

乳腺癌骨转移患者骨改良药物相关颌骨坏死的临床特征及预测模型分析:单中心14年回顾性研究

李凡^{1,2}, 李健斌², 宋华², 董晓培², 边莉², 王涛², 江泽飞², 张少华^{1,2,3}

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部, 北京 100071; ³安徽医科大学, 安徽合肥 230031

摘要:背景 骨转移在乳腺癌患者中常见, 随着新型骨改良药应用, 患者的预后得到改善, 但长期应用骨改良药物可能会导致药物相关颌骨坏死(medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ), 由于其发病率低, 且治疗难度大, 亟需研究其规律与机制。目的 分析乳腺癌伴骨转移患者经骨改良药物治疗后颌骨坏死的临床特征、颌骨坏死相关特点、预后差异及可能的预测因素, 并构建预测模型, 为临床诊疗提供参考。方法 选取2011年1月至2025年1月于解放军总医院第五医学中心诊断为乳腺癌伴骨转移经骨改良药物治疗1年以上的女性患者, 分析出现MRONJ患者中不同药物组的临床特征、危险因素及预后差异, 并通过对比MRONJ和非MRONJ两组患者临床特征、危险因素差异, 构建多因子联合预测模型, 分析模型的预测效能。结果 在1782例患者中, 35例(1.96%)出现药物相关颌骨坏死(MRONJ); 23例使用双膦酸盐(双膦酸盐组), 平均年龄49.7岁, 12例单独使用地舒单抗或地舒单抗联合双膦酸盐(地舒单抗组), 平均年龄46.25岁。两组在年龄、分子分型、骨转移状态、骨改良药时间、颌骨坏死部位及分期、停药后骨相关事件等临床特征上的差异无统计学意义($P > 0.05$)。在乳腺癌伴骨转移患者经骨改良药物后且未发生颌骨坏死前, 患者曾有口腔卫生不佳, 拔牙, 牙周感染, 合并心肺、糖尿病等基础病, 亦曾应用抗血管生成药物, 及预防化疗所致过敏、呕吐的地塞米松药物。地舒单抗组出现颌骨坏死中位时间为42(IQR: 31~64)个月, 较双膦酸盐组47(IQR: 39~76)个月更早。自骨改良药物应用到死亡的中位OS为7.3(IQR: 5.7~10.0)年, 地舒单抗组OS为6.75(IQR: 5.9~NE)年, 单纯双膦酸盐组OS为7.3(IQR: 4.6~9.6)年, 两组差异无统计学意义($P=0.593$)。有拔牙行为、地塞米松预处理剂量(≥ 150 mg)、骨改良药时间(≥ 4 年)和发生药物相关颌骨坏死密切相关, OR(95% CI)分别为: 1.197(1.006~1.425)、1.573(1.253~1.975)、3.514(1.802~6.858)。药物相关颌骨坏死的预测模型列线图解析显示骨改良药时间是模型中最主要的贡献因子。ROC分析显示预测模型的ROC-AUC(95% CI)为0.834(0.734~0.936), 约登指数为0.686。结论 乳腺癌伴骨转移患者在骨改良药物用 ≥ 4 年后易出现颌骨坏死, 生活质量差。骨改良药时间长是最重要的危险影响因素, 本研究构建预测模型有较高的预测应用价值。

关键词:乳腺癌; 骨转移; 骨改良药物; 药物相关颌骨坏死; 预后

中图分类号: R737.9; R730.2; R781.9

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)08-0767-09

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25032003

引用本文: 李凡, 李健斌, 宋华, 等. 乳腺癌骨转移患者骨改良药物相关颌骨坏死的临床特征及预测模型分析: 单中心14年回顾性研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (8): 767-775.

Clinical characteristics and prediction model of medication-related osteonecrosis of jaw in patients with bone metastases from breast cancer: A 14-year retrospective study in a single center

LI Fan^{1,2}, LI Jianbin², SONG Hua², DONG Xiaopei², BIAN Li², WANG Tao², JIANG Zefei², ZHANG Shaohua^{1,2,3}

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Senior Department of Oncology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100071, China; ³Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui Province, China

Corresponding author: ZHANG Shaohua. Email: zhangshaohua@csc.org.cn

Abstract: Background Bone metastases are common in breast cancer patients. With the application of new bone-modifying drugs, the prognosis of patients has been improved. However, long-term use of these drugs may lead to medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Due to its low incidence and difficulty in treatment, it is urgent to study its patterns and mechanisms. **Objective** To analyze the clinical characteristics, features of jaw necrosis, prognostic differences, and potential predictive factors in breast cancer patients with bone metastases who develop jaw necrosis after bone-modifying agent therapy, and construct a prediction model to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Female patients diagnosed with

