

乳腺癌患者相关骨丢失的诊治现状与展望

李宁 万冬桂 李爽

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)11-0840-04

摘要: 随着乳腺癌诊疗技术的发展, 乳腺癌的生存率得到了很大的提高, 因此, 乳腺癌患者的生活质量成为人们所关注的问题。最近研究表明, 乳腺癌骨丢失引起的骨相关事件严重影响患者的生活质量。笔者从乳腺癌相关骨丢失的原因及治疗进展方面做了综述, 并分析了目前国内对此方面的认识和诊治现状以及存在问题, 展望了中医中药有可能在防治乳腺癌相关骨丢失方面提供新的思路。

关键词: 乳腺癌; 骨丢失; 二膦酸盐; 中医药

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.11.014

The diagnosis, treatment and prospect of breast cancer-associated bone loss LI Ning, WAN Donggui, LI Shuang. Department of TCM Oncology, China Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract: The development of technology on diagnosis and treatment of breast cancer contributes to the steady fall in the mortality of early breast cancer. Quality of life of patients with breast cancer which was strongly influenced by the skeletal-related events (SREs) due to bone loss has become one of the focus points. This review provides a synoptic overview including the causes, pathogenesis, treatment and mechanism so as to offer a new thought for the breast cancer-associated bone loss.

Key words: Breast cancer; Bone loss; Bisphosphonates; TCM

近年来, 随着乳腺癌早期诊断技术和规范化治疗的开展, 乳腺癌的生存率得到了明显提高。但是随着乳腺癌抗肿瘤治疗的长期进行, 尤其是内分泌治疗药物——芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 的广泛应用, 因乳腺癌相关骨丢失而引起的骨质疏松及骨折已经成为影响乳腺癌患者生活质量的突出问题。乳腺癌患者的骨健康与骨保护研究已成为肿瘤临床医生共同关注的课题。笔者就乳腺癌患者相关骨丢失发生的原因及诊治现状进行扼要综述。

1 乳腺癌患者骨丢失的原因

1.1 乳腺癌患者本身引起的骨丢失

骨是雌激素发挥作用的重要靶器官之一, 在成骨细胞、破骨细胞、间叶干细胞、骨细胞中均有雌激素受体的存在。雌激素可通过细胞受体途径发挥抑制破骨细胞刺激成骨细胞的作用。雌激素分泌不足使破骨细胞过于活跃, 骨转换增加, 即骨形成与骨吸收都增加, 但骨吸收大于骨形成, 从而导致骨量减

少^[1]。普通女性骨量丢失的特点为: 35 岁骨量达到峰值, 35 岁 ~ 绝经前的骨量丢失率为 0.3% ~ 0.7%/年, 绝经后 0 ~ 5 年的骨量丢失率为 1.5% ~ 2.5%/年, 绝经 6 年以上及 70 岁以后的骨量丢失率维持在 1%/年, 到晚年, 大概要丢失 20% 左右的骨量。女性绝经期后体内雌激素水平的急速下降是造成其骨丢失的主要原因。乳腺癌患者的发病年龄呈典型的“双峰”现象, 高发于 45 ~ 55 岁及大于 70 岁这两个年龄段, 恰好处于围绝经期及绝经后期和老年期, 与骨量丢失的高发年龄相契合。另外, 乳腺癌患者体内会分泌一些细胞因子, 使正常的骨代谢发生紊乱, 导致骨质疏松风险增加, 如有些乳腺癌细胞会分泌甲状旁腺激素相关蛋白, 也会加速骨骼的吸收和代谢, 从而引起骨丢失^[2]。以上这些乳腺癌患者本身的特点均是导致乳腺癌骨丢失的原因之一。

1.2 化疗引起的骨丢失

化疗药物一般通过两条途径导致性腺机能的损害: 一是通过损伤下丘脑-垂体系统而引起卵巢机能不全, 二是直接损伤卵巢。实际上, 多数抗癌药物直接可作用于卵巢, 引起卵巢机能的损害。化疗引起的卵巢衰竭与患者年龄和化疗药物的种类、方案、累

