

RANK/RANKL/OPG 信号通路在骨巨细胞瘤治疗中的作用

崔晓龙¹, 白锐²

(1. 内蒙古医科大学 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学第二附属医院 小儿骨科)

摘要: 骨巨细胞瘤(giant cell tumor of bone, GCTB)一般被认为是交界性肿瘤,部分病人表现出一定的恶性倾向。GCTB的发病机制尚未明确,手术切除是其主要治疗方法,但对于术后复发或无法进行手术切除的病人仍没有标准的治疗方案。RANK 信号通路是骨重建的关键通路,已被明确发现其参与 GCTB 的发生和发展。本文综述了 RANK 通路在 GCTB 发生发展和治疗中的作用,为其临床诊断和治疗提供帮助。

关键词: 骨巨细胞瘤;信号通路;发病机制;靶向治疗

中图分类号: R738.1

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2021)01-0096-04

ROLE OF RANK / RANKL / OPG SIGNALING PATHWAY IN THE TREATMENT OF GIANT CELL TUMOR OF BONE

CUI Xiao-long, BAI Rui

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059 China)

Abstract: Giant cell tumor of bone (giant cell tumor of bone,GCTB) is generally regarded as a borderline tumor, and some patients show a certain malignant tendency. The pathogenesis of GCTB is not clear, and surgical resection is the main treatment, but there is still no standard treatment for patients with postoperative recurrence or unable to undergo surgical resection. RANK signal pathway is the key pathway of bone remodeling, and it has been clearly found that it is involved in the occurrence and development of GCTB. This article reviews the role of RANK pathway in the occurrence, development and treatment of GCTB, and provides help for its clinical diagnosis and treatment.

Key words: giant cell tumor of bone; signal pathway; pathogenesis; targeted therapy

骨巨细胞瘤(giant cell tumor of bone, GCTB)属于交界性肿瘤伴广泛的溶骨性缺损和骨破坏。1940年, Jaff 根据单核基质细胞占比及其异型性、核分裂情况确定了 GCTB 的名称。WHO 将其定义为潜在的侵袭性恶性肿瘤^[1]。组织学上, GCTB 由散在分布的破骨细胞样多核巨细胞、成纤维细胞样单核梭形基质细胞和其他单核细胞组成,其中单核梭形基质细胞已被证明是 GCTB 的肿瘤成分^[2],通过表达和分泌多种趋化因子诱导多核巨细胞的形成、促进肿瘤的发生^[3],而多核巨细胞是肿瘤的反应性破骨细胞^[4]。

GCTB 占有原发性骨肿瘤的 4% ~ 9%, 占良性骨肿瘤的 20%, 女性略高于男性^[5-7], 也有研究发现中国人群中男性更多见且发病率更高^[8-10], 好发年龄为 20 ~ 40 岁, 常见于四肢长骨骨骺端上下, 其中膝关节上下尤其是胫骨近端是最常见的部位^[11], 多表现为单处病变, 多中心病变较为罕见^[12], 约有 1% ~ 5% 的病例出现肺转移, 肺部转移瘤多为良性, 手术切除预后良好^[13]。

GCTB 具有局部侵袭性和破坏性, 生长迅速, 破坏骨骼并扩散到周围软组织, 主要临床表现为局部疼痛、肿胀、畸形和关节活动受限, 偶尔出现神经压

收稿日期: 2020-10-06; 修回日期: 2020-12-23

基金项目: 国家自然科学基金(8166110173)

作者简介: 崔晓龙(1994-), 男, 内蒙古医科大学 2018 级在读硕士研究生。

通讯作者: 白锐, 主任医师, E-mail: bairuiandaiqing@126.com 内蒙古医科大学第二附属医院小儿骨科, 010030

迫和病理性骨折^[13]。GCTB潜在的恶性倾向和高复发率使其治疗成为一大难题,GCTB的复发率在文献报道中不断上升,广泛手术切除的复发率为20%,病灶内刮除术的复发率则更高,这可能是由于残留的单核基质细胞重新增殖形成的^[16],骶骨和足部骨骼是最常见的复发部位^[11]。无论是原发性还是复发性GCTB,手术切除都是首选的治疗方案^[15,16],对于无法手术切除的,目前常用RANKL单克隆抗体地诺单抗治疗。探索GCTB发病机制的最新进展对于开发像GCTB这样以局部溶骨性破坏为特征的原发性骨肿瘤的治疗方法具有重大意义。本文综述了RANK/RANKL/OPG信号通路在GCTB发生和治疗中的作用,旨在通过对GCTB研究现状的探讨进一步揭示其发病机制,展望未来的研究方向,为临床诊断和治疗提供帮助。

