



· 指南与共识 ·

早期乳腺癌女性患者的骨健康管理中国专家共识（2022年版）

中国抗癌协会乳腺癌专业委员会，长江学术带乳腺联盟

[摘要] 早期乳腺癌女性患者的骨健康管理包括骨丢失的管理和骨转移的预防。随着早期乳腺癌患者生存期不断延长，这些患者的骨健康问题受到广泛关注，但目前临床上尚无系统的管理方案及诊疗措施。因此，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会和长江学术带乳腺联盟组织相关专家，基于国内外指南及循证医学证据，深入探讨并制定了《早期乳腺癌女性患者的骨健康管理中国专家共识（2022年版）》，希望通过本共识规范早期乳腺癌患者的骨健康管理。

[关键词] 乳腺癌；骨健康；肿瘤治疗引起的骨丢失；骨转移

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.03.011

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)03-0274-13

Chinese expert consensus recommendations for management of bone health in female patients with early breast cancer (2022 edition) The Society of Breast Cancer of China Anti-Cancer Association, Breast Cancer Study Group Along Yangtze River

Correspondence to: WU Jiong E-mail: wujiong1122@vip.sina.com; ZHANG Jian E-mail: syner2000@163.com

[Abstract] The management of bone health in female patients with early breast cancer includes managing bone loss and preventing bone metastasis. As the overall survival of patients with early breast cancer continues to increase, bone health is getting extensive attention. However, there is no specific consensus in China on the methods and strategies of management and treatment. Based on the guideline and the substantial evidence based medicine (EBM), the Society of Breast Cancer of China Anti-Cancer Association and Breast Cancer Study Group Along Yangtze River thoroughly discussed and formulated the Chinese expert consensus recommendations for management of bone health in female patients with early breast cancer (2022 edition), in order to further standardize the management of patient's bone health.

[Key words] Breast cancer; Bone health; Cancer treatment-induced bone loss; Bone metastasis

乳腺癌已成为中国乃至全球女性常见的恶性肿瘤之一。世界卫生组织（World Health Organization, WHO）国际癌症研究机构发布的2020年全球最新癌症数据显示，全球乳腺癌的新发病例高达226万例，已超越肺癌成为全球发病率最高的恶性肿瘤^[1]。在中国，2020年乳腺癌新发病例已超过40万例^[1]。乳腺癌患者中约80%为早期患者^[2]。随着早期乳腺癌患者生存期的延长，早期乳腺癌患者的骨健康管理受到越来越多的关注。早期乳腺癌患者的骨健康管理包括骨丢失〔肿瘤治疗引起的骨丢失（cancer treatment-induced bone loss, CTIBL）和非肿瘤

治疗引起的骨丢失（non-CTIBL）〕的管理和骨转移的预防。卵巢去势、内分泌治疗、化疗等均可能导致早期乳腺癌患者出现CTIBL，而接受以上抗肿瘤治疗前已经发生的骨丢失通常可视为non-CTIBL。中国抗癌协会乳腺癌专业委员会和长江学术带乳腺联盟组织了全国各地的乳腺外科、肿瘤内科及其他相关科室的专家成立了共识专家组。专家组成员参考国内外指南与共识及循证医学证据，结合临床经验，针对性讨论，并通过投票达成共识，形成了《早期乳腺癌女性患者的骨健康管理中国专家共识（2022年版）》，旨在为临床医师提供切实可行的骨健康管理方案及

通信作者: 吴 昊 E-mail: wujiong1122@vip.sina.com; 张 剑 E-mail: syner2000@163.com

诊疗措施，以规范早期乳腺癌患者的骨健康管理（图1）。

1 早期乳腺癌患者CTIBL的管理

1.1 背景

女性的骨组织从出生前开始生长，骨组织的大小、强度和密度保持持续生长直至近30岁，此时女性的骨组织会达到最大骨强度和密度（骨峰值）的95%以上。在此之后，骨组织仅会有非常轻微的变化直至女性到达绝经期，雌激素水平的迅速下降会加速骨丢失，并伴有显微结构的

改变。在绝经期的最初几年，每年的骨丢失达2.0%~3.0%，其后为每年0.5%~1.0%。绝经是女性骨质疏松的最大危险因素^[3]。

CTIBL是需要临床医师重视的问题。乳腺癌患者的年龄和治疗均会引起CTIBL。考虑到乳腺癌的高发生率，CTIBL被认为是乳腺癌患者常见的长期不良反应之一。CTIBL引起的骨折会使乳腺癌患者的生存质量和生存率显著降低^[4]。因此，临床医师应常规对这些患者的骨健康进行评估。

