

内分泌治疗对乳腺癌患者骨密度影响的研究进展

徐小玉 朱海波 王玲*

大连医科大学附属第一医院, 大连 116011

中图分类号: R44 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013) 10-1104-04

摘要: 雌、孕激素受体(ER、PR)阳性的浸润性乳腺癌患者,均应接受内分泌治疗。内分泌治疗疗效好,但有其相应的不良反应,骨密度(bone mineral density, BMD)降低是内分泌治疗的主要不良反应之一。本文主要介绍乳腺癌内分泌治疗对患者骨密度的影响方面研究进展。

关键词: 乳腺癌; 内分泌治疗; 骨密度; 双膦酸盐; 地诺单抗

Research progress of the effect of endocrine therapy on bone mineral density in patients with breast cancer

XU Xiaoyu, ZHU Haibo, WANG Ling

The First Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116021, China

Corresponding author: WANG Ling, Email: whwl2003@Tom.com

Abstract: Endocrine therapy usually should be implemented to invasive breast cancer patients with hormone receptor-positive (ER, PR). Clinical efficacy of endocrine therapy is good, while relevant side effects also exist. The decrease of bone mineral density (BMD) is one of the main side effects in patients receiving endocrine therapy. This paper mainly focuses on the research progress of the effect of endocrine therapy on BMD of patients with breast cancer.

Key words: Breast cancer; Endocrine therapy; Bone mineral density; Diphosphonates; Denosumab

乳腺癌在世界范围内的发病率和死亡率均呈上升趋势,且发病逐渐年轻化,严重危害女性健康。内分泌治疗已成为乳腺癌治疗的重要手段。相关研究表明,内分泌治疗在改善乳腺癌患者生存率的同时,显著降低患者骨密度,增加骨质疏松和病理性骨折等骨相关事件的发生率,降低患者生活质量。临床医师应重视乳腺癌患者的骨健康问题。

1 内分泌治疗对乳腺癌患者骨密度的影响

1.1 选择性雌激素受体调节剂对患者骨密度的影响

选择性雌激素受体调节剂(Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs)是指一组具有拟雌激素作用和抗雌激素作用的结构多样的人工合成的非甾体化合物。目前研究的 SERMs 根据其化合物的结构可分为以下 4 类:三苯乙烯类(如他莫西芬、托瑞米芬)、苯并噻吩类(如雷洛昔芬)、苯并吡喃类(如奥美昔芬)以及其他类型主要有雌二醇类衍生

物和喹啉类化合物、黄酮类化合物以及蒽醌类化合物等。

SERMs 通过与雌激素受体的高度结合,选择性地作用于不同靶组织的雌激素受体。在某些部位(如肿瘤)起到阻断雌激素受体的作用,而在其他部位(如骨骼)则起到刺激雌激素受体的作用。这种刺激雌激素受体样作用可根据体内循环雌激素水平的高低对骨代谢产生不同的效应。

他莫西芬(Tamoxifen, TAM)是目前临床广泛应用的内分泌治疗药物, TAM 可与肿瘤细胞表面的雌激素受体结合,抑制肿瘤细胞的生长。绝经前女性循环血中雌激素水平较高, TAM 有抗雌激素作用,在治疗的第 1~2 年加速骨量丢失^[1]。而对于绝经后女性, TAM 有轻度增加脊柱、腰椎、股骨、颈骨及髋关节等部位 BMD 的作用^[2]。总之,对于绝经前患者 TAM 引起的骨量丢失不需特殊治疗,对于绝经后患者 TAM 起骨保护作用。

雷洛昔芬是一种选择性 ER 调节剂。它对骨组织 ER 受体激动作用可使骨密度增加,有保护骨骼的功能。美国国家癌症研究所进行的 STAR 实验共

*通讯作者: 王玲, Email: whwl@hotmail.com

纳入 19000 多例患者,比较雷洛昔芬与 TAM 疗效。该研究发现,TAM 和雷洛昔芬均能降低绝经后妇女患乳腺癌风险的 50%,雷洛昔芬有望替代 TAM 而成为绝经后妇女预防乳腺癌的首选药物。

另一大型临床试验, MORE 试验随访 3 年结果表明,口服雷洛昔芬 60 mg、120 mg 组腰椎 BMD 较安慰剂组分别增加 2.6%、2.7%;髌 BMD 分别增加了 2.1% 和 2.4%。与安慰剂组相比差异均有统计学意义($P < 0.001$)。安慰剂组 10.1% 的患者发生椎骨骨折,而雷洛昔芬 60 mg、120 mg 组的椎骨骨折发生率仅为 6.6% 和 5.4%。雷洛昔芬治疗组乳腺癌发生率亦显著低于安慰剂组($RR = 0.3$)。