2 RANK通路在正常骨重建和GCTB中的作用

骨骼在破骨细胞和成骨细胞的作用下经历着不断的重塑,此过程的平衡是维持正常骨量的关键,RANK通路是骨重建的关键信号通路,核因子- κ B(NF- κ B)受体激活剂(RANK)及其配体(RANKL)和骨保护素(OPG)是RANK通路的主要组成部分。正常生理条件下,成骨细胞产生RANKL,在破骨细胞前体表面与RANK结合诱导其分化为多核破骨细胞,并激活破骨细胞导致骨吸收,随后破骨细胞可能产生一种或多种对成骨细胞有营养作用的因子,促进成骨细胞生成新骨,OPG由成骨细胞和成骨基质干细胞分泌,它通过与RANKL结合,阻止RANKL与RANK的相互作用,保护骨骼免受过度的骨吸收,RANKL和OPG的相互平衡是破骨细胞生成、骨重塑以及维持骨量和骨骼完整性的重要决定因素^[2,7,17]。

GCTB的发病机制可能就是由于RANKL-RANK相互作用,导致破骨细胞活化,从而产生溶骨表现^[18]。GCTB不仅表达破骨细胞表达的基因,其单核基质细胞也分泌高水平的RANKL,具有成骨细胞的特征,Grimaud等人^[19]检测到GCTB病人血清中RANKL的浓度高于对照组。许多研究已经探讨了GCTB单核基质细胞RANKL表达增加的潜在原因,Morgan T等人^[20]在体外分离培养的GCTB基质细胞中发现RANKL表达明显下降,这表明RANKL的表达并不全依赖于肿瘤基质细胞,它受体内多种内源性激素和因子的调节。RANKL将破骨细胞前体从

血液募集到肿瘤中,与破骨细胞前体表达的RANK相互结合,诱导、刺激其分化为多核破骨细胞^[2,4,21],与正常骨重建类似,破骨细胞可能产生一个或多个对GCTB单核基质细胞有营养作用的因子,Dougall WC等人^[17]的研究发现,GCTB的单核基质细胞通过RANK通路分泌一些细胞因子和肿瘤源性生长因子,这些因子增加了成骨细胞RANKL的表达或降低了OPG的表达,使RANKL/OPG的比值增加,导致破骨细胞分化和功能增强,加速骨溶解和吸收。由于破骨细胞活性增强,骨骼微环境中发生了许多变化,例如钙水平的增加使骨基质释放活化生长因子,并增加了骨源性生长因子的生成,导致破骨细胞介导的骨吸收增强,以及肿瘤基质细胞增殖增强,如此形成一个交叉促进的恶性循环。

3 RANK通路在GCTB治疗中的应用和发展

一些无法手术切除或手术切除将产生严重并发症的GCTB病人,如关节内、脊柱、骨盆的肿瘤,在保证充分刮除以降低复发率的同时最大限度地保留相应关节功能对骨科医生来说极具挑战。

GCTB的病理生理学是支持靶向治疗的,如上所述,肿瘤基质细胞表达高浓度的RANKL,并激活RANK阳性的破骨细胞样巨细胞及其前体。地诺单抗是RANKL单克隆抗体,基于目前的研究,已经被美国食品与药品监督管理局(FDA)批准用于成人无法切除或外科切除可能导致严重功能障碍的GCTB病人的治疗。我国国家药品监督管理局也在今年有条件批准地诺单抗上市,适应证与美国类似^[22]。

在动物模型中发现,通过抑制RANKL的活性,能够有效地对RANKL诱导的破骨细胞形成产生功能性抑制^[23]。地诺单抗抑制RANKL的表达既可以阻断其诱导的破骨进程,同时也减少了破骨细胞可能产生的对肿瘤单核基质细胞有营养作用的因子^[24]。

Chawla S等人^[25]的多中心、长期研究证实了地诺单抗可以有效、安全地控制GCTB的进展。推荐治疗剂量为每4周皮下注射一次120mg的地诺单抗,第8天和第15天再次给予120mg地诺单抗的负荷量,持续观察疾病进展,直到因出现副作用、病人自行决定停止治疗或怀孕等其他因素才终止治疗,其中怀孕是绝对禁忌症。地诺单抗最常见的副作用包括骨坏死、尿路感染、上呼吸道感染、便秘、腹

泻、低钙血症、低磷血症等,推荐每日补充至少500mg的钙和400IU的维生素来预防。这项研究发现,在无法进行手术切除的病人中,地诺单抗有效地控制了疾病进展,只有11%的病人在研究期间病情持续进展。而在停用地诺单抗后,复发地风险明显增高(25%)。因严重并发症无法手术的病人中,有37%的在应用地诺单抗辅助治疗后无须手术,有80%的晚期病人避免或改善了手术的创伤性。其中刮除手术的复发率高于切除手术,这与其他相关研究一致。长期使用地诺单抗会增加上述副作用的发生率,这些病人应该定期随访,严格监测,对可能出现的严重副作用及早发现和应对。国内相关研究也显示了类似的安全性和有效性。

