

- [37] Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*, 2005, 23:2123-2129.
- [38] Rak J, Milsom C, Yu J. Vascular determinants of cancer stem cell dormancy—do age and coagulation system play a role? *APMIS*, 2008, 116:660-676.
- [39] Ngo CV, Picha K, McCabe F, et al. CNTO 859, a humanized anti-tissue factor monoclonal antibody, is a potent inhibitor of breast cancer metastasis and tumor growth in xenograft models. *Int J Cancer*, 2007, 120:1261-1267.
- [40] Adams JM, Strasser A. Is tumor growth sustained by rare cancer stem cells or dominant clones? *Cancer Res*, 2008, 68:4018-4021.
- [41] Li X, Lewis MT, Huang J, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100:672-679.
- [42] Schmidt C. Drug makers chase cancer stem cells. *Nature Biotech*, 2008, 26: 366-367.

• 专题笔谈 •

老年乳腺癌诊断治疗基本原则和新进展

王涛 江泽飞

乳腺癌是威胁女性健康的常见恶性肿瘤,其发病率随年龄增长而增加。近 1/3 的乳腺癌发生于年龄超过 65 岁的老年女性,在多数发达国家这个比例可以超过 40%^[1]。多数老年乳腺癌恶性程度较低,表现为肿瘤细胞增殖率低、组织学分级低、表皮生长因子受体 2 (HER2) 表达低、雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和 (或) 孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 受体多为阳性和预后较好等特征。但老年乳腺癌中也有 20%~30% 的患者恶性程度较高。对于老年乳癌患者,应采用与年轻患者相同的预后因子,包括肿瘤大小、腋窝淋巴结转移情况、组织学分级、激素受体和 HER2 表达状态等来评价患者复发风险,进而采取合适的治疗方法。

目前,医学研究进入循证医学时代,临床实践多由来自于大型临床研究中获得的数据结论指导^[2]。但是多数的乳腺癌临床研究中很少将超过 65 岁的老年女性纳入其中,超过 70 岁的几乎没有。因此目前的指南可能并不能完全适用于老年乳腺癌患者的诊治。2007 年国际老年肿瘤学会 (International Society of Geriatric Oncology) 根据已经发表的临床研究文献,发布了老年乳腺癌诊治的推荐^[3],推荐明确

指出,现有的有关老年乳腺癌诊治的依据较少。笔者结合该推荐,探讨老年乳腺癌诊治的基本原则和新进展。

1 乳腺钼靶照相是早期诊断的重要手段

目前已有的共识推荐 >40 岁的女性,应每年进行 1 次乳腺钼靶照相,进行乳腺癌的筛查。一些研究显示,对于 70~74 岁女性,钼靶照相筛查并不能降低乳腺癌的死亡率,但也有回顾性研究显示,对于 80 岁以上女性,可能获得生存的优势。由于老年女性乳腺腺体致密性下降,X 线照相透射性更好,因此钼靶照相诊断肿瘤的准确性有所提高。因此老年肿瘤学会和美国 ASCO 都推荐,只要女性健康状况良好,就推荐进行乳腺钼靶照相筛查,不受年龄限制。

2 早期乳腺癌的手术治疗

老年患者如果没有重要的合并疾病,能够耐受保乳手术或乳腺根治术。手术相关的死亡率非常低,为 0%~3%,随着麻醉技术的进步,目前对于健康状况较好的老年女性,乳腺癌手术的死亡率几乎为 0^[4]。因此年龄不是进行乳腺癌手术的障碍,影

