

老年性乳腺癌临床特点及相关治疗研究进展

程璇, 吴耀禄

延安大学附属医院腺体血管外科, 陕西 延安

收稿日期: 2021年11月2日; 录用日期: 2021年11月21日; 发布日期: 2021年12月3日

摘要

随着世界老龄化程度的日益严重, 老年乳腺癌患者所占比例逐渐增加, 对其治疗也逐渐引起重视。但是与非老年性乳腺癌患者相较, 老年性患者的合并症、脏器功能状况、年龄等众多因素等都可以对其生存情况及治疗选择产生影响。目前针对老年性乳腺癌患者的治疗没有明确的循证医学证据, 大多是根据总人群的乳腺癌治疗指南结合临床医生的经验进行治疗。本文从老年性乳腺癌的临床病理特点、诊疗进展两大方面进行讨论, 以期加深对老年性乳腺癌的认识及了解治疗方面的研究进展。

关键词

老年性乳腺癌, 病理特点, 治疗

Research Progress on Clinical Features and Related Treatment of Senile Breast Cancer

Xuan Cheng, Yaolu Wu

Department of Glandular Vascular Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 2nd, 2021; accepted: Nov. 21st, 2021; published: Dec. 3rd, 2021

Abstract

With the increasing degree of aging in the world, the proportion of senile breast cancer patients gradually increases, and its treatment is gradually taken seriously. However, compared with non-senile breast cancer patients, the complications, organ function, age and many other factors of senile patients can have an impact on their survival status and treatment choice. At present, there is no clear evidence-based medical evidence for the treatment of senile patients with advanced breast cancer, mostly based on the breast cancer treatment guidelines of the total population combined with the experience of clinicians. This paper discusses the clinicopathological characteristics and progress of senile breast cancer in diagnosis and treatment, in order to deepen the un-

Understanding and the research progress of senile breast cancer.

Keywords

Senile Breast Cancer, Pathological Characteristics, Treatment

Copyright © 2021 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

乳腺癌目前已经成为世界范围内发病率最高的女性恶性肿瘤, 发病率一直呈上升趋势。根据最新数据统计, 2020 年全球乳腺癌新发病例 226 万例, 排名第一, 中国新发病例约 42 万例, 位居榜首[1] [2]。我国已经进入老年社会, 预计到 2033 年, 我国的老年人口占比将上升到 25.4%, 至 2050 年, 我国老年人口将上升到 33.33% [3]。随着我国人口的老龄化程度逐渐加深, 老年性乳腺癌发病率逐年增高, 在大多文献中, 老年乳腺癌通常是指 65 岁及以上的乳腺癌患者, 但各研究的具体纳入年龄存在差异[4]。老年人自身状况复杂, 对老年性乳腺癌的治疗缺乏循证医学证据。故该综述从老年性乳腺癌的临床病理特点及治疗两大方面进行讨论, 以加深对老年性乳腺癌的认识及了解治疗方面的研究进展。

2. 病理学特点

乳腺癌是依据 HER-2、ER、PR 及 Ki-67 的表达情况, 分为四种分子分型。HER-2 是一种跨膜糖蛋白, 由原癌基因 C-erbB-2 编码, 具有受体酪氨酸激酶活性。在正常细胞内, HER-2 蛋白起到将生长信号从细胞外运送至细胞内的作用, 从而促进细胞进行正常的生长和分裂活动。ER 是一种蛋白质分子, 存在于靶器官的细胞内, 能够与激素发生特异性结合, 形成激素 - 受体复合物, 使激素能够发挥其生物学效应, 其蛋白质在翻译后短暂位于胞浆, 扩散到细胞核的雌激素与其核受体结合后会引发基因调控机制出现, 对下游的基因转录进行调控。PR 是核受体超家族成员之一, 是雌激素与雌激素受体结合诱导后所得到的产物, 其合成必须以雌激素作为起始因子, 在介导与调节卵巢、子宫、乳腺等方面的功能和生殖活动中具有重要的意义。Ki-67 是乳腺癌细胞增殖指数标志物, 已经被证实为乳腺癌的独立预后因素, 其与患者预后呈现负相关[5]。

