

乳腺癌骨健康全周期管理规范(2024)

摘要

乳腺癌骨健康管理贯穿患者治疗的全周期。早期乳腺癌在辅助治疗过程中需要注意预防治疗引起的骨丢失，辅助应用骨改良药物则有助于改善部分患者的预后，而晚期骨转移患者应给予多学科综合治疗，并应用骨改良药物帮助预防骨相关不良事件。因此，无论早期还是晚期患者的治疗，都需要对骨健康给予重视，制定恰当的治疗策略，并处理好药物不良反应。良好的骨健康管理，将有助于改善患者的生活质量和生存。国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会组织相关专家，基于循证医学证据，深入探讨乳腺癌骨健康的全周期管理，详细阐述了早期乳腺癌肿瘤治疗所致骨丢失的风险分级和治疗策略、辅助应用骨改良药物的适用人群和获益、晚期乳腺癌骨转移的诊疗以及骨改良药物不良反应的处理方法，为临床提供合理建议，以指导临床医师更好地应对临床中的骨健康问题。

【关键词】 乳腺癌； 骨健康； 骨改良药物

乳腺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤[1]。随着早期筛查的普及和综合治疗水平的提高，乳腺癌的5年生存率逐年上升，国家癌症中心数据显示，中国乳腺癌患者的5年生存率超过83%[2]。随着乳腺癌患者生存期的不断延长，乳腺癌患者的骨健康管理愈发重要，乳腺癌骨健康全周期规范化管理势在必行。

乳腺癌骨健康全周期规范化管理包括早期乳腺癌患者骨健康管理、晚期乳

腺癌患者骨健康管理以及骨改良药物安全性管理。早期乳腺癌患者骨健康管理主要包括防治骨丢失和预防骨转移、辅助应用骨改良药物带来生存获益。发生骨转移的晚期乳腺癌患者，骨健康管理的主要目标是防治骨相关事件(skeletal related events,SREs),提高生活质量[3]。而合理应用骨改良药物，正确认识和处理药物不良反应则贯穿骨健康管理始终。

目前，国内外尚无乳腺癌骨健康系统的管理方案及规范的诊疗建议。为进一步改善乳腺癌患者的预后，提高患者生存及生活质量，中国乳腺癌诊疗领域专家携手放疗科、骨科及其他相关科室的众多专家，结合国内外最新指南及循证医学证据，制订《乳腺癌骨健康规范化管理规范》，以期为乳腺癌患者骨健康管理提供参考依据及诊疗规范。

01早期乳腺癌患者骨健康管理

早期乳腺癌患者骨健康管理包括防治肿瘤治疗引起的骨丢失 (cancer treatmentinduced bone loss,CTIBL) 和预防骨转移、改善生存获益两部分。

一、骨改良药物用于早期乳腺癌患者防治 CTIBL

(一) 概述

乳腺癌患者中80%为早期乳腺癌，化疗和内分泌治疗是重要的治疗组成部分

分。乳腺癌患者在接受化疗、芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor,AI) 治疗、卵巢去势等治疗后常引起骨丢失, 被称为CTIBL。防治骨丢失在早期乳腺癌患者骨健康管理中显得尤为重要。骨从出生前开始生长, 30岁时女性的骨会达到最大强度和密度的95%以上, 此后骨仅会有极轻微的变化, 直到绝经期因雌激素水平的迅速下降造成大量骨丢失。雌激素对骨量具有重要的保护作用。雌激素能够增加成骨细胞的功能, 诱导破骨细胞凋亡, 抑制骨吸收。绝经后妇女雌激素水平迅速下降, 引起破骨细胞分化加快、促进破骨细胞形成并增强其活性, 加快骨丢失。尤其是绝经10年内, 雌激素缺乏引起的快速骨丢失每年为2%~3% [4-5], 这导致患者骨密度 (bone mineral density,BMD)逐年下降, 容易出现骨质疏松和骨折 [6]。而当患者接受内分泌治疗或化疗等抗肿瘤治疗时, 骨丢失会进一步加速。研究显示接受AI治疗的乳腺癌患者脊柱骨量丢失率为每年2.2%~2.6%, 髌部为1.7%~2.2% [7-8]。骨丢失会导致骨折风险增加, 进而影响患者的生活质量和生存。如髌关节发生骨折, 1年的死亡率高达33%, 约50%的生存者致残 [4]; 脊柱骨折后12个月的生存率女性为86.5%, 5年生存率为56.5% [9]。同时, 相关治疗不仅会给患者带来沉重的经济负担和心理压力, 也会给社会带来显著的经济负担。因此, 临床医师应常规对相应患者的骨健康进行评估, 做好CTIBL 的防治工作。

