中国骨质疏松杂志 2012年3月第18卷第3期 Chin J Osteoporos, March 2012, Vol 18, No. 3
Published online www. wanfangdate. com. cn doi:10.3969/j. issn. 1006-7108. 2012. 03. 018

·药物研究·

芳香化酶抑制剂对绝经后乳腺癌患者骨折的影响

徐露 王珏 薛旦旦 何畏

中图分类号：R45 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-7108(2012)03-0269-05

摘要：**目的** 探讨芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)对绝经后乳腺癌患者骨折发生的影响。**方法** 选择接受AI治疗的绝经后乳腺癌患者70例为治疗组，未接受任何内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者89例为对照组。收集骨折相关资料，并以5年用药期为界，比较两组患者骨折发生率及风险。同时，在治疗组患者中，分析相关临床风险因素对骨折发生的影响。**结果** 治疗组和对照组患者总骨折发生率分别为12.86%(9/70)和1.12%(1/89)，5年用药期间的骨折发生率分别为10.00%(7/70)和1.12%(1/89)，5年用药期过后，治疗组8例患者中有2例发生骨折，而对照组19例患者无一例发生骨折。治疗组患者的骨折发生率均高于对照组($P=0.003$, 0.018, 0.026)。治疗组患者总骨折发生风险和5年用药期间的骨折发生风险高于对照组($P=0.008$, 0.026)。治疗组患者中，个人骨折史和骨折家族史是增加骨折发生的临床风险因素。**结论** 接受AI治疗的绝经后乳腺癌患者的骨折发生率和骨折发生风险明显增加。因此，绝经后乳腺癌患者在使用AI防治乳腺癌时，要全面评估骨折发生的风险，必要时应采取有效的临床干预措施。

关键词：骨折；芳香化酶抑制剂；绝经后乳腺癌

The effect of aromatase inhibitors on bone fractures in postmenopausal patients with breast cancer

XU Lu, WANG Jue, XUE Dandan, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, *China.*
Corresponding author: HE Wei, Email: hewei1007@sina.cn

Abstract: **Objective** To explore the effect of aromatase inhibitors (AI) on bone fractures in postmenopausal patients with breast cancer. **Methods** Seventy postmenopausal patients with breast cancer accepting AI therapy were selected as treatment group and 89 postmenopausal patients with breast cancer without any endocrine therapy were observed as control group. Bone fracture information was collected. The incidence and risk of fracture in the two groups were compared in a 5-year interval. At the same time, the effects of some clinical risk factors on the fracture were also analyzed in the treatment group. **Results** The overall incidence of bone fractures in the treatment and control group were 12.86% (9/70) and 1.12% (1/89), respectively. During the 5 years, the incidence of the fracture in the treatment group and control group were 10.00% (7/70) and 1.12% (1/89), respectively. After the 5 years, 2 patients in the treatment group got fracture. However, none was found in the control group. The incidence of the fracture in the treatment group was higher than that in the control group ($P=0.003$, 0.018, 0.026). The overall fracture risk and 5-year treatment period fracture risk in treatment group were higher than that in control group ($P=0.008$, 0.026). The previous bone fracture history and family history of bone fracture were two clinical risk factors for bone fractures in the treatment group. **Conclusion** The incidence and risk of bone fractures increase in the postmenopausal patients with breast cancer treated with AI. Therefore, a comprehensive assessment of fracture risk is needed for the postmenopausal patients with breast cancer and AI treatment, and the effective clinical intervention should be provided when necessary.

