

前列腺癌骨转移机制研究进展

邓龙昕¹, 周睿², 吴涵¹, 何煌^{3,4}, 陈锐⁵

1. 海军军医大学第一附属医院 泌尿外科(上海 200433); 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院 病理科(上海 200127); 3. 上海交通大学医学院附属第一人民医院 泌尿外科(上海 200080); 4. 南方医科大学第一临床医学院(广州 510515); 5. 上海交通大学医学院附属仁济医院 泌尿外科(上海 200127)

【摘要】前列腺癌骨转移是前列腺癌晚期阶段的突出表现,也是前列腺癌患者死亡的重要原因。本文综述了前列腺癌的恶性生物学行为及其骨转移机制,探讨了原发性前列腺癌产生具有骨转移表型的肿瘤亚群的机制,以及促进转移级联反应各个环节的因素。克隆进化理论揭示了前列腺癌细胞通过基因突变形成不同转移潜力的亚克隆;上皮-间质转化理论和基质金属蛋白酶在一定程度上揭示了肿瘤是如何进行局部侵袭和血管内渗;种子与土壤理论、循环肿瘤细胞理论解释了前列腺癌细胞在骨髓中的定植和微转移灶的形成;肿瘤微环境理论揭示了再激活的前列腺癌细胞如何与其他细胞协同形成转移灶。本文旨在为前列腺癌骨转移机制的进一步研究提供理论支持,并为临床治疗策略的优化提供参考。

【关键词】前列腺癌;骨转移;转移机制;克隆进化;上皮-间质转化;循环肿瘤细胞;肿瘤微环境

【中图分类号】 R737.1, R73-37

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.005

Research progress on the mechanisms behind prostate cancer bone metastasis

DENG Longxin¹, ZHOU Rui², WU Han¹, HE Huang^{3,4}, CHEN Rui⁵

1. Department of Urology, First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pathology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China; 3. Department of Urology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; 4. First Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 5. Department of Urology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

【Abstract】 Bone metastasis is a prominent manifestation in the advanced stages of prostate cancer and a significant cause of mortality among prostate cancer patients. This review examined the malignant physiological behavior of prostate cancer and its bone metastasis mechanisms. It explored the processes by which primary prostate cancer develops tumor subpopulations with bone metastatic phenotypes and the factors that promote various stages of the metastatic cascade. The clonal evolution theory explains how prostate cancer cells develop subclones with varying metastatic potentials through genetic mutations. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) theory and the role of matrix metalloproteinases (MMPs) have been shown to elucidate the processes of local invasion and intravasation. The seed and soil theory, along with the circulating tumor cell (CTC) theory, have shed light on how prostate cancer cells colonize the bone marrow and form micrometastases. Additionally, the tumor microenvironment theory has described how reactivated prostate cancer cells interact with other cells to establish metastatic lesions. By reviewing related research findings, this paper aimed to provide theoretical support for further research on the mechanisms of prostate cancer metastasis and to offer references for the optimization of clinical treatment strategies.

【Key words】 Prostate cancer; Bone metastasis; Metastatic mechanisms; Clonal evolution; Epithelial-mesenchymal transition; Circulating tumor cells; Tumor microenvironment



专家介绍:陈锐,上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科副主任医师、医学博士、硕士研究生导师,专注于泌尿系统肿瘤的诊疗和研究,特别是前列腺癌的临床诊疗和转化研究。主持省部级以上项目8项,其中国家自然科学基金3项。以第一/通信作者(含共同)发表SCI论文30余篇。兼任中华泌尿外科学会青委会转化学组副组长、*Asian Journal of Urology* 副主编、上海泌尿外科青委会副主委、国际泌尿外科学会多中心研究委员会委员。获评上海市委东方英才青年项目(原上海市青年拔尖人才计划)、上海市科委启明星、人民网人民好医生、上海医学会优秀青年委员、上海市泌尿外科学会青年英才。作为主要完成人获教育部科技进步一等奖。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82272905);上海市科学技术委员会自然科学基金面上项目(22ZR1478000)

通信作者:陈锐, E-mail: drchenrui@foxmail.com

引用本文:邓龙昕,周睿,吴涵,等.前列腺癌骨转移机制研究进展[J].西南医科大学学报.2024,47(6):481-487.DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.005.

