

ORIGINAL ARTICLE

유방암 환자에서 골전이 및 골전이 후 생존율에
영향을 미치는 예후인자

안성귀 · 이경식 · 김승일

연세대학교 의과대학 외과학교실

The Prognostic Factors for Tumor Metastasis to Bone from Breast Cancer and Survival for Breast Cancer Patients after Bone Metastasis

Sung Gui Ahn, Kyong Sik Lee, Seung Il Kim

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Bone is the most common site of breast cancer metastasis. The aim of this study is to identify the subgroup of patients who have high risk of bone metastasis and we evaluate the prognostic factors of overall survival after bone relapse.

Methods: A total 2,785 of primary breast cancer patients who were treated from January 1980 to December 2001 were included in this analysis. All the patients received radical surgery at the time of diagnosis. We retrospectively collected the clinico-pathologic data (age, tumor size, axillary lymph node status, histologic grade, steroid hormone receptor status, and disease-free interval after primary surgery). Definitive radiologic evidence of bone metastases by plain X-ray or whole body bone scan during follow-up was defined as bone metastases. We analyzed the relationship between the clinicopathologic factors and the risk of bone metastases and the overall survival after bone relapse.

Results: During follow-up, 256 patients (9.3%) experienced bone metastasis. By multivariate analysis using Cox's model, age less than 35 years ($p < 0.001$, risk ratio [RR]; 2.467, 95%

confidence interval [CI]; 1.619-3.759), large primary tumor more than 2 cm ($p = 0.005$, RR; 1.911, 95% CI; 1.222-2.988), positive axillary node ($p < 0.001$, RR; 2.798, 95% CI; 1.867-4.195), and a high histologic grade ($p = 0.046$, RR; 1.631, 95% CI; 1.008-2.640) were significantly associated with frequent bone metastases. The 10 years survival rate after bone metastasis was 26.9%. Disease free interval less than 2 years ($p < 0.001$, RR; 3.453, 95% CI; 2.382-5.005) and hormone receptor status ($p = 0.003$, RR; 1.791, 95% CI; 1.218-2.635) were independently associated with poor overall survival after bone relapse.

Conclusion: We concluded that a shorter disease-free interval after definitive surgery and hormonal receptor status of the primary tumor are independent prognostic factors of overall survival after bone metastasis. These results show that a tailored strategy is needed for the treatment of patients with bone metastases.

Key Words : Bone metastasis, Breast cancer, Survival rate, Prognostic factor
중심단어 : 골전이, 유방암, 생존율, 예후 인자

서 론

골전이는 암환자의 치료에 있어서 주요 관심사 중 하나로, 유방

책임저자 : 김승일

120-752 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 외과

Tel: 02-2228-2127, Fax: 02-313-8289

E-mail : skim@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2008년 8월 23일 게재승인일 : 2008년 11월 24일

암, 전립선암, 신장암, 갑상선암이 흔히 골전이를 일으킨다. (1) 유방암의 경우 골, 간, 폐 등에 전이를 잘 일으키는데, 이 중에서도 골전이가 가장 흔히 발생하며, 부검을 근거로 한 보고에 따르면 전체 유방암 환자의 약 70%에 이르기까지 발견된다. (2,3) 일반적으로 전이성 유방암 환자의 경과는 불량하고 치료에 대한 반응이 나쁜 것으로 알려져 있으나, (4,5) 골격계에 국한된 일부 전이성 유방암은 다른 장기, 특히 내장장기에 전이된 유방암 환자에 비하여

양호한 경과를 보인다. (1, 6-9) 또한 골전이 발생 환자들 간의 예후도 서로 달라 다수의 환자에서는 불량한 임상 경과를 보이지만, 일부 환자에서는 수년간 생존하기도 한다. (10, 11) 골전이 환자의 생존에 영향을 미치는 예후인자를 규명할 수 있다면 환자의 생존 예측에 따른 개별적인 치료 전략을 수립하는데 도움이 될 수 있을 것이다. 본 연구는 유방암 진단 후에 근치적 수술을 시행받은 환자 중 골전이 발생 환자를 대상으로 하여 먼저 골전이를 일으키는 원발 종양의 특징을 분석하고, 골전이가 발생한 이후 환자의 생존율에 영향을 주는 임상병리학적 인자를 규명하고자 수행되었다.

