



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.01

文章编号: 2095-1264(2023)02-0133-09

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂对骨组织的影响研究进展^{*}

陈彧洋¹, 王夏怡¹, 吴卓轩¹, 阙 林^{1,2*}

(¹口腔疾病国家重点实验室/国家口腔疾病临床研究中心/四川大学华西口腔医学院, 四川 成都, 610044; ²口腔疾病国家重点实验室/国家口腔疾病临床研究中心/四川大学华西口腔医院 头颈肿瘤外科, 四川 成都, 610044)

摘要: 表皮生长因子受体(EGFR)是原癌基因 c-erbB-1 的表达产物,具有酪氨酸激酶活性。EGFR 与配体结合可以激活下游信号通路并导致肿瘤细胞的增殖及侵袭。在肿瘤细胞中,EGFR 过度表达可以激活骨吸收过程,导致肿瘤骨转移。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)主要包括吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奥希替尼等,这些药物可以抑制骨吸收和肿瘤骨转移,但也会导致骨形成障碍。联合用药可以解决耐药等问题,并改善药物对骨组织的影响。本文对常见的 EGFR-TKIs 在骨形成、骨吸收和肿瘤骨转移等过程中对骨组织的影响及其机制进行综述,对不同 EGFR-TKIs 联合用药的优点及其对骨组织的影响进行归纳,并就 EGFR-TKIs 对骨组织负面影响解决方案进行展望。

关键词: 表皮生长因子受体; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 肿瘤骨转移; 联合用药

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Advances in the effects of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors on bone tissue^{*}

CHEN Yuyang¹, WANG Xiayi¹, WU Zhuoxuan¹, QUE Lin^{1,2*}

(¹State Key Laboratory of Oral Diseases/National Clinical Research Center for Oral Diseases/West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu, 610044, Sichuan, China; ²State Key Laboratory of Oral Diseases/National Clinical Research Centre for Oral Diseases/Department of Head and Neck Oncology, West China Hospital of Stomatology, Chengdu, 610044, Sichuan, China)

Abstract: Epidermal growth factor receptor (EGFR) is an expression product of the proto-oncogene c-erbB-1 with tyrosine kinase activity. EGFR binds to ligands to activate downstream signaling pathways and leads to tumor cell proliferation and invasion. In cancer cells, overexpressed EGFR can activate the bone resorption process, resulting in bone metastasis of the tumor. EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) mainly include gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib and so on. These drugs can relieve the bone resorption process and tumor bone metastasis, but they also can cause bone formation disorders. Combination medications can address issues such as drug resistance, and improve the effects of the drugs on bone tissue. In this paper, the effects and mechanisms of common EGFR-TKIs on bone tissues in the processes such as bone formation, bone resorption and tumor bone metastasis were reviewed, and the advantages of different EGFR-TKIs combinations and their effects on bone tissues were also summarized. The solutions to the negative effects of EGFR-TKIs on bone tissue were also prospected.

^{*}基金项目:国家自然科学基金(81902775)。

作者简介:陈彧洋,女,研究方向:靶向药物。

^{*}通信作者:阙林,男,博士,主治医师,研究方向:靶向药物。

Keywords: EGFR; EGFR-TKIs; Osteogenesis; Bone metastasis

前言

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是原癌基因 c-erbB-1 (HER-1)的表
达产物,具有酪氨酸激酶活性^[1]。EGFR 与生长因子
或其他配体结合时,可以发生二聚化并激活下游信
号通路,如磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phos-
phoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB)、
信号转导与转录激活因子(signal transducer and ac-
ticator of transcription, STAT)等^[2]。这些信号可以
转导至细胞核内,并激活核因子激活的 B 细胞的
κ-轻链增强(nuclear factor kappa B, NF-κB)、激活
蛋白-1 等重要转导因子,引起相应基因转录水平升
高^[3]。EGFR 通常在许多实体瘤中呈过表达,最终导
致肿瘤细胞的增殖及侵袭。

除了引起肿瘤细胞增殖,EGFR 还与骨转移和
骨形成障碍有关。肿瘤细胞中的去整合素和金属
蛋白酶可激活 EGFR,直接刺激肿瘤细胞增殖。
EGFR 可抑制成骨细胞中骨保护素的表达,并增强

破骨细胞分化,共同引起肿瘤细胞的骨转移^[4]。此
外,EGFR 还可下调成骨细胞中与成骨过程相关的
转录因子 Runt 相关转录因子 2(runt-related tran-
scription factor 2, Runx2)和成骨细胞特异性转录因
子(osterix, OSX)的表达,从而引起骨形成障碍^[5]。

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epider-
mal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor,
EGFR-TKI)主要包括吉非替尼、厄洛替尼、阿法替
尼、达克替尼、奥希替尼和阿美替尼等,这些药物通
过抑制 EGFR 相关通路来抑制肿瘤细胞的增殖、扩
散。表 1 展示了一些 EGFR-TKIs 在肿瘤治疗中的
临床试验。此外,EGFR-TKIs 还可减少破骨细胞引
起的骨吸收过程,进一步避免肿瘤骨转移。但是,
EGFR-TKIs 对骨形成的抑制可导致骨折、骨质疏松
等病变,且长期使用易引起耐药,而联合用药可以
改善耐药,并改善药物对骨组织的不利影响。

1 EGFR-TKIs 对骨组织的影响

EGFR-TKIs 在治疗肿瘤的同时还会影响骨组

表 1 EGFR-TKIs 在肿瘤治疗中的临床试验
Tab. 1 Clinical trials of EGFR-TKIs in oncology treatment