积剂量、药物浓度及用药持续时间密切相关,随着患者年龄的增加,化疗对卵巢功能的副作用风险也会增加,甚至在低剂量化疗的情况下,也会导致卵巢功能不全^[3,4]。文献显示,使用联合化疗后 53% ~ 89% 的女性有卵巢功能丧失的危险^[5]。Shapiro 等^[6]对 49 位患者接受了 3 个月或 6 个月化疗的绝经前乳腺癌进行了研究发现,在这些妇女中,35 例(71%)患者被证明卵巢衰竭。在接受治疗的 6 个月内,腰椎骨密度下降了 4%($P = 0.0001$) 6 个月后,这些妇女腰椎骨密度又下降了 3.7%($P = 0.001$)。股骨近端骨密度在接受化疗后的 6 个月后下降了 2.6%,1 年后又下降 2%。而 14 例(29%)卵巢功能正常者 BMD 无显著改变。Vehmanen 等^[7]对 73 例接受 CMF 方案(环磷酰胺 + 甲氨喋呤 + 氟尿嘧啶)化疗后的绝经前乳腺癌患者进行分析,发现 23 例患者在化疗开始 1 年后发生永久性闭经,3 年后其腰椎 BMD 丢失 7.5%($P = 0.0001$),股骨颈 BMD 丢失 3.5%($P = 0.002$)。

1.3 去势治疗引起的骨丢失

去势治疗包括药物去势和手术去势两种。去势治疗所导致的骨丢失与正常妇女绝经期相似,它会使骨骼的周期性重塑速度加快,使骨骼形成相关的生长因子丢失,同时使骨骼对甲状旁腺激素的敏感性增加,骨骼吸收的作用增强,从而使骨丢失超过骨形成。药物去势如戈舍瑞林等促黄体激素释放激素(luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH)类似物通过负反馈作用于下丘脑,抑制下丘脑产生促性腺激素释放激素(gonadotrophin hormone-releasing hormone, GnRH),同时还能竞争性地与垂体细胞膜上的 GnRH 受体或 LH-RH 结合,阻止垂体产生卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和促黄体激素(luteotrophic hormone, LH)^[8],从而减少卵巢分泌雌激素。诺雷得(Zoladex)是目前具有代表性的药物,Leather 等^[9]的研究表明其治疗 6 个月后腰椎 BMD 降低达 4.8%。

对绝经前受体阳性乳腺癌患者,卵巢切除是一个有效的治疗手段,但同样会引起雌激素水平和骨密度的急剧下降。Hashimoto 等^[10]分析了 244 例切除卵巢而闭经的患者,随后每间隔 1 年对其腰椎作 DXA 扫描。1 年后,其平均 BMD 降低了 10.7%,第 2 年骨成分丢失约 5.7%,3 年后每年骨成分丢失稳定在 1.1%。这些患者骨成分丢失非常严重,即使予以补充雌激素治疗也不能阻止骨成分继续丢失。

1.4 芳香化酶抑制剂引起的骨丢失

激素受体阳性的乳腺癌细胞生长主要依赖于雌激素,绝经前的雌激素主要来自卵巢,绝经后妇女的雌激素 70% 由肾上腺产生的雄激素前体经芳香化酶作用而生成。同时,约 70% 肿瘤组织中芳香化酶的活性高于周围组织,刺激乳腺癌细胞的增殖,致使乳腺癌组织生长。芳香化酶抑制剂能阻断 95% ~ 98% 的芳香化酶活性,从而降低体内雌激素水平,还可直接阻断乳腺肿瘤局部的雌激素产生^[11]。近年来,国际上多个大规模的临床研究证实,第三代芳香化酶抑制剂对绝经后激素受体阳性乳腺癌患者取得了较他莫昔芬(Tamoxifen, TAM)更确切的疗效和更好的耐受性,使无复发生存时间延长,复发风险降低,对侧乳腺癌发生率下降^[12-15]。所以,目前第三代芳香化酶抑制剂如阿那曲唑、来曲唑、依西美坦已成为绝经后激素受体阳性乳腺癌患者治疗的金标准。但芳香化酶抑制剂导致的雌激素减少,会出现肌肉痛、关节症状(包括关节痛、关节炎、关节病和关节障碍),长期应用会使骨质疏松和骨折的发生率升高^[16]。这种由于芳香化酶抑制剂导致的骨矿物质密度下降被称为芳香化酶抑制剂治疗相关骨丢失(aromatase inhibitor-associated bone loss, AIBL)^[17]。