(二) CTIBL 的影响因素

绝经前患者的卵巢功能抑制 (ovarian function suppression, OFS) 治疗、

绝经后患者的 AI 治疗、化疗、卵巢放疗及卵巢切除等去势治疗均会导致患者体内雌激素水平显著下降，造成骨丢失。其中，OFS 和 AI 治疗是导致骨丢失最主要的因素。对于绝经前患者，OFS 治疗能够有效降低血清雌激素水平，使患者的雌激素水平达到绝经后状态；对于绝经后患者，AI 治疗会进一步降低患者的内源性雌激素水平，二者均会导致患者骨丢失加速[10-11]，骨折风险增加。绝经前乳腺癌患者接受OFS 治疗2年，腰椎 BMD 较基线下降10.5%，股骨颈 BMD 下降6.4%[12]。如果是45岁前发生早绝经的女性，BMD 下降更快，平均每年 BMD 减少3%~4% [13]。绝经后乳腺癌患者接受AI治疗，骨折风险较未治疗患者增加17% [14]；接受延长内分泌治疗的患者，发生临床骨折的概率是没有接受治疗或仅接受安慰剂治疗患者的1.34倍[15]。除肿瘤治疗相关因素外，还有其他一些因素会影响到患者骨健康，如不良生活习惯、性腺功能减退症在内的多种内分泌系统疾病、风湿免疫性疾病、影响钙和维生素 D 吸收和代谢的消化系统和肾脏疾病等基础疾病，而糖皮质激素、过量的甲状腺激素等药物，也会引起骨丢失[16-17]，临床治疗应对此予以关注。

(三) 骨骼和骨代谢的评估

1. 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。检测 BMD 的通用方法是双能X 射线吸收法 (dual energy Xray absorptiometry,DXA)，其主要测量部位是中轴骨，包括正位腰椎和股骨(髌骨)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处作为测量部位[18]。

2. 骨折风险评估工具：除 BMD 外，欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 骨健康指南和美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 指南还推荐 FRAX (the WHO fracture risk assessment tool, www.shef.ac.uk/FRAX/, 亦可下载APP 使用) 作为评估工具，量化早期乳腺癌发生骨质疏松性骨折的风险[19- 20]。FRAX 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骨折事件风险，数据也适用于中国绝经后女性[21]。但是，FRAX 工具并未将抗肿瘤治疗纳入到特定风险因素，对绝经后乳腺癌患者骨丢失的影响可能存在低估，使用时需要结合乳腺癌患者的疾病和治疗来综合考虑骨折风险。

3. 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，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碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP)、I 型原胶原氨基端前肽 (procollagen type I Nterminal propeptide, PINP) 和骨钙素等，可反映成骨细胞活性及骨形成能力；骨吸收标志物有I 型胶原氨基末端肽 (N-telopeptide of type I collagen, NTX)、I型胶原羧基末端肽(C

-terminal telopeptide of type I collagen, CTX) 和吡啶啉交联肽等, 可反映破骨细胞的活性及骨吸收水平。在双膦酸盐或者地舒单抗等治疗骨丢失时, 可以应用骨转换指标监测治疗反应[22]。有条件的医院, 可以对生化标志物进行监测[21]。

