

乳腺癌骨转移相关临床特征的研究进展

周雪莹 李 翊 崔家咏 赵福星* 沈国双*

青海大学附属医院 青海西宁 810000

摘要: 乳腺癌以67万死亡例数超越胃癌成为全球第四大癌症杀手。骨转移 (Bone Metastasis, BM) 是晚期乳腺癌 (Breast Cancer, BC) 患者最常见的转移部位。本综述深入探讨了乳腺癌骨转移的相关临床特征的研究进展。结合最新的研究进展我们综合概述了临床研究中发现的乳腺癌患者骨转移特征, 包括年龄、激素、TNM分期等相关特征。通过本文, 可以在临床上更好的识别患者骨转移风险特征, 从而使骨转移患者得到早期的诊治。

关键词: 乳腺癌; 骨转移; 临床特征

据2024年全球最新癌症统计数据显示, 乳腺癌以67万死亡例数超越胃癌成为全球第四大癌症杀手。2022年中国恶性肿瘤发病情况的统计中, 乳腺癌在继肺癌、结直肠癌、胃癌、甲状腺癌之后位居第五位^[1]。其中, 约有95%的乳腺癌为腺癌, 且大约55%的患者可能会进入浸润期^[2]。然而, 早期诊断和治疗可以使70-80%的病例实现临床治愈。但令人担忧的是, 约有10%-15%的乳腺癌患者在初次发现原发肿瘤后3年内可能会发生远程转移^[3]。

骨转移 (Bone Metastasis, BM) 是晚期乳腺癌 (Breast Cancer, BC) 患者最常见的转移部位, 占远程转移患者的71.5%^[3-5]。此外, 大约30%的I、II和III期乳腺癌患者存在骨微转移^[6]。乳腺癌骨转移 (Breast Cancer Bone Metastasis, BCBM) 的类型主要包括溶骨性病变以及溶骨性和成骨性病变的混合类型^[7]。脊柱是最常见的骨转移部位, 其次是肋骨 (57.5%)、骨盆 (54.1%) 和胸骨 (44.3%)^[8]。骨转移的机制涉及将癌细胞通过血液或淋巴液循环输送到骨骼, 并在骨骼中定植和生长^[9], 这是一个复杂的多步骤过程, 包括在骨髓中的定植、肿瘤细胞在支持性微环境中的存活或休眠, 以及最终的重新激活并进展为活跃增殖的转移灶^[10]。在乳腺癌中, 有80.5%的Luminal型肿瘤发生骨转移, 而在基底型和HER2阳性型中分别为41.7%和55.6% ($p<0.001$)^[11]。值得注意的是, 确诊为BC骨转移患者的中位年龄为53岁, 其中3年生存率为25%, 5年生存率仅为22.8%, 中位生存期为2-3年, 而没有骨转移的患者的5年生存率超过95%^[3, 12-14]。

由于骨骼受累的频率高, 临床病程长, 乳腺癌骨转移发生率最高。在引入骨的靶向治疗之前, 乳腺癌骨

转移患者的1年随访中, 有49%出现骨折, 33%需要放疗, 12%出现高钙血症, 10%需要骨科手术, 4%出现脊髓压迫^[15]。骨转移不仅显著降低整体生存率 (Overall Survival, OS), 还因疼痛、疲劳和与骨骼相关的事件 (Skeletal-Related Events, SREs) 而导致患者的健康相关生活质量下降^[9, 15-17]。