NCT 编号	开始日期	结束日期	样本量	研究阶段	肿瘤类型	治疗方案	参考文献
NCT02804776	2016.06.14	2018.02.21	15	Phase 2	EGFR 突变型肺癌	吉非替尼	[6]
NCT03486496	2018.06.02	2020.01.01	50	Phase 2	EGFR 突变型肺癌	吉非替尼 黄连素	[7]
NCT04143607	2019.07.23	2023.11.30(预计)	334	Phase 3	NSCLC	吉非替尼	[8]
NCT02080078	2014.09	2019.04.30	15	Phase 1	NSCLC 晚期实体肿瘤	厄洛替尼 茶碱	[9]
NCT02942095	2016.10.21	2023.3.31(预计)	9	Phase 1	晚期实体肿瘤	厄洛替尼 伊沙佐米	[10]
NCT01967095	2013.10.15	2018.11.08	53	Phase 1	EGFR 突变型肺癌	厄洛替尼	[11]
NCT04814056	2021.06.01	2024.01.31(预计)	15	Phase 4	NSCLC	阿法替尼	[12]
NCT02747953	2016.04.22	2021.03	50	Phase 2	NSCLC	阿法替尼	[13]
NCT03827070	2019.05.05	2022.3.10	12	Phase 1	NSCLC	阿法替尼	[14]
NCT01999985	2013.11.26	2019.3.10	25	Phase 1	NSCLC	阿法替尼 达沙替尼	[15]
NCT04413201	2020.05.28	2024.07.30(预计)	126	Phase 4	EGFR 突变型肺癌	奥希替尼 阿法替尼	[16]
NCT04870190	2021.06.01	2024.06.01(预计)	232	Phase 3	EGFR 突变型肺癌	奥希替尼 阿美替尼	[17]
NCT04988607	2021.08	2025.05(预计)	90	Phase 2	EGFR 突变型肺癌	奥希替尼 阿瓦斯汀	[18]

组织。EGFR-TKIs 能够显著降低破骨细胞前体细胞中核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor κ -B ligand, RANKL) 的激活和 RANKL 依赖性破骨细胞的形成, 并导致半胱天冬酶

介导的已分化破骨细胞凋亡, 从而预防肿瘤诱导的骨质溶解, 减少肿瘤溶骨性骨转移^[19], 临床上既需预防又可以适当应用^[20]。EGFR-TKIs 对骨组织的影响机制见图 1。

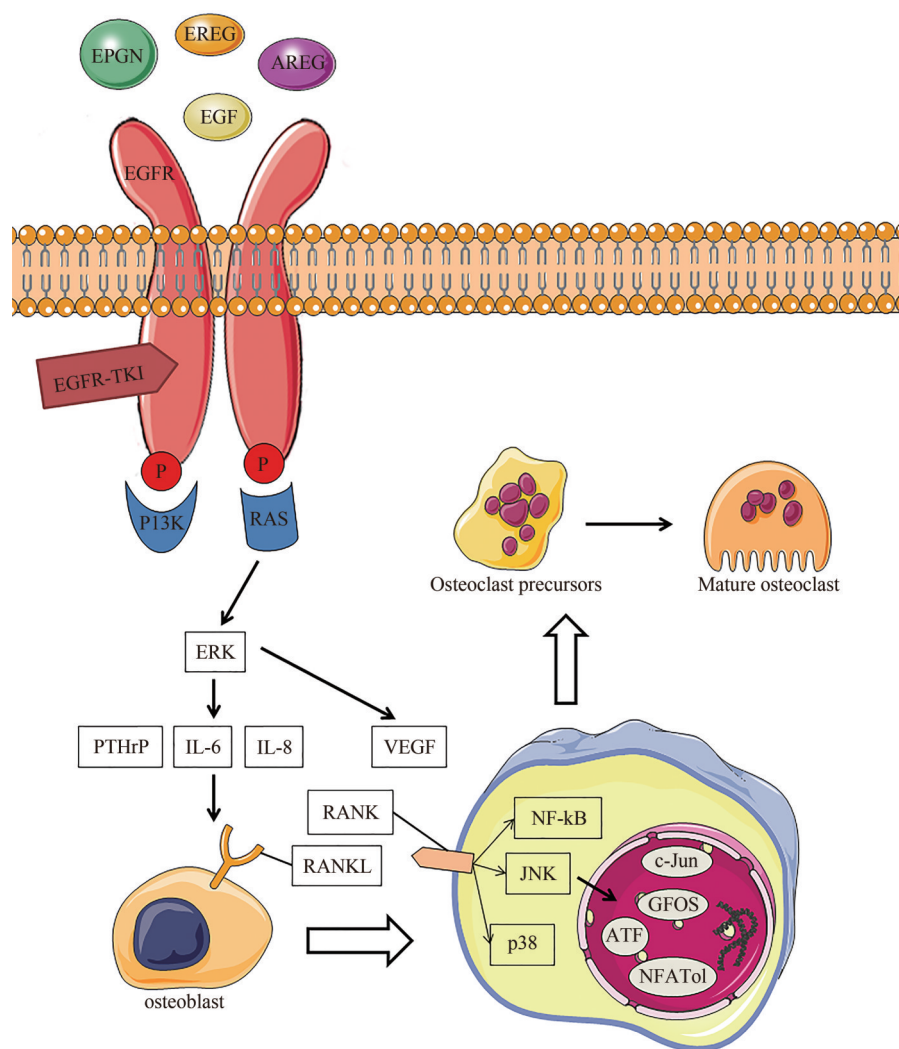


图 1 EGFR-TKIs 对骨组织的影响机制

Fig. 1 Mechanism of the effects of EGFR-TKIs on bone tissue

1.1 吉非替尼 吉非替尼是一种选择性 EGFR-TKI, 可阻碍肿瘤的生长、转移和血管生成, 并增加肿瘤细胞的凋亡, 多用于治疗非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。除发挥治疗作用外, 吉非替尼还通过抑制溶骨性破坏减少肿瘤的骨转移。吉非替尼不仅可以抑制软骨细胞诱导的破骨细胞分化, 还能抑制骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的表达和减少分化的成骨细胞中单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 的表达, 共同抑制溶骨性肿瘤骨转移^[21-22]。有研究报道了一例 76 岁的骨转移性 NSCLC 病例, 采用吉非

