

· 国外医学 ·

高龄乳腺癌患者的临床治疗策略

随着人口老龄化,高龄乳腺癌发病率增加,然而关于高龄乳腺癌治疗的有效性和不良反应方面的数据很少。为了明确高龄乳腺癌的临床治疗策略,Shachar 等于 2016 年 2 月在 *Journal of Oncology Practice* 上发表了题目为“Breast cancer in women older than 80 years”的一篇综述,作者在文章中强调了老年身心评估的角色以及它指导高龄早期和转移性乳腺癌治疗的意义。该文是 Shachar 等对通过 (octogenarian OR age 80 OR aged 80 OR 80 years) AND (breast cancer OR breast neoplasms) 等检索词且没有采用语言限制或应用其他过滤工具在 PubMed 和 Embase 上检索截至 2015 年 10 月的相关文章进行综述。现将该文摘译如下。

一、概要

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,发病率随着年龄的增加而增加。诊断乳腺癌的平均年龄为 61 岁,而大多数死于乳腺癌的女性平均年龄在 65 岁以上。公共卫生和医疗保健改善显著性延长了人的寿命,高龄老人(80 岁以上)人数迅速增加,现在美国高龄老人有 900 万。高龄老人的个体化治疗是复杂的,包括了明确的治疗目标和治疗价值,同时也要权衡风险,比如功能丧失和影响生活质量等治疗上潜在的风险。有关老年乳腺癌的循证治疗指南很少。临床试验数据主要来源于年轻患者,缺乏评估影响老年人生活质量的可能不良反应方面的信息。医师制定治疗方案应考虑患者的预期寿命和老年患者身心评估结果,而老年患者身心评估包括功能状态、合并症、认知、社会支持、营养状况和心理状态。此外,治疗决策还应权衡患者的治疗目标、偏好和价值。作者专注于 80 岁以上早期和转移性乳腺癌患者治疗中老年患者身心评估的作用。

二、老年患者身心评估和预期寿命评估

老年患者身心评估是从功能、认知、并存疾病、心理、社会支持和营养等多方面进行全面的评估,可作为老年乳腺癌患者治疗决策时一个很好的参考。老年患者身心评估是基础,能有效测评与老年化相关的关键问题。大量的数据显示,老年患者身心评估可以发现肿瘤学专家不常发现的主要问题,许多问题已经有效干预措施(如跌倒)。因此,老年乳腺癌患者开始治疗前要进行简单筛查和老年患者身心评估。体力状态(karnofsky performance status, KPS)对老年患者的全面功能估计是不足的。一项最近的研究中,984 例老年患者的 KPS 评分提示功能正常,但经过老年患者身心评估后大约 70% 的患者有一个主要功能缺陷,约 20% 有两个功能缺陷,这些功能缺陷可能影响到治疗的耐受性和疗效。

作者更喜欢使用癌症和老龄化研究小组(the Cancer and Aging Research Group, TCARG)的评估工具(www.mycarg.org)用于简短的老年患者身心评估,因为在临床试验和社区机构是可行的,而且它可以用来预测化疗相关的不良反应。

在制定治疗计划之前,也应为所有老年患者做一个预期寿命的评估。Cho 等开发了合并症-调整预期寿命的工具用于评估预期寿命。值得注意的是,对于 80 岁以上无或轻/中度合并症患者,平均期望寿命是 ≥ 5 年。老年患者身心评估所需要的相关因素也可用于验证模型(<http://eprognosis.ucsf.org>),估计预期寿命更为精确。这种模型可能比临床医师的格式塔预期寿命(gestalt of life expectancy)工具估计更好。

三、原发灶的管理

1. 乳腺癌的分子表型

乳腺癌是异质性疾病,治疗决策是基于分期、组织学亚型、核分化和分子表型。至少有 75% 的 80 岁以上患者是激素受体(hormone receptor, HR)阳性和 HER-2 阴性型,而其余的是更具侵袭性的三阴性和 HER-2 阳性型。

2. 初始内分泌治疗

80 岁以上患者大部分在诊断时即是 HR 阳性和 HER-2 阴性乳腺癌。少部分这类患者将有许多合并症和预期寿命仅有几年,这些患者能成功进行初始内分泌治疗。另外,这些 HR 阳性、HER-2 阴性的患者原发病灶不可切除时,更可能从新辅助内分泌治疗获益,使得肿瘤缩小,以便进一步行全乳切除术或保留乳房手术。在这种情况下优先使用芳香化酶抑制剂治疗,因其在老年人中不良反应小,与他莫昔芬相比不会增加血栓或子宫内膜癌的风险。一般来说,内分泌治疗可以控制肿瘤生长约 18~24 个月,这对于预期寿命短的患者是一个理想的治疗策略。虽然药物起效可能需要几个月或更长的时间,但许多患者将在整个生命周期中得到持续的疾病控制。

