

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.06.004

绝经后乳腺癌骨转移患者骨相关事件及预后分析

丁晓燕,樊英,马飞,李青,王佳玉,袁芃,张频,徐兵河

Analyses on Skeletal-related Events and Prognosis of Postmenopausal Breast Cancer Patients with Bone Metastasis

Ding Xiaoyan, Fan Ying, Ma Fei, Li Qing, Wang Jiayu, Yuan Peng, Zhang Pin, Xu Binghe
Cancer Hospital and Institute, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding Author: Xu Binghe, E-mail: xubinghe@medmail.com.cn

Abstract: Objective To estimate treatment regimens, prognosis and skeletal-related events (SREs) for post-menopausal breast cancer (BrCa) patients with bone metastases. **Methods** One hundred and thirty-six post-menopausal BrCa patients with bone metastases were retrospectively reviewed. Clinical pathologic characteristics were analyzed. Moreover, the incidence of SREs was explored. **Results** In this cohort, the age of 49 patients was ≥ 60 years (elderly group), and 87 patients was below 60 years (younger group). One hundred and four patients received first-line chemotherapy regimens, and 32 patients received first-line endocrine drugs. The proportion of patients with SREs was increased in the elderly group compared with the younger group, 20/49 (44.9%) vs. 30/87 (32.2%) respectively without significant difference ($P = 0.194$). Median overall survival time of all patients was 48.0 months (range, 39.1~56.9). The overall survival was notably worse in patients with SREs, compared with patients without SREs ($P = 0.011$). No significant difference was noted in median time of overall survival between elderly group and younger group, 50.0 months vs. 40.0 months ($P = 0.689$). However, compared with the younger group, the median time of PFS in elderly group was longer, 17.0 months vs. 11.0 months, but without significant difference ($P = 0.161$). **Conclusion** No significant differences are observed between elderly group and younger group in PFS or OS. The incidence of SREs is slightly increased by age. The overall survival is remarkably worse in postmenopausal BrCa patients with bone metastases and SREs. SREs increase the risk of death.

Key words: Postmenopausal breast cancer; Bone metastases; First-line regimen; Skeletal-related events; Prognosis

摘要:目的 探讨绝经后乳腺癌骨转移患者骨相关事件(SREs)、治疗及预后情况。**方法** 收集我院诊治的136例绝经后乳腺癌骨转移患者的资料,回顾性分析其临床病理特征,探讨骨相关事件、治疗及预后情况。**结果** 患者平均年龄为58.5岁, ≥ 60 岁49例(老年组), < 60 岁87例(年轻组)。其中104例患者接受一线化疗,32例接受一线内分泌治疗。老年组较年轻组总SREs发生率有所增高,分别为44.9%和32.2%,但差异无统计学意义($P = 0.194$)。合并SREs的与不合并SREs的绝经后患者比较,总生存期(OS)显著缩短($P = 0.011$)。全组患者中位OS为48.0月,其中,老年组及年轻组中位OS分别为50.0月和40.0月,差异亦无统计学意义($P = 0.689$)。老年组中位无疾病进展时间(PFS)较年轻组延长,分别为17.0月和11.0月,但差异无统计学意义($P = 0.161$)。**结论** 年龄是否大于60岁并没有明显影响绝经后乳腺癌骨转移的OS及PFS。绝经后乳腺癌骨转移患者,随年龄增加SREs发生率虽有增加,但差异无统计学意义;合并SREs的绝经后乳腺癌骨转移患者,总生存明显缩短。提示SREs可能增加死亡风险。

关键词: 绝经后乳腺癌; 骨转移; 一线治疗; 骨相关事件; 预后

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2012)06-0627-05

0 引言

70%的晚期乳腺癌患者都会伴有骨受侵^[1],且

50%以上的晚期乳腺癌首发转移部位为骨^[2]。50%以上的乳腺癌骨转移患者会发生骨相关事件(skeletal-related Events, SREs),造成患者生活质量下降,甚至截瘫,乃至死亡^[2-3]。

