

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.028

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.028>

· 综述 ·

结直肠癌骨转移机制的研究进展

许建发¹ 综述 冯和林¹, 檀紫瑞², 苏明明³, 王贵英⁴ 审校

(1. 河北医科大学第四医院骨科, 石家庄 050011; 2. 河北医科大学第四医院胸外科, 石家庄 050011;
3. 河北医科大学第四医院外科, 石家庄 050011; 4. 河北医科大学第三医院外科, 石家庄 050051)

[摘要] 通过回顾性复习已发表的文献探讨结直肠癌骨转移的分子机制。近年来, 结直肠癌骨转移的发病率逐年增高, 并呈快速增长趋势。而且, 许多有关结直肠癌骨转移的研究揭示了结肠癌骨转移的发生与肿瘤细胞本身、骨微环境以及二者的相互作用密切相关。目前, 结直肠癌骨转移的具体机制尚不明确。本文通过回顾近年来国内外文献的报道, 从结直肠癌骨转移的一般规律、骨转移途径以及细胞分子机制多个方面对结直肠癌骨转移的机制进行总结, 从而加深了解结直肠癌骨转移自然病程, 探究其存在的不同的临床和生物学行为模式, 进行先进的分子和遗传学研究, 以期寻找特定的肿瘤表达特征, 从而为研制新的分子靶向药物提供新靶点, 改善结直肠癌骨转移患者的预后。

[关键词] 结直肠癌; 骨转移; 机制

Progress in bone metastasis mechanism of colorectal cancer

XU Jianfa¹, FENG Helin¹, TAN Zirui², SU Mingming³, WANG Guiying⁴

(1. Department of Orthopedics, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011; 2. Department of Thoracic Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011; 3. Department of Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011; 4. Department of Surgery, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract The molecular mechanism of bone metastasis in colorectal cancer was discussed by literature review. The incidence of colorectal cancer bone metastasis has been increasing year by year, and has shown a rapid growth trend. Moreover, many studies on bone metastasis of colorectal cancer have revealed that the occurrence of bone metastasis of colorectal cancer is closely related to tumor cells, bone microenvironment and their interaction. Currently, the specific mechanism of colorectal cancer bone metastasis is not clear. This article summarizes the mechanism of colorectal cancer bone metastasis from the general law, bone metastasis pathway and cellular and molecular mechanism by reviewing the reports of domestic and foreign literature in recent years. The purpose is to deepen the understanding of the natural course of colorectal cancer bone metastasis, explore its different clinical and biological behavior patterns, and carry out advanced molecular and genetic research. In order to find specific

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-23

通信作者 (Corresponding author): 王贵英, Email: tizq12@vip.163.com

基金项目 (Foundation item): 河北省青年科技课题 (20201081)。This work was supported by Hebei Provincial Youth Science and Technology Project, China (20201081).

tumor expression characteristics, so as to provide new targets for us to develop new molecular targeted drugs and improve the prognosis of patients with bone metastasis of colorectal cancer.

Keywords colorectal cancer; bone metastasis; mechanism

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,是与癌症相关死亡的第3大诱因^[1]。在结直肠癌中,超过70%的患者会以肝脏转移为最常见的第1传播部位,肺作为第3大最常见的靶器官,其发生转移的概率为20%~30%。相比之下,结直肠癌转移到肾上腺、骨骼、头部及皮肤的发生率则比较低^[2]。然而,近年来随着外科手术及综合治疗技术的发展,特别是靶向药物和免疫治疗的应用,结直肠癌患者甚至是晚期转移性结直肠癌患者的总生存率得到了明显提高,原来发生较为少见的转移也更常被发现。普遍认为,单独的骨转移常见于乳腺癌、肺癌和前列腺癌^[3]。相比之下,结直肠癌通常在不到10%的患者中出现骨转移,并且仅在1%的病例中发现孤立的骨转移,这些都表明结直肠癌在骨转移方面具有独特的临床和生物学行为途径^[4-6]。本文就结直肠癌骨转移机制的研究进展作一综述。

