

# 肺癌骨转移的分子机制及其治疗进展

李金龙

内蒙古林业总医院胸心血管外科, 内蒙古 牙克石市

收稿日期: 2023年3月24日; 录用日期: 2023年4月14日; 发布日期: 2023年4月25日

## 摘要

肺癌是当今世界死亡率最高的癌症, 癌症晚期引起的骨转移是癌性疼痛的主要原因之一, 严重影响患者的预后。非小细胞肺癌(NSCLC)患者在病程中发生骨转移占有超过50%的病例。这种转移部位可导致骨骼相关事件(SRE)的发生, 例如严重疼痛, 病理性骨折, 脊柱压迫性损失和高钙血症, 严重影响患者的生活质量。肺癌骨转移起病晚, 表现不明显, 且治疗效果差, 并且人们对其发病的原因了解浅薄。最近, 由于免疫疗法的出现, 晚期NSCLC的治疗发生了根本性的变化。单独使用免疫检查点抑制剂(ICI)或与化疗联合使用已成为无驱动基因突变的晚期或转移性NSCLC的主要治疗策略。由于生存率提高, 治疗骨转移以及预防SRE变得更加重要。

## 关键词

肺癌, 骨转移, 分子机制

# Molecular Mechanism and Treatment Progress of Bone Metastasis of Lung Cancer

Jinlong Li

Thoracic and Cardiovascular Surgery Department, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi City Inner Mongolia

Received: Mar. 24<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 25<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Lung cancer is the most deadly cancer in the world today. Bone metastasis caused by advanced cancer is one of the main causes of cancer pain, which seriously affects the prognosis of patients. More than 50% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) have bone metastasis during the disease. This transfer site can lead to the development of skeletal related events (SRE), such as severe pain, pathological fracture, spinal compression loss and hypercalcemia, which seriously

affect the quality of life of patients. The bone metastasis of lung cancer starts late, has no obvious manifestation, and treatment effect is poor, and people have little understanding of the cause of its occurrence. Recently, due to the emergence of immunotherapy, the treatment of advanced NSCLC has undergone fundamental changes. The use of immune checkpoint inhibitor (ICI) alone or in combination with chemotherapy has become the main treatment strategy for advanced or metastatic NSCLC without driver gene mutation. Due to the improvement of survival rate, it is more important to treat bone metastasis and prevent SRE.

## Keywords

Lung Cancer, Bone Metastasis, Molecular Mechanism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

骨骼是几种实体瘤的第三大常见转移部位, 包括肺癌、肾癌、乳腺癌、前列腺癌和黑色素瘤[1]。大约 30%~40% 的 LC 患者在病程中发生 BM [2]。有时, 骨转移甚至可能在原发性肿瘤的确证之前或手术切除后被诊断出来。骨转移很少治愈, 通常表明预后不良。肺癌患者发生骨转移后的中位生存时间仅为 6~10 个月, 即使经过积极治疗, 1 年生存率也仅为 40%~50%。骨转移也可能导致骨骼相关事件(SRE), 例如剧烈疼痛、病理性骨折、脊髓和神经压迫以及钙和磷酸盐稳态改变, 从而降低患者的生活质量[1] [3]。然而, 很难对骨转移进行有效的手术治疗。原因包括但不限于以下原因。1) 骨转移通常往往发生在身体的多个部位, 有些转移体不能用常规的放射学方法检测到, 导致手术完全切除的困难。2) 对于未破坏骨皮层的转移瘤, 手术过程中难以识别位置。3) 对于靠近血管和神经的骨病变, 手术风险高。4) 对于某些骨转移瘤, 可能无法实现足够的手术切缘, 这将导致复发。5) 对于身体状况较差的骨转移患者, 手术无助于延长生存期, 甚至不能耐受。除手术外, 目前骨转移的保守治疗包括放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗。最近几年, 在国内外专家及学者的不懈努力下, 血钙、T4 期、N3 期、p-III 期、非鳞状细胞、骨唾液蛋白 BSP 表达、癌胚抗原水平升高、高碱性磷酸酶(ALP)是肺癌骨转移的危险因素[4] [5]。本综述的目的: 1) 骨易转移的特殊微环境及相关机制; 2) 讨论肺癌骨转移患者的最新治疗方法。

