

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.05.014

## 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌骨转移中的临床研究进展

### Research progress of Denosumab combined with immune checkpoint inhibitors in patients with bone metastasis of non-small cell lung cancer

朱志朋<sup>1</sup>综述; 虞淦军<sup>2</sup>, 许炜<sup>1</sup>审阅 (1. 海军军医大学第二附属医院 骨肿瘤科, 上海 200003; 2. 海军军医大学基础医学院 免疫学教研室暨免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433)

**[摘要]** 地舒单抗联合免疫检查点抑制剂在临床治疗骨转移的非小细胞肺癌中取得了良好的治疗效果, 其可能通过影响TME、调节T细胞功能、打破中央耐受以及直接作用于RANKL表达的免疫细胞等多种途径来增强抗肿瘤免疫应答。基于一系列临床研究的探索证明其联合治疗可以明显增加患者的无症状生存期和总生存期, 提高患者的生存质量。目前联合疗法已经写入肺癌骨转移的指南用药。但现研究仍存在用药机制不明, 缺少大型随机对照研究的数据支持及联合用药的用法指南, 以及安全性、实用性评估等问题。本文综述了相关研究进展, 为出现骨转移的非小细胞肺癌的治疗提供参考。

**[关键词]** 地舒单抗; 免疫检查点抑制剂; 非小细胞肺癌; 骨转移; 临床研究

**[中图分类号]** R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)05-0528-07

肺癌是目前最常见的恶性肿瘤之一, 发病率、病死率都高居多种癌症前列, 严重威胁着人们的生命健康<sup>[1]</sup>。骨骼是肺癌转移最常见的目标部位之一, 多达30%~40%的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者会发生骨转移, 中位生存时间仅约为6个月<sup>[2]</sup>。目前的治疗手段对于实体瘤骨转移的疗效并不理想。地舒单抗(denosumab)最初被美国FDA批准用于治疗具有潜在骨折风险的绝经期女性的骨质疏松症, 后来适应证扩展到其他疾病, 包括预防多发性骨髓瘤及实体瘤骨转移患者骨相关事件(skeletal related event, SRE)的发生<sup>[3]</sup>。近年来, 使用免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的肿瘤免疫治疗也取得了显著进展, 对多种恶性肿瘤产生了较好的治疗效果<sup>[4]</sup>。早期的小型临床回顾性研究<sup>[5]</sup>报道了地舒单抗-ICI联合治疗晚期黑色素瘤中良好的客观缓解率, 首次提出了联合用法提高了骨转移癌的治疗效果。随后, 越来越多的临床回顾性分析结果<sup>[6-8]</sup>表明, ICI和地舒单抗联合使用的协同作用对抗NSCLC骨转移患者的生存有益。因此, 在已发生骨转移的NSCLC患者中使用地舒单抗联合ICI治疗具有良好的前景。但现如今仅有少数随机对照试验和回顾性分析对此进行了说明, 具体机制仍不清楚。虽然已有研究探讨了ICI和地舒单抗在治疗NSCLC骨转移中的潜在益处, 但关于联合治疗策略的综合性分析相对有限。

#### 1 地舒单抗与ICI的协同作用机制

核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator for

nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)是一种肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )超家族细胞因子, 最初在T细胞和树突状细胞中被发现。它是一种II型同源三聚体膜蛋白, 在人类中由肿瘤坏死因子(配体)超家族成员11[tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 11, TNFSF11]基因编码, 也称为TNF相关活化诱导细胞因子、骨保护素配体或破骨细胞分化因子。有研究<sup>[9]</sup>表明, RANKL/RANK/骨保护素(osteoclastogenesis, OPG)信号通路是维持骨吸收与骨形成动态平衡的关键通路。成骨细胞的分化和成熟受两个系统调节: RANKL/RANK系统、巨噬细胞集落刺激因子(CSF)/集落刺激因子-1受体(c-FMS)系统<sup>[10]</sup>。RANKL/RANK系统是破骨细胞前体分化为功能性破骨细胞的重要触发因素。RANKL与RANK结合将募集作为接合分子的TNF受体相关因子6, 进而激活NF- $\kappa$ B、c-Fos/AP1、MAPK和其他信号传导途径<sup>[11]</sup>, 导致活化T细胞下游信号核因子(nuclear factor of activated T cells 1, NFATc1)的活化、扩增和转录增加<sup>[12]</sup>, 其直接介导破骨细胞前体细胞分化为破骨细胞<sup>[13]</sup>。NFATc1是骨生成的主要调节剂<sup>[14]</sup>, 既是破骨细胞形成的主要调节剂又是参与破骨细胞特异性基因的调节OPG。其通过竞争性结合RANKL并阻止RANKL与其受体RANK结合来抑制RANK信号传导的激活<sup>[15]</sup>。地舒单抗是第一个也是目