Key words: Fracture; Aromatase inhibitor; Postmenopausal breast cancer

作者单位：210029 南京，南京医科大学第一附属医院 乳腺外科
通讯作者：何畏，Email: hewei1007@sina.cn

万方数据

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一[1]。约75%的乳腺癌细胞能够通过表达雌激素受体(estrogen receptor, ER)和/或孕激素受体(progestogen receptor, PR)[2],与体内的雌激素相结合,激活激素相关信号通路,促进肿瘤细胞的增殖[3]。芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)是绝经后乳腺癌患者内分泌治疗的首选药物[4],其能通过抑制雌激素的生成达到抗肿瘤作用[4-6]。绝经后的乳腺癌患者体内雌激素水平较绝经前显著降低,AI的使用会进一步降低体内雌激素水平。由于雌激素是维持骨吸收和骨形成稳态的一个重要因素,AI的使用会加速骨丢失,导致绝经后的乳腺癌患者骨质疏松症和骨折的发病率增加[7],严重影响患者的身体健康和生活质量,明显增加社会医疗成本[8]。目前国外有关AI治疗与绝经后乳腺癌患者骨折的报道较多,但国内报道较少。本研究收集了本院绝经后乳腺癌患者的临床资料,分析和评估AI的使用对骨折发生的作用,报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床材料和方法

选择本院乳腺外科2004年1月至2009年12月期间收治的1033例乳腺癌患者进行随访。骨折定义为由轻微外伤或日常活动所致的骨折,即脆性骨折。骨折部位需经X线摄片确诊。入组条件:(1)绝经后乳腺癌患者;(2)接受AI治疗一年以上的患者,或未接受任何内分泌治疗的患者(包括激素受体阴性而不必接受内分泌治疗的患者,具有内分泌治疗禁忌症的患者,以及拒绝和无法接受内分泌治疗的患者)。排除标准:(1)因其它疾病曾接受过化疗或内分泌治疗的患者;(2)接受去势治疗的患者;(3)复发转移发生在骨折之前的患者;(4)有其它影响骨代谢疾病的患者;(5)服用过影响骨代谢药物的患者;(6)晚期肿瘤患者;(7)中止或中断AI治疗方案的患者;(8)失访患者。最终共入组患者159例,平均年龄60.61±8.01岁,随访时间18~78个月,中位随访时间48个月。将159例患者分为接受AI治疗的治疗组(70例,占44.03%)和未接受任何内分泌治疗的对照组(89例,占55.97%)。

1.2 统计学处理

各计量资料以均数±标准差表示,采用独立样本的t检验,分类变量采用独立样本的非参数检验。治疗组和对照组骨折发生风险的比较采用Kaplan-Miere分析和Log-rank检验;AI治疗对骨折发生风险的影响和发生骨折的临床风险因素的分析采用Cox回归模型。统计软件为SPSS 16.0,$P<0.05$视为有统计学差异。

2 结果

2.1 乳腺癌患者临床资料的方差齐性检验

本研究中,治疗组和对照组患者的病理类型和肿瘤分期相似,可能导致骨折的临床风险因素(包括诊断年龄、绝经年龄、体重指数、个人骨折史、骨折家族史和化疗史)也无明显差异($P>0.05$)(表1)。

表1 绝经后乳腺癌患者的临床资料比较

	治疗组(n=70)	对照组(n=89)	P值
诊断年龄(岁)	60.7±7.24	60.5±8.60	0.106
绝经年龄(岁)	50.2±3.62	50.4±3.59	0.674
病理类型			0.642
浸润性导管癌	63(90.00%)	78(87.64%)	
其它病理类型	7(10.00%)	11(12.36%)	
肿瘤分期			0.059
I期	35(50.00%)	33(37.08%)	
II期	29(41.43%)	41(46.08%)	
III期	6(8.57%)	15(16.85%)	
体重指数(kg/m^2)	23.47±2.04	23.24±2.46	0.156
个人骨折史	10/70(14.29%)	10/89(11.24%)	0.566
骨折家族史	10/70(14.29%)	9/89(10.11%)	0.292
化疗史	53/70(75.71%)	78/89(87.64%)	0.051

2.2 骨折发生率和风险

治疗组患者随访期间的总骨折发生率为12.86%(9/70),其中5年用药期间的骨折发生率为10.00%(7/70),5年用药期过后,治疗组8例患者中有2例患者发生骨折。相比之下,对照组患者随访期间的总骨折发生率仅为1.12%(1/89),低于治疗组($P=0.003$),5年内的骨折发生率为1.12%(1/89),也明显低于治疗组($P=0.018$),5年用药期过后,对照组19例患者中无一例发生骨折(表2)。