收稿日期:2009-02-09

作者单位:100071 北京市,军事医学科学院附属 307 医院乳腺病科

作者简介:王涛,女,1973 年 2 月生,河北保定人,医学硕士,副主任医师。Tel:010-66947174

通讯作者:江泽飞, E-mail:jiangzf@hotmail.com

响手术的主要因素是患者存在的其他合并疾病。

以往认为老年女性罹患乳腺癌,生存期可能不长,多不采用手术,而仅进行口服他莫昔芬的内分泌治疗,一些非随机的研究也显示,他莫昔芬能够替代手术。但之后的一些随机研究否定了这种观点。多项研究显示^[5],手术联合他莫昔芬治疗与单用他莫昔芬相比,能够提高无病生存率;单用他莫昔芬与单用手术比较,局部复发率更高,由于局部复发率高,患者还需进行他莫昔芬失败后的后续治疗,导致患者的生活质量下降。将拒绝手术与接受手术治疗的患者相比,拒绝手术患者死于乳腺癌风险是接受手术者的2.1倍。现有证据证实,单用他莫昔芬治疗与手术相比局部控制率差,因此,对于能够耐受手术的老年患者,还是建议进行乳腺切除手术。手术术式的选择,根据患者肿块情况,可以进行根治术,也可以进行乳腺保乳手术。大量的临床研究已经证实,保乳术与根治术的无病生存和总生存都是相似的。少量研究显示对于年龄>70岁的患者,进行保乳术,与根治术相比,生活质量更好。高危的患者,临床怀疑腋窝淋巴结转移的患者,同时应进行腋窝淋巴结清扫,而对于临床检查腋窝淋巴结阴性的,前哨淋巴结活检术是安全的选择,可以大大降低腋窝清扫带来的不良反应,提高生活质量。

3 早期乳腺癌术后放疗

Whyckoff等比较了65~78岁年龄组和年轻患者对放疗的耐受性,发现年龄>65岁者放疗不良反应并未明显增加。因此,老年患者是能够耐受放疗的。

保乳手术后进行术后放疗联合全身治疗,可使5年局部复发风险绝对值从25.9%下降至7.3%($P<0.0001$),当然许多研究都将入选患者年龄上限设为70岁,这些研究都显示保乳术后放疗明显降低局部复发风险。早期乳腺研究协作组回顾性分析了42000例乳腺癌治疗,50岁以下年龄段,保乳手术的5年局部复发率高于70岁以上(33%比13%),保乳放疗后对于50岁以下患者局部复发控制效果好于老年患者(风险下降分别是22%和11%),老年患者风险下降虽然小,但仍明显好于不放疗者。但是,年龄>70岁的低危患者,放疗所带来的局部复发风险的下降非常轻微。这样的低危患者是否接受放疗应进行综合考虑,综合评价放疗的绝对获益、合并症、预期寿命和患者的选择。

一项回顾性分析回顾了11594例70岁以上患

者治疗,显示高危患者接受根治术后放疗,生存获得明显改善($P=0.02$),但是中、低危患者未显示有改善。因此原则上如果腋窝有超过4个淋巴结转移或肿块>5cm,应进行胸壁放疗。

总之,接受保乳手术的老年患者,接受放疗能够降低局部复发率,但是低危的年龄>70岁患者是否放疗应综合考虑。根治术后的老年患者,应接受放疗。

4 早期乳腺癌术后内分泌治疗

在西方白人妇女,至少70%~80%的老年乳腺癌是激素反应型的,内分泌治疗是最合适的治疗。1998年在Lancet上的一篇荟萃分析了包括有37000例患者的55个临床试验结果^[6],得出的明确结论是:激素反应型乳腺癌患者术后5年他莫昔芬治疗可以减少47%的复发率和26%的死亡率,且疗效不依赖于年龄、月经状态、淋巴结是否有转移及既往是否曾接受化疗。因此一直以来他莫昔芬是乳腺辅助治疗的金标准。近年来,第三代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)来曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(aromasin)相继问世。多项大型临床研究,如ATAC、BIG1-98、IES-31、MA-17等证实对于绝经后早期乳腺癌,术后5年AI(阿那曲唑或来曲唑或依西美坦)疗效优于5年他莫昔芬;已经用三苯氧胺2~3年的患者,换用依西美坦或阿那曲唑用满5年疗效优于单纯他莫昔芬5年;已经用三苯氧胺5年的患者,后续强化使用来曲唑5年疗效优于不用者^[7]。

对于老年患者,选择他莫昔芬还是AI,既要考虑疗效,也要考虑安全性。他莫昔芬和AI长期应用后的不良反应不同。他莫昔芬长期应用可增加子宫内肌瘤、血栓栓塞疾病风险。AI的耐受性较好,主要的不良反应在于骨骼肌肉异常,特别需要重视的是骨质疏松问题。老年妇女由于卵巢功能丧失,增加了骨质疏松风险。乳腺癌患者应用AI后会进一步增加此风险,即出现癌症治疗诱发的骨质丢失。2008年中国版《乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识》推荐,对于接受AI辅助治疗的乳腺癌患者,应常规进行骨密度监测,当测量骨密度的T评分<2.5标准差时,应开始二膦酸盐治疗,同时推荐常规补充维生素D和钙剂,鼓励进行适当的体育锻炼。AI长期应用对脂类代谢的影响,对心血管系统的影响目前还不甚明确,值得进一步深入研究。