## 2. 骨和骨转移特殊的免疫微环境

作为免疫器官, 骨骼具有与其他器官不同的免疫微环境, 这使得骨转移不同于原发性肿瘤和其他转移。骨转移的发展通常伴随着骨破坏, 这打破了成骨细胞和破骨细胞之间的平衡, 并导致免疫微环境的变化。人骨髓微环境中含有许多肿瘤生长所需的必要的生长因子和趋化因子, 例如 TGF- $\beta$ 1, IGF-1, BMP 和 FGFs, 它们促进肿瘤生长, 同时为癌细胞提供物理空间[6] [7]。我们观察到一些肿瘤优先转移到骨骼, 而另一些肿瘤很少转移到骨骼。这表明肿瘤类型与转移部位的微环境之间可能存在关联。由于转移应该逃避血液和靶器官中的免疫监视[8], 因此存在“种子和土壤”假说。该假说假设易感转移器官是转移性肿瘤细胞(“种子”)与转移部位(“土壤”)微环境之间良好相互作用的产物[9]。当原发性肿瘤细胞与骨微环境相容时, 就会发生骨转移。这种偏好的原因包括红骨髓的有效递送、趋化因子梯度、造血干细胞(HSC)生态位的迁移以及骨重塑区域提供的促进生长的土壤[10] [11] [12]。这种机制我们可以称他们为“soil”因此, 与其他部位相比, 骨骼中存在独特的免疫微环境。

## 2.1. 肺癌的骨转移

骨转移(BM)在肺癌(LC)患者中很普遍[13]。大约 30%~40%的肺癌患者在病程中发生骨转移[2]。在美国,骨骼转移瘤每年约占 350,000 例死亡[14],如果欧洲国家和日本的患者也包括在内,则几乎是这个数字的 3 倍。早期治疗可有效降低并发症和医疗费用的发生率[15]。因此,我们必须在事情变得比以前更糟之前确定 BM/SRE 其他骨骼相关事件的风险因素。值得庆幸的是,许多研究人员在这个主题上做了大量的工作。

### 2.1.1. 溶骨转移

一般来说,最常见的骨转移形式一般为溶骨性转移。大部分病变为溶骨性的,还有一部分破坏性的,有时在局部也可以观测到相应的反应。溶骨性转移发生在实体瘤中,包括乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、肺癌和肾癌。此外,多发性骨髓瘤通常会导致广泛的骨破坏[13]最近的研究表明,破骨细胞刺激相应的骨骼产生溶骨反应是其最主要的原因,推翻了以前癌细胞直接作用于骨骼的学说。在发生溶骨性转移时,相应的破骨细胞活动度增加,而成骨细胞的生理活动度降低,可以推测,成骨细胞活性与骨吸收无关。

很明显,溶骨性骨转移来自肿瘤细胞与骨微环境之间渐进式相互作用的复杂循环,这被称为“粘性循环”[16]。破骨细胞和成骨细胞产生活动时出现的肿瘤因子及相应的定位因子更加有利于该循环。

溶骨转移的一种特定类型是皮质转移,最常见于肺癌和肾癌患者,皮质转移一般发生于皮层,使其结构破坏后,保持髓腔的完整,可以播散到其相应的毛细血管系统,包括相应的动脉血管,骨膜处的营养血管,髓质中的毛细血管,皮质转移相应的机制尚未弄清,但我们可以重点考虑相应血运系统[17][18][19]。