4. 骨丢失和骨质疏松的风险分级: 根据 BMD、FRAX 工具和临床因素, CTIBL 导致骨折的风险分级见表1。

表1 肿瘤治疗引起的骨丢失 (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值>-1.0且无计划或未使用芳香化酶抑制剂(AI)治疗
中危	(1) T值>-1.0且计划或正在使用AI治疗。(2) -2.5<T值<-1.0且无计划或未使用AI治疗。满足以上2条中任一条即可判定
高危	(1) 髌部或椎体脆性骨折。(2) DXA测定中轴骨骨密度或烧骨远端13骨密度T值<-2.5。(3) 骨密度测量符合骨量减少(骨密度-2.5<T值<-1.0), 且具备以下高危因素之一: ①计划或正在使用AI治疗; ②肱骨近端, 骨盆或前臂远端脆性骨折FRAX®计算未来10年髌部骨折风险>3%, 或任何主要骨质疏松性骨折发生风险>20%。满足以上3条中任一条即可判定

注: DXA为双能X线吸收法; FRAX为WHO骨折风险评估工具

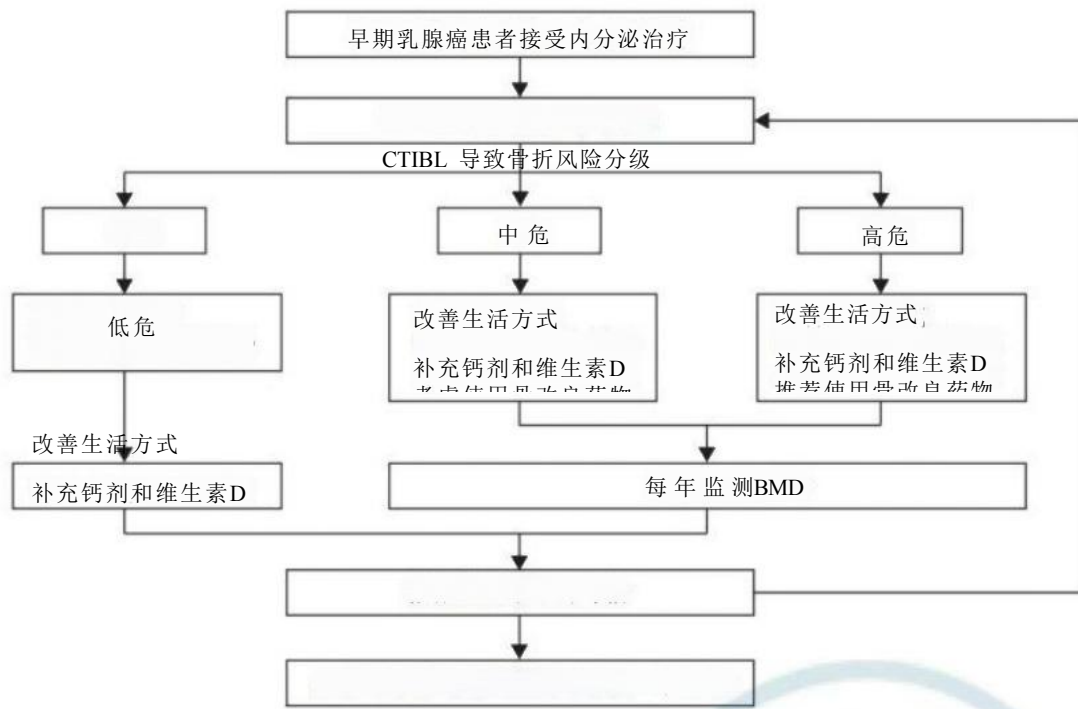
(四) 早期乳腺癌患者 CTIBL 的预防和治疗

1. 预防和治疗策略:

(1) 低危患者: 建议改善生活方式、补充钙剂和维生素D。

(2) 中危患者：建议改善生活方式、补充钙剂和维生素 D，考虑使用骨改良药物。

(3) 高危患者：建议改善生活方式、补充钙剂和维生素 D，同时使用骨改良药物。早期乳腺癌 CTIBL 的预防和治疗临床推荐路径见图1。



注：CTIBL 为肿瘤治疗引起的骨丢失；BMD 为骨密度

图 1 早期乳腺癌CTIBL 预防和治疗临床推荐路径

2. 预防和治疗的具體内容：

(1) 改善生活方式：所有患者均应改善生活方式，生活方式的干预是早期乳腺癌患者防治 CTIBL 的基础[21, 23]。①调整饮食结构：建议摄入含钙丰富的食物，增加多种蔬菜、水果摄入，选择全谷物或高纤维食物，每周至少食用两次鱼，限制反式不饱和脂肪酸、饱和脂肪酸、酒精、胆固醇和糖的摄入，避免过量饮用咖啡和碳酸饮料；②运动：每周至少坚持 150min 中等强度的有氧运动，如慢跑、走路、游泳、骑车、跳舞等，绝经后女性应每周至少进行两次肌肉张力锻炼，但要注意防止跌倒和身体撞击[21]。可增加光照以促进体内维生素 D 的合成；③减重或保持体重：通过运动、控制饮食和行为训练维持或减轻体重，保持体质指数(body

mass index,BMI) ≥ 20 kg/m²且 ≤ 24 kg/m², 且腰围 < 80 cm;④ 戒烟戒酒: 因为抽烟会增加骨质疏松的风险, 酒精的摄入也会影响患者的BMD。 鼓励患者不吸烟、避免吸二手烟、戒酒。

(2) 补充钙与维生素 D: ① 钙剂: 充足的钙有助于减少骨丢失、促进骨矿化、维护骨骼健康。国际骨质疏松基金会建议绝经后女性每天摄入元素钙1300mg [24]。 中国居民膳食营养素参考摄入量建议: 50岁以上中老年推荐每日元素钙摄入量为1000~1200 mg, 可耐受的最高摄入量为2000 mg。营养调查显示我国居民每日膳食约摄入元素钙400mg, 故尚需补充元素钙500~600 mg/d。 常选择的钙剂为碳酸钙和枸橼酸钙。碳酸钙含钙量高, 吸收率好, 溶于胃酸, 常见不良反应为上腹不适、便秘、高钙血症、高钙尿症等。枸橼酸钙含钙量相对较低, 水溶性好, 溶解不依赖于胃酸, 胃肠道刺激小, 不易形成肾结石, 适用于胃酸缺乏和有肾结石风险的患者。补钙需适量, 避免超大剂量补钙增加肾结石和心血管疾病的风险。高钙血症和高钙尿症时应避免使用钙剂。在CTIBL防治中, 钙剂应与其他药物联合使用 [25]; ② 维生素 D: 维生素 D 可以促进钙的吸收, 有助于维持骨骼健康、保持肌力、改善平衡能力、降低骨折风险。维生素 D 缺乏或不足者可尝试每日口服维生素 D 31000~2000 U, 以维持血清25羟维生素 D 水平在30 μ g/L 以上 [26]。使用活性维生素 D 或其类似物并不能纠正维生素 D 缺乏或不足; 不建议单次口服超大剂量普通维生素 D 作为补充 [18] 。

(3) 骨改良药物: ① 作用机制: 骨改良药物包括双膦酸盐和地舒单抗。

双膦酸盐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，加强 BMD[25]。不同的双膦酸盐对 BMD 和骨吸收的改善以及对骨折的预防力度均有不同[23]。地舒单抗是一种完全人源化单克隆抗体(免疫球蛋白G2 单抗)，能特异性地与靶向核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand,RANKL)相结合，通过干扰 RANKL 蛋白活化，阻断RANK与 RANKL之间的相互作用，通过抑制破骨细胞前体向破骨细胞转化，从而抑制破骨细胞形成、功能和存活，降低骨吸收，增加 BMD 和骨强度[27]；②药物及用法：双膦酸盐有口服制剂和静脉制剂。口服制剂包括阿仑膦酸钠、利塞膦酸钠等，服用时对饮食和体位都具有严格要求，依从性较低，70%的患者在第1年就中断了治疗[28-29]，而中断治疗会影响药物疗效，骨折发生率显著高于坚持用药的患者[30]。故口服双膦酸盐治疗需关注患者依从性，不能坚持服药者应及时调整药物，改为静脉或皮下用药。静脉制剂为唑来膦酸和伊班膦酸，其中唑来膦酸最为常用[31]。地舒单抗只有皮下注射一种剂型。常用的骨改良药物及用法见表2；③用药时长：应根据患者的辅助内分泌治疗时长和绝对骨折风险综合判断。如辅助内分泌治疗计划为5年，在可能的情况下可持续治疗至AI结束[32-33]。对于辅助内分泌治疗超过5年的患者，需要对骨折风险与长期治疗的潜在不良反应进行个体化风险-效益评估。如骨折风险仍高，则治疗可适当延长[18, 34]。