**[基金项目]** 上海市2023年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项(No. 23Y11903600)

**[作者简介]** 朱志朋(1996—), 男, 硕士生, 主要从事骨肿瘤学研究。  
E-mail: 13917985042@163.com

**[通信作者]** 许炜, E-mail: xuweichangzheng@hotmail.com

前临床唯一可用的RANKL抑制剂,通过阻断RANK与RANKL之间的结合来抑制破骨细胞活性。在抑制成熟破骨细胞功能的同时还能抑制破骨细胞前体细胞的

成熟、减少骨吸收、促进骨重建,从而延缓骨相关事件的发生<sup>[16-17]</sup>。

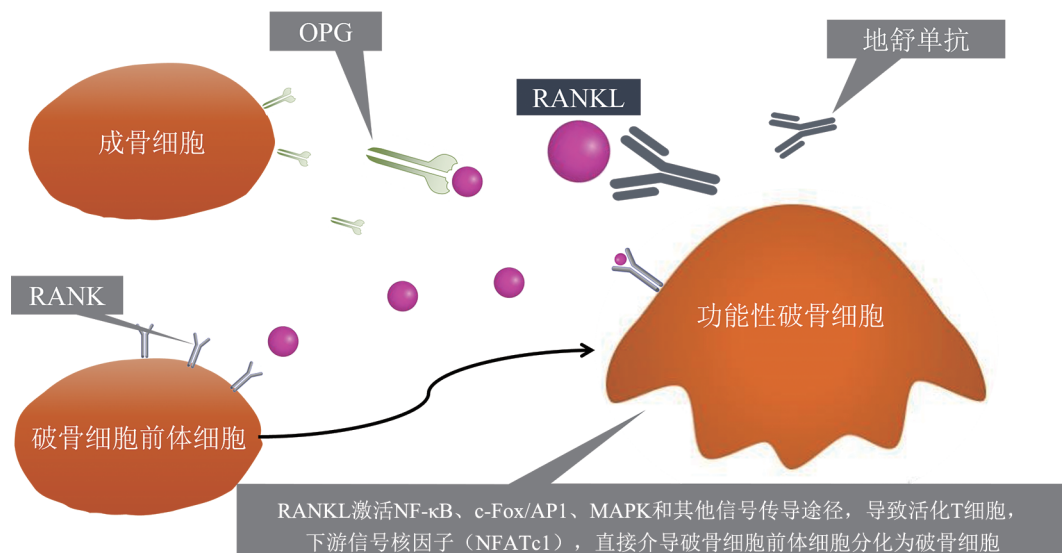


图1 RANKL/RANK在激活破骨细胞相关的作用机制

RANKL在肺癌中发挥促进肿瘤生长和转移的作用<sup>[18]</sup>。RANKL/RANK的相互作用激活下游上皮间质转化<sup>[19]</sup>、新血管生成、诱导癌细胞迁移至骨<sup>[20]</sup>等多种信号传导途径<sup>[21-22]</sup>。在发生转移的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,肿瘤细胞常高表达RANKL基因<sup>[23]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞在微环境中参与肿瘤生长、血管生成和转移。其中M2型巨噬细胞中的RANKL/RANK信号传导调节趋化因子的产生,促进调节性T细胞的增殖从而促进微环境中的免疫抑制<sup>[24]</sup>。RANKL的表达促进成熟树突状细胞的存活并触发促炎细胞因子(IL-1、IL-6和IL-12)的产生,从而促进CD4<sup>+</sup>T细胞分化为Th1细胞<sup>[25]</sup>。RANK也在NK细胞上表达,损害NK细胞在免疫监视中发挥的作用<sup>[26]</sup>。

目前,只有少数在小鼠癌症模型中进行的研究探讨了RANKL抑制剂联合ICI治疗肿瘤模式的机制,都聚焦于解释RANKL与ICI在体内调节抗肿瘤免疫的机制,目前提出的机制主要有以下四种。(1)TME的交叉调节:ICI的应用可能导致肿瘤浸润T细胞上RANKL表达的增加。这可能是在其他TME中的细胞上发生了RANKL与RANK的相互作用,继而抑制了T细胞的抗肿瘤活性,从而表现出一种适应性的免疫抵抗机制。因此,使用抗RANKL的药物可能逆转RANKL/RANK信号的免疫抑制和耐受效应。(2)免疫细胞介导减轻免疫抑制:RANKL抑制剂可以通过增加T细胞浸润和刺激辅助T细胞(TH1)分泌细胞因子的方式,直接或间接