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是全世界范围内男性发病率最高的恶性肿瘤之一,其在亚洲国家已经成为男性最常见的恶性肿瘤^[1]。早期前列腺癌可以通过手术和放疗实现有效治疗,进展期前列腺癌发生远处转移的概率可高达70%,预后较差,其中骨是前列腺癌最常见的转移部位^[2]。深入探究前列腺癌的恶性生物学特性及其骨转移的机制,对于寻找潜在治疗方法具有至关重要的意义。目前研究表明,肿瘤转移主要通过复杂的转移级联反应过程实现^[3]。这一过程包括肿瘤细胞从原发部位解离、局部侵袭、血管内渗、循环运输、血管外渗、终末器官定植以及显著生长。驱动和促

进这一转移级联反应过程的理论目前主要为5个,分别是克隆进化理论、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)理论、种子与土壤理论、循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)理论以及肿瘤微环境理论。本文拟从以下两个方面进行综述:一是探讨原发性肿瘤如何产生具有转移表型的肿瘤细胞亚群,二是分析在转移级联反应中,上述五大主要理论对前列腺癌的作用,以及其中新发现的分子机制。如表1所示,本文通过系统性回顾相关研究成果,旨在为前列腺癌转移机制的进一步研究提供理论支持,并为临床治疗策略的优化提供参考依据。

表1 前列腺癌转移级联过程及其驱动因素相关理论概述

Table 1 Overview of prostate cancer metastasis cascade process and related driving factors

转移级联反应	相关理论/概念	描述
转移表型肿瘤亚群形成	克隆演化理论 转移起始基因假说 部分转移能力假说 分子变化综合理论	肿瘤细胞通过克隆演化产生异质性和多克隆性 特定基因促进原发和转移部位的细胞增殖与存活 部分肿瘤细胞获得转移所需的部分特性 转移相关基因突变可在不同细胞群中独立获得
局部侵袭/血管内渗	上皮-间质转化(EMT)理论 肿瘤微环境理论	EMT增强肿瘤细胞的侵袭和内渗能力 肿瘤微环境塑造免疫抑制环境并影响肿瘤细胞的侵袭过程
循环中存活/远端器官定位/血管外渗/微转移形成与休眠	循环肿瘤细胞(CTCs)理论 "种子-土壤"假说 外泌体理论	CTCs在骨髓中的定位和捕获是骨转移关键步骤之一 癌细胞选择性定位于特定器官 外泌体在转移前微环境准备中的作用
再激活与转移性定植	肿瘤微环境理论 免疫逃逸机制	微环境因素影响转移灶的形成和生长 肿瘤细胞通过抑制免疫反应促进转移定植

1 原发性PCa产生具有骨转移表型的肿瘤细胞亚群机制

PCa主要是多克隆的,但每个病灶的肿瘤细胞大多源自同一个祖细胞。这个祖细胞形成“母克隆”,包含了肿瘤进化过程中最早的突变,一般是一个簇突变和大多数驱动突变(即那些推动肿瘤生长和进展的关键突变)。“母克隆”随着时间和肿瘤进程逐渐演化形成具有不同转移潜力的亚克隆后代,为前列腺癌骨转移提供重要的基础^[4]。

构成前列腺癌骨转移病灶的细胞是原发肿瘤中极为罕见细胞的亚克隆后代,具有发生转移级联反应的基因和特征^[5-6]。这些特征包括无限制生存和增殖、自我更新、迁移和侵袭,部分是由于原发性肿瘤中致癌基因和抑癌基因的突变激活所致。但即使具有这些特征,绝大多数肿瘤细胞离开原发肿瘤部位也无法存活,更无法形成远处转移。转移,尤其是骨转移,要么是原发肿瘤细胞群中形成具有特异性的亚克隆细胞,要么是原发肿瘤细胞具备非遗传性的动态适应性,以适应骨转移不同阶段的需求^[7]。克隆进化理论驱动前列腺癌原发灶形成具有骨转移倾向的肿瘤细胞亚群。该理论指出由于内外环境因素的影响,原发灶肿瘤细胞中染色体存在着克隆演化,通过随机突变事件发生基因

变异,形成异质性,并演变为多克隆性,类似于达尔文的选择过程。那些恰好获得了具有增殖和生存优势的等位基因细胞克隆,通过净化选择过程提高比例,从而提升转移概率。然而,有趣的是目前研究显示转移灶中的肿瘤细胞亚群基本来源于原位灶肿瘤细胞中占比少于50%的小亚克隆^[3,6]。

与GUNDEM等^[4]研究指出促进原发前列腺癌骨转移和其他靶器官转移的机制基本一致,导致骨转移最常见的是主干突变中的抑癌基因突变失活,包括TP53、PTEN、RB1等^[8-9]。全面基因组分析指出,上述抑癌基因在转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)中显著富集,特定机制纯合失活后会进一步增强亚克隆细胞的转移能力^[10-12]。作为早期前列腺癌发生的驱动事件之一,斑点型锌指结构蛋白的前列腺癌相关突变促进激活转录因子2泛素化降解并异常激活MyD88-IRAK4下游的炎症反应因子NF- κ B和AP-1,诱导细胞增殖、迁移和侵袭从而促进转移^[13-14]。此外,作为主干突变促癌基因TMRPSS2-ERG融合也被认为和转移相关,并被荟萃分析证实^[15]。

2 PCa细胞局部侵袭和血管内渗机制

作为转移级联反应的起始阶段,前列腺癌细胞需

要突破基底膜,侵袭邻近组织并进入血管或淋巴系统,这个过程称为局部侵袭和血管内渗。EMT和基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMPs)在上述过程中扮演了重要角色。EMT是一种细胞程序,通过抑制上皮特征并诱导间质表型,使上皮细胞失去极性和细胞间连接,获得间质细胞的特征,从而增强迁移和侵袭能力^[16]。与此同时,MMPs通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM),为PCa细胞侵袭和迁移提供通道^[17]。上述两种机制为PCa骨转移打下基础,因为只有循环肿瘤细胞才有希望定植在骨微环境中。