방 법

1. 대상 환자

1980년 1월부터 2001년 12월까지 원발성 유방암으로 진단받고 근치적 수술을 받은 3,249명의 환자를 대상으로 하였다. 이 중 최초 진단 당시 병기 IV 21예, 병기가 불확실한 3예 및 내장 장기 전이가 확인된 440예를 제외한 총 2,785예가 분석에 포함되었다. 이 중 256예에서 근치적 수술 후 추적과정에서 골전이가 발생하였으며, 골전이가 발생한 환자만을 대상으로 골전이 발생 후 생존율에 영향을 주는 예후인자를 분석하였다.

2. 자료 수집

모든 자료의 수집은 유방암클리닉 데이터베이스를 이용하여 후향적으로 수집하였다. 대상 환자의 수술 방법, 수술 당시 나이, 종양의 크기, 액와림프절 전이 여부, 조직학적 등급, 호르몬수용체 여부 등 원발 종양의 임상병리학적 특징을 수집하였다. 에스트로겐수용체 혹은 프로게스테론수용체 양성인 경우를 호르몬수용체 양성으로 정의하였다. 조직학적 등급은 1,438예에서 자료 수집이 가능하였고, 호르몬수용체는 1,780예에서 자료 수집이 이루어졌다. 근치적 수술 후 환자는 6-12개월 간격으로 외래를 방문하여, 이학적 검사, 단순 흉부 X선 촬영 및 골스캔(whole body bone scan, WBBS) 검사를 받았으며, 방사선학적 검사에서 골전이가 확인된 경우를 골전이가 발생한 것으로 정의하였다. 골전이가 발생한 경우 수술 후 골전이가 발생하기까지의 기간을 무병 기간(disease free interval)으로 정의하였다. 전체생존율(overall survival)은 질병관련사망(disease related death)으로 정의하였으며 사망까지의 기간을 수집하여 생존 분석에 이용하였다.

3. 자료 분석

수집된 기초 자료를 이용하여 환자의 나이를 35세 기준, 원발 종양은 T1 이하 병변 및 T1 이상 병변, 액와림프절은 전이 유무, 조직학적 등급은 등급 I 및 등급 II 이상, 호르몬 수용체는 발현

유무로 각각 환자군을 구분하였다. 먼저 원발 종양의 임상병리학적 인자와 골전이 간의 상관관계를 분석하였다.

두 번째로 골전이가 발생한 환자만을 대상으로 골전이 환자의 전체생존율에 영향을 주는 예측 인자를 분석하였다. 전체생존율 분석에는 상기한 원발종양의 임상병리학적 특징 외에 무병기간을 변수로 포함하였다.

4. 통계 방법

통계는 Kaplan-Meier 생존분석을 이용하였다. 각 군 간의 차이는 log-rank test을 이용하였으며, 유의한 인자들에 대한 다변량 분석은 Cox proportional hazard model를 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

분석에 포함된 2,785명의 환자의 임상 병리학적 특징을 Table 1

Table 1. Clinicopathologic characteristics of the study population

Characteristics	n (%)
Operation (2,785)	
Mastectomy	2,321 (83.3)
BCT	464 (16.7)
Age (2,785)	
<35 yr	338 (12.1)
>35 yr	2,447 (87.9)
T stage (2,785)	
Tis	236 (8.5)
1	967 (34.7)
2	1,361 (48.9)
3	165 (5.9)
4	56 (2.0)
N stage (2,785)	
0	1,657 (59.5)
1	619 (22.2)
2	313 (11.2)
3	196 (7.0)
TNM (2,785)	
0	232 (8.3)
I	673 (24.2)
II	1,308 (47.0)
III	572 (20.5)
HG (1,438)	
I	352 (24.5)
II, III	1,086 (75.5)
HR (1,835)	
Negative	734 (40.0)
Positive	1,101 (60.0)

BCT=breast conservation therapy; HG=histologic grade; HR=hormone receptor.

에 요약하였다. 환자의 나이는 35세 이하가 338예(12.1%), 35세 이상이 2,447예(87.9%)였고, 종양의 크기는 Tis, T1, T2, T3, T4가 각각 236예(8.5%), 967예(34.7%), 1,361예(48.9), 165예(5.9%), 56예(2.0%)의 분포를 보였다. 액와림프절 전이 여부는 N0, N1, N2, N3가 각각 1,657예(59.5%), 619예(22.2%), 313예(11.2%), 196예(7.0)의 분포를 보였다. 조직학적 등급은 등급 I이 352예(24.5%), 등급 II, III가 1,086예(75.5%)로 분포하였고, 호르몬수용체는 음성 734예(40.0%), 양성 1,101예(60.0%)로 분포하였다.