随着年龄增加,骨质疏松的发生率明显增加,国外有少数研究表明高龄,如:年龄大于60岁、骨质疏松,均可增加SREs的发生,且骨转移继发SREs会

收稿日期:2012-03-26;修回日期:2012-04-13
作者单位:100021 北京,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科
通信作者:徐兵河, E-mail: xubinghe@medmail.com.cn
作者简介:丁晓燕,女,(1981-),博士,住院医师,主要从事乳腺癌内科的研究

明显增加患者死亡风险^[2-4]。中国人群乳腺癌平均发病年龄较轻,约 47~48 岁^[5];而欧美国家乳腺癌多发生于绝经后女性,以美国为例,40%以上乳腺癌发生于 65 岁以上女性^[6]。鉴于国内外人群发病年龄段不同,我们更需要对国内这部分乳腺癌人群进行以上方面的总结、分析,以指导其治疗及判断预后。

因此,我们对我院 2005 年 1 月至 2010 年 12 月收治的 136 例绝经后乳腺癌骨转移患者的临床资料进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 入组标准

(1)经病理或细胞学确诊的绝经后女性乳腺癌患者;(2)明确诊断为骨转移,且初诊时伴骨转移,或骨为首发转移部位;骨转移的确诊需骨扫描阳性,即相应骨转移部位放射性浓聚灶、考虑为骨转移,另有影像学资料如 X 线片、CT 或 MRI 发现溶骨性或成骨性病灶。(3)骨转移诊断同时可伴或不伴有内脏或软组织转移;(4)除皮肤基底细胞癌外不合并其他恶性肿瘤;(5)病例资料完整;(6)能随访患者的生存信息及其他相关信息。

1.2 相关定义及观察指标

骨相关事件(SREs):包括因骨转移疼痛进行的放疗、脊髓压迫、手术治疗、病理性骨折以及由于骨转移造成的高钙血症。无疾病进展期(progression free survival,PFS):自确诊随机化开始至疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔。总生存期(overall survival,OS):自确诊骨转移日期至任何原因引起的死亡日期的时间间隔。

主要观察指标为 SRE,即 SREs 发生率,不同 SREs 类型发生情况;次要观察指标为 PFS、OS。

1.3 随访

电话随访或门诊随访患者本人或其直系亲属,确保资料的真实、可靠。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 16.0 软件进行数据处理。计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验进行分析。PFS、生存率的计算采用 Kaplan-Meier 法,Log rank test 计算两组间的差异。

2 结果

2.1 临床特征

全部患者平均年龄为 58.5 岁,首诊为乳腺癌伴骨转移患者 21 例,术后发生转移 115 例,手术日期至确诊骨转移平均时间为 47.0 月(1~192 月)。全组患者中单发骨转移 25 例(18.4%),多发骨转移 111 例(81.6%)。在组织学类型方面,浸润性导管

癌为主要类型,占 86.8%(118 例);小叶癌占 6.6%(9 例);混合类型癌占 2.2%(3 例);特殊类型乳腺癌占 3.7%(5 例),导管原位癌伴微浸润占 0.7%(1 例)。激素受体阳性[ER 和(或)PR 阳性]乳腺癌骨转移居多,占 69.9%(其中 ER 阳性 95 例,PR 阳性 92 例)。69 例患者为单纯骨转移患者,余 67 例患者合并软组织或内脏转移。根据患者年龄分为两组,老年组(年龄≥60 岁)和年轻组(年龄<60 岁),这两组患者的人口学资料和一般临床资料见表 1。

表 1 人口学资料和一般临床资料
Table 1 Demographic data and clinical characteristics between different age groups