在分子类型上, 宋延辉等[6]研究 70 岁以上老年人乳腺浸润性癌临床病理特征, 发现老年性乳腺癌类型以非特殊类型浸润癌占绝大多数, 分级程度以 2 级为主, 病理分期以 T2 为主, ER、PR 阳性率高, Her-2 阳性率低。国外的一些学者研究发现: 老年性乳腺癌患者 ER、PR、Ki-67、Her-2 较低表达、p53 突变频率较低以及 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白的过表达[7] [8] [9] [10]。而根据圣安东尼奥乳腺癌数据库和监测、流行病学和最终结果登记进行统计学分析表明, 65 岁以下、65~74 岁和 85 岁以上的乳腺癌患者 ER 阳性率分别为 83%、85%、91%, 老年患者乳腺癌雌激素水平阳性率更高[11]。方谭玮等[12]学者对于 103 例老年性乳腺癌(65 岁及以上乳腺癌患者)患者的病理分子特征进行统计学分析, 发现 HER-2、ER、PR、Ki67 和 P53 蛋白阳性表达率分别为 17.5%、64.1%、54.4%、70.9%和 66.0%; HER-2 和 P53 阳性表达率与临床分期、有无淋巴结转移有关; Ki67 阳性表达率与临床分期有关, 与肿瘤大小和有无淋巴结转移无关; HER-2、P53、ER 和 PR 阳性表达率与肿瘤大小无关。病理类型上, Tang S-W 等研究发现老年性乳腺癌(65 岁及以上乳腺癌患者)主要由侵袭性导管癌构成占 76%, 导管原位癌占 10.0%, 而浸润性小叶癌占 5.6% [13]。

总体而言, 老年性乳腺癌具有较好的生物学行为。雌激素水平阳性率更高, 但在 HER-2、P53 等分子表达研究结果不一致。在病理学类型上, 组织学低危类型的比例更高。

3. 治疗决策评估

老年性乳腺癌患者的治疗中, 医生在进行临床决策时主观上会使得年龄成为一个重要因素。但在一些研究中提示[14]: 年龄不应指导治疗决策。因此, 能否客观地评估出老年患者适合哪种治疗方案是很有价值的。目前已经开发出了许多评估工具来帮助临床医生确定哪些老年患者将受益于辅助化疗, 例如体力状态(Karnofsky, KPS), 但是 KPS 的评估缺乏全面性, 在这种情况下, 美国内科医师学会老年病学分会提出了老年综合评估指标(comprehensive geriatric assessment, CGA)。CGA 中包括功能、共病、营养、药物、社会经济问题和老年综合征的评估[15]。

Kalsi T 等[16]设计了一项关于对 70 岁以上化疗耐受情况进行 CGA 与否的前瞻性队列对照研究, 共有 135 名参与者(70 名对照组, 65 名干预组)。根据队列之间的差异(年龄、共病、转移性疾病和初始剂量减少)调整结果。干预组中更多的参与者按计划完成治疗, 需要的治疗方案修改少(43.1%:68.6%)。该研究表明, 干预组按计划完成治疗, 更少的需要治疗方案修改。接受 CGA 的老年人按计划完成治疗比例更高。

国际老年肿瘤学会(SIOG)指南推荐, 对老年癌症患者(定义为 65 岁或以上)应常规行 CGA, 若可耐受, 均应根据肿瘤的生物学特征行标准治疗[17]。在实际临床工作中对病人进行 CGA 可以增加老年乳腺癌患者从临床治疗中的获益。

4. 化学治疗

年龄是肿瘤发展的主要危险因素, 大约 40%的乳腺癌是在 65 岁以上的患者中诊断的[18]。老年性乳腺癌患者对于化疗药物的耐受性明显下降但是过早停药会对生存率产生负面影响。因为老年性乳腺癌患者本身的特点, 对此类人群化疗临床研究较少, 尤其是对于基础疾病多, 体质较差的患者, 故而缺乏足够的循证证据来指导老年患者的最佳辅助治疗。目前对于老年性乳腺癌患者的治疗决策主要基于回顾性研究、大型随机试验中的亚组分析和专家意见。

Muss HB 等[19]对 6642 名患者进行化疗后血液毒性反应及其他副反应进行分析, 在多变量因素分析中发现: 老年(65 岁及以上)患者(年龄)发生 4 级血液学毒性、因毒性而停止治疗或死于急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征的可能性显著增加。但是对于 65 岁以上的进行化疗的老年乳腺癌患者来说, 复发率降低 42%, 总死亡率降低 27%。Zanuso V 等[20]学者进行了一项回顾性队列研究评估了其化疗减量/暂停与无进展生存率的相关性。这项研究共纳入 128 名女性(中位年龄: 71 岁)。结果提示 19 例患者出现心脏毒性, 23 例患者化疗剂量减少, 14 例出现过早中断。剂量减少或者中断与无进展生存期相关。研究表明: [19][20]由于副作用而减少或者停止化疗影响了近 30%的患者, 可能会恶化结果。因此对于老年乳腺癌患者而言, 化疗的毒副作用风险虽然是不可规避的, 但是化疗确实可以降低患者的复发率及死亡率。

