

绝经后早期乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗相关的骨安全管理中国专家共识

中国乳腺癌内分泌治疗多学科管理骨安全共识专家组

【主题词】 乳腺肿瘤； 骨质疏松； 骨折； 内分泌治疗； 芳香化酶抑制剂

【Subject words】 Breast neoplasms； Osteoporosis； Fractures, bone； Endocrine therapy； Aromatase inhibitor

绝经后乳腺癌患者与同龄健康女性相比,骨丢失进一步加速,骨折风险升高,使得病残率和死亡率增加。绝经后乳腺癌患者具有骨丢失的多个危险因素,例如化疗和应用芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)治疗等。AI能够明显改善乳腺癌患者的生存率,但同时也降低雌激素水平,因此,会加速患者的骨丢失,增加骨折风险。随着AI在乳腺癌辅助治疗中的广泛应用,以及乳腺癌患者生存期的延长,应用AI的患者骨丢失的管理也越来越重要。来自全国各地乳腺外科、肿瘤内科、骨科、内分泌科和妇科的多学科知名专家组于2013年讨论并起草了《应用芳香化酶抑制剂的绝经后乳腺癌患者骨丢失和骨质疏松的预防诊断和处理共识》。由于全球临床医师和专家对绝经后乳腺癌骨安全(骨丢失、骨质疏松、骨折)问题的重视和认识的不断加深,且2014年底SOFT研究进一步报道了经卵巢抑制的绝经前乳腺癌患者骨安全问题。因此,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会于2015年组织乳腺癌骨安全相关多学科的专家共同讨论对2013年《应用芳香化酶抑制剂的绝经后乳腺癌患者骨丢失和骨质疏松的预防诊断和处理共识》进行修订,并更新为《绝经后早期乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗相关的骨安全管理中国专家共识》,以规范绝经后早期乳腺癌骨安全的综合管理。

一、背景

1. 绝经后乳腺癌患者骨丢失的特点:在女性一生中,循环雌激素水平随年龄发生动态的变化,包括在月经初潮时升高,在绝经后降低。在绝经后雌激

素水平降低的影响下,自然绝经女性的骨密度(bone mineral density, BMD)每年下降1.9%^[1],并出现骨量减少及骨组织结构变化,使得骨质疏松及骨折的风险显著增加。与健康绝经女性的骨丢失比较,绝经后乳腺癌患者由于治疗的作用,其骨丢失加速,并导致骨折的风险进一步增加^[2]。乳腺癌患者的髌骨骨折风险较健康女性对照人群显著增加($HR = 1.55, 95\% CI$ 为1.13~2.11),跌倒风险亦显著增加($HR = 1.15, 95\% CI$ 为1.06~1.25)^[3]。

2. 骨丢失对绝经后乳腺癌患者生活质量的影响:骨质疏松相关的骨强度下降,显著增加了骨质疏松性骨折(脆性骨折)发生的风险,即在受到轻微创伤或日常活动中即可发生骨折,骨折的常见部位有脊柱、髌骨和前臂^[1,4-5]。骨质疏松性骨折的危害很大,可导致患者的病残率和死亡率升高。如发生髌部骨折1年之内,死于各种并发症者达20%;约50%的生存者致残,生活不能自理,生活质量明显下降。此外,骨质疏松症和骨质疏松性骨折的治疗和护理需要投入巨大的人力和物力,费用高昂,造成沉重的家庭、社会负担^[4]。

3. AI和绝经后乳腺癌患者骨丢失的临床研究:随着AI在绝经后乳腺癌患者中的应用日趋广泛和深入,AI在绝经后乳腺癌治疗中的重要性已超过他莫昔芬^[6]。接受AI治疗的女性乳腺癌患者,其内源性雌激素水平的下降促进了破骨细胞形成和骨吸收^[7]。有关AI用于绝经后乳腺癌患者辅助治疗的多个临床试验显示,使用AI将增加骨折风险^[8-12](表1)。

二、骨骼和骨代谢的评估

1. 绝经后乳腺癌患者骨丢失的影响因素:骨质疏松的危险因素包括固有因素和非固有因素。固有因素包括人种(白种人和黄种人患骨质疏松的危险高于黑人)、年龄、女性绝经和母性家族史。非固有因素包括低体重、性腺功能低下、吸烟、过度饮酒、饮

