中国临床医学
Chinese Journal of Clinical Medicine
ISSN 1008-6358
CN 31-1794/R

血清钙磷水平在唑来膦酸治疗过程中对乳腺癌骨转移病灶进展的诊断价值

徐蓓，李倩，周宇红，刘天舒

引用本文:
徐蓓, 李倩, 周宇红, 等. 血清钙磷水平在唑来膦酸治疗过程中对乳腺癌骨转移病灶进展的诊断价值[J]. 中国临床医学, 2020, 27(4): 635-638.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201019

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

乳腺癌骨转移骨相关事件对患者生存期的影响

Effects of skeletal-related events on survival in breast cancer patients with bone metastases

中国临床医学. 2018, 25(1): 61-64 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170913

CPSF6调控Notch信号通路促进破骨细胞分化及乳腺癌骨转移

CPSF6 regulates Notch signal pathway to promote osteoclast differentiation and bone metastasis of breast cancer

中国临床医学. 2020, 27(3): 422-427 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200377

miRNA-106b失活可通过上调MMP2表达参与乳腺癌骨转移

Inactivation of miR-106b induces breast cancer metastasis to bone associated with overexpression of matrix metalloproteinase 2

中国临床医学. 2017, 24(5): 673-680 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170529

原发灶手术对初诊Ⅳ期三阳性乳腺癌患者的预后分析:基于SEER数据库的回顾性研究

Effect of primary lesion resection on patients initially diagnosed with triple positive breast cancer in stage Ⅳ: a retrospective study based on SEER database

中国临床医学. 2020, 27(4): 578-588 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200206

益肾健脾疏肝方治疗来曲唑致绝经后乳腺癌患者骨量减少的临床疗效

Clinical efficacy of Yishenjianpishugan recipe on the treatment of letrozole-induced bone loss in postmenopausal breast cancer patients

中国临床医学. 2018, 25(4): 592-595 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180631

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201019

·研究快报·

血清钙磷水平在唑来膦酸治疗过程中对乳腺癌骨转移病灶进展的诊断价值

徐 蓓,李 倩,周宇红,刘天舒*

复旦大学附属中山医院肿瘤内科,上海 200032

[摘要] **目的**:探讨接受唑来膦酸治疗下,血清钙磷水平变化的程度对乳腺癌骨转移进展的诊断价值。**方法**:收集2014年1月至2019年12月于复旦大学附属中山医院肿瘤内科接受唑来膦酸治疗的明确存在骨转移的复发转移性乳腺癌患者。筛选治疗过程中出现骨转移病灶进展的患者临床资料,采用单样本 t 检验评估血钙和血磷水平随时间的改变程度。**结果**:本研究共纳入我院收治的女性乳腺癌患者42例,平均年龄(53.67±11.07)岁。患者血钙和血磷水平在骨转移进展前1个月、2个月、3个月和6个月时,相较基线状态时的变化的程度均无统计学差异(P 均>0.05)。**结论**:对于接受唑来膦酸治疗过程中的乳腺癌骨转移患者,血清钙磷水平的变化可能不能较影像学检查更早反映骨转移病灶进展的情况。

[关键词] 乳腺癌;骨转移;血钙;血磷;唑来膦酸

[中图分类号] R 737.9 [文献标志码] A

Diagnostic value of serum calcium and phosphorus levels in progression of bone metastasis of breast cancer during zoledronic acid therapy

XU Bei, LI Qian, ZHOU Yu-hong, LIU Tian-shu*

Department of Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the diagnostic value of serum calcium and phosphorus levels in the progression of bone metastasis of breast cancer during zoledronic acid therapy. **Methods**: The clinical features were collected from breast cancer patients who underwent zoledronic acid therapy and had bone metastasis in Zhongshan Hospital, Fudan University between January 2014 and December 2019. A single sample t-test was performed to analyze the changes in serum calcium and phosphorus levels over time. **Results**: Forty-two female patients with bone metastasis breast cancer were included, with a mean age of (53.67 ± 11.07) years. During zoledronic acid treatment, the serum calcium and phosphorus levels 1 month, 2 months, 3 months and 6 months before progression of bone metastasis were not statistically different from those at the baseline (P>0.05). **Conclusions**: For breast cancer patients with bone metastasis progression, changes in serum calcium and phosphorus levels may not reflect the progression of bone metastases earlier than imaging examination.