2. 수술 후 골전이 발생의 예후인자

대상 환자의 평균 추적관찰 기간은 83.4개월(중간관찰 기간: 72.4개월)이었고, 이 기간 동안 256예(9.3%) 환자에서 골전이가 발생하였다. 수술 후 골전이를 예측할 수 있는 원발종양의 임상병리학적 특징을 분석하였다. 생존분석을 이용하여 5년 및 10년 골전이 없음(bone metastases free survival)을 측정한 바, 35세 이하군($p=0.0003$), 원발종양이 2 cm 이상인 환자군($p<0.0001$), 액와림프절 전이가 있는 환자군($p<0.0001$), 조직학적 등급이 II 이상인 환자군($p=0.0067$)에서 통계학적으로 유의하게 높은 골전이를 보였다(Table 2). 그러나 호르몬수용체 양성 여부는 골전이 발생과 무관하였다($p>0.05$, Table 2). 유의한 임상병리학적 인자들을 대상으로 Cox 모델을 이용한 다변량 분석 결과 환자의 나이($p<0.001$, risk ratio [RR]; 2.467, confidence interval [CI]: 1.619-3.759), 원발종양의 크기($p=0.005$, RR: 1.911, CI: 1.222-2.988), 액와림프절 전이 유무($p<0.001$, RR: 2.798, CI: 1.867-2.640), 조직학적 등급($p=0.046$, RR: 1.631, CI:

Table 2. Kaplan-Meier bone metastasis free survival estimation according to clinico-pathologic factors

Characteristics	5 yr	10 yr	p-value
Age (2,785)			
<35 yr	86.31	81.99	0.0003
>35 yr	92.73	89.27	
T stage (2,785)			
<2 cm	96.68	94.74	<0.0001
>2 cm	88.33	83.73	
N stage (2,785)			
Negative	96.34	94.24	<0.0001
Positive	85.40	79.66	
HG (1,438)			
I	94.32	91.84	0.0067
II, III	90.60	84.08	
HR (1,835)			
Negative	91.76	90.04	>0.05
Positive	92.17	85.89	

HG=histologic grade; HR=hormone receptor.

1.008-2.640) 등이 모두 골전이 발생의 독립적 예후인자로 분석되었다(Table 3).

3. 골전이 발생 후 생존율 예후인자

본 연구에서 유방암 수술 후 골전이가 발생한 환자의 10년 전체생존율은 26.7%였다(자료는 제시하지 않았음). 골전이 발생 후 환자의 전체생존율은 35세 이하 환자군($p=0.0076$, Fig 1A), 무병기간이 2년 이내 환자군($p<0.0001$, Fig 1B), 원발종양의 에스트로겐 수용체가 음성인 환자군($p=0.002$, Fig 1F)에서 통계적으로 유의하게 재발 후 전체생존율이 불량하였다. 그러나 원발종양의 크기($p>0.05$, Fig 1C), 액와림프절 전이 여부($p>0.05$, Fig 1D), 조직학적 등급($p>0.05$, Fig 1E) 등은 골전이 발생 후 전체생존율과 통계학적 유의성이 없었다. 다변량 분석 결과 환자의 나이는 통계학적으로 유의하지 않았으나($p>0.05$, RR: 1.171, CI: 0.744-1.843), 무병기간($p<0.001$, RR: 3.453, CI: 2.382-5.005) 및 호르몬수용체 상태($p=0.003$, RR: 1.791, CI: 1.218-2.635)는 골전이 후 생존율 예측에 독립적 가치가 있는 것으로 분석되었다(Table 4).

