

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТКИ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© О.В. Косматова*, И.А. Скрипникова, О.М. Драпкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины «НМИЦ ТПМ» Москва, Россия

Рак молочной железы является наиболее распространенным видом злокачественных заболеваний у женщин. В большинстве случаев его лечение, помимо хирургического, включает длительный прием антиэстрогеновых препаратов, оказывающих негативное воздействие на костную ткань. Для предотвращения потери костной массы, а также для профилактики метастазирования в кости таким пациенткам назначается антирезорбтивная терапия бисфосфонатами (БФ). Однако существует опасность, что продолжительное подавление процессов костного ремоделирования может приводить к серьезным осложнениям, одним из которых является атипичный перелом бедра. Представленный клинический случай описывает это нежелательное явление у женщины с раком молочной железы, длительное время находившейся на терапии ингибитором ароматазы и БФ. Проводимое комплексное лечение включающее полихимиотерапию, лучевую терапию, а также адъювантную терапию, позволило достичь ремиссии и длительного безрецидивного периода, а введение золедроновой кислоты предотвратило потерю минеральной плотности кости (МПК), которая могла возникнуть на фоне приема летрозоло. Однако столь продолжительное применение антирезорбтивного препарата привело к возникновению атипичного перелома бедра с последующим эндопротезированием, что еще раз подтвердило отсутствие обоснованности длительного приема БФ у женщины, получавшей ингибитор ароматазы. В статье продемонстрирована важность тщательного регулярного наблюдения за такими пациентами, где решение о целесообразности продолжения у них антирезорбтивной терапии должно приниматься индивидуально, с учетом всех факторов потенциального риска и пользы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы; ингибиторы ароматазы; бисфосфонаты; атипичные переломы; минеральная плотность кости; риск переломов; клинический случай.

RESULTS OF LONG-TERM USE OF ZOLEDRONIC ACID IN A PATIENT WITH BREAST CANCER

© Olga V. Kosmatova*, Irina A. Skripnikova, Oksana M. Drapkina

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Breast cancer is the most common type of malignant disease in women. In most cases, his treatment, in addition to surgery, includes long-term use of antiestrogenic drugs that have a negative effect on bone tissue. To prevent bone loss, as well as to prevent bone metastasis, such patients are prescribed antiresorptive therapy with bisphosphonates (BP). However, there is a danger that prolonged suppression of bone remodeling processes can lead to serious complications, one of which is an atypical hip fracture. The presented clinical case describes this undesirable phenomenon in a woman with breast cancer who has been on aromatase inhibitor and BP therapy for a long time. The complex treatment, including polychemotherapy, radiation therapy, and adjuvant therapy, made it possible to achieve remission and a long relapse-free period, and the administration of zoledronic acid prevented the loss of (bone mineral density) BMD that could occur while taking letrozole. However, such prolonged use of the antiresorptive drug led to the occurrence of an atypical hip fracture followed by arthroplasty, which once again confirmed the lack of justification for long-term use of CF in a woman receiving an aromatase inhibitor. The article demonstrates the importance of careful regular monitoring of such patients, where the decision on the expediency of continuing their antiresorptive therapy should be made individually, taking into account all factors of potential risk and benefit.

KEYWORDS: breast cancer; aromatase inhibitors; bisphosphonates; atypical fractures; mineral bone density; risk of fractures; case report.

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день рак молочной железы является наиболее распространенным видом злокачественных заболеваний у женщин развитых стран [1]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями,

его лечение, помимо хирургического, включает применение адъювантной терапии, значительно снижающей риск рецидива опухоли и повышающей выживаемость пациенток. Одним из ее основных компонентов являются антиэстрогеновые препараты, нивелирующие влияние женских половых гормонов на раковые клетки,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