收稿日期: 2025-06-14

第一作者: 李凡, 在读硕士, 医师。Email: lifan857@sina.com

通信作者: 张少华, 博士, 副主任医师。Email: zhangshaohua@csc.org.cn

breast cancer with bone metastases who received bone-modifying drugs treatment for more than one year at the Fifth Medical Center of PLA General Hospital from January 2011 to January 2025 were enrolled. Among patients with MRONJ, the clinical characteristics, risk factors, and prognostic differences among different drug groups were analyzed. Additionally, by comparing the differences in clinical characteristics and risk factors between patients with MRONJ and those without MRONJ, a multi-factor combined prediction model was constructed, and the predictive efficacy of the model was analyzed. **Results** Among the 1 782 patients, 35 cases (1.96%) developed medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), including 23 patients who received bisphosphonates (bisphosphonate group) with a mean age of 49.7 years, and 12 patients who received denosumab with or without bisphosphonates (denosumab group) with a mean age of 46.25 years. There were no statistically significant differences in clinical characteristics between the two groups, including age, molecular subtypes, bone metastases status, duration of bone-modifying drugs, location and stage of osteonecrosis of the jaw, and skeletal-related events after drug discontinuation ($P>0.05$). Before the occurrence of osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients with bone metastasis treated with bone-modifying drugs, patients had a history of poor oral hygiene, tooth extraction, periodontal infection, comorbidities such as cardiopulmonary diseases and diabetes mellitus, as well as prior use of anti-angiogenic drugs and dexamethasone for prophylaxis of chemotherapy-induced allergy and antiemesis. The median time to osteonecrosis of the jaw occurrence in the denosumab group was 42 (IQR: 31 - 64) months, which was earlier than 47 (IQR: 39 - 76) months in the bisphosphonate group. The median overall survival (OS) from the application of bone-modifying drugs to death was 7.3 (IQR: 5.7 - 10.0) years. The OS in the denosumab group was 6.75 (IQR: 5.9 - NE [Not Estimated]) years, and that in the bisphosphonate group was 7.3 (IQR: 4.6 - 9.6) years, with no statistically significant difference between the two groups ($P=0.593$). The presence of tooth extraction, dexamethasone pretreatment dose (≥ 150 mg), and duration of bone-modifying drugs use (≥ 4 years) were closely associated with the development of medication-related osteonecrosis of the jaw, with OR (95% CI) of 1.197 (1.006 - 1.425), 1.573 (1.253 - 1.975), and 3.514 (1.802 - 6.858), respectively. Nomogram analysis of the predictive model for medication-related osteonecrosis of the jaws showed that the duration of bone-modifying drugs use was the most significant contributing factor in the model. ROC analysis showed that the area under the receiver operating characteristic curve (ROC-AUC) of the predictive model was 0.834 (95% CI: 0.734 - 0.936), with a Youden index of 0.686. **Conclusion** In breast cancer patients with bone metastasis, osteonecrosis of the jaw tends to occur after ≥ 4 years of bone-modifying drugs use, accompanied by poor quality of life. Prolonged duration of bone-modifying drugs use is the most critical risk factor. The predictive model developed in this study demonstrates high application value in clinical practice.

Keywords: breast cancer; bone metastases; bone-modifying drug; medication-related osteonecrosis of the jaw; prognosis

Cited as: Li F, Li JB, Song H, et al. Clinical characteristics and prediction model of medication-related osteonecrosis of jaw in patients with bone metastases from breast cancer: A 14-year retrospective study in a single center[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(8): 767-775.

乳腺癌发病率位居2024年全球女性患者各类癌症之首^[1], 半数以上晚期乳腺癌患者合并骨转移^[2]。目前骨改良药物(双膦酸盐类、地舒单抗)在临床上被广泛应用于骨转移治疗。随着骨改良药物持续时间的延长, 2年后颌骨坏死发病率明显升高^[3-5]。药物相关颌骨坏死 (medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ)是长期应用骨改良药物后的严重并发症, 严重影响患者生活质量及身心健康^[6]。专家共识推荐骨转移病变稳定者, 骨改良药物持续用药1~2年后, 可延长给药间隔^[7-8]。文献报道药物相关颌骨坏死发病率在1%~9%^[9], 虽然发病率不高但相对隐秘, 而乳腺癌单一癌种骨改良药物后颌骨坏死更易被有些学者忽视, 其临床特征仍不确切。本研究通过单中心14年期间长期随访数据, 计算乳腺癌MRONJ发病率, 回顾性分析两种骨改良药物长期用药后颌骨坏死的临床特征、关联因素、预后等差异, 并构建预测模型, 为乳腺癌骨转移骨改良药物后颌骨坏死患者的诊疗、临床决策提供参考。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取2011年1月至2025年1月于解放军总医院第五医学中心就诊的诊断为乳腺癌骨转移同时行骨改良药物治疗大于1年的患者。纳入标准: 基于2022年美国口腔颌面外科医师学会(American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS)所制定标准^[10]: (1)明确诊断为乳腺癌合并骨转移, 并具有以下典型临床症状并持续8周以上: 颌面部软组织肿胀、局部流脓、疼痛、下唇麻木、伤口长期不愈、窦道形成、颌骨外露、死骨形成、开口受限等; (2)使用骨改良药物 >1 年; (3)影像学和/或组织病理学显示有颌骨坏死表现。排除标准: (1)其他感染源性骨髓炎; (2)颌面部骨组织接受过放射治疗; (3)颌骨转移。本回顾性研究经解放军总医院第五医学中心医学伦理委员会批准(编号: KY-2025-8-153-1)。

1.2 结局指标及协变量

以MRONJ为结局指标, 收集人口学特征, 乳

腺癌临床资料, 骨转移部位、症状、类型, 危险因素, 骨改良用药类型、时间, 颌骨坏死时间、部位、分期, 颌骨坏死对生活的影响, 预后资料等(随访截至2025年1月)。

通过解放军总医院第五医学中心的数据库, 按乳腺癌、骨转移关键词进行首次搜索, 然后通过检索病例或医嘱中骨改良药物(双磷酸盐类、地舒单抗)关键词进行二次精准筛选, 再按入排标准进行三次筛减, 最后人工进行资料核对, 再次按入排标准, 资料完整度, 进行汇总计算。

1.3 统计学分析

采用SPSS27.0进行数据分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较为两独立样本 t 检验。偏态分布的定量资料采用中位数 $M(IQR)$ 描述, 组间比较为两独立样本秩检验(Wilcoxon's rank sum test)。分类变量资料以频数和百分比表示, 组间比较根据数据类型适用卡方检验或Fisher精确概率检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

此外, 通过Kaplan-Meier生存分析法绘制生存曲线, 采用对数秩检验比较不同组别骨改良药物的生存差异。通过多因素Logistic回归分析MRONJ的关联因素, 并据以构建多因子联合预测列线图模型。采用ROC分析法进行预测模型的效能评估。对样本的匹配采用PSM模块进行倾向性匹配分析, 匹配容差(卡钳值)设为0.1。