CALGB-49907 研究[21]中 65 岁以上的患者被随机分配到标准环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶(CMF)化疗或阿霉素/环磷酰胺(AC)化疗或卡培他滨单药治疗。随访 3 年, 卡培他滨的无复发生存率和总生存率低于 CMF 或 AC 化疗。一些随机研究以及 EBCTCG 荟萃分析表明, 化疗的益处是在雌激素受体阴性的肿瘤中更为明显[22]。

美国肿瘤研究 9735 试验是将标准的 AC 方案与多西紫杉醇联合环磷酰胺(TC)方案进行比较, 该研究中年龄 > 65 岁的老年患者占 16%, 其 7 年随访结果提示: 在 7 年的中位随访中, TC 和 AC 之间的 DFS 差异显著(81%:75% $P = 0.033$), TC 方案优于 AC, 激素受体状态或 HER-2 状态与治疗之间没有相互作用[23]。

有研究证明[24], 传统蒽环类药物可导致心衰等严重心脏事件, 其中年龄、现存或既往心功能不全、高血压、糖尿病、冠心病、蒽环类累积剂量和使用间隔时间是重要的危险因素。另外, 蒽环类对老年乳腺癌患者的骨髓抑制更为严重, 与年轻乳腺癌患者(21%)比较老年乳腺癌患者(32%)发生 3~4 度骨髓抑制, 具有显著性差异。

根据目前研究分析, 老年患者对于化疗药物的副反应更为明显, 但是化疗增加可以老年患者的生存率, 单纯因为副反应而拒绝化疗是不可取的。标准的化疗方案是明显优于卡培他滨单药治疗的, 并且激素受体阴性的老年性乳腺癌患者更能从化疗中获益。对于无明显心脏疾患的患者, 其首选蒽环类药物治疗, 如果伴有心脏疾患, 则可以选择 CMF 等方案替代蒽环方案。

5. 内分泌治疗

对于 ER、PR 阳性乳腺癌, 辅助全身治疗应包括用他莫昔芬或芳香化酶抑制剂进行内分泌治疗。NSABP-B14 实验显示, 在雌激素受体阳性乳腺癌的辅助治疗中使用他莫昔芬 5 年, 在无病生存率、远处无病生存率和 10 年随访的总生存率方面具有显著优势[25]。老年性乳腺癌患者处于绝经后状态, 绝经后女性雌激素的主要来源是依靠体内的芳香化酶作用于睾酮转化为雌酮的酶, 使芳香化酶抑制剂(AIs)成为绝经后乳腺癌妇女激素治疗的首选药物[26]。

一项对 31,920 名雌激素受体阳性的绝经后早期乳腺癌妇女内分泌治疗的荟萃分析提示[27], 使用芳香化酶抑制剂的 10 年乳腺癌死亡率低于他莫昔芬。芳香化酶抑制剂可将复发率降低约 30%。服用芳香化酶抑制剂 5 年与 5 年服用他莫昔芬相比, 可降低 10 年乳腺癌死亡率约 15%; 与不进行内分泌治疗相比, 可降低约 40%。使用芳香化酶抑制剂的子宫内膜癌少于他莫昔芬但骨折更多。

就内分泌治疗方面, 对于老年性乳腺癌患者, 芳香化酶抑制剂应作为首选, 但是其骨质丢失的不良事件应引起重视, 因此治疗期间应常规补充维生素 D、钙剂, 改善生存质量[28]。