表2 绝经后乳腺癌患者的骨折发生率

	总骨折发生率	5年内骨折发生率	5年后骨折发生率
治疗组	9/70(12.86%)	7/70(10.00%)	2/8(25.00%)
对照组	1/89(1.12%)	1/89(1.12%)	0/19(0.00%)
P值	0.003*	0.018*	0.026*

*:$P<0.05$

治疗组患者总骨折发生风险约为对照组的16倍,风险比(hazard ratio, HR)为16.544($P=0.008$)。其中治疗组5年用药期间的骨折发生风险约为对照组的10倍,HR为10.843($P=0.026$);5年用药期过后,治疗组骨折发生风险仅有升高的趋势,但无统计学差异(HR=438.411, $P=0.471$)(表3)。

万方数据

表 3 AI 治疗与骨折的风险比

	总骨折 HR (95% CI)	5 年内骨折 HR (95% CI)	5 年后骨折 HR (95% CI)
治疗组	16.544 (2.066 - 132.469)	10.843 (1.330 - 88.410)	438.411 (0.000 - 6.669×10^9)
对照组	1.00	1.00	1.00
P 值	0.008*	0.026*	0.471

HR: hazard ratio, 风险比; CI: confidence interval, 可信区间; *: $P < 0.05$

2.3 骨折累积风险

Kaplan-Miere 曲线显示,治疗组骨折累积风险曲线明显高于对照组($P < 0.001$)(图 1)。

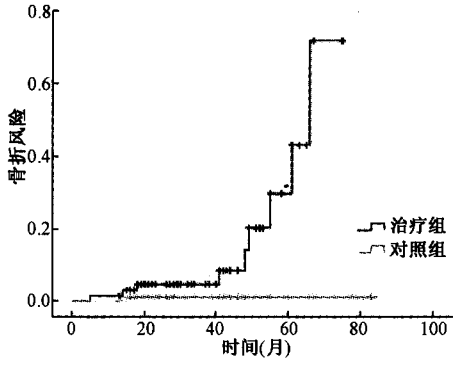


图 1 绝经后乳腺癌患者骨折累积风险

2.4 影响骨折发生的临床风险因素

治疗组患者(70 例)中,有个人骨折史者发生骨折的风险约为没有个人骨折史者的 32 倍(HR = 32.858, $P = 0.001$),有骨折家族史者发生骨折的风险约为没有骨折家族史者的 8 倍(HR = 7.980, $P = 0.005$)。其它影响骨折发生的临床风险因素,包括诊断年龄大于 60 岁、绝经年龄小于 50 岁和低体重指数(体重指数 $\leq 19 kg/m^2$),均有增加骨折风险的趋势,但并无统计学差异($P > 0.05$)(表 4)。

表 4 影响治疗组骨折发生的临床风险因素

	HR (95% CI)	*P* 值
诊断年龄(岁)		0.078
≤60	1.00	
>60	6.564(0.809 - 53.263)	
绝经年龄(岁)		0.190
≤50	4.034(0.501 - 32.506)	
>50	1.00	
个人骨折史		0.001*
无	1.00	
有	32.858(4.040 - 267.248)	
骨折家族史		0.005*
无	1.00	
有	7.980(1.892 - 33.655)	
体重指数(kg/m^2)		0.185
≤19	4.679(0.477 - 45.912)	
>19	1.00	
化疗史		0.130
无	1.00	
有	0.326(0.077 - 1.391)	

