

# Research Progress on Bone Metastasis of Breast Cancer

Tong Qi Yufei Wang Xiaowu Wang\*

Department of Breast and Thyroid Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810000, China

## Abstract

Breast cancer is one of the common malignant tumors in women. In terms of clinical manifestations, breast cancer will preferentially transfer to bone, significantly affecting the quality of life and survival rate of breast cancer patients, and increasing the social and economic burden. Metastasis treatment of bone metastasis of breast cancer is a challenging aspect in the treatment of breast cancer. In the past few years, more and more studies have reported the factors that promote the primary and metastatic bone metastasis of breast cancer cells. Identifying factors related to bone metastasis can help identify bone metastasis trends early, and further exploration is needed to address these factors and minimize side effects on bones. Therefore, this paper reviews the current research status of bone metastasis in breast cancer.

## Keywords

breast cancer; bone metastasis; treatment; summarize

## 乳腺癌骨转移的相关研究进展

齐彤 王宇飞 王晓武\*

青海大学附属医院乳腺甲状腺外科, 中国·青海 西宁 810000

## 摘要

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,从临床表现上讲,乳腺癌会优先转移到骨骼,显著影响了乳腺癌患者的生活质量和生存率,加重了社会经济负担。乳腺癌骨转移的转移治疗是乳腺癌治疗过程中一个具有挑战性的方面,在过去的几年里,越来越多的研究报道了促进乳腺癌细胞原发性和转移部位骨转移的因素。识别与骨转移相关的因素有助于早期识别骨转移趋势,针对这些因素并最大限度地减少对骨骼的副作用仍有待进一步探索。因此,论文就目前乳腺癌骨转移领域的研究现状作一综述。

## 关键词

乳腺癌; 骨转移; 治疗; 综述

## 1 引言

世界卫生组织国际癌症研究机构发布的最新数据表明,乳腺癌已经严重危害广大女性的身心健康,成为全球发病率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。骨骼是转移性乳腺癌中最常见的转移部位之一。骨转移会导致各种并发症,包括疼痛、脊髓压迫、高钙血症、病理性骨折。乳腺癌骨转移的治疗主要基于原发肿瘤的生物学特征,以及针对骨病变的特定治疗方法,包括骨改性剂、放射性核素或局部治疗,如放疗<sup>[2]</sup>。在本综述中,我们分析了乳腺癌骨转移的常见治疗方法的最新进展。最后,我们总结了乳腺癌骨转移的早期诊断、机制、临床表

现和治疗方面的现状。

## 2 乳腺癌骨转移的早期诊断

妇女健康倡议组织一项研究<sup>[3]</sup>表明,肥胖持续时间越长,患绝经后乳腺癌的风险就越高。需要强调的是,实际的早期乳腺癌诊断是不精准的,由于乳腺纤维腺组织密度大,使用乳房钼靶X线检查、乳腺超声检查及术后病理活检,这些方案的假阳性率很高。临床上多数患者在首次发现乳腺癌时,就已经存在骨转移现象。因此在乳腺癌的高危人群中早期发现骨转移趋势并积极预防,可以提高治疗效果,从而改善乳腺癌患者的生活质量及预后<sup>[4]</sup>。早期诊断乳腺癌特定的生物标志物包括ER、PR和人表皮生长因子受体2(HER-2)<sup>[4]</sup>、microRNA、外泌体<sup>[5]</sup>和白细胞介素1B(IL-1B)<sup>[6]</sup>。其中白细胞介素(IL)-1B<sup>[7]</sup>是一种促炎细胞因子,在乳腺癌细胞系和原发性乳腺癌中的表达与骨转移密切相关,其在原发肿瘤中的表达已被确定为预测发生骨转移风险增加的潜在生物标志物<sup>[8]</sup>。准确有效地检测肿瘤标志物对于癌症诊断和预后至关重要。在乳腺癌诊断时,只有5%~6%的女性表现