替尼治疗可抑制肿瘤的进一步骨转移, 患者的生存期已超过 8 年^[23]。另一方面, 吉非替尼也会造成骨组织衰老、抑制成骨等消极影响。吉非替尼通过 EGFR/ERK1/2 通路抑制细胞衰老诱导基因阻遏物 Ezh2 增强子的表达, 从而促进骨祖细胞的衰老, 抑制皮质骨内膜表面的骨形成^[24]。而通过降低基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的表达并促进自噬相关蛋白表达, 吉非替尼可防止软骨基质退化并促进软骨稳态的维持, 减少肿瘤的溶骨性骨破坏^[22]。相关动物实验表明, 采用吉非替尼治疗 3 月龄和 15 月龄小鼠, 均会促进骨祖细胞衰老^[24]。

1.2 厄洛替尼 厄洛替尼通过阻止 EGFR 磷酸化可逆性抑制特定类型的 EGFR 突变,常用于 NSCLC 或晚期小细胞肺癌首次化疗无效后。厄洛替尼主要通过抑制肿瘤细胞中溶骨性因子的产生、RANKL 诱导破骨分化,减少溶骨性肿瘤骨转移的发生。首先,厄洛替尼可逆转 ERK 激活引起的肿瘤细胞分泌 PTHrP、IL-6、IL-8 等溶骨因子以及与血管生成密切相关的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生。而溶骨因子减少可进一步降低 RANKL 的表达^[25]。其次,厄洛替尼通过靶向 EGFR 抑制肿瘤骨转移部位破骨细胞/骨髓细胞中 RANKL 的表达,将破骨细胞的激活降低到基础水平^[26]。然而,厄洛替尼同样存在阻碍骨生成等不良反应,它通过抑制 EGF 激活的骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)中的 Wnt 配体非依赖性 β -catenin,有效减少 MSCs 早期和晚期成骨标志物的形成^[27]。既往研究显示,采用厄洛替尼治疗能使患者成骨细胞数量和矿化活动减少,从而抑制骨生成,导致小梁骨量明显减少、骨密度降低等不良后果^[28]。

1.3 阿法替尼 阿法替尼与第一代 EGFR-TKIs 不同,它能通过与 C797 形成共价键,不可逆地与 EGFR 结合,常用于骨、脑、神经系统转移的 NSCLC^[29]。与以上两种药物相同,阿法替尼通过靶向 EGFR 抑制 RANKL 诱导的破骨分化。通过下调 RANK 信号通路,阿法替尼可显著抑制骨髓巨噬细胞中 RANKL 信号诱导破骨细胞形成 PKB 和 c-Jun 氨基末端蛋白激酶(c-Jun N-terminal protein kinase, JNK)磷酸化过程,从而下调破骨细胞特异性标志物的表达^[30]。此外,阿法替尼还能刺激 RANKL 负性调节因子 Irf8、Irfng 和 Bcl-6 等的产生,进一步弱化 RANKL 诱导的破骨功能^[31]。既往研究表明,阿法替尼可以抑制 NSCLC 骨转移的进一步发展,并使肿瘤至少 16 个月无进展^[32]。特别的是,阿法替尼还能治疗骨肿瘤。阿法替尼具有治疗骨肉瘤的潜力,可抑制骨肉瘤细胞系的生存能力,降低其迁移能力,通过抑制 HER1/HER2 等降低骨肉瘤细胞的侵袭能力^[33]。

1.4 奥希替尼 奥希替尼是第三代 EGFR-TKI,已被广泛用于第一代或第二代 EGFR-TKIs 治疗失败的获得性 EGFR T790M 突变 NSCLC 患者的标准治疗^[34]。奥希替尼主要通过 EGFR 抑制对破骨细胞生成起重要作用的 RANK 下游通路 JNK、NF- κ B 和

AKT/PKB 通路来抑制破骨细胞分化,减少溶骨性肿瘤骨转移。此外,奥希替尼抑制 EGFR 可使 AKT/PKB 失活,从而激活 Bcl-2/Bcl-XL 相关促凋亡蛋白(Bcl-2/Bcl-XL-associated death promoter, BAD),触发线粒体凋亡途径。去磷酸化的 BAD 移位到线粒体并触发凋亡信号,导致成熟破骨细胞凋亡,进一步抑制肿瘤骨转移^[35]。有研究显示,奥希替尼可以使 T790M 阳性 NSCLC 小鼠生长在骨骼中的肿瘤消退并重塑骨骼^[36]。此外,采用奥希替尼治疗的患者相较于采用吉非替尼/厄洛替尼或阿法替尼治疗的患者呈现出更长的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),并且可显著改善肿瘤骨转移患者的预后^[37],在多项肿瘤骨转移临床研究中均呈现出较好的效果^[38-39]。然而,由于靶向 EGFR 阻断 RANKL 介导的破骨细胞信号通路激活常导致破骨细胞活性异常,因此奥希替尼可能引起药物相关性颌骨坏死等不良反应^[40],临床上需要注意。

1.5 拉帕替尼 拉帕替尼是 ErbB1 和 ErbB2 酪氨酸激酶的双重可逆抑制剂,临床主要用于 ErbB2 或 HER2 过度表达的转移性乳腺癌患者的靶向治疗。拉帕替尼通过靶向 ErbB1 和 ErbB2 抑制 Wnt10b 的表达和/或增加 Wnt 拮抗物质的生成,从而加剧骨破坏过程。拉帕替尼还通过降低 OSX 表达水平和骨分化潜能,促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 亚型(peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)生成,从而使成骨细胞的成骨/脂肪生成潜能发生转换,造成骨髓脂肪含量增加,阻碍成骨。有研究证明,单独使用拉帕替尼或联合紫杉醇可通过上述机制导致大鼠的骨吸收加剧、小梁骨丢失和骨髓脂肪含量增加^[41]。一项针对 391 例肿瘤患者的研究表明,拉帕替尼能将肿瘤骨转移引起的骨骼疼痛降低约 25%^[42]。拉帕替尼还可用于治疗骨肉瘤,通过靶向 HER2 下调 HER2-PI3K/AKT-FASN 信号通路的活性来改变骨肉瘤细胞的恶性表型,是治疗骨肉瘤的有效化疗药物。特别的是,拉帕替尼在关节炎中还发挥着抗炎、抗软骨-骨破坏的作用。拉帕替尼通过减少 VEGF、IL-8、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和 MMP-3 等促炎细胞因子的产生,抑制 IL-17 激活破骨细胞、巨噬细胞合成 MMPs 等过程,在缓解关节炎的同时阻止了软骨-骨破坏。有研究通过大鼠实验性关节炎模型证实了这一结论^[43]。