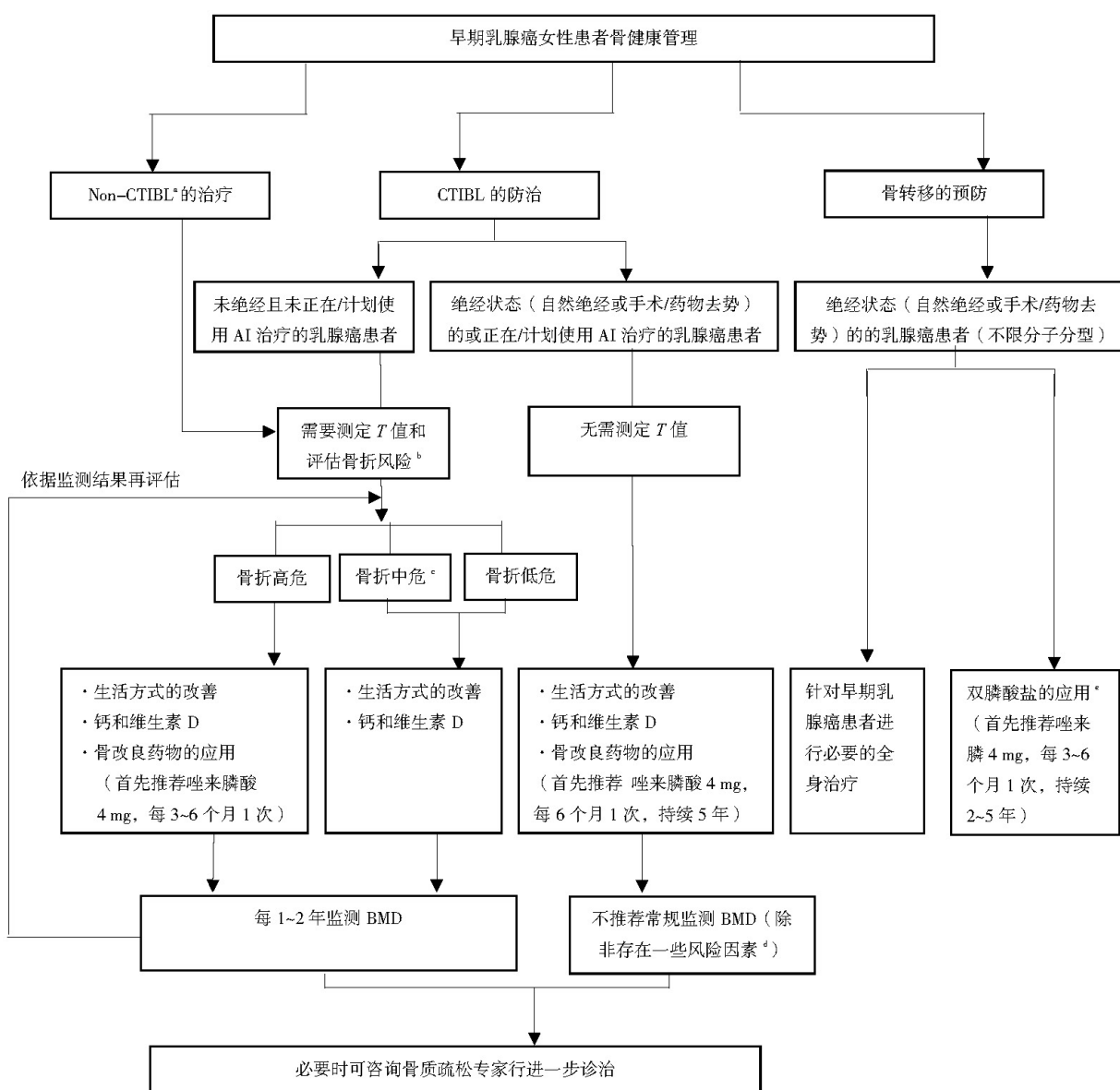


图1 骨健康管理推荐路径

a: 抗肿瘤治疗前已经发生的骨丢失可视为non-CTIBL。b: 见表1。c: 43%的专家认为患者骨折风险分级中危时即可给予骨改良药物干预。d: 年龄>65岁、T值<-1.5、现在吸烟及有吸烟史、BMI<24、髌骨骨折家族史、50岁以上脆性骨折个人史、口服糖皮质激素>6个月。e: 若防治骨丢失与预防骨转移有冲突，以干预方式强和用药频率高的方式为准。BMI: 体重指数（body mass index）。

内分泌治疗是激素受体阳性 (hormone receptor-positive, HR⁺) 乳腺癌患者辅助治疗中最为重要的手段, 但是内分泌治疗通常会使肌肉骨骼系统产生不良反应, 与骨质疏松症和骨折的发生密切相关^[5]。有meta分析^[6]显示, 接受内分泌治疗的乳腺癌患者骨质疏松性骨折的发生率增高, 与对照组相比, 所有骨质疏松性骨折的风险比为1.35 (95% CI: 1.29~1.42, $P<0.001$), 髌部骨折的风险比为1.18 (95% CI: 1.02~1.35, $P<0.001$), 脊椎骨折的风险比为1.84 (95% CI: 1.36~2.49, $P<0.001$), 非脊椎骨折的风险比为1.18 (95% CI: 1.02~1.35, $P<0.001$)。乳腺癌治疗期间的骨折风险主要来自于骨密度 (bone mineral density, BMD) 的降低以及随之发生的骨微结构的迅速改变, 另外绝经后骨质疏松症的存在本身也是一个风险因素^[7]。对绝经后 [包括绝经前接受卵巢功能抑制 (ovarian function suppression, OFS) 治疗] 的人群来说, 前臂、髌骨和脊椎是较容易发生骨折的部位。髌骨骨折的死亡风险非常高, 50岁以上并且在髌骨骨折后住院的女性患者死亡率约为3%。与髌骨骨折有所不同, 脊柱骨折后的死亡风险随着骨折后时间延长逐渐升高。脊柱骨折后女性患者1年生存率为86.5%, 5年生存率为56.5%。与髌骨骨折一样, 共病情况是脊柱骨折后死亡的主要原因^[8]。骨丢失会增加骨折的发生率, 骨折的发生造成乳腺癌患者的生存质量明显下降。相关治疗会给患者造成沉重的经济负担和心理压力, 同时也会给社会带来显著的经济负担^[9]。

1.2 CTIBL的影响因素及风险分级

1.2.1 影响因素

1.2.1.1 乳腺癌治疗相关影响因素

绝经前乳腺癌患者的OFS治疗、绝经后乳腺癌患者的芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 治疗、化疗、放疗及卵巢切除等都会引起雌激素水平的明显降低, 从而造成骨丢失。

雌激素主导女性第二性征的发育和维持, 调控女性体内环境的稳定, 女性周期性的月经、生育能力等均离不开雌激素的作用。对于骨骼, 雌激素具有抑制破骨细胞、促进骨质致密化的

作用。

雌激素也是一把“双刃剑”。内源性雌激素水平与乳腺癌的发生风险显著相关, 并且雌激素水平逐渐升高, 乳腺癌的发生风险也随之增加。一项包含9项前瞻性研究的meta分析显示, 血清雌二醇水平与乳腺癌的发生风险显著相关 (风险比为1.29, 95% CI: 1.15~1.44)^[10]。早期乳腺癌患者中, 70%~80%为HR⁺乳腺癌患者^[2]。对于HR⁺乳腺癌患者, 雌激素与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 结合并激活ER信号转导通路是肿瘤生长的关键调控点, 内分泌治疗主要是通过阻断雌激素产生的信号转导通路或阻断ER信号转导通路达到抑制肿瘤生长的目的。绝经前的女性主要是由卵巢产生大量的雌激素, 因此OFS成为绝经前HR⁺乳腺癌患者治疗的关键, *The New England Journal of Medicine*刊登的SOFT 8年随访结果则显示了绝经前乳腺癌患者整体人群获益, 联合OFS治疗比不联合OFS治疗显著延长了患者的无病生存期 (disease-free survival, DFS) (风险比为0.76, 95% CI: 0.62~0.93, $P=0.009$) 和总生存期 (overall survival, OS) (风险比为0.67, 95% CI: 0.48~0.92, $P=0.010$)^[11]。绝经后女性主要通过肾上腺产生雌激素, 而在此过程中芳香化酶是必需的关键酶, 因此AI成为绝经后HR⁺乳腺癌患者治疗的关键, 多项研究^[12-13]发现, AI治疗可以显著改善绝经后乳腺癌患者的DFS和OS。

因此, 降低雌激素水平是治疗HR⁺乳腺癌患者的重要手段。对于绝经前早期乳腺癌患者而言, OFS治疗能够有效地降低患者的血清雌激素水平, 达到绝经后状态, 为患者带来生存获益。对于绝经后早期乳腺癌患者而言, AI治疗能够显著降低患者的雌激素水平, 提高患者的生存率。但雌激素水平降低会导致破骨细胞活跃, 骨代谢旺盛, 引起骨丢失, 严重影响患者的骨健康^[14]。有研究^[15]发现, 对于绝经前HR⁺乳腺癌患者, OFS治疗2年, 患者BMD相对基线降低10.5%。对于绝经后HR⁺乳腺癌患者, 接受AI治疗后骨丢失比正常的绝经后女性增加了1.6倍^[16]。

辅助内分泌治疗 (如OFS和AI治疗) 已成为

HR⁺乳腺癌患者降低复发风险的重要治疗手段。绝经前患者OFS治疗、绝经后患者AI治疗能够为HR⁺乳腺癌患者带来明显的生存获益，但同时OFS和AI治疗也会降低乳腺癌患者体内的雌激素水平。低雌激素水平会加速乳腺癌患者的骨丢失，影响乳腺癌患者的骨健康，带来一系列骨安全问题。已有明确的循证医学证据^[17-18]表明，双膦酸盐（如唑来膦酸）能有效地预防或减缓乳腺癌患者因抗肿瘤治疗而引起的骨安全问题。