转录因子(如Snail和Slug)在EMT过程中起到重要作用。Snail通过抑制上皮标志物E-钙黏素的表达,诱导EMT并促进细胞迁移和侵袭。TGF- β 通过EMT调节Snail-1和Snail-2的表达,促进原肠胚继续生长,使泌尿生殖器官得以生长发育^[18]。然而,在病理条件下,TGF- β 不仅可以介导PCa细胞的EMT,还可以使PCa细胞在传代过程中获得干细胞样性质。在22RV1前列腺癌细胞中,FOXAI基因的C端截短突变导致 β -catenin蛋白的转录活性增强并累积,进而促进皮-间质转化(EMT)过程和癌细胞的转移^[19]。YU-ZHONG等^[20]发现有circRNAs可以通过吸附miR-653-5p提升ARHGAP5表达,并结合IGF2 BP3增强HDAC4 mRNA的稳定性,激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路,诱导EMT从而促进PCa细胞的转移。此外,IL-17/Ctsk/EMT轴调节肿瘤生长和转移,其下游分子可以作为调控EMT表达的控制元件,促进PCa的转移^[21]。在另一项研究中,曾少华^[22]研究了Zeylenone通过AKT/GSK-3 β 和Wnt/GSK-3 β 信号通路协同调控EMT,抑制PCa细胞PC3和DU145的侵袭转移。

大多MMPs在PCa细胞中高表达,其中MMP-2和MMP-9可以降解ECM中的主要成分,如胶原蛋白和明胶。近年来,研究发现MDA-9/Syntenin在IGFBP2处理后可与IGF-1受体相互作用,磷酸化STAT-3,增强MMP-2和MMP-9的表达,促进细胞侵袭^[23]。此外,MMP-7被发现能够降解胶质细胞源性神经营养因子家族配体Persephin复合物的各个成分,使PCa细胞从紧密结合的表型向脱黏合、迁移的表型转变,有利于骨转移的发生^[24]。PCa原位和骨转移灶的MMP-3升高,通过AKT和ERK磷酸化上调VEGFR1促进血管生成,并经Notch/NICD3/MMP-3轴调节成骨细胞和破骨细胞的分化平衡,与前述促进PCa骨转移的机制不一致^[25-26]。

3 循环肿瘤细胞靶向迁移形成骨转移灶机制

PCa细胞从原发肿瘤脱落并进入血液循环后形成循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs),依靠细胞

内多种机制抵抗免疫系统的攻击以及血流中的压力和剪切力,提高存活率。CTCs靶向迁移形成骨转移灶是一个复杂的多步骤过程,涉及CTCs在血液中的存活、血管外渗、在骨髓中的定位与捕获、转移灶的形成和休眠等过程。

CTCs在骨髓中的定位和捕获是骨转移的关键步骤之一。骨髓中的血管被称为窦状体,其内皮细胞的不连续特性使得CTCs侵入骨髓时所需的血管外渗机制相对简单^[27]。“种子-土壤”理论解释了PCa细胞为何特别容易在骨髓中定植,即前列腺癌CTCs细胞受到CXCL(如CXCL-1、CXCL-2、CXCL-12、CXCL-13、CCL-2)等相关因子的趋化作用被引导至骨髓中,通过表面的黏附分子与骨髓微环境中的配体结合发挥作用,尤其是血管内皮细胞上的配体^[28]。例如,E-selectin和E-selectin配体结合的作用是使PCa细胞在骨髓内皮细胞上滚动和归巢; β 1整合素、 β 4整合素和 α v β 3整合素与相应配体结合实现了PCa细胞与内皮细胞的体外黏附^[29]。近年来,人原代骨髓脂肪细胞被发现可以通过释放可溶性因子,以CCR3依赖的方式支持PCa细胞的定向迁移^[30]。microRNA-96(miR-96)通过上调E-钙黏蛋白和上皮细胞黏附分子,增强PCa细胞体外黏附以及与成骨细胞结合的能力^[31]。PSCA/PGRN通过NF- κ B/Integrin- α 4促进PCa细胞与骨髓内皮细胞黏附,进而促进转移^[32]。过表达Integrin α -V的大型肿瘤小体通过激活AKT促进PCa细胞的黏附和侵袭^[33]。METTL3通过m6A-HuR依赖机制稳定整合素 β 1的mRNA,增强细胞黏附^[34]。