к которым относятся селективные ингибиторы эстрогеновых рецепторов (тамоксифен) и ингибиторы ароматазы. Минимальная продолжительность адъювантной антиэстрогеновой терапии составляет 5 лет, а иногда она может продлеваться до 7–10 лет [2]. В последнее время в большинстве случаев при выборе антиэстрогеновых препаратов предпочтение отдается ингибиторам ароматазы, так как по данным клинических исследований у них отмечен наиболее благоприятный профиль безопасности. Проведенные исследования показывают, что лечение анастрозолом сопряжено с меньшим количеством тромбозомболических осложнений, нарушений мозгового кровообращения и случаев рака эндометрия по сравнению с тамоксифеном [3]. Одной из серьезных проблем адъювантной гормональной терапии рака молочной железы является ее негативное воздействие на костную ткань. Риск переломов у таких пациенток связан как с преждевременной недостаточностью яичников, возникшей на фоне цитотоксической терапии, так и с непосредственным влиянием антиэстрогеновых препаратов. И если тамоксифен обладает некоторым протективным действием на кость, то применение ингибиторов ароматазы увеличивает риск потери МПК в 2–4 раза по сравнению с физиологической [4]. Так как адъювантное лечение рака молочной железы продолжается в течение нескольких лет, суммарные потери костной ткани увеличиваются, что повышает риск возникновения переломов. В связи с этим для профилактики снижения МПК таким пациенткам назначается антирезорбтивная терапия, золотым стандартом которой являются бисфосфонаты (БФ), обладающие свойством подавлять функцию остеокластов и усиливать их апоптоз. Назначение БФ при использовании ингибиторов ароматазы не только заметно замедляет скорость потери костной массы, предотвращает риск развития патологических переломов, снижает риск метастазирования в кости, но и уменьшает выраженность болевого синдрома. Имеются данные, показавшие способность БФ потенцировать противоопухолевый эффект цитостатиков, гормонов и лучевой терапии. Наряду с перечисленными эффектами добавление БФ сопровождается снижением частоты рецидивов заболевания и улучшением общей выживаемости пациенток [5]. На сегодняшний день у пациенток с раком молочной железы наиболее широко используется золедроновая кислота- БФ третьего поколения, который является единственным препаратом, эффективно предотвращающим потерю МПК у таких женщин в пременопаузальном периоде [6]. Однако длительное применение золедроновой кислоты, сопровождающееся выраженным подавлением костного обмена, может приводить к достаточно редким, но весьма тяжелым осложнениям, таким как остеонекроз челюсти, частота которого значительно повышена у онкологических пациентов, получающих высокие кумулятивные дозы БФ [7] и атипичные переломы бедра, риск которых начинает возрастать уже после 36 месяцев непрерывной терапии [8].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка М., 1962 г.р.

Находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении с диагнозом: «Дилатационная карди-

омиопатия, ассоциированная с проведением полихимиотерапии. Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (ФВ — 20%) IIA ст., III ФК по NYHA.

Фоновое заболевание: аденокарцинома правой молочной железы, состояние после радикальной мастэктомии справа, подмышечной лимфаденэктомии слева, бисегментэктомии печени, гемилиаминэктомии (L-1), протезирования тазобедренного сустава».

В период госпитализации направлена на консультацию в отдел профилактики остеопороза в связи с наличием переломов при низком уровне травмы на фоне длительной терапии золедроновой кислотой.

Анамнез жизни. Росла и развивалась нормально. Перенесенные заболевания: детские инфекции. Хронических заболеваний в детском и юношеском возрасте не было. Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет. В 20 лет — беременность, протекавшая без осложнений, закончившаяся естественными родами. Грудное вскармливание в течение 6 месяцев. Оральные контрацептивы до беременности и после родов не получала.

Семейный анамнез: у бабушки рак желудка. Переломов шейки бедра у кровных родственников не было. Ревматических заболеваний не выявлено. Системные глюкокортикоиды никогда не принимала. Сахарного диабета и мочекаменной болезни нет. Продукты, богатые кальцием, употребляет в достаточном количестве.

Анамнез заболевания. С 1996 года (34 лет) наблюдается у онколога по поводу аденокарциномы правой молочной железы с последующей мастэктомией и лимфодиссекцией, проведена дистанционная лучевая терапия с последующим назначением тамоксифена. В 1997-м — рецидив, проведено удаление оставшейся ткани молочной железы, лучевое выключение функции обоих яичников, химиотерапия: циклофосфамид, доксорубин, фторурацил. В период 2002–2004 гг. выявлены метастазы в левый подмышечный лимфатический узел и в печень, проведены лимфаденоэктомия и бисегментэктомия печени. Также в 2004 г. на контрольном исследовании обнаружены метастазы в кость (в левой дужке L1), проведена гемилиаминэктомия L1 с последующей лучевой и химиотерапией (доцетаксел+доксорубин) и ее отменой из-за выраженной плохой переносимости и стойкой тяжелой лейкопении, изменена гормональная терапия: отменен тамоксифен, иницирована терапия ингибиторами ароматазы (анастрозол, затем экземестан), назначена терапия золедроновой кислотой 4 мг с кратностью введения: 1 раз в месяц в течение первого года, 1 раз в 3 месяца в течение следующих 5 лет, далее — 1 раз в 6 месяцев, последнее введение препарата — 6 месяцев назад (март 2024 г.). Препараты кальция и витамина D при этом назначены не были. Ингибиторы ароматазы пациентка также получала вплоть до начала 2024 г. В период с 2007 по 2010 гг. были выявлены метастазы в подключичные лимфатические узлы с последующей лимфаденэктомией и в седалищной кости справа. В 2010 г. повторно проведен курс дистанционной лучевой терапии. СОД 28 Гр., в 2015 г. — курс химиотерапии (доцетаксел+доксорубин). В 2017 г. при падении с высоты роста у пациентки произошел

