



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.016
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4104.shtml

· 临床研究 ·

乳腺癌患者芳香化酶抑制剂辅助治疗初期骨代谢标志物和骨密度的变化

许湘宁¹, 李雪莲², 刘鹏熙³

(1. 广东省佛山市第五医院 外科, 广东 佛山 528211; 2. 陕西省西安市中医院 外科, 陕西 西安 710000; 3. 广东省中医院大乳腺科, 广东 广州 510120)

摘要

目的: 探讨乳腺癌患者芳香化酶抑制剂 (AI) 治疗初期骨代谢标志物和骨密度 (BMD) 的变化。
方法: 选择 55~65 岁绝经后激素受体阳性乳腺癌患者, 患者均已完成手术和 / 或辅助放化疗、拟做 AI 辅助治疗。分别在 AI 治疗前与治疗 6 个月时, 检测血清骨形成标志物 I 型前胶原氨基端肽 (PINP)、N 端骨钙素 (N-MID) 和骨吸收标志物 I 型胶原羧基端肽 β (β -CTx), 同时测量腰椎、髌部 BMD (T 值)。
结果: 共纳入患者 113 例, 平均 58.9 岁。全组 PINP 水平在治疗前已高于正常参考值, 治疗后较治疗前进一步上升 ($P < 0.05$); 而 N-MID 水平在治疗前后无明显变化 ($P > 0.05$); β -CTx 水平在治疗后较治疗前明显升高 ($P < 0.05$); 腰椎、髌部 T 值在治疗前已为负值, 治疗后负值均进一步增加, 但与治疗前无统计学差异 (均 $P > 0.05$)。治疗 6 个月后, 除髌部 T 值与 N-MID 间未达统计学相关外 ($P > 0.05$), 腰椎、髌部 T 值与各骨形成指标、骨吸收指标均明显呈负相关 (均 $P < 0.05$)。
结论: 55~65 岁的乳腺癌绝经患者已经出现轻度骨丢失, AI 治疗 6 个月时, 骨转换活动进一步增强, 应补给骨形成物质和抗骨吸收治疗。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(11):1539-1542]

关键词

乳腺肿瘤; 芳香酶抑制剂; 骨疾病, 代谢性; 骨密度
中图分类号: R737.9

Changes in bone metabolic markers and bone mineral density in breast cancer patients at early stage of aromatase inhibitor adjuvant treatment

XU Xiangning¹, LI Xuelian², LIU Pengxi³

(1. Department of Surgery, Foshan Fifth Hospital, Foshan, Guangdong 528211, China; 2. Department of Surgery, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710000 China; 3. Department of Breast Surgery, Guangdong Provincial TCM Hospital, Guangzhou 510120, China)
Corresponding author: LIU Pengxi, Email: liupengxi@medmail.com.cn

ABSTRACT

Objective: To investigate the changes in bone metabolic markers and bone mineral density (BMD) among breast cancer patients during the early stage of aromatase inhibitor (AI) adjuvant treatment.
Methods: Postmenopausal patients with hormone receptor positive breast cancer, aged from 55 to 65 years, who had completed surgical treatment and/or adjuvant radiotherapy or chemotherapy, and was scheduled to receive AI adjuvant treatment were selected. Before and after AI treatment for 6 months, the serum levels of the bone

收稿日期: 2014-06-04; 修订日期: 2014-10-16。

作者简介: 许湘宁, 广东省佛山市第五医院副主任医师, 主要从事普通外科疾病方面的研究。

通信作者: 刘鹏熙, Email: liupengxi@medmail.com.cn

formation marker procollagen type 1 N-terminal propeptide (PINP) and N-terminal osteocalcin (N-MID) and bone resorption marker β C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen (β -CTx) were detected, and the BMD (T-score) of lumbar spine and hip were also determined.