肿瘤细胞产生直接或间接刺激破骨细胞骨吸收的因子。这些因素包括 PTHrP、IL-1、IL-6、前列腺素 E2、TNF 和 CSF-1。骨微环境富含生长因子。在骨形成过程中,成骨细胞会放下各种生长因子,这些因子与 I 型胶原蛋白一起掺入骨基质中。骨吸收过程将这些因子释放和/或激活到骨微环境中。这些生长因子中的许多,包括 TGF $\beta$ , FGFs, IGFs 和 BMP-2 不仅能够刺激骨中转移癌细胞的生长,而且还能够刺激肿瘤细胞中骨吸收因子的产生和释放。虽然 TGF $\beta$  是正常乳腺和前列腺细胞的关键负生长调节剂,但它在晚期癌症中充当肿瘤启动子。TGF $\beta$  刺激肾细胞癌,鳞状细胞癌和人乳腺癌 MDA-MB-231 的 PTHrP 产生。BMP2 已被证明可以刺激溶骨性前列腺癌 PC-3 细胞和成骨细胞前列腺癌 LAPC-4 和 LAPC-9 的细胞生长,细胞迁移和细胞侵袭。此外,人们普遍认为 PTHrP 可能是参与肺癌骨转移的独特调节因素之一[20]。PTHrP 在肺癌中的阳性表达表明骨转移发展的机会更高,研究人员还发现,肺癌细胞产生的 PTHrP 可能诱导成骨细胞表达 RANKL,并减少 OPG 的产生,导致破骨细胞成熟和活化[21]。Miki 等人反复将 PTHrP 的中和抗体注射到 SCLC 模型小鼠中,发现骨转移明显受到抑制[20]。结果表明,高度骨转移性肺鳞状细胞癌细胞系(HARA)过表达 PTHrP,并且用抗 PTHrP 抗体治疗裸鼠抑制骨转移的形成[22]。TGF- $\beta$  还可以刺激肺癌细胞过表达 PTHrP,如果 TGF- $\beta$  信号通路被抑制,PTHrP 表达也会降低[23]。因此,很明显,不同的细胞因子可以相互作用或相互影响,并且它们的复杂关联构成了调节骨转移微环境的网。

### 2.1.2. 破骨细胞破坏

一旦肿瘤细胞成功落在骨骼上,肿瘤细胞就会与骨细胞结合,并开始与许多不同类型的细胞(包括破骨细胞,成骨细胞,骨细胞,巨噬细胞和脂肪细胞)的局部骨微环境相互作用。在与几种分子和信号通路的相互作用下,肿瘤细胞可以构建一个良好的生存和增殖环境。

在骨转移的病理生理学中,多种证据表明,破坏骨骼的是破骨细胞,而不是肿瘤细胞[24][25]。与肺癌的骨转移一样,骨的破坏主要是可溶性骨质,其中破骨细胞是弓犯罪者。在这种溶骨性病变中,肿瘤细胞通过持续分泌促成骨细胞因子(包括甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)、核因子- $\kappa$ B(RANK)L 的受体激活剂和巨噬细胞集落刺激因子)来促进破骨细胞的形成。同时,异常活化的破骨细胞的过量产生提高了骨吸

收, 其中生长因子, 包括 TGF- $\beta$ , 胰岛素样生长因子(IGF), PDGFs 和骨形态发生蛋白, 从骨基质中释放出来。因此, 丰富的生长因子为肿瘤细胞的增殖提供了丰富的“土壤”。此外, 骨基质供应的破坏为肿瘤细胞的扩张提供了更多的空间。因此, 这种肿瘤 - 破骨细胞合作在骨微环境中形成恶性循环, 加速骨损伤以及疼痛[26]。

肺癌骨转移的过程可分为三个步骤: 1) 从原发性肿瘤中转移; 2) 在循环中移动; 3) 在骨头中种植。在每一个机制中, 这一进程都是连续、渐进和协调的。某些分子将参与具有不同效果的不同步骤。例如, 当肺癌细胞离开原发性病变时, 粘附分子的减少有助于其与邻近细胞的解离。此外, 在循环中移动的肿瘤细胞也需要与内皮细胞的粘附和解离。此外, 当附着在骨骼上时, 肿瘤细胞需要粘附分子的帮助。因此, 由粘附分子调节的粘附和解离在整个转移过程中执行必需的罗尔。值得注意的是, 除了粘附分子外, 许多其他分子正在合作完成每个步骤。在前两个步骤中, 肺癌细胞转移到其他靶器官是相似的。虽然在早期步骤中存在导致骨转移的趋化因子, 但它们没有显示出骨转移的特异性。因此, 最具体、最独特的是肺癌骨转移的第三步。在此过程中, 在与肿瘤细胞的相互作用下, 破骨细胞调节溶骨性病变。在这个阶段, 涉及许多信号通路和分子。最重要和最关键的途径是 RANK/RANKL 轴。这在骨转移领域已经深入研究, 针对该轴的二膦酸盐治疗已被临床应用。但是, 没有办法延缓或阻止骨转移的发生, 并且对二膦酸盐的副作用, 下颌骨坏死, 没有有效的治疗方法。此外, 该轴在肺癌骨转移中的确切分子和机制需要更多的研究。