HR: hazard ratio, 风险比; CI: confidence interval, 可信区间; *: $P < 0.05$

3 讨论

内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌患者综合治疗的重要组成部分。AI 能有效降低绝经后乳腺癌患者体内雌激素的含量,明显减少乳腺癌的复发和转移,显著延长患者的生存期,已成为绝经后乳腺癌患者内分泌治疗的首选药物之一[4]。然而,绝经后女性因骨骼系统失去了雌激素的保护作用,是骨折的高危人群,而使用 AI 还会额外增加 1% ~2%/年的骨质流失,导致骨质疏松症和骨折的风险进一步增大[9-13]。国外有许多大型临床试验,如 ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination)、BIG 1-98 (Breast International Group (BIG) 1-98)、IES (Intergroup Exemestane Study)等,它们附带研究了使用 AI 对绝经后乳腺癌患者骨折的影响,但受限于这些试验的主要研究目的,国外这些试验在选择患者对骨折进行亚组分析时,对照组选择的是接受三苯氧胺(tamoxifen, TAM)治疗的患者[9,14,15]。研究表明,TAM 具有弱雌激素作用,可对绝经后乳腺癌患者的骨骼系统产生保护作用[16],这一干扰因素可能使 AI 治疗所致的骨折发生风险假性升高。在本研究中,我们选择了未接受任何内分泌治疗的绝经后乳腺癌患者作为空白对照,可以避免 TAM 的干扰,从而更准确地分析出 AI 治疗的骨折风险。统计学分析证实,本研究中治疗组和对照组患者的临床资料不存在选择性偏倚,具有可比性。

根据 2011 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南,绝经后乳腺癌患者的内分泌治疗方案主要有 3 种:TAM 使用 5 年,TAM 使用 2 ~3 年后序贯 AI 治疗满 5 年,以及近年来推荐的 AI 治疗 5 年[14,17]。对于国外人群,AI 用药期间可导致骨折风险增加,但 5 年 AI 用药结束后,患者发生骨折的风险可能会降低[18],而国内人群未见相关报道。本试验统计了绝经后乳腺癌患者接受 AI 治疗后总骨折发生率,还以 5 年为界,分别对 5 年内骨折发生率和 5 年后骨折发生率进行分组分析,以期为 AI 治疗对国人骨折的影响提供一些依据。本研究对接受 AI 治疗的患者中位随访了 48 个月,无论 AI 用药期间、停止 AI 用药后和整个随访期间,治疗组的患者骨折率均显著高于对照组(表 2)。治疗组的总骨折发生率为 12.86%,

万方数据

高于 BIG 1-98 试验的 8.0%（随访 40 个月）和 9.8%（随访 71 个月）[19]，也略高于 ATAC 试验的 11%（随访 68 个月）[14]，这可能与中西方人种、体质和生活方式的差异有关。此外，本研究对 8 例接受 AI 治疗满 5 年的患者进行了随访，其中 2 例患者分别于 AI 用药结束后 1 个月和 6 个月时发生骨折，骨折率为 25.00%（2/8），明显高于 AI 治疗 5 年内的骨折发生率（10%，7/70）和总骨折发生率（12.86%，9/70），这与本试验随访时间过短，导致本亚组人群数量太少（8 例）有关，最终结果有待进一步的随访。

本研究治疗组患者骨折发生的风险在用药期间约为对照组的 10 倍，整个随访期间治疗组的患者发生骨折的风险在用药期间约为对照组的 16 倍，而 AI 用药结束后的骨折风险尚缺乏统计学差异（表 3）。美国有研究认为，与未接受内分泌治疗的患者相比，接受 AI 治疗患者的骨折发生风险仅有增高的趋势而无统计学差异[20]，与本研究结果有出入。究其原因可能在于，该研究入组患者的平均年龄达 72.8 岁，有可能导致年龄对骨折发生的影响超过了 AI 治疗；同时，两国人种和生活方式的差异也直接导致了结果的差别。

本研究还对治疗组患者的其它骨折相关临床风险因素[21,22]（包括老龄、过早绝经、个人骨折史、骨折家族史、低体重指数和化疗史）进行分析，结果发现：治疗组患者中，有个人骨折史和有骨折家族史的患者，其骨折发生的风险进一步增高；而诊断年龄、绝经年龄、体重指数和化疗史对骨折的发生并无明显影响。

鉴于国人接受 AI 治疗的绝经后乳腺癌患者的骨折发生率明显增加，需要定期对此类患者进行骨密度监测和骨代谢指标的检查，结合相关影响骨折发生的临床风险因素，全面评估骨折发生的风险。对于骨折高危患者，宜及时予以骨保护药物进行防治，必要时更换内分泌治疗方案。

【参考文献】

[1] 杨玲，李连弟，陈育德，等. 中国乳腺癌发病死亡趋势的估计与预测. 中华肿瘤杂志，2006，6：438-440.