1 骨转移癌的概述

骨转移是癌症的常见并发症,其发生率在前列腺癌中高达65%~90%,在乳腺癌中65%~75%。在其他恶性肿瘤中,骨骼受累的频率较低,范围从大肠肿瘤的大约10%到肺癌的17%~64%^[7]。在常发生骨转移的肿瘤中,其中前列腺癌骨转移以成骨性转移最常见,乳腺癌及肺癌以溶骨性转移最常见。而结直肠癌发生骨转移的概率较低,而且常伴着肝脏、肺脏转移同时出现。前列腺癌及乳腺癌之所以较结直肠癌更容易出现骨转移,从解剖上看,椎旁静脉丛是前列腺及乳腺癌的主要静脉回流途径之一,这为前列腺癌骨转移多发生于脊柱及骨盆提供了解剖学基础,而结直肠癌并不存在这样的解剖学优势。从分子机制上看,乳腺癌和前列腺癌细胞能分泌骨桥蛋白(OPN)、骨唾液蛋白(BSP)等骨基质蛋白,称为“骨细胞模拟”效应,有助于癌细胞的扩散及转移^[8]。另外,乳腺癌细胞可以分泌赖氨酰氧化酶(LOX),LOX能够在转移靶器官内聚集,交联细胞外基质中的胶原和弹性蛋白质,改变其外基质结构而募集表达CD11b阳性的髓系血细胞,促进肿瘤细胞形成骨转移^[9]。乳腺癌及前列腺癌细胞还可以表达甲状旁腺激素相关蛋白质(PTHrP),通过与甲状旁腺激素受体一起与基质细胞/成骨细胞结合,促进了受体激活剂核

因子KB受体活化因子配体(RANKL)的形成,其在破骨细胞的骨转移中起到重要的作用^[9-10]。而结直肠癌骨转移的分子机制将是下文分析的重点。

2 结直肠癌骨转移的发生及形成机制

2.1 结直肠癌骨转移的一般规律

直肠癌骨转移是于1870年Curling在对直肠癌患者进行尸检时首次发现了直肠癌骨转移这种罕见症像。结直肠癌骨转移常见于脊柱和骨盆,也可见于颅骨、股骨及肱骨等部位^[11]。普遍认为,结直肠癌骨转移常与肝或肺转移同步发生,孤立的骨转移比较罕见,发生率为1%~2%^[12]。Kanthan等^[13]对5 352例结直肠癌患者进行了长达25年的回顾性调查指出,结直肠癌继发骨转移发生率为6.6%。但在这些患者(6.6%)中,只有17%的患者发生了孤立骨转移,而83%的患者则合并了肺、肝或脑转移。Sundermeyer等^[14]研究也表明:结直肠癌患者出现骨和脑转移的发生率分别为10.4%和3%,在这项研究中,同时也指出肺转移的存在是骨转移发生、发展的最重要的预测因素。Zheng等^[15]也认为结直肠癌容易发生肝肺转移,而且出现肝肺转移是骨转移的主要预测因素。这可能归因于结直肠区域到门脉系统的特殊血流模式。由结直肠癌发生肺或肝转移与出现骨转移间隔时间数据(肺转移为6.9个月,而肝转移为11.6个月)推测,肺转移是比肝转移更为明确的指标。钱伯斯等^[4]先前已经证明,结直肠肿瘤细胞首先转移到肝脏或肺部,由于它们都包含致密的毛细血管床,可以捕获肿瘤细胞并将其植入到其他器官。总之,结直肠癌肺转移似乎总是作为发生骨转移的先行者出现,并可能提示较差的预后。

2.2 结直肠癌骨转移的途径

2.2.1 结直肠癌骨转移的血液传播机制

结直肠肿瘤主要是通过直接侵及、淋巴管或静脉系统发生转移的。而静脉血液传播是结直肠癌骨转移主要途径,主要转移到脊柱和骨盆。Batson静脉丛被认为是造成静脉转移主要结构,由于它本身无静脉瓣且富含吻合支,而且毗邻直肠、下腰椎及骶骨两翼。另外,所有静脉本身都允许血液流向神经丛,肿瘤就可以通过门静脉腔系统渗入到各个