1.2.1.2 其他基础疾病

临床上，乳腺癌患者的BMD会受多重危险因素的影响，除肿瘤治疗相关的危险因素外，也有多种其他的危险因素与骨丢失相关，包括不健康的生活方式（如体力活动少、吸烟、酗酒及摄入过多碳酸饮料等）、性腺功能减退症在内的多种内分泌系统疾病（如卵巢早衰）、内分泌疾病（如甲状旁腺功能亢进症、垂体前叶功能减退、Cushing综合征及甲状腺功能亢进症等）、风湿免疫性疾病（如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮及银屑病等）、胃肠道疾病（如炎症性肠病、乳糜泻、慢性腹泻、胰腺疾病及原发性胆汁性肝硬化等）、血液系统疾病（如多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤及血友病等）、神经肌肉疾病（如帕金森病、癫痫、卒中及多发性系统硬化症等）、慢性肾脏病（如慢性肾功能不全、终末期肾病等）及心肺疾病（如慢性阻塞性肺病、充血性心力衰竭等）等^[19]。另外还有一些药物的使用也会引起骨丢失，如糖皮质激素、抑酸剂（如质子泵抑制剂、铝制剂）、噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂、抗免疫排斥药物（如他克莫司、环孢霉素A等）、抗抑郁药物、过量的甲状腺激素、抗凝剂（如肝素）、抗癫痫、抗惊厥药物（如巴比妥类）、肿瘤化疗药、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂及抗病毒药等^[20]。

1.2.2 BMD检测及风险分级

1.2.2.1 BMD检测

双能X射线吸收法（dual energy X-ray absorptiometry, DXA）测量BMD是目前通用的

骨丢失诊断手段。对于绝经后女性、50岁及以上男性，建议参照WHO推荐的诊断标准，BMD是与同性别、同种族健康成人的骨峰值相比较的，常用T值表示， $T值 = (实测值 - 同种族同性别健康青年人BMD峰值) / 同种族同性别健康青年人BMD峰值的标准差$ 。

DXA是临床和科研最常用的BMD测量方法，可用于骨丢失的诊断、骨折风险性预测和药物疗效评估，也是流行病学研究中常用的骨健康评估方法。其主要测量部位是中轴骨，包括正位腰椎和股骨近端，若腰椎和股骨近端测量受限，可选择非优势侧桡骨远端1/3（33%）。

1.2.2.2 CTIBL风险分级及骨折风险评估

美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）及欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）骨健康指南推荐，包括乳腺癌在内的绝经后老年肿瘤患者、化疗后、内分泌治疗后及卵巢切除术后患者等，有以上任一情况的患者应该常规检测BMD^[19, 21-22]。共识专家组认为，对于尚未绝经且未正在/计划使用AI治疗的乳腺癌患者常规推荐BMD检测，并基于检测结果和临床风险因素来评估导致骨折的风险（表1）^[21]。

除以上推荐外，FRAX[®]工具近年来得到大家的关注，是线上可以获得的常用骨折评估工具之一，该工具可以预估患者10年的主要骨质疏松性骨折的风险（脊柱、髌骨、肱骨或桡骨远端），FRAX[®]工具可以与BMD评估联合使用以辨别骨量减少的患者和存在主要骨折风险的患者^[4]，但FRAX[®]工具并不是为了专门评估接受内分泌治疗的女性患者的骨折风险而设计的。FRAX[®]工具评估骨折风险理论上会低估骨折的发生风险，但对于接受AI治疗继发性骨质疏松症的患者如果仅使用FRAX[®]工具而不使用BMD进行评估的话，则可能高估患者的10年骨折发生率^[21]。另外，FRAX[®]工具没有在40岁以下的女性中进行验证。总的来说，不建议使用FRAX[®]工具对这些女性的骨折风险进行评估。

表1 CTIBL导致骨折的风险分级

风险分级	风险分级影响因素
低危	$T \geq -1.0$
中危	$-2.0 < T < -1.0$
高危	$T \leq -2.0$, 或 $-2.0 < T < -1.0$ 同时存在任意两个风险因素 (年龄 > 65 岁、 T 值 < -1.5 、现在吸烟及有吸烟史、 $BMI < 24$ 、髌骨骨折家族史、50岁以上脆性骨折个人史、口服糖皮质激素 > 6 个月)

专家共识:

(1) CTIBL是临床医师需重点关注的问题之一, 可能会给患者和社会带来沉重负担 (专家共识度: 100%)。

(2) 肿瘤相关治疗、合并基础疾病或合并用药是早期乳腺癌患者发生CTIBL的影响因素 (专家共识度: 75%)。

(3) 风险分级在CTIBL的管理中是必要的 (专家共识度: 100%)。建议 T 值低于一定数值即推荐给予骨改良药物 (“ ≤ -2.0 ”专家共识度: 64%; “ ≤ -2.5 ”专家共识度: 25%) 或 $-2.0 < T < -1.0$ 的同时存在任意两个风险因素即推荐给予骨改良药物 (专家共识度: 96%)。风险评估由多学科合作进行 (专家共识度: 86%)。未来需要开发更精准、更完善的工具对患者的骨丢失进行管理 (专家共识度: 89%)。

1.3 早期乳腺癌患者CTIBL的预防和治疗

1.3.1 生活方式的改善

吸烟会使骨质疏松症的发生风险增高, 而戒烟后该风险会下降。酒精的摄入也会对BMD产生一定影响^[4]。因此, 建议患者戒烟限酒。

锻炼被广泛推荐用于预防骨质疏松症, 也可以降低脆性骨折发生的风险, 规律进行中等负重的锻炼可以为BMD带来获益^[23], 但要特别注意防止跌倒和身体撞击。

1.3.2 补充钙和维生素D

钙和维生素D已经被广泛推荐用于预防骨质疏松症和骨质疏松性骨折。有meta分析^[24]显示, 补充钙和维生素D可以显著降低总骨折的发生风险达15%, 降低髌骨骨折风险达30%。推荐钙剂 (1 000 mg/d) 和维生素D制剂 (800~1 000 U/d) 作为基础补充。由于口服内分泌治

疗会干扰维生素D的吸收, 因此需要摄入更高剂量的钙和维生素D^[23]。国际骨质疏松基金会建议绝经后女性每天摄入1 300 mg钙和600 U维生素D^[25]。美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐CTIBL的高危女性每天口服摄入1 200 mg钙和800~1 000 U维生素D^[4]。中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会发布的原发性骨质疏松症诊疗指南^[26]建议50岁及以上人群钙推荐剂量为1 000~1 200 mg/d, 65岁及以上老年人维生素D推荐剂量为600 U/d; 可耐受最高摄入量为2 000 U/d, 维生素D用于骨质疏松症的预防和治疗时, 剂量可为800~1 200 U/d。

补充钙与维生素D是抗骨质疏松症药物治疗的基础, 可与任何一种抗骨质疏松症药物联用, 充足的维生素D可有效地增加双膦酸盐类骨吸收抑制剂的治疗应答率。活性维生素D更适用于老年、肾功能减退及 1α 羟化酶缺乏或减少的患者, 具有提高BMD、减少跌倒、降低骨折风险的作用^[26]。

1.3.3 骨改良药物的应用

骨改良药物包括双膦酸盐类药物和地舒单抗。双膦酸盐类药物于20世纪80年代上市, 其主要药理作用在于通过结合骨骼中的羟基磷灰石, 抑制破骨细胞介导的骨吸收, 减少骨丢失, 提高BMD^[27-28]。不同的双膦酸盐类药物在化学结构上存在较大差异, 所以具有不同的抗骨吸收活性及生物利用度^[4]。双膦酸盐目前已发展至第3代, 第3代双膦酸盐延长了侧链, 药物活性进一步增强, 如加入饱和羟链的伊班膦酸和含氮杂环结构的唑来膦酸^[29]。