表2 预防和治疗早期乳腺癌CTIBL的常用骨改良药物

药品名称	用法用量
阿仑膦酸钠	70mg/片，每周1片，口服，清晨空腹服用，服药后30min内保持直立体位，避免平卧，30min后再摄入其他食物和药物
利塞膦酸钠	35mg/片，每周1片；5mg/片.每次1片，每日1次，口服，服用方法同阿仑膦酸钠
伊班膦酸钠	(1)片剂：150mg/片.每月1片.口服，服用方法同阿仑膦酸钠；(2)注射剂：2mg静脉滴注.每3个月1次
唑来膦酸	4 mg静脉滴注，每6个月1次；亦可考虑5mg静脉滴注，每年1次
地舒单抗	60mg皮下注射，每6个月1次

注: CTIBL为肿瘤治疗引起的骨丢失

(五) 早期乳腺癌患者 CTIBL 的预防和治疗的注意事项

1. BMD 和骨生化标志物的监测：在开始 OFS 或 AI 治疗前，应常规检测 BMD。对于仅需补充钙剂和维生素D 的患者，可以每1~2年评估危险因素及 BMD；对于应用骨改良药物的患者，应该每年评估 BMD，甚至可以酌情提高 BMD 监测频率，每6~12个月进行检测[35]。此外，骨生化标志物的变化明显早于 BMD，如条件允许，可以在治疗前检测骨生化标志物的基线水平，并在治疗过程中每隔3~6个月复查，动态了解其变化，辅助判断药物疗效及患者治疗的依从性[18]。

2. OFS 患者的处理：绝经前女性如果因接受化疗或卵巢去势治疗，导致 OFS，骨丢失会在 OFS 的6个月后出现并且在12 个月之后加快[11]。TEXT-SOFT 研究显示，绝经前卵巢抑制联合他莫昔芬或 AI均观察到骨质疏松和骨折，二者发生率在联合 AI 组和联合他莫昔芬组之间差异无统计学意义[36]。因此，对于接受卵巢抑制的患者，应评估 BMD 和危险因素，符合要求者应给予骨改良药物治疗。

3. 地舒单抗停药后的反弹性骨吸收增加：有数据显示，地舒单抗停药后，BMD 迅速下降，椎体骨折发生率较未用药组增加，原因可能是因为停药后骨吸收反弹性增加[37]。因此，在停用地舒单抗后，应序贯双膦酸盐或其他药物，以防止 BMD 下降或骨折风险增加[20]。

4. 内分泌药物选择：内分泌治疗的药物选择上，建议选择对骨安全影响较小的内分泌药物，以降低骨安全问题的发生。选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulator, SERM)对骨丢失的影响小于 AI，故而这一类药物如三苯氧胺、托瑞米芬是可选用的药物。而在 AI 类

药物中，甾体类 AI (依西美坦) 具有独特的雄激素样结构，较非甾体类 AI (阿那曲唑和来曲唑) 对骨安全的影响较小，且在接受双膦酸盐治疗后，BMD 上升较快[38-39]，亦可选择。因此，高危患者如需更换内分泌治疗的药物，SERM 类药物或甾体类 AI 均可考虑。

二、早期乳腺癌术后辅助应用骨改良药物预防骨转移、改善生存获益

(一) 概述

早期乳腺癌的预后总体较好，5年生存率可达83.2%，但晚期乳腺癌的预后相对较差，5年生存率仅20%[40]。骨是乳腺癌患者最常见的转移部位[41]。一项纳入7000多例早期乳腺癌患者的观察研究发现，经过8.4年的随访后有22%的患者出现了骨转移[42]。早期乳腺癌患者发生骨转移后生存期及5年生存率会明显下降[43]。而骨改良药物用于早期乳腺癌患者术后辅助治疗，能够帮助预防骨转移、降低复发风险，甚至在一定程度上带来生存获益，因而受到了关注。早期乳腺癌辅助治疗中应用双膦酸盐预防骨转移、改善生存获益临床推荐路径见图2。