此外,原位灶的PCa细胞能够通过分泌包含miRNA、lncRNA和蛋白质等物质的外泌体,建立更适合肿瘤细胞定植和生长的骨髓微环境,即转移前生态位。例如,M2型丙酮酸激酶通过外泌体转移到骨基质细胞,促进CXCL12的产生,进而促进肿瘤侵袭和生长^[35]。叶芸^[36]发现PCa骨转移细胞MDA PCa 2b分泌的外泌体miR-141-3p能够促进成骨细胞活性,在PCa细胞的骨定向侵袭和骨转移过程中起重要作用。此外,前列腺癌细胞可介导外泌体与骨髓细胞通信,以胆固醇依赖的方式促进转移^[37]。最新研究表明,不同类型PCa细胞来源的外泌体可促进溶骨作用,形成“溶骨型”前转移龛,这一发现挑战了先前关于外泌体在成骨型骨转移中作用的认知^[38]。

当CTCs进入骨髓变为播散性肿瘤细胞(disseminated tumor cells, DTCs)后,通过相关机制调控进入休眠状态,使肿瘤细胞在不增殖的情况下存活,逃避免疫系统的清除和治疗的作用。当条件适宜时,这些休眠细胞可以重新激活,导致转移灶扩散和疾病进展,如根治性治疗(如原发性肿瘤切除)后复苏导致转移进展和致死性复发。其中最重要的是p38-MAPK应激反应信

号通路与ERK之间的比率,决定了肿瘤细胞是增殖还是进入休眠阶段^[39]。近年来,成骨细胞被发现可分泌TGF- β 2和GDF10,激活TGF β RIII-p38MAPK-pS249/T252RB通路,介导骨转移性前列腺癌的休眠^[40]。另外,主要由成骨细胞分泌的几种骨源性因子,DKK3、vasorin和neogenin通过激活p38/MAPK信号通路促进休眠,而BMP1通过另一条途径促进休眠^[41]。

4 PCa细胞在骨微环境中再激活形成转移性定植机制

PCa细胞在骨微环境中的再激活和转移性定植涉及各种细胞间相互作用和信号传导过程,如何避开强烈的免疫反应形成转移灶的免疫抑制环境尤为重要。在PCa细胞的再激活中,抑制信号的去除了起着重要作用。据报道,血管细胞粘附分子1可以通过募集破骨细胞祖细胞来激活惰性微转移^[42]。抑制破骨细胞介导的再吸收的药物可以减少骨转移中的肿瘤负荷,这表明破骨细胞在重新激活休眠肿瘤细胞中发挥关键作用^[43]。激活后的PCa细胞可重建骨组织形成骨转移灶,主要是成骨性病灶,成骨细胞、破骨细胞以及免疫细胞在骨重塑过程和骨转移灶肿瘤微环境形成过程中发挥重要作用^[44-45]。其中OPG-RANKL-RANK轴介导的恶性循环最为重要,即肿瘤细胞分泌IL-6和PTHrP激活成骨细胞分泌RANKL,RANKL与破骨细胞上的RANK结合,激活破骨细胞吸收骨质并释放如TGF- β 的生长因子支持肿瘤生长^[46]。成骨性病灶的产生主要是因为前列腺癌在骨转移早期通过DKK1抑制WNT通路,促进溶骨-成骨平衡失衡,以成骨为主导。除此之外,癌细胞分泌的WNT配体、BMPs、Endothelin 1、FGFs和IGFs激活骨-骨髓界面上的成骨细胞,促进前体细胞向成骨细胞分化,也可导致成骨作用占据主导^[46]。宫丽华等^[47]最近研究发现,BMP-4和BMP-7在前列腺癌骨转移灶中表达水平较高,且表达强度明显高于良性前列腺增生组织。这提示BMP-4和BMP-7可能在PCa的成骨性转移中发挥重要作用。

PCa骨转移的患者常有多方面的免疫异常,包括不同T细胞亚群的耗竭、巨噬细胞的出现以及PCa骨转移的特异性状态^[48]。肿瘤相关巨噬细胞通过多种机制与肿瘤细胞和基质细胞进行复杂的相互作用,支持肿瘤的生长和转移,包括促进血管生成、调节免疫逃逸等^[49]。促炎巨噬细胞和抗炎巨噬细胞在控制和协调破骨细胞和成骨细胞骨重塑中起着重要作用。干扰素- γ 和白介素-12激活的一氧化氮合酶-2和肿瘤坏死因子阳性的促炎巨噬细胞可以促进破骨细胞形成和骨吸收^[50]。相反,抗炎巨噬细胞被认为有助于骨骼形成。此外,mCRPC中的巨噬细胞分泌Activin-A激活PCa细胞FN1-ITG5-SRC信号通路促进肿瘤治疗和去势治疗

抵抗^[51]。T细胞在PCa骨转移灶中主要发挥抗癌作用,与CCL20-CCR6信号轴交互作用可导致其耗竭^[48]。此外骨转移微环境以功能性Treg细胞增加为特征,形成免疫抑制龛并促进骨沉积^[52]。关于PCa骨转移灶中T细胞所扮演的角色仍不明朗,需要更多相关研究探索。

