

老年乳腺癌临床诊疗研究进展

刘兴维¹, 曹朝¹, 耿中利^{2*}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区中医医院普外二科一组, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月7日; 发布日期: 2023年3月14日

摘要

乳腺癌是一种发病率逐渐升高并且严重威胁女性健康的恶性肿瘤之一, 目前乳腺癌治疗策略的临床试验数据主要来源于年轻患者, 有关老年乳腺癌的循证治疗依据很少, 暂无对于老年乳腺癌患者统一的治疗方案。由于老年患者缺乏对于乳腺癌方面的认知, 忽略定期筛查的重要性, 或者发现乳房肿块时也不及时就医等情况, 所以加强老年女性对于乳腺癌的了解和科普宣教是很有必要的。本文综述了老年乳腺癌临床诊疗的一些研究进展, 为老年乳腺癌的防治提供依据。

关键词

老年乳腺癌, 研究进展, 临床特点, 综述

Advances in Clinical Diagnosis and Treatment of Senile Breast Cancer

Xingwei Liu¹, Zhao Cao¹, Zhongli Geng^{2*}

¹The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Group 1, General Surgery 2 Department, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 7th, 2023; published: Mar. 14th, 2023

Abstract

Breast cancer is one of the malignant tumors with increasing incidence and serious threat to women's health. Currently, clinical trial data of breast cancer treatment strategies mainly come from young patients, while there is little evidence-based treatment basis for elderly breast cancer

*通讯作者 Email: 2214564754@qq.com

文章引用: 刘兴维, 曹朝, 耿中利. 老年乳腺癌临床诊疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3469-3474.

DOI: 10.12677/acm.2023.133495

patients, and there is no unified treatment plan for elderly breast cancer patients. Because elderly patients lack awareness of breast cancer, ignore the importance of regular screening, or do not seek medical attention in time when breast lumps are found, it is necessary to strengthen elderly women's understanding of breast cancer and popular science education. In this paper, some advances in the clinical diagnosis and treatment of senile breast cancer are reviewed to provide a basis for the prevention and treatment of senile breast cancer.

Keywords

Senile Breast Cancer, Research Progress, Clinical Features, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着社会经济的快速发展,人口中老年人比重日益上升,老年乳腺癌的发病率在逐年增加,流行病学提示美国年龄在60岁及以上的乳腺癌患者占有所有新发现乳腺癌患者的比率约 $\geq 50\%$ [1]。我国已成为全球老年人口最多的国家之一,在国内,2008年55~69岁妇女乳腺癌的发病率约60/10万,所有乳腺癌患者中 ≥ 65 岁的患者占16.6%,预计到2030年 ≥ 65 岁患者的比例将增至27% [2]。老年乳腺癌患者多伴有重要器官功能衰退、全身伴随疾病多、对治疗耐受力差、术后辅助化疗的获益不明显[3]等特点,比如其身体肝功、肾功等各项机能较年轻患者下降,临床上大多数老年人伴有高血压、糖尿病、心脏病、脑血管疾病等基础疾病,因此对于手术、放疗或化疗的耐受性较差或不能耐受上述治疗。国内外学术界对“老年乳腺癌”的定义很不一致,以 ≥ 65 岁定义居多。故本次讨论以年龄 ≥ 65 岁为老年乳腺癌的界限,对于目前的研究热点及其进展进行简单的描述与总结,期望为老年乳腺癌的治疗提供参考依据。

2. 临床特点

2.1. 生物学特性

由于老年人卵巢萎缩,雌激素分泌减少,乳腺腺体萎缩,故乳腺无痛性肿块是老年乳腺癌患者最常见的临床表现,王祥宇等人[4]在一项研究中发现1064名老年乳腺癌患者中有982例(92.4%)的患者以乳房肿物为首发症状,这与赵卫红等[5]学者在一项纳入了280例70岁以上的老年乳腺癌患者的研究中显示的92.5%患者以乳房肿物为首发症状的结论基本一致。肿块质硬、边界不清、活动差、表面不平,可伴有肌肉和皮肤浸润的征象。严珊珊等人[6]在一项纳入2003年1月至2012年12月73例接受住院治疗I~III期 ≥ 65 岁乳腺癌患者的回顾性研究中指出:老年乳腺癌患者大部分为肿瘤 ≤ 2 cm、组织学分级为低级别、腋窝淋巴结阴性、雌激素受体和孕激素受体及Her-2阴性表达,具有肿瘤生物学特性较好等特点,在单因素研究分析中发现原发肿瘤的大小、Her-2表达情况和腋窝淋巴结转移均与乳腺癌预后密切相关。一般认为其生物学行为比较温和,预后相对较好。