Clinical characteristics	Elderly group (n = 49)	Younger group (n = 87)	χ^2 (<i>t</i> value)	<i>P</i>
Mean age (range)	65.3 (60~80)	54.7 (46~59)	-17.063	<0.001
Nature of bone meta			1.157	0.561
Osteolytic	43	74		
Osteoblastic	6	11		
Mixed	0	2		
Number of bone lesion			1.904	0.175
Only one	12	13		
More than one	37	74		
Bone pain			0.486	0.583
Yes	21	32		
No	28	55		
ER status			3.627	0.305
0	10	31		
+	11	15		
++	11	18		
+++	17	23		
PR status			2.097	0.552
0	16	38		
+	18	30		
++	7	10		
+++	8	9		
HER-2 status			8.368	0.015
Positive	6	26		
Negative	38	59		
Unknown	5	2		
Metastatic organ			0.422	0.810
Bone only	25	44		
With soft tissue	6	14		
With visceral organ	18	29		
Stage IV at primary diagnosis			0.599	0.622
Yes	6	15		
No	43	72		

Note: elderly group; ages ≥ 60 years; youger group; ages < 60 years
ER: estrogen receptor; PR: progesterone receptor

2.2 患者治疗

136 例患者分别接受一线内分泌治疗($n = 32$)或一线化疗($n = 104$)。79 例使用紫杉类联合表阿霉素(31 例)或铂类(25 例)、卡培他滨(22 例)、吉西他滨(1 例)化疗方案;2 例单药紫杉类化疗;7 例卡培他滨联合长春瑞滨化疗方案,4 例单药卡培他滨化疗;8 例铂类联合吉西他滨(2 例)或长春瑞滨(6 例)化疗方案;3 例采用蒽环类联合其他药物化疗方案;1 例单药依托泊苷化疗。129 患者规律使用双膦酸盐治疗,见表 2。

表 2 老年组和年轻组患者治疗情况一览表
Table 2 Overview treatment of elderly and younger groups patients

Clinical characteristics	Elderly group (n = 49)	Younger group (n = 87)	χ^2	P
Type of bisphosphonate			5.223	0.156
None	1	6		
Pamidronate	32	50		
Zoledronate	11	28		
Ibandronate	5	13		
First-line therapy			1.082	0.302
Chemotherapy	35	69	3.498	0.081
With taxane	31	50		
No taxane	4	19		
Endocrinotherapy	14	18		

2.3 SREs

初诊骨转移时,老年组 SRE 发生率为 6/49 (12.2%),而年轻组其发生率为 8/87 (9.2%),两组无明显差异($\chi^2 = 0.316, P = 0.570$)。在末次随访时,共有 50 例患者发生 SREs,老年组累积 SREs 发生率较年轻组增高,分别为 22/49(44.9%)和 28/87 (32.2%),差异亦无统计学意义($\chi^2 = 2.179, P = 0.194$)。进一步分析,一线化疗组较一线内分泌治疗组,SRE 发生率下降,分别为 30/104、20/32($\chi^2 = 3.389, P = 0.095$)。

SREs 的类型两组发生情况相似,最常见的为放射治疗,其次为病理性骨折,见表 3。老年组病理性骨折比例较高,达 20.4%;而年轻组为 10.3%,差异有统计学意义($P = 0.003$)。

表 3 绝经后乳腺癌骨转移患者骨相关事件类型
Table 3 Types of skeletal-related events of postmenopausal breast cancer patients with bone metastasis

Types of SREs	Elderly group (n = 49)	Younger group (n = 87)	t	P
Radiation to bone	20	28	- 1.081	0.282
Pathologic fracture	10	9	1.457	0.003
Surgery	2	3	- 0.279	0.781
Hypercalcemia	1	4	- 0.250	0.803
Spinal cord compression	2	1	0.168	0.867
Total	35	45	N/A	N/A

Note:SREs:skeletal-related events;N/A:not applicable

2.4 预后

该研究中位随访时间 37.0 月(29.8.~44.2 月),患者中位 PFS 为 12.0 月(10.2~13.8 月),中位 OS 为 48.0 月(39.1~56.9 月)。老年组与年轻组的 PFS 及 OS 差异均无统计学意义($P > 0.05$),老年组中位 OS 为 50.0 月,而年轻组为 40.0 月,见图 1。合并 SREs 患者的中位 OS 明显缩短,(40.0 月 vs. = 64.0 月, $P = 0.011$),见图 2。诊断骨转移时如合并软组织或内脏转移,PFS 有缩短趋势;而 OS 显著变差($P = 0.002$),见表 4。

