

综 述

非小细胞肺癌骨转移的治疗研究进展

蔡 猛综述,周光新审校

【摘要】 远处转移被认为是非小细胞肺癌(NSCLC)患者死亡的主要原因之一,患者往往在被诊断为 NSCLC 时就已经发生转移。常见的转移部位包括骨、脑、肝和淋巴,其中又以骨转移最为常见。骨转移是 NSCLC 患者预后差、死亡率高的主要原因之一。此外,骨转移通常会引起骨相关事件(SRE)的发生,如病理性骨折、脊髓压迫、脊柱不稳等。这些 SRE 往往导致患者的生活质量下降、医疗费用增加和生存期缩短。骨转移的治疗目前采取手术、放疗、靶向治疗、免疫抑制剂治疗、双膦酸盐等治疗方案。尽管近年来临床上的治疗策略取得了一定进展,但由于 NSCLC 缺乏典型症状导致的晚期诊断和较高的远处转移率,目前患者的预后仍旧较差。文章主要就近年来手术、放疗、靶向治疗、免疫抑制剂治疗等对 NSCLC 骨转移的治疗进展进行综述。

【关键词】 非小细胞肺癌;手术;放疗;化疗

【中图分类号】 R738.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)04-0408-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.04.015

Research progress in the treatment of bone metastasis in non-small cell lung cancer

CAI Meng reviewing, ZHOU Guang-xin checking

(Department of Orthopedics, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Distant metastasis is considered to be one of the main causes of death in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), and patients often have metastases when they are diagnosed with NSCLC. Common sites of metastasis include bone, brain, liver and lymph, among which bone metastasis is the preferred. Bone metastasis is one of the main reasons for the poor prognosis and high mortality of NSCLC patients. In addition, bone metastases usually cause the occurrence of skeletal related event (SRE), such as pathological fractures, spinal cord compression, and spinal instability. These SREs often lead to reduced patient quality of life, increase healthcare costs, and shorten survival. The current treatment options for bone metastases include surgery, radiotherapy and chemotherapy, targeted therapy, immunosuppressive therapy, and bisphosphonates. Although some progress has been made in clinical treatment strategies in recent years, the prognosis of patients with NSCLC is still poor due to the late diagnosis and high rate of distant metastasis caused by the lack of typical symptoms of NSCLC. This manuscript mainly reviews the recent progress in the treatment of NSCLC bone metastases by surgery, radiotherapy and chemotherapy, targeted therapy, and immunosuppressive therapy.

【Key words】 non-small cell lung cancer; surgery; radiotherapy; chemotherapy

0 引 言

骨是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,

NSCLC)患者最常见的转移部位,约 30%~70%的患者在肿瘤进展过程中发生骨转移^[1-2]。肿瘤骨转移往往很难被治愈,是 NSCLC 患者预后差、死亡率高的主要原因之一^[3]。此外,骨转移常伴随骨骼相关事件(skeletal related event, SRE)的发生,引起剧烈疼痛、病理性骨折、脊髓和神经受压以及钙和磷酸盐稳态变化,从而降低患者的生活质量,并且更有

基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(M2020025)

作者单位:210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)

骨科(蔡 猛、周光新)

通信作者:周光新,E-mail: oxis@163.com

可能引起进一步的 SRE 事件的发生^[4]。但由于目前的指南不建议将骨转移评估作为常规项目,许多 NSCLC 患者直到发生 SRE 后才来就医^[5]。目前对于 NSCLC 骨转移患者的治疗方案是以全身治疗为基础进行的综合治疗。主要治疗方法则包括转移灶手术、放化疗、靶向治疗、免疫抑制剂治疗、双膦酸盐等。尽管近年来临床上对于 NSCLC 骨转移患者的综合治疗取得了一定进展,但目前患者的预后仍旧较差^[6]。本文就手术、放化疗、靶向治疗、免疫抑制剂治疗等常见治疗方法对骨转移瘤的治疗进展作一综述,旨在探寻更加合理的治疗方案,为临床应用提供更好的建议。

1 手术治疗

原发性肿瘤切除术(primary tumor resection, PTR)和转移性肿瘤切除术(metastatic tumor resection, MTR)是 NSCLC 骨转移患者的重要治疗手段,但并非所有骨转移患者均能获益,手术的适用人群目前尚无定论。