[**Key Words**] breast cancer; bone metastasis; serum calcium; serum phosphorus; zoledronic acid

乳腺癌患者易于出现骨转移,有研究[1]表明,在复发转移性乳腺癌患者中,骨转移率可高达70%。恶性肿瘤侵犯骨组织常导致严重的骨痛和骨相关事件(skeletal-related events, SREs),在luminal B型乳腺癌、有姑息性放疗病史、初次发现骨转移时伴有高钙血症、以及唑来膦酸等药物治疗未满2年的患者中最为多见[2]。双膦酸盐具有抗骨吸收,抑制破骨细胞功能,降低肿瘤相关的骨质溶解,缓解骨痛等作用,所以目前已经成为治疗骨转移的标准药物,但它仍然不能完全避免骨转移病灶的进展[3]。由于骨转移病灶的进展不仅导致严重的并发症,也影响治疗决策,故早期发现尤为重要。

目前,乳腺癌骨转移的诊断大多依赖于骨的成像技术,包括CT、MRI和PET/CT等,特别是PET/CT在检测骨转移病灶的灵敏度方面得到越来越多的认识[4]。但这些影像学检查方式大多存在早期检测灵敏度不足、价格昂贵等缺点,特别是对于已经明确有恶性肿瘤骨侵犯的患者,接受双膦酸盐治疗后,通过影像学再次评估原有骨转移病灶的局部进展情况尚存在争议[5]。骨活检虽是诊断的金标准,但不

[收稿日期] 2020-05-04 [接受日期] 2020-06-04

[基金项目] 中国临床肿瘤学会项目(Y-XD2019-023). Supported by Project of Chinese Society of Clinical Oncology (Y-XD2019-023).

[作者简介] 徐 蓓,硕士,副主任医师. E-mail: xu.bei2@zs-hospital.sh.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-52303355, E-mail: liu.tianshu@zs-hospital.sh.cn

是所有的骨转移瘤患者均需要活检，且具有侵入性和一定的操作风险，患者的接受程度不一。

近年来，骨代谢的生化指标成为骨转移诊断和病情监测的研究热点[6]。本研究旨在探讨乳腺癌骨转移患者血钙和血磷水平的变化与骨病灶进展之间的关系，评估影像学确诊进展之前的血钙和血磷水平的变化程度是否可作为骨转移灶进展的预测指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取复旦大学附属中山医院肿瘤内科2013年1月至2019年12月收治的女性乳腺癌骨转移患者。所有患者均经手术切除标本病理证实或细胞学检查证实为乳腺癌，并经影像学检查提示存在骨转移。在发现骨转移后，所有病例均予4 mg唑来磷酸注射液加入0.9%氯化钠100 mL静脉滴注，15～30 min内输入，第一年每4周1次，1年以后每3个月1次。治疗前后均嘱患者多饮水。在唑来磷酸治疗的过程中每月复查肝肾功能、电解质，并定期行影像学复查，在随访过程中是否出现明确的骨转移病灶进展。同时，患者不伴有除乳腺癌以外的其他部位恶性肿瘤，无严重心、肝、肾功能障碍。

1.2 乳腺癌骨转移的诊断标准 符合下列2个条件者可诊断为乳腺癌骨转移：(1)有明确的乳腺癌病史，并排除其他部位内分泌肿瘤或恶性肿瘤疾病；(2)ECT骨显像有多发病灶，并经X射线检查和(或)MRI检查和(或)CT检查诊断为骨转移。

骨转移进展的诊断标准：在上述标准的前提下，X射线检查和(或)MRI检查和(或)CT检查发现新发肿瘤溶骨性或混合性骨破坏。

排除标准：(1)ECT骨显像显示单发骨病灶的患者，由于没有骨病灶的穿刺病理，不能明确诊断为乳腺癌骨转移的；(2)ECT骨显像提示有骨多发病变，但是X线检查、CT检查和(或)MRI检查均不能诊断的。

1.3 血钙、血磷水平 收集患者确诊乳腺癌并不伴有骨转移时的血钙和血磷水平作为基线状态，收集患者骨转移进展前1个月、2个月、3个月和6个月时的生化血钙和血磷水平。血钙水平正常参考值为2.25～2.75 mmol/L。血磷水平正常参考值为1.00～1.60 mmol/L。