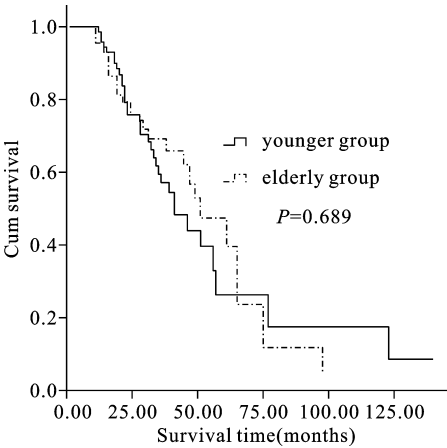


图 1 不同年龄组的患者总生存曲线
Figure 1 Overall survival curve of patients between different age groups

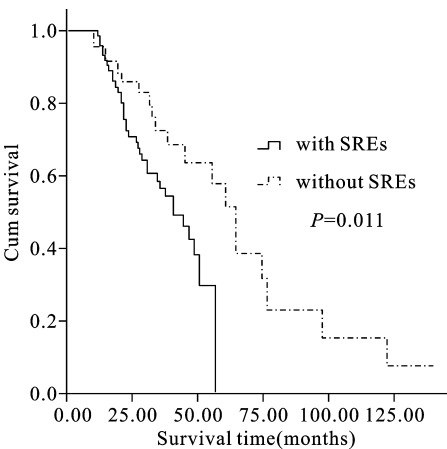


图 2 合并 SREs 与否的患者总生存曲线
Figure 2 Overall survival curve of patients with or without SREs

治疗方面,一线化疗与一线内分泌治疗两组之间,中位 PFS 差异无统计学意义,中位 OS 接近有统计学意义($P = 0.052$)。进一步分析,一线含紫杉醇方案化疗同不含紫杉醇方案化疗相比,PFS 虽有延长趋势,但 PFS 和 OS 差异均无统计学意义,见表 4。

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,骨骼是乳腺癌患者远处转移最常见的部位,70%的晚期乳腺癌会发生骨转移^[1]。骨转移病灶可表现为单发和

表 4 绝经后乳腺癌骨转移的 PFS 与 OS 分析表

Table 4 PFS and OS data of postmenopausal breast cancer patients with bone metastasis

Clinical characteristics	Median PFS(Months)	Events(%)	95%CI	χ^2	P
Ages(years)				1.967	0.161
≥60	17.0	42/49(85.7)	11.8~22.2		
<60	11.0	75/87(86.2)	9.7~14.3		
With or without SREs				0.680	0.410
With	13.0	43/50(86.0)	10.9~15.1		
Without	11.0	74/86(86.0)	8.2~13.8		
Metastatic organ				1.912	0.384
Bone only	13.0	58/69(84.1)	10.9~16.5		
With soft tissue	11.6	18/20(90.0)	8.3~14.9		
With visceral organ	10.0	41/47(87.2)	7.0~13.0		
First-line therapy				1.096	0.295
Chemotherapy	12.0	92/104(88.5)	9.8~14.2		
Endocrine therapy	12.0	25/32(78.1)	3.5~20.5		
Regimen of chemotherapy				0.459	0.498
With taxane	17.0	71/81(87.7)	11.5~14.5		
No taxane	11.0	21/23(91.3)	5.9~8.1		