2 结果

2.1 颌骨坏死发生情况及对应的不同药物分组比较

2.1.1 骨改良药物应用及颌骨坏死发生情况 共纳入1 782例患者, 均为女性, 年龄31~83岁, 中位年龄58岁。811例使用双磷酸盐, 425例使用地舒单抗, 546例前期应用过双磷酸盐而后期替换为地舒单抗。在1782例患者中35例(1.96%)出现药物相关颌骨坏死(MRONJ), 仅接受双磷酸盐治疗的患者MRONJ共23例, 发生率为2.84%(95% CI: 1.69%~3.97%), 仅接受地舒单抗治疗的患者共4例, 发生率为0.94%(95% CI: 0.36%~2.39%), 而接受双磷酸盐后序贯地舒单抗治疗的患者共8例, 发生率为1.47%(95% CI: 0.46%~2.47%)。在35例颌骨坏死的患者中, 其中23例使用双磷酸盐治疗(记为: 双磷酸盐组), 12例使用地舒单抗±双磷酸盐治疗(记为: 含地舒单抗组, ±即用地舒单抗替代或序贯替代双磷酸盐)。32例(91.4%)为绝经后女

性, 26例(76.5%)分子类型为HR+/HER-型, 22例(62.9%)首次复发部位为单纯骨转移, 5例(14.3%)为首诊IV期; 在骨改良药物用药前, 28例(80%)伴有承重骨转移, 26例(74.3%)伴有骨痛, 31例(88.6%)伴有溶骨破坏; 在颌骨坏死部位及分期上, 17例(48.6%)累及下颌骨, 颌骨坏死临床分期(何氏分类法)3期患者13例(37.1%)^[11]。此外, 33例因颌骨坏死而停用骨改良药, 其中13例(39.4%)患者出现骨相关事件。1例患者则因再次应用骨改良药物后出现二次颌骨其他部位坏死。

2.1.2 两不同药物组各临床指标比较 两组在患者的年龄、分子分型、骨转移状态、骨改良药时间、颌骨坏死部位及分期、停药后骨相关事件等临床特征上的差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。在2年持续骨改良药物应用后, 仅7例(20%)患者由每4周1次的骨改良药用药间隔延长至每8~12周1次; 骨改良用药1年内未见患者出现颌骨坏死, 仅1例颌骨坏死发生于骨改良药物持续用药1~2年内, 随着用药时间的延长, 2年后颌骨坏死病例数明显增加, 其中2~4年间发生15例, 4~6年间发生9例, 往后渐渐减少。

2.1.3 两不同药物组的危险因素比较 在乳腺癌伴骨转移患者经骨改良药物后且未发生颌骨坏死前, 5例(16.1%)口腔卫生不佳, 9例(25.7%)拔牙, 30例(85.7%)牙周感染, 10例(28.6%)合并心肺、糖尿病等基础病。8例(22.9%), 曾应用抗血管生成药物, 超重、肥胖11例(31.4%), 营养不良4例(11.4%)。因化疗预防过敏、呕吐等而予以地塞米松预处理患者34例(97.1%), 地塞米松每3周1次的预处理累积用药中位时间为8.8(IQR : 4.7~12.2)个月, 累积中位剂量为219.5(IQR : 113.8~347.0)mg。见表2。

2.1.4 两不同药物组的颌骨坏死时间和特征比较 本研究中自颌骨、口腔不适临床症状到确诊颌骨坏死的中位时间为6(IQR : 2~11)个月, 自骨改良药物应用到颌骨坏死的中位时间47(IQR : 31~64)个月, 其中, 地舒单抗组出现颌骨坏死中位时间为42(IQR : 31~64)个月, 较单纯双磷酸盐组47(IQR : 39~76)个月稍早($P=0.300$)。见图1。35例颌骨坏死患者中, 9例(25.7%)未采取外科处理, 15例(42.9%)采用手术切除, 11例(31.4%)采用清创术, 4例患者需要二次以上颌骨手术, 25例(71.4%)出现咀嚼无力, 20例(57.1%)出现体重下降, 其中6例(17.1%)体重下降大于3 kg, 见表3。

表 1 两不同药物组各临床指标比较(例,%)

Tab. 1 Comparison of clinical indexes between two different drug groups (n, %)

临床特征	总计 (n=35)	双膦酸盐组 (n=23)	含地舒单抗 组(n=12)	χ^2 值	P值	临床特征	总计 (n=35)	双膦酸盐 组(n=23)	含地舒单抗 组(n=12)	χ^2 值	P值
发病年龄						用药前溶骨破坏					
<50岁	22(62.9)	13(56.5)	9(75.0)	-	0.463 ^a	是	31(88.6)	20(87.0)	11(91.7)	-	1.000 ^a
≥50岁	13(37.1)	10(43.4)	3(25.0)			否	4(11.4)	3(13.0)	1(8.3)		
月经状态						骨改良药用药间隔延长					
绝经	32(91.4)	20(87.0)	12(100.0)	-	0.536 ^a	是	7(20.0)	4(17.4)	3(25.0)	-	0.670 ^a
未绝经	3(8.6)	3(13.0)	0(0)			否	28(80.0)	19(82.6)	9(75.0)		
分子分型						颌骨坏死部位					
HR+/HER-	27(77.1)	18(78.3)	9(75.0)	-	1.000 ^a	上颌	15(42.8)	7(30.4)	8(66.7)	4.524	0.113
非HR+/HER-	8(22.9)	5(21.7)	3(25.0)			下颌	17(48.6)	14(60.9)	3(25.0)		
首次复发部位						上颌+下颌	3(8.6)	2(8.7)	1(8.3)		
单纯骨转移	22(62.9)	17(73.9)	5(41.7)	-	0.079 ^a	颌骨坏死分期					
非单纯骨转移	13(37.1)	6(26.1)	7(58.3)			1期	3(8.6)	3(13.0)	0(0)	1.362	0.745
首诊IV期						2期	19(54.3)	12(52.2)	7(58.3)		
是	5(14.3)	5(21.7)	0(0)	-	0.141 ^a	3期	13(37.1)	8(34.8)	5(41.7)		
否	30(85.7)	18(78.3)	12(100.0)			停用骨改良药后骨相关事件					
用药前承重骨转移						是	13(37.1)	8(34.8)	5(41.7)	-	0.726 ^a
是	28(80.0)	17(73.9)	11(91.7)	-	0.380 ^a	否	22(62.9)	15(65.2)	7(58.3)		
否	7(20.0)	6(26.1)	1(8.3)			骨改良药应用时间					
用药前骨痛						≥4年	19(54.3)	13(56.5)	6(50.0)	-	0.840 ^a
是	26(74.3)	16(69.6)	10(83.3)	-	0.450 ^a	<4年	16(45.7)	10(43.5)	6(50.0)		
否	9(25.7)	7(30.4)	2(16.7)								

