

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.21.027

地舒单抗用于绝经后激素受体阳性乳腺癌辅助治疗的系统评价*

周俊翔, 肖洪涛[△]

(四川省肿瘤医院<研究所>·四川省癌症防治中心·电子科技大学医学院附属肿瘤医院临床药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价地舒单抗用于绝经后激素受体阳性乳腺癌术后辅助治疗的安全性和有效性。方法 采用计算机检索 The Cochrane Library, PubMed, Embase, SinoMed 及中国知网、维普、万方数据库, 检索时限为自建库起至 2020 年 10 月, 对符合纳入标准的随机对照试验(RCT)进行质量评价, 采用 RevMan5.3.5 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 3 项 RCT 8 181 例患者。Meta 分析结果显示, 地舒单抗用于绝经后激素受体阳性乳腺癌辅助治疗的 5 年无病生存率[RR=1.01, 95% CI(0.98, 1.04), P=0.48]和无骨转移生存率[HR=0.97, 95% CI(0.82, 1.14), P=0.70]与安慰剂相似, 地舒单抗所致下颌骨坏死[RR=7.31, 95% CI(0.34, 158.30), P=0.20], 关节痛[RR=1.00, 95% CI(0.94, 1.06), P=0.96], 疲劳[RR=1.02, 95% CI(0.95, 1.09), P=0.67], 便秘[RR=0.99, 95% CI(0.90, 1.08), P=0.79], 肢体疼痛[RR=1.05, 95% CI(0.95, 1.17), P=0.31]发生率与安慰剂相似。结论 地舒单抗用于绝经后激素受体阳性乳腺癌辅助治疗的安全性较好, 但并未提高患者 5 年无病生存率和无骨转移生存率。

关键词:地舒单抗; 乳腺癌; 辅助治疗; 系统评价; Meta 分析; 安全性; 有效性

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)21-0098-05

Denosumab Injection in the Adjuvant Treatment of Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review

ZHOU Junxiang, XIAO Hongtao

(Department of Clinical Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital & Institute · Sichuan Cancer Center · The Affiliated Cancer Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To systematically evaluate the safety and efficacy of denosumab in the adjuvant treatment of postmenopausal

*基金项目: 四川省科技计划项目[2020JDTD0029]。

第一作者: 周俊翔, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学、循证药学和药物经济学, (电话)028-85420311(电子信箱)zhou-junxiang87@126.com。

[△]通信作者: 肖洪涛, 男, 博士, 主任药师, 研究方向为临床药学与肿瘤个体化药物治疗, (电子信箱)xht927@163.com。

- [13] 廖刚, 王憬, 冯熹文. 双黄连注射液联合利巴韦林治疗急性上呼吸道感染效果分析[J]. 白求恩医学杂志, 2015, 13(4): 415-416.
- [14] 徐蕾, 刘润芳. 双黄连治疗急性上呼吸道感染[J]. 医药论坛杂志, 2005, 26(13): 65-67.
- [15] 张月美. 双黄连滴注射液治疗上呼吸道感染疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(12): 1605.
- [16] 蔡周权, 钱仁荣. 双黄连滴注射液治疗急性上呼吸道感染的研究[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(8): 1118-1119.
- [17] 徐金容. 双黄连注射液治疗上呼吸道感染疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(9): 98.
- [18] 欧阳瑾, 李伟, 唐锐先. 注射用双黄连冻干粉治疗上呼吸道感染 98 例临床分析[J]. 中国医药导报, 2008, 5(31): 74-75.
- [19] 黄东, 林俊鸿. 上呼吸道感染的治疗体会[J]. 中外医疗, 2009, 28(6): 6-7.
- [20] 王慧. 双黄连治疗急性上呼吸道感染 70 例疗效观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(6): 170-171.
- [21] 崔志平, 顾万军, 薄磊. 双黄连粉针剂治疗急性上呼吸道感染疗效观察[J]. 甘肃科技, 2012, 28(11): 125-127.
- [22] 张永鹏. 注射用双黄连冻干粉治疗急性上呼吸道感染 56 例临床分析[J]. 青海医药杂志, 2012, 42(6): 25-26.
- [23] 郝丽红. 青霉素联合双黄连治疗急性呼吸道感染的临床疗效及安全性探讨[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(6): 60-62.
- [24] 梁月玲. 双黄连(冻干)粉针剂联合阿奇霉素治疗上呼吸道感染 46 例疗效观察[J]. 家庭医药·就医选药, 2016, 5(540): 50.
- [25] 赵立娟. 青霉素联合双黄连治疗急性呼吸道感染的临床疗效及药学研究[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(16): 138-139.
- [26] 汪受传. 中药针剂治疗小儿肺炎的临床评介[J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(10): 594-595.
- [27] 高春联, 苗明三. 双黄连注射液药理与临床研究分析[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3066-3070.
- [28] 牛慧玲, 马辉, 肖佳音, 等. 双黄连注射剂降压作用初探[J]. 中国药品标准, 2010, 11(4): 256-259.
- [29] 李丽. 双黄连粉针剂的临床应用与不良反应[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(2): 157.
- [30] 茹冠华, 刘磊. 双黄连粉针剂的药理作用与临床应用[J]. 黑龙江科技信息, 2013, 5(20): 40.
- [31] 刘剑英, 高丽丽. 注射用双黄连粉针剂药理作用概况[J]. 中外医疗, 2009, 28(1): 84.
- [32] 张俊华, 商洪才, 胡晶, 等. 双黄连注射剂与输液配制后微粒变化的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 156-161.
- [33] 方忠宏. 双黄连注射液与其他药物配伍出现沉淀及其分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(4): 306-307.