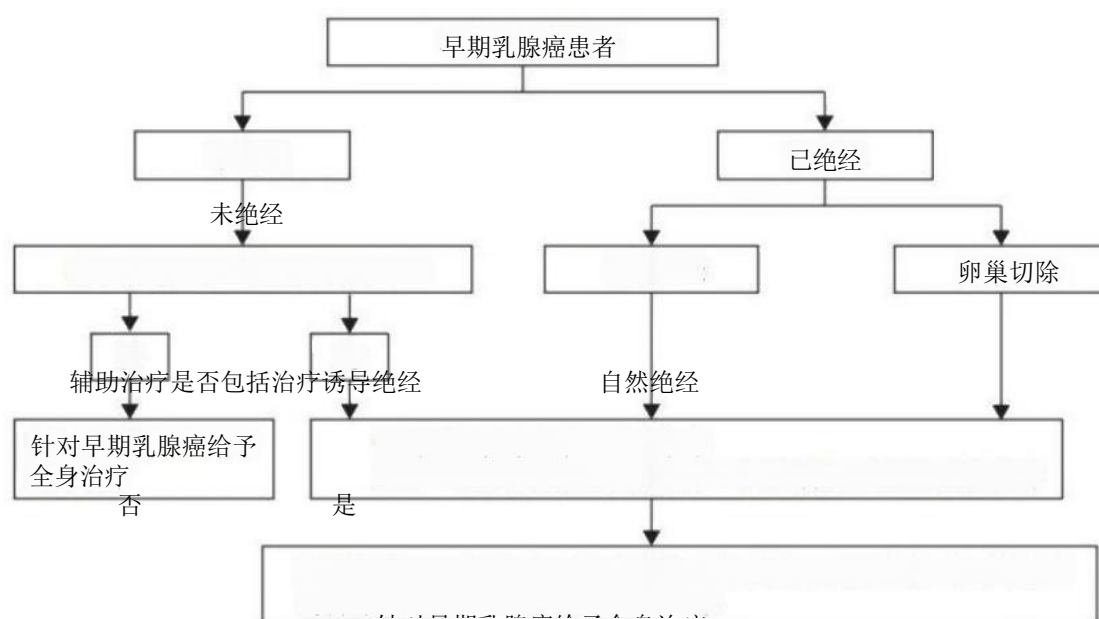


图2 早期乳腺癌辅助治疗中应用双膦酸盐预防骨转移、改善生存获益临床推荐路径

(二) 乳腺癌术后辅助应用骨改良药物

1. 作用机制：肿瘤细胞产生细胞因子和生长因子，刺激破骨细胞生成，诱导骨吸收增加和骨基质释放生长因子。骨基质释放生长因子刺激肿瘤细胞的增殖、迁移和血管生成，而骨改良药物可以通过抑制破骨细胞生成和骨吸收来打破这种恶性循环[44]。除了对破骨细胞和骨微环境的作用之外，基础研究还提示骨改良药物具有一定的抗肿瘤活性。如唑来膦酸能够使甲羟戊酸代谢产物(IPP/Appp1) 在细胞内蓄积，激活 $\gamma\delta$ T 细胞，通过分泌 γ 干扰素和穿孔素杀伤肿瘤细胞[45]；此外，唑来膦酸还可通过降低肿瘤微血管密度，发挥抗肿瘤作用[46]。