2 乳腺癌患者相关骨丢失的诊治现状

2.1 骨丢失与骨质疏松症的诊断

以上多种原因可导致乳腺癌患者骨成份丢失,骨量减少(Osteopenia),轻度的骨丢失尚不引起临床症状,骨丢失进一步加重则会发展为骨质疏松症。

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是一种以骨量低下,骨微结构破坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病,骨折是骨质疏松的最终结局。2001 年美国国立卫生研究院提出骨质疏松症是以骨强度下降、骨折风险性增加为特征的骨骼系统疾病。骨密度 BMD(Bone mineral density, BMD)是反映骨强度的主要方面,占骨强度变异的 75% ~ 85%,故 BMD 是主要的骨折风险预测指标,目前临床上常用的骨质疏松症诊断方法主要也是通过检测 BMD 来反映患者骨矿含量。BMD 的检查方法有多种,双能 X 射线吸收仪(Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA)具有扫描速度快、精密度与准确度高、放射性剂量低等优点,已广泛地应用于临床。常规检查部位是腰椎和近端股骨。

为了使不同 BMD 仪测定的值能够标准化,常将 BMD 表达为以标准差(SD)为单位的 T 值(与年轻健康人群的平均峰值 BMD 相比得出的标准差 SD),

依据骨丢失程度的不同,WHO 推荐其诊断标准为^[18]基于 DXA 测定,当受试者测量中轴骨 BMD T 值 ≥ -1.0 SD 时为骨量正常;当 -2.5 SD $<$ T 值 < -1.0 SD 为骨量减少;T 值 ≤ -2.5 SD 时为骨质疏松;当 T 值 ≤ -2.5 SD 同时伴有 1 处或多处骨折时为严重骨质疏松。

2.2 乳腺癌患者相关骨丢失的治疗现状

骨质疏松症的治疗目标是:缓解疼痛,改善骨质量,降低骨折发生率,纠正骨重建。目前针对骨丢失的不同程度其防治原则如下:基础措施中,一方面应调整生活方式:富含钙、低盐和适量蛋白质的均衡膳食,注意适当户外运动,有助于骨健康的体育锻炼和康复治疗;避免嗜烟、酗酒和慎用影响骨代谢的药物等;采取防止跌倒的各种措施,加强自身和环境的保护措施。另一方面应基础补充钙剂(绝经后妇女和老年人每日推荐剂量为 1000~1500 mg)和维生素 D(绝经后妇女和老年人每日推荐剂量 400~800 U)。对于已有骨质疏松症或已发生脆性骨折或已有骨量减少并伴有骨质疏松症危险因素者,应开始抗骨质疏松的药物治疗:目前有雌激素、降钙素、二膦酸盐、选择性雌激素受体调节剂等抗骨质吸收药物;氟化物等促进骨形成药物。但对乳腺癌患者,雌激素不适宜,单纯钙与维生素 D 不能降低骨折风险^[19],并且目前尚无单纯使用钙剂或维生素 D 进行大规模临床观察的疗效鉴定。