(收稿日期: 2021-05-11)

women with hormone receptor-positive breast cancer. **Methods** The database of Cochrane Library, PubMed, Embase, SinoMed, CNKI, VIP, and WanFang were searched to collect the related randomized controlled trials (RCTs) from the inception to October 2020, and the quality of RCTs that met the inclusion criteria was evaluated. Meta-analysis was performed by the RevMan5.3.5 software. **Results** A total of three RCTs involving 8 181 patients were included. The result of Meta-analysis showed that 5-year disease-free survival rate [$RR = 1.01, 95\% CI (0.98, 1.04), P = 0.48$], and bone metastasis-free survival rate [$HR = 0.97, 95\% CI (0.82, 1.14), P = 0.70$] were similar between adjuvant treatment with denosumab and placebo for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. The incidence of osteonecrosis of the jaw [$RR = 7.31, 95\% CI (0.34, 158.30), P = 0.20$], arthralgia [$RR = 1.00, 95\% CI (0.94, 1.06), P = 0.96$], fatigue [$RR = 1.02, 95\% CI (0.95, 1.09), P = 0.67$], constipation [$RR = 0.99, 95\% CI (0.90, 1.08), P = 0.79$], pain in extremity [$RR = 1.05, 95\% CI (0.95, 1.17), P = 0.31$] caused by denosumab and placebo was similar. **Conclusion** Denosumab is safe in the adjuvant treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer, while it does not improve the 5-year disease-free survival rate and bone metastasis-free survival rate.

Key words: denosumab; breast cancer; adjuvant treatment; systematic review; Meta-analysis; safety; efficacy

2020年,全球乳腺癌新发病例达226万例,超越肺癌成为全球第一大瘤种,但早期诊断和有效的治疗手段能大大降低乳腺癌的死亡率^[1]。75%的乳腺癌表达雌激素受体或孕激素受体,这类乳腺癌患者可从内分泌治疗中获益,减少乳腺癌复发和进展的风险,目前乳腺癌10年无复发生存率已达80%^[2-3]。乳腺癌内分泌治疗药物包括雌激素受体调节剂、芳香化酶抑制剂和促黄体生成素释放激素激动剂。芳香化酶抑制剂是绝经后激素受体阳性早期乳腺癌的标准治疗药物,其副作用包括骨质疏松症、骨质丢失和骨折风险增加。这主要是由于芳香化酶抑制剂抑制了雄激素向雌激素的转化,导致雌激素消耗,使骨密度降低和骨折风险增加^[4]。核因子- κB 受体活化因子配体(RANKL)与其在破骨细胞前体和成熟破骨细胞上的受体结合,激活并维持破骨细胞介导的骨吸收,导致骨丢失。地舒单抗为全人源化单克隆抗体,能特异性地与RANKL结合,阻断RANKL激活破骨细胞前体、破骨细胞和破骨细胞样巨细胞表面的受体RANK,通过抑制RANKL的活性,影响破骨细胞的形成和功能,抑制破骨细胞的骨吸收,增加接受内分泌治疗乳腺癌患者的骨量^[5]。2021年,美国国立综合癌症网络(NCCN)乳腺癌指南推荐地舒单抗联合化学治疗或内分泌治疗用于晚期乳腺癌伴骨转移患者,以降低骨相关事件风险^[6]。地舒单抗在早期乳腺癌术后辅助内分泌治疗中的价值尚不明确,本研究中拟采用Cochrane系统评价方法评价地舒单抗用于绝经后激素受体阳性乳腺癌辅助治疗的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型