椎体及骨盆^[16]。此外, 腰椎区域的脊髓静脉与股静脉系统之间的连通, 可以使结直肠肿瘤栓子以逆行方式播种至下肢, 出现下肢骨转移^[17]。另外, 硬膜外和椎体静脉网络具有广泛的吻合系统, 在每个脊椎节段都有对应胸腹腔静脉。这是一个低压系统, 除了较小的连接通道外, 几乎没有静脉。当肿瘤负荷增高时, 压力显著增加, 迫使血液绕过下腔静脉直接进入椎体系统, 发生肿瘤转移。而Weiss等^[18]认为结直肠肿瘤细胞这种特殊血源性传播途径可以通过级联假说解释, 他们认为结直肠肿瘤细胞的血源性转移模式主要是通过不同级别的转移灶进行转移的, 肿瘤细胞由原发部位首先通过门静脉播散至肝脏, 形成次级转移。接下来, 将已播散至肝脏的肿瘤细胞通过下腔静脉和肺动脉转移至肺, 形成第三级转移。来自肺转移的肿瘤细胞通过动脉血传播至其他器官, 从而在其他器官中形成第四级转移。在Weiss等^[18]构建研究模型中也发现, 根据级联假说, 在不存在肝转移的情况下, 预计在肺和其他器官中不会发生血源性转移。但尸检显示: 在869名没有发现肝转移的患者中, 仅有740名也没有其他部位的转移。因此, 研究模型中只有85%的尸检对象符合级联假说模型。他们认为这种与级联假设偏离的存在可能与肝转移的假阴性结果或者存在其他途径的转移相关。

2.2.2 结直肠癌骨转移的淋巴传播机制

结直肠肿瘤还可以通过淋巴途径发生转移。直肠周围淋巴结沿血管干分布, 肿瘤可通过淋巴管转移穿过腹膜腔, 导致局部、主动脉甚至腹股沟淋巴结受累, 并通过静脉系统, 随后转移至肝、脾和肺^[19-20]。另外, 当淋巴结或淋巴管破裂时, 肿瘤细胞也可能发生转移。如果这些淋巴管不属于门静脉系统, 则结直肠肿瘤细胞可能更容易到达肺和骨骼^[21]。Weiss等^[18]也证实, 在1 244例结直肠癌患者的尸检中发现有647例患者有区域淋巴结受累, 其中有475例出现了远处转移。虽然我们把结直肠肿瘤放在一起研究, 但结直肠肿瘤毕竟是作为2个不同的实体而出现的。Sundermeyer等^[14]的研究也指出就发生骨转移的频率而言, 结肠癌和直肠癌之间存在一些差异, 其中直肠癌与骨转移相关性比结肠的其他部位高。结肠癌患者中腹部转移率更高, 直肠癌患者中胸腔、脑和骨骼的转移频率更高^[22]。

2.3 结直肠癌骨转移的细胞分子机制

2.3.1 结直肠癌骨转移的假说

目前, 大多数学者用“解剖学/机械学”和“种子和土壤”假说解释肿瘤的转移性播散, 而

其中“种子和土壤”假说最近又从分子水平上研究肿瘤-基质相互作用, 并且指出特定的肿瘤细胞可能倾向于转移到特定的靶器官^[23-24]。大量研究^[4]也证实存在于特定器官中的分子因素可以影响肿瘤细胞是否会在靶器官生长。另外, 肿瘤细胞根据在靶器官中遇到的微环境的不同, 肿瘤细胞在基因表达、生长能力以及对治疗的反应性等方面的反应也大不相同。Schlüter等^[4-5]对大鼠注射了具有不同转移潜能的结直肠肿瘤细胞, 他们首次能够证明每一个器官中都受到独特的微环境(包括血管壁)的支持, 该微环境通过固有的分子信号转导途径调节肿瘤细胞并对黏附分子产生影响, 从而促进了肿瘤扩散和植入。

2.3.2 骨骼微环境组成及其各成分在结直肠癌骨转移中的作用

由成骨细胞、破骨细胞、骨衬细胞和骨细胞组成多细胞单元是骨骼微环境的重要解剖结构, 有助于骨骼系统保持动态稳态。成骨细胞和破骨细胞通过成骨和破骨维持骨结构完整性。骨衬细胞占覆盖骨膜内表面细胞的70%以上, 目前具体功能定义不清。卵母细胞被包埋在矿化骨质的腔内, 是控制骨重塑的机械传感器^[25]。骨骼微环境还包含脂肪细胞、成纤维细胞、趋化因子配体12(CXCL12)、丰富的网状细胞(CAR细胞)、软骨细胞、内皮细胞、周细胞、神经细胞以及造血和间充质干细胞等^[26-27]。另外, 由无机盐和有机基质组成的骨基质也是骨骼的重要组成部分。骨基质不仅为骨骼驻留细胞提供结构支持, 而且在基质中存在着大量的生长因子。这些生长因子不仅可以在正常骨转换过程中起到维持骨代谢平衡的作用, 也可以促进转移性肿瘤细胞的生长^[28-29]。