辅助内分泌治疗, 可有效地预防HR⁺乳腺癌患者的肿瘤复发, 提高患者手术切除后的生存率^[27]。但辅助内分泌治疗会诱发卵巢功能衰竭, 降低雌激素水平, 对骨健康产生不利影响, 导致快速骨质流失, 增加骨折风险^[28, 30]。辅助内分泌治疗中加入双膦酸盐类药物可有效地预防绝经后 (包括绝经前接受OFS治疗) 乳腺癌患者的骨丢失 (表2)。

1.3.3.1 指南共识相关推荐

ASCO指南认为,骨改良药物可以提高乳腺癌患者BMD,降低骨折发生的风险,推荐唑来膦酸用于预防和治疗CTIBL,地舒单抗用于治疗CTIBL^[19, 37]。

ESMO骨健康指南推荐对于自然绝经、OFS治疗或卵巢切除的早期乳腺癌患者,唑来

膦酸可作为新辅助和辅助治疗用药(I A级推荐)^[21]。其他乳腺癌患者满足“BMD T值<-2.0”或“存在≥2个骨折风险因素(年龄65岁、T值<-1.5、现在吸烟及有吸烟史、BMI<24、髌骨骨折家族史、50岁以上脆性骨折个人史、口服糖皮质激素>6个月)”任何一条均建议接受双膦酸盐治疗(I A级推荐)^[21]。

表2 骨改良药物对乳腺癌患者BMD的影响

研究名称	研究类型	入组人群	治疗方案	骨改良药物 干预时机	治疗时 间/年	结论
ABCSG-12 研究 ^[31-32]	随机、开放Ⅲ 期临床试验	1 800例 绝经前 HR ⁺ 早 期乳腺 癌患者	内分泌治疗+唑来膦酸 (4 mg/6个月) vs 内分泌治疗	内分泌治 疗的同 时立即 接受唑 来膦酸 治疗	3	① 内分泌治疗(OFS+AI/TAM)会引起严重的骨丢失(-13.6%,平均差为-0.141 g/cm, 95% CI: -0.179~-0.102 vs -9.0%,平均差为-0.95 g/cm, 95% CI: -0.134~-0.570, P<0.000 1),且OFS+AI治疗引起的骨丢失更严重;② 唑来膦酸联合内分泌治疗(OFS+TAM/AI)可有效防止内分泌治疗带来的骨丢失(+0.4%,平均差为0.004 g/cm, 95% CI: -0.024~-0.032),并且治疗结束后2年对患者的BMD仍有改善(4.0%,平均差为0.039 g/cm ² , 95% CI: 0.005~0.075, P=0.02)
HOBEO研 究 ^[18]	多中心、随 机、对照Ⅲ 期临床试验	483例HR ⁺ 早期乳 腺癌患 者	绝经前: OFS + TAM vs OFS+AI vs OFS+AI+唑来膦酸 (4 mg/6个月); 绝经后: TAM vs AI vs AI+唑来膦酸 (4 mg/6个月)	内分泌治 疗的同 时立即 接受唑 来膦酸 治疗	5	① 联合唑来膦酸组(AI+唑来膦酸)比非联合唑来膦酸组(AI)BMD得到有效改善(0.60, 95% CI: 0.46~0.77, P<0.000 1),并且绝经前与绝经后患者结果相似;② 内分泌治疗(AI/OFS+AI)会引起骨丢失,而唑来膦酸可预防内分泌治疗引起的骨丢失
ARIBON研 究 ^[33-34]	双盲、随机、 安慰剂对照 Ⅲ期临床研 究	131例绝 经后 ER ⁺ 早 期乳腺 癌患者	AI+口服伊班膦酸 (150 mg/个月) vs AI+安慰剂	内分泌治 疗的同 时接受 口服伊 班膦酸 治疗	5	2年后,口服伊班膦酸组椎骨和髌关节BMD分别增加2.98%(-8.9~19.9)和0.60%(-9.0~6.9),安慰剂组腰椎BMD降低3.22%(-16.0~4.3),髌关节BMD降低3.90%(-12.3~7.2)。两个治疗组在两个部位的差异均有统计学意义(P<0.01)。根据治疗2年后的BMD情况,T值<-2.5的患者继续接受口服伊班膦酸治疗直至5年。5年后,口服伊班膦酸组椎骨BMD增加9.65%,髌关节BMD增加2.72%
ABCSG-18 研究 ^[35]	随机、双盲、 安慰剂对照 Ⅲ期临床研 究	3 420例绝 经后早 期HR ⁺ 乳腺癌 患者	AI+地舒单抗 (60 mg/6个月) vs AI+安慰剂	内分泌治 疗的同 时接受 地舒单 抗治疗	3	① AI联合地舒单抗组首次发生骨折的临床时间明显延迟(风险比为0.50, 95% CI: 0.39~0.65, P<0.000 1);② AI联合地舒单抗组骨折总数低于安慰剂组,无论是基线T值≥-1亚组(风险比为0.44, 95% CI: 0.31~0.64, P<0.000 1)还是基线T值<-1亚组(风险比为0.57, 95% CI: 0.40~0.82, P=0.002)
HALT-BC 研究 ^[36]	随机、双盲、 安慰剂对照 Ⅲ期临床试 验	252例HR ⁺ 乳腺癌 患者	AI+地舒单抗 (60 mg/6个月) vs AI+安慰剂	内分泌治 疗的同 时接受 地舒单 抗治疗	2	12和24个月时,地舒单抗组与安慰剂组相比腰椎BMD分别增加了5.5%(P<0.001)和7.6%(P<0.001)

TAM: 他莫昔芬(tamoxifen)。

NCCN指南认为, 骨改良药物具有预防和治疗骨丢失的作用。NCCN专家小组建议接受AI或OFS治疗的乳腺癌患者, 应监测骨健康, 使用双膦酸盐是提高BMD的首选干预措施。推荐双膦酸盐(如唑来膦酸等)作为辅助治疗用药, 建议内分泌治疗的同时进行双膦酸盐治疗^[38]。

《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021版)》^[22]推荐双膦酸盐作为乳腺癌术后辅助内分泌治疗期间的治疗用药, 具体推荐用法为: 唑来膦酸4 mg, 静脉注射大于15 min, 每6个月1次, 持续3~5年; 氯膦酸1 600 mg口服, 每天1次, 持续2~3年。

1.3.3.2 干预时机及推荐用法用量

(1) 绝经状态(自然绝经或手术/药物去势)的或正在/计划使用AI治疗的乳腺癌患者: 建议尽早使用(无需测定T值)骨改良药物, 即在术后3个月内或辅助化疗结束2个月内开始治疗。首先推荐唑来膦酸4 mg, 静脉注射大于15 min, 每6个月1次, 持续5年。无需常规监测BMD, 除非患者存在风险因素。ZO-FAST研究^[39-41]发现, 辅助治疗的同时立即使用唑来膦酸可有效地防止辅助内分泌治疗引起的骨丢失。ZO-FAST研究^[42]60个月的随访数据发现, 辅助治疗的同时立即使用唑来膦酸比延迟使用(当T值<-2或发生骨折时)可显著改善早期乳腺癌患者的DFS(91.9% vs 88.3%, 风险比为0.66, $P=0.0375$), 降低34%的疾病复发风险($P<0.05$)。加拿大安大略癌症治疗中心(Cancer Care Ontario, CCO)和ASCO指南推荐双膦酸盐(如唑来膦酸)治疗的最佳时长为5年^[23]。