^a采用 Fisher 精确概率检验。

2.1.5 两不同药物组的预后比较 截至 2025 年 1 月, 60%(21/35)颌骨坏死患者已死亡, 中位随访时间为 11.3(IQR: 6.8 ~ 13.1)年, 自颌骨坏死到死亡的中位时间为 2.2(IQR: 0.8 ~ 4.2)年, 自骨改良药物应用到死亡的中位时间 OS 为 7.3(IQR: 5.7 ~ 10.0)年, 含地舒单抗组 OS 为 6.75(IQR: 5.9~NE [Not Estimated])年, 单纯双膦酸盐组 OS 为 7.3(IQR: 4.6 ~ 9.6)年, 两组总生存率差异无统计学意义($P=0.593$)。见图 2。

2.2 药物相关颌骨坏死的预测因素分析

2.2.1 单因素分析 阳性样本即本研究中 35 例出现药物相关颌骨坏死患者。阴性样本(对照组)为从 1 747 例未出现药物相关颌骨坏死患者中随机抽样本+PSM 平衡匹配(平衡因素为: 乳腺癌年龄、月经状态及用药前状态等 4 个指标, 匹配容差/卡钳值设为 0.1)所得。按 1 : 2 匹配得对照组 70 例。参考前述表 1 表 2 及经临床医师讨论, 其可能的影响因素列示如表 4。经比较知: 相较于对照组, 药物相关颌骨坏死组的首次复发部位(单纯骨转移比例为多); 拔牙(比例较大); 地塞米松预处理剂量(较

大); 骨改良用药时间(较长), 以上差异均有显著性意义($P<0.05$), 见表 4。

2.2.2 预测因素分析(多因素回归) 分析设计: 建立非条件 Logistic 回归模型, 以药物相关颌骨坏死状况为因变量, 赋值: 1=药物相关颌骨坏死, 0=否。以上述单因素分析(表 4)中 $P<0.10$ 的指标/因素为自变量。其中部分为连续数值的自变量, 参考两组总均值进行分段(分层), 降维转化为两分类变量。回归过程采用逐步后退法, $\alpha_{剔除}=0.10$, $\alpha_{入选}=0.05$ 。

回归结果: 有拔牙行为, 地塞米松预处理剂量(≥ 150 mg)、骨改良用药时间(≥ 4 年), 均为发生药物相关颌骨坏死的危险影响因素($OR>1$, $P<0.05$)。见表 5。

2.3 药物相关颌骨坏死的预测模型及解析

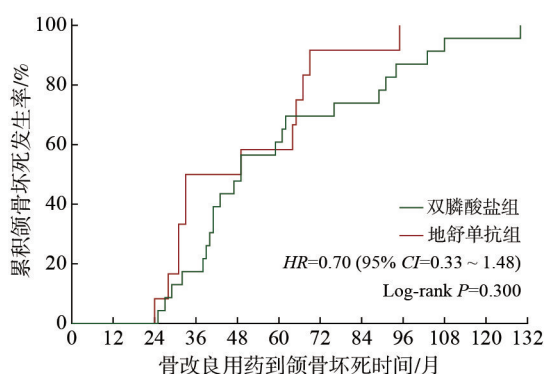
经由上述回归结果所得回归风险概率模型, 构建拔牙、地塞米松预处理剂量、骨改良用药时间等三因子联合预测模型及列线图, 并对其行预测效能分析, 列线图解析结果显示, 药物相关颌骨坏死的预测模型列线图见图 2。由其直观可见模

表 2 两不同药物组的危险因素比较

Tab. 2 Comparison of risk factor indicators between two different drug groups

危险因素	总计 (n=35)	双膦酸盐 组(n=23)	含地舒单抗 组(n=12)	χ^2	P值
口腔卫生/(例,%)					
差	5(14.3)	4(17.4)	1(8.3)	-	0.631 ^a
正常	30(85.7)	19(82.6)	11(91.7)		
拔牙/(例,%)					
有	9(25.7)	9(39.1)	0(0)	-	0.015 ^a
无	26(74.3)	14(60.9)	12(100.0)		
牙周病、龋齿等/(例,%)					
有	30(85.7)	19(82.6)	11(91.7)	-	0.064 ^a
无	5(14.3)	4(17.4)	1(8.3)		
心肺疾患、糖尿病等/(例,%)					
有	10(28.6)	8(34.8)	2(16.7)	-	0.434 ^a
无	25(71.4)	15(65.2)	10(83.3)		
营养状态/(例,%)					
营养不良	4(11.4)	4(17.4)	0(0)	-	0.308 ^a
正常+超重	31(88.6)	19(82.6)	12(100)		
地塞米松预处理/ [月, M(IQR)]	8(4.5 ~ 12)	8.5(5 ~ 11)	7.5(4 ~ 15)	1.903	0.057
地塞米松预处理/ [mg, M(IQR)]	220 (110 ~ 340)	245 (130 ~ 470)	142.5 (110 ~ 470)	2.612	0.009
抗血管药物应用/(例,%)					
≥6周	8(22.9)	3(13.0)	5(41.7)	-	0.091 ^a
<6周	27(77.1)	20(87.0)	7(58.3)		