2.2. 生理学特性

在临床上可以发现大多数老年乳腺癌患者都伴有高血压、糖尿病、冠心病或脑血管疾病等内科基础疾病,这些疾病可能会影响老年乳腺癌患者对于治疗方式的选择,例如外科手术、化疗、放疗及分子靶

向治疗等。国外一位名叫 Gennari R 的学者等人的研究显示, 在 992 例 70 岁以上老年乳腺癌患者中, 有 87% 左右的患者均伴有内科基础疾病, 其中伴有 3 种以上内科合并症的患者约占 44% [7]。除此之外, 老年乳腺癌患者随着年龄的增长, 多伴有重要器官功能衰退、全身基础疾病多[3], 因此, 他们对于各种治疗方式的耐受性都会较年轻患者稍差。

3. 病理特点

有报道显示, 老年乳腺癌患者病理类型中浸润性非特殊癌占 70%, 且以浸润性导管癌为主[8], 其次是浸润性特殊型癌, 其中以乳头状癌和粘液癌较为多见。老年患者各项器官机能退化, 新陈代谢减慢, 肿瘤细胞分化较好, 乳腺癌周围的组织新生血管较少, 故肿瘤细胞生长一般比较缓慢, 病情发现较年轻患者也较慢, 因此出现腋窝淋巴结转移的情况较少。

4. 诊断和筛查

对于老年乳腺癌的诊断一般不难, 如果老年人发现乳房上出现无痛性肿块, 质硬, 边界不清, 伴有乳头固定、溢液, 无论有无腋窝淋巴结增大, 均应考虑到乳腺癌的可能。X 线钼靶摄片、B 超等检查可帮助诊断, 必要时行肿物针吸细胞学穿刺活检或肿物切除活检, 以明确诊断。中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版) [9]提出: 对于乳腺癌影像学筛查的终止年龄, 大部分国外群体筛查都推荐把 65~70 岁作为筛查的上限, 但是, 老年人乳腺癌的发病率仍然较高, 因此认为老年人是否停止筛查需要考虑个人的身体健康状况、预期寿命及各种合并症情况。如果合并症多, 预期寿命有限, 则可适当减免乳腺癌筛查, 因此对于 70 岁以上老年人可以考虑机会性筛查。除此之外, 与年轻患者一样, 对老年患者的个人和家族癌症史进行回顾是必要的, 以便适当地将患者转诊进行遗传学咨询, 以评估遗传易感性。

5. 治疗方式

5.1. 外科手术

迄今为止, 对于改善乳腺癌患者生活质量和延长生存期最有效的治疗手段之一是外科手术, 但由于老年乳腺癌患者多伴有不同程度地内科基础疾病, 健康状况较差, 同时也给手术和麻醉增加了风险, 故应遵循个体化原则, 根据患者本人意愿、全身实际情况和肿瘤特性等决定其采用哪种治疗方式比较合适。目前在各种综合治疗方式中, 仍然以外科手术为主, 包括乳腺癌改良根治术、乳腺癌单纯乳房切除术、乳腺癌局部扩大切除术、姑息性肿物切除术及腋窝淋巴结清扫术等, 特别是保乳手术在老年早期乳腺癌患者中应用广泛, 相对于改良根治术和单纯乳房切除术, 保乳术不仅手术创伤较小, 在形体上美容效果好, 而且在术后满意度和心理接受程度方面均较高。综合分析患者病史、临床表现、肿瘤特点及评估患者心肺功能等后, 在充分做好围手术期准备的前提下, 老年乳腺癌患者是可以根据病情和个人身体耐受情况接受外科手术的。

5.2. 化疗

临床在应用新辅助化疗术前治疗时, 一方面要追求强效的抗肿瘤作用, 另一方面要尽量降低药物毒性, 提高患者的用药安全性及机体耐受性[10]。新辅助化疗是常用治疗手段, 通过化疗控制肿瘤发展或降低病理分级, 为手术根治创造有利条件。有助于老年患者对化疗的耐受性较差, 临床选择化疗药物需慎重。目前, 临床多选择蒽环类及紫杉类药物作为新辅助化疗首选药物, 但蒽环类药物有心脏毒性。与其他年龄段人群比较, 老年患者患有心血管疾病的情况非常明显, 所以导致使用受限。与蒽环类药物进行比较, 紫杉类药物治疗后, 患者发生心脏毒性的风险下降, 成为老年乳腺癌患者的主要化疗药物[11] [12]。

