system, and beyond[J]. Inflamm Regen, 2020, 40: 2.

[14] MATSUMOTO T, ENDO I. RANKL as a target for the treatment of osteoporosis[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 91-105.

[15] HABIBIE H, ADHYATMIKA A, SCHAAFSMA D, et al. The role of osteoprotegerin(OPG) in fibrosis: Its potential as a biomarker and/or biological target for the treatment of fibrotic diseases [J]. Pharmacol Ther, 2021, 228: 107941.

[16] UDAGAWA N, KOIDE M, NAKAMURA M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways [J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 19-26.

[17] CLEZARDIN P, COLEMAN R, PUPPO M, et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers[J]. Physiol Rev, 2021, 101(3): 797-855.

[18] FORNETTI J, WELM A L, STEWART S A. Understanding the bone in cancer metastasis [J]. J Bone Miner Res, 2018, 33 (12): 2099-2113.

[19] GOLDSTEIN D A. Denosumab for bone lesions

- in multiple myeloma-what is its value [J]. *Haematologica*, 2018, 103(5):753-754.
- [20] LIPPLAA A, DIJKSTRA S, GELDERBLOM H. Challenges of denosumab in giant cell tumor of bone, And other giant cell-rich tumors of bone[J]. *Curr Opin Oncol*, 2019, 31(4):329-335.
- [21] DEEKS E D. Denosumab: A review in postmenopausal osteoporosis[J]. *Drugs Aging*, 2018, 35(2):163-173.
- [22] 董智, 赵军, 柳晨, 等. 肺癌骨转移诊疗专家共识 (2019 版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(4):187-207.
- [23] SCAGLIOTTI G V, 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.
- [24] UDAGAWA H, NIHO S, KIRITA K, et al. Impact of denosumab use on the survival of untreated non-squamous non-small cell lung cancer patients with bone metastases[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(6):1075-1082.
- [25] PETERS S, DANSON S, EJEDEPANG D, et al. Combined, patient-level, analysis of two randomised trials evaluating the addition of denosumab to standard first-line chemotherapy in advanced NSCLC-The ETOP/EORTC SPLENDOR and AMGEN-249 trials[J]. *Lung Cancer*, 2021, 161:76-85.
- [26] DINH K, NARLA R R. Single dose of denosumab effective for management of bisphosphonate-refractory hypercalcemia of malignancy related to non-small cell lung cancer[J]. *J Endocr Soc*, 2021, 5(Suppl 1):223-225.
- [27] SHEN X, HUANG S, XIAO H, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 plus CTLA-4 antibodies± other therapies in lung cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2023, 30(1):3-8.
- [28] LIEDE A, HEMANDEZ R K, WADE S W, et al. An observational study of concomitant immunotherapies and denosumab in patients with advanced melanoma or lung cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(12):e1480301.
- [29] CAO Y, AFZAL M Z, SHIRAI K. Does denosumab offer survival benefits? Our experience with denosumab in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(8):4668-4677.
- [30] Amgen Manufacturing Limited. Prolia-(denosumab) injection, for subcutaneous use: US prescribing information [EB/OL]. (2018-01-22)[2021-12-17]. Prolia® (denosumab) http://pi.amgen.com/united_states/prolia/prolia_pi.pdf.
- [31] CHEN J, ZHOU L, LIU X, et al. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis [J]. *Int J Clin Pharm*, 2021, 43(1):2-10.
- [32] OKUMA S, MATSUDA Y, NARIAI Y, et al. A retrospective observational study of risk factors for denosumab-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases from solid cancers [J]. *Cancers*, 2020, 12(5):1209-1212.
- (收稿日期:2022-06-21 修回日期:2022-11-13)