5 前列腺癌的动物模型和临床试验

体内动物模型是研究PCa骨转移的关键工具,为开发针对转移级联反应过程的干预策略提供了基础,并为临床前阶段评估潜在治疗方法的有效性以指导临床试验的开展提供了可能。BERISH等^[46]已对PCa动物模型进行分类和进展进行了系统性综述。鉴于目前尚无一种能完美反映转移级联反应所有步骤的模型,模型选择变得尤为重要。研究者需要充分考虑每种模型的用途和局限性,并基于特定的实验目的选择最适合的模型。目前,细胞系注射模型、患者衍生异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型和转基因小鼠模型最常用,其中细胞系注射模型应用最为广泛。此外还有一些其他模型,如骨移植模型和小鼠前列腺重建模型,分别用于研究前列腺癌细胞与骨的相互作用和免疫相关机制,但由于技术难度高或与人类疾病相似性有限,使用频率相对较低。

细胞系注射模型主要包括皮下注射、原位注射和系统性注射(如尾静脉注射和心脏注射)等方法,其中心脏注射在研究骨转移方面表现出显著优势。这类模型可模拟各种前列腺癌表型,便于基因操作和成像研究,但肿瘤异质性显著降低可能影响研究结果的临床相关性^[53]。常用的PCa细胞系包括PC3、DU145(雄激素非依赖性)和LNCaP(表达雄激素受体和PSA)。不同注射方法各有适用范围:皮下注射适用于原发肿瘤研究,原位注射适用于局部侵袭研究,而系统性注射适用于远处转移研究。细胞系注射模型因其操作简便、可重复性高等特点在前列腺癌研究中占据重要地位,但研究者需根据具体目的选择合适的细胞系和注射方法。

患者衍生异种移植(PDX)模型通过将患者肿瘤组织直接移植到免疫缺陷小鼠体内,更好地保留了肿瘤的异质性和遗传特征^[54]。该模型在临床相关性和药物疗效预测方面表现优异,但也面临维护复杂、成功率低等挑战^[55]。PDX移植位置显著影响模型特性:皮下PDX操作简单但少有骨转移;原位PDX适合研究原发肿瘤;肾被膜下PDX成活率高但微环境差异大^[56]。尽管PDX模型在技术上具有挑战性且无法用于免疫生物学研究,但其在重现人类前列腺癌特征方面的优势使其成为极具潜力的研究工具。

转基因小鼠模型通过基因工程技术在小鼠体内诱导前列腺癌的发生和发展。该模型的主要优势在于保

留了小鼠的免疫功能,可用于研究PCa的免疫生物学特性,且能够模拟自发性疾病进程^[6]。然而,这类模型也面临一些挑战,如难以完全复制人类PCa的多因素性质,且多数模型倾向于产生神经内分泌型前列腺癌,与常见的腺癌有所不同。著名的TRAMP模型虽能可靠地产生PCa,但骨转移率较低。一些改进的模型,如PBCre4:Pten^{fl}:Rb1^{fl},能够产生较高比例的骨转移^[57]。此外,其他转基因模型,如LADY、C3(1)、Cryptdin-2、G γ -globin和PSP-KIMAP等,也在不同程度上模拟了PCa的进展和转移过程。这些模型各具特色,例如LADY模型具备神经内分泌特征、Cryptdin-2模型可提供新的生物标志物用于诊断PCa神经内分泌分化、G γ -globin模型可模拟雄激素非依赖性的转移性前列腺癌^[58]。尽管存在局限性,转基因小鼠模型仍然是研究前列腺癌发展全过程的有力工具。

动物模型在指导PCa转移的临床实验中发挥了重要作用,主要体现在治疗靶点的发现,如双膦酸盐^[59]、RANK-RANKL-OPG信号轴^[60]和Src家族激酶^[61];药物开发和筛选,如denosumab^[62]和saracatinib^[63]。然而,动物模型也存在一些局限性:难以完全模拟人类疾病的复杂性和异质性,部分治疗策略从动物实验到临床转化的转化存在困难,如dasatinib在READY试验中未能显著改善总生存期^[64];免疫缺陷小鼠无法完全反映人类免疫系统的作用;动物模型中疾病进展速度与人类患者可能存在显著差异^[65]。尽管如此,动物模型仍为PCa转移的临床实验提供了宝贵的指导,但研究人员需要谨慎解释动物实验结果,并在设计临床试验时充分考虑模型的局限性。

6 小结与展望

分子生物学和基因组学的进步显著推动了人们对PCa骨转移机制的理解,建立了驱动PCa骨转移级联反应的关键理论。其中,克隆进化理论显示了基因突变如何导致具有不同转移能力的细胞亚克隆;上皮-间质转化理论和基质金属蛋白酶在一定程度上揭示了肿瘤的局部侵袭和血管内渗;种子与土壤理论及循环肿瘤细胞理论解释了癌细胞在骨髓中的定植和微转移灶的形成;肿瘤微环境理论则说明了前列腺癌细胞如何通过与其他细胞的相互作用协同形成转移灶。上述理论的相关研究揭示了许多促进PCa骨转移的分子机制,然而由于篇幅所限,本文未能详尽阐述。但肿瘤干细胞、原发灶肿瘤微环境以及雄激素受体通路和去势抵抗在转移过程中的作用等仍是研究的热点。基于上述分子机制的发现,新型治疗策略和干预手段正在不断开发和应用,以期更有效地控制PCa的进展和转移风险。在骨靶向治疗方面,RANKL抑制剂如地诺单抗和狄诺塞麦已获FDA批准,通过阻断RANKL/RANK通路