고 찰

본 연구에서 액와 림프절 전이, 35세 이하, 원발 종양의 크기, 종양의 조직학적 등급 등이 근치적 수술 후 골전이의 독립적 예후인자로 분석되었다. 이중 액와림프절 전이 여부는 골전이의 가장 강력한 위험인자 중 하나로 이미 여러 연구에서 보고된 바 있다. (12-14) 또한 Colleoni 등(12)은 림프절 전이 양성 환자군을 세분

Table 3. Cox-multivariate analysis of the prognostic factors for bone metastases

Characteristics	RR	CI	p-value
Age (>35 yr vs <35 yr)	2.467	1.619-3.759	<0.001
T stage (<2 cm vs >2 cm)	1.911	1.222-2.988	0.005
N stage (negative vs positive)	2.798	1.867-4.195	<0.001
HG (I vs II & III)	1.631	1.008-2.640	0.046

HG=histologic grade; RR=risk ratio; CI=95% confidence interval.

Table 4. Cox-multivariate analysis of overall survival after bone metastases

Characteristics	RR	CI	p-value
Age (>35 yr vs <35 yr)	1.171	0.744-1.843	>0.05
DFI (>2 yr vs <2 yr)	3.453	2.382-5.005	<0.001
HR (positive vs negative)	1.791	1.218-2.635	0.003

DFI=disease free interval; HR=hormone receptor; RR=risk ratio; CI=95% confidence interval.

