

早期乳腺癌芳香化酶抑制剂引起骨关节疼痛相关研究进展

晏婷婷, 王淼舟*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月8日; 录用日期: 2022年5月25日; 发布日期: 2022年6月9日

摘要

芳香化酶抑制剂(Aromatase Inhibitors, AIs)药物治疗绝经后早期乳腺癌引起的不良反应, 影响了患者的日常生活, 最常见的就是骨关节疼痛和骨骼肌僵硬, 简称为(AI-associated arthralgia, AIA)或AIs诱发的肌肉骨骼综合征(AI-associated musculoskeletal symptoms, AIMSS), AIA涉及多种临床因素和治疗方法, 但是目前缺乏对AIA的统一定义及有效的评估工具, AIA没有得到最佳的管理与控制; 有研究发现遗传基因变异也可能影响药物的疗效或毒性, 目前越来越多的研究致力于寻找遗传生物标志物以改善风险预测、诊断和治疗。本文从AIA临床危险因素、治疗方法和其相关的单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms, SNP)几个方面出发, 叙述了AIA相关研究进展, 在帮助医生平衡内分泌治疗、提高患者依从性方面有重大意义。

关键词

乳腺癌, 芳香化酶抑制剂, 不良反应, 骨关节疼痛, 单核苷酸多态性, 遗传基因变异

Research Progress on Aromatase Inhibitors Causing Arthralgia in Early Breast Cancer

Tingting Yan, Miaozhou Wang*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 8th, 2022; accepted: May 25th, 2022; published: Jun. 9th, 2022

*通讯作者。

Abstract

Adverse reactions caused by drug treatment of early postmenopausal breast cancer, Aromatase Inhibitors (AIs), affect the daily life of patients; the most common is bone joint pain and skeletal muscle stiffness, referred to as AI-Associated Arthralgia (AIA), or AI-Associated Musculoskeletal Symptoms (AIMSS). AIA involves a variety of clinical factors and treatments, but currently there is a lack of a unified definition and effective assessment tools for AIA. AIA was not optimally managed and controlled; Some studies have found that genetic variations may also affect the efficacy or toxicity of drugs, and more and more research is focused on finding genetic biomarkers to improve risk prediction, diagnosis and treatment. In this paper, the clinical risk factors, therapeutic methods and Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) associated with AIA are reviewed, which is of great significance in helping doctors balance endocrine therapy and improving patient compliance.

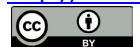
Keywords

Breast Cancer, Aromatase Inhibitors, Adverse Reactions, Arthralgia, Single Nucleotide Polymorphism, Genetic Variation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

迄今为止, 乳腺癌全球新发病例高达 226 万例, 成为女性全球第一大癌, 其中死亡率排名第五, 也是导致女性死亡的第二大原因[1]。同样是乳腺癌, 根据患者不同的临床特征及病理分子分型结果, 对应的治疗方法也不一样。据报道, 激素受体(Estrogen Receptor Positive, HR)阳性在乳腺癌中占 70%左右[2], 抗雌激素治疗也就是内分泌治疗就显得十分重要, 主要的治疗药物包括绝经前妇女的他莫昔芬、绝经后妇女的芳香化酶抑制剂(Aromatase Inhibitors, AIs), 但是内分泌治疗又是一个长期的过程, 许多患者会受到药物 AIs 不良反应的影响, 其中一个副作用——骨关节疼痛或骨骼肌僵硬, 简称为(AI-associated arthralgia, AIA)或 AIs 诱发的肌肉骨骼综合征(AI-associated musculoskeletal symptoms, AIMSS), 已经成为绝经后乳腺癌 AIs 辅助激素治疗的主要不良反应[3] [4]。许多患者拒绝通过药物来控制 AIA, 而且目前没有确切的 AIA 的统一定义及评估工具, 女性患 AIA 风险最高的准确预测指标尚未确定, 也未得到最佳控制。随着全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)的出现, AIA 与单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms, SNP)之间的关系也引起了越来越多的注意。SNP 是人类基因组中最常见的遗传变异, 占有已知多态性的 90% [5]。本文就 AIA 相关的定义、危险因素、临床治疗方法及相关 SNP 几方面, 进一步详细叙述, 帮助医生在内分泌治疗开始之前就识别出有患 AIA 风险的患者, 通过一系列干预措施从而减少 AIA 的发生。