2 EGFR 靶向抗肿瘤药物联合用药及其与骨的关系

众所周知,药物的使用会伴随着耐药性的产生。近年来,学术界在 EGFR-TKIs 耐药的分子机制方面取得了长足进步。约 60% 的 EGFR-TKIs 耐药性的产生是由于药物靶点内出现了新的突变,最常见的突变为 T790M,且已被证明能改变药物结合和突变 EGFR 的酶活性,其他突变还包括 MET 扩增、ERBB2 扩增等^[44]。T790 残基位于 EGFR 蛋白的 ATP 结合口内,通过增加蛋白对 ATP 的亲合力来介导 TKIs 的耐药性。T790M 降低了达到半最大反应速率所需 ATP 浓度,使 ATP 亲合力恢复到与野生型 EGFR 更接近的水平,并且改变了 ATP 与结合位点的范德瓦耳斯互作用,从而降低了第一代和第二代 EGFR-TKIs 的疗效^[45]。因此,机制互补的不同药物联合用药可有效改善单种药物耐药性的产生,但联合用药仍然存在和单种 EGFR-TKI 同样的阻碍骨再生等不良反应。

2.1 吉非替尼的联合用药 吉非替尼作为第一代 EGFR-TKI,常见的耐药机制是 EGFR T790M 突变。伏立诺他可导致肿瘤细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高,从而通过 ROS/NOX3/MsrA 轴调节细胞内的氧化还原平衡。被抑制的 MsrA 通过 ROS 对 790M 的氧化促进了 EGFR T790M 的降解,从而使 EGFR T790M 阳性细胞对吉非替尼重新敏感^[46]。此外,吉非替尼还可由 IL-6 分泌诱导的信号转导和 STAT3 的反馈激活引起耐药。在吉非替尼治疗时同时给予 STAT3 磷酸化抑制剂 Stattic 可避免耐药的产生,并进一步增强吉非替尼对成骨样细胞中 EGFR、PKB 和 ERK 通路活性的抑制作用^[47]。

联合用药不仅能解决单药耐药问题,还能增强吉非替尼抑制肿瘤骨转移的作用。双膦酸盐是一类广泛用于治疗骨质疏松症的药物,能抑制破骨细胞活性,延缓转移性肿瘤的骨吸收过程。双膦酸盐药物唑来膦酸(zoledronic acid, Zol)与吉非替尼联合不仅可以通过抑制 JAK/STAT3 信号逆转耐药,同时还可增强对肿瘤骨转移的抑制作用^[48]。但另一方面,联合用药也无法避免吉非替尼原有的弊端。例如与自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤、自噬促进剂雷帕霉素、PI3K 抑制剂等联合使用时,可上调 PI3K 信号,并通过阻断细胞周期 G₁ 期、延长 S 期来诱导成骨样细胞自噬,增强了对骨形成过程的抑制作用^[49]。

2.2 厄洛替尼的联合用药 与吉非替尼相似,厄洛替尼常见的突变机制也是 EGFR T790M 突变。雷莫芦单抗克隆抗体能针对 VEGF 受体 2,限制肿瘤形成过程中的血管生成,有效对抗 EGFR T790M 突变,提高厄洛替尼对 NSCLC 的治疗效果^[50]。并且,常与吉非替尼联合使用的伏立诺他也能逆转厄洛替尼的耐药^[51]。此外,磷酸甘油酯脱氢酶(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)表达升高、丝氨酸的生物合成也会引起耐药。有研究表明,采用 siPHGDH 转染或 NCT-503 抑制 PHGDH,可协同增强杀瘤效果,并恢复靶细胞对厄洛替尼的敏感性^[52]。与吉非替尼一样,STAT 的激活也是厄洛替尼的耐药原因之一,而唑来膦酸和吉非替尼可以协同抑制 ERK1/2、AKT 和 STAT3 的激活,从而逆转耐药^[53],并且还能抑制破骨细胞活性,减少肿瘤骨转移^[54]。

2.3 阿法替尼的联合用药 相比第一代 EGFR-TKIs,阿法替尼对 EGFR 敏感突变(即 19 号外显子缺失和 L858R)和 EGFR T790M 耐药突变的治疗有效率更高,但 EGFR T790M 耐药突变仍然是最主要的耐药机制^[55]。交替使用阿法替尼和奥希替尼,或在耐药性出现后使用奥希替尼是目前应对 EGFR T790M 耐药突变的主要联合用药方法^[56]。而另一思路是多靶点的联合用药。西妥昔单抗能与 EGFR 胞外部分结合,通过抗体介导的细胞毒作用诱导细胞凋亡。阿法替尼作用于 EGFR 胞内部分,可有效抑制酪氨酸激酶活化,抑制肿瘤骨转移。同时,西妥昔单抗通过抑制 ERK 的激活,降低包括 MET、AXL 和 HER3 在内的旁路蛋白的水平,从而逆转阿法替尼的耐药^[57]。在肿瘤骨转移方面,地诺单抗作为一种 RANKL 抑制剂,能够加强阿法替尼下调 RANK 信号通路的能力,进一步减弱破骨细胞活性和功能,抑制肿瘤骨转移^[58]。针对骨肿瘤,使用阿法替尼和 AZD8055 可共同抑制 EGFR 和 mTOR 途径,协同降低脊索瘤细胞系的细胞活力,并且这种双重抑制可完全抑制体内肿瘤生长,增强对肿瘤的抑制作用^[59]。