改善肿瘤浸润淋巴细胞的抗肿瘤活性。(3)打破中央耐受:RANKL抑制剂通过暂时阻断胸腺中的负向选择过程,避免T细胞被特异性识别消除。这一过程可能是通过增强抗肿瘤T细胞的生成来提高治疗效果<sup>[27-28]</sup>。(4)直接作用于表达RANKL的免疫细胞:在抑制RANKL的背景下,ICI的使用可能进一步增强T细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤<sup>[29]</sup>。

尽管目前已有一些理论和初步的实验数据表明,ICI与地舒单抗在肿瘤治疗中存在潜在的协同作用,可能通过影响TME、调节T细胞功能、打破中央耐受及直接作用于表达RANKL的免疫细胞等多种途径来增强抗肿瘤免疫应答。但是,这些机制的互作关系以及治疗效果仍然需要通过更深入的基础研究和更多的临床试验来明确。

## 2 地舒单抗联合ICI治疗NSCLC骨转移的临床应用

地舒单抗在全球先后获批用于治疗骨折高风险绝经后妇女的骨质疏松症,多发性骨髓瘤和实体瘤骨转移患者中SRE的预防,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等。全球临床试验注册网站([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov))上显示,目前已完成或正在进行的地舒单抗相关的临床试验共有258项,其中骨代谢相关的有122项,肿瘤相关83项(包括骨巨细胞瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肺癌),NSCLC研究5项(表1)。

表1 地舒单抗联合 ICI 治疗肺癌的临床研究概况

NCT注册号	研究标题	研究分期	研究状态	适应证	治疗方案
NCT01951586	地舒单抗联合化疗作为转移性 NSCLC 的一线治疗	II	完成	NSCLC	地舒单抗或安慰剂; 双膦酸盐或安慰剂; 标准化疗
NCT02129699	地舒单抗治疗的肺癌的生存改善情况研究	III	完成	IV期 NSCLC	地舒单抗; 标准化疗
NCT03669523	地舒单抗和纳武利尤单抗联合给药治疗伴有骨转移的IV期 NSCLC	II	进行中	NSCLC 骨转移	地舒单抗+纳武利尤单抗
NCT03958565	具有可操作驱动基因突变的 NSCLC 骨转移患者对酪氨酸激酶抑制剂的反应	未知	招募中	NSCLC	TKI 药物; 双膦酸盐; 地舒单抗
NCT00896454	地舒单抗对伴有持续性或复发性高钙血症的恶性肿瘤的治疗研究	II	完成	NSCLC 等实体瘤	地舒单抗

地舒单抗-ICI 联合治疗在晚期 NSCLC 患者中的使用显示出一定的协同效应,能够改善患者的生存期。在这些临床研究中,特别是对于具有骨转移的晚期 NSCLC 和恶性黑色素瘤患者,地舒单抗联合 ICI 治疗与更长的无进展生存期和总生存期相关联(表 2)。除以上共有的结论外,目前的研究也进一步提出了一些可能影响联合治疗的治疗效果的因素:(1)肿瘤负荷对治疗效果的影响,LIEDE 等<sup>[5]</sup>强调,在肿瘤负荷较高的患者中,地舒单抗和 ICI 的联合治疗效果可能更为显著。(2)联合治疗时间长短对疗效的影响,LI 等<sup>[30]</sup>提出对于接受联合治疗时间 $\geq 6$ 个月的患者,中位总生存期显著延长,为 31.9 个月,与接受治疗时间 $< 6$ 个月的患者(中位总生存期为 16.7 个月)相比,差异显著( $P > 0.01$ )。(3)免疫状态对治疗效果的影响,BONGIOVANNI 等<sup>[6]</sup>提出,中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)作为一个潜在的预测和预后因素的角色,患者单独接受 ICI 或与骨靶向治疗结合治疗时,基线 NLR $\leq 5$  的患者相比于 NLR $> 5$  的患者有更好的中位总生存期,分别为 21.8 个月、14.5 个月,这一差异具有统计学意义( $P = 0.042$ )。