作为局部治疗的主要方法,PTR 已被应用于选定的有胸外转移的 NSCLC 患者。Sun 等^[7]的针对胸外转移性 NSCLC 患者的研究表明,PTR 与胸外转移性 NSCLC 患者的生存率提高有关,特别是对于那些单器官转移的患者。此外,接受肺叶或双叶切除术的患者与手术队列中的最佳生存率相关。Congedo 等^[8]的一项纳入 27 例患者的单中心研究显示,在选定的患者中,对原发性 NSCLC 和骨同步转移进行手术治疗似乎是安全可行的,并且有望获得有益的生存。

MTR 在转移 NSCLC 患者中的作用是一个持续争论的话题。Abdel 等^[9]对 144 334 例转移性Ⅳ期 NSCLC 进行研究,单因素结果显示 PTR 和 MTR 都会延长患者的肺癌特异性生存期(cancer specific survival, CSS)和 OS。但随后的多因素显示只有 PTR 是影响患者预后生存的独立因素,而 MTR 则不是。此外,Zhu 等^[10]回顾性纳入 32 497 例原发性Ⅲ期肺腺癌患者以探究 PTR 和 MTR 对患者的预后影响。结果显示接受原发性肿瘤切除术干预的患者较未接受手术干预的患者具有更好的 OS 和 CSS。PTR 有利于孤立肺转移和多器官转移患者的生存,

但骨转移肿瘤的切除则未能给Ⅲ期肺腺癌患者带来明显的生存获益。这些结果表明 MTR 可能对骨转移患者带来的治疗效果仍存在争议。手术方法可被认为是 NSCLC 骨转移患者安全可行的选择,但手术的选择需充分结合患者的肿瘤分期、转移进展、手术风险等综合情况。

2 放射治疗

局部姑息性放射治疗仍然是骨转移瘤最重要的治疗方式之一,可有效缓解疼痛和保留骨的功能和完整性。

Hasselle 等^[11]首次报道了大分割影像引导放射治疗有限体积转移的 NSCLC 患者,与单独使用全身治疗的研究相比,大分割影像引导放射治疗提高了患者的短期生存率,而毒性轻微且不常见。一项对 SEER 数据库内 1988 年至 2010 年间诊断为转移性 NSCLC 肺癌患者的研究中,不推荐放疗的患者中位生存期为 2 个月,拒绝放疗的患者中位生存期为 3 个月,而接受放疗的患者为 5 个月,总的来说,拒绝推荐姑息性放疗的转移性 NSCLC 患者生存率较差^[12]。

除针对转移灶的放疗,对原发部位的放疗可能同样使患者获益。在一项大型回顾性研究中,对 78 例接受原发性肿瘤大剂量放射治疗的转移性病灶少于 5 个患者的预后进行分析,患者 1 年和 3 年的总生存率分别为 62% 和 25%^[13]。而另一项研究中 61 例伴有 1 至 3 个同时转移病灶的 NSCLC 患者进行手术切除和(或)对原发肿瘤部位进行明确放射治疗后,患者 1 年和 2 年总生存率分别为 54% 和 38%。这表明部分选定的寡转移性 NSCLC 患者同样可能从对原发部位的放射治疗获益。然而 Kong 等^[14]的一个小样本单中心研究发现原发肿瘤的放射治疗并未延长 OS,而是延长了 SRE 出现时间。

3 化学治疗

姑息性支持性全身化疗是转移性 NSCLC 患者的标准疗法,可有效将患者的 OS 延长至 8~11 个月^[15]。Shi 等^[16]基于 SEER 数据库内 2010-2015 年期间的 484 例骨转移 NSCLC 病例数据构建临床预后模型,多因素分析结果显示男性、较高的 N

分期和 T 分期、肝转移、未化疗和种族 6 种危险因素能够预测 NSCLC 骨转移患者的低 OS。Xiao 等^[17]对 934 例转移性肺肉瘤样癌患者的预后分析显示, 尽管化疗后患者中位生存时间仅为 6 个月, 但化疗显著改善了患者的预后。临床医师在无其他治疗选择的情况下应考虑对具有单一转移部位的肺肉瘤样癌患者进行化疗。此外, 术后化疗对脊柱转移性 NSCLC 患者的 OS 同样也很重要^[18]。