一、临床特征与乳腺癌骨转移

(一) 年龄

乳腺癌患者发生骨转移的几率是否与患者的患病年龄相关是存在一些争议的。一方面, 有研究表明, BC患者的首诊年龄是继乳腺癌亚型之后的第二重要的远处转移的危险因素且单因素分析显示, 小于65岁的女性单纯骨转移行为与大于65岁的女性 ($p<0.001$) 行为有高度显著性差异, 且在研究结果中显示, 65岁以下女性发生单纯性骨转移的概率为20.1%, 而65岁以上患者中33.0%发生单纯骨转移^[18]。当结合患者的BC亚型后在LuminalA型和LuminalB型BC患者中, 年龄小于65岁的患者发生单纯性骨转移的概率为23.6%, 年龄大于65岁的患者为38.3% ($p<0.001$)^[18]。在一项关于BC骨转移患者的临床特征和实验室检查资料的回顾性分析中, 研究人员认为, 发病年龄是发生骨转移的独立危险因素且大于58岁的患者比小于58岁的患者更容易发生骨转移^[12]。但在Liede等人通过对2097例加拿大患者的研究显示, 年龄是BM的保护因素, 诊断时年龄 ≤ 40 岁的女性发生骨转移的风险是老年女性 ($HR=2.01$; 95% CI 1.40~2.89; $p=0.0002$) 的2倍^[9]。然而, 有研究表明, 患者的诊断年龄与发生远处转移的风险之间有着一定的反比关系, 即随着年龄的增加发生远处转移的风险显著降低, 但在诊断转移时年龄 >50 岁的患者中, 如果发生骨转移, 死亡的风险增

加^[20]。另一方面,在Chao Zhang等人的研究中,结果显示BC患者的患病年龄的P值>0.05,与骨转移没有相关性^[21]。有一些研究学者认为,患者的年龄分布的差异性可能是由于病例收集方法的不同造成的,研究实际上未能确定年龄是BC患者骨转移的独立危险因素^[22]。年龄可能是乳腺癌骨转移的独立预后因素。Huang Bo等人通过多因素cox回归控制混杂变量后,构建了BC骨转移临床预后模型,在该模型中年龄被确定为独立预后因素(HR: 1.975; 95% CI: 1.350-2.888; p<0.01)^[12]。由于,年龄与绝经状态明确相关且关系很难分离,尽管在很多研究中研究人员都倾向于以个体为基础进行分析。但对于年龄如何影响BC患者发生BM的风险尚未达成共识,这仍然是一个有争议的话题。

(二) 激素受体与HER-2的表达状态

生物学因素来看,目前与骨转移相关性最强的是雌激素受体(ER)状态^[23, 24]。有研究表明,ER/PR状态和组织学分级是乳腺癌患者发生骨转移的危险因素,他们发现ER(+)/PR(-)乳腺癌亚组发生骨转移的风险可能增加^[22]。同时Liede等人也得出类似的结果,他们的研究结果显示雌激素受体阳性的女性首次骨转移的风险大于雌激素受体阴性的女性(HR=1.85; 95% CI为1.18~2.91),但孕激素受体状态对骨转移(HR=0.79; 95% CI为0.55~1.14)没有影响^[19]。在一项对263例原发性浸润性转移性乳腺癌患者的回顾性研究中,研究人员评估了患者的雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体(HER2)、Ki-67以及其他标记物的表达,发现ER+/HER2-/Ki-67^{hi}患者发生BC骨转移的概率更高^[25]。激素受体阳性的BC患者被认为具有最强的骨转移倾向^[26]。Miko等人指出仅有骨首发转移的乳腺癌患者可能是激素受体强阳性且非三阴性的亚型以及更低的病理分级^[27]。Smid等人报道,不同亚型的乳腺癌表现出不同的转移优势部位;骨转移在Luminal亚型中最多,但在Basal亚型中发现的比例低于预期^[28]。其中,在ER、PR阳性的患者中,大约80.5%的BC骨转移的患者属于Luminal型乳腺癌^[11],LuminalA型和LuminalB型分别占骨转移患者的51.1%和44.7%^[29]。总而言之,LuminalA型的乳腺癌患者较其他类型更易发生骨转移^[30, 28, 31]但在单纯骨转移患者与单纯其他部位转移患者HER2阳性率差异无统计学意义(p=0.10)^[27]。