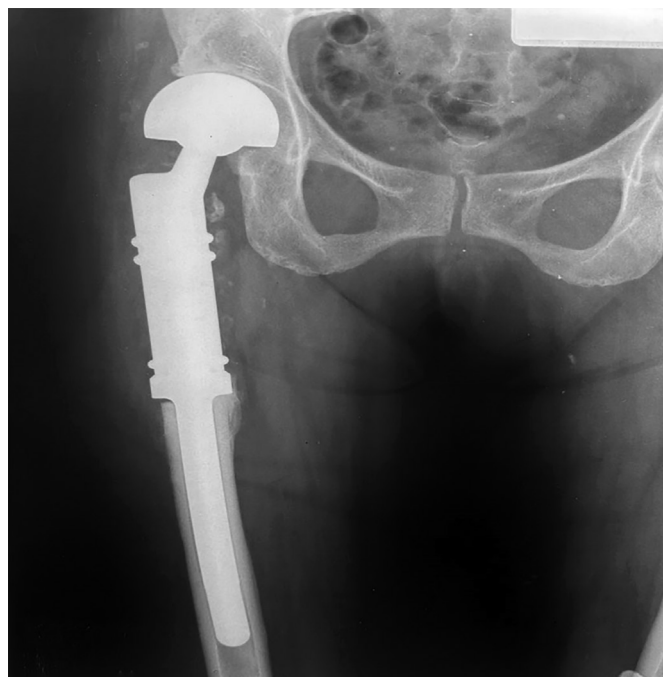


Рисунок 1. Подвертельный перелом до и после операции по протезированию тазобедренного сустава.

подвертельный перелом правой бедренной кости. Проведено протезирование правого тазобедренного сустава (рис. 1).

На сцинтиграфии метастазов в области проксимального отдела бедра не обнаружено. В июне 2024 г. в протоколе контрольной КТ описаны консолидированные переломы неясной давности IV–V ребер справа и правой лопатки на фоне отсутствия травм и падений.

Физикальное исследование. Объективный статус: рост: 164 см (снижения роста в течение жизни нет). Масса тела: 58 кг. Конституция: нормостеническая. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, щитовидная железа — без особенностей. Болезненность позвоночника: нет. Форма грудной клетки обычная. Дыхание при аускультации: ослабленное, хрипов нет. Состояние сердечно-сосудистой системы: артериальное давление 120/80 мм рт.ст., ЧСС=64 уд/мин, ритмичное. Тоны сердца: приглушенные. Систолический шум в области проекции митрального клапана и трикуспидального клапана. Диастолический шум в точке проекции клапана легочной артерии. Состояние органов желудочно-кишечного тракта: без особенностей.

Лабораторные исследования представлены в таблице 1.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) выполнена впервые в 2024 г.: Рисунок 2.

По данным исследования МПК по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) +1,2 SD, в левой шейке бедра -0,9 SD- соответствует нормальным значениям (согласно критериям ВОЗ [9]). Величина трабекулярного костного индекса составляет 1,489 (норма >1,310), что соответствует нормальной архитектонике трабекулярной костной ткани [10].

Оценка риска перелома с помощью Калькулятора FRAX® не представляется корректной, поскольку пациентка длительное время получает терапию золедроновой кислотой.

В настоящее время постоянно принимает: Валсартан+Сакубитрил (Юперлио), дапаглифлозин, спиронолактон, бисопролол, торасемид, аторвастатин.