临床研究显示,紫杉醇作为新辅助化疗药物可提升抗肿瘤效果,延长生存时间[13]。也有研究显示,紫杉醇辅助内分泌治疗可改善乳腺癌预后[14]。

5.3. 放疗

放射治疗是乳腺癌综合治疗的重要组成部分,对于术后的放疗,目的是降低术后的局部复发率。单纯手术的高复发率(10%到 40%)表明仅有的两种合适的治疗方法是改良根治术和 BCS (保乳手术)加辅助放疗。老年女性乳腺癌患者局部复发的风险较年轻患者相对低一些,在保留乳房手术基础上对患者行放射治疗能获得和全切手术相同的生存率与局部复发率[15]。在 2020 版 NCCN 指南建议特定的老年乳腺癌患者可不进行辅助放疗,其中就包括 70 岁及以上, T1 期,淋巴结阴性,切缘阴性,激素受体阳性,并接受辅助内分泌治疗的乳腺癌患者[16]。因此对于一些患者可无需进行放射治疗,就可能取得比较满意的疗效,这也需要进一步研究来证实。对于接受保乳手术的老年患者,术后进行放疗能够有效降低肿瘤局部复发率,但是对于年龄在 70 岁以上的低危患者术后是否需要接受放疗,应综合患者个人病情、耐受程度和健康状况等酌情考虑。

5.4. 分子靶向治疗

它主要是通过药物准确地定向攻击具有特定致癌突变位点的肿瘤细胞而不损伤周围正常组织的方法,达到最大限度杀死肿瘤细胞效果,并且可以明显降低复发风险、延长患者生存期。近年来,由于人们对发生乳腺癌的分子机制的认识逐步加深,乳腺癌的分子靶向治疗目前已成为学者们临床研究的热点,为乳腺癌患者提供了另一种治疗方法,其临床应用显著提高了乳腺癌的治疗效果[17],并改善了患者的生活质量。如今用于治疗乳腺癌较为普遍的靶向药物是一类针对于抗 Her-2 基因的单克隆抗体——曲妥珠单抗或帕妥珠单抗,其通过将自己附着在 Her-2 基因上来阻止人体表皮生长因子在 Her-2 上的附着,干扰 Her-2 受体信号传导途径,从而阻断癌细胞的生长,而且还可以刺激自身的免疫细胞去摧毁癌细胞[18]。有研究发现患者在术后进行辅助化疗的前提下,后续接受曲妥珠单抗的治疗,这种治疗方式不但可以增强抗癌效果,而且能够明显改善复发或发生远处转移的风险,这对于提高患者无瘤生存率效果理想[19]。

5.5. 内分泌治疗

相对于年轻患者,老年乳腺癌患者有较好的生物学特征及预后,他们常表现为激素受体阳性,对乳腺癌内分泌治疗较为敏感。内分泌治疗具有给药方便,不良反应较少,疗效持久,费用低等优点,因此内分泌药物在老年乳腺癌患者治疗中的应用越来越多。常用的内分泌药物主要包括 3 类,常首选他莫昔芬,价格便宜,疗效可靠。在他莫昔芬治疗失效后可改用的药物有 2 类,一类是芳香化酶抑制剂,如阿那曲唑、来曲唑等,另一类是孕激素药物,如甲羟孕酮和甲地孕酮等。对不宜手术治疗的老年乳腺癌患者,若雌激素受体阳性,可考虑单纯性内分泌治疗。在 Lancet 上的一篇包括有 37,000 例患者的 55 个临床试验结果的荟萃分析[20],得出的明确结论是:激素受体阳性的乳腺癌患者术后服用 5 年他莫昔芬治疗,其复发率减少 47%,死亡率可减少 26%,且药物疗效与患者年龄、是否绝经、淋巴结是否有转移及既往是否曾接受化疗等情况无明显关联。因此,他莫昔芬成为了乳腺辅助内分泌治疗比较常用的药物。

近年来,随着临床研究的增多,便出现了第三代芳香化酶抑制剂,例如阿那曲唑、来曲唑、依西美坦等,并且开展了多项大型临床研究,如 IES-31、BIG1-98、ATAC、MA-17 等,其证实对于绝经后早期乳腺癌,术后 5 年使用第三代芳香化酶抑制剂的疗效较使用 5 年他莫昔芬患者效果显著;已经服用他莫昔芬 2~3 年的患者,在换用依西美坦或阿那曲唑,并且用满 5 年之后的疗效优于单纯口服他莫昔芬 5 年的患者;对于已经口服他莫昔芬达到 5 年的患者来说,连续 5 年来曲唑后的疗效比不使用者较好[21]。因此对于老年乳腺癌患者来说,选择传统的他莫昔芬还是第三代芳香化酶抑制剂,既要考虑疗效,也要