1.4 统计学处理 应用SPSS 20.0统计软件进行分析，计数资料采用χ^2检验，血钙和血磷水平随时间的改变程度应用单样本t检验，检验水准(α)为0.05。

2 结 果

2.1 患者一般情况 根据纳入和排除标准，本研究共纳入我院收治的女性乳腺癌患者42例，平均年龄(53.67±11.07)岁。15例(35.7%)未绝经，27例(64.3%)已绝经。组织学分级Ⅰ～Ⅱ级的35例(83.3%)。雌激素受体(ER)阳性的29例(69%)，孕激素受体(PR)阳性的28例(66.7%)；HER-2 11例(26.2%)阳性。按2011年St. Gallen乳腺癌专家共识分型，其中luminal A型25例(59.5%)，luminal B型8例(19.0%)，HER-2阳性型3例(7.1%)，三阴型6例(14.3%)。初次发现骨转移时伴有内脏转移者24例(57.1%)，伴有脑转移者4例(9.5%)，见表1。

表1 入组患者的一般资料

n(%)

观察指标	
年龄(岁，$\bar{x}\pm s$)	53.67±11.07
绝经情况	
绝经前	15(35.7)
绝经后	27(64.3)
组织学分级	
Ⅰ～Ⅱ级	35(83.3)
Ⅲ级	7(16.7)
雌激素受体	
阳性	29(69.0)
阴性	13(31.0)
孕激素受体	
阳性	28(66.7)
阴性	14(33.3)
HER-2	
阳性	11(26.2)
阴性	31(73.8)
分子分型	
luminal A型	25(59.5)
luminal B型	8(19.0)
HER-2阳性型	3(7.1)
三阴型	6(14.3)
初发骨转移时	
伴内脏转移	24(57.1)
伴脑转移	4(9.5)

2.2 患者血钙和血磷水平的变化程度 患者血钙和血磷水平在骨转移进展前1个月、2个月、3个月和6个月时，相较基线状态时变化的程度均无统计学差异(P均>0.05)，见表2和图1。

表 2　影像学确诊骨转移病灶进展前 1 个月、2 个月、3 个月和 6 个月时，血清钙和磷浓度较基线状态的变化程度

$\bar{x}\pm s$

时间	血钙浓度（mmol/L）	血磷浓度（mmol/L）
基线水平	2.26±0.18	1.14±0.14
6 个月	2.22±0.14	1.16±0.23
平均变化程度	−0.014±0.085	−0.040±0.263
P 值	0.297	0.327
3 个月	2.25±0.21	1.13±0.22
平均变化程度	−0.002±0.118	−0.002±0.206
P 值	0.921	0.962
2 个月	2.24±0.16	1.12±0.19
平均变化程度	−0.007±0.094	−0.008±0.186
P 值	0.629	0.788
1 个月	2.25±0.21	1.10±0.22
平均变化程度	−0.001±0.099	−0.021±0.209
P 值	0.969	0.516