5 早期乳腺癌术后的辅助化疗

总体而言,随着年龄的增加,术后辅助化疗获益逐渐下降,但是由于有关化疗的研究基本均不涵盖70岁以上的患者,所以循证医学证据很少。两项使用SEER数据库的独立研究显示,对于激素受体阴性的乳癌患者,辅助化疗能够改善70岁以上患者总生存,绝对获益程度依赖于患者的健康状况以及肿瘤大小分级、淋巴结状态、HER2表达等肿瘤特征,准确地讲,应该是其中的一些亚组患者能够获益。对于激素受体阳性的老年患者,辅助化疗受益明显降低。

如果给予激素受体阴性老年患者辅助化疗,采用何种化疗方案、剂量目前也不明确。已经证实含有蒽环类的化疗疗效优于CMF(环磷酰胺+甲氨喋呤+5-氟尿嘧啶)方案,但是蒽环类药物的心脏毒性成为其用于老年患者的最大限制。2006年ASCO会议上报告,66~70岁健康乳腺癌患者接受含有蒽环类药物治疗后,充血性心衰发生率与未接受蒽环类药物治疗者相比仍明显增加。因此对于老年有心脏风险患者的低危患者,多西紫杉醇联合环磷酰胺的方案(TC)可能是个更好的选择。对于腋淋巴结阳性的高危患者,可能要考虑其他化疗,包括蒽环类和紫杉类药物的序贯应用。

HER2阳性的乳腺癌,已经证明曲妥珠单抗治疗1年能够明显改善无病生存。但是这些研究中纳入的老年患者很少,且心脏功能不好的全部排除在研究之外,因此对于老年患者接受曲妥珠单抗治疗应谨慎,应用过程中应更加密切监测心脏功能。

国际老年肿瘤学会发布的老年乳腺癌诊治的推荐指出,老年患者是否接受术后辅助化疗,不是由年龄决定的,而是应综合考虑患者病情、身体状况、预期寿命、治疗的可能受益,即个体化的治疗。腋淋巴结阳性、激素受体阴性者是最可能的受益人群。无心脏患者首选蒽环类药物治疗方案。高危患者应在蒽环类药物基础上加用紫杉类药物。对于有心脏基础患者,可以考虑TC或CMF方案替代蒽环类方案。无心脏禁忌证的HER2阳性患者,应考虑加用曲妥珠单抗治疗,但应密切监测心脏功能。

6 晚期乳腺癌的治疗

晚期乳腺癌是很难治愈的,治疗应能延长患者

生命和改善生活质量,因此应遵循“延年益寿、细水长流”的治疗原则。对于激素受体阳性患者,以内分泌治疗为主,治疗时间尽可能长,尽可能延缓化疗的使用。对于他莫昔芬失败的患者,可以换用AI,AI失败的可以考虑应用孕激素类药物或氟维斯群等药物,也可以采用温和的单药化疗。

激素受体阴性患者采用化疗,化疗以单药治疗为主。有研究证实单药序贯化疗与联合化疗相比,对疾病的总体控制时间是一样的。紫杉类的每周治疗方案、吉西他滨、长春瑞滨、卡培他滨等药物在老年晚期乳腺癌患者的治疗研究,已显示出良好疗效和耐受性。

随着人类生活水平和医疗水平的提高,人类平均寿命越来越长。并且随着我国医疗体系改革的进一步深入,医疗保险覆盖更多老年人群,临床就诊的老年乳腺癌患者会越来越多。目前有关老年乳腺癌的前瞻性专门研究还相对空白,多数结论来自于回顾性研究。未来,需要进行更多的前瞻性研究,为老年乳腺癌患者提供更好更准确的治疗。

参考文献

- [1] Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5 version 2. 0. Lyon: IARC Press GLOBOCAN, 2004.
- [2] 江泽飞,王涛. 2008年中国版乳腺癌临床实践指南(cNCCN)解读. 中华外科杂志, 2009, 47:1-3.
- [3] Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, et al. Management of breast cancer in elderly individuals; recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol, 2007, 8:1101-1115.
- [4] Samain E, Schaulviegé F, Marty J, et al. Anesthesia for breast cancer surgery in the elderly. Crit Rev Oncol Hematol, 2003, 46: 115-120.
- [5] Crivellari D, Aapro M, Leonard R, et al. Breast cancer in the elderly. J Clin Oncol, 2007, 25: 1882-1890.
- [6] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer; an overview of the randomized trials. Lancet, 1998, 351: 1451-1467.
- [7] 江泽飞,宋三泰,孙燕. 乳腺癌内分泌治疗的基本原则和新动向——2006年美国NCCN乳腺癌内分泌治疗解读. 临床药物治疗杂志, 2006, 4:21-25.