1.2 芳香化酶抑制剂对乳腺癌患者骨密度的影响

芳香化酶是一种细胞色素 P_{450} 酶复合体,广泛存在于卵巢、肝脏、骨、脂肪等组织中。它能够将雄激素的 A 环芳香化,催化雄烯二酮和睾酮等雄激素转化为雌酮和雌二醇^[3]。约 70% 肿瘤组织中芳香化酶的活性高于周围正常组织,刺激乳腺癌细胞的增殖。芳香化酶抑制剂(Aromatase Inhibitors, AIs)可阻断 95% ~ 98% 的芳香化酶活性,从而降低体内雌激素水平,还可阻断乳腺肿瘤局部的雌激素产生,显著提高绝经后乳腺癌患者的无病生存率。

目前主要应用第三代 AI 类药物,根据其化学结构和作用机制的不同可分为两大类:1. 甾体类 AIs(如依西美坦等),与内源性雄烯二酮和睾酮分子结构类似,不可逆地竞争性占据芳香化酶与雄激素结合位点,从而阻止雄激素向雌激素的转化;2. 非甾体类 AIs(如来曲唑、阿那曲唑等),为咪唑和三唑类化合物,可逆性地与还原性烟酰胺腺嘌呤二核苷酸钠依赖的芳香化酶黄素蛋白亚基结合,从而促进混合功能加氧酶的作用,干扰雌激素合成。

国际多中心 ATAC 试验共入组 9366 例患者,比较阿那曲唑、TAM 及两药联合应用 5 年的疗效及对骨密度的影响。ATAC 试验随访 68 个月时,阿那曲唑组骨折发生率显著高于 TAM 组,分别为 11% 和 7.7% ($P < 0.001$)^[4];5 年治疗结束后,继续随访 6 年和 7 年时,阿那曲唑组显示腰椎骨中位 BMD 增加分别为 2.35% ($P = 0.04$) 和 4.02% ($P = 0.0004$),而 TAM 组则下降 0.79% ($P = 0.2$) 和 0.3% ($P = 0.9$),髌骨的骨折风险没有明显增加^[5,6]。

在 IES 研究中,所有入选的绝经后早期乳腺癌患者均接受 TAM 治疗 2 年,随后接受依西美坦治疗 3 年或继续 TAM 治疗满 5 年,比较 TAM、依西美坦两药疗效及对骨骼系统的影响。在 IES031 随访到

37.4 个月时,两组患者骨折的发生率没有统计学意义^[7]。这可能与依西美坦母体及其主要代谢产物 17-羟化依西美坦可产生弱拟雄激素作用有关。但随访 58 个月时,依西美坦组骨折发生率高于 TAM 组,分别为 7.0% 和 4.9% ($P = 0.003$)^[8]。

多个临床研究显示,第三代 AIs 几乎可以完全抑制芳香化酶活性,明显降低体内雌激素含量^[9],使骨吸收标志物水平升高,加快骨量丢失,增加骨折的风险性。因此,在应用 AIs 改善患者生存率的同时应监测患者骨密度,合理用药,预防病理性骨折的发生。

1.3 促黄体激素释放激素类似物对乳腺癌患者骨密度的影响

促黄体激素释放激素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-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和促黄体激素,从而减少卵巢分泌雌激素。

戈舍瑞林是目前具有代表性的药物,在 Fogelman 等的临床研究中,53 例绝经前乳腺癌患者 2 年内每 28d 应用戈舍瑞林 3.6mg 抑制卵巢功能,对比 43 例仅完成 6 周期 CMF 方案化疗患者。2 年结束后,治疗组与对照组腰椎的骨量丢失率是 10.5% 比 6.5% ($P = 0.0005$);股骨颈的骨量丢失率是 6.4% 比 4.5% ($P = 0.04$)。表明戈舍瑞林降低患者骨密度^[10]。

2 内分泌治疗导致乳腺癌患者骨密度降低的治疗

以上研究表明,对于乳腺癌患者,无论是绝经前或是绝经后,内分泌治疗会进一步降低其体内雌激素水平,从而增加患者罹患骨质疏松症的几率和骨折风险。因此,对于接受内分泌治疗的乳腺癌患者应补充钙剂和维生素 D。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^[11]。被尝试用于治疗骨质疏松的方法有:调整生活方式、补充钙剂和维生素 D、降钙素、SERMs(如 TAM、雷洛昔芬)、双磷酸盐,以及单克隆抗体。

降钙素可使破骨细胞皱缩并减少骨吸收,然而降钙素不及双磷酸盐有效,在降低骨折发生率方面尚没有得到证实。TAM 和雷洛昔芬均可以抑制骨重构。但 TAM 仅对绝经后妇女有适度抗骨丢失和