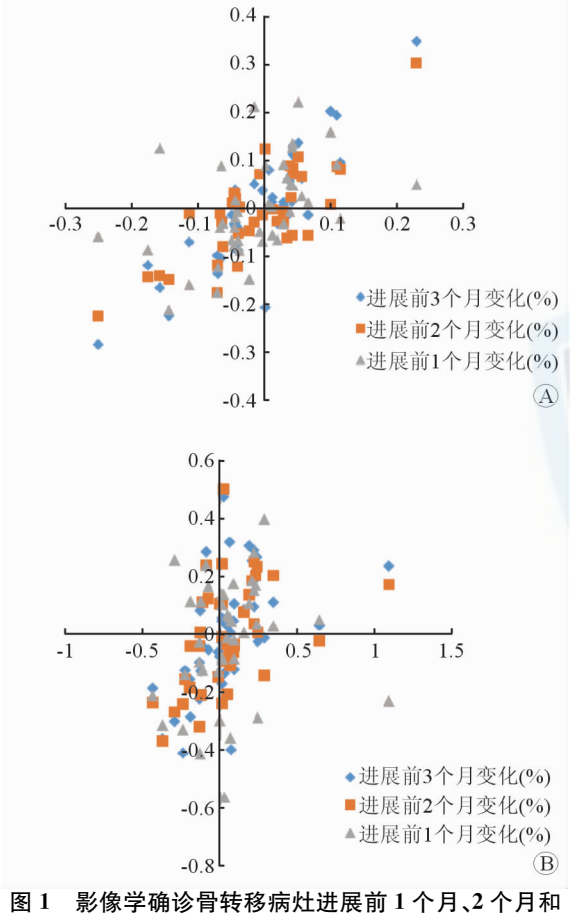

图 1　影像学确诊骨转移病灶进展前 1 个月、2 个月和 3 个月时，血清钙浓度和血清磷浓度较基线状态的变化程度

A：血清钙浓度较基线状态的变化程度；B：血清磷浓度较基线状态的变化程度

3　讨　论

大多数复发转移的乳腺癌患者会出现骨转移，尽管在乳腺癌骨转移的病理学方面和治疗领域均有了长足的进步，乳腺癌患者骨转移的监测和全程管理仍然是复杂的和具有挑战性的。乳腺癌骨转移往往会引起血钙和血磷水平的变化，甚至发生危及生命的严重的高钙血症，在乳腺癌患者随访过程中，血钙水平变化有时可以较影像学检查更早地发现首次骨转移的证据[7]。

唑来膦酸作为双膦酸盐的一种，是骨吸收的抑制剂，能够被骨骼的破骨细胞选择性吸收，抑制破骨细胞的活性，诱导其凋亡，预防和减少骨质的丢失，减轻骨痛和显著降低发生高钙血症的风险，并且它控制血钙水平的作用不受患者基础血钙水平和肾功能状态的影响，也不受甲状旁腺激素相关蛋白浓度、患者年龄、性别和恶性肿瘤种类的影响[8]。

但是，唑来膦酸不能取代抗肿瘤的化疗和放疗以及镇痛治疗，也不能完全避免治疗期间 SREs 的再次出现。有研究分析 702 例骨转移的乳腺癌患者，发现较高的体质量指数（body mass index，BMI）和溶骨性骨转移是 SREs 发生的预测因素[9]。临床上观察到的部分 SREs 的发生与患者的骨转移病灶的进展或者应激相关。

在双膦酸盐使用过程中以及结束后一定时期内，出现新的骨转移病灶或原有骨转移病灶进展的患者，其血钙和血磷水平的变化受两方面的影响：骨转移病灶的进展有可能会导致高钙血症；唑来膦酸的使用会抑制血钙的升高。在这种情况下，血清钙和磷浓度的变化是否仍然可以预测患者的骨转移病灶进展情况没有明确的结论，既往的文献也没有具体探讨过。

本研究表明，于影像学确诊的骨转移病灶进展前 1 个月、2 个月、3 个月和 6 个月时，持续接受双膦酸盐治疗患者的血钙和血磷水平相较基线状态时的变化程度均无统计学差异，也就是说血钙和血磷水平的变化不能较影像学检查更早反映骨转移病灶进展的情况。

有文献报道，患者的血清肌酐和尿素氮水平对血钙和血磷也有影响，主要是影响他们的排泄情况[10]。在本研究中，患者的肾功能情况对血钙和血磷的影响较小，因为在回顾性收集资料时，凡是治疗过程中血清肌酐和尿素氮水平出现过异常升高的患者均被排除。

OPTIMIZE-2 研究[11]提示，满一年的 4 周 1 次的唑来膦酸治疗后，在骨转移病灶稳定的情况下，将唑来膦酸的剂量频率从每 4 周 1 次减少到每 12 周 1 次，患者发生 SREs 的几率并没有明显增加，还

可以减少下颌骨坏死的发生率。基于此项研究结论发表于 2017 年，我们入组的患者中 2017 年之后的用药有部分采取的仍然是持续的每 4 周 1 次的唑来膦酸治疗，部分患者在治疗次年采用每 12 周 1 次的治疗模式，这可能也在一定的程度上影响了血清钙磷水平的变化。为尽量减轻治疗模式的影响，和期望更早期发现骨转移病灶进展的趋势，我们同时收集了影像学确诊进展之前的 6 个月和 3 个月的血清浓度，但是仍然没有发现有统计学意义的变化。

唑来膦酸在各种骨疾病，如骨质疏松症，多发性骨髓瘤或实体瘤的骨转移的治疗中使用，可以治疗高钙血症，甚至有研究证实它可以导致低钙血症。Zuradelli 等[12]评估 240 例双膦酸盐治疗过程中血钙降低的程度，患者平均年龄为 62 岁，其中包括 122 例(50.9%)乳腺癌，发现 38.8%的患者出现低钙血症。出现低钙血症的患者中，评估为 G1 的有 48.4%，G2 的有 39.8%，G3 的为 10.8%，还有 1.1%出现严重达 G4 的血钙降低。他们还报道，任何级别低钙血症的中位发生时间是治疗开始后的 2.3 个月(范围波动于 0～34.9 个月)，从而推测双膦酸盐对血钙水平的影响包括整个治疗过程，并于停药后仍有可能持续相当长的一段时间。所以 12 周的间隔时间可能并不会明显减弱唑来膦酸对患者血钙与血磷水平的影响。