以上研究为联合治疗的临床使用提供了指导意见和数据支持,提示较早进行地舒单抗和 ICI 的联合使用,用于转移负荷较重的患者可能明显增加药物治疗的效果。同时当选择骨保护剂和 ICI 联用时选用地舒单抗的效果要优于双膦酸盐。在治疗前进行检测 NLR 可以为患者提供一个药物治疗效果的预测。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在治疗晚期肺癌骨转移时可以在使用 ICI 治疗的过程中联

合使用地舒单抗。

### 3 地舒单抗联合 ICI 治疗 NSCLC 骨转移的挑战及其对策

#### 3.1 临床效果与患者筛选

尽管对于地舒单抗-ICI 联合治疗的最佳时机还缺乏共识,但已证明地舒单抗联合 ICI 在晚期肺癌的不同阶段均有效,且能明显提升患者的生存期、无症状生存期以及生活质量。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使用 ICI 治疗肺癌,合并骨转移时使用地舒单抗治疗。但目前仅有小型回顾性临床研究,仍无大型临床试验的结果来支持。因此,具体联合用药的疗效情况仍需要进一步的证实。药物的机制研究也存在相同问题,由于目前开展的联合治疗的研究处于初期,机制方面并未明确,需要后期进行更深入的基础研究来明确其机制,以此来提升联合治疗的效果。

目前,一般选择 PD-L1 表达水平 $> 1\%$  且不具有靶向驱动基因分子变体(如 EGFR、间变性淋巴瘤激酶基因(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 1 基因(proto-oncogene tyrosine-protein kinase 1, ROS1)等)的肺癌患者进行 ICI 治疗。当合并骨转移时,添加地舒单抗作为防止进一步骨转移的治疗方法。近年来有研究证明在高肿瘤负荷的肺癌骨转移患者中联合治疗的效果进一步提升。同时,NLR 也是筛选患者的一个潜在指标。虽然目前针对单独用药的筛选标准较为明确,但针对两者联合用药时的患者暂无标准的指南,两者用药时是否需要增减剂量、用药周期等均无说明。这也需要进一步的研究去明确标准。



### 3.2 并发症及对策

地舒单抗在单独治疗NSCLC骨转移的过程中发生的治疗相关不良反应有低钙血症、颌骨坏死、肺炎、贫血、过敏反应等。其中低钙血症的发生率最高,下颌骨坏死是发病率较高且较为严重的并发症<sup>[31]</sup>。为防止低钙血症的发生,通常需要应用前纠正已存在的低钙血症,在使用过程中及时进行血液检查,在服用地舒单抗的同时补充钙剂。下颌骨坏死通常与拔牙等侵入性口腔手术有关,因此推荐常规进行口腔护理,保持口腔卫生。当需要进行侵入性牙科手术时,应提前停止注射地舒单抗,进行风险

评估或进行跨学科的会诊<sup>[32]</sup>。另外的风险在于停止地舒单抗治疗后出现的骨质疏松。研究<sup>[33-35]</sup>表明最后一次地舒单抗注射后6个月,骨转换标志物迅速增加。骨转换标志物浓度的平均值在最后一次注射后9个月超过其基线值,并继续升高,直到在30个月缓慢降低到基线水平。停止治疗1至2年后,骨密度也将出现相应的降低<sup>[36]</sup>。地舒单抗本身带来的不良反应较少,一般认为仅在出现明显的牙疼的症状时需要及时停药。因此越来越多的科学协会发表了立场声明,在无明显不良并发症且不考虑替代治疗的情况下不应停用地舒单抗<sup>[37]</sup>。