2. 芳香化酶抑制剂引起的骨关节疼痛(AIA 或 AIMSS)

第三代 AIs, 可分为甾体类(依西美坦)和非甾体类(阿那曲唑和来曲唑)抑制剂, 是绝经后早期具有高危险因素 HR 阳性乳腺癌患者内分泌治疗的基石[6], 并且降低了乳腺癌复发的风险, 改善了患者的预后[7]

[8]。值得注意的是,在使用 AIs 治疗的过程中可以观察到一些相关的不良反应,例如潮热、骨关节疼痛、心血管不良事件、血脂异常等;有研究报道 AIA 患者雌激素水平低于无 AIA 患者[9], AIs 进一步降低了绝经后妇女雌激素水平的 80%~90%,而极低水平的雌激素相较于其他组织系统而言,对肌肉骨骼系统的影响最大,所以 AIA 或者 AIMSS 是最常见的不良反应。AIA 发生率最高可达 74%, ATAC 试验、BIG 1-98 试验和依西美坦组间研究(IES) [10] [11] [12]等多项研究表明,骨痛发生率为 5%~35%;然而临床工作中,其发生率稍高,约 50%的[13]患者在服药期间出现 AIs 相关骨痛[14],患者一旦发生 AIA,则会明显降低生活质量与依从性,甚至影响预后[15]。

对于 AIA 的定义缺乏普遍接受的共识,唯一可用是 Niravath 等人在 2013 年[16]提出的定义,也是至今使用次数最多的标准。也有其他人提出 AIA 的一个典型特点[17]:停止服用 AIs 后 AIA 症状立刻缓解,再次口服 AIs 上述症状重复出现,且部分加重。最常见的关节疼痛部位依次为腕/手(60.4%)、膝关节(59.7%)、背部(54%)、踝关节/足(51.8%)和髌关节(42.5%) [13]。其他 AIA 症状和特征包括对称性的清晨僵硬和疼痛,手部最常见,也会涉及到其他关节;有研究提出 AIA 症状出现的平均时间为 1.6 个月,并在药物使用的第 2~3 月内恶化。关于“如何将 AIA 量化并更好的研究”这个问题多位学者给出了自己的答案,研究者使用不同的量表[18]和测量方法[19]进行评估,其中澳大利亚/加拿大骨关节炎手部指数(AUSCAN)、美国西部安大略和麦克马斯特骨关节炎指数评分量表(WOMAC)这两份问卷比较接近患者的生活,能从患者的角度和利益出发,被评为最敏感指标。其他量表由于敏感性较低,加之主观因素影响较大,用者较少。以上总结了 AIA 有关概念、定义及临床特征,目前 AIA 尚无统一的定义及相似的发生率。

3. AIA 的临床危险因素

许多研究者通过探讨 AIA 相关的临床危险因素来评估是否有患 AIA 的高危因素,从而提前采取一系列干预措施来减轻 AIA,甚至在不影响疗效的情况下避免 AIA 的发生。

一项[20]基于 ATAC 实验的回顾性分析显示:影响 AIA 的主要危险因素是以前使用过激素替代治疗、激素受体阳性、既往紫杉烷化疗、肥胖(BMI)和阿那曲唑对比于他莫西芬的治疗,分别致 AIA 增加了 12.1%、7.3%、6.5%、6.2%和 4.9%。2016 年的一项描述性研究[21]也提出既往接受紫杉烷化疗是 AIA 相关显著预测因素,与其他研究结果相同,既往接受过化疗的人发生 AIA 的概率是未接受紫杉烷化疗的 4 倍。末次月经时间(LMP)与 AIA 发生的关系有待进一步证实,其中一项研究结果表明控制其他变量影响 LMP 发生 5 年以内的女性 AIA 发生的风险比 LMP 发生 10 年以上的女性增加了 3 倍[13],而这与另一个研究结果[22]相互矛盾。有研究提出年龄与 BMI 也是患 AIA 的高危因素[23]。还有人研究 AIA 与生化指标之间的关系,例如 Henry 等人的一项前瞻性随机研究结果提示 18%的患者 C 反应蛋白(CRP)升高,16%的患者抗核因子升高。但是生化标志物相关研究较少且缺乏验证,加上 AIA 的潜在生物学机制尚不清楚,因此很难开发生物标志物作为 AIA 的预测因素。