## 2.2. 肺癌骨转移的治疗

### 2.2.1. 治疗原则

肺癌骨转移的治疗方针主要集中在以下几个方面: 1) 阻碍癌细胞增殖分裂及扩散转移, 如果癌细胞持续对骨骼进行破坏, 会导致骨骼相关事件的发生, 如严重疼痛, 病理性骨折等等, 并且会严重降低患者的总体生存率。2) 对相应癌症骨转移的分子信息通路的阻断。通过对骨骼微环境的探究, 分析肺癌转移的生物传导过程, 阻断其相应的分子生物通路, 从而从根本上对其进行系统治疗。3) 对症治疗主要对其引起的病理性疼痛, 骨骼损伤等进行相应治疗, 主要为了提高患者的生存质量, 改善患者的预后生存水平。

### 2.2.2. 化学治疗

多数肺癌患者早期症状不明显, 待到发现时多到了中晚期, 化学治疗可有效增加患者的总体生存率, 延长其生存时间, 现在临床上常用的化疗药物主要为培美曲塞与铂类药物联合用药, 但是治疗过程中会伤害正常的机体细胞, 导致出现非常严重的骨髓抑制等不良反应, 不过近期的研究表明, 吉非替尼联合一线化疗药物治疗小细胞肺癌可以延缓病情恶化, 改善预后的水平, 有望大规模投入医疗活动中。

### 2.2.3. 放射治疗

目前, 放疗对各种类型的肺癌骨转移瘤的疗效确切。安全方面, 放疗技术成熟, SBRT 立体定向放疗是一种高度精确的技术, 最初开发用于对被认为难以进行经典切除手术的患者进行病变放射外科手术。在寡转移性癌症患者的情况下, 立体定向条件下的高剂量辐射可以安全地在骨转移中传递, 并增加局部控制的可能性。骨转移的局部控制与其他定位相似, 疼痛控制良好, 寡形分裂患者的生存期更长, 脊柱转移的局部控制更好并延缓进展, 从而推迟了进一步全身治疗的需要。

### 2.2.4. 双膦酸盐治疗

双膦酸盐是抗吸收药物, 广泛用于治疗各种癌症类型的骨转移[26] [27]。有三代双膦酸盐, 其中唑来膦酸被认为是在预防辅助情况下骨转移形成方面最有效的, 而且在降低骨转移的发病率方面也是最有效的。唑来膦酸的主要作用是诱导破骨细胞凋亡, 从而预防癌症诱导的骨质溶解[28] [29]。

### 2.2.5. RANK 配体抑制

地诺单抗是一种抗 RANKL 抗体,可抑制癌症诱导的骨转移中的骨吸收[30] [31]。地诺单抗还通过 T 细胞产生免疫学作用,这为与免疫疗法联合治疗创造了可能性[32] [33]。例如,在接受抗 CTLA-4 和地诺单抗治疗的黑色素瘤骨转移性患者中以及抗 PD-1 和地诺单抗,观察到有希望的疗效。一种转移模型的临床前发现进一步支持抗 CTLA-4 和地诺单抗联合使用,该模型显示,随着 T 细胞浸润的增加,疗效得到改善。此外, RANKL 抑制可增加对免疫疗法的反应性,这在骨转移的情况下尤其有价值。

## 3. 结论

肺癌骨转移不仅对晚期患者的预后生活造成影响,而且高额的治疗费用也让不少家庭望而却步。至今为止关于前列腺癌和乳腺癌方向的转移机制有很大进展,但是关于肺癌骨转移的相应研究却非常稀少。针对于分子方面的机制与研究是对现在更加精确医学治疗方面重中之重,着重基因及肿瘤标志物方面的研究,可以使我们对癌症做到“早诊断,早治疗”,同时需要研发更加精确的影像学检查或相应的骨转移检查手段,结合骨转移机制及生物信息学研发新一代靶向药物,更新现有的治疗位点。