(三) 组织学类型

众所周知,在不同的乳腺癌组织学类型中有着不同的转移方式。有研究表明浸润性导管癌和浸润性小叶

癌与其他亚型乳腺癌的骨转移行为之间存在非常显著的差异^[18]。其中,单发性骨转移更常见于浸润性导管、浸润性小叶或混合型肿瘤患者,在分子亚型较差的组织学组中并不常见^[32]。但与其他部位首次转移相比,浸润性导管癌与浸润性小叶癌的患者发生首次骨转移的比例较低(p=0.002);并且往往具有较高的5年总生存率约78.2%^[27]。但与浸润性导管癌(NST)相比,小叶癌更容易首次癌症转移至骨^[20]。然而针对于乳腺癌患者的组织学类型是否与骨转移存在一些关联还具有一些争论,由此得知,肿瘤的组织学类型在骨转移的相关性讨论中还需要更多的研究来证明。

二、淋巴结的状态

在Diessner等人的研究中,乳腺肿瘤的N分期与是否发生骨转移的并没有一定的关联(N分期的P值为0.716),且对于单纯性骨转移而言,淋巴结的转移状态并无显著影响(p=1.0)^[18]。但在IV期骨转移患者中,研究人员将患者按亚型分组的人口学和临床特征进行分组研究,结果发现N分期与骨转移有密切关系(p<0.01)^[33]。Chen等人指出腋窝淋巴结转移是BCBM的独立危险因素^[8]。此外,有研究者们认为患者的淋巴结受累是乳腺癌骨转移的独立危险因素^[19, 32]。虽然各学者对淋巴结的状态秉持这不同的学术意见,但似乎淋巴结的状态对于BM而言其影响力并不占主导地位。

三、原发肿瘤的大小

有一些研究报道了肿瘤的大小对乳腺癌骨转移有着一定的影响,较大的肿瘤显示出更高的发病风险。Yamashiro等人的研究显示,与T3(HR=4.14, 95% CI: 2.506~6.836)或T4肿瘤(HR=6.40; 95% CI: 3.951~10.374)患者相比,T2肿瘤患者无BM的HR为2.02(95% CI: 1.385~2.958)^[34]。但也有学者认为,肿瘤的大小并不能影响BM。Diessner等人的研究结果显示:对于单纯性乳腺癌骨转移而言,肿瘤的大小对其的影响较小^[18]。然而,在综合判断影响骨转移的因素时,肿瘤的大小似乎并不作为最重要的因素。

结论

综合分析乳腺癌骨转移相关临床特征的研究进展,我们可以得出以下结论:首先临床研究揭示了一些临床特征与乳腺癌骨转移强烈相关,如:激素受体与HER-2的表达状态及生物学标志物,而年龄、组织学类型、淋巴结状态及原发肿瘤的大小表现出的相关性并不强烈,研究学者们对其持有不同的态度。临床特征的研究为乳

腺癌骨转移的早期诊断和个体化治疗提供了重要线索，最后，尽管取得了一定的研究进展，但乳腺癌骨转移仍然是一个复杂而具有挑战性的问题，未来的研究需要进一步深入探讨基因与环境的相互作用、开发新的治疗靶点，并加强临床转化研究，以提高患者的生存率和生活质量。综合而言，本综述为乳腺癌骨转移临床诊断提供了重要的参考和启示，为未来的研究和临床实践指明了方向。