Рекомендована отмена терапии золедроновой кислотой, коррекция уровня витамина D в крови, согласно рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике витамина D [11] прием препаратов кальция и витамина D. Контроль показателей кальций-фосфорного обмена, уровней маркеров костного ремоделирования, витамина D и паратгормона. Также рекомендовано ежегодное контрольное исследование МПК методом ДРА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного клинического случая является длительное применение золедроновой кислоты (в течение 20-летнего периода) у пациентки с гормонозависимым рецидивирующим раком молочной железы, получающей адъювантную терапию антиэстрогенами препаратами из группы ингибиторов ароматазы (анастрозолом, экземестаном) в течение продолжительного времени. Согласно современным клиническим рекомендациям по лечению рака молочной железы, адъювантная гормонотерапия показана всем больным с гормонозависимыми опухолями независимо от возраста и функции яичников. Кроме того, в ряде клинических исследований был продемонстрирован вклад БФ в снижение частоты метастазирования в кости и смертности от рака молочной железы, в связи с чем их назначение в настоящее время является частью рутинной клинической практики при проведении адъювантной терапии. В опубликованном в 2025 г. обновленном руководстве по профилактике потери костной массы у женщин с раком молочной железы отмечено, что золедроновая кислота является единственным БФ, который не только предотвращает

Таблица 1. Лабораторные показатели

Параметры	Результат	Референсные значения
Гемоглобин	127 г/л	120–140
Эритроциты	4,20 x 10 ¹² /л	3,9–4,7
Лейкоциты	4,3 x 10 ⁹ /л	4–9
Лимфоциты	27,3 %	19–37
Нейтрофилы (абс)	58,8 %	47–72
Гематокрит	37,5 %	36–42
СОЭ	24 мм/час	2–15
Общий белок	80,0 г/л	64–83
Кальций общий	2,32 ммоль/л,	2,25–2,65
Кальций ионизированный	1,15 ммоль/л	1,0–1,30
Фосфор неорганический	1,35 ммоль/л	0,9–1,50
Креатинин	65,0 мкмоль/л	53–97
Общая щелочная фосфатаза	79,0 Ед/л	40–150
Общий витамин D	9,0 нг/мл	<20 — дефицит, 20–30 — недостаточность, 30–100 — норма, >100 — возможен токсический эффект
Паратгормон	142 пг/мл	15,0–68,3
ТТГ	2,338 мкМЕ/мл	0,4–4
β-crosslaps	0,410 нг/мл	0,000–1,008
N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (P1NP)	53,98 нг/мл	Женщины в постменопаузе 20,25–76,31

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТТГ — тиреотропный гормон.

потерю костной массы, вызванную антиэстрогеновыми препаратами, но и обладает дополнительным антиролиферативным эффектом [12].

Однако вопрос об оптимальных сроках включения антирезорбтивных препаратов в комплексную адъювантную терапию и длительности их применения обсуждается до настоящего времени. Исходя из известного факта, что максимальная потеря МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в бедре, обычно происходит в течение первых 12 месяцев после начала терапии ингибиторами ароматазы, предполагается, что лучший эффект в профилактике снижения МПК наблюдается при раннем (совместном) начале антиэстрогеновой и костно-сберегающей терапии, а не отсроченном (после выявления снижения МПК по T-критерию $-2,0$ стандартных отклонений и менее в позвонках или в бедре, или регистрации любого низкоэнергетического перелома) [13]. Примечательно, что преимущество ранней инициации комбинированной терапии подтверждено лишь в отношении потери МПК, но не риска переломов [14].

Измерение МПК пациентке не проводилось, золедроновая кислота в дозе 4 мг 1 раз в 3–4 недели была назначена в 2004 г. после выявления первого костного метастаза согласно действующим на момент инициации терапии клиническим рекомендациям от 2003 г. [15].

В 2022 г. в обновленных рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Мини-

стерства здравоохранения Онтарио (Cancer Care Ontario [CCO]) по адъювантным костно-модифицирующим препаратам при раке молочной железы для снижения риска рецидива была подтверждена целесообразность начала терапии БФ в течение 3 месяцев после окончательной операции или в течение 2 месяцев после завершения химиотерапии [16]. Рекомендованные режимы введения золедроновой кислоты: 4 мг 1 раз в 6 месяцев в течение 3 лет или 4 мг 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет.