4 分子靶向治疗

靶向治疗已被确立为患有表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变的晚期 NSCLC 患者的标准一线治疗。一项纳入 215 例多部位转移 NSCLC 患者的单中心研究结果显示, 尽管 EGFR 的靶向药 (吉非替尼/厄洛替尼/埃克替尼) 治疗对肝转移患者无效, 但显著改善了骨、脑、肺和肾上腺多部位转移患者的预后^[19]。

吉非替尼通过与三磷酸腺苷竞争结合细胞外配体的结构域, 特异性抑制 EGFR 蛋白酪氨酸激酶的活性, 从而阻断细胞增殖和血管生成并促进肿瘤细胞凋亡^[20]。吉非替尼对具有 EGFR 基因激活突变的晚期或转移性 NSCLC 患者具有高度活性。吉非替尼因不良反应相对较轻 (主要为皮疹和腹泻) 和良好的耐受性, 于 2005 年 3 月成为我国第一个获批临床使用的 EGFR-TKI^[21]。Sugiura 等^[22]评估了吉非替尼对 118 例肺癌骨转移患者生存的影响, 研究发现吉非替尼治疗组患者的平均生存期比未接受吉非替尼治疗组患者要多 9 个月, 且吉非替尼治疗可以提高骨转移后的存活率。同样的, 在 Bae 等^[23]的研究中, 接受吉非替尼治疗的骨转移 NSCLC 患者的中位 OS 较未接受吉非替尼治疗的患者长得多 (24 个月 vs 11 个月, $P < 0.001$), 并且在 OS 方面取得了 50% 的保护作用。

厄洛替尼可逆地与 EGFR 的细胞内酪氨酸激酶结构域结合, 被用作先前治疗的晚期 NSCLC 的标准治疗方法。Furugaki 等^[24]为了评估厄洛替尼在临床前研究中对骨转移的治疗潜力, 使用 NSCLC 细胞系 NCI-H292 建立新的骨侵袭模型, 研究发现厄洛替尼可以通过抑制骨转移部位的肿瘤生长、肿瘤细胞中溶骨因子的产生、成骨细胞/基质细胞增殖和

小鼠骨髓细胞的破骨细胞分化来抑制破骨细胞活化, 从而抑制 NCI-H292 的溶骨性骨侵袭。另一项研究中构建一个实验性转移模型用于研究厄洛替尼对不表达 EGFR 的人小细胞肺癌细胞 (SBC-5 细胞) 诱导的多器官转移的治疗效果, 结果显示, 虽然厄洛替尼在体外对 SBC-5 细胞的增殖无任何影响, 但在体内显著抑制了骨和肺转移, 但对肝转移无抑制作用; 此外, 厄洛替尼抑制 EGF 诱导的成骨细胞系 (MC3T3-E1 细胞) 中核因子 K-B 表达的受体激活剂。这些结果强烈表明厄洛替尼通过影响宿主微环境来预防骨转移, 而不管其对肿瘤细胞的直接影响^[25]。因此, 厄洛替尼可能是抑制远处转移的有希望的治疗候选者。

5 免疫疗法

近年来, 癌症免疫疗法的快速发展引起了人们的高度期望, 因为其延长了患者的生存时间, 提高了患者的生活质量^[26]。免疫检查点抑制剂可通过阻断肿瘤免疫逃逸信号, 进而重新激活免疫系统达到杀伤肿瘤的效果, 在 NSCLC 患者的治疗中显示了巨大的临床获益, 现已被用作转移性疾病的一线治疗^[27]。

纳武单抗 (Nivolumab) 作为首个被批准为标准免疫治疗的 PD-1 抑制剂, 已广泛用于在铂类化疗期间或治疗后出现进展的转移性或晚期 NSCLC^[28]。Zhang 等^[29]在 73 例晚期 NSCLC 患者中评估了 Nivolumab 单药治疗对脑转移影响, 发现在伴有和不伴有脑转移的 NSCLC 患者中的疗效相当, 两组患者的 PFS 和 OS 相似。Schmid 等^[30]回顾性分析了 Nivolumab 在不同转移部位中的活性, 结果显示与肝、肾上腺和骨骼等其他器官部位相比, 淋巴结的反应率和疾病控制率更高, 并且在总体进展或死亡之前器官特异性进展概率的累积发生率更低。而对于骨转移, 由于只包括不可测量的非靶病变, 因此无法进行正式的反应评估; 然而, 12 例骨转移患者中有 9 例出现进展性病变。而在 Tamiya 等^[31]的研究中, 在有无骨转移的晚期 NSCLC 患者中, 使用 Nivolumab 治疗的中位 PFS 未观察到差异。Nivolumab 是否在骨转移患者中有着和其他器官转移相同的疗效, 尚需更多临床试验证实。