(2) 未绝经且未正在/计划使用AI治疗的乳腺癌患者及non-CTIBL患者: 需要测定BMD和评估骨折风险。对于风险分级为高危的患者[T值 ≤ -2.0 , 或 $-2.0 < T值 < -1.0$ 同时存在任意两个风险因素(年龄>65岁、T值<-1.5、现在吸烟及有吸烟史、BMI<24、髌骨骨折家族史、50岁以上脆性骨折个人史、口服糖皮质激素>6个

月)] , 建议采用骨改良药物联合钙剂和维生素D制剂治疗。首先推荐唑来膦酸4 mg, 每3~6个月1次^[23]。对于中危患者一般不推荐骨改良药物的使用, 但仍有部分专家建议使用。对于低危患者, 无需使用骨改良药物。对于各风险分级的患者, 均推荐每1~2年监测风险和BMD进行再次评估。必要时可咨询骨质疏松专家行进一步诊治。

专家共识:

(1) 生活方式的改善、补充钙和维生素D可防治骨丢失(专家共识度: 95%)。

(2) 除采用以上方式防治骨丢失外, 对于绝经状态(自然绝经或手术/药物去势)的或正在/计划使用AI治疗的乳腺癌患者, 建议尽早给予骨改良药物干预(专家共识度: 79%), 推荐使用双膦酸盐且最佳用药时长为5年(专家共识度: 57%)或2~5年(专家共识度: 36%); 对于风险分级为高危的患者(表1), 建议给予骨改良药物干预(专家共识度: 75%); 对于风险分级为中危的患者(表1), 部分专家仍推荐给予骨改良药物(专家共识度: 43%)。

2 早期乳腺癌患者骨转移的预防

2.1 背景

骨是乳腺癌患者最常见的转移部位, 近75%的IV期乳腺癌患者会发生骨转移。一项大型队列研究^[19]纳入了7 064例早期乳腺癌患者, 发现22%的患者平均随访8.4年后发生骨转移, 乳腺癌患者的平均OS从确诊骨转移开始仅有40个月。

2.2 骨转移的影响因素

骨转移的风险增加与年轻、更高的乳腺癌分期和更高的分级相关。绝经状态不会影响骨转移的发生。浸润性小叶癌是发生骨转移的独立危险因素。关于ER、孕激素受体(progesterone receptor, PR)状态对骨转移的影响, 结论并不一致。有研究^[20]显示, 骨转移较少发生在PR阳性的患者中, 而最可能发生在人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性的乳腺癌患者中。

2.3 早期乳腺癌患者骨转移的预防

2.3.1 针对早期乳腺癌患者进行必要的全身治疗

乳腺癌新辅助和辅助全身治疗的选择应基于复发风险的个体化评估、肿瘤病理学的分子分型及对不同治疗方案预期的反应性。为预防包括骨在内的复发转移，应根据患者的分子分型及复发风险选择相应的化疗、内分泌治疗、抗HER2等靶向治疗，以及选择是否进行和采纳何种强化治疗。

2.3.2 骨改良药物的应用

骨改良药物被认为是治疗乳腺癌等实体瘤骨转移和早期乳腺癌患者辅助治疗的有效药物（表3、4）^[42-59]。骨改良药物被用于早期乳腺癌患者辅助治疗时，除了前述的预防骨丢失以外，还有预防骨转移和抗肿瘤的作用^[27-28]。其中，唑来膦酸对肿瘤细胞和破骨细胞均有促进凋亡、抑制增殖的作用^[42-47]。

(1) 骨改良药物预防骨转移：大型随机Ⅲ期临床研究^[22]发现，在乳腺癌术后辅助治疗的基础上，加用双膦酸盐治疗对于绝经后（包括绝经前接受OFS治疗）乳腺癌患者可显著降低复发、远处转移和骨转移的风险。AZURE研究^[48-51]共入组了3 360例女性乳腺癌患者，治疗5年（系统治疗 vs 系统治疗+唑来膦酸），中位随访84.2个月，结果发现，联合唑来膦酸可有效地降低骨转移的发生率（首发骨转移：风险比为0.78，95% CI: 0.63~0.96， $P=0.020$ ；非首发骨转移：风险比为0.81，95% CI: 0.68~0.97， $P=0.022$ ），10年随访结果发现，联合唑来膦酸可降低34%的骨转移发生率（B-DFS的风险比为0.76，95% CI: 0.63~0.92， $P=0.005$ ）。早期乳腺癌试验协作组（Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG）进行的一项关于双膦酸盐辅助治疗早期乳腺癌的meta分析^[55]共纳入18 766例患者（其中使用唑来膦酸的患者有9 290例），发现双膦酸盐辅助治疗在降低绝经后患者的疾病复发率（风险比为0.86，95% CI: 0.78~0.94， $P=0.002 0$ ）、远处转移率（风险比

为0.82，95% CI: 0.74~0.92， $P=0.000 3$ ）、骨转移发生率（风险比为0.72，95% CI: 0.60~0.86， $P=0.000 2$ ）及乳腺癌患者死亡率（风险比为0.82，95% CI: 0.73~0.93， $P=0.002 0$ ）方面均有获益。目前暂无除唑来膦酸以外的骨改良药物的大型Ⅲ期临床研究证实其对于骨转移预防的有效性。

(2) 骨改良药物为患者带来生存获益：多项临床研究及meta分析^[22, 48-59]结果显示，在乳腺癌术后标准放疗、化疗、内分泌治疗的基础上，加用双膦酸盐治疗可显著降低绝经后（包括绝经前接受OFS治疗）乳腺癌患者的相关死亡风险。

2.3.2.1 指南与共识相关推荐

CCO和ASCO临床实践指南认为，对于所有绝经后（自然绝经或OFS治疗等诱导绝经）的原发乳腺癌患者，无论HR和HER2状态如何，都应接受双膦酸盐治疗。专家组建议尽早开始双膦酸盐治疗，即在术后3个月内或辅助化疗结束2个月内开始双膦酸盐治疗。推荐唑来膦酸（4 mg，每6个月1次，静脉注射，持续3年；或4 mg，每3个月1次，静脉注射，持续2年）或口服氯膦酸（1 600 mg/d，口服，持续2~3年）或口服伊班膦酸（50 mg/d，口服，持续3年）可作为乳腺癌患者全身治疗的辅助用药。不推荐地舒单抗用于相关治疗^[60]。

ESMO骨健康指南推荐绝经后或绝经前接受OFS治疗的早期乳腺癌患者使用双膦酸盐（如静脉注射唑来膦酸），治疗应与新辅助或辅助治疗同时开始，持续2~5年（ⅠA级推荐）。不推荐地舒单抗用于辅助治疗预防乳腺癌骨转移（ⅠA级推荐）^[21]。

NCCN指南认为，骨改良药物具有预防和治疗骨转移的作用^[38]。一项纳入7项临床研究的meta分析发现，双膦酸盐可为处于低雌激素水平的早期乳腺癌患者带来显著获益^[38, 61]。

《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2021版）》^[22]认为，双膦酸盐类药物可能有预防骨转移的作用，并可能有潜在的预防内脏转