抑制破骨细胞激活,从而抑制肿瘤骨转激活。此外,EMT抑制剂如白藜芦醇和槲皮素显示出抑制EMT的作用,有望成为辅助治疗PCa转移的新选择。MMP抑制剂如Andecaliximab在1期试验中显示出临床活性且无毒性,但尚未成功进入临床应用阶段。然而,针对EMT和MMPs的治疗手段仍存在争议。ECM的复杂性导致靶向治疗不总是有效,且存在脱靶风险。MMP疗效与癌症的阶段相关,其最佳应用时机可能在转移前的疾病阶段,但平衡疗效和毒性仍然是一个挑战。

近年来在PCa骨转移研究领域取得了一些进展,但仍有许多问题亟待解决。首先,目前对这一涉及多步骤、多种细胞类型和信号通路的理解尚不全面。其次,一些新型治疗策略离临床应用还有一定距离。此外,PCa骨转移的显著异质也意味着需要个性化治疗方案。未来研究可能关注几个关键方向:疾病模型的改进、患者来源的类器官(organoid)和异种移植(PDX)模型的建立以及三维培养系统、微流控芯片和前列腺重建模型等新型体外模型的开发。生物标志物、肿瘤微环境中细胞相互作用以及转移相关分子机制及受体通路的研究也是重点领域。同时更应该注重临床转化,通过整合基因组学、蛋白质组学等多组学数据,开发精准的分子分型和预后预测模型,以实现个性化治疗。

7 参考文献

- [1] CHEN R, REN SC, CONSORTIUM CPC, *et al.* Prostate cancer in Asia: a collaborative report[J]. *Asian J Urol*, 2014, 1(1): 15-29.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, *et al.* Cancer statistics, 2023[J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2023, 73(1): 17-48.
- [3] VALASTYAN S, WEINBERG RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms[J]. *Cell*, 2011, 147(2): 275-292.
- [4] GUNDEM G, VAN LOO P, KREMEYER B, *et al.* The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 353-357.
- [5] FIDLER IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(6): 453-458.
- [6] MEJÍA-HERNÁNDEZ JO, KEAM SP, SALEH R, *et al.* Modeling aggressive prostate cancers of young men in immune-competent mice, driven by isogenic Trp53 alterations and Pten loss[J]. *Cell death & disease*, 2022, 13(9).
- [7] GERSTBERGER S, JIANG QW, GANESH K. Metastasis[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1564-1579.
- [8] HAMID AA, GRAY KP, SHAW G, *et al.* Compound Genomic Alterations of TP53, PTEN, and RB1 Tumor Suppressors in Localized and Metastatic Prostate Cancer[J]. *European urology*, 2019, 76(1): 89-97.
- [9] NETWORK CGAR. The molecular taxonomy of primary prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 163(4): 1011-1025.
- [10] GRASSO CS, WU YM, ROBINSON DR, *et al.* The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer[J]. *Nature*, 2012, 487(7406): 239-243.