2.4 奥希替尼的联合用药 奥希替尼作为第三代 EGFR-TKI,对 EGFR 致敏突变体和 T790M 耐药肿瘤均具有活性。然而,其在使用过程中仍会发生二次获得性耐药突变,如 EGFR 基因外显子 20 的 C797S 突变、L718Q 突变、MET 扩增、BRAF V600E 突变。多靶点联合用药能在很大程度上克服奥希替尼的耐药现象。例如,曲妥珠单抗能抑制 HER-2 磷酸化

和 AKT、MAPK 通路的激活,与奥希替尼联合使用可克服 HER-2 过表达造成的奥希替尼单药耐药^[60]。在肿瘤骨转移方面,奥希替尼联合克唑替尼可防止原癌基因 MET 扩增的 EGFR T790M 突变患者的原发肿瘤生长和肿瘤骨转移。奥希替尼与科拉非尼、维莫非尼等 BRAF 抑制剂联合使用可克服原癌基因 BRAF V600E 突变介导的奥希替尼获得性耐药,使奥希替尼发挥有效抑制肿瘤骨转移的作用^[61]。有研究者报道了两例 BRAF V600E 突变患者,使用 BRAF 抑制剂和奥希替尼后肿瘤骨转移病灶明显缩小^[62]。此外,奥希替尼与 B 淋巴细胞瘤-2 基因抑制剂 ABT263 联合用药可在奥希替尼肺腺癌耐药细胞株 H1975AR 中发挥协同细胞毒性,与单独治疗相比,NF- κ B、p21 的表达均显著下调,从而诱导肿瘤细胞凋亡和自噬,抑制肿瘤向骨侵袭和转移^[63]。

2.5 拉帕替尼的联合用药 有研究证明,多数患者单独使用拉帕替尼时会在 6 个月内产生获得性耐药^[64]。PI3K/mTOR/p70S6K1 轴的过度激活是拉帕替尼耐药的主要原因。首先,突变诱导的 PI3K 激活和/或 p110 α 蛋白上调会介导产生拉帕替尼耐药。BYL719 能选择性抑制 p110 α /PI3K,与拉帕替尼联合用药可克服乳腺癌细胞的单药耐药性,在体外细胞模型及小鼠模型中都呈现出良好的效果^[65]。其次,mTOR 抑制剂,如雷帕霉素类似物和 NVP-BEZ235,可使 mTOR 失活并降低 p70S6K1 活性,与拉帕替尼联合使用也可克服其耐药性^[66]。近年来研究还发现,抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 的表达可以通过促进铁死亡逆转拉帕替尼耐药^[67]。此外,由于拉帕替尼激活 c-Myc/pro-Nrf2 和 GSK-3 信号通路,使抗性细胞中 ROS 维持较低水平,而小檗碱可以通过下调 c-Myc 来升高 ROS 水平,诱导氧化应激和线粒体相关的凋亡途径,从而克服拉帕替尼耐药^[68]。

联合用药不仅能解决单药耐药的问题,还能增强拉帕替尼促进骨吸收、抑制骨形成的作用。拉帕替尼联合紫杉醇可通过抑制 Wnt10b 表达和/或增强 Wnt 拮抗剂的表达减弱骨骼中 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,抑制骨形成,增加破骨细胞募集,促进成骨/脂肪生成转换。既往研究显示,联合用药可导致转移性乳腺癌小鼠成骨标志物骨钙素减少和 PPAR γ 表达增加,加重骨小梁丢失^[41]。

3 EGFR-TKIs 导致的骨损伤及其治疗措施

EGFR-TKIs 可破坏骨形成过程和骨吸收过程的动态平衡,对正常骨组织的发育和重塑造成不良影响。而联合用药的不良反应也常表现为骨质流失、骨代谢障碍等,这可能是由于 EGFR-TKIs 与其他药物协同增强对正常骨生长发育的作用所致。由于 EGFR 信号转导对于正常颅面发育是必需的,因此使用 EGFR-TKIs 作为治疗药物可能增加患者颌骨坏死的风险。目前,EGFR-TKIs 导致的颌骨坏死多与双膦酸盐治疗相关,EGFR-TKIs 可通过 EGFR/AKT/PI3K 信号通路部分协同双膦酸盐诱发颌骨坏死^[69]。

对于 EGFR-TKIs 引起的骨损伤,可采用常规药物进行对症治疗。如应用雌激素及其受体调节剂、降钙素等药物抑制破骨细胞的骨吸收过程,应用甲状旁腺激素、前列腺素 E2 及氟化物等促进骨形成过程,或者采用钙剂和维生素 D 促进骨矿化过程。此外,分子靶向药物也是治疗颌骨坏死的可行方案,如单克隆抗体狄诺塞麦可高亲和力靶向 RANKL,抑制破骨细胞分化成熟,增加骨质量和骨密度。但以上疗法报道均有限,多数临床治疗依然未充分重视 EGFR-TKIs 引起的骨组织损伤。