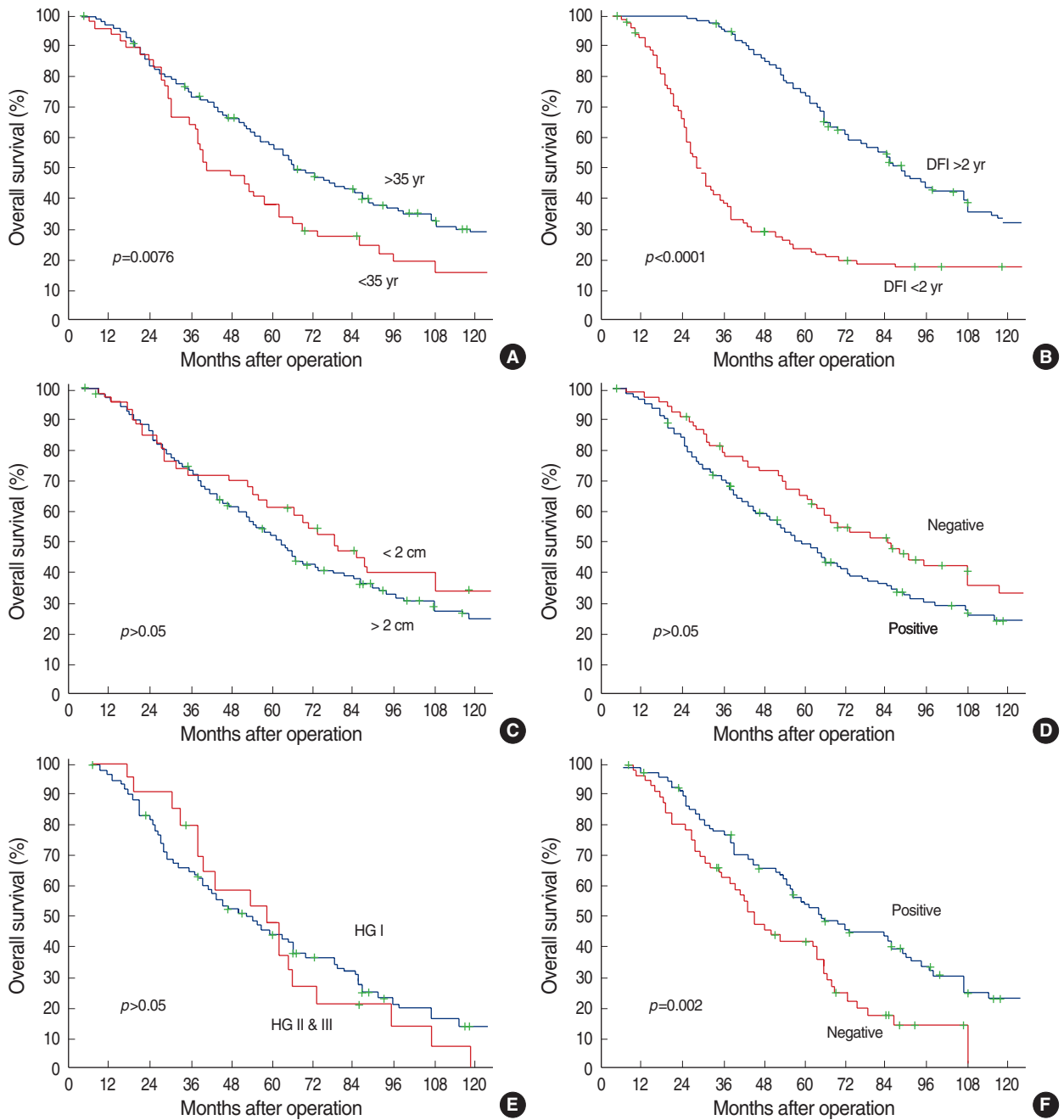


Fig 1. Ten years overall survival estimation after bone metastasis according to clinic-pathologic factors. The Kaplan-Meier method was used for overall survival measurement (A, age; B, disease-free interval; C, T stage; D, N stage; E, histologic grade; F, hormone receptor). Age, disease-free interval and hormone receptor status were statistically significant.

하여 전이 림프절의 개수가 4개 이상일 경우 골전이의 위험도가 더욱 높아짐을 보고하였다. 원발 종양의 크기도 여러 연구에서 보고된 바와 같이 골전이의 독립적 예후인자로 분석되었다.(10,12,14) 본 연구와 선행 연구 결과를 종합하여 볼 때, 유방암 환자에서 원발 종양의 크기와 액와 림프절 전이 여부가 골전이 예측에 중요한 인자임을 확인할 수 있었다.(14)

젊은 연령은 유방암의 불량한 예후인자로 젊은 나이에서 발생하는 유방암일수록 종양의 분화도가 나쁘고, 침습적인 생물학적 행태를 보이는 것으로 알려져 있다.(15-17) 높은 조직학적 등급을 가진 종양 또한 불량한 임상 경과를 보이며, 기존의 연구에서 골전이 예측의 병리학적 지표로 이용될 수 있음이 보고된 바 있다.(18,19) 본 연구에서도 젊은 연령 및 높은 병리학적 등급은 골

전의 독립적 예후인자로 분석되어 동일한 결과를 보였다.

한편, 본 연구에서 호르몬수용체 여부는 골전이 예측인자로 가치가 없는 것으로 분석되었다. 본 연구의 가설은 호르몬수용체 음성 종양이 호르몬수용체 양성 종양에 비해 불량한 예후를 보인다는 점에 근거하여 골전이가 많을 것으로 예측하였으나, 호르몬수용체 여부와 골전이 발생률 간의 통계적 유의성은 확인하지 못하였다. 지금까지 원발종양의 호르몬수용체 발현 여부는 전이가 발생하는 부위와는 유의한 연관이 있는 것으로 보고되고 있다. 즉, 호르몬수용체 음성 종양의 경우 내장 장기 전이(visceral metastases)가 많고, 반대로 호르몬수용체 양성 종양의 경우 골전이가 더욱 빈번하게 발생하는 것으로 보고되고 있다.(6,20-24) 본 연구는 골전이 환자만을 대상으로 하였으며, 호르몬수용체 여부에 따른 전이 부위의 차이점에 대한 분석은 하지 않았다.

본 연구에서는 골전이 발생 후 생존율에 영향을 주는 예후인자를 규명하고자 하였다. 총 256예의 골전이 환자를 대상으로 분석한 결과 무병기간 및 호르몬수용체 양성 여부가 골전이 후 생존율의 독립적 예후인자로 분석되었다. 그러나 환자의 나이, 원발종양의 크기, 액와림프절 전이 여부 및 조직학적 등급은 골전이 발생 후 생존율과 유의한 관련이 없었다.

기존의 연구 결과에 의하면 골전이 환자의 장기 생존율에 영향을 미치는 공통적 요인으로 무병기간과 에스트로겐수용체의 발현 여부 등이 보고되었다.(6,10-12,25,26)

무병기간은 골전이 환자의 장기생존율의 중요한 예후 인자로 무병기간이 길수록 생존율에 더 양호한 영향을 미친다. 비록 직접적인 증거는 없으나 무병기간이 길수록 종양의 악성도가 적고 성장 속도가 느리다. 많은 연구자들이 무병기간이 짧을수록 종양의 생물학적 악성도가 높고, 따라서 불량한 생존율을 보인다고 추정하였다.(27,28)