2.3.3 骨骼系统的正常稳态及骨转移过程中的稳态失衡

在正常情况下, 骨骼系统在各种因素的调解下维持正常的动态平衡。但是肿瘤细胞会破坏骨骼内的微妙平衡, 从而造成结构缺陷并改变骨骼“土壤”。“土壤”的变化可以创造更多有利的环境因素使其更有利于肿瘤细胞的生长而发生转移。Kakhki等^[30]研究已表明结直肠肿瘤骨转移常见于脊柱、骨盆以及肋骨等部位, 这些部位骨骼富含红骨髓和骨小梁, 存在较高的骨转换率和丰富的血管, 有助于肿瘤细胞的播种和生长。Mundy等^[31]提出肿瘤细胞可以利用骨骼正常生理学来造福肿瘤, 导致肿瘤骨转移的“恶性循环”。肿瘤细胞通过破坏正常的骨骼生理, 导致从矿化的骨质中释放出生长因子, 例如转化生长因子 β (TGF- β)、激活素、成纤维细胞生长因子(FGF)、

血小板衍生生长因子(PDGF)和胰岛素样生长因子(IGF)等。这些生长因子可以促进肿瘤细胞的生长并导致骨遭受进一步破坏。应用双磷酸盐(如唑来膦酸和地诺单抗)靶向限制破骨细胞以治疗骨转移癌就是基于这种循环关系^[32]。

在骨质正常的转换过程中, 主要是由成骨细胞和骨基质细胞表达的核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)、骨保护素(OPG)和由未活化的破骨细胞表达的核因子 κ B受体活化因子(RANK)调控的, RANKL与RANK结合后, 启动和诱导破骨细胞分化和成熟, 发挥骨吸收作用。OPG与RANKL结合后, 阻遏了RANKL与RANK的结合, 从而抑制破骨细胞前体的分化和成熟^[33-34]。当这种平衡被打破时, 骨形成和骨吸收会变得失调, 并且伴着随之而来的疾病包括骨质疏松症(骨质流失过多)和骨硬化症(骨质形成过多)。破骨细胞一般是多核巨细胞, 由骨髓衍生的单核细胞/巨噬细胞融合产生。活化后, 成熟的破骨细胞形成一个肌动蛋白环, 紧紧地附着在骨表面并包围一个空间, 破骨细胞会在其中分泌出酸、胶原蛋白和其他蛋白酶, 这些因素会使骨骼系统矿物质流失并降解蛋白质, 导致骨溶解。破骨细胞的分化需要核因子 κ B配体(RANKL)和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的受体激活剂, 它们主要来自附近的成骨细胞、骨细胞和免疫细胞。其他因素也可以直接或通过邻近细胞激活RANKL产生来诱导破骨细胞生成及活化。这些因素包括白介素6(IL-6)、可溶性细胞间黏附分子1(ICAM-1)、Notchligands、IL-11、甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)和巨噬细胞刺激蛋白(MSP)等^[35]。另外, 肿瘤细胞本身可以产生许多这些因子, 直接促进破骨细胞的生成及活化。而成骨细胞在骨骼的生理过程中起着与破骨细胞相反的作用, 通过分泌胶原蛋白并使其矿化形成新的骨骼。成骨细胞源自骨髓基质细胞, 它们分化为前成骨细胞并分泌许多直接影响破骨细胞形成的因子, 包括RANKL。这些细胞最终分化为成熟的成骨细胞, 使骨骼矿化^[35-36]。然而, 还有一部分成骨细胞分化为骨衬细胞, 它们被嵌入骨基质中, 分化为机械感觉的骨细胞。这些细胞类型共同构成了被CD56⁺的骨衬细胞和毛细血管簇所覆盖骨重塑区室^[37]。在骨骼重塑区室中, 破骨细胞可通过释放嵌入骨基质中的潜在生长因子来驱动肿瘤细胞增殖; 成骨细胞也可以促进肿瘤细胞生长并影响肿瘤细胞休眠。例如, 前成骨细胞和成骨细胞可以通过表达骨保护素(OPG)和肝细胞生长因子(HGF)来促进肿瘤细胞的生长^[38]。此外, 成骨细胞可以表达IL-6, IL-6可以促进破骨细胞的生成并驱动肿瘤