- [11] ROBINSON D, VAN ALLEN EM, WU YM, *et al.* Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1215-1228.
- [12] ARMENIA J, WANKOWICZ SAM, LIU D, *et al.* The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 645-651.
- [13] MA J, CHANG K, PENG JT, *et al.* SPOP promotes ATF2 ubiquitination and degradation to suppress prostate cancer progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 145.
- [14] GUILLAMOT M, OUAZIA D, DOLGALEV I, *et al.* The E3 ubiquitin ligase SPOP controls resolution of systemic inflammation by triggering MYD88 degradation[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9): 1196-1207.
- [15] SONG CJ, CHEN H. Predictive significance of *TMRPSS2-ERG* fusion in prostate cancer: a meta-analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 177.
- [16] DONGRE A, WEINBERG RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
- [17] EGEBLAD M, WERB Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(3): 161-174.
- [18] THAKUR N, GUDEY SK, MARCUSSEON A, *et al.* TGF β -induced invasion of prostate cancer cells is promoted by c-Jun-dependent transcriptional activation of Snail1[J]. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 2014, 13(15): 2400-2414.
- [19] PAROLIA A, CIESLIK M, CHU SC, *et al.* Distinct structural classes of activating FOXA1 alterations in advanced prostate cancer[J]. *Nature*, 2019, 571(7765): 413-418.
- [20] YU YZ, LV DJ, WANG C, *et al.* Hsa_circ_0003258 promotes prostate cancer metastasis by complexing with IGF $_2$ BP $_3$ and sponging miR-653-5p[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 12.
- [21] WU N, WANG YZ, WANG KK, *et al.* Cathepsin K regulates the tumor growth and metastasis by IL-17/CTSK/EMT axis and mediates M2 macrophage polarization in castration-resistant prostate cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 813.
- [22] 曾少华. Zeylenone通过AKT/GSK-3 β 与Wnt/GSK-3 β 信号通路协同介导EMT对前列腺癌细胞侵袭转移的作用机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [23] DAS SK, PRADHAN AK, BHOOPATHI P, *et al.* The MDA-9/syntenin/IGF1R/STAT3 axis directs prostate cancer invasion[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(11): 2852-2863.
- [24] TELLMAN TV, CRUZ LA, GRINDEL BJ, *et al.* Cleavage of the perlecan-semaphorin 3A-plexin A1-neuropilin-1 (PSPN) complex by matrix metalloproteinase 7/matrixlysin triggers prostate cancer cell dyscohesion and migration[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 3218.
- [25] FRIELING JS, LI T, TAURO M, *et al.* Prostate cancer-derived MMP-3 controls intrinsic cell growth and extrinsic angiogenesis[J]. *Neoplasia*, 2020, 22(10): 511-521.
- [26] GANGULY SS, HOSTETTER G, TANG L, *et al.* Notch3 promotes prostate cancer-induced bone lesion development via MMP-3[J]. *Oncogene*, 2020, 39(1): 204-218.
- [27] REYMOND N, D'ÁGUA BB, RIDLEY AJ. Crossing the endothelial barrier during metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(12): 858-870.
- [28] CLÉZARDIN P, COLEMAN R, PUPPO M, *et al.* Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 797-855.
- [29] BARTHEL SR, HAYS DL, YAZAWA EM, *et al.* Definition of molecular determinants of prostate cancer cell bone extravasation[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2): 942-952.
- [30] GUÉRARD A, LAURENT V, FROMONT G, *et al.* The chemokine receptor CCR3 is potentially involved in the homing of prostate cancer cells to bone: implication of bone-marrow adipocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1994.
- [31] VOSS G, HAFLIDADÓTTIR BS, JÄREMO H, *et al.* Regulation of cell-cell adhesion in prostate cancer cells by microRNA-96 through upregulation of E-Cadherin and EpCAM[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(7): 865-874.
- [32] ZHAO ZG, LI EM, LUO LM, *et al.* A PSCA/PGRN-NF- κ B-integrin- α 4 axis promotes prostate cancer cell adhesion to bone marrow endothelium and enhances metastatic potential[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(3): 501-513.
- [33] CIARDIELLO C, LEONE A, LANUTI P, *et al.* Large oncosomes overexpressing integrin alpha-V promote prostate cancer adhesion and invasion via AKT activation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 317.
- [34] LI EM, WEI B, WANG XL, *et al.* METTL3 enhances cell adhesion through stabilizing integrin β 1 mRNA via an m6A-HuR-dependent mechanism in prostatic carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 1012-1025.
- [35] DAI JL, ESCARA-WILKE J, KELLER JM, *et al.* Primary prostate cancer educates bone stroma through exosomal pyruvate kinase M2 to promote bone metastasis[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(12): 2883-2899.
- [36] 叶芸. 外泌体介导miR-141调控前列腺癌骨转移微环境的分子机制[D]. 中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- [37] HENRICH SE, MCMAHON KM, PLEBANEK MP, *et al.* Prostate cancer extracellular vesicles mediate intercellular communication with bone marrow cells and promote metastasis in a cholesterol-dependent manner[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 10(2): e12042.
- [38] YU LJ, SUI BD, FAN WX, *et al.* Exosomes derived from osteogenic tumor activate osteoclast differentiation and concurrently inhibit osteogenesis by transferring COL1A1-targeting miRNA-92a-1-5p[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(3): e12056.
- [39] CHAMBARD JC, LEFLOCH R, POUYSSÉGUR J, *et al.* ERK implication in cell cycle regulation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8): 1299-1310.
- [40] YU-LEE LY, YU GY, LEE YC, *et al.* Osteoblast-secreted factors mediate dormancy of metastatic prostate cancer in the bone via activation of the TGF β RIII-p38MAPK-ps249/T252RB pathway[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(11): 2911-2924.
- [41] YU-LEE LY, LEE YC, PAN J, *et al.* Bone secreted factors induce cellular quiescence in prostate cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18635.
- [42] KAN C, VARGAS G, PAPE FL, *et al.* Cancer cell colonisation in the bone microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): 1674.
- [43] LAWSON MA, MCDONALD MM, KOVACIC N, *et al.* Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodeling the endosteal niche[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8983.
- [44] WONG SK, MOHAMAD NV, GIAZE TR, *et al.* Prostate cancer and bone metastases: the underlying mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2587.
- [45] 张祥宇. 癌细胞与骨微环境相互作用促进前列腺癌骨转移[J]. *癌症*, 2020, 39(4): 139-150.
- [46] BERISH RB, ALI AN, TELMER PG, *et al.* Translational models of prostate cancer bone metastasis[J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(7): 403-421.
- [47] 宫丽华, 孙晓淇, 刘宝岳, 等. 前列腺癌骨转移灶中BMP-2、BMP-4、BMP-7的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(8): 870-873.
- [48] KFOURY Y, BARYAWNO N, SEVERE N, *et al.* Human prostate cancer bone metastases have an actionable immunosuppressive microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(11): 1464-1478.e8.