美国临床肿瘤学会(ASCO)2003 年发布了乳腺癌患者骨健康评估及治疗指南^[20],强调了研究和治疗乳腺癌患者骨质疏松症的必要性,采用相关标准将高风险患者筛选出来,并根据 DXA 扫描结果给出相应治疗方案。指南指出乳腺癌患者骨质疏松高危因素包括:大于 65 岁的女性;60~64 岁之间的女性,伴有家族史、体重 < 70 kg、既往非外伤性骨折史、其他危险因素;任何年龄接受芳香化酶抑制剂治疗的绝经后女性;肿瘤治疗导致过早绝经的绝经前女性。对于高危患者,建议行髌和脊柱 DXA 扫描,筛查并监测 BMD,同时给予生活方式建议并补充钙剂(1200~1500 mg/d)和维生素 D(800 U/d),如果检查发现骨密度 T 评分 ≤ -2.5 SD,应给予二膦酸盐治疗,T 评分在 -2.5 SD ~ -1.0 SD 之间的患者根据其危险程度可以考虑使用二膦酸盐。

二膦酸盐是破骨细胞的有效抑制剂,广泛用于治疗变形性骨炎、高钙血症、甲状旁腺功能亢进症、肿瘤骨转移以及骨质疏松症。目前国际上应用二膦酸盐预防和治疗肿瘤治疗引起的骨丢失(cancer

treatment induced bone loss,CTIBL)已有相关临床报道。ABCSC-12(Austrian breast and colorectal cancer study group trial 12)^[21]提示对于绝经前乳腺癌患者,在药物去势基础上联合唑来膦酸治疗能完全预防 CTIBL,增加 BMD。Z-FAST(Zometa®/Femara® Adjuvant Synergy Trial)研究^[22]是评估绝经后早期乳腺癌患者不同时间接受唑来膦酸治疗的结果。随访 36 个月时,与基线相比,早期用药组患者腰椎和髌骨 BMD 分别增加 3.72% 和 1.66%,而延迟用药组患者分别降低了 2.95% 和 3.51%。两组患者上述两处 BMD 绝对差异分别为 6.7% 和 5.2% ($P < 0.001$)。延迟用药组 15% 患者因 BMD 降低而需唑来膦酸治疗。结果认为对绝经后采用来曲唑治疗的早期乳腺癌患者,早期给予唑来膦酸可有效预防骨丢失。ZO-FAST(Z-FAST Outside USA)研究^[23]入选的 1066 名患者包含了药物去势所至的绝经后患者,随访 24 个月初步结果亦证实了以上结论。

3 小结与展望

乳腺癌本身及化疗、内分泌治疗尤其是芳香化酶抑制剂的长期应用等原因均可导致乳腺癌患者的骨丢失,进而引起骨质疏松及骨折,严重影响乳腺癌患者的生活质量。虽然乳腺癌患者相关骨丢失问题已得到肿瘤临床工作者的广泛关注,但临床实践中由于客观或主观方面的原因尚存在重视不够的问题,有相当一部分综合性医院及肿瘤专科医院没有骨密度测定仪,有很多肿瘤临床医生在长期应用芳香化酶抑制剂治疗乳腺癌的同时没有密切观测骨密度,因此对乳腺癌患者相关骨丢失的防治力度不够。关于乳腺癌相关骨丢失的治疗,目前主要以美国临床肿瘤学会(ASCO)2003 年发布的乳腺癌患者骨健康评估及治疗指南为标准,轻度骨丢失(即骨量减少)以改善生活方式,加强锻炼,补充钙剂及维生素 D 为主要方法;如出现骨质疏松则以二膦酸盐治疗为主,其治疗尚存在一定的局限性。二膦酸盐治疗虽然可以维护患者的骨密度,但对乳腺癌患者骨丢失尤其是芳香化酶抑制剂引起的骨关节疼痛症状并无改善;二膦酸盐存在胃肠道、肾脏毒性、电解质紊乱、心脏毒性等不良反应,影响其长期应用;二膦酸盐价钱昂贵,不符合我国国情。因此,如何更好地维护乳腺癌患者的骨健康,当前急需解决的问题,也是未来研究的重点主要有以下几个方面:①进一步完善医院设施,加强对肿瘤临床医生的培训,提高对乳腺癌患者骨丢失问题的认识;②定期开展患者教育