表3 双膦酸盐对早期乳腺癌患者生存获益的影响

研究名称	研究类型	入组人群	治疗方案	双膦酸盐干预时机	治疗时间/年	中位随访时间	DFS	OS
ABCSG-12 研究 ^[52]	随机、开放Ⅲ期临床试验	1800例绝经前HR ⁺ 早期乳腺癌患者	OFS+TAM/AI+唑来膦酸(4 mg/6个月) vs OFS+TAM/AI	内分泌治疗的同时立即接受唑来膦酸治疗	3	94.4个月	联合唑来膦酸组与单独内分泌治疗相比, DFS率增长3.4% (88.4% vs 85.0%), 复发风险降低23% (风险比为0.77, 95% CI: 0.60~0.99, P=0.042)	联合唑来膦酸组与无唑来膦酸组相比OS率更高 (96.7% vs 94.5%), 死亡风险绝对值降低2.2%
HOBEOE2研究 ^[53]	多中心、随机、对照Ⅲ期临床试验	1065例绝经前HR ⁺ 早期乳腺癌患者	OFS+TAM vs OFS+AI vs OFS+AI+唑来膦酸(4 mg/6个月)	内分泌治疗的同时立即接受唑来膦酸治疗	治疗5年或治疗至患者55岁	64.0个月	OFS+TAM的5年DFS率为96.9%, OFS+AI的5年DFS率为98.4%, OFS+AI+唑来膦酸的5年DFS率为99.7% (P=0.008); OFS+AI+唑来膦酸 vs OFS+TAM: 风险比为0.52 (95% CI: 0.34~0.80, P=0.003); OFS+AI+唑来膦酸 vs OFS+AI: 风险比为0.70 (95% CI: 0.44~1.12, P=0.22)	OFS+TAM的5年OS率为96.9% (95% CI: 94.1~98.4), OFS+AI的5年OS率为98.4% (95% CI: 96.2~99.3), OFS+AI+唑来膦酸的5年OS率为99.7% (95% CI: 97.9~100.0)
AZURE研究 ^[51]	多中心、随机、开放、平行对照Ⅲ期临床试验	3360例女性乳腺癌患者 (HR ⁺ 、HER2 ⁺ 、三阴性)	系统治疗# vs 系统治疗+唑来膦酸(4 mg/6个月)	系统治疗的同时立即接受唑来膦酸治疗	5	117.0个月	① 绝经后患者: 系统治疗联合唑来膦酸可降低18%的疾病复发风险 (风险比为0.82, 95% CI: 0.67~1.00), 降低22%的侵袭性疾病发生风险 (风险比为0.78, 95% CI: 0.64~0.94); ② MAF基因 ⁺ 阴性 (拷贝数<2.5) 的患者: 系统治疗联合唑来膦酸可降低25%的侵袭性疾病发生风险 (风险比为0.75, 95% CI: 0.58~0.97, P=0.026)	MAF基因阴性 (拷贝数<2.5) 的患者: 系统治疗联合唑来膦酸可降低31%的死亡风险 (风险比为0.69, 95% CI: 0.50~0.94, P=0.019)
SUCCESS A 试验 ^[54]	多中心、随机、开放Ⅲ期临床试验	3754例有淋巴结阳性或高风险淋巴结阴性 (以下至少1种: 肿瘤大小≥pT ₂ , 组织学分级3级, HR阴性, 年龄≤35岁) 的原发性浸润性乳腺癌患者	化疗后, 患者分别接受5年唑来膦酸治疗 (4 mg/3个月, 持续2年, 随后4 mg/6个月, 持续3年) 和2年唑来膦酸治疗 (4 mg/3个月, 持续2年)	患者接受6个周期的化疗后, 立即接受唑来膦酸治疗	5 vs 2	唑来膦酸治疗2年后开始测量生存时间	5年DFS率 vs 2年DFS率: 风险比为0.97 (95% CI: 0.75~1.25, P=0.81) 5年无远处转移生存率 vs 2年无远处转移生存率: 风险比为0.87 (95% CI: 0.65~1.18, P=0.38)	风险比为0.98, 95% CI: 0.67~1.42, P=0.90
EBCTCG/meta分析 ^[55]	纳入26项随机、对照临床试验	18766例早期HR ⁺ 乳腺癌患者 (其中使用唑来膦酸的患者有9290例)	内分泌治疗方案 vs 内分泌治疗方案+双膦酸盐	内分泌治疗的同时立即接受双膦酸盐治疗	/	/	联合双膦酸盐在降低绝经后患者疾病复发率 (风险比为0.86, 95% CI: 0.78~0.94, P=0.0020)、远处复发率 (风险比为0.82, 95% CI: 0.74~0.92, P=0.0003) 和骨转移发生率 (风险比为0.72, 95% CI: 0.60~0.86, P=0.0002) 方面均有获益;	联合双膦酸盐在降低绝经后患者死亡率 (风险比为0.82, 95% CI: 0.73~0.93, P=0.0020) 方面有明显获益
Meta分析1 ^[56]	纳入8项随机对照研究	7730例早期HR ⁺ 乳腺癌患者	内分泌治疗方案 vs 内分泌治疗方案+唑来膦酸	内分泌治疗的同时立即接受唑来膦酸治疗	/	/	联合唑来膦酸可使患者的5年DFS率有改善趋势 (RR=0.90, 95% CI: 0.81~1.00, P=0.06)	联合唑来膦酸可使患者的5年OS率显著改善 (RR=0.86, 95% CI: 0.75~0.99, P=0.03)
Meta分析2 ^[57]	纳入7项随机对照研究	3969例早期HR ⁺ 乳腺癌患者	内分泌治疗方案 vs 内分泌治疗方案+唑来膦酸	内分泌治疗的同时立即接受唑来膦酸治疗	/	/	联合唑来膦酸治疗使患者的DFS有改善趋势 (风险比为0.75, 95% CI: 0.52~1.08, P=0.121)	联合唑来膦酸治疗可显著延长乳腺癌患者的OS (风险比为0.85, 95% CI: 0.73~1.00, P=0.047)

#: 化疗、化疗+内分泌治疗、内分泌治疗; *: 早期乳腺癌骨转移的生物标志物。

表4 地舒单抗对早期乳腺癌患者生存获益的影响

研究名称	研究类型	入组人群	治疗方案	地舒单抗干预时机	治疗时间/年	中位随访时间	DFS	OS
ABCSG-18研究 ^[58]	多中心、前瞻性、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验	3 425例绝经后早期HR ⁺ 乳腺癌患者	AI+地舒单抗(60 mg/6个月) vs AI+安慰剂	内分泌治疗的同时接受地舒单抗治疗	3	73个月	地舒单抗组的DFS率显著提高(风险比为0.82, 95% CI: 0.69-0.98, 多因素比例风险回归模型分析, P=0.026 0; 描述性统计学分析, 未控制多重性); 地舒单抗组的5年DFS率为89.2% (95% CI: 87.6~90.8), 8年DFS率为80.6% (95% CI: 78.1~83.1), 而安慰剂组5年DFS率为87.3% (95% CI: 85.7~89.0), 8年DFS率为77.5% (95% CI: 74.8-80.2)	
D-CARE研究 ^[59]	国际、双盲、随机、安慰剂对照Ⅲ期临床试验	4 509例乳腺癌患者(HR ⁺ 、HER2 ⁺)	系统治疗+安慰剂 vs 系统治疗+地舒单抗(120 mg/3~4周, 持续6个月, 120 mg/12周)	新辅助和辅助化疗的同时接受地舒单抗治疗	5	67个月	① 无骨转移生存率: 地舒单抗组与安慰剂组无明显差异(风险比为0.97, 95% CI: 0.82~1.14, P=0.70), 各亚组中两组均无差异均无统计学意义; ② DFS: 地舒单抗组与安慰剂组无明显差异(风险比为1.04, 95% CI: 0.91~1.19, P=0.57), 各亚组中差异均无统计学意义	