纳入随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文,无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象

纳入标准:术后ER或/和PR阳性的非转移性乳

腺癌;绝经后女性(年龄 ≥ 60 岁;年龄 < 60 岁,且体内促卵泡激素和雌二醇水平在绝经后范围);正在接受芳香化酶抑制剂治疗;生存质量(PS)评分 ≤ 1 分。

排除标准:低钙血症;对地舒单抗过敏;骨质疏松症;使用过双膦酸盐类药物;伴有其他原发性肿瘤。

1.1.3 干预措施

治疗组采用地舒单抗辅助治疗,对照组采用安慰剂治疗。除干预措施不同外,两组其他治疗措施均相同。

1.1.4 结局指标

主要结局指标:①5年无病生存(5y-DFS)。次要结局指标:②无骨转移生存(BMFS);③下颌骨坏死(ONJ);④药品不良反应(ADR)。

1.2 检索策略

采用计算机检索The Cochrane Library, PubMed, Embase, SinoMed及中国知网、维普、万方数据库,检索时间为自建库起至2020年10月。英文检索词采用“Denosumab”“AMG 162”“adjuvant”“Breast Neoplasms”“Breast Tumor*”“Breast Cancer”“Mammary Cancer*”“randomized controlled trial”及其同名异形词,中文检索词为“地舒单抗”“地诺单抗”“乳腺癌”“乳腺肿瘤”“辅助”“随机”“对照”“盲法”。

1.3 文献筛选、数据提取和质量评价

由2名研究人员独立进行文献筛选和数据提取,并进行交叉核对,若遇分歧则由第三方讨论解决。数据提取内容:受试人群的基线特征、干预措施、结局指标、方法学质量信息、研究结果。文献质量评价根据Cochrane系统评价手册5.1.0^[7]进行,评价项目包括随机序列产生、分配隐藏、研究者和受试者设盲、结果测量人员设盲、不完整资料说明、选择性报道结果、其他偏倚。每项指标按发生偏倚由高到低的可能性分为High, Unclear, Low。High为纳入研究未实施或实施方法不正确,发生偏倚风险可能性大;Unclear为根据纳入研究信息不能判断实施情况,发生偏倚风险可能性未知;Low为纳入

研究实施方法正确,发生偏倚风险可能性小。

1.4 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3.5 软件进行 Meta 分析。离散型变量采用相对危险度 (RR) 和 95% 置信区间 (95% CI) 表示效应量的大小,生存资料采用风险比 (HR) 和 95% CI 表示效应量大小。采用 χ^2 检验分析合并研究间是否存在统计学异质性,检验水准 $\alpha=0.10^{[8]}$ 。 $P>0.10$, $I^2<50\%$ 时,表明各研究间同质性较好,采用固定效应模型分析; $P<0.10$, $I^2>50\%$ 时,表明各研究间异质性较大,分析产生异质性的因素,如临床异质性或方法学异质性等,若去除后异质性仍存在,则采用随机效应模型分析。常见 ADR 计算多出现 1 例不利结果需要观察的人数 (NNH)^[9]。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究基本特征与质量评价

按检索策略进行检索,共检索到文献 201 篇。排除综述、干预措施不符、非 RCT、个案报道等,初步筛选出可能符合纳入标准的文献 22 篇,通过阅读全文,最终纳入符合标准的文献 3 篇^[10-12],均为英文文献,共 8 181 例患者。纳入研究的基本特征见表 1,质量评价见表 2。

2.2 Meta 分析结果

5y-DFS:2 项研究^[10-11](共计 7 929 例患者)报道了 5y-DFS,各研究间无统计学异质性 ($P=0.16$, $I^2=49\%$),则采用固定效应模型分析。结果显示,地舒单抗与安慰剂疗效相似 [$RR=1.01$, 95% CI (0.98, 1.04), $P=0.48$]。详见图 1。

BMFS:1 项研究^[11](共 4 509 例患者)报道了 BMFS,地舒单抗组 292 例 (12.94%) 发生了骨转移相关事件,安慰剂组 305 例 (13.54%) 发生了骨转移相关事件,两组 BMFS 差异无统计学意义 [$HR=0.97$, 95% CI (0.82, 1.14), $P=0.70$]。其中,地舒单抗组有 136 例 (6.03%) 发生骨转移相关死亡,安慰剂组为 116 例 (5.15%)。