4 总结与展望

EGFR 与肿瘤细胞的增殖、发展和侵袭有关,同时,其过度表达还会影响骨生成和溶骨性骨转移。应用于肿瘤治疗的 EGFR-TKIs 主要包括吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奥希替尼等,这些药物可以与肿瘤细胞中的 EGFR 结合,并抑制 EGFR 相关通路。近年来,EGFR-TKIs 对骨组织的影响逐渐引起研究者的注意。多种 EGFR-TKIs 均能通过降低 RANKL 的表达减少软骨诱导的破骨分化,抑制肿瘤引起的骨破坏,减少肿瘤骨转移。随着单一药物耐药性的出现,联合用药日益普遍。联合用药既能通过恢复药物敏感性或多靶点抑制增强对耐药突变肿瘤的抑制,又能进一步增强 EGFR-TKIs 对骨组织的各种影响。EGFR-TKIs 可以破坏骨形成过程和骨吸收过程的动态平衡,对正常骨组织的发育和重塑造成不良影响。遗憾的是,目前尚无有效的针对 EGFR-TKIs 致骨损伤的普适性或权威性治疗方案。然而,通过影响 EGFR-TKIs 的作用靶点来避免骨坏死的研究正在进行。例如, Lee 等^[32]研究发现,使用沉默

RNA 敲低 EGFR 可抑制破骨细胞分化,同时通过半胱天冬酶激活可以导致分化的破骨细胞凋亡,进而减轻拉帕替尼和紫杉醇联合治疗造成的骨损伤。另一研究表明,他莫昔芬通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路有可能拮抗拉帕替尼对 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制作用,促进成骨细胞 DNA 修复和存活,减轻骨损伤^[41, 70]。理论上来说,可以通过调节剂量、针对成骨抑制的靶点联合用药等方案解决此问题,但未来还需更多的研究和临床试验来探讨 EGFR-TKIs 导致骨损伤的机制及可能的治疗措施。

参考文献

- [1] HARRISON P T, VYSE S, HUANG P H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 61: 167-179. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.09.015.
- [2] MENG T, JIN J L, JIANG C, et al. Molecular targeted therapy in the treatment of chordoma: a systematic review [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 30. DOI: 10.3389/fonc.2019.00030.
- [3] LIU Q, YU S N, ZHAO W H, et al. EGFR-TKIs resistance via EGFR-independent signaling pathways [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 53. DOI: 10.1186/s12943-018-0793-1.
- [4] KORBECKI J, SIMIŃSKA D, KOJDER K, et al. Fractalkine/CX3CL1 in neoplastic processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3723. DOI: 10.3390/ijms21103723.
- [5] LINDER M, HECKING M, GLITZNER E, et al. EGFR controls bone development by negatively regulating mTOR-signaling during osteoblast differentiation [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(6): 1094-1106. DOI: 10.1038/s41418-017-0054-7.
- [6] INFANTE M, FABI A, COGNETTI F, et al. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 12. DOI: 10.1186/s13046-018-1001-2.
- [7] ClinicalTrials. PRe-Operative gefitinib in resectable EGFR mutation positive lung cancer with sector sequencing for biomarker discovery (PROGRESS) [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02804776>.
- [8] ClinicalTrials. Berberine in the first-line treatment of lung adenocarcinoma with EGFR mutation (Geber) [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03486496>.
- [9] ClinicalTrials. ASK120067 versus gefitinib as first-line treatment for EGFRm locally advanced or metastatic NSCLC [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04143607>.
- [10] ClinicalTrials. A phase I dose escalation study of erlotinib in combination with theophylline [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02080078>.
- [11] ClinicalTrials. Study of ixazomib and erlotinib in solid tumors [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942095>.
- [12] ClinicalTrials. Low dose daily erlotinib in combination with high dose twice weekly erlotinib in patients with EGFR-Mutant lung cancer [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01967095>.
- [13] ClinicalTrials. To evaluate the efficacy of afatinib in the treatment of locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer with NRG1 fusion [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04814056>.
- [14] ClinicalTrials. Gilotrif (afatinib) in advanced non-small cell lung cancer patients pre-treated with erlotinib or gefitinib [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02747953>.
- [15] ClinicalTrials. Dry pleurodesis with talcum and afatinib is used to treat patients with non-small cell lung carcinoma (DP-TA) [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03827070>.
- [16] ClinicalTrials. Phase I trial of afatinib (BIBW 2992) and dasatinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01999985>.
- [17] ClinicalTrials. AFAMOSI: Efficacy and safety of afatinib followed by osimertinib compared to osimertinib in patients with EGFRmutated/T790M mutation negative nonsquamous NSCLC [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04413201>.
- [18] ClinicalTrials. Almonertinib versus osimertinib in the patients with EGFR mutations in advanced NSCLC with brain metastases (ATTACK) [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04870190>.
- [19] ClinicalTrials. Osimertinib plus bevacizumab in untreated EGFR Exon21 L858R mutated NSCLC [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04988607>.
- [20] CANON J, BRYANT R, ROUDIER M, et al. Inhibition of RANKL increases the anti-tumor effect of the EGFR inhibitor panitumumab in a murine model of bone metastasis [J]. *Bone*, 2010, 46(6): 1613-1619. DOI: 10.1016/j.bone.2010.03.001.
- [21] ZHANG X R, SICLARI V A, LAN S H, et al. The critical role of the epidermal growth factor receptor in endochondral ossification [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(11): 2622-2633. DOI: 10.1002/jbmr.502.
- [22] SUN H, WU Y, PAN Z Y, et al. Gefitinib for epidermal growth factor receptor activated osteoarthritis subpopulation treatment [J]. *EBioMedicine*, 2018, 32: 223-233. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.06.002.
- [23] HOU W T, XIE X Q, LUO Y, et al. Long-term survival case of a non-small cell lung cancer bone metastasis patient treated with bone cement, radiation and gefitinib [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(6): 2542-2547. DOI: 10.26355/eur-rev_202103_25417.
- [24] LIU G Q, XIE Y H, SU J W, et al. The role of EGFR signaling in age-related osteoporosis in mouse cortical bone [J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11137-11147. DOI: 10.1096/fj.201900436RR.
- [25] WEBER B Z C, AGCA S, DOMANIKU A, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor suppresses parathyroid hormone-related protein expression in tumours and ameliorates cancer-associated cachexia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(3): 1582-1594. DOI: 10.1002/jcsm.12985.
- [26] HUANG S M, YANG J J, CHEN H J, et al. Epidermal growth factor receptor is associated with the onset of skeletal related events in non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81369-81376. DOI: 10.18632/oncotarget.18759.
- [27] KNIGHT C, JAMES S, KUNTIN D, et al. Epidermal growth factor can signal via β -catenin to control proliferation of mesenchymal stem cells independently of canonical wnt signaling [J]. *Cell Signal*, 2019, 53: 256-268. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.09.021.
- [28] ZHANG X R, TAMASI J, LU X, et al. Epidermal growth factor receptor plays an anabolic role in bone metabolism *in vivo* [J].