В опубликованном в 2025 г. обновленном совместном заявлении экспертов из Международного фонда остеопороза (IOF), Общества по изучению рака костей (CABS), Европейского общества по кальцинированной ткани (ECTS), Международной группы эндокринологии (IEG), Европейского общества остеопороза (ESCEO), Международного общества по менопаузе (IMS) и Международного общества гериатрической онкологии (SIOG) по лечению потери МПК, связанной с применением ингибиторов ароматазы у женщин с гормоночувствительным раком молочной железы [12], а также в Российских клинических рекомендациях 2021 г., отмечена важность назначения препаратов, влияющих на структуру кости, всем пациенткам, длительно получающим ингибиторы ароматазы с целью профилактики потери МПК и снижения риска рецидива. Определен оптимальный режим введения золедроновой кислоты: 4 мг 1 раз в 6 месяцев в течение 2–3 лет, в зависимости от состояния МПК [17].

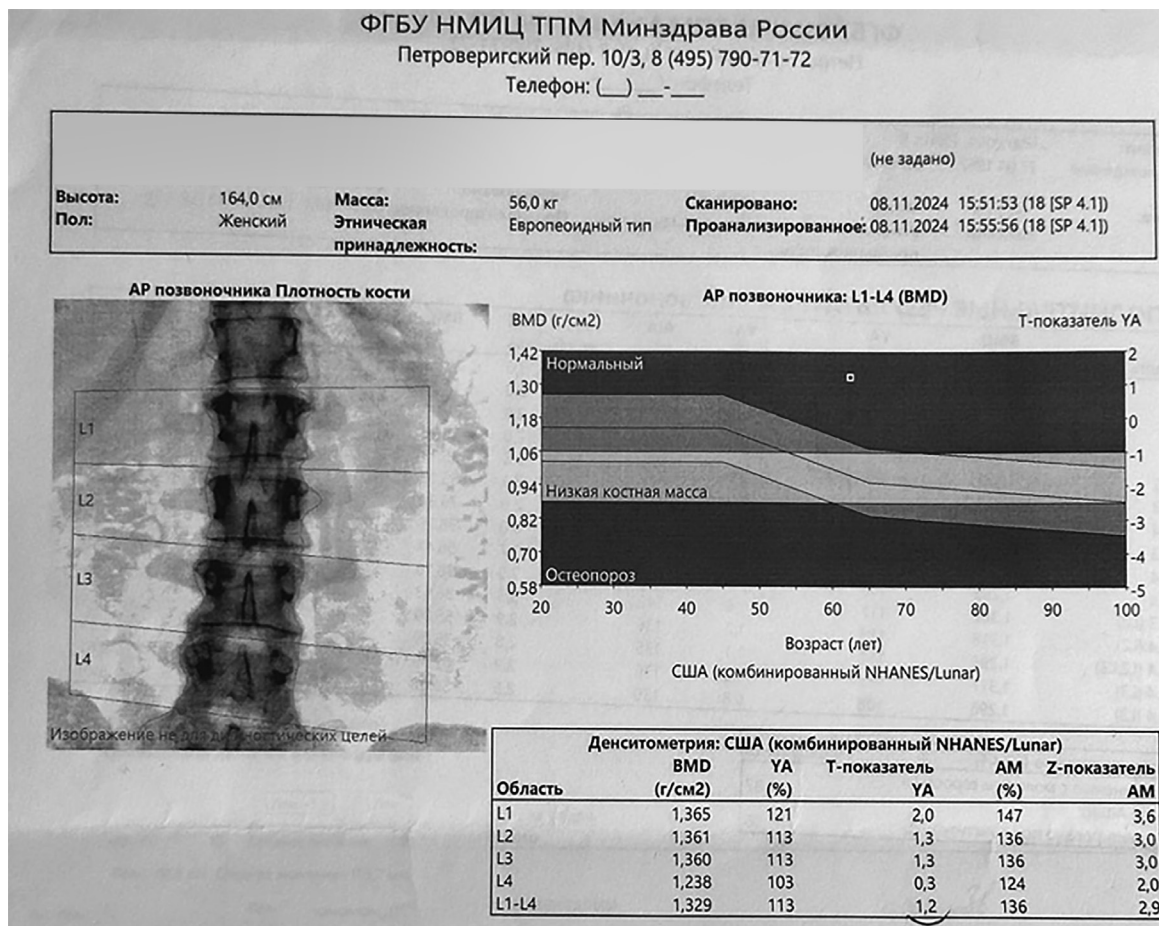
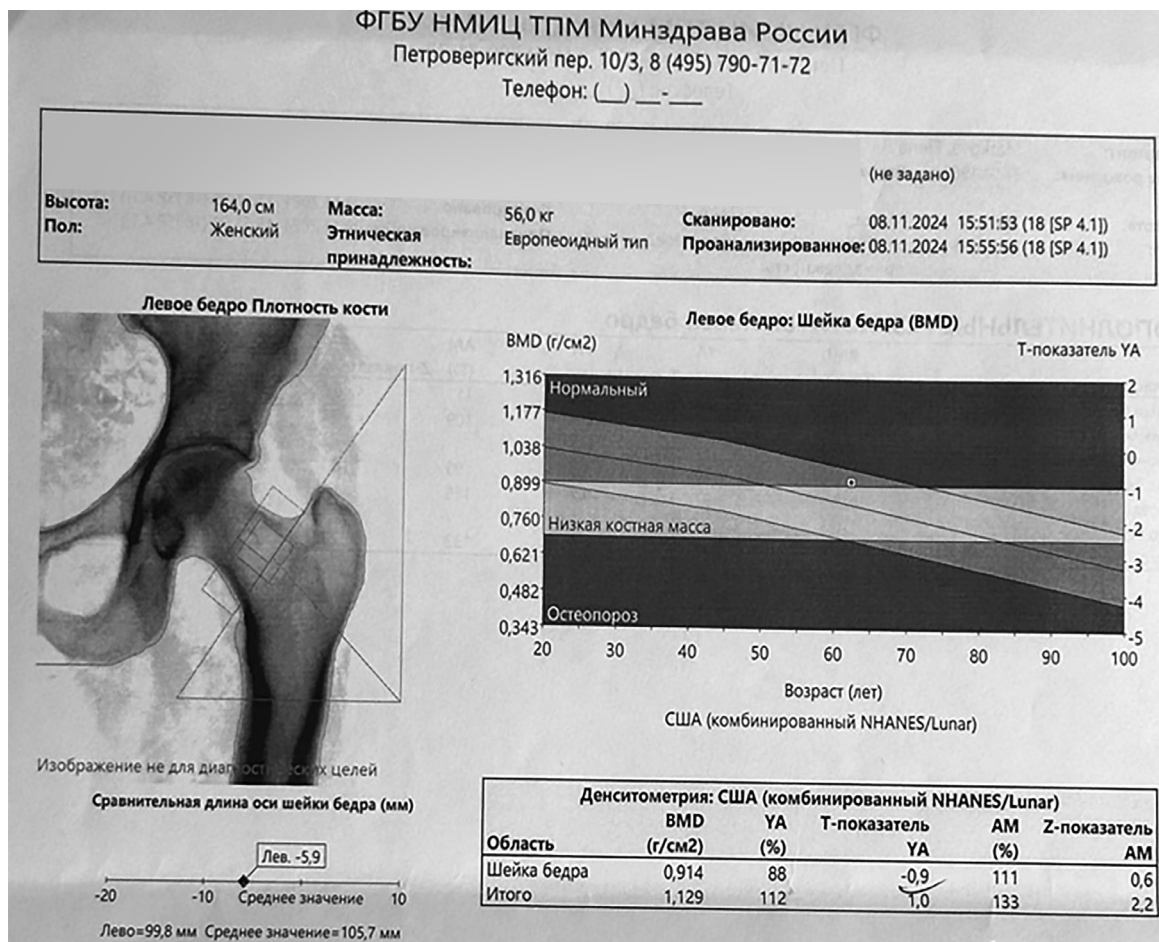