6. 放疗

放疗是乳腺癌局部治疗中重要的方案之一, 尤其对于采取保乳手术的患者, 术后常规使用放疗。

在 PRIME II 研究中[29], 将 1326 名 65 岁或以上的低风险(激素受体阳性、腋窝淋巴结阴性、最长 3 厘米处的 T1-T2 值以及边缘清晰; 3 级肿瘤组织学或淋巴血管侵犯, 但不是两者都允许)早期乳腺癌女性患者, 随机分配到无放疗($n = 668$)或全乳腺放疗($n = 658$)进行随机对照实验。5 年中位随访研究结果显示: 接受全乳放疗的妇女的同侧乳腺肿瘤复发率为 1.3%, 未接受放疗的妇女为 4.1%。5 年内同侧乳腺肿瘤复发的绝对风险降低了 2.9%。未接受放疗的女性 5 年无乳腺癌生存率为 94.5%, 接受全乳腺放疗的女性为 97.6%; 差异主要归因于同侧乳腺肿瘤复发。但两个治疗组的 5 年总生存率相同。Stueber TN 等分析了 2001 年至 2009 年间在 17 家德国认证乳腺癌中心接受治疗的 2384 名 70 岁及以上的早期乳腺癌患者。认为接受保乳术治疗的 70 岁及以上的低风险早期乳腺癌患者, 在无复发和肿瘤相关生存率方面, 乳房照射似乎没有显著益处。5 年内复发率 $< 3%$ [30]。

放疗确实会降低同侧乳腺肿瘤复发风险, 但对于低危的早期乳腺癌老年患者, 辅助放疗对预后益处是有限, 保乳术后可不行放疗。

7. 抗 HER-2 靶向治疗

HER-2 阳性乳腺癌术后应用曲妥珠单抗治疗 1 年可以明显改善 DFS, 但是曲妥珠单抗有非常显著的毒性。目前认为曲妥珠单抗在心脏内阻断 ErbB4/HER-4 的配体神经调节蛋白-1 (NRG-1)的作用被认为起主要作用[31]。该副反应极大地影响了曲妥珠单抗在老年性乳腺癌患者治疗上的应用。

在一项关于评估标准化疗加或不加曲妥珠单抗治疗转移性乳腺癌的试验中[32], 将入组人群分为四组, 分别为: 1) 接受蒽环类、环磷酰胺和曲妥珠单抗治疗的患者(平均年龄 54 ± 10.3 岁, 范围 27~76 岁); 2) 仅接受蒽环类和环磷酰胺治疗的患者(平均年龄 54 ± 10.1 岁, 范围 25~75 岁); 3) 接受紫杉醇和曲妥珠单抗治疗的妇女(平均年龄 51 ± 11.5 岁, 范围 25~77 岁); 4) 仅接受紫杉醇治疗的患者(平均年龄 51 ± 11.0 岁, 范围 26~73 岁)。研究发现 NYHA III 级或 IV 级心功能障碍的百分比四组分别为: 16%、3%、2%、1%。同样在 NSABP B-31 试验和 NCCTG N9831 试验的联合分析中, 也评估了曲妥珠单抗与紫杉醇联合应用于蒽环类药物(阿霉素)和环磷酰胺后的疗效和安全性, 曲妥珠单抗或对照组的充血性心力衰竭发生率分别为 3.8%:1.3%和 2.3%:0.9%, 老年患者因自身特点, 在该曲妥珠单抗临床试验的纳入比例低。然而, 在这些研究中, 发现年龄易导致曲妥珠单抗的心脏毒性[33] [34]。

老年性乳腺癌患者确实可以通过抗 HER-2 治疗获益。在治疗过程中, 要特别关注患者心脏功能的改变, 比如定期检测心脏左室射血分数等指标, 如果出现快速下降或者某特定阈值, 需要考虑改变治疗方案。

8. 手术治疗

虽然乳腺癌为全身性疾病, 但手术治疗是延长乳腺癌患者生存期最有效的治疗手段。考虑到老年性乳腺癌患者手术耐受性差, 因此老年性乳腺癌患者手术治疗的评价不同。目前最常用的手术方案是保乳术 + 前哨淋巴结活检以及乳腺癌改良根治术。

孙金波将 76 例保乳术联合前哨淋巴结活检与改良根治术进行疗效比较发现保乳术联合前哨淋巴结活检组其手术时间、引流时间、住院时间、术中出血量、总引流量均少于对照组, 差异均有统计学意义; 观察组患者术后对乳房美观效果的满意度明显高于对照组患者, 差异有统计学意义; 观察组皮瓣坏死、皮下积液、患侧上肢水肿、脂肪液化等并发症发生率低于对照组, 差异有统计学意义[35]。

由于乳腺癌老年患者身体各项机能正在逐渐衰退, 手术后恢复较慢, 因此需要选择一种治疗创伤较小, 更利于其术后恢复的手术方法。保乳手术联合前哨淋巴结活检即可减轻手术治疗对患者造成的创伤, 促进老年患者快速恢复打下基础[36] [37]。