表2 地舒单抗联合ICI治疗NSCLC骨转移患者的临床研究结果

年份	研究人群/例数	治疗方案	疗效	安全性	参考文献
2017	NSCLC 骨转移患者/166例	CTLA-4 或 PD-1 抑制剂治疗后 30 d 内接受地舒单抗治疗的 NSCLC 患者	NSCLC 患者中 ORR 为 33.1%	未提及	[5]
2021	NSCLC 骨转移患者/111例	仅接受 ICI; ICI 联合双膦酸盐; ICI 联合地舒单抗;	单用 ICI 组 mOS 15.8 个月; ICI + 骨保护剂组 mOS 21.8 个月	在 ICI 联合骨保护药组中,报告了 6 例 1 级低钙血症,3 例肾毒性和 1 例颌骨骨坏死。	[6]
2021	IV 期 NSCLC 骨转移/69例	ICI 联合地舒单抗使用 >3 个月; <3 个月	地舒单抗+ICI 治疗 >3 个月组 OS: 11.5 个月; <3 个月组 OS: 3.6 个月	无报道	[7]
2022	NSCLC 骨转移 > 3 个月的患者 / 161 例	地舒单抗+ICI; 双膦酸盐联合 ICI; 单独使用 ICI	ICI+地舒单抗组: mPFS 2.6 个月 mOS 15.1 个月 双膦酸盐+ICI 组: mPFS 2.6 个月 mOS 15.1 个月 单用 ICI 组: mPFS 1.8 个月 mOS 3.8 个月	地舒单抗与生存获益相关,双膦酸盐对生存无明显获益;表明 ICI 和 RANK 配体抑制之间存在协同作用。	[8]
2022	NSCLC 骨转移患者/171例	地舒单抗+ICI(DI 组);地舒单抗+非 ICI(DnI 组);双膦酸盐+ICI(PI 组);双膦酸盐+非 ICI(PnI 组)	ORR: DI 组 47.5%、PI 组 43.2%、DnI 组 33.3%、PnI 组 40.5% mPFS: 378 d、190 d、170 d、172 d	SRE 分别为 5%、10.8%、13.3%、11.9%) 未达到显著差异( $P=0.742$ )	[30]
2022	NSCLC 骨转移患者/29例	地舒单抗+ICI; 单用 ICI	ICI 组 OS 2.5 个月 ICI+地舒单抗组 OS 16.0 个月	SRE 率: 3.4%( $n=1$ ) irAE 率: 20.7%( $n=6$ )	[18]
2024	NSCLC 骨转移患者/计划 82 例参与者	地舒单抗+纳武利尤单抗治疗 IV 期 NSCLC 患者	未完成	未完成	No. NCT036 69523
2024	术前 IA 期 NSCLC 患者	地舒单抗+纳武利尤单抗治疗术前 IA 期 NSCLC 患者	未完成	未完成	No. ACTRN 1261800 1121257

注:客观缓解率(objective response rate, ORR),无进展生存期(progression-free survival, PFS),总生存期(overall survival, OS),中位PFS(mPFS),中位OS(mOS)。

ICI与irAE有相关性。irAE的种类包括皮肤、消化系统、内分泌系统,肌肉骨骼系统等相关不良事件<sup>[38-41]</sup>。应对措施包括早期识别与管理:及时识别和管理irAE是治疗过程中较为重要的;对于轻至中度irAE,可以通过降低ICI剂量或暂时中断治疗来管理;对于更严重的情况,可能需要使用皮质类固醇或其他免疫抑制剂<sup>[42]</sup>。

联合使用地舒单抗和ICI与单独使用两种药物时相比,可能会增加某些特定类型的不良事件。由于目前开展的相关研究较少,仅有少量研究证明在联合使用时可能增加肝炎的发生。SCHAPERGERHARDT等<sup>[43]</sup>在对黑色素瘤患者进行临床对照研究中发现,联合使用ICI和地舒单抗的患者肝炎的发病率要明显高于对照组,且ALT和AST上升的患者也明显高于对照组。其余不良事件目前并不清楚,因此开展前瞻性对照试验来探索联合治疗的并发症可能也是未来急需解决的问题。

总之,地舒单抗联合ICI治疗的不良反应包含了单独使用这两种药物时的不良反应,并可能增加了某些特定不良反应的风险。针对地舒单抗使用时出现的低钙血症以及下颌骨坏死等以及使用ICI时出现的irAE均需及时的随访识别,并进行相应的降低剂量或停药处理。对于两者联合使用时的并发症需要进一步的探索分析。

### 3.3 治疗时间及经济评估

虽然目前关于地舒单抗的研究已开展广泛,但是仍然无治疗指南明确指出持续治疗的时间应是多久。EVERTS-GRABER等<sup>[44]</sup>提出对于接受联合治疗时间 $\geq 6$ 个月的患者中位生存期为31.9个月,接受治疗时间 $< 6$ 个月的患者为16.7个月,两者统计学差异显著( $P > 0.01$ )。ASCO指南<sup>[44]</sup>建议在明确诊断骨转移后立即开始使用双膦酸盐或地舒单抗,以延迟首次SRE并减少转移性骨病的后续并发症。一旦开始使用应持续直至患者全身体能状态显著下降。但是关于最佳治疗持续时间仍需要大样本的临床研究证据。关于肺癌骨转移患者治疗的经济性评价,有研究<sup>[45-46]</sup>调查证明,在有骨转移的肺癌患者中,使用地舒单抗比双膦酸盐更昂贵但更有效,这导致每增加1个质量调整寿命(quality-adjusted life-years, QALY)价值的成本增加67 931美元。虽然中国于2021年3月起将地舒单抗纳入医保,同时ICI药物如PD1靶向药也已纳入了医保,但整体费用仍较高。总之,虽然地舒单抗被证明可以小幅度降低SRE的发生率以及适度提高患者的生活质量,但人们普遍认为由于治疗带来的昂贵的费用,对患者来说长期坚持使用仍较为困难<sup>[47-48]</sup>。地舒单抗是第一个也是目前唯一