细胞增殖^[39]。成骨细胞还可以分泌结缔组织生长因子(CTGF)和TGF- β , 两者都能够驱动肿瘤细胞的生长^[40](图1)。Lawson等^[41]研究指出, 在骨代谢的活跃区域, 骨形成和骨吸收均可以驱动肿瘤细胞增殖和分化, 而在骨代谢静止的区域也同样发现了肿瘤细胞的存在, 但肿瘤细胞处于休眠期。因此, 骨细胞与肿瘤细胞之间的联系是一个复杂的相互作用网络, 不仅驱动骨骼内肿瘤的生长, 而且可以使骨骼完整性下降并导致病理性骨折和疼痛。

2.3.4 骨细胞在结直肠癌骨转移中的作用机制

当肿瘤细胞侵及骨骼系统时, 作为骨骼代谢和体内稳态的主要调节器的骨细胞所起的作用不容忽视。骨细胞主要通过调节成骨细胞和破骨细胞来调节骨转换, 在溶骨性破坏的情况下, 骨细胞通过分泌诸如Wnt signaling拮抗剂硬化蛋白和Dickkopf Wnt信号通路抑制剂1(DKK1)等因子来抑制成骨细胞的分化和功能。骨细胞还可以通过产生M-CSF和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)来招募破骨细胞前体, 从而促进骨溶解, 它们是骨中RANKL的主要来源。对调控骨细胞诱导骨溶解机制的研究表明, 骨细胞凋亡是骨溶解的关键刺激因素^[42]。血管内皮细胞募集并驱动破骨细胞活性, 而阻挡骨细胞凋亡可以降低骨溶解的进程。除调节成骨细胞和破骨细胞外, 骨细胞本身还可以重塑骨髓腔隙周围的骨质, 表达调控抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、组织蛋白酶K和基质金属蛋白酶(MMP)等酶的基因, 这些因素可以促进破骨细胞对骨的吸收。Sottnik等^[43]研究也表明骨细胞会影响肿瘤的生长、运动及存活率。在体外用静水压力刺激骨细胞, 模仿与骨转移相近的骨内压力升高, 可产生趋化因子配体5促进癌细胞的活力及侵袭力。

2.3.5 骨髓内皮细胞在结直肠癌骨转移中的作用机制

骨髓内皮细胞在骨转移中至关重要, 是因为它在骨骼重塑以及造血干细胞生成中的特殊贡献。骨髓内皮细胞表达造血干细胞归巢所必需的多种细胞黏附因子(如选择素和半乳凝素3), 这些黏附因子与大多数其他组织中的不同, 在其他组织中, 黏附分子仅在炎症过程中表达, 而造血干细胞归巢的黏附因子确参与肿瘤细胞对骨髓内皮细胞的黏附^[44]。应用半乳糖凝集素3阻断抗体破坏肿瘤内皮细胞黏附可显著降低90%的骨转移, 这项结果表明了循环肿瘤细胞-内皮细胞黏附在骨转移中的重要性^[45]。骨髓内皮细胞也可以调节附近的骨重塑。在骨骼中已鉴定出内皮的两个子集: H型血管, CD31和内啡肽(Emcn)高表达; L型血管, CD31和Emcn的表达较低。H型血管位于干骺端的成骨细胞和骨祖细胞中, 在促进小梁骨形成中具

有重要作用。重要的是,抑制因衰老而发生的H型血管减少,可预防小鼠年龄相关的骨质流失^[46]。这些数据表明内皮细胞与骨转换之间存在密切的关系,这可能与骨重塑和肿瘤进展过程之间的相互影响有关。除了骨髓内皮细胞本身对骨髓微环境的贡献外,骨髓本身就是低氧的环境。这种环境有利于正常的骨髓造血功能,因为骨髓的低氧环境可以保护干细胞免受在高氧组织中氧自由基的破坏;另外,低氧环境也可以有利于骨髓接受具有干细胞特性的肿瘤细胞定植^[44]。这些发现都强调了骨骼所呈现的复杂而动态的环境,并表明肿瘤细胞可以利用该环境的多个组成部分来繁衍生息。