9. 结语

随着预期寿命的延长和中国老年人口的增长, 乳腺癌的老龄化也逐年明显, 因此老年性乳腺癌患者的预防、筛查和治疗需要得到更多的关注。老年性乳腺癌的生物学行为具有惰性, 激素受体阳性率更高。进行治疗时应该进行老年综合评估指标, 尽量避免治疗过程中的减量及终止既定治疗方案。化疗上目前仍建议行标准的治疗方案。内分泌治疗以芳香化酶抑制剂为主, 但在使用该药物时关注骨质情况。对于低危患者放疗的获益是有限的。靶向治疗仍是 HER-2 阳性患者首选治疗方案, 但基于老年性乳腺癌患者特点, 要重视心脏情况的变化。年龄并不是决定能否手术的唯一因素, 应全面评估手术价值。

基金项目

普通项目: 延安大学附属医院(2021 年度)科学技术研究发展计划项目

基金编号: (2021PT-22)

基金名称: 延安大学附属医院规范化诊疗中心建设

负责人: 吴耀禄

参考文献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.

- [2] 师金, 梁迪, 李道娟, 等. 全球女性乳腺癌流行情况研究[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(9): 683-690.
- [3] 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(13): 668-674.
- [4] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2011) Relevance of Breast Cancer Hormone Receptors and Other Factors to the Efficacy of Adjuvant Tamoxifen: Patient-Level Meta-Analysis of Randomised Trials. *Lancet*, **378**, 771-784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
- [5] Le Masters, T., Madhavan, S.S., Sambamoorthi, U., Hazard-Jenkins, H.W., Kelly, K.M. and Long, D. (2018) Receipt of Guideline-Concordant Care among Older Women with Stage I-III Breast Cancer: A Population-Based Study. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 703-710. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.7004>
- [6] 宋延辉, 李晶, 吴涛, 冯晓冬, 罗丕福, 狄方. 70 岁以上老年人乳腺浸润癌的临床病理分析[J]. 广东医学, 2019, 40(S1): 320-321+324.
- [7] Pappo, I., Karni, T. and Sandbank, J. (2007) Breast Cancer in the Elderly: Histological, Hormonal and Surgical Characteristics. *Breast*, **16**, 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2006.05.007>
- [8] Syed, B.M., Green, A.R. and Paish, E.C. (2013) Biology of Primary Breast Cancer in Older Women Treated by Surgery: With Correlation with Long-Term Clinical Outcome and Comparison with Their Younger Counterparts. *British Journal of Cancer*, **108**, 1042-1051. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.601>
- [9] Wedding, U. and Höffken, K. (2003) Care of Breast Cancer in the Elderly Woman—What Does Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) Help? *Supportive Care in Cancer*, **11**, 769-774. <https://doi.org/10.1007/s00520-003-0537-6>
- [10] Gennari, R. and Audisio, R.A. (2008) Breast Cancer in Elderly Women. Optimizing the Treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*, **110**, 199-209. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9723-4>
- [11] Holmes, C.E. and Muss, H.B. (2003) Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in the Elderly. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **53**, 227-244. <https://doi.org/10.3322/canjclin.53.4.227>
- [12] 方谭玮, 俸瑞发, 陈威. 老年乳腺癌组织中表皮生长因子受体 2、雌激素受体、孕酮受体、P53 和 Ki67 的表达及其临床意义[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(2): 173-176.
- [13] Tang, S.W., Parker, H., Winterbottom, L., Hassell, K., Ellis, I.O., Morgan, D.A. and Cheung, K.L. (2011) Early Primary Breast Cancer in the Elderly—Pattern of Presentation and Treatment. *Surgical Oncology*, **20**, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2009.07.004>
- [14] Wallwiener, C.W., Hartkopf, A.D. and Grabe, E. (2016) Adjuvant Chemotherapy in Elderly Patients with Primary Breast Cancer: Are Women ≥ 65 Undertreated? *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **142**, 1847-1853. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2194-4>
- [15] Parks, R.M., Lakshmanan, R. and Winterbottom, L. (2012) Comprehensive Geriatric Assessment for Older Women with Early Breast Cancer—A Systematic Review of Literature. *World Journal of Surgical Oncology*, **10**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-88>
- [16] Kalsi, T., Babic-Illman, G. and Ross, P.J. (2015) The Impact of Comprehensive Geriatric Assessment Interventions on Tolerance to Chemotherapy in Older People. *British Journal of Cancer*, **112**, 1435-1444. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.120>
- [17] Decoster, L., Van Puyvelde, K. and Mohile, S. (2015) Screening Tools for Multidimensional Health Problems Warranting a Geriatric Assessment in Older Cancer Patients: An Update on SIOG Recommendations. *Annals of Oncology*, **26**, 288-300. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu210>
- [18] De Santis, C., Siegel, R. and Bandi, P. (2011) Breast Cancer Statistics, 2011. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 409-418. <https://doi.org/10.3322/caac.20134>
- [19] Muss, H.B., Berry, D.A. and Cirrincione, C. (2007) Cancer and Leukemia Group B Experience. Toxicity of Older and Younger Patients Treated with Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: The Cancer and Leukemia Group B Experience. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 3699-3704. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.9710>
- [20] Zanuso, V., Fregoni, V., Gervaso, L. (2020) Side Effects of Adjuvant Chemotherapy and Their Impact on Outcome in Elderly Breast Cancer Patients: A Cohort Study. *Future Science OA*, **6**, Article ID: FSO617. <https://doi.org/10.2144/foa-2020-0076>
- [21] Muss, H.B., Berry, D.A., Cirrincione, C.T. and Theodoulou, M. (2009) Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **360**, 2055-2065. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810266>
- [22] Berry, D.A., Cirrincione, C. and Henderson, I.C. (2006) Estrogen-Receptor Status and Outcomes of Modern Chemotherapy for Patients with Node-Positive Breast Cancer. *JAMA*, **295**, 1658-1667. <https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1658>
- [23] Jones, S., Holmes, F.A., O'Shaughnessy, J., et al., (2009) Docetaxel with Cyclophosphamide Is Associated with an