骨折的作用,未被批准用于骨丢失的治疗。雷洛昔芬已经批准单独用于预防和治疗绝经后妇女的骨质疏松症,但因与 TAM 可能存在交叉耐药性而不能用于已接受 TAM 治疗的妇女。

2.1 双膦酸盐类

目前共有三代双膦酸盐类药物:第一代依替膦酸盐由于其疗效差、毒副作用大,应用已逐渐减少;第二代双膦酸盐类药物包括替鲁膦酸盐、氯膦酸盐、帕米膦酸盐等;第三代双膦酸盐主要有阿仑膦酸盐、伊班膦酸盐、利塞膦酸盐及唑来膦酸。

SABRE 实验主要研究利塞膦酸盐疗效,将接受阿那曲唑内分泌治疗的患者,随机分成利塞膦酸盐(每周 35 mg)组和安慰剂组,24 个月内腰椎和髌骨 BMD 在利塞膦酸盐对比安慰剂组分别为 2.2% 和 -1.8%,治疗比率为 1.04, $P < 0.0001$; 1.8% 和 -1.1%,治疗比率为 1.03, $P < 0.0001$ 。本研究表明,利塞膦酸盐改进了基线为骨质疏松妇女的 BMD^[12]。

ARIBON 研究分析了伊班膦酸疗效,131 例接受阿那曲唑治疗同时服用钙片和维生素 D 的患者(其中 50 例有骨质疏松),被随机分入伊班膦酸(每月 150 mg)组和安慰剂组,2 年后骨质疏松的患者伊班膦酸治疗腰椎和髌骨 BMD 增加分别为 +2.98% (范围 -8.9, +19.9) 和 +0.60% (范围 -9.0, +6.9) 安慰剂组分别为 -3.22 (范围 -16.0, +4.3) 和 -3.90% (范围 -12.3, +7.2), $P < 0.01$ 。本研究提示双膦酸盐对于治疗 AIs 引起的骨密度降低是有效的^[13]。

ABCSG12 研究评估唑来膦酸(ZOL)疗效,1803 例用戈舍瑞林抑制卵巢功能并加用阿那曲唑或 TAM 的绝经前乳腺癌患者,同时用或不用 ZOL(每 6 个月 4 mg),中位随访 62 个月时,两个加用 ZOL 组骨丢失明显减少^[14]。

多个临床研究证实,第三代双膦酸盐类药物在安全性和疗效方面俱佳。作为一类重要的治疗骨质疏松症药物,在预防乳腺癌患者骨密度降低方面有良好疗效。

2.2 地诺单抗

2011 年美国临床肿瘤学会(ASCO)首次在其新指南内纳入了新药地诺单抗。地诺单抗是一种人源化的单克隆抗体类生物制剂。通过与人核因子- κ B 受体活化因子配体相结合,阻断骨吸收过程中信号转导通路的关键性蛋白质-核因子 κ B- β 受体活化因子,减缓骨吸收过程,从而有效防止骨密度减

低^[15]。

Ⅲ期临床试验 DEFEND 研究地诺单抗对乳腺癌患者骨质疏松的疗效。受试者平均年龄 59.4 岁,脊椎骨 T-Score 在 -1.0 ~ -2.5 之间(平均值为 -1.61),随机分为治疗组(每 6 月地诺单抗 60 mg, $n = 166$)和安慰剂组($n = 166$)。结果显示:24 个月,地诺单抗显著增加了脊椎骨的 BMD 值(治疗组增加 6.5%,安慰剂组减少了 0.6%)。此外,治疗组髌骨、桡骨远端等所有受检测部位 BMD 值均显著增加。同时,骨吸收和形成标志物有明显降低。观察期间治疗组总的不良反应发生率与安慰剂组相似^[16]。

欧洲学者对使用 AIs 患者骨质疏松的管理提出几点推荐:T-score < -2.5 ,要给予抗骨折的治疗,如双膦酸盐的治疗,对治疗周期尚无特殊建议^[17]。2008 年一批国际专家建议对进行内分泌治疗的乳腺癌患者至少进行 2 年抗骨质疏松治疗,或者和 AIs 治疗一样持续 5 年^[18]。治疗的方法为唑来膦酸 4 mg,每 6 月 1 次,同时补充钙和维生素 D;而 T-score 在 -2.5 ~ -1 之间的患者要个体化治疗。专家认为患者若有两个及两个以上下列危险因素可以考虑药物治疗,如 T-score < -1.5 ,年龄大于 65 岁,身体质量指数(body mass index, BMI) $< 20 \text{ kg/m}^2$,有髌关节骨折家族史,在 50 岁以后有脆性骨折,口服皮质类固醇类药物大于 6 月,及有吸烟史者^[19]。