- J Bone Miner Res, 2011, 26(5): 1022–1034. DOI: 10.1002/jbmr.295.
- [29] MEEDENDORP A D, ELST ATER, 'T HART N A, et al. Response to HER2 inhibition in a patient with brain metastasis with EGFR TKI acquired resistance and an HER2 amplification [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 176. DOI: 10.3389/fonc.2018.00176.
- [30] IHN H J, KIM J A, BAE Y C, et al. Afatinib ameliorates osteoclast differentiation and function through downregulation of RANK signaling pathways [J]. *BMB Rep*, 2017, 50(3): 150–155. DOI: 10.5483/bmbrep.2017.50.3.223.
- [31] CHEN Y C, TSAI M J, LEE M H, et al. Lower starting dose of afatinib for the treatment of metastatic lung adenocarcinoma harboring exon 21 and exon 19 mutations [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 495. DOI: 10.1186/s12885-021-08235-3.
- [32] LEE A M C, BOWEN J M, SU Y W, et al. Individual or combination treatments with lapatinib and paclitaxel cause potential bone loss and bone marrow adiposity in rats [J]. *J Cell Biochem*. 2019, 120(3): 4180–4191. DOI: 10.1002/jcb.27705.
- [33] CRUZ-RAMOS M, ZAMUDIO-CUEVAS Y, MEDINA-LUNA D, et al. Afatinib is active in osteosarcoma in osteosarcoma cell lines [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(7): 1693–1700. DOI: 10.1007/s00432-020-03220-y.
- [34] REMON J, STEUER C E, RAMALINGAM S S, et al. Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_1): i20–i27. DOI: 10.1093/annonc/mdx704.
- [35] LU Y J, BIAN D L, ZHANG X L, et al. Inhibition of Bcl-2 and Bcl-xL overcomes the resistance to the third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor osimertinib in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 48. DOI: 10.3892/mmr.2020.11686.
- [36] HIGUCHI T, SUGISAWA N, PARK J H, et al. Osimertinib regressed an EGFR-mutant lung-adenocarcinoma bone-metastasis mouse model and increased long-term survival [J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(10): 100826. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100826.
- [37] GEN S, TANAKA I, MORISE M, et al. Clinical efficacy of osimertinib in EGFR-mutant non-small cell lung cancer with distant metastasis [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 654. DOI: 10.1186/s12885-022-09741-8.
- [38] ZHANG Y, ZHANG X W, WANG F, et al. High quality of 58-month Life in lung cancer patient with brain metastases sequentially treated with gefitinib and osimertinib [J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1): 1602–1607. DOI: 10.1515/med-2021-0379.
- [39] TAMIYA M, FUJIKAWA K, SUZUKI H, et al. Classification and regression tree for estimating predictive markers to detect T790M mutations after acquired resistance to first line EGFR-TKI: HOPE-002 [J]. *Invest New Drugs*, 2022, 40(2): 361–369. DOI: 10.1007/s10637-021-01203-5.
- [40] SUBRAMANIAN G, KASHIKAR S, FITZHUGH V, et al. Osimertinib and jaw osteonecrosis? A case report [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(7): 2003–2005. DOI: 10.1002/ijc.32399.
- [41] LEE A M C, BOWEN J M, SU Y W, et al. Individual or combination treatments with lapatinib and paclitaxel cause potential bone loss and bone marrow adiposity in rats [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4180–4191. DOI: 10.1002/jcb.27705.
- [42] ZHOU S, ZHENG F, ZHAN C G. Clinical data mining reveals analgesic effects of lapatinib in cancer patients [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3528. DOI: 10.1038/s41598-021-82318-w.
- [43] OZGEN M, KOCA S S, KARATAS A, et al. Lapatinib ameliorates experimental arthritis in rats [J]. *Inflammation*, 2015, 38(1): 252–259. DOI: 10.1007/s10753-014-0028-6.
- [44] WESTOVER D, ZUGAZAGOITIA J, CHO B C, et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_1): i10–i19. DOI: 10.1093/annonc/mdx703.
- [45] ZHOU H X, FU H H, LIU H, et al. Uncovering the mechanism of drug resistance caused by the T790M mutation in EGFR kinase from absolute binding free energy calculations [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 922839. DOI: 10.3389/fmolb.2022.922839.
- [46] PENG H G, CHEN B F, HUANG W, et al. Reprogramming tumor-associated macrophages to reverse EGFR T790M resistance by dual-targeting codelivery of gefitinib/vorinostat [J]. *Nano Lett*, 2017, 17(12): 7684–7690. DOI: 10.1021/acs.nanolett.7b03756.
- [47] WANG S L, WANG Y Q, HUANG Z, et al. Stattic sensitizes osteosarcoma cells to epidermal growth factor receptor inhibitors via blocking the interleukin 6-induced STAT3 pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(12): 1670–1680. DOI: 10.1093/abbs/gmab146.
- [48] YANG X B, GAO Y, LIU Q, et al. Zoledronic acid re-sensitizes gefitinib-resistant lung cancer cells by inhibiting the JAK/STAT3 signalling pathway and reversing epithelial-mesenchymal transition [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(2): 459–468. DOI: 10.3892/or.2020.7881.
- [49] MIAO X D, CAO L, ZHANG Q, et al. Effect of PI3K-mediated autophagy in human osteosarcoma MG63 cells on sensitivity to chemotherapy with cisplatin [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(9): 731–738. DOI: 10.1016/j.apjtm.2015.07.024.
- [50] NISHIO M, SETO T, RECK M, et al. Ramucirumab or placebo plus erlotinib in EGFR-mutated, metastatic non-small-cell lung cancer: east asian subset of RELAY [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(12): 4510–4525. DOI: 10.1111/cas.14655.
- [51] ALQOSAIBI A I, ABDEL-GHANY S, AL-MULHIM F, et al. Vorinostat enhances the therapeutic potential of erlotinib via MAPK in lung cancer cells [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2022, 30: 100509. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100509.
- [52] DONG J K, LEI H M, LIANG Q, et al. Overcoming erlotinib resistance in EGFR mutation-positive lung adenocarcinomas through repression of phosphoglycerate dehydrogenase [J]. *Theranostics*, 2018, 8(7): 1808–1823. DOI: 10.7150/thno.23177.
- [53] HUANG C Y, WANG L, FENG C J, et al. Bisphosphonates enhance EGFR-TKIs efficacy in advanced NSCLC patients with EGFR activating mutation: a retrospective study [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 66480–66490. DOI: 10.18632/oncotarget.5515.
- [54] ZHANG G W, CHENG R R, ZHANG Z L, et al. Bisphosphonates enhance antitumor effect of EGFR-TKIs in patients with advanced EGFR mutant NSCLC and bone metastases [J]. *Sci Rep*, 2017, 17(7): 42979. DOI: 10.1038/srep42979.
- [55] YU H A, ARCILA M E, REKHTMAN N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2240–2247. DOI: 10.1158/