^a采用 Fisher 精确概率检验。



风险人数

双膦酸盐组	0	0	0	4	11	14	16	17	20	22	22	23
地舒单抗组	0	0	1	6	6	6	7	11	11	12	12	12

图 1 骨改良用药到颌骨坏死发生率 Kaplan-Meier 曲线比较

Fig. 1 Comparison of Kaplan-Meier curves for incidence of osteonecrosis of jaw from bone-modifying drugs use

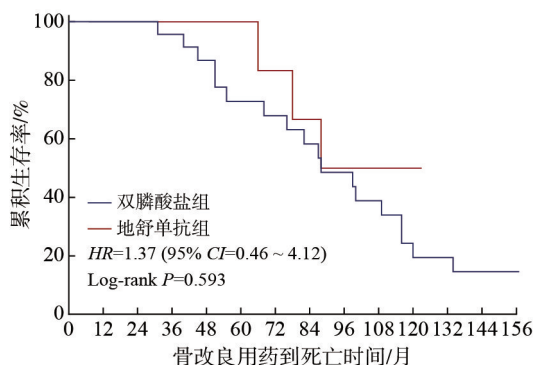
型总分为 150 分，而骨改良用药时间得分 100 分，提示其是模型中最主要的贡献因子。若其为阳性表现(即患者有较长的骨改良用药时间)，则发生药物相关颌骨坏死的风险概率可能就达 0.7 以上。此

表 3 两不同药物组的颌骨坏死处理及不良影响比较(例,%)

Tab. 3 Comparison of management and adverse effects of osteonecrosis of the jaw between two different drug groups (n, %)

颌骨坏死处理及不良影响	总计 (n=35)	双膦酸盐 组(n=23)	含地舒单抗 组(n=12)	χ^2	P值
颌骨坏死处理					
内科	9(25.7)	7(30.4)	2(16.7)		
手术切除	15(42.9)	9(39.2)	6(50.0)	0.840	0.742
清创	11(31.4)	7(30.4)	4(33.3)		
二次颌骨手术					
是	4(11.8)	2(8.7)	3(25.0)		
否	30(88.2)	21(91.3)	9(75.0)	-	0.115 ^a
颌骨坏死延迟抗肿瘤治疗					
是	14(40.0)	8(34.8)	6(50.0)		
否	21(60.0)	15(65.2)	6(50.0)	-	0.477 ^a
颌骨坏死咀嚼困难					
是	25(71.4)	15(65.2)	10(83.3)		
否	10(28.6)	8(34.8)	2(16.7)	-	0.434 ^a
颌骨坏死体重下降					
是	20(57.1)	14(60.8)	6(50.0)		
否	15(42.9)	9(39.2)	6(50.0)	-	0.721 ^a

^a表示采用 Fisher 精确概率检验。



风险人数

双膦酸盐组	23	23	23	22	20	17	16	14	11	9	6	5	5	5
地舒单抗组	12	12	12	12	12	11	10	9	9	9	9	9	9	9

图 2 累积生存率 Kaplan-Meier 曲线比较

Fig. 2 Comparison of Kaplan-Meier curves for cumulative survival rate

外，拔牙虽然也是其影响因子，但影响作用很小，甚至可以忽略。见图 3。ROC 分析结果显示，以药物相关颌骨坏死(35 例)为阳性样本，对照组(70 例)为阴性样本，模型值 $\text{Logit}(P/1-P) = -0.123 + 0.180 \times \text{拔牙} + 0.453 \times \text{地塞米松预处理剂量} + 1.257 \times \text{骨改良用药时间}$ 为药物相关颌骨坏死的预测效应量，行 ROC 分析，ROC 分析图见图 3。ROC 分析结果见表 6。由其知，该预测模型的 ROC-AUC(95% CI)为 0.834

表4 关联因素初步分析

Tab. 4 Preliminary analysis of possible risk factors (single factor analysis)

临床特征	药物相关颌骨坏死(n=35)	对照组(n=70)	χ^2/Z 值	P值	临床特征	药物相关颌骨坏死(n=35)	对照组(n=70)	χ^2/Z 值	P值
乳癌年龄/(例,%)					骨改良药用药间隔延长/(例,%)				
<50岁	22(62.9)	45(64.3)	0.021	0.886	是	7(20.0)	17(24.3)	0.243	0.622
≥50岁	13(37.1)	25(35.7)			否	28(80.0)	53(75.7)		
月经状态/(例,%)					口腔卫生/(例,%)				
绝经	32(91.4)	64(91.4)	0.137	0.712	差	5(14.3)	2(2.9)	3.233	0.072
未绝经	3(8.6)	6(8.6)			正常	30(85.7)	68(97.1)		
分子分型/(例,%)					拔牙/(例,%)				
HR+/HER-	27(77.1)	49(70.0)	0.596	0.440	有	9(25.7)	6(8.6)	5.600	0.018
非HR+/HER-	8(22.9)	21(30.0)			无	26(74.3)	64(91.4)		
首次复发部位/(例,%)					牙周病、龋齿等/(例,%)				
单纯骨转移	22(62.9)	23(32.9)	8.575	0.003	有	30(85.7)	54(77.1)	1.071	0.301
非单纯骨转移	13(37.1)	47(67.1)			无	5(14.3)	16(22.9)		
首诊IV期/(例,%)					心肺疾患、糖尿病等/(例,%)				
是	5(14.3)	13(18.6)	0.302	0.583	有	10(28.6)	28(40.0)	1.320	0.251
否	30(85.7)	57(81.4)			无	25(71.4)	42(60.0)		
骨改良药物种类/(例,%)					营养状态/(例,%)				
双膦酸盐	23(65.7)	34(48.6)	2.116	0.146	营养不良	4(11.4)	3(4.3)	0.938	0.333
地舒单抗	12(34.3)	36(51.4)			正常+超重	31(88.6)	67(95.7)		
用药前承重骨转移/(例,%)					地塞米松预处理[月, $M(IQR)$]	8.8(4.7 ~ 12.2)	7.35(3 ~ 11.4)	1.640	0.101
是	28(80.0)	61(87.1)	0.922	0.337	地塞米松预处理[$mg, M(IQR)$]	219.5(113.8 ~ 347.0)	80(30 ~ 155)		
否	7(20.0)	9(12.9)			抗血管药物应用/(例,%)				
用药前骨痛/(例,%)					≥6周	8(22.9)	25(35.7)	1.790	0.181
是	26(74.3)	45(64.3)	1.066	0.302	<6周	27(77.1)	45(64.3)		
否	9(25.7)	25(35.7)			骨改良用药时间/(例,%)				
用药前溶骨破坏/(例,%)					≥4年	19(54.3)	2(2.9)	68.040	0.000
是	31(88.6)	63(90.0)	0.013	0.910	<4年	16(45.7)	68(97.1)		
否	4(11.4)	7(10.0)							