表 1 芳香化酶抑制剂治疗绝经后乳腺癌患者骨折发生的风险

研究项目	例数	中位随访时间(月)	骨折发生率(%)		P 值
			芳香化酶抑制剂	他莫昔芬	
ATAC(阿那曲唑)	6 186	33	5.9	3.7	<0.001
BIG1-98(来曲唑)	8 010	26	5.7	4.0	<0.001
IES031(依西美坦)	4 724	31	3.1	2.3	0.080

用过多咖啡、体力活动缺乏、饮食中营养失衡、蛋白质摄入过多或不足、高钠饮食、钙和(或)维生素 D 缺乏(光照少或摄入少)、影响骨代谢的疾病和应用影响骨代谢的药物^[4]。

欧洲肿瘤内科学会指南指出,女性乳腺癌患者骨折的危险因素包括芳香化酶抑制剂治疗、BMD T 值 <-1.5 、年龄 >65 岁、体质指数(body mass index, BMI) <20 kg/m²、髌骨骨折家族史、 >50 岁有脆性骨折史、口服糖皮质激素 >6 个月和吸烟(目前吸烟和有吸烟史)^[13]。与他莫昔芬相比,AI 增加骨丢失和骨折风险^[8]。随着 AI 在雌激素受体阳性的绝经后乳腺癌患者中的应用,AI 相关骨丢失逐渐引起了人们的关注。所有应用 AI 的绝经后乳腺癌患者均应定期接受包括 BMD 检测在内的临床评价,以明确是否有骨质疏松和骨折的风险^[14]。

2. BMD 检测: BMD 是评价绝经后乳腺癌患者骨丢失和骨质疏松的主要指标,世界卫生组织(WHO)将骨质疏松症定义为 BMD 低于健康年轻女性平均 BMD 水平的 2.5 个标准差以上(即 T 值 ≤ -2.5);骨丢失(骨质减少)定义为 BMD 低于健康年轻女性平均 BMD 水平的 1.0~2.5 个标准差(即 $-2.5 < T$ 值 < -1.0)^[15]。

WHO 推荐使用双能 X 线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)检测 BMD。DXA 是一种重要的具有代表性的骨质测量方法,作为一种无创诊断技术,已经被广泛用于骨质疏松的诊断。绝经后乳腺癌患者 BMD 检查须检测腰椎和股骨(髌骨)近端,从而提供准确一致的、可重复的 BMD 测定结果进行骨骼质量的评估。

药物干预骨质疏松的效果在 DXA 检测中体现比较缓慢。关于应用 AI 治疗的绝经后乳腺癌患者的 DXA 检测频率,根据中国临床实际情况,共识专家组建议所有患者每年进行 1 次检查,以评估潜在骨折风险。

3. 骨折风险的评价: 目前美国和欧洲的临床推荐^[13,16]认为 BMD 不再是唯一评价骨折风险的因

素,患者的个体情况对骨折风险也有很大的影响。骨折风险评价工具(the fracture risk assessment tool, FRAX)是由 WHO 开发的、结合骨密度值和临床因素来评价骨折风险的量化工具(网页端免费评估,网址为 www.shef.ac.uk/FRAX/,移动端可在 APP Store 下载)。该工具能够根据年龄、性别、临床风险因素、股骨颈 BMD(T 值)和其他因素预测健康绝经后女性 10 年内发生骨质疏松引起的主要骨折事件风险,数据也适用于中国绝经后女性。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐,当 FRAX 显示 10 年内髌骨骨折风险 $>3\%$,或其他主要骨折风险 $>20\%$ 时,患者处于高危骨折风险,建议及时进行干预治疗,并保持每年随访^[17]。需要注意的是,FRAX 并不是专门用来评估乳腺癌妇女的骨折风险,因此,对绝经后乳腺癌患者骨丢失的影响可能存在低估,使用时请结合乳腺癌患者的疾病和治疗来综合考虑骨折风险。中国共识专家组推荐医师在临床实践中可参考和借鉴 FRAX 结果进行评估。