- 1078-0432.CCR-12-2246.
- [56] CAMPO M, GERBER D, GAINOR J F, et al. Acquired resistance to first-line afatinib and the challenges of prearranged progression biopsies [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(11): 2022-2026. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.06.032.
- [57] GOLDBERG S B, REDMAN M W, LILENBAUM R, et al. Randomized trial of afatinib plus cetuximab versus afatinib alone for first-line treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: final results from SWOG S1403 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(34): 4076-4085. DOI: 10.1200/JCO.20.01149.
- [58] CHIU T H, LIN C Y, HSIEH M H, et al. Prognostic factors in lung adenocarcinoma with bone metastasis treated with EGFR-TKIs [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(9): 967. DOI: 10.3390/medicina57090967.
- [59] ZHAO T N, SIU I M, WILLIAMSON T, et al. AZD8055 enhances in vivo efficacy of afatinib in chordomas [J]. *J Pathol*, 2021, 255(1): 72-83. DOI: 10.1002/path.5739.
- [60] LA MONICA S, CRETELLA D, BONELLI M, et al. Trastuzumab emtansine delays and overcomes resistance to the third-generation EGFR-TKI osimertinib in NSCLC EGFR mutated cell lines [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 174. DOI: 10.1186/s13046-017-0653-7.
- [61] HUANG Y H, GAN J D, GUO K B, et al. Acquired BRAF V600E mutation mediated resistance to osimertinib and responded to osimertinib, dabrafenib, and trametinib combination therapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): e236-e237. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.05.040.
- [62] XIE Z H, GU Y Y, XIE X H, et al. Lung adenocarcinoma harboring concomitant EGFR mutations and BRAF V600E responds to a combination of osimertinib and vemurafenib to overcome osimertinib resistance [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(3): e390-e394. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.06.008.
- [63] LIU Z W, GAO W M. Synergistic effects of Bcl-2 inhibitors with AZD9291 on overcoming the acquired resistance of AZD9291 in H1975 cells [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(9): 3125-3136. DOI: 10.1007/s00204-020-02816-0.
- [64] COOPER O, BONERT V S, RUDNICK J, et al. EGFR/ErB2-targeting lapatinib therapy for aggressive prolactinomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(2): e917-e925. DOI: 10.1210/clinem/dgaa805.
- [65] BRADY S W, ZHANG J, SEOK D, et al. Enhanced PI3K p110 α signaling confers acquired lapatinib resistance that can be effectively reversed by a p110 α -selective PI3K inhibitor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(1): 60-70. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0518.
- [66] VÁZQUEZ-MARTÍN A, OLIVERAS-FERRAROS C, DEL BARCO S, et al. mTOR inhibitors and the anti-diabetic biguanide metformin: new insights into the molecular management of breast cancer resistance to the HER2 tyrosine kinase inhibitor lapatinib (Tykerb) [J]. *Clin Transl Oncol*, 2009, 11(7): 455-459. DOI: 10.1007/s12094-009-0384-0.
- [67] NI J W, CHEN K, ZHANG J D, et al. Inhibition of GPX4 or mTOR overcomes resistance to lapatinib via promoting ferroptosis in NSCLC Cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 567: 154-160. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.06.051.
- [68] ZHANG R H, QIAO H Y, CHEN S N, et al. Berberine reverses lapatinib resistance of HER2-positive breast cancer cells by increasing the level of ROS [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(9): 925-934. DOI: 10.1080/15384047.2016.1210728.
- [69] WANG Q Z, LIU J Y, GUO T, et al. Epidermal growth factor reverses the inhibitory effects of the bisphosphonate, zoledronic acid, on human oral keratinocytes and human vascular endothelial cells in vitro via the epidermal growth factor receptor (EGFR)/Akt/Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 700-710. DOI: 10.12659/MSM.911579.
- [70] 刘道城. Wnt/ β -连环蛋白与甲状腺激素信号通路在小鼠骨修复早期中的作用[D]. 重庆:中国人民解放军陆军军医大学, 2019.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 陈彧洋, 王夏怡, 吴卓轩, 等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂对骨组织的影响研究进展[J]. 肿瘤药理学, 2023, 13(2): 133-141. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.01.

Cite this article as: CHEN Yuyang, WANG Xiayi, WU Zhuoxuan, et al. Advances in the effects of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors on bone tissue [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(2): 133-141. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.01.