表5 多因素 Logistic 回归结果

Tab. 5 Multivariate Logistic regression results

指标/因素	回归哑变量赋值设计	β	Wald χ^2	P	OR	95% CI
常数	-	-0.123	4.879	0.027	0.884	0.792 ~ 0.987
拔牙	是=1, 否=0	0.180	4.085	0.043	1.197	1.006 ~ 1.425
地塞米松预处理剂量	≥150 mg, 否=0	0.453	15.147	0.000	1.573	1.253 ~ 1.975
骨改良用药时间	≥4年=1, 否=0	1.257	13.591	0.000	3.514	1.802 ~ 6.858

(0.734 ~ 0.936), 约登指数为0.686, 提示有较高的预测应用价值。见图4、表6。

3 讨论

随着骨改良药物长期、广泛的应用, MRONJ 病例越来越多的被报道。本研究利用单中心 14 年期间 1 782 例患者的随访数据, 发现 MRONJ 发病

率为 1.9%, 与其他研究一致; 在临床特征的探索中, 发现在骨改良药物应用前大部分患者伴有承重骨转移、骨痛、溶骨破坏, 但仍有患者用药前无相关任何特征。此外, 本中心数据提示下颌骨坏死占比低于相关文献报道^[12], 而分期 3 级占比明显高于其他研究^[13]。2 年后颌骨坏死病例数明显增加, 但本研究中仅 20% 患者在 2 年后调整了给药间隔, 但因颌骨坏死停用骨改良药后仍有 39.4% 患者出现骨相关事件, 且含地舒单抗组占比更多。尽管如此, 在预后中, 双膦酸盐组与含地舒单抗组未见明显统计学差异。本研究发现乳腺癌伴骨转移患者在骨改良药物用药 ≥4 年后易出现颌骨坏死, 本研究所构建预测模型发现有拔牙行为, 地塞米松预处理剂量(≥150 mg)、骨改良用药时间(≥4 年), 均为发生药物相关颌骨坏死的危险影响因素(OR > 1, P < 0.05), 这可帮助临床医生在长时间骨改良

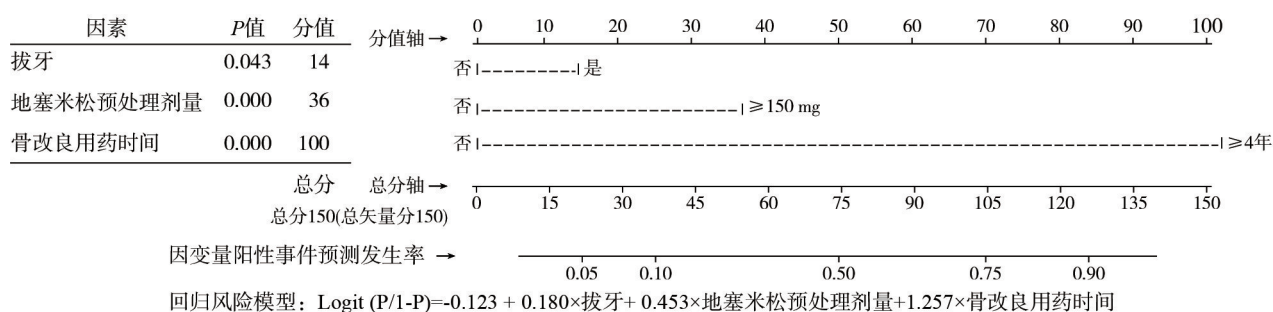


图3 药物相关颌骨坏死的预测模型之列线图

Fig. 3 Nomogram of a predictive model for medication-related osteonecrosis of the jaw

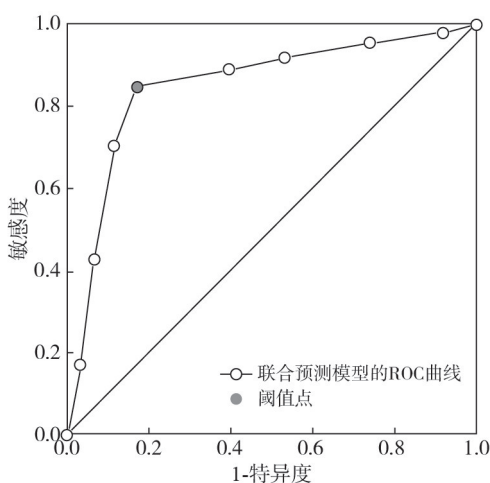


图4 药物相关颌骨坏死的预测模型之ROC分析曲线

Fig. 4 ROC analysis curve of a predictive model for medication-related osteonecrosis of the jaw

表6 药物相关颌骨坏死的预测模型之ROC分析结果

Tab. 6 ROC analysis results of a predictive medication-related osteonecrosis of the jaw

变量	AUC (95% CI)	阈值	灵敏度 (n/N)	特异度 (n/N)	约登指数	准确度 (n/N)
预测模型	0.834(0.734~0.936)	0.95	0.857 (30/35)	0.829 (58/70)	0.686	0.838 (88/105)