以上是 AIA 相关的临床危险因素,有些缺乏大量前瞻性、验证性研究,还有些研究结果互相矛盾,考虑原因是基于有些报道缺乏对关节痛的一致定义,缺乏对照组、样本量小等因素,导致研究之间出现的 AIA 的差异巨大。目前没有一个危险因素能用来精准预测 AIA 的发生,未来的研究需要大量的前瞻性实验及足够的病例数去进一步探索,这样才能更好的对患者进行危险分层,让患者最大限度地从 AIs 治疗中获益。

4. AIA 的临床治疗方法

目前,对于疼痛的严重程度或类型没有一致的定义,不能真正的去控制 AIA。有研究者认为在开始

AIs 治疗之前,就告知患者 AIA 的相关高危因素或者在出现 AIA 的时候,采取一些简单有用的干预措施,提前进行临床宣教。其次非甾体抗炎药(NSAIDs)是治疗 AIA 最常见的一种药物,但会引起胃肠道、肾脏和心血管方面一系列的不良反应,而且药物可能会干扰药物疗效,所以在临床当中并不是最佳选择。

除了药物之外,还有其他干预方法。一项 ELPh 试验[24]结果表明 71.5%的患者能够耐受第二次 AIs 至少 6 个月;与另一项 ATOLL 研究结果相同,即从一种 AIs 切换到另一种 AIs 能缓解 AIA。Crew 等人进行了一项随机、单盲安慰剂对照针灸试验结果提示简明疼痛量表(BPI-SF)疼痛评分降低了 50% [25];单臂研究也对强的松龙、度洛西汀、硫酸葡萄糖胺联合软骨素和唑来膦酸[26]进行了评估,这些研究均证明干预 AIA 有效。关于补充维生素 D 治疗 AIA 的疗效,结果尚未达成一致结果。最后有氧运动 150 分钟、瑜伽和激光疗法也可以作为减轻 AIA 的其他选择;当然这些方面研究较少,只是提出猜想,目前缺乏研究数据及理论依据,未来的研究可以去验证这些治疗方法是否有效。

目前 AIA 的治疗仍是一个有待解决的问题,我们叙述了 AIA 相关的临床治疗方法和临床危险因素,在这些病例中,尚不清楚所报道的关节痛是否可以被视为真正的 AIA,还是由关节异常或风湿性疾病引起的关节痛,评估工具也未统一,治疗方案也仍然没有定论。因此,对于 AIA 的标准管理准则还没有达成共识,也没有正式的指导方针;另一方面由于主观和客观的影响因素太多,仅仅关注人口统计学和临床因素不足以确定 AIA 的预测因素,有必要进行遗传学研究,以改进患者不良反应的现有预测因子,导致更准确的毒性预测,并指导未来的 AIA 症状预防或管理策略。

5. 单核苷酸多态性(SNP)

SNP 全称单核苷酸多态性,指在基因组上单个核苷酸的变异引起的 DNA 序列的多态性,包括转换、颠换、缺失和插入。SNP 是人类基因组中最常见的遗传变异,占有已知多态性的 90% [27]。迄今为止,全基因组关联研究(GWAS)和多次大规模测序已经在 70 多个与乳腺癌相关的基因中发现了许多 SNPs [28]。因此,SNP 成为第三代遗传标志,人体许多表型差异、对药物或疾病的易感性等等都可能与 SNP 有关。

大量存在的 SNP 位点,使人们有机会发现与各种疾病,特别是包括肿瘤相关的基因组突变密切相关。SNP 在环境作用下才会起到致病作用,突变则会独立导致严重疾病或缺陷;被认为是一种潜在的遗传背景生物标志物,可以预测各种疾病的风险、进展和治疗反应,在乳腺癌的发病、诊断、个体化治疗和预后预测等方面具有重要意义。SNP 的检测在疾病遗传学尤其是病理研究及临床诊断[29]等方面也具有关键作用[30]。