ONJ:2 项研究^[10-11](共计 7 929 例患者)报道了 ONJ,各研究间有统计学异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=96\%$),采用随机效应模型分析。结果显示,地舒单抗与安慰剂间差异无统计学意义 [$RR=7.31$, 95% CI (0.34, 158.30), $P=0.20$];地舒单抗导致患者 ONJ 发生率为 3.58%,安慰剂组为 0.38%,NNH 为 32。详见图 2。

ADR:3 项研究^[10-12](共计 8 181 例患者)报道了关

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 The basic characteristics of the included studies

纳入研究	病例数		干预措施		疗程 (年)	结局指标
	T	C	T	C		
GNANT 2019 ^[10]	1 711	1 709	地舒单抗 60 mg, ih, 每 6 个月 1 次	安慰剂, ih, 每 6 个月 1 次	5	①③④
COLEMAN 2020 ^[11]	2 256	2 253	地舒单抗 120 mg, ih, 每 4 周 1 次 (共 6 次), 每 3 个月 1 次 (共 18 次)	安慰剂, ih, 每 4 周 1 次 (共 6 次), 每 3 个月 1 次 (共 18 次)	5	①②③④
ELLIS 2008 ^[12]	127	125	地舒单抗 60 mg, ih, 每 6 个月 1 次	安慰剂, ih, 每 6 个月 1 次	2	④

注:T 为治疗组,C 为对照组,ih 为皮下注射。

Note:T is the treatment group; C is the control group. ih refers to hypodermic injection.

表 2 纳入研究的质量评价

Tab. 2 Quality assessment of the included studies

纳入研究	随机序列产生	分配隐藏	研究者和受试者设盲	结果测量人员设盲	不完整资料说明	选择性报道结果	其他偏倚
GNANT 2019 ^[10]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
COLEMAN 2020 ^[11]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
ELLIS 2008 ^[12]	Low	Low	Unclear	Unclear	Low	Low	High

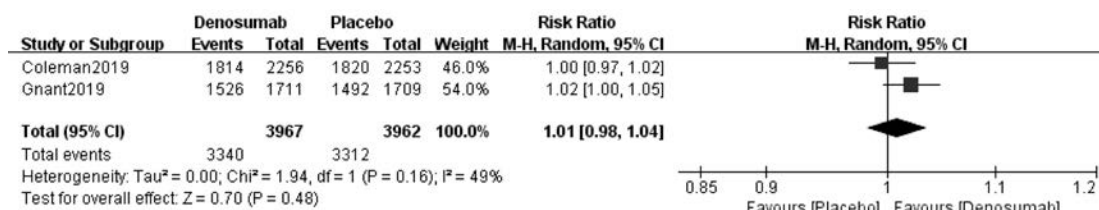


图 1 地舒单抗用于绝经后激素受体阳性乳腺癌辅助治疗 5 年无病生存 Meta 分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis forest plot: The 5-year disease-free survival rate in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer received adjuvant treatment with denosumab

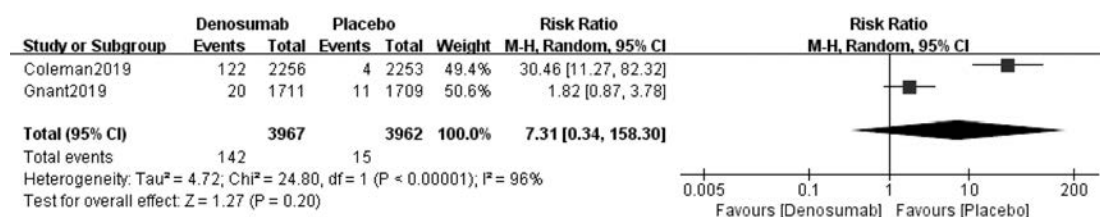


图 2 地舒单抗用于绝经后激素受体阳性乳腺癌辅助治疗颌骨坏死 Meta 分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis forest plot: The incidence of osteonecrosis of the jaw in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer received adjuvant treatment with denosumab