一个临床可用的RANKL抑制剂,患者的可选择性和可及性有限,期待更多靶向RANKL/RANK或其他靶点的新药上市,以降低医疗成本,给更多的患者带来福音。

在探讨地舒单抗与ICI联合使用的复杂情况时,需特别关注治疗引发的并发症,如低钙血症、颌骨坏死及免疫相关不良反应等。面对治疗持续时间和成本效益的不确定性,医生需根据患者的具体状况、潜在风险及经济承受能力,做出全面评估和精准决策。目前缺少统一的指导原则,突显了制定个性化治疗计划和密切监控治疗效果的重要性。

## 4 小结

自1997年发现了RANKL及其受体以来,越来越多的研究聚焦在RANKL/RANK的功能探索上。目前发现的可能存在的RANKL和ICI的关联的协同作用机制包括对TME的交叉调节、打破中心耐受、直接作用于表达RANKL的免疫细胞等。ICI与地舒单抗的组合开辟了癌症治疗的新可能性,目前的基础实验以及临床回顾性分析均有数据表明其组合治疗的模式明显有益于骨转移癌症患者的生存预后。但联合协同机制以及联合治疗不良反应等仍需探明。未来研究需要聚焦于深入理解联合治疗的作用机制,通过大规模临床试验验证其疗效和安全性,并发掘可靠的预后标志物来指导治疗决策。

## [参考文献]

- [1] FRICK C, RUMGAY H, VIGNAT J, *et al.* Quantitative estimates of preventable and treatable deaths from 36 cancers worldwide: a population-based study[J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2023, 11(11): e1700-e1712[2024-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10581909/>. DOI: 10.1016/S2214-109X(23)00406-0.
- [2] KIM J, JEONG C, LEE J, *et al.* Bone-modifying agents for non-small-cell lung cancer patients with bone metastases during the era of immune checkpoint inhibitors: a narrative review[J]. *Semin Oncol*, 2023, 50(3/4/5): 105-112. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2023.09.002.
- [3] HENRY D H, COSTA L, GOLDWASSER F, *et al.* Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): 1125-1132. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.3304.
- [4] MIAO D, ZHAO J, HAN Y, *et al.* Management of locally advanced non-small cell lung cancer: state of the art and future directions[J]. *Cancer Commun*, 2024, 44(1): 23-46. DOI: 10.1002/cac2.12505.
- [5] LIEDE A, HERNANDEZ 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[2024-05-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30524886/>. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1480301.