3. 手术

手术仍然是任何年龄阶段女性患者的标准治疗,除非他们无手术指征,或拒绝手术,或期望寿命短。80 岁以上患者通常对手术的耐受良好,并且并发症率低。在一项纳入 120 例 80 岁以上老年患者的研究中,32% 患者行单纯全乳切除术、27% 行保留乳房手术和 6% 行腋窝淋巴结清扫术,主要并发症(大部分为伤口愈合不良)发生率约 6%。大多数老年女性患者适合行保留乳房手术,肿瘤较小和腋窝临床评估阴性(体格检查和影像学检查阴性)的大部分患者不太可能从前哨淋巴结活组织检查中受益,因为前哨淋巴结活组织检查不可能改变治疗方案,临床评估腋窝淋巴结阳性的患者应考虑腋窝淋巴结清扫术。

4. 放射治疗

对于肿块较小(≤ 3 cm)、淋巴结阴性、HR 阳性且 HER-2 阴性、已行保留乳房手术和内分泌治疗的乳腺癌患者,不做乳腺放射治疗是可行的。不放射治疗对患者 OS 没有影响,但是与乳腺癌复发的高风险相关。一个随机试验研究显示,对于 T₁N₀M₀ 的 70 岁老年女性患者,均接受保留乳房手术和使用他莫昔芬内分泌治疗,术后无放射治疗组的局部区域复发率为 10%,而术后放射治疗组的局部区域复发率为 2%。两组的 10 年 OS 几乎是相同的,且大多数患者并非死于乳腺癌。对于 80 岁以上 HR 阴性且淋巴结阴性行保留乳房手术的乳腺癌患者,建议放射治疗,因为这些患者的局部区域复发多发生在诊断后的几年内。对于肿块较大的患者,特别是淋巴结受累的,放射治疗能提高生存率。然而,通常这些获益主要发生在诊断后的 5~10 年,对于预期寿命少于 5 年的患者获益极少或者没有获益,有几篇综述肯定放射治疗在老年患者中的作用。

5. 辅助全身治疗

在估计的预期寿命和进行老年患者身心评估后应与患者讨论辅助全身治疗的目标。内分泌治疗、化疗和抗 HER-2 靶向治疗的潜在价值最好通过在线模型评估[例如 Adjuvant! Online(www.adjuvantonline.com) 或 PREDICT tool(www.predict.nhs.uk/predict.html)]。PREDICT 模型也可评估 HER-2 阳性患者使用曲妥珠单抗克隆抗体后 OS 的绝对获益情况。但目前没有模型可以评估 80 岁以上的女性患者在全身辅助治疗中是否获益。因此,最重要是根据临床诊断和患者的愿望是作出治疗决策。辅助全身治疗的建议见表 1。

除了那些肿块直径 <1 cm、低分化、淋巴结阴性或预期寿命较短的患者以外,绝大多数 >80 岁患者的内分泌治疗都应考虑芳香抑制剂或他莫昔芬 2~3 年后续贯芳香化酶抑制剂。虽然老年患者通常对他莫昔芬和芳香化酶抑制剂的耐受性良好,但是内分泌治疗依从性仍是一个问题。一项比较了 60~79 岁(358 例)和 80 岁以上的女性(79 例)使用内分泌治疗情况的研究表明,80 岁以上的人群更可能拒绝内分泌治疗(13% 比 4.5%, $P=0.01$),特别是如果他们是由非肿瘤科医师治疗时(54.4% 比 23.9%, $P<0.001$)。此外,80 岁以上的患者更不可能完成 5 年的治疗计划(39.6% 比 71.3%, $P<0.001$)。这个研究强调了肿瘤专家需要详细解

释治疗目标和药物的不良作用以及在接下来的随访中确保患者的依从性。

HR 阴性的老年乳腺癌是化疗获益群体,因为这类肿瘤的复发大多数发生在诊断后的 5 年内。虽然接下来是推荐一些常规的治疗方案,但是个体化的决策要考虑到患者的意愿。对于 80 岁以上且至少有 5 年的预期寿命的患者,类似于在 PREDICT 模型上全年龄组 10 年期的建议,对于 5 年绝对生存获益 $<3\%$ 的患者,作者不推荐辅助化疗,而绝对生存获益为 3%~5% 的患者考虑化疗,对于绝对生存获益 $>5\%$ 的患者推荐化疗。对于患者的化疗,优先考虑非蒽环类的二代方案,除非第三代方案(那些包含蒽环类及紫杉类)与第二代方案相比提高 5 年绝对生存 $>3\%$ 。对于 HER-2 阳性肿瘤患者,应在化疗和曲妥珠单抗克隆抗体治疗前考虑类似的绝对生存获益。患者接受化疗主要考虑因素是不良反应,预测 3 级及以上不良反应的模型可以帮助决定是否化疗。潜在不良反应的仔细评估是治疗决策的关键,例如评估神经病变(紫杉醇)、射血分数降低及充血性心力衰竭(蒽环类、曲妥珠单抗克隆抗体)、骨髓抑制和急性白血病(蒽环类)。心功能检查应在蒽环类药物和/或曲妥珠单抗克隆抗体治疗前以及曲妥珠单抗克隆抗体治疗期间进行。此外,也应考虑因化疗不良反应而二次住院治疗的情况。在一项研究中,65 岁以上患者因化疗不良反应需要住院治疗的比例分别为多西他赛/环磷酰胺方案 13%,多西他赛/多柔比星/环磷酰胺方案 24%,蒽环类/紫杉醇方案 20%,80 岁以上的老年人住院率可能更高。这些住院数据需要引起重视,因为老年患者的住院率与功能下降和生存期短相关。