2. 骨改良药物预防早期乳腺癌骨转移、改善生存获益：双膦酸盐为早期乳腺癌带来的预防骨转移及生存获益, 主要集中于绝经后和绝经前接受 OFS 治疗的患者。早期乳腺癌试验协作组(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG)开展了一项关于双膦酸盐辅助治疗早期乳腺癌的荟萃分析[47], 共入组18766 例患者, 使用唑来膦酸的患者9290例、伊班膦酸3072例, 双膦酸盐中位治疗时长3.4年。结果发现几乎所有的获益都集中在绝经后或药物诱导绝经的患者, 辅助应用双膦酸盐可以显著降低这部分患者的骨转移发生率($P < 0.001$) 和乳腺癌死亡率($P = 0.002$)。地舒单抗在早期乳腺癌预防骨转移和改善生存方面的疗效存在一定争议。ABCSG-18 研究显示, 对于早期激素受体(hormone receptor, HR)+乳腺癌, 与安慰剂相比地舒单抗可改善无病生存期(DFS)

($P=0.02$), 对无骨转移生存(bone metastasis-free survival, BMFS)有改善趋势($P=0.05$), 但两组总生存率差异无统计学意义($P=0.06$) [48]。在另外一项大型III期随机对照研究 D-CARE 研究中, 使用了更高剂量的地舒单抗和更高的用药频率, 地舒单抗组和安慰剂对照组之间 BMFS ($P=0.70$) 和 DFS ($P=0.57$) 差异均无统计学意义 [49]。双膦酸盐及地舒单抗辅助治疗早期乳腺癌的临床研究见附录1 (扫描本文首页二维码可查阅) [15, 49, 52-57]。

3. 用药推荐:

(1) 使用人群: 所有绝经后(自然绝经或治疗诱导绝经)的原发乳腺癌患者, 无论 HR 和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的状态如何, 都应考虑辅助应用双膦酸盐的获益 [50]。最终的应用应综合分析患者的疾病特征、复发风险、预期寿命、药物不良反应、患者偏好等因素, 权衡潜在的获益和风险后确定。英国国家医疗服务体系(National Health Service)的 PREDICT工具(<https://breast.predict.nhs.uk/>)能够评估辅助应用双膦酸盐的获益, 如辅助应用双膦酸盐后死亡率的降低情况, 帮助共同制定治疗决策 [50-51];

(2) 使用时机: 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个月内开始使用双膦酸盐;

(3) 药物选择及推荐用法用量：①唑来膦酸：4mg，每6个月1次，持

续 3 ~ 5 年 或 4mg 每3个月1次持续2年②氯膦酸口服：1600 mg/d，持续2~3年。在药物选择方面，唑来膦酸的临床证据最为充分，因不良反应而中止治疗的人数少于口服制剂[52]，故而是首选用药。氯膦酸作为口服制剂亦可作为选择[47， 52]。主要注意的是，部分患者可能同时接受辅助双膦酸盐和防治 CTIBL的治疗，如二者用药有冲突，以用药频率高、持续时间长的治疗为准；

(4) 骨改良药物辅助治疗早期乳腺癌的临床应用情况：2023 年圣加仑 (St. Gallen) 国际乳腺癌会议上，80%专家支持在绝经后全体或有选择的部分人群中使用双膦酸盐，但仅有42.6%在临床实践中常规使用双膦酸盐[58]。而在2023 年中华乳腺肿瘤论坛上，76%的专家支持在早期乳腺癌患者辅助治疗中使用骨改良药物，76%的专家首选的骨改良药物是唑来膦酸或其他双膦酸盐。虽然众多指南和专家共识声明都认为在绝经后的早期乳腺癌患者中应使用辅助双膦酸盐治疗[3, 20, 50, 58-60]，但临床实践中双膦酸盐的使用率仍比较低。临床医师可权衡患者使用双膦酸盐辅助治疗的利弊，并与患者进行充分沟通，制定临床治疗决策。

02、 乳腺癌骨转移患者骨健康管理

一、概述

骨骼、尤其是中轴骨，是乳腺癌最常见和最早发生的转移部位[6163]。

新诊断为晚期乳腺癌的患者中50%有骨转移[52],而在全部晚期乳腺癌患者中,骨转移的发生率高达75%[64],且 Luminal 型乳腺癌较其他亚型更易发生骨转移[65]。骨转移一旦发生,将会影响到患者的生存。即便是对于仅有骨转移的患者,报道的中位生存期依然不容乐观,为26个月~4年[66,67]。乳腺癌骨转移一旦发生,最常见的并发症为 SREs,不仅会降低患者的生活质量,而且影响患者的长期生存[20]。有研究对35912例乳腺癌患者随访了8年,发现乳腺癌骨转移患者发生 SREs 后,生存期较没有发生 SREs 的患者显著缩短[68]。因此,早期诊断和治疗骨转移,降低或延缓 SREs 的发生,对患者的生存和生活质量都具有重要价值。