6. 与 AIA 有关的遗传基因变异

随着全基因组关联(GWAS)研究的出现,研究者们注意到这些多态性可能是药物不良作用的危险生物标记物,他们开始从基因遗传变异的角度去探究 AIA 的潜在影响因素及机制,许多前瞻性试验正在收集血液和 DNA 进行数据分析,这些数据对阐明这种 AIA 的遗传预测因素、治疗管理、甚至机制至关重要,对未来的研究提供了可能。

一项纳入 MA.27 比较阿那曲唑和依西美坦 III 期临床试验患者的功能基因组研究[8],共分析了 551,358 个 SNP 位点,结果证明 14 号染色体中有 4 个 SNP 与 AIA 相关,确定了 AIA 的基因标记物是 TCL1A。CYP19A1 基因编码芳香化酶,芳香化酶是催化雌激素生物合成的关键酶,许多横断面研究表明[31] [32] [33],CYP19A1 基因多态性影响雌激素水平,携带 CYP19A1 基因的患者更容易出现 AIA。ESR1 基因编码雌激素受体,在一项研究中[34] 436 名绝经后女性发现了两个 SNP 基因 ESR1 与 AIA 有关。同时 Henry 等人[35]也报道了 ESR1 与依西美坦因肌肉骨骼毒性停用有关。骨保护素(OPG)是一种配体的受体,称为

核因子 kappa-B 配体的受体激活剂(RANKL)。最近的研究[9] [36]发现, OPG 基因中的 SNP 与 AIA 之间存在关联; CYP27B1 编码 1- α -羟化酶, 催化 25(OH)D 或骨化二醇羟基化为生物活性形式 1,25(OH)₂D 或骨化三醇; 一项研究[37]确定了 CYP27B1 中的两个 SNP 与 AIA 相关, CYP27B1 中的一个 SNP 与停止治疗相关。

还有雌激素途径中 HSD17B2 酶将雌二醇(E2)氧化为较弱的雌酮(E1), 其对雌激素受体的结合亲和力较低, 并有助于降低 E2 水平, HSD17B2 基因等遗传因素[38]也与较高的 AIA 发生率显著相关, 表明该基因在这种毒性机制中起作用; 最近的一项研究[39]表明 CYP1A2 基因也被确定为患有 AIA 的早期乳腺癌事件的新潜在预测标志物; 还有一些研究表明 CYP17A1、VDR 基因[37]与 AIA 的发生有关, 即携带这些基因的患者患 AIA 的风险更高。但未来需要针对不同人群的独立前瞻性研究中对此发现进行验证。

基因多态性在阐明人体对各种疾病、毒物的易感性与耐受性, 疾病临床表现的多样性, 以及对药物治疗的反应性上, 都起着重要作用; 不论研究什么疾病, 都与基因的关系密不可分。例如乳腺癌 BRCA 基因检测看是否有基因突变、肺癌中基因检测是否有靶点, 利于治疗方案的制定。全基因组关联研究(GWAS)已经非常成功的识别了人类复杂疾病的数百个疾病易感位点, 包括糖尿病和癌症; 像上面叙述一样, AIA 与 SNP 之间已经成为研究热点, 我们可以通过基因检测知道哪些是患 AIA 的高危人群, 这些高风险个体可以从量身定制的健康管理策略中受益, 其中可能包括强化筛查或干预措施等。