此外，Zuradelli 等[12]还提出血清白蛋白水平也有可能影响患者治疗过程中的血钙水平。本研究中，患者的血清白蛋白水平可能也在其中起到了一定的作用，但是具体是怎样的作用，尚需要进一步的基础实验和临床研究进行评估。

总之，本研究显示，乳腺癌骨转移患者在接受双膦酸盐治疗过程中和治疗结束后一定时期内，血清钙和磷水平变化不能较影像学检查更早地监测到骨转移病灶进展的出现。受限于本研究为单中心回顾性研究，样本量比较小，该结论还需要大样本随机研究来进一步证实。同时，病理作为诊断的金标准，本研究中的患者大多数没有骨病灶穿刺活检的病理诊断对新发病灶加以证实，尽管目前国际和国内的指南均没有要求所有的骨可疑病灶都必需活检病理诊断，既往骨转移相关研究也很少采取骨病灶多处采样活检的方式，但主要依据影像学诊断可能还是对研究结果带来了一定的偏差。值得注意的是，目前已经在研究中的部分骨代谢的生化指标，比如：骨钙素被发现是诊断溶骨和成骨细胞转移的最佳生物标志物之一，大多由于具有昼夜节律性或者是季节波动性，而同样不能精确提示骨转移灶的变化情况[6]。故目前尚缺乏能够作为骨转移进展评估标准的合适的生化指标。

参考文献

[1] ARICAN A, BOZKURT T, BOZCUK H, et al. A cross-sectional survey of the diagnosis and management of bone metastasis in breast cancer patients in Turkey[J]. Support Care Cancer, 2014,22(10):2629-2634.

[2] TANAKA R, YONEMORI K, HIRAKAWA A, et al. Risk factors for developing skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases undergoing treatment with bone-modifying agents [J]. Oncologist, 2016, 21 (4): 508-513.

[3] LAFLEUR J, DUVALL S L, WILLSON T, et al. Analysis of osteoporosis treatment patterns with bisphosphonates and outcomes among postmenopausal veterans[J]. Bone, 2015, 78:174-185.

[4] ZACHO H D, RAVN S, AFSHAR-OROMIEH A, et al. Added value of 68Ga-PSMA PET/CT for the detection of bone metastases in patients with newly diagnosed prostate cancer and a previous 99mTc bone scintigraphy[J]. EJNMMI Res, 2020,10(1):31.

[5] FOGELMAN I, COOK G, ISRAEL O, et al. Positron emission tomography and bone metastases[J]. Semin Nucl Med, 2005,35(2):135-142.

[6] MARTÍN-FERNÁNDEZ M, VALENCIA K, ZANDUETA C, et al. The usefulness of bone biomarkers for monitoring treatment disease: A comparative study in osteolytic and osteosclerotic bone metastasis models[J]. Transl Oncol, 2017,10(2):255-261.

[7] HUE T F, CUMMINGS S R, CAULEY J A, et al. Effect of bisphosphonate use on risk of postmenopausal breast cancer: results from the randomized clinical trials of alendronate and zoledronic acid[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174 (10): 1550-1557.

[8] ATTIVI D, KOSMALSKI G, ZEGHMOULI C, et al. Effect of intravenous hydration in patients receiving bisphosphonate therapy[J]. Int J Clin Pharm, 2014,36(6):1277-1281.

[9] ABDEL-RAHMAN O. Predictors of skeletal-related events among cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid: a secondary analysis of a randomized study [J]. Expert Opin Drug Saf, 2018,17(8):757-761.

[10] HORTOBAGYI G N, ZHENG M, MOHANLAL R. Indirect evaluation of bone saturation with zoledronic acid after long-term dosing [J]. Oncologist, 2019, 24 (2): 178-184.

[11] HORTOBAGYI G N, VAN POZNAK C, HARKER W G, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 *vs* 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: The OPTIMIZE-2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2017,3(7):906-912.

[12] ZURADELLI M, MASCI G, BIANCOFIORE G, et al. High incidence of hypocalcemia and serum creatinine increase in patients with bone metastases treated with zoledronic acid [J]. Oncologist, 2009,14(5):548-556.

[本文编辑] 廖晓瑜，贾泽军