阈值按模型表达式(不含常数项)模拟计算得。

用药后加强随诊, 早期识别MRONJ, 用药期间避免拔牙、谨慎长期化疗前激素预处理。

药物相关颌骨坏死是骨改良药物最为严重的不良反应之一, 但国际文献中大于10年随访的数据较少。本研究经过14年期间的调研, 11.3年的中位随访时间, 发现乳腺癌骨转移骨改良药物后颌骨坏死发生率1.96%, 与MASCC/ISOO/ASCO临床实践指南报道基本一致^[9]。在一项奥地利多中心回顾性随访20年的关于乳腺癌颌骨坏死的研究中显示, 乳腺癌骨转移患者中颌骨坏死的累积发病率8.8%^[14]。因此, 更长的随访率可能会提高累积发病率。

乳腺癌骨转移综合治疗的主要目标是控制肿瘤进展、预防及治疗SREs、缓解疼痛、恢复功能、改善生活质量, 延长生命^[15]。本研究中, 骨改良药物用药前, 20%无承重骨转移, 25.7%无骨痛症状, 11.4%无溶骨破坏, 5.7%患者为成骨性骨转移且无承重骨转移及骨痛症状, 对于这些患者骨改良用药的获益到底有多大, 是否应以全身治疗为主, 而无需早早开启骨改良用药, 如何平衡其获益及风险, 以减少骨改良药物相关不良反应, 需要进一步的研究来解决。此外, 因颌骨的骨重塑率更高、血运丰富致药物易蓄积、口腔复杂易感染的微生态环境等, 致使颌骨更易出现药物相关骨坏死。下颌骨(占75%)是颌骨坏死的高发部位^[12], 本研究中下颌骨占比48.5%, 上颌骨约43%, 上、下颌骨占8.5%, 而上颌骨发生率较其他研究数据更高, 考虑与单中心数据选择偏倚有关。骨改良用药长期持续的应用显著增加了颌骨坏死发病率。Saad等^[6]研究发现经过2年内唑来膦酸静脉注射治疗相较于2年以上用药的患者, 颌骨坏死发病率由1.6%~4%显著升高至3.8%~18%, 而经过长期地舒单抗治疗的患者, MRONJ发病率也由1.9%(<2年)显著升高至6.9%(>2年)。中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南中建议, 对于骨转移病变稳定者, 唑来膦酸连用2年后可延长给药间隔至3个月1次^[3], 而地舒单抗因其作用机制不同于双膦酸盐在骨骼中的蓄积, 它并不储存于骨中, 不宜延长每4周1次的给药间隔^[16]。但在本研究中仅20%患者在2年后调整了给药间隔, 除了真实世界中未规范用药外, 乳腺癌晚期患者病情反复进展, 无法按计划延长给药间隔也是其中较重要的原因。

MRONJ的发病机制尚未完全阐明, 目前存在多种假设, 主要集中在骨重塑抑制、炎症或感染、血管生成抑制、免疫功能障碍, 遗传易感性等方

面。有关动物与人类实验研究均表明,骨改良药物与炎症或感染相结合,是诱发颌骨坏死必要条件^[8,17]。在颌骨坏死特征上,在骨改良药物用药4年后最容易出现颌骨坏死,本研究中含地舒单抗组提前出现,考虑可能与RANKL抑制的可逆性相关。在作用机制上,双膦酸盐通过干扰破骨细胞内甲羟戊酸代谢通路,造成骨内长期蓄积,通过影响破骨细胞内的代谢通路,相对渐进地改变破骨细胞的功能,对破骨细胞活性的抑制较为持久且平稳;地舒单抗在RANKL/RANK/OPG信号通路中,可逆性抑制RANKL,进而阻断破骨细胞活性,这种在代谢通路上游的抑制作用更为迅速和强力,而随着药物浓度减低,作用逐渐减弱、消失后,RANKL信号通路快速恢复,引发破骨细胞活性的急剧反弹,而这种剧烈变化对颌骨的正常代谢和修复将会产生较大冲击,使得地舒单抗组患者的颌骨坏死提前。在本研究中,因颌骨坏死停药后,39.4%患者出现骨相关不良事件,且含地舒单抗组发生率更高,考虑与地舒单抗停药后的破骨细胞活性反跳相关。双膦酸盐在骨内长期蓄积,停药后作用缓慢消退,而地舒单抗通过可逆性抑制RANKL,更为直接影响骨代谢,停药后信号通路得以快速恢复,造成破骨细胞活性反弹,加速了反弹性骨溶解,出现反跳现象^[7,18-19]。

MRONJ危险因素主要包括:药物相关(骨改良药物、抗血管生成药物、激素用药等)、口腔相关(口腔卫生状况、牙科感染、牙科操作等)、全身因素(肿瘤类型、化疗药物、BMI、基础病等)^[20]。颌骨坏死一旦出现,疼痛、感染、咀嚼无力、营养不良、颌骨畸形、长期不愈等严重影响患者生理、心理、社会关系。多个研究显示,在合并牙周感染、拔牙、基础病、激素、抗血管生成药物等危险因素时,患者颌骨坏死比例明显升高。口腔操作是颌骨坏死最常见的危险因素^[12]。动物实验相关研究证实,已形成颌骨坏死的啮齿动物在停用骨改良药物后未能恢复,但在大鼠拔牙前停用地舒单抗而非双膦酸盐,成功预防了颌骨坏死的发生^[21]。在骨改良药物用药期间创伤性口腔手术,需要停药,以减少颌骨坏死发生,拔牙后需至少休息1~1.5个月,待骨质基本愈合后再行骨改良用药^[22]。值得一提的是,34例(97.1%)患者因化疗而予以每3周1次的地塞米松预处理,累积用药中位时间近9个月,累积中位剂量高达219.5 mg,予以长效糖皮质激素(地塞米松)用药是乳腺癌患者化疗