Results: A total of 113 patients were enrolled with an average age of 58.9 years. In the entire group of patients, the PINP level was increased above the normal reference range before treatment, and was further elevated after treatment compared with the pre-treatment level ($P < 0.05$); the N-MID level showed no significant change before and after AI treatment ($P > 0.05$); the post-treatment β -CTx level was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$); the T-scores of lumbar spine and hip had appeared as negative before treatment, and the negativities were further increased, but reached no statistical significance versus those before treatment (both $P > 0.05$). After AI treatment for 6 months, the T-scores of both of lumbar spine and hip, except the correlation between T-score of hip and N-MID did not reach a statistical significance ($P > 0.05$), and showed a significant negative correlation with the levels of each bone formation and bone resorption marker (all $P < 0.05$).

Conclusion: There is a mild bone loss in postmenopausal breast cancer patients at 55 to 65 years of age, and the bone turnover activity is further enhanced after AI treatment for 6 months, so the bone-forming agents and antiresorptive therapy should be considered.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(11):1539-1542]

KEYWORDS

Breast Neoplasms; Aromatase Inhibitors; Bone Diseases, Metabolic; Bone Density

CLC number: R737.9

芳香化酶抑制剂 (AI) 已成为治疗绝经后乳腺癌辅助内分泌治疗的首选药物, 它的应用使乳腺癌在使用他莫昔芬减少复发率 14.8%^[1] 的基础上, 进一步下降了 3%^[2]。随着生存期的延长, 乳腺癌患者的生存质量受到重视, 长期内分泌治疗的副作用也备受关注, AI 治疗的骨丢失成为一个研究的热点。

血清骨代谢标志物是近年来研究骨转换反应较为敏感的新指标, 尤其对骨质疏松症的早期诊断, 骨质疏松症患者的疗效评价和监测, 以及骨折风险的评估均很重要^[3]。但其用于 AI 所致的骨丢失研究还少见报告。本研究观察乳腺癌 AI 治疗初期骨代谢标志物和骨密度 (BMD) 的变化, 旨在了解 AI 对骨代谢标志物的影响, 探讨骨丢失的机理, 为预防和治疗骨丢失提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例来源

2011 年 7 月—2013 年 12 月于广东省中医院乳腺科就诊的乳腺癌患者。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 绝经后年龄为 55~65 岁女性患者; (2) ER 和 / 或 PR 阳性, 且已经完成手术和 / 或

辅助化疗、和 / 或放疗的乳腺癌; (3) 准备接受辅助 AI 治疗 (阿那曲唑 1 mg 1 次 /d, 或来曲唑 2.5 mg 1 次 /d 或依西美坦 25 mg 1 次 /d)。

排除标准: (1) 同时使用其他抗肿瘤药物; (2) 近期用过影响骨代谢的药物, 如双磷酸盐等; (3) 伴有影响骨代谢的疾病。

1.3 观察指标

分别在开始 AI 治疗前和治疗 6 个月时检测。骨形成标志物血清 I 型前胶原氨基端肽 (PINP)、血清 N 端骨钙素 (N-MID) 采用罗氏 Elecsys 试剂检测。骨吸收标志物血清 I 型胶原羧基端肽 β (β -CTx) 采用罗氏 Elecsys 试剂检测。腰椎、髌部的 BMD 采用双能 X 线骨密度测量 (Hologic Discovery, 美国)^[4], 结果用 T 值表示 (T 值 = 与正常年轻人 BMD 平均值的标准偏差)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件包建立数据库。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验; 相关性分析采用 Pearson 分析。

2 结果

2.1 骨代谢标志物与 BMD 变化

本组共纳入患者 113 例, 平均 58.9 岁。AI 治

疗前骨形成指标 PINP 已高于正常参考值,在 AI 用药 6 个月后再进一步上升,与治疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而另一骨形成指标 N-MID 在 AI 用药后无明显变化 ($P > 0.05$);骨吸收指标 β -CTx 在用药 6 个月时较治疗前明显上升,差异

有统计学意义 ($P < 0.05$)。腰椎、髌部 BMD (T 值) 在 AI 用药前已为负值,用药 6 个月后负值均进一步增加,但与治疗前比较,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