根据患者自身情况考虑用药安全性。

6. 总结与展望

人口的快速老龄化导致了目前老年乳腺癌患者数量逐年增加,并且在接受长期治疗的乳腺癌患者中,多数研究发现治疗后患者出现副作用的比例也逐渐上升,引起这类人群数量也有所增加。如今,患有乳腺癌的老年妇女面临的首要问题是,她们没有像年轻妇女那样从治疗进步中获得同样的好处。老年人乳腺癌的治疗往往不同于年轻妇女的治疗,这种结果上的差异突出了对研究的巨大需求,特别是对患有乳腺癌的老年妇女的研究,以指导关于最有效治疗方案的知情决定。需要新的研究设计来填补这些知识空白,最终为老年乳腺癌患者提供基于证据的“个性化”治疗方案以改善其生活质量。

参考文献

- [1] Richardson, L.C., Henley, S.J., Miller, J.W., *et al.* (2016) Patterns and Trends in Age-Specific Black-White Differences in Breast Cancer Incidence and Mortality—United States, 1999-2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **65**, 1093-1098. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6540a1>
- [2] Fan, L., Strasser-Weippl, K., Li, J.J., *et al.* (2014) Breast Cancer in China. *The Lancet Oncology*, **15**, e279-e289. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70567-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70567-9)
- [3] 王永南, 李文萍, 于海云, 万舰. 老年乳腺癌术后辅助化疗对预后的影响[J]. 岭南现代临床外科, 2017, 17(2): 198-201.
- [4] 王祥宇. 老年女性乳腺癌的临床病理特征及预后分析[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.
- [5] 赵卫红, 徐兵河, 李青, 等. 70 岁以上老年女性乳腺癌患者的特点和预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2006(5): 385-388.
- [6] 严珊珊, 王永南. 老年乳腺癌的临床病理特点和预后的特点[J]. 岭南现代临床外科, 2019(6): 689-693.
- [7] Gennari, R., Curigliano, G., Rotmensz, N., *et al.* (2004) Breast Carcinoma in Elderly Women: Features of Disease Presentation, Choice of Local and Systemic Treatments Compared with Younger Postmenopausal Patients. *Cancer*, **101**, 1302-1310. <https://doi.org/10.1002/cncr.20535>
- [8] 蔡建强, 等. 65 岁以上老年乳腺癌的治疗和预后[J]. 癌症杂志, 2000, 15(2): 179-183.
- [9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.
- [10] 李晓红. 紫杉类药物用于老年乳腺癌患者新辅助化疗疗效及不良反应分析[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(15): 74-76.
- [11] 曹原, 高军. 紫杉类药物新辅助治疗老年乳腺癌的疗效及不良反应分析[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(9): 1485-1487.
- [12] 黄波, 林建山, 袁园园. 老年乳腺癌治疗中紫杉类药物新辅助治疗的疗效及不良反应[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(17): 188-190.
- [13] 谢意程, 张海良. 老年乳腺癌治疗中紫杉类药物新辅助治疗的疗效及不良反应研究[J]. 北方药学, 2022(9): 138-140.
- [14] 吕锋, 黄小娥, 鲁科斌. 蒽环类与紫杉类联合新辅助化疗治疗早期或局部晚期乳腺癌的疗效及对患者 ER, PR 和 Her-2 的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(3): 195-197.
- [15] 孟凡军, 陈育标, 庄梅生. 早期乳腺癌保留乳房手术后全乳腺大分割与常规分割放疗的疗效和毒副反应比较[J]. 海南医学, 2017, 28(12): 2024-2025.
- [16] Gradishar, W.J. and Anderson, B.O. (2020) Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, **18**, 452-478.
- [17] 徐兵河. 乳腺癌靶向治疗的临床进展和未来[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(13): 625-629.
- [18] 汪霖. 人类表皮生长因子受体 2 阳性肿瘤靶向药物研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2016, 30(3): 266-270.
- [19] Daniels, B., Kiely, B.E., Tang, M., *et al.* (2019) Trastuzumab Use in Older Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Outcomes and Treatment Patterns in a Whole-of-Population Australian Cohort (2003-2015). *BMC Cancer*, **19**, 909. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6126-y>

- [20] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (1998) Tamoxifen for Early Breast Cancer: An Overview of the Randomized Trials. *The Lancet*, **351**, 1451-1467. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11423-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11423-4)
- [21] 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[J]. 临床药物治疗杂志, 2006, 4(2): 21-25.