参考文献

- [1]HAN B, ZHENG R, ZENG H, 等. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J/OL]. Journal of the National Cancer Center, 2024, 4(1): 47–53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2]ROMMASI F. Identification, characterization, and prognosis investigation of pivotal genes shared in different stages of breast cancer[J/OL]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 8447. DOI:10/gr9sk8.
- [3]NGUYEN M N, AKTER S, AKHTER H, 等. TOR1B: a predictor of bone metastasis in breast cancer patients[J/OL]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 1495. DOI:10.1038/s41598-023-28140-y.
- [4]ZHAO Z, YANG H, JI G, 等. Identification of hub genes for early detection of bone metastasis in breast cancer[J/OL]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 1018639. DOI:10.3389/fendo.2022.1018639.
- [5]PARKES A, WARNEKE C L, CLIFTON K, 等. Prognostic Factors in Patients with Metastatic Breast Cancer with Bone-Only Metastases[J/OL]. The Oncologist, 2018, 23(11): 1282–1288. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0085.
- [6]ZHANG Y, HE W, ZHANG S. Seeking for Correlative Genes and Signaling Pathways With Bone Metastasis From Breast Cancer by Integrated Analysis[J/OL]. Frontiers in Oncology, 2019, 9: 138. DOI:10.3389/fonc.2019.00138.
- [7]KAN C, VARGAS G, PAPE F, 等. Cancer Cell Colonisation in the Bone Microenvironment[J/OL]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(10): 1674. DOI:10.3390/ijms17101674.
- [8]CHEN W Z, SHEN J F, ZHOU Y, 等. Clinical characteristics and risk factors for developing bone metastases in patients with breast cancer[J/OL]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 11325. DOI:10.1038/s41598-017-11700-4.
- [9]COLEMAN R E, CROUCHER P I, PADHANI A R, 等. Bone metastases[J/OL]. Nature Reviews. Disease Primers, 2020, 6(1): 83. DOI:10.1038/s41572-020-00216-3.
- [10]HIRAGA T. Bone metastasis: Interaction between cancer cells and bone microenvironment[J/OL]. Journal of Oral Biosciences, 2019, 61(2): 95–98. DOI:10.1016/j.job.2019.02.002.
- [11]SAVCI-HEIJINK C D, HALFWERK H, KOSTER J, 等. A novel gene expression signature for bone metastasis in breast carcinomas[J/OL]. Breast Cancer Research and Treatment, 2016, 156(2): 249–259. DOI:10.1007/s10549-016-3741-z.
- [12]HUANG B, WU F C, WANG W D, 等. The prognosis of breast cancer patients with bone metastasis could be potentially estimated based on blood routine test and biochemical examination at admission[J/OL]. Annals of Medicine, 2023, 55(1): 2231342. DOI:10.1080/07853890.2023.2231342.
- [13]RIQUELME M A, CARDENAS E R, JIANG J X. Osteocytes and Bone Metastasis[J/OL]. Frontiers in Endocrinology, 2020, 11: 567844. DOI:10.3389/fendo.2020.567844.
- [14]VENETIS K, PICIOTTI R, SAJJADI E, 等. Breast Cancer with Bone Metastasis: Molecular Insights and Clinical Management[J/OL]. Cells, 2021, 10(6): 1377. DOI:10.3390/cells10061377.
- [15]MOU H, WANG Z, ZHANG W, 等. Clinical Features and Serological Markers Risk Model Predicts Overall Survival in Patients Undergoing Breast Cancer and Bone Metastasis Surgeries[J/OL]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 693689. DOI:10.3389/fonc.2021.693689.
- [16]TODD V M, JOHNSON R W. Hypoxia in bone metastasis and osteolysis[J/OL]. Cancer Letters, 2020, 489: 144–154. DOI:10.1016/j.canlet.2020.06.004.
- [17]GILKES D M, SEMENZA G L. Role of hypoxia-inducible factors in breast cancer metastasis[J/OL]. Future Oncology (London, England), 2013, 9(11): 1623–1636. DOI:10.2217/fon.13.92.
- [18]DIESSNER J, WISCHNEWSKY M, STÜBER T, 等. Evaluation of clinical parameters influencing the