移的作用, 目前双膦酸盐预防骨转移的临床研究仍在进行中。

2.3.2.2 干预时机及用法用量

现有证据^[29]表明, 对于绝经状态(自然绝经或手术/药物去势)的早期乳腺癌患者, 推荐双膦酸盐的使用。首先推荐唑来膦酸4 mg, 静脉注射大于15 min, 每3~6个月1次, 持续2~5年。若防治骨丢失与预防骨转移用药有冲突, 以用药频率高的用药方式为准。现有证据^[29]证明该用药方式是安全的, 药物性颌骨坏死发生率较低且可以预防, 采用合理的预防措施, 可降低药物性颌骨坏死的风险。

专家共识:

(1) 必要的全身治疗是早期乳腺癌患者骨转移预防的重要方式。在有效的全身治疗的基础上, 双膦酸盐的应用可进一步降低骨转移发生的风险, 并可能带来生存获益(专家共识度: 100%)。

(2) 目前, 唑来膦酸的循证医学证据最为充分。唑来膦酸不仅可应用于HR⁺乳腺癌患者(专家共识度: 100%), 还可考虑用于其他分子分

型处于绝经状态(自然绝经或手术/药物去势)的乳腺癌患者(专家共识度: 32%)。建议用药方式: 唑来膦酸4 mg, 每3~6个月1次, 持续2~5年(专家共识度: 61%)。

(3) 早期乳腺癌患者骨改良药物的使用方式目前看来总体上是安全的, 但仍有非常罕见的不良反应发生, 故推荐肿瘤相关治疗前进行口腔卫生指导、全面口腔检查、完成拔牙等口腔操作(专家共识度: 85%)。

利益冲突声明: 专家意见由共识专家组成员针对性讨论得出, 讨论过程中, 所有参与者均不存在利益冲突。此外, 共识专家组成员与医药企业之间无利益关系。

[参 考 文 献]

- [1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview [J]. Int J Cancer, 2021. [Online ahead of print]
- [2] HOWLADER N, ALTEKRUSE S F, LI C I, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(5): dju055.
- [3] RIZZOLI R, BISCHOFF-FERRARI H, DAWSON-HUGHES B,

- et al. Nutrition and bone health in women after the menopause [J] . *Womens Health (Lond)*, 2014, 10(6): 599–608.
- [4] DIANA A N, CARLINO F, GIUNTA E F, et al. Cancer treatment–induced bone loss (CTIBL): state of the art and proper management in breast cancer patients on endocrine therapy [J] . *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(5): 45.
- [5] RACHNER T D, COLEMAN R, HADJI P, et al. Bone health during endocrine therapy for cancer [J] . *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(11): 901–910.
- [6] LEE Y K, LEE E G, KIM H Y, et al. Osteoporotic fractures of the spine, hip, and other locations after adjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors in breast cancer patients: a meta–analysis [J] . *J Korean Med Sci*, 2020, 35(46): e403.
- [7] BODY J J. Increased fracture rate in women with breast cancer: a review of the hidden risk [J] . *BMC Cancer*, 2011, 11: 384.
- [8] CLYNES M A, HARVEY N C, CURTIS E M, et al. The epidemiology of osteoporosis [J] . *Br Med Bull*, 2020, 133(1): 105–117.
- [9] RASHKI KEMMAK A, REZAPOUR A, JAHANGIRI R, et al. Economic burden of osteoporosis in the world: a systematic review [J] . *Med J Islam Repub Iran*, 2020, 34: 154.
- [10] KEY T, APPLEBY P, BARNES I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies [J] . *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(8): 606–616.
- [11] FRANCIS P A, PAGANI O, FLEMING G F, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 122–137.
- [12] CUZICK J, SESTAK I, BAUM M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early–stage breast cancer: 10–year analysis of the ATAC trial [J] . *Lancet Oncol*, 2010, 11(12): 1135–1141.
- [13] REGAN M M, NEVEN P, GIOBBIE–HURDER A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor–positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow–up [J] . *Lancet Oncol*, 2011, 12(12): 1101–1108.
- [14] NICKS K M, FOWLER T W, AKEL N S, et al. Bone turnover across the menopause transition: the role of gonadal inhibins [J] . *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1192: 153–160.
- [15] FOGELMAN I, BLAKE G M, BLAMEY R, et al. Bone mineral density in premenopausal women treated for node–positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5–fluorouracil (CMF) [J] . *Osteoporos Int*, 2003, 14(12): 1001–1006.
- [16] HADJI P, ZILLER M, KIEBACK D G, et al. Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the tamoxifen exemestane adjuvant multicentre (TEAM) trial: results of a German, 12–month, prospective, randomised substudy [J] . *Ann Oncol*, 2009, 20(7): 1203–1209.
- [17] HADJI P, GNANT M, BODY J J, et al. Cancer treatment–induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? [J] . *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6): 798–806.
- [18] NUZZO F, GALLO C, LASTORIA S, et al. Bone effect of adjuvant tamoxifen, letrozole or letrozole plus zoledronic acid in early–stage breast cancer: the randomized phase 3 HOBOE study [J] . *Ann Oncol*, 2012, 23(8): 2027–2033.
- [19] BURSTEIN H J, LACCHETTI C, ANDERSON H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update [J] . *J Clin Oncol*, 2019, 37(5): 423–438.
- [20] 马远征, 王以朋, 刘 强, 等. 中国老年骨质疏松诊疗指南 (2018) [J] . *中国老年学杂志*, 2019, 39(11): 2557–2575.
- MA Y Z, WANG Y P, LIU Q, et al. 2018 China guideline for the diagnosis and treatment of senile osteoporosis [J] . *Chin J Gerontol*, 2019, 39(11): 2557–2575.
- [21] COLEMAN R, HADJI P, BODY J J, et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines [J] . *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1650–1663.
- [22] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2021年版) [J] . *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 954–1040.
- The Society of Breast Cancer China Anti–Cancer Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti–Cancer Association (2021 edition) [J] . *China Oncol*, 2021, 31(10): 954–1040.
- [23] HANDFORTH C, D'ORONZO S, COLEMAN R, et al. Cancer treatment and bone health [J] . *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(2): 251–264.
- [24] WEAVER C M, ALEXANDER D D, BOUSHEY C J, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta–analysis from the National Osteoporosis Foundation [J] . *Osteoporos Int*, 2016, 27(1): 367–376.
- [25] HADJI P, AAPRO M S, BODY J J, et al. Management of aromatase inhibitor–associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment [J] . *Ann Oncol*, 2011, 22(12): 2546–2555.
- [26] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017) [J] . *中国全科医学*, 2017, 20(32): 3963–3982.
- Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2017) [J] . *Chin Gen Pract*, 2017, 20(32): 3963–3982.
- [27] 邵志敏, 沈镇宙, 徐兵河. 乳腺肿瘤学 [M] . 上海: 复旦大学出版社, 2013.
- SHAO Z M, SHEN Z Z, XU B H. *Breast oncology* [M] . Shanghai: Fudan University Press, 2013.
- [28] MEI M, XIANG Z, YANG J, et al. Efficacy of zoledronic acid for prevention of bone loss in early–stage breast cancer patients receiving adjuvant therapy: a meta–analysis of 13 randomized controlled trials [J] . *Curr Probl Cancer*, 2020, 44(2): 100507.