Clinical Characteristic	Median OS(Months)	Events(%)	95%CI	χ^2	P
Ages(years)				0.160	0.689
≥60	50.0	23/49(46.9)	35.7~64.3		
<60	40.0	34/87(39.1)	29.0~51.0		
With or without SREs				6.530	0.011
With	40.0	20/50(40.0)	29.5~50.5		
Without	64.0	37/86(43.0)	53.7~74.2		
Metastatic organ				12.632	0.002
Bone only	64.0	23/69(33.3)	38.5~89.5		
With soft tissue	56.0	8/20(40.0)	53.7~58.3		
With visceral organ	31.0	26/47(55.3)	23.9~38.1		
First-line therapy				3.78	0.052
Chemotherapy	40.0	47/104(45.2)	28.9~51.1		
Endocrine therapy	60.0	10/32(31.2)	35.2~84.8		
Regimen of chemotherapy				0.061	0.805
With taxane	40.0	37/81(45.7)	28.9~51.1		
No taxane	50.0	10/23(43.5)	8.1~91.9		

Note:PFS:progress free survival;OS:overall survival

多发,以后者多见。该研究中,多发骨转移占 81.6%,单发骨转移与其他文献类似(21%~40%)^[2-4]。单纯骨转移例 69 例,合并其他器官转移 67 例;以浸润性导管癌为主;多为激素受体阳性,占 69.9%,但低于其他文献报道。此外,手术至骨转移中位时间为 47.0 月,略长于国外文献报道数据^[2-4,7]。老年患者,骨质疏松概率明显增加,但具体此类人群的 SRE 发生情况,国内尚无数据报道。50%的乳腺癌骨转移患者会发生 SREs,严重影响患者的生存质量,甚至会造成患者死亡^[2-3]。本研究中,136 例绝经后乳腺癌骨转移患者,SREs 发生率为 36.8%;虽随着年龄增长,发生率增加,老年组与年轻组分别为 44.9%和 32.2%,但差异无统计学意

义($P=0.194$)。国外研究亦提示年龄大于 60 岁或 65 岁,SRE 发病风险显著增加^[2-4];该研究中 SREs 发生率较低原因可能与规律使用双膦酸类药、病例数少、平均年龄小于 60 岁、回顾性研究具有选择偏倚有关。一线化疗同一线内分泌治疗相比,在双膦酸盐作用之外,能降低 SRE 发生率,但差异无统计学意义($P=0.095$)。双膦酸盐作为预防、治疗 SREs 的药物,可以延缓、减少 SREs 发生、缓解骨痛^[8-9],双膦酸盐与化疗药物如阿霉素具有协同作用,能发挥更强的抗肿瘤活性^[10],这有助于解释一线化疗组 SREs 发生率较低的原因。

SREs 发生类型中,放疗居多,占总 SRE 数的 60%,较国外报道的比例略低。其中病理性骨折比

例,老年组有所增加达 20.4%,而年轻组为 10.3%,但差异有统计学意义($P=0.003$)。

本研究结果表明,合并 SREs 的老年乳腺癌骨转移患者,总生存时间显著缩短(40.0 月 *vs.* 64.0 月, $P=0.011$),与国外报道相符,提示 SREs 可能增加死亡风险。在两项Ⅲ期临床研究中,可以见到某些 SREs,如病理性骨折,可使乳腺癌骨转移患者死亡风险增加 30%^[11]。美国大样本老年乳腺癌研究显示,与无骨转移乳腺癌患者相比,合并 SREs 的乳腺癌骨转移患者死亡风险比为 6.2(95% *CI* 为 5.9~6.5),不合并 SREs 的死亡风险比为 4.9(95% *CI* 为 4.7~5.1)^[4]。双膦酸盐还可通过预防和减少 SREs,减少死亡事件,遗憾的是本组研究中仍有 7 例患者一直未使用双膦酸盐。

治疗方面,临床医生需考虑年龄及具体肿瘤负荷、受体状态,临床上多采用化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗及双膦酸盐的综合治疗,本研究亦是如此。年轻组与老年组肿瘤负荷、激素受体、HER2 表达状态类似,治疗选择亦一致。可见年龄是否大于 60 岁,并不是决定一线治疗方案的最重要因素。老年组与年轻组一线化疗与一线内分泌治疗的比例相似(35/49 *vs.* 69/87);一线化疗比例较高,且以含紫杉类为基础双药联合化疗方案为主。Niikura 等^[12]报道 351 例 HR+乳腺癌单纯骨转移患者,含化疗的综合治疗可改善此类患者预后,但与内分泌治疗组无显著差异($HR=1.69$, $P=0.110$)。本组结果显示,一线化疗组($n=104$)与一线内分泌治疗组($n=32$)相比,PFS 和 OS 均无显著差异,原因分析可能是 70%患者为激素敏感性肿瘤,无病生存期较长,肿瘤细胞增殖速度较慢,一线化疗并不一定优于一线内分泌治疗。