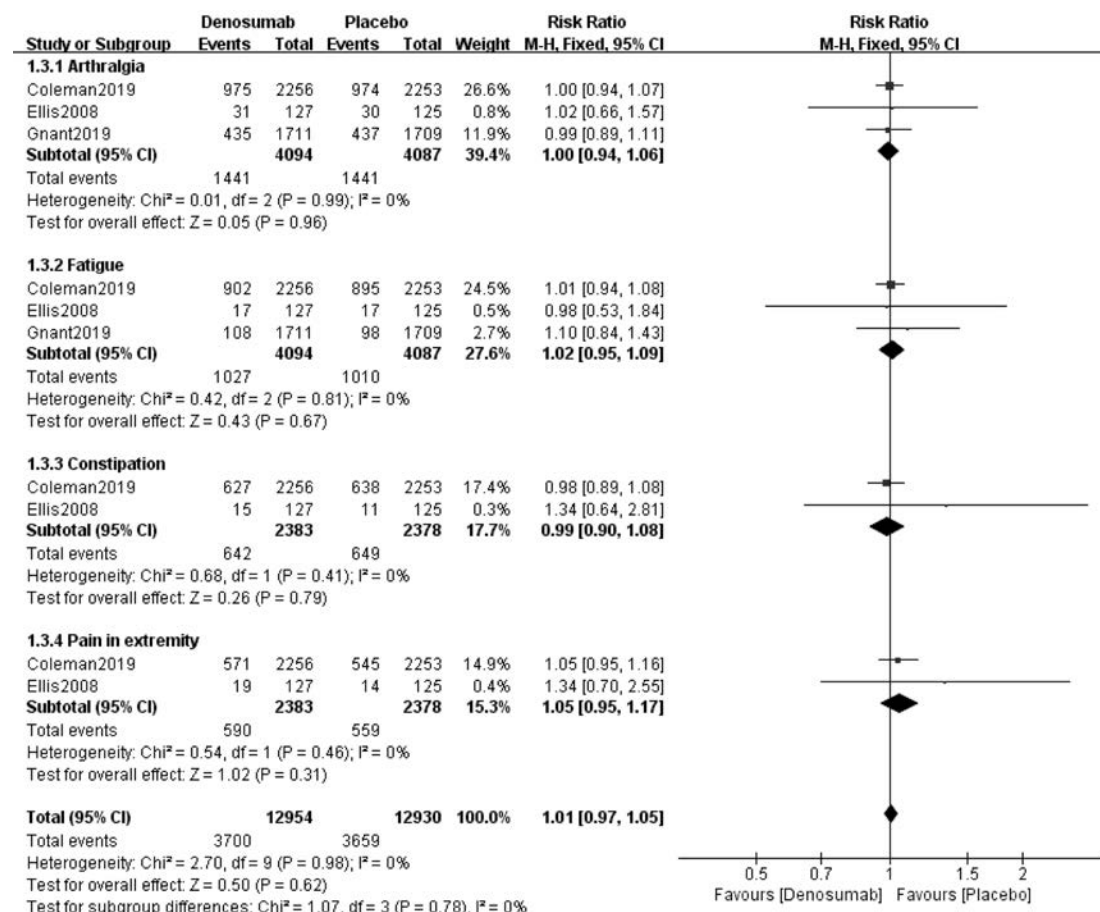


图 3 地舒单抗用于绝经后激素受体阳性乳腺癌辅助治疗药品不良反应 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis forest plot: The incidence of adverse drug reaction in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer received adjuvant treatment with denosumab

节痛、疲劳、便秘、肢体疼痛的 ADR 发生率,各研究间无统计学异质性 ($P = 0.98$, $I^2 = 0\%$),则采用固定效应模型分析。结果显示,地舒单抗与安慰剂相比,不良反应发生率差异无统计学意义 [$RR = 1.01$, $95\% CI(0.97, 1.05)$, $P = 0.62$];NNH 为 385。亚组分析显示,地舒单抗所致关节痛 [$RR = 1.00$, $95\% CI(0.94, 1.06)$, $P = 0.96$],疲劳 [$RR = 1.02$, $95\% CI(0.95, 1.09)$, $P = 0.67$],便秘 [$RR = 0.99$, $95\% CI(0.90, 1.08)$, $P = 0.79$],肢体疼痛 [$RR = 1.05$, $95\% CI(0.95, 1.17)$, $P = 0.31$] 发生率与安慰剂相似;NNH 分别为 -1 667, 264, -286, 80。详见图 3。