- development of bone metastasis in breast cancer[J/OL]. *BMC cancer*, 2016, 16: 307. DOI:10.1186/s12885-016-2345-7.
- [19]LIEDE A, JERZAK K J, HERNANDEZ R K, 等. The incidence of bone metastasis after early-stage breast cancer in Canada[J/OL]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2016, 156(3): 587-595. DOI:10.1007/s10549-016-3782-3.
- [20]PURUSHOTHAM A, SHAMIL E, CARIATI M, 等. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer—a surprising inverse relationship[J/OL]. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 2014, 50(10): 1697-1705. DOI:10.1016/j.ejca.2014.04.002.
- [21]ZHANG C, QI L, CAI J, 等. Clinicomics-guided distant metastasis prediction in breast cancer via artificial intelligence[J/OL]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 239. DOI:10.1186/s12885-023-10704-w.
- [22]CHEN J, ZHU S, XIE X Z, 等. Analysis of clinicopathological factors associated with bone metastasis in breast cancer[J/OL]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences = Hua Zhong Ke Ji Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ying De Wen Ban = Huazhong Keji Daxue Xuebao. Yixue Yingdewen Ban*, 2013, 33(1): 122-125. DOI:10.1007/s11596-013-1083-1.
- [23]SMID M, WANG Y, KLIJN J G M, 等. Genes Associated With Breast Cancer Metastatic to Bone[J/OL]. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(15): 2261-2267. DOI:10.1200/JCO.2005.03.8802.
- [24]ZHAO C, LOU Y, WANG Y, 等. A gene expression signature-based nomogram model in prediction of breast cancer bone metastases[J/OL]. *Cancer Medicine*, 2019, 8(1): 200-208. DOI:10.1002/cam4.1932.
- [25]MOLNÁR I A, MOLNÁR B Á, VÍZKELETI L, 等. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior[J/OL]. *Virchows Archiv*, 2017, 470(3): 275-283. DOI:10.1007/s00428-017-2065-7.
- [26]BENNETT C, CARROLL C, WRIGHT C, 等. Breast Cancer Genomics: Primary and Most Common Metastases[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(13): 3046. DOI:10.3390/cancers14133046.
- [27]KONO M, FUJII T, MATSUDA N, 等. Somatic mutations, clinicopathologic characteristics, and survival in patients with untreated breast cancer with bone-only and non-bone sites of first metastasis[J/OL]. *Journal of Cancer*, 2018, 9(19): 3640-3646. DOI:10.7150/jca.26825.
- [28]SMID M, WANG Y, ZHANG Y, 等. Subtypes of Breast Cancer Show Preferential Site of Relapse[J/OL]. *Cancer Research*, 2008, 68(9): 3108-3114. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-5644.
- [29]FAN J H, ZHANG S, YANG H, 等. Molecular subtypes predict the preferential site of distant metastasis in advanced breast cancer: a nationwide retrospective study[J/OL]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 13: 978985. DOI:10.3389/fonc.2023.978985.
- [30]SIHTO H, LUNDIN J, LUNDIN M, 等. Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study[J/OL]. *Breast Cancer Research*, 2011, 13(5): R87. DOI:10.1186/bcr2944.
- [31]SONI A, REN Z, HAMEED O, 等. Breast Cancer Subtypes Predispose the Site of Distant Metastases[J/OL]. *American Journal of Clinical Pathology*, 2015, 143(4): 471-478. DOI:10.1309/AJCPYO5FSV3UPEXS.
- [32]KARATAS M, ZENGEL B, DURUSOY R, 等. Clinicopathologic features of single bone metastasis in breast cancer[J/OL]. *Medicine*, 2021, 100(1): e24164. DOI:10.1097/MD.00000000000024164.
- [33]WANG R, ZHU Y, LIU X, 等. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1091. DOI:10.1186/s12885-019-6311-z.
- [34]YAMASHIRO H, TAKADA M, NAKATANI E, 等. Prevalence and risk factors of bone metastasis and skeletal related events in patients with primary breast cancer in Japan[J/OL]. *International Journal of Clinical Oncology*, 2014, 19(5): 852-862. DOI:10.1007/s10147-013-0643-5.