- [6] BONGIOVANNI A, FOCA F, MENIS J, *et al.* Immune checkpoint inhibitors with or without bone-targeted therapy in NSCLC patients with bone metastases and prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 697298[2024-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8631508/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.697298.
- [7] CAO Y N, 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. DOI: 10.21037/jtd-21-150.
- [8] MANGLAVITI S, GALLI G, BINI M, *et al.* 184P Bone-targeted agents (BTA) improve survival in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) patients (pts) with high bone tumor burden (HBTB) treated with PD-(L)-1 inhibitors (ICIs)[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4): S797[2024-05-05]. [https://doi.org/10.1016/s1556-0864\(21\)02026-8](https://doi.org/10.1016/s1556-0864(21)02026-8). DOI: 10.1016/s1556-0864(21)02026-8.
- [9] ZHANG Y, LIANG J Q, LIU P L, *et al.* The RANK/RANKL/OPG system and tumor bone metastasis: potential mechanisms and therapeutic strategies[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1063815 [2024-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9800780/>. DOI: 10.3389/fendo.2022.1063815.
- [10] TAKEGAHARA N, KIM H, CHOI Y. Unraveling the intricacies of osteoclast differentiation and maturation: insight into novel therapeutic strategies for bone-destructive diseases[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(2): 264-272. DOI: 10.1038/s12276-024-01157-7.
- [11] CHEN Y X, CHEN J C, CHEN J, *et al.* Recent advances in seafood bioactive peptides and their potential for managing osteoporosis[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(5): 1187-1203. DOI: 10.1080/10408398.2020.1836606.
- [12] VEIS D J, O'BRIEN C A. Osteoclasts, master sculptors of bone[J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2023, 18: 257-281. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-040919.
- [13] GOHDA J, AKIYAMA T, KOGA T, *et al.* RANK-mediated amplification of TRAF6 signaling leads to NFATc1 induction during osteoclastogenesis[J]. *EMBO J*, 2005, 24(4): 790-799. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600564.
- [14] LU J J, HU D S, MA C, *et al.* Advances in our understanding of the mechanism of action of drugs (including traditional Chinese medicines) for the intervention and treatment of osteoporosis[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 938447[2024-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9237325/>. DOI: 10.3389/fphar.2022.938447.
- [15] TAKEGAHARA N, KIM H, CHOI Y. RANKL biology[J/OL]. *Bone*, 2022, 159: 116353[2024-05-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35181574/>. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116353.
- [16] FERRARI S, LANGDAHL B. Mechanisms underlying the long-term and withdrawal effects of denosumab therapy on bone[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(5): 307-317. DOI: 10.1038/s41584-023-00935-3.
- [17] ONJI M, PENNINGER J M. RANKL and RANK in cancer therapy[J]. *Physiology*, 2023, 38(3): 110-124. DOI: 10.1152/physiol.00020.2022.
- [18] ASANO Y, YAMAMOTO N, DEMURA S, *et al.* The therapeutic effect and clinical outcome of immune checkpoint inhibitors on bone metastasis in advanced non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 871675[2024-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9010859/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.871675.
- [19] PALAFOX M, FERRER I, PELLEGRINI P, *et al.* RANK induces epithelial-mesenchymal transition and stemness in human mammary epithelial cells and promotes tumorigenesis and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(11): 2879-2888. DOI: 10.1158/0008-5472.can-12-0044.
- [20] YUE Z Y, NIU X, YUAN Z J, *et al.* RSPO2 and RANKL signal through LGR4 to regulate osteoclastic premetastatic niche formation and bone metastasis[J/OL]. *J Clin Invest*, 2022, 132(2): e144579[2024-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8759794/>. DOI: 10.1172/JCI144579.
- [21] CHEN L M, KUO C H, LAI T Y, *et al.* RANKL increases migration of human lung cancer cells through intercellular adhesion molecule-1 up-regulation[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(3): 933-941. DOI: 10.1002/jcb.23009.
- [22] BENSLIMANE-AHMIM Z, HEYMANN D, DIZIER B, *et al.* Osteoprotegerin, a new actor in vasculogenesis, stimulates endothelial colony-forming cells properties[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(4): 834-843. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04207.x.
- [23] DE LEON-OLIVA D, BARRENA-BLÁZQUEZ S, JIMÉNEZ-ÁLVAREZ L, *et al.* The RANK-RANKL-OPG system: a multifaceted regulator of homeostasis, immunity, and cancer[J/OL]. *Medicina*, 2023, 59(10): 1752[2024-05-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37893470/>. DOI: 10.3390/medicina59101752.
- [24] TAN W, ZHANG W Z, STRASNER A, *et al.* Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signalling[J]. *Nature*, 2011, 470(7335): 548-553. DOI: 10.1038/nature09707.
- [25] LI H Y, HONG S, QIAN J F, *et al.* Cross talk between the bone and immune systems: osteoclasts function as antigen-presenting cells and activate CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *Blood*, 2010, 116(2): 210-217. DOI: 10.1182/blood-2009-11-255026.
- [26] SCHMIEDEL B J, GROSSE-HOVEST L, SALIH H R. A "vicious cycle" of NK-cell immune evasion in acute myeloid leukemia mediated by RANKL? [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(5): e23850[2024-05-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23762785/>. DOI: 10.4161/onci.23850.
- [27] AHERN E, HARJUNPÄÄ H, O'DONNELL J S, *et al.* RANKL blockade improves efficacy of PD1-PD-L1 blockade or dual PD1-PD-L1 and CTLA4 blockade in mouse models of cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(6): e1431088[2024-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980384/>. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1431088.
- [28] AHERN E, HARJUNPÄÄ H, BARKAUSKAS D, *et al.* Co-administration of RANKL and CTLA4 antibodies enhances lymphocyte-mediated antitumor immunity in mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5789-5801. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0606.
- [29] HUANG D E, ZHAO C, LI R Y, *et al.* Identification of a binding site on soluble RANKL that can be targeted to inhibit soluble RANK-RANKL interactions and treat osteoporosis[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5338[2024-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9468151/>. DOI: 10.1038/s41467-022-33006-4.
- [30] LI H S, LEI S Y, LI J L, *et al.* Efficacy and safety of concomitant