4. 骨生化标志物的监测: 骨转换生化标志物是骨本身的代谢产物,包括骨形成标志物和骨吸收标志物。在正常人不同年龄段以及发生各种代谢性骨病时,血液或尿液中的骨转换标志物水平会发生不同程度的变化,可以动态地反映全身骨骼状况。骨转换生化标志物的测定有助于判断骨转换类型和骨丢失速率、评估骨折风险、了解病情进展、选择干预措施和判断抗骨质疏松治疗的疗效等。

目前,常用的骨形成标志物有骨性碱性磷酸酶、I 型前胶原氨基端前肽(PINP)和骨钙素,可反映骨形成能力及 I 型胶原的合成;骨吸收标志物有 I 型胶原氨基末端肽(NTx)、I 型胶原羧基末端肽和吡啶啉交联肽等,可反映破骨细胞的活性及 I 型胶原的降解。其中 NTx 水平的升高(≥ 100 nmol/mmol Cr)可显著增加骨相关事件的出现、疾病进展和死亡的风险。此外,双膦酸盐的药理机制为降低骨质再吸收,使用此类药物治疗相关骨质丢失时,可应用骨转换指标来监测治疗反应^[18]。考虑到我国的具体情况,骨转换生化标志物未作为常规检测推荐,但鼓励有条件的医院进行检测。

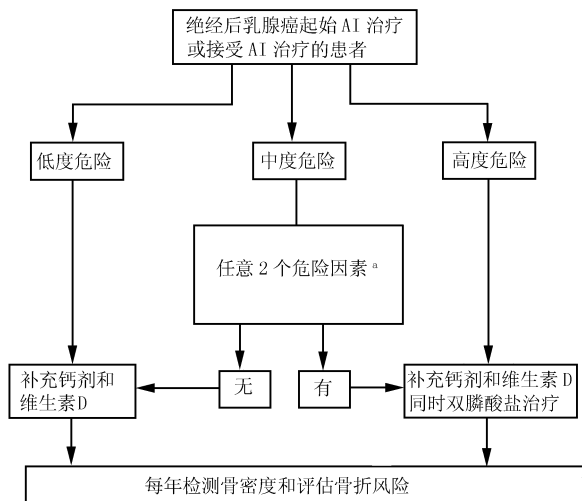
5. AI 相关骨丢失和骨质疏松的危险分级: 骨丢失和骨质疏松风险的确定是绝经后乳腺癌患者管理的重要组成部分,有助于绝经后乳腺癌患者骨质疏松的预防和治疗。建议以 DXA 测定的 BMD 综合临床因素(如 FRAX 工具),对接受 AI 治疗的绝经后乳腺癌患者进行骨丢失和骨质疏松风险分级(表 2)。

表 2 骨丢失和骨质疏松的危险分级

危险分级	危险分级因素
低度	T 值 ≥ -1.0
中度	-2.0 < T 值 < -1.0
高度	T 值 ≤ -2.0, 或骨折风险评估工具预测 10 年主要骨折风险 > 20% 或髌骨骨折 > 3%

三、绝经后乳腺癌患者骨丢失和骨质疏松的临床管理

根据患者骨丢失和骨质疏松的不同风险分级, 推荐采取相应的预防和处理方法(图 1)^[13,16]。



注: a 危险因素: (1) 骨密度 T 值 < -1.5; (2) 年龄 > 65 岁; (3) 体质指数 < 20 kg/m²; (4) 髌骨骨折家族史; (5) > 50 岁有脆性骨折史; (6) 口服糖皮质激素 > 6 个月; (7) 吸烟(目前吸烟和有吸烟史)

图 1 接受芳香化酶抑制剂(AI)治疗的绝经后乳腺癌患者骨丢失和骨质疏松的临床管理路径

四、骨丢失和骨质疏松的预防和治疗

(一) 改善生活方式

推荐每日至少 30 min 中等强度的运动, 如步行、跑步等; 进食含钙丰富的食物; 戒烟戒酒; 特别注意防止跌倒和身体猛烈撞击。

(二) 补充钙和维生素 D

绝经后女性应补充钙剂和维生素 D 以保持 BMD。有研究显示, 摄入高水平的钙剂可使骨质疏松发生风险降低 20%, 钙剂联合维生素 D 可使绝经后女性发生髌骨骨折的风险降低 18%^[8,19]。摄入足够的钙剂和维生素 D 对于维持 BMD 至关重要。