[2] Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. J Clin Oncol, 2003, 21(1): 28-34.

[3] McCune K, Bhat-Nakshatri P, Thorat MA, et al. Prognosis of hormone-dependent breast cancers: implications of the presence of dysfunctional transcriptional networks activated by insulin via the immune transcription factor T-bet. Cancer Res, 2010, 70(2): 685-696.

[4] Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol, 2005, 23(3): 619-629.

[5] Oakman C, Moretti E, Santarpia L, et al. Fulvestrant in the management of postmenopausal women with advanced, endocrine-responsive breast cancer. Future Oncol, 2011, 7(2): 173-186.

[6] Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol, 2009, 27(16): 2630-2637.

[7] 李宁，万冬桂，李爽. 乳腺癌患者相关骨丢失的诊治现状与展望. 中国骨质疏松杂志，2009，15(11)：840-843.

[8] Hadji P, Body JJAapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. Ann Oncol, 2008, 19(8): 1407-1416.

[9] Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. Lancet Oncol, 2007, 8(2): 119-127.

[10] Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol, 2008, 26(7): 1051-1057.

[11] Eastell R, Adams J, Clack G, et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial. Ann Oncol, 2011, 22(4): 857-862.

[12] Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA. 17. J Clin Oncol, 2006, 24(22): 3629-3635.

[13] Edwards BJ, Raisch DW, Shankaran V, et al. Cancer therapy associated bone loss: implications for hip fractures in mid-life women with breast cancer. Clin Cancer Res, 2011, 17(3): 560-568.

[14] 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.

[15] Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. 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. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 486-492.

（下转第 280 页）

万方数据

etal. Genetic polymorphism of the calcitonin receptor gene and bone mineraol density in Polish population of postmenopausal women. Ginekof Pof,2005,76(8):612-618.

[4] 黄敬亨. 健康教育学.3 版. 上海:复旦大学出版社,2003:33.

[5] 王玉环,张宏英. 与中老年人骨质疏松症相关的知信行研究进展. 国际护理学杂志 2010,29(11):1604-1607. J,Dren M

[6] Schmitt NM, Schmitt J, Dren M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women-An update. Maturitas, 2009, 63(1):34-38.

[7] 于显钊,拓西平. 老年男性骨质疏松症的特点. 武警医学,2009,20(8):740.

[8] 夏维波. 骨质疏松症的防治. 中国全科医学,2010,13(1):118.

[9] Arslantas D, Metintas S, Unsal A, et al. Prevalence of osteoporosis in middle anatolian population using calcaneal ultrasonography method. Maturitas, 2008, 59:234-241.

[10] 谢德利. 现代康复护理. 北京:科学技术文献出版社,2001, 174.

[11] 白颖,焦卫红. 护理健康教育在社区老年骨质疏松症患者中作用研究. 中国骨质疏松杂志,2010,11(16)823.

(收稿日期:2011-10-08)

(上接第 272 页)

[16] Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med,1992,326(13):852-856.

[17] Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet,2007,369(9561):559-570.

[18] Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Reversal of skeletal effects of endocrine treatments in the Intergroup Exemestane Study. Breast Cancer Res Tr,2010,124(1):153-161.

[19] Rabaglio M, Sun Z, Price KN, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. Ann Oncol,2009,20(9):1489-1498.

[20] Neuner JM, Yen TW, Sparapani RA, et al. Fracture risk and adjuvant hormonal therapy among a population-based cohort of older female breast cancer patients. Osteoporos Int, 2010, 22(11):2847-2855.

[21] Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int,2005,16(6):581-589.

[22] 林华,朱秀芬. 绝经后妇女椎体骨折与骨密度的对照研究. 中国骨质疏松杂志,2008,14(7):512-524.

(收稿日期:2011-10-08)

万方数据

芳香化酶抑制剂对绝经后乳腺癌患者骨折的影响

作者： 徐露， 王珏， 薛旦旦， 何畏
作者单位： 南京医科大学第一附属医院乳腺外科，南京,210029
刊名： 中国骨质疏松杂志 ISTIC
英文刊名： Chinese Journal of Osteoporosis
年，卷(期)： 2012,18(3)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201203018.aspx