肺癌骨转移的机制与其他癌症骨转移的机制也不尽相同,更多的研究需要深入,来观测其他癌症的转移于其相同于不同点,最后更加完善相关机制,为其治疗提供相应的理论基础。

## 参考文献

- [1] Fornetti, J., Welm, A.L. and Stewart, S.A. (2018) Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **33**, 2099-2113. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3618>
- [2] Coleman, R.E. (2001) Metastatic Bone Disease: Clinical Features, Pathophysiology and Treatment Strategies. *Cancer Treatment Reviews*, **27**, 165-176. <https://doi.org/10.1053/ctrv.2000.0210>
- [3] Plunkett, T.A., Smith, P. and Rubens, R.D. (2000) Risk of Complications from Bone Metastases in Breast Cancer. Implications for Management. *European Journal of Cancer*, **36**, 476-482. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00331-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00331-7)
- [4] Niu, Y., Lin, Y., Pang, H., et al. (2019) Risk Factors for Bone Metastasis in Patients with Primary Lung Cancer: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e14084. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000014084>
- [5] 麦家杰, 张金山, 李志钊, 等. 血清碱性磷酸酶、Ca<sup>2+</sup>水平在肺癌早期骨转移诊断中的临床意义[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2019, 17(5): 484-488.
- [6] Duda, D.G. (2017) New Perspective on the Treatment of Intractable Gastrointestinal Cancers: Role of Combination Therapies. *The Keio Journal of Medicine*, **66**, 72. <https://doi.org/10.2302/kjm.66-006-ABST>
- [7] D'Antonio, C., et al. (2014) Bone and Brain Metastasis in Lung Cancer: Recent Advances in Therapeutic Strategies. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **6**, 101-114. <https://doi.org/10.1177/1758834014521110>
- [8] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [9] García-Mulero, S., Alonso, M.H., Pardo, J., et al. (2020) Lung Metastases Share Common Immune Features Regardless of Primary Tumor Origin. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000491. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000491>
- [10] Baschuk, N., Rautela, J. and Parker, B.S. (2015) Bone Specific Immunity and Its Impact on Metastasis. *BoneKey Reports*, **4**, 665. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.32>
- [11] Shiozawa, Y., Pedersen, E.A., Havens, A.M., et al. (2011) Human Prostate Cancer Metastases Target the Hematopoietic Stem Cell Niche to Establish Footholds in Mouse Bone Marrow. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 1298-1312. <https://doi.org/10.1172/JCI43414>
- [12] Ell, B. and Kang, Y. (2012) SnapShot: Bone Metastasis. *Cell*, **151**, 690-690.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.10.005>
- [13] Roodman, G.D. (2004) Mechanisms of Bone Metastasis. *The New England Journal of Medicine*, **350**, 1655-1664. <https://doi.org/10.1056/NEJMra030831>
- [14] Mundy, G.R. (2002) Metastasis to Bone: Causes, Consequences and Therapeutic Opportunities. *Nature Reviews Cancer*, **2**, 584-593. <https://doi.org/10.1038/nrc867>