- [49] LO CH, LYNCH CC. Multifaceted roles for macrophages in prostate cancer skeletal metastasis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 247.
- [50] 周振, 刘翔, 翟廷帅, 等. 前列腺癌骨转移骨微环境多细胞作用机制研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(40): 3193-3196.
- [51] LI XF, SELLI C, ZHOU HL, *et al.* Macrophages promote anti-androgen resistance in prostate cancer bone disease[J]. *J Exp Med*, 2023, 220(4): e20221007.
- [52] ZHAO ED, WANG L, DAI JL, *et al.* Regulatory T cells in the bone marrow microenvironment in patients with prostate cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(2): 152-161.
- [53] HONG MKH, MACINTYRE G, WEDGE DC, *et al.* Tracking the origins and drivers of subclonal metastatic expansion in prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6605.
- [54] PALANISAMY N, YANG J, SHEPHERD PDA, *et al.* The MD Anderson Prostate Cancer Patient-derived Xenograft Series (MDA PCa PDX) Captures the Molecular Landscape of Prostate Cancer and Facilitates Marker-driven Therapy Development[J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2020, 26(18).
- [55] BEN-DAVID U, HA G, TSENG YY, *et al.* Patient-derived xenografts undergo mouse-specific tumor evolution[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(11): 1567-1575.
- [56] LIN D, WYATT AW, XUE H, *et al.* High fidelity patient-derived xenografts for accelerating prostate cancer discovery and drug development[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(4): 1272-1283.
- [57] KU SY, ROSARIO S, WANG YQ, *et al.* Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance[J]. *Science*, 2017, 355(6320): 78-83.
- [58] 钟倩, 吴洪瀚, 吴恒鹏, 等. 前列腺癌转基因动物模型研究进展 [J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(12): 1778-1781.
- [59] MACHEREY S, MONSEF I, JAHN F, *et al.* Bisphosphonates for advanced prostate cancer[J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 12(12): CD006250.
- [60] SMITH M R, SAAD F, OUDARD S, *et al.* Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2013, 31(30): 3800-3806.
- [61] KIM S, ALSAIDAN O A, GOODWIN O, *et al.* Blocking Myristoylation of Src Inhibits Its Kinase Activity and Suppresses Prostate Cancer Progression[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(24): 6950-6962.
- [62] LACEY DL, BOYLE WJ, SIMONET WS, *et al.* Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(5): 401-419.
- [63] YANG JC, BAI LF, YAP S, *et al.* Effect of the specific Src family kinase inhibitor saracatinib on osteolytic lesions using the PC-3 bone model[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1629-1637.
- [64] ARAUJO JC, TRUDEL GC, SAAD F, *et al.* Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): a randomised, double-blind phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(13): 1307-1316.
- [65] AK W. Humanized Mouse Models for the Preclinical Assessment of Cancer Immunotherapy[J]. *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 2018, 32(3).

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-06-24;修回日期:2024-10-15)

(上接第475页)

- Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3): 288-298.
- [57] FENG XM, GUO W, WANG YP, *et al.* The short-term efficacy and safety of brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, epirubicin and prednisone in untreated PTCL: a real-world, retrospective study[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1): 532-543.
- [58] HORWITZ SM, ADVANI RH, BARTLETT NL, *et al.* Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin[J]. *Blood*, 2014, 123(20): 3095-3100.
- [59] BENNANI NN, KIM HJ, PEDERSON LD, *et al.* Nivolumab in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: modest activity and cases of hyperprogression[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(6): e004984.
- [60] KIM SJ, YOON DH, KANG HJ, *et al.* Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(17): 3223-3231.
- [61] GANJOO K, HONG FX, HORNING SJ, *et al.* Bevacizumab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in combination for patients with peripheral T-cell or natural killer cell neoplasms: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E2404)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(4): 768-772.
- [62] LEMONNIER F, SAFAR V, BELDI-FERCHIOU A, *et al.* Integrative analysis of a phase 2 trial combining lenalidomide with CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(2): 539-548.
- [63] MEEUWES FO, BRINK M, VAN DER POEL MWM, *et al.* Impact of rituximab on treatment outcomes of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma; a population-based analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 176: 100-109.
- [64] PARK SI, HORWITZ SM, FOSS FM, *et al.* The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study[J]. *Cancer*, 2019, 125(9): 1507-1517.
- [65] WEI C, LI W, QIN LP, *et al.* Clinicopathologic characteristics, outcomes, and prognostic factors of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in China[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 3987-3998.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-06-16;修回日期:2024-10-20)