【作者简介】齐彤(1996-),女,中国河南焦作人,在读硕士,从事乳腺、甲状腺疾病的临床研究。

【通讯作者】王晓武(1971-),男,回族,中国青海西宁人,硕士,教授、主任医师,从事乳腺、甲状腺疾病的临床研究。

出骨转移,但55%~75%的晚期BC患者最终会出现骨转移<sup>[9]</sup>。据报道,17%~37%的转移性疾病女性发生单骨转移<sup>[10]</sup>。在一项研究中,367例转移性乳腺癌患者中228例(62%)发生骨转移<sup>[11]</sup>。随着技术的变化,现在发展到混合成像技术,包括X射线、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、单次光发射计算机断层扫描(SPECT)/CT和PET/CT<sup>[12]</sup>,这些影像学诊断方法的总体灵敏度和特异性也有所增加,这也为乳腺癌骨转移的患者早期诊断创造了福音。

### 3 乳腺癌骨转移的机制

骨组织由多种常驻细胞群<sup>[13]</sup>组成,它们共同发挥作用,形成具有这些功能的复杂组织。这些细胞中最著名的是成骨细胞和破骨细胞<sup>[14]</sup>,它们维持结构完整性和骨骼健康,骨骼是一个代谢活跃的器官系统<sup>[15]</sup>。在骨骼的动态微环境中,成骨细胞和破骨细胞之间的微妙平衡维持了正常的骨重塑和完整性<sup>[16]</sup>。骨转移性病变的存在破坏了正常的骨微环境,破坏了关键成分之间的精细平衡。因此,骨微环境的变化会造成恶性循环,进一步促进骨破坏和肿瘤进展<sup>[17]</sup>。在成人中骨转移主要通过骨重塑发生,这涉及成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞之间的良好协调活动和相互作用<sup>[18]</sup>。基本多细胞单位(BMU)<sup>[19]</sup>由破骨细胞和成骨细胞组成,是一种临时解剖单位,在重塑过程中穿过骨骼。BMU中领先的破骨细胞群破坏先前存在的骨骼,这一过程称为再吸收,而它们后面的成骨细胞则重建并替换因再吸收而损失的基质和矿物质。综上所述,骨转移是一种复杂的生物学现象,涉及多种细胞和生化成分相互作用。

### 4 乳腺癌骨转移的临床表现

乳腺癌患者最容易转移的部位是骨骼,晚期乳腺癌患者中有约70%存在骨转移现象。Perou等<sup>[20]</sup>首先根据特定的基因表达模式描述了乳腺癌中的分子亚型,并根据激素受体(HR)和人表皮生长因子受体2(HER2)状态分为四种简单的亚型:HR+/HER2-、HR+/HER2+、HR-/HER+和三阴性(TN)。研究发现HR阳性乳腺癌有引起骨转移的倾向<sup>[21]</sup>,乳腺癌骨转移可导致多种并发症,包括骨痛、病理性骨折、高钙血症和脊髓压迫,这些统称为骨骼相关事件(SRE)。骨转移不仅对患者的生活质量产生不利影响,还会降低总生存率。高达64%的溶骨性骨转移性乳腺癌患者将经历SRE。研究表明,乳腺癌患者在诊治过程中约20%~30%发生了转移,90%的乳腺癌患者死亡,原因为发生了转移。

### 5 乳腺癌骨转移的治疗

骨转移的复杂性使得开发靶向治疗以及完全停止或逆转转移事件成为一项挑战。无论如何,目前有多种治疗方式可用于对抗乳腺癌的骨转移。下面将展开讨论这些内容。乳腺癌的骨转移有多种治疗选择,治疗计划应个体化,因为