Agarwal MG等人的研究发现,使用地诺单抗组的25名病人中有11名(44%)出现复发,而对照组中34名病人中只有7名(21%)出现复发,他们认为虽然无法证明地诺单抗可以有效降低GCTB的复发率,但术前应用地诺单抗会防止肿瘤扩散,建议在不同病人中合理应用地诺单抗。然而,Branstetter DG等人的研究发现,地诺单抗不但可以显著减少肿瘤中的巨细胞,同时降低了单核基质细胞的相对含量,但新生骨会使手术前很难准确界定肿瘤的范围。

自从地诺单抗被运用于GCTB的治疗,大部分的文献报道了令人满意的结果,但是近年来一些研究对其降低复发率的作用提出质疑,以及上述一些已被证明的严重的副作用,这都提示临床医生在GCTB的诊疗方案中应该谨慎、合理地使用地诺单抗。Matcuk等人最近报告了一例停药后GCTB迅速复发和生长的病例,同时体外实验也发现,应用地诺单抗后,肿瘤巨细胞消失,但基质细胞仍存在并以缓慢的速度增殖,这提示地诺单抗可能导致细胞抑制反应,而不是真正的细胞毒性反应^[22]。更加值得注意的是在重新应用地诺单抗后病人显示出一定的耐药性,这可能是由于一些产生了耐药性的肿瘤组织在停药前处于抑制状态,而在停药后迅速增殖和生长。抗酒石酸酸性磷酸酶5b(tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP-5b)是破骨细胞分泌的一种骨吸收标志物,在GCTB病人中通常很高。Chen J等人的研究表明,TRACP-5b和I型胶原交联氨基末端肽(N-telopeptide of type I collagen, NTx)的血清水平在GCTB病人中明显上升,是作为反映GCTB病人骨代谢异常敏感而简便的生物标记物。Watanabe等人的研究结果显示,在首次注射地诺单抗后,TRACP-5b的血清水平迅速下降到正常

范围。因此,在GCTB病人接受地诺单抗治疗期间TRACP-5b血清水平可作为监测其肿瘤活性的一个有用标记物。同样可以观察在停止地诺单抗治疗后病人TRACP5b血清水平是否升高,以预测肿瘤复发的可能。由于目前并没有标准化的地诺单抗治疗方案,一些GCTB病人可能需要终生用药以维持治疗,或者在停止治疗前应进行确切的外科切除。未来需要更多的类似TRACP-5b和NTx等可以用于监测治疗的标记物来建立针对不同病人的标准化治疗方案。同时进一步结合组织病理学和影像学研究,多学科联合诊治将会明确地诺单抗在GCTB治疗过程中的确切作用和副作用,量化相关指标权衡利弊,以指导其在临床中合理应用。

4 讨论

RANK-RANKL-OPG信号通路在骨骼动态平衡中是必不可少的,该信号通路的失调导致破骨细胞介导的骨吸收很好地解释了GCTB溶骨性破坏的过程,可能是其发病机制之一。然而,肿瘤的发生是多因素的,可能涉及多个基因和信号通路及相关mRNA、蛋白质的表达异常,尚需进一步研究。目前,针对RANK通路这一途径,特别是阻断RANKL的表达,似乎已经成为了GCTB除手术治疗外的最佳方法。对于可手术切除的病人,如何使地诺单抗的辅助治疗获益最大,哪些病人仅需单独接受地诺单抗的治疗,合理规范术前术后用药的时间及剂量,这些问题在不同的研究中意见不一,仍然需要更合理的、更长随访时间的研究来解决。总的来说,加深RANK通路在GCTB中作用的认知有助于进一步揭示其分子发病机制,使地诺单抗靶向治疗在GCTB中更合理的应用。

参考文献

- [1]Szendrői M. Giant-cell tumour of bone.[J] .J Bone Joint Surg Br, 2004;86: 5-12
- [2]Boyce Brendan F, Xing Lianping. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling.[J] .Arch. Biochem. Biophys., 2008; 473: 139-46
- [3]López-Pousa A, Martín Broto J, Garrido T, et al. Giant cell tumour of bone: new treatments in development.[J] .Clin Transl Oncol, 2015;17: 419-30
- [4]Roessner Albert, Smolle Maria, Haybäck Johannes.[Giant cell tumor of bone : Morphology, molecular pathogenesis, and