1. 钙剂: 我国营养学会推荐的成人每日钙(元素钙)摄入量为 800 mg, 绝经后女性和老年人为 1000 mg, 这是获得理想骨峰值、维持骨骼健康的适宜剂量。目前的膳食营养调查显示, 我国老年人平

均每日从饮食中获取钙约 400 mg, 故平均每日应补充的元素钙量为 500~600 mg。适量的钙剂摄入可以减缓骨量的丢失, 改善骨矿化。而钙剂用于治疗骨质疏松症时, 应与其他药物联合使用。

2. 维生素 D: 维生素 D 可以促进钙的吸收, 对维持骨骼健康、保持肌力、改善平衡能力、降低骨折风险有益。维生素 D 缺乏可导致继发性甲状旁腺功能亢进, 骨吸收增加, 从而引起或加重骨质疏松。我国成年人推荐剂量为 200 IU (5 μg)/d, 老年人因缺乏日照及摄入吸收障碍常有维生素 D 缺乏, 故推荐剂量为 400~800 IU (10~20 μg)/d。维生素 D 用于治疗骨质疏松症时, 剂量可为 800~1 200 IU/d, 还可与其他药物联合使用^[4]。

当钙剂和维生素 D 与双膦酸盐联合应用时, 钙剂的建议剂量为 1 200~1 500 mg/d, 维生素 D 的建议剂量为 400~800 IU/d^[20]。

(三) 双膦酸盐的应用

双膦酸盐与骨骼羟磷灰石高亲和力结合, 其特异性地结合到骨转换活跃的骨表面上, 抑制破骨细胞的功能, 从而抑制骨吸收。不同双膦酸盐抑制骨吸收的效力差别较大, 其对 BMD 和骨吸收的改善、以及对骨折的预防力度均有不同^[21]。

1. 口服剂型双膦酸盐: 口服剂型的双膦酸盐包括阿仑膦酸钠、依替膦酸钠和利塞膦酸钠等。这类药物口服方便, 但由于其使用时的饮食要求及服用后要求保持直立位等, 使其长期应用的依从性较低, 中止治疗率较高, 且治疗提前中止往往与较差的临床结果(如骨折率升高)相关^[22-23]。因此, 在选择口服剂型时, 应注意患者的依从性, 不能坚持服药者应及时调整药物。

2. 静脉用双膦酸盐: 静脉用双膦酸盐包括唑来膦酸和伊班膦酸钠, 其中唑来膦酸最常用^[24]。已有明确的循证医学证据表明, 唑来膦酸可预防和治疗绝经后骨质疏松症, 其中 Z-FAST 和 ZO-FAST 研究表明, 应用唑来膦酸 4 mg, 每 6 个月静脉注射 1 次, 可以有效地预防和治疗 AI 相关的骨丢失^[25-26]。英国专家指南建议, 在唑来膦酸治疗 2 年时应进行随访评估^[27]。比利时骨俱乐部指南和国际专家组指南建议, 在可能的情况下持续治疗至 AI 结束^[28-29]。有研究显示, 唑来膦酸最长可使用至 5 年^[29-30]。口服双膦酸盐的用法与注意事项可参阅原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年)^[4]。静脉双膦酸盐推荐使用方法为唑来膦酸 4 mg, 每 6 个月静脉注射 1 次。

3. 不良反应: 长期使用双膦酸盐有一定的肾毒

性,静脉使用双膦酸盐时应定期监测肾功能,肾毒性风险推荐通过血清肌酐水平进行监测,确保患者的血肌酐清除率 $>30\text{ ml/min}$ 。若肾功能出现减退,则酌情减少双膦酸盐剂量或暂停药物治疗^[31]。老年患者具有更高的骨折风险,使用双膦酸盐的需求更大,但在治疗前要考虑高血压或糖尿病导致的肾损害以及合并用药带来的肾脏负担,此类患者应密切监测。此外,在使用双膦酸盐时,还必须关注血清维生素 D 水平,当血清 25-羟基维生素 D $<25\text{ nmol/L}$ 时,患者可能发生持续性低钙血症,因此使用双膦酸盐时还应保证患者及时补充钙和维生素 D^[32]。双膦酸盐相关的下颌骨坏死罕见,绝大多数发生在恶性肿瘤患者长期应用双膦酸盐治疗以后,以及存在严重口腔健康问题的患者^[4]。因此,在进行静脉注射双膦酸盐前,应行预防性牙科干预,并且在使用双膦酸盐治疗期间,尽可能地避免进行牙科手术。