肿瘤的数量、位置和生物学特征决定了最适合患者的治疗过程,针对每个患者量身定制,并且通常需要多种治疗干预。常用的方式包括局部治疗,如手术、放疗和射频消融,以及全身治疗,如免疫疗法、内分泌治疗、化疗、基于单克隆抗体的治疗和放射性同位素治疗<sup>[22]</sup>。尽管使用了各种治疗方式,但骨转移的治疗效果依旧不佳,并且疾病还在进展。在大多数情况下,目的不是愈,而是姑息治疗。手术、放疗治疗和射频消融(RFA)可有效控制疼痛和预防病理性骨折。一小部分IV期骨病是可以治愈的,特别是当转移局限于孤立的局部区域或远处部位时,以治愈性骨转移为目的的切除术的效用有限,尽管骨转移的临床管理具有挑战性,但目前有多种治疗方式可用于减轻疼痛并最大限度地降低伴有骨转移的乳腺癌患者的SRE风险。然而,这些治疗只有在良好的检测结果和对骨转移进行适当评估后才有益。

#### 5.1 外照射放射治疗

外照射治疗对于乳腺癌骨转移患者治疗的地位不容忽视。在过去的几十年中,人们逐渐对乳腺癌放疗认识显著提高。根据2022CSCO乳腺癌指南放疗的适应症<sup>[23]</sup>,首先是患者选择保乳,其次为乳房切除腋窝淋巴结清扫术后分期为T3-4,后续治疗方案各不相同。保乳术后推荐全乳放疗,乳房切除术后选择胸壁联合胸壁淋巴结放疗。一项网络荟萃分析23418名患者接受放射,通过分析比较显示,常规分割全乳照射明显优于部分乳腺照射(APBI)。Whelan等人研究表明全乳放疗后对治疗乳房的肿瘤控制有显著益处,与部分乳腺照射相比,总体上具有总体生存优势。Bartelink等人一项III期随机对照试验中,研究了与未接受加强治疗的患者相比,接受保乳治疗的I期和II期乳腺癌患者对总生存期、局部控制和纤维化的影响16Gy的辐射增强。结果表明,全乳放疗后加强放疗可以控制局部病灶,适应于较年轻的患者。

#### 5.2 改良药和全身内分泌治疗

唑来膦酸是一种含氮的双膦酸盐,是骨碎屑性骨吸收的抑制剂。它不仅能减少骨转换、提高骨密度,降低SREs的发生,还能增强放射治疗的敏感性,它对羟基磷灰石具有很高的亲和力,导致其在骨组织中快速且优先积累。它在骨吸收过程中从骨表面释放,并被破骨细胞内化,在那里它通过抑制甲羟戊酸途径介导其抗骨吸收活性。此外,它还具有直接和间接的抗肿瘤特性。Denosumab是一种全人源抗RANK配体(RANK-L)抗体,可阻止该细胞因子与其受体的相互作用,从而抑制破骨细胞成熟和功能。其作用于抑制乳腺癌骨转移患者的骨转换作用,从而减轻骨质的破坏,可以降低SRES风险。双膦酸盐和地诺单抗因其具有预防和延缓SRE发病的能力,已获得监管批准用于BC患者的BM治疗,Stopeck等人的研究结果地诺单抗在延迟或预防骨转移性乳腺癌患者的SRE方面优于唑来膦酸,并且通常耐受性良好。内分泌治疗可大幅度降低乳腺癌的复发和死亡率,

雌激素受体阳性 (ER) 乳腺癌是最常见的乳腺癌亚型。一方面, 长期内分泌治疗联合使用被证明可有效预防骨质流失, 这可能会进一步维持肿瘤细胞在骨骼中的播种; 另一方面, 他莫昔芬对绝经后妇女具有骨保护作用, 这是基于其对雌激素受体 (ER) 的部分激动剂活性, 而在辅助芳香化酶抑制剂治疗期间观察到的循环雌激素和组织雌激素的长期剥夺对这种临床情况下的骨密度具有最有害的影响。