6. 转移癌

转移性乳腺癌仍然是无法治愈的,20% 的转移患者生存期约为 5 年,治疗的目标是控制癌症转移的速度,并尽可能保持最好的功能和生活质量。老年患者即使存在转移,也有大部分患者死于非乳腺癌。一项转移性乳腺癌女性的研究发现,21% 的患者在 5 年内死亡,约 30% 的患者更长随访死于非乳腺癌的合并症。除了全身治疗,姑息治疗(如有症状骨转移和脑转移患者的放射治疗)由于不良反应低应予以考虑。

大约 80% 的 80 岁以上的转移性乳腺癌患者是 HR 阳性且 HER-2 阴性肿瘤,主要的治疗方法是内分泌治疗。对于 80 岁以上没有接受辅助内分泌治疗或内分泌治疗结束后超

表 1 ≥80 岁患者的肿瘤分子表型和全身性治疗建议

肿瘤分子表型	比例	肿瘤生物学特性和自然病程	内分泌治疗、化疗、抗 HER-2 治疗建议
HR 阳性,HER-2 阴性,大部分是 luminal A 或 B 型	75%~85%	生长慢,大部分复发转移在诊断 5 年后	大部分需芳香化酶抑制剂或他莫昔芬治疗;一些肿瘤较小(≤ 1 cm)、低分化可行内分泌治疗;估计化疗生存获益 $\geq 5\%$ 和非乳腺癌预期寿命 >5 年可考虑化疗 ^a
三阴性	10%~15%	大部分复发在诊断第一个 5 年内	化疗 5 年生存获益 $\geq 3\%$ 和非乳腺癌预期寿命 >5 年可考虑化疗
HER-2 过表达型	10%~15%	大部分复发在诊断第一个 5 年内,HR 阳性乳腺癌患者自然病程较好,复发晚于 HR 阴性患者	HR 阳性可内分泌治疗,5 年生存获益 $\geq 3\%$ 和非乳腺癌预期寿命 >5 年可考虑化疗和抗 HER-2 治疗

注:^a 基于在线评估辅助化疗或抗 HER-2 治疗的价值;HR 为激素受体

过 1 年发现了转移性乳腺癌,作者建议使用芳香化酶抑制剂,而不是他莫昔芬,因为老年患者易于接受芳香化酶抑制剂的不良反应(没有他莫昔芬导致的子宫内膜癌和血栓栓塞风险)。近期研究数据提示添加帕博西尼(一种细胞周期蛋白激酶依赖性抑制剂口服药)作为一线治疗转移性乳腺癌较单用内分泌治疗明显提高无进展生存期,而作为二线方案,内分泌治疗联合帕博西尼和依维莫司治疗效果的数据有限。这些转移性乳腺癌老年患者的治疗应选择内分泌治疗,并应持续用药直到明确患者对内分泌治疗耐药为止。

对于内分泌治疗耐药和三阴性转移性乳腺癌患者,特别是有症状的转移患者应考虑化疗。一些研究表明 80~89 岁患者可受益于姑息性化疗,年龄 ≥ 80 岁各种癌症患者接受化疗与高住院率(32%)、输血(18%)、剂量减少、化疗延迟和不化疗(68%)相关。像年轻患者一样,建议转移性老年乳腺癌患者序贯单药化疗。化疗首选序贯单药化疗,口服药卡培他滨相对安全和有效,从小剂量开始逐渐加量,并用肌酐清除率计算剂量。紫杉醇周疗可作为一线用药,效果好,但较 3 周方案有 15% 的严重不良反应。纳米白蛋白结合型紫杉醇、艾瑞布林(eribulin)、多柔比星脂质体、吉西他滨和其

他药物也已经应用于老年患者中。HER-2 阳性肿瘤也可考虑使用曲妥珠单抗克隆抗体,如果转移性乳腺癌老年患者的预期寿命合适,紫杉醇加曲妥珠单抗克隆抗体及帕妥珠单抗克隆抗体方案也可以考虑。另一种新药 ado-trastuzumab emtansine(曲妥珠单抗克隆抗体和小分子微管抑制剂 DM1 偶联而成的新药)因不良反应较小可以用于这些老年患者的单药治疗,但数据有限。

7. 支持和姑息治疗

姑息治疗可提高癌症患者的生活和生存质量,一个理想的治疗团队应包括患者的初级保健医师、社会工作者、姑息治疗专家和肿瘤学专家。

四、总结

80 岁以上乳腺癌患者的治疗应该结合预期寿命、治疗可能的获益、患者的治疗目标、治疗潜在的不良反应以及对功能和生活质量的影响来综合考虑治疗方案。

(王永南 摘译 王颀 审校)

(收稿日期:2016-03-20)

(本文编辑:宗贝歌)

王永南. 高龄乳腺癌患者的临床治疗策略[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2016,10(2):121-123.