2.3.6 脂肪细胞在结直肠癌骨转移中的作用机制

脂肪细胞是骨微环境的重要组成部分之一,在成年早期脂肪占骨髓空间的15%~40%,并随着年龄的增长而升高至60%。脂肪细胞可以调节骨骼微环境中的肿瘤细胞。研究^[47]表明:高脂饮食的小鼠会出现与肥胖相关的骨髓脂肪异常,而这种表现与肿瘤细胞的生长和骨溶解增加密切相关,这可能是由骨髓脂肪细胞介导的。因为在体外实验已经观察到骨髓脂肪细胞具有直接的肿瘤促

进作用。此外,骨髓脂肪细胞可促进肿瘤细胞氧化应激和糖酵解代谢,这是肿瘤细胞的关键“标志”^[48]。除直接影响肿瘤细胞外,脂肪细胞还可以扰乱骨骼中的骨转换。发生骨转移时,骨髓脂肪细胞通过RANKL、CXCL1和CXCL2促进破骨细胞的分化,并通过抑制骨形态发生蛋白(BMP)反过来抑制成骨细胞分化^[49]。相关研究^[50]表明:聚合酶I和转录释放因子(Ptrf)是调节性骨髓脂肪细胞的驱动者,这可能为研究骨转移中这种特定的骨髓脂肪细胞群体打开了大门。

Viehl等^[51]在研究I-III期结肠癌患者中,应用全细胞角蛋白抗体A45-B/B3染色对结肠癌患者的骨髓进行分析发现,骨髓微转移灶先于骨转移出现,骨髓微转移灶的出现是预测结肠癌患者预后的独立危险因素。这说明骨髓微环境的改变是发生结直肠癌骨转移的先决条件之一。而骨髓系统也逐渐公认是转移癌的通用归巢库,而与原发性肿瘤部位和发生转移的时间无关。Guan等^[52]构建的结直肠癌同步骨转移的风险模型也提示,直肠癌、印戒细胞癌、CEA阳性、N1/N2分期、脑转移、肝转移和肺转移等因素与骨转移癌的发生密切相关。

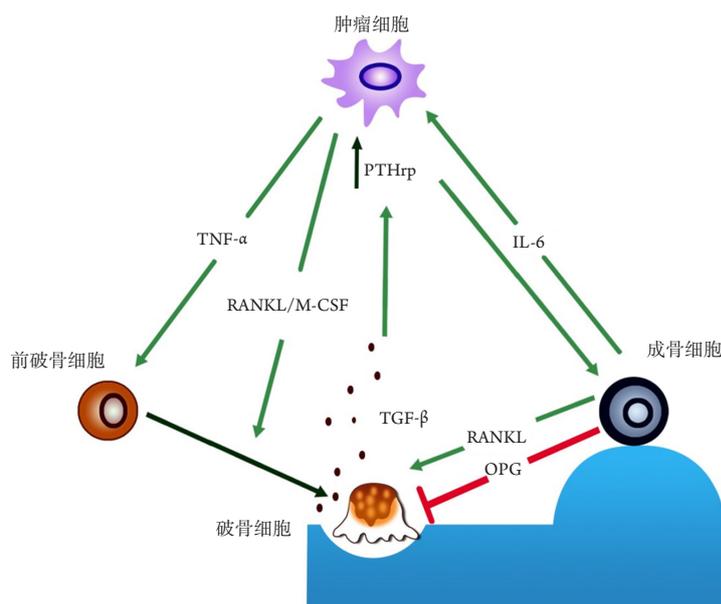


图1 骨转移的恶性循环及机制

Figure 1 The vicious circle and mechanism of bone metastasis

肿瘤细胞分泌的RANKL/GM-CSF/M-CSF可以诱导破骨细胞前体细胞融合成成熟破骨细胞。成熟的破骨细胞介导的骨基质溶解会释放细胞因子(例如TGF-β),从而刺激肿瘤细胞的生长并刺激肿瘤细胞中PTHrP等促转移因子的表达,从而进一步诱导破骨细胞的分化。暴露于TNF-α会增加破骨细胞前池,成骨细胞也是肿瘤细胞与破骨细胞之间关联的重要媒介。

RANKL/GM-CSF/M-CSF secreted by tumor cells can induce the fusion of osteoclast precursor cells into mature osteoclasts. Enhanced osteoclast-mediated lysis of the bone matrix releases cytokines such as TGF-β, which spurs the growth of tumor cells and the expression of pro-metastatic factors such as PTHrP from tumor cells to further induce osteoclast differentiation. Exposure to TNF-α increases the pre-osteoclast cistern, while osteoblasts are also important mediators of the tumor-osteoclast crosstalk.