- [15] Delea, T., Langer, C., McKiernan, J., *et al.* (2004) The Cost of Treatment of Skeletal-Related Events in Patients with Bone Metastases from Lung Cancer. *Oncology*, **67**, 390-396. <https://doi.org/10.1159/000082923>
- [16] Chirgwin, J.M. and Guise, T.A. (2000) Molecular Mechanisms of Tumor-Bone Interactions in Osteolytic Metastases. *Critical ReviewsTM in Eukaryotic Gene Expression*, **10**, 159-178. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v10.i2.50>
- [17] Deutsch, A. and Resnick, D. (1980) Eccentric Cortical Metastases to the Skeleton from Bronchogenic Carcinoma. *Radiology*, **137**, 49-52. <https://doi.org/10.1148/radiology.137.1.7422860>
- [18] Hendrix, R.W., Rogers, L.F. and Davis, T.M. (1991) Cortical Bone Metastases. *Radiology*, **181**, 409-413. <https://doi.org/10.1148/radiology.181.2.1924781>
- [19] Miric, A., Banks, M., Allen, D., *et al.* (1998) Cortical Metastatic Lesions of the Appendicular Skeleton from Tumors of Known Primary Origin. *Journal of Surgical Oncology*, **67**, 255-260. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9098\(199804\)67:4<255::AID-JSO9>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9098(199804)67:4<255::AID-JSO9>3.0.CO;2-7)
- [20] Miki, T., Yano, S., Hanibuchi, M., *et al.* (2004) Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP) Is Responsible for Production of Bone Metastasis, but Not Visceral Metastasis, by Human Small Cell Lung Cancer SBC-5 Cells in Natural Killer Cell-Depleted SCID Mice. *International Journal of Cancer*, **108**, 511-515. <https://doi.org/10.1002/ijc.11586>
- [21] Muguruma, H., Yano, S., Kakiuchi, S., *et al.* (2005) Reveromycin A Inhibits Osteolytic Bone Metastasis of Small-Cell Lung Cancer Cells, SBC-5, through an Antiosteoclastic Activity. *Clinical Cancer Research*, **11**, 8822-8828. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1335>
- [22] Iguchi, H., Tanaka, S., Ozawa, Y., *et al.* (1996) An Experimental Model of Bone Metastasis by Human Lung Cancer Cells: The Role of Parathyroid Hormone-Related Protein in Bone Metastasis. *Cancer Research*, **56**, 4040-4043.
- [23] Lorch, G., Gilmore, J.L., Koltz, P.F., *et al.* (2007) Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Signalling Reduces Hypercalcaemia Induced by Human Lung Squamous-Cell Carcinoma in Athymic Mice. *British Journal of Cancer*, **97**, 183-193. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603828>
- [24] Yang, J. and Weinberg, R.A. (2008) Epithelial-Mesenchymal Transition: At the Crossroads of Development and Tumor Metastasis. *Developmental Cell*, **14**, 818-829. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.05.009>
- [25] Thiery, J.P., Acloque, H., Huang, R.Y. and Nieto, M.A. (2009) Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease. *Cell*, **139**, 871-890. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007>
- [26] Guise, T.A. (2002) The Vicious Cycle of Bone Metastases. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, **2**, 570-572.
- [27] Von Moos, R., Strasser, F., Gillissen, S. and Zaugg, K. (2008) Metastatic Bone Pain: Treatment Options with an Emphasis on Bisphosphonates. *Supportive Care in Cancer*, **16**, 1105-1115. <https://doi.org/10.1007/s00520-008-0487-0>
- [28] Akob, T., Tesfamariam, Y.M., Macherey, S., Kuhr, K., Adams, A., Monsef, I., Heidenreich, A. and Skoetz, N. (2020) Bisphosphonates or RANK-Ligand-Inhibitors for Men with Prostate Cancer and Bone Metastases: A Network Meta-Analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **12**, CD013020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013020.pub2>
- [29] Santini, D., Galluzzo, S., Zoccoli, A., Pantano, F., Fratto, M., Vincenzi, B., Lombardi, L., Gucciardino, C., Silvestris, N., Riva, E., *et al.* (2010) New Molecular Targets in Bone Metastases. *Cancer Treatment Reviews*, **36**, S6-S10. [https://doi.org/10.1016/S0305-7372\(10\)70013-X](https://doi.org/10.1016/S0305-7372(10)70013-X)
- [30] Russell, R.G.G. (2007) Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*, **119**, S150-S162. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2023H>
- [31] Smith, H.A. and Kang, Y. (2013) The Metastasis-Promoting Roles of Tumor-Associated Immune Cells. *Journal of Molecular Medicine*, **91**, 411-429. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1021-5>
- [32] De Groot, A., Appelman-Dijkstra, N., van der Burg, S. and Kroep, J. (2018) The Anti-Tumor Effect of RANKL Inhibition in Malignant Solid Tumors—A Systematic Review. *Cancer Treatment Reviews*, **62**, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.010>
- [33] Simatou, A., Sarantis, P., Koustas, E., Papavassiliou, A.G. and Karamouzis, M.V. (2020) The Role of the RANKL/RANK Axis in the Prevention and Treatment of Breast Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors and Anti-RANKL. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 7570. <https://doi.org/10.3390/ijms21207570>