内分泌治疗导致的骨密度降低,增加了骨质疏松及骨折等骨相关事件的发生率,显著降低乳腺癌患者的生活质量和对治疗的依从性。临床医师和患者对此均应有明确的认识,并早期筛查具有骨质疏松症高危因素的患者,定期检测患者骨密度,合理应用相关药物。

【参 考 文 献】

- [1] Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, et al. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status [J]. Clin Oncol, 2006, 24(4): 675-80.
- [2] Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2005, 353(6): 595-603.
- [3] 赵晋华,邢岩.芳香化酶抑制剂对绝经后乳腺癌患者的骨密度影响[J].中国骨质疏松杂志, 2011, 17(12): 1045-1047. Yan X, Jinhua Z, wenya J, et al. The effect of aromatase inhibitors on bone mineral density of postmenopausal women with breast cancer [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17(12): 1045-1047. (in Chinese)
- [4] 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[J]. Lancet, 2005, 365(9453):60-62.
- [5] Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer; 10-year analysis of the ATAC trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(12):1135-1141.
- [6] Eastell R, Adams J, Clack G, et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial[J]. Ann Oncol, 2011, 22(4):857-862.
- [7] 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[J]. N Engl J Med, 2004, 350(11):1081-1092.
- [8] Coombes RC, Kilburn LS, Snowden CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial[J]. Lancet, 2007, 369(9561):559-570.
- [9] Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2009, 69(1):73-82.
- [10] Fogelman I, Blake GM, Blamey R, et al. Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) [J]. Osteoporos Int, 2003, 14(12):1001-1006.
- [11] Winters-Stone KM, Schwartz AL, Hayes SC, Fabian CJ, Campbell KL. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: bone health and arthralgias[J]. Cancer, 2012, 15(8 Suppl):2288-2299.
- [12] Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risendronate: the SABRE trial[J]. Clin Oncol, 2010, 28(6):967-975.
- [13] Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(19):6336-6342.
- [14] Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer; 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(7):631-641.
- [15] Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American society of clinical oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer [J]. Clin Oncol, 2011, 29(9):1221-1227.
- [16] Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women[J]. Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(6):2149-2157.
- [17] 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):4042-4057.
- [18] Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss[J]. Ann Oncol, 2008, 19(8):1407-1416.
- [19] Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment [J]. Ann Oncol, 2011, 22(12):2546-2555.

(收稿日期: 2012-12-11; 修回日期: 2013-03-01)

(上接第 1094 页)

- [12] Bow CH, Tsang SWY, Loong CHN, et al. Bone mineral density enhances use of clinical risk factors in predicting ten-year risk of osteoporotic fractures in Chinese men: the Hong Kong Osteoporosis Study. Osteoporos Int, 2011, 22:2799-2807.
- [13] 余卫, 泰明伟, 徐苓, 等. 正常人腰椎骨密度变化. 中华放射学杂志, 1996, 20(6):625-629.
- Yu W, Qin MW, Xu L, et al. The change of lumbar vertebra BMD of people. Chinese Journal of Radiology, 1996, 20(6):625-629. (in Chinese)
- [14] Karisson M, Gardsell P, Johnell O, et al. Bone mineral normative data in Malmo Sweden. Acta Orthop Scand, 1993, 64(2):168-172.
- [15] Wei Y, Gluer CC, Fuerst T, et al. Influence of degenerative joint disease on spinal bone mineral measurements in postmenopause women. Calcif Tissue Int, 1995, 57(2):164-167.
- [16] Kwok AW, Gong JS, Wang YX. et al. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fractures in elderly Chinese men and women: results of Mr. OS (Hong Kong) and Ms. OS (Hong Kong) studies. Osteoporos Int, 2012 Jun 16. [Epub ahead of print].
- [17] Kulej M, Dragan S, Krawczyk A, et al. Epidemiology of distal radius fractures in own material—own experience. Ortop Traumatol Rehabil, 2008, 10(5):463-477.
- [18] Frost M, Wraae K, Abrahamsen B, et al. Osteoporosis and vertebral fractures in men aged 60-74 years. Age Ageing, 2012, 41(2):171-177.
- [19] 薛廷. 骨质疏松症的流行病学概况. 新医学, 2007, 38(1):7.
- Xue Y. The epidemiological survey of osteoporosis, New Medicine, 2007, 38(1):7. (in Chinese)
- [20] 詹志伟, 裴育, 王熙然, 等. 老年男性骨质疏松症与发病相关危险因素分析. 北京师范大学学报(自然科学版), 2008, 44(3):247-250.
- Zhan ZW, Pei Y, Wang XR, et al. Osteoporosis of elderly men and its risk factors. Journal of Beijing Normal University(Natural Science), 2008, 44(3):247-250. (in Chinese)

(收稿日期: 2012-10-10; 修回日期: 2012-12-13)