二、乳腺癌骨转移的临床表现

乳腺癌骨转移在临床上主要以单发或多发的溶骨性病变为主,15%~20%的患者以成骨性病变为主,还有少部分患者为成骨溶骨混合性病变[48]。随着骨转移的发生,往往会出现 SREs。SREs 是指骨痛、病理性骨折、椎体塌陷、脊髓压迫以及高钙血症等,也包括为了预防和治疗 SREs 而进行的骨放疗和骨手术。丹麦一项研究显示, SREs 的发生率在首次诊断骨转移的第1年最高,可高达38.5%[69];韩国一项为期12年的队列研究显示,乳腺癌患者 SREs 的累积发生率为47%[70]。骨痛是最常见的 SREs,可见于80%的骨转移患者[65,71]。高钙血症是最致命的 SREs,并与预后不良相关,溶骨性病变有10%~30%患者会发生高钙血症[72]。

严重的高钙血症会导致患者出现身体不适、恶心、嗜睡、肌肉无力、心血管和肾功能障碍、意识混乱和昏迷[73-74]。病理性骨折发生率为17%~50%，出现相对较晚，可导致疼痛、畸形、行动不便、瘫痪和死亡[74]。10%的患者会因脊柱结构不稳导致脊髓压迫[75]，严重时可导致运动和感觉功能障碍、失禁、神经根疼痛和瘫痪[76]。

三、乳腺癌骨转移的诊断

早期诊断对于乳腺癌分期、SREs 的预防和治疗都很重要，有助减少和缓解 SREs 对患者的不良影响。当患者出现以下情况时，需怀疑是否出现骨转移：

- (1) 骨痛或骨折；
- (2) 脊髓或神经受压症状；
- (3) 血碱性磷酸酶升高；
- (4) 高钙血症[76]。

乳腺癌骨转移的诊断需要结合病史、症状、体征、实验室检查等共同判断，

影像学检查是主要的诊断手段，必要时可以进行骨活检。

(一)放射性核素骨扫描(emission computed tomography,ECT)

骨扫描是筛查骨转移最常用的检测方法，优点是可以对全身骨骼进行扫描，明确骨转移灶的部位和转移灶数量，灵敏度比较高，缺点是特异性较低 [77]。推荐进行锝-99m(^{99m}Tc)-亚甲基二磷酸盐(methylenediphosphonate,MDP)放射性核素显像检查。^{99m}Tc-MDP亲骨性极强，因而对成骨性病变更为敏感，而对溶骨性病变特异性较低，易发生误诊和漏诊，造成假阴性[78]。另外，骨扫描对良性病变如退变、骨折等也会显影，可能造成假阳性。因此，骨扫描一般用于诊断广泛、多灶病变，对于可疑或单灶热点，需要结合X线平片、CT或MRI进一步确诊[78]。此外，对于一些治疗有效的患者，在头3个月内因为在修复过程中形成新骨，对于示踪剂的吸收增加(闪烁反应)，骨扫描会显示活性增加或出现新的病变，治疗6个月后，由于未成熟的新骨的增加停止，闪烁反应下降，骨扫描的表现才会显示改善，因此不建议使用骨扫描评估溶骨性病变的治疗反应[20, 78]。

(二)X线平片

X线是出现疼痛、疑似病理性骨折的首选检查方案，还可以帮助判断肿瘤属于溶骨性、成骨性还是混合性病变。其优势在于速度快，成本低，但对于早期骨转移X线灵敏度很低。对于溶骨性病变，需要直径>1cm且病变部位骨矿物质含量损失达到50%以上才有可能识别；对于单纯成骨性

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。
。如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/948105025077006066>