- [29] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组, 中国抗癌协会国际医疗交流分会. 骨改良药物安全管理专家共识 [J] . 中华肿瘤杂志, 2021, 43(6): 622-628.
Breast Cancer Division, Oncologist Branch of Chinese Medical Association; International Medical Exchange Branch of Chinese Anti-Cancer Association. Expert consensus on safety management of bone-modifying agents [J] . Chin J Oncol, 2021, 43(6): 622-628.
- [30] VEHMANEN L K, ELOMAA I, BLOMQUIST C P, et al. The effect of ovarian dysfunction on bone mineral density in breast cancer patients 10 years after adjuvant chemotherapy [J] . Acta Oncol, 2014, 53(1): 75-79.
- [31] GNANT M F X, MLINERITSCH B, LUSCHIN-EBENGREUTH G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [J] . J Clin Oncol, 2007, 25(7): 820-828.
- [32] GNANT M, MLINERITSCH B, LUSCHIN-EBENGREUTH G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy [J] . Lancet Oncol, 2008, 9(9): 840-849.
- [33] LESTER J E, DODWELL D, PUROHIT O P, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer [J] . Clin Cancer Res, 2008, 14(19): 6336-6342.
- [34] LESTER J E, DODWELL D, BROWN J E, et al. Prevention of anastrozole induced bone loss with monthly oral ibandronate: final 5 year results from the ARIBON trial [J] . J Bone Oncol, 2012, 1(2): 57-62.
- [35] GNANT M, PFEILER G, DUBSKY P C, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J] . Lancet, 2015, 386(9992): 433-443.
- [36] ELLIS G K, BONE H G, CHLEBOWSKI R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer [J] . J Clin Oncol, 2008, 26(30): 4875-4882.
- [37] SHAPIRO C L, VAN POZNAK C, LACCHETTI C, et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO clinical practice guideline [J] . J Clin Oncol, 2019, 37(31): 2916-2946.
- [38] NCCN clinical practice guidelines in oncology (breast cancer) (version 5.2021) [EB/OL] . [2021-06-28] . <http://www.nccn.org/patients>.
- [39] BUNDRED N J, CAMPBELL I D, DAVIDSON N, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST study results [J] . Cancer, 2008, 112(5): 1001-1010.
- [40] EIDTMANN H, DE BOER R, BUNDRED N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST study [J] . Ann Oncol, 2010, 21(11): 2188-2194.
- [41] COLEMAN R, DE BOER R, EIDTMANN H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results [J] . Ann Oncol, 2013, 24(2): 398-405.
- [42] DERENNE S, AMIOT M, BARILLÉ S, et al. Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment [J] . J Bone Miner Res, 1999, 14(12): 2048-2056.
- [43] APARICIO A, GARDNER A, TU Y, et al. *In vitro* cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates [J] . Leukemia, 1998, 12(2): 220-229.
- [44] FROMIGUE O, LAGNEAUX L, BODY J J. Bisphosphonates induce breast cancer cell death *in vitro* [J] . J Bone Miner Res, 2000, 15(11): 2211-2221.
- [45] SENARATNE S G, PIRIANOV G, MANSI J L, et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines [J] . Br J Cancer, 2000, 82(8): 1459-1468.
- [46] BOISSIER S, FERRERAS M, PEYRUCHAUD O, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases [J] . Cancer Res, 2000, 60(11): 2949-2954.
- [47] WOOD J, BONJEAN K, RUETZ S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid [J] . J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302(3): 1055-1061.
- [48] COLEMAN R, WOODWARD E, BROWN J, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer [J] . Breast Cancer Res Treat, 2011, 127(2): 429-438.
- [49] COLEMAN R, CAMERON D, DODWELL D, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2014, 15(9): 997-1006.
- [50] COLEMAN R, HALL A, ALBANELL J, et al. Effect of MAF amplification on treatment outcomes with adjuvant zoledronic acid in early breast cancer: a secondary analysis of the international, open-label, randomised, controlled, phase 3 AZURE (BIG 01/04) trial [J] . Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1543-1552.
- [51] COLEMAN R E, COLLINSON M, GREGORY W, et al. Benefits and risks of adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. 10 years follow-up of the AZURE randomized clinical trial (BIG 01/04) [J] . J Bone Oncol, 2018, 13: 123-135.
- [52] GNANT M, MLINERITSCH B, STOEGER H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 12 [J] . Ann

- Oncol, 2015, 26(2): 313–320.
- [53] PERRONE F, DE LAURENTIIS M, DE PLACIDO S, et al. Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBEO phase 3 randomised trial [J] . Eur J Cancer, 2019, 118: 178–186.
- [54] FRIEDL T W P, FEHM T, MÜLLER V, et al. Prognosis of patients with early breast cancer receiving 5 years vs 2 years of adjuvant bisphosphonate treatment: a phase 3 randomized clinical trial [J] . JAMA Oncol, 2021, 7(8): 1149–1157.
- [55] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials [J] . Lancet, 2015, 386(10001): 1353–1361.
- [56] HE M F, FAN W D, ZHANG X Q. Adjuvant zoledronic acid therapy for patients with early stage breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis [J] . J Hematol Oncol, 2013, 6(1): 80.
- [57] HUANG W W, HUANG C, LIU J, et al. Zoledronic acid as an adjuvant therapy in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . PLoS One, 2012, 7(7): e40783.
- [58] GNANT M, PFEILER G, STEGER G G, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCOSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2019, 20(3): 339–351.
- [59] COLEMAN R, FINKELSTEIN D M, BARRIOS C, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(1): 60–72.
- [60] EISEN A, SOMERFIELD M R, ACCORDINO M K, et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: ASCO-OH (CCO) guideline update [J] . J Clin Oncol, 2022. [Online ahead of print]
- [61] GREGORY W, MARSHALL H, BELL R, et al. Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: results of a meta-analysis [J] . J Clin Oncol, 2012, 30(15_suppl): 513.

(收稿日期: 2022-01-17 修回日期: 2022-01-25)

《早期乳腺癌女性患者的骨健康管理中国专家共识 (2022年版)》专家组

专家组组长:

吴 昊 复旦大学附属肿瘤医院
张 剑 复旦大学附属肿瘤医院

史业辉 天津医科大学肿瘤医院
宋 东 吉林大学白求恩第一医院
孙 涛 辽宁省肿瘤医院
汤立晨 复旦大学附属肿瘤医院
王守满 中南大学湘雅医院
王晓稼 中国科学院大学附属肿瘤医院
熊慧华 华中科技大学同济医学院附属同济医院
徐 玲 北京大学第一医院
杨红健 中国科学院大学附属肿瘤医院
叶松青 福建省立医院
殷咏梅 江苏省人民医院
尤 伟 河南省人民医院
岳 华 上海交通大学附属第六人民医院
张 剑 复旦大学附属肿瘤医院
郑亚兵 中国科学院大学附属肿瘤医院

专家组成员 (按姓名汉语拼音字母排序):

陈前军 广东省中医院
陈文艳 南昌市第三医院
范 蕾 复旦大学附属肿瘤医院
韩兴华 中国科学技术大学附属第一医院
李恒宇 海军军医大学第一附属医院
李南林 空军军医大学西京医院
李 薇 江苏省人民医院
厉红元 重庆医科大学附属第一医院
刘 健 福建省肿瘤医院
刘 蜀 贵州医科大学附属医院
罗 婷 四川大学华西医院
聂建云 云南省肿瘤医院
欧阳取长 湖南省肿瘤医院
齐晓伟 陆军军医大学西南医院
裘佳佳 复旦大学附属肿瘤医院

执笔人:

张 剑 复旦大学附属肿瘤医院
李恒宇 海军军医大学第一附属医院