3 结语

虽然骨转移并不是结直肠癌最常见的转移部位,但随着对结直肠癌患者管理和治疗的显著进步,骨转移现象可能会显著增加。而且骨转移的出现会破坏骨的正常结构,引起患者严重的疼痛,甚至导致病理性骨折和其他与骨骼相关的危险事件,严重影响患者的生活质量和生存时间。因此,早期诊断在治疗决策中至关重要。虽然近年来双磷酸盐类药物及放疗的应用对骨转移患者的治疗起到一定作用,但总体效果并不理想。随着分子生物学技术的发展,我们要加深了解结直肠癌骨转移自然病程,探究其存在的不同的临床和生物学行为模式,进行先进的分子和遗传学研究,以期寻找特定的肿瘤表达特征,从而为研制新的分子靶向药物提供新靶点。

参考文献

- Mei XL, Zheng QF. Role of cellular biomolecules in screening, diagnosis, and treatment of colorectal cancer[J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(11): 880-888.
- Assi R, Mukherji D, Haydar A, et al. Metastatic colorectal cancer presenting with bone marrow metastasis: a case series and review of literature[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(2): 284-297.
- Chu GC, Chung L, Gururajan M, et al. Regulatory signaling network in the tumor microenvironment of prostate cancer bone and visceral organ metastases and the development of novel therapeutics[J]. *Asian J Urol*, 2019, 6(1): 65-81.
- Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(8): 563-572.
- Schlüter K, Gassmann P, Enns A, et al. Organ-specific metastatic tumor cell adhesion and extravasation of colon carcinoma cells with different metastatic potential[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(3): 1064-1073.
- Kuo TH, Kubota T, Watanabe M, et al. Liver colonization competence governs colon cancer metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(26): 12085-12089.
- Sousa S, Clézardin P. Bone-Targeted Therapies in cancer-induced bone disease[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(2): 227-250.
- D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, et al. Metastatic bone disease: pathogenesis and therapeutic options: Up-date on bone metastasis management[J]. *J Bone Oncol*, 2019, 15: 004-4.
- 林明曦, 张剑. 乳腺癌骨转移分子机制的研究进展[J]. *肿瘤*, 2019, 39(9): 767-774.
- LIN Mingyi, ZHANG Jian. Research progress on molecular mechanism of breast cancer bone metastasis[J]. *Cancer*, 2019, 39(9): 767-774.
- 李冬梅, 李开令, 刘俊垚, 等. 前列腺癌骨转移机制及新型靶向治疗的最新研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(7): 1145-1148.
- LI Dongmei, LI Kailing, LIU Junyao, et al. The mechanism of bone metastasis of prostate cancer and the latest research progress of new targeted therapy[J]. *Modern Oncology Medicine*, 2018, 26(7): 1145-1148.
- Santini D, Tampellini M, Vincenzi B, et al. Natural history of bone metastasis in colorectal cancer: final results of a large Italian bone metastases study[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8): 2072-2077.
- Roth ES, Fetzter DT, Barron BJ, et al. Does colon cancer ever metastasize to bone first? a temporal analysis of colorectal cancer progression[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 274.
- Kanthan R, Loewy J, Kanthan SC. Skeletal metastases in colorectal carcinomas: a Saskatchewan profile[J]. *Dis Colon Rectum*, 1999, 42(12): 1592-1597.
- Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, et al. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2005, 5(2): 108-113.
- Zhenghong, Zhu Z, Guowei, et al. Retrospective study of predictors of bone metastasis in colorectal cancer patients[J]. *J Bone Oncol*, 2017, 9: 25-28.
- Connelly TM, Piggott RP, Waldron RM, et al. Unusual osseous metastases from rectal adenocarcinoma: a case report and review of the literature[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(6): 1177-1186.
- Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer[J]. *Surg Today*, 1997, 27(7): 617-22.
- Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies[J]. *J Pathol*, 1986, 150(3): 195-203.
- Mesko TW, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ. Inguinal lymph node metastases from adenocarcinoma of the rectum[J]. *Am J Surg*, 1994, 168(3): 285-287.
- Dogan M, Ozal G, Ekinci C, et al. Two cases with atypical metastasis in colorectal cancer: splenic and renal metastasis[J]. *Exp Oncol*, 2010, 32(4): 277-279.
- Katoh M, Unakami M, Hara M, et al. Bone metastasis from colorectal cancer in autopsy cases[J]. *J Gastroenterol*, 1995, 30(5): 615-618.
- Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, et al. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29765.
- Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited—the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(11): 2527-2535.
- Aparicio S, Caldas C. The implications of clonal genome evolution for cancer medicine[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(9): 842-851.
- Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(10): 1235-1241.

26. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(2): 155-192.
27. Xiong J, Piemontese M, Onal M, et al. Osteocytes, not osteoblasts or lining cells, are the main source of the RANKL required for osteoclast formation in remodeling bone[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138189.
28. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit[J]. *Bonekey Rep*, 2014, 3: 481.
29. Lind M. Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteomies, and implants fixation[J]. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1998, 283: 2-37.
30. Kakhki VR, Anvari K, Sadeghi R, et al. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors[J]. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2013, 16(2): 66-69.
31. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis[J]. *Cancer*, 1997, 80(8 Suppl): 1546-1556.
32. Chen YC, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(6): 215.
33. Kollet O, Dar A, Shivtiel S, et al. Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells[J]. *Nat Med*, 2006, 12(6): 657-664.
34. Santini D, Perrone G, Roato I, et al. Expression pattern of receptor activator of NFκB (RANK) in a series of primary solid tumors and related bone metastases[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(3): 780-784.
35. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the Bone in Cancer Metastasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(12): 2099-2113.
36. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease[J]. *Nat Med*, 2007, 13(7): 791-801.
37. Kristensen HB, Andersen TL, Marcussen N, et al. Increased presence of capillaries next to remodeling sites in adult human cancellous bone[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(3): 574-585.
38. Vallet S, Bashari MH, Fan FJ, et al. Pre-osteoblasts stimulate migration of breast cancer cells via the HGF/MET pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150507.
39. Tawara K, Oxford JT, Jorczyk CL. Clinical significance of interleukin (IL)-6 in cancer metastasis to bone: potential of anti-IL-6 therapies[J]. *Cancer Manag Res*, 2011, 3: 177-189.
40. Kang Y, Siegel PM, Shu W, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(6): 537-549.
41. Lawson MA, McDonald MM, Kovacic N, et al. Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodelling the endosteal niche[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8983.
42. Tamasi JA, Vasilov A, Shimizu E, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 is a mediator of the anabolic action of parathyroid hormone on bone[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(9): 1975-1986.
43. Sottnik JL, Dai J, Zhang H, et al. Tumor-induced pressure in the bone microenvironment causes osteocytes to promote the growth of prostate cancer bone metastases[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2151-2158.
44. Parmar K, Mauch P, Vergilio JA, et al. Distribution of hematopoietic stem cells in the bone marrow according to regional hypoxia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(13): 5431-5436.
45. Glinisky VV. Intravascular cell-to-cell adhesive interactions and bone metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(4): 531-540.
46. Kusumbe AP, Ramasamy SK, Adams RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone[J]. *Nature*, 2014, 507(7492): 323-328.
47. Wang J, Chen GL, Cao S, et al. Adipogenic niches for melanoma cell colonization and growth in bone marrow[J]. *Lab Invest*, 2017, 97(6): 737-745.
48. Herroon MK, Rajagurubandara E, Diedrich JD, et al. Adipocyte-activated oxidative and ER stress pathways promote tumor survival in bone via upregulation of Heme Oxygenase 1 and Survivin[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 40.
49. Takeshita S, Fumoto T, Naoe Y, et al. Age-related marrow adipogenesis is linked to increased expression of RANKL[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(24): 16699-16710.
50. Scheller EL, Doucette CR, Learman BS, et al. Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7808.
51. Viehl CT, Weixler B, Guller U, et al. Presence of bone marrow micro-metastases in stage I-III colon cancer patients is associated with worse disease-free and overall survival[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(5): 918-927.
52. Guan X, Ma CX, Quan JC, et al. A clinical model to predict the risk of synchronous bone metastasis in newly diagnosed colorectal cancer: a population-based study[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 704.

本文引用： 许建发, 冯和林, 檀紫瑞, 苏明明, 王贵英. 结直肠癌骨转移机制的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(10): 2414-2420. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.028

Cite this article as: XU Jianfa, FENG Helin, TAN Zirui, SU Mingming, WANG Guiying. Progress in bone metastasis mechanism of colorectal cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(10): 2414-2420. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.028