7. 讨论

这里我们叙述了 AIA 的发病特征、发病部位、发病率和有关的评估量表, 研究结果显示 AIA 发病率不一样, 考虑是因为 AIA 没有统一的定义和测量量表, 机制也尚未明确; 数据提示未来的研究我们可以使用澳大利亚/加拿大骨关节炎手指数(AUSCAN)、西安大略省西部和麦克马斯特骨关节炎指数(WOMAC)这两个量表评估以便得出更准确的数据。2017 年的一篇系统综述和 meta 分析提出了 17 个与 AIA 相关的临床危险因素, 这里我们重点讨论了 LMP、既往紫杉烷化疗、BMI 等, 大量数据报道且多次验证了这些危险因素, 有些结果一致, 而有些研究结果互相矛盾, 目前仍不能得出 AIA 的临床绝对预测因子。有人在 2020 年也总结了 AIA 相关缓解和治疗方法, 如类固醇激素、利尿剂、度洛西汀、葡萄糖胺和软骨素, 从一种 AIs 到另一种 AIs, 体育锻炼; 甚至还有其它替代疗法, 比如草药疗法、针灸、瑜伽; 但是目前仍缺乏大量的前瞻性研究及 AIA 尚未得到有效的治疗管理。随着全基因组关联研究(GWAS)的出现, 很多从遗传基因变异角度提出 AIA 的危险因素, 例如 2019 年 Zhu 等人总结了 8 个与 AIA 相关遗传变异因子, 包括 CYP17A1、CYP19A1、CYP27B1、ESR1、OPG、RANKL、TCL1A、VDR, 我们这里重点讨论了 CYP19A1、ESR1、TCL1A、CYP17A1 等等。他们还提出了 9 个 AIs 药物代谢和反应方面相关的遗传变异基因包括 ABCB1、ABCG1、CYP2A6、CYP3A4、CYP3A5、OATP1B1、SLCO3A1、UGT2A1、UGT2B17。此类研究以及随后的功能验证研究可以帮助理解这些遗传关联背后的机制。

综上所述, 我们可以考虑 AIA 的发生是否是临床危险因素与内在遗传特点共同作用的结果? 结合临床危险因素和遗传变异危险因素, 是不是可以更好的对患者进行危险分层? 对 AIA 干预应同时考虑临床危险因素和遗传危险性, 在了解个体遗传基因变异的基础上, 对其相应的危险因素进行干预, 以达到 I 级预防的目的。

8. 展望

当然, 还有很多 AIA 的潜在危险因素、有效的治疗方法, 目前尚未被挖掘。患者因药物的不良反应, 特别是 AIA, 严重者会导致患者停止治疗, 降低他们的生活质量, 阻碍了他们的日常功能, 例如关节疼痛会增加跌倒的风险, 更甚影响患者的预后。且 AIA 是一种具有可变表型的复杂症状, 这些症状对患者

来说可能难以描述, 而且在辅助实验中由于缺乏评估 AIA 的专用测评工具, 辅助 AIs 的试验可能低估了 AIA 的频率, 有些报道是基于回顾性或小型前瞻性研究, 缺乏对关节痛的一致定义, 缺乏对照组、样本量小、难以使患者对安慰剂视而不见和患者群体异质性的限制, 导致研究之间出现的 AIA 的差异巨大。我们在 AIA 的病因、预防和治疗方面的研究尚处于早期阶段, 所以未来的研究需要更多的前瞻性研究、更大量的病例数、更统一的 AIA 评估量表, 去挖掘、探讨 AIs 相关毒性发展的病因和潜在机制, 需要我们去发现更多的基因预测因素和临床预测因素, 确定哪些患者可以针对特定干预措施来预防这种关节疼痛综合征; 将遗传风险因素转化为临床实践可能有助于临床医生更好地识别谁有患 AIA 的风险, 通过识别治疗预测因素, 可以为患者提供更有效的个性化诊疗, 避免无效治疗的副作用, 以最大限度地提高效率、减少副作用, 并优化女性乳腺癌患者的生活质量和生存率。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Harbeck, N. and Gnant, M. (2017) Breast Cancer. *The Lancet*, **389**, 1134-1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
- [3] Van Asten, K., Neven, P., Lintermans, A., *et al.* (2014) Aromatase Inhibitors in the Breast Cancer Clinic: Focus on Exemestane. *Endocrine-Related Cancer*, **21**, R31-R49. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0269>
- [4] Condorelli, R. and Vaz-Luis, I. (2018) Managing Side Effects in Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **18**, 1101-1112. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1520096>
- [5] Auton, A., Brooks, L.D., *et al.* (2015) A Global Reference for Human Genetic Variation. *Nature*, **526**, 68-74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
- [6] Blok, E.J., Derks, M.G., Van Der Hoeven, J.J., *et al.* (2015) Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Hormone-Receptor Positive Early Breast Cancer: Current and Future Evidence. *Cancer Treatment Reviews*, **41**, 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.02.004>