Рисунок 2. Результат двухэнергетической рентгеновской денситометрии в 2024 году (возраст пациентки на момент исследования — 62 года).

Стоит отметить, что необходимым условием применения антирезорбтивной терапии является одновременный прием препаратов кальция и витамина D в адекватном количестве. Согласно Российским клиническим рекомендациям по раку молочной железы, пациенткам, находящимся на антирезорбтивной терапии и длительном лечении ингибиторами ароматазы, желательно принимать не менее 1200–1500 мг кальция и 400–800 МЕ витамина D в сутки [17], в зарубежных источниках рекомендованная суточная доза витамина D может составлять 800–2000 МЕ [12].

Несмотря на доказанную неоспоримую пользу назначения БФ, в литературе все чаще появляются научные публикации, описывающие случаи переломов бедра в нетипичных для остеопорозного перелома локализациях (подвертельных и диафизарных) на фоне длительной терапии этими препаратами [18]. В крупном исследовании среди 196 129 женщин, принимавших БФ, риск атипичных переломов возрастал по мере увеличения продолжительности лечения с 3 до 8 и более лет, вне зависимости от показателей МПК [19]. Стоит отметить, что появление атипичных переломов в большинстве исследований связывают с парентеральной формой введения БФ [20]. Возникновение атипичного перелома бедра на фоне продолжительной терапии БФ можно объяснить мощным подавлением костной резорбции, приводящее, помимо увеличения МПК, к возникновению эффекта «замороженной» кости, а также к ухудшению качества костной ткани в результате накопления множественных микротрещин в костных балках, значительно снижающих устойчивость кости к механическим нагрузкам [21].

Окончательного мнения о продолжительности и кратности безопасного применения антирезорбтивных препаратов у пациенток, получающих антиэстрогеновую терапию в настоящее время не существует. Данные крупного метаанализа, опубликованного в 2017 г., где была продемонстрирована важная роль БФ в снижении риска костного метастазирования (на 34%) и риска смертности от рака молочной железы (на 17%), показали целесообразность их назначения в течение всего периода лечения ингибиторами ароматазы. Однако длительность наблюдения за такими пациентками во всех проанализированных в этом обзоре исследованиях не превышала пятилетнего срока. По результатам этого метаанализа были даны рекомендации проводить лечение не менее 3–5 лет, а у пациенток с высоким риском переломов рассмотреть вопрос о возможности его дальнейшего продолжения [22]. Позднее были опубликованы данные открытого проспективного рандомизированного клинического исследования SUCCESS A с участием 2987 пациенток, изучавшего оптимальную продолжительность и режим введения золедроновой кислоты у пациенток с раком молочной железы при сравнении двух режимов: 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет, далее 1 раз в 6 месяцев — 3 года (всего 5 лет) или 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет. Исследование показало отсутствие преимущества более длительного курса лечения как в плане общей выживаемости, так и выживаемости без костного рецидива. При этом менее продолжительное лечение с более частой кратностью введения препарата было

сопряжено с меньшим количеством нежелательных явлений, таких как боли в костях, артралгии, атипичные переломы, а также остеонекроз челюсти. На этом основании авторы сделали вывод о нецелесообразности длительного лечения БФ пациенток с раком молочной железы, при отсутствии у них снижения МПК [23]. Результаты исследования, проведенного в Испании, также показали, что 7-летняя терапия БФ в группе пациенток с высоким риском переломов (которую составили женщины с переломом в анамнезе и/или получающие терапию ингибиторами ароматазы и/или принимающие глюкокортикоиды) не выявила преимуществ по количеству снижения риска перелома, по сравнению с 5-летней [24].

При анализе литературных источников не было найдено публикаций, где было бы описано лечение БФ в течение столь длительного периода (20 лет). Комплексное лечение, включающее полихимиотерапию, лучевую терапию, а также антиэстрогеновую терапию, безусловно, позволило достичь ремиссии и длительного безрецидивного периода у пациентки с раком молочной железы, а введение золедроновой кислоты предупредило потерю МПК, которая могла возникнуть на фоне приема летрозолола. Однако столь продолжительное лечение не предотвратило возникновение новых низкоэнергетических переломов и вызвало развитие тяжелого нежелательного явления — атипичного перелома бедра с последующим эндопротезированием. Также существенным обстоятельством, которое также могло способствовать развитию атипичного перелома бедра мог явиться факт несоблюдения рекомендаций по приему препаратов кальция и витамина D, что привело к возникновению гиповитаминоза D, вторичного гиперпаратиреоза и повышению риска переломов [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай еще раз подтвердил отсутствие обоснованности длительного приема БФ у женщины, получавшей ингибитор ароматазы. Кроме того, он демонстрирует важность тщательного наблюдения за пациентками, вынужденными длительное время принимать антиэстрогеновые препараты, негативно влияющие на состояние костной ткани. В случае назначения антирезорбтивной терапии таким лицам необходимы обязательная предварительная оценка и динамическое наблюдение за показателями МПК и признаками атипичного перелома бедра с помощью специальной программы ДРА [24], кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, уровнем витамина D (а при его низком значении — коррекция недостаточности) и паратгормона. Учитывая отсутствие на сегодняшний день четкого алгоритма, определяющего длительность лечения БФ пациенток, принимающих ингибиторы ароматазы, решение о целесообразности ее продолжения должно приниматься индивидуально, с учетом всех факторов потенциального риска и пользы. В случае повышения риска атипичных переломов на фоне терапии золедроновой кислотой желательно рассмотреть альтернативные варианты профилактики потери МПК.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все указанные авторы статьи принимали участие в подготовке статьи согласно международным критериям ав-