表 1 AI 治疗后骨代谢标志物和 BMD 的变化

Table 1 Alterations in bone metabolic markers and BMD after AI treatment

指标	AI 治疗前	AI 治疗 6 个月	正常参考值	t	P
PINP (ng/mL)	54.62 ± 19.10	58.81 ± 20.11	0~37.1	-2.23	0.03
N-MID (ng/mL)	23.54 ± 7.32	24.64 ± 7.61	0~41.3	-1.19	0.20
β -CTx (ng/mL)	0.58 ± 0.25	0.65 ± 0.27	0~0.6	-2.06	0.04
腰椎 T 值	-1.42 ± 0.84	-1.48 ± 0.84	—	-1.66	0.10
髌部 T 值	-1.51 ± 0.63	-1.56 ± 0.66	—	-1.80	0.08

2.2 用药 6 个月后 BMD 与骨代谢标志物相关性分析

AI 用药 6 个月后腰椎 T 值与骨形成指标 PINP、N-MID 呈明显负相关 ($r = -0.49$, $P < 0.01$; $r = -0.28$, $P < 0.05$),与骨吸收指标 β -CTx 也呈明显负相关 ($r = -0.39$, $P < 0.01$);髌部 T 值与骨形成指标 PINP 呈明显负相关 ($r = -0.29$, $P < 0.05$),但与 N-MID 未达统计学相关 ($r = -0.18$, $P > 0.05$),与骨吸收指标 β -CTx 呈明显负相关 ($r = -0.27$, $P < 0.05$) (表 2)。

表 2 AI 用药 6 个月后 BMD 与骨代谢标志物相关性 (r 值)
Table 2 Correlation between BMD and bone metabolic markers after 6-months AI administration (r value)

指标	PINP	N-MID	β -CTx
腰椎 T 值	-0.49	-0.28	-0.39
髌部 T 值	-0.29	-0.18	-0.27

3 讨论

绝经后妇女因卵巢功能衰退,雌激素水平逐渐下降,骨的丢失已经开始,女性自然绝经后骨密度每年下降 1.9%^[5],且随着年龄越大,骨丢失越严重,容易造成骨折发生。而乳腺癌的治疗要求进一步减少经芳香化酶转化而来的雌激素,以达到“彻底”阻断雌激素对乳腺癌的刺激,从而提高乳腺癌的疗效。在这种作用下,也会更加重骨丢失的发生^[6]。既往乳腺癌 AI 治疗的大型临床试验^[7]中,已经观察到 AI 对患者腰椎和髌骨的 BMD 影响,并以此作为监测指标。但 BMD 的变化反应较慢,

一般在 1 年左右才出现明显改变,这对临床骨丢失的治疗指导和疗效观察不够敏感,也难以对早期治疗引起重视。近年来发展起来的血液骨代谢标志物能较早反应骨转换的情况,一般比 BMD 变化早半年以上^[8]。骨代谢标志物对骨丢失的监测更适于内分泌药物应用的早期,成为短期治疗过程中 (3~6 个月) 的重要监测手段^[9],能在 BMD 尚未出现改变之前指导骨丢失用药和监测用药效果。因此最近骨代谢指标被指南^[3]推荐作为评估骨质量的手段和评估未来发生骨折的风险,以及成为一个评估骨代谢药物疗效的指标。

本研究选择年龄在 55~65 岁, AI 治疗初期的患者,此期骨丢失较轻,容易反应骨代谢变化。结果显示,在 AI 使用前,本组患者骨形成标志物 PINP 已经较正常参考值升高。PINP 是从未成熟骨胶原中释放、沉集于骨基质之前的物质,反映 I 型胶原形成速率。当成骨细胞活性增强时,前胶原合成增多, PINP 在血液中浓度增高,代表成骨细胞活动增加。而另一骨形成标志物 N-MID 此时尚未升高, N-MID 是成熟成骨细胞分泌的一种特异非胶原骨基质蛋白,可能血液中反应较慢些。提示绝经的到来,机体已经启动骨的形成来对抗骨丢失的发生,此时可能开始需要补充骨形成的基本元素如钙质和维生素 D 等。