派姆单抗 (Pembrolizumab) 单药治疗已成为高表达 PD-L1 的晚期转移性 NSCLC 患者的标准治疗选择之一^[32]。Asano 等^[33]报道了 2 例下肢骨转移的 NSCLC 案例,他们接受了 Pembrolizumab 的全身治疗,患者均表现出完全缓解:骨转移出现明显的骨硬化变化,肺肿瘤的缩小。Pembrolizumab 的联合用药也被广泛关注。Matsumoto 等^[34]比较 Pembrolizumab 单药治疗和 Pembrolizumab 联合化疗在疗效上的差异,发现在患者的 PFS 和 OS 方面无显著差异,但在肝、肺、肾上腺、骨或淋巴结转移的患者中,单药治疗组的 PFS 比联合治疗组长。这可能是由于单一疗法可促进转移部位免疫细胞的抗肿瘤作用,并增强针对癌细胞的全身免疫反应,从而产生更好的结果,而化疗则会削弱免疫细胞的抗肿瘤作用。因此 Pembrolizumab 与化疗的结合可能会降低转移患者的疗效。

6 骨靶向药物治疗

与其他恶性肿瘤一样,骨转移导致的骨破坏是由于肿瘤细胞破坏了骨吸收和形成之间通常精细控制的平衡,导致净骨分解^[35]。而随着对骨转移机制的不断深入,骨靶向药物在 NSCLC 骨转移患者的应用也越来越多。

6.1 唑来膦酸 双膦酸盐可抑制破骨细胞的活性,减少骨小梁的溶解和破坏,从而预防肿瘤转移引起的多种 SRE。唑来膦酸在 NSCLC 骨转移患者中的临床疗效和安全性已在多个临床试验中得到验证。

目前对于唑来膦酸的最佳给药剂量和给药周期尚有争议。Rosen 等^[36]的研究中,773 例骨转移 NSCLC 患者随机接受唑来膦酸(4 mg 或 8 mg)或安慰剂,与接受安慰剂治疗的患者相比,接受唑来膦酸治疗的患者在 21 个月时发生至少 1 次 SRE 的患者更少[4 mg 剂量治疗患者的 39% ($P=0.127$) 和 8/4 mg 治疗患者的 36% ($P=0.023$),而安慰剂组的这一比例为 46%]。此外,4 mg 唑来膦酸显著延迟了首次 SRE 的中位时间(4 mg 为 236 d,安慰剂为 155 d, $P=0.009$) 并显著降低 SRE 的年发病率(4 mg 剂量为每年 1.74,安慰剂每年 2.71, $P=0.012$)。此外,发现 4 mg 剂量的唑来膦酸可将发生骨骼事件的风险降低 31%。一项纳入了 313 例 NSCLC 骨转

移患者的回顾性研究显示,相比于给药周期 <6 次的骨转移患者,接受唑来膦酸治疗 ≥ 6 次可显著延长骨转移患者的生存时间、减少 SRE 并降低恶性胸腔积液的发生率^[37]。唑来膦酸在骨转移患者群体中长期给药也显示出持续的临床益处^[38]。以往的研究均在出现骨转移后每 3 至 4 周使用 1 次唑来膦酸,这很大程度上是受早期 FDA 批准的临床试验的影响。而 Tam 等^[39]的单中心回顾性研究显示在每 12 周给药的患者与每 4 周给药的患者在 1 年内 SRE 发生率、首次 SER 发生时间和不良反应等方面都较为接近。对于伴有骨转移的 NSCLC 肺癌患者,这种延长间隔给药可能是安全且合理的,并且延长唑来膦酸给药间隔可能会提高患者的生活质量。也有研究表明,唑来膦酸可能是骨转移患者 SRE 早期发展的危险因素^[40]。