- [7] Oesterreich, S., Henry, N.L., Kidwell, K.M., *et al.* (2015) Associations between Genetic Variants and the Effect of Letrozole and Exemestane on Bone Mass and Bone Turnover. *Breast Cancer Research and Treatment*, **154**, 263-273. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3608-8>
- [8] Ingle, J.N., Schaid, D.J., Goss, P.E., *et al.* (2010) Genome-Wide Associations and Functional Genomic Studies of Musculoskeletal Adverse Events in Women Receiving Aromatase Inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 4674-4682. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.5064>
- [9] Wang, J., Lu, K., Song, Y., *et al.* (2015) RANKL and OPG Polymorphisms Are Associated with Aromatase Inhibitor-Related Musculoskeletal Adverse Events in Chinese Han Breast Cancer Patients. *PLoS ONE*, **10**, e0133964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133964>
- [10] Coates, A.S., Keshaviah, A., Thurlimann, B., *et al.* (2007) Five Years of Letrozole Compared with Tamoxifen as Initial Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Early Breast Cancer: Update of Study BIG 1-98. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 486-492. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8617>
- [11] Arimidex, T., *et al.* (2008) Effect of Anastrozole and Tamoxifen as Adjuvant Treatment for Early-Stage Breast Cancer: 100-Month Analysis of the ATAC Trial. *The Lancet Oncology*, **9**, 45-53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70385-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70385-6)
- [12] Coombes, R.C., Kilburn, L.S., Snowdon, C.F., *et al.* (2007) Survival and Safety of Exemestane versus Tamoxifen after 2-3 Years' Tamoxifen Treatment (Intergroup Exemestane Study): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **369**, 559-570. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60200-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60200-1)
- [13] Mao, J.J., Stricker, C., Bruner, D., *et al.* (2009) Patterns and Risk Factors Associated with Aromatase Inhibitor-Related Arthralgia among Breast Cancer Survivors. *Cancer*, **115**, 3631-3639. <https://doi.org/10.1002/cncr.24419>
- [14] Crew, K.D., Greenlee, H., Capodice, J., *et al.* (2007) Prevalence of Joint Symptoms in Postmenopausal Women Taking Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 3877-3883. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.7573>
- [15] Mao, J.J., Su, H.I., Feng, R., *et al.* (2011) Association of Functional Polymorphisms in CYP19A1 with Aromatase Inhibitor Associated Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer Research*, **13**, R8.