- differential diagnosis.[J].*Pathologie*, 2020; 41: 134–142
- [5]Rosenberg Andrew E.WHO Classification of Soft Tissue and Bone, fourth edition: summary and commentary.[J].*Curr Opin Oncol*, 2013;25: 571–3
- [6]Mohamed Aboshanif,Ishikawa Kazuo,Omi Eigo,et al. Giant Cell Tumor of the Temporal Bone Invading into the Pterygoid Muscle through the Temporomandibular Joint.[J].*J Neurol Surg Rep*, 2014; 75: 36–40
- [7]Skubitz Keith M. Giant cell tumor of bone: current treatment options.[J].*Curr Treat Options Oncol*, 2014; 15: 507–18
- [8]Jiang Nan, Qin Cheng–he, Tan Cai–xia, et al. A retrospective analysis of 140 patients with giant cell tumor in the extremity: a multicenter study based on four hospitals in South China.[J].*Cancer Epidemiol*, 2013; 37: 294–9
- [9]Niu Xiaohui,Zhang Qing, Hao Lin, et al. Giant cell tumor of the extremity: retrospective analysis of 621 Chinese patients from one institution.[J].*J Bone Joint Surg Am*, 2012; 94: 461–7
- [10]Thomas David M,Skubitz Keith M.Giant cell tumour of bone.[J].*Curr Opin Oncol*, 2009;21: 338–44
- [11]Çomunoğ lu Nil, Kepil Nuray, Dervişoğ lu Serg ü len.Histo pathology of giant cell tumors of the bone: With special emphasis on fibrohistiocytic and aneurysmal bone cyst like components.[J].*Acta Orthop Traumatol Turc*, 2019; 53: 35–39
- [12]Cowan Robert W, Singh Gurmit.Giant cell tumor of bone:a basic science perspective.[J].*Bone*, 2013;52: 238–46
- [13]Xu S F,Adams B,Yu X C,et al. Denosumab and giant cell tumour of bone– a review and future management considerations.[J].*Curr Oncol*, 2013;20: 442–7
- [14]Sobti Anshul, Agrawal Pranshu, Agarwala Sanjay, et al. Giant Cell Tumor of Bone – An Overview.[J].*Arch Bone Jt Surg*, 2016; 4: 2–9
- [15]童小鹏,何洪波,刘擎,等.扩大刮除并骨水泥填充治疗骨巨细胞瘤的临床诊疗分析[J].*实用骨科杂志*, 2019; 25(2): 123–126, 130
- [16]庞家省,杨英年.骨水泥填充在复发性骨巨细胞瘤治疗中的作用[J].*实用骨科杂志*, 2015(7):661–662
- [17]Dougall William C.Molecular pathways: osteoclast–dependent and osteoclast–independent roles of the RANKL/RANK/OPG pathway in tumorigenesis and metastasis.[J].*Clin. Cancer Res.*, 2012; 18: 326–35
- [18]Abu–Zaid Ahmed, Alaqaili Sadiq Issa, Ahmad Syed Osama, et al. Preoperative Denosumab plus Surgery in the Management of Giant Cell Tumor of Bone: A Comprehensive Narrative Literature Review.[J].*Gulf J Oncolog*, 2019; 1: 67–75
- [19]Grimaud Eva, Soubigou Luc, Couillaud S é verine, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) ratio is increased in severe osteolysis.[J].*Am. J. Pathol.*, 2003; 163: 2021–31
- [20]Morgan Teresa, Atkins Gerald J, Trivett Melanie K, et al. Molecular profiling of giant cell tumor of bone and the osteoclastic localization of ligand for receptor activator of nuclear factor kappaB.[J].*Am. J. Pathol.*, 2005; 167: 117–28
- [21]Wu Pan–Feng, Tang Ju–yu, Li Kang–hua.RANK pathway in giant cell tumor of bone: pathogenesis and therapeutic aspects.[J].*Tumour Biol.*, 2015; 36: 495–501
- [22]徐海荣,李远,单华超,等.骨巨细胞瘤的药物治疗进展[J].*中华医学杂志*, 2020; 100(9): 717–720
- [23]Kitazawa Sohei, Kitazawa Riko.RANK ligand is a prerequisite for cancer–associated osteolytic lesions.[J].*J. Pathol.*, 2002; 198: 228–36
- [24]Huang L, Xu J, Wood D J, et al. Gene expression of osteoprotegerin ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF–kappaB in giant cell tumor of bone: possible involvement in tumor cell–induced osteoclast–like cell formation.[J].*Am. J. Pathol.*, 2000; 156: 761–7
- [25]Thomas David, Henshaw Robert, Skubitz Keith, et al. Denosumab in patients with giant–cell tumour of bone: an open–label, phase 2 study.[J].*Lancet Oncol.*, 2010; 11: 275–80