종양의 크기, 림프절 전이 여부, 조직학적 등급, 호르몬 수용체 여부 등 원발 종양의 임상병리학적 특징과 골전이 후 생존율과의 관련성에 대해서는 아직 많은 이견이 있다. 원발종양의 특징 중 종양의 크기나 액와림프절 전이 여부, 조직학적 등급 등이 골전이 후 생존율에 영향을 준다는 보고도 있으나,(6,25) 반대로 종양의 크기나, 액와림프절 전이 여부와 같은 원발종양의 특징은 재발 후 생존율과 무관하다는 보고도 있다.(29-31) 본 연구에서는 종양의 크기, 액와림프절 전이 여부, 조직학적 등급 등은 재발 후 생존율에 영향을 주지 않는 것으로 분석되었다. 환자의 나이와 호르몬수용체 발현 여부는 단변량 분석 시 골전이 환자의 생존율과 유의한 관련이 있었다. 이중 환자의 나이는 Cox 모델을 이용한 다변량 분석에서는 통계학적 유의성이 없었다. 원발종양의 특징 중 호르몬수용체의 발현 여부가 유일하게 골전이 후 생존율과 연관성이 있었다. 이는 원발종양의 수용체 발현 여부가 골전이 후에도 지속

적으로 생존율에 영향을 준다는 의미다. 이는 호르몬 수용체 양성 종양이 비교적 양호한 임상 경과를 보이는 생물학적 특성으로 인한 결과로 해석되며, 또한 호르몬수용체 양성 환자에서는 항호르몬 치료를 통하여 골전이 후에도 종양의 성장이 지속적으로 억제될 수 있기 때문인 것으로 사료된다.

골전이 환자에 대한 치료 성적은 여전히 부진하여 골전이 후 5년 생존율이 20% 정도에 불과한 것으로 보고되고 있다.(32) 현재 유방암의 골전이에 대한 치료는 혈관신생, 세포분화주기, 종양세포의 골이동, 종양의 골용해, 종양세포사멸 등 골전이 과정의 각 단계를 표적으로 하고 있다.(33) 현재까지 비스포스포네이트는 골전이 치료에 널리 쓰이는 핵심약물로서 골격계 합병증을 줄이고, 파골성 골전이를 완화시키며, 전이암세포의 자살을 촉진하는 등의 작용으로 골전이 환자의 치료에 이용되고 있다.(34,35)

현재까지 유방암의 골전이 환자에 대한 완치 방법은 없다. 임상적 경험 및 자료 분석을 통해 골전이 환자마다 다양한 임상 경과를 보이고 있으며, 이는 종양의 생물학적 특징의 차이로 인한 것으로 추정된다. 현재 골전이 유방암의 종양생물학적 특징을 개별화하는 노력이 진행 중이며, 이는 궁극적으로 골전이 환자 치료의 개별화를 목표로 하고 있다.

결론

환자의 나이, 종양의 크기, 림프절 전이, 조직학적 등급과 같은 임상병리학적 특징은 유방암 수술 후 골전이를 예측하기 위한 의미 있는 보조자료로 사용할 수 있다. 골전이 환자의 임상 경과를 환자마다 다양하며, 무병기간이 길고 원발 종양의 호르몬 수용체가 양성인 경우 유의하게 양호한 생존율을 보인다. 본 연구 결과가 골전이 환자의 생존율 예측의 기초 자료로 사용되어, 향후 종양생물학적 지표에 대한 심화연구를 통하여 궁극적으로 골전이 환자 치료의 개별화에 도움을 줄 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Coleman RE, Rubens RD. Bone metastases and breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1985;12:251-70.
2. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80:1588-94.
3. Galasko CS. The anatomy and pathways of skeletal metastases. In: Weiss L, Gilbert AH, editors. *Bone metastasis*. Boston: Hall Medical Publishers; 1981. p.49-63.
4. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Gnislandi E, Penna A, Pistotti V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer:

- asystematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16:3439-60.
5. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Bar-nett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110:973-9.
 6. Coleman RE, Smith P, Rubens RD. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *Br J Cancer* 1998;77:336-40.
 7. Sherry MM, Greco A, Johnson DH, Hainsworth JD. Breast cancer with skeletal metastases at initial diagnosis: distinctive clinical characteristics and favorable prognosis. *Cancer* 1986;58:178-82.
 8. Sherry MM, Greco A, Johnson DH, Hainsworth JD. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system: an indolent disease. *Am J Med* 1986;81:381-6.
 9. Yamashita K, Ueda T, Komatsubara Y, Koyama H, Inaji H, Yone-nobu K, et al. Breast cancer with bone-only metastases-visceral metastases-free rate in relation to anatomic distribution of bone metastasis. *Cancer* 1991;68:634-7.
 10. Oka H, Kondoh T, Seichi A, Hozumi T, Nakamura K. Incidence and prognostic factors of Japanese breast cancer patients with bone metastasis. *J Orthop Sci* 2006;11:13-9.
 11. James JJ, Evans AJ, Pinder SE, Gutteridge E, Cheung KL, Chan S, et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological-radiological correlations and prognostic features. *Br J Cancer* 2003; 89:660-5.
 12. Colleoni M, O'Neill A, Goldhirsch A, Gelber RD, Bonetti M, Thürlimann B, et al. Identifying breast cancer patients at high risk for bone metastases. *J Clin Oncol* 2000;18:3925-35.
 13. Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone* 1991; 12 (Suppl 1):S1-6.
 14. Donegan WL. Prognostic factors. Stage and receptor status in breast cancer. *Cancer* 1992;70:1755-64.
 15. Falkson G, Gelman RS, Protorius FJ. Age as a prognostic factor in recurrent breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:663-71.
 16. Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, Erlichman J, Valero V, et al. Women age \leq 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer* 2005;103:2466-72.
 17. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Ann Surg* 1984;199:133-42.
 18. Koyama T, Hasebe T, Tsuda H, Hirohashi S, Sasaki S, Fukutomi T, et al. Histological factors associated with initial bone metastasis of invasive ductal carcinoma of the breast. *Jpn J Cancer Res* 1999;90: 294-300.
 19. Hasebe T, Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Tsubono Y, Yamamoto H, et al. Fibrotic focus in infiltrating ductal carcinoma of the breast: a significant histopathological prognostic parameter for predicting the long-term survival of the patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49:195-208.
 20. Clark GM, Sledge GW, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5:55-61.
 21. Kamby C, Andersen J, Ejlertsen B, Birkler NE, Rytter L, Zedeler K, et al. Histological grade and steroid receptor content of primary breast cancer: Impact on prognosis and possible modes of action. *Br J Cancer* 1988;58:480-6.
 22. Blanco G, Holli K, Heikkinen M, Kallioniemi OP, Taskinen P. Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationships to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading. *Br J Cancer* 1990;62:142-6.
 23. Williams MR, Todd JH, Ellis IO, Dowle CS, Haybittle JL, Elston CW, et al. Oestrogen receptors in primary and advanced breast cancer: an eight year review of 704 cases. *Br J Cancer* 1987;55:67-73.
 24. Kominsky SL, Davidson NE. A "Bone" fide predictor of metastasis? Predicting breast cancer metastasis to bone. *J Clin Oncol* 2006;24: 2227-9.
 25. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Baster G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:271-8.
 26. Yavas O, Hayran M, Ozisik Y. Factors affecting survival in breast cancer patients following bone metastasis. *Tumori* 2007;93:580-6.
 27. Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S, East DR, Ayub J. Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. *Cancer* 1992;70:129-35.
 28. Hietanen P, Miettinen M, Makinen J. Survival after first recurrence in breast cancer. *Eur J Clin Oncol* 1986;22:913-9.
 29. Howat JM, Harris M, Swindell R, Barnes DM. The effect of oestrogen and progesterone receptors on recurrence and survival in patients with carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1985;51:263-70.
 30. Howell A, Barnes DM, Harland RN, Redford J, Bramwell VH, Wilkinson MJ, et al. Steroid-hormone receptors and survival after first relapse in breast cancer. *Lancet* 1984;17:588-91.
 31. Koenders PG, Beex LV, Kloppenborg PW, Smals AG, Benraad TJ. Human breast cancer: survival from first metastasis. *Breast Cancer*

- Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1992;21:173-80.
32. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165-76.
33. Cicek M, Oursler MJ. Breast cancer bone metastasis and current small therapeutics. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:635-44.
34. Hurst M, Noble S. Clodronate: a review of its use in breast cancer. *Drugs and Aging* 1999;5:143-67.
35. Hiraga T, Williams PJ, Mundy GR, Yoneda T. The bisphosphonate ibandronate promotes apoptosis in MDAMB-231 human breast cancer cells in bone metastases. *Cancer Res* 2001;61:4418-24.