的常规预处理用药,但乳腺癌骨转移患者生存期较长,在长期与骨改良药合并用药后,激素累积用量较大,易造成颌骨坏死,在临床用药中需避免过多、过强预处理,谨慎长期应用长效激素预处理用药。

MRONJ的治疗目标是控制疼痛,治疗感染,防止病变扩展,提高患者生活质量^[20]。由于骨骼的愈合能力较差,颌骨坏死治疗困难,即便手术后也可能会出现进一步的进展^[23]。颌骨坏死不但严重影响到患者的生活质量和口腔健康^[24],甚至对患者的生存产生影响,较少报道颌骨坏死与生存的关系。本研究中自颌骨坏死到死亡的中位时间2.2年,而自骨改良药物应用到死亡的中位时间7.3年,这些数据可以为临床诊疗提供参考,但生存分析显示双膦酸盐组与含地舒单抗组OS无统计学差异,仍需增加样本量,增加随访时间,以得到更确切数据。

MRONJ患者通常合并恶性肿瘤等复杂全身疾病,因其症状不典型,危险因素多样,MASCC/ISOO/ASCO药物相关性颌骨坏死临床实践指南中共同强调了多学科综合治疗(multidisciplinary treatment, MDT)的重要性。在骨改良药应用前先予以口腔评估与风险筛查,在用药前或用药期间口腔处理与健康教育,肿瘤科、口腔科、放射诊断科等多学科应共同会诊,结合患者的用药史、临床表现、影像学检查结果等进行综合诊断,联合诊断MRONJ。在明确MRONJ后MDT协作。

临床上发现地舒单抗在骨转移的治疗中,效果较好、操作便利,因此得到较多医生和患者的推崇,或成为双膦酸盐的序贯替代。此情况导致目前临床中仍长期应用双膦酸盐的患者日趋减少。因国内地舒单抗广泛应用明显晚于国外,本研究中含地舒单抗组患者颌骨坏死发病率、长期用药后的不良反应仍需进一步长期随访,且本研究为单中心回顾性研究,存在潜在选择偏倚、缺乏外推性,未能以随机对照试验的形式提供可靠的数据。

综上所述,本研究显示乳腺癌骨转移药物相关颌骨坏死的发病率低,受多种因素影响,在骨改良药物用药4年后易出现颌骨坏死,用药时间长是最重要的危险影响因素,且颌骨坏死患者生活质量差,治疗难度大,需引起重视,采用合理预防措施及精细化管理降低颌骨坏死的风险。在临床实践中,应加强对患者的教育和口腔护理,多

学科协作共同协商MRONJ诊断、治疗计划,以提高患者的生活质量。

作者贡献 李凡: 数据收集, 统计分析, 撰写论文; 李健斌: 指导分析, 审改文稿; 宋华: 数据统计; 董晓培: 数据统计; 边莉: 指导分析; 王涛: 指导分析; 江泽飞: 指导分析; 张少华: 监督指导, 审改文稿。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: lifan857@sina.com。

参考文献

- 1 Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2024, 74 (1): 12-49.
- 2 Schröder J, Fietz T, Köhler A, et al. Treatment and pattern of bone metastases in 1094 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 79: 139-148.
- 3 Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 (5): 1341-1347.
- 4 Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2020, 25 (3): e326-e336.
- 5 Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK, et al. Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases: a systematic review [J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29 (2): 925-943.
- 6 何悦, 陈珩, 安金刚, 等. 药物相关性颌骨坏死临床诊疗专家共识 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2023, 21 (4): 313-325.
- 7 Li JB, Jiang ZF. Chinese society of clinical oncology breast cancer (CSCO BC) guidelines in 2024: international contributions from China [J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21 (10): 838-843.
- 8 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺癌学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南与规范 (2024年版) [S]. *中国癌症杂志*, 2023, 33 (12): 1092-1187.
- 9 Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (25): 2270-2290.
- 10 Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American

association of oral and maxillofacial surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2022 update [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2022, 80 (5): 920-943.

- 11 刘忠龙, 姜钧健, 李晓光, 等. 一种新的药物性颌骨坏死临床分期及治疗策略 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2020, 18 (6): 501-507.
- 12 Hallmer F, Andersson G, Götrick B, et al. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 126 (6): 477-485.
- 13 胡龙威, 颜然, 文晋, 等. 127例药物性颌骨坏死患者回顾性分析: 单中心10年经验总结 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2022, 20 (1): 72-76.
- 14 Brunner C, Arvandi M, Marth C, et al. Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer during a 20-year follow-up: a population-based multicenter retrospective study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43 (2): 180-188.
- 15 Jiang ZF, Li JB, Chen JY, et al. Chinese society of clinical oncology (CSCO) breast cancer guidelines 2022 [J]. *Transl Breast Cancer Res*, 2022, 3: 13.
- 16 Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 (12): 1650-1663.
- 17 Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws [J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2015, 27 (4): 489-496.
- 18 Lee K, Kim K, Kim JY, et al. Mechanisms underlying medication-related osteonecrosis of the jaw [J]. *Oral Dis*, 2025, 31 (4): 1073-1083.
- 19 Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020: dga756.
- 20 Ruan HJ, Chen H, Hou JS, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and clinical management of medication-related osteonecrosis of the jaw [J]. *J Bone Oncol*, 2024, 49: 100650.
- 21 Hadaya D, Soundia A, Gkouveris I, et al. Antiresorptive-type and discontinuation-timing affect ONJ burden [J]. *J Dent Res*, 2021, 100 (7): 746-753.
- 22 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会. 乳腺癌骨健康全周期管理规范 [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104 (2): 107-124.
- 23 Murphy J, Mannion CJ. Medication-related osteonecrosis of the jaws and quality of life: review and structured analysis [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 58 (6): 619-624.
- 24 Bensi C, Giovacchini F, Lomurno G, et al. Quality of life in patients affected by medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2021, 132 (2): 182-189.

(责任编辑: 施晓亚, 潘越)