- immunotherapy and denosumab in patients with advanced non-small cell lung cancer carrying bone metastases: a retrospective chart review[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 908436[2024-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9464943/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.908436.
- [31] EVERTS-GRABER J, LEHMANN D, BURKARD J P, *et al.* Risk of osteonecrosis of the jaw under denosumab compared to bisphosphonates in patients with osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(2): 340-348. DOI: 10.1002/jbmr.4472.
- [32] SØLLING A S, TSOURDI E, HARSLØF T, *et al.* Denosumab discontinuation[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2023, 21(1): 95-103. DOI: 10.1007/s11914-022-00771-6.
- [33] BONE H G, BOLOGNESE M A, YUEN C K, *et al.* Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(4): 972-980. DOI: 10.1210/jc.2010-1502.
- [34] MILLER P D, BOLOGNESE M A, LEWIECKI E M, *et al.* Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial[J]. *Bone*, 2008, 43(2): 222-229. DOI: 10.1016/j.bone.2008.04.007.
- [35] MCCLUNG M R, WAGMAN R B, MILLER P D, *et al.* Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(5): 1723-1732. DOI: 10.1007/s00198-017-3919-1.
- [36] GOULDEN E L, CROWLEY R K. When and how to stop denosumab therapy in a patient with osteoporosis[J]. *Clin Endocrinol*, 2023, 98(5): 649-653. DOI: 10.1111/cen.14747.
- [37] CADIEUX B, COLEMAN R, JAFARINASABIAN P, *et al.* Experience with denosumab (XGEVA®) for prevention of skeletal-related events in the 10 years after approval[J/OL]. *J Bone Oncol*, 2022, 33: 100416[2024-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8857591/>. DOI: 10.1016/j.jbo.2022.100416.
- [38] CONROY M, NAIDOO J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 392[2024-05-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35046403/>. DOI: 10.1038/s41467-022-27960-2.
- [39] LEUCHT K, ALI N, FOLLER S, *et al.* Management of immune-related adverse events from immune-checkpoint inhibitors in advanced or metastatic renal cell carcinoma[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(18): 4369[2024-05-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36139530/>. DOI: 10.3390/cancers14184369.
- [40] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS G P, *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 563-580. DOI: 10.1038/s41571-019-0218-0.
- [41] YI M, ZHENG X L, NIU M K, *et al.* Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 28[2024-05-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35062949/>. DOI: 10.1186/s12943-021-01489-2.
- [42] PAL S K, TANGEN C, THOMPSON I M Jr, *et al.* A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10275): 695-703. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00152-5.
- [43] SCHAPER-GERHARDT K, GUTZMER R, ANGELA Y, *et al.* The RANKL inhibitor denosumab in combination with dual checkpoint inhibition is associated with increased CXCL-13 serum concentrations[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2024, 202: 113984[2024-05-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38479119/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.113984.
- [44] COLEMAN R, BODY J J, AAPRO M, *et al.* Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 3): iii124-iii137. DOI: 10.1093/annonc/mdl103.
- [45] STOPECK A, RADER M, HENRY D, *et al.* Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States[J]. *J Med Econ*, 2012, 15(4): 712-723. DOI: 10.3111/13696998.2012.675380.
- [46] WADHWA R, GUPTA N, DIXIT J, *et al.* Cost-effectiveness analysis of denosumab in the prevention of skeletal-related events among patients with breast cancer with bone metastasis in India[J/OL]. *JCO Glob Oncol*, 2024, 10: e2300396[2024-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10939583/>. DOI: 10.1200/GO.23.00396.
- [47] ANDRONIS L, GORANITIS I, BAYLISS S, *et al.* Cost-effectiveness of treatments for the management of bone metastases: a systematic literature review[J]. *Pharmacoeconomics*, 2018, 36(3): 301-322. DOI: 10.1007/s40273-017-0595-0.
- [48] GIULIANI J. Cost-effectiveness of denosumab in preventing skeletal-related events in bone metastases[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(8): 2000-2003. DOI: 10.1177/10781552211038002.
- [49] ANDERSON D M, MARASKOVSKY E, BILLINGSLEY W L, *et al.* A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function[J]. *Nature*, 1997, 390(6656): 175-179. DOI: 10.1038/36593.

[收稿日期] 2024-02-19

[修回日期] 2024-05-05

[本文编辑] 黄静怡