### 5.3 放射性同位素

放射性核素治疗已成为缓解多发性骨转移和以成骨细胞病变为主的骨痛患者的替代方法。二氯化镭-223 (镭-223) 是第一个获得批准的靶向  $\alpha$  疗法 (TAT), 是一种拟骨放射性核素, 它被整合到骨转移瘤中, 其高线性能量转移  $\alpha$  辐射会破坏骨细胞和癌细胞的活性。放射性物质全身给药, 并通过  $\beta$  发射 (锶-89、钐-153、钒-186) 或  $\alpha$  粒子 (镭-223) 将局灶辐射传递到骨转移部位。这些化合物具有多种优点, 包括给药方便和能够同时治疗多个转移瘤。Mari 等人在乳腺癌骨转移的小鼠模型研究了镭 223 二氯化物的作用方式。在三种不同的环境中使用单剂量的二氯化镭 223, 模拟骨转移的预防或治疗。其研究结果强烈支持开发镭 223 二氯化物用于治疗患有骨转移或具有高骨转移风险的乳腺癌患者。

## 6 讨论

总体而言, 乳腺癌骨转移的研究进展涉及多个领域, 从分子机制到临床治疗都在不断取得新的突破, 为改善患者的预后和生活质量提供了更多的希望。然而, 仍然需要更多的研究和临床实践, 以进一步完善乳腺癌骨转移的诊断和治疗策略。

### 参考文献

[1] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺癌学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版)[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12):1092-1187.

[2] Tahara R K, Brewer T M, Theriault R L, et al. Bone Metastasis of Breast Cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152:105-129.

[3] Soni S, Torvund M, Mandal C C. Molecular insights into the interplay between adiposity, breast cancer and bone metastasis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2021, 38(2):119-138.

[4] Nicolini A, Ferrari P, Duffy M J. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt1):56-73.

[5] Zhang C, Sun C, Zhao Y, et al. Overview of MicroRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers for High-Incidence Cancers in 2021[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19).

[6] Wang S, Wu W, Lin X, et al. Predictive and prognostic biomarkers of bone metastasis in breast cancer: current status and future directions[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1):224.

[7] Holen I, Lefley D V, Francis S E, et al. IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis in vivo[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46):75571-75584.

[8] Haider M T, Ridlmaier N, Smit D J, et al. Interleukins as Mediators of the Tumor Cell-Bone Cell Crosstalk during the Initiation of Breast Cancer Bone Metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6).

[9] Jafari S H, Saadatpour Z, Salmaninejad A, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5200-5213.

[10] Karatas M, Zengel B, Durusoy R, et al. Clinicopathologic features of single bone metastasis in breast cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(1):e24164.

[11] Coleman R E, Smith P, Rubens R D. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 1998, 77(2):336-340.

[12] Iacob R, Manolescu D L, Stoicescu E R, et al. Breast Cancer-How Can Imaging Help?[J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(7).

[13] Kakonen S M, Mundy G R. Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma[J]. *Cancer*, 2003, 97(3 Suppl):834-839.

[14] Johnson R W, Suva L J. Hallmarks of Bone Metastasis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(2):141-151.

[15] Yip R, Rimes J S, Capaldo B D, et al. Mammary tumour cells remodel the bone marrow vascular microenvironment to support metastasis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):6920.

[16] Fornetti J, Welm A L, Stewart S A. Understanding the Bone in Cancer Metastasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(12):2099-2113.

[17] Mathis K M, Sturgeon K M, Winkels R M, et al. Bone resorption and bone metastasis risk[J]. *Med Hypotheses*, 2018, 118:36-41.

[18] Krzeszinski J Y, Wan Y. New therapeutic targets for cancer bone metastasis[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(6):360-373.

[19] Choi S, Whitman M A, Shimpi A A, et al. Bone-matrix mineralization dampens integrin-mediated mechanosignalling and metastatic progression in breast cancer[J]. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7(11):1455-1472.

[20] Perou C M, Sorlie T, Eisen M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2000, 406(6797):747-752.

[21] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20):3271-3277.

[22] Chao X, Zhang Y, Zheng C, et al. Metastasis of breast cancer to bones alters the tumor immune microenvironment[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1):119.

[23] Jiang Z, Song E, Geng C, et al. Chinese society of clinical oncology (CSCO) Breast Cancer Guidelines 2022[J]. *Translational Breast Cancer Research*, 2022, 3:13.