讲座,让患者配合医生检查治疗,同时采取加强锻炼,多晒太阳,改善生活方式,补充钙剂及维生素 D 等常规调理措施;③对骨质疏松患者探讨新的毒副作用小、价格合理的药物治疗,防止骨折的发生具有重要的临床意义;④中医中药防治骨质疏松渊源已久,并且近年来大量文献对补肾壮骨中药的机理研究证实了其防治骨质疏松的疗效及安全性,中药在有效、低毒方面将显示出特殊的优势,且根据中医理论辨证施治、证证合参、标本兼治,将会为乳腺癌患者相关骨丢失的药物治疗开辟新的选择空间,有着广阔的前景。

【参 考 文 献】

- [1] 单春艳,郑步雄,陈莉明,等.绝经后骨质疏松妇女血清相关激素水平的改变.中国骨质疏松杂志,2004,10(3):307-308.
- [2] 胡震.乳腺癌治疗相关性骨丢失的发生机制.癌症进展,2008,6(6):625-627.
- [3] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *New Engl J Med* 2005; 352: 2302-2313.
- [4] 李惠平,马力文,张淑兰,等.乳腺癌化疗致闭经的观察和临床意义.中华肿瘤杂志,2006,28(11):848-851.
- [5] 王哲海,孔莉,于金明.肿瘤化疗不良反应与对策.济南:山东科学技术出版社,2000:178-179.
- [6] Shapiro CL, Mannla J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *Clin Oncol* 2001; 15(14): 3306-3311.
- [7] Velunanan L, Sam'to T, Elomaa I, et al. Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density(BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of clodronate treatment. *Eur J Cancer*, 2001; 37(18): 2373-2378.
- [8] Hayes DF, Robertson JFR. Overview and concepts of endocrine therapy. In: Robertson JFR, Nicholson RI, Hayes DF, eds. *Endocrine therapy of breast cancer*. London: Martin Dun-itz, 2002. 3-10.
- [9] Leather A, Studd J, Watson N. The prevention of bone loss in young women treated with GNRH analogues with add back estrogen therapy. *Obstet Gynaecol*, 1993; 81(1): 104-107.
- [10] Hashimoto K, Nozaki M, Inoue Y, et al. The chronological change of vertebral bone loss following oophorectomy using dual energy x-ray absorptiometry: the correlation with specific markers of bone metabolism. *Maturitas*, 1995; 22(3): 185-192.
- [11] Kudachadkar R, O'Regan, RM. Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Postmenopausal Patients with Early Stage Breast Cancer. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(3): 145-163.
- [12] Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC(Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 2005; 365(9453): 60-62.
- [13] Thurlimann B, Keshaviah A, Coatea AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(26): 2747-2757.
- [14] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*, 2004; 350(11): 1081-1092.
- [15] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor positive breast cancer: updated findings from NCIC CTGMA. 17. *Natl Cancer Inst*, 2005; 97(17): 1262-1271.
- [16] Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholz J, et al. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy. *Cancer* 2006; 107(3): 472-480.
- [17] McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. *Eur Cancer* 2006; 42(8): 1044.
- [18] World Health Organization. Assessment of fracture risks and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Geneva: WHO, 1994.
- [19] Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol(vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330(7498): 1003.
- [20] Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *Clin Oncol*, 2003; 21: 4042-4057.
- [21] Gnant M. Management Of bone loss induced by aromatase inhibitors. *Cancer Invest* 2006; 24(3): 328.
- [22] Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *Clin Oncol*. 2007; 25(7): 829.
- [23] De Boer R, Eidtmann H, Lluch A, et al. The Z0-FAST trial: zoledronic acid effectively inhibits aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women With early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 24 month BMD results. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(Suppl. 1): s36.

(收稿日期: 2009-06-24)