在 AI 治疗 6 个月后骨形成标志物 PINP 和骨吸收标志物 β -CTx 均较前上升 ($P < 0.05$),出现骨转换活动增强,与文献^[10]报告相似。可能 AI 使体内雌激素进一步减低,反馈性激活骨转换机制,使成骨和破骨维持在较高水平。而另一骨形成标志物 N-MID 在本研究中未见升高和明显变化,可能

其敏感性较低。此时若缺乏骨合成原料,或/和没有促进骨形成或抑制骨溶解的外因补给,随着 AI 的作用,其所致的雌激素进一步减低,骨丢失将会加重,严重时容易形成骨折。此时应及时进行干预,如使用双磷酸盐抑制破骨细胞减低骨吸收、增加钙质和维生素 D 提供骨合成介质等。应该注意的是,骨代谢标志物变化敏感,易受各种可控制或不可控制因素的影响,且人体中骨形成和骨吸收也始终处于某一水平的动态平衡状态,这使得 AI 治疗过程中骨代谢标志物变化规律以及具体机理尚不明了。

对于 BMD 的变化,本组患者显示在绝经后早期,BMD 开始出现下降,T 值成为负值。但在 AI 治疗 6 个月后 BMD 仍无明显改变,显示 BMD 的变化较慢,敏感性稍差。国外文献^[11-12]也常将 BMD 的检测时间点设定为治疗后 1 年。本研究发现,治疗 6 个月后 BMD 与骨代谢标志物呈现明显负相关,与文献^[13]报告的结果相似,提示当出现骨丢失时,机体将激活骨转换活动来进行代偿,也提示此时应予以及时有效的干预,早期提供钙原料和维生素 D 等促进骨的吸收,或给予双磷酸盐等抑制破骨活动。在中国版应用 AI 的绝经后乳腺癌患者骨丢失和骨质疏松的预防诊断和处理共识^[14]中,也强调重在预防,且药物干预时机应在开始 AI 治疗时,无论 BMD 水平如何都应给予维生素 D 和钙剂预防。当 T 值 ≤ -2.0 或 T 值 < -1.0 且具有 2 个以上危险因素的患者,应该给予双磷酸盐干预治疗。

参考文献

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2005, 365(9472):1687-1717.
- [2] Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3):509-518.
- [3] Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition)[J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31(1):1-15.
- [4] 文玲波, 杨兰平. 氯膦酸二钠预防芳香化酶抑制剂引起骨丢失的临床观察[J]. *中南医学科学杂志*, 2013, 41(2):171-173.
- [5] Lipton A, Smith MR, Ellis GK, et al. Treatment-induced bone loss and fractures in cancer patients undergoing hormone ablation therapy: efficacy and safety of denosumab[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2012, 6:287-303.
- [6] Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230)[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(8):1215-1223.
- [7] Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(30):3665-3674.
- [8] Bergmann P, Body JJ, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club[J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(1):19-26.
- [9] Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(Suppl 1):S3-18.
- [10] Santen RJ. Clinical review: Effect of endocrine therapies on bone in breast cancer patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96(2):308-319.
- [11] Hadji P, Ziller M, Kieback DG, et al. Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial: results of a German, 12-month, prospective, randomised substudy[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(7):1203-1209.
- [12] Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole[J]. *Oncologist*, 2008, 13(5):503-514.
- [13] 刘红, 廖二元, 伍贤平, 等. 正常女性与年龄相关的骨转换生化指标和骨密度的关系[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(11):805-809.
- [14] 应用芳香化酶抑制剂的绝经后乳腺癌患者骨丢失和骨质疏松的预防诊断和处理共识专家组. 应用芳香化酶抑制剂的绝经后乳腺癌患者骨丢失和骨质疏松的预防诊断和处理共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(11):876-879.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 许湘宁, 李雪莲, 刘鹏熙. 乳腺癌患者芳香化酶抑制剂辅助治疗初期骨代谢标志物和骨密度的变化[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11):1539-1542. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.016

Cite this article as: XU XN, LI XL, LIU PX. Changes in bone metabolic markers and bone mineral density in breast cancer patients at early stage of aromatase inhibitor adjuvant treatment[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(11):1539-1542. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.016