6.2 地诺单抗 对于因实体瘤或多发性骨髓瘤的骨转移而有 SRE 风险的患者,地诺单抗是一种有效的选择。地诺单抗具有良好的耐受性,可用于肾功能受损^[41]。与唑来膦酸盐相比,地诺单抗降低了首次 SRE 的风险。一项针对骨转移实体瘤患者和部分多发性骨髓瘤患者的 III 期研究的综合分析表明,在延迟首次及随后的 SRE 时间方面,狄诺塞麦 120 mg Q4W 优于静脉注射唑来膦酸盐 4 mg Q4W。总体而言,狄诺塞麦将首次 SRE 风险降低了 17%,多次 SRE 降低 18%,并将首次 SRE 的中位时间增加了 8 个月以上^[42]。另一项纳入了 811 例肺癌骨转移患者(含 702 例 NSCLC)的 III 期临床试验显示,相比于唑来膦酸,地诺单抗治疗与显著改善的 OS 相关,可显著延迟晚期癌症骨转移患者 SRE 的发生。且两组的严重不良事件发生率相似,即两者之间具有相似的安全性^[43]。

7 结 语

总的来说,转移灶手术、放化疗、靶向治疗、免疫抑制剂治疗、双膦酸盐等是 NSCLC 骨转移患者重要的治疗方法。在临床治疗中,应根据患者的临床情况选取合适的治疗方案。NSCLC 骨转移患者目前的预后生存仍旧较差,更佳的治疗方案尚需进一步探索。

【参考文献】

- [1] Brouns A, Dursun S, Bootsma G, *et al.* Reporting of Incidence and Outcome of Bone Metastases in Clinical Trials Enrolling Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutated Lung Adenocarcinoma-A Systematic Review[J]. *Cancers*(Basel), 2021, 13(13):3144.
- [2] Kuchuk M, Addison CL, Clemons M, *et al.* Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients[J]. *J Bone Oncol*, 2013, 2(1):22-29.
- [3] She K, Yang W, Li M, *et al.* FAIM2 Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Cell Growth and Bone Metastasis by Activating the Wnt/ β -Catenin Pathway[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:690142.
- [4] Broder MS, Gutierrez B, Cherepanov D, *et al.* Burden of skeletal-related events in prostate cancer: unmet need in pain improvement[J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(1):237-247.
- [5] Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, *et al.* Lung Cancer Screening, Version 3. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(4):412-441.
- [6] Juan O, Popat S. Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(6):595-606.
- [7] Sun Z, Sui X, Yang F, *et al.* Effects of primary tumor resection on the survival of patients with stage IV extrathoracic metastatic non-small cell lung cancer: A population-based study[J]. *Lung Cancer*, 2019, 129:98-106.
- [8] Congedo MT, Nachira D, Bertolaccini L, *et al.* Multimodal therapy for synchronous bone oligometastatic NSCLC: The role of surgery[J]. *J Surg Oncol*, 2022, 125(4):782-789.
- [9] Abdel-Rahman O. Outcomes of Surgery as Part of the Management of Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Surveillance, Epidemiology and End Results Database Analysis[J]. *Cancer Invest*, 2018, 36(4):238-245.
- [10] Zhu S, Ge T, Hu J, *et al.* Prognostic value of surgical intervention in advanced lung adenocarcinoma: a population-based study[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(10):5942-5953.
- [11] Hasselle MD, Haraf DJ, Rusthoven KE, *et al.* Hypofractionated image-guided radiation therapy for patients with limited volume metastatic non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(2):376-381.
- [12] Stavas MJ, Arneson KO, Ning MS, *et al.* The Refusal of Palliative Radiation in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer and Its Prognostic Implications[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2015, 49(6):1081-1087. e4.
- [13] Lopez Guerra JL, Gomez D, Zhuang Y, *et al.* Prognostic impact of radiation therapy to the primary tumor in patients with non-small cell lung cancer and oligometastasis at diagnosis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(1):e61-e67.
- [14] Kong P, Yan J, Liu D, *et al.* Skeletal-related events and overall survival of patients with bone metastasis from nonsmall cell lung cancer - A retrospective analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51):e9327.
- [15] Grossi F, Kubota K, Cappuzzo F, *et al.* Future scenarios for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: focus on taxane-containing regimens[J]. *Oncologist*, 2010, 15(10):1102-1112.
- [16] Shi S, Wang H, Liu X, *et al.* Prediction of overall survival of non-small cell lung cancer with bone metastasis: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(12):5191-5203.
- [17] Xiao C, Yang X, Hao J, *et al.* Clinicopathological features and prognostic analysis of metastatic pulmonary sarcomatoid carcinoma: a SEER analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(2):893-905.
- [18] Jung JM, Hyun SJ, Kim KJ. Surgical Impacts of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer to the Thoracic and Lumbar Spine[J]. *J Korean Med Sci*, 2021, 36(7):e52.
- [19] Meng C, Ge X, Tian J, *et al.* Prognostic role of targeted therapy in patients with multiple-site metastases from non-small-cell lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(26):1957-1967.
- [20] Wakeling AE, Guy SP, Woodburn JR, *et al.* ZD1839(Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(20):5749-5754.
- [21] Tiseo M, Rossi G, Capelletti M, *et al.* Predictors of gefitinib outcomes in advanced non-small cell lung cancer(NSCLC): study of a comprehensive panel of molecular markers[J]. *Lung Cancer*, 2010, 67(3):355-360.
- [22] Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, *et al.* Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, 466(3):729-736.
- [23] Bae HM, Lee SH, Kim TM, *et al.* Prognostic factors for non-small cell lung cancer with bone metastasis at the time of diagnosis[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(3):572-577.
- [24] Furugaki K, Moriya Y, Iwai T, *et al.* Erlotinib inhibits osteolytic bone invasion of human non-small-cell lung cancer cell line NCI-H292[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2011, 28(7):649-659.
- [25] Gabr AG, Goto H, Hanibuchi M, *et al.* Erlotinib prevents experimental metastases of human small cell lung cancer cells with no epidermal growth factor receptor expression[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(3):207-216.
- [26] Liang F, Zhang S, Wang Q, *et al.* Clinical benefit of immune checkpoint inhibitors approved by US Food and Drug Administration[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):823.