本组 136 例绝经后乳腺癌骨转移患者,中位 OS 为 48.0 月。乳腺癌骨转移重要的不良因素为:合并重要脏器转移、激素受体阴性、年龄大于 60 岁、合并 SREs、合并骨痛和无病生存期较短^[2,4,7,12-15]。本研究平均年龄为 58.5 岁,SREs 发生率低、多为激素受体阳性、无病生存期较长、仅 34.6%患者合并脏器转移,这可能是总生存期较长的原因。此外,本研究为单中心回顾性分析,选择性偏倚可能也是一个不能忽视的因素。

本研究结果显示年龄是否大于 60 岁并没有明显影响绝经后乳腺癌骨转移的 OS 及 PFS。此外,绝经后乳腺癌患者,随年龄增加,SRE 发生率虽有所增高,但无统计学意义。合并 SREs 的绝经后患者,总生存时间显著缩短,提示 SREs 可能显著增加绝经后乳腺癌骨转移患者的死亡风险,因此在临床上需尽一切可能努力减少 SREs 发生,所有患者均应规律使用双膦酸盐。

参考文献:

[1] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 277-300.

[2] Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U. S. Medicare beneficiaries, 1999-2006 [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(1): 231-8.

[3] Trinkaus M, Simmons C, Myers J, et al. Skeletal-related events (SREs) in breast cancer patients with bone metastases treated in the nontrial setting[J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(2): 197-203.

[4] Jensen AØ, Jacobsen JB, Nørgaard M, et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 29.

[5] Liu H, Xun P, Chen KX, et al. The trend of clinical characteristics and pmlmosis of women's breast cancer 1981-2000[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2007, 87(34): 2405-7. [刘红, 荀培, 陈可欣, 等. 天津市近 20 年女性乳腺癌患者临床病理特点及预后变化趋势分析[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(34): 2405-7.]

[6] DeSantis C, Siegel R, Bandi P, et al. Breast Cancer Statistics, 2011[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(6): 409-18.

[7] Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, et al. Post-operative breast cancer patients diagnosed with skeletal metastasis without bone pain had fewer skeletal-related events and deaths than those with bone pain[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 423.

[8] Machado M, Cruz LS, Tannus G, et al. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(5): 962-79.

[9] Henk HJ, Kaura S. Retrospective database analysis of the effect of zoledronic acid on skeletal-related events and mortality in women with breast cancer and bone metastasis in a managed care plan[J]. *J Med Econ*, 2012, 15(1): 175-84.

[10] Neville-Webbe HL, Gnant M, Coleman RE. Potential anticancer properties of bisphosphonates [J]. *Semin Oncol*, 2010, 37 Suppl 1: S53-65.

[11] Saad F, Lipton A, Cook R, et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease [J]. *Cancer*, 2007, 110(8): 1860-7.

[12] Niikura N, Liu J, Hayashi N, et al. Treatment outcome and prognostic factors for patients with bone-only metastases of breast cancer: a single-institution retrospective analysis[J]. *Oncologist*, 2011, 16(2): 155-64.

[13] Lee SJ, Park S, Ahn HK, et al. Implications of bone-only metastases in breast cancer: favorable preference with excellent outcomes of hormone receptor positive breast cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2011, 43(2): 89-95.

[14] Yavas O, Hayran M, Ozisik Y. Factors affecting survival in breast cancer patients following bone metastasis[J]. *Tumori*, 2007, 93(6): 580-6.

[15] Brown JE, Cook RJ, Lipton A, et al. Prognostic factors for skeletal complications from metastatic bone disease in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(3): 767-79.