- <https://doi.org/10.1186/bcr2813>
- [16] Niravath, P. (2013) Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia: A Review. *Annals of Oncology*, **24**, 1443-1449. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt037>
- [17] Tenti, S., Correale, P., Chelieschi, S., *et al.* (2020) Aromatase Inhibitors-Induced Musculoskeletal Disorders: Current Knowledge on Clinical and Molecular Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 5625. <https://doi.org/10.3390/ijms21165625>
- [18] Swenson, K.K., Nissen, M.J., Henly, S.J., *et al.* (2013) Identification of Tools to Measure Changes in Musculoskeletal Symptoms and Physical Functioning in Women with Breast Cancer Receiving Aromatase Inhibitors. *Oncology Nursing Forum*, **40**, 549-557. <https://doi.org/10.1188/13.ONF.549-557>
- [19] Roberts, K., Rickett, K., Greer, R., *et al.* (2017) Management of Aromatase Inhibitor Induced Musculoskeletal Symptoms in Postmenopausal Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **111**, 66-80. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.010>
- [20] Sestak, I., Cuzick, J., Sapunar, F., *et al.* (2008) Risk Factors for Joint Symptoms in Patients Enrolled in the ATAC Trial: A Retrospective, Exploratory Analysis. *The Lancet Oncology*, **9**, 866-872. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70182-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70182-7)
- [21] Lombard, J.M., Zdenkowski, N., Wells, K., *et al.* (2016) Aromatase Inhibitor Induced Musculoskeletal Syndrome: A Significant Problem with Limited Treatment Options. *Supportive Care in Cancer*, **24**, 2139-2146. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3001-5>
- [22] Kanematsu, M., Morimoto, M., Honda, J., *et al.* (2011) The Time since Last Menstrual Period Is Important as a Clinical Predictor for Non-Steroidal Aromatase Inhibitor-Related Arthralgia. *BMC Cancer*, **11**, Article No. 436. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-436>
- [23] 于新颖, 文翠菊, 孙红娟, 等. 内分泌治疗绝经乳腺癌患者骨关节疼痛及其相关影响因素分析[J]. 中国实用医药, 2018, 13(32): 69-71.
- [24] Henry, N.L., Azzouz, F., Desta, Z., *et al.* (2012) Predictors of Aromatase Inhibitor Discontinuation as a Result of Treatment-Emergent Symptoms in Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 936-942. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0261>
- [25] Crew, K.D., Capodice, J.L., Greenlee, H., *et al.* (2010) Randomized, Blinded, Sham-Controlled Trial of Acupuncture for the Management of Aromatase Inhibitor-Associated Joint Symptoms in Women with Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 1154-1160. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4708>
- [26] Santa-Maria, C.A., Bardia, A., Blackford, A.L., *et al.* (2018) A Phase II Study Evaluating the Efficacy of Zoledronic Acid in Prevention of Aromatase Inhibitor-Associated Musculoskeletal Symptoms: The ZAP Trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, **171**, 121-129. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4811-1>
- [27] Auton, A., Brooks, L.D., Durbin, R.M., *et al.* (2015) A Global Reference for Human Genetic Variation. *Nature*, **526**, 68-74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
- [28] Michailidou, K., Beesley, J., Lindstrom, S., *et al.* (2015) Genome-Wide Association Analysis of More than 120,000 Individuals Identifies 15 New Susceptibility Loci for Breast Cancer. *Nature Genetics*, **47**, 373-380. <https://doi.org/10.1038/ng.3242>
- [29] 常培叶, 赵平. 单核苷酸多态性检测方法研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(16): 4720-4722.
- [30] 杨春晓, 张玉, 师少军. SNP 基因分型检测技术及应用进展[J]. 中国药师, 2013, 16(6): 811-816.
- [31] Gervasini, G., Jara, C., Olier, C., *et al.* (2017) Polymorphisms in ABCB1 and CYP19A1 Genes Affect Anastrozole Plasma Concentrations and Clinical Outcomes in Postmenopausal Breast Cancer Patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **83**, 562-571. <https://doi.org/10.1111/bcp.13130>
- [32] Park, I.H., Lee, Y.S., Lee, K.S., *et al.* (2011) Single Nucleotide Polymorphisms of CYP19A1 Predict Clinical Outcomes and Adverse Events Associated with Letrozole in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **68**, 1263-1271. <https://doi.org/10.1007/s00280-011-1615-y>
- [33] Fontein, D.B., Houtsma, D., Nortier, J.W., *et al.* (2014) Germline Variants in the CYP19A1 Gene Are Related to Specific Adverse Events in Aromatase Inhibitor Users: A Substudy of Dutch Patients in the TEAM Trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, **144**, 599-606. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2873-2>
- [34] Wang, J., Lu, K., Song, Y., *et al.* (2013) Indications of Clinical and Genetic Predictors for Aromatase Inhibitors Related Musculoskeletal Adverse Events in Chinese Han Women with Breast Cancer. *PLoS ONE*, **8**, e68798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068798>
- [35] Henry, N.L., Skaar, T.C., Dantzer, J., *et al.* (2013) Genetic Associations with Toxicity-Related Discontinuation of Aromatase Inhibitor Therapy for Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **138**, 807-816. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2504-3>

-
- [36] Lintermans, A., Van Asten, K., Jongen, L., *et al.* (2016) Genetic Variant in the Osteoprotegerin Gene Is Associated with Aromatase Inhibitor-Related Musculoskeletal Toxicity in Breast Cancer Patients. *European Journal of Cancer*, **56**, 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.013>
- [37] Garcia-Giralt, N., Rodriguez-Sanz, M., Prieto-Alhambra, D., *et al.* (2013) Genetic Determinants of Aromatase Inhibitor-Related Arthralgia: The B-ABLE Cohort Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, **140**, 385-395. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2638-3>
- [38] Romero, S.A.D., Su, H.I., Satagopan, J., *et al.* (2020) Clinical and Genetic Risk Factors for Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *Breast*, **49**, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.10.008>
- [39] Simonsson, M., Veerla, S., Markkula, A., *et al.* (2016) CYP1A2—A Novel Genetic Marker for Early Aromatase Inhibitor Response in the Treatment of Breast Cancer Patients. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 256. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2284-3>