- [27] Mamdani H, Matosevic S, Khalid AB, *et al.* Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions [J]. *Front Immunol*, 2022,13:823618.
- [28] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2. 2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021,19(3):254-266.
- [29] Zhang G, Cheng R, Wang H, *et al.* Comparable outcomes of nivolumab in patients with advanced NSCLC presenting with or without brain metastases: a retrospective cohort study [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020,69(3):399-405.
- [30] Schmid S, Diem S, Li Q, *et al.* Organ-specific response to nivolumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018,67(12):1825-1832.
- [31] Tamiya M, Tamiya A, Inoue T, *et al.* Metastatic site as a predictor of nivolumab efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter trial [J]. *PLoS One*, 2018,13(2):e0192227.
- [32] Planchard D, Popat S, Kerr K, *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 Suppl 4: iv192-iv237.
- [33] Asano Y, Yamamoto N, Hayashi K, *et al.* Complete Response of Bone Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer With Pembrolizumab: Two Case Reports [J]. *Anticancer Res*, 2021,41(3):1693-1699.
- [34] Matsumoto H, Kobayashi N, Somekawa K, *et al.* Pembrolizumab monotherapy versus pembrolizumab plus chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: A multicenter retrospective trial [J]. *Thorac Cancer*, 2022,13(2):228-235.
- [35] Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis [J]. *N Engl J Med*, 2004,350(16):1655-1664.
- [36] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, *et al.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Cancer*, 2004,100(12):2613-2621.
- [37] Song Z, Zhang Y. Zoledronic acid treatment in advanced non-small cell lung cancer patients with bone metastases [J]. *Med Oncol*, 2014,31(4):898.
- [38] Yoh K, Kubota K, Ohmatsu H, *et al.* Feasibility study of zoledronic acid plus cisplatin-docetaxel as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer with bone metastases [J]. *Anticancer Res*, 2012,32(9):4131-4135.
- [39] Tam AH, Schepers AJ, Qin A, *et al.* Impact of Extended-Interval Versus Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Non-Small-Cell Lung Cancer and Small-Cell Lung Cancer Patients With Bone Metastases [J]. *Ann Pharmacother*, 2021,55(6):697-704.
- [40] Saito G, Ebata T, Ishiwata T, *et al.* Risk factors for skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients treated with bone-modifying agents [J]. *Support Care Cancer*, 2021,29(7):4081-4088.
- [41] 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]. *J Bone Oncol*, 2022,33:100416.
- [42] Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, *et al.* Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events; a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials [J]. *Eur J Cancer*, 2012,48(16):3082-3092.
- [43] Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, *et al.* Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study [J]. *J Thorac Oncol*, 2012,7(12):1823-1829.

(收稿日期:2022-03-20; 修回日期:2022-07-04)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)