3 讨论

芳香化酶抑制剂是绝经后激素受体阳性乳腺癌术后辅助治疗的标准方案,常见 ADR 为骨质疏松和脆性骨折。2021 年, NCCN 乳腺癌指南推荐使用双膦酸盐类药物进行预防,可以减少绝经后乳腺癌患者的骨转移率,提高生存率^[6, 13]。地舒单抗通过特异性地与 RANKL 结合,阻止破骨细胞及其前体表面的受体 RANK 与 RANKL 结合,抑制破骨细胞的形成、存活和功能,并在皮质和骨小梁水平减少骨吸收、增加骨量和骨强度^[14]。1 项大型 RCT^[15]中比较了晚期乳腺癌伴骨转移采用地舒单抗与唑来膦酸的疗效,在改善总生存和疾

病进展无差异,但地舒单抗推迟首次和后续发生骨相关事件的疗效不劣于唑来膦酸。绝经后激素受体阳性乳腺癌术后辅助治疗,目前尚无地舒单抗与双膦酸盐类药物头对头比较的 RCT,纳入 RCT 均采用安慰剂做对照。双膦酸盐类药物用于绝经后激素受体阳性乳腺癌术后辅助治疗的 Meta 分析^[16]显示,双膦酸盐类药物可使肿瘤复发风险下降 14% ($P=0.002$),骨转移风险下降 28% ($P=0.0003$),死亡率下降 18% ($P=0.002$)。

纳入的 2 项研究中,地舒单抗的给药剂量和频率不同,产生了较大的统计学异质性,在采用不同分析模型分析后,地舒单抗致下颌骨坏死发生率显著高于安慰剂,每使用地舒单抗治疗 32 例患者即可出现 1 例下颌骨坏死。虽然本系统评价显示地舒单抗用于绝经后激素受体阳性乳腺癌辅助治疗的疗效与安慰剂相似,但临床试验数据尚不成熟,应谨慎对待研究结果。

本研究共纳入 3 项研究^[10-12],文献质量较高,均是国际多中心临床研究。其中,2 项研究^[10-11]均对受试者、研究者结果测量人员设盲,存在选择性偏倚、实施偏倚风险较低;1 项研究^[12]未描述盲法的实施;3 项研究^[10-12]均对数据缺失情况进行了说明,损耗偏倚风险较低;3 项研究^[10-12]均按计划书预设指标进行报道,报告偏倚风险较低;3 项研究^[10-12]均由制药公司资助开展,可能存在利益冲突等偏倚风险。

综上所述,与安慰剂相比,地舒单抗并未表现出额外地提高绝经后激素受体阳性乳腺癌患者的 5 年无病生存率和无骨转移生存率,同时也未增加患者发生下颌骨坏死、关节痛、疲劳、便秘和肢体疼痛的风险,有关患者的总生存情况和更多安全性数据尚待更多高质量、多中心的临床研究予以证实。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 1-41.
- [2] BREWSTER AM, HORTOBAGYI GN, BROGLIO KR, et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(16): 1179-1183.
- [3] ANDERSON WF, CHATTERJEE NJ, ERSHLER WB, et al. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database[J]. Breast Cancer Res Treat, 2002, 76(1): 27-36.
- [4] The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination(ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC

trial[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(1): 45-53.

- [5] WOLTERS R, REGIERER AC, SCHWENTNER L, et al. A comparison of international breast cancer guidelines - do the national guidelines differ in treatment recommendations? [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(1): 1-11.
- [6] National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 1. 2021[M/OL]. (2021-01-15) [2021-10-13]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- [7] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1. 0. The Cochrane collaboration[DB/OL]. (2011-03-02) [2021-10-13]. <https://www.cochrane-handbook.org>.
- [8] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.0.0. The Cochrane collaboration[DB/OL]. (2011-02-05) [2021-10-13]. <https://www.cochrane-handbook.org>.
- [9] 吴泰相, 刘关键. NNT 和 NNH 的概念及应用[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(9): 669-672.
- [10] GNANT M, PFEILER G, STEGER GG, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSC-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(3): 339-351.
- [11] COLEMAN R, FINKELSTEIN DM, 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.
- [12] ELLIS GK, BONE HG, 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.
- [13] DHESEY - THIND S, FLETCHER GG, BLANCHETTE PS, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(18): 2062-2081.
- [14] MILLER PD. Denosumab: anti-RANKL antibody[J]. Curr Osteoporosis Rep, 2009, 7(1): 18-22.
- [15] STOPECK AT, LIPTON A, BODY JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(35): 5132-5139.
- [16] 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.

(收稿日期: 2021-02-07; 修回日期: 2021-04-25)