- Overall Survival Benefit Compared with Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 1177-1183. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.18.4028>
- [24] Karavasilis, V., Papadimitriou, C., Gogas, H., *et al.* (2016) Safety and Tolerability of Anthracycline-Containing Adjuvant Chemotherapy in Elderly High-Risk Breast Cancer Patients. *Clinical Breast Cancer*, **16**, 291-298.e3. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.12.001>
- [25] Fisher, B., Dignam, J. and Bryant, J. (1996) Five versus More than Five Years of Tamoxifen Therapy for Breast Cancer Patients with Negative Lymph Nodes and Estrogen Receptor-Positive Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, **88**, 1529-1542. <https://doi.org/10.1093/jnci/88.21.1529>
- [26] Santen, R.J. and Harvey, H.A. (1999) Use of Aromatase Inhibitors in Breast Carcinoma. *Endocrine-Related Cancer*, **6**, 75-92. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060075>
- [27] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2015) Aromatase Inhibitors versus Tamoxifen in Early Breast Cancer: Patient-Level Meta-Analysis of the Randomised Trials. *Lancet*, **386**, 1341-1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
- [28] 徐兵河, 张频. 绝经后早期乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗相关的骨安全管理中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(7): 554-558.
- [29] Kunkler, I.H., Williams, L.J. and Jack, W.J. (2015) PRIME II Investigators. Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Women Aged 65 Years or Older with Early Breast Cancer (PRIME II): A Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncology*, **16**, 266-273. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71221-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71221-5)
- [30] Stueber, T.N. and Diessner, J. (2020) Effect of Adjuvant Radiotherapy in Elderly Patients with Breast Cancer. *PLoS ONE*, **15**, e0229518. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229518>
- [31] Molinaro, M., Ameri, P., Marone, G., *et al.* (2015) Recent Advances on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Insights in Cardiac Dysfunction Induced by Antineoplastic Drugs. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 138148. <https://doi.org/10.1155/2015/138148>
- [32] Slamon, D.J., Leyland-Jones, B., Shak, S., *et al.* (2001) Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, **344**, 783-792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
- [33] Perez, E.A., Romond, E.H., Suman, V.J., *et al.* (2011) Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 3366-3373. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0868>
- [34] Romond, E.H., Jeong, J.H., Rastogi, P., *et al.* (2012) Seven-Year Follow-Up Assessment of Cardiac Function in NSABP B-31, a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel (ACP) with ACP Plus Trastuzumab as Adjuvant Therapy for Patients with Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 3792-3799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.0010>
- [35] 孙金波. 保乳联合前哨淋巴结活检治疗老年乳腺癌患者的疗效[J]. 中国医药指南, 2020, 18(22): 138-139.
- [36] 马辉. 保乳术联合前哨淋巴结活检在老年乳腺癌患者治疗中的应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(19): 4805-4806.
- [37] 陈军, 江强. 前哨淋巴结活检联合保乳手术治疗老年乳腺癌的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6151-6152.