торства. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Остеопороз и остеопатии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- 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. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(5):331-357. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0035>
- Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trialists' Group; Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hocht-Boes G, Houghton J, Locker GY, Nabholz JM. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(8):633-43. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70767-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70767-7)
- Shapiro CL. Osteoporosis: a long-term and late-effect of breast cancer treatments. *Cancers Basel.* 2020;12(11):E3094. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12113094>
- Coleman R. Bisphosphonates and breast cancer - From cautious palliation to saving lives. *Bone.* 2020;140:115570. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115570>
- Waqas K, Lima Ferreira J, Tsourdi E, et al. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Bone Oncol.* 2021;28:100355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2021.100355>
- Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent.* 2021;7(1):47. doi: <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>
- Ayers C, Kansagara D, Lazur B, et al. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023;176(2):182-195. doi: <https://doi.org/10.7326/M22-0684>
- Kanis, John A, and JA Kanis. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporosis international.* 1994;14:368-381
- McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940-8. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2734>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. // *Остеопороз и остеопатии.* — 2021. — Т.24. — №4. — С.4-26. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and osteopathy.* 2021;24(4):4-26 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteol2937>
- Hadjji P, Aapro M, Al-Daghi N, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in women with hormone-sensitive breast cancer: An updated joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2025;53:100694. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2025.100694>
- Gnant MF, 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 Clin Oncol.* 2007;25(7):820-8. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.7102>
- Llombart A, Frassoldati A, Pajja O, et al. Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer.* 2012;12(1):40-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.08.002>
- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(21):4042-57. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.017>
- Eisen A, Somerfield MR, Accordino MK, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):787-800. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.21>
- Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. и др. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. // *Современная онкология.* — 2021. — Т. 23. — №1. — С. 5-40. [Zhukova LG, Andreeva I, Zavalishina LE, et al. Breast cancer. Clinical guidelines. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(1):5-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.20.0823>
- Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):373-90. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1453-5>
- Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2020;383(8):743-753. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916525>
- Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Fracture Intervention Trial Steering Committee; HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committee. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* 2010;362(19):1761-71. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001086>
- Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop.* 2015;86(1):100-107. doi: <https://doi.org/10.3109/17453674.2015.1004149>
- Hadjji P, Aapro M, Body J-J, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. *Journal of Bone Oncology.* 2017;7:1-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2017.03.001>
- Friedl TWP, 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. *JAMA Oncol.* 2021;7(8):1149-57. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1854>
- Troncoso-Mariño A, Lestón Vázquez M, Gallardo Borge S, et al. Fracture risk after deprescription of bisphosphonates: Application of real-world data in primary care. *Aten Primaria.* 2023;55(7):102651. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102651>
- Wang N, Chen Y, Ji J, et al. The relationship between serum vitamin D and fracture risk in the elderly: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):81. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01603-y>
- Krueger D, Tanner SB, Szalat A, et al. DXA Reporting Updates: 2023 Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom.* 2024;27(1):101437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2023.101437>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Косматова Ольга Владимировна**, к.м.н. [Olga V. Kosmatova, PhD]; адрес: Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3 [address: 10 Petroverigsky lane, building 3, 101990 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7036-4756>; Researcher ID: K-2592-2017; Scopus Author ID: 57201131523; eLibrarySPIN: 5320-1904; e-mail: OKosmatova@gnicpm.ru, ovkosm@mail.ru

Скрипникова Ирина Анатольевна, д.м.н. [Irina A. Skripnikova, MD, PhD, Dr. habil.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>; Researcher ID: O-4772-2016; Scopus Author ID: 6602554529; eLibrary SPIN: 1514-0880; e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., проф., акад. РАН [Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7036-4756>; Researcher ID: K-2592-2017; ScopusAuthor ID: 57201131523; eLibrary SPIN: 5320-1904; e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 26.06.2025. Одобрена к публикации: 29.12.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Косматова О.В., Скрипникова И.А., Драпкина О.М. Результаты длительного применения золедроновой кислоты у пациентки с раком молочной железы // *Остеопороз и остеопатии*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С.40-47. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13209>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kosmatova OV, Skripnikova IA, Drapkina OM. Results of long-term use of zoledronic acid in a patient with breast cancer. *Osteoporosis and bone diseases*. 2025;28(4):40-47. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13209>