五、干预时机及药物选择

1. 干预时机:应用 AI 的绝经后乳腺癌患者的骨丢失和骨质疏松问题重在预防。在开始 AI 治疗前,常规检查 BMD,无论 BMD 值如何都应给予维生素 D 和钙剂预防。对 T 值 ≤ -2.0 或者 FRAX10 年主要骨折风险 $>20\%$ 或髌骨骨折 $>3\%$ 的高危患者,强烈建议给予双膦酸盐药物干预治疗;对于中危患者可以结合危险因素考虑适时药物干预治疗^[16]。

2. 绝经前妇女在接受化疗或者卵巢去势治疗时也会出现停经、卵巢功能抑制和体内雌激素降低的现象。骨丢失会在卵巢功能抑制的 6 个月之后出现并且在 12 个月之后加快^[33]。TEXT-SOFT 研究显示,绝经前卵巢抑制联合他莫昔芬或 AI 均会引起骨安全问题,其中联合他莫昔芬骨质疏松发生率为 25.2%,骨折发生率为 5.2%;联合 AI 骨质疏松发生率为 38.6%,骨折发生率为 6.8%,两者没有显著差异^[34]。因此建议接受卵巢功能抑制治疗、BMD T 值 <-2 的患者同样需要进行双膦酸盐、钙剂和维生素 D 的干预^[13]。具体措施可参考绝经后乳腺癌患者骨丢失和骨质疏松的预防措施。

3. 药物选择:AI 包括非甾体(阿那曲唑和来曲唑)和甾体(依西美坦)两大类。甾体类 AI 具有独特的雄激素样结构,较非甾体类 AI 对骨安全的影响较小。有研究证实,甾体类 AI 和非甾体类 AI 降低雌激素水平和增加骨吸收标志物水平的程度相近,但甾体类 AI 依西美坦治疗 24 周可持续增加血清骨形成标志物 I 型原胶原 N 端前肽(procollagen type I N-terminal propeptide, P I NP)水平,基线校正的

0~12 周和 0~24 周 PINP 曲线下面积显著大于阿那曲唑和来曲唑。另有临床研究显示,甾体类 AI 对早期骨密度的影响较小,且在接受双膦酸盐治疗后,骨密度上升较快(表 3)^[35]。Goss 等^[36]研究显示,应用依西美坦和阿那曲唑治疗 12 个月后,股骨颈的 BMD 变化值分别为 -0.62 和 -1.66 ,差异有统计学意义($P=0.01$)。

表 3 甾体和非甾体类 AI 对骨密度的影响

AI	股骨颈 BMD 值(g/cm^2)			
	基线	12 个月	变化值(%)	P 值
不加用双膦酸盐(无骨质疏松)				
来曲唑	0.765	0.751	-1.96	0.02
依西美坦	0.756	0.749	-0.6	-
加用双膦酸盐(有骨质疏松)				
来曲唑	0.648	0.657	1.61	-
依西美坦	0.626	0.644	2.63	0.013

注: AI: 芳香化酶抑制剂; BMD: 骨密度; -为差异无统计学意义

因此,骨丢失和骨质疏松的预防以及 AI 的合理选择有助于降低和预防骨相关事件的发生。总体而言,甾体类 AI 的早期骨安全性较好,骨丢失和骨质疏松风险评估为高度或中度危险,伴多个危险因素,可考虑选择对骨丢失影响较小的甾体类 AI 进行治疗。

(徐兵河 张频 整理)

中国乳腺癌内分泌治疗多学科管理骨安全共识专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序)

乳腺癌领域专家 曹旭晨(天津肿瘤医院乳腺外科)、陈益定(浙江医科大学附属第二医院肿瘤外科)、崔树德(河南省肿瘤医院乳腺外科)、顾林(天津肿瘤医院乳腺外科)、金锋(中国医科大学附属第一医院乳腺外科)、厉红元(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科)、廖宁(广东省人民医院乳腺外科)、刘健(福建省肿瘤医院肿瘤内科)、马飞(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科)、邵志敏(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、盛凌(第二军医大学附属长海医院乳腺外科)、孙强(北京协和医院乳腺外科)、王川(福建医科大学附属协和医院乳腺外科)、王海波(青岛大学附属医院乳腺癌中心)、王殊(北京大学附属人民医院乳腺外科)、王树森(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王水(江苏省人民医院乳腺外科)、王晓稼(浙江省肿瘤医院肿瘤内科)、王永胜(山东省肿瘤医院乳腺外科)、吴灵(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、徐兵河(中国医学科学院肿瘤医院内科)、杨俊兰(中国人民解放军总医院肿瘤内科)、张宏伟(复旦大学附属中山医院乳腺外科)、张瑾(天津肿瘤医院乳腺外科)、张频(中国医学科学院肿瘤医院内科)、朱丽(交通大学附属瑞金医院乳腺外科)

骨科、内分泌、妇科领域专家 丁悦(中山大学孙逸仙纪念医院骨科)、林华(南京鼓楼医院骨科)、王亮(解放军第三〇九医院骨科中

心) 夏维波(北京协和医院内分泌科)、郁奇(北京协和医院生殖内分泌科)

参 考 文 献

- [1] Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, et al. Bone loss and bone size after menopause[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(4):327-334.
- [2] Chen Z, Maricic M, Pettinger M, et al. Osteoporosis and rate of bone loss among postmenopausal survivors of breast cancer[J]. *Cancer*, 2005, 104(7):1520-1530.
- [3] Chen Z, Maricic M, Aragaki AK, et al. Fracture risk increases after diagnosis of breast or other cancers in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(4):527-536.
- [4] 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治指南(2011年)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4(1):2-17.
- [5] Guise TA. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy[J]. *Oncologist*, 2006, 11(10):1121-1131.
- [6] Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(8):1407-1416.
- [7] Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(7):1051-1057.
- [8] Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(30):3665-3674.
- [9] Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9324):2131-2139.
- [10] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(26):2747-2757.
- [11] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(11):1081-1092.
- [12] Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergrup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(2):119-127.
- [13] Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 3):iii124-137.
- [14] Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(Suppl 3):1-37.
- [15] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group[J]. *Osteoporos Int*, 1994, 4(6):368-381.
- [16] Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and treatment of osteoporosis [EB/OL]. https://www.icsi.org/guidelines_-_more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_musculoskeletal_guidelines/osteoporosis/.
- [17] Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(Suppl 3):S1-50.
- [18] Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs[J]. *Osteoporos Int*, 2000, 11(Suppl 6):S66-76.
- [19] Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4):1415-1423.
- [20] Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(2):122-192.
- [21] Harris ST, Reginster JY, Harley C, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study[J]. *Bone*, 2009, 44(5):758-765.
- [22] Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates[J]. *Endocr Pract*, 2006, 12(5):522-528.
- [23] Hoer A, Seidlitz C, Gothe H, et al. Influence on persistence and adherence with oral bisphosphonates on fracture rates in osteoporosis[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2009, 3:25-30.
- [24] Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion[J]. *Cancer*, 2004, 100(1):36-43.
- [25] Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results [J]. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9(2):77-85.
- [26] 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.
- [27] Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group [J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(Suppl 1):S3-18.
- [28] Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer: a consensus paper of the Belgian Bone Club [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(11):1439-1450.
- [29] Hadji P, Aapro MS, Body JJ, 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.
- [30] Bundred NJ, Campbell ID, 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.
- [31] Hampson G, Fogelman I. Clinical role of bisphosphonate therapy [J]. *Int J Womens Health*, 2012, 4:455-469.
- [32] Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(10):1060-1096.
- [33] Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(14):3306-3311.
- [34] Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2):107-118.
- [35] Servitja S, Nogués X, Prieto-Alhambra D, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer [J]. *Breast*, 2012, 21(1):95-101.
- [36] Goss PE, Hershman DL, Cheung AM, et al. Effects of adjuvant